

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 812997 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **812997**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **25.09.1981**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **25.09.1981**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **27.03.1982**

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

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

26.09.1980 GB 8031106 26.09.1980 GB 8031162

19.06.1981 GB 8118879 19.06.1981 GB 8119062

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • The Boots Company PLC, TOWN UNKNOWN, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Davies, Roy Victor, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

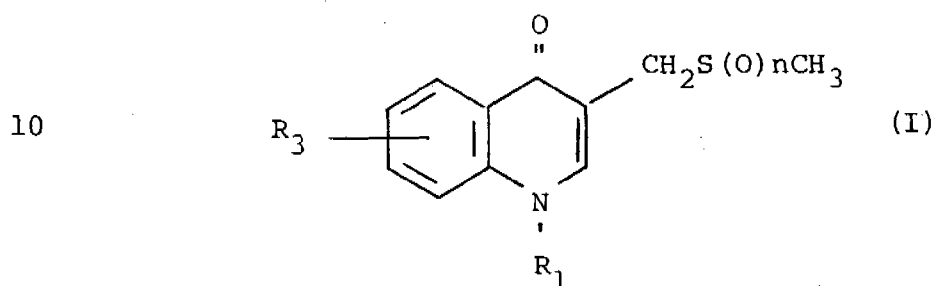
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Uusia kinolonyhdisteitä, jotka ovat terapeuttisesti aktiivisia verenpainetta alentavia aineita.

Nya kinolonföreningar, vilka är terapeutiskt aktiva som blodtryckssänkande medel.

Uusia kinolonyhdisteitä, jotka ovat terapeuttisesti aktiivisia verenpainetta alentavia aineita

5 Keksintö sisältää menetelmän valmistaa uusia kinoloneja, joiden yleiskaava on



15 jossa n on 0, 1 tai 2; R_1 on pienimolekyylinen alkyyli; ja R_3 on pienimolekyylinen alkyyli, metoksi, metyyllitio, halogeeni tai trifluorimetyyli.

Termi "pienimolekyylinen alkyyli" tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyli-
 20 radikaalia, joka sisältää 1-4 hiiliatomia, esimerkiksi metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, sekundaarinen butyyli ja tertiäärinen butyyli. R_1 on edullisesti metyyli. Kun R_3 on halogeeni, se on edullisesti kloori, bromi tai fluori, erityisesti kloori tai fluori.

25 Olemme havainneet, että yleiskaavan I mukaisilla yhdisteillä on arvokas verenpainetta alentava vaikutus. Yhdisteet alentavat verenpainetta annettaessa niitä nisäkkäille, joiden verenpaine on kohonnut. Siten tämä keksintö sisältää myös terapeuttisia valmisteita, jotka sisältävät yleiskaavan I mukaisen kinolonin yhdessä farmaseuttisesti hyväksyt-
 30 tävän kantoaineen kanssa.

Jäljempänä käytettäessä termi "aktiivinen yhdiste" tarkoittaa yleiskaavan I mukaista kinolonyhdistettä. Terapeuttisessa käytössä aktiivinen yhdiste voidaan antaa suun
 35 kautta, peräsuolen kautta tai parenteraalisesti, edullisesti

suun kautta. Siten tämän keksinnön mukaiset terapeutit-
valmisteet voivat olla mitä tahansa tunnettuja farmaseut-
tisia valmisteita, jotka ovat soveltuvia annettaviksi suun
kautta, peräsuolen kautta tai parenteraalisesti. Farmaseut-
5 tisesti hyväksyttävät kantoaineet, jotka sopivat käytettä-
viksi tällaisissa valmisteissa, ovat hyvin tunnettuja far-
masiassa. Keksinnön mukaiset valmisteet voivat sisältää 0,1-
90 paino-% aktiivista yhdistettä. Keksinnön mukaiset valmis-
teet valmistetaan tavallisesti annostusyksiköiksi.

10 Suun kautta annettaviksi tarkoitetut valmisteet ovat
keksinnön mukaisia edullisia valmisteita, ja näitä ovat sel-
laiseen antotapaan käytettävät tunnetut farmaseuttiset muo-
dot, esimerkiksi tabletit, kapselit, siirapit ja vesi- ja
öljysuspensiot. Näiden yhdisteiden valmistuksessa käytetyt
15 täyteaineet ovat farmasiassa tunnettuja. Tablet-
teja voidaan valmistaa sekoittamalla aktiivinen yhdiste inerttiin laimen-
nusaineeseen, kuten kalsiumfosfaattiin, sekoittumista edis-
tävien aineiden, esimerkiksi maissitärkkelyksen, ja liukas-
tusaineiden, esimerkiksi magnesiumstearaatin läsnä ollessa,
20 ja tekemällä seos tableteiksi tunnetuin menetelmin. Tällai-
set tabletit voidaan haluttaessa varustaa suolistossa sula-
valla kalvolla tunnettuja menetelmiä, esimerkiksi selluloo-
sa-asetaatit, käyttäen. Samalla tavalla kapselit,
esimerkiksi kovat tai pehmeät gelatiinikapselit, joissa on
25 aktiivinen yhdiste yhdessä lisätyn täyteaineen kanssa tai
ilman sitä, voidaan valmistaa tavanomaisin keinoin ja halut-
taessa varustaa suolistossa sulavalla kalvolla tunnetulla
tavalla. Keksinnön mukaiset suolistossa sulavalla kalvolla
päälystetyt valmisteet voivat olla edullisia, riippuen ak-
30 tiivisen yhdisteen luonteesta. Tablettien ja kapselien
voi olla tarkoituksenmukaista sisältää 5-500 mg aktiivista
yhdistettä. Muihin suun kautta annettaviin valmisteisiin
kuuluvat esimerkiksi vesisuspensiot, jotka sisältävät aktii-
visen yhdisteen vesipitoisessa väliaineessa myrkyttömän sus-
35 pentoivan aineen, kuten natriumkarboksimeetyliselluloosan
läsnä ollessa, ja öljysuspensiot, joissa on tämän keksinnön

mukainen yhdiste sopivassa kasviöljyssä, esimerkiksi maapähkinäöljyssä.

Keksinnön mukaiset peräsuolen kautta annettaviksi sopivat valmisteet ovat siihen tarkoitettuja tunnettuja farmaseuttisia muotoja, esimerkiksi kaakaovoi- tai polyetyleeniglykolipohjaisia peräpuikkoja.

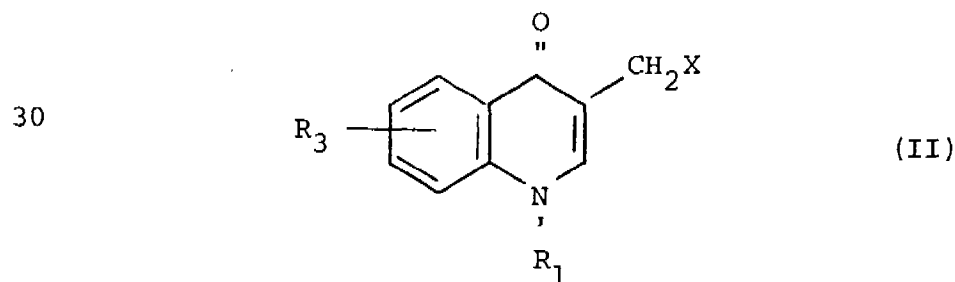
Keksinnön mukaiset, parenteraalisesti annettaviksi tarkoitettut valmisteet ovat siihen tarkoitettuja, tunnettuja farmaseuttisia muotoja, esimerkiksi steriili suspensio vesipitoisessa tai öljymäisessä väliaineessa tai steriilit liuokset sopivassa liuottimessa.

Joissakin valmistemuodoissa voi olla hyödyllistä käyttää tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä hyvin pienikokoisina partikkeleina, esimerkiksi sellaisina, joita saadaan leijujauhatuksella.

Tämän keksinnön mukaisissa valmisteissa aktiivinen yhdiste voidaan haluttaessa liittää muihin yhteen sopiviin, farmakologisesti aktiivisiin aineosiin.

Yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden terapeuttinen aktiivisuus on osoitettu kokeilla, joissa käytettiin tavallisia laboratorioeläimiä. Näissä kokeissa esimerkiksi annettiin yhdisteet suun kautta rottakannalle, jolla oli spontaanisti kohonnut verenpaine, ja pohjukaissuolen sisäisesti rottakannalle, jonka verenpaine oli normaali.

Yleiskaavan I mukaiset yhdisteet, joissa n on 0 tai 2, voidaan valmistaa antamalla yleiskaavan II

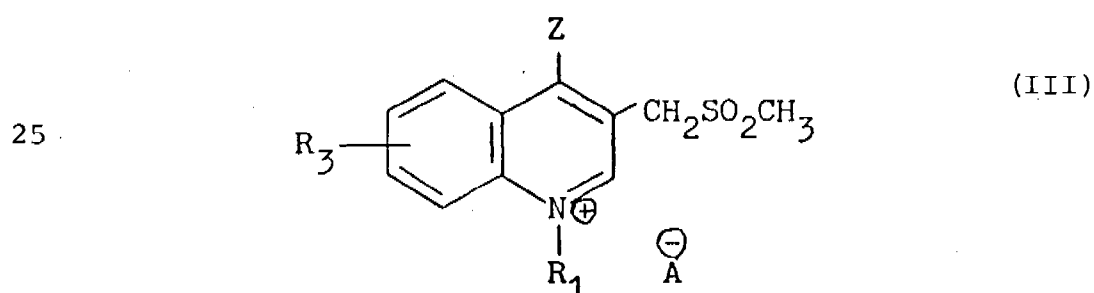


35 mukaisen yhdisteen, jossa R_1 ja R_3 ovat edellä määritellyjä

ryhmiä ja X on sopiva irtoava ryhmä, esimerkiksi kloori, asetoksi tai $N^{\oplus}(alkyyli)_3$, reagoida metyylioliolaattianionin $CH_3S^{\ominus}$ tai metyyliisulfinaattianionin $CH_3SO_2^{\ominus}$ kanssa. Reaktiossa metyylioliolaattianionin kanssa syntyy yhdisteitä, joissa n on 0, ja reaktiossa metyyliisulfinaattianionin kanssa yhdisteitä, joissa n on 2. Kumpikin anioni on tarkoituksenmukaista valmistaa sopivan alkalimetallisuolan, esimerkiksi natriumsuolan, avulla. Reaktio toteutetaan sellaisille reaktioille tavanomaisesti. Yleiskaavan II mukaiset yhdisteet ovat uusia, ja ne voidaan valmistaa samankaltaisille yhdisteille käytetyin menetelmin.

Yleiskaavan I mukaiset yhdisteet, joissa n on 1, voidaan valmistaa hapettamalla vastaavia yhdisteitä, joissa n on 0. Samalla tavalla yleiskaavan I mukaiset yhdisteet, joissa n on 2, voidaan valmistaa hapettamalla vastaavia yhdisteitä, joissa n on 0 tai 1. Nämä hapetusreaktiot toteutetaan sellaisille reaktioille tavanomaisesti, esimerkiksi käyttämällä hapettimena orgaanista perhappoa.

Yleiskaavan I mukaiset yhdisteet, joissa n on 2, voidaan valmistaa myös hydrolysoimalla yleiskaavan III mukaista kinoliniumsuolaa

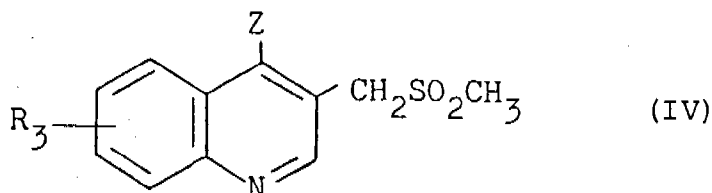


30 jossa R_1 ja R_3 ovat edellä määritellyjä ryhmiä, $A^{\ominus}$ on anioni ja Z on sopiva irtoava ryhmä, esimerkiksi OR, esimerkiksi OCH_3 , SR, halogeeni (Cl, Br), NH_2 , NHR, NR_2 , RSO_2 , RSO, $ArSO_2$, esimerkiksi tolueeni-p-sulfonyyli (R on pienimolekyylinen alkyyli, Ar on aryyli). Hydrolyysi voidaan toteuttaa antamalla yleiskaavan III mukaisen yhdisteen reagoida veden

35

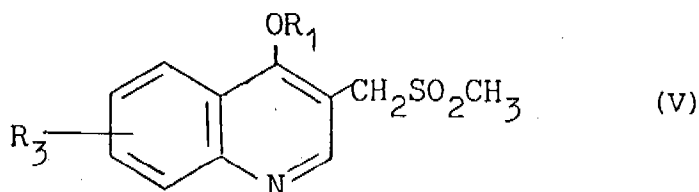
kanssa neutraaleissa, emäksisissä tai happamissa olosuh-
teissa irtoavan ryhmän luonteesta riippuen.

Yleiskaavan III mukaiset yhdisteet ovat uusia ja
ne voidaan valmistaa alkyloimalla yleiskaavan IV mukaista
5 kinoliinia.



Anionin A^θ on siis tarkoituksenmukaista olla peräisin alky-
loivasta aineesta, esimerkiksi halogenidi- tai metyyylisul-
faattianioni.

Yleiskaavan I mukaiset yhdisteet, joissa n on 2, voi-
daan valmistaa myös yleiskaavan V mukaisessa yhdisteessä

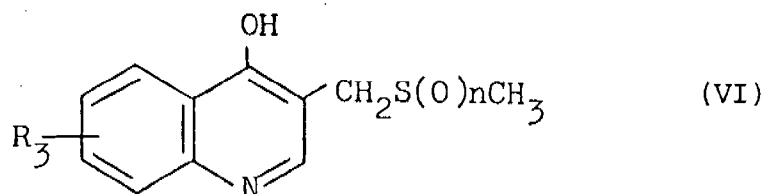


jossa R₁ ja R₃ ovat edellä määriteltäviä ryhmiä, tapahtuvaa
termistä uudelleenjärjestymistä hyväksi käyttäen. Uudelleen-
järjestymisreaktio voidaan toteuttaa kuumentamalla yleis-
kaavan V mukainen yhdiste sulamispistettään korkeampaan
lämpötilaan, mahdollisesti sellaisen inertin orgaanisen
nesteeseen läsnäollessa, joka voi toimia yhdisteen V liuotti-
mena.

Yleiskaavan V mukaiset yhdisteet ovat uusia. Ne voi-
daan valmistaa vastaavasta 4-kloori-3-kloorimetyylikinoliini-
nista, jonka reagoiessa natriummetyylisulfinaatin kanssa
saadaan vastaava 4-kloori-3-metyylisulfonyylimetyylikinoliini,
jonka edelleen reagoiessa natriumalkoksidin NaOR₁ kans-
sa saadaan yhdiste V.

Yleiskaavan I mukaiset yhdisteet, joissa n on 1 tai 2, voidaan valmistaa myös alkyloimalla yleiskaavan VI mukaista yhdistettä

5



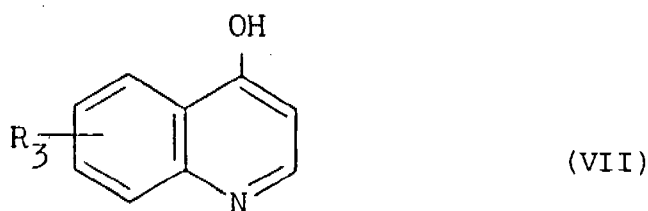
10 jossa n on 1 tai 2 ja R_3 on edellä määritelty ryhmä. Reaktio voidaan toteuttaa antamalla yhdisteen VI reagoida alkyloivan aineen, esimerkiksi dialkyyli sulfaatin tai alkyyljodidin, kanssa sellaisille reaktioille tavanomaisella tavalla.

Yleiskaavan VI mukaiset yhdisteet ovat uusia.

15

Yleiskaavan VI mukaiset yhdisteet, joissa n on 2, voidaan valmistaa antamalla yleiskaavan VII mukaisen yhdisteen,

20



reagoida formaldehydin ja natriummetyylisulfinaatin kanssa tertiäärin amiinin, esimerkiksi trietyyliamiinin, läsnä ollessa.

25

Yleiskaavan VI mukaiset yhdisteet, joissa n on 1, voidaan valmistaa hapettamalla vastaavia yhdisteitä, joissa n on 0. Jälkimmäiset yhdisteet voidaan valmistaa antamalla yleiskaavan VII mukaisen yhdisteen reagoida formaldehydin ja natriummetyylitiolaatin kanssa tertiäärin amiinin, esimerkiksi trietyyliamiinin läsnäollessa.

30

Alan asiantuntijoiden mielestä on merkille pantavaa, että edellä määritellyissä yleiskaavan I mukaisissa yhdisteissä, joissa n on 1, CH_3SO -ryhmän rikkiatomi muodostaa kiraalisen keskuksen. Tällaiset yhdisteet esiintyvät siis kahdessa enantiomeerisessä muodossa. Tämä keksintö sisältää molemmat enantiomeerit, sekä niiden raseemisen seoksen.

35

Kuten yllä on mainittu, yleiskaavan I mukaisten kinolonien terapeuttinen aktiivisuus on osoitettu kokein, joissa (A) annettiin yhdisteet suun kautta rottakannalle, jolla oli spontaanisti kohonnut verenpaine, ja joissa (B) annettiin yhdisteet pohjukaissuolen sisäisesti rottakannalle, jonka verenpaine oli normaali. Nämä kokeet suoritettiin seuraavalla tavalla:

Koe A:

Käytettiin 180-240 g painavia naarasrottia, jotka olivat Aoki-Okamoto-kantaa, jolla on spontaanisti kohonnut verenpaine. Rotat pidettiin neljän eläimen ryhmässä paastolla yön yli ennen tutkittavan yhdisteen antamista. Verenpaine määritettiin seuraavasti. Rotat laitettiin häkkiin, jota pidettiin 38°C:ssa, siten, että niiden häntä työntyi ulos häkin rei'istä. 30 minuutin häkissä olon jälkeen verenpaine mitattiin käyttämällä hyväksi ilmalla täytettävää mansettia hännän tyvessä ja valtimonsykintää, jota seurattiin pneumaattisella pulssianturilla. Oletettua verenpainetta suurempi paine aikaansaatiin mansettiin ja annettiin sen laskea hitaasti. Se paine mansetissa, jolloin valtimon sykkeet jälleen tulivat esiin, otettiin verenpaineeksi. Rotat siirrettiin pois häkistä ja kullekin ryhmälle annettiin suun kautta tietty annos tutkittavaa yhdistettä liuoksena tai suspentoituna veteen, jossa oli 0,25 % karboksimeytyyliselluloosaa. Annosta edeltäneen lukeman lisäksi verenpaine mitattiin 1,5 ja 5,0 tuntia annoksen antamisen jälkeen. Yhdistettä pidettiin aktiivisena, jos se sai verenpaineen laskemaan vähintään 0 % jommalla kummalla aikavälillä.

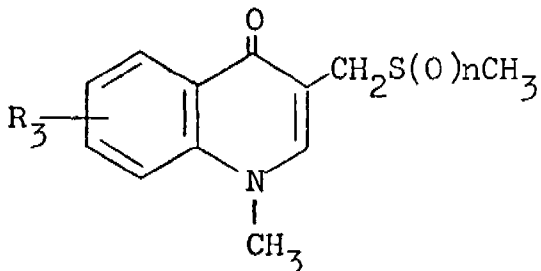
Koe B:

Käytettiin verenpaineeltaan normaaleja, 210-240 g painavia urosrottia (Wistar-kanta). Rotat nukutettiin ja niille asetettiin kanyylit kaulavaltimoon ja pohjukaissuoleen. Verenpaine rekisteröitiin elektronisesti käyttäen valtimokanyyliin liitettyä paineanturia. Tutkittava yhdiste annettiin pohjukaissuolen sisäisesti liuoksena tai suspentoituna veteen, jossa oli 0,25 % karboksimeytyyliselluloosaa. Verenpaine

rekisteröitiin ennen annoksen antamista ja 30 min sen jälkeen. Tulokset saatiin keskiarvona määrityksistä, joissa käytettiin kolmea rottaa annostustasoa kohden. Yhdisteitä, jotka aiheuttivat selvän lääkkeestä riippuvan, vähintään 14 %:n verenpaineen alenemisen annosta seuraavan 30 minuutin ajanjakson aikana, pidettiin aktiivisena.

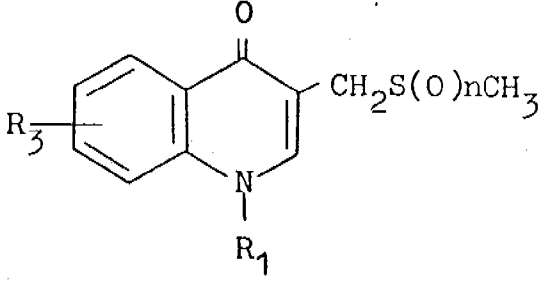
Seuraavassa taulukossa 1 esitetyt yhdisteet olivat aktiivisia kokeessa A annostuksen ollessa korkeintaan 90 mg/kg ja ovat keksinnön mukaisia edullisia yhdisteitä.

Taulukko 1

		
Yhdiste	n	R ₃
1	2	H
2	0	7-Cl
3	1	7-Cl
4	2	7-Cl
5	1	7-CF ₃
6	2	7-CF ₃
7	2	7-F
8	2	6-F
9	2	7-CH ₃
10	1	7-Br

Seuraavassa taulukossa 2 esitetyt yhdisteet eivät olleet aktiivisia kokeessa A annostuksen ollessa 90 mg/kg, mutta olivat aktiivisia kokeessa B annostuksen ollessa 90 mg/kg.

Taulukko 2

5				
10	Yhdiste	R ₁	n	R ₃
15	11	CH ₃	2	8-OCH ₃
	12	CH ₃	1	6-F
	13	CH ₃	2	7-SCH ₃
	14	CH ₃	1	7-C ₂ H ₅
	15	CH ₃	2	7-C ₂ H ₅
	16	CH ₃	1	8-Cl
20	17	CH ₃	0	7-Br
	18	CH ₃	2	7-Br
	19	CH ₃	2	7-t-C ₄ H ₉
	20	C ₂ H ₅	2	H
25	21	CH ₃	0	H
	22	CH ₃	1	H
	23	CH ₃	0	7-CF ₃
	24	CH ₃	0	6-OCH ₃
	25	CH ₃	2	6-OCH ₃
30	26	CH ₃	0	7-OCH ₃
	27	CH ₃	1	7-OCH ₃
	28	CH ₃	2	7-OCH ₃
	29	CH ₃	0	8-OCH ₃
	30	CH ₃	1	8-OCH ₃
35	31	CH ₃	0	7-F
	32	CH ₃	1	7-F
	33	CH ₃	1	8-F
	34	CH ₃	2	8-F

Taulukko 2 (jatkoa)

	Yhdiste	R ₁	n	R ₃
5	35	CH ₃	0	6-CH ₃
	36	CH ₃	1	6-CH ₃
	37	CH ₃	2	6-CH ₃
	38	CH ₃	2	8-CH ₃
	39	CH ₃	0	6-Cl
10	40	CH ₃	1	6-Cl
	41	CH ₃	2	6-Cl
	42	CH ₃	0	8-Cl
	43	CH ₃	2	8-Cl
	44	CH ₃	0	7-t-C ₄ H ₉
15	45	CH ₃	1	7-t-C ₄ H ₉
	46	n-C ₃ H ₇	2	H

Yhdisteet 10-20 olivat erityisen aktiivisia ko-
keessa B ja ovat taulukon 2 edullisia yhdisteitä.

20 Terapeutteisesti käytettäessä uudet kinolonit anne-
taan tavanomaisina valmistemuotoina, esimerkiksi tablettei-
na, kapsелеina, peräpuikkoina ja steriileinä ruiskeina. An-
totapa voi olla enteraalinen tai parenteraalinen; enteraa-
linen antotapa, erityisesti suun kautta antaminen, on edul-
25 linen. Sopiva annostus nisäkkäiden, ihminen mukaan lukien,
kohonneen verenpaineen hoidossa on yleensä välillä 0,1-100
mg/kg/päivä, tavallisemmin 0,5-75 mg/kg/päivä ja erityises-
ti 1-50 mg/kg/päivä yhtenä tai useampana annoksena annettuna.
Yksikköannosmuotojen on edullista sisältää 1-500 mg, erityi-
30 sesti 5-500 mg aktiivista yhdistettä.

Keksintöä havainnollistetaan seuraavin esimerkein,
jotka eivät rajoita keksinnön sisältöä, ja joissa osuudet
ja prosenttiluvut ovat paino-osia ja -prosentteja, ja liuo-
tinseosten koostumukset on annettu tilavuussuhteina. Uudet
35 yhdisteet tunnistettiin yhtä tai useampaa seuraavana mainit-

tua spektroskooppista menetelmää käyttäen: NMR (H^1 tai C^{13}), IR ja massaspektroskopia. Lisäksi esimerkeissä mainittujen tuotteiden alkuaineanalyysien tulokset olivat tyydyttäviä. Sulamispisteet annetaan Celsius-asteina.

5 Esimerkki 1

a) Liuos, jossa oli tionyylikloridia (9,48 g) dikloorimetaanissa (800 ml), lisättiin 4 tunnin aikana refluksoituvaan suspensioon, jossa oli hienoksi jauhettua 3-hydroksimetyyli-1-metyyli-4-kinolonia (15,01 g) dikloorimetaanissa
 10 (200 ml). Seosta refluksoitiin vielä 1,5 tuntia, jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja suodatettiin, jolloin saatiin uusi yhdiste 3-kloorimetyyli-1-metyyli-4-kinolonihiydrokloridi, sp. $178-181^{\circ}$. Tämä yhdiste (12,71 g) lisättiin sekoittaen 5 minuutin aikana liuokseen, jossa oli natriummetyylitiolaattia metanolissa (0,109 moolia $NaSCH_3$:a 116 ml:ssa metanolia),
 15 ja jonka lämpötila oli 0° . Saadun seoksen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan ja seistä yli yön. Seos jäähdytettiin 0° :een, ja siihen lisättiin vettä liuoksen muodostamiseksi. Liuos neutraloitiin pH 7:ään laimealla suolahapolla ja suodatettiin. Metanoli tislattiin suodoksesta ja jäännöstä uutettiin dikloorimetaanilla (3 x 50 ml). Yhdistetyt uutteen kuivatettiin vedetöntä magnesiumsulfaattia käyttäen ja haihdutettiin, jolloin saatiin kiinteä tuote. Tuote puhdistettiin korkeapainestekromatografiaa käyttäen, adsorbenttina sili-
 25 kageeli, eluenttina isopropanoli-dikloorimetaani-seos (15:85) virtauksen ollessa 300 ml minuutissa. Samaa liuotinta käytettiin laitettaessa tuote silikageelin päälle. Tällä menetelmällä saatiin uusi 1-metyyli-3-metyylitiometyyli-4-kinoloni, sp. $118-120^{\circ}$.

30 b) Yllä mainitun 1-metyyli-3-metyylitiometyyli-4-kinolonin (4,8 g) dikloorimetaaniliuokseen (220 ml), jonka lämpötila oli -20° , lisättiin 1 tunnin aikana liuos, jossa oli 3-klooriperbentsoehappoa (85 %, 4,8 g) dikloorimetaanissa (220 ml). Liuoksen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan ja
 35 sitä uutettiin kyllästetyllä natriumbikarbonaatin vesiliuok-

sella, kunnes siinä ei enää ollut perhappoa. Orgaaninen faasi kuivattiin vedetöntä magnesiumsulfaattia käyttäen ja haihdutettiin, jolloin saatiin kiinteä tuote. Tuote kiteytettiin asetonista, jolloin saatiin uusi 1-metyyli-3-metyylisulfonyylimetyyli-4-kinoloni, sp. 93-95°.

Esimerkki 2

Liuokseen, jossa oli 1-metyyli-3-metyylitiometyyli-4-kinolonia (1,3 g) dikloorimetaanissa (60 ml), ja jonka lämpötila oli -20°, lisättiin sekoittaen 20 minuutin aikana liuos, jossa oli 3-klooriperbentsoehappoa (85 %, 2,75 g) dikloorimetaanissa (85 ml). Liuoksen annettiin lämmitä huoneen lämpötilaan ja sekoituksen jatkua vielä sen jälkeenkin 1 tunnin ajan. Liuos uutettiin kyllästetyllä natriumbikarbonaatin vesiliuoksella vapaaksi perhaposta. Orgaaninen faasi kuivattiin vedetöntä magnesiumsulfaattia käyttäen ja haihdutettiin, jolloin saatiin kiinteä tuote. Tämä kiteytettiin asetonista ja saatiin uusi 1-metyyli-3-metyylisulfonyylimetyyli-4-kinoloni, sp. 203-205°.

Esimerkki 3

a) 3-kloorimetyyli-1-metyyli-7-trifluorimetyyli-4-kinolonihiydrokloridi (4,7 g) lisättiin sekoittaen 5 minuutin aikana liuokseen, jossa oli natriummetyylitiolaattia metanolissa (0,039 moolia NaSMe:a 16 ml:ssa metanolia), ja jonka lämpötila oli 0°. Saadun seoksen lämmitettyä huoneen lämpötilaan se kaadettiin veteen (100 ml). Muodostunut saostuma erotettiin, kuivattiin ja kiteytettiin dikloorimetaanipetrolieetteri (kp. 60-80°) -seoksesta, jolloin saatiin uusi 1-metyyli-3-metyylitiometyyli-7-trifluorimetyyli-4-kinoloni, sp. 182-184°.

b) Yllä esitetyn valmistusmenetelmän lähtöaine valmistettiin seuraavasti:

Seosta, jossa oli 4-hydroksi-7-trifluorimetyylikinoliinia (30,0 g), 40 %:sta formaldehydin vesiliuosta (36 ml) ja 1M NaOH:n vesiliuosta (250 ml), sekoitettiin 40-50°:ssa 8 tunnin ajan. Kiinteä tuote erotettiin ja kuivattiin, jol-

loin saatiin uusi 4-hydroksi-3-hydroksimetyyli-7-trifluorimetyylikinoliini, sp. 302-304^o.

Dimetyylisulfaatti (24,4 g) lisättiin huoneen lämpötilassa sekoittaen, 5 minuutin aikana liuokseen, jossa oli
 5 4-hydroksi-3-hydroksimetyyli-7-trifluorimetyylikinoliinia (23,6 g) ja KOH:a (16,3 g) veden (50 ml) ja tetrahydrofurain (50 ml) seoksessa. Kun sekoitusta oli jatkettu tässä lämpötilassa vielä 3 tuntia, kiinteä tuote erotettiin. Suodosta uutettiin dikloorimetaanilla (3 x 200 ml). Yhdistetyt
 10 uutteen kuivattiin vedetöntä magnesiumsulfaattia käyttäen ja haihdutettiin, jolloin saatiin toinen erä kiinteätä ainetta. Kiinteät aineet yhdistettiin ja puhdistettiin korkeapainenestekromatografiaa käyttäen, adsorbenttina silikageeli, eluenttina isopropanoli-dikloorimetaani-seos (10:90),
 15 virtauksen ollessa 200 ml minuutissa. Samaa liuotinta käytettiin laitettaessa tuote silikageelin päälle. Tällä menetelmällä saatiin uusi 3-hydroksimetyyli-1-metyyli-7-trifluorimetyyli-4-kinoloni, sp. 172-175^o.

Liuos, jossa oli tionyylikloridia (2,32 g) dikloorimetaanissa (100 ml) lisättiin 1,5 tunnin aikana refluksoituvaan suspensioon, jossa oli hienoksi jauhettua 3-hydroksimetyyli-1-metyyli-7-trifluorimetyyli-4-kinolonia (5,0 g) dikloorimetaanissa (200 ml). Liuosta refluksoitui vielä 0,5 tuntia, sitten se haihdutettiin kuiviin alipaineessa, jolloin
 25 saatiin uusi 3-kloorimetyyli-1-metyyli-7-trifluorimetyyli-4-kinolonihiydrokloridi, sp. 182-189^o.

Esimerkki 4

Liuokseen, jossa oli 1-metyyli-3-metyylitiometyyli-7-trifluorimetyyli-4-kinolonia (6,5 g) dikloorimetaanissa (150 ml), ja jonka lämpötila oli -10^o, lisättiin 30 minuutin
 30 aikana sekoittaen liuos, jossa oli 3-klooriperbentsoehappoa (85 %, 4,2 g) dikloorimetaanissa (90 ml). Liuosta uutettiin kyllästetyllä natriumbikarbonaatin vesiliuoksella, kunnes siinä ei enää ollut perhappoa. Orgaaninen faasi kuivattiin
 35 vedetöntä magnesiumsulfaattia käyttäen ja haihdutettiin, jol-

loin saatiin kiinteä tuote. Se kiteytettiin etyyliasetaatti-dikloorimetaani-seoksesta, jolloin saatiin uusi 1-metyyli-3-metyylisulfinyyylimetyyli-7-trifluorimetyyli-4-kinoloni, sp. 208-210°.

Esimerkki 5

5 Liuokseen, jossa oli 1-metyyli-3-metyylitiometyyli-7-trifluorimetyyli-4-kinolonia (7,8 g) dikloorimetaanissa (150 ml), lisättiin sekoittaen huoneen lämpötilassa, 3 minuutin aikana liuos, jossa oli 3-klooriperbentsoehappoa (85 %, 11,3 g) dikloorimetaanissa (100 ml). Kun sekoitusta oli jatkettu tässä lämpötilassa vielä 1 tunti, liuos uutettiin kyl-
10 lästetyllä natriumbikarbonaatin vesiliuoksella vapaaksi perhaposta. Orgaaninen faasi kuivattiin vedetöntä magnesiumsulfaattia käyttäen ja haihdutettiin, jolloin saatiin kiinteä tuote. Se kiteytettiin teknillisen alkoholin ja dikloori-
15 metaanin seoksesta, jolloin saatiin uusi 1-metyyli-3-metyyli-sulfonyylimetyyli-7-trifluorimetyyli-4-kinoloni, sp. 240-242°.

Esimerkki 6

20 Esimerkissä 3 kuvatulla tavalla käsiteltiin 7-kloori-4-hydroksi-3-hydroksimetyyli-4-kinoliinia dimetyylisulfaatilla, ja saatiin uusi 7-kloori-1-metyyli-3-hydroksimetyyli-4-kinoloni, sp. 204-206° (teknillisestä alkoholista). Tämän tuotteen reagoidessa tionyylikloridin kanssa saatiin 7-kloori-3-kloorimetyyli-1-metyyli-4-kinolonihydrokloridi, sp.
25 205-207°, josta reaktiossa natriummetyylitiolaatin kanssa saatiin uusi 7-kloori-1-metyyli-3-metyylitiometyyli-4-kinoloni, sp. 163-164° (teknillisestä alkoholista).

Esimerkki 7

30 Esimerkissä 4 kuvatulla tavalla hapetettiin 7-kloori-1-metyyli-3-metyylitiometyyli-4-kinolonia 3-klooriperbentsoehapolla, ja saatiin uusi 7-kloori-1-metyyli-3-metyylisulfinyyylimetyyli-4-kinoloni, sp. 180-181° (dikloorimetaani-petrolieetteri (kp. 60-80°)-seoksesta).

Esimerkki 8

Esimerkissä 5 kuvatulla tavalla hapetettiin 7-kloori-1-metyyli-3-metyyllitiotimetyyli-4-kinolonia 3-klooriperbentsoehapolla, ja saatiin uusi 7-kloori-1-metyyli-3-metyyllisulfonyylimetyyli-4-kinoloni, sp. 215-216° (etanolista).

Esimerkki 9

a) Esimerkissä 5 kuvatulla tavalla hapetettiin 6-fluori-1-metyyli-3-metyyllitiotimetyyli-4-kinolonia 3-klooriperbentsoehapolla, ja saatiin uusi 6-fluori-1-metyyli-3-metyyllisulfonyylimetyyli-4-kinoloni, sp. 200-205° (teknillisestä alkoholista).

b) Yllä esitetyn valmistusmenetelmän lähtöaine valmistettiin esimerkissä 3 kuvatulla tavalla.

6-fluori-4-hydroksikinoliinin annettiin reagoida 40 %: sen formaldehydin vesiliuoksen kanssa NaOH:n vesiliuoksessa, jolloin saatiin uusi 6-fluori-4-hydroksi-3-hydroksimetyyllikinoliini, sp. 310-315°. Tuote metyloitiin dimetyylisulfaatilla, jolloin saatiin uusi 6-fluori-1-metyyli-3-hydroksimetyyli-4-kinoloni, sp. 209-212°. Tämän tuotteen reagoidessa tionyylikloridin kanssa ja sen jälkeen natriummetyyllitiotiatin kanssa saatiin uusi 6-fluori-1-metyyli-3-metyyllitiotimetyyli-4-kinoloni, sp. 114-116° (teknillisestä alkoholista).

c) Tämä sulfidi hapetettiin esimerkissä 4 kuvatulla tavalla, ekvimolaarisella määrällä 3-klooriperbentsoehappoa dikloorimetaanissa, lämpötilan ollessa -20° - -30°, vastavaksi uudeksi sulfoksidiksi, 6-fluori-1-metyyli-3-metyyllisulfonyylimetyyli-4-kinoloniksi, sp. 154-156° (teknillisestä alkoholista).

Esimerkki 10

a) Seosta, jossa oli 7-fluori-4-hydroksikinoliinia (91,5 g, sisältäen hiukan 5-fluori-isomeeria), NaOH:n vesiliuosta (1,0 N, 666 ml) ja formaldehydin vesiliuosta (37 %, 91,5 ml), sekoitettiin 35-37°:ssa 5,5 tuntia. Lisättiin formaldehydin vesiliuosta vielä toinen erä (37 %, 91,5 ml) ja jatkettiin sekoitusta 64 tuntia. Kiinteä tuote erotettiin suodattamalla, lisättiin veteen (600 ml) ja tehtiin seos hap-

pamaksi (pH 4,0) väkevää suolahappoa lisäämällä. Kiinteä saostuma erotettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin, jolloin saatiin uusi 7-fluori-4-hydroksi-3-hydroksimetyylikinoliini, sp. 295-300° (sisältäen hiukan 5-fluori-isomeeria).

- 5 Lisää tuotetta, jonka sulamispiste oli 295-300°, saatiin reaktioseoksen emäksisestä suodoksesta tekemällä se happamaksi (pH 4,0) väkevää suolahappoa lisäämällä, ja se yhdistettiin ensimmäisen tuotteen kanssa.

- b) Tämä yhdistetty tuote sekoitettiin veden (1300 ml),
 10 KOH:n (17,3 g) ja dimetyylisulfaatin (35 ml) kanssa. Seosta sekoitettiin 25°:n lämpötilassa 17 tuntia, ja sen jälkeen se tehtiin emäksiseksi 5N-sella KOH:n vesiliuoksella. Saostuma erotettiin, pestiin vedellä, kuivattiin ja kiteytettiin teknillisestä alkoholista, jolloin saatiin uusi yhdiste,
 15 7-fluori-3-hydroksimetyyli-1-metyyli-4-kinoloni, sp. 219-222°.

c) Annettaessa tämän yhdisteen reagoida tionyylikloridin kanssa esimerkissä 3 kuvatulla tavalla saatiin 3-kloorimetyyli-7-fluori-1-metyyli-4-kinoloni, sp. 169-171°.

- d) Tämä yhdiste (20,7 g) lisättiin sekoittaen 10 minuutin aikana liuokseen, jossa oli natriummetyylitiolaattia metanolissa /metyylitiolista (10 ml) ja natriummetoksidin metanoliliuoksesta (0,64 M, 280 ml)/, ja jonka lämpötila oli 10°. Kun seosta oli sekoitettu 20°:n lämpötilassa 1 tunti, se kaadettiin veteen (700 ml). Saostuma erotettiin ja kiteytettiin teknillisestä alkoholista, jolloin saatiin uusi
 20 yhdiste, 7-fluori-1-metyyli-3-metyylitiometyyli-4-kinoloni, sp. 167-169°.

- e) Tämä sulfidi hapetettiin esimerkissä 1 kuvatulla tavalla, ekvimolaarisella määrällä 3-klooriperbentsoehappoa
 30 vastaavaksi uudeksi sulfoksidiksi, 7-fluori-1-metyyli-3-metyylisulfinyylimetyyli-4-kinoloniksi, sp. 179-180° (teknillisestä alkoholista).

- f) Kohdan (d) mukainen sulfidi hapetettiin esimerkissä 2 kuvatulla tavalla, ekvimolaariseen määrään nähden kaksinkertaisella määrällä 3-klooriperbentsoehappoa vastaavaksi
 35 uudeksi sulfoniksi, 7-fluori-1-metyyli-3-metyylisulfonyyli-

metyyli-4-kinoloniksi, sp. 212-215^o (teknillisestä alkoholista).

Esimerkki 11

a) 7-metyyli-4-hydroksikinoliinin (2,63 g) vesiliuokseen (55 ml) lisättiin formaldehydin vesiliuosta (37 %, 3,5 ml), natriummetyylisulfinaattia (6,39 g) ja trietyyliamiinia (4 ml). Seosta kuumennettiin vesihöyryhauteella, samalla sekoittaen, 60 tuntia, sitten se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja suodatettiin. Sakka pestiin vedellä ja kuivattiin, jolloin saatiin uusi yhdiste, 4-hydroksi-7-metyyli-3-metyylisulfonyylimetyylikinoliini, sp. 285-290^o.

b) Tämä tuote (3,0 g) liuotettiin KOH:n vesiliuokseen (1,91 g KOH:a 22 ml:ssa). Lisättiin dimetyylisulfaattia (1,7 ml), ja sekoitettiin seosta sitten 16 tuntia huoneen lämpötilassa. Saostunut kiinteä aine erotettiin suodattamalla, pestiin vedellä, kuivattiin ja kiteytettiin teknillisestä alkoholista. Tuote pestiin dietyylieetterillä, ja saatiin uusi yhdiste, 1,7-dimetyyli-3-metyylisulfonyylimetyyli-4-kinoloni, sp. 193-195^o.

Esimerkki 12

Tehtiin seuraavat reaktiot esimerkissä 10 kuvatulla tavalla.

a) Annettiin 4-hydroksi-6-metoksikinoliinin reagoida formaldehydin kanssa NaOH:n vesiliuoksessa (aluksi lämpötila oli 40-50^o, sitten se pidettiin 60^o:ssa 18 tuntia), jolloin saatiin uusi yhdiste, 4-hydroksi-3-hydroksimetyyli-6-metoksikinoliini, sp. 327-334^o.

b) Tämä yhdiste (1,64 g) sekoitettiin 2-butanonin (80 ml), vedettömän kaliumkarbonaatin (2,2 g) ja dimetyylisulfaatin (1,01 g) kanssa, ja seosta refluksoitiin 3 tuntia. Kuuma seos suodatettiin. Suodos jäähdytettiin, jolloin saatiin uusi yhdiste, 3-hydroksimetyyli-6-metoksi-1-metyyli-4-kinoloni, sp. 194-197^o.

c) Kun tämän yhdisteen annettiin reagoida tionyylikloridin kanssa dikloorimetaanissa, saatiin uusi yhdiste, 3-kloori-

rimetyyli-6-metoksi-1-metyyli-4-kinolonihydrokloridi, sp. 204-206° (hajoaa).

d) Tätä yhdistettä lisättiin hienoksi jauhattuna (10,0 g), vähitellen, samalla sekoittaen ja lämpötilan ollessa 0-5° natriummetyylitiolaatin metanoliliuokseen (0,12 moolia NaSCH₃:a 60 ml:ssa metanolia). Sitten seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1 tunti, minkä jälkeen se kaadettiin jää-vesi-seokseen. Saostuma erotettiin suodattamalla, ja suodosta uutettiin neljä kertaa dikloorimetaanilla. Uutteet yhdistettiin, kuivattiin ja haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin isopropanolista, jolloin saatiin uusi yhdiste, 6-metoksi-1-metyyli-3-metyylitiometyyli-4-kinoloni, sp. 122-123°.

e) Tämä sulfidi hapetettiin ekvimolaariseen määrään nähden kaksinkertaisella määrällä 3-klooriperbentsoehappoa dikloorimetaanissa uudeksi yhdisteeksi, 6-metoksi-1-metyyli-3-metyylisulfonyylimetyyli-4-kinoloniksi, sp. 264-267° (2-etoksietanolista).

Esimerkki 13

Tehtiin seuraavat reaktiot esimerkissä 12 kuvatulla tavalla.

a) Annettiin 4-hydroksi-7-metoksikinoliinin reagoida formaldehydin kanssa NaOH:n vesiliuoksessa (aluksi lämpötila oli 40-50°, sitten se pidettiin 60°:ssa 18 tuntia), jolloin saatiin uusi yhdiste, 4-hydroksi-3-hydroksimetyyli-7-metoksikinoliini, sp. 291-297°.

b) Tämä yhdiste metyloitiin dimetyylisulfaatilla KOH:n vesiliuoksessa, lämpötilan ollessa 5-10°, jolloin saatiin uusi yhdiste 3-hydroksimetyyli-7-metoksi-1-metyyli-4-kinoloni, sp. 164-166° (teknillisestä alkoholista).

c) Annettaessa tämän yhdisteen reagoida tionyylikloridin kanssa dikloorimetaanissa saatiin uusi yhdiste, 3-kloorimetyyli-7-metoksi-1-metyyli-4-kinolonihydrokloridi, sp. 198-200° (hajoaa).

d) Tämän yhdisteen annettiin hienoksi jauhattuna, lämpötilan ollessa 0-5°, reagoida natriummetyylitiolaatin meta-

noliliuoksen kanssa. Reaktioseos kaadettiin huoneen lämpöisenä jäävesi-seokseen. Saostuma erotettiin suodattamalla, ja suodosta uutettiin neljä kertaa dikloorimetaanilla. Uutteet yhdistettiin, kuivattiin ja haihdutettiin. Jään-

5 nös puhdistettiin korkeapainenestekromatografiaa käyttäen, adsorbenttina silikageeli, eluenttina dikloorimetaani-iso-propanoli-seos (95:5), virtauksen ollessa 250 ml minuutissa. Tällä menetelmällä saatiin uusi yhdiste, 7-metoksi-1-metyyli-3-metyylitiometyyli-4-kinoloni, sp. 135-136°.

- 10 e) Tätä sulfidia hapetettaessa ekvimolaarisella määrällä 3-klooriperbentsoehappoa dikloorimetaanissa saatiin epäpuhtaana vastaava sulfoksidi. Tuote puhdistettiin korkeapainenestekromatografiaa käyttäen, adsorbenttina silikageeli, eluenttina dikloorimetaanin ja teknillisen alkoholin
- 15 seos (90:10), virtauksen ollessa 200 ml minuutissa, jolloin saatiin uusi sulfoksidi, 7-metoksi-1-metyyli-3-metyylisulfonyylimetyyli-4-kinoloni, sp. 171-174°.

- f) Kohdan (d) mukainen sulfidi hapetettiin ekvimolaariseen määrään nähden kaksinkertaisella määrällä 3-klooriperbentsoehappoa dikloorimetaanissa uudeksi sulfoniksi, 7-metoksi-1-metyyli-3-metyylisulfonyylimetyyli-4-kinoloniksi, sp. 248-249° (2-etoksietanolista).

Esimerkki 14

- Tehtiin seuraavat reaktiot esimerkissä 10 kuvatulla
- 25 tavalla.

- a) Annettaessa 4-hydroksi-8-metoksikinoliinin reagoida formaldehydin kanssa NaOH:n vesiliuoksessa saatiin uusi yhdiste, 4-hydroksi-3-hydroksimetyyli-8-metoksikinoliini, sp. > 350°.
- 30 b) Tämä yhdiste metyloitiin 10°:n lämpötilassa dimetyylisulfaatilla KOH:n vesiliuoksessa, jolloin saatiin uusi yhdiste, 3-hydroksimetyyli-1-metyyli-8-metoksi-4-kinoliini, sp. 162-167°.
- c) Annettaessa tämän yhdisteen reagoida tionyylikloridin kanssa dikloorimetaanissa saatiin uusi yhdiste, 3-kloorimetyyli-8-metoksi-1-metyyli-4-kinolonihiydrokloridi, sp. 184-186° (hajooa).
- 35

d) Annettaessa tämän yhdisteen reagoida natrium-metyylitiolaatin metanoliliuoksen kanssa, lämpötilan ollessa 0-5^o, saatiin uusi yhdiste, 8-metoksi-1-metyyli-3-metyylitiometyyli-4-kinoloni, sp. 143-145^o.

5 e) Tämä sulfidi hapetettiin ekvimolaarisella määrällä 3-klooriperbentsoehappoa dikloorimetaanissa vastaavaksi uudeksi suolfoksidiksi, 8-metoksi-1-metyyli-3-metyylisulfinyylimetyyli-4-kinoloniksi, sp. 162-164^o (kiteytetty ensin etyyliasetaatista, sitten etyyliasetaatin ja dikloori-
10 metaanin seoksesta, jossa suhde 10:4).

f) Kohdan (d) mukainen sulfidi hapetettiin ekvimolaariseen määrään nähden kaksinkertaisella määrällä 3-klooriperbentsoehappoa dikloorimetaanissa vastaavaksi uudeksi sulfoniksi, 8-metoksi-1-metyyli-3-metyylisulfonyylimetyyli-
15 4-kinoloniksi, sp. 193-195^o (tekniillisestä alkoholista).

Esimerkki 15

Tehtiin seuraavat reaktiot esimerkissä 10 kuvatulla tavalla.

a) Annettiin 8-fluori-4-hydroksikinoliinin reagoida
20 formaldehydin kanssa NaOH:n vesiliuoksessa, jolloin saatiin uusi yhdiste, 8-fluori-5-hydroksi-3-hydroksimetyylikinoliini, sp. 176-178^o (dikloorimetaanista).

b) Tämä yhdiste metyloitiin dimetyylisulfaattilla KOH:n vesiliuoksessa, lämpötilan ollessa 20^o, jolloin saatiin uusi
25 yhdiste, 8-fluori-3-hydroksimetyyli-1-metyyli-4-kinoloni, sp. 206-210^o.

c) Annettaessa tämän yhdisteen reagoida tionyylikloridin kanssa dikloorimetaanissa saatiin uusi yhdiste, 3-kloorimetyyli-8-fluori-1-metyyli-4-kinoloni, 0,1 HCl, sp. 230-233^o.

30 d) Annettaessa tämän yhdisteen reagoida O^o:ssa natrium-metyylitiolaatin kanssa metanolissa saatiin uusi yhdiste, 8-fluori-1-metyyli-3-metyylitiometyyli-4-kinoloni, sp. 165-167^o (tekniillisestä alkoholista).

e) Tämä sulfidi hapetettiin ekvimolaarisella määrällä
35 3-klooriperbentsoehappoa dikloorimetaanissa vastaavaksi uudeksi sulfoksidiksi, 8-fluori-1-metyyli-3-metyylisulfi-

nyylimetyyli-4-kinoloniksi, sp. 170-172^o (teknillisestä alkoholista).

f) Kohdan (d) mukainen sulfidi hapetettiin ekvimolaariseen määrään nähden kaksinkertaisella määrällä 3-klooriperbentsoehappoa dikloorimetaanissa vastaavaksi uudeksi sulfoniksi, 8-fluori-1-metyyli-3-metyylisulfonyylimetyyli-4-kinoloniksi, sp. 236-238^o.

Esimerkki 16

a) Seosta, jossa oli 4-hydroksi-7-metyylitiokinoliinia (4,2 g), natriummetyylisulfinaattia (8,2 g), formaldehydin vesiliuosta (37 %, 9,0 ml), trietyyliamiinia (2,85 ml), teknillistä alkoholia (130 ml) ja vettä (50 ml), refluksoitiin samalla sekoittaen 96 tuntia. Seos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja suodatettiin. Saostuma pestiin kuumalla teknillisellä alkoholilla, jolloin saatiin uusi yhdiste, 4-hydroksi-3-metyylisulfonyylimetyyli-7-metyylitiokinoliini, sp. 290-292^o.

b) Tämä yhdiste metyloitiin dimetyylisulfaatilla tetrahydrofuraanin vesiliuoksessa (50 % v/v), lämpötilan ollessa 20^o, jolloin saatiin uusi yhdiste, 1-metyyli-3-metyylisulfonyylimetyyli-7-metyylitio-4-kinoloni, sp. 243-245^o (teknillisestä alkoholista).

Esimerkki 17

Tehtiin seuraavat reaktiot esimerkissä 10 kuvatulla tavalla.

a) 4-hydroksi-6-metyylikinoliinin annettiin reagoida formaldehydin kanssa NaOH:n vesiliuoksessa 60 tuntia, lämpötilan ollessa 40-45^o, jolloin saatiin uusi yhdiste, 4-hydroksi-3-hydroksimetyyli-6-metyylikinoliini, sp. 188-189^o (hajoaa).

b) Tämä yhdiste metyloitiin huoneen lämpötilassa dimetyylisulfaatilla KOH:n vesiliuoksessa, jolloin saatiin uusi yhdiste, 3-hydroksimetyyli-1,6-dimetyyli-4-kinoloni, sp. 171-173^o (teknillisen alkoholin ja etyyliasetaatin seoksesta).

c) Annettaessa tämän yhdisteen reagoida tionyyli-kloridin kanssa dikloorimetaanissa saatiin uusi yhdiste, 3-kloorimetyyli-1,6-dimetyyli-4-kinolonihydrokloridi, sp. 215-224^o.

5 d) Tämän yhdisteen annettiin reagoida natriummetyyli-tiolaatin kanssa metanolissa lämpötilan ollessa 0-5^o. Reaktioseos kaadettiin veteen, kiinteätä ainetta kuumennettiin kiehuvaan teknillisessä alkoholissa, jäähdytettiin ja suodatettiin. Suodos väkevöitiin, jolloin saatiin uusi 1,6-
10 dimetyyli-3-metyylitiometyyli-4-kinoloni, sp. 142-143^o.

e) Hapettamalla tämä sulfidi ekvimolaarisella määrällä 3-klooriperbentsoehappoa saatiin vastaava uusi sulfoksidi, 1,6-dimetyyli-3-metyylisulfinyylimetyyli-4-kinoloni, sp. 177-179^o (etyyliasetaatista).

15 f) Hapetettaessa kohdan (d) mukaista sulfidia ekvimolaariseen määrään nähden kaksinkertaisella määrällä 3-klooriperbentsoehappoa saatiin vastaava uusi sulfoni, 1,6-dimetyyli-3-metyylisulfonyylimetyyli-4-kinoloni, sp. 252-255^o (teknillisestä alkoholista).

20 Esimerkki 18

a) Suspensioon, jossa oli 4-hydroksi-8-metyylikinoliinia (10,0 g) trietyyliamiinin (8,8 ml) ja teknillisen alkoholin (15 ml) seoksessa, lisättiin samalla sekoittaen, lämpötilan ollessa 0-5^o, metyylitiolia (10,4 ml) ja sen jälkeen formaldehydin vesiliuosta (40 %, 14,2 ml). Seosta ref-
25 luksoitiin sekoituksen jatkuessa 30 tuntia. Formaldehydin vesiliuosta (40 %, 14,2 ml) lisättiin hitaasti, lämpötilan pysyessä alle 10^o:n, samalla sekoittaen liuokseen, jossa oli trietyyliamiinia (8,8 ml) ja metyylitiolia (10,4 ml) etano-
30 lissa (15 ml). Näin saatu liuos lisättiin em. reaktioseokseen, ja seosta refluksoitiin sekoituksen jatkuessa 20 tuntia. Seoksen annettiin jäähtyä yön yli. Muodostunut kiteinen aine erotettiin suodattamalla, jolloin saatiin uusi yhdiste, 4-hydroksi-8-metyyli-3-metyylitiometyylikinoliini, sp. 226-
35 228^o.

b) Tämän yhdisteen (2,0 g) dikloorimetaaniliuokseen

(80 ml) lisättiin pisaroittain, samalla sekoittaen liuos, jossa oli 85 %:sta 3-klooriperbentsoehappoa (4,0 g) di-kloorimetaanissa (100 ml). Kiinteä saostuma erotettiin suodattamalla, pestiin dietyylieetterillä ja kuivattiin, jolloin saatiin uusi yhdiste, 4-hydroksi-8-metyyli-3-metyylisulfonyylimetyylikinoliini, sp. 274-276° (hajooa).

c) Tämän sulfonin (1,92 g) ja kaliumkarbonaatin (2,11 g) 2-butanonisuspensioon (100 ml) lisättiin dimetyylisulfaattia (1,08 ml). Seosta refluksoitiin 16 tuntia, minkä jälkeen se suodatettiin yhä kuumana. Annettaessa suodoksen jäähtyä saatiin uusi kiteinen tuote, 1,8-dimetyyli-3-metyylisulfonyylimetyyli-4-kinoloni, sp. 244-246°.

Esimerkki 19

a) Uusi välituote, 7-etyyli-4-hydroksikinoliini, valmistettiin seuraavalla tavalla.

3-etyylianiiliinin (121 g) ja dietylietoksimetyleenimalonaatin (230 g) seosta kuumennettiin vesihöyryhauteella, samalla sekoittaen 1 tunti, jolloin etanolin kehittyminen oli loppunut. Seos jäähdytettiin -60°:een, ja kiinteä massa trituroitiin petrolieetterillä (kp. 40-60°). Nesteet erotettiin kiinteästä tuotteesta dekantoimalla, ja lämmitettäessä ne huoneen lämpötilaan saatiin öljynä uusi dietyyli(3-etyylianiiliini)metyleenimalonaatti.

Tämän öljyn (50 g) difenyylieetteriliuos (90 ml) lisättiin 60-80°:sena 30 minuutin aikana refluksoituvaan difenyylieetteriin (420 ml). Seosta refluksoitiin vielä 30 minuuttia, minkä jälkeen sen annettiin jäähtyä huoneen lämpötilaan. Seos laimennettiin yhtä suurella tilavuudella petrolieetteriä (kp. 60-80°), ja kullanruskea kiinteä aine erotettiin, pestiin vielä petrolieetterillä ja kuivattiin, jolloin saatiin uusi etyyli(7-etyyli-4-hydroksikinoliini)-3-karboksylaatti, sp. 257-260°.

Etyyli(7-etyyli-4-hydroksikinoliini)-3-karboksylaatin ja 5M:isen NaOH:n vesiliuoksen seos kuumennettiin refluksoituvaksi samalla sekoittaen. Sen jälkeen kun kaikki kiin-

teä aine oli liuennut, liuosta pidettiin kiehumispisteeseen vielä 30 minuuttia, jäähdytettiin ja tehtiin happamaksi (pH 4,0) jäätikkää (30 ml) lisäämällä. Kiinteä aine erotettiin, pestiin vedellä, kunnes pesuvesi oli neutraalia, ja kuivattiin, jolloin saatiin uusi yhdiste, 7-etyyli-4-hydroksikinoliini-3-karboksyylihappo, sp. 175-178^o.

7-etyyli-4-hydroksikinoliini-3-karboksyylihappoa (200,8 g) lisättiin vähitellen 70 minuutin aikana kiehuvaan difenyylietteriin (1,64 litraa). Edelleen sekoittaen seos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, ja siihen lisättiin yhtä suuri tilavuus petrolieetteriä (kp. 60-80^o). Kun ruskea kiinteä aine erotettiin ja kiteytettiin vedestä, saatiin uusi 7-etyyli-4-hydroksikinoliini, sp. 148-152^o.

Esimerkissä 10 kuvatulla tavalla tehtiin seuraavat reaktiot.

b) Annettiin 7-etyyli-4-hydroksikinoliini reagoida 40 % :sen formaldehydin vesiliuoksen kanssa NaOH:n vesiliuoksessa, jolloin saatiin uusi yhdiste, 7-etyyli-4-hydroksi-3-hydroksimetyylikinoliini, sp. 180-182^o.

c) Tämä yhdiste metyloitettiin dimetyylisulfaattilla uudeksi yhdisteeksi, 7-etyyli-1-metyyli-3-hydroksimetyyli-4-kinoloniksi, sp. 147-148,5^o (etyyliasetaatista).

d) Annettaessa tämän yhdisteen reagoida tionyylikloridin saatiin 3-kloorimetyyli-7-etyyli-1-metyyli-4-kinoloni, sp. 136,5-148^o (hajoaa).

e) Tämän yhdisteen reagoidessa natriummetyylitiolaa-tin saatiin uusi yhdiste, 7-etyyli-1-metyyli-3-metyylitio-metyyli-4-kinoloni, sp. 104-106^o (teknillisestä alkoholista).

f) Tämä sulfidi hapetettiin ekvimolaarisella määrällä 3-klooriperbentsoehappoa uudeksi sulfoksidiksi, 7-etyyli-1-metyyli-3-metyylisulfinyylimetyyli-4-kinoloniksi, sp. 144-146^o (etyyliasetaatista).

g) Kohdan (e) mukainen sulfidi hapetettiin ekvimolaariseen määrään nähden kaksinkertaisella määrällä 3-klooriperbentsoehappoa uudeksi sulfoniksi, 7-etyyli-1-metyyli-3-metyylisulfonyylimetyyli-4-kinoloniksi, sp. 172-174^o (teknillisestä alkoholista).

Esimerkki 20

Tehtiin seuraavat reaktiot esimerkissä 10 kuvatulla tavalla.

5 a) Annettiin 6-kloori-4-hydroksikinoliinin reagoida formaldehydin kanssa NaOH:n vesiliuoksessa 16 tuntia, lämpötilan ollessa 55^o, jolloin saatiin uusi yhdiste, 6-kloori-4-hydroksi-3-hydroksimetyylikinoliini, sp. > 300^o.

10 b) Tämä yhdiste metyloitiin huoneen lämpötilassa dimetyylisulfaatilla KOH:n vesiliuoksessa uudeksi yhdisteeksi, 6-kloori-3-hydroksimetyyli-1-metyyli-4-kinoloniksi, sp. 207-209^o (teknillisen alkoholin ja veden seoksesta).

c) Annettaessa tämän yhdisteen reagoida tionyylikloridin kanssa saatiin uusi yhdiste, 6-kloori-3-kloorimetyyli-1-metyyli-4-kinolonihydrokloridi.

15 d) Annettaessa tämän yhdisteen reagoida natriummetyylitiolaatin kanssa metanolissa saatiin raakatuote, joka puhdistettiin korkeapainenestekromatografiaa käyttäen, adsorbenttina silikageeli, eluenttina dikloorimetaani-isopropanoliseos (90:10), virtauksen ollessa 250 ml minuutissa. Näin
20 saatiin uusi yhdiste, 6-kloori-1-metyyli-3-metyylitiometyyli-4-kinoloni, sp. 148-150^o.

25 e) Tämä sulfidi hapetettiin ekvimolaarisella määrällä 3-klooriperbentsoehappoa uudeksi sulfoksidiksi, 6-kloori-1-metyyli-3-metyylisulfinyylimetyyli-4-kinoloniksi, sp. 217-219^o.

30 f) Kohdan (d) mukainen sulfidi hapetettiin ekvimolaariseen määrään nähden kaksinkertaisella määrällä 3-klooriperbentsoehappoa uudeksi sulfoniksi, 6-kloori-1-metyyli-3-metyylisulfonyylimetyyli-4-kinoloniksi, sp. 237-239^o (etyyliasetaatista).

Esimerkki 21

Tehtiin seuraavat reaktiot esimerkissä 10 kuvatulla tavalla.

35 a) 8-kloori-4-hydroksikinoliinin annettiin reagoida formaldehydin kanssa NaOH:n vesiliuoksessa, jolloin saatiin

uusi yhdiste, 8-kloori-4-hydroksi-3-hydroksimetyylikinoliini, sp. $> 300^{\circ}$ (metanolista).

b) Tämä yhdiste metyloitiin refluksoimalla dimetyyli-sulfaatin ja kaliumkarbonaatin kanssa 2-butanonissa. Näin
5 saatiin uusi yhdiste, 8-kloori-3-hydroksimetyyli-1-metyyli-4-kinoloni, sp. $182-184^{\circ}$ (metanoli-vesi-seoksesta).

c) Annettaessa tämän yhdisteen reagoida tionyylikloridin kanssa dikloorimetaanissa saatiin uusi yhdiste, 8-kloori-3-kloorimetyyli-1-metyyli-4-kinolonihiydrokloridi.

10 d) Annettaessa tämän yhdisteen reagoida natriummetyyli-tiolaatin kanssa metanolissa saatiin uusi yhdiste, 8-kloori-1-metyyli-3-metyylitiometyyli-4-kinoloni, sp. $146-148^{\circ}$ (etyyliasetaatista).

15 e) Tämä sulfidi hapetettiin ekvimolaarisella määrällä 3-klooriperbentsoehappoa uudeksi sulfoksidiksi, 8-kloori-1-metyyli-3-metyylisulfinyylimetyyli-4-kinoloniksi, sp. $156-158^{\circ}$ (etyyliasetaatista).

20 f) Kohdan (d) mukainen sulfidi hapetettiin ekvimolaarisuuteen määrään nähden kaksinkertaisella määrällä 3-klooriperbentsoehappoa uudeksi sulfoniksi, 8-kloori-1-metyyli-3-metyylisulfonyylimetyyli-4-kinoloniksi, sp. $225-227^{\circ}$ (teknillisestä alkoholista).

Esimerkki 22

25 Tehtiin seuraavat reaktiot esimerkissä 10 kuvatulla tavalla.

a) 7-bromi-4-hydroksikinoliinin annettiin reagoida formaldehydin kanssa NaOH:n vesiliuoksessa, jolloin saatiin uusi yhdiste, 7-bromi-4-hydroksi-3-hydroksimetyylikinoliini, sp. 300° .

30 b) Tämä yhdiste metyloitiin refluksoimalla dimetyyli-sulfaatin ja kaliumkarbonaatin kanssa 2-butanonissa. Näin saatiin uusi yhdiste, 7-bromi-3-hydroksimetyyli-1-metyyli-4-kinoloni, sp. $> 300^{\circ}$ (teknillisestä alkoholista).

35 c) Annettaessa tämän yhdisteen reagoida tionyylikloridin kanssa dikloorimetaanissa saatiin uusi yhdiste, 7-bromi-3-kloorimetyyli-1-metyyli-4-kinolonihiydrokloridi.

d) Annettaessa tämän yhdisteen reagoida natriummetyylioliolaatin kanssa metanolissa saatiin raakatuote, joka puhdistettiin pylväskromatografiaa käyttäen, adsorbenttina silikageeli, eluenttina dikloorimetaanin ja teknillisen alkoholin seos (suhde 9:1), jonka jälkeen toistettiin kromatografinen puhdistus samaa adsorbenttia käyttäen, mutta etyyliasetaatilla eluoiden. Näin saatiin uusi yhdiste, 7-bromi-1-metyyli-3-metyylitiometyyli-4-kinoloni, sp. 168-170°.

e) Tämä sulfidi hapetettiin ekvimolaarisella määrällä 3-klooriperbentsoehappoa uudeksi sulfoksidiksi, 7-bromi-1-metyyli-3-metyylisulfinyylimetyyli-4-kinoloniksi, sp. 204-207° (isopropanolista).

f) Kohdan (d) mukainen sulfidi hapetettiin ekvimolaarisuuteen määrään nähden kaksinkertaisella määrällä 3-klooriperbentsoehappoa uudeksi sulfoniksi, 7-bromi-1-metyyli-3-metyylisulfonyylimetyyli-4-kinoloniksi, sp. 243-245° (teknillisestä alkoholista).

Esimerkki 23

Tehtiin seuraavat reaktiot esimerkissä 10 kuvatulla tavalla.

a) 7-t-butyli-4-hydroksikinoliinin annettiin reagoida formaldehydin kanssa NaOH:n vesiliuoksessa, jolloin saatiin uusi yhdiste, 7-t-butyli-3-hydroksimetyyli-4-hydroksikinoloni, sp. > 300°C.

b) Tämä yhdiste metyloitiin refluksoimalla dimetyylisulfaatin ja kaliumkarbonaatin kanssa 2-butanonissa. Näin saatiin uusi yhdiste 7-t-butyli-3-hydroksimetyyli-1-metyyli-4-kinoloni, sp. 146-149° (tolueenin ja petrolieetterin (kp. 60-80°) seoksesta).

c) Annettaessa tämän yhdisteen reagoida tionyylikloridin kanssa saatiin vastaava uusi 3-kloorimetyyliyhdiste. Tämän reagoidessa natriummetyylioliolaatin kanssa metanolissa saatiin tuote, joka puhdistettiin pylväskromatografiaa käyttäen, adsorbenttina silikageeli, eluenttina etyyliasetatti. Näin saatiin uusi yhdiste, 7-t-butyli-1-metyyli-3-metyylitiometyyli-4-kinoloni, sp. 114-116°.

d) Tämä sulfidi hapetettiin ekvimolaarisella määrällä 3-klooriperbentsoehappoa uudeksi sulfoksidiksi, 7-t-butyylimetyyli-3-metyylisulfinyylimetyyli-4-kinoloniksi, sp. 166-168° (etyyliasetaatista).

5 e) Kohdan (c) mukainen sulfidi hapetettiin ekvimolaariseen määrään nähden kaksinkertaisella määrällä 3-klooriperbentsoehappoa uudeksi sulfoniksi, 7-t-butyylimetyyli-3-metyylisulfonyylimetyyli-4-kinoloniksi, sp. 216-218° (etyyliasetaatista).

10 Valmistusmenetelmän (a) lähtöaine valmistettiin seuraavalla tavalla.

3-t-butylianiliinin (67,6 g) ja dietyylietoksimetyleenimalonaatin seosta kuumennettiin vesihöyryhauteella 3 tuntia, muodostunut etanoli erotettiin tislamalla. Saatu
15 keltainen öljy liuotettiin difenyylietteriin (200 ml) ja lisättiin 0,5 tunnin aikana, samalla sekoittaen 250-260°:seen difenyylietteriin (800 ml), muodostunut etanoli erotettiin tislamalla. Seosta sekoitettiin 0,5 tuntia 250-260°:ssa, sitten sen annettiin jäähtyä huoneen lämpötilaan,
20 ja se laimennettiin yhtä suurella tilavuudella petrolieetteriä (kp. 60-80°). Saostuma erotettiin suodattamalla, jolloin saatiin uusi yhdiste, etyyli(7-t-butyli-4-hydroksi-kinoliini)-3-karboksylaatti, sp. 279-281°.

Tätä yhdistettä (92,0 g) refluksoitettiin 3 tuntia KOH:n
25 vesiliuoksen (10 % w/v, 900 ml) kanssa. Seos jäähdytettiin ja tehtiin happamaksi väkevää suolahappoa lisäämällä. Saostuma erotettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin, jolloin saatiin uusi yhdiste, 7-t-butyli-4-hydroksikinoliini-3-karboksylihappo, sp. 271° (hajooa).

30 Tämä yhdiste (75 g) dekarboksyloitiin lisäämällä se 0,5 tunnin 260°:seen difenyylietteriin (850 ml). Kun seosta oli pidetty vielä 1,0 tunti 260°:ssa, se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja laimennettiin yhtä suurella tilavuudella petrolieetteriä (kp. 80-100°). Saostuma erotettiin,
35 kuivattiin ja kiteytettiin uudelleen teknillisen alkoholin ja veden seoksesta, jolloin saatiin uusi yhdiste, 7-t-butyli-

li-4-hydroksikinoliini, sp. 207-209°.

Esimerkki 24

Etyylijodidia (2,93 g) lisättiin samalla sekoittaen seokseen, jossa oli 4-hydroksi-3-metyylisulfonyylimetyyli-kinoliinia (1,93 g), vedetöntä kaliumkarbonaattia (2,3 g) ja 2-butanonia (80 ml). Seosta refluksoitiin 24 tuntia, minkä jälkeen liuotin haihdutettiin pois. Seos laimennettiin vedellä (200 ml) ja jätettiin seisomaan yön yli. Seos suodatettiin, ja suodos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin valkoista kiinteätä ainetta. Tämä puhdistettiin korkeapainestekromatografiaa käyttäen, adsorbenttina silikageeli, eluenttina etyyliasetaatti-isopropanoliseos (9:1), virtauksen ollessa 200 ml minuutissa. Näin saatiin uusi yhdiste, 1-etyyli-3-metyylisulfonyylimetyyli-4-kinoloni, sp. 162-164°.

Esimerkki 25

a) Seosta, jossa oli 4-hydroksi-3-hydroksimetyylikinoliinia (5,0 g), vedetöntä kaliumkarbonaattia (1,6 g), propyylibromidia (2,6 ml) ja 2-butanonia (500 ml), sekoitettiin ja refluksoitiin 18 tuntia. Seokseen lisättiin vielä propyylibromidia (2 ml), ja sitä refluksoitiin vielä 23 tuntia. Liuotin haihdutettiin pois, jäännöstä käsiteltiin vedellä (100 ml), ja se tehtiin emäksiseksi 5N:sta NaOH:n vesiliuosta lisäämällä. Liuosta uutettiin dikloorimetaanilla (4 x 100 ml). Uute kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin öljy. Tätä öljyä trituroitiin petrolieetterin, etyyliasetaatin ja teknillisen alkoholin seoksella (suhde 12:1:1), jolloin saatiin uusi yhdiste, 3-hydroksimetyyli-1-propyyli-4-kinoloni, sp. 88-91°.

Tämä yhdiste muutettiin esimerkissä 10 kuvatulla tavalla peräkkäin seuraaviksi uusiksi yhdisteiksi:

b) 3-kloorimetyyli-1-propyyli-4-kinoloni, sp. 125-127°.

c) 3-metyylitiometyyli-1-propyyli-4-kinoloni, eristetty öljynä.

d) 3-metyylisulfonyylimetyyli-1-propyyli-4-kinoloni, sp. 144-146° (teknillisestä alkoholista).

Esimerkki 26

a) 4-kloori-3-kloorimetyylikinoliinia (14,2 g) lisättiin huoneen lämpötilassa, samalla sekoittaen natrium-metyylisulfinaatin (7,3 g) dimetyyliformamidisuspensioon
 5 (150 ml). Seosta sekoitettiin ensin 14 tuntia huoneen lämpötilassa, sitten 0,5 tuntia 95-100^o:ssa. Liuotin haihdutettiin puoleen tilavuudestaan, ja jäännökseen lisättiin vettä. Muodostunut kiinteä tuote erotettiin ja liuotettiin dikloorimetaaniin. Liuos kuivattiin, suodatettiin aktiivi-
 10 hiilen läpi ja haihdutettiin. Saatua kiinteätä ainetta trituroitiin petrolieetterillä, jolloin saatiin uusi yhdiste, 4-kloori-3-metyylisulfonyylimetyylikinoliini, sp. 202-204^o.

b) Tämä yhdiste (2,5 g) lisättiin natriummetoksidin metanoliliuokseen (0,25 g:sta natriumia ja 50 ml:sta metanolia), ja seosta refluksoitiin 2 tuntia. Lisättiin vielä natriummetoksidia (0,25 g:sta natriumia ja 5 ml:sta metanolia), ja seosta refluksoitiin 4 tuntia. Seoksen annettiin jäähtyä yön yli, sitten sitä laimennettiin 100 ml:lla vettä. Kiinteä saostuma erotettiin ja kuivattiin, jolloin saatiin
 15 uusi 4-metoksi-3-metyylisulfonyylimetyylikinoliini, sp. 151-154^o.

c) Yllä mainittua yhdistettä (1,0 g) kuumennettiin 1 tunti 160^o:sella öljyhauteella. Huoneen lämpötilaan jäähdytetty tuote liuotettiin kiehuvaan metanoliin. Kuuma liuos
 25 suodatettiin aktiivihien läpi, ja sen annettiin jäähtyä. Näin saatiin kiteinen tuote, 1-metyyli-3-metyylisulfonyylimetyyli-4-kinoloni, sp. 200-201^o.

Esimerkki 27

a) 4-kloori-3-metyylisulfonyylimetyyli-4-kinoliinin
 30 (5,0 g) dikloorimetaaniliuokseen (300 ml) lisättiin samalla sekoittaen dimetyylisulfaattia (12,54 g). Liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 4 päivää, ja sitten se haihdutettiin puoleen tilavuudestaan. Saatua seosta jäähdytettiin yön yli 0-5^o:ssa, ja suodatuksen jälkeen daatiin uusi yh-
 35 diste, 4-kloori-1-metyyli-3-metyylisulfonyylimetyylikinoliniummetyylisulfaatti, sp. 194-197^o (hajoaa).

b) Tämä yhdiste (1,0 g) liuotettiin 10 %:iseen natriumbikarbonaatin vesiliuokseen (75 ml), ja liuosta pidettiin huoneen lämpötilassa 45 minuuttia. Eristämällä tuote dikloorimetaaniuutolla ja uudelleen kiteyttämällä metanolista saatiin 1-metyyli-3-metyylisulfonyylimetyyli-4-kinolonia, sp. 202-204^o.

Esimerkki 28

3-asetoksimetyyli-1-metyyli-4-kinolonin (0,8 g) asetoni-
liuokseen (15 ml) lisättiin vesiliuoksessa (10 ml) natriummetyylisulfinaattia (0,53 g). Seosta refluksoitettiin 24 tuntia. Lisättiin vielä natriummetyylisulfinaattia (0,14 g), ja seosta refluksoitettiin 4 tuntia. Asetoni haihdutettiin seoksesta, minkä seurauksena erottui valkoista kiinteätä ainetta, joka uudelleen kiteytettiin teknillisestä alkoholista, jolloin saatiin 1-metyyli-3-metyylisulfonyylimetyyli-4-kinoloni, sp. 195-197^o.

Esimerkki 29

3-kloorimetyyli-1-metyyli-4-kinolonihiydrokloridia (2,0 g) lisättiin vähitellen 1 minuutin aikana, huoneen lämpötilassa ja samalla sekoittaen suspensioon, jossa oli natriummetyylisulfinaattia (5,0 g) vedettömässä dimetyyli-formamidissa (70 ml). Seosta sekoitettiin mainitussa lämpötilassa 16 tuntia, minkä jälkeen se haihdutettiin kuiviin. Jäännöstä trituroitiin vedellä (50 ml), suodatettiin, suodosta tehtiin emäksiseksi NaOH:n vesiliuoksella, ja sitten sitä uutettiin dikloorimetaanilla (2 x 50 ml). Uutteet yhdistettiin, kuivattiin vedetöntä magnesiumsulfaattia käyttäen ja haihdutettiin, jolloin saatiin uusi 1-metyyli-3-metyylisulfonyylimetyyli-4-kinoloni, sp. 201-204^o (asetonista).

Esimerkki 30

a) Annettiin 4-hydroksikinoliinin reagoida esimerkissä 18 kuvatulla tavalla 40 %:sen formaldehydin vesiliuoksen ja metyyliitiolin kanssa trietyyliamiinin läsnä ollessa, jolloin saatiin uusi 4-hydroksi-3-metyyliitiometyylikinoliini, sp. 196-197^o (isopropanolista).

b) Liuos, jossa oli 3-klooriperbentsoehappoa (85 %, 3,92 g) dikloorimetaanissa (100 ml), lisättiin vähitellen, samalla sekoittaen suspensioon, jossa oli 4-hydroksi-3-metyylitiometyylikinoliinia (4,4 g) samassa liuottimessa (200 ml), ja jonka lämpötila oli 0-5°. Saatuun liuokseen lisättiin dietyylieetteriä (500 ml), ja saostunut uusi 4-hydroksi-3-metyylisulfonyylimetyylikinoliini erotettiin ja käytettiin enempää puhdistamatta.

c) Liuokseen, jossa oli 4-hydroksi-3-metyylisulfonyylimetyylikinoliinia (4,4 g) ja KOH:a (1,68 g) vedessä (20 ml), ja jonka lämpötila oli 0-5°, lisättiin samalla sekoittaen dimetyylisulfaattia (2,52 g). Liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 30 minuuttia, sitten se neutraloitiin 5N:sta suolahapon vesiliuosta lisäämällä. Saatua tahmeata, kiinteätä ainetta trituroitiin teknillisellä alkoholilla, jolloin saatiin kiinteä tuote. Tuote puhdistettiin korkeapainenestekromatografiaa käyttäen, adsorbenttina silikageeli, eluenttina isopropanoli-dikloorimetaaniseos (95:5), virtauksen ollessa 200 ml minuutissa. Tällä menetelmällä saatiin uusi 1-metyyli-3-metyylisulfonyylimetyyli-4-kinoloni, sp. 94-96°.

Esimerkki 31

a) 4-hydroksikinoliinin (2,9 g), natriummetyylisulfiinaatin (8,16 g), 40 %:sen formaldehydin vesiliuoksen (4,5 ml) ja veden (70 ml) seosta sekoitettiin 24 tuntia lämpötilan ollessa 95-100°. Lisättiin vielä formaldehydiliuosta (5 ml), ja sekoittamista jatkettiin samassa lämpötilassa vielä 24 tuntia. Jäähdyttämällä ja suodattamalla seos saatiin uusi 4-hydroksi-3-metyylisulfonyylimetyylikinoliini, sp. 280-282° (teknillisen alkoholin ja veden seoksesta).

b) Dimetyylisulfaattia (3,0 ml) lisättiin lämpötilan ollessa 5° ja samalla sekoittaen liuokseen, jossa oli 4-hydroksi-3-metyylisulfonyylimetyylikinoliinia (1,9 g) ja KOH:a (1,4 g) vedessä (20 ml). Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 4 tuntia, sitten se suodatettiin ja saatiin uusi 1-metyyli-3-metyylisulfonyylimetyyli-4-kinoloni, sp. 204-205° (asetonista).

Esimerkki 32

Kapseleita valmistettaessa koteloidaan koviin gelatiinikapseleihin seos, jossa on yhtä monta paino-osaa 1-metyyli-3-metyylisulfonyylimetyyli-4-kinolonia ja kalsiumfosfaattia, kunkin kapselin sisältäessä 10 mg aktiivista aineosaa.

Esimerkki 33

Tabletteja valmistettaessa seuraava seos rakeistetaan kuivana ja puristetaan tabletointikoneessa tableteiksi, jotka sisältävät 10 mg aktiivista aineosaa.

	Paino-osaa
Aktiivista yhdistettä	10
Laktoosia	5
Kalsiumfosfaattia	5
15 Maissitärkkelystä	5

Esimerkki 34

Kapseleita valmistettaessa koteloidaan koviin gelatiinikapseleihin seos, jossa on yhtä monta paino-osaa 7-kloori-1-metyyli-3-metyylisulfonyylimetyyli-4-kinolonia ja kalsiumfosfaattia, kunkin kapselin sisältäessä 10 mg aktiivista aineosaa.

Esimerkki 35

Kapseleita valmistettaessa koteloidaan koviin gelatiinikapseleihin seos, jossa on yhtä monta paino-osaa 7-kloori-1-metyyli-3-metyylisulfonyylimetyyli-4-kinolonia ja kalsiumfosfaattia, kunkin kapselin sisältäessä 10 mg aktiivista aineosaa.

Esimerkki 36

Tabletit valmistetaan seuraavista aineosista.

	Paino-osaa
30 Aktiivista yhdistettä	10,0
Laktoosia	78,5
Polyvinyylipyrrolidonia	5,0
Maissitärkkelystä	15,0
35 Magnesiumstearaattia	1,5

- Aktiivinen yhdiste, laktoosi ja osa tärkkelyksestä sekoitetaan ja rakeistetaan liuoksen kanssa, jossa on polyvinyyli-pyrrolidonia etanolissa. Granulaatti sekoitetaan magnesiumstearaatin ja lopun tärkkelyksen kanssa,
- 5 ja seos puristetaan tabletointikoneessa tableteiksi, jotka sisältävät 10 mg aktiivista aineosaa.

Esimerkki 37

- Tabletit, jotka kukin sisältävät 10 mg 7-etyyli-1-metyyli-3-metyylisulfonyylimetyyli-4-kinolonia, valmistetaan
- 10 esimerkin 36 mukaisella menetelmällä. Tabletit päällystetään suolistossa sulavalla kalvolla tavanomaisella tavalla käyttäen liuosta, jossa on 20 % selluloosa-asetaatiftalaattia ja 3 % dietyyliftalaattia etanoli-dikloorimetaani-seoksessa (1:1).

- 15 Esimerkki 38

Peräpuikkoja valmistettaessa liitetään 15 paino-osaa aktiivista yhdistettä 1300 paino-osaan peräpuikkojen triglyseridipohjaa, jolloin kuhunkin peräpuikkoon muodostunut seos sisältää 15 mg aktiivista yhdistettä.

- 20 Esimerkki 39

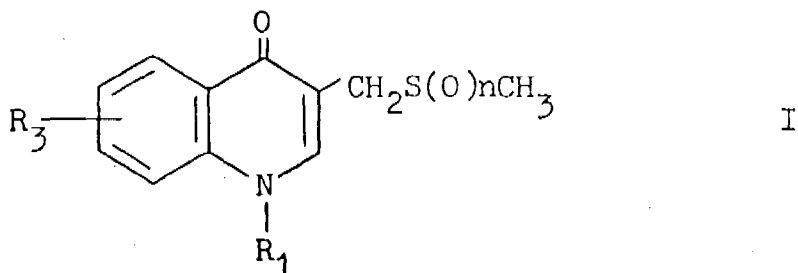
Tabletit, joiden aktiivisena yhdisteenä ovat seuraavat kinolonit, valmistetaan esimerkissä 36 kuvatulla tavalla.

- a) 1-metyyli-3-metyylisulfonyylimetyyli-4-kinoloni.
- b) 7-kloori-1-metyyli-3-metyylisulfonyylimetyyli-4-
- 25 kinoloni.
- c) 7-fluori-1-metyyli-3-metyylisulfonyylimetyyli-4-kinoloni.
- d) 1,7-dimetyyli-3-metyylisulfonyylimetyyli-4-kinoloni.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä kinolonien, joiden yleiskaava on

5

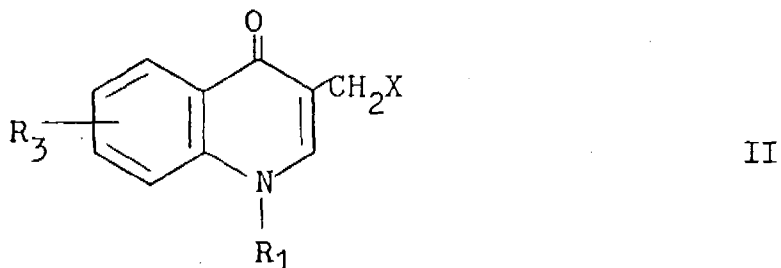


10

jossa n on 0, 1 tai 2; R_1 on pienimolekyylinen alkyyli, ja R_3 on vety, pienimolekyylinen alkyyli, metoksi, metyy-
 15 litio, halogeeni tai trifluorimetyyli, valmistamiseksi, tunnettu siitä, että

a) yhdisteen, jonka yleiskaava on

20



25

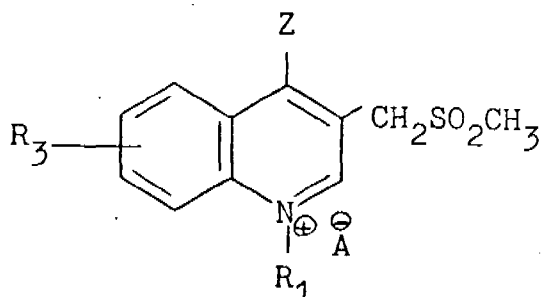
jossa X on irtoava ryhmä, annetaan reagoida metyyllitiolaattianionin $\text{CH}_3\text{S}^\ominus$ tai metyyllisulfinaattianionin $\text{CH}_3\text{SO}_2^\ominus$ kanssa, jolloin saadaan yleiskaavan I, jossa n on 0 tai 2, mukainen yhdiste, tai siitä, että

30

b) yleiskaavan I, jossa n on 0 tai 1, mukainen yhdiste hapetetaan yleiskaavan I, jossa n on 1 tai 2, mukaiseksi yhdisteeksi, tai siitä, että

c) kinoliniumsuola, jonka yleiskaava on

5



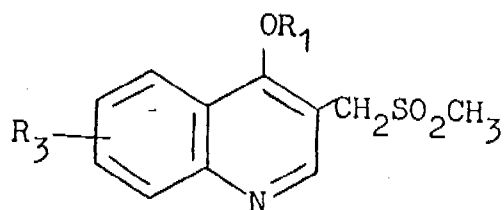
III

10

jossa Z on irtoava ryhmä ja $A^{\ominus}$ on anioni, hydrolysoidaan yleiskaavan I, jossa n on 2, mukaiseksi yhdisteeksi, tai siitä, että

d) yhdisteestä, jonka yleiskaava on

15

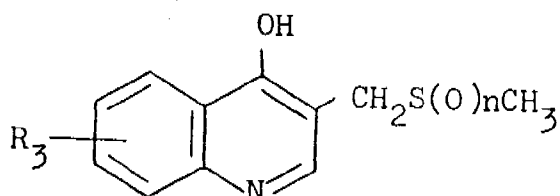


20

termisen uudelleenjärjestymisreaktion avulla saadaan yleiskaavan I, jossa n on 2, mukainen yhdiste, tai siitä, että

e) yhdiste, jonka yleiskaava on

25



VI

30

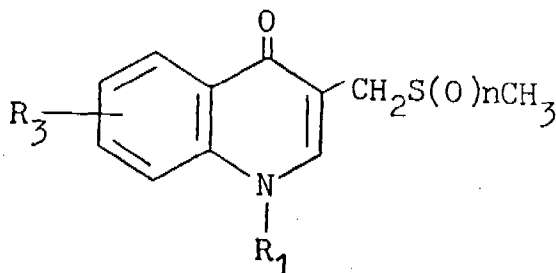
jossa n on 1 tai 2, alkyloidaan yleiskaavan I, jossa n on 1 tai 2, mukaiseksi yhdisteeksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistettu yhdiste on 1-metyyli-3-metyylisulfonyylimetyyli-4-kinoloni.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av kinolon med
den allmänna formeln

5



I

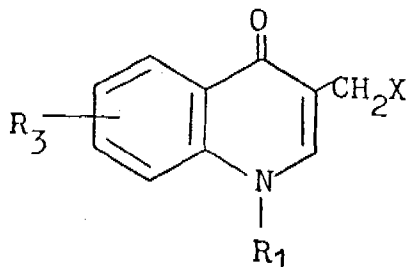
10

vari n är 0, 1 eller 2; R_1 är lägre alkyl; och R_3 är väte,
lägre alkyl, metoxi, metyltio, halogen eller trifluormetyl,
k ä n n e t e c k n a t därav, att

15

a) en förening med den allmänna formeln

20



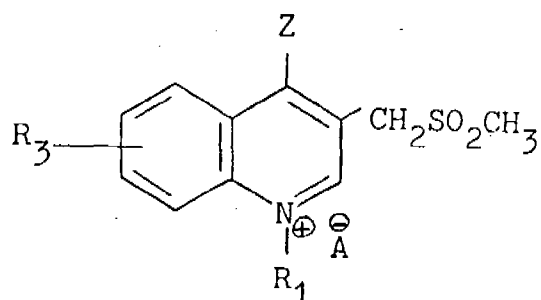
II

25 vari X är en avgående grupp, reageras med metyltiolat-
anjonen $\text{CH}_3\text{S}^\ominus$ eller metansulfinat-anjonen $\text{CH}_3\text{SO}_2^\ominus$ för
erhållande av en förening med den allmänna formeln I,
vari n är 0 eller 2, eller

b) en förening med den allmänna formeln I, vari n
30 är 0 eller 1, oxideras för erhållande av en förening med
den allmänna formeln I, vari n är 1 eller 2, eller

c) ett kinoliniumsalt med den allmänna formeln

5

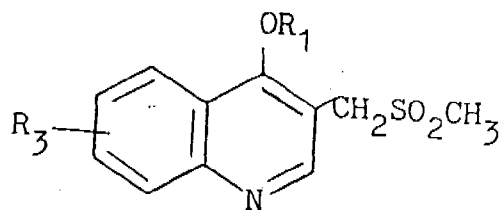


III

10 vari Z är en avgående grupp och $A^{\ominus}$ är en anjon, hydrolyseras för erhållande av en förening med den allmänna formeln I, vari n är 2, eller

d) en förening med den allmänna formeln

15

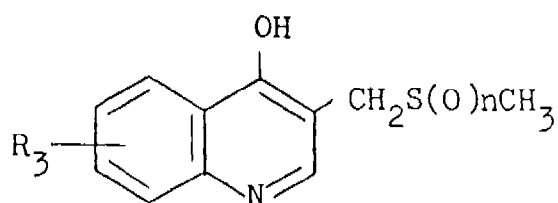


20

omgrupperas termalt för erhållande av en förening med den allmänna formeln I, vari n är 2, eller

e) en förening med den allmänna formeln

25



VI

30

vari n är 1 eller 2, alkyleras för erhållande av en förening med den allmänna formeln I, vari n är 1 eller 2.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att den framställda föreningen är 1-metyl-3-metylsulfonylmetyl-4-kinolon.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI H 800923 (WHD215/22)

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US P 3772301 (WHD 33/60)

Merkittä hakemusjulkaisun (esim. saks. Offenlegungsschrift) numeron
eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

4.12.86 Rintala

Allekirjoitus