



C (45) Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen
(51) Kv.lk.*/Int.Cl.⁴ C 07 D 215/48

SUOMI-FINLAND

(FI)

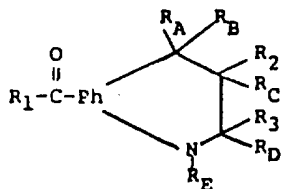
Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21)	Patenttihakemus - Patentansökning	820983
(22)	Hakemispäivä - Ansökningsdag	22.03.82
(23)	Alkupäivä - Giltighetsdag	22.03.82
(41)	Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	25.09.82
(44)	Nähtäväsipanon ja kuuljulkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.01.89
(86)	Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32)(33)(31)	Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	24.03.81
Sveitsi-Schweiz(CH) 1986/81-1 Toteennäytetty-Styrkt		

- (71) Ciba-Geigy AG, Basel, Sveitsi-Schweiz(CH)
(72) Richard Göschke, Bottmingen, Pier Giorgio Ferrini, Binningen, Alfred Sallmann, Bottmingen, Sveitsi-Schweiz(CH)
(74) Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab
(54) Menetelmä tautomeerien, antiallergisesti vaikuttavien kinolinonijohdannaisten ja niiden suolojen valmistamiseksi - Förfarande för framställning av tautomera, antiallergiskt verksamma kinolinonderivat och deras salter

(57) Tiivistelmä:

Keksintö koskee menetelmää kaavan I



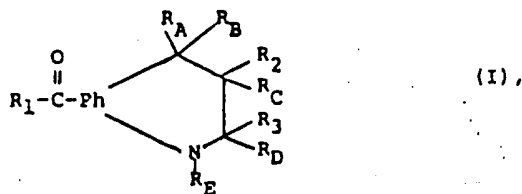
(I),

mukaisten antiallergisten kinolinoniyhdisteiden ja niiden suolojen valmistamiseksi, jossa R_1 merkitsee alifaattista, sykloalifaattista, aromaattista, aralifaattista, heterosyklistä tai heterosykliis-alifaattista tähdettä, Ph merkitsee ryhmän $R_1-C(O)-$ sisältävää, mahdollisesti lisäksi substituotua 1,2-fenyleenitähdettä, ja toinen tähteistä R_2 ja R_3 merkitsee mahdollisesti esteröityä tai amidoitua karboksiryhmää R_4 ja toinen vetyä tai alifaattista tähdettä, tai tähteen R_3 ollessa kyseessä, mahdollisesti eetteröityä hydroksia, ja jossa joko R_A ja R_B merkitsevät yhdessä oksoa, R_C ja R_D merkitsevät yhdessä ylimääräistä sidosta tai vast. kun R_2 merkitsee tähdettä R_4 , R_C on vety ja R_3 ja R_D merkitsevät yhdessä oksoa ja R_E tähdettä R_5 , joka merkitsee vetyä tai alifaattista, sykloalifaattista, aralifaattista tai heterosykliis-alifaattista tähdettä, tai R_A merkitsee mahdollisesti eetteröityä hydroksiryhmää ja R_B merkitsee yhdessä tähteen R_C kanssa sekä R_D yhdessä tähteen R_E kanssa kulloinkin ylimääräistä sidosta tai vast. kun R_2 merkitsee tähdettä R_4 , R_B ja R_C merkitsevät yhdessä ylimääräistä sidosta ja R_3 ja R_D merkitsevät yhdessä oksoa ja R_E tähdettä R_5 .

(57) Sammandrag:

77853

Uppfinningen avser framställning av antiallergiska kinoxolinonderivat och deras salter med formeln (I)

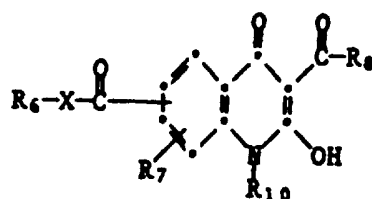


där R_1 betyder en alifatisk, cykloalifatisk, aromatisk, aralifatisk, heterocyklisk eller heterocyklisk-alifatisk rest, Ph betyder en gruppen $R_1-C(O)-$ innehållande, eventuellt ytterligare substituerad 1,2-fenylrest, och den ena av resterna R_2 och R_3 betyder en eventuellt företrad eller amiderad karboxigrupp R_4 och den andra väte eller en alifatisk rest, eller, i fall av en rest R_3 , eventuellt företrad hydroxi, och där antingen R_A och R_B tillsammans betyder oxo, R_C och R_D tillsammans en ytterligare bindning eller resp. när R_2 betyder en rest R_4 , är R_C väte och R_3 och R_D betyder tillsammans oxo och R_E är en rest R_5 , som betyder väte eller en alifatisk, cykloalifatisk, aralifatisk eller heterocyklisk-alifatisk rest, eller R_A betyder en eventuellt företrad hydroxigrupp och R_B betyder tillsammans med R_C samt R_D tillsammans med R_E en ytterligare bindning eller resp. när R_2 betyder en rest R_4 , betyder R_B och R_C tillsammans en ytterligare bindning och R_3 och R_D tillsammans oxo och R_E betyder en rest R_5 .

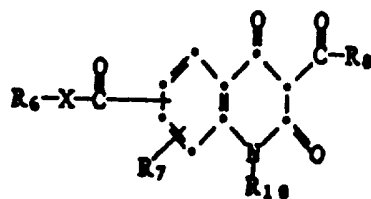
77853

Menetelmä tautomeeristen, antiallergisesti vaikuttavien kinolinonijohdannaisten ja niiden suolojen valmistamiseksi -
Förfarande för framställning av tautomera, antiallergiskt
verksamma kinolinonderivat och deras salter

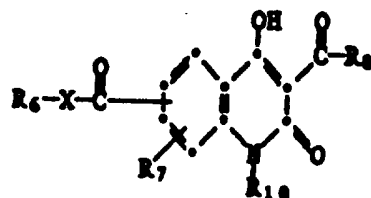
Keksinnön kohteena on menetelmä tautomeeristen kaavojen
(I'), (I'') ja (I''')



(I') vast.



(I'') vast.



(I''')

mukaisten uusien, antiallergisesti vaikuttavien kinolinoni-
johdannaisten ja niiden suolojen valmistamiseksi, jossa kaa-
vassa X tarkoittaa suoraa sidosta tai happiatomia, R₆ tar-
koittaa vetyä tai C₁-C₄-alkyyliä, R₇ tarkoittaa vetyä tai
C₁-C₄-alkyyliä, R₈ tarkoittaa hydroksia, C₁-C₇-alkoksia tai
aminoa, ja R₁₀ tarkoittaa C₁-C₇-alkyyliä, C₂-C₄-alkenyylä
tai C₂-C₄-alkinyyliä.

Tässä selityksessä tarkoitetaan "alhaisilla" orgaani-
silla tähteillä ja yhdisteillä, ellei muuta ole mainittu,
mieluummin sellaisia, joilla on korkeintaan 7, ennen kaikkea
korkeintaan 4 hiiliatomia.

C₁-C₇-alkyyli merkitsee esim. C₁-C₄-alkyyliä, kuten metyyliä, etyyliä, propyyliä, isopropyyliä, butyyliä, isobutyyliä, sekundääributyyliä tai tertiääributyyliä, sekä C₅-C₇-alkyyliä, siis pentyyliä, heksyyliä tai heptyyliä.

C₂-C₄-alkenyyli merkitsee esim. vinyyliä, 1-metyylivinyyliä, 1-etyylivinyyliä, allyyliä tai 2- tai 3-metallyyliä.

C₂-C₄-alkinyyli merkitsee esim. etinyyliä tai prop-2-inyyliä (propargyyliä).

C₁-C₇-alkoksi merkitsee esim. metoksia, etoksia, propyylioksia, isopropyylioksia, butyylioksia, isobutyylioksia, sekundääributyylioksia, tertiääributyylioksia, pentyylioksia, heksyylioksia tai heptyylioksia.

Kaavan (I) mukaisia suolan muodostavia yhdisteitä ovat esimerkiksi happamien yhdisteiden suolat emäksien kanssa, etenkin farmaseuttisesti käyttökelpoiset suolat, kuten alkalimetalli- tai maa-alkalimetalli-, esim. natrium-, kalium-, magnesium- tai kalsiumsuolat, edelleen ammoniumsuolat ammoniakkin tai amiinien, kuten alempialkyyli- tai hydroksialem-pialkyyliamiinien, esim. trimetyyliamiinin, trietyyliamiinin tai di- tai tri-(2-hydroksietyyli)-amiinin kanssa tai vast. happoadditiosuolat, etenkin farmaseuttisesti käyttökelpoiset additiosuolat mineraalihapon, esim. halogeenivetyhapon, rikkihapon tai fosforihapon kanssa, additiosuolat tai happoadditiosuolat sopivan orgaanisen sulfoni- tai karboksyylihapon kanssa, esimerkiksi hydrokloridit, hydrobromidit, sulfaatit, fosfaatit, maleaatit, maleinaatit, fumaraatit tai tartraatit.

Keksintö koskee esimerkiksi sellaisten kaavan (I') mukaisten yhdisteiden ja niiden suolojen valmistusta, joissa X merkitsee suoraa sidosta, R₆ on C₁-C₄-alkyyli ja tähteillä R₇, R₈ ja R₁₀ on kulloinkin alussa mainitut merkitykset, tai jossa X merkitsee happiatomia, R₆ merkitsee C₁-C₄-alkyyliä, ja tähteillä R₇, R₈ ja R₁₀ on kulloinkin alussa mainitut merkitykset, vastaavasti 2-okso-4-hydroksi-1,2-dihydrokinoliini- tai 2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinitautomeerien ja niiden suolojen valmistusta.

Keksinnön kohteena on ennen kaikkea kaavan (I') mukais-
ten yhdisteiden tai suolojen valmistus, joissa X on suora si-
dos ja R_6 merkitsee vetyä tai C_1 - C_4 -alkyyliä, esim. propyy-
liä, isopropyyliä tai etenkin butyyliä, edelleen isobutyyliä
tai sekundääributyyliä tai X merkitsee happiatomia ja R_6 ve-
tyä tai C_1 - C_4 -alkyyliä, esim. propyyliä, isopropyyliä tai
etenkin butyyliä, edelleen isobutyyliä tai sekundääributyy-
liä, R_7 merkitsee vetyä tai etenkin korkeintaan 4 hiiliato-
mia sisältävää alkyyliä, esim. metyyliä, R_8 merkitsee hydrok-
sia tai korkeintaan 4 hiiliatomia sisältävää alkoksia, esim.
metoksia tai etoksia, ja R_{10} merkitsee C_1 - C_4 -alkyyliä, C_2 - C_4 -
alkenyyliä tai C_2 - C_4 -alkinyyliä, esim. etyyliä, allyyliä tai
propargyyliä, niiden 2-okso-4-hydroksi-1,2-dihydrokinoliini-
tai 2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinitautomeerien, ai-
van erityisesti sellaisten yhdisteiden (I') tai tautomeerien
valmistus, joissa kaavan R_6 -X-C(=O)- mukainen tähde on kino-
liini-rengasrakenteen 6-asemassa ja tähde R_7 , joka on muu
kuin vety, on 5- tai 7-asemassa.

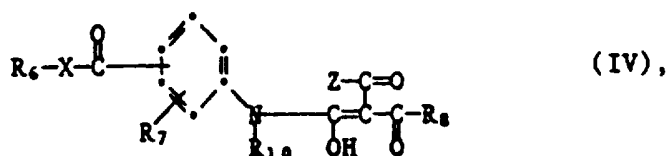
Keksinnön kohteena on erityisesti toisaalta kaavan (I')
mukaisten yhdisteiden valmistus, joissa X on happiatomi, ryh-
mä R_6 -O-C(=O)- on sidottu 6-asemassa, R_6 merkitsee vetyä tai
 C_1 - C_4 -alkyyliä, esim. butyyliä, isobutyyliä tai sekundääri-
butyyliä, R_7 merkitsee vetyä, R_8 hydroksia tai korkeintaan 4
hiiliatomia sisältävää alkoksia, esim. metoksia tai etoksia,
ja R_{10} on C_2 - C_4 -alkenyyli, esim. allyyli, tai X on suora si-
dos, R_6 on vety tai C_1 - C_4 -alkyyli, kuten propyyli, R_7 enin-
tään 4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, kuten metyyli, jolloin
ryhmä R_6 -C(=O)- on 6- ja C_1 - C_4 -alkyyli-ryhmä R_7 on 7-asemas-
sa, R_8 tarkoittaa hydroksia tai enintään 4 hiiliatomia sisäl-
tävää alkoksia, kuten metoksia tai etoksia, ja R_{10} enintään
4 hiiliatomia sisältävää alkyyliä, kuten propyyliä, vast.
sen 2-okso-4-hydroksi-1,2-dihydrokinoliini- tai 2,4-diokso-
1,2,3,4-tetrahydrokinoliinitautomeerin valmistus, vapaassa
muodossa tai suolan muodossa.

Keksinnön kohteena on aivan erityisesti kaavan (I') mu-
kaisten yhdisteiden ja niiden 2-okso-4-hydroksi-1,2-dihydro-

kinoliini- tai vast. 2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini-tautomeerien ja tällaisten yhdisteiden suolojen, ennen kaikkea farmaseuttisesti käyttökelpoisten suolojen valmistus, joissa X on suora sidos ja R_6 merkitsee korkeintaan 4 hiiliatomia sisältävää alkyylia, esim. butyyliä, tai X on happiatomi ja R_6 merkitsee vetyä tai korkeintaan 4 hiiliatomia sisältävää alkyylia, kuten metyyliä, ja jossa R_7 merkitsee vetyä tai ennen kaikkea korkeintaan 4 hiiliatomia sisältävää alkyylia, kuten metyyliä, jolloin ryhmällä $R_6-X-C(=O)-$ on mieluummin 6- ja C_1-C_4 -alkyyllillä R_7 mieluummin 7-asema, R_8 merkitsee hydroksia tai korkeintaan 4 hiiliatomia sisältävää almpialkoksia, kuten etoksia ja R_{10} on C_1-C_4 -alkyyli tai C_2-C_4 -alkenyylili, kuten metyyli, etyyli, propyyli tai allyyli.

Keksinnön kohtena on nimenomaan kaavan (I') mukaisten esimerkissä mainittujen yhdisteiden ja vastaavien kaavojen (I'') ja (I''') mukaisten tautomeeristen yhdisteiden valmistus.

Kaavan (I') mukaiset yhdisteet ja vastaavat, kaavojen (I'') ja (I''') mukaiset tautomeerit voidaan valmistaa sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti, esimerkiksi siten, että kaavan (IV)



mukainen yhdiste, jossa X, R_6 , R_7 , R_8 ja R_{10} kulloinkin tarkoittavat samaa kuin edellä ja Z merkitsee poislohkaistavaa tähdettä, tai sen tautomeeri ja/tai suola syklisoidaan intramolekylaarisesti ja haluttaessa muunnetaan saatu yhdiste joksikin toiseksi kaavan (I'), (I'') vast. (I''') mukaiseksi yhdisteeksi ja/tai saatu vapaa yhdiste muunnetaan suolaksi tai saatu suola vapaaksi yhdisteeksi tai joksikin toiseksi suolaksi.

Lohkaistavana tähteenä Z on esimerkiksi mahdollisesti eetteröity tai esteröity hydroksiryhmä. Eetteröityjä hydroksiryhmiä ovat esimerkiksi alifaattisilla, aralifaattisilla

tai aromaattisilla alkoholeilla eetteröidyt hydroksiryhmät, kuten alempialkoksi, esim. metoksi tai etoksi, tai mahdollisesti substituoitu, kuten alempialkyylin, alempialkoksin tai etenkin halogeenin ja/tai nitron sisältävä fenoksi, esim. fenoksi, 4-kloorifenoksi, 4-nitrofenoksi, 2,4-dinitrofenoksi ja 3,5-dikloorifenoksi. Esteröityjä hydroksiryhmiä ovat esimerkiksi orgaanisilla karboksyylihapoilla, kuten alempialkaanihapoilla, tai monofunktionaalisilla hiilihappojohdannaisilla, kuten hiilihappomonoestereillä tai -monohalogenideilla, etenkin kuitenkin mineraalihapoilla, kuten halogeenivetyhapoilla esteröidyt hydroksiryhmät, esimerkiksi formyyliseksi, asetoksi, kloorikarbonyyliksi, alempialkoksi, kuten etoksikarbonyyliksi, tai etenkin halogeeniatomit, kuten kloori, bromi tai jodi, edelleen sulfonyylioksiryhmät, kuten orgaanisista sulfonihapoista tai halogeenisulfonihapoista johdetut sulfonyylioksiryhmät, esim. fluorisulfonyyliksi, kloorisulfonyyliksi, metaanisulfonyyliksi, bentseenisulfonyyliksi, p-tolueenisulfonyyliksi tai p-bromisulfonyyliksi. Kaavan (IV) mukaisten yhdisteiden tautomeereja ovat etenkin sellaiset, joissa kaavaan (IV) merkitty hydroksiryhmä esiintyy tautomeerisessa oksomuodossa. Kaavan (IV) mukaisten yhdisteiden suoloja ovat suolat etenkin kaavan (IV) mukaisten yhdisteiden emästen kanssa, kuten alkali-metallisuolat, joissa Z on hydroksi ja/tai R_g on hydroksi, tai kaavan (IV) mukaisten emäksisten yhdisteiden happoadditiosuolat.

Intramolekulaarinen kondensointi voidaan suorittaa tavanomaisella tavalla, mieluummin kuumentamalla, esimerkiksi n. 150 - n. 250 °C:n lämpötilaan, sopivan kondensointiaineen ja tarvittaessa reaktio-olosuhteissa inertin liuottimen läsnäollessa, ja tarvittaessa inertin kaasun, kuten typen atmosfäärissä, ja/tai suljetussa astiassa. Reaktio-olosuhteissa inerttejä liuottimia ovat esimerkiksi korkeammalla kiehuvat hiilivedyt, kuten tolueeni tai ksyleeni, eetterit, kuten difenyylieetteri tai tertiääriset karboksyylihappoamidit, kuten dimetyyliformamidi tai N-metyylipyrrolidoni. Sopivia

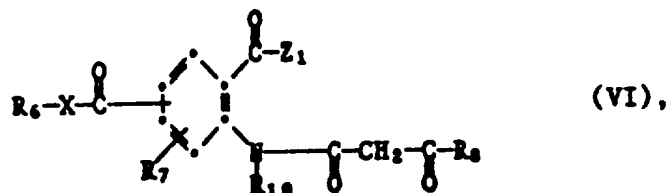
kondensointiaineita ovat esimerkiksi happamet aineet, kuten protonihapot, esim. mineraalihapot, mm. rikkihappo, fosforihappo tai polyfosforihappo, tai happamet mineraalihappoestereit, kuten mono- tai dialempialkyyylifosfaatit tai -fosfiittit, mm. trietyylifosfaatti, trietyylifosfiitti tai tetraetyylipyrofosfaatti, edelleen Lewis-hapot, kuten esimerkiksi aluminiumkloridi, aluminiumbromidi, sinkkikloridi, booritrifluoridi tai antimonipentakloridi.

Kaavan (IV) mukaiset lähtöaineet voidaan, mikäli ne ovat uusia, valmistaa sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti, esimerkiksi lähtemällä kaavan (V)



mukaisista vastaavista aniliiniyhdisteistä. Näin voidaan kaavan (IV) mukaiset lähtöaineet, joissa Z merkitsee eetteröityä hydroksiryhmää, valmistaa esim. siten, että yllä mainittu aniliiniyhdiste kondensoidaan tavanomaisella tavalla alempialkoksi-(hydroksimetyyleeni)-malonihappoesterin kanssa. Näin saaduista kaavan (IV) mukaisista estereistä voidaan valmistaa tavanomaisella tavalla, esim. hydrolyyttisesti vastaavat hapot ja näistä tavanomaisella tavalla niiden muita funktionaalisia johdannaisia.

Kaavan (I') mukaiset yhdisteet, vast. niiden tautomeerit (I'') ja (I'''), voidaan valmistaa edelleen siten, että kaavan (VI)



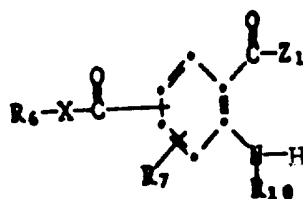
mukainen yhdiste, jossa X, R₆, R₇, R₈ ja R₁₀ kulloinkin tarkoittavat samaa kuin edellä ja Z₁ on mahdollisesti eetteröity tai reaktiokykyisesti esteröity hydroksiryhmä, tai tämän

yhdisteen tautomeeri ja/tai suola syklisoidan intramolekulaarisesti ja haluttaessa muunnetaan saatu yhdiste joksikin toiseksi kaavan (I'), (I'') vast. (I''') mukaiseksi yhdisteeksi ja/tai muunnetaan saatu vapaa yhdiste suolaksi tai saatu suola vapaaksi yhdisteeksi tai joksikin toiseksi suolaksi.

Eetteröityjä hydroksiryhmiä ovat esimerkiksi alifaattisella alkoholilla, kuten alempialkanolilla, esim. metanolilla tai etanolilla, tai mahdollisesti substituoidulla aromaattisella alkoholilla, esim. fenolilla eetteröidyt hydroksiryhmät. Reaktiokkykyisesti esteröityjä hydroksiryhmiä ovat esimerkiksi mineraalihakolla, kuten halogeenivetyhapolla, esim. kloori-, bromi- tai jodivetyhapolla, tai toissijaisesti halogeenisulfonihakolla tai orgaanisella sulfonihakolla, esim. metaani-, etaani-, bentseeni-, p-tolueeni- tai fluorisulfonihakolla esteröidyt hydroksiryhmät.

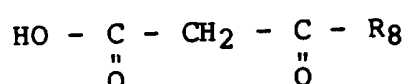
Intramolekulaarinen syklisointi tapahtuu tavanomaisella tavalla, mieluummin lähes vedettömässä liuottimessa, edullisesti vettä poistavan aineen läsnäollessa ja tarvittaessa emäksisen kondensointiaineen läsnäollessa, tarvittaessa korotetussa lämpötilassa, esim. n. 50 - 150 °C:ssa, inertin kaasun, kuten typen atmosfäärissä ja/tai suljetussa astiasa. Sopivia liuottimia ovat ennen kaikkea alempialkanolit, kuten metanoli, etanoli tai butanoli, alempialkyleeniglykolit, kuten etyleeniglykoli, edelleen dimetyylisulfoksidi, dimetyyliformamidi, difenyylietteri ja korkeassa lämpötilassa kiehuvat hiilivedyt, kuten ksyleeni. Emäksisiä kondensointiaineita ovat esimerkiksi alkalialkoholaatit, kuten alkalialempialkanolaatit, esim. natriummetanolaatti, natriumetanolaatti tai natrium-tert.-butanolaatti, tai alkalimetallihydridit, kuten natriumhydridi.

Kaavan (VI) mukaiset lähtöaineet voidaan, mikäli ne ovat uusia, valmistaa sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti, esimerkiksi siten, että kaavan (VII)



(VII)

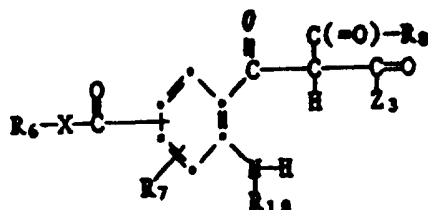
mukainen yhdiste tai sen johdannainen saatetaan reagoimaan kaavan (VIII)



(VIII)

mukaisen yhdisteen tai sen reaktiokykyisen funktionaalisen johdannaisen, kuten esterin, esim. alempialkyyliesterin, tai anhydridin, esim. kloridin tai sen symmetrisen tai sisäisen anhydridin kanssa, ja haluttaessa muunnetaan kaavan (VI) mukaisessa saadussa yhdisteessä ryhmät Z_1 ja/tai R_8 tavanomaisella tavalla toiseksi tällaisiksi ryhmiksi. Näin voidaan esimerkiksi saattaa vastaava antraniilihappoesteri reagoimaan malonihappoesterikloridin tai malonihappodiesterin kanssa.

Kaavan (I') mukaiset yhdisteet, tai niiden tautomeerit (I'') ja (I''') voidaan edelleen valmistaa siten, että kaavan (IX)



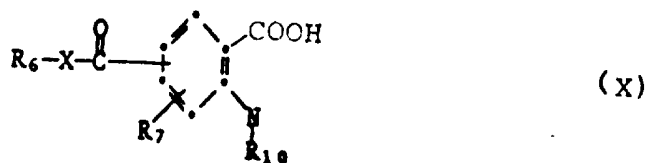
(IX),

mukainen yhdiste, jossa X , R_6 , R_7 , R_8 ja R_{10} kulloinkin tarkoittavat samaa kuin edellä ja Z_3 merkitsee hydroksia tai reaktiokykyisesti muunnettua hydroksiryhmää, tai tämän yhdisteen tautomeeri ja/tai sen suola, syklisoidaan intramolekulaarisesti ja haluttaessa muunnetaan näin saatu yhdiste joksikin toiseksi kaavan (I'), (I'') tai (I''') mukaiseksi yhdisteeksi ja/tai saatu vapaa yhdiste muunnetaan suolaksi tai saatu suola vapaaksi yhdisteeksi tai joksikin toiseksi suo-

laksi.

Reaktiokykyisesti muunnettuja hydroksiryhmiä ovat esimerkiksi eetteröidyt tai ennen kaikkea esteröidyt hydroksiryhmät. Eetteröityjä hydroksiryhmiä ovat esim. alempialkoksi tai mahdollisesti substituoitu fenoksi, ja esteröityjä hydroksiryhmiä ovat etenkin mineraalihapoilla, kuten halogeenivetyhapoilla, tai halogeenisulfonihapoilla vast. orgaanisilla sulfonihapoilla esteröidyt hydroksiryhmät, kuten halogeeni, esim. kloori, bromi tai jodi, tai metaani-, bentseeni-, p-tolueeni-, p-bromibentseeni-, tai fluorisulfonyylioksi. Kaavan (IX) mukaisten yhdisteiden intramolekulaarinen syklosointi voi tapahtua tavanomaisella tavalla, esimerkiksi reaktio-olosuhteissa inertissä liuottimessa, kuten hiilivedyissä, esim. bentseenissä, tolueenissa tai mineraaliöljyissä, eetterissä, esim. dietyylieetterissä tai tetrahydrofuraanissa, dimetyyliformamidissa, dimetyylisulfoksidissa, ja vastaavassa, tarvittaessa lämmittämällä esim. n. 50 - 150 °C:n lämpötilaan, edullisesti emäksisen kondensointiaineen, kuten alkalimetallihydroksidin, esim. natrium- tai kaliumhydroksidin, tai orgaanisen typpiemäksen, esim. pyridiinin tai trietyyliamiinin läsnäollessa, tarvittaessa inertin kaasun, kuten typen atmosfäärissä, ja/tai suljetussa astiassa.

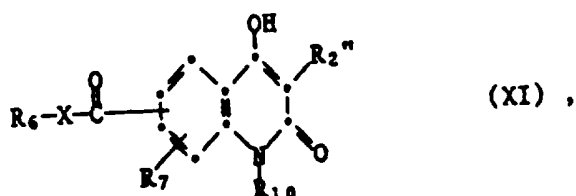
Kaavan (IX) mukaiset lähtöaineet voidaan, mikäli ne ovat uusia, valmistaa sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti, esimerkiksi siten, että tavanomaisella tavalla saatetaan kaavan (X)



mukainen yhdiste tai sen funktionaalinen karboksijohdannainen, kuten esteri tai anhydridi, esim. symmetrinen anhydridi, vastaava happokloridi tai vastaava isatohappoanhydridi reagoimaan malonihapon tai sen sopivan funktionaalisen johdannaisen, kuten sen diesterin kanssa ja haluttaessa muunne-

taan saadussa yhdisteessä ryhmä Z_3 joksikin toiseksi sellaiseksi ryhmäksi.

Kaavan (I') mukaiset yhdisteet, vast. niiden tautomeerit (I'') ja (I''') voidaan edelleen valmistaa siten, että kaavan (XI)



mukaisessa yhdisteessä, jossa X , R_6 , R_7 ja R_{10} kulloinkin tarkoittavat samaa kuin edellä, R_2'' merkitsee kaavan $-C(=O)-R_8$ mukaiseksi ryhmäksi muunnettavaa tähdettä tai tämän yhdisteen tautomeerissa ja/tai suolassa, muunnetaan ryhmä R_2'' kaavan $-C(=O)-R_8$ mukaiseksi ryhmäksi ja haluttaessa muunnetaan näin saatu yhdiste joksikin toiseksi kaavan (I'), (I'') tai (I''') mukaiseksi yhdisteeksi tai saatu vapaa yhdiste suolaksi tai saatu suola vapaaksi yhdisteeksi tai joksikin toiseksi suolaksi.

Kaavan $-C(=O)-R_8$ mukaiseksi ryhmäksi muunnettavia ryhmiä R_2'' ovat esimerkiksi esteröidystä tai amidoidusta karboksista $-C(=O)-R_8$ poikkeavat, solvolyyttisesti mahdollisesti esteröidyksi tai amidoiduksi karboksiksi muunnettavat, funktionaalisesti muunnetut karboksiryhmät. Tällaisia ryhmiä ovat esimerkiksi syano, anhydratut karboksiryhmät, iminoesteriryhmät sekä eetteröidyt ja/tai esteröidyt trihydroksimetyyliryhmät. Anhydrattuja karboksiryhmiä ovat esimerkiksi mineraalihakolla, kuten halogeenivetyhapolla, halogeenisulfonihakolla, kuten fluorisulfonihakolla, tai orgaanisella sulfoni- tai karboksyylihapolla, kuten alifaattisella tai aromaattisella sulfoni- tai karboksyylihapolla anhydratut karboksiryhmät. Iminoesteriryhmiä ovat esimerkiksi esteröidystä karboksiryhmistä $-C(=O)-R_8$ johdetut iminoesteriryhmät, kuten O-alempialkyylikarbamoyyli, tai sykliset iminoesteriryhmät, kuten 4,4- tai 5,5-dialempialkyyli-, esim. 4,4- tai 5,5-dimetyyli-4,5-dihydro-oksatsolyyli-(2), tai 4,4,6-

trialempialkyyli-, esim. 4,4,6-trimetyyli-5,6-dihydro-oksat-sinyyli-(2), tai amidoiduista karboksiryhmistä $-C(=O)-R_g$ johdetut, halogeenivetyhapoilla tai orgaanisilla karboksyylihapoilla, kuten alempialkaanihapoilla esteröidyt iminoesteriryhmät, kuten esim. kloorikarbimino tai O-alempialkano-yylikarbamoyyli. Eetteröityjä ja/tai esteröityjä trihydroksimetyylliryhmiä ovat esimerkiksi esteröityjä karboksiryhmiä $-C(=O)-R_g$ vastaavat eetteröidyt ja/tai mineraalihapoilla, kuten halogeenivetyhapoilla esteröidyt trihydroksimetyylliryhmät, esim. trialempialkoksimetyyli, alempialkoksi-dihalogeenimetyyli tai trihalogeenimetyyli, etenkin sellaiset, joissa halogeenina on kloori tai bromi.

Mainitut ryhmät voidaan muuntaa tavanomaisella hydrolyysillä karboksiryhmiksi, iminoesteriryhmät sekä eetteröidyt hydroksi-dihalogeenimetyyli-, kuten alempialkoksi-dihalogeenimetyylliryhmät edelleen esteröidyiksi karboksiryhmiksi ja syano substituoimattomiksi krbamoyylliryhmiksi. Hydrolyysi tapahtuu tavanomaisella tavalla, esimerkiksi happamen tai alkalisen hydrolyysiaineen läsnäollessa, tavanomaisesti liuottimen ja/tai laimennusaineen tai näiden seoksen läsnäollessa, ja, tarvittaessa jäähdyttämällä tai lämmittämällä esim. n. 0 - n. 120 °C:n lämpötila-alueella, tarvittaessa inertin kaasun, kuten typen atmosfäärissä, ja/tai suljetussa astiasa. Happamia hydrolyysiaineita ovat esimerkiksi mineraalihapot, kuten halogeenivetyhapot, esim. suolahappo, tai rikin tai fosforin happihapot, kuten rikki- tai fosforihappo, edelleen orgaaniset sulfonihapot, esim. p-tolueenisulfonihappo tai mesityleenisulfonihappo, tai orgaaniset karboksyylihapot, kuten alempialkaanikarboksyylihapot, esim. muurahais- tai etikkahappo. Emäksisiä hydrolyysiaineita ovat esimerkiksi alkalimetallihydroksidit, esim. natrium- tai kaliumhydroksidi, edelleen alkalimetallikarbonaatit, esim. natrium- tai kalimkarbonaatti. Sopivia liuottimia tai laimennusaineita ovat mieluummin veden kanssa sekoittuvat liuottimet, kuten alempialkanolit, esim. etanoli tai metanoli, alemmat ketonit, esim. asetoni, tai tertiääriset alkaanihappoamidit,

esim. dimetyyliformamidi tai N-metyylipyrrolidoni.

Anhydratut karboksiryhmät sekä sykliset iminoesteriryhmät voidaan muuttaa edelleen esteröidyksi karboksiryhmiksi $-C(=O)-R_g$ alkoholyysillä, so. saattamalla ne reagoimaan vastaavan alkoholin kanssa. Tällöin työskennellään tavanomaisella tavalla, lähdetessä anhydratuista karboksiryhmistä esimerkiksi emäksisen kondensointiaineen, kuten alkalimetallihydroksidin tai -karbonaatin, esim. natrium- tai kaliumhydroksidin vast. vastaavien karbonaattien, tai orgaanisten typpiemästen, kuten pyridiinin tai trietyyliamiinin läsnäollessa, ja lähdetessä syklisistä iminoesteriryhmistä mieluummin vedettömissä olosuhteissa, esim. kloorivedyn, fosforihapon, rikkihapon tai p-tolueenisulfonihapon läsnäollessa, tarvittaessa lämmittämällä, esimerkiksi n. 0 - n. 150 °C:n lämpötila-alueella, inertin kaasun, kuten typen atmosfäärissä, ja/tai suljetussa astiassa.

Anhydratut karboksiryhmät voidaan muuttaa edelleen tavanomaisella tavalla amidoiduiksi karboksiryhmiksi $-C(=O)-R_g$ ammono- tai vast. aminolyysillä, so. saattamalla ne reagoimaan ammoniakin tai vastaavan, vähintään yhden vetyatomin sisältävän amiinin kanssa.

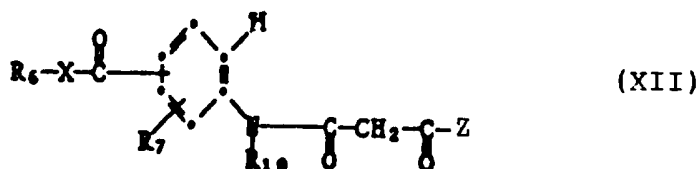
Muita mahdollisesti esteröidyksi karboksiryhmiksi $-C(=O)-R_g$ muutettavia tähteitä R_2'' ovat hapetuksen avulla näiksi muunnettavat ryhmät, kuten hapetuksen avulla karboksiksi muutettavat, mahdollisesti hydratoidut formyyliryhmät tai hapetuksen avulla esteröidyksi karboksiryhmiksi muutettavat eetteröidyt hydroksimetyyliryhmät.

Hapetus voidaan suorittaa sinänsä tunnetulla tavalla, esimerkiksi saatamalla reaktioon hapettavan raskasmetalliyhdisteen, mieluummin kromi-VI- tai mangaani-VII- sisältävän yhdisteen kanssa, esim. kromitrioksidin tai etenkin kaliumpermanganaatin, edelleen vismutti-III-, mangaani-IV- tai hopea-I- sisältävien yhdisteiden, esim. vismuttioksidin, mangaanidioksidin tai hopeaoksidin kanssa, tai ilmahapetuksen avulla. Tällöin työskennellään edullisesti reagenssien suhteen inertin liuottimen, esim. asetonin tai pyridiinin, tai

mieluimmin näiden seoksen länsäollessa, tarvittaessa jäähdyttämällä tai lämmittämällä, esim. n. 0 - 80 °C:n lämpötila-alueella. Mahdollisesti eetteröity hydroksimetyyli voidaan hapettaa edullisesti kaliumpermanganaatin avulla vesipitoisessa asetonissa tai pyridiinissä mahdollisesti esteröidyksi karboksiksi.

Kaavan (XI) mukaiset lähtöaineet voidaan, mikäli ne ovat uusia, valmistaa sinänsä tunnettujen menetelmien avulla.

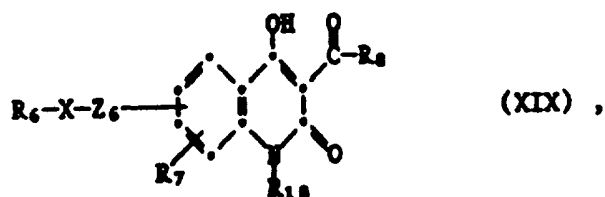
Kaavan (XI) mukaiset yhdisteet, joissa R_2'' merkitsee syanoa, eetteröityä hydroksimetyyliä tai formyyliä voidaan valmistaa esimerkiksi kondensoimalla intramolekulaarisesti vastaavat kaavan (XII)



mukaiset yhdisteet, joissa Z merkitsee reaktiokykyisesti esteröityä tai eetteröityä hydroksiryhmää, esim. halogeenia tai alempialkoksia, kuten metoksia. Tällöin voi formyyli-ryhmä R_2'' esiintyä myös välillisesti suojatussa, kuten aetalisoidussa tai asylalisoidussa muodossa, esim. dialempialkoksi-, alempialkyleenidioksi- tai dihalogeenimetyyli-ryhmänä. Kaavan (XI) esimerkiksi näin saadut nitriilit voidaan muuttaa saatamalla ne reagoimaan tavanomaisesti, esim. happokatalysoidusti, vastaavien alkoholin vast. aminoalkoholien kanssa kaavan (XI) mukaisiksi iminoestereiksi, esimerkiksi alempialkalin kanssa avoketjuisiksi iminoestereiksi vast. kyseisen aminoalkanolin tai alkaanidiolin, esim. 4-amino-2-metyyli-pentan-2-olin tai 2-metyyli-pentaani-2,4-diolin kanssa syklistiksi iminoestereiksi. Kaavan (XI) mukaiset trihalogeenimetyyli-ryhmän R_2'' sisältävät yhdisteet voidaan valmistaa esimerkiksi halogenoimalla tavanomaisesti vastaavat metyyliyhdisteet, esim. N-kloori- tai N-bromisukkinimidillä, tai vastaavien alkanoyyli-, kuten asetyyliyhdisteiden haloformanalogisella lohkaisulla. Kaavan (XI) mukaiset, mahdollises-

ti hydratoidun formyyliryhmän R_2'' sisältävät yhdisteet voidaan edelleen muodostaa hapetusreaktion kuluessa in situ, esim. metyyli- tai aminometyyliryhmästä tai mahdollisesti epäorgaanisella hapolla, kuten halogeenivetyhapolla, tai orgaanisella karboksyylihapolla, kuten alempialkaanikarboksyylihapolla esteröidystä hydroksimetyyli-ryhmästä tai vapauttaa niiden johdannaisista, kuten esim. dihalogeeni-, kuten dikloorimetyyliyhdisteen asetaalista, asylaalista tai amiinista, esim. sen alempialkyleeni- tai dialempialkyyliasetaalista tai mahdollisesti substituoidusta bentsyyli-imiinistä. Alempialkoksidihalogeenimetyyliryhmät valmistetaan samoin edullisesti in situ vastaavan trihalogeenimetyyliyhdisteen tavanomaisen osittaisen alkoholyysin avulla.

Kaavan (I') mukaiset yhdisteet, vast. tautomeerit (I'') ja (I''') voidaan edelleen valmistaa siten, että kaavan (XIX)



mukaisessa yhdisteessä, jossa X, R_6 , R_7 , R_8 ja R_{10} kulloinkin tarkoittavat samaa kuin edellä ja Z_6 merkitsee karbonyyliryhmäksi muunnettavaa tähdettä, tai sen tautomeerissa ja/tai suolassa, muunnetaan Z_6 karbonyyliryhmäksi ja haluttaessa muunnetaan näin saatu yhdiste joksikin toiseksi kaavan (I'), (I'') tai (I''') mukaiseksi yhdisteeksi ja/tai saatu vapaa yhdiste suolaksi tai saatu suola vapaaksi yhdisteeksi tai joksikin toiseksi suolaksi.

Karbonyyliryhmäksi muunnettava tähde Z_6 on esimerkiksi solvolyyttisesti, etenkin hydrolyyttisesti tällaiseksi muunnettava tähde, kuten funktionaalisesti muunnettu karbonyyli-ryhmä, esimerkiksi tioksometyyleeni, mahdollisesti substituoitu iminometyyleeni tai eetteröity tai esteröity dihydroksimetyyleeni. Substituoituja iminometyleeniryhmiä ovat esim. hydroksilla, aminolla, alempialkyyllillä tai mahdollisesti subs-

tiutoidulla fenyyllillä substituoidut metyleeni-iminoryhmät. Eetteröityjä dihydroksimetyleeniryhmiä ovat esimerkiksi alifaattisilla alkoholeilla, kuten alempialkanoleilla tai alempialkaanidioleilla eetteröidyt dihydroksimetyleeniryhmät. Esteröityjä dihydroksimetyleeniryhmiä ovat esimerkiksi halogeenivetyhapolla esteröidyt dihydroksimetyleeniryhmät, kuten dikloori- tai dibromimetyleeni.

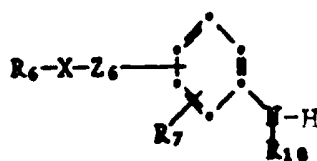
Mainittujen ryhmien Z_6 muunto karbonyyliksi tapahtuu tavanomaisten solvolyyssi-, etenkin hydrolyysimenetelmien mukaisesti, esimerkiksi happamen tai emäksisen hydrolyysiaineen läsnäollessa, edullisesti sopivassa liuottimessa tai laimennusaineessa, tarvittaessa jäähdyttämällä tai lämmittämällä esim. n. 0 - n. 150 °C:n lämpötila-alueella, inertin kaasun, kuten typen atmosfäärissä, ja/tai suljetussa astiassa. Happamia hydrolyysiaineita ovat esimerkiksi protonihapot, kuten mineraalihapot, esim. kloori-, bromi- tai jodivetyhappo, rikkihappo tai fosforihappo, tai niiden happamet suolat, esim. kaliumvetysulfaatti, sulfonihapot, kuten alifaattiset tai aromaattiset sulfonihapot, esim. metaani-, etaani- tai p-tolueenisulfonihappo, sulfamiinihappo, tai orgaaniset karboksyylihapot, kuten alempialkaanikarboksyylihapot. Sopivia liuottimia ja laimennusaineita ovat esimerkiksi veden kanssa sekoittuvat liuottimet, kuten alifaattiset alkoholit, esim. alempialkanolit tai alempialkaanidiolit, sykliset alifaattiset eetterit, esim. dioksaani tai tetrahydrofuraani, dialempialkyyliketonit, esim. asetoni, tai tertiääriset alempialkaanikarboksyylihappoamidit tai -laktaamit, esim. dimetyyli-formamidit tai N-metyylipyrrolidoni.

Muita karbonyyliryhmäksi Z_6 muunnettavia tähteitä ovat näiksi hapatettavat ryhmät, esimerkiksi hydroksimetyleeniryhmä, joka voidaan muodostaa myös reaktio-olosuhteissa, esim. hapettamalla metyleeniryhmä in situ tai vapauttaa niiden funktionaalisista johdannaisista, esimerkiksi esteristä, kuten mineraalihappo- tai karboksyylihappoesteristä, esim. halogeenimetyleeniryhmästä, alempialkanoyylioksimetyleeniryhmästä tai mahdollisesti substituoidusta bentsoyylioksimety-

leeniryhmästä.

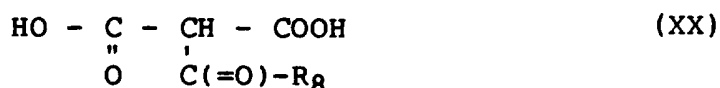
Hapetus voi tapahtua sinänsä tunnetulla tavalla, esimerkiksi käsittelemällä hapettavien raskasmetalliyhdisteiden, kuten kromi-VI-, mangaani-VII-, tai vast. -IV-, hopea- tai vismutti- sisältävillä yhdisteillä, esim. kromihapolla, kaliumdikromaatilla, kaliumpermanganaatilla, mangaanidioksidilla, hopeaoksidilla vast. hopea-asetaatilla tai vismuttioksidilla, hapettavilla epäorgaanisilla happihapoilla tai niiden suoloilla, esim. natriumhypokloriitilla, natriumhypojodiitilla, natriumkloraatilla, natriumjodaatilla tai natriummetaperjodaatilla, tai orgaanisilla hapetusaineilla, kuten kinoneilla, esim. bentsokinonilla tai 2,6-disyanobentsokinonilla, dimetyylisulfoksidilla/N-kloorisukkinimidillä tai dimetyylisulfidi/trifluorimetyyli-trifluorimetaanisulfo- naatilla, edullisesti reagenssien suhteen inertissä liuottimessa tai laimennusaineessa, tarvittaessa jäädyttämällä tai lämmittämällä, esim. n. -20 - 100 °C:n lämpötila-alueella, inertin kaasun, kuten typen atmosfäärissä, ja/tai suljetussa astiassa. Etenkin on edullista käyttää kaliumpermanganaattia tai mangaanidioksidia vesipitoisessa asetonissa vast. vesipitoisessa pyridiinissä tai kromitrioksidin käyttö heksametyylifosforihappotriamidissa.

Kaavan (XIX) mukaiset lähtöaineet voidaan, mikäli ne ovat uusia, valmistaa esimerkiksi siten, että kaavan (XIX')



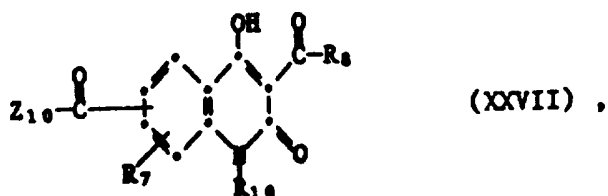
(XIX')

mukainen yhdiste kondensoidaan tavanomaisella tavalla, esim. kuten on selitetty kaavan (IV) mukaisten yhdisteiden valmistuksen ja intramolekulaarisen syklistöinnin yhteydessä, kaavan (XX)



mukaisen yhdisteen tai sen funktionaalisen johdannaisen, kuten esterin ja/tai eetterin kanssa. Kaavan XIX mukaiset yhdisteet, joissa Z_6 merkitsee hydroksimetyyleeniä, iminometyyleeniä vast. eetteröityä dihydroksimetyyleeniä, voidaan valmistaa edelleen saattamalla vastaava aldehydi, nitrili vast. ortokarboksyylihappoesteri reagoimaan kyseisen kaavan R_6 -X-H mukaisen hiilivedyn metalliyhdisteen, esim. vastaavan halogeenimagnesium- tai litiumyhdisteen kanssa. Kaavan (XIX) mukaiset yhdisteet, joissa Z_6 merkitsee dihalogeenimetyyleeniä, voidaan valmistaa edelleen siten, että liitetään vastaavaan, bentsorenkaassa substituomattomaan yhdisteeseen R_6 -X-dihalogeenimetyylitähde, esim. saattamalla reagoimaan vastaavan R_6 -X-trihalogeenimetaanin kanssa aluminiumkloridin läsnäollessa.

Kaavan (I') mukaiset yhdisteet, vast. tautomeerit (I'') ja (I'''), joissa X on suora sidos, voidaan edelleen valmistaa siten, että kaavan (XXVII)



mukainen yhdiste, jossa R_7 , R_8 ja R_{10} kulloinkin merkitsevät samaa kuin edellä, ja Z_{10} merkitsee halogeenia, tai sen tautomeeri ja/tai suola saatetaan reagoimaan kaavan R_6 -M (XXVIII) mukaisen yhdisteen kanssa, jossa R_6 on C_1 - C_4 -alkyyli ja M on metallitähde, vastaavaksi kaavan (I') mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_6 on C_1 - C_4 -alkyyli tai kaavan (XXVII) mukainen yhdiste, jossa R_7 , R_8 ja R_{10} kulloinkin merkitsevät samaa kuin edellä, ja Z_{10} on halogeeni, tai sen tautomeeri ja/tai suola saatetaan reagoimaan bis-(trifenyylifosfiini)-kupari-boranaatin kanssa kaavan (I') mukaiseksi yhdisteeksi, jossa

R_6 on vety, ja haluttaessa muunnetaan näin saatu yhdiste joksikin toiseksi kaavan (I') mukaiseksi yhdisteeksi (I'') tai (I''') ja/tai saatu vapaa yhdiste suolaksi tai saatu suola vapaaksi yhdisteeksi tai joksikin toiseksi suolaksi.

Halogeeni Z_{10} on etenkin kloori. Metallitähteitä M ovat esimerkiksi alkalimetalliatomit, esim. litium-, tai magnesium- tai kadmiumradikaalit, etenkin kaavan $-Mg/2$, $-Cd/2$, $-MgHal$ tai $CdHal$ mukaiset, joissa Hal merkitsee halogeenia, ennen kaikkea klooria, bromia tai jodia, tai kupariradikaalit. Kaavan (XXVII) mukaisten yhdisteiden suoloja ovat esimerkiksi alkalimetalli-, kuten natrium-, kalium- tai litium-suolat, tai niiden ammoniumsuolat.

Reaktio tapahtuu tavanomaisella, etenkin vastaavanlaisille reaktioille tunnetulla tavalla, mieluummin reagenssien suhteen inertissä, pitkälti vedettömässä liuotuksessa, tarvittaessa jäähdyttämällä tai kuumentamalla hieman, esim. $-100 - +80$ °C:n lämpötila-alueella, inertin kaasun, kuten typen atmosfäärissä, ja/tai suljetussa astiassa. Näin voidaan esimerkiksi saattaa kaavan (XXVII) mukainen yhdiste korkeintaan 40 °C:n lämpötiloissa reagoimaan kaavan (XXVIII) mukaisten kadmiumorgaanisen yhdisteen kanssa, tai alle -25 °C:n lämpötiloissa, mieluummin alle -50 °C:n lämpötiloissa, kaavan (XXVIII) mukaisen halogeenimagnesium-, litium- tai etenkin kupariyhdisteen kanssa.

Kaavan (I') mukainen keksinnön mukaisesti saatava yhdiste vast. sen tautomeeri (I'') ja (I''') voidaan muuntaa siinänsä tunnetulla tavalla joksikin toiseksi kaavan (I') mukaiseksi yhdisteeksi, vast. sen tautomeeriksi (I'') ja (I''').

Näin voidaan kaavan (I') mukaisessa yhdisteessä, vast. sen tautomeerissä (I'') tai (I'''), C_1-C_7 -alkoksi tai amino R_8 muuttaa hydroksiksi R_8 vast. C_1-C_4 -alkoksi kaavassa R_6-X- ($R_6 = C_1-C_4$ -alkyyli; X = happiatomi) hydroksiksi R_6-X- ($R_6 =$ vety; X = happiatomi) esimerkiksi hydrolyysillä, tavanomaisesti happamen tai emäksien hydrolyysiaineen, kuten mineraali- tai karboksyylihapon, esim. kloorivetyhapon, rikkihapon tai etikkahapon, tai alkalimetallihydroksidin tai -karbonaatin,

esim. natriumhydroksidin tai vast. -karbonaatin tai kaliumhydroksidin tai vast. -karbonaatin läsnäollessa.

Edelleen voidaan kaavan (I') mukaisissa yhdisteissä vast. niiden tautomeereissä (I'') tai (I'''), jossa R₇ on vetty, liittää C₁-C₄-alkyyli R₇ esimerkiksi saattamalla ragoi-
maan C₁-C₄-alkyylihalogenidin, C₁-C₄-alkanolin tai C₂-C₄-alkeenin kanssa Lewis-hapon, esim. aluminiumtrikloridin läsnäollessa.

Kaavan (I') mukaiset vapaat yhdisteet vast. niiden tautomeerit (I'') ja (I''') voidaan muuntaa sinänsä tunnetulla tavalla suoloiksi, esimerkiksi käsittelemällä emäksellä tai hapolla, tavanomaisesti liuottimen tai laimennusaineen läsnäollessa. Saadut suolat voidaan muuntaa sinänsä tunnetulla tavalla vapaiksi yhdisteiksi, esim. käsittelemällä happamella reagenssilla, kuten mineraalihakolla, tai vast. emäksisellä reagenssilla, kuten alkalimetallihydroksidilla. Kaavan (I') mukaiset yhdisteet, vast. niiden tautomeerit (I'') ja (I''') mukaanlukien niiden suolat, voidaan valmistaa myös niiden hydraattien muodossa tai ne voivat sisältää kiteyttämiseen käytetyn liuottimen. Koska kaavan (I') mukaiset yhdisteet vast. niiden tautomeerit (I'') ja (I''') vapaassa muodossa ja suolojensa muodossa ovat hyvin samankaltaisia, tarkoitetaan edellä ja seuraavassa vapailla yhdisteillä tai niiden suoloilla merkityksen- ja tarkoituksenmukaisesti mahdollisesti myös vastavia suoloja vast. vapaita yhdisteitä.

Keksinnön kohteena ovat myös menetelmän ne suoritustyyli-
dot, jossa lähdetään mielivaltaisella menetelmän asteella välituotteina saadusta yhdisteestä ja suoritetaan puuttuvat menetelmän vaiheet tai muodostetaan lähtöaine reaktio-olosuhteissa tai käytetään johdannaisen tai mahdollisesti suolan muodossa. Esillä olevan keksinnön mukaisessa menetelmässä käytetään mieluummin niitä lähtöaineita, jotka johtavat alussa erittäin arvokkaiksi esitettyihin yhdisteisiin. Uudet lähtöaineet, vastaavat menetelmät niiden valmistamiseksi ja niiden käyttö ovat myös esillä olevan keksinnön kohteena.

Kaavan (I') mukaisilla yhdisteillä vast. niiden tauto-

meereillä (I'') ja (I'''), ja niiden suoloilla on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia. Niillä on etenkin antiallergisia vaikutuksia, jotka voidaan osoittaa esim. rotassa alkaen 1 mg:n/kg annoksista laskimonsisäisesti ja alkaen 1 mg:n/kg annoksista oraalisesti annettaessa passiivisessa kutaanisessa anafylaksiatestissä (PCA-reaktio), joka suoritetaan Goose'n ja Blair'in julkaisussa *Immunology*, Vol. 16, s. 794 (1969) esittämän menetelmän mukaisesti. Passiivinen kutaaninen anafylaksia aikaansaadaan tällöin Ovary'n julkaisussa *Progr. Allergy*, Vol. 5, s. 459 (1958) esittämän menetelmän mukaisesti. Kaavan I mukaisten yhdisteiden ja niiden suolosten antiallerginen, etenkin degranulaatiota estävä vaikutus voidaan todeta myös in vitro histamiinin vapautumisen perusteella rotan peritoneaalisista soluista n. 1 - n. 100 mg:n/l annosalueella immunologisesti indusoidussa vapautuksessa, jolloin käytetään esim. organismilla *Nippostrongilus brasiliensis* tartutettuja rottia, ja n. 1,0 - n. 100 mg:n/l annosalueella kemiallisesti indusoidussa vapautuksessa, jolloin tämä saadaan aikaan esim. N-4-metoksi-fenyylietyyli-N-metyyli-amiinin polymeereillä. GB-julkaisussa A 1,374,463 on kuvattu 6-karboksi-4-okso-1,4-dihydro-kinoliini-3-karboksyylihappoetyyliesteriä välituotteina.

Julkaisussa GB-A-1,334,705 sekä *Journal of Medicinal Chemistry* 17, s. 685-690 (1974) ja 21, s. 984-988 (1978) tunnetaan antiallergisesti tehokkaita 4-okso-1,4-dihydrokinoliini-2-karboksyylihappoyhdisteitä. Lisäksi on julkaisussa GB-A-830,832 ja GB-A-1,502,405 ehdotettu 1-alkyyli- tai 1-alkenyli-4-okso-1,4-dihydro-kinoliini-3-karboksyylihappoa antibakteerisinä lääkeaineiden tehoaineina. Julkaisun *Journal of Medicinal Chemistry* 17, loc. cit. mukaan on joillakin 4-okso-1,4-dihydro-kinoliini-3-karboksyylihappoyhdisteillä lisäksi antiallergisiä ominaisuuksia, joita kuitenkin on pidetty vähäisinä ja vain yhdessä tapauksessa mielenkiintoisen riittävänä. Antiallergista aktiviteettia koskevat koetulokset koskevat kuitenkin aina suoneen annettavaa tai intraperitoneaalisesta annostusmuotoa. Näkökohtia antiallergisesta

vaikutuksesta enteraalisessa, esim. oraalisessa annostuksessa puuttuvat täysin. Vastakohtana todetaan julkaisussa Journal of Medicinal Chemistry, 21, loc. cit., ettei mikään aktiivisista yhdisteistä ollut tehokas oraalisessa annostuksessa. Keksinnön mukaisten yhdisteiden etu on sitä vastoin niiden hyvässä antiallergisessä vaikutuksessa oraalisessa annostuksessa.

Niinpä saadaan esimerkiksi PCA-testissä seuraavat ED₅₀-arvot (mg/kg po; annostus 15 minuuttia ennen antiseerumin antoa):

1-etyyli-6-butyryyli-4-hydroksi-7-metyyli-karbostiryli-3-karboksyylihappo: 0,01;

1-etyyli-6-butyryyli-4-hydroksi-7-metyyli-karbostiryli-3-karboksyylihappoetyyliesteri: 1;

1-allyyli-6-butyryyli-4-hydroksi-7-metyyli-karbostiryli-3-karboksyylihappoetyyliesteri: 3;

1-etyyli-6-metoksikarbonyyli-4-hydroksi-7-metyyli-karbostiryli-3-karboksyylihappoetyyliesteri: 1; ja

6-butyryyli-4-hydroksi-1,7-dimetyyli-karbostiryli-3-karboksyylihappoetyyliesteri: 3.

Esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet (I'), vast. niiden tautomeerit (I'') ja (I''') ovat siten allergisten reaktioiden estoaineita, esim. käsiteltäessä ja ehkäistessä ennalta allergisia sairauksia, kuten bronkiaalista astmaa, sekä "extrinsic"- että myös "intrinsic"-muodossa, tai muita allergisia sairauksia, kuten allergista nuhaa, esim. heinänuhaa, sidekalvon tulehdusta tai allergisia ihotulehduksia, esim. nokkosihottumaan tai ihottumia, jolloin vaatimuksien 4-8 mukaisilla yhdisteillä on oraalisessa annostuksessa erittäin hyvä antiallerginen vaikutus.

Farmaseuttiset valmisteet, jotka sisältävät kaavan (I') mukaisia yhdisteitä vast. niiden tautomeereja (I'') tai (I''') tai niiden farmaseuttisesti käyttökelpoisia suoloja, on tarkoitettu annettaviksi enteraalisesti, kuten oraalisesti, nenän kautta tai rektaalisesti, sekä parenteraalisesti tai bukkalisesti lämminverisille, jotka valmisteet sisältävät far-

makologisen vaikuttavan aineen yksinään tai yhdessä farmaseuttisesti käyttökelpoisen kantomateriaalin kanssa. Vaikuttavan aineen annostus riippuu lämmينverisen lajista, iästä ja yksilöllisestä tilasta sekä antotavasta.

Farmaseuttiset valmisteet sisältävät esim. korkeintaan n. 95 %, mieluummin n. 5 - n. 90 % vaikuttavaa ainetta. Keksinnön mukaisia farmaseuttisia valmisteita ovat esim. valmisteet, jotka ovat annosyksikkömuodoissa, kuten rakeina, tabletteina, kapseleina, suppositorioidina tai ampulleina, edelleen inhalaatiovalmisteet tai vast. tooppisesti tai paikallisesti, esim. insufflaatiota varten käytettävät farmaseuttiset valmisteet.

Esillä olevan keksinnön mukaiset farmaseuttiset valmisteet valmistetaan sinänsä tunnetulla tavalla, esim. tavanomaisten sekoitus-, granulointi-, liuotus- tai lyofilisointimenetelmien mukaisesti. Näin voidaan valmistaa farmaseuttisia valmisteita annettavaksi oraalisesti siten, että yhdistetään vaikuttava aine kiinteisiin kantoaineisiin, granuloidaan mahdollisesti näin saatu seos ja seos tai vast. granulatti käsitellään haluttaessa tai tarvittaessa sopivien lisäaineiden lisäyksen jälkeen tableteiksi tai raeytimiksi. Sopivia kantoaineita ovat etenkin täyteaineet, kuten sokerit, esim. laktoosi, sakkaroosi, manniitti tai sorbiitti, selluloosavalmisteet ja/tai kalsimfosfaatit, esim. trikalsiumfosfaatti tai kalsiumvetyfosfaatti, edelleen sideaineet, kuten tärkkelysliisterit, esim. maissi-, vehnä-, riisi- tai perunatärkkelys, gelatiini, tragantti, metyyli-selluloosa ja/tai polyvinyyli-pyrrolidoni, ja/tai haluttaessa hajotusaineet, kuten yllä mainitut tärkkelykset, edelleen karboksimeyyli-tärkkelys, verkkopolyvinyyli-pyrrolidoni, agar, algiini-happo tai sen suola, kuten natriumalgiinaatti. Apuaineita ovat ensisijassa juoksevuudensäätö- ja voiteluaineet, esim. piihappo, talkki, steariini-happo tai sen suolat, kuten magnesium- tai kalsiumstearaatti, ja/tai polyeteeniglykoli. Raeytimet varustetaan sopivilla, mahdollisesti mahanestettä kestäville päällysteillä, jota varten käytetään esim. konsentroituja

sokeriliuoksia, jotka sisältävät mahdollisesti arabikumia, talkkia, polyvinyylipyrrolidonia, polyeteeniglykolia ja/tai titaanidioksidia, edelleen lakkaliuosta sopivissa orgaanisissa liuottimissa tai liuotinseoksissa tai mahanestettä kestävien päällysteiden valmistamiseksi sopivien selluloosa valmistusten liuosta, kuten asetyyliselluloosaftalaattia tai hydroksipropyylimetyyliselluloosaftalaattia. Tabletti- tai raepäällysteisiin voidaan lisätä väriaineita tai pigmenttejä, esim. erilaisten vaikuttavan aineen annosten tunnistamiseksi tai merkitsemiseksi. Muita oraalisesti käytettäviä farmaseuttisia valmisteita ovat pistokapselit, jotka on valmistettu gelatiinista ja pehmentimestä, kuten glyseriinistä tai sorbitolista. Pistokapselit voivat sisältää vaikuttavan aineen granulaatin muodossa, esim. sekoitettuna täyteaineisiin, kuten laktoosiin, sideaineisiin, kuten tärkkelyksiin ja/tai liukuaineisiin, kuten talkkiin tai magnesiumstearaattiin, ja mahdollisesti stabilisaattoreihin.

Rektaalisesti käytettävinä farmaseuttisina valmisteina tulevat kysymykseen esim. suppositoriot, jotka koostuvat vaikuttavan aineen ja suppositorioperusmassan yhdistelmästä. Suppositorioperusmassaksi soveltuvat esim. luonnolliset tai synteettiset triglyseridit, parafiinihiilivedyt, polyeteeniglykolit tai korkeammat alkanolit. Edelleen voidaan käyttää myös gelatiini-rektaalikapseleita, jotka sisältävät vaikuttavan aineen ja perusmassan yhdistelmän. Perusmassana tulevat kysymykseen esim. nestemäiset triglyseridit, polyeteeniglykolit tai parafiinihiilivedyt.

Parenteraalisesti annettaviksi sopivat ensisijassa vaikuttavan aineen vesipitoiset liuokset vesiliukoisessa muodossa, esim. vesiliukoisen suolan muodossa, edelleen vaikuttavan aineen suspensiot, kuten vastaavat öljyiset injektiosuspensiot, jolloin käytetään sopivia lipofiilisiä liuottimia tai väliaineita, kuten rasvaisia öljyjä, esim. seesamiöljyä tai synteettisiä rasvahappoestereitä, esim. etyylioleaattia tai triglyseridejä, tai vesipitoiset injektiosuspensiot, jotka sisältävät viskositeettia parantavia aineita, esim. nat-

rium-karboksimetyyliselluloosaa, sorbiittia ja/tai dekstraa-
nia ja mahdollisesti stabilisaattoreita.

Hengitysteiden käsittelyyn nenän kautta tai bukkaaali-
sesti annettavia inhalaatiovalmisteita ovat esim. aerosolit
tai sprayt, jotka voivat jakaa farmakologisen vaikuttavan
aineen jauheen muodossa tai liuoksen tai suspension pisaroi-
den muodossa. Jauhetta jakavia ominaisuuksia sisältävät val-
misteet sisältävät vaikuttavan aineen lisäksi tavanomaisesti
nestemäistä ponnekaasua, jonka kiehumispiste on huoneen läm-
pötilan alapuolella, sekä haluttaessa kantoaineita, kuten
nestemäisiä tai kiinteitä, ei-ionisia tai anionisia pinta-
aktiivisia aineita ja/tai kiinteitä laimennusaineita. Val-
misteet, joissa farmakologinen vaikuttava aine on liuokses-
sa, sisältävät tämän lisäksi sopivan ponneaineen, edelleen,
mikäli tarpeen, ylimääräisen liuottimen ja/tai stabilisaatto-
rin. Ponnekaasun sijasta voidaan käyttää myös paineilmaa,
jolloin tämä voidaan tuottaa tarpeen mukaan sopivan tiivis-
tys- ja paineenpoistolaitteen avulla.

Tooppisesti ja paikallisesti annettavia farmaseuttisia
valmisteita ovat esim. ihon käsittelyyn tarkoitetut kosteus-
voiteet ja voiteet, jotka sisältävät nestemäisen tai puoli-
kiinteän öljy-vesi- tai vesi-öljy-emulsion, ja salvat, jotka
sisältävät mahdollisesti säilöntäaineita, silmiä varten ole-
vat silmätipat, jotka sisältävät aktiivisen yhdisteen vesi-
pitoisessa tai öljyisessä liuoksessa, ja silmäsalvat, jotka
valmistetaan mieluummin steriilissä muodossa, nenän käsitte-
lyyn tarkoitetut jauheet, aerosolit ja sprayt (samankaltai-
sia kuin yllä esitetyt hengitysteiden käsittelyyn tarkoite-
tut), sekä karkeat jauheet, jotka annetaan nopean inhaloin-
nin avulla nenän kautta, ja nenätipat, jotka sisältävät ak-
tiivisen yhdisteen vesipitoisessa tai öljyisessä liuoksessa,
tai paikallista suukäsittelyä varten olevat imeskelytable-
tit, jotka sisältävät aktiivisen yhdisteen yleisessä soke-
rista ja arabikumista tai tragantista valmistetussa massas-
sa, joihin voi olla lisätty makuaineita, sekä pastillit,
jotka sisältävät aktiivisen aineen inertissä massassa, joka

on valmistettu esim. gelatiinista ja glyseriinistä tai soke-
rista ja arabikumista.

Kaavan (I') mukaisia yhdisteitä, vast. niiden tautomee-
reja (I'') ja (I''') käytetään farmakologisesti aktiivisena
yhdisteenä, etenkin antiallergia-aineena, mieluummin farma-
seuttisten valmisteiden muodossa, jolloin päivittäinen an-
nos, joka annetaan n. 70 kg painavalle lämminveriselle, on
oraalisessa antomuodossa n. 100 - n. 1000 mg, mieluummin n.
250 - n. 750 mg.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat edellä selitettyä
keksintöä; niiden tarkoituksena ei ole kuitenkaan rajoittaa
keksintöä millään tavoin. Lämpötilat on esitetty Celsius-
asteissa.

Esimerkki 1:

1,681 g malonihappodietyyliesteriä 25 ml:ssa dimetyyli-
asetamidia jäädytetään 5 °:n lämpötilaan ja siihen sekoite-
taan annoksittain natriumhydridiä (0,47 g 50 %:sta suspensio-
ta mineraaliöljyssä, öljy poistettu heksaanilla). Tällöin si-
sälämpötilan ei tule ylittää 20 °:n lämpötilaa. Eksotermisen
reaktion loputtua annetaan sekoittua 15 min. huoneen lämpö-
tilassa, lämmitetään sitten n. 100 °:n lämpötilaan ja lisä-
tään tipoittain siihen 60 minuutin kuluessa 2,628 g N-etyy-
li-5-butyryyli-4-metyyli-isatohappoanhydridiä, joka on liuo-
tettu 25 ml:an dimetyyliasetamidia. Sitten kuumennetaan 5
tuntia 115 °:n lämpötilaan, haihdutetaan alennetussa pai-
neessa kuivaksi, kaadetaan seoksen päälle, jossa on 50 ml
jäävettä ja 10 ml 2n-suolahappoa, ja annetaan sekoittua ki-
teytymiseen asti. Imetään pois, pestään pienellä määrällä
dietyylieetteriä, kiteytetään uudelleen metanolista ja saa-
daan 1-etyyli-6-butyryyli-4-hydroksi-7-metyyli-karbostiryy-
li-3-karboksyylihappodietyyliesteri, sp. 124-126 °.

Lähtömateriaali voidaan valmistaa esim. seuraavalla ta-
valla.

14,6 g 4-amino-2-metyyli-butyrofenonia liuotetaan 85
ml:an etikkahappoa, siihen sekoitetaan 15,07 g mesoksaali-
happodietyyliesteriä ja kuumennetaan 60 min. palautusjäähdy-

tyksessä. Haihdutetaan alennetussa paineessa kuivaksi, sekoitetaan haihdutusjäännös dietyylieetterin kanssa, jota on 25 ml, imetään pois, pestään kaksi kertaa jääkylmällä dietyylieetterillä ja kuivataan alennetussa paineessa. Saadaan 5-butyryyli-3-hydroksi-6-metyyli-oksindoli-3-karboksyylihappoetyyliesteri, sp. 180-181 °.

13,0 g 5-butyryyli-3-hydroksi-6-metyyli-oksindoli-3-karboksyylihappoetyyliesteriä suspendoidaan 200 ml:an metanolia ja siihen sekoitetaan 85 ml 2n-natronlipeää. Annetaan sekoittua 90 min. huoneen lämpötilassa, lasketaan metanoli pois alennetussa paineessa, tehdään happameksi 2n-suolahapolla pH-arvoon 3-4, imetään pois, pestään vedellä, liuotetaan etikkahappoetyyliesteriin, kuivataan magnesiumsulfaatin päällä, haihdutetaan alennetussa paineessa kuivaksi, hierretään pienellä määrällä metyleenikloridia ja imetään pois. Saadaan 5-butyryyli-4-metyyli-antraniilihappo, sp. 184-186 °.

8,0 g 5-butyryyli-4-metyyli-antraniilihappoa liuotetaan lisäämällä 20 ml 2n-suolahappoa 100 ml:an dioksaania. Tämän jälkeen johdetaan jäähdyttämällä hieman 40-50 °:ssa 30 minuutin ajan heikko fosgeenivirta. Sitten haihdutetaan alennetussa paineessa 30 ml:an, imetään pois, pestään kaksi kertaa pienellä määrällä dietyylieetteriä ja kuivataan alennetussa paineessa. Saadaan 5-butyryyli-3-hydroksi-6-metyyli-oksindoli-3-karboksyylihappoetyyliesteri, sp. 180-181 °.

13,0 g 5-butyryyli-3-hydroksi-6-metyyli-oksindoli-3-karboksyylihappoetyyliesteriä suspendoidaan 200 ml:an metanolia ja siihen sekoitetaan 85 ml 2n-natronlipeää. Annetaan sekoittua 90 min. huoneen lämpötilassa, lasketaan metanoli pois alennetussa paineessa, tehdään happameksi 2n-suolahapolla pH-arvoon 3-4, imetään pois, pestään vedellä, liuotetaan etikkahappoetyyliesteriin, kuivataan natriumsulfaatin päällä, haihdutetaan alennetussa paineessa kuivaksi, hierretään pienellä määrällä metyleenikloridia ja imetään pois. Saadaan 5-butyryyli-4-metyyli-antraniilihappoa, sp. 184-186 °.

8,8 g 5-butyryyli-4-metyyli-antraniilihappoa liuotetaan

lisäämällä 20 ml 2n-suolahappoa 100 ml:an dioksaania. Tämän jälkeen johdetaan jäädyttämällä hieman 40-50 °:ssa 30 minuutin ajan heikko fosgeenivirta. Sitten haihdutetaan alennetussa paineessa 30 ml:an, imetään pois, pestään kaksi kertaa pienellä määrällä dietyylieetteriä ja kuivataan alennetussa paineessa. Saadaan 5-butyryyli-4-metyyli-isatohappoanhydridi, sp. 224-226 °.

3,5 g 5-butyryyli-4-metyyli-isatohappoanhydridiä liuotetaan lämmittämällä hieman 30 ml:an heksametyylifosforihap-
potriamidia, jäädytetään 20 °:n lämpötilaan ja siihen sekoitetaan natriumhydridiä (0,68 g 50 %:sta suspensiota mineraaliöljyssä, öljy poistettu heksaanilla). Annetaan sekoit-
tua kirkkaaseen liukenemiseen asti, jäädytetään 10 °:n läm-
pötilaan, lisätään 2,21 g etyylijodidia, annetaan sekoit-
tua 30 min huoneen lämpötilassa, kaadetaan seoksen päälle, jossa
on 300 ml jäävettä ja 20 ml 2n-suolahappoa, imetään pois,
pestään kaksi kertaa jäävedellä, seostetaan metyleeniklori-
diin, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan kui-
vaksi. Saadaan 5-etyyli-5-butyryyli-4-metyyli-isatohappoan-
hydridi, sp. 141-143 °.

Esimerkki 2:

Vastaavalla tavalla kuin esimerkissä 1 tai jonkin seli-
tyksessä esitetyn menetelmän tavan mukaisesti voidaan edel-
leen valmistaa:

6-butyryyli-4-hydroksi-1,7-dimetyyli-karbostiryyli-3-karbok-
syylihappoetyyliesteri, sp. 130-131 °,

6-butyryyli-4-hydroksi-7-metyyli-1-propyyli-karbostiryyli-3-
karboksyylihappoetyyliesteri, sp. 116-117 ° ja

1-allyyli-6-butyryyli-4-hydroksi-7-metyyli-karbostiryyli-3-
karboksyylihappoetyyliesteri, sp. 112-114 °.

Esimerkki 3:

2,65 g malonihappodietyyliesteriä liuotetaan 40 ml:an
dimetyyliasetamidia, jäädytetään 10 °:n lämpötilaan ja muun-
netaan natriumsuolaksi typpi-atmosfäärissä natriumhydridillä
(0,768 g 50 %:sta suspensiota mineraaliöljyssä, öljy pois-
tettu heksaanilla). Lämmitetään 105 °:n lämpötilaan, lisä-

tään tipoittain 1 tunnin kuluessa 3,80 g N-etyyli-5-butyryyli-isatohappoanhydridiä 20 ml:ssa dimetyyliasetamidia ja annetaan sekoittua 10 tuntia 120 °:ssa ja yön yli huoneen lämpötilassa. Sitten suodatetaan diatomiitin päällä, tislataan dimetyyliasetamidi alennetussa paineessa pois, lisätään 250 ml jäävettä ja 20 ml 2n-suolahappoa, annetaan sekoittua jonkin aikaa, imetään pois ja annetaan kuivua ilmassa. Raaka-tuote kiteytetään uudelleen metanoli/vedestä (90 ml + 45 ml), imetään pois, pestään 50 %:sella metanolilla ja kuivataan alennetussa paineessa. Saadaan 1-etyyli-6-butyryyli-4-hydroksi-karbastiryyli-3-karboksyylihappoetyyliesteri, sp. 163-165 °.

Lähtömateriaali voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavasti:

81,3 g asetanilidiä suspendoidaan 600 ml:an rikkihiiltä ja siihen sekoitetaan sekoittaen 76,6 g butyryylikloridia ja annoksittain 198 g aluminiumtrikloridia. Annetaan sekoittua jonkin aikaa 30-35 °:ssa ja kuumennetaan 18 tuntia kiehumiseen asti. Sitten annetaan jäähtyä, sekoitetaan 200 ml:an jäävettä ja uutetaan kaksi kertaa kulloinkin 500 ml:lla etikkaesteriä. Orgaaniset faasit yhdistetään, pestään 500 ml:lla lisähappoa ja kaksi kertaa kulloinkin 500 ml:lla 15 %:sta natriumkarbonaattiliuosta, kuivataan magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutetaan alennetussa paineessa 150 ml:an. Annetaan jäähtyä, imetään pois, pestään kaksi kertaa dietyylieetterillä ja kuivataan alennetussa paineessa. Saadaan p-asetamino-butyrofenoni, sp. 141-143 °.

20 g p-asetamino-butyrofenonia suspendoidaan 40 ml:an puolikonsentroitua suolahappoa, kuumennetaan 25 min. palautusjäähdytyksessä ja kaadetaan seoksen päälle, jossa on 100 ml jäätä ja 30 ml konsentroitua natronlipeää. Imetään pois, pestään kaksi kertaa jääkylmällä vedellä, kuivataan ilmassa ja kiteytetään uudelleen metanoli/vedestä (20 ml + 100 ml). Saadaan p-aminobutyrofenoni, sp. 93-94 °.

8,15 g p-aminobutyrofenonia liuotetaan 300 ml:an metyleenikloridia ja jäähdytetään typpi-atmosfäärissä -30 °:n läm-

pötilaan. Sitten lisätään tipoittain 5,96 g tert.-butyylihypokloriittia ja jäähdytetään tällöin hitaasti -65 °:n lämpötilaan. Annetaan sekoittua 10 min -65 °:ssa, lisätään tipoittain 7,37 g metyyylitio-etikkahappoetyyliesteriä, annetaan olla 1 tunti -65 °:ssa, lisätään 5,55 g trietyyliamiinia ja annetaan lämmitä hitaasti huoneen lämpötilaan. Sitten lisätään 100 ml vettä, erotetaan orgaaninen kerros, pestään 100 ml:lla vettä, uutetaan vesifaasi kaksi kertaa metyleenikloridilla, yhdistetään orgaaniset faasit, kuivataan magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja haihdutetaan alennetussa paineessa kuivaksi. Haihdutusjäännös liuotetaan 200 ml:an dietyylieetteriä, lisätään 25 ml 2n-suolahappoa ja sekoitetaan yön yli huoneen lämpötilassa. Sitten laimennetaan 50 ml:lla vettä, erotetaan orgaaninen faasi pois, pestään vesifaasi 100 ml:lla dietyylieetteriä, yhdistetään orgaaniset faasit, pestään seoksella, jossa on 50 ml vettä ja 10 ml 2n-suolahappoa, kuivataan magnesiumsulfatin päällä, haihdutetaan kuivaksi, lietetään dietyylieetterin kanssa, imetään pois ja kuivataan alennetussa paineessa. Saadaan 5-butyryyli-3-metyylitio-oksindoli, sp. 133-136 °.

1,50 g:an 5-butyryyli-3-metyylitio-oksindolia 50 ml:ssa tetrahydrofuraania sekoitetaan 1,10 g kaliumhydroksidia ja sekoitetaan intensiivisesti 3 tuntia laskemalla ilmaa. Tehdään happameksi 2n-suolahapolla pH-arvoon 1, tislataan tetrahydrofuraani pois alennetussa paineessa, lisätään 10 ml 2n-natronlipeää, lisätään sekoittaen 0,5 ml 30 %:sta vetyperoksidia, annetaan sekoittua 15 min huoneen lämpötilassa, tehdään happameksi 2n-suolahapolla pH-arvoon 1, imetään pois ja annetaan kuivua ilmassa. Raakatuote liuotetaan vesipitoiseen kaliumkarbonaattiliuokseen, selkeytetään aktiivihieillä, suodatetaan pois, tehdään uudestaan happameksi 2n-suolahapolla pH-arvoon 1, imetään pois ja kuivataan alennetussa paineessa. Saadaan 5-butyryyli-antraniilihappo-(2-amino-5-butyryyli-bentsoehappo), sp. 195-197 °.

Liuokseen, jossa on 4,4 g viimeksi mainittua 60 ml:ssa dioksaania ja 20 ml:ssa 2n-suolahappoa, johdetaan ulkopuo-

liessa jäähdytyksessä (voimakkaasti eksoterminen reaktio!) heiman fosgeenia, kunnes eksoterminen reaktio on päättynyt (n. 90 min). Imetään pois, pestään kulloinkin kaksi kertaa vedellä ja dietyylieetterillä ja kuivataan alennetussa paineessa. Saadaan 5-butyryyli-isatohappoanhydridi, sp. 218-220 °.

4,00 g viimeksi mainittua liuotetaan 35 ml:an heksametyyliylifosforihappotriamidia, jäähdytetään 5 °:n lämpötilaan ja siihen sekoitetaan typpi-atmosfäärissä natriumhydridiä (0,864 g 50 %:sta suspensiota mineraaliöljyssä, öljy poistettu heksaanilla). Annetaan lämmetä huoneen lämpötilaan, lisätään 2,8 g etyylijodidia, annetaan sekoittua 1 tunti ensin huoneen lämpötilassa, sitten 40 °:ssa, kaadetaan seoksen päälle, jossa on 300 ml jäävettä ja 20 ml 2n-suolahappoa, imetään pois, pestään vedellä ja annetaan kuivua ilmassa. Saadaan 5-etyyli-5-butyryyli-isatohappoanhydridi, sp. 130-132 °.

Esimerkki 4:

3,8 g malonihappo-di-tert.-butyyliesteriä liuotetaan 40 ml:an dimetyyliasetamidia ja muunnetaan natriumsuolaksi käsittelemällä natriumhydridillä (0,843 g 50 %:sta suspensiota mineraaliöljyssä, öljy poistettu heksaanilla). Lämmitetään 105 °:n lämpötilaan ja annetaan sekoittua 1 tunnin ajan liuokseen, jossa on N-etyyli-5-butyryyli-4-metyyli-isatohappoanhydridiä 30 ml:ssa dimetyyliasetamidia. Annetaan sekoittua 5 tuntia 120 °:ssa, tislataan dimetyyliasetamidi pitkälti pois alennetussa paineessa, lisätään 100 ml jäävettä ja kaadetaan seoksen päälle, jossa on 10 ml 2n-suolahappoa ja 200 ml jäävettä. Kiteinen sakka imetään pois, pestään kaksi kertaa kylmällä vedellä ja seostetaan metyleenikloridiin. Orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja haihdutetaan. Raakatuote liuotetaan 20 ml:an seosta, jossa on 3 osaa tolueenia ja 1 osa etikkaesteriä, ja kromatografoidaan 60 g:ssa piigeeliä käyttämällä yllä mainittua liuotinseosta eluenttina. Kerätään kulloinkin 30 ml:n fraktiot. Ohutkerroskromatogrammin selvityksen mukaisesti ha-

lutun tuotteen sisältävät fraktiot 3-9 yhdistetään, haihdu-
tetaan ja kiteytetään uudelleen 15 ml:sta metanolia. Saadaan
1-etyyli-6-butyryyli-4-hydroksi-7-metyyli-karbestiryyli-3-
karboksyylihapo-tert.-butyyliesteri, sp. 124-126 °.

Esimerkki 5:

7,13 g 1-etyyli-6-butyryyli-4-hydroksi-7-metyyli-karbo-
stiryyli-3-karboksyylihapo-tert.-butyyliesteriä suspensoi-
daan 100 ml:an dietyylieetteriä ja siihen sekoitetaan varo-
vasti sekoittaen 2,0 ml 70 %:sta perkloorihappoa. Annetaan
sekoittua 10 min 30 °:ssa, jäähdytetään jäähauteen avulla,
imetään pois ja pestään kaksi kertaa pienellä määrällä di-
etyylieetteriä ja tämän jälkeen heksaanilla ja annetaan kui-
vua huoneen lämmössä. Näin saadaan 1-etyyli-6-butyryyli-4-
hydroksi-7-metyyli-karbestiryyli-3-karboksyylihapo, sp.
157-158 °.

Esimerkki 6:

3,64 g malonihappodietyyliesteriä liuotetaan 50 ml:aan
dimetyyliasetamidia ja muunnetaan natriumsuolaksi kylmässä
typpi-atmosfäärissä natriumhydridillä (1,09 g 50 %:sta sus-
pensiota mineraaliöljyssä, öljy poistettu heksaanilla). Sit-
ten lämmitetään 105 °:n lämpötilaan, lisätään tipoittain 1
tunnin kuluessa 5,95 g N-allyyli-5-butyryyli-4-metyyli-isato-
hapoanhydridiä 30 ml:ssa dimetyyliasetamidia, annetaan se-
koittua 9 tuntia 120 °:ssa ja yön yli huoneen lämpötilassa.
Sitten tislataan dimetyyliasetamidi pitkälti pois alennetus-
sa paineessa. Lisätään sekoittaen n. 100 g jäätä ja 20 ml
2n-suolahappoa, imetään saostuneet kitet pois, pestään kyl-
mällä dietyylieetterillä, kuivataan alennetussa paineessa
ja kiteytetään n. 30 ml:sta metanolia uudelleen. Saadaan 1-
allyyli-6-butyryyli-4-hydroksi-7-metyyli-karbestiryyli-3-
karboksyylihapoetyyliesteri, sp. 112-114 °.

Lähtötuote voidaan valmistaa saattamalla 5-butyryyli-4-
metyyli-isatohapoanhydridi reagoimaan allyylibromidin kans-
sa vastaavalla tavalla kuin esimerkissä 1 on selitetty.

Esimerkki 7:

3,95 g malonihappodietyyliesteriä liuotetaan 50 ml:an dimetyyliasetamidia ja muunnetaan natriumhydridillä (1,07 g 50 %:sta suspensiota mineraaliöljyssä, öljy poistettu heksaanilla) natriumsuolaksi. Lämmitetään 105 °:n lämpötilaan, lisätään tipoittein 90 min kuluessa 6,20 g N-butyryli-5-butyryyli-4-metyyli-isatohappoanhydridiä 30 ml:ssa dimetyyliasetamidia ja annetaan sekoittua 10 tuntia 120 °:ssa ja yön yli huoneen lämpötilassa. Sitten tislataan dimetyyliasetamidi pois, lisätään 200 ml jäävettä ja 20 ml 2n-suolahappoa, annetaan sekoittua jonkin aikaa intensiivisesti, imetään pois, pestään kaksi kertaa jäävedellä ja kuivataan ilmassa. Raakatuote puhdistetaan 60 g:ssa piipgeeliä käyttämällä eluointiaineena tolueeni/etikkaesteriä (9:1) kromatografian avulla. Haihdutetaan, hierretään 30 ml:lla dietyylietteriä ja tämän jälkeen 50 ml:lla heksaania, imetään pois, pestään heksaanilla ja kuivataan alennetussa paineessa. Saadaan 1-butyryli-6-butyryyli-4-hydroksi-7-metyyli-karbostiryli-3-karboksyylihapoetyyliesteri, sp. 104-105 °.

Lähtömateriaali voidaan valmistaa saattamalla 5-butyryyli-4-metyyli-isatohappoanhydridi reagoimaan butyylijodidin kanssa, kuten esimerkissä 1 on selitetty.

Esimerkki 8:

2,98 g malonihappodietyyliesteriä liuotetaan 50 ml:an dimetyyliasetamidia ja muunnetaan natriumsuolaksi natriumhydridillä (0,895 g 50 %:sta suspensiota mineraaliöljyssä, öljy poistettu heksaanilla). Lämmitetään 105 °:n lämpötilaan, lisätään tipoittein 1 tunnin kuluessa 4,9 g 5-butyryyli-4-metyyli-N-propyyli-isotohappoanhydridiä 30 ml:ssa dimetyyliasetamidia, lämmitetään 10 tuntia 120 °:n lämpötilaan ja sekoitetaan yön yli huoneen lämpötilassa. Sitten tislataan dimetyyliasetamidi pos alennetussa paineessa, lisätään 200 g jäätä ja 20 ml 2n-suolahappoa ja annetaan sekoittua lyhyen aikaa intensiivisesti. Kiteinen sakka imetään pois, pestään kaksi kertaa jäävedellä, kuivataan, lietetään dietyylietterin kanssa, imetään uudestaan pois ja pestään dietyy-

lieetterillä. Raakatuote puhdistetaan kromatografian avulla 60 g:ssa piigeeliä käyttämällä eluenttina tolueenia. Eluaatti haihdutetaan alennetussa paineessa, lietetään dietyyli-eetterin kanssa, imetään pois, pestään kylmällä dietyylieetterillä ja kuivataan. Saadaan 6-butyryyli-4-hydroksi-7-metyyli-1-propyyli-karbostiryyli-3-karboksyyli-happoetyyliesteri, sp. 116-117 °.

Lähtömateriaali saadaan 5-butyryyli-4-metyyli-isatohappoanhydridistä, kuten esimerkissä 1 on selitetty.

Esimerkki 9:

Liukokseen, jossa on 6,1 g malonihappodietyyliesteriä 210 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia, sekoitetaan sekoittaen ja johtamalla typpikaasua huoneen lämpötilassa annoksittain 2,6 g natriumhydridi-mineraaliöljy-dispersiota (60 %:sta). Seosta sekoitetaan 30 min huoneen lämpötilassa ja 30 min 120 °:ssa, jäädytetään huoneen lämpötilaan ja lisätään liuos, jossa on 14,0 g N-allyyli-5-metoksikarbonyyli-isatohappoanhydridiä 140 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia. Tämän jälkeen reaktioseosta sekoitetaan 4 tuntia 120 °:ssa, jäädytetään ja haihdutetaan 0,13 mbaarissa 60 °:ssa kuivaksi. Jäännökseen sekoitetaan 350 ml vettä ja uutetaan kaksi kertaa kulloinkin 120 ml:lla metyleenikloridia. Vesipitoinen faasi tehdään happameksi 0 °:ssa 2n-suolahapolla. Saostunut öljyt uutetaan kolme kertaa kulloinkin 170 ml:lla metyleenikloridia. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään 50 ml:lla vettä, kuivataan magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutetaan kuivaksi alennetussa paineessa. Jäännös kiteytetään sitten metyleenikloridi-petrolieetteristä. Saadaan 1-allyyli-6-metoksikarbonyyli-4-hydroksi-karbostiryyli-3-karboksyyli-happoetyyliesteri, sp. 123-125 °.

Vastaavasti voidaan valmistaa lähdetäessä N-etyyli- tai N-propargyyli-5-metoksikarbonyyli-isatohappoanhydridistä ja malonihappodietyyliesteristä myös 1-etyyli-6-metoksikarbonyyli-4-hydroksi-karbostiryyli-3-karboksyyli-happoetyyliesteri, sp. 178-180 ° (metyleenikloridi/petrolieetteristä) sekä 4-hydroksi-6-metoksi-karbonyyli-1-propargyyli-karbostiryyli-

3-karboksyylihaptoetyyliesteri, sul.p. 141-145 °.

Lähtömateriaali voidaan valmistaa esim. seuraavasti: Liuokseen, jossa on 34,5 g 5-metoksikarbonyyli-antraniili-happoa 200 ml:ssa dioksaania sekoitetaan sekoittaen 100 ml 2n-suolahappoa. Suspensioon johdetaan 40 °:ssa sekoittaen fosgeenikaasua, jolloin ensin muodostuu liuos ja tämän jäl-keen erottuvat kiteet. Sen jälkeen kun fosgeenia on johdettu kaksi tuntia, seos jäädytetään 5 °:n lämpötilaan ja suoda-tetaan. Kiteet pestään 50 ml:lla vettä, kuivataan alennetus-sa paineessa, lietetään 200 ml:an eetteriä, suodatetaan ja kuivataan 50 °:ssa 0,13 mbaarissa 15 min. Saadaan 5-metoksi-karbonyyli-isatohaptoanhydridi, sp. 256-257 °.

Suspensioon, jossa on 4,33 g natriumhydridi-mineraali-öljy-dispersiota (60 %:sta) 180 ml:ssa vedetöntä dimetyyli-formamidia, sekoitetaan sekoittaen ja johtamalla typpeä ti-poittain liuos, jossa on 20,0 g 5-metoksikarbonyyli-isatohap-toanhydridiä 630 ml:ssa vedetöntä dimetyyli-formamidia. Seos-ta sekoitetaan 15 min huoneen lämpötilassa ja lisätään liuos, jossa on 23,2 g allyylibromidia 130 ml:ssa vedetöntä dimetyy-li-formamidia. Sekoitetaan reaktioseosta 20 tuntia huoneen lämpötilassa, haihdutetaan 0,13 mbaarissa 50 °:ssa 300 ml:aan ja kaadetaan jäännös jääveden päälle, jota on 2000 ml. Erot-tuneet kiteet uutetaan kolme kertaa kulloinkin 500 ml:lla dietyylieetteriä. Yhdistetyt eetteriuutteet pestään 200 ml:lla vettä, kuivataan magnesiumsulfaatin päällä ja haihdu-tetaan alennetussa paineessa. Jäännös kiteytetään ensin di-etyylieetteri/petrolieetteristä ja sitten tetrahydrofuraa-ni/n-heksaanista. N-allyyli-5-metoksikarbonyyli-isatohapto-anhydridi sulaa 116-118 °:ssa.

Vastaavalla tavalla valmistetaan:

N-etyyli-5-metoksikarbonyyli-isatohaptoanhydridi, sp. 145-147 ° (tetrahydrofuraani/n-heksaanista) ja 5-metoksikarbo-nyyli-N-propargyyli-isatohaptoanhydridi (saattamalla reagoi-maan etyylibromidin tai vast. propargyylibromidin kanssa).

Esimerkki 10:

Liuesta, jossa on 3,3 g 1-allyyli-6-metoksikarbonyyli-4-hydroksi-karbostiryyli-3-karboksyylihappoetyyliesteriä 20,0 ml:ssa n-natronlipeää, sekoittaen 15 tuntia huoneen lämpötilassa, uutetaan 10,0 ml:lla dietyylieetteriä ja tehdään happameksi suolahapolla. Erottuneet kiteet suodatetaan pois ja kiteytetään uudelleen metanolista. Saatu 1-allyyli-6-karboksi-4-hydroksi-karbostiryyli-3-karboksyylihappoetyyliesteri sulaa yli 280 °:n lämpötilassa.

Vastaavasti voidaan valmistaa lähdetessä 1-etyyli-6-metoksikarbonyyli-4-hydroksi-karbostiryyli-3-karboksyylihappoetyyliesteristä 1-etyyli-6-karboksi-4-hydroksi-karbostiryyli-3-karboksyylihappoetyyliesteri, sp. >280 ° (metanolista).

Esimerkki 11:

1,4 g 1-etyyli-6-butyryyli-4-hydroksi-7-metyyli-karbostiryyli-3-karboksyylihaponitriiliä kuumennetaan 50 ml:ssa 96 %:sta etanolia ja 10 g:ssa vedetöntä ammoniumkloridia yön yli palautusjäähdytyksessä. Suodatetaan pois, haihdutetaan alennetussa paineessa kuivaksi ja kiteytetään uudelleen 50 %:sesta metanolista. Saadaan 1-etyyli-6-butyryyli-4-hydroksi-7-metyyli-karbostiryyli-3-karboksyylihappoetyyliesteri, sp. 125-126 °.

Lähtömateriaali voidaan valmistaa saattamalla syaani-etikkahappoetyyliesteri/natriumhydridi reagoimaan N-etyyli-5-butyryyli-4-metyyli-isatohappoanhydridin kanssa vastaavalla tavalla kuin esimerkissä 1 on esitetty.

Esimerkki 12:

Vastaavalla tavalla kuin esimerkeissä 1-11 on selitetty, voidaan edelleen valmistaa:

6-etoksikarbonyyli-1-etyyli-4-hydroksi-karbostiryyli-3-karboksyylihappoetyyliesteri, sekä
6-etoksikarbonyyli-1-etyyli-4-hydroksi-karbostiryyli-3-karboksyylihappo-tert.-butyyliesteri.

Lähtömateriaaleina käytettävät N-etyyli-5-karboksi-isatohappoanhydridin korkeammat esterit voidaan valmistaa läh-

dettäessä metyyliesteristä muuntoesteröimällä tai saippuoittamalla natronlipeän avulla hapoksi sekä esteröimällä se kyseisen alkoholin kanssa disykloheksayyli-karbodi-imidin ja 4-dimetyyliaminopyridiinin läsnäollessa käyttämällä liuottimena tetrahydrofuraania.

Esimerkki 13:

Liuokseen, jossa on 1,15 g natriumia 30 ml:ssa absoluuttista etanolia lisätään tipoittain huoneen lämpötilassa 19,6 g N-etyyli-5-butyryyli-4-metyyli-N-(1'-okso-2'-karbetoksi-etyyli)-antraniilihappo-etyyliesteriä 60 ml:ssa absoluuttista etanolia. Keltaista liuosta keitetään 3 tuntia palautusjäähdytyksessä. Saatu suspensio vapautetaan tämän jälkeen tyhjössä etanolista. Jäännös liuotetaan jääveteen ja tehdään happameksi suolahapolla. Eronnut öljy uutetaan metyleenikloridilla ja metyleenikloridiliuos pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatin päällä, suodatetaan ja haihdutetaan tyhjössä kuivaksi. Saadaan öljy, joka saatetaan kiteytymään metanolista. Saadaan näin 1-etyyli-6-butyryyli-4-hydroksi-7-metyyli-karboestiryyli-3-karboksyylihappoetyyliesteri, sp. 124-126 °.

Lähtömateriaalina tarvittavat N-etyyli-5-butyryyli-4-metyyli-N-(1'-okso-2'-karbetoksi-etyyli)-antraniilihappo-etyyliesteri voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

2,3 g natriumia liuotetaan 250 ml:aan etanolia. Tähän liuokseen lisätään 27,5 g N-etyyli-5-butyryyli-4-metyyli-isatohappoanhydridiä suspensoituna 300 ml:an etanolia. Keitetään 1 tunti palautusjäähdytyksessä. Liuos haihdutetaan kuivaksi ja siihen sekoitetaan jäävettä ja tehdään happameksi varovasti 2N HCl:lla. Sitten lasketaan metyleenikloridi pois, kuivataan magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutetaan. Näin saatu N-etyyli-5-butyryyli-4-metyyli-antraniilihappo-etyyliesteri saatetaan ilman puhdistusta reagoimaan edelleen seuraavasti:

13,86 g yllä mainittua antraniilihappoetyyliesteriä liuotetaan 140 ml:aan absoluuttista tolueenia ja tähän lisätään 6,45 g etyyli-di-isopropyyliamiinia. Tähän liuokseen

lisätään tipoittain 30 minuutin kuluessa huoneen lämpötilassa lios, jossa on 7,6 g kloorikarbonyylietikkahappoetyyliesteriä 75 ml:ssa absoluuttista tolueenia. Sekoitetaan 10 tuntia huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen lisätään vielä kerran tipoittain 7,6 g kloorikarbonyylietikkahappoetyyliesteriä tolueenissa 15 minuutin kuluessa ja annetaan sekoittua edelleen 15 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos pestään vedellä, natriumbikarbonaattiliuoksella ja vedellä, kuivataan vedettömän natriumsulfaatin päällä, suodatetaan ja haihdutetaan tyhjössä kuivaksi. Saadaan näin N-etyyli-5-butyryyli-4-metyyli-N-(1'-okso2'-karbetoksietyyli)-antraniilihappoetyyliesteri vaaleankeltaisena öljynä, joka käsitellään edelleen ilman lisäpuhdistusta.

Esimerkki 14:

10,1 g 1-etyyli-4-hydroksi-6-karboksi-karbo-stiryli-3-karboksyylihappoetyyliesteriä liuotetaan 100 ml:an pyridiiniä ja sekoitetaan huoneen lämpötilassa 2 tuntia tionyylikloridin kanssa, jota on 2,4 ml. Sitten tumma liuos haihdutetaan kuivaksi, lisätään kaksi kertaa kulloinkin 30 ml tolueenia ja haihdutetaan vielä kerran. Näin saatu happokloridi liuotetaan 100 ml:an absoluuttista tetrahydrofuraania, liuos suodatetaan ja lisätään tipoittain -20 °:ssa propyyllitiumin liuokseen dietyylieetterissä. Sekoitetaan 30 min -20 °:ssa ja annetaan sekoittua 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Ulkopuolisessa jäähdytyksessä lisätään tipoittain sitten kyllästetty vesipitoinen ammonikloridiliuos, erotetaan orgaaninen kerros pois ja kuivataan tämä natriumsulfaatin päällä. Suodatettu liuos haihdutetaan kuivaksi. Raakamateriaali kromatografoidaan 100 g:ssa piigeeliä. Eluoidaan tolueeni/etikkaesterillä 1:1 1-etyyli-6-butyryyli-4-hydroksi-karbo-stiryli-3-karboksyylihappoetyyliesteri, sp. 163-165 °.

Esimerkki 15:

4,2 g 1-etyyli-6-kloorikarbonyyli-4-hydroksi-7-metyyli-karbo-stiryli-3-karboksyylihappoetyyliesteriä liuotetaan 60 ml:an asetonia ja siihen lisätään sekoittaen liuos, jossa on 9,9 g kaavan $[(C_6H_5)_3P]_2CuBH_4$ mukaista bis-(trifenyylifos-

fiini)-kupariboranaattia 90 ml:ssa asetonia. Annetaan sekoitua 2 tuntia huoneen lämpötilassa, suodatetaan pois ja haihdutetaan suodos kuivaksi. Raakatuote liuotetaan etikkaesteen, suodatetaan piigeelin päällä ja haihdutetaan uudestaan kuivaksi. Saadaan 1-etyyli-6-formyyli-4-hydroksi-7-metyyli-karbo-
stiryyli-3-karboksyylihap-poetyyli-esteri vaaleankeltaisen, viskoosin öljyn muodossa, IR-spektri: $C_{C=O} = 1711 \text{ cm}^{-1}$ (metyleenikloridi).

Esimerkki 16:

2,22 g kromitrioksidia liuotetaan 120 ml:an metyleenikloridia ja 3,5 ml:an pyridiiniä. Sekoitetaan 30 minuuttia ja lisätään sitten liuos, jossa on 1,12 g 1-etyyli-6-(1-hydroksi-butyyli)-4-hydroksi-7-metyyli-karbo-
stiryyli-3-karboksyylihap-poetyyli-esteriä 10 ml:ssa metyleenikloridia ja annetaan sekoittua typpiatmosfäärissä 30 min huoneen lämpötilassa. Kaadetaan 600 ml:an dietyylieetteriä, suodatetaan liu-
nemattomasta pois, pestään dietyylieetterillä, haihdutetaan kuivaksi ja kiteytetään uudelleen metanolista. Saadaan 1-
etyyli-6-butyyli-7-metyyli-4-hydroksi-karbo-
stiryyli-3-karboksyylihap-poetyyli-esteri, sp. 124-126 °.

Lähtömateriaali voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavasti:

3,6 g 1-etyyli-6-formyyli-4-hydroksi-7-metyyli-karbo-
stiryyli-3-karboksyylihap-poetyyli-esteriä liuotetaan 50 ml:an tetrahydrofuraania, jäädytetään -20 °:n lämpötilaan ja lisätään tipoittain -20 °:n lämpötilaan jäädytetyyn propyyli-
litiumin liuokseen dietyylieetterissä (valmistettu 1,47 g:sta propyylibromidia ja 0,18 g:sta litiumia). Sekoitetaan 1 tun-
ti -20 °:ssa ja 2 tuntia huoneen lämpötilassa, kaadetaan jää-
kylmään kyllästettyyn ammoniumkloridiliuokseen, erotetaan orgaaninen faasi pois ja ravistetaan esifaasia metyleeniklo-
ridin kanssa. Orgaaniset faasit kuivataan magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutetaan kuivaksi alennetussa paineessa. Ra-
katuote kiteytetään uudelleen metanoli/dietyyлиеetteristä. Saadaan 1-etyyli-4-hydroksi-6-(1-hydroksibutyyli)-7-metyyli-
karbo-
stiryyli-3-karboksyylihap-poetyyli-esteri, sp. 162-163 °.

Esimerkki 17:

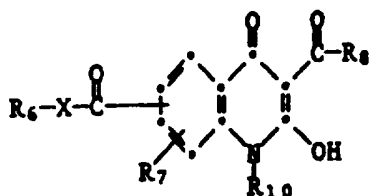
1,0 g 1-etyyli-6-butyryyli-4-hydroksi-7-metyyli-karbo-
stiryyli-3-karboksyylihapponitriiliä liuotetaan 30 ml:an 90
%:sta rikkihappoa sekoittaen. Lämmitetään sekoittaen 30 min
75 °:n lämpötilaan, lisätään 200 g jäätä, imetään pois, pes-
tään vedellä ja annetaan kuivua ilmassa. Raakatuote suspen-
soidaan 100 ml:an metanolia, kuumennetaan kiehumiseen asti,
jähdytetään hitaasti 0 °:n lämpötilaan, imetään pois, pes-
tään metanolilla ja kuivataan alennetussa paineessa. Saadaan
1-etyyli-6-butyryyli-4-hydroksi-7-metyyli-karbo-
stiryyli-3-karboksamidi, sp. 233-235 °.

Lähtömateriaali voidaan valmistaa esim. seuraavasti:

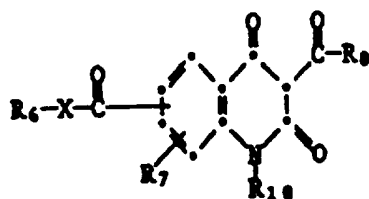
10 °:n lämpötilaan jähdytettyyn liuokseen, jossa on
9,04 g syaanietikkahappoetyyliesteriä 200 ml:ssa dimetyyli-
asetamidia, lisätään typpi-atmosfäärissä annoksittain 3,84 g
50 %:sta natriumhydridisuspensiota (mineraaliöljyssä, öljy
poistettu heksaanilla), lämmitetään täydellisen liukenemisen
jälkeen 105 °:n lämpötilaan, lisätään tipoittein 90 minuutin
kuluessa 20 g N-etyyli-5-butyryyli-4-metyyli-isatohappon-
hydridiä 100 ml:ssa dimetyyliasetamidia, kuumennetaan 8 tun-
tia 120 °:n lämpötilaan, annetaan sekoittua yön yli huoneen
lämpötilassa, kaadetaan seoksen päälle, jossa on 2000 ml vet-
tä ja 200 ml 2n-suolahappoa ja ravistetaan kaksi kertaa kul-
loinkin etikkaesterin kanssa, jota on 500 ml. Orgaaniset
faasit yhdistetään, pestään kaksi kertaa vedellä, kuivataan
magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutetaan kuivaksi alennetus-
sa paineessa. Jäännös saatetaan kiteytymään digeroimalla 300
ml:lla dietyylieetteriä. Imetään pois, pestään dietylieet-
terillä, kuivataan alennetussa paineessa, suspensoidaan 200
ml:an etikkaesteriä, kuumennetaan kiehumiseen asti, annetaan
jäähtyä hitaasti sekoittaen, imetään pois, pestään kaksi ker-
taa pienellä määrällä etikkaesteriä ja kuivataan alennetussa
paineessa vakiopainoon. Saadaan 1-etyyli-6-butyryyli-4-hyd-
roksi-7-metyyli-karbo-
stiryyli-3-karboksyylihapponitriili,
sp. 244-245 °.

Patenttivaatimukset:

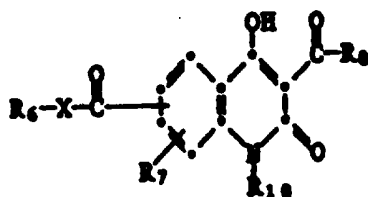
1. Menetelmä tautomeeristen kaavojen (I'), (I'') ja (I''')



(I') vast.



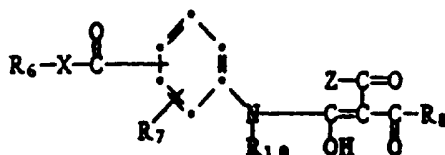
(I'') vast.



(I''')

mukaisten uusien, antiallergisesti vaikuttavien kinolinoni-
johdannaisten ja niiden suolojen valmistamiseksi, jossa kaa-
vassa X tarkoittaa suoraa sidosta tai happiatomia, R₆ tar-
koittaa vetyä tai C₁-C₄-alkyyliä, R₇ tarkoittaa vetyä tai
C₁-C₄-alkyyliä, R₈ tarkoittaa hydroksia, C₁-C₇-alkoksia tai
aminoa, ja R₁₀ tarkoittaa C₁-C₇-alkyyliä, C₂-C₄-alkenylyä
tai C₂-C₄-alkinylyä, t u n n e t t u siitä, että

a) kaavan (IV)

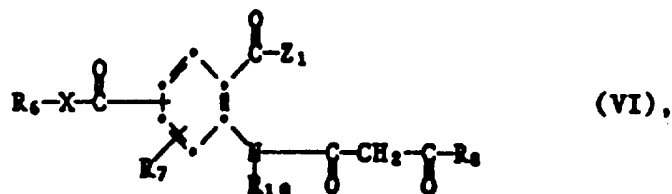


(IV),

mukainen yhdiste, jossa X, R₆, R₇, R₈ ja R₁₀ tarkoittavat
samaa kuin edellä ja Z merkitsee mahdollisesti eetteröityä

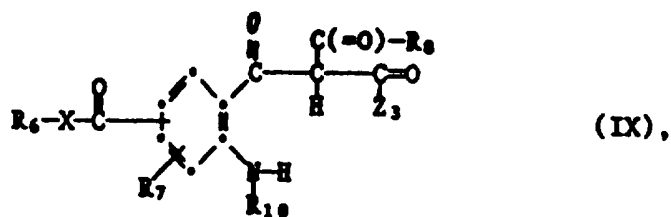
tai esteröityä hydroksiryhmää, tai sen tautomeeri ja/tai suola syklisoidaan intramolekulaarisesti, tai

b) kaavan (VI)



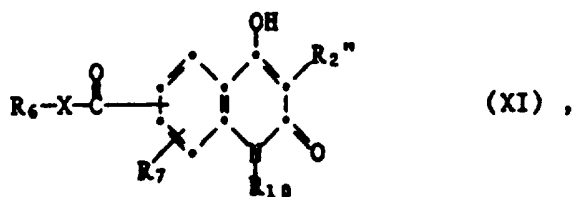
mukainen yhdiste, jossa X, R₆, R₇, R₈ ja R₁₀ tarkoittavat samaa kuin edellä ja Z₁ tarkoittaa mahdollisesti eetteröityä tai reaktiokykyisesti esteröityä hydroksiryhmää, tai sen tautomeeri ja/tai suola syklisoidaan intramolekulaarisesti, tai

c) kaavan (IX)



mukainen yhdiste, jossa X, R₆, R₇, R₈ ja R₁₀ tarkoittavat samaa kuin edellä ja Z₃ merkitsee hydroksia tai reaktiokykyisesti muunnettua hydroksiryhmää, tai sen tautomeeri ja/tai suola, syklisoidaan intramolekulaarisesti, tai

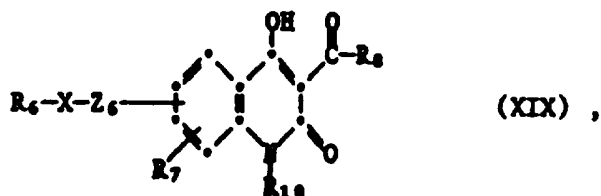
d) kaavan (XI)



mukaisessa yhdisteessä, jossa X, R₆, R₇ ja R₁₀ tarkoittavat samaa kuin edellä ja R² tarkoittaa esteröidystä ja amidoidusta, kaavan -C(=O) R₈ mukaisesta karboksista eroavaa funktionaalisesti muunnettua karboksiryhmää R_A tai mahdollisesti hydratisoitua formyyliryhmää tai mahdollisesti eetteröityä hydroksimetyyliryhmää R_B, tai sen tautomeerissä ja/tai suolassa, ryhmä R_A solvolyyttisesti muutetaan mahdollisesti esteröidyksi tai amidoiduksi, kaavan -C(=O) R₈ mukaiseksi kar-

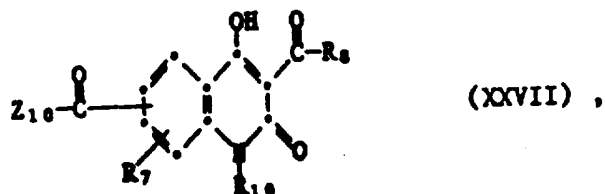
boksiksi tai ryhmä R_8 oksidatiivisesti muutetaan mahdollisesti esteröidyksi, kaavan $-C(=O)R_8$ mukaiseksi karboksiksi, tai

e) kaavan (XIX)



mukaisessa yhdisteessä, jossa X , R_6 , R_7 , R_8 ja R_{10} tarkoittavat samaa kuin edellä, ja Z_6 merkitsee hydroksimetyyleeni- tai metyleeniryhmää, tai sen tautomeerissä ja/tai suolassa, hapetetaan Z_6 karbonyyliryhmäksi, tai

f) kaavan (I') tai (I'') tai (I''') mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa X on suora sidos ja R_6 C_1 - C_4 -alkyyli, kaavan (XXVII)



mukainen yhdiste, jossa R_7 , R_8 ja R_{10} tarkoittavat samaa kuin edellä, ja Z_{10} merkitsee halogeenia tai sen tautomeeri ja/tai suola, saatetaan reagoimaan kaavan R_6-M (XXVIII) mukaisen yhdisteen kanssa, jossa R_6 on C_1 - C_4 -alkyyli ja M merkitsee metallitähdettä, tai

g) tautomeeristen kaavojen (I'), (I'') tai (I''') mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa X on suora sidos ja R_6 on vety, kaavan (XXVII) mukainen yhdiste, jossa R_7 , R_8 ja R_{10} tarkoittavat samaa kuin edellä ja Z_{10} on halogeeni, tai sen tautomeeri ja/tai suola, saatetaan reagoimaan bis-(tri-fenyyllifosfaani)-kuperiboranaatin kanssa, ja haluttaessa muutetaan näin saatu tautomeeristen kaavojen I', I'' tai I''' mukainen yhdiste joksikin toiseksi tautomeeristen kaavojen I', I'' tai I''' mukaiseksi yhdisteeksi ja/tai vapaassa muodossa saatu, suolan muodostava tautomeeristen kaavojen I', I'' tai

I''' mukainen yhdiste muutetaan suolaksi tai saatu suola vaapaaksi, tautomeeristen kaavojen I', I'' tai I''' mukaiseksi yhdisteeksi tai joksikin toiseksi suolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n - n e t t u siitä, että valmistetaan tautomeeristen kaavojen (I'), (I'') tai (I''') mukainen yhdiste, ja/tai sen suola, jossa kaavassa X merkitsee suoraa sidosta, R₆ korkeintaan 4 hiiliatomia sisältävää alempialkyyliä, R₇ on vety tai korkeintaan 4 hiiliatomia sisältävä alempialkyyli, jolloin ryhmä R₆-XC(=O)- on 6- ja alempialkyyli-ryhmä R₇ 7-asemassa, R₈ merkitsee hydroksia tai korkeintaan 4 hiiliatomia sisältävää alempialkoksia, R₁₀ merkitsee alempialkyyliä tai alempialkenyyliä, jossa on korkeintaan 4 hiiliatomia.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n - n e t t u siitä, että valmistetaan tautomeeristen kaavojen (I'), (I'') tai (I''') mukainen yhdiste, ja/tai suola, jossa kaavassa X on happiatomi, R₆ merkitsee vetyä tai korkeintaan 4 hiiliatomia sisältävää alempialkyyliä, R₇ on vety tai korkeintaan 4 hiiliatomia sisältävä alempialkyyli, jolloin ryhmä R₆-X-C(=O)- on 6-asemassa ja alempialkyyli-ryhmä R₇ 7-asemassa, R₈ merkitsee hydroksia tai korkeintaan 4 hiiliatomia sisältävää alempialkoksia, ja R₁₀ merkitsee alempialkyyliä tai alempialkenyyliä, jossa on korkeintaan 4 hiiliatomia.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n - n e t t u siitä, että valmistetaan 1-etyyli-6-butyryyli-4-hydroksi-7-metyyli-karbostiryyli-3-karboksyylilihappo, tai vastaava, tautomeerinen kaavan (I') tai vastaava tautomeerinen kaavan (I'') mukainen yhdiste tai kulloinkin sen suola.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n - n e t t u siitä, että valmistetaan 1-etyyli-6-butyryyli-4-hydroksi-7-metyyli-karbostiryyli-3-karboksyylilihappoetyyliesteri tai vastaava, tautomeerinen kaavan (I') tai vastaava tautomeerinen kaavan (I'') mukainen yhdiste.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n - n e t t u siitä, että valmistetaan 1-allyyli-6-butyryyli-4-hydroksi-7-metyyli-karbostiryyli-3-karboksyylilihappoetyyli-

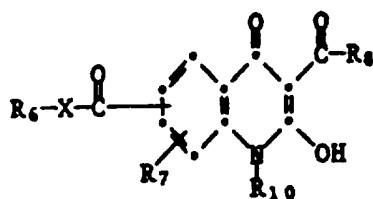
esteri tai vastaava, tautomeerinen kaavan (I') tai vastaava tautomeerinen kaavan (I'') mukainen yhdiste.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että valmistetaan 1-etyyli-6-metoksikarbo-
nyyli-4-hydroksi-karbostiryli-3-karboksylihapoetyylieste-
ri tai vastaava, tautomeerinen kaavan (I') tai vastaava tau-
tomeerinen kaavan (I'') mukainen yhdiste.

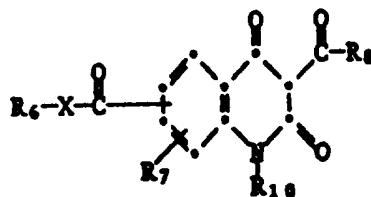
8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että valmistetaan 6-butyryyli-4-hydroksi-
1,7-dimetyyli-karbostiryli-3-karboksylihapoetyyliesteri
tai vastaava, tautomeerinen kaavan (I') tai vastaava tauto-
meerinen kaavan (I'') mukainen yhdiste.

Patentkrav:

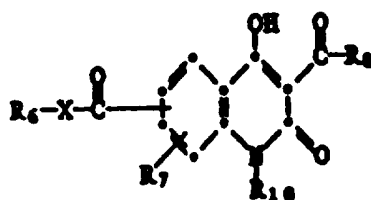
1. Förfarande för framställning av nya, antiallergiskt
verksamma kinolinderivat med de tautomera formlerna (I'),
(I'') och (I''')



(I') resp.



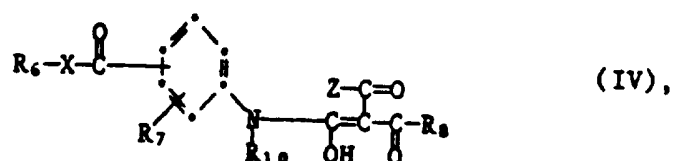
(I'') resp.



(I''')

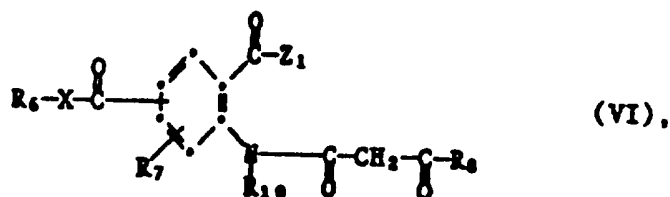
samt deras salter, i vilken formel X betecknar en rak bindning eller en syreatom, R_6 betecknar väte eller C_1 - C_4 -alkyl, och R_7 betecknar väte eller C_1 - C_4 -alkyl, R_8 betecknar hydroxi, C_1 - C_7 -alkoxi eller amino, och R_{10} betecknar C_1 - C_7 -alkyl, C_2 - C_4 -alkenyl eller C_2 - C_4 -alkinyl, k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) en förening med formeln (IV)



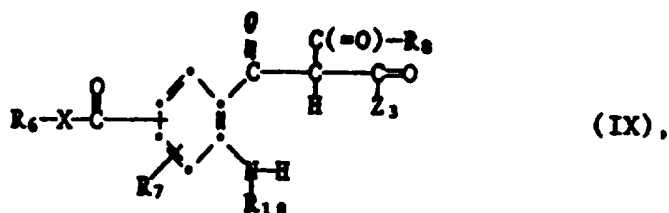
i vilken X, R_6 , R_7 , R_8 och R_{10} betecknar detsamma som ovan och Z betecknar en eventuellt företrad eller företrad hydroxigrupp, eller en tautomer och/eller ett salt därav, cykliseras intramolekulärt, eller

b) en förening med formeln (VI)



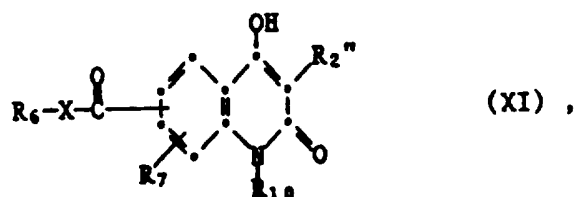
i vilken X, R_6 , R_7 , R_8 och R_{10} betecknar detsamma som ovan och Z_1 en eventuellt företrad eller reaktionsdugligt förestrad hydroxigrupp, eller en tautomer och/eller ett salt därav, cykliseras intramolekulärt, eller

c) en förening med formeln (IX)



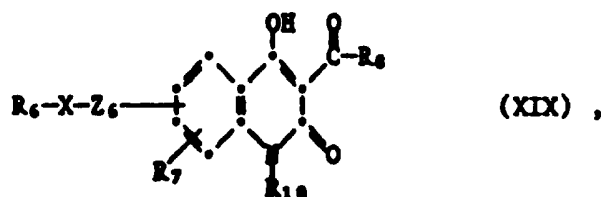
i vilken X, R_6 , R_7 , R_8 och R_{10} betecknar detsamma som ovan och Z_3 betecknar hydroxi eller en reaktionsdugligt omvandlad hydroxigrupp, eller en tautomer och/eller ett salt därav, cykliseras intramolekulärt, eller

d) i en förening med formeln (XI)



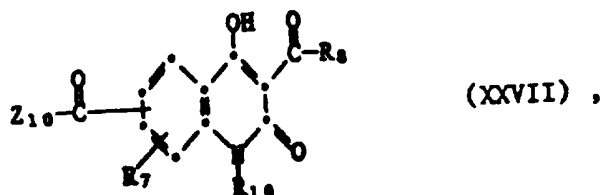
i vilken X, R₆, R₇ och R₁₀ betecknar detsamma som ovan och R₂'' betecknar en funktionellt omvandlad karboxigrupp R_A som skiljer sig från förestrad och amiderad karboxi med formeln -C(=O) R₈ eller en eventuellt hydratiserad formylgrupp eller en eventuellt företrad hydroximetylgrupp R_B , eller i en tautomer och/eller ett salt därav, gruppen R_A omvandlas solvolytiskt i eventuellt förestrad eller amiderad karboxy med formeln -C(=O)R₈ eller gruppen R_B omvandlas oxidativt i eventuellt förestrad karboxi med formeln -C(=O)R₈, eller

e) i en förening med formeln (XIX)



i vilken X, R₆, R₇, R₈ och R₁₀ betecknar detsamma som ovan, och Z₆ betecknar en hydroximetylen- eller en metylengrupp, eller i en tautomer och/eller ett salt därav, Z₆ oxideras till en karbonylgrupp, eller

f) för framställning av föreningar med formeln (I'), (I'') eller (I'''), i vilken X är en rak bindning och R₆ är C₁-C₄-alkyl, en förening med formeln (XXVII)



i vilken R₇, R₈ och R₁₀ betecknar detsamma som ovan och Z₁₀ betecknar halogen, eller en tautomer och/eller ett salt därav, omsätts med en förening med formeln R₆-M (XXVIII),

i vilken R_6 är C_1 - C_4 -alkyl och M betecknar en metallrest, eller

g) för framställning av föreningar med de tautomera formelnerna (I'), (I'') eller (I''') i vilken X är en rak bindning och R_6 är väte, en förening med formeln (XXVII), i vilken R_7 , R_8 och R_{10} betecknar detsamma som ovan och Z_{10} är halogen, eller en tautomer och/eller ett salt därav, omsätts med bis-(trifenylfosfan)-kopperboranat, och om så önskas, överförs en så erhållen förening med de tautomera formelnerna (I'), (I'') eller (I''') i någon annan förening med de tautomera formelnerna (I'), (I'') eller (I''') och/eller en i fri form erhållen saltbildande förening med de tautomera formelnerna (I'), (I'') eller (I''') överförs i ett salt eller ett erhållet salt överförs i en fri förening med de tautomera formelnerna (I'), (I'') eller (I''') eller i ett annat salt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening med de tautomera formelnerna (I'), (I'') eller (I'''), och/eller ett salt därav, i vilken formel X betecknar en rak bindning, R_6 en lågalkylgrupp med högst 4 kolatomer, R_7 är väte eller lågalkyl med högst 4 kolatomer, varvid gruppen R_6 -X-C(=O)- är i 6- och lågalkylgruppen R_7 i 7-ställningen, R_8 betecknar hydroxi eller lågalkoxi med högst 4 kolatomer, R_{10} betecknar lågalkyl eller lågalkenyl med högst 4 kolatomer.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening med de tautomera formelnerna (I'), (I'') eller (I'''), och/eller ett salt därav, i vilken formel X är en syreatom, R_6 betecknar väte eller lågalkyl med högst 4 kolatomer, R_7 är väte eller lågalkyl med högst 4 kolatomer, varvid gruppen R_6 -X-C(=O)- är i 6-ställningen och lågalkylgruppen R_7 i 7-ställningen, R_8 betecknar hydroxi eller lågalkoxi med högst 4 kolatomer, och R_{10} betecknar lågalkyl eller lågalkenyl med högst 4 kolatomer.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 1-etyl-6-butyryl-4-hydroxi-7-metyl-karbestiryl-3-karboxylsyra, eller motsvarande före-

ning med den tautomera formeln (I') eller med den tautomera formeln (I''), eller ett salt därav.

5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k-
n a t därav, att man framställer 1-etyl-6-butyryl-4-hydroxi-
7-metyl-karbstiryl-3-karboxylsyra-etylester, eller motsva-
rande förening med den tautomera formeln (I') eller med den
tautomera formeln (I'').

6. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k-
n a t därav, att man framställer 1-allyl-6-butyryl-4-hydroxi-
7-metyl-karbstiryl-3-karboxylsyra-etylester, eller motsva-
rande förening med den tautomera formeln (I') eller med den
tautomera formeln (I'').

7. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k-
n a t därav, att man framställer 1-etyl-6-metoxi-karbonyl-
4-hydroxi-karbstiryl-3-karboxylsyra-etylester eller motsva-
rande förening med den tautomera formeln (I') eller med den
tautomera formeln (I'').

8. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k-
n a t därav, att man framställer 6-butyryl-4-hydroxi-1,7-
dimetyl-karbstiryl-3-karboxylsyra-etylester, eller motsva-
rande förening med den tautomera formeln (I') eller med den
tautomera formeln (I'').

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: Saksan liittotasavalta-För-
bundsrepubliken Tyskland(DE) 2 658 544 (C 07 D 215/22), 2 806 879
(C 07 D 215/56).

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: USA(US)4 190 659 (A 61 K 31/47).