



C (41) Patenttihallitus
Patent- och registerstyrelsen
(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 215/22, 265/34

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	854829
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	05.12.85
(24) Alkuperäisyys - Löpdag	05.12.85
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	07.06.86
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.04.91
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
06.12.84 US 679146 P	06.12.84 US 679150 P

(71) Hakija - Sökande

1. Pfizer Inc., Delaware, US; 235 East 42nd Street, New York, N.Y., USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Gilligan, Paul Joseph, 699 Orange Street, New Haven, Conn., USA, (US)
2. McGuirk, Paul R., 22 Lincoln Drive, Gales Ferry, Conn., USA, (US)
3. Witty, Michael John, 13 Kingston Close, River, Dover, Kent, United Kingdom, (GB)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä substituoitujen dihydrokinoliinikarboksyylihappojen valmistamiseksi
Förfarande för framställning av dihydrokinolinkarboxylsyror

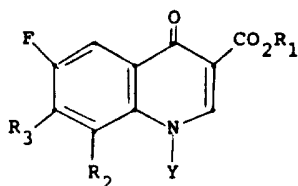
(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

US A 4443447 (A 61K 31/47), US A 4398029 (C 07D 401/04), US A 3960868 (C 07D 215/56),
US A 3907808 (C 07d 33/48), US A 3472859 (C 07d 33/48)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

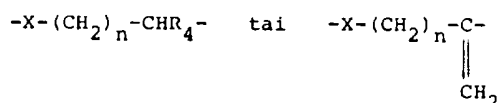
Keksintö koskee 1-substituoitu-6-fluori-7-aryyli-(8-fluori)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksyylihappoja ja niiden estereitä ja suoloja, joilla on antibakteriaaalinen vaikutus.

Näitä yhdisteitä, joilla on kaava (I)



I

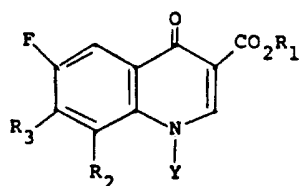
jossa R_1 on vety, alkyyli tai bentsyyli; Y on alkyyli, halogeeni-alkyyli, syklopropyyli, hydroksietyyli, vinyyli, allyyli, fenyyli, 4-hydroksifenyyli tai 4-fluorifenyyli; R_2 on vety tai fluori; R_3 ja Y voivat yhdessä muodostaa ryhmän



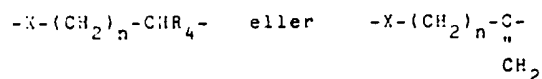
joissa X on CH_2 , O, S, NH tai NCH_3 ; n on 0, 1 tai 2, ja R_4 on vety, alkyyli, halogeenialkyyli, hydroksietyyli, hydroksietyyli, aminometyyli tai fenyyli, ja X on liittynyt kinoliinin fenyyliosaaan; ja R_3 on mahdollisesti substituoitu fenyyli, voidaan valmistaa antamalla vastaavan alkyyli-1-substituoitu-6-fluori-7-bromi-(8-fluori)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaatin reagoida aryyli-metallisen yhdisteen kanssa ja hydrolysoimalla muodostunut esteri.

Uppfinningen avser 1-substituerade -6-fluor-7-aryl-(8-fluor)-1,4-dihydrokinol-4-on-3-karbonsyror och deras estrar och salt, vilka har antibakteriell aktivitet. Dessa föreningar, vilka har formeln (I),

83643



vari R_1 är väte, alkyl eller bensyl; Y är alkyl, halogenalkyl, cyklopropyl, hydroxietyl, vinyl, allyl, fenyl, 4-hydroxifenyl eller 4-fluorfenyl; R_2 är väte eller fluor; R_2 och Y tillsammans kan bilda gruppen

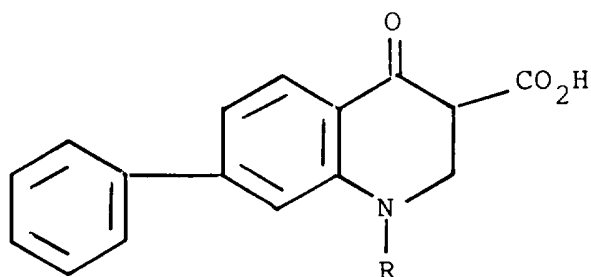


vari X är CH_2 , O, S, NH eller NCH_3 ; n är 0, 1 eller 2, och R_4 är väte, alkyl, halogenalkyl, hydroximetyl, hydroxietyl, aminometyl eller fenyl, och X är bunden vid kinolinets fenylidel; och R_3 är eventuellt substituerad fenyl, kan framställas genom reagerande av motsvarande alkyl-1-substituerat -6-fluor-7-brom-(8-fluor)-1,4-dihydrokinol-4-on-3-karboxylat med en arylmetallisk förening och genom hydrolysering av den bildade estern.

Menetelmä substituoitujen dihydrokinoliinikarboksyylihap-
pojen valmistamiseksi

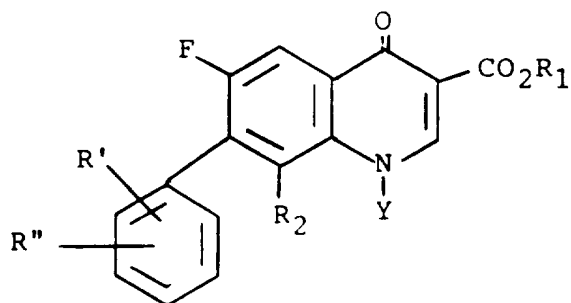
Tämä keksintö kohdistuu 1-substituoitu-6-fluori-7-
fenyylii-(8-fluori)-1,4-dihydro-kinol-4-oni-3-karboksyyli-
happojen ja niiden estereiden valmistukseen. Yhdisteet
ovat antibakteerisesti aktiivisia.

Sen jälkeen, kun nalidiksiinihapot otettiin käyt-
töön vuonna 1963, on tämän yhdisteen analogeista julkais-
tu lukuisa määrä patentteja ja tieteellisiä julkaisuja.
Näitä julkaisuja edustaa US-patentti 3 472 859, myönnetty
14. lokakuuta 1969, ja se pitää sisällään muun muassa seu-
raavan kaavan mukaiset yhdisteet



jossa R on alempi alkyyli. Patentin esimerkissä 7 kuvataan
yhdisteen, jossa R on metyyli, fungistaattista aktiivi-
suutta, mutta mitään tietoja antibakteriaalisesta vaiku-
tuksesta ei ole esitetty.

Keksinnön kohteena on menetelmä kaavan (I) mukais-
ten terapeuttisesti käyttökelpoisten 1-substituoitu-6-
fluori-7-fenyyli-(8-fluori)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-kar-
boksyylihappojen ja niiden estereiden sekä kationisuolojen
valmistamiseksi,



(I)

jossa R_1 on vety tai 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli;

R_2 on vety tai fluori;

Y on 1-3 hiiliatomia sisältävä alkyyli tai halogeenialkyyli, allyyli;

- 5 R' on vety, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyylisulfinyyli, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyylisulfonyyli, hydroksi, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkoksi, 1-3 hiiliatomia sisältävä hydroksialkyyli, amino, 1-3 hiiliatomia sisältävä aminoalkyyli, formamido, 2 tai 3 hiiliatomia sisältävä alkanoyyliamino, aminosulfonyyli, nitro, formyyli tai N-(N',N'-dimetyyliformamidino); ja
- 10 R'' on vety, 3-hydroksi tai 3-kloori.

Edullisia keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat ne, joissa 7-asemaan liittynyt fenyyli on monosubstituoitu

- 15 2-, 3- tai 4-asemassa hydroksilla, hydroksimetyyllillä, metoksilla, aminolla, aminometyyllillä, formamidolla, nitrolilla, aminosulfonyyllillä, metyyliisulfinyyllillä, metyyliisulfonyyllillä, N-(N',N'-dimetyyliformamidinolla) tai formyyllillä. Fenyyli voi lisäksi olla substituoitu 3-asemassa
- 20 hydroksilla tai kloorilla.

Muita edullisia yhdisteitä ovat ne, joissa R_1 on vety ja Y on etyyli.

Erityisiä edullisia keksinnön mukaisia yhdisteitä, joissa R_2 on fluori, ovat

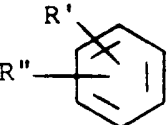
- 25 6,8-difluori-7-fenyyli-1-etyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksyylihappo,
6,8-difluori-7-(4-hydroksifenyyli)-1-etyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksyylihappo,
6,8-difluori-7-(3-kloori-4-hydroksifenyyli)-1-etyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksyylihappo,
- 30 6,8-difluori-7-(3-hydroksifenyyli)-1-etyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksyylihappo,
6,8-difluori-7-(4-aminometyylifenyyli)-1-etyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksyylihappo,
- 35 6,8-difluori-7-(3-aminometyylifenyyli)-1-etyyli-1,4-di-

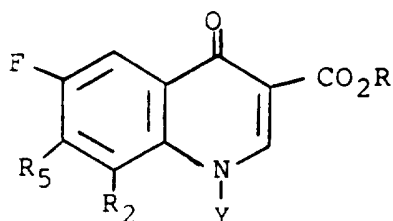
- hydrokinol-4-oni-3-karboksyylihappo,
6,8-difluori-7-(4-hydroksimetyylifenyyli)-1-etyyli-1,4-
dihydrokinol-4-oni-3-karboksyylihappo,
6,8-difluori-7-(3-hydroksimetyylifenyyli)-1-etyyli-1,4-
5 dihydrokinol-4-oni-3-karboksyylihappo,
6,8-difluori-7-(4-metyylisulfonyylifenyyli)-1-etyyli-1,4-
dihydrokinol-4-oni-3-karboksyylihappo,
6,8-difluori-7-(4-metoksifenyyli)-1-etyyli-1,4-dihydro-
kinol-4-oni-3-karboksyylihappo,
10 6,8-difluori-7-(3-metyylisulfonyylifenyyli)-1-etyyli-1,4-
dihydrokinol-4-oni-3-karboksyylihappo,
6,8-difluori-7-(4-hydroksifenyyli)-1-metyyli-1,4-dihydro-
kinol-4-oni-3-karboksyylihappo ja
6,8-difluori-7-(3-hydroksimetyyli-4-hydroksi)-1-etyyli-
15 1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksyylihappo.
- Erityisiä edullisia yhdisteitä, joissa R_2 on vety,
ovat 6-fluori-7-fenyyli-1-etyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-
3-karboksyylihappo,
6-fluori-7-(4-aminofenyyli)-1-etyyli-1,4-dihydrokinol-4-
20 oni-3-karboksyylihappo,
6-fluori-7-(4-nitrofenyyli)-1-etyyli-1,4-dihydrokinol-4-
oni-3-karboksyylihappo,
6-fluori-7-(4-formamidofenyyli)-1-etyyli-1,4-dihydrokinol-
4-oni-3-karboksyylihappo,
25 6-fluori-7-(4-(N',N'-dimetyyliformamidino))-fenyyli)-1-
etyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksyylihappo,
6-fluori-7-(4-formyyllifenyyli)-1-etyyli-1,4-dihydrokinol-
4-oni-3-karboksyylihappo,
6-fluori-7-(4-hydroksimetyylifenyyli)-1-etyyli-1,4-dihyd-
30 rokinol-4-oni-3-karboksyylihappo,
6-fluori-7-(3-hydroksimetyylifenyyli)-1-etyyli-1,4-dihyd-
rokinol-4-oni-3-karboksyylihappo ja
6-fluori-7-(4-aminosulfonyylifenyyli)-1-etyyli-1,4-dihyd-
rokinol-4-oni-3-karboksyylihappo

Termi "halo" tai "halogeeni" käytettynä missä tahansa vaatimuksissa tai selityksessä, tarkoittaa fluoria, klooria, bromia tai jodia.

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä valmistetaan siten, että

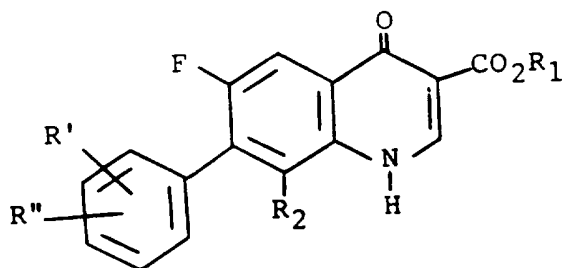
(a) annetaan aryyylimetalliyhdisteen, jossa on

yllä määritelty ryhmä , paitsi että se ei ole alkanoyyliaminolla substituoitu fenyyli, reagoida seuraavan kaavan mukaisen yhdisteen kanssa:



jossa R on alkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia; R_2 ja Y ovat yllä määriteltyjä, ja R_5 on bromi tai jodi, siirtymämetallikatalyytin läsnäollessa, tai

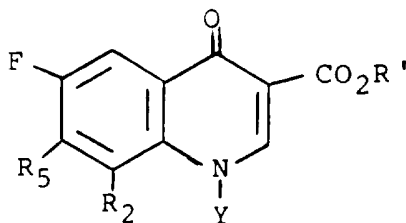
(b) annetaan seuraavan kaavan mukaisen yhdisteen:



jossa R_1 , R_2 , R' ja R'' ovat yllä määriteltyjä, paitsi että R_1 ei ole vety, reagoida kaavan Y-Hal mukaisen yhdisteen kanssa, jossa Y on yllä määritelty ja Hal on halogeeni, ja haluttaessa, kun R' on nitro, nitrataan vastaava yhdiste,

jossa R' on vety; kun R' on amino, pelkistetään vastaava yhdiste, jossa R' on nitro; kun R' on formamido, annetaan vastaavan yhdisteen, jossa R' on amino, reagoita muura-
 5 haishapon tai sen johdannaisen kanssa; kun R' on alkanoyyliamino, annetaan vastaavan yhdisteen, jossa R' on amino, reagoita alkanoyyliryhmän sisältävän reagenssin kanssa; kun R' on aminosulfonyyli, annetaan vastaavan yhdisteen, jossa R' on kloorisulfonyyli, reagoita aminoryhmän tuovan reagenssin kanssa, jolloin kyseinen yhdiste, jossa R' on
 10 kloorisulfonyyli, saadaan antamalla vastaavan yhdisteen, jossa R' on vety, reagoita kloorisulfonihapon kanssa; kun R' on hydroksi, annetaan vastaavan yhdisteen, jossa R' on metoksi, reagoita eetterin lohkaisevan reagenssin kanssa; kun R' on hydroksimetyyli, annetaan vastaavan yhdisteen,
 15 jossa R' on trialkyylisilyylioksimetyyli, jossa kussakin alkyylissä on 1-4 hiiltä, reagoita eetterin lohkaisevan reagenssin kanssa; kun R' on aminometyyli, hydrogenoidaan vastaava yhdiste, jossa R' on atsidometyyli; kun R' on formyyli, hapetetaan vastaava yhdiste, jossa R' on hydrok-
 20 simetyyli; kun R' on alkyylisulfinyyli tai alkyylisulfonyyli, hapetetaan vastaava yhdiste, jossa R' on alkyylimerkapto; ja kun R₁ on vety, hydrolysoidaan vastaava yhdiste, jossa R₁ on alkyyli tai bentsyyli.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa
 25 siirtymämetallikatalyyysillä liittämällä sopiva aryylime-
 tallinen yhdiste, joka sisältää yllä määritellyn R', R"-
 fenyyli-ryhmän, sopivaan kaavan II mukaiseen 7-R₅-kinoliini-
 niesteriin



jossa R₂ ja Y ovat yllä määritellyjä, R' on alkyyli, jossa
 35 on 1-6 hiiliatomia ja R₅ on bromi tai jodi.

Liittämisreaktio suoritetaan reaktion suhteen inertissä liuottimessa eli liuottimessa, joka ei osallistu aryyylimetallisen yhdisteen ja kaavan II mukaisen yhdisteen väliseen liittymisreaktioon. Sopivia reaktion suhteen

- 5 inerttejä liuottimia ovat eetterit, esim. dialkyyllieetterit kuten dietyyllieetteri ja dipropyylieetteri, dimetoksietaani, ja sykliset eetterit kuten tetrahydrofuraani (THF). Haluttaessa voidaan eetterien kanssa käyttää muita liuottimia, esim. parantamaan reaktioaineiden liukoisuutta
- 10 tähän. Esimerkkejä sopivista lisäliuottimista ovat alifaattiset ja aromaattiset hiilivedyt, joissa on 5-10 hiiliatomia, kuten bentseeni ja tolueeni. Muita sopivia lisäliuottimia ovat kompleksiset aineet kuten tetrametyylietyleenidiamiini (TMEDA) ja heksametyylifosfonitriamidi
- 15 (HMPA), jotka ovat tuttuja alaa tunteville.

Aryylimetallisia yhdisteitä, jotka sisältävät r' , r'' -fenyylin, voidaan valmistaa tunnetuilla menetelmillä. Esimerkiksi niitä voidaan valmistaa vastaavista kaavan (r' , r'' -fenyyli)- R_5 mukaisista halideista, suoralla litium-halogeneeni-vaihdolla käyttäen n -butyyli-, sek-

20 butyyli- tai t -butyyllilitiumia, jota seuraa transmetallaatio erilaisilla suoloilla tunnettujen menetelmien mukaisesti, kuten E. Negishin kuvaaman menetelmän mukaisesti, Organometallics in Organic Synthesis, Vol. 1

- 25 s 104. Transmetalloinnissa käytettävät suolat ovat sinkin, kadmiumin, magnesiumin, elohopean, tinan, hopean, kuparin, boorin tai alumiinin suoloja, edullisesti sinkin suoloja. Yleisemmin käytetyt suolat ovat halideja, erityisesti klorideja, bromideja ja jodideja, ja syanideja kuten kuparisyanidi. Kaikkein edullisin suola on sinkkikloridi.
- 30

Yllä kuvattu käsittely butyyllilitium-yhdisteellä suoritetaan tavallisesti lämpötilassa $-78 \dots -50^\circ\text{C}$, sopivassa liuottimessa kuten eettereissä yksin tai sekoitettuna alifaattiseen tai aromaattiseen liuottimeen, jossa on

35 5-10 hiiliatomia. Sopivia eettereitä ovat esimerkiksi di-

alkyylietterit kuten dietyylieetteri, sykliset eetterit kuten THF, ja dimetoksietaani. Sopivia hiilivetyliuottimia ovat esimerkiksi tolueeni ja bentseeni. Käsittely butyyllitiumilla suoritetaan parhaiten THF:ssa -78°C :ssa.

5 Aryylimetallisia yhdisteitä voidaan myös valmistaa vastaavien aryylihalidien suoralla reaktiolla nolla-valenttisessa tilassa olevan metallin kanssa. Nämä metallit ovat alkalimetalleja kuten litium, natrium ja kalium, maa-
10 alkalimetalleja kuten magnesium, ja siirtymämetalleja kuten sinkki. Reaktiolämpötilat vaihtelevat -100°C :sta erittäin aktiivisilla metalleilla 100°C :een. Jälleen tässä prosessissa käytettävät liuottimet ovat eettereitä sellaisenaan tai sekoitettuna hiilivetyihin, joissa on 5-10 hiiliatomia, niin että ainakin yksi ekvivalentti eetteriä
15 on mukana.

Vaihtoehtoisesti arylimetallisia yhdisteitä voidaan valmistaa vety-metalli-vaihdolla vastaavan aryyliyhdisteen ja vahvan emäksen kuten t-butoksidi-butyylilitiumin, TMEDA-butyylilitiumin, tai litium- tai kaliumheksametylidisilitsaanin välillä.
20

Aryylimetallisia yhdisteitä ei yleensä eristetä ennen reaktiota kaavan (II) mukaisen kytkentäaineen kanssa.

Aryylimetallisen yhdisteen liittäminen kaavan II mukaiseen 7-halokinoliiniesteriin suoritetaan siirtymämetallikatalyytin läsnäollessa ja sitä on yleensä määränä 0,5-10 mooli-%. Siirtymämetallikatalyytti voi olla hapetus-
25 tilassa 0 tai II ja se sisältää siirtymämetallia, eli metallia alkuainetaulukon ryhmistä Ib-VIIIb ja VIII, Lange's Handbook of Chemistry, 11. painos. Sopivia metalleja ovat
30 esimerkiksi platina, koboltti, rauta, zirkonium, molybdeeni, rutenium, mangaani ja rodium, edullisia metalleja ovat palladium, platina ja nikkeli.

Siirtymämetalli yhdistetään ligandiin katalyytin muodostamiseksi. Sopivia tunnettuja ligandeja ovat fosforia sisältävät ligandit kuten PPh_3 , $\text{P}(\text{CH}_3)_3$, $\text{P}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$,
35

$P(O\text{-tolyyli})_3$, $P(O\text{-ksylyyli})_3$, $Ph_2P(CH_2)_n$, PPh_2 , jossa n on kokonaisluku 1-4, ja $(CH_3)_2P(CH_2)_2P(CH_3)_2$; tai $Ph_2CH\text{-}CHPh_2$, asetonyyliasetonaatti, 2,2'-bipyridyylipyridiini ja muut, joita on kuvannut Tamao et al., Bull. Chem. Soc. Japan, 49(7), 1959 (1976). Muita siirtymämetallikatalyyttejä ovat kuvanneet A. Sekiya et al., J. Organometal. Chem., 118, 349-354 (1976) ja E. Negishi, Acc. Chem. Res., 15, 340-348 (1982) ja näissä kuvatuissa viitteissä. Ph on fenyyli.

Edullisia siirtymämetallikatalyyttejä ovat $(PPh_3)_2NiHal_2$, $(PPh_3)_4Ni$, $(PPh_3)_2PdHal_2$ ja $(PPh_3)_4Pd$, joissa Hal on kloori, bromi tai jodi ja Ph on fenyyli. Edullisin katalyytti on tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium.

Reaktiolämpötila kytkentäprosessissa vaihtelee yleensä huoneen lämpötilasta 50 °C:seen.

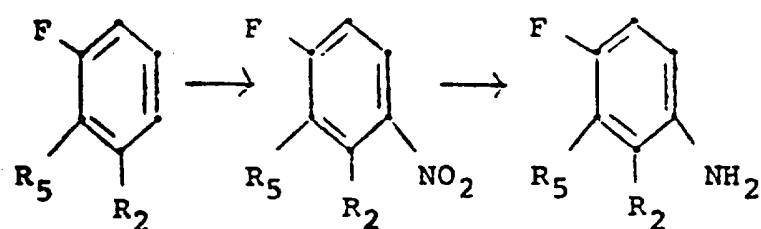
Menetelmät kaavan II mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi ovat analogisia tunnetussa tekniikassa kuvattujen kanssa. Näiden kahden menetelmän kokonaisreaktiot, jotka ovat analogisia tunnetun tekniikan vastaavien kanssa, on esitetty reaktiokaavioissa A ja B jäljempänä.

Kaaviossa A kaavan IV mukaisen aniliinin, jossa R_2 ja R_3 ovat yllä määriteltystä, annetaan reagoida kaavan V mukaisen dialkyylialkoksimetyleenimalonaatin, jossa R' on alkyyli-ryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia, tai bentsyyli, kanssa. Reaktio suoritetaan tavallisesti ilman liuotinta noin 100-200 °C:ssa, edullisesti 150-175 °C:ssa, noin 0,5-24 tunnissa, tavallisesti 0,5-2 tunnissa. Saadut kaavan VI mukaiset välituotteet kiteytetään hiilivety- tai eetteriliuottimesta, kuten esimerkiksi kevytpetrolista tai dietyylieetteristä, ja syklisoidaan kuumentamalla noin 150-250 °C:ssa korkealla kiehuva liuottimessa kuten diklooribentseenissä, tetraliinissa, difenyylieetterissä tai dietyleeniglykolidimetyylieetterissä, edullisesti Dowtherm A:ssa, joka on kaupallisesti saatavissa oleva korkealla

kiehuva liuotinseos, joka koostuu difenyylietteristä ja dibentsofuraanista. Reaktioaika vaihtelee välillä noin 0,5-12 tuntia.

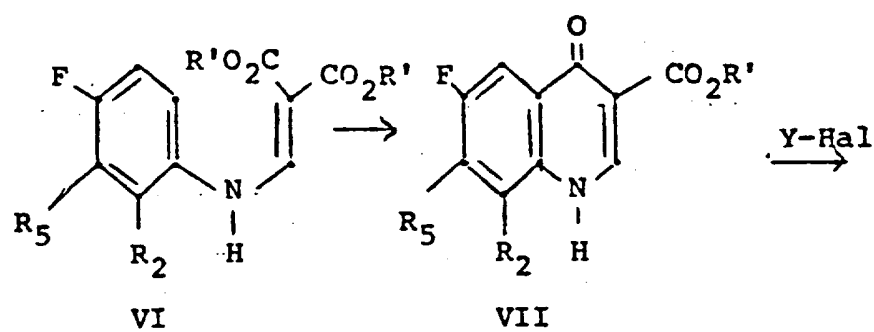
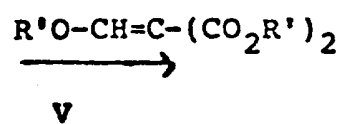
5 Yllä saadut kaavan VII mukaiset välituotteet N-substituoidaan halidilla Y-Hal, jossa Y on määritelty yllä ja Hal on halogeeni. Esimerkkeinä sopivista halideista ovat etyylijodidi, 2-fluori-1-jodietaani, allyylibromidi ja 2-bromietanoli. Reaktiossa 2-bromietanolin kanssa saatu liittymätuote voidaan muuttaa kaavan I mukaiseksi yhdis-
10 teeksi, jossa Y on vinyyli, hydroksyyliaktivoinnilla esim. tionyylikloridilla, jonka jälkeen suoritetaan eliminaatio sopivalla emäksellä kuten trietyyliamiinilla, diatsabisykloundekeenillä tai diatsabisyklononaanilla. Yleensä substituointi suoritetaan DMF:ssa epäorgaanisen emäksen kuten
15 kaliumkarbonaatin kanssa lämpötilassa, joka vaihtelee huoneen lämpötilasta 110 °C:seen. Tämä reaktio toimii samalla tavalla kun R_5 kaavassa VII korvataan r' , r'' -feenylillä, joka on määritelty yllä, jolloin saadaan kaavan I mukaisia yhdisteitä, edellyttäen että R' yhdisteissä (VII) on R_1 ,
20 joka on määritelty yllä, paitsi milloin R_1 on vety, tarvitaan vielä hydrolyysivaihe.

Kaavan IV mukaisia mono- tai di-fluorianiliineja, joita myös käytetään kaavion B reaktiossa myöhemmin, voidaan valmistaa tavanomaisella nitraus- ja pelkistysmenetelmillä vastaavista fluoribentseeneistä, jotka ovat kaupallisesti saatavissa.
25

Kaavio A

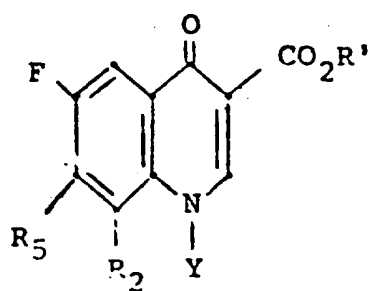
III

IV



VI

VII



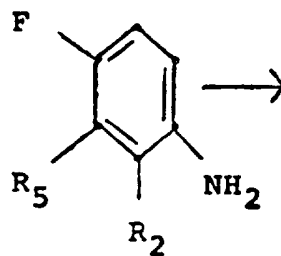
II

Kaaviossa B kaavan X mukaisen aniliini, jossa R_2 , R_3 ja Y ovat yllä määriteltäjiä, annetaan reagoida kaavan V mukaisen dialkyylialkoksimetyleenimalonaatin, jossa kukin R' on alkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia, tai bentsyyli, kanssa. Reaktio-olosuhteet ovat samat kuin yllä on kuvattu muutettaessa yhdisteitä IV yhdisteiksi V kaaviossa A.

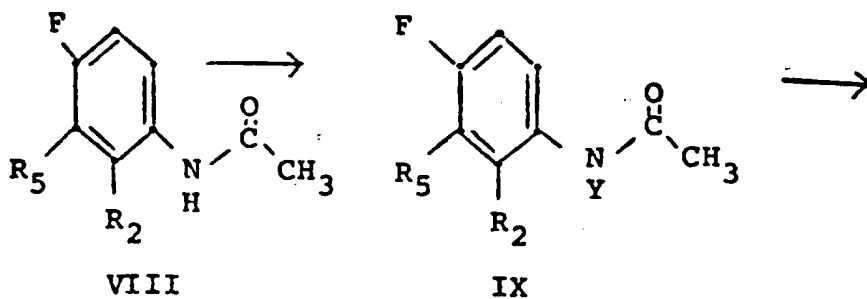
Yllä muodostuneen kaavan XI mukaisen yhdisteen syklistointi suoritetaan kuumentamalla happamassa väliaineessa kuten polyfosforihapossa noin 100-250 °C:ssa noin 0,5-24 tuntia, edullisesti 100-150 °C:ssa 0,5-2 tuntia. Tämän menetelmän on kuvannut Albrecht, R., Prog. Drug Res., Vol. 21, 35-49 (1977). Saatu kaavan II mukainen esteri tavallisesti puhdistetaan uudelleenkiteyttämällä tai kromatografioimalla.

Kaavan X mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa kaavan IV mukaisista yhdisteistä tavanomaisilla menetelmillä. Esimerkiksi kaaviossa B kaavan IV mukaisen aniliinin voidaan antaa reagoida asetanhydridin kanssa etanolissa noin 25-100 °C:ssa. Muodostuneen kaavan VIII mukaisen yhdisteen annetaan reagoida sopivan emäksen kanssa, esimerkiksi natriumhydridin kanssa, ja sitten N-substituoidaan sopivalla halidilla, tosylaatilla tai mesylaattilla, jotka sisältävät ryhmän Y. Muodostuneessa kaavan IX mukaisessa yhdisteessä oleva asetyyli-ryhmä poistetaan refluksoimalla vesipitoisessa väliaineessa, kuten esimerkiksi 6N kloorivetyhapossa, kaavan X mukaisen yhdisteen valmistamiseksi.

Vaihtoehtoisesti kaavan X mukaisia N-substituoituja aniliineja voidaan valmistaa pelkistäväällä aminoinnilla antamalla sopivan aldehydin reagoida sopivan pelkistävän aineen, kuten diboraanin, palladium-hiilen ja vedyn, natriumboorihydridin tai natriumsyanoboorihydridin, kanssa.

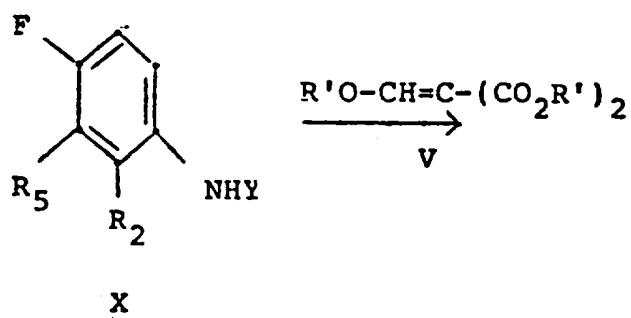
Kaava B

IV

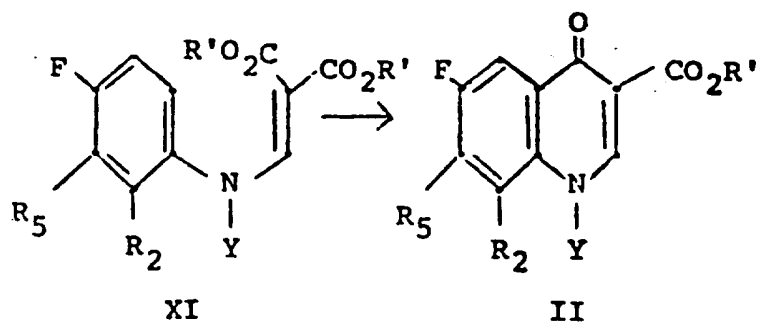


VIII

IX



X



XI

II

tai asyloimalla kyseinen kaavan IV mukainen aniliini antamalla sen reagoida sopivan anhydridin tai happokloridin kanssa ja pelkistämällä suoraan kaavan X mukaisiksi aniliineiksi diboraanilla THF:ssa.

5 Kaavan IV mukaisten yhdisteiden aikaisempi N-substituointi kaaviossa B, mieluummin kuin myöhäisempi kaavan VII mukaisten yhdisteiden kaaviossa A, on erityisen käyttökelpoinen, kun Y on polyfluorialkyyli, koska substituointi polyfluorialkyylihalideilla ei ole reittinä käyttökelpoinen.

10 Kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R' on alkyyli-sulfinyyli tai alkyyli-sulfonyyli, voidaan valmistaa tavanomaisella hapetuksella vastaavista fenyyli-merkaptotalkyyli-yhdisteistä. Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R' on
15 hydroksi, voidaan valmistaa antamalla vastaavan yhdisteen, jossa R' on metoksi, reagoida eetterin lohkaisevan reagenssin, kuten booritribromidin tai trimetyylisilyylijodin kanssa.

20 Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R' hydroksimetyyli, valmistetaan mukavasti antamalla vastaavan yhdisteen, jossa R' on trialkyylisilyylioksimetyylifenyyli, jossa kussakin alkyyliässä on 1-4 hiiliatomia, reagoida eetterin lohkaisevan reagenssin kanssa kuten yllä on kuvattu. Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R' on nitro,
25 voidaan valmistaa tavanomaisella nitrauksella kaavan (I) mukaisista yhdisteistä, joissa R' on vety. Pelkistämällä tällaisia nitroyhdisteitä, saadaan yhdisteitä, joissa R' on amino. Alkyloimalla näitä aminoyhdisteitä tavomaisilla alkylointiaineilla kuten alkyylihalogenideilla saadaan
30 kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R' on alkyyli-amino.

 Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R' on N,N-dimetyyli-formamido, voidaan valmistaa antamalla yhdisteiden, joissa R' on amino, reagoida muurahaishapon tai muurahaishappojohdannaisen, kuten etyyli-formaatin kanssa.

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R' on alkanoyyliamino, voidaan valmistaa antamalla vastaavien yhdisteiden, joissa R' on amino, reagoida alkanoyyliryhmän sisältämän reagenssin, kuten happokloridin tai -anhydridin, esim. asetanhydridin, kanssa.

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R' on formamidino, voidaan valmistaa antamalla kaavan (I) mukaisten yhdisteiden, joissa R' on amino, reagoida dimetyyliformamidin dimetyyliasetaalin kanssa tolueenissa.

Aminosulfonyylisubstituoituja fenyyliyhdisteitä voidaan valmistaa antamalla kaavan (I) mukaisten yhdisteiden, joissa R' on kloorisulfonylifenyyli, reagoida aminoryhmän tuovan reagenssin kuten ammoniakkin tai amiinin kanssa. Kloorisulfonyliryhmä tuodaan antamalla yhdisteiden, joissa R' on fenyyli, reagoida kloorisulfonihapon kanssa.

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R' on formyylili, voidaan valmistaa hapettamalla vastaavaa yhdistettä, jossa R' on hydroksimetyyli, esim. hapettamalla oksalyylikloridilla DMSO:ssa ja trietyyliamiinissa.

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R₁ on vety, voidaan valmistaa happo- tai emäshydrolyysillä vastaavista estereistä, joissa R₁ on alkyyli.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on antibakteriaalisia ominaisuuksia erityisesti, kun ne ovat happo-, kationisuola- tai happoadditiosuolamuodossa.

Kaavan I mukaisista yhdisteistä voidaan valmistaa farmaseuttisesti hyväksyttäviä kationisuoloja tavanomaisilla tavoilla. Esimerkiksi suoloja voidaan valmistaa käsittelemällä kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R₁ on vety, halutun farmaseuttisesti hyväksyttävän kationin vesipitoisella liuoksella ja haihduttamalla saatu liuos kuiviin, edullisesti alennetussa paineessa. Sopivia farmaseuttisesti hyväksyttäviä kationisuoloja tähän tarkoitukseen ovat alkalimetallisuolat kuten kalium-, natrium- ja

litiumsuolat, maa-alkalimetallisuolat kuten kalsium- ja magnesiumsuolat ja ammonium- ja orgaaniset amiinisuolat kuten koliini- ja dietanoliamiinisuolat.

5 Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan antaa sellai-
senaan, mutta yleensä niitä annetaan yhdessä farmaseutti-
sen kantajan kanssa, joka on valittu huomioon ottaen an-
nostelutapa ja tavanomainen farmaseuttinen käytäntö. Esi-
merkiksi niitä voidaan antaa suun kautta tabletteina, jot-
10 ka sisältävät täyteainetta kuten tärkkelystä tai laktoo-
sia, tai kapsелеina joko sellaisenaan tai yhdessä täyteai-
neiden kanssa, tai eliksiireinä tai suspensioina, jotka
sisältävät maku- tai väriaineita. Eläinten ollessa kysees-
sä ne on edullisesti sekoitettu eläimen ruokaan tai juoma-
veteen konsentraationa 10-1000 ppm, edullisesti 10-300
15 ppm. Niitä voidaan injektoida parenteraalisesti, esimer-
kiksi lihaksensisäisesti, suonensisäisesti tai ihonalai-
sesti. Parenteraalista annostelua varten ne ovat edul-
lisesti steriilien vesiliuosten muodossa, jotka voivat
sisältää muita aineita, esimerkiksi riittävästi suolaa tai
20 glukoosia tekemään liuos isotoniseksi. Yleensä kaavan (I)
mukainen yhdiste liuotetaan farmaseuttisesti hyväksyttä-
vään nesteeseen kuten veteen, joka voi sisältää puskurei-
ta, säilöntäaineita, aineita, jotka tekevät liuoksen iso-
toniseksi, esim. isotoniseen suolaliuokseen tai muihin
25 materiaaleihin, jotka ovat alalla tunnettuja. Näin valmis-
tettua liuosta voidaan käyttää suoraan injektointiin tai
voidaan lisätä esimerkiksi I.V.-liuokseen infuusiolla ta-
pahtuvaa hidasta annostelua varten.

30 Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan antaa ih-
misille hoidettaessa bakteerisairauksia joko oraalisesti
tai parenteraalisesti, ja niitä voidaan antaa oraalisesti

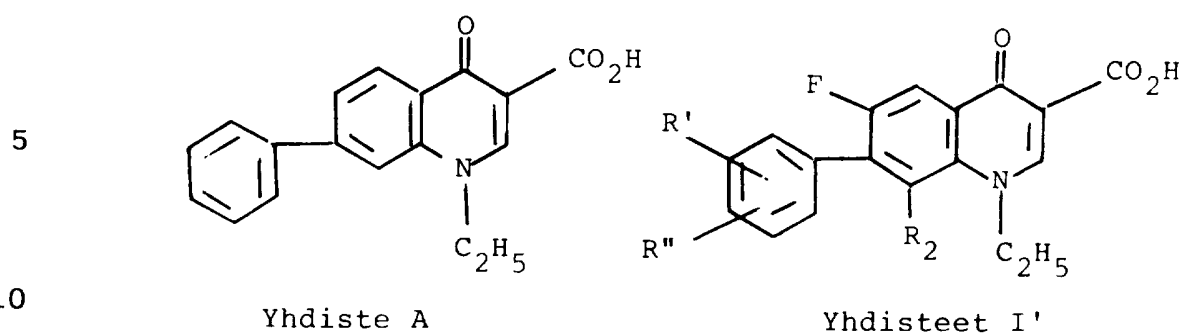
annoksina noin 0,1-500 mg/kg/päivä, edullisesti 0,5-200 mg/kg/päivä, ja parenteraalisesti annoksina noin 50-500 mg/kg/päivä annettuna yhtenä annoksena tai jaettuna kolmeen annokseen. Vaihteluja luonnollisesti tapahtuu riippuen hoidettavan potilaan painosta ja tilasta ja valitusta annostelutavasta, kuten alaa tuntevalle on selvää.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden antibakteriaallinen vaikutus osoitettiin testaamalla Steer'in replikaattoritekniikalla, joka on standardoitu in vitro suoritettava bakteriainen testausmenetelmä, jonka ovat kuvanneet Steers et al., Antibiotics and Chemotherapy, 9, 307 (1959).

Seuraavasta taulukosta A ilmenee keksinnön mukais-
ten yhdisteiden (I') edullisuus läheisintä tekniikan tasoa edustavaan, US-patentista 3 472 859 tunnettuun yhdisteeseen nähden (yhdiste A). Yhdisteiden antibakteriaallinen aktiivisuus määritettiin edellä mainitulla Steerin replikaatiomenetelmällä. Taulukossa A on annettu tutkitun yhdisteen minimiestopitoisuus tiettyä bakteeria vastaan yksikössä µg/ml. Kokeissa käytettiin seuraavien mikro-organismien seuraavia patologisia kantoja:

	<u>Kanta</u>
Eschericia coli (E. coli)	51A540
Salmonella chloraesuis (S. chol).	58B011
Staphylococcus aureus (St. aureus)	01A543
Bacteroides fragilis (B. fragilis)	78C024
Fusobacterium necrophorum (F. necro.)	84C004

Taulukko A



15	R ₂	R'	R''	Fagulatiivinen anaerobi			Obligatorinen anaerobi	
				E.	S.	St.	B.	F.
				coli	choler.	aureus	fragilis	necro.
	Yhdiste A (US 3 472 859)			6,25	6,25	1,56	25	25

Keksinnön mukaiset yhdisteet (I')

20	H	H	H	0,2	0,2	<0,05	>25	>25
	H	4-NH ₂	H	0,1	0,2	0,025	1,56	1,56
	H	4-NO ₂	H	0,78	0,78	<0,05	3,12	1,56
	H	4-NHCHO	H	0,39	0,39	0,1	0,78	0,78
	H	4-NHCOCH ₃	H	0,78	0,78	0,1	3,12	3,12
25	H	4-N=CHNMe ₂	H	0,78	0,78	0,2	3,12	3,12
	H	4-SO ₂ NH ₂	H	0,78	0,78	0,2	0,78	0,78
	H	4-CHO	H	3,12	0,78	0,1	0,39	3,12
	H	4-CH ₂ OH	H	0,39	0,20	<0,05	0,2	0,39
	H	3-CH ₂ OH	H	0,78	1,56	0,2	6,25	6,25
30	F	H	H	12,5	25	0,39	>25	>25
	F	4-OH	H	0,2	0,2	0,1	<0,012	0,39
	F	4-OMe	H	1,56	1,56	0,05	>25	>25
	F	3-OH	H	0,2	0,2	<0,05	1,56	6,25
35	F	4-OH	3-Cl	0,39	0,78	<0,05	1,56	1,56
	F	4-CH ₂ OH	H	0,2	0,39	0,05	0,2	0,39
	F	3-CH ₂ OH	H	1,56	0,78	0,1	1,56	1,56
	F	4-CH ₂ NH ₂	H	0,1	0,1	0,2	0,39	0,2
	F	3-CH ₂ NH ₂	H	0,2	0,2	0,2	1,56	0,39
40	F	SOMe	H	1,56	1,56	0,1	0,78	1,56
	F	SO ₂ Me	H	0,78	1,56	0,1	3,12	1,56
	F	3-CH ₂ OH	4-OH	0,39	0,39	<0,012	0,39	0,39

Esimerkki 1

3-bromi-2,4-difluorinitrobentseeni

- A. Seos, joka sisälsi 10 ml konsentroitua HNO_3 ja 10 ml konsentroitua H_2SO_4 , lisättiin tipoittain samalla
5 jäähdyttään sekoitettuun liuokseen, joka sisälsi 30 g 2,6-difluoribromibentseeniä 50 ml:ssa väkevää rikkihappoa. Lisäysnopeus säädettiin niin, että seoksen lämpötila ei noussut yli 55°C :een. Lisäyksen jälkeen reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 tuntia. Sitten se kaadettiin jäihin ja saatu kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla, sitten kaadettiin jäihin ja saatu
10 kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin, jolloin saatiin vaaleankaltaista kiinteää ainetta, sp. $50-51,5^\circ\text{C}$, saanto 84 % (31,2 g).
15 Analyysi yhdisteelle $\text{C}_6\text{H}_2\text{BrF}_2\text{NO}_2$:
Laskettu: C 30,28, H 0,85, Br 33,57, F 15,96, N 5,89 %
Saatu: C 30,34, H 0,98, Br 33,81, F 16,04, N 5,81 %

3-amino-2,6-difluoribromibentseeni

- B. Seos, joka sisälsi 31,2 g 3-bromi-2,4-difluorinitrobentseeniä, 150 ml väkevää HCl ja 150 g stannokloridin dihydraattia, laitettiin esikuumennetulle öljyhautteelle 60°C :een. Pieni määrä dietyylieetteriä lisättiin liuoksen muodostamiseksi, seosta kuumennettiin 60°C :ssa 30 minuuttia, jonka jälkeen se jäähdytettiin ja kaadettiin
25 1500 ml:aan jää/vettä. Sitten liuos tehtiin emäkseksi pH:hon 13 käyttämällä 30 % natriumhydroksidin vesiliuosta samalla pitäen lämpötila alle 25°C :een ulkopuolisella jäähdytyksellä. Seosta uutettiin kolme kertaa kloroformilla ja yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin
30 vedellä. Orgaaninen kerros kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin valkoista kiinteää ainetta, sp $77-78^\circ\text{C}$, saanto 90,5 % (24,7 g).

Etyyli-7-bromi-6,8-difluori-4-hydroksikinoliini-3-karboksylaatti

- 35 C. Seosta, joka sisälsi 26 g 3-amino-2,6-difluori-

bromibentseeniä ja 27 g dietyylietoksimetyleenimalonaattia, kuumennettiin samalla sekoittaen 150 °C:ssa tunnin ajan. Jäähdytyksen jälkeen lisättiin 100 ml Dowtherm "A" (kaupallisesti saatava korkealla kiehuva inertti liuotinsuos, joka koostuu difenyylietteristä ja dibentsofuraa-
5 nista), ja seosta kuumennettiin typpi-ilmakehässä 260 °C:ssa 1,5 tuntia. Seos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja 200 ml heksaania lisättiin. Saatu saostuma otettiin talteen suodattamalla, pestiin heksaanilla ja
10 kuivattiin, jolloin saatiin kermanväristä kiinteää ainetta, sp 285 °C, saanto 78 % (32,32 g).

Etyyli-7-bromi-6,8-difluori-1-etyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaatti

D. Seosta, joka sisälsi 32 g etyyli-7-bromi-6,8-difluori-4-hydroksikinoliini-3-karboksylaattia, 45,1 g
15 jodietaania ja 50 g vedetöntä kaliumkarbonaattia 450 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia, kuumennettiin 90 °C:ssa samalla sekoittaen 2 tuntia. Sitten seos jäähdytettiin, kaadettiin veteen ja saatu saostuma otettiin talteen suodattamalla ja kuivattiin. Tämä epäpuhdas tuote puhdistettiin eluoimalla silikageelipylväässä etyyliasetaatti/hek-
20 saanilla (60:40), jolloin eristettäessä saatiin valkoisia kiteitä, sp 153-155 °C, saanto 86 % (29,84 g).

Analyysi yhdisteelle $C_{14}H_{12}BrF_2NO_3$:

25 Laskettu: C 46,66, H 3,33, N 3,88 %

Saatu: C 46,38, H 3,37, N 3,87 %

Etyyli-6,8-difluori-1-etyyli-7-fenyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaatti (R_1 = etyyli, R_2 = F, R' = fenyyli, Y = etyyli)

30 E. Fenyyllilitiumin 2,7 M liuosta (1 ml) 60/30 sykloheksaani/dietyylietterissä laimennettiin 10 ml:lla kuivaa tetrahydrofuraania. Seosta sekoitettiin typpi-ilmakehässä huoneen lämpötilassa, ja siihen lisättiin
liuos, joka koostui 409 mg:sta vedetöntä sinkkikloridia 10
35 ml:ssa tetrahydrofuraania. 20 minuutin kuluttua lisättiin

liuos, joka sisälsi 360 mg etyyli-7-bromi-6,8-difluori-1-
etyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaattia 10 ml:ssa
tetrahydrofuraania, ja 124 mg palladium-tetrakis(trifenyy-
livosfiinia). Saatua seosta kuumennettiin 40-45 °C:ssa 18
5 tuntia. Sitten seos jäähdytettiin ja kaadettiin 20 ml:aan
vettä. Seosta sekoitettiin 20 minuuttia, jonka jälkeen
sitä uutettiin kolme kertaa kloroformilla. Orgaaniset uut-
teet yhdistettiin, pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdu-
tettiin, jolloin saatiin epäpuhdasta tuotetta. Tämä aine
10 puhdistettiin eluoimalla silikageelipylväässä etyyliase-
taatilla, jolloin eristettäessä saatiin puhdasta tuotetta
kiinteänä aineena (251 mg, 70 % saanto).

NMR (CDCl₃, 60 MHz): 8,4 (s, 1H), 8,1 (dd, 1H, J=9Hz ja
2Hz), 8,5 (s, 5H), 4,4 (m, 4H), 1,5 (t, 3H, J = 6,5Hz),
15 1,4 (t, 3H, 6,5 Hz).

MS: Laskettu C₂₀H₁₅F₂NO₃:lle 357,1178; Saatu: 357,1164.

6,8-difluori-1-etyyli-7-fenyyli-1,4-dihydrokinol-4-
oni-3-karboksyylihappo (R₁ = H, R₂ = F, R' =
vety, Y = etyyli)

20 F. Etyyli-6,8-difluori-1-etyyli-7-fenyyli-1,4-di-
hydrokinol-4-oni-3-karboksylaatti (186 mg) liuotettiin
10 ml:aan 1:4 kloorivetyhappo/etikkahappoa, ja seosta
kuumennettiin palautusjäähdyttään 3,5 tuntia. Seos jääh-
dytettiin ja saatu saostuma otettiin talteen suodattamal-
25 la, pestiin vedellä ja kuivattiin, jolloin saatiin tuo-
tetta sp >260 °C (114 mg, 66 % saanto).

NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): 8,75 (s, 1H), 7,9 (dd, 1H, J = 9Hz
ja 2 Hz), 7,35 (s, 5H), 4,5 (m, 2H), 1,35 (t, 3H, J = 6,5
Hz).

30 MS: Laskettu C₁₈H₁₃F₂NO:lle: 329,0864. Saatu: 329,0860.

Analyysi yhdisteelle C₁₈H₁₃F₂N₃.2/3H₂O:

Laskettu: C 63,34, H 4,00, N 4,10 %

Saatu: C 63,08, H 4,02, N 4,14 %

Esimerkki 2 (lähtöaine)

Etyyli-6,8-difluori-1-etyyli-7-(4-metyyllitiofenyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaatti (R_1 = etyyli; R_2 = F; R' = 4-metyyllitio; Y = etyyli)

5 12,5 ml t-butyylilitiumin 2M liuosta pentaanissa
lisättiin tipoittain sekoitettuun liuokseen, joka sisälsi
2,53 g 4-bromitioanisolia 35 ml:ssa kuivaa tetrahydrofu-
raania, -78 °C:ssa typpi-ilmakehässä. Kun seosta oli se-
koitettu 1 tunti -78 °C:ssa, siihen lisättiin liuos, joka
10 sisälsi 1,7 g vedetöntä sinkkikloridia 25 ml:ssa tetra-
hydrofuraania, ja seosta sekoitettiin vielä 15 minuuttia
-78 °C:ssa. Saatuun liuokseen lisättiin ensin 620 mg pal-
ladium-tetrakis(trifenyylifosfiinia), sitten hitaasti
liuos, joka sisälsi 1,8 g etyyli-7-bromi-6,8-difluori-1-
15 etyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaattia 10
ml:ssa tetrahydrofuraania. Lisäyksen jälkeen seosta se-
koitettiin vielä 15 minuuttia -78 °C:ssa, jonka jälkeen
sen annettiin lämmetä hitaasti huoneen lämpötilaan. Tästä
24 tunnin kuluttua lisättiin ensin 5 ml 5 % ammoniumklo-
20 ridin vesiliuosta ja sitten 5 ml 1M kloorivetyhappoa.
Seosta sekoitettiin 10 minuuttia, jonka jälkeen se kaa-
dettiin 200 ml:aan vettä ja uutettiin kolmella 50 ml:n
erällä kloroformia. Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin
kerran vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saa-
25 tiin epäpuhdasta tuotetta keltaisena kiinteänä aineena.
Tämä puhdistettiin eluoimalla silikageelipylvässä etyy-
liasetaatilla, jolloin eristettäessä saatiin haluttua
tuotetta (1,7 g, saanto 55 %).

30 NMR ($CDCl_3$, 60 MHz); 8,35 (s, 1H), 8,05 (dd, 1H, J = 9Hz
ja 2Hz), 7,35 (m, 4H), 4,35 (2q, 4H, J = 6,5 Hz), 2,6 (s,
3H), 1,5 (t, 3H, J = 6,5Hz), 1,4 (t, 3H, J = 6,5 Hz).

MS: Laskettu $C_{21}H_{15}F_2NO_3S$:lle: 403,1054; Saatu: 403,1031.

Esimerkki 3

Etyyli-6,8-difluori-1-etyyli-7-(4-metyylisulfinyyllifenyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaatti (R_1 = etyyli; R_2 = F; R' = 4-metyylisulfinyyli; Y = etyyli)

A. Liuos, joka sisälsi 101 mg 85 % m-klooriperbentsoehappoa 3 ml:ssa dikloorimetaania, lisättiin tiipottain sekoitettuun liuokseen, joka sisälsi 201 mg etyyli-6,8-difluori-1-etyyli-7-(4-metyylitiofenyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaattia dikloorimetaanissa, huoneen lämpötilassa. 1,5 tunnin kuluttua reaktioseos pestiin kahdesti 10 ml:lla 5 % natriumbikarbonaatin vesiliuosta, ja orgaaninen kerros kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin epäpuhdasta tuotetta öljynä. Tämä puhdistettiin eluoimalla silikageelin läpi, ensin etyyliasetaatilla, ja sitten käyttäen gradientteluointia etyyliasetaatilla/metanolilla. Tuote oli kovaa lasia (90 mg, saanto 43 %).

NMR ($CDCl_3$, 60 MHz): 8,4 (s, 1H), 8,1 (dd, 1H, J = 9 Hz ja 2 Hz), 7,7 (m, 4H), 4,4 (2q, 4H, J = 6,5 Hz), 2,8 (s, 3H), 1,5 (t, 3H, J = 6,5 Hz), 1,4 (t, 3H, J = 6,5 Hz).

6,8-difluori-1-etyyli-7-(4-metyylisulfinyyllifenyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksyylihappo (R_1 = H; R_2 = F; R' = 4-metyylisulfinyyli; Y = etyyli)

B. 60 Mg (72 % saanto) valmistettiin 90 mg:sta etyyli-6,8-difluori-1-etyyli-7-(4-metyylisulfinyyllifenyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaattista esimerkin 1F menetelmän mukaisesti. Saatiin valkoista kiinteää ainetta, sp 260 °C.

NMR (DMSO d_6 , 250 MHz): 9,07 (s, 1H), 8,1 (dd, 1H, J = 9 Hz ja 2 Hz), 7,87 (m, 4H), 4,65 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 1,5 (t, 3H, J = 6 Hz).

MS: Laskettu $C_{19}H_{15}F_2NO_4S$:lle: 391,0690. Saatu: 391,0621.

Analyysi yhdisteelle $C_{19}H_{15}F_2NO_4S$:

Laskettu: C 58,31, H 3,83, N 3,58 %

Saatu: C 57,89, H 4,15, N 3,36 %

Esimerkki 4

4-fluori-3-fenyylnitrobentseeni

A. 2-fluori-5-nitroaniliinia (30 g) lisättiin ti-
poittain 45 minuutin aikana refluksoituun liuokseen, joka
5 sisälsi 60 ml isoamyylnitriiliä 225 ml:ssa bentseeniä.
Kun seosta oli kuumennettu vielä 30 minuuttia refluksoi-
den, se jäähdytettiin ja liuotin poistettiin tislamalla
vakuumissa. Jäännös trituroitiin monta kertaa kuumalla
petrolieetterillä ja yhdistetyt uutteet haihdutettiin,
10 jolloin saatiin tuotetta punaisena öljynä (19,9 g, saanto
49 %). Tämä aine käytettiin ilman lisäpuhdistusta.
NMR (CDCl₃, 60 MHz): 8,0-8,4 (m, 3H), 7,1-7,6 (m, 5H).

4-fluori-3-fenyylianiliini

B. Seosta, joka sisälsi 18,5 g 4-fluori-3-fenyyli-
15 nitrobentseeniä, 76,7 g stannokloridin dihydraattia ja 150
ml väkevää kloorivetyhappoa, kuumennettiin 60 °C:ssa 2
tuntia samalla sekoittaen. Jäähdytettäessä saatu saostuma
liuotettiin veteen, ja seos tehtiin emäksiseksi natrium-
karbonaatilla. Seosta uutettiin viisi kertaa kloroformil-
20 la, ja yhdistetyt orgaaniset uutteet kuivattiin ja haihdu-
tettiin, jolloin saatiin tuotetta vaaleanruskeana öljynä
(10,9 g, saanto 68 %), joka käytettiin ilman lisäpuhdis-
tusta.

NMR (CDCl₃, 60 MHz) : 7,15 (m, 5H), 7,1-6,1 (m, 3H), 3,3
25 (br, s, 2H).

Dietyyli-4-fluori-3-fenyylianilinometyleenimalo-
naatti

C. Seosta, joka sisälsi 10,9 g 4-fluori-3-fenyyli-
aniliinia ja 12,54 g dietyylietoksimetyleenimalonaattia,
30 kuumennettiin 150 °C:ssa 15 minuuttia. Sitten seos jääh-
dytettiin ja trituroitiin petrolieetterissä, jolloin saa-
tiin kiinteää tuotetta (16,73 g, 80 % saanto), joka käy-
tettiin ilman lisäpuhdistusta.

NMR (CDCl₃, 60 MHz): 8,3 (d, 1H, J = 14 Hz), 7,5-6,9 (m,
35 8H), 4,2 (m, 4H), 1,4 (m, 6H).

Etyyli-6-fluori-7-fenyylikinolin-4-oli-3-karboksylaatti

D. Liuosta, joka sisälsi 16,73 g dietyyli-4-fluori-3-fenyylianilinometyleenimalonaattia 100 ml:ssa Dowtherm "A":ta, kuumennettiin 250 °C:ssa samalla sekoittaen 2,5 tuntia. Seos jäähdytettiin ja saatu saostuma otettiin talteen suodattamalla, pestiin petrolieetterillä ja kuivattiin $sp > 270$ °C. (12,37 g, 85 % saanto).

NMR (trifluorietikkahappo-d, 60 MHz); 9,3 (s, 1H), 8,2 (m, 2H), 7,5 (m, 5H), 4,7 (q, 2H, $J = 6,5$ Hz), 1,5 (t, $J = 6,5$ Hz).

Etyyli-1-etyyli-6-fluori-7-fenyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaatti ($R_1 =$ etyyli; $R_2 =$ H; $R' =$ vety; Y = etyyli)

E. Seosta, joka sisälsi 12,4 g etyyli-6-fluori-7-fenyylikinolin-4-oli-3-karboksylaattia, 11 g vedetöntä kaliumkarbonaattia ja 18,7 g jodietaania 100 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia, kuumennettiin 80 °C:ssa 4 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin, kaadettiin etyyliasetaattiin, ja seosta uutettiin useita kertoja vedellä. Orgaaninen kerros kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin kiinteää ainetta, joka pestiin hyvin dietylieetterillä ja kuivattiin. Saatiin valkoista kiinteää ainetta, sp 180-182 °C (9,16 g, 68 % saanto).

NMR ($CDCl_3$, 60 MHz); 8,4 (s, 1H); 8,05 (d, 1H, $J = 10$ Hz), 7,5 (m, 6H), 4,3 (q, 2H, $J = 6,5$ Hz), 4,25 (q, 2H, $J = 6,5$ Hz), 1,55 (t, 3H, $J = 6,5$ Hz), 1,35 (t, 3H, $J = 6,5$ Hz).

1-etyyli-6-fluori-7-fenyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksyylihappo ($R_1 = R_2 =$ H; $R' =$ vety; Y = etyyli)

F. Seosta, joka sisälsi 0,44 g etyyli-1-etyyli-6-fluori-7-fenyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaattia ja 10 ml 1M natriumhydroksidia, sekoitettiin 90 °C:ssa 1 tunti. Seos jäähdytettiin ja kaadettiin 20 ml:aan vet-

tä. pH säädettiin 7:ksi 1M kloorivetyhapolla, ja saatu saostuma otettiin talteen suodattamalla, pestiin vedellä, sitten eetterillä, ja kuivattiin saantona valkoista kiinteää ainetta, sp 253-256 °C (0,26 g, 65 % saanto).

5 NMR (trifluorietikkahappo-d, 60 MHz): 9,4 (s, 1H), 8,3 (m, 2H), 7,6 (m, 5H), 4,9 (q, 2H, J = 6,5 Hz), 1,8 (t, 3H, J = 6,5 Hz).

Analyysi yhdisteelle $C_{18}H_{14}FNO_3 \cdot 1,5H_2O$:

Laskettu: C 63,90, H 5,02, N 4,14 %

10 Saatu: C 63,52, H 4,66, N 3,92 %

Esimerkki 5

Etyyli-1-etyyli-6-fluori-7-(4-nitrofenyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaatti (R_1 = etyyli; R_2 = H; R' = 4-nitro; Y = etyyli)

15 A. Etyyli-1-etyyli-6-fluori-7-fenyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaatti (4 g) lisättiin tipoittein sekoitettuun seokseen, joka sisälsi 12 ml väkevää rikkihappoa ja 12 ml väkevää typpihappoa, 0 °C:ssa. Seosta pidettiin 1 tunti 0 °C:ssa, jonka jälkeen se kaadettiin jäihin, ja saatu saostuma otettiin talteen suodattamalla. Tämä kiinteä aine pestiin etyyliasetaatilla ja sitten uudelleenkiteytettiin kuumasta etyyliasetaatista, jolloin saatiin kiinteää ainetta, sp 210-212 °C (2,88 g, 68 % saanto).

25 NMR (trifluorietikkahappo-d, 250 MHz): 9,5 (s, 1H), 8,5 (m, 4H), 8,0 (m, 2H), 5,05 (q, 2H, J = 6,5 Hz), 4,75 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 1,85 (t, 3H, J = 6,5 Hz), 1,5 (t, 3H, J = 6,5 Hz). MS: 384 (kantapiikki), 312 (peruspiikki).

30 1-etyyli-6-fluori-7-(4-nitrofenyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksyylihappo (R_1 = H; R_2 , R' ja Y kuten esimerkissä 5A)

35 B. Seosta, joka sisälsi 0,65 g etyyli-1-etyyli-6-fluori-7-(4-nitrofenyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaattia ja 15 ml 1M natriumhydroksidia, kuumennettiin 90 °C:ssa 30 minuuttia samalla sekoittaen. Seos

jäähdytettiin ja kaadettiin 40 ml:aan vettä. Seoksen pH
säädettiin 7:ksi 1M kloorivetyhapolla, ja saatu saostuma
otettiin talteen suodattamalla. Kiinteä aine pestiin ve-
dellä, eetterillä ja etyyliasetaatilla, ja sitten uudel-
leen kiteytettiin kuumasta N,N-dimetyyliformamidista,
5 jolloin saatiin valkoista kiinteää ainetta, sp >270 °C
(0,29 g, 48 % saanto).

NMR (trifluorietikkahappo-d, 60 MHz): 9,5 (s, 1H), 8,5-
7,7 (m, 6H), 5,1 (q, 2H), 1,85 (t, 3H).

10 Esimerkki 6

Etyyli-1-etyyli-6-fluori-7-(4-aminofenyyli)-1,4-
dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaatti ($R_1 = Y =$
etyyli; $R_2 = H$; $R' = 4\text{-amino}$)

A. Seosta, joka sisälsi 1,7 g etyyli-1-etyyli-6-
15 fluori-7-(4-nitrofenyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-kar-
boksylaattia, 12,75 g stannokloridin dihydraattia ja 13 ml
väkevää kloorivetyhappoa, sekoitettiin 0 °C:ssa 15 minuut-
tia ja sitten huoneen lämpötilassa 2 tuntia. Seos
jäähdytettiin ja saatu saostuma otettiin talteen suodat-
20 tamalla, liuotettiin veteen ja liuoksen pH säädettiin
9:ksi kiinteällä natriumbikarbonaatilla. Sitten sitä uu-
tettiin useita kertoja ensin etyyliasetaatilla ja sitten
kloroformilla. Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin ve-
dellä, kuivatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin val-
25 koista kiinteää ainetta, sp 248-250 °C (1,25 g, 78 %
saanto).

NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): 8,7 (s, 1H), 7,9 (d, 1H, J=11,5
Hz), 7,75 (d, 1H, J=6 Hz), 7,4 (dd, 2H, J=9 Hz), 6,7 (d,
2H, J=9 Hz), 4,5 (q, 2H, J=6,5 Hz), 4,25 (q, 2H, J=6,5
30 Hz), 1,45 (t, 3H, J=6,5 Hz), 1,3 (t, 3H, J=6,5 Hz).

1-etyyli-6-fluori-7-(4-aminofenyyli)-1,4-dihydro-
kinol-4-oni-3-karboksyylihappo ($R_1 = R_2 = H$; $R' =$
4-amino; $Y = \text{etyyli}$)

B. Seosta, joka sisälsi 0,8 g etyyli-1-etyyli-6-
35 fluori-7-(4-aminofenyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-kar-
boksylaattia ja 16 ml 2M kloorivetyhappoa, kuumennettiin

palautusjäähdyttään 6 tuntia. Seos jäähdytettiin ja saatua saostumaa pestiin vedellä ja se kuivattiin, jolloin saatiin tuotetta keltaisena kiinteänä aineena, sp 270-272 °C (0,59 g, 78 % saanto).

5 NMR (trifluorietikkahappo-d, 250 MHz): 9,55 (s, 1H), 8,6 (d, 1H, J=8,5 Hz), 8,45 (d, 1H, J=6 Hz), 8,0 (d, 2H, J=9,5 Hz), 7,85 (d, 2H, J=9,5 Hz), 5,1 (m, 2H), 1,9 (t, 3H). MS: 326 (kantapiikki), 282 (peruspiikki).

Analyysi yhdisteelle $C_{18}H_{15}FN_2O_2 \cdot 2,5H_2O$:

10 Laskettu: C 58,22, H 5,39, N 7,54 %

Saatu: C 58,25, H 4,73, N 7,44 %

Esimerkki 7

1-etyyli-6-fluori-7-(4-formamidofenyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksyylihappo ($R_1 = R_2 = H$;
15 $R' = 4$ -formamido; Y = etyyli)

1-etyyli-6-fluori-7-(4-aminofenyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksyylihappoa (100 mg) 1 ml:ssa muura-
haishappoa kuumennettiin palautusjäähdyttään 5 tuntia. Seos jäähdytettiin ja liuotin poistettiin haihduttamalla
20 vakuuissa. Jäljelle jäänyt kiinteä aine pestiin vedellä ja dietyylieetterillä ja kuivattiin, jolloin saatiin tuotetta vaaleankeltaisena kiinteänä aineena, sp >270 °C (86 mg, 79 % saanto).

25 NMR (DMSO-d₆/trifluorietikkahappo-d, 250 MHz): 9,4 (s, 1H), 8,5 (s, 0,5 H), 8,4 (d, 1H, J=9Hz), 8,3 (d, 1H, Hz), 8,2 (s, 0,5 H), 7,9 (d, 2H, J=8 Hz), 7,8 (d, 2H, J=8Hz), 5,0 (q, 2H, 6,5 Hz), 1,75 (t, 3H, J=6,5 Hz).

Analyysi yhdisteelle $C_{19}H_{15}FN_2O_4 \cdot 1,5H_2O$:

Laskettu: C 59,84, H 4,72, N 7,35 %

30 Saatu: C 60,24, H 4,31, N 7,08 %

Esimerkki 8 (ei keksinnön mukainen yhdiste)

1-etyyli-6-fluori-7-(4-asetamidofenyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksyylihappo ($R_1 = R_2 = H$; $R' = 4$ -asetamido; Y = etyyli)

35 1-etyyli-6-fluori-7-(4-aminofenyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksyylihappoa (50 mg) lisättiin seok-

seen, joka koostui 1 ml:sta etikkahappoa ja 0,5 ml:sta asetanhydridiä, ja saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1,5 tuntia. Saatu saostuma otettiin talteen suodattamalla, pestiin vedellä ja eetterillä ja kuivat-
5 tiin, jolloin saatiin tuotetta valkoisena kiinteänä aineena, sp >250 °C (35 mg, 62 % saanto).

NMR (trifluorietikkahappo-d, 250 MHz): 9,5 (s, 1H), 8,55 (d, 1H, J=9 Hz), 8,4 (d, 1H, J=6 Hz), 7,85 (d, J=6 Hz), 7,75 (d, 2H, J=6 Hz), 5,05 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,85 (t,
10 3H, J=6Hz).

Esimerkki 9

1-etyyli-6-fluori-7-(N-(N',N'-dimetyyliformamidinofenyyl)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylihappo (R₁ = R₂ = H; R' = N-(N',N'-dimetyyli-
15 formamidino); Y = etyyli)

Seosta, joka sisälsi 1-etyyli-6-fluori-7-(4-amino-fenyyl)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylihappoa (100 mg) ja N,N-dimetyyliformamidin dimetyyliasetaaliala (74 mg) tolueenissa, kuumennettiin palautusjäähdyttämällä 3 tuntia.
20 Vielä 38 mg N,N-dimetyyliformamidin dimetyyliasetaaliala lisättiin, ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttämällä vielä 2 tuntia. Seos jäähdytettiin, liuotin poistettiin haihduttamalla vakuumissa ja jäännöksenä saatu kiinteä aine pestiin eetterillä ja kuivatettiin, saantona tuote vaaleankeltaisena kiinteänä aineena, jonka sp oli 215-
25 218 °C (70 mg, 57 % saanto).

NMR (DMSO-d₆/trifluorietikkahappo-d, 250 MHz): 9,2 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,3 (d, 1H, J=9 Hz), 8,15 (d, 1H, J=6 Hz), 7,85 (d, 2H, J=6 Hz), 7,6 (d, 2H, J=6 Hz), 4,8 (m, 2H), 3,45 (d, 6H, J=18 Hz), 1,65 (t, 3H, J=6 Hz).
30

MS: 381 (66 %).

Analyysi yhdisteelle C₂₁H₂₀FN₃O₃:

Laskettu: C 63,16, H 5,51, N 10,52 %

Saatu: C 62,94, H 5,25, N 9,94 %

Esimerkki 10

Etyyli-1-etyyli-6-fluori-7-(4-kloorisulfonyylifenyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaatti

- A. Kloorisulfonihappoa (10 ml) lisättiin hitaasti
5 15 minuutin aikana sekoitettuun liuokseen, joka sisälsi
etyyli-1-etyyli-6-fluori-7-fenyyli-1,4-dihydrokinol-4-
oni-3-karboksylaattia (2,5 g) dikloorimetaanissa (20 ml)
0 °C:ssa. Seosta sekoitettiin vielä 15 minuuttia 0 °C:ssa
ja sen jälkeen huoneen lämpötilassa 1,5 tuntia. Seos kaa-
10 dettiin jää/veteen, ja seosta uutettiin kahdesti etyyli-
asetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset utteet kuivatettiin ja
haihdutettiin, jolloin saatiin tuotetta öljymäisenä kiin-
teänä aineena (1,4 g, 42 % saanto), joka käytettiin vä-
littömästi ilman lisäpuhdistusta.
- 15 NMR (CDCl₃, 60 MHz): 8,6 (s, 1H), 8,4-7,4 (m, 6H), 4,4
(2q, 4H, J=6,5 Hz), 1,6 (t, 3H, J=6,5 Hz), 1,4 (t, 3H,
J= 6,5 Hz).

- Etyyli-1-etyyli-6-fluori-7-(4-aminosulfonyylifenyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaatti
20 (R₁ = etyyli; R₂ = H; R' = 4-aminosulfonyyli;
Y = etyyli)

- B. Kyllästettyä ammoniakkin etanoliliuosta (1 ml)
lisättiin sekoitettuun liuokseen, joka sisälsi etyyli-1-
etyyli-6-fluori-7-(4-kloorisulfonyylifenyyli)-1,4-dihyd-
25 rokinol-4-oni-3-karboksylaattia (0,7 g) 8 ml:ssa dikloo-
rimetaania, -50 °C:ssa. Seoksen annettiin lämmetä hitaas-
ti huoneen lämpötilaan. 2 tunnin kuluttua seos kaadettiin
veteen ja saatu saostuma otettiin talteen suodattamalla,
pestiin vedellä, etyyliasetaatilla ja eetterillä ja kui-
30 vattiin, saantona tuotetta valkoisena kiinteänä aineena
(0,4 g, 60 % saanto).
- NMR (DMSO-d₆, 60 MHz): 8,7 (s, 1H), 8,2-7,4 (m, 6H), 4,5
(q, 2H, J=6,5 Hz), 4,3 (q, 2H, J=6,5 Hz), 1,5 (t, 3H, J=
6,5 Hz), 1,4 (t, 3H, J=6,5 Hz).

1-etyyli-6-fluori-7-(4-aminosulfonyylifenyyli)-
1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksyylihappo ($R_1 = H$;
 R_2 , R' ja Y samat kuin esimerkissä 10B)

5 C. Seosta, joka sisälsi 0,4 g etyyli-1-etyyli-6-
fluori-7-(4-aminosulfonyylifenyyli)-1,4-dihydrokinol-4-
oni-3-karboksylaattia, 5 ml etanolia ja 5 ml 1M natrium-
hydroksidia, kuumennettiin 90 °C:ssa 30 minuuttia. Seos
jäähdytettiin, sitten väkevöitiin vakuuissa ja pH sää-
dettiin 7:ksi 1M kloorivetyhapolla. Saatu saostuma otet-
10 tiin talteen suodattamalla, pestiin ja kuivattiin, jol-
loin saatiin tuotetta valkoisena kiinteänä aineena, sp 270
°C (0,3 g, 78 % saanto).

NMR (DMSO- d_6 /trifluorietikkahappo- d , 250 MHz): 9,45 (s,
1H), 8,5 (d, 1H, $J=9$ Hz), 8,4 (d, 1H, $J=6$ Hz), 8,2 (d, 2H,
15 $J=6,5$ Hz), 7,95 (d, 2H, $J=6,5$ Hz), 5,0 (q, 2H), 1,8 (t,
3H, $J=6,5$ Hz).

Analyysi yhdisteelle $C_{18}H_{15}FN_2O_5S \cdot 0,5H_2O$:

Laskettu: C 54,10, H 4,01, N 7,01 %

Saatu: C 53,59, H 4,00, N 6,71 %

20 Esimerkki 11

Etyyli-6,8-difluori-7-(3-metoksifenyyli)-1-etyyli-
1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaatti

25 A. 471 mg (60 % saanto) valmistettiin esimerkin 2
menetelmällä käyttäen 935 mg 1-bromi-3-metoksibentseeniä,
5 ml 2M t-butyylilitiumin liuosta, 818 mg vedetöntä sink-
kikloridia, 720 mg etyyli-7-bromi-6,8-difluori-1-etyyli-
1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaattia ja 248 mg tetra-
kis(trifenyylifosfiini)palladiumia.

30 NMR ($CDCl_3$, 60 MHz): 8,4 (s, 1H), 8,1 (dd, 1H, $J=9$ ja 2
Hz), 7,6-6,9 (m, 4H), 4,4 (2q, 4H, $J=6,5$ Hz), 3,8 (s,
3H), 1,5 (t, 3H, $J=6,5$ Hz), 1,4 (t, 3H, $J=6,5$ Hz).

MS: Laskettu $C_{21}H_{19}F_2NO_4$:lle: 387,1285. Saatu: 387,1267.

6,8-difluori-7-(3-metoksifenyyli)-1-etyyli-1,4-di-
hydrokinol-4-oni-3-karboksyylihappo

35 B. 327 mg (76 % saanto) valmistettiin esimerkin 1F
menetelmällä 471 mg:sta etyyli-6,8-difluori-7-(3-metoksi-

fenyyli)-1-etyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaat-
tia ja se saatiin valkoisena kiinteänä aineena, jonka sp
oli > 260 °C.

5 NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): 9,05 (s, 1H), 8,05 (dd, 1H, J=9 Hz
ja 2 Hz), 7,5 (t, 1H), 7,15 (m, 2H), 4,65 (m, 2H),
3,85 (s, 3H), 1,45 (t, 3H, J=6 Hz).

MS: Laskettu C₁₉H₁₅F₂NO₄:lle: 359,0963. Saatu: 359,0979.

Analyysi yhdisteelle C₁₉H₁₅F₂NO₄:

Laskettu: C 63,50, H 4,17, N 3,89 %

10 Saatu: C 63,28, H 4,14, N 3,85 %

Esimerkki 12

6,8-difluori-7-(3-hydroksifenyyli)-1-etyyli-1,4-
dihydrokinol-4-oni-3-karboksylihappo

15 Liuosta, joka sisälsi 292 mg 6,8-difluori-7-(3-
metoksifenyyli)-1-etyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-kar-
boksyylihappoa 50 ml:ssa dikloorimetaania, sekoitettiin
-78 °C:ssa samalla, kun siihen lisättiin tipoittain 8,1 ml
1M booritgribromidia dikloorimetaanissa. Reaktioseoksen
annettiin hitaasti lämmetä huoneen lämpötilaan, ja sitä
20 sekoitettiin yön yli. Seos jäähdytettiin 5 °C:seen, ja
reaktio sammutettiin kyllästetyllä natriumbikarbonaatin
vesiliuoksella. Seos suodatettiin ja suodatusjäännöstä uu-
tettiin tetrahydrofuraanilla. Orgaaniset uutteen
25 haihdutettiin, jolloin saatiin kiinteä jäännös, jota kä-
siteltiin 2M kloorivetyhapolla. Saatu kiinteä aine otet-
tiin talteen suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivat-
tiin, jolloin saatiin haluttua tuotetta valkoisena kiin-
teänä aineena, sp > 260 °C (217 mg, 77 % saanto).

30 NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): 9,8 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,05
(dd, 1H, J=9 Hz ja 2 Hz), 7,35 (t, 1H), 6,85 (m, 2H),
4,65 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,45 (t, 3H, J=6 Hz).

MS: Laskettu C₁₈H₁₃F₂NO₄:lle: 345,0913. Saatu: 345,0856.

Analyysi yhdisteelle C₁₈H₁₃F₂NO₄:

Laskettu: C 61,01, H 3,95, N 3,95 %

35 Saatu: C 61,27, H 3,95, N 3,90 %

Esimerkki 13

Etyyli-6,8-difluori-7-(4-metoksifenyyli)-1-etyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaatti

5 A. Epäpuhdasta tuotetta valmistettiin 7,7 g esi-
merkin 2 menetelmällä käyttäen 4,67 g 1-bromi-4-metoksi-
bentseeniä, 25 ml 2M t-butyylilitiumliuosta, 3,75 g ve-
detöntä sinkkikloridia, 7,2 g etyyli-7-bromi-6,8-difluo-
ri-1-etyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaattia ja
1,5 g tetrakis(trifenyylifosfiini)palladiumia. Vaalean-
10 keltaista kiinteää ainetta saatiin, sp 171-172 °C.

NMR (CDCl₃, 60 MHz): 8,3 (s, 1H), 8,0 (dd, 1H, J=9 Hz ja
2 Hz), 7,6-6,9 (m, 4H), 4,4 (2q, 4H, J=6,5 Hz), 3,8 (s,
3H), 1,5 (t, 3H, J=6,5 Hz), 1,4 (t, 3H, J=6,5 Hz).

MS: Laskettu C₂₁H₁₉F₂NO₄:lle: 387,1279. Saatu: 387,1277.

15 6,8-difluori-7-(4-metoksifenyyli)-1-etyyli-1,4-di-
hydrokinol-4-oni-3-karboksyylihappo

B. Seosta, joka sisälsi 7,7 g epäpuhdasta etyyli-
6,8-difluori-7-(4-metoksifenyyli)-1-etyyli-1,4-dihydroki-
nol-4-oni-3-karboksylaattia, 50 ml tetrahydrofuraania ja
20 100 ml 1M kloorivetyhappoa, kuumennettiin palautusjäh-
dyttäen yön yli. Reaktioseos jäähdytettiin ja saatu saos-
tuma otettiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin ha-
luttua tuotetta valkoisena kiinteänä aineena (5,38 g,
75 % saanto), sp 250-252 °C.

25 NMR (trifluorietikkahappo-d, 60 MHz): 9,2 (s, 1H), 8,1
(dd, 1H, J=9 Hz ja 2 Hz), 7,4 (d, 2H, J=9 Hz), 7,0 (d, 2H,
J=9 Hz), 4,8 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 1,6 (t, 3H, J=6,5 Hz).

MS: Laskettu C₁₈H₁₅F₂NO₄:lle: 359,0973. Saatu: 359,0986.

Analyysi yhdisteelle C₁₈H₁₅F₂NO₄·0,5H₂O:

30 Laskettu: C 61,96, H 4,35, N 3,80 %

Saatu: C 61,78, H 4,40, N 3,60 %

Esimerkki 14

6,8-difluori-7-(4-hydroksifenyyli)-1-etyyli-1,4-
dihydrokinol-4-oni-3-karboksyylihappo

35 Liuosta, joka sisälsi 312 mg 6,8-difluori-7-(4-

metoksifenyyli)-1-etyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylihappoa 40 ml:ssa dikloorimetaania, sekoitettiin -78 °C:ssa samalla kun lisättiin tipoittain 8,69 ml 1M booritribromidia dikloorimetaanissa. Reaktioseoksen annettiin lämmetä hitaasti huoneen lämpötilaan ja sitä sekoitettiin yön yli. Reaktioseos jäähdytettiin 5 °C:seen ja reaktio sammutettiin kyllästetyllä natriumbikarbonaatin vesiliuoksella. Seosta uutettiin dikloorimetaanilla ja sitten useita kertoja tetrahydrofuraanin ja etyyliasetatin seoksella. Jälkimmäiset uutteet haihdutettiin ja jäljelle jäänyttä kiinteää ainetta sekoitettiin 1M kloorivetyhapossa 30 minuuttia, jonka jälkeen tuote otettiin talteen suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin. Saatu tuote oli valkoista kiinteää ainetta (264 mg, 88 % saanto) sp >270 °C.

NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): 9,05 (s, 1H), 8,0 (d, 1H, J=9 Hz), 7,4 (d, 2H, J=9 Hz), 6,95 (d, 2H, J=9 Hz), 4,65 (m, 2H), 1,45 (t, 3H, J=6 Hz).

MS: Laskettu C₁₈H₁₃F₂NO₄:lle: 345,0813. Saatu: 345,0813.

Analyyysi yhdisteelle C₁₈H₁₃F₂NO₄·H₂O:
 Laskettu: C 59,50, H 4,13, N 3,85 %
 Saatu: C 59,59, H 4,07, N 3,74 %

Esimerkki 15

4-bromibentsyylidimetyyli-t-butyylisilyylieetteri

A. Seosta, joka sisälsi 18,7 g 4-bromibentsyylialkoholia, imidatsolia (13,6 g), dimetyyli-t-butyylisilyylikloridia (15 g) ja N,N-dimetyyliformamidia (100 ml), sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 tuntia. Reaktioseos kaadettiin veteen ja uutettiin kolme kertaa eetterillä. Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin vedellä, suolaliuoksella ja kuivattiin. Haihdutettaessa saatiin tuote väritömänä öljynä (29,8 g, 99 % saanto), joka käytettiin edelleen puhdistamatta.

NMR (CDCl₃, 250 MHz): 7,55 (d, 2H, J=9 Hz), 7,25 (d, 2H, J=9 Hz), 4,7 (s, 2H), 0,9 (s, 9H), 0,0 (s, 6H).

Analyysi yhdisteelle $C_{13}H_{21}BrOSi$:

Laskettu: C 51,83, H 6,97 %

Saatu: C 51,48, H 6,93 %

5 Etyyli-1-etyyli-6,8-difluori-7-(4-(dimetyyli-t-butyylisilyylioksimetyyli)-fenyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaatti

B. 5,1 g (51 % saannolla) valmistettiin esimerkin 2 menetelmällä 7,53 g:sta 4-bromibentsyylidimetyyli-t-butyylisilylieetteriä, 25 ml:sta 2M t-butyylilitium-liuosta, 3,75 g:sta vedetöntä sinkkikloridia, 7,2 g:sta etyyli-7-bromi-6,8-difluori-1-etyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3karboksylaattia ja 1,5 g:sta tetrakis(trifenyylifosfiini)palladiumia. Muodostuneen otsikkoyhdisteen sp oli 143-144 °C.

15 NMR (DMSO- d_6 , 250 MHz): 8,7 (s, 1H), 7,95 (dd, 1H, J=9 ja 2 Hz), 7,5 (q, 4H), 4,85 (s, 2H), 4,5 (br m, 2H), 4,25 (q, 2H), 1,45 (t, 3H, J=7 Hz), 1,4 (t, 3H, J=7 Hz), 0,95 (s, 9H), 0,15 (s, 6H).

Analyysi yhdisteelle $C_{27}H_{33}F_2NO_4Si$:

20 Laskettu: C 64,67, H 6,58, N 2,79 %

Saatu: C 64,75, H 6,72, N 2,78 %

Etyyli-1-etyyli-6,8-difluori-7-(4-hydroksimetyyli-fenyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaatti

25 C. Seosta, joka sisälsi 5,1 g etyyli-1-etyyli-6,8-difluori-7-(4-(dimetyyli-t-butyylisilyylioksimetyyli)-fenyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaattia ja 10,2 ml 1M tetra-n-butyyliammoniumfluoridia tetrahydrofuraanissa, sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 tuntia. Reaktioseos kaadettiin veteen ja sitä uutettiin kolmasti eetterillä ja kerran kloroformilla. Yhdistetyt orgaaniset uutteen kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin tuote kellertävänä kiinteänä aineena, sp 230-232 °C (3,8 g, 96 % saanto).

30 NMR (DMSO- d_6 , 250 MHz): 8,7 (s, 1H), 7,9 (dd, 1H, J=2 Hz ja 10 Hz), 7,5 (s, 4H), 4,6 (d, 2H), 4,5 (m, 2H), 4,25 (q,

2H, $J=6,5$ Hz), 1,45 (t, 3H, $J=6,5$ Hz), 1,35 (t, 3H, $J=6,5$ Hz).

MS: Laskettu $C_{21}H_{19}F_2NO_4$:lle 387,1279. Saatu: 387,1275.

5 1-etyyli-6,8-difluori-7-(4-hydroksimetyyllifenyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksyylihappo

D. 600 mg (43 % saannolla) valmistettiin esimerkin 13B menetelmällä 1,5 g:sta etyyli-1-etyyli-6,8-difluori-7-(4-hydroksimetyyllifenyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karb-oksylaattia valkoisena kiinteänä aineena, sp 269 °C.
10 NMR (DMSO- d_6 , 250 MHz): 9,05 (s, 1H), 8,05 (dd, 1H, $J=2$ Hz ja 9 Hz), 7,55 (s, 4H), 5,35 (t, 1H, $J=4$ Hz), 4,65 (m, 2H), 4,6 (d, 2H, $J=4$ Hz), 1,45 (t, 3H, $J=6$ Hz).

MS: Laskettu $C_{19}H_{15}F_2NO_4$:lle: 359,0965. Saatu: 359,0972.

Analyysi yhdisteelle $C_{19}H_{15}F_2O_4$:

15 Laskettu: C 63,51, H 4,18, N 3,90 %

Saatu: C 63,15, H 4,21, N 3,66 %

Esimerkki 16

3-bromibentsyylidimetyyli-t-butyylisilyylieetteri

A. Seosta, joka sisälsi 5,0 g 3-bromibentsyylialko-
20 ko-holia, imidatsolia (3,64 g), dimetyyli-t-butyylidikloorisilaania (4,02 g) ja N,N-dimetyyliformamidia (25 ml), sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 tuntia. Reaktioseos kaadettiin veteen ja uutettiin kolmasti eetterillä. Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin vedellä, suolaliuoksella ja kuivattiin. Haihuttamalla saatiin tuote värit-
25 tömänä öljynä (6,83 g, 85 % saanto), joka käytettiin ilman lisäpuhdistusta.

Etyyli-1-etyyli-6,8-difluori-7-(3-(dimetyyli-t-butyylisilylioksimetyyli)-fenyyli-1,4-dihydrokinol-
30 4-oni-3-karboksylaatti

B. 7,0 g (87 % saannolla) valmistettiin esimerkin 2 menetelmällä 6,82 g:sta 3-bromibentsyylidimetyyli-t-butyylisilylieetteriä, 25 ml:sta 2M t-butyylilitium-liuosta, 3,4 g:sta vedetöntä sinkkikloridia, 5,9 g:sta etyyli-
35 7bromi-6,8-difluori-1-etyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-

karboksylaattia ja 1,5 g:sta tetrakis(trifenyylifosfiini)palladiumia. Sp oli 107-109 °C.

NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): 8,7 (s, 1H), 7,92 (dd, 1H, J=9 ja 2 Hz), 7,49 (m, 4H), 4,82 (s, 2H), 4,47 (m, 2H), 4,26 (q, 2H), 1,42 (t, 3H, J=7 Hz), 1,3 (t, 3H, J=7 Hz), 0,94 (s, 9H), 0,1 (s, 6H).

Analyysi yhdisteelle C₂₇H₃₃F₂NO₄Si:

Laskettu: C 64,67, H 6,58, N 2,79 %

Saatu: C 64,51, H 6,59, N 2,75 %

10 Etyyli-1-etyyli-6,8-difluori-7-(3-hydroksimetyylifenyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaatti

C. 4,2 g (78 % saannolla) valmistettiin esimerkin 15C menetelmällä 7,0 g:sta etyyli-1-etyyli-6,8-difluori-7-(3-dimetyyli-t-butyylisilyylioksimetyyli)-fenyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaattia ja 14 ml:sta 1M tetra-n-butyyliammoniumfluoridia tetrahydrofuraanissa. Saa-
tiin keltainen kiinteä aine, sp 162-166 °C.

20 NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): 8,7 (s, 1H), 7,95 (dd, 1H, J=2 Hz ja 9 Hz), 7,5 (m, 4H), 5,3 (t, 3H, J=6 Hz), 4,6 (d, 2H, J=6 Hz), 4,5 (m, 2H), 4,25 (q, 2H, J=6,5 Hz), 1,45 (t, 3H, J=6,5 Hz), 1,3 (t, 3H, J=6,5 Hz).

MS: Laskettu C₂₁H₁₉F₂NO₄:lle: 387,1279. Saatu: 387,1280.

1-etyyli-6,8-difluori-7-(3-hydroksimetyylifenyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylihappo

25 D. 330 mg:sta (92 % saannolla) valmistettiin esimerkin 13B menetelmällä 387 mg:sta etyyli-1-etyyli-6,8-difluori-7-(3-hydroksimetyylifenyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaattia valkoisena kiinteänä aineena, sp 230-231 °C.

30 NMR (DMSO-d, 250 MHz): 9,1 (s, 1H), 8,05 (dd, 1H, J=9 Hz ja 2 Hz), 7,5 (m, 4H), 4,65 (m, 2H), 4,6 (s, 2H), 1,45 (t, 3H, J=6 Hz).

Analyysi yhdisteelle C₁₉H₁₅F₂NO₄·0,5H₂O:

Laskettu: C 61,95, H 4,35, N 3,80 %

35 Saatu: C 61,89, H 4,50, N 3,48 %

Esimerkki 17

Etyyli-1-etyyli-6,8-difluori-7-(4-atsidometyylifenyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaatti

5 A. Liuos, joka sisälsi 585 mg metaanisulfonyyli-
klo-ridia 20 ml:ssa dikloorimetaania, lisättiin tipoit-
tain sekoitettuun liuokseen, joka sisälsi 15 ml trietyy-
liamiinia ja 1,8 g etyyli-1-etyyli-6,8-difluori-7-(4-hyd-
roksimetyylifenyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksy-
laattia 100 ml:ssa dikloorimetaania, 0 °C:ssa. Lisäyksen
10 jälkeen reaktioseosta uutettiin 120 ml:lla vettä ja or-
gaaninen kerros kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saa-
tiin mesylaattituote, joka käytettiin edelleen suoraan
puhdistamatta.

Tämä mesylaatti liuotettiin asetoniin, jossa oli
15 605 mg natriumatsidia. Vettä lisättiin tipoittain, kunnes
atsidin liukeneminen oli täydellinen. Reaktioseosta se-
koitettiin yön yli huoneen lämpötilassa. Reaktioseos ero-
teltiin veden ja dikloorimetaanin välillä, ja vesikerros-
ta uutettiin vielä kaksi kertaa ja yhdistetyt orgaaniset
20 uutteen pestiin vedellä ja suolaliuksella ja kuivattiin.
Haihdutettaessa saatiin epäpundasta tuotetta, joka puh-
distettiin eluoimalla silikageelillä, jolloin saatiin
puhdasta tuotetta kiinteänä aineena, sp 149,5-150 °C
(850 mg, 44 % saanto).

25 NMR (DMSO d₆, 250 MHz): 8,7 (s, 1H), 7,65 (dd, 1H, J=2 Hz
ja 9 Hz), 7,6 (ABq, 4H), 4,6 (s, 2H), 4,5 (m, 2H), 4,25
(q, 3H, J=6,5 Hz), 1,45 (t, 3H, J=6,5 Hz), 1,35 (t, 3H,
J=6,5 Hz).

MS: Laskettu C₂₁H₁₈F₂N₄O₃:lle: 412,1343. Saatu: 412,1344.
30 Analyysi yhdisteelle C₂₁H₁₈F₂N₄O₃:

Laskettu: C 61,16, H 4,37, N 13,59 %

Saatu: C 61,65, H 4,55, N 13,13 %

Etyyli-1-etyyli-6,8-difluori-7-(4-aminometyylifen-
nyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaatti

35 B. Liuosta, joka sisälsi 2,6 g etyyli-7-(4-atsido-

metyyylifenyyli)-1-etyyli-6,8-difluori-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaattia 50 ml:ssa metanolia ja 100 ml kloroformia, jossa oli 1,3 g 5 % palladium-hiiltä, hydrattiin 12 psi:n paineessa 2 tunnin ajan. Reaktioseos suodattiin ja suodos haihdutettiin. Jäännöstä trituroitiin pienessä määrässä kloroformia ja kuivattiin, jolloin saatiin 2,2 g tuotetta kiinteänä aineena (92 % saanto), sp 262-263 °C.

10 NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): 8,72 (s, 1H), 8,5 (br s, 2H), 7,95 (dd, 1H, J=2 ja 9 Hz), 7,65 (q, 4H), 4,49 (br s, 2H), 4,3 (q, 2H), 4,13 (s, 2H), 1,42 (t, 3H, J=7 Hz), 1,3 (t, 3H, J=7 Hz).

MS: Laskettu C₂₁H₂₀F₂N₂O₂:lle: 386,1437. Saatu: 386,1448.

15 1-etyyli-6,8-difluori-7-(4-aminometyyylifenyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksyylihapon hydrokloridisuola

C. 135 mg (79,3 % saannolla) valmistettiin esimerkin 13B menetelmällä 450 mg:sta etyyli-7-(4-aminometyyylifenyyli)-1-etyyli-6,8-difluori-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaattia. Valkoinen kiinteä aine, sp >280 °C.

20 NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): 9,1 (s, 1H), 8,1 (dd, 1H, J=2 Hz ja 9 Hz), 7,7 (ABqt, 4H), 4,65 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 1,45 (t, 3H, J=6,5 Hz).

MS: Laskettu C₁₉H₁₆F₂N₂O₃:lle: 358,1129. Saatu: 358,1169.

25 Analyysi yhdisteelle C₁₉H₁₆F₂N₂O₃.HCl.2H₂O:

Laskettu: C 53,02, H 4,88, N, 6,51 %

Saatu: C 53,66, H 4,35, N 6,60 %

Esimerkki 18

30 Etyyli-1-etyyli-6,8-difluori-7-(3-atsidometyyylifenyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaatti

A. 2,28 g (54 % saannolla) valmistettiin esimerkin 17A menetelmällä käyttäen 1,3 g metaanisulfonyylikloridia 25 ml:ssa dikloorimetaania, joka lisättiin liuokseen, joka sisälsi 25 ml trietyyliamiinia ja 4,0 g etyyli-1-etyyli-6,8-difluori-7-(3-hydroksimetyyylifenyyli)-1,4-di-

35

hydrokinol-4-oni-3-karboksylaattia 100 ml:ssa dikloorime-
taania, 0 °C:ssa, jonka jälkeen lisättiin 5,36 g natrium-
atsidia 150 ml:ssa asetonia. Muodostunut tuote oli kiin-
teä aine, jonka sp oli 119 °C.

5 NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): 8,7 (s, 1H), 7,9 (dd, 1H, J=2 Hz
ja 9 Hz), 7,55 (m, 4H), 4,6 (s, 2H), 4,5 (m, 2H), 4,25 (g,
2H, J=6,5 Hz), 1,45 (t, 3H, J=6,5 Hz), 1,3 (t 3H,
J=6,5 Hz).

MS: Laskettu C₂₁H₁₈F₂N₄O₃:lle: 412,1343. Saatu: 412-1363.

10 Analyysi yhdisteelle C₂₁H₁₈F₂N₄O₃:

Laskettu: C 61,16, H 4,37, N 13,59 %

Saatu: C 61,27, H 4,58, N 12,77 %

Etyyli-1-etyyli-6,8-difluori-7-(3-aminometyylife-
nyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaatti

15 B. 200 mg (85 % saannolla) valmistettiin esimerkin
17B menetelmällä 250 mg:sta etyyli-1-etyyli-6,8-difluori-
7-(3-atsidometyylifenyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karb-
oksylaattia. Vaaleanruskeaa kiinteää ainetta, jonka sp oli
260-262 °C, muodostui.

20 NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): 8,72 (s, 1H), 8,4 (br s, 2H),
7,97 (br d, 1H, J=9 Hz), 7,65 (m, 4H), 4,49 (br m, 2H),
4,27 (q, 2H), 4,12 (s, 2H), 1,45 (t, 3H, J=7 Hz), 1,32 (t,
3H, J=7 Hz).

MS: 386 (kanta), 314 (pohja).

25 1-etyyli-6,8-difluori-7-(3-aminometyylifenyyli)-
1,4dihydrokinol-4-oni-3-karboksyylihapon hydro-
kloridisuola

30 C. 135 mg (79,3 % saannolla) valmistettiin esimer-
kin 13B menetelmällä 450 mg:sta etyyli-1-etyyli-6,8-di-
fluori-7-(4-aminometyylifenyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-
karboksylaattia. Valkoinen kiinteä aine, sp >280 °C.

NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): 9,1 (s, 1H), 8,1 (dd, 1H, J=2 Hz
ja 9 Hz), 7,65 (m, 4H), 4,65 (m, 2H), 4,1 (s, 2H), 1,45
(t, 3H, J= 6,5 Hz).

35 MS: Laskettu C₁₉H₁₆F₂N₂O₃:lle: 358,1129. Saatu: 358,1172.

Analyysi yhdisteelle $C_{19}H_{16}F_2N_2O_3 \cdot HCl \cdot 1,5H_2O$:

Laskettu: C 56,57, H 4,46, N 6,95 %

Saatu: C 56,80, H 4,47, N 6,99 %

Esimerkki 19

5 3-(2-fluorifenyyli)-tolueeni

A. 1,46 M liuos (45 ml) tolyylimagnesiumbromidia
eetterissä lisättiin seokseen, joka sisälsi 10 g 2-bromi-
fluoribentseeniä ja 250 mg bis(difenyylifosfinoetaani)-
nikkelidikloridia 70 ml:ssa kuivaa dietyylieetteriä. Sit-
ten seosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 18 tuntia.
Seos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja reaktio sammu-
tettiin 10 % ammoniumkloridin vesiliuoksella, jonka jäl-
keen lisättiin 1M kloorivetyhappoa, ja sitten eroteltiin
eetterin ja veden välillä. Vesipitoista kerrosta uutet-
tiin vielä kerran eetterillä ja yhdistetyt orgaaniset
uutteet kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin epä-
puhdasta tuotetta öljynä, joka puhdistettiin eluoimalla
silikageelin läpi heksaanilla. Tuote oli väritön öljy
(7,0 g, 66 % saanto), joka käytettiin ilman lisäpuhdis-
tusta.

20 NMR ($CDCl_3$, 60 MHz): 7,4-6,9 (m, 8H), 2,4 (s, 3H).

3-(2-fluorifenyyli)-bentsoehappo

B. Seosta, joka sisälsi 7,0 g 3-(2-fluorifenyyli)-
tolueenia ja 29,5 g kaliumpermanganaattia 500 ml:ssa t-
butanolia ja 100 ml:ssa vettä, kuumennettiin 90 °C:ssa 18
tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan,
riittävästi natriumbisulfiittia lisättiin liuottamaan jäl-
jelle jäänyt kaliumpermanganaatti ja mangaanidioksidi ja
pH säädettiin 1:een kloorivetyhapolla. Saatu saostuma ote-
ttiin talteen suodattamalla, liuotettiin uudelleen
etyyliasetaattiin, ja tämä liuos kuivattiin ja haihdutet-
tiin, jolloin saatiin tuote valkoisena kiinteänä aineena,
sp 147-148 °C heksaanista uudelleenkiteytyksen jälkeen
(5,7 g, 70 % saanto).

35 NMR (DMSO- d_6 , 250 MHz): 8,2-7,3 (m, 8H).

MS: Laskettu $C_{13}H_8F_2O$:lle: 216,0585. Saatu: 216,0585.

3-(2-fluori-5-nitrofenyyli)-bentsoehappo

C. Liuos, joka sisälsi 420 mg kaliumnitraattia 5 ml:ssa väkevää rikkihappoa, lisättiin tipoittain sekoitettuun liuokseen, joka sisälsi 1 g 3-(2-fluorifenyyli)-bentsoehappoa 25 ml:ssa väkevää rikkihappoa, 0 °C:ssa. Seosta sekoitettiin 0 °C:ssa 20 minuuttia, jonka jälkeen se kaadettiin jäiseen veteen. Saatu saostuma uutettiin etyyliasetaattiin, ja uutteen yhdistettiin, kuivatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin tuotteena valkoista kiinteää ainetta (1,2 g, 100 % saanto), sp 272-274 °C etyyliasetaatista uudelleenkiteytyksen jälkeen.

NMR (DMSO- d_6 , 250 MHz): 8,4 (m, 2H), 8,16 (d, $J=2$ Hz), 8,05 (multipletti, 1H), 7,9 (multipletti, 1H), 7,66 (m, 2H), 3,4 (br s, 1H).

HS: Laskettu $C_{13}H_8NFO_4$:lle: 261,0438. Saatu: 261,0416.

Analyysi yhdisteelle $C_{13}H_8NFO_4 \cdot 1/4H_2O$:

Laskettu: C 58,75, H 3,20, N 5,27 %

Saatu: C 58,84, H 3,19, N 5,12 %

3-(2-fluori-5-nitrofenyyli)-bentsyylialkoholi

D. Diboraanin 1M liuos tetrahydrofuraanissa (200 ml) lisättiin sekoitettuun liuokseen, joka sisälsi 3-(2-fluori-5-nitrofenyyli)-bentsoehappoa (6,6 g) 500 ml:ssa tetrahydrofuraania. Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 12 tuntia, ja sitten reaktio sammutettiin vedellä, ja seosta uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaniset uutteen kuivatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin keltaista kiinteää ainetta, joka puhdistettiin eluoimalla silikageelillä 40 % etyyliasetaatti/heksaanilla. Näin saatiin puhdasta haluttua tuotetta keltaisena kiinteänä aineena (4,04 g, 65 % saanto), sp 113-114 °C.

NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): 8,42 (neljän viivan multipletti, 1H), 8,25 (8 viivan multipletti, 1H), 7,55 (m, 4H), 7,3 (neljän viivan multipletti, 1H), 4,8 (d, 2H, $J=4,5$ Hz), 0,9 (t, 1H).

MS: Laskettu $C_{13}H_{10}FNO_3$:lle: 247,0645. Saatu: 247,0647.

Analyysi yhdisteelle $C_{13}H_{10}FNO$:

Laskettu: C 63,16, H 4,05, N 5,67 %

Saatu: C 63,42, H 4,11, N 5,53 %

- 5 3-(3-t-butyylidimetyyllisilyylioksimetyyllifenyyli)-
4-fluorinitrobentseeni

E. Seosta, joka sisälsi 4,04 g 3-(2-fluori-5-nitrofenyyli)-bentsyylialkoholia, 2,23 g imidatsolia ja 2,46 g t-butyylidimetyyllisilyylikloridia 100 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia, sekoitettiin huoneen lämpötilassa 30 minuuttia. Sitten reaktioseos erotettiin veden ja eetterin välillä. Yhdistettyjä orgaanisia uutteita pestiin kolme kertaa vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin tuotetta keltaisena öljynä (5,9 g, 99 % saanto),
10 joka puhdistettiin silikageelillä, jolloin saatiin keltaista kiinteää ainetta, sp 44-45 °C.

NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): 8,4 (dd, 1H), 8,34 (kahdeksan viivan multipletti, 1H), 7,5 (m, 4H), 7,3 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 0,95 (s, 9H), 0,15 (s, 6H).

- 20 Analyysi yhdisteelle $C_{18}H_{21}FNO_3Si$:

Laskettu: C 63,16, H 6,65, N 3,88 %

Saatu: C 62,99, H 6,62, N 3,82 %

3-(3-t-butyylidimetyyllisilyylioksimetyyllifenyyli)-
4-fluorianiliini

- 25 F. Liuosta, joka sisälsi 5,92 g 3-(3-t-butyylidimetyyllisilyylioksimetyyllifenyyli)-4-fluorinitrobentseeniä 200 ml:ssa 50 % etyyliasetaatti/heksaania, hydrogenoitiin 5 g:n kanssa 5 % palladium-hiiltä 50 psi:n paineessa 15 minuuttia. Reaktioseos suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin epäpuhdasta tuotetta (5,43 g, 100 % saanto),
30 joka käytettiin suoraan ilman lisäpuhdistusta. Puhdistetuna tuotetta karakterisoivat seuraavat arvot:

NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): 7,45 (m, 4H), 6,98 (dd, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,62 (8 viivan multipletti, 1H), 4,8 (s, 2H),
35 3,6 (br s, 2H), 0,95 (s, 9H), 0,01 (s, 6H).

MS: Laskettu $C_{19}H_{29}FNOSi$:lle 331,1768. Saatu: 331,1776.

Analyysi yhdisteelle $C_{19}H_{29}FNOSi$:

Laskettu: C 68,88, H 7,86, N 4,23 %

Saatu: C 69,15, H 8,18, N 4,14 %

5 Dietyyli-(3-(3-butyylidimetyyllisilyylioksimetyylli-fenyyli)-4-fluorinitroanilino)metyleenimalonaatti
G. Seosta, joka sisälsi 5,4 g 3-(3-butyylidimetyyllisilyylioksimetyyllifenyyli)-4-fluorianiliinia ja 3,9 ml dietyylietoksimetyleenimalonaattia, kuumennettiin

10 150 °C:ssa 15 minuuttia. Seos jäähdytettiin ja saatu öljy puhdistettiin eluoimalla silikageelillä 25 % etyyliasettaatti/heksaanilla, jolloin saatiin tuotetta kirkkaana vaalean vihreänä öljynä (90 % saanto).

15 NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): 11,1 (d, 1H, J=9 Hz), 8,5 (d, 1H, J=9 Hz), 7,45 (m, 5H), 7,2 (m, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,3 (m, 4H), 1,35 (m, 6H), 0,95 (s, 9H), 0,14 (s, 6H).

MS: Laskettu $C_{27}H_{36}FNO_5Si$:lle: 501,2346. Saatu: 501,2344.

Analyysi yhdisteelle $C_{27}H_{36}FNO_5Si$:

Laskettu: C 64,67, H 7,19, N 2,79 %

20 Saatu: C 64,47, H 7,06, N 2,97 %

Etyyli-7-(3-t-butyylidimetyyllisilyylioksimetyyllifenyyli)-6-fluori-4-hydroksikinoliini-3-karboksy-laatti

25 H. Seosta, joka sisälsi dietyyli-(3-(3-t-butyylidimetyyllisilyylioksimetyyllifenyyli)-4-fluorinitroanilino)metyleenimalonaattia (2,4 g) 18 ml:ssa Dowtherm A, kuumennettiin 260 °C:ssa 2,5 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin ja trituroitiin heksaanissa, jolloin saatiin tuotetta valkoisena kiinteänä aineena (1,13 g, 52 % saanto), sp
30 310-312 °C hajoten.

NMR (1 % DMSO- d_6 /TFA- d , 250 MHz): 9,4 (m, 1H), 8,38 (m, 2H), 7,83 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 5,55 (s, 2H), 5,0 (s, 1H), 4,68 (q, 2H), 1,55 (t, 3H), 1,01 (s, 9H), 0,4 (s, 6H).

Etyyli-7-(3-t-butyylidimetyylisilyylioksimetyyli-fenyyli)-1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaatti

- 5 I. Seosta, joka sisälsi 1,13 g etyyli-7-(3-t-butyylidimetyylisilyylioksimetyylifenyyli)-6-fluori-4-hydroksikinoliini-3-karboksylaattia, 3 ml jodietaania ja 1,5 g kaliumkarbonaattia 50 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia, sekoitettiin huoneen lämpötilassa 24 tuntia. Reaktioseos eroteltiin etyyliasetaatin ja veden välillä. Etyyliasetattikerros pestiin neljä kertaa vedellä ja kuivattiin.
- 10 Haihduttamalla saatiin epäpuhdasta tuotetta, joka eluoi-tiin silikageelin läpi etyyliasetaatti/heksaanilla, jol-loin saatiin puhdasta tuotetta vaaleankeltaisena öljynä (1,02 g, 85 % saanto).
- 15 NMR (CDCl₃, 250 MHz): 8,55 (s, 1H), 8,3 (d, 1H, J=11 Hz), 7,5 (m, 5H), 4,85 (s, 2H), 4,45 (q, 2H, J=7,5 Hz), 4,3 (q, 3H, J=6,5 Hz), 1,6 (t, 3H, J = 6,5 Hz), 1,45 (t, 3H, J=6,5 Hz), 1,0 (s, 9H), 0,0 (s, 6H).

20 Etyyli-1-etyyli-6-fluori-7-(3-hydroksimetyyllifenyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaatti

- J. Tetra-n-butyliammoniumfluoridin 1M liuosta (2,11 ml) tetrahydrofuraanissa lisättiin liuokseen, joka sisälsi 1,02 g etyyli-7-(3-t-butyylidimetyylisilyylioksi-metyylifenyyli)-1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaattia 20 ml:ssa tetrahydrofuraania. 15 minuut-tin kuluttua liuos eroteltiin etyyliasetaatin ja veden vä-lillä. Orgaaniset uutteet kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin tuote valkoisena kiinteänä aineena (755 mg, 97 % saanto).

30 1-etyyli-6-fluori-7-(3-hydroksimetyyllifenyyli)-1,4dihydrokinol-4-oni-3-karboksyylihappo

- K. Seosta, joka sisälsi 755 mg etyyli-1-etyyli-6-fluori-7-(3-hydroksimetyyllifenyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaattia, 50 ml 1M natriumhydroksidia ja 5 ml tetrahydrofuraania, kuumennettiin 90 °C:ssa 30 minuuttia.
- 35

Liuos jäähdytettiin ja tehtiin happamaksi pH:hon 1 6M klorivetyhapolla. Saatu saostuma otettiin talteen suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin, saantona tuotetta valkoisena kiinteänä aineena, sp 203-204 °C

5 (587 mg, 84 % saanto).

NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): 9,1 (s, 1H), 8,1 (m, 2H), 7,5 (m, 4H), 4,7 (q, 2H), 4,6 (d, 2H, J=7 Hz), 1,45 (t, 3H, J=6,5 Hz).

MS: Laskettu C₁₉H₁₆FN₄:lle: 341,1064. Saatu: 341,1060.

10 Analyysi yhdisteelle C₁₉H₁₆FN₄·0,25H₂O:

Laskettu: C 65,99, H 4,78, N 4,05 %

Saatu: C 66,09, H 5,16, N 3,91 %

Esimerkki 20

4-(2-fluorifenyyli)-tolueeni

15 A. 6,0 g (57 % saannolla) valmistettiin öljynä esimerkin 19A menetelmän mukaisesti 10 g:sta 2-bromifluoribentseeniä, 250 mg:sta bis(difenyylifosfinyylietaani)nikkelidikloridia ja 89 ml:sta 0,73M 4-tolyylimagnesiumbromidia. Tuote käytettiin ilman lisäpuhdistusta.

20 NMR (CDCl₃, 60 MHz): 7,5-6,9 (m, 8H), 2,3 (s, 3H).

4-(2-fluorifenyyli)-bentsoehappo

B. 1,17 g (100 % saannolla) valmistettiin esimerkin 19B mukaisella menetelmällä 1,0 g:sta 4-(2-fluorifenyyli)tolueenia, ja saatiin valkoista kiinteää ainetta, sp 226-227 °C.

25 NMR (DMSO-d₆, MHz) 8,1 (d, 2H), 7,8-7,3 (m, 6H).

4-(2-fluori-5-nitrofenyyli)-bentsoehappo

C. 1,2 g (100 % saannolla) valmistettiin esimerkin 19C menetelmällä 1,0 g:sta 4-(2-fluorifenyyli)bentsoehappoa. Valkoinen kiinteä aine, sp >280 °C.

30 NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): 8,5-7,6 (m, 7H).

MS: Laskettu C₁₃H₈NF₄:lle: 261,0438. Saatu: 261,0457.

4-(2-fluori-5-nitrofenyyli)-bentsyylialkoholi

D. 700 mg (61 % saannolla) valmistettiin esimerkin 19D mukaisella menetelmällä 1,2 g:sta 4-(2-fluori-5-nit-

rofenyyli)-bentsoehappoa. Vaaleankeltainen kiinteä aine, sp 106-108,5 °C.

NMR (CDCl₃, 250 MHz): 8,4 (m, 1H), 8,2 (m, 1H), 7,55 (A-Bq, 4H), 7,3 (m, 1H), 4,8 (d, 2H, J=6 Hz).

5 3-(4-t-butyylidimetyylisilyylioksimetyylifenyyli)-
4-fluorinitrobentseeni

E. 6,0 g (98 % saannolla) valmistettiin esimerkin 19E mukaisella menetelmällä 4,2 g:sta 4-(2-fluori-5-nitrofenyyli)-bentsyylialkoholia, 2,5 g:sta imidatsolia ja 10 3,5 g:sta t-butyylidimetyylisilyylikloridia. Öljy käytettiin ilman lisäpuhdistusta.

3-(4-t-butyylidimetyylisilyylioksimetyylifenyyli)-
4-fluorianiliini

F. 5,5 g valmistettiin esimerkin 19F mukaisella menetelmällä 6,0 g:sta 3-(4-t-butyylidimetyylisilyylioksimetyylifenyyli)-4-fluorinitrobentseeniä. Muodostunut öljy 15 käytettiin ilman lisäpuhdistusta.

Dietyyli-(3-(4-t-butyylidimetyylisilyylioksimetyylifenyyli)-4-fluorianilino)metyleenimalonaatti

20 G. 5,12 g (60 % saannolla) valmistettiin esimerkin 19G mukaisella menetelmällä 5,5 g:sta 3-(4-t-butyylidi-metyylisilyylioksimetyylifenyyli)-4-fluorianiliinia ja 3,5 ml:sta dietyylietoksimetyleenimalonaattia. Saatiin keltaisenvihreää öljyä.

25 NMR (CDCl₃, 250 MHz): 8,5 (d, 1H, J=12 Hz), 7,5 (ABq, 4H), 7,2 (m, 3H), 4,8 (s, 2H), 4,25 (m, 4H), 1,35 (m, 6H), 1,0 (s, 9H), 0,1 (s, 6H).

30 Etyyli-7-(4-t-butyylidimetyylisilyylioksimetyyli-fenyyli)-6-fluori-4-hydroksikinoliini-3-karboksy-laatti

H. 379 mg (42 % saanto) valmistettiin esimerkin 19H mukaisella menetelmällä 1,0 g:sta dietyyli-3-(4-t-butyylidimetyylisilyylioksimetyylifenyyli)-4-fluorianilino)metyleenimalonaattia. Saatiin valkoista kiinteää ainetta, sp 35 >280 °C.

Etyyli-7-(4-t-butyylidimetyylisilyylioksimetyyli-fenyyli)-1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaatti

5 J. 170 mg (97 % saannolla) valmistettiin esimerkin 19J mukaisella menetelmällä 230 mg:sta etyyli-7-(4-t-butyylidimetyylisilyylioksimetyylifenyyli)-1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaattia valkoisena kiinteänä aineena joka käytettiin ilman lisäpuhdistusta.

10 1-etyyli-6-fluori-7-(4-hydroksimetyylifenyyli)-1,4dihydrokinol-4-oni-3-karboksyylihappo

K. 155 mg (95 % saannolla) valmistettiin esimerkin 19K menetelmän mukaisesti 170 mg:sta etyyli-1-etyyli-6-fluori-7-(4-hydroksimetyylifenyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaattia. Uudelleenkiteytettäessä dimetyyli-15 formamidista saatiin valkoista kiinteää ainetta, sp 220-221 °C.

NMR (DMSO-d₆, 250 μHz): 9,1 (s, 1H), 8,1 (dd, 2H), 8,6 (ABq, 4H), 4,7 (q, 2H), 4,6 (s, 2H), 1,45 (t, 3H, J= 6,5 Hz).

20 Esimerkki 21

Etyyli-1-etyyli-6-fluori-7-(4-formyyllifenyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaatti

A. Oksalyylikloridia (171 mg) lisättiin tipoitain liuokseen, joka sisälsi etyyli-1-etyyli-6-fluori-7-(4-hydroksimetyylifenyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karbok-25 sylaattia (450 mg) 8 ml:ssa dikloorimetaania ja 2 ml:ssa dimetyylisulfoksidia, -78 °C:ssa. 25 minuutin kuluttua lisättiin 0,9 ml trietyyliamiinia, seos lämmitettiin huoneen lämpötilaan ja eroteltiin veden ja etyyliasetaatin välillä. Orgaaninen kerros kuivattiin ja väkevöitiin pie-30 neen tilavuuteen. Tuote saostettiin lisäämällä dietyyli-eetteriä, ja se saatiin valkoisena kiinteänä aineena, sp 165-170 °C (350 mg, 80 % saanto).

35 NMR (CDCl₃, 250 MHz): 10,1 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,3 (d, 1H, J=11 Hz), 8,0 (d, 2H, J=9 Hz), 7,75 (d, 2H, J=9 Hz),

7,5 (d, 1H, J=6 Hz), 4,4 (2q, 4H), 1,6 (t, 3H, J=6,5 Hz), 1,45 (t, 3H, J=6,5 Hz).

MS: Laskettu $C_{21}H_{18}NO_4F$:lle: 367,1220. Saatu: 367,1230.

1-etyyli-6-fluori-7-(4-formyylifenyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylihappo

B. 63 mg (62 % saanto) valmistettiin esimerkin 19K mukaisella menetelmällä 110 mg:sta etyyli-1-etyyli-6-fluori-7-(4-formyylifenyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaattia valkoisena kiinteänä aineena, sp 270 °C.

10 NMR (DMSO- d_6 /trifluorietikkahappo- d , 250 MHz): 9,45 (s, 1H), 8,5 (d, 1H, J=11 Hz), 8,4 (d, 1H, J=6 Hz), 8,2 (d, 2H, J=9 Hz), 8,0 (d, 2H, J=9 Hz), 5,0 (m, 2H), 1,8 (t, 3H, J= 6,5 Hz).

MS: Laskettu $C_{19}H_{14}FNO_4$:lle: 339,0908. Saatu: 339,0872.

15 Analyysi yhdisteelle $C_{19}H_{14}FNO_4$:

Laskettu: C 67,26, H 4,13, N 4,13 %

Saatu: C 67,08, H 4,45, N 4,04 %

Esimerkki 22

4-bromi-2-kloorianisoli

20 A. Liuos, joka sisälsi 4-bromi-2-kloorifenolia (5,18 g) 20 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin tipoit-
tain sekoitettuun seokseen, joka sisälsi natriumhydridiä (0,72 g) tetrahydrofuraanissa (50 ml). 30 minuutin kulut-
tua lisättiin jodimetaania (4,26 g) ja seosta sekoitet-
tiin yön yli huoneen lämpötilassa. Vielä 7,1 g jodimetaa-
nia lisättiin, ja seosta sekoitettiin yön yli huoneen läm-
pötilassa. Sitten reaktioseos eroteltiin veden ja kloro-
formin välillä. Yhdistetyt orgaaniset uutteen kuivatettiin
ja haihdutettiin, jolloin saatiin tuotetta heksaanilla
30 pesun jälkeen valkoisena kiinteänä aineena (5,4 g, 98 %
saanto), sp 63 °C.

Analyysi yhdisteelle C_7H_6BrClO :

Laskettu: C 38,00, H 2,71 %

Saatu: C 38,07, H 2,80 %

Etyyli-1-etyyli-7-(3-kloori-4-metoksifenyyli)-6,8-difluori-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaatti

B. 300 mg (35,5 % saannolla) valmistettiin esimerkin 2 menetelmällä käyttäen 1,11 g 4-bromi-2-kloorianisolia, 5 ml 2M t-butyylilitiumliuosta, 750 mg sinkkikloridia ja 720 mg etyyli-7-bromi-6,8-difluori-1-etyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaattia ja 100 mg tetrakis(trifenyylifosfiini)palladiumia. Saatiin keltaista kiinteää ainetta, sp 280 °C.

10 NMR (CDCl₃, 250 MHz): 8,45 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H, J=2 Hz ja 9 Hz), 7,55 (s, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,1 (d, 1H, J=9 Hz), 4,4 (2q, 4H), 4,0 (s, 3H), 1,55 (t, 3H, J=6,5 Hz), 1,45 (t, 3H, J=6,5 Hz).

Analyysi yhdisteelle C₂₁H₁₈ClF₂NO₄·0,5H₂O:

15 Laskettu: C 58,00, H 4,41, N 3,25 %

Saatu: C 59,06, H 4,52, N 3,17 %

7-(3-kloori-4-metoksifenyyli)-6,8-difluori-1-etyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksyylihappo

C. 250 mg (90 % saannolla) valmistettiin esimerkin 13B menetelmällä 300 mg:sta etyyli-1-etyyli-7-(3-kloori-4-metoksifenyyli)-6,8-difluori-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaattia. Saatiin valkoista kiinteää ainetta, jonka sp oli >280 °C.

Analyysi yhdisteelle C₁₉H₁₄ClF₂NO₄·1/3H₂O:

25 Laskettu: C 57,14, H 3,67, N 3,50 %

Saatu: C 57,16, H 3,69, N 3,22 %

NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): 9,05 (s, 1H), 8,05 (dd, 1H, 9 Hz ja 2Hz), 7,7 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,35 (d, 1H, J=9 Hz), 4,65 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,45 (t, 3H, J=6,5 Hz).

30 Esimerkki 23

7-(3-kloori-4-hydroksifenyyli)-6,8-difluori-1-etyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksyylihappo

40 mg (21 % saannolla) valmistettiin esimerkin 14 menetelmällä 200 mg:sta 7-(3-kloori-4-metoksifenyyli)-6,8-difluori-1-etyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karbok-

syylihappoa. Keltainen kiinteä aine, sp 235-238 °C.

NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): 9,05 (s, 1H), 8,05 (dd, 1H, J=2 Hz ja 9 Hz), 7,65 (s, 1H), 7,4 (d, 1H, J=9 Hz), 7,15 (d, 1H, J=9 Hz), 4,65 (m, 2H), 1,45 (t, 3H, J=6,5 Hz).

5 MS: Laskettu C₁₈H₂₁ClF₂NO₄:lle: 379,0423. Saatu: 379,0423.

Esimerkki 24

Etyyli-6,8-difluori-1-etyyli-7-(2-metoksifenyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaatti

10 A. 504 mg (65 % saannolla) valmistettiin esimerkin 2 menetelmällä käyttäen 935 mg 2-bromianisolia, 5 ml 2M t-butyylilitiumia, 818 mg vedetöntä sinkkikloridia, 720 mg etyyli-7-bromi-6,8-difluori-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaattia ja 248 mg tetrakis(trifenyylifosfiini)-palladiumia.

15 NMR (CDCl₃, 250 MHz): 8,4 (s, 1H), 8,0 (dd, 1H, J=2 Hz ja 9 Hz), 7,2 (m, 4H), 4,4 (2q, 4H), 3,8 (s, 3H), 1,5 (t, 3H, J=6 Hz), 1,4 (t, 3H, J=6 Hz).

MS: Laskettu C₂₁H₁₉F₂NO₄:lle: 387,1285. Saatu: 387,1306.

20 6,8-difluori-1-etyyli-7-(2-metoksifenyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksyylihappo

B. 343 mg (74 % saannolla) valmistettiin esimerkin 1F menetelmällä 500 mg:sta etyyli-6,8-difluori-1-etyyli-7-(2-metoksifenyyli)-1,4-dihydrokino-4-oni-3-karboksylaattia valkoisena kiinteänä aineena, so >260 °C.

25 Analyysi yhdisteelle C₁₉H₁₅F₂NO₄·1H₂O:

Laskettu: C 60,47, H 4,50, N 3,71 %

Saatu: C 60,73, H 4,17, N 3,82 %

30 NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): 9,05 (s, 1H), 8,05 (dd, 1H, J=2 Hz ja 9 Hz), 7,55 (m, 1H), 7,45 (d, 1H, J=9 Hz), 7,25 (d, 1H, J=9 Hz), 7,15 (m, 1H), 4,65 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 1,45 (t, 3H, J=6,5 Hz).

MS: Laskettu C₁₉H₁₅F₂NO₄:lle: 359,0969. Saatu: 359,0963.

Esimerkki 25

6,8-difluori-1-etyyli-7-(2-hydroksifenyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksyylihappo

35 135 mg (45 % saannolla) valmistettiin esimerkin 12

menetelmällä 310 mg:sta 6,8-difluori-1-etyyli-7-(2-metoksifenyyli)-1,4-dihydroksikinol-4-oni-3-karboksyylihappoa. Saatiin kermanväristä kiinteää ainetta, sp >260 °C.

Analyysi yhdisteelle $C_{18}H_{13}F_2NO_4 \cdot 1/4 H_2O$:

5 Laskettu: C 61,80, H 3,71, N 4,00 %

Saatu: C 61,54, H 3,98, N 3,9 %

NMR (DMSO- d_6 , 250 MHz): 10 (br s, 1H), 9,1 (sm 1H), 8,05 (dd, 1H, J=2 Hz ja 9 Hz), 7,35 (m, 2H), 7,0 (m, 2H), 4,65 (m, 2H) (t, 3H, J=6 Hz).

10 MS: Laskettu $C_{18}H_{13}F_2NO_4$:lle: 345,0199. Saatu: 345,0911.

Esimerkki 26

3-bromi-4-fluorianiliini

A. 10,68 g (95 % saannolla) valmistettiin esimerkin 1B menetelmällä 13 g:sta 3-bromi-4-fluorinitrobenseenistä. Tuote oli öljyä, joka käytettiin ilman lisäpuhdistusta. NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): 6,9 (m, 2H), 6,6 (m, 1H).

15 Etyyli-7-bromi-6-fluori-4-hydroksikinoliini-3-karboksyylihappo

B. 8,8 g (55 % saannolla) valmistettiin esimerkin 20 1C menetelmällä 10 g:sta 3-bromi-4-fluorianiliinia ja 11,36 g:sta dietyylietoksimetyyleeniä. Saatiin valkoinen kiinteä aine, sp >280 °C.

NMR (DMSO- d_6 /trifluorietikkahappo- d , 250 MHz): 9,35 (s, 1H), 8,6 (h, 1H, J=6 Hz), 8,3 (d, 1H, J=11 Hz), 4,65 (q, 2H, J= 6,5 Hz), 1,5 (t, 3H, J=6,5 Hz).

25 MS: Laskettu $C_{19}H_{15}FBrNO_3$:lle: 312,9759. Saatu: 312,9766.

Etyyli-7-bromi-1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaatti

C. 5,2 g (55 % saannolla) valmistettiin esimerkin 30 1D menetelmällä 8,6 g:sta etyyli-7-bromi-6-fluori-4-hydroksikinoliini-3-karboksylaattia. Valkoinen kiinteä aine, sp 140-150 °C.

NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): 8,45 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J=11 Hz), 7,7 (d, 1H, J=6 Hz), 4,4 (q, 2H, J=6,5 Hz), 4,2 (q, 2H, J=6,5 Hz), 1,55 (t, 3H, J=6,5 Hz), 1,4 (t, 3H, J=6,5 Hz).

35

MS: Laskettu $C_{14}H_{13}BrFNO_3$:lle: 341,0062. Saatu: 341,0023.

Etyyli-1-etyyli-6-fluori-7-(4-metoksifenyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaatti

D. 422 mg (64 % saannolla) valmistettiin esimerkin
5 13A menetelmällä 500 mg:sta 4-bromianisolia, 2,67 ml:sta
2M t-butyylilitiumia, 500 mg:sta vedetöntä sinkkiklori-
dia, 608 mg:sta etyyli-7-bromi-1-etyyli-6-fluori-1,4-di-
hydrokinol-4-oni-3-karboksylaattia ja 300 mg:sta tetra-
kis(trifenyylifosfiini)palladiumia. Keltainen kiinteä ai-
10 ne, sp 215-218 °C.

NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): 8,45 (s, 1H), 8,2 (d, 1H, J=11 Hz),
7,55 (dd, 2H, J=9 Hz), 7,45 (d, 1H, J=6 Hz), 7,0 (d, 2H,
J=9 Hz), 4,4 (q, 2H, J=6,5 Hz), 4,3 (q, 2H, J=6,5 Hz), 3,9
(s, 3H), 1,6 (t, 3H, J=6,5 Hz), 3,9 (s, 3H), 1,6 (t, 3H,
15 J=6,5 Hz), 1,45 (t, 3H, J=6,5 Hz).

1-etyyli-6-fluori-7-(4-metoksifenyyli)-1,4-dihyd-
rokinol-4-oni-3-karboksyylihappo ($R_1 = R_2 = H$; Y =
etyyli; $R' = 4$ -metoksi)

E. 355 mg (96 % saannolla) valmistettiin esimerkin
20 13B menetelmällä 400 mg:sta etyyli-1-etyyli-6-fluori-7(4-
metoksifenyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaattia.
Valkoinen kiinteä aine, sp 279-282 °C.

NMR ($DMSO-d_6$ /trifluorietikkahappo-d, 250 MHz): 9,4 (s,
1H), 8,4 (d, 1H, J=11 Hz), 8,3 (d, 1H, J=6 Hz), 7,75 (d,
25 2H, J=9 Hz), 7,2 (d, 2H, J=9 Hz), 5,0 (m, 2H), 4,0 (s,
3H), 1,8 (t, 3H, J=6,5 Hz).

MS: Laskettu $C_{19}H_{16}FNO_4$:lle: 341,1064. Saatu: 341,1057.

Analyysi yhdisteelle $C_{19}H_{16}FNO_4$:

Laskettu: C 65,14, H 4,86, N 4,00 %

30 Saatu: C 65,19, H 4,74, N 3,91 %

Esimerkki 27

1-etyyli-6-fluori-7-(4-hydroksifenyyli)-1,4-dihyd-
rokinol-4-oni-3-karboksyylihappo

276 mg (96 % saannolla) valmistettiin esimerkin 14
35 menetelmällä 300 mg:sta 1-etyyli-6-fluori-7-(4-metok-

sifenyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylihappoa.
Keltainen kiinteä aine, sp >280 °C.

NMR (DMSO-d₆/trifluorietikkahappo-d, 250 MHz): 9,0 (s, 1H), 8,0 (d, 1H, J=11 Hz), 7,85 (d, 1H, J=6 Hz), 7,3 (d, 2H, J=9 Hz), 6,75 (d, 2H, J=9 Hz), 4,55 (m, 2H), 1,4 (t, 3H, J=6 Hz).

MS: Laskettu C₁₈H₁₄FNO₄:lle: 327,0907. Saatu: 327,0932.

Analyysi yhdisteelle C₁₈H₁₄FNO₄·1/8H₂O:

Laskettu: C 65,60, H 4,32, N 4,25 %

10 Saatu: C 65,65, H 4,43, N 4,10 %

Esimerkki 28

Etyyli-1-etyyli-6-fluori-7-fenyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaatti

15 173 mg (51 % saannolla) valmistettiin esimerkin 1E menetelmällä 0,72 ml:sta 1,83M fenyyllilitiumia, 300 mg:sta etyyli-7-bromi-6-fluori-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaattia, 192 mg:sta sinkkikloridia ja 104 mg:sta tetrakis(trifenyylifosfiini)palladiumia. Tämä näyte oli kaikissa suhteissa identtinen esimerkissä 4E valmistetun kanssa.

20 MS: Laskettu C₂₀H₁₈FNO₃:lle: 339,1271. Saatu: 339,1257.

Esimerkki 29 (välituote)

Etyyli-7-(4-t-butyylidimetyylisilyylioksimetyyli-fenyyli)-1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaatti

25 301 mg (31 % saannolla) valmistettiin esimerkin 2 menetelmällä 1,51 g:sta 4-bromibentsyylidimetyyli-t-butyylisilylieetteriä, 6,72 ml:sta (2M) t-butyylilitiumia, 8,18 mg:sta sinkkikloridia, 684 mg:sta etyyli-7-bromi-1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaattia ja 231 mg:sta tetrakis(trifenyylifosfiini)palladiumia. Näyte oli kaikin tavoin identtinen esimerkissä 15B valmistetun kanssa.

30 NMR (CDCl₃, 250 MHz): 8,5 (s, 1H), 7,5 (q, 4H), 6,9 (d, 1H), 4,8 (s, 2H), 4,4 (q, 2H), 4,3 (q, 2H), 1,58 (t, 3H,

35

$J=7$ Hz), 1,42 (t, 3H, $J=7$ Hz), 0,95 (s, 9H), 0,1 (s, 6H).
MS: Laskettu $C_{22}H_{34}FNO_4Si$ lle: 483,2241. Saatu: 483,2241.

Esimerkki 30 (välituote)

5 Etyyli-7-(3-t-butyylidimetyyllisilyylioksimetyyli-fenyyli)-1-etyyli-6-fluori-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaatti

280 mg (58 % saannolla) valmistettiin esimerkin 2 menetelmällä 602 mg:sta 3-bromibentsyylidimetyyli-t-butyylisilyylieetteriä, 1,64 ml:sta (1,28M) t-butyylilitiumia, 341 mg:sta sinkkikloridia, 342 mg:sta etyyli-7-bromi-letyyli-6-fluori-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaattia ja 115 mg:sta tetrakis(trifenyylifosfiini)palladiumia. Näyte oli kaikin tavoin identtinen esimerkissä 16B valmistetun kanssa.

15 NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): 8,6 (s, 1H), 8,3 (d, 1H), 7,5 (m, 5H), 4,9 (s, 2H), 4,45 (q, 4H), 1,5 (5 viivan m, 6H), 0,95 (s, 9H), 0,1 (s, 6H).

MS: Laskettu $C_{27}H_{34}FNO_4Si$ lle: 483,2241. Saatu: 483,2195.

Esimerkki 31

20 Etyyli-7-bromi-6,8-difluori-1-(2-fluorietyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaatti

A. Esimerkin 1D menetelmän mukaisesti annettiin etyyli-7-bromi-6,8-difluori-4-hydroksikinoliini-3-karboksylaatin (5,0 g, 15 mmol), vedettömän kaliumkarbonaatin (4,2 g, 30 mmol), 1-fluori-2-bromietaanin (25 g, 15 ml, 200 mmol) reagoida keskenään dimetyyliformamidissa (50 ml), jolloin saatiin valkoista kiinteää ainetta 2-propanolista kiteyttämisen jälkeen (3,2 g, 58 % saanto), sp 185-187 °C;

30 IR ($CHCl_3$, cm^{-1}): 1732 (s), 1695 (s), 1461 (s);
NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): 8,39 (s, 1H), 8,14 (dd, 1H, $J=10,4$ Hz), 4,95-4,85 (m, 2H), 4,78-4,55 (m, 2H), 4,40 (q, 2H, $J=7$ Hz), 1,40 (t, 3H, $J=7$ Hz).

Analyysi yhdisteelle $C_{14}H_{11}BrF_3NO_3$:

35 Laskettu: C 44,49, H 2,93, N 3,71, Br 21,14, F 15,08 %
Saatu: C 44,35, H 2,98, N 3,64, Br 21,50, F 14,65 %

Etyyli-6,8-difluori-7-(4-metoksifenyyli)-1-(2-fluorietyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaatti

5 B. Esimerkin 2 menetelmän mukaisesti annettiin
etyyli-7-bromi-6,8-difluori-1-(2-fluorietyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaatin (1,0 g, 2,7 mmol), 1-bromi-4-metoksibentseenin (1,24 g, 0,83 ml, 6,6 mmol) t-butyylilitiumin n-pentaaniliuoksen (1,8M, 7,4 ml, 13,3 mmol), vedettömän sinkkikloridin (1,1 g, 8,0 mmol) ja
10 tetrakis(trifenyylifosfiini)palladiumin (306 mg) reagoida, jolloin saatiin epäpuhdasta tuotetta keltaisena kiinteänä aineena. Kromatografioimalla silikageelin läpi etyyliasetaatilla saatiin kiinteää ainetta (507 mg, 47 % saanto); sp 193-195 °C;
15 IR (KBr, cm^{-1}): 1726 (s), 1612 (s), 1575 (m), 1541 (m), 1518 (m);
NMR (CDCl_3 , 250 MHz): 8,42 (s, 1H), 8,16 (dd, 1H, $J=10$, 4 Hz), 7,43 (d, 2H, $J=9$ Hz), 7,05 (d, 2H, $J=9$ Hz), 4,954,65 (m, 4H), 4,42 (q, 2H, $J=7$ Hz), 3,91 (s, 3H), 1,42 (t, 3H, $J=7$ Hz).
20

Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$:

Laskettu: C 59,57, H 4,76, N 3,31 %

Saatu: C 59,83, H 4,33, N 3,28 %

25 6,8-difluori-7-(4-metoksifenyyli)-1-(2-fluorietyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksyylihappo

C. Esimerkin 13B menetelmän mukaisesti etyyli-6,8-difluori-7-(4-metoksifenyyli)-1-(2-fluorietyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaattia (275 mg, 0,7 mmol) hydrolysoitiin, jolloin saatiin valkoista kiinteää ainetta
30 (191 mg, 75 % saanto); sp > 270 °C;

IR (KBr, cm^{-1}): 1720 (s), 1621 (s), 1612 (s);

NMR (1 % $\text{DMSO-d}_6/\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 250 MHz): 8,90 (s, 1H), 7,90 (d, 1H, $J=9$ Hz), 7,22 (d, 2H, $J=10$ Hz), 6,80 (d, 2H, $J=10$ Hz), 4,95 (br d, 2H, $J=24$ Hz), 4,65 (d, 2H, $J=45$ Hz),
35 3,57 (s, 3H).

Analyysi yhdisteelle $C_{19}H_{14}F_3NO_4 \cdot 0,75H_2O$:

Laskettu: C 58,39, H 3,99, N 3,58 %

Saatu: C 58,12, H 3,75, N 3,38 %

Esimerkki 32

- 5 6,8-difluori-7-(4-hydroksifenyyli)-1-(2-fluorietyyli)-1,4-dihydrokinol-5-oni-3-karboksylihappo
- Esimerkin 14 mukaisesti annettiin 6,8-difluori-7-(4-metoksifenyyli)-1-(2-fluorietyyli)-1,4-dihydrokinol-5-oni-3-karboksylihapon (200 mg, 0,53 mmol) ja liuoksen, joka sisälsi booritribromidia metyleeniklorissa (1M, 5,3 ml, 5,3 mmol), reagoida keskenään, jolloin saatiin epäpuhdasta tuotetta keltaisena kiinteänä aineena. Trituromalla kiehuvalle vedelle saatiin valkoista kiinteää ainetta (131 mg, 66 % saanto); sp >280 °C;
- 15 IR (KBr, cm^{-1}): 1724 (s), 1610 (s), 1589 (s), 1567 (m); NMR (1 % DMSO- d_6 /CF₃CO₂D, 250 MHz): 9,35 (s, 1H), 8,34 (d, 1H, J=10 Hz), 7,55 (d, 2H, J=9 Hz), 7,20 (d, 2H, J=9 Hz), 5,38 (d, 2H, J=24 Hz), 5,00 (d, 2H, J=45 Hz);
- MS: Laskettu $C_{18}H_{12}F_3NO_4$:lle: 363,0719. Saatu: 363,0709.
- 20 Analyysi yhdisteelle $C_{18}H_{12}F_3NO_4 \cdot H_2O$:
- Laskettu: C 56,70, H 3,70, N 3,67 %
- Saatu: C 56,99, H 3,45, N 3,67 %

Esimerkki 33

- 25 Etyyli-7-bromi-6,8-difluori-1-metyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaatti
- A. Esimerkin 1D mukaisesti annettiin etyyli-7-bromi-6,8-difluori-4-hydroksikinolinoni-3-karboksylaatin (5,0 g, 15 mmol), vedettömän kaliumkarbonaatin (4,16 g, 30 mmol) ja jodimetaanin (6,4 g, 2,8 ml, 45 mmol) dimetyyli-formamidissa (50 ml) reagoida keskenään, jolloin saatiin valkoista kiinteää ainetta 2-propanolista uudelleenkiteyttämisen jälkeen (3,4 g, 66 % saanto); sp 174-175 °C;
- 30 IR (CHCl₃, cm^{-1}): 1732 (s), 1693 (s), 1642 (s), 1611 (s);
- 35 NMR (CDCl₃, 250 MHz): 8,40 (s, 1H), 8,00 (dd, 1H, J=10, 4

Hz), 4,35 (q, 2H, J=7 Hz), 4,08 (d, 3H, J=8 Hz), 1,58 (t, 3H, J=7 Hz).

Analyysi yhdisteelle $C_{13}H_{10}BrF_2NO_3$:

Laskettu: C 45,13, H 2,92, N 4,05, Br 23,10, F 10,98 %

5 Saatu: C 45,05, H 2,70, N 4,01, Br 22,83, F 10,52 %

Etyyli-6,8-difluori-7-(4-metoksifenyyli)-1-metyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaatti

B. Esimerkin 2 mukaisella menetelmällä annettiin etyyli-7-bromi-6,8-difluori-1-metyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaatin (1,0 g, 2,9 mmol), 1-bromi-4-metoksibentseenin (1,35 g, 0,91 ml, 7,3 mmol), t-butyylilitiumin pentaaniliuoksen (1,8M, 8,1 ml, 14,6 mmol) ja vedetömän sinkkikloridin (1,31 g, 9,6 mmol) ja tetrakis(trifenyylifosfiini)palladiumin (306 mg) reagoida keskenään, jolloin saatiin epäpuhdasta tuotetta keltaisena kiinteänä aineena. Kromatografioimalla pylväässä etyyliasetaatilla silikageelin läpi saatiin kiinteää ainetta (624 mg, 57 % saanto); sp 176-178 °C;

20 IR (KBr, cm^{-1}): 1733 (m), 1684 (s), 1639 (s), 1617 (s), 1540 (m);

NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): 8,38 (s, 1H), 8,08 (dd, 1H, J=10,4 Hz), 7,42 (d, 2H, J=8 Hz), 7,05 (d, 2H, J=8 Hz), 4,41 (q, 2H, J=7 Hz), 4,12 (d, 3H, J=8 Hz), 3,90 (s, 3H), 1,42 (t, 3H, J=7 Hz);

25 MS (m/e): 373 (kanta), 201 (pohja).

Analyysi yhdisteelle $C_{20}H_{13}F_2NO_4 \cdot 0,5 H_2O$:

Laskettu: C 62,83, H 4,74, N 3,66 %

Saatu: C 63,22, H 4,77, N 3,42 %

30 6,8-difluori-7-(4-metoksifenyyli)-1-metyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksyylihappo

C. Esimerkin 13B mukaisella menetelmällä hydrolysoitiin etyyli-6,8-difluori-7-(4-metoksifenyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaattia (446 mg, 1,2 mmol), jolloin saatiin valkoista kiinteää ainetta (332 mg, 80 % saanto); sp >280 °C;

IR (KBr, cm^{-1}): 1718 (s), 1612 (s), 1567 (s), 1539 (s); NMR (CF₃CO₂D), 250 MHz): 9,30 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J=10 Hz), 7,65 (d, 2H, J=10 Hz), 7,22 (d, 2H, J=10 Hz), 4,70 (d, 3H, J=10 Hz), 7,22 (d, 2H, J=10 Hz), 4,70 (d, 3H, J=10 Hz), 3,96 (s, 3H);

MS: Laskettu C₁₈H₁₃F₂NO₄:lle: 345,0812. Saatu: 345,0821.

Analyysi yhdisteelle C₁₈H₁₃F₂NO₄:

Laskettu: C 62,61, H 3,79, N 4,06 %

Saatu: C 62,43, H 3,81, N 3,95 %

Esimerkki 34

6,8-difluori-7-(4-hydroksifenyyli)-1-metyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksyylihappo

Esimerkin 14 menetelmän mukaisesti annettiin 6,8-difluori-7-(4-metoksifenyyli)-1-metyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksyylihapon (202 mg, 0,6 mmol) ja booritri-bromidin metyleenikloridi-liuoksen (1M, 5,9 ml, 5,9 mmol) reagoida keskenään, jolloin saatiin epäpuhdasta tuotetta keltaisena kiinteänä aineena. Trituroimalla kuumalla vedellä saatiin valkoista kiinteää ainetta (126 mg, 65 % saanto); sp >270 °C;

NMR (CF₃CO₂D, 250 MHz): 9,34 (s, 1H), 8,30 (d, 1H, J=10 Hz), 7,58 (d, 2H, J=10 Hz), 7,20 (d, 2H, J=10 Hz), 4,73 (d, 3H, J=10 Hz);

MS: Laskettu C₁₆H₁₁F₂NO₂:lle: (kantapiikki - CO₂):

287,0758. Saatu: 287,0751.

Analyysi yhdisteelle C₁₇H₁₁F₂NO₄·0,25H₂O:

Laskettu: C 60,81, H 3,45, N 4,17 %

Saatu: C 60,46, H 3,33, N 4,05 %

Esimerkki 35 (lähtöaine)

Etyyli-7-bromi-6,8-difluori-1-allyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksyylaatti

Esimerkin 1D menetelmän mukaisesti annettiin etyyli-7-bromi-6,8-difluori-4-hydroksikinoliini-3-karboksy-laatin (5,0 g, 15 mmol), vedettömän kaliumkarbonaatin (4,16 g, 30 mmol) ja allyylibromidin (5,4 g, 4 ml, 45

mmol) reagoida keskenään dimetyyliformamidissa (50 ml), jolloin saatiin valkoista kiinteää ainetta 2-propanolista uudelleen kiteyttämisen jälkeen (4,2 g, 75 % saanto; sp 141-143 °C;

5 IR (CHCl₃, cm⁻¹): 1732 (s), 1694 (s), 1642 (s), 1610 (s), 1546 (m);

NMR (CDCl₃, 250 MHz): 8,40 (s, 1H), 8,12 (dd, 1H, J=10 Hz), 6,15-6,00 (m, 1H), 5,35 (d, 1H, J=10 Hz), 5,18 (d, 1H, J=20 Hz), 5,00-4,86 (m, 2H), 4,40 (q, 2H, J=7 Hz),
10 1,40 (t, 3H, J=7 Hz).

Analyysi yhdisteelle C₁₅H₁₂BrF₂NO₃:

Laskettu: C 48,43, H 3,25, N 3,77, Br 21,48, F 10,21 %

Saatu: C 48,13, H 3,28, N 3,66, Br 21,15, F 10,29 %

Esimerkki 36

15 Etyyli-7-bromi-6,8-difluori-1-propyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaatti

A. Esimerkin 1D menetelmän mukaisesti annettiin etyyli-6,8-difluori-4-hydroksikinoliini-3-karboksylaatin (5,0 g, 15 mmol), vedettömän kaliumkarbonaatin (4,16 g, 30
20 mmol) ja 1-bromipropaanin (11 g, 8,2 ml, 90 mmol) reagoida keskenään dimetyyliformamidissa (50 ml), jolloin saatiin, 2-propanolista uudelleenkiteyttämisen jälkeen valkoista kiinteää ainetta (2,7 g, 48 % saanto); sp 139-140 °C;

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 1731 (s), 1692 (s), 1641 (s), 1610 (s);
25 NR (CDCl₃, 250 MHz): 8,40 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H, J=10, 4 Hz), 4,42 (q, 2H, J=7 Hz), 4,35-4,25 (m, 2H), 1,94 (seks-tetti, 2H, J=7 Hz), 1,42 (t, 3H, J=7 Hz).

Analyysi yhdisteelle C₁₅H₁₄BrF₂NO₃:

Laskettu: C 48,17, H 3,77, N 3,75, Br 21,37, F 10,16 %

30 Saatu: C 47,86, H 3,73, N 3,84, Br 21,10, F 10,35 %

Etyyli-6,8-difluori-7-(4-metoksifenyyli)-1-propyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaatti

B. Esimerkin 2 menetelmän mukaisesti annettiin etyyli-7-bromi-6,8-difluori-1-propyyli-1,4-dihydrokinol-
35 4-oni-3-karboksylaatin (1,0 g, 2,7 mmol), 1-bromi-4-metoksibentseenin (1,26 g, 0,84 ml, 6,75 mmol), vedettömän

sinkkikloridin (1,1 g, 8,1 mmol), t-butyylilitiumin pentaaniliuoksen (1,8 M, 7,5 ml, 13,5 mmol) ja tetrakis(tri-fenyylifosfiini)palladiumin (320 mg) reagoida keskenään, jolloin saatiin keltaista kiinteää ainetta. Kromatogra-

5 fioimalla etyyliasetaatilla silikageelin läpi saatiin vaaleankeltaista kiinteää ainetta (360 mg, 73 % saanto); sp 126-128 °C;

IR (KBr, cm^{-1}): 1734 (s), 1612 (s), 1574 (m);

10 NMR (CDCl_3 , 250 MHz): 8,45 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H, $J=10$, 3 Hz), 7,42 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,05 (d, 2H, $J=8$ Hz), 4,44 (q, 2H, $J=7$ Hz), 3,92 (s, 3H), 3,35-3,25 (m, 2H), 2,00-1,85 (m, 2H), 1,45 (t, 3H, $J=7$ Hz), 1,00 (t, 3H, $J=7$ Hz).

Analyysi yhdisteelle: $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{NO}_4 \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$:

Laskettu: C 65,10, H 5,34, N 3,45 %

15 Saatu: C 65,22, H 5,24, N 3,38 %

6,8-difluori-7-(4-metoksifenyyli)-l-propyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylihappo

C. Esimerkin 13B menetelmän mukaisesti etyyli-6,8-difluori-7-(4-metoksifenyyli)-l-propyyli-1,4-dihydroki-

20 nol-4-oni-3-karboksylaattia (245 mg, 0,6 mmol) hydrolysoitiin, jolloin saatiin valkoista kiinteätä ainetta (154 mg, 68 % saanto); sp 272-274 °C;

IR (KBr, cm^{-1}): 1722 (s), 1612 (s);

25 NMR (1 % $\text{DMSO}-d_6/\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 250 MHz): 9,34 (s, 1H), 8,30 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7,62 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,22 (d, 2H, $J=8$ Hz), 5,10-4,88 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,25-2,10 (m, 2H), 1,12 (t, 3H, $J=7$ Hz).

MS: Laskettu $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NO}_4$:lle: 373,1126. Saatu: 373,1146.

Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NO}_4$:

30 Laskettu: C 64,34, H 4,59, N 3,75 %

Saatu: C 63,91, H 4,49, N 3,67 %

Esimerkki 37

6,8-difluori-7-(4-hydroksifenyyli)-l-propyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylihappo

35 Esimerkin 14 menetelmän mukaisesti annettiin 6,8-difluori-7-(4-metoksifenyyli)-l-propyyli-1,4-dihydroki-

nol-4-oni-3-karboksyylihapon (103 mg, 0,28 mmol) ja booritribromidin metyleenikloridi-liuoksen (1M, 2,8 ml, 2,8 mmol) reagoida keskenään, jolloin saatiin epäpuhdasta tuotetta keltaisena kiinteänä aineena. Trituroimalla kuumalla vedellä ja suodattamalla saatiin valkoista kiinteää ainetta (98 mg, 98 % saanto); sp 262-264 °C;
 IR (KBr, cm^{-1}): 1721 (s), 1614 (m), 1561 (m);
 NMR (1 % DMSO- $\text{d}_6/\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 250 MHz): 9,35 (s, 1H), 8,30 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7,62 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,20 (d, 2H, $J=8$ Hz), 5,10-4,95 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,20-2,10 (m, 2H), 1,60-1,40 (m, 2H), 1,05 (t, 3H, $J=7$ Hz).
 MS: Laskettu $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}_4$:lle: 359,0980. Saatu: 359,0969.

Esimerkki 38

6,8-difluori-7-(4-hydroksifenyyli)-1-butyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylihappo

Esimerkin 14 menetelmän mukaisesti annettiin 6,8-difluori-7-(4-metoksifenyyli)-1-butyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksyylihapon (91 mg, 0,24 mmol) ja booritribromidin liuoksen (1M, 2,4 ml, 2,4 mmol) reagoida keskenään, jolloin saatiin epäpuhdasta tuotetta keltaisena kiinteänä aineena. Trituroimalla kuumalla vedellä, suodattamalla ja kuivaamalla vakuuissa saatiin valkoista kiinteää ainetta (40 mg, 45 % saanto);

NMR (5 % DMSO- $\text{d}_6/\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 250 MHz): 9,46 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, $J=10$ Hz), 7,56 (d, 2H, $J=10$ Hz), 7,20 (d, 2H, $J=10$ Hz), 5,10-4,95 (m, 1H), 2,25-2,05 (m, 2H), 1,75-1,55 (m, 2H), 1,10 (t, 3H, $J=7$ Hz);

MS: Laskettu $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NO}_4$:lle: 373,1126. Saatu: 373,1082.

Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NO}_4 \cdot 0,75 \text{H}_2\text{O}$:

Laskettu: C 62,09, H 4,82, N 3,62 %

Saatu: C 62,15, H 4,82, N 3,85 %

Esimerkki 39

Etyyli-6,8-difluori-7-(4-kloorisulfonyylifenyyli)-1-etyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaatti

A. Esimerkin 10A menetelmän mukaisesti annettiin etyyli-6,8-difluori-7-fenyyli-1-etyyli-1,4-dihydrokinol-4-

oni-3-karboksylaatin (0,55 g, 1,53 mmol) ja kloorisulfonyl-
 nihapon (6 ml) reagoida keskenään metyleenikloridissa (10
 ml), jolloin saatiin keltaista öljyä (0,7 g), joka käy-
 tettiin ilman lisäpuhdistusta.

5 Etyyli-6,8-difluori-7-(4-aminosulfonyylifenyyli)-
 etyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaatti

B. Etyyli-6,8-difluori-7-(4-kloorisulfonyylifenyy-
 li)-1-etyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaattia
 (0,7 g) liuotettiin kuivaan tetrahydrofuraaniin (10 ml),
 10 ja saatu liuos jäähdytettiin -78 °C:een. Reaktioseokseen
 lisättiin ammoniakia (5 ml) sitä samalla sekoittaen.
 Reaktioseos lämmitettiin huoneen lämpötilaan ja sitä se-
 koite-ttiin 16 tuntia. Liuotin haihdutettiin vakuuissa ja
 epäpuhdasta tuotetta trituroitiin vedellä ja eetterillä.

15 Kuivattaessa vakuuissa saatiin vaaleankeltaista
 kiinteää ainetta (0,6 g, 90 % saanto); sp >250 °C;
 NMR (3 % DMSO-d₆/CF₃CO₂D, 250 MHz): 9,38 (s, 1H), 8,40 (d,
 1H, J=8 Hz), 8,20 (d, 2H, J=8 Hz), 7,95-7,85 (m, 2H), 7,72
 (d, 2H, J=8 Hz), 5,20-5,05 (m, 2H), 4,75 (q, 4H, J=7 Hz),
 20 1,80 (t, 3H, J=7 Hz), 1,55 (t, 3H, J=7 Hz);
 MS: Laskettu C₂₀H₁₈F₂O₅S:lle: 436,0909. Saatu: 436,0912.

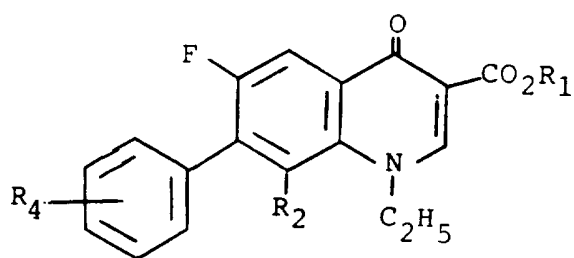
6 8-difluori-7-(4-aminosulfonyylifenyyli)-1-etyy-
 li-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksyylihappo

C. Esimerkin 10 menetelmän mukaisesti annettiin
 25 etyyli-6,8-difluori-7-(4-aminosulfonyylifenyyli)-1-etyy-
 li-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaatin (0,32 g, 0,73
 mmol) ja 1N natriumhydroksidiliuoksen reagoida keskenään
 etanolissa (4 ml), jolloin saatiin valkoista kiinteää ai-
 netta (0,25 g, 84 % saannolla); sp >250 °C;

30 NMR (1 % DMSO-d₆/CF₃CO₂D, 250 MHz): 9,45 (s, 1H), 8,40 (d,
 1H, J=8 Hz), 8,24 (d, 2H, J=8 Hz), 8,00-7,85 (m, 2H), 7,85
 (m, 2H), 5,25-5,00 (m, 2H), 1,82 (t, 3H, J=7 Hz). MS:
 Laskettu C₁₈H₁₄F₂N₂O₅S:lle: 408,0580. Saatu: 408,0560.

Esimerkki 40

35 Lisäksi valmistettiin seuraavat yhdisteet:



5

Taulukko I

	R_1	R_2	R_4	Sulamispiste ($^{\circ}\text{C}$)
10	C_2H_5	F	3-S(O)CH ₃	165-5
	H	F	3-S(O)-CH ₃	277-8
	C_2H_5	F	3-SO ₂ H ₅	215-6
	H	F	3-SO ₂ CH ₃	242-3
	H	F	3,5-di-OH	>260
15	C_2H_5	H	3-Cl,4-OCH ₃	227-9
	H	H	3-Cl,4-OCH ₃	>260
	H	H	3-Cl,4-OH	>260

20 (1) NMR (CDCl_3 , 60 MHz): 8,4 (s, 1H), 8,01 (dd, 1H, $J = 2$ Hz ja 9 Hz), 6,95 (s, 3H), 6,05 (s, 2H), 4,4 (q, 4H), 1,45 (kaksi päällekkäin menevää triplettiä, 6H).

(2) NMR (CDCl_3 , 60 MHz): 8,4 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,2 (m, 2H), 6,6 (s, 1H), 4,4 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 1,45 (m, 6H).

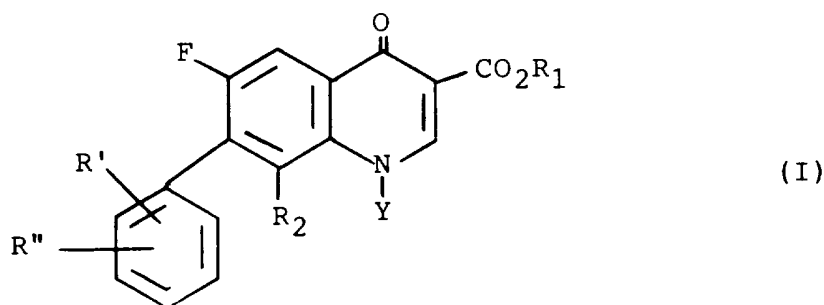
25 (3) NMR (CDCl_3 , 60 MHz): 8,39 (s, 1H), 8,1 (dd, 1H), 6,58 (s, 3H), 4,4 (q, 4H), 3,9 (s, 6H), 1,5 (m, 6H).

(4) NMR (CDCl_3 , 250 MHz): 8.55 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, $J = 13,5$ Hz), 7,5 (m, 4H), 4,45 (q, 2H), 4,3 (q, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,6 (t, 3H), 1,42 (t, 3H).

30

Patenttivaatimus

Menetelmä kaavan (I) mukaisten terapeuttisesti
 5 käyttökelpoisten 1-substituoitu-6-fluori-7-fenyyli-(8-
 fluori)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksyylihappojen ja
 niiden estereiden sekä kationisuolojen valmistamiseksi,



jossa R_1 on vety tai 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli;

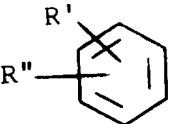
R_2 on vety tai fluori;

Y on 1-3 hiiliatomia sisältävä alkyyli tai halogeenialkyyli, allyyli;

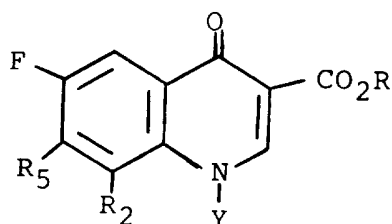
R' on vety, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli-sulfinyyli, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli-sulfonyyli, hydroksi, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkoksi, 1-3 hiiliatomia sisältävä hydroksialkyyli, amino, 1-3 hiiliatomia sisältävä amino-alkyyli, formamido, 2 tai 3 hiiliatomia sisältävä alkanoyyliamino, aminosulfonyyli, nitro, formyylitai N-(N',N'-dimetyyli-formamidino); ja

R'' on vety, 3-hydroksi tai 3-kloori, t u n n e t t u siitä, että

(a) annetaan aryyli-metalliyhdisteen, jossa on

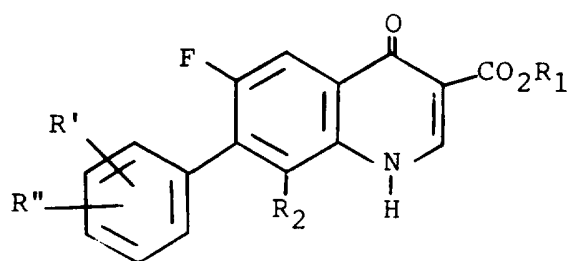
yllä määritelty ryhmä , paitsi että se ei ole

alkanoyyliaminolla substituoitu fenyyli, reagoida seuraavan kaavan mukaisen yhdisteen kanssa:



jossa R on alkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia; R₂ ja Y ovat yllä määriteltäjiä, ja R₅ on bromi tai jodi, siirtymämetallikatalyytin läsnäollessa, tai

(b) annetaan seuraavan kaavan mukaisen yhdisteen:

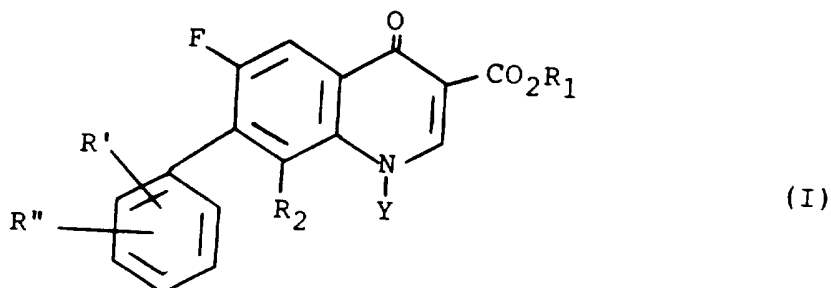


jossa R₁, R₂, R' ja R'' ovat yllä määriteltäjiä, paitsi että R₁ ei ole vety, reagoida kaavan Y-Hal mukaisen yhdisteen kanssa, jossa Y on yllä määriteltäjä ja Hal on halogeeni, ja haluttaessa, kun R' on nitro, nitrataan vastaava yhdiste, jossa R' on vety; kun R' on amino, pelkistetään vastaava yhdiste, jossa R' on nitro; kun R' on formamido, annetaan vastaavan yhdisteen, jossa R' on amino, reagoida muura-haishapon tai sen johdannaisen kanssa; kun R' on alkanoyyli-amino, annetaan vastaavan yhdisteen, jossa R' on amino, reagoida alkanoyyliryhmän sisältävän reagenssin kanssa; kun R' on aminosulfonyyli, annetaan vastaavan yhdisteen, jossa R' on kloorisulfonyyli, reagoida aminoryhmän tuovan reagenssin kanssa, jolloin kyseinen yhdiste, jossa R' on kloorisulfonyyli, saadaan antamalla vastaavan yhdisteen, jossa R' on vety, reagoida kloorisulfonihapon kanssa; kun R' on hydroksi, annetaan vastaavan yhdisteen, jossa R'

- on metoksi, reagoida eetterin lohkaisevan reagenssin kanssa; kun R' on hydroksimetyyli, annetaan vastaavan yhdisteen, jossa R' on trialkyylisilyylioksimetyyli, jossa kussakin alkyylissä on 1-4 hiiltä, reagoida eetterin lohkaisevan reagenssin kanssa; kun R' on aminometyyli, hydrogenoidaan vastaava yhdiste, jossa R' on atsidometyyli; kun R' on formyyli, hapetetaan vastaava yhdiste, jossa R' on hydroksimetyyli; kun R' on alkyylisulfinyyli tai alkyylisulfonyyli, hapetetaan vastaava yhdiste, jossa R' on alkyylimerkapto; ja kun R₁ on vety, hydrolysoidaan vastaava yhdiste, jossa R₁ on alkyyli tai bentsyyli.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 1-substituerad-6-fluor-7-fenyl-(8-fluor)-1,4-dihydrokinol-4-on-3-karboxylsyror med formeln (I) och estrar därav



där R_1 är väte eller alkyl med 1 - 6 kolatomer;

R_2 är väte eller fluor;

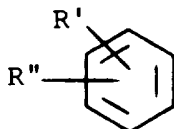
Y är alkyl eller halogenalkyl med 1 - 3 kolatomer eller allyl;

R' är väte, alkylsulfinyl med 1 - 4 kolatomer, alkylsulfonyl med 1 - 4 kolatomer, hydroxi, alkoxy med 1 - 4 kolatomer, hydroxialkyl med 1 - 3 kolatomer, amino, aminoalkyl med 1 - 3 kolatomer, formamido, alkanoylamino med 2 eller 3 kolatomer, aminosulfonyl, nitro, formyl eller N-(N',N'-dimetylformamidino); och

R'' är väte, 3-hydroxi eller 3-klor, k ä n n e t e c k - n a t därav, att

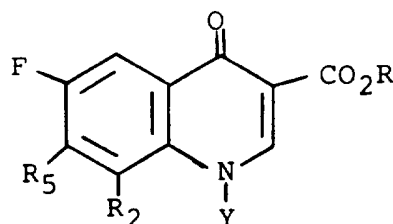
(a) en arylmetallförening, som innehåller den ovan

definierade gruppen



, förutom att den

icke är en med alkanoylamino substituerad fenyl, omsätts med en förening med följande formel:

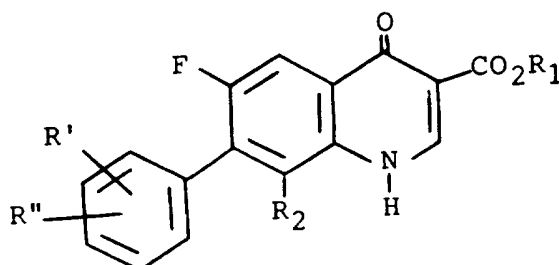


5

där R är alkyl med 1 - 6 kolatomer; R₂ och Y är ovan definierade, och R₅ är brom eller jod, i närvaro av en övergångsmetallkatalysator, eller

10

(b) en förening med följande formel



15

20

där R₁, R₂, R' och R'' är ovan definierade, förutom att R₁ icke är väte, omsätts med en förening med formeln Y-Hal, där Y betecknar samma som ovan och Hal är halogen, och ifall önskvärt, då R' är nitro, nitreras en motsvarande förening, där R' är väte; då R' är amino, reduceras en motsvarande förening, där R' är nitro; då R' är formamido, omsätts en motsvarande förening, där R' är amino, med myrsyra eller ett derivat därav; då R' är alkanoylamino, omsätts en motsvarande förening, där R' är amino, med ett reagens, som innehåller en alkanoylgrupp; då R' är aminosulfonyl, omsätts en motsvarande förening, där R' är klor-sulfonyl, med ett reagens, som inför en aminogrupp, varvid nämnda förening, där R' är klorsulfonyl, erhålls genom omsättning av en motsvarande förening, där R' är väte, med klorsulfonsyra; då R' är hydroxi, omsätts en motsvarande förening, där R' är metoxi, med ett reagens, som avspjäl-

25

30

35

ker etern; då R' är hydroximetyl, omsätts en motsvarande förening, där R' är trialkylsilyloximetyl med 1 - 4 kol-
atomer i varje alkyl, med ett reagens, som avspjälker
etern; då R' är aminometyl, hydrogeneras en motsvarande
5 förening, där R' är azidometyl; då R' är formyl, oxideras
en motsvarande förening, där R' är hydroximetyl; då R' är
alkylsulfinyl eller alkylsulfonyl, oxideras en motsvarande
förening, där R' är alkylmerkapt; och då R₁ är väte, hyd-
10 rolyseras en motsvarande förening, där R₁ är alkyl.