



F1000091063B

**(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT****91063**C (45) Patenti myöntetty
Patent med utlagd och utskriften publicerad

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 215/36, C 07C 317/28, 323/29

S U O M I - F I N L A N D**(FI)****Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen**

(21) Patentihakemus - Patentansökning	893405
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	13.07.89
(24) Alkupäivä - Löpdag	07.11.88
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	13.07.89
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.01.94
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	PCT/G888/00952
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
18.11.87 GB 8726950 P	

(71) Hakija - Sökande

1. The Boots Company PLC, 1 Thane Road West, Nottingham, United Kingdom, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. MacLean, Lachlan, 2 Belgrave Mews, West Bridgford, Nottingham, Nottinghamshire, United Kingdom, (GB)
2. Roberts, David Lloyd, 101 Robinet Road, Beeston, Nottinghamshire, United Kingdom, (GB)
3. Barron, Kenneth, 18 Dereham Court, Meadow Rise, Newcastle, Tyne and Wear, United Kingdom, (GB)
4. Nichol, Kenneth John, Cheviot, 15 Bracey Rise, West Bridgford, Nottingham, Nottinghamshire, United Kingdom, (GB)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

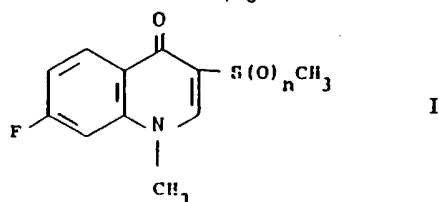
**Menetelmä kinolonyhdisteiden valmistamiseksi
Förfarande för framställning av kinolonföreningar**

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

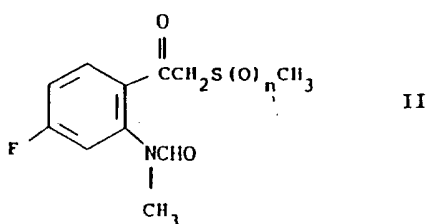
FI A 862519 (C 07D 215/36), FI C 77026 (C 07D 215/22)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee menetelmää kinolonyhdisteiden valmistamiseksi, joilla on kaava (I)

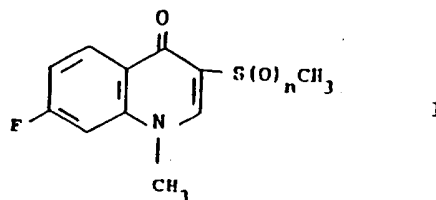


joissa n on 0, 1 tai 2, syklisoimalla yhdiste, jolla on kaava (II)

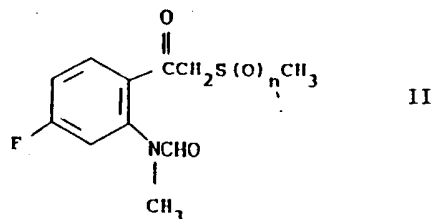


Kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia lääkaineina hoidettaessa sydän-verisuonisairauksia.

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av kinolonföreningar med formeln (I),



vari n är 0, 1 eller 2, genom cyklisering av föreningar med formeln (II)



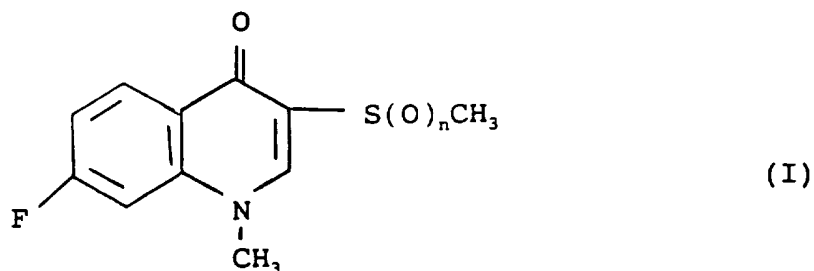
Föreningarna med formeln (I) är användbara som läkemedel vid behandlingen av kardiovaskulära sjukdomar.

Menetelmä kinoloniyhdisteiden valmistamiseksi

Tämä keksintö koskee menetelmää yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava I on

5

10



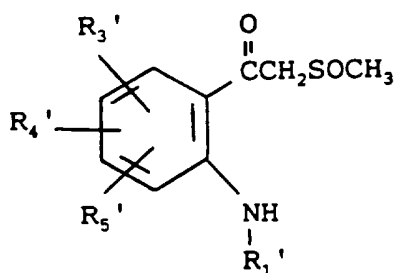
15 jossa n on 0, 1 tai 2.

GB-patenttijulkaisussa 2 047 691 kuvataan kinoloniyhdisteitä, joilla on terapeuttilinen vaikutus verenpainetta alentavina aineina, ja myös erilaisia menetelmiä niiden valmistamiseksi. Myöskin EP-julkaisu 149 519 selostaa

20 eräitä näistä kinoloniyhdisteistä, joilla on terapeuttilinen vaikutus hoidettaessa sydämen toiminnanvajavuutta.

GB-julkaisu 2 047 691 esittää, että tiettyjä kinoloneja voidaan valmistaa antamalla β -ketosulfoksidien, joiden yleiskaava on

25



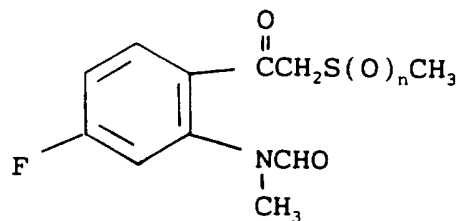
30

jossa R_1' on alempi alkyyli, reagoida tri(alempi alkyyli)-ortoformiaatin kanssa.

Nyt on valmistettu arvokkaita uusia yhdisteitä, jotka ovat käyttökelpoisia eräiden GB-julkaisussa 2 047 691 selostettujen kinolonien valmistusmenetelmässä. Näillä uusilla yhdisteillä on luonteenomainen ominaisuus, jota ei ole edellä selostetuilla β -ketosulfoksidoilla, nimittäin se, että niissä tapahtuu molekyyllinsisäinen syk-

lisoituminen, jolloin muodostuu mainittuja kinolonyhdisteitä.

Tämä keksintö antaa käyttöön menetelmän kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jolle menetelmälle on tunnusomaista, että syklisoidaan kaavan II mukainen yh-



(II)

jossa n on 0, 1 tai 2.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on arvokas terapeuttinen vaikutus hoidettaessa sydän-verisuonisairauksia, erityisesti hoidettaessa liikapaineisuutta ja sydämen toiminnanvajavuutta. Eräs spesifinen kaavan I mukainen yhdiste, joka varataan tämän keksinnön mukaisella menetelmällä, on 7-fluori-1-metyyli-3-metyylitio-4-kinoloni. Tämä yhdiste voidaan hapettaa tunnetuin menetelmin, jolloin saadaan 7-fluori-1-metyyli-3-metyylisulfinyyli-4-kinolonia, (flosekinaani), esimerkiksi antamalla reaktion tapahtua 3-klooriperoksibentsoehapon kanssa (katso esim. GB-julkaisu 2 047 691). Flosekinaanilla on erityisen arvokas terapeuttinen vaikutus hoidettaessa sydämen toiminnanvajavuutta ja liikapaineisuutta.

On havaittu, että saannot, joita saadaan tämän keksinnön mukaisella menetelmällä, ovat yleensä suurempia

kuin 60 %, ensisijaisten menetelmien antaessa yli 80 %:n saannot. Saannot ovat toistettavia ja ne ovat odottamattoman suuria, erityisesti ottamalla huomioon sivutuotteiden muodostumismahdollisuus, esimerkiksi deformatiivisessa kaa-

5 van II mukaisia yhdisteitä ennen kuin syklistireaktio on tapahtunut täydellisesti.

Syklistireaktio voidaan suorittaa orgaanisen tai epäorgaanisen emäksen, esimerkiksi trietyyliamiinin, natriumetoksidin tai natriumhydroksidin läsnäollessa, tai

10 lämmittämällä kaavan II mukaista yhdistettä sopivassa nesteessä, joka on reaktio-olosuhteisiin nähden inertti, 40 - 160 °C:n lämpötilassa. Neste on ensisijaisesti kaavan II mukaisen yhdisteen liuotin, esim. alkoholiliuotin, kuten isopropyylialkoholi, 1-oktanoliliuotin tai 2-metoksetanoliliuotin.

15 On havaittu, että erityisiä menetelmäetuja saavutetaan keksinnön mukaisessa menetelmässä, kun n on 1 tai 2, erityisesti kun n on 2.

Ensisijaisesti syklistireaktio emäksisessä väliaineessa suoritetaan amiinin tai ionin läsnäollessa,

20 joka on hydroksidi-ioni, alkoholaatti-ioni tai tiolaatti-ioni. Erityisen sopivia syklistireaktiossa käyttökelpoisia emäksiä ovat natriumhydroksidi, natriumetoksidi, trietyyliamiini ja pyridiini. Ensisijaisesti emäs on natriumhydroksidi vesiliuoksessa.

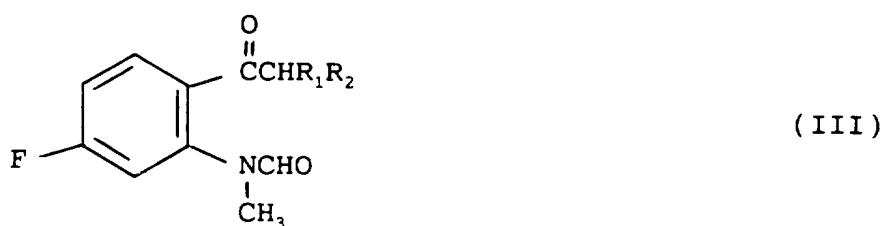
25 Kaavan II mukaisten yhdisteiden lämpösyklistointi edustaa keksinnön ensisijaista muotoa, koska siten saadaan tuotetta erityisen arvokkain saannoin. Kaavan II mukaisten yhdisteiden lämpösyklistointi kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi, joissa n on 1 tai 2, on erityisen ensisijainen,

30 koska näitä voidaan saada yli 95 %:n saannoin. Kaavan II mukaiset yhdisteet syklistoidaan edullisesti eri lämpötilarajoissa yhdisteen hapettumisasteen mukaisesti. Kun n on 0, syklistireaktio suoritetaan ensisijaisesti lämpötilassa 130 - 160 °C, erityisesti 140 - 160 °C:ssa; kun n

35 on 1, syklistireaktio suoritetaan ensisijaisesti lämpö-

tilassa 80 - 160 °C, erityisesti 120 - 140 °C:ssa; kun n on 2, syklisointireaktio suoritetaan ensisijaisesti lämpötilassa 40 - 160 °C, erityisesti 90 - 140 °C:ssa. Tämä reaktio suoritetaan ensisijaisesti ilmakehän paineessa, joskin voidaan käyttää myös korkeampia tai alempia paineita.

Kaavan II mukaisia yhdisteitä, joissa n on 0, voidaan valmistaa antamalla kaavan III mukaisten yhdisteiden



jossa R_1 merkitsee poistuvaa ryhmää, esimerkiksi halogeenia, esim. klooria tai bromia, ja R_2 merkitsee vetyä tai R_1 :tä, reagoida metaanitiolaattianionin muodossa olevan rikkinukleofiilin kanssa. Ensisijaisesti R_1 merkitsee klooria ja R_2 merkitsee vetyä.

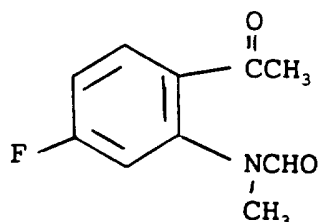
Kaavan II mukaiset yhdisteet ovat uusia yhdisteitä.

Edelleen ensisijaisessa keksinnön erikoismuodossa vaihe kaavan III mukaisen yhdisteen muuttamiseksi kaavan II mukaiseksi yhdisteeksi, jossa n on 0, ja vaihe kaavan II mukaisen yhdisteen, jossa n on 0, muuttamiseksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa n on 0, voidaan suorittaa yhdessä vaiheessa antamalla kaavan III mukaisen yhdisteen reagoida metaanitiolaattianionin kanssa, jolloin saadaan kaavan I mukaista yhdistettä, muodostamalla in situ kaavan II mukaista yhdistettä. Esimerkiksi, natriummetaanitiolaatin metanoliliuos tuottaa metaanitiolaattianionin ja toimii myös emäksisenä väliaineena, jossa syklisointireaktio voi tapahtua.

Kaavan III mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 merkitsee halogeenia ja R_2 merkitsee vetyä tai halogeenia, voidaan

valmistaa antamalla kaavan IV mukaisen yhdisteen

5



(IV)

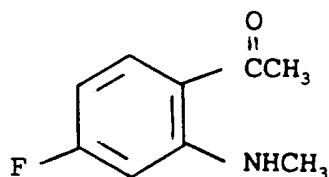
10 reagoida halogenointiaineen, esimerkiksi sulfuryylikloridin tai bromin kanssa. Kaavan III mukainen yhdiste, jossa R_2 merkitsee vetyä, on vallitseva tuote. Muita poistuvia R_1 -ryhmiä voidaan liittää kaavan III mukaisiin yhdisteisiin kaavan IV mukaisesta yhdisteestä alalla tunnetuin menetelmin.

15

Kaavan III mukaiset yhdisteet, joissa R_1 merkitsee halogeenia ja R_2 merkitsee vetyä tai halogeenia, ovat uusia yhdisteitä.

Kaavan IV mukaista yhdistettä voidaan valmistaa formyloimalla kaavan V mukainen yhdiste

20



(V)

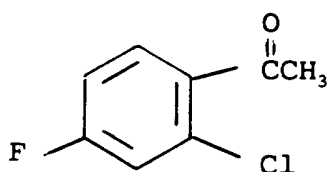
25

esimerkiksi antamalla reaktion tapahtua muurahaishappo-etikkahappo-anhydridin kanssa.

Kaavan IV mukainen yhdiste on uusi yhdiste.

30 Kaavan V mukaista yhdistettä voidaan valmistaa antamalla kaavan VI mukaisen yhdisteen

35



(VI)

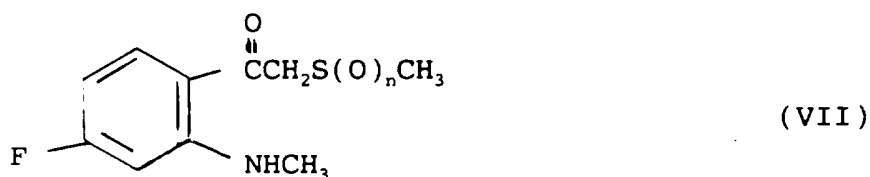
reagoida metyyliamiinin kanssa, ensisijaisesti lämmittämällä suljetussa astiassa katalyytin, esimerkiksi metallisen kuparin läsnäollessa.

Kaavan V mukainen yhdiste on uusi yhdiste.

5 Kaavan II mukaista yhdistettä, jossa n on 1, voidaan valmistaa hapettamalla kaavan II mukainen yhdiste, jossa n on 0. Kaavan II mukaista yhdistettä, jossa n on 2, voidaan valmistaa hapettamalla kaavan II mukaisia yhdisteitä, joissa n on 0 tai 1. Hapettaminen voidaan suorittaa
10 esimerkiksi antamalla reaktion tapahtua 3-klooriperoksi-bentsoehapon kanssa.

Kaavan II mukaisia yhdisteitä, joissa n on 0, 1 tai 2, voidaan valmistaa myös formyloimalla kaavan VII mukaisia yhdisteitä

15



20

esimerkiksi antamalla reaktion tapahtua muurahaishappo-etikkahappo-anhydridin kanssa.

Kaavan VII mukaiset yhdisteet, joissa n on 1, voidaan pelkistää kaavan V mukaisen yhdisteen muodostamiseksi
25 esimerkiksi antamalla reaktion tapahtua sinkkijauheen ja etikkahapon kanssa.

Kaavan VII mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa antamalla kaavan VIII mukaisten yhdisteiden

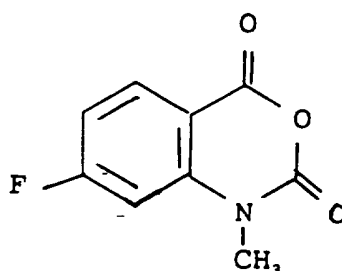
30



35

jossa R₃ merkitsee C₁₋₄-alkyyli ryhmää, tai kaavan VIIIA mukaisen yhdisteen

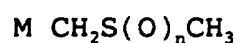
5



(VIIIa)

10

reagoida kaavan IX mukaisten reagenssien kanssa



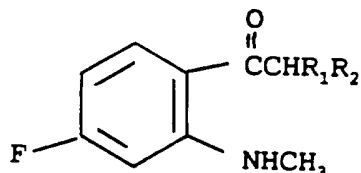
(IX)

jossa kaavassa n on 0, 1 tai 2 ja M^+ merkitsee alkalimetallikationia, esimerkiksi natrium- tai litiumkationia.

15

Kaavan VII mukaisia yhdisteitä, joissa n on 0, voidaan valmistaa myös antamalla kaavan X mukaisten yhdisteiden

20



(X)

25

jossa R_1 merkitsee poistuvaa ryhmää, esimerkiksi halogeenia, ja R_2 merkitsee vetyä, reagoida metaanitiolaattianionin muodossa olevan rikkinukleofiilin kanssa, esimerkiksi antamalla reaktion tapahtua natriummetaanitiolaatin kanssa.

30

Kaavan X mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa de-formyloimalla kaavan III mukaisia yhdisteitä esimerkiksi lämmittämällä yhdistettä sopivassa liuottimessa, kuten 10-%:sessa 1,4-dioksaanin vesiliuoksessa sopivan happokatalyytin, esimerkiksi kloorivetyhapon kanssa.

35

Kaavan VII mukaista yhdistettä, jossa n on 1, voidaan valmistaa hapettamalla kaavan VII mukaista yhdistet-

tä, jossa n on 0. Kaavan VII mukaista yhdistettä, jossa n on 2, voidaan valmistaa hapettamalla kaavan VII mukaisia yhdisteitä, joissa n on 0 tai 1. Hapettaminen voidaan suorittaa esimerkiksi antamalla reaktion tapahtua 3-klooriperbentsoehapon kanssa.

Kaavan VII mukaista yhdistettä, jossa n on 0, voidaan valmistaa pelkistämällä kaavan VII mukainen yhdiste, jossa n on 1, esimerkiksi antamalla reaktion tapahtua natriumvetysulfiitin kanssa.

Keksinnön ensisijaisen kohteen mukaisesti kaavan II mukaisen yhdisteen, jossa n on 0, syklisointi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa n on 0, voidaan sisällyttää viimeisenä vaiheena edulliseen 4-vaiheiseen menetelmään. Kaavan I mukaista yhdistettä, jossa n on 0, voidaan valmistaa kaavan V mukaisesta yhdisteestä perättäisessä menetelmässä eristämättä väliyhdisteitä. On todettu, että mainitulla 4-vaiheisella menetelmällä, joka on tehty mahdolliseksi kaavan II mukaisten yhdisteiden syklisoinnin avulla, joissa n on 0, saadaan suurin saannoin kaavan I mukaista yhdistettä, jossa n on 0. Tämän mukaisesti kaavan I mukaista yhdistettä, jossa n on 0, voidaan valmistaa

a) formyloimalla kaavan V mukainen yhdiste, esimerkiksi antamalla reaktion tapahtua muurahaishappo-etikkahappo-anhydridin kanssa, jolloin saadaan kaavan IV mukaista yhdistettä;

b) antamalla vaiheen (a) tuotteen reagoida halogeenointiaineen, esimerkiksi sulfuryylikloridin tai bromin kanssa, jolloin saadaan kaavan III mukaista yhdistettä, jossa R_1 merkitsee halogeenia, esimerkiksi klooria tai bromia ja R_2 merkitsee vetyä, mahdollisesti yhdessä kaavan III mukaisten yhdisteiden kanssa, joissa R_1 ja R_2 merkitsevät halogeenia, esimerkiksi klooria tai bromia;

c) antamalla vaiheen (b) tuotteen reagoida metaani-tiolaattianionin muodossa olevan rikkinukleofiilin kanssa,

jolloin saadaan kaavan II mukaista yhdistettä, jossa n on 0; ja

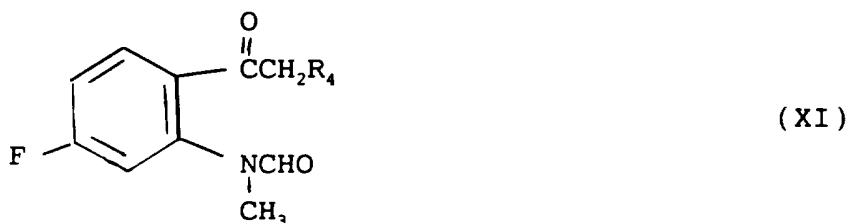
d) syklisoimalla vaiheen (c) tuote emäksen läsnäollessa, jolloin saadaan kaavan I mukaista yhdistettä.

5 Erityisen ensisijaisessa menetelmässä vaiheen (a) tuotteen annetaan reagoida sulfuryylikloridin kanssa, jolloin saadaan kaavan III mukaista yhdistettä, jossa R_1 merkitsee klooria ja R_2 merkitsee vetyä, ja vaiheen (b) tuotteen annetaan reagoida natriummetaanitiolaatin kanssa,
10 jolloin saadaan kaavan I mukaista yhdistettä, jossa n on 0.

Edellä mainitussa menetelmässä tuotettu 7-fluori-1-metyyli-3-metyylitio-4-kinoloni hapetetaan edullisesti edelleen, jolloin saadaan 7-fluori-1-metyyli-3-metyylisulfinyyli-4-kinolonia (flosekinaani), esimerkiksi antamalla
15 reaktion tapahtua 3-klooriperoksibentsoehapon kanssa.

On havaittu, että kaavan I mukaisen yhdisteen saanto, joka on saatu käyttämällä edellä mainittua peräkkäismenetelmää (a) - (d), voi olla hyvin suuri, tyypillisesti yli 75 % ja erityisesti yli 85 %. Suuri kokonaissaanto kuvastaa hyvin edullista saantoa kussakin menetelmän vaiheessa. Sellainen suuri kokonaissaanto on odottamaton huomioimalla mahdolliset sivureaktiot, kuten halogeenoituminen toisiin kohtiin, kaavojen III ja IV mukaisten yhdisteiden deformatiivisuus in situ ja fluorisubstituentin siirtyminen paikaltaan. Mahdollisuus reaktion suorittamiseksi peräkkäisesti on myös erittäin edullista, sillä
20 näin prosessiaika merkittävästi lyhenee välttyttäessä välilyhdisteiden eristämisen- ja puhdistamistarpeelta, jolloin alennetaan myös valmistuskustannuksia. Lisäksi edellä
25 mainitussa prosessissa käytettävät reagenssit ovat helposti saatavissa ja niitä voidaan käsitellä helposti. Edelleen menetelmää voidaan soveltaa suurmittakaavaisessa tuotannossa.
30

Voidaan havaita, että arvokkaita edellä selostetun peräkkäisprosessin välituotteita ovat N-formyyliyhdisteet, joiden yleiskaava XI on

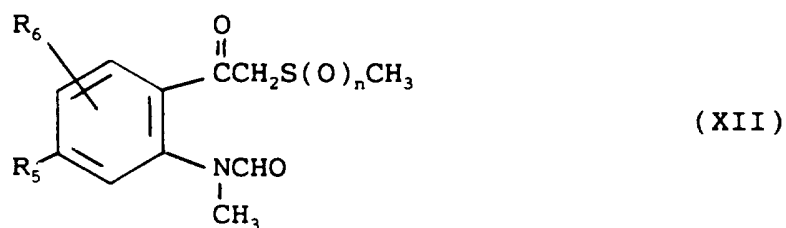


10 jossa R_4 on vety, kloori, bromi, metyyli-tio, metyyli-sulfi-nyyli tai metyyli-sulfonyyli. Kaavan XI mukaisten yhdisteiden uskotaan olevan uusia.

15 Kaavojen II, III, IV ja V mukaiset uudet väliyhdisteet ovat myöskin erityisen ensisijaisia tämän keksinnön kohteita.

20 Yllättäen on keksitty, että kaavan II mukaiset yhdisteet ja tietyt niiden analogit ovat käyttökelpoisia sydän-verisuonilääkeaineita, erityisesti liikapaineisuuden vastaisina aineina.

Muuna tämän keksinnön kohteena varataan kaavan XII mukaisia yhdisteitä



30 jossa R_5 ja R_6 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, merkitsevät kumpikin vetyä, C_{1-4} -alkyyli-ryhmää, esimerkiksi metyyliä tai etyyliä, C_{1-4} -alkoksi-ryhmää, esimerkiksi metoksia tai etoksia, halogeenia, esimerkiksi fluoria, klooria tai bromia tai trifluorimetyyliä ja n on 0, 1 tai
35 2. Ensisijaisesti R_6 on bentseenirenkaan 4-asemassa. Ensi-

sijaisemmin R_5 merkitsee vetyä, halogeenia, metyyliä, metoksia tai trifluorimetyyliä, erityisesti fluoria tai klooria. Erityisen ensisijaisia yhdisteitä ovat yhdisteet, joissa R_6 merkitsee vetyä tai metoksia, erityisesti vetyä.

5 Ensisijaisimman kaavan XII mukaisten yhdisteiden ryhmän muodostavat yhdisteet, joita esittää edellä selostettu kaava II, nimittäin kaavan XII mukaiset yhdisteet, joissa R_5 merkitsee fluoria ja R_6 merkitsee vetyä. Ensisijaisesti n on 1 tai 2, erityisesti 1. Erityisen arvokas yhdiste on

10 5'-fluori-N-metyyli-2'-(metyylisulfinyyli)asetyyliformanilidi.

Seuraavassa käytettynä termi "aktiivinen yhdiste" tarkoittaa kaavan XII mukaista formanilidia.

Terapeuttisessa käytössä aktiivista yhdistettä voidaan antaa suun kautta, peräaukon kautta, parenteraalisesti tai paikallisesti, ensisijaisesti suun kautta. Täten

15 terapeuttiset yhdistelmät voivat olla minkä tahansa tunnetun farmaseuttisen yhdistelmän muodossa suun kautta, peräaukon kautta, parenteraalisesti tai paikallisesti tapahtuvaa antoa varten. Farmaseuttisesti hyväksyttävät kanta-

20 jat, jotka soveltuvat käytettäväksi sellaisissa yhdistelmissä, ovat lääkealalla hyvin tunnettuja. Keksinnön yhdistelmät sisältävät sopivasti 0,1 - 90 paino-% aktiivista yhdistettä. Keksinnön yhdistelmät valmistetaan yleensä annosyksikkömuotoon.

25

Suun kautta annettavia yhdistelmiä ovat tunnetut sellaiseen antoon tarkoitettut farmaseuttiset muodot, esimerkiksi tabletit, kapselit, siirapit ja vesi- tai öljysuspensiot. Näiden yhdistelmien valmistuksessa käytettävät

30 apuaineet ovat farmasian alalla tunnettuja apuaineita.

Tabletteja voidaan valmistaa sekoittamalla aktiivinen yhdiste inertin laimentimen, kuten kalsiumfosfaatin kanssa hajoittavien aineiden, esimerkiksi maissitärkkelyksen, ja luistoaineiden, esimerkiksi magnesiumstearaatin

35 läsnäollessa, ja tabletoimalla seos tunnetuin menetelmin.

Tabletit voidaan haluttaessa varustaa suolessa hajaantuvien pinnoittein tunnetuin menetelmin, esimerkiksi käyttämällä selluloosa-asetaattiftalaattia. Samalla tavalla tavanomaisin keinoin voidaan valmistaa kapsseleita, esimerkiksi kovia tai pehmeitä gelatiinikapseleita, jotka sisältävät aktiivista yhdistettä lisättyjen apuaineiden kanssa tai eivät sisällä niitä, ja haluttaessa, varustettuina suolessa hajaantuvilla pinnoitteilla tunnettuun tapaan. Suolessa hajaantuvat pinnoitetut yhdistelmät voivat olla edullisia, aktiivisen yhdisteen luonteesta riippuen. Tabletit ja kapselit voivat kummatkin sisältää tarkoituksenmukaisesti 1 - 500 mg aktiivista yhdistettä. Muita suun kautta annettavia yhdistelmiä ovat esimerkiksi vesisuspensiot, jotka sisältävät aktiivista yhdistettä vesipitoisessa väliaineessa myrkyttömän suspendointiaineen, kuten natriumkarboksime-
 15 tyyli-selluloosan läsnäollessa, ja öljysuspensiot, jotka sisältävät tämän keksinnön yhdistettä sopivassa kasviöljyssä, esimerkiksi maapähkinäöljyssä.

Keksinnön yhdistelmät, jotka soveltuvat antoon peräaukon kautta, ovat tunnettuja sellaiseen antoon tarkoitettuja farmaseuttisia muotoja, esimerkiksi peräpuikkoja, jotka ovat kaakaovoi- tai polyetyleeniglykolipohjaisia.

Keksinnön yhdistelmät, jotka soveltuvat parenteraaliseen antoon, ovat tunnettuja sellaiseen antoon soveltuvia farmaseuttisia muotoja, esimerkiksi steriilejä suspensioita vesi- tai öljypitoisissa väliaineissa tai steriilejä liuoksia sopivassa liuottimessa.

Paikalliseen antoon tarkoitettut yhdistelmät voivat sisältää alustamassaa, johon aktiivinen yhdiste on dispergoitu siten, että yhdiste pysyy kosketuksissa ihon kanssa aktiivisen yhdisteen antamiseksi ihon läpi. Vaihtoehtoisesti aktiivinen yhdiste voi olla dispergoituna ihovoide- tai voideperustaan.

Eräissä formulaatioissa voi olla edullista käyttää tämän keksinnön yhdisteitä hyvin pienikokoisten osasten

muodossa, joita on esimerkiksi saatu nestetehojauhatuksen avulla.

Tässä keksinnössä aktiivinen yhdiste voi haluttaessa yhdistelmissä olla yhdistetty muiden yhteensopivien farmakologisesti aktiivisten aineosien kanssa, esimerkiksi β -salpaajien, kuten propranololin, oksprenololin, atenololin tai timololin, tai virtsan eritystä lisäävien aineiden, kuten bendrofluatsidin kanssa.

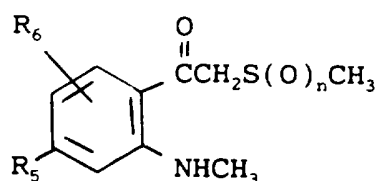
Kaavan XII mukaisten yhdisteiden terapeuttinen vaikutus on osoitettu standardilaboratorioeläimillä suoritettujen kokeiden avulla. Sellaisia kokeita ovat esimerkiksi yhdisteiden anto suun kautta spontaanisti liikapaineiselle rottalajille. Täten kaavan XII mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia verenpaineen alentamiseksi liikapaineisissa nisäkkäissä. Sopiva nisäkkäille suoleen annettava annos, ihmiset mukaan lukien, on yleensä rajoissa 0,01 - 25 mg/kg/päivä, tavallisemmin 0,5 - 10 mg/kg/päivä annettuna yhtenä tai jaettuina annoksina. Parenteraaliseen antoon sopiva annos on yleensä rajoissa 0,001 - 2,5 mg/kg/päivä, erityisesti 0,005-1 mg/kg/päivä. Suun kautta anto on ensisijainen antotapa.

Yhdisteitä osoitetaan myös käytettäväksi hoidettaessa nisäkkäiden sydämen verettömyyssairautta ja sydämen toiminnanvajavuutta, ihmiset mukaan lukien. Sopivia annoksia ovat tässä edellä mainitut.

Kaavan XII mukaisia yhdisteitä, joissa R_5 merkitsee fluoria ja R_6 merkitsee vetyä, voidaan valmistaa menetelmin, joita on selostettu kaavan II mukaisten yhdisteiden valmistuksen yhteydessä. Kaavan XII mukaisia yhdisteitä, joissa R_5 merkitsee muuta substituenttia kuin fluoria, voidaan valmistaa samalla tavalla kuin valmistetaan kaavan II mukaisia yhdisteitä, käyttämällä sopivia lähtöaineita, joissa on substituentit R_5 ja R_6 . Esimerkiksi kaavan XII mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa

a) hapettamalla kaavan XII mukaisia yhdisteitä, joissa n on 0, kaavan XII mukaisiksi yhdisteiksi, joissa n on 1 tai 2, tai hapettamalla kaavan XII mukaisia yhdisteitä, joissa n on 0 tai 1, jolloin saadaan kaavan XII mukaisia yhdisteitä, joissa n on 2;

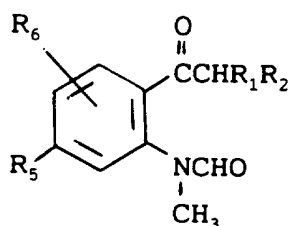
b) formyloimalla kaavan XIII mukaisia yhdisteitä



(XIII)

tai

c) antamalla kaavan XIV mukaisten yhdisteiden



(XIV)

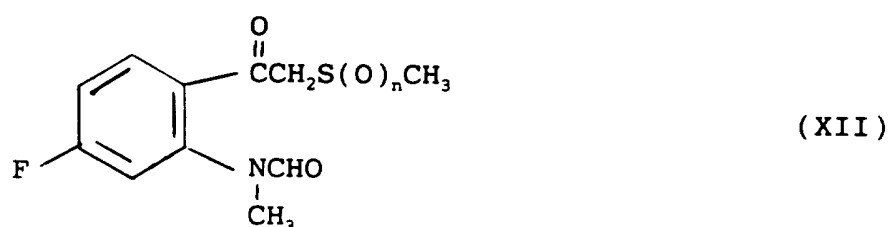
reagoida metaanitiolaattianionin muodossa olevan rikkinukleofiilin kanssa, jolloin saadaan kaavan XII mukaisia yhdisteitä, joissa n on 0.

Tämän keksinnön yhdisteiden terapeuttinen vaikutus on osoitettu seuraavan kokeen avulla, johon sisältyy yhdisteiden anto suun kautta spontaanisti liikapaineiselle rottalajille. Tämä koe suoritettiin seuraavalla tavalla.

Koe

Käytettiin spontaanisti liikapaineisen Aoki-Okamoto -rottarodun naarasrottia, joiden paino oli 180 - 240 g. Neljän rotan ryhmiä pidettiin paastolla yön ajan ennen koeyhdisteen antoa. Verenpaine määritettiin seuraavalla tavalla. Rotat pantiin 38 °C:ssa pidettyyn kammioon niiden häntien työntyessä ulos kammiossa olevista rei'istä.

minuutin ajan kammiassa olon jälkeen mitattiin verenpaine käyttämällä paisutettavaa rengasletkua, joka oli sijoitettu hännän juuren ympärille, ja valtimon sykintöjä seurattiin pneumaattisen pulssianturin avulla. Renkaaseen kohdistettiin odotettua verenpainetta suurempi paine ja tätä painetta alennettiin hitaasti. Verenpaineeksi otettiin renkaassa oleva paine, jolloin valtimon sykinnot ilmaantuivat uudelleen. Rotat poistettiin kammiosta ja kullekin ryhmälle annettiin suun kautta tietty annos koeyhdistettä, joka annettiin liuoksena tai suspensiona 0,25-%:isessa karboksimeetyyliselluloosan vesiliuoksessa. Antoa edeltävän lukeman lisäksi verenpaine mitattiin 1,5 tunnin ja 5 tunnin kuluttua annosta. Yhdiste merkittiin aktiiviseksi, jos se alensi verenpainetta 9 % tai enemmän, jonka katsotaan olevan pienin merkittävä aleneminen ($p < 0,01$) todellisten kontrolliarvojen perusteella. Seuraavan kaavan XII mukaiset yhdisteet olivat aktiivisia tässä kokeessa annostuksen ollessa 90 mg/kg tai pienempi.



Kunkin yhdisteen aktiivisuuden todettiin olevan:

<u>n</u>	<u>Aktiivinen annos (mg/kg)</u>
0	30
1	3
2	10

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa n on 0, 1 tai 2, voivat esiintyä useammassa kuin yhdessä polymorfisessa muodossa. Polymorfisilla muodoilla kullakin on tyypilliset

infrapunaspektrit ja erilaiset sulamispisteet. Muutamissa tapauksissa polymorfiset muodot ovat keskenään muunneltavia; esimerkiksi polymorfinen muoto, jonka sulamispiste on alhaisempi, voidaan muuttaa termodynaamisesti stabiilimpaan polymorfiseen muotoon esimerkiksi lämmittämällä ja/-tai jauhamalla tai varastointijaksojen aikana.

Keksintöä valaistaan seuraavin esimerkein, joissa osat ja prosentit ovat painoprosentteja ja sekoitettujen liuottimien yhdistelmät ovat tilavuusprosentteina. Karakterisointiin käytettiin alkuaineanalyysiä ja yhtä tai useampaa seuraavista spektroskooppista menetelmistä: ydinmagneettinen resonanssi-, infrapuna- ja massaspektroskopia. Lämpötilat on ilmoitettu Celsius-asteina.

Esimerkki 1

Liuos, jossa oli *t*-butyyli-4-fluori-2-metyyliaminobentsoaattia (28,9 g) dimetyylisulfoksidissa (133 ml), lisättiin ympäristön lämpötilassa typen suojaamana liuokseen, jossa oli kalium-*t*-butoksidia (72,2 g) dimetyylisulfoksidissa (300 ml). Sekoitettua seosta lämmitettiin 50 °C:ssa 8 tuntia ja jäähdytettiin sitten ympäristön lämpötilaan. Seokseen lisättiin vettä (1 300 ml) pitämällä lämpötila 35 °C:n alapuolella. Uuttamalla trikloorimetaanilla ja haihduttamalla uute kuiviin tyhjössä, saatiin 1-(4-fluori-2-metyyliaminofenyyli)-2-metyylisulfinyylietanonia; sp. 129 - 134 °C.

Esimerkki 2

Seosta, jossa oli 1-(4-fluori-2-metyyliaminofenyyli)-2-metyylisulfinyylietanonia (100 g), joka oli valmistettu samalla tavalla kuin on selostettu esimerkissä 1, natriumvetysulfiittia (1 kg) ja vettä (2,5 l), sekoitettiin typen suojaamana ja lämmitettiin 90 - 105 °C:ssa 3 tuntia. Seoksen annettiin jäähtyä ja sitten seistä ympäristön lämpötilassa 72 tuntia. Seos uutettiin dikloorimetaanilla (3 x 250 ml) ja yhdistetyt uutteen haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin kiinteää tuotetta. Kiteyttämällä

heksaanista saatiin 1-(4-fluori-2-metyyliaminofenyyli)-2-(metyylitio)etanonia; sp. 61,5 - 63 °C.

Esimerkki 3

5 Seos, jossa oli metyyliamiinin liuosta teknillises-
sä denaturoidussa spriissä (33 paino-%; 120 ml), teknil-
listä denaturoitua spriitä (60 ml), 2'-kloori-4'-fluori-
asetofenonia (51,6 g) ja kuparijauhetta (0,75 g), pantiin
paineastiaan ja lämmitettiin 90 °C:ssa 2 tuntia. Jäähau-
teessa 30 °C:seen jäähdyttämisen jälkeen seos siirrettiin
10 toiseen astiaan, lämmitettiin 50 °C:seen ja sitten lisät-
tiin liuos, jossa oli natriumsulfidinonahydraattia (2,88
g) vedessä (30 ml). Seosta lämmitettiin sitten kiehua-
ttaen ja sekoittaen 10 minuuttia ja suodatettiin sitten. Suodok-
seen lisättiin vettä (300 ml) ja liuos lämmitettiin kiehu-
15 vaksi. Kuumaan liuokseen lisättiin kloorivetyhappoa
(5-mol., 90 ml) ja seosta lämmitettiin kiehua-
ttaen lyhyen ajan. Reaktioseos jäähdytettiin ympäristön lämpötilaan ja
lisättiin natriumhydroksidin vesiliuosta (5-mol., 30 ml).
Seos uutettiin dikloorimetaanilla (600 ml) ja uutettiin
20 sitten edelleen dikloorimetaanilla (200 ml). Yhdistetyt
dikloorimetaanuuutteet kuivattiin (magnesiumsulfaatti) ja
haihdutettiin kuiviin tyhjöissä, jolloin saatiin raakaa rus-
keaa öljyä. Öljy tislattiin tyhjöissä (kp. 90 °C, 1 mmHg),
jolloin saatiin 4'-fluori-2'-(metyyliamino)-asetofenonia;
25 sp. 52 - 53 °C.

Esimerkki 4

a) Seosta, jossa oli etikkahappoanhydridiä (44 ml)
ja muurahaishappoa (30,0 ml), sekoitettiin ja lämmitettiin
50 - 60 °C:ssa typen suojaamana 2 tuntia. Seos jäähdytet-
30 tiin ympäristön lämpötilaan ja 10 minuutin aikana lisät-
tiin annoksittain 4'-fluori-2'-(metyyliamino)-asetofenonia
(37,8 g), joka oli valmistettu samalla tavalla kuin on se-
lostettu esimerkissä 3, pitämällä lämpötila 30 °C:n ala-
puolella. Reaktioseosta sekoitettiin ympäristön lämpöti-
35 lassa 2 tuntia ja sitten jäähdytettiin jää/suola-hauteessa

lämpötilan pitämiseksi 30 °C:n alapuolella lisättäessä peräkkäin vettä (160 ml) ja natriumhydroksidin vesiliuosta (ominaispaino 1,5; 94 ml). Seos suodatettiin ja kerrokset erotettiin. Vesikerros uutettiin dikloorimetaanilla (2 x 60 ml) ja pidettiin sitten yön ajan typen suojaamana. Dikloorimetaaniliuosta sekoitettiin typen suojaamana jää-/suola-hauteessa ja 40 minuutin aikana lisättiin tiputtamalla liuos, jossa oli sulfuryylikloridia (40 ml) dikloorimetaanissa (60 ml), pitämällä lämpötila 1,5 °C:n alapuolella. 1,75 tunnin sekoittamisen jälkeen 0 °C:n alapuolella liuokseen lisättiin 30 minuutin aikana vettä (140 ml) pitämällä lämpötila 30 °C:n alapuolella. Kerrokset erotettiin ja orgaaninen faasi haihdutettiin kuiviin tyhjössä, jolloin saatiin 2'-klooriasetyyli-5'-fluori-N-metyyliformanilidin ja 2'-diklooriasetyyli-5'-fluori-N-metyyliformanilidin seosta punaisenruskeana öljynä.

b) Esimerkissä 4 (a) saatu seos (47,0 g) liuotettiin seokseen, jossa oli 1,4-dioksaania (270 ml), vettä (30 ml) ja kloorivetyhappoa (2-mol., 4,5 ml) ja seosta lämmitettiin kiehua 1,75 tuntia. Seos jäähdytettiin ympäristön lämpötilaan ja haihdutettiin kuiviin tyhjössä. Jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin (150 ml) ja liuos pestiin peräkkäin kyllästetyllä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella (50 ml) ja vedellä (30 ml). Dikloorimetaani haihdutettiin pois tyhjössä, jolloin saatiin 2-kloori-1-(4-fluori-2-metyyliaminofenyyli)etanonin ja 2,2-dikloori-1-(4-fluori-2-metyyliaminofenyyli)etanonin seosta harmaaruskeana öljynä, joka muuttui kiinteäksi paikoillaan ollessaan.

c) Esimerkissä 4 (b) saatu seos (42,4 g) liuotettiin dikloorimetaaniin (240 ml) ja jäähdytettiin 0 °C:seen jää-/suola-hauteessa typen suojaamana. 35 minuutin aikana lisättiin tiputtamalla natriummetaanitiolaatin metanoli-liuosta (2,52-mol., 180 ml) pitämällä lämpötila 5 °C:n alapuolella. Jäähdytyschaude poistettiin ja sekoitetun

seoksen annettiin lämmetä ympäristön lämpötilaan. 1,5 tunnin kuluttua seos tehtiin happameksi kloorivetyhapolla (5 mol., 30 ml) ja laimennettiin sitten vedellä (120 ml). Kerrokset erotettiin ja vesifaasi uutettiin dikloorimetaanilla (100 ml). Haihduttamalla yhdistetyt orgaaniset faasit kuiviin tyhjöissä saatiin vihreänruskeaa öljyä. Puhdistamalla suurtehonestekromatografiaa käyttäen, mikä suoritettiin käyttämällä Waters Prep LC/System 500A -laitetta, johon oli liitetty yksi Prep PAK (RTM) 500/silica -panos ja eluoimalla dikloorimetaani/petrolieetteri-seoksella (kp. 60 - 80 °C) (98:2) nopeudella 250 ml/min., saatiin kiinteää ainetta, joka kiteytettiin heksaanista. Tuote pestiin heksaanilla ja kuivattiin 50 °C:ssa tyhjöissä, jolloin saatiin 1-(4-fluori-2-metyyliaminofenyyli)-2-(metyyllitio)etanonia; sp. 63,5 - 64,5 °C.

Esimerkki 5

Seosta, jossa oli etikkahappoanhydridiä (16,5 ml) ja muurahaishappoa (11,2 ml), sekoitettiin ja lämmitettiin 50 - 60 °C:ssa typen suojaamana 2 tuntia. Seos jäähdytettiin ympäristön lämpötilaan ja 5 minuutin kuluessa lisättiin 1-(4-fluori-2-metyyliaminofenyyli)-2-(metyyllitio)etanonia (4,0 g), jota oli valmistettu samalla tavalla kuin on selostettu esimerkissä 4. Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 2,75 tuntia ja sitten jäähdytettiin jää/suola-hauteessa lämpötilan pitämiseksi 30 °C:n alapuolella lisättäessä 30 minuutin aikana vettä (50 ml). Seos uutettiin dikloorimetaanilla (2 x 25 ml), orgaaniset faasit yhdistettiin, pestiin vedellä (2 x 20 ml) ja sitten haihdutettiin kuiviin tyhjöissä, jolloin saatiin öljymäistä tuotetta. Öljymäisen tuotteen puhdistaminen suurtehonestekromatografiaa käyttäen suoritettiin käyttämällä Gilson-systeemiä, johon oli liitetty 2":n Dynamax-piidioksidikolonni, ja eluoimalla dikloorimetaani/metanoli-seoksella (99:1) nopeudella 16 ml/min. saatiin 5'-fluori-N-metyyli-2'-(metyyllitio)asetyyliformanilidia vaaleankeltaisena öljynä.

Esimerkki 6

5 Liuosta, jossa oli 5'-fluori-N-metyyli-2'-(metyyli-
 litio)-asetyyliformanilidia (0,68 g), joka oli valmistettu
 samalla tavalla kuin on selostettu esimerkissä 5, 2-metok-
 10 sietanolissa (30 ml), lämmitettiin kiehua. Lämmittä-
 mistä kiehua 131 °C:ssa jatkettiin 6 päivää, minkä
 jälkeen seos haihdutettiin kuiviin tyhjössä, jolloin saa-
 tiin kiinteää tuotetta (0,63 g). Kiteyttämällä kiinteän
 15 tuotteen näyte (0,28 g) teknillisestä denaturoidusta
 spriistä (5 ml), saatiin 7-fluori-1-metyyli-3-metyyllitio-
 20 4-kinolonia; sp. 158,5 - 160 °C (0,08 g).

Esimerkki 7

15 Seosta, jossa oli 5'-fluori-N-metyyli-2'-(metyyli-
 litio)-asetyyliformanilidia (2,00 g), joka oli valmistettu
 samalla tavalla kuin on selostettu esimerkissä 5, ja nat-
 riumhydroksidin vesiliuosta (1-mol., 50 ml), sekoitettiin
 2,5 tuntia ympäristön lämpötilassa ja suodatettiin sitten.
 Kiinteä aine pestiin vedellä (2 x 10 ml) ja sitten kuivat-
 tiin 50 °C:ssa tyhjössä, jolloin saatiin 7-fluori-1-metyy-
 20 li-3-metyyllitio-4-kinolonia; sp. 164,5 - 165,5 °C
 (1,55 g).

Esimerkki 8

25 a) Seosta, jossa oli etikkahappoanhydridiä (16,5
 ml) ja muurahaishappoa (11,2 ml), sekoitettiin ja läm-
 mitettiin 50 - 60 °C:ssa typen suojaamana 2 tuntia. Seos
 jäähdytettiin juuri 0 °C:n alapuolelle ja 5 minuutin ai-
 kana lisättiin 1-(4-fluori-2-metyyliaminofenyyli)-2-metyy-
 lisulfinyylietanonia (17,2 g), joka oli valmistettu samal-
 la tavalla kuin on selostettu esimerkissä 1. Seosta seko-
 30 itettiin juuri 0 °C:n alapuolella 5 tuntia ja pidettiin
 sitten 4 °C:ssa yön ajan. Seosta jäähdytettiin jää/suola-
 hauteessa lämpötilan pitämiseksi 0 °C:n alapuolella lisät-
 täessä vettä (60 ml). Seos haihdutettiin kuiviin tyhjössä
 15 °C:n alapuolella, jolloin saatiin vihreänruskeaa öljyä.
 35 Öljyn puhdistaminen suurtehoneste-kromatografiaa käyttäen

suoritettiin käyttämällä Gilson -systeemiä, johon oli liitetty 2":n Dynamax -piidioksidikolonni, ja eluoimalla dikloorimetaani/metanoliseoksella (97,5:2,5) nopeudella 20 ml/min., saatiin 5'-fluori-N-metyyli-2'-metyylisulfinyyliasetyyliformanilidia värittömänä öljynä.

b) Liuosta, jossa oli 5'-fluori-N-metyyli-2'-metyylisulfinyyliasetyyliformanilidia (0,77 g) 2-metoksietanolissa (25 ml), lämmitettiin kiehua 20 minuuttia. Sen jälkeen kun oli lämmitetty kiehua 128 °C:ssa 45 minuuttia, seos haihdutettiin kuiviin tyhjössä, jolloin saatiin 7-fluori-1-metyyli-3-metyylisulfinyyli-4-kinolonia; sp. 225,5 - 227 °C (0,69 g).

Esimerkki 9

Seosta, jossa oli 5'-fluori-N-metyyli-2'-metyylisulfinyyliasetyyliformanilidia (1,99 g), joka oli valmistettu samalla tavalla kuin on selostettu esimerkissä 8, ja natriumhydroksidin vesiliuosta (1-mol., 50 ml), sekoitettiin 2 tuntia ympäristön lämpötilassa ja sitten suodatettiin. Kiinteä aine pestiin vedellä (2 x 10 ml) ja sitten tolueenilla (2 x 10 ml). Kiinteä aine kuivattiin 50 °C:ssa tyhjössä, jolloin saatiin 7-fluori-1-metyyli-3-metyylisulfinyyli-4-kinolonia; sp. 228,5 - 230 °C (1,55 g).

Esimerkki 10

Seosta, jossa oli etikkahappoanhydridiä (66,0 ml) ja muurahaishappoa (45,0 ml), sekoitettiin ja lämmitettiin 50 - 60 °C:ssa typen suojaamana 2 tuntia ja sitten jäähdytettiin ympäristön lämpötilaan. 1-(4-fluori-2-metyyliaminofenyyli)-2-metyylisulfinyylietanonia (69,0 g), joka oli valmistettu samalla tavalla kuin on selostettu esimerkissä 1, lisättiin hitaasti 30 °C:n alapuolella ja seosta sekoitettiin edelleen 2 tuntia. Seos jäähdytettiin jää/suola-hauteessa 0 °C:seen ja lisättiin vettä (500 ml) pitämällä lämpötila 30 °C:n alapuolella. Seos suodatettiin ja suodos jäähdytettiin jää/suola-hauteessa 0 °C:seen. Lisättiin peräkkäin tolueenia (100 ml) ja natriumhydrok-

sidin vesiliuosta (ominaispaino 1,5; 140 ml), pitämällä jälleen lämpötila 30 °C:n alapuolella. Seosta sekoitettiin 30 minuuttia ympäristön lämpötilassa ja tuote kerättiin talteen suodattamalla, pestiin vedellä (200 ml), toluleenilla (3 x 50 ml) ja heksaanilla (2 x 50 ml) ja sitten kuivattiin 50 °C:ssa tyhjössä, jolloin saatiin 7-fluori-1-metyyli-3-metyylisulfinyyli-4-kinolonia; sp. 228,5 - 230,5 °C (53,7 g).

Esimerkki 11

10 a) Liuos, jossa oli 3-klooriperoksibentsoehappoa (8,29 g) dikloorimetaanissa (200 ml), lisättiin liuokseen, jossa oli 1-(4-fluori-2-metyyliaminofenyyli)-2-metyylisulfinyylietanonia (10,0 g), joka oli valmistettu samalla tavalla kuin on selostettu esimerkissä 1, dikloorimetaanissa (175 ml) 7 minuutin aikana pitämällä lämpötila 30 °C:n alapuolella. Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 2 tuntia, lisättiin kyllästettyä natriumvetykarbonaatin vesiliuosta (244 ml) ja seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa edelleen 2 tuntia. Dikloorimetaanikerros eristettiin ja vesikerros uutettiin dikloorimetaanilla (2 x 60 ml). Orgaaniset faasit yhdistettiin, kuivattiin (magnesiumsulfaatti) ja haihdutettiin kuiviin tyhjössä, jolloin saatiin kiinteää ainetta, joka kiteytettiin asetonista, jolloin saatiin 1-(4-fluori-2-metyyliaminofenyyli)-2-metyylisulfonyylietanonia; sp. 143,5 - 145 °C.

25 b) Seosta, jossa oli etikkahappoanhydridiä (19,8 ml) ja muurahaishappoa (13,5 ml), sekoitettiin ja lämmitettiin 60 °C:ssa typen suojaamana 2 tuntia. Seokseen lisättiin ympäristön lämpötilassa sekoittaen annoksittain 30 1-(4-fluori-2-metyyliaminofenyyli)-2-metyylisulfonyylietanonia (10,0 g). Seosta sekoitettiin 30 °C:ssa 30 minuuttia. Vettä (30 ml) lisättiin reaktioseokseen, jota sekoitettiin sitten 30 °C:ssa 30 minuuttia. Konsentroimalla reaktioseos haihduttamalla kuiviin tyhjössä saatiin vihreää öljyä. Öljy liuotettiin trikloorimetaaniin (50 ml) ja 35

pestiin natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella (7 paino-%; 2 x 30 ml). Trikloorimetaaniuute kuivattiin (magnesiumsulfaatti) ja haihdutettiin kuiviin tyhjöissä, jolloin saatiin vihreää öljyä, joka muuttui kiinteäksi ympäristön lämpötilassa. Kiteyttämällä uudelleen tolueenista saatiin
5 5'-fluori-N-metyyli-2'-metyylisulfonyyliasetyyliformanilidia; sp. 94,5 - 95,5 °C.

c) Liuosta, jossa oli 5'-fluori-N-metyyli-2'-metyylisulfonyyliasetyyliformanilidia (0,40 g) 2-metoksietanolissa (15 ml), lämmitettiin 40 °C:ssa 5 päivää. Seoksen annettiin jäähtyä ympäristön lämpötilaan ja haihdutettiin sitten kuiviin tyhjöissä, jolloin saatiin kiinteää ainetta (0,43 g). Kiteyttämällä teknillisestä denaturoidusta spriistä (28 ml) saatiin 7-fluori-1-metyyli-3-metyylisulfonyyli-4-kinolonia; sp. 225 - 226 °C (0,21 g).
15

Haihduttamalla suodos kuiviin tyhjöissä ja kiteyttämällä jäljelle jäänyt kiinteä aine teknillisestä denaturoidusta spriistä (15 ml), saatiin edelleen 7-fluori-1-metyyli-3-metyylisulfonyyli-4-kinolonia; sp. 224 - 225 °C (0,03 g).
20

Tuotteet yhdistettiin ja lämmitettiin 90 °C:ssa jauhaen, jolloin saatiin 7-fluori-1-metyyli-3-metyylisulfonyyli-4-kinolonia; sp. 236 - 237 °C (0,24 g).

Esimerkki 12

Liuosta, jossa oli 5'-fluori-N-metyyli-2'-metyylisulfonyyliasetyyliformanilidia (0,20 g), joka oli valmistettu samalla tavalla kuin on selostettu esimerkissä 11, 2-metoksietanolissa (25 ml), lämmitettiin 79 °C:ssa 5,5 tuntia. Seoksen annettiin jäähtyä ympäristön lämpötilaan ja haihdutettiin sitten kuiviin tyhjöissä, jolloin saatiin kiinteätä ainetta (0,21 g). Kiteyttämällä kiinteästä aineesta otettu näyte (0,10 g) uudelleen teknillisestä denaturoidusta spriistä (7 ml) saatiin 7-fluori-1-metyyli-3-metyylisulfonyyli-4-kinolonia; sp. 224 - 225 °C (0,08 g).
30

Tuotetta lämmitettiin 90 °C:ssa jauhaen, jolloin saatiin 7-fluori-1-metyyli-3-metyylisulfonyyli-4-kinolonia; sp. 235 - 236 °C (0,08 g).

Esimerkki 13

5 Liuosta, jossa oli 5'-fluori-N-metyyli-2'-metyyli-sulfonyyliasetyyli-formanilidia (1,0 g), joka oli valmistettu samalla tavalla kuin on selostettu esimerkissä 11, isopropyylialkoholissa (20 ml), lämmitettiin kiehuaen 3,5 tuntia. Seos jäähdytettiin ympäristön lämpötilaan ja
10 tuote kerättiin talteen suodattamalla ja kuivattiin tyhjössä 50 °C:ssa, jolloin saatiin 7-fluori-1-metyyli-3-metyylisulfonyyli-4-kinolonia; sp. 234,5 - 235 °C (0,6 g).

Esimerkki 14

15 Liuosta, jossa oli 5'-fluori-N-metyyli-2'-metyyli-sulfonyyliasetyyli-formanilidia (0,20 g), joka oli valmistettu samalla tavalla kuin on selostettu esimerkissä 11, 2-metoksietanolissa (25 ml), lämmitettiin 97 °C:ssa 5,3 tuntia. Seoksen annettiin jäähtyä ympäristön lämpötilaan ja haihdutettiin sitten kuiviin tyhjössä, jolloin saatiin
20 7-fluori-1-metyyli-3-metyylisulfonyyli-4-kinolonia; sp. 234 - 235 °C (0,19 g).

Esimerkki 15

Liuos, jossa oli 5'-fluori-N-metyyli-2'-metyyli-sulfonyyliasetyyli-formanilidia (0,20 g), joka oli valmistettu samalla tavalla kuin on selostettu esimerkissä 11, 2-metoksietanolissa (25 ml), lämmitettiin kiehuvaan. Lämmittämistä kiehuaen 127 °C:ssa jatkettiin 2 tuntia.
25 Seoksen annettiin jäähtyä ympäristön lämpötilaan ja haihdutettiin sitten kuiviin tyhjössä, jolloin saatiin 7-fluori-1-metyyli-3-metyylisulfonyyli-4-kinolonia; sp. 233,5 -
30 235 °C (0,19 g).

Esimerkki 16

5'-fluori-N-metyyli-2'-metyylisulfonyyliasetyyli-formanilidia (0,20 g), joka oli valmistettu samalla tavalla kuin on selostettu esimerkissä 11, lisättiin 1-oktano-
35

liin (25 ml), joka oli esilämmitetty 160 °C:seen. Seosta lämmitettiin tässä lämpötilassa 40 minuuttia ja annettiin sitten jäähtyä ympäristön lämpötilaan. Seos suodatettiin, kiinteä aine pestiin heksaanilla (2 x 10 ml) ja kuivattiin 50 °C:ssa tyhjössä, jolloin saatiin 7-fluori-1-metyyli-3-metyylisulfonyyli-4-kinolonia; sp. 222,5 - 224 °C (0,16 g).

Tuotetta lämmitettiin 90 °C:ssa jauhaen, jolloin saatiin 7-fluori-1-metyyli-3-metyylisulfonyyli-4-kinolonia; sp. 234 - 235 °C (0,16 g).

Esimerkki 17

Seosta, jossa oli 5'-fluori-N-metyyli-2'-metyylisulfonyyliasetyyliformanilidia (1,50 g), joka oli valmistettu samalla tavalla kuin on selostettu esimerkissä 11, ja natriumhydroksidin vesiliuosta (1-mol., 40 ml), sekoitettiin 2 tuntia. Seos suodatettiin, kiinteä aine pestiin vedellä (2 x 10 ml) ja kuivattiin sitten tyhjössä, jolloin saatiin 7-fluori-1-metyyli-3-metyylisulfonyyli-4-kinolonia; sp. 234 - 235 °C (1,19 g).

Esimerkki 18

Seos, jossa oli 5'-fluori-N-metyyli-2'-metyylisulfonyyliasetyyliformanilidia (5,0 g), joka oli valmistettu samalla tavalla kuin on selostettu esimerkissä 11, vettä (50 ml) ja isopropyylialkoholia (50 ml), lämmitettiin 50 °C:seen. Lisättiin natriumhydroksidin vesiliuosta (1-mol., 3 mol) ja seosta lämmitettiin kiehattaen 2,5 tuntia. Seos jäähdytettiin jäähauteessa ja tuote eristettiin suodattamalla, pestiin vedellä (10 ml) ja sitten isopropyylialkoholilla (10 ml), jolloin saatiin raakaa tuotetta (3,3 g). Näyte raa'asta tuotteesta (2,0 g) kiteytettiin teknillisestä denaturoidusta spriistä (112 ml), jolloin saatiin 7-fluori-1-metyyli-3-metyylisulfonyyli-4-kinolonia; sp. 221,5 - 223 °C (1,7 g).

Tuotetta lämmitettiin 90 °C:ssa jauhaen, jolloin saatiin 7-fluori-1-metyyli-3-metyylisulfonyyli-4-kinolonia; sp. 235 - 236 °C (1,7 g).

Esimerkki 19

Liuos, jossa oli natriumetyylioksidia etanolissa,
 joka liuos oli valmistettu natriummetallista (2,3 g) ja
 absoluuttisesta etanolista (50 ml), lisättiin tiputtamalla
 5 minuutin aikana liuokseen, jossa oli 5'-fluori-N-metyyli-
 2'-metyylisulfonyyliasettyliiformanilidia (2,7 g), joka
 oli valmistettu samalla tavalla kuin on selostettu esimer-
 kissä 11, absoluuttisessa etanolissa (10 ml) ympäristön
 lämpötilassa. Seosta sekoitettiin tässä lämpötilassa 30
 10 minuuttia, minkä jälkeen lisättiin kloorivetyhappoa
 (1-mol., 100 ml), pitämällä lämpötila 30 °C:n alapuolella.
 Seos uutettiin dikloorimetaanilla (2 x 150 ml). Uutteet
 yhdistettiin, kuivattiin (magnesiumsulfaatilla) ja haih-
 dutettiin kuiviin tyhjössä, jolloin saatiin raakaa tuo-
 15 tetta (2,5 g). Raaka tuote kiteytettiin teknillisestä de-
 naturoidusta spriistä, jolloin saatiin 7-fluori-1-metyyli-
 3-metyylisulfonyyli-4-kinolonia; sp. 221 - 222,5 °C (2,0
 g).

20 Tuotetta lämmitettiin 90 °C:ssa jauhaen, jolloin
 saatiin 7-fluori-1-metyyli-3-metyylisulfonyyli-4-kinolo-
 nia; sp. 234 - 235 °C (2,0 g).

Esimerkki 20

Seosta, jossa oli 5'-fluori-N-metyyli-2'-metyyli-
 sulfonyyliasettyliiformanilidia (0,20 g), joka oli valmis-
 25 tettu samalla tavalla kuin on selostettu esimerkissä 11,
 ja trietyyliamiinia (20 ml), sekoitettiin ympäristön läm-
 pötilassa 2,5 tuntia. Seokseen lisättiin heksaania (30
 ml). Kiinteä tuote, joka kerättiin talteen suodattamalla
 seos, pestiin heksaanilla (2 x 5 ml) ja kuivattiin 50
 30 °C:ssa tyhjössä, jolloin saatiin 7-fluori-1-metyyli-3-
 metyyliisulfonyyli-4-kinolonia; sp. 233 - 234,5 °C (0,16
 g).

Esimerkki 21

35 Liuosta, jossa oli 5'-fluori-N-metyyli-2'-metyyli-
 sulfonyyliasettyliiformanilidia (0,85 g), joka oli valmis-

tettu samalla tavalla kuin on selostettu esimerkissä 11, pyridiinissä (85 ml), sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 3 päivää. Seos lisättiin heksaaniin (180 ml) ja kiinteä aine, joka kerättiin talteen suodattamalla, kuivattiin 50 °C:ssa tyhjössä, jolloin saatiin 7-fluori-1-metyyli-3-metyylisulfonyyli-4-kinolonia; sp. 234 - 235 °C (0,49 g).

Esimerkki 22

a) Liuos, jossa oli 1-(4-fluori-2-metyyliaminofenyyli)-2-metyylisulfinyylietanonia (161,0 g), joka oli valmistettu samalla tavalla kuin on selostettu esimerkissä 1, etikkahapossa (770 ml), lisättiin sekoitettuun seokseen, jossa oli sinkkipölyä (228,2 g), etikkahappoa (210 ml) ja etanolia (392 ml) 80 °C:ssa tunnin kuluessa. Seosta sekoitettiin edelleen 2 tuntia 80 °C:ssa ja sitten sen annettiin jäähtyä ympäristön lämpötilaan. Yhdistetyt suodokset, jotka oli saatu suodattamisen jälkeen ja pesemällä jäännös dikloorimetaanilla (400 ml), konsentroitiin tislamalla kunnes jäljellä olevan seoksen lämpötila saavutti 132 °C, ja sitten jäähdytettiin ympäristön lämpötilaan. Lisättiin peräkkäin vettä (1 litra) ja dikloorimetaania (330 ml), seosta sekoitettiin 10 minuuttia ja kerrokset erotettiin sen jälkeen. Vesifaasi uutettiin edelleen dikloorimetaanilla (2 x 200 ml), orgaaniset uutteen yhdistettiin, pestiin sitten natriumhydroksidin vesiliuoksella (5-mol., 200 ml) ja haihdutettiin kuiviin tyhjössä. Tislamalla jäännös tyhjössä (kp. 74 °C/0,4 mmHg) saatiin 4'-fluori-2'-(metyyliamino)asetofenonia; sp. 52 - 53 °C.

b) Seosta, jossa oli etikkahappoanhydridiä (63 ml) ja muurahaishappoa (43 ml), sekoitettiin ja lämmitettiin 50 - 60 °C:ssa typen suojaamana 2 tuntia. Seos jäähdytettiin jää/vesi-hauteessa ja 30 minuutin aikana lisättiin annoksittain 4'-fluori-2'-(metyyliamino)-asetofenonia (52,9 g), pitämällä lämpötila 30 °C:n alapuolella. Reaktioseosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa tunnin ajan ja sitten jäähdytettiin jää/suola-hauteessa. Sitten lisät-

tiin peräkkäin vettä (220 ml) ja natriumhydroksidin vesiliuosta (ominaispaino 1,5; 123,5 ml), pitämällä lämpötila 30 °C:n alapuolella. Seos uutettiin dikloorimetaanilla (3 x 85 ml) ja yhdistettyjä uutteita pidettiin yön ajan 0 °C:ssa typen suojaamana. Yhdistettyjä uutteita sekoitettiin 0 °C:ssa typen suojaamana ja 40 minuutin aikana lisättiin liuos, jossa oli sulfuryylikloridia (56 ml) dikloorimetaanissa (75 ml) pitämällä lämpötila 2 °C:n alapuolella. 2 tunnin sekoittamisen jälkeen 0 °C:ssa lisättiin 30 minuutin aikana vettä (190 ml) pitämällä lämpötila 25 °C:n alapuolella. Sitten kerrokset erotettiin ja orgaaninen faasi jäähdytettiin 0 °C:seen jää/suola-hauteessa. Tunnin aikana lisättiin natriummetaanitiolaatin metanoliuosta (2,68-mol., 266 ml) tiputtamalla pitämällä lämpötila 5 °C:n alapuolella. Seoksen annettiin lämmetä ympäristön lämpötilaan, sekoitettiin edelleen 2 tuntia ja sitten lisättiin peräkkäin kloorivetyhappoa (5-mol., 68,5 ml) ja vettä (135 ml). Kerrokset erotettiin, vesifaasi uutettiin dikloorimetaanilla (50 ml) ja orgaaniset faasit yhdistettiin. Liuotin poistettiin yhdistetyistä faaseista tislamalla ilmakehän paineessa typen suojaamana. Tislauksen edistytessä pulloon lisättiin petrolieetteriä (kp. 102 - 220 °C; 205 ml). Tislausta jatkettiin kunnes seos saavutti 100 °C:n lämpötilan. Seos jäähdytettiin 20 °C:seen, suodatettiin ja jäännös pestiin petrolieetterillä (kp. 102 - 120 °C; 2 x 50 ml). Kiinteä aine kuivattiin 50 °C:ssa tyhjiössä, jolloin saatiin 7-fluori-1-metyyli-3-metyylitio-4-kinolonia; sp. 147 - 149 °C (61,3 g).

Esimerkki 23

a) Seosta, jossa oli metyyliamiinin liuosta teknillisessä denaturoidussa spriissä (33 paino-%; 315,8 ml), teknillistä denaturoitua spriitä (291,6 ml), 2'-kloori-4'-fluoriasetofenonia (203,4 g) ja kuparijauhetta (2,8 g), lämmitettiin 80 °C:ssa lasiautoklaavissa tunnin ajan.

Seosta sekoitettiin edelleen 80 °C:ssa 2 tuntia ja annet-

tiin sitten jäähtyä 45 °C:seen tunnin aikana. Seos siirrettiin toiseen astiaan ja autoklaavi huuhdeltiin teknillisellä denaturoidulla sprillä (50 ml), joka lisättiin sitten toiseen astiaan. Seos lämmitettiin 50 °C:seen. Li-

5 sätettiin liuos, jossa oli natriumsulfidinonahydraattia (11,2 g) vedessä (117 ml), ja seosta lämmitettiin edelleen 50 °C:ssa 15 minuuttia. Seos suodatettiin ja jäännöspestiin teknillisellä denaturoidulla sprillä (100 ml). Suodos ja pesunesteet yhdistettiin ja haihdutettiin, jol-

10 loin saatiin ruskeaa öljyä. Ruskeaa öljyä sekoitettiin kloorivetyhapon kanssa (5-mol., 800 ml) 2,5 tuntia ja sitten lisättiin dikloorimetaania (600 ml). Kerrokset erotettiin ja vesifaasi uutettiin edelleen dikloorimetaanilla (2 x 300 ml). Orgaaniset faasit yhdistettiin ja haihdutettiin

15 kuiviin, jolloin saatiin 4'-fluori-2'-(metyyliamino)-asetofenonia ruskeana öljynä, joka muuttui kiinteäksi ympäristön lämpötilassa.

b) Seosta, jossa oli etikkahappoanhydridiä (92 ml) ja muurahaishappoa (62,7 ml), sekoitettiin ja lämmitettiin

20 50 - 60 °C:ssa typen suojaamana 2 tuntia ja sitten jäähdytettiin ympäristön lämpötilaan. Osa esimerkin 23 a) tuotteesta (77,1 g) lisättiin annoksittain 30 minuutin aikana pitämällä lämpötila 30 °C:n alapuolella. Reaktioseosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa tunnin ajan ja jäähdytettiin sitten jää/suola-hauteessa. Sitten lisättiin

25 peräkkäin vettä (320 ml) ja natriumhydroksidin vesiliuosta (ominaispaino 1,5; 180 ml) pitämällä lämpötila 30 °C:n alapuolella. Seos uutettiin dikloorimetaanilla (3 x 125 ml) ja yhdistettyjä uutteita pidettiin yön ajan 0 °C:ssa

30 typen suojaamana. Dikloorimetaaniliuosta sekoitettiin typen suojaamana jää/suola-hauteessa ja 35 minuutin kulussa lisättiin liuos, jossa oli sulfuryylikloridia (81,7 ml) dikloorimetaanissa (110 ml) pitämällä lämpötila 0 °C:n alapuolella. 1,75 tunnin sekoittamisen jälkeen 0 °C:ssa

35 lisättiin vettä (280 ml) 25 minuutin aikana pitämällä läm-

pötila 25 °C:n alapuolella. Sitten kerrokset erotettiin ja orgaaninen faasi jäähdytettiin jää/suola-hauteessa typen suojaamana. 70 minuutin aikana lisättiin tiputtamalla liuos, jossa oli natriummetaanitiolaattia metanolissa
 5 (2,65 mol., 388 ml), pitämällä lämpötila 5 °C:n alapuolella. Seoksen annettiin lämmetä ympäristön lämpötilaan, sekoitettiin 1,5 tuntia, tehtiin happameksi kloorivetyhapolla (5-mol., 100 ml) ja pidettiin näin yön ajan. Lisättiin vettä (200 ml), kerrokset erotettiin, vesifaasi uutettiin
 10 edelleen dikloorimetaanilla (70 ml) ja orgaaniset faasit yhdistettiin. Liuotin poistettiin yhdistetyistä faaseista tislamalla ja korvattiin petrolieetterillä (kp. 102 - 120 °C; 300 ml) tislautumisen edistyessä. Tislausta jatkettiin kunnes jäljellä olevan seoksen lämpötila oli saavuttanut 100 °C:n lämpötilan. Seos jäähdytettiin 20
 15 °C:seen, suodatettiin ja jäännös pestiin petrolieetterillä (kp. 102 - 120 °C; 2 x 70 ml). Jäännös kuivattiin 50 °C:ssa tyhjössä, jolloin saatiin oranssinkeltaista kiinteää ainetta (72,9 g). Kiteyttämällä tuotteen näyte-erä
 20 (0,38 g) teknillisestä denaturoidusta spriistä (3,5 ml) saatiin 7-fluori-1-metyyli-3-metyylitio-4-kinolonia; sp. 162 - 163 °C (0,26 g).

Esimerkki 24

Liuosta, jossa oli 5'-fluori-N-metyyli-2'-(metyylitio)-asetyyliformanilidia (7,2 g), joka oli valmistettu samalla tavalla kuin on selostettu esimerkissä 5, dikloorimetaanissa (100 ml), sekoitettiin jäähauteessa. 30 minuutin aikana lisättiin liuos, jossa oli 3-klooriperoksi-
 25 bentsoehappoa (10,9 g) dikloorimetaanissa (240 ml), pitämällä lämpötila 30 °C:n alapuolella. Seosta sekoitettiin tässä lämpötilassa yön ajan ja sitten pestiin kyllästetyllä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella (3 x 100 ml) ja vedellä (2 x 50 ml). Haihduttamalla kuiviin tyhjössä saatiin kiinteää ainetta, joka kiteytettiin sitten tolueeni/
 30 heksaani-seoksesta, jolloin saatiin 5'-fluori-N-metyyli-2'-metyylisulfonyyliasetyyliformanilidia; sp. 96 - 98 °C.

Esimerkki 25

3-klooriperoksisibentsoehappoa (0,63 g) lisättiin liuokseen, jossa oli 5'-fluori-N-metyyli-2'-metyylisulfinyyliasetyyliformanilidia (0,78 g), joka oli valmistettu samalla tavalla kuin on selostettu esimerkissä 8, dikloorimetaanissa (25 ml). Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 2 tuntia ja sitten pestiin kyllästetyllä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella (2 x 20 ml) ja vedellä (2 x 20 ml). Haihduttamalla kuiviin tyhjössä saatiin öljyä, joka kiteytettiin tolueenista, jolloin saatiin 5'-fluori-N-metyyli-2'-metyylisulfonyliasetyyliformanilidia; sp. 95 - 97 °C.

Esimerkki 26

Liuos, jossa oli 3-klooriperoksisibentsoehappoa (3,49 g) dikloorimetaanissa (80 ml), lisättiin sekoitettuun liuokseen, jossa oli 1-(4-fluori-2-metyyliaminofenyyli)-2-(metyylitio)etanonia (4,3 g), joka oli valmistettu samalla tavalla kuin on selostettu esimerkissä 2, dikloorimetaanissa (75 ml), typen suojaamana 15 minuutin aikana pitämällä lämpötila 25 °C:n alapuolella. Seosta sekoitettiin edelleen 2 tuntia ympäristön lämpötilassa. Liuos pestiin kyllästetyllä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella (3 x 50 ml) ja haihdutettiin kuiviin tyhjössä, jolloin saatiin kiinteätä tuotetta. Kiteyttämällä tolueenista saatiin 1-(4-fluori-2-metyyliaminofenyyli)-2-metyylisulfinyylietanonia; sp. 137 - 138 °C.

Esimerkki 27

Liuos, jossa oli 3-klooriperoksisibentsoehappoa (7,2 g) dikloorimetaanissa (160 ml), lisättiin 20 minuutin aikana sekoitettuun liuokseen, jossa oli 1-(4-fluori-2-metyyliaminofenyyli)-2-(metyylitio)etanonia (4,3 g), joka oli valmistettu samalla tavalla kuin on selostettu esimerkissä 2, dikloorimetaanissa (75 ml) pitämällä lämpötila 30 °C:n alapuolella. Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 4 tuntia. Liuos pestiin kyllästetyllä nat-

riumvetykarbonaatin vesiliuoksella (3 x 50 ml) ja vedellä (2 x 50 ml) ja sitten haihdutettiin kuiviin tyhjöissä, jolloin saatiin kiinteää tuotetta. Kiteytettäessä etyyliasetaatista saatiin 1-(4-fluori-2-metyyliaminofenyyli)-2-metyylisulfonyylietanonia; sp. 143 - 144,5 °C.

Esimerkki 28

a) 7-kloori-6-metoksi-3,1-1H-bentsoksatsiini-2,4-dionia (57 g) liuotettiin kuivaan N,N-dimetyyliformamidiin (250 ml) ympäristön lämpötilassa ja sekoitettiin vedettömän natriumkarbonaatin kanssa (27,5 g). 10 minuutin aikana lisättiin tiputtamalla jodimetaania (13,8 ml) ja reaktioseosta sekoitettiin yön ajan. Saatu seos kaadettiin veteen (700 ml), annettiin olla paikoillaan yön ajan ja kiinteä aine kerättiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin 7-kloori-6-metoksi-1-metyyli-3,1-1H-bentsoksatsiini-2,4-dionia; sp. 111 - 113 °C.

b) Seosta, jossa oli dimetyylisulfoksidia (163 ml), tolueenia (380 ml) ja 50 paino-%:sta natriumhydridin mineraaliöljy-dispersiota (15 g), lämmitettiin typen suojaamana 75 °C:ssa 45 minuuttia, sitten jäädytettiin 35 °C:seen, jolloin muodostui dimetyylisulfoksidi-anionia, natriumsuolaa. Muodostunutta suspensiota sekoitettiin ympäristön lämpötilassa typen suojaamana ja lisättiin annoksittain edellä kohdassa (a) saatua 1-metyylisubstituoitua bentsoksatsiini-2,4-dionia (37 g). Muodostunutta liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa tunnin ajan ja kaadettiin jäihin (500 g). Saatu liuos tehtiin happameksi, neutraloitiin ja uutettiin dikloorimetaaniin (3 x 200 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja suodatettiin ja liuotin poistettiin tislamalla, jolloin saatiin 4'-kloori-5'-metoksi-2'-metyyliamino-2-(metyylisulfinyyli)asetofenonia öljynä.

c) Edellä kohdassa b) saadun asetofenonin annettiin reagoida etikkahappoanhydridin ja muurahaishapon seoksen kanssa samalla tavalla kuin on selostettu esimerkissä 8

a), jolloin saatiin 5'-kloori-4'-metoksi-N-metyyli-2'-(metyylisulfinyyliasetyyli)formanilidia.

Esimerkki 29

Samalla tavalla kuin on selostettu esimerkissä 28

5 c) formyloidaan sopivat asetofenonit, jolloin saadaan seuraavia yhdisteitä a) - e):

a) 4'-kloori-N-metyyli-2'-(metyylisulfinyyliasetyyli)formanilidi;

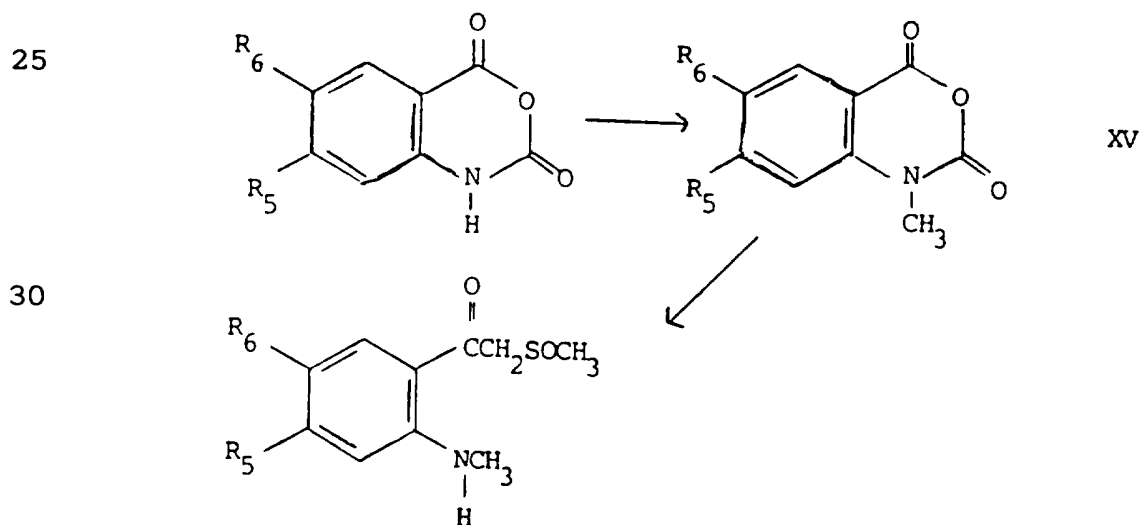
10 b) 4'-trifluorimetyyli-N-metyyli-2'-(metyylisulfinyyliasetyyli)formanilidi;

c) 4',5'-dimetoksi-N-metyyli-2'-(metyylisulfinyyliasetyyli)formanilidi;

d) N-metyyli-2'-(metyylisulfinyyliasetyyli)formanilidi; ja

15 e) 4'-metyyli-N-metyyli-2'-(metyylisulfinyyliasetyyli)-formanilidi.

Edellä mainituissa reaktioissa a), b), c), d) ja e) tarvittavia substituoituja asetofenoneja valmistetaan samalla tavalla kuin on selostettu esimerkissä 28. Sopiva tunnettu 1-substituoinen bentsoksatsiini muutetaan
20 1-metyyli-substituoiduksi bentsoksatsiiniksi XV, joka muutetaan sitten asetofenoniksi:



Tätä tietä valmistetaan seuraavia välituotteita:

	R_5	R_6	XV, sp. °C
	Cl	H	217 - 219
5	CF ₃	H	116 - 118
	OCH ₃	OCH ₃	222 - 225
	H	H	(*
	CH ₃	H	169 - 175

10 *) tunnettu yhdiste

Esimerkki 30

Samalla tavalla kuin on selostettu esimerkissä 25 hapetetaan esimerkin 28c) yhdiste 5'-kloori-4'-metoksi-N-metyyli-2'-(metyylisulfinyyliasetyyli)formanilidi, jolloin saadaan 5'-kloori-4'-metoksi-N-metyyli-2'-(metyylisulfonyliasetyyli)formanilidia.

Esimerkki 31

a) Samalla tavalla kuin on selostettu esimerkissä 2 pelkistetään esimerkin 28 b) yhdiste 4'-kloori-5'-metoksi-2'-metyyliamino-2-(metyylisulfinyyli)asetofenoni, jolloin saadaan 4'-kloori-5'-metoksi-2'-metyyliamino-2-(metyylitio)asetofenonia.

b) Samalla tavalla kuin on selostettu esimerkissä 25 28 c) formyloidaan edellisen kohdan a) asetofenoni, jolloin saadaan 5'-kloori-4'-metoksi-N-metyyli-2'-(metyylitioasetyyli)formanilidia.

Esimerkki 32

a) Samalla tavalla kuin on selostettu esimerkissä 30 26 tai esimerkissä 27 hapetetaan esimerkin 31 b) yhdiste 4'-kloori-5'-metoksi-2'-metyyliamino-2-(metyylitio)asetofenoni 4'-kloori-5'-metoksi-2'-metyyliamino-2-(metyylisulfinyyli)asetofenoniksi tai vastaavasti 4'-kloori-5'-metoksi-2'-metyyliamino-2-(metyylisulfonyli)asetofenoniksi.

b) Kumpikin edellisen kohdan a) yhdisteistä formyloidaan samalla tavalla kuin on selostettu esimerkissä 28 c), jolloin saadaan 5'-kloori-4'-metoksi-N-metyyli-2'-(metyylisulfinyyliasetyyli)formanilidia tai vastaavasti

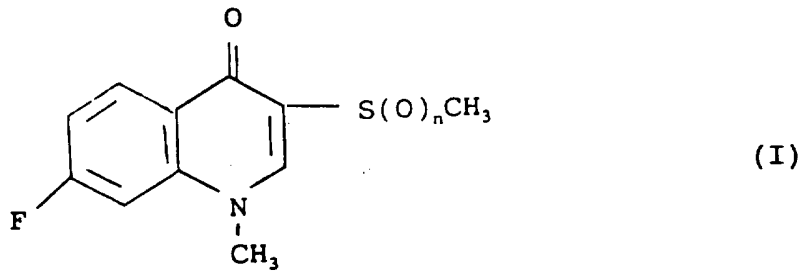
5 5'-kloori-4'-metoksi-N-metyyli-2'-(metyylisulfonyyliasetyyli)formanilidia.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava I on

5

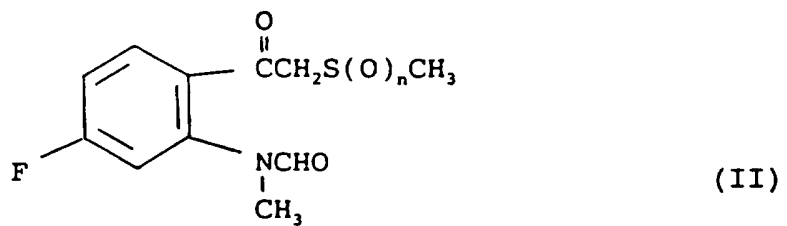
10



jossa n on 0, 1 tai 2, tunnettu siitä, että syklisoidaan kaavan II mukainen yhdiste

15

20



25 jossa n on 0, 1 tai 2.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että syklisointi suoritetaan orgaanisen tai epäorgaanisen emäksen läsnäollessa.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että syklisointi suoritetaan amiin tai hydroksidi-ionin, alkoholaatti-ionin tai tiolaatti-ionin läsnäollessa.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että emäs on natriumhydroksidi, natriumetoksidi, trietyyliamiini tai pyridiini.

35

5. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 4 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että syklisointireaktio suoritetaan lämpötilassa 40 - 160 °C.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa n on 0, tunnetaan siitä, että lämpötila on 140 - 160 °C.

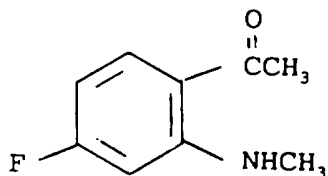
7. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa n on 1, tunnetaan siitä, että lämpötila on 120 - 130 °C.

8. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa n on 2, tunnetaan siitä, että lämpötila on 90 - 140 °C.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa n on 0, tunnetaan siitä, että siihen sisältyvät seuraavat vaiheet:

a) formyloidaan kaavan V mukainen yhdiste

20

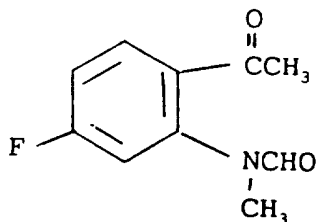


(V)

25

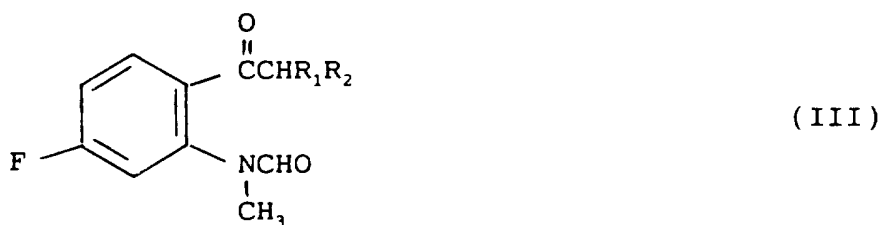
jolloin saadaan kaavan IV mukaista yhdistettä

30



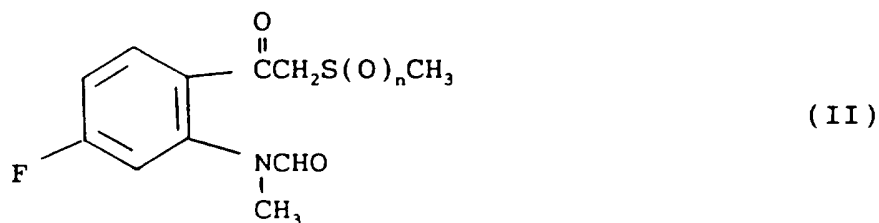
(IV)

b) vaiheen a) tuotteen annetaan reagoida halogenointiaineen kanssa kaavan III mukaisen yhdisteen saamiseksi



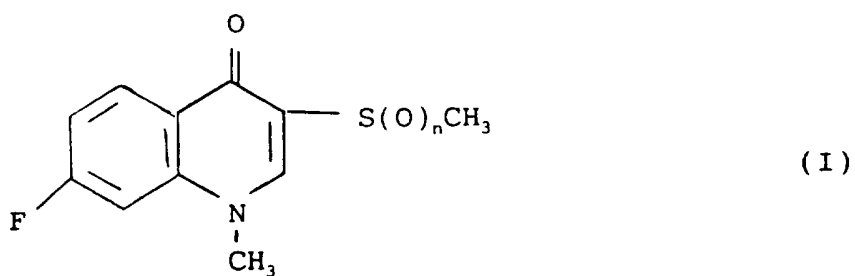
jossa R_1 on halogeeni ja R_2 on halogeeni tai vety;

c) vaiheen (b) tuotteen annetaan reagoida rikkis-
 15 nukleofiilin kanssa metaanitiolaattianionin muodossa, jolloin saadaan kaavan II mukaista yhdistettä



jossa n on 0; ja

d) vaiheen (c) tuote syklisoidaan orgaanisen tai
 epäorgaanisen emäksen läsnäollessa, jolloin saadaan kaavan
 I mukaista yhdistettä



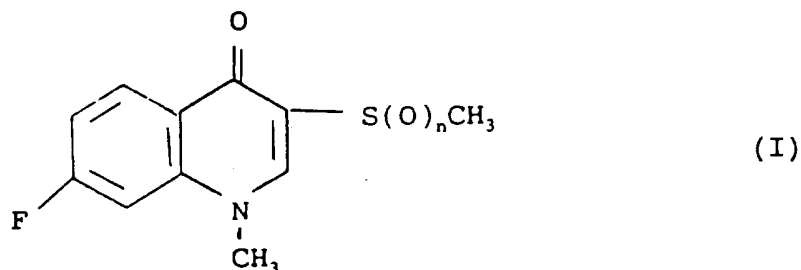
jossa n on 0.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että siihen sisältyy edelleen vai-
he, jossa 7-fluori-1-metyyli-3-metyylitio-4-kinoloni hape-
tetaan, jolloin saadaan 7-fluori-1-metyyli-3-metyylisulfi-
5 nyyli-4-kinolonia.

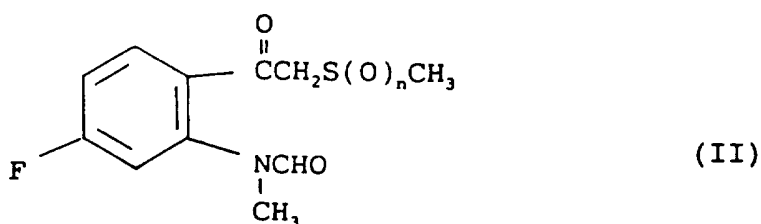
11. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että metaanitiolaattianioni saa-
daan aikaan natriummetaanitiolaatin avulla.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en förening med formeln I



vari n är 0, 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att man cykliserar en förening med formeln II



vari n är 0, 1 eller 2.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att cykliseringen utförs i närvaro
25 av en organisk eller oorganisk bas.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att cykliseringen utförs i närvaro
av en amin eller en hydroxid-, alkoxid- eller tiolatjon.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
30 t e c k n a t därav, att basen omfattar natriumhydroxid,
natriumetoxid, trietylamin eller pyridin.

5. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 4,
k ä n n e t e c k n a t därav, att cykliseringsreaktionen
utförs vid en temperatur av 40 - 160 °C.

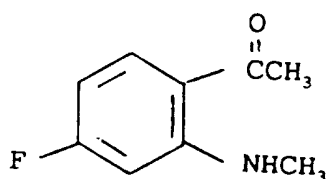
6. Förfarande enligt patentkravet 5 för framställning av en förening med formeln I, vari n är 0, k ä n - n e t e c k n a t därav, att temperaturen är 140 - 160 °C.

7. Förfarande enligt patentkravet 5 för framställning av en förening med formeln I, vari n är 1, k ä n - n e t e c k n a t därav, att temperaturen är 120 - 140 °C.

8. Förfarande enligt patentkravet 5 för framställning av en förening med formeln I, vari n är 2, k ä n - n e t e c k n a t därav, att temperaturen är 90 - 140 °C.

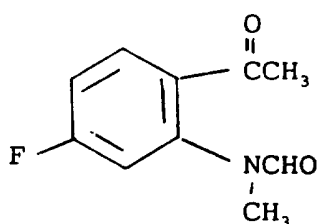
9. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av en förening med formeln I, vari n är 0, k ä n - n e t e c k n a t därav, att det omfattar steg, vid vilka man

a) formylerar en förening med formeln V



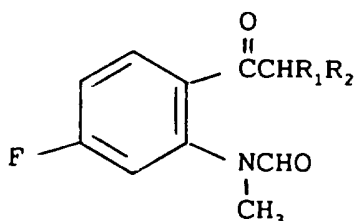
(V)

varvid en förening med formeln IV erhålls



(IV)

b) reagerar produkten från steget a) med ett halogeneringsmedel för erhållande av en förening med formeln III

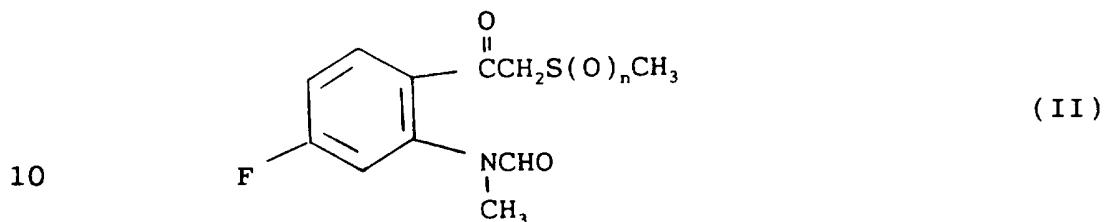


(III)

vari R_1 är halogen och R_2 är halogen eller väte;

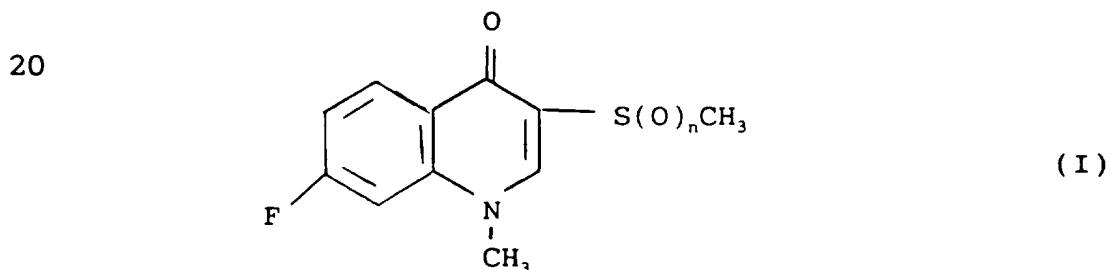
c) reagerar produkten från steget b) med en svavel-nukleofil i form av en metantiolatanjon, varvid man erhåller en förening med formeln II

5



vari n är 0; och

15 d) cykliserar produkten från steget c) i närvaro av en organisk eller oorganisk bas, varvid man erhåller en förening med formeln I



25

vari n är 0.

10. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att det omfattar ett ytterligare
steg, vid vilket man oxiderar 7-fluor-1-metyl-3-metyltio-
30 4-kinolon, varvid 7-fluor-1-metyl-3-metylsulfinyl-4-kinol-
on erhålls.

11. Förfarande enligt patentkravet 9, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att metantiolatanjonen tillhanda-
hålls av natriummetantiolat.