

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 896236 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application **896236**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07D241/52
C07D471/04
C07D491/06**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **22.12.1989**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **22.12.1989**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **23.06.1990**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

22.12.1988 DK 7161/88

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Novo Nordisk A/S, Novo Alle, 2880 Bagsvaerd, TANSKA, (DK)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Honoré, Tage, Danmark, TANSKA, (DK)

2 • Jacobsen, Poul, Roedovre, TANSKA, (DK)

3 • Nielsen, Flemming Elmelund, Virum, TANSKA, (DK)

4 • Naerum, Lars, Danmark, TANSKA, (DK)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Kinoksaliiniyhdisteitä ja niiden valmistus ja käyttö

Kinoxalinföreningar och framställning och användning av dem

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten kinoksaliini-2,3-dionijohdannaisten valmistamiseksi.

5 Käsiteltävänä oleva keksintö koskee menetelmää terapeuttisesti aktiivisten heterosyklisten yhdisteiden valmistamiseksi.

10 L-glutamiinihapolla, L-asparagiinihapolla ja joukolla muita lähisukuisia aminohappoja on yhteistä kyky aktivoida neuroneja keskushermostossa (CNS). Biokemialliset, sähköfysiologiset ja farmakologiset tutkimukset todistavat tämän ja osoittavat, että happamat aminohapot ovat ylivoimaisesti useimpien eksitoivien neuronien välittäjäaineita nisäkkään keskushermostossa.

15 Vuorovaikutusta hermoimpulssien glutamiinihappovälitteisen siirron kanssa on pidetty käyttökelpoisena lähestymistapana hoidettaessa neurologisia ja psykiatrisia sairauksia. Niinpä eksitoivien aminohappojen tunnetuilla antagonisteilla on osoittautunut olevan voimakkaita anti-epileptisia ja lihaksia laukaisevia ominaisuuksia (A. Jones ja muut, Neurosci. Lett., 45, 157 - 161 (1984) ja L. Turski ja muut, Neurosci. Lett., 53, 321 - 326 (1985).

20 ~~patentti 88718~~
~~FI-hakemusjulkaisu 873 790~~ koskee yksinkertaisia substituoituja kinoksaliinidioneja. Nämä eroavat rakenteensa puolesta nyt esillä olevista trisyklisistä heterosyklisistä yhdisteistä.

25 ~~patentti 72 582~~
~~FI-hakemusjulkaisu 880 816~~ koskee trisyklisiä aromaattisia rakenteita, joihin sisältyy kinoksaliinidioni, eli syklisiä hydroksihappoja, ja jotka rakenteensa puolesta eroavat nyt esillä olevista yhdisteistä.

30 FI-hakemusjulkaisu 885 151 koskee kinoksaliini-2,3-dionijohdannaissia, joilla on affiniteettia kiskalaattireseptoreita kohti. Kuten taulukosta 2 ilmenee, nyt esillä olevilla yhdisteillä on kuitenkin selvästi alhaisempi akuutti myrkyllisyys.

35 On ehdotettu, että solujen ulkopuolella muodostuvien eksitoivien ja neurotoksisten aminohappojen kertymi-

nen ja neuronien tämän jälkeinen hyperstimulaatio voivat selittää neuronirappeumat, jotka ovat havaittavissa neurologisissa sairauksissa kuten Huntingtonin koreassa, parkinsonismissa, epilepsiassa, seniilidementiassa, ja henkisen ja motorisen suorituskyvyn vajavuudet, jotka ovat havaittavissa aivoihin liittyvien iskemia-, anoksia- ja hypoglykemiatiilojen jälkeen (E. G. McGeer ja muut, Nature, 263, 517 - 519 (1976) ja R. Simon ja muut, Science, 226, 850 - 852 (1984)).

10 Eksitoivat aminohapot vaikuttavat määrättyjen reseptorien välityksellä, jotka sijaitsevat synapsien jälkeen tai ennen niitä. Tällaiset reseptorit jaetaan nykyään sopivasti kolmeen alaryhmään todettavissa olevien sähköfysiologisten ja neurokemiallisten ominaisuuksiensa perusteella: 1) NMDA (N-metyyli-D-asparaginaatti)-reseptorit, 15 2) kiskalaattireseptorit ja 3) kainaattireseptorit. L-glutamiinihappo ja L-asparagiinihappo aktivoivat todennäköisesti kaikki yllä mainitut eksitoivien aminohappojen reseptorityypit ja mahdollisesti muutkin tyypit.

20 Eksitoivan aminohapon vuorovaikutus synapsien jälkeisten reseptorien kanssa johtaa solunsisäisen cGMP:n pitoisuuden kasvuun (G. A. Foster ja muut, Life Sci. 27, 215 - 221 (1980)) ja Na⁺-kanavien avautumiseen (A. Luini ja muut, Proc. Natl. Acad. Sci. 78, 3250 - 3254 (1981)). 25 Na⁺-sisäänvirtaus neuroneihin depolaroi neuronimembraanit, initioi vaikutuspotentiaalin ja johtaa lopuksi välittäjäaineen vapautumiseen hermopäätteestä. Testiyhdisteiden vaikutukset yllä mainittuihin reseptorivuorovaikutuksen synnyttämiin sekundaarivasteisiin voidaan testata in vitro yksinkertaisten systeemien avulla. 30

Eksitoivien aminohappojen reseptorien yllä mainittu luokitus NMDA-, kiskalaatti- ja kainaattireseptoreiksi pohjautuu ensisijaisesti seuraaviin sähköfysiologisiin ja neurokemiallisiin havaintoihin.

35 1) N-metyyli-2-asparaginatti (NMDA)-reseptoreilla on suuri eksitoivan NMDA:n selektiivisyys. Iboteenihapol-

la, L-homokysteiniinihapolla, D-glutamiinihapolla ja trans-2,3-piperidiinidikarboksyylihapolla (trans-2,3-PDA) on voimakkaasta kohtalaiseen vaihteleva agonistivaikutus näihin reseptoreihin. Voimakkaimmat ja selektiivisimmät antagonistit ovat 2-amino-5-fosfonokarboksyylihappojen kuten 2-amino-5-fosfonovaleriaanahapon (D-APV) ja 2-amino-7-fosfonoheptaanihapon (D-APH) D-isomeerit ja kohtalainen antagonistivaikutus on pitkäketjuisten 2-aminodikarboksyylihappojen (esim. D-2-aminoadipiinihapon) ja pitkäketjuisten diaminodikarboksyylihappojen (esim. diaminopimeliinihapon) D-isomeereillä. NMDA:n indusoimia synaptisia vasteita on tutkittu laajasti nisäkkäiden keskushermostosta, erityisesti selkäytimestä (J. Davies ja muut, J. Physiol. 297, 621 - 635 (1979)) ja on havaittu, että Mg^{2+} inhiboi voimakkaasti vasteita.

2) Kiskaliinihappo aktivoi selektiivisesti kiskalaattireseptorit ja muita voimakkaita agonisteja ovat AMPA (2-amino-3-hydroksi-5-metyyli-4-isoksatsolipropionihappo) ja L-glutamiinihappo. Glutamiinihappodietyyliesteri (GDEE) on tämän kohdan selektiivinen, mutta hyvin heikko antagonistti. Kiskalaattireseptorit ovat suhteellisen epäherkkiä Mg^{2+} :n suhteen.

On tunnettua, että on olemassa eksitoivien aminohappojen projektio aivokuoren etuotsaosasta nucleus accumbensiin (erityinen osa etuaivoissa, jossa on dopamiinineuroneja) (Christie ja muut, J. Neurochem. 45, 477 - 482 (1985)). Lisäksi on tunnettua, että glutamaatti muuntelee dopaminergistä siirtoa aivojuoviossa (Rudolph ja muut, Neurochem. int. 5, 479 - 486 (1983)) samoin kuin hyperaktiivisuutta, joka liittyy dopamiinisysteemin presynaptiseen stimulointiin AMPA:n vaikutuksesta (Arnt. Life Sci. 28, 1597 - 1603 (1981)).

Kiskalaattiantagonistit ovat siten käyttökelpoisia uutena neuroleptityypinä.

3) Kainaattireseptorit. NMDA-antagonistit ja GDEE antagoivat suhteellisen vähän eksitoivia vasteita kai-

niinihapon suhteen ja on oletettu, että kainiinihappo aktivoi happamien aminohappojen reseptorien kolmannen alaryhmän. Kainiinihapon määrättyt laktonoidut johdannaiset ovat selektiivisiä antagonisteja (O. Goldberg ja muut, 5 Neurosci. Lett. 23, 187 - 191 (1981)) ja myös dipeptidi 3-glutamyyliglysiini on jossain määrin selektiivinen kainiinireseptorien suhteen. Ca^{2+} , muttei Mg^{2+} on kainiinihappositoutumisen voimakas estäjä.

Jonkin aineen affiniteettia eksitoivien aminohappojen yhteen tai useampaan erilaiseen reseptorityyppiin voidaan tutkia yksinkertaisin sitoutumiskokein. Olennaisilta osiltaan menetelmä käsittää määrätyn valitun radioleimatun ligandin ja tutkittavana olevan määrätyn spesifisen aineen inkuboinnin reseptoria sisältävän aivohomogenaatin kera. 10 Reseptorien sijainti määritetään mittaamalla homogenaattiin sitoutunut radioaktiivisuus ja vähentämällä ei-spesifinen sitoutuminen. 15

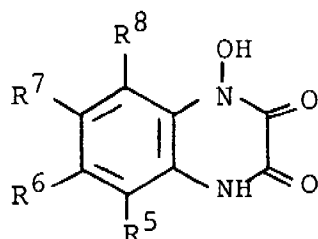
Kiskalaattireseptoreihin sitoutumista voidaan tutkia käyttämällä radioligandina ^3H -AMPA:ta.

20 Glutamiinihappoanalogien vaikutusta glutamaattireseptorivuorovaikutusten sekundaarivaikutuksiin voidaan tutkia in vitro käyttämällä aivoviipaleita. Nämä kokeet tarjoavat informaatiota testiyhdisteiden tehokkuudesta (agonisti/antagonisti). Kokeet eroavat siten sitoutumiskokeista, jotka antavat tietoja pelkästään yhdisteiden affi- 25 niteetista reseptoriin.

Nyt on havaittu, että keksinnön heterosykliset yhdisteet omaavat affiniteetin kiskalaattireseptoreihin ja toimivat tämän tyyppisen reseptorin kanssa antagonisteina, 30 mikä tekee niistä käyttökelpoisia hoidettaessa mitä tahansa monista indikaatioista, jotka johtuvat eksitoivien aminohappojen hyperaktiivisuudesta, ja tarkemmin ottaen ne ovat käyttökelpoisia neurolepteinä.

On myös osoitettu, että käsiteltävänä olevan keksinnön jotkut yhdisteet vaikuttavat glysiinireseptoreihin. 35

Keksinnön mukaisesti valmistetuilla heterosyklisillä yhdisteillä on yleinen kaava I



I

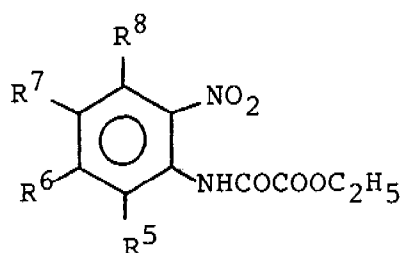
jossa R⁵ ja R⁶ muodostavat yhdessä fuusioituneen bentseeni-, sykloheksyyli- tai pyridiinirenkaan, ja R⁷ ja R⁸ ovat toisistaan riippumatta vety, halogeeni, asetyyli, CN, tai SO₂NHCOCO₂C₂H₅, tai

R⁷ ja R⁸ muodostavat yhdessä fuusioituneen bentseeni-, sykloheksyyli- tai pyridiinirenkaan, ja R⁵ ja R⁶ ovat toisistaan riippumatta vety, halogeeni, asetyyli, CN, tai SO₂NHCOCO₂C₂H₅, tai

R⁵, R⁶ ja R⁷, tai R⁶, R⁷ ja R⁸ muodostavat yhdessä bentsopyranodionirenkaan.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että

a) pelkistetään yhdiste, jolla on kaava II



II

jossa R⁵, R⁶, R⁷ ja R⁸ tarkoittavat samaa kuin edellä.

Käsiteltävänä olevan keksinnön yhdisteiden farmakologisia ominaisuuksia voidaan kuvata määrittämällä niiden kyky syrjäyttää radioaktiivisesti leimattu 2-amino-3-hydroksi-5-metyyli-4-isoksatsolipropionihappo (AMPA) kiska-

laattityyppisistä reseptoreista. Yhdisteiden antagonisti-ominaisuudet osoitetaan niiden kyvyllä antagonoida kiskaliinihapolla stimuloitu ^3H -GABA-ulosvirtaus rotan viljelyistä aivokuorineuroneista.

5 Yhdisteiden syrjäyttämisaktiivisuus voidaan osoittaa määrittämällä IC_{50} -arvo, joka on konsentraatio ($\mu\text{g/ml}$), joka aiheuttaa ^3H -AMPA:n ominaissitoutumisen 50-prosenttisen syrjäytymisen.

10 Antagonismi määritetään mittaamalla EC_{50} -arvo, joka on konsentraatio, jolla kiskaliinihapon stimuloima ^3H -GABA-ulosvirtaus pienenee 50:llä prosentilla.

^3H -AMPA-sitoutuminen

500 μl rotan sulanutta aivokuorimembraanihomogenaattia tris-HCl:ssä (30 mM), CaCl_2 :ssa (2,5 mM) ja
15 KSCN:ssä (100 mM), pH 7,1, inkuboitiin 0 °C:ssa 30 minuuttia 25 μl :n kera ^3H -AMPA:aa (lopullinen konsentraatio 5 nM) sekä testiyhdisteen ja puskurin kera. Ei-spesifinen sitoutuminen määritettiin inkuboimalla L-glutamiinihapon kera (lopullinen konsentraatio 600 μM). Sitoutumisreaktio kes-
20 keytettiin lisäämällä 5 ml jääkylmää puskuria ja sitten suodatettiin Whatman GF/C lasikuitusuodatinpaperin läpi ja pestiin 2 x 5 ml:lla jääkylmää puskuria. Sitoutuneen radioaktiivisuuden määrä mitattiin tuikelaskennalla. IC_{50} -arvo määritettiin testiyhdisteen vähintään neljän konsent-
25 raation Hill-analyysin avulla.

Soluviljelmät

16 vrk vanhojen hiirisikiöiden aivokuoret leikattiin 0,4 x 0,4 mm:n kuutioiksi. Kudos hajotettiin lievällä trypsinoinnilla (0,1 p/t-% trypsiiniä, 37 °C, 15 min) ja
30 inokuloitiin sitten 3 cm:n poly-L-lysiinillä päällystettyihin petrimaljoihin, joissa oli lievästi muunnettua DMEM:ää (24,5 mM, KCl, 30 mM glukosia), johon oli lisätty p-aminobentsoaattia (7 μM), insuliinia (100 mU/l) ja 10 t/t-% hevosen seerumia. Soluja pidettiin viljelmässä 5 - 7
35 vrk lisäten antimitoottista ainetta sytosiiniarabinosidia

(40 μ M) 2. vrk:sta lähtien hermotukilisäkasvun estämiseksi in vitro. Tarkemmat yksityiskohdat ja viitteet ilmenevät artikkelista Drejer ja muut, Exp. Brain Res. 47, 259 (1982).

5 Vapautumiskokeet

Vapautumiskokeet suoritettiin käyttäen Drejerin ja muiden (Life Sci. 38, 2077 (1986)) kuvaamaa mallia. Petrimaljoissa (30 mm) viljeltyihin aivokuori-interneuroneihin lisättiin 100 μ M gamma-vinyyli-GABA:aa tunti ennen koetta neuroneissa olevan GABA:n hajoamisen estämiseksi. 10 30 minuuttia ennen koetta jokaiseen viljelmään lisättiin 5 μ Ci 3 H-GABA:aa ja tämän esipanostuksen jälkeen solujen muodostama yksinkertainen kerros maljan pohjalla peitettiin nailonverkkopalalla suojaamaan solut mekaanisilta 15 vaurioilta ja mahdollistamaan elatusaineen dispergointi solukerroksen päälle. Esipanostuselatusaine poistettiin ja petrimaljat asetettiin superfuusiosysteemiin. Tämä systeemi muodostui letkupumpusta, joka syötti jatkuvasti 37 °C:seen termостоitua superfuusioelatusainetta (HEPES- 20 puskuroitu keittosuolaliuos (HBS): 10 mM HEPES:ta, 135 mM NaCl:ää, 5 mM KCl:ää, 0,6 mM MgSO₄:ää, 1,0 mM CaCl₂:ta ja 6 mM D-glukoosia, pH 7,4) säiliöstä lievästi kallistetun petrimaljan ylempänä olevaan osaan. Elatusaine otettiin jatkuvasti talteen maljan alempana olevasta osasta ja syötettiin fraktionkeräimeen. Aluksi solujen annettiin superfuusioitua HBS:n kanssa 15 minuuttia (virtausnopeus 2 25 ml/min). Soluja stimuloitiin 30 sekuntia joka neljäs minuutti vaihtamalla superfuusioelatusaine HBS:stä vastaavaan elatusaineeseen, joka sisälsi kiskalaattia ja testiyhdistettä. Kiskalaatin läsnäollessa vapautuneen 3 H-GABA:n 30 arvo (stimuloitu vapautuminen pulssia minuutissa, cpm) korjattiin keskimääräisen perusvapautumisen arvolla (Cpm) ennen stimulointia ja sen jälkeen.

Seuraavasta taulukosta 1 ilmenevät testitulokset, 35 jotka saatiin eräillä käsiteltävänä olevassa keksinnössä käytetyillä yhdisteillä.

Taulukko 1

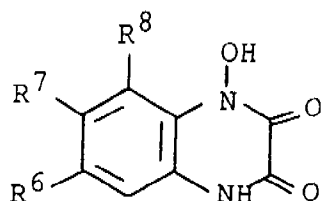
5	Esimerkin yhdiste	Testi 1	Testi 2
		IC ₅₀ µg/ml	K _i µg/ml
10	1b	0,61	0,12
	2c	0,39	0,13
	4b	0,23	0,16
	5b	0,49	0,14
	8c	0,79	-
	9f	0,27	-
	10	0,21	0,1
	10d	0,21	0,06

15

Keksinnön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden akuutin myrkyllisyyden määrittämiseksi hiiressä verrattiin nämä FI-hakemusjulkaisusta ^{885/57}~~6206/88~~ tunnettuun lähimpään yhdisteeseen. Testattavia yhdisteitä annettiin i.v. kasvavissa konsentraatioissa kullekin 20 - 25 g painavalle NMRI-hiirelle. Eläimiä tarkkailtiin 48 tuntia ja kuolleisuus noteerattiin. Neljälle hiirelle annettiin kullekin kolme tai neljä annosta, jotka olivat sekä ED₅₀-arvon yläettä alapuolella. ED₅₀-arvona pidettiin arvoa, jossa 50 % hiiristä kuoli käyttäen Litchfieldin ja Wilcoxonin tietokoneohjelmaa.

20

25



5

10	Yhdiste	R ⁶	R ⁷	R ⁸	Myrkyllisyys
					hiiressä i.v. mg/kg
	8c	bentsopyranodionirengas			>50
	10d	CH ₃ CO	H	H	>50
	29*	Cl	H	H	=30

15

* FI-hakemusjulkaisu 885 151

Kuten taulukosta 2 ilmenee on esimerkkien 8 ja 10 mukaisilla yhdisteillä selvästi pienempi myrkyllisyys kuin FI-hakemusjulkaisusta ~~6206/88~~ ⁸⁸⁵¹⁵¹ tunnettuilla yhdisteillä.

20

Keksinnön mukaiset vapaat kinoksaliiniyhdisteet, jotka muodostavat alkalimetalli- tai maa-alkalimetallisuoloja, voidaan käyttää tällaisen suolan muodossa. Tällaiset alkalimetalli- tai maa-alkalimetallisuolat muodostetaan tavanomaiseen tapaan antamalla kinoksaliiniyhdisteen reagoita ekvivalenttimäärän tai ylimäärän kanssa valittua alkalimetallia tai maa-alkalimetallia hydroksidina, usein ja sopivasti sekoittamalla neutraalin liuottimen läsnäollessa, josta suola voidaan saostaa tai ottaa talteen muulla tavanomaisella tavalla esim. haihduttamalla.

30

Keksintöä kuvataan nyt tarkemmin seuraavien esimerkkien avulla.

Esimerkki 1

a. 4-bromi-1-etoksalyyliamino-2-nitronaftaleeni

Liuokseen, jossa oli 4,0 g (15,0 mmol) 4-bromi-2-nitro-1-naftyyliamiinia ja 4,0 ml (29,1 mmol) kuivaa trietyyliamiinia 200 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisät-

35

tiin liuos, jossa oli 3,8 ml (34,2 mmol) etyylioksalyyli-
 kloridia 30 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania. Reaktioseos-
 ta sekoitettiin 24 h 25 °C:ssa, suodatettiin sitten ja
 haihdutettiin vakuuissa. Jäännös kiteytettiin uudelleen
 5 (etanoli-vesi) ja saatiin 4,5 g (82 %) 4-bromi-1-etokda-
 lyyliamino-2-nitronaftaleenia. Sp. 190 - 191 °C.

b. 4-hydroksibentso[f]kinoksaliini-2,3(1H,4H)-dioni
 Liuokseen, jossa oli 0,5 g (1,36 mmol) 4-bromi-1-
 etoksalyyliamino-2-nitronaftaleenia 30 ml:ssa tetrahydro-
 10 furaania, lisättiin 10 ml dimetyyliformamidia ja 0,7 ml
 25-prosenttista ammoniumvesiliuosta. Seos hydrattiin nor-
 maalipaineessa 50 mg:lla 5-prosenttista Pd-C:tä katalyyt-
 tinä. Saostunut tuote eristettiin suodattamalla ja pestiin
 tetrahydrofuraanilla. Suodatuskakku pestiin useita kertoja
 15 5-prosenttisella kaliumhydroksidivesiliuoksella. Hapotta-
 malla suodos 4 N kloorivetyhapolla ja kiteyttämällä saos-
 tunut tuote uudelleen (dimetyyliformamidi-vesi) saatiin
 0,2 g (65 %) 4-hydroksibentso[f]kinoksaliini-2,3(1H,4H)-
 dionia. Sp. 270 °C, hajoaa. ¹H-NMR (DMSO-d₆): 12,1 (1H,
 20 leveä s), 8,6 (1H, m), 7,7 (5H, m). MS (m/e): 228 (M⁺,
 90 %).

Esimerkki 2

a. 4-syano-1-etoksalyyliaminonaftaleeni

Liuokseen, jossa oli 6,73 g (40,0 mmol) 4-syano-1-
 25 naftyyliamiinia ja 11,2 ml (80 mmol) kuivaa trietyyliami-
 nia 200 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisättiin
 0 °C:ssa liuos, jossa oli 8,9 ml (80 mmol) etyylioksalyy-
 likloridia 40 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania. Sekoitusta
 jatkettiin tunti 25 °C:ssa ja sitten seos suodatettiin ja
 30 haihdutettiin vakuuissa. Sekoitettiin jäännöstä ja eta-
 nolia ja saatiin 10,0 g (94 %) 4-syano-1-etoksalyyliamino-
 naftaleenia. Sp. 163,8 °C.

b. 4-syano-1-etoksalyyliamino-2-nitronaftaleeni

Liuokseen, jossa oli 4,2 g (15,7 mmol) 4-syano-1-
 35 etoksalyyliaminonaftaleenia 125 ml:ssa jäätikkää, lisät-
 tiin 125 ml asetanhydridiä. Lisättiin tiputtaen 15 °C:ssa

liuos, jossa oli 12 ml 100-prosenttista typpihappoa 60 ml:ssa jääetikkaa. Sekoitusta jatkettiin 24 h 25 °C:ssa ja sitten 1,5 h 50 °C:ssa. Reaktioseos kaadettiin 500 ml:aan jäävettä ja saatiin 3,5 g (72 %). Sp. 178,0 °C.

- 5 c. 6-syano-4-hydroksibentso[f]kinoksaliini-2,3-(1H,4H)-dioni

Liuokseen, jossa oli 0,5 g (1,59 mmol) 4-syano-1-etoksalyyliamino-2-nitronaftaleenia 30 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin 10 ml dimetyyliformamidia ja 0,7 ml 10 25-prosenttista ammoniumvesiliuosta. Seos hydrattiin normaalipaineessa 100 mg:lla Pd-C:tä katalyyttinä. Saostunut tuote eristettiin suodattamalla ja pestiin tetrahydrofuraanilla. Suodatuskakku pestiin useita kertoja 5-prosenttisellä kaliumhydroksidivesiliuoksella. Hapottamalla suod 15 dos 4 N kloorivetyhapolla saatiin 0,2 g (50 %) 6-syano-4-hydroksibentso[f]kinoksaliini-2,3(1H,4H)-dionia. Sp. 275 °C, hajoaa. IR (KBr): 3420 (m, leveä), 330 - 2800 (m), 2220 (m), 1760 (s), 1585 (m), 1530 (m), 1370 (m) cm⁻¹.

Esimerkki 3

- 20 a. 6-bromi-2-etoksalyyliamino-1-nitronaftaleeni

Liuokseen, jossa oli 1,0 g (3,75 mmol) 6-bromi-1-nitro-2-naftyyliamiinia ja 0,8 ml (5,81 mmol) kuivaa trietyyliamiinia 100 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisät 25 tiin liuos, jossa oli 0,7 ml (6,27 mmol) etyylioksalyylikloridia 25 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania. Reaktioseosta sekoitettiin 24 h 25 °C:ssa, suodatettiin sitten ja haihdutettiin vakuumissa. Jäännös kiteytettiin uudelleen (etanoli) ja saatiin 1,2 g (87 %) 6-bromi-2-etoksalyyliamino-1-nitronaftaleenia. Sp. 175 - 176 °C.

- 30 b. 1-hydroksibentso[f]kinoksaliini-2,3(1H,4H)-dioni

Liuokseen, jossa oli 0,5 g (1,36 mmol) 6-bromi-2-etoksalyyliamino-1-nitronaftaleenia 30 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin 10 ml dimetyyliformamidia ja 0,7 ml 35 25-prosenttista ammoniakkivesiliuosta. Seos hydrattiin normaalipaineessa 100 mg:lla 5-prosenttista Pd-C:tä kata-

lyyttinä. Saostunut tuote eristettiin suodattamalla ja pestiin tetrahydrofuraanilla. Suodatuskakku pestiin useita kertoja 5-prosenttisella kaliumhydroksidivesiliuoksella. Hapottamalla suodos 4 N kloorivetyhapolla saatiin
 5 0,15 g (50 %) 1-hydroksibentso[f]kinoksaliini-2,3(1H,4H)-dionia. Sp. 220 °C, hajoaa. ¹H-NMR (DMSO-d₆): 12,3 (1H, leveä s), 9,2 (1H, m), 7,5 (5H, m).

Esimerkki 4

a. 5-etoksalyyliamino-6-nitrokinoliini

10 Liuokseen, jossa oli 1,3 g (6,9 mmol) 5-amino-6-nitrokinoliinia ja 3,0 ml (21 mmol) kuivaa trietyyliamiinia 100 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisättiin liuos, jossa oli 2,5 ml (22,3 mmol) etyylioksalyylikloridia. Reaktioseosta sekoitettiin 1,5 h 80 °C:ssa. Kun oli jäähdytetty 25 °C:seen, seos haihdutettiin vakuumissa, sekoitettiin jäännöstä ja vettä ja saatiin 1,9 g (96 %) 5-etoksalyyliamino-6-nitrokinoliinia. Sp. 180,7 °C.

b. 4-hydroksipyrido[3,2-f]kinoksaliini-2,3(1H,4H)-dioni

20 1,85 g (6,4 mmol) 5-etoksalyyliamino-6-nitrokinoliinia 100 ml:ssa tetrahydrofuraanin, dimetyyliformamidin ja 25-prosenttisen ammoniakivesiliuoksen seosta (30:10:0,7) hydrattiin normaalipaineessa 200 mg:lla Pt-C:tä katalyyttinä. Sakka eristettiin suodattamalla ja
 25 pestiin tetrahydrofuraanilla. Suodatuskakku pestiin useita kertoja 1 N kaliumhydroksidivesiliuoksella. Hapottamalla suodos väkevällä kloorivetyhapolla saatiin 0,78 g epäpuhdasta tuotetta. Epäpuhdas tuote kiteytettiin uudelleen (dimetyyliformamidi-vesi) ja saatiin 0,58 g (34 %) 4-hydroksipyrido[3,2-f]kinoksaliini-2,3-(1H,4H)-dionihydrokloridia. Sp. hajoaa. ¹H-NMR (DMSO-d₆): 12,5 (1H, leveä s), 9,2 - 7,4 (5H, m). MS (m/e): 229 (M⁺, 100 %), 184 (60 %).

Esimerkki 5

a. 5-etoksalyyliamino-1,2,3,4-tetrahydro-6-nitronaftaleeni

5 Liuosta, jossa oli 1,3 ml (11,6 mmol) etyylioksa-
lyylikloridia 10 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisät-
tiin tiputtaen liuokseen, 2,2 g (11,4 mmol) 5-amino-
1,2,3,4-tetrahydro-6-nitronaftaleenia ja 1,6 ml (11,6
mmol) kuivaa trietyyliamiinia 50 ml:ssa kuivaa tetrahyd-
rofuraania sekoittaen 0 °C:ssa. Sitten seosta sekoitettiin
10 30 minuuttia huoneenlämpötilassa. Seokseen lisättiin ti-
puttaen lisäekvivalentti kuivaa trietyyliamiinia ja etyy-
lioksalyylikloridia. Tunnin kuluttua palautuslämpötilassa
seos jäähdytettiin jäissä ja suodatettiin. Suodos haihdu-
tettiin kuiviin, jäännös kiteytettiin uudelleen etanolista
15 ja saatiin 2,9 g (87 %) puhdasta otsikkoyhdistettä. Sp.
121 - 122 °C. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,47 (t, J = Hz, 3H, CH₃),
1,66 - 2,02 (m, 4H, 2 CH₂), 2,57 - 3,05 (m, 4H, 2 CH₂),
4,47 (q, J = 7 Hz, 2H, CH₂), 7,,23 (d, J = 9 Hz, 1H, ArH),
7,88 (d, J = 9 Hz, 1H, ArH), 9,77 (leveä s, 1H, NH).

20 b. 7,8,9,10-tetrahydro-hydroksibentso[f]kinoksa-
liini-2,3-(1H,4H)dioni

Liuos, jossa oli 0,7 ml 25 % ammoniumhydroksidia
vedessä, lisättiin liuokseen, jossa oli 0,30 g (1 mmol) 5-
etoksalyyliamino-1,2,3,4-tetrahydro-6-nitronaftaleenia
25 seoksessa, jossa oli 10 ml N,N-dimetyyliformamidia ja
30 ml tetrahydrofuraania. Seos hydrattiin normaalipainees-
sa ja huoneenlämpötilassal 5-prosenttisella platina-hii-
lellä, kunnes lähtöaines oli hävinnyt. Seos suodatettiin
ja suodos hylättiin. Suodosta pestiin tämän jälkeen 5-pro-
senttisella kaliumhydroksidivesiliuoksella ja suodos hapo-
tettiin 4 N kloorivetyhapolla. Valkoinen sakka eristettiin
suodattamalla, pestiin vedellä ja etanolilla ja saatiin
0,11 g (46 %) otsikkoyhdistettä. Sp. yli 225 °C, hajoaa.
35 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,57 - 1,90 (m, 4H, 2 CH₂), 2,50 - 2,93
(m, 4H, 2 CH₂), 6,95 (d, J = 9 Hz, 1H, ArH), 7,30

(d, $J = 9$ Hz, 1 H, ArH), n. 11,1 (hyvin leveä s, 1H, NH), IR (KBr): 1670 cm^{-1} . MS (m/e): 232 (M^+ , 87 %).

Esimerkki 6

a. 4-bromi-1-etoksalyyliamino-2-nitronaftaleeni

5 Liuos, jossa oli 1,1 ml (9,8 mmol) etyylioksalyylikloridia 15 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisättiin tiputtaen liuokseen, jossa oli 0,9 g (3,2 mmol) 1-amino-4-bromi-2-nitronaftaleenia ja 1,37 ml (9,8 mmol) kuivaa trietyyliamiinia 20 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania sekoittaen $0\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa. Seosta sekoitettiin tunti huoneenlämpötilassa ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin kuiviin ja öljymäistä jäännöstä keitettiin 15 minuuttia 25 ml:ssa 96-prosenttista etanolia. Jäissä jäädyttämisen jälkeen kiintotuote eristettiin suodattamalla, pestiin pienellä määrällä kylmää etanolia ja saatiin 0,9 g (74 %) otsikkoyhdistettä. Sp. $191 - 192\text{ }^{\circ}\text{C}$ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,4 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_3), 4,40 (q, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2), 7,43 - 8,33 (m, 5H, ArH), 10,0 (leveä s, 1H, NH).

b. 6-bromi-4-hydroksibentso[f]kinoksaliini-2,3-(1H,4H)dioni

20 Liuos, jossa oli 0,20 g (0,5 mmol) 4-bromi-1-etoksalyyliamino-2-nitronaftaleenia 20 ml:ssa N,N-dimetyyli-formamidia, hydrattiin huoneenlämpötilassa ja normaalipaineessa pienellä määrällä Raney-nikkeliä. Vedynoton päätyttyä seos suodatettiin. Suodos haihdutettiin kuiviin ja jäännöstä hierrettiin vedessä ja kuumassa etanolissa ja saatiin 100 mg (62 %) otsikkoyhdistettä. Sp. yli $200\text{ }^{\circ}\text{C}$ hajoaa. IR (KBr): 1690 cm^{-1} . MS (m/e): 306 (M^+ , 2 %), 308 ($M+2$)⁺, 2 %).

30 Esimerkki 7

a. 5-bromi-8-etoksalyyliaminokinoliini

Liuokseen, jossa oli 2,5 g (17,4 mmol) 8-aminokinoliinia 60 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisättiin 2,8 ml (20,0 mmol) kuivaa trietyyliamiinia ja reaktioseos 35 jäädytettiin $0\text{ }^{\circ}\text{C}$:seen. Lisättiin tiputtaen 2,2 ml (19,7 mmol) etyylioksalyylikloridia 20 ml:ssa kuivaa tetrahydro-

furaania ja reaktioseosta sekoitettiin tunti 25 °C:ssa. Reaktioseos haihdutettiin vakuuissa ja jäännöstä sekoitettiin vedessä. Sakka eristettiin suodattamalla (4,0 g).

Sakka liuotettiin 100 ml:aan kuivaa dimetyyliformamidia ja lisättiin 3,5 g (19,7 mmol) N-bromisukkinimidiä. Reaktioseosta sekoitettiin 18 tuntia 25 °C:ssa ja tunti 100 °C:ssa. Reaktioseos haihdutettiin vakuuissa ja jäännöstä sekoitettiin vedessä. Sakka eristettiin suodattamalla ja saatiin 5,0 g (89 %) 5-bromi-8-etoksalyyliaminokinoliinia. Sp. 152 °C.

b. 5-bromi-8-etoksalyyliamino-7-nitrokinoliini

10 ml 100-prosenttista typpihappoa jäähdytettiin 0 °C:seen ja lisättiin vähitellen 1,0 g (3,1 mmol) 5-bromi-8-etoksalyyliaminokinoliinia. Reaktioseosta sekoitettiin puoli tuntia 25 °C:ssa ja kaadettiin sitten 150 ml:aan jäävettä. Sakka eristettiin suodattamalla, pestiin vedellä ja etanolilla ja saatiin 1,0 g (88 %) 5-bromi-8-etoksalyyliamino-7-nitrokinoliinia. Sp. 213 - 215 °C.

c. 6-bromi-4-hydroksipyrido[2,3-f]kinoksaliini-2,3(1H,4H)dioni

0,5 g (1,4 mmol) 5-bromi-8-etoksalyyliamino-7-nitrokinoliinia 30 ml:ssa etanolia hydrattiin normaalipaineessa 100 mg:lla (5 %) Pt-C:tä katalyyttinä. Reaktioseos suodatettiin ja suodos haihdutettiin vakuuissa. Jäännöstä sekoitettiin vedessä ja sakka eristettiin suodattamalla. Epäpuhtas tuote pestiin etanolilla ja saatiin 0,3 g (72 %) 6-bromi-4-hydroksipyrido[2,3-f]kinoksaliini-2,3(1H,4H)dionia. Sp. hajoaa. MS (m/z): 307 (M⁺, 20 %), 291 (70 %), 156 (100 %), 128 (70 %).

d. 4-hydroksipyrido[2,3-f]kinoksaliini-2,3(1H,4H)-dioni

0,3 g (1,0 mmol) 6-bromi-4-hydroksipyrido[2,3-f]kinoksaliini-2,3(1H,4H)dionia 20 ml:ssa dimetyyliformamidia hydrattiin normaalipaineessa 300 mg:lla Pd-C:tä (5 %) katalyyttinä. Reaktioseos suodatettiin ja suodos haihdutettiin vakuuissa. Jäännöstä sekoitettiin etanolissa, sakka

eristettiin suodattamalla ja saatiin 0,2 g (90 %) 4-hydroksipyrido[2,3-f]kinoksaliini-2,3(1H,4H)dionia. Sp. ha-
joaa. MS (m/z): 229 (M⁺, 25 %), 212 (100 %), 185 (45 %).

Esimerkki 8

- 5 a. 3-etoksalyyliamino-1,8-naftaleenidikarboksyyliahappoanhydridi

Liuokseen, jossa oli 2,13 g (10 mmol) 3-amino-1,8-naftaleenidikarboksyyliahappoanhydridiä ja 1,53 ml (11 mmol) kuivaa trietyyliamiinia 90 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia, lisättiin tiputtaen 50 °C:ssa sekoittaen liuos, jossa oli 1,23 ml (11 mmol) 10 ml:ssa kuivaa N,N-dimetyyliformamidia. Sekoitusta jatkettiin 30 minuuttia huoneenlämpötilassa ja sitten 1,5 tuntia 0 °C:ssa. Seos suodattettiin ja sakka pestiin peräkkäin vedellä, etanolilla ja eetterillä ja saatiin 2,40 g (77 %) puhdasta otsikkoyhdistettä. Sp. 275 - 278 °C. ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,35 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 4,33 (q, J = 7 Hz, 2H, CH₂), 7,73 (t, J = 8 Hz, 1H, H-6), 8,20 - 8,83 (m, 4H, ArH), 11,33 (s, 1H, NH).

- 20 b. 3-etoksalyyliamino-4-nitro-1,8-naftaleenidikarboksyyliahappoanhydridi

0,51 g (5 mmol) hienonnettua kaliumnitraattia lisättiin 0 °C:ssa sekoitettuun liuokseen, jossa oli 1,57 g (5 mmol) 3-etoksalyyliamino-1,8-naftaleenidikarboksyyliahappoanhydridiä 15 ml:ssa väkevää rikkihappoa. Sekoitusta jatkettiin 2 h samassa lämpötilassa ja sitten reaktioseos kaadettiin 150 ml:aan jäävettä. Erottunut keltainen kiintoaine eristettiin suodattamalla ja pestiin vedellä, etanolilla ja eetterillä. Hiertämällä pienessä määrässä etyyliasetaattia saatiin 1,38 g (77 %) otsikkoyhdistettä. Sp. 221 - 222 °C. ¹H-NMR (CDCl₃ + DMSO-d₆): 1,43 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 4,37 (q, J = 7 Hz, 2H, CH₂), 7,70 - 8,60 (m, 3H, ArH), 8,82 (s, 1H, H-2), 11,3 (leveä s, 1H, NH).

- 35 c. 11-hydroksi-4H,6H-[2]bentsopyrano[4,5-gf]kinoksaliini-4,6,9,10-(8H,11H)tetroni

Liuos, jossa oli 0,63 g (1,75 mmol) 3-etoksalyyliamino-1,8-naftaleenidikarboksyyliahappoanhydridiä 50 ml:ssa

etanolia ja 25 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia, hydrattiin huoneenlämpötilassa ja normaalipaineessa 5-prosenttisen platina-hiilen päällä, kunnes teoreettinen määrä vetyä oli kulunut. Katalyytti poistettiin suodattamalla ja suodos
 5 haihdutettiin kuiviin. Jäännöstä hierrettiin etanolissa ja saatiin epäpuhdas tuote, joka liuotettiin 10 ml:aan 1 N kaliumhydroksidiliuosta, käsiteltiin aktiivihiehillä, suodatettiin ja saostettiin uudelleen 4 M kloorivetyhapolla ja saatiin 100 mg (19 %) otsikkoyhdistettä. Sp. 276 °C, ha-
 10 joaa (DSC). IR (KBr): 1770, 1705, 1668 cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆): 7,5 - 9,6 (m, 4H, ArH), 12,6 (leveä s, 1H, NH tai OH, vain yksi vaihtuva protoni havaittavissa). MS (m/e): 298 (M⁺, 7 %).

Esimerkki 9

15 a. 1,2,3,4-tetrahydro-8-nitro-5-naftaleenisulfonamidi

Liuos, jossa oli 4,4 g (25 mmol) 1,2,3,4-tetrahydro-8-nitro-5-naftyyliamiinia seoksessa, jossa oli 90 ml etikkahappoa ja 100 ml 4 M kloorivetyhappoa, diatsotoitiin
 20 liuoksella, jossa oli 1,74 g (25 mmol) natriumnitriittiä 50 ml:ssa vettä, sekoittaen 0 °C:ssa. Sekoitusta jatkettiin tunti tässä lämpötilassa. Sillä välin valmistettiin kyllästetty rikkidioksidiliuos 90 ml:ssa etikkahappoa. Sitten lisättiin liuos, jossa oli 0,55 g (4 mmol) kupri-
 25 kloridia 20 ml:ssa vettä, ja tämän jälkeen lisättiin diatsoniumsuolaliuos sekoittaen 0 °C:ssa. Tunnin kuluttua tässä lämpötilassa lisättiin 50 ml jäävettä ja kiintotuote eristettiin suodattamalla ja pestiin vedellä ja saatiin
 30 4,1 g epäpuhdasta 1,2,3,4-tetrahydro-8-nitro-5-naftaleenisulfonyylikloridia. Se liuotettiin lisäpuhdistamatta 50 ml:aan kuivaa tetrahydrofuraania ja liuoksen läpi kupli-
 tettiin ammoniakkikaasua 30 minuuttia sekoittaen huoneenlämpötilassa. Seos haihdutettiin kuiviin ja kiinteää jään-
 nöstä hierrettiin vedessä, eristettiin suodattamalla ja
 35 pestiin vedellä ja etanolilla ja saatiin 3,3 g (52 %) otsikkoyhdistettä. Sp. 203 - 206 °C. ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,57 -

1,95 (m, 4H, 2 CH₂), 2,62 - 3,33 (m, 4H, 2 CH₂), 7,53 (s, 2H, NH₂), 7,65 (d, J = 9 Hz, 1H, ArH), 7,85 (d, J = 9 Hz, 1H, ArH).

5 b. 8-amino-1,2,3,4-tetrahydro-5-naftaleenisulfonamidi

Suspensio, jossa on 3,1 g (12 mmol) 1,2,3,4-tetrahydro-8-nitro-5-naftaleenisulfonamidia 150 ml:ssa etanolia hydrattiin huoneenlämpötilassa ja normaalipaineessa Raney-nikkelin päällä. Teoreettisen absorption päätyttyä reaktioseos suodatettiin, konsentroitiin kuiviin ja saatiin 10 2,6 g (95 %) otsikkoyhdistettä. Sp. 216 - 219 °C (etanoli). ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,50 - 1,93 (m, 4H, 2 CH₂), 2,17 - 2,57 (m, 2H, CH₂), 2,83 - 3,17 (m, 2H, CH₂), 5,29 (leveä s, 2H, NH₂), 6,38 (d, J = 9 Hz, 1H, ArH), 6,75 (leveä s, 1H, SO₂NH₂), 7,35 (d, J = 9 Hz, 1H, ArH).

c.5-etoksalyyliamino-8-etoksalyyliaminosulfonyyli-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni

4,2 ml (30 mmol) kuivaa trietyyliamiinia lisättiin liuokseen, jossa oli 2,3 g (10 mmol) 8-amino-1,2,3,4-tetrahydro-5-naftaleenisulfonamidia 100 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania. Sitten lisättiin tiputtaen ja sexkoittaen 0 °C:ssa liuos, jossa oli 3,4 ml (30 mmol) etyylioksalyylikloridia 30 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania. Seosta sekoitettiin yli yön huoneenlämpötilassa ja suodatettiin. 25 Suodos haihdutettiin kuiviin, jäännöstä sekoitettiin etanolissa ja saatiin 2,5 g (59 %) otsikkoyhdistettä. Sp. 160 - 161 °C. ¹H-NMR (DMSO): 1,23 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 1,30 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 1,55 - 1,92 (m, 4H, 2 CH₂), 2,50 - 2,80 (m, 2H, CH₂), 2,92 (m, 2H, CH₂), 4,13 (q, J = 7 Hz, 2H, CH₂), 4,25 (q, J = 7 Hz, 2H, CH₂), 7,38 (d, J = 9 Hz, 1H, ArH), 7,77 (d, J = 9 Hz, 1H, ArH), 9,56 (hyvin leveä s, 1H, SO₂NH), 10,3 (s, 1H, NH).

d.5-etoksalyyliamino-8-etoksalyyliaminosulfonyyli-1,2,3,4-tetrahydro-6-nitronaftaleeni

35 0,24 g (2,3 mmol) kaliumnitraattia lisättiin liuokseen, jossa oli 1,0 g (2,3 mmol) 5-etoksalyyliamino-8-

etoksalyyliamino-sulfonyyli-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenia 12 ml:ssa väkevää rikkihappoa, sekoittaen 0 °C:ssa. Sekoitusta jatkettiin 2 h tässä lämpötilassa ja sitten seos kaadettiin 75 ml:aan jäävettä. Erottunut tuote eristettiin imusuodattamalla ja pestiin useita kertoja vedellä ja saatiin 0,64 g (58 %) riittävän puhdasta otsikkoyhdistettä. Sp. 140 - 142 °C (etanoli). ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,20 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 1,30 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 1,58 - 1,90 (m, 4H, 2 CH₂), 2,60 - 2,90 (m, 2H, CH₂), 3,05 - 3,33 (m, 2H, CH₂), 3,95 - 4,60 (m, 4H, 2 CH₂), 8,27 (s, 1H, ArH), 10,9 (leveä s, 1H, NH, vain yksi vaihtuva protoni havaittavissa).

e. 6-etoksalyyliamino-sulfonyyli-7,8,9,10-tetrahydro-4-hydroksibentso[f]kinoksaliini-2,3(1H,4H)dioni
 15 Suspensio, jossa oli 0,61 g (1,3 mmol) 5-etoksalyyliamino-8-etoksalyyliamino-sulfonyyli-1,2,3,4-tetrahydro-6-nitronaftaleenia 100 ml:ssa etanolia hydrattiin huoneenlämpötilassa ja normaalipaineessa 50 mg:lla 5-prosenttista platina-hiiltä. Teoreettisen absorption päätyttyä seos
 20 suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin. Epäpuhdas tuote (0,51 g) hierrettiin 50 ml:ssa vettä, eristettiin suodattamalla ja pestiin sitten vedellä ja pienellä määrällä kylmää etanolia ja saatiin 0,28 g (53 %) otsikkoyhdistettä. Sp. 267 °C, hajoaa (DSC). IR (KBr): 1725 cm⁻¹.
 25 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,23 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 1,57 - 1,93 (m, 4H, 2 CH₂), 2,63 - 3,20 (m, 4H, 2 CH₂), 4,20 (q, J = 7 Hz, 2H, CH₂), 7,98 (s, 1H, ArH), 11,5 (leveä s, 1H, NH, vain yksi vaihtuva protoni havaittavissa).

f. 7,8,9,10-tetrahydro-4-hydroksi-6-sulfamoyyli-bentso[f]kinoksaliini-2,3(1H,4H)dioni
 30

Suspensiota, jossa oli 0,20 g (0,5 mmol) 6-etoksalyyliamino-sulfonyyli-7,8,9,10-tetrahydro-4-hydroksibentso[f]kinoksaliini-2,3(1H,4H)-dionia 7 ml:ssa väkevää kloorivetyhappoa kuumennettiin palautuslämpötilassa sekoittaen
 35 1,5 h. Seos jäähdytettiin 0 °C:seen ja suodatettiin. Eristetty tuote pestiin vedellä ja kuivattiin ja saatiin

0,14 g (66 %) otsikkoyhdistettä. Sp. 316 °C, hajoaa (DSC),
 IR (KBr): 1698 cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,56 - 1,93 (m, 4H,
 2 NH₂), 2,60 - 3,27 (m, 4H, 2 CH₂), 7,37 (leveä s, 2H,
 SO₂NH₂), 7,92 (s, 1H, ArH), 11,3 (leveä s, 1H, NH tai OH),
 5 n. 10,7 - 12,1 (hyvin leveä s, 1H, NH tai OH). MS (m/e):
 311 (M⁺, 18 %).

Esimerkki 10

a. 8-asetyyli-1,2,3,4-tetrahydro-5-metoksi-6-nitronaftaleeni

10 Liuos, jossa oli 0,42 ml (10 mmol) 100-prosenttista
 typpihappoa 2 ml:ssa asetanhydridiä, lisättiin tiputtaen
 ja sekoittaen -10 - -15 °C:ssa liuokseen, jossa oli 2,1 g
 (10 mmol) 8-asetyyli-1,2,3,4-tetrahydro-5-metoksinaftalee-
 nia 25 ml:ssa asetanhydridiä, jossa oli tippa väkevää rik-
 15 kihappoa. Sekoitusta jatkettiin 20 minuuttia samassa läm-
 pötilassa ja reaktioseos kaadettiin sitten 100 ml:aan jää-
 vettä. Saostuneet kiteet eristettiin suodattamalla ja pes-
 tiin vedellä ja pienellä määrällä kylmää etanolia ja saa-
 tiin 1,48 g (59 %) otsikkoyhdistettä. Sp. 76 - 77 °C.
 20 ¹H-NMR (CDCl₃): 1,60 - 1,93 (m, 4H, 2 CH₂), 2,57 (s, 3H, C-
 OCH₃), 2,67 - 3,13 (m, 4H, 2 CH₂), 3,88 (s, 3H, OCH₃), 7,97
 (s, 1H, H-7).

b. 8-asetyyli-1,2,3,4-tetrahydro-6-nitro-5-naftyyliamiini

25 Liuosta, jossa oli 1,0 g (4 mmol) 8-asetyyli-
 1,2,3,4-tetrahydro-5-metoksi-6-nitronaftaleenia 15 ml:ssa
 kuivaa dimetyylisulfoksidia, kuumennettiin 100 °C:ssa ja
 liuokseen johdettiin ammoniakkaa 3 h. Kun liuos oli lisät-
 ty 100 ml:aan jäävettä, epäpuhtas kiintoaine eristettiin
 30 suodattamalla ja pestiin vedellä. Kiteyttämällä uudelleen
 etanolista saatiin 0,71 g (75 %) puhdasta otsikkoyhdistet-
 tä. Sp. 170 - 172 °C. ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,47 - 1,93 (m, 4H,
 2 CH₂), 2,27 - 2,63 (m, 2H, CH₂), 2,48 (s, 3H, COCH₃),
 2,70 - 3,03 (m, 2H, CH₂), 7,50 (leveä s, 2H, NH₂), 8,33 (s,
 35 1H, H-7).

c. 8-asetyyli-5-etoksalyyliamino-1,2,3,4-tetrahydro-6-nitronaftaleeni

0,78 ml (5,6 mmol) kuivaa trietyyliamiinia lisät-
 tiin liuokseen, jossa oli 0,66 g (2,8 mmol) 8-asetyyli-
 5 1,2,3,4-tetrahydro-6-nitro-5-naftyyliamiinia 50 ml:ssa
 kuivaa tetrahydrofuraania. Sitten lisättiin tiputtaen ja
 sekoittaen huoneenlämpötilassa liuos, jossa oli 0,64 ml
 (5,6 mmol) etyylioksalyylikloridia 5 ml:ssa kuivaa tetra-
 hydrofuraania. Sekoitusta jatkettiin 20 minuuttia samassa
 10 lämpötilassa, sitten seosta kuumennettiin 3 h palautusläm-
 pötilassa ja jäädytettiin. Seos suodatettiin ja suodos
 haihdutettiin kuiviin. Öljymäistä jäännöstä käsiteltiin 25
 ml:lla vettä yli yön ja saostunut kiintoaine eristettiin
 suodattamalla ja pestiin peräkkäin vedellä, kylmällä eta-
 nolilla ja petrolieetterillä ja saatiin 0,78 g (83 %) puh-
 15 dasta otsikkoyhdistettä. Sp. 120 - 121 °C. ¹H-NMR (CDCl₃):
 1,42 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,60 - 1,93 (m, 4H, 2 CH₂),
 2,50 - 3,17 (m, 4H, 2 CH₂), 2,58 (s, 3H, COCH₃), 4,37 (q,
 J = 7 Hz, 2H, CH₂CH₃), 8,00 (s, 1H, H-7), 9,57 (leveä s,
 20 1H, NH).

d. 6-asetyyli-7,8,9,10-tetrahydro-4-hydroksibent-
 so[f]kinoksaliini-2,3(1H,4H)dioni

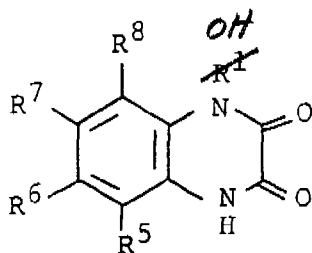
Liuos, jossa oli 0,67 g (2 mmol) 8-asetyyli-5-etok-
 salyyliamino-1,2,3,4-tetrahydro-6-nitronaftaleenia 100
 25 ml:ssa etanolia hydrattiin huoneenlämpötilassa ja norma-
 alipaineessa tunti 50 mg:n päällä 5-prosenttista olatina-
 hiiltä. Sitten lisättiin 50 ml N,N-dimetyyliformamidia
 saostuneen kiintoaineen liuottamiseksi ja katalyytti pois-
 tettiin suodattamalla. Suodos konsentroitiin ja jäännös
 30 pestiin 50 ml:lla etanolia ja saatiin 0,40 g (73 %) otsik-
 koyhdistettä. Sp. yli 200 °C, hajoaa (DSC). IR (KBr):
 1709, 1677 cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,43 - 1,93 (m, 4H, 2
 CH₂), 2,57 (s, 3H, COCH₃), 2,53 - 3,07 (m, 4H, 2 CH₂), 7,57
 (s, 1H, H-7), 11,4 (hyvin leveä s, 2H, OH tai NH). MS
 35 (m/e): 274 (M⁺, 100 %).

Siten yllä olevan perusteella on pääteltävissä,
 että käsiteltävänä oleva keksintö tarjoaa uusia, neurolo-
 gisesti vaikuttavia, kiskalaatin antagonisteina toimivia
 kinoksaliiniyhdisteitä ja niiden suoloja, joilla on edul-
 5 lisia ja ei-ennustettavissa olevia ominaisuuksia, sekä
 niiden uusia farmaseuttisia koostumuksia ja tapaa hoitaa
 niillä, joille kaikille on ominaista yllä luetellut tun-
 nusmerkit ja edut.

On selvää, että keksintö ei rajoitu toteuttamisen
 10 tarkkoihin yksityiskohtiin tai osoitettuihin ja selitet-
 tyihin tarkkoihin koostumuksiin, menettelyihin, menetel-
 miin tai suoritusmuotoihin, koska itsestäänselvät muunnok-
 set ja vastaavuudet ovat ammattimiehelle ilmeisiä ja siten
 keksintöä rajoittaa vain oheisten patenttivaatimusten pii-
 15 ri kokonaisuudessaan.

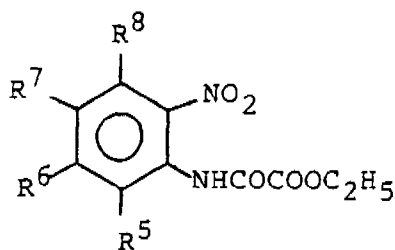
Patenttivaatimukset

1. Analogiamenetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten kaavan I mukaisten kinoksaliini-2,3-dionijohdannaisten valmistamiseksi,



I

jossa R^5 ja R^6 muodostavat yhdessä toisen fuusioituneen bentseeni-, sykloheksyyli- tai pyridiinirenkaan, ja R^7 ja R^8 ovat toisistaan riippumatta vety, halogeeni, asetyyli, CN , SO_2NH_2 tai $SO_2NHCOCO_2C_2H_5$, tai R^7 ja R^8 muodostavat yhdessä toisen fuusioituneen bentseeni-, sykloheksyyli- tai pyridiinirenkaan, ja R^5 ja R^6 ovat toisistaan riippumatta vety, halogeeni, asetyyli, CN , SO_2NH_2 tai $SO_2NHCOCO_2C_2H_5$, tai R^5 , R^6 ja R^7 , tai R^6 , R^7 ja R^8 muodostavat yhdessä bentsopyranodionirenkaan, t u n n e t t u siitä, että pelkistetään yhdiste, jolla on kaava II



II

jossa R^5 , R^6 , R^7 ja R^8 merkitsevät kuten yllä.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 4-hydroksibentso[f]-kinoksaliini-2,3(1H,4H)-dioni.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 6-syano-4-hydroksibentso[f]kinoksaliini-2,3(1H,4H)dioni.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että valmistetaan 4-hydroksipyrido-
[3,2-f]kinoksaliini-2,3(1H,4H)-dioni.

5 5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että valmistetaan 7,8,9,10-tetrahydro-
4-hydroksibentso[f]kinoksaliini-2,3(1H,4H)dioni.

α β γ δ ϵ ζ η θ ι κ λ μ ν ξ $\omicron$ π ρ σ τ υ ϕ χ ψ ω α β γ δ ϵ ζ η θ ι κ λ μ ν ξ $\omicron$ π ρ σ τ υ ϕ χ ψ ω

5



15

20



30

35

3. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 6-cyano-4-
hydroxibenso[f]kinoxalin-2,3(1H,4H)dion.

5 4. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 4-hydroxipyri-
do[3,2-f]kinoxalin-2,3(1H,4H)-dion.

5. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 7,8,9,10-tetra-
hydro-4-hydroxibenso[f]kinoxalin-2,3(1H,4H)dion.

TUTKIMUSRAPORTTI

[illegible]

PATENTTIVIRASTOJEN JULKAISUT	LUOKKA	HUOM!
1) FI-hak. 885151	C07 D 241/44	(PL 251; erikokoisesti 252)
2) FI-hak. 880816	C07 D 241/38	(tekn. taso)
3) FI-hak. 873790	C07 D 241/44	(tekn. taso)
4)		
5)		
6)		
7)		
8)		
9)		

*)

TUTKIMUS KESKEYTETTY ESTEEN LÖYTÄMISEN TAKIA

KĀĀNNĀ!

