

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 896235 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **896235**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -  
International patent classification  
**C07D241/52**

(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 7158/88

(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

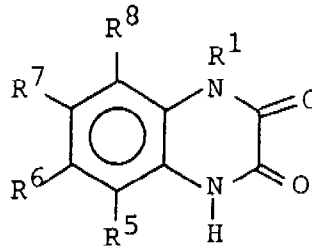
**Kinoksaliiniyhdisteitä ja niiden valmistus ja käyttö**

**Kinoxalinföreningar och framställning oac användning av dem**

Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten kinoksa-  
liiniyhdisteiden valmistamiseksi

5 Keksintö koskee uusien kaavan I mukaisten kinoksa-  
liiniyhdisteiden ja niiden suolojen valmistusta

10



(I)

jossa kaavassa R<sup>1</sup> on hydroksi, alkoksi, allyylioksi,  
bentsyylioksi, karboksimeetylioksi, sykloalkoksi tai OCOR<sup>2</sup>,  
15 jossa R<sup>2</sup> on fenoksi, allyyli, etoksi tai fenyyli, ja R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>,  
R<sup>7</sup> ja R<sup>8</sup> ovat toisistaan riippumatta vety, metyyli, halo-  
geeni, CN, asetyyli, metokskarboxyylimetyyli, SO<sub>2</sub>NR'R',  
CF<sub>3</sub> tai OR', jolloin R' on vety tai C<sub>1-4</sub>-alkyyli, sillä  
edellytyksellä, että kun R<sup>1</sup> on hydroksi, niin R<sup>6</sup> ei ole Cl  
20 tai CF<sub>3</sub>, ja kun R<sup>1</sup> on asetoksi, niin R<sup>6</sup> ei ole Cl. Nämä yh-  
disteet ovat käyttökelpoisia hoidettaessa indikaatioita,  
jotka johtuvat eksitatiivisten aminohappojen hyperaktiivi-  
suudesta, ja erityisesti neurolepteinä.

L-glutamiinihapolla, L-asparagiinihapolla ja jou-  
25 kolla muita lähisukuisia aminohappoja on yhteistä kyky  
aktivoida neuroneja keskushermostossa (CNS). Biokemialli-  
set, sähköfysiologiset ja farmakologiset tutkimukset to-  
distavat tämän ja osoittavat, että happamat aminohapot  
ovat ylivoimaisesti useimpien eksitoivien neuronien välit-  
30 täjäaineita nisäkkään keskushermostossa.

Vuorovaikutusta hermoimpulssien glutamiinihappovä-  
litteisiin siirron kanssa on pidetty käyttökelpoisena lä-  
hestymistapana hoidettaessa neurologisia ja psykiatrisia  
sairauksia. Niinpä eksitoivien aminohappojen tunnetuilla  
35 antagonisteilla on osoittautunut olevan voimakkaita anti-

epileptisiä ja lihaksia laukaisevia ominaisuuksia [A. Jones et al., *Neurosci, Lett.*, 45, 157 - 161 (1984) ja L. Turski et al., *Neurosci, Lett.*, 53, 321 - 326 (1985)].

5 On ehdotettu, että solujen ulkopuolella muodostu-  
vien eksitoivien ja neurotoksisten aminohappojen kertymi-  
nen ja neuronien tämänjälkeinen hyperstimulaatio voivat  
selittää neuronirappeumat, jotka ovat havaittavissa neuro-  
logisissa sairauksissa kuten Huntingtonin koreassa, par-  
kinsonismissa, epilepsiassa, seniilidementiassa ja henki-  
10 sen ja motorisen suorituskyvyn vajavuudet, jotka ovat ha-  
vaittavissa aivoihin liittyvien iskemia-, anoksia- ja hy-  
poglykemia-tilojen jälkeen [E.G. McGeer et al., *Nature*,  
263, 517 - 519 (1976) ja R. Simon et al., *Science*, 226,  
85 - 852 (1984)].

15 Eksitoivat aminohapot vaikuttavat määrättyjen re-  
septorien välityksellä, jotka sijaitsevat synapsien jäl-  
keen tai ennen niitä. Tällaiset reseptorit jaetaan nykyään  
sopivasti kolmeen alaryhmään todettavissa olevien sähköfy-  
siologisten ja neurokemiallisten ominaisuuksiensa perus-  
20 teella: 1) NMDA (N-metyyli-D-asparaginaatti)reseptorit, 2)  
kiskalaattireseptorit ja 3) kainaattireseptorit. L-gluta-  
miinihappo ja L-asparagiinihappo aktivoivat todennäköises-  
ti kaikki yllä mainitut eksitoivien aminohappojen resepto-  
rityypit ja mahdollisesti muutkin tyypit.

25 Eksitoivan aminohapon vuorovaikutus synapsien jäl-  
keisten reseptorien kanssa johtaa solunsisäisen cGMP:n  
pitoisuuden kasvuun [G.A. Foster et al., *Life Sci.* 27,  
215 - 221 (1980)] ja Na<sup>+</sup>-kanavien avautumiseen [A. Luini et  
al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 78, 3250 - 3254 (1981)]. Na<sup>+</sup>-  
30 sisäänvirtaus neuroneihin depolaroi neuronimembraanit,  
initioi vaikutuspotentiaalin ja johtaa lopuksi välittäjä-  
aineen vapautumiseen hermopäätteestä. Testiyhdisteiden  
vaikutukset yllä mainittuihin reseptorivaikutuksen syn-  
nyttämiin sekundaarivasteisiin voidaan testata in vitro  
35 yksinkertaisten systeemien avulla.

Eksitoivien aminohappojen reseptorien yllä mainittu  
luokitus NMDA-, kiskalaatti- ja kainaattireseptoreiksi

pohjautuu ensisijaisesti seuraaviin sähköfysiologisiin ja neurokemiallisiin havaintoihin.

1) N-metyyli-D-asparaginaatti (NMDA)-reseptoreilla on suuri eksitoivan NMDA:n selektiivisyys. Iboteenihapolla, L-homokysteiniinihapolla, D-glutamiinihapolla ja trans-2,3-piperidiinidikarboksylihapolla (trans-2,3-PDA) on voimakkaasta kohtalaiseen vaihteleva agonistivaikutus näihin reseptoreihin. Voimakkaimmat ja selektiivisimmät antagonistit ovat 2-amino-5-fosfonokarboksylihappojen kuten 2-amino-5-fosfonovaleriaanahapon (D-APV) ja 2-amino-7-fosfonoheptaanihapon (D-APH) D-isomeerit ja kohtalainen antagonistivaikutus on pitkäketjuisten 2-aminodikarboksylihappojen (esim. D-2-aminoadipiinihapon) ja pitkäketjuisten diaminodikarboksylihappojen (esim. diaminopimeliinihapon) D-isomeereilla. NMDA:n indusoimia synaptisia vasteita on tutkittu laajasti nisäkkäiden keskushermostosta, erityisesti selkäytimestä [J. Davies et al., J. Physiol. 297, 621 - 635 (1979)] ja on havaittu, että  $Mg^{2+}$  inhiboi voimakkaasti vasteita.

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

On tunnettua, että on olemassa eksitoivien aminohappojen projektio aivokuoren etuotsaosasta nucleus accumbenssiin [Christie et al., J. Neurochem. 45, 477 - 483 (1985)]. Lisäksi on tunnettua, että glutamaatti muuntelee dopaminergista siirtoa aivojuoviossa [Rudolph et al., Neurochem. int. 5, 479 - 486 (1983)] samoin kuin hyperaktiivisuutta, joka liittyy dopamiinisysteemin presynaptiseen stimulointiin AMPA:n vaikutuksesta [Arnt. Life Sci. 28, 1957 - 1693 (1981)].

Kiskalaattiantagonistit ovat siten käyttökelpoisia uutena neuroleptityyppinä.

3) Kainaattireseptorit. NMDA-antagonistit ja GDEE antagoivivat suhteellisen vähän eksitoivia vasteita kainiinihapon suhteen ja on oletettu, että kainiinihappo aktivoi happamien aminohappojen reseptorien kolmannen alaryhmän. Kainiinihapon määrättyt laktonoidut johdannaiset ovat selektiivisiä antagonisteja [O. Goldberg et al., Neurosci. Lett., 23, 187 - 191 (1981)] ja myös dipeptidi 3-glutamyylyglysiini on jossain määrin selektiivinen kainaattireseptorien 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. Reseptorien sijainti määritetään mittaamalla homogenaattiin sitoutunut radioaktiivisuus ja vähentämällä ei-spesifinen sitoutuminen.

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

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 affiniteetista reseptoreihin.

Nyt on havaittu, että kaavan I mukaiset kinoksalidinyhdisteet ja niiden suolat omaavat affiniteetin kiskalaattireseptoreihin ja toimivat tämäntyyppisten reseptorien kanssa antagonisteina, mikä tekee niistä käyttökelpoisia hoidettaessa mitä tahansa monista indikaatioista,

jotka johtuvat eksitoivien aminohappojen hyperaktiivisuudesta ja tarkemmin ottaen ne ovat käyttökelpoisia neurolepteinä.

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

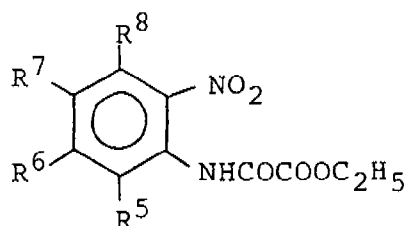
10 FI-patenttihakemuksesta 873 790 tunnetaan yksinkertaisia substituoituja kinoksaliinidioneja. Kyseiset tunnetut yhdisteet eroavat fysikaalisilta ja kemiallisilta ominaisuuksiltaan selvästi nyt kuvatuista N-hydroksi-kinoksaliinidioneista.

FI-patenttihakemuksessa 880 816 kuvataan aromaattisia yhdisteitä, joissa yhtenä osana on dihydroksikinoksaliini. Nämäkin yhdisteet eroavat rakenteeltaan ja ominaisuuksiltaan selvästi nyt kuvatuista yhdisteistä.

15 FI-patenttihakemuksesta 885 151 tunnetaan kinoksaliini-2,3-dioniyhdisteitä, joilla on affiniteetti kiskalaattireseptoreihin suhteen. Suoritetut kokeet osoittavat, että nyt kuvattujen uusien yhdisteiden akuuttinen myrkyllisyys on huomattavasti pienempi kuin mainittujen tunnettujen yhdisteiden (ks. jäljempänä esitetty taulukko 2).

20 Kaavan I mukaisia kinoksaliiniyhdisteitä ja niiden suoloja voidaan valmistaa siten, että yhdiste, jonka kaava on

25



(II)

30

jossa R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> ja R<sup>8</sup> tarkoittavat samaa kuin edellä, pelkistetään ja haluttaessa saatu yhdiste saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on

35



(III)

jossa  $R^1$  tarkoittaa samaa kuin edellä ja X on poistuva ryhmä.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden farmakologisia ominaisuuksia voidaan kuvata määrittämällä niiden kyky syrjäyttää radioaktiivisesti leimattu 2-amino-3-hydroksi-5-metyyli-4-isoksatsolipropionihappo (AMPA) kiskalaattityypisistä reseptoreista. Yhdisteiden antagonistiominaisuudet osoitetaan niiden kyvyllä antagonoida kiskaliinihapolla stimuloitu  $^3\text{H}$ -GABA-ulosvirtaus rotan viljellyistä aivokuorineuroneista.

Yhdisteiden syrjäyttämiskyky voidaan osoittaa määrittämällä  $\text{IC}_{50}$ -arvo, joka on konsentraatio ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ), joka aiheuttaa  $^3\text{H}$ -AMPA:n ominaissitoutumisen 50-%:isen syrjäytymisen.

Antagonismi määritetään mittaamalla  $\text{EC}_{50}$ -arvo, joka on konsentraatio, jolla kiskaliinihapon stimuloima  $^3\text{H}$ -GABA-ulosvirtaus pienenee 50 %:lla.

#### $^3\text{H}$ -AMPA-sitoutuminen

500  $\mu\text{l}$  rotan sulanutta aivokuorimembraanihomogenaattia tris-HCl:ssä (30 m),  $\text{CaCl}_2$ :ssa (2,5 mM) ja KSCN:ssä (100 mM), pH 7,1, inkuboitiiin 0 °C:ssa 30 minuuttia 25  $\mu\text{l}$ :n kera  $^3\text{H}$ -AMPA:aa (lopullinen konsentraatio 5 nM) sekä testiyhdisteen ja puskurin kera. Ei-spesifinen sitoutuminen määritettiin inkuboimalla glutamiinihapon kera (lopullinen konsentraatio 600  $\mu\text{M}$ ). Sitoutumisreaktio keskeytettiin 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 tuiskelaskennalla.  $\text{IC}_{50}$ -arvo määritettiin testiyhdisteen vähintään neljän konsentraation Hill-analyysin avulla.

#### Soluviljelmät

16 vuorokautta vanhojen hiirisikiöiden aivokuoret leikattiin 0,4 x 0,4 mm kuutioiksi. Kudos hajotettiin lieväällä trypsinoinnilla (0,2 paino/tilavuus-% trypsiiniä, 37 °C, 15 min) ja inokuloitiin sitten 3 cm:n poly-L-lysiinillä päällystettyihin petrimaljoihin, joissa oli lievästi

muunnettua DMEM:ää (24,5 mM, KCl, 30 mM glukoosia), johon oli lisätty p-aminobentsoaattia (7  $\mu$ M), insuliinia (100 mU/l) ja 10 tilavuus/tilavuus-% hevosen seerumia. Soluja pidettiin viljelmässä 5 - 7 vuorokautta lisäten antimitoottista ainetta sytosiiniarabinosidia (40  $\mu$ M) toisesta vuorokaudesta lähtien hermotukiliskasvun estämiseksi in vitro. Tarkemmat yksityiskohdat ja viitteet ilmenevät artikkelista Drejer et al., Exp. Brain Res. 47, 259 (1982).

#### 10 Vapautumiskokeet

Vapautumiskokeet suoritettiin käyttäen Drejerin et al. [Life Sci. 38, 2077 (1986)] kuvaamaa mallia. Petrimaljoissa (30 mm) viljeltyihin aivokuori-interneuroneihin lisättiin 100  $\mu$ M gamma-vinyyli-GABA:aa tunti ennen koetta neuroneissa olevan GABA:n hajoamisen estämiseksi. 30 minuuttia ennen koetta jokaiseen viljelmään lisättiin 5  $\mu$ Ci  $^3$ H-GABA:aa ja tämän esipanostuksen jälkeen solujen muodostama yksinkertainen kerros maljan pohjalla peitettiin nylonverkkopaloilla suojaamaan solut mekaanisilta vaurioilta ja mahdollistamaan elatusaineen dispergointi solukerroksen päälle. Esipanostuselatusaine poistettiin ja petrimaljat asetettiin superfuusiosysteemiin. Tämä systeemi muodostui letkupumpusta, joka syötti jatkuvasti 37 °C:seen termosoitua superfuusioelatusainetta (HEPES-puskuroitu keittosuolaliuos (HBS): 10 mM HEPES:ta, 135 mM NaCl:a, 5 mM KCl:a, 0,5 mM MgSO<sub>4</sub>:a, 1,0 mM CaCl<sub>2</sub>: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 ml/min). Soluja stimuloitiin 30 sekuntia joka neljäs minuutti vaihtamalla superfuusioelatusaine HBS:stä vastaavaan elatusaineeseen, joka sisälsi kiskalaattia ja testiyhdistettä. Kiskalaatin läsnä ollessa vapautuneen  $^3$ H-GABA:n arvo (stimuloitu vapautuminen pulssia minuutissa, cpm) korjattiin keskimääräisen

perusvapautumisen arvolla (Cpm) ennen stimulointia ja sen jälkeen.

Seuraavasta taulukosta 1 ilmenevät testitulokset, jotka saatiin eräillä kaavan I mukaisilla yhdisteillä.

5

Taulukko 1

	Yhdiste Esimerkki	Koe 1 IC <sub>50</sub> µg/ml	Koe 2 K <sub>i</sub> µg/ml
10	<del>6d</del>	<del>0,15</del>	<del>0,08</del>
	10	0,39	0,21
	12	0,49	0,20
	<del>30d</del>	<del>0,37</del>	<del>0,12</del>
15	<del>33d</del>	<del>0,14</del>	<del>0,02</del>
	34e	0,09	0,27
	35	0,52	
	36	0,45	
	37	0,72	0,54
20	38	0,69	0,50
	39	0,35	0,66
	<del>5</del>	<del>0,85</del>	<del>0,21</del>
	11	0,82	0,20
	16	1,2	-
25	21	1,8	0,59

30

Akuuttisen myrkyllisyyden määrittämiseksi hiiressä suoritettiin seuraava koe, jossa kaavan I mukaisia yhdisteitä verrattiin FI-patenttihakemuksesta 885 151 tunnettuun yhdisteeseen.

35

Tutkittavaa yhdistettä annettiin (i.v.) kasvavin annoksin uros- tai naaras-NMRI-hiirille (20 - 25 g). Eläimiä tarkkailtiin 48 tuntia, minkä jälkeen todettiin kuolleisuus. Kolme tai neljä annosta annettiin neljälle hiirille, jolloin annokset oli sekä yli että alle ED<sub>50</sub>-arvojen. ED<sub>50</sub> määritettiin annokseksi, joka 50 %:lla hiiristä aiheutti kuoleman, käyttäen Litchfieldin ja Wilcoxonin (1949) menetelmään peurstuvaa tietokoneohjelmaa.

Taulukko 2

Yhdiste Esimerkki	R <sup>1</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	Myrkyllisyys Hiiri i.v. mg/kg	
5					
34	OH	CN	CH <sub>3</sub> CO	= 60	
36	OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	CN	> 50	
39	OCH <sub>2</sub> COOH	CF <sub>3</sub>	CN	> 50	
10	5	OH	Cl	Cl	= 75
11	OCOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CF <sub>3</sub>	CN	= 55	
29*	OH	Cl	H	= 30	

\*FI-patenttihakemus 885 151

15

Taulukosta 2 ilmenee, että kaavan I mukaiset yhdisteet ovat huomattavasti vähemmän myrkyllisiä kuin FI-patenttihakemuksesta 885 151 tunnettu yhdiste.

20

Kaavan I mukaisia yhdisteitä sisältävät farmaseuttiset valmisteet tai koostumukset voidaan antaa ihmiselle tai eläimelle suun kautta tai parenteraalisesti.

25

Vaikuttavan yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan tehokas määrä voidaan määrittää tavanomaisten tekijöiden kuten tilan luonteen ja vakavuuden ja hoitoa tarvitsevan nisäkkään painon nojalla.

30

Tavanomaisia lisäaineita ovat farmaseuttisesti hyväksyttävät orgaaniset tai epäorgaaniset, parenteraali- tai enteraaliantoon sopivat kantaja-aineet, jotka eivät reagoi haitallisesti vaikuttavien yhdisteiden kanssa.

35

Tällaisten kantajien esimerkkejä ovat vesi, suolaliuokset, alkoholit, polyetyleeniglykolit, polyhydroksi-etoksyloitu risiiniöljy, gelatiini, laktoosi, amyloosi, magnesiumstearaatti, talkki, pihappo, rasvahappomonoglyseridit ja -diglyseridit, pentaerytritolirasvahappoesterit, hydroksimetyyliselluloosa ja polyvinyyli pyrrolidoni.

Farmaseuttiset valmisteet voidaan steriloida ja niihin voidaan sekoittaa apuaineita kuten liukastusaineita, säilöntäaineita, stabilointiaineita, kostutusaineita,

emulgointiaineita, suolaa osmoottisen paineen säätelämiseksi, puskureita ja/tai väriaineita ja vastaavia, jotka eivät reagoi haitallisesti vaikuttavien yhdisteiden kanssa.

5 Ruiskeliuokset tai -suspensiot, edullisesti vesiliuokset, joissa vaikuttava yhdiste on liuotettu polyhydroksyloituun risiiniöljyyn, sopivat erityisen hyvin parenteraaliantoon.

Ampullit ovat sopiva annosyksikkömuoto.

10 Tabletit, rakeet tai kapselit, jotka sisältävät talkkia ja/tai kantajaa tai sideainetta tai vastaavaa, sopivat erityisen hyvin suun kautta antoon. Kantajana on edullisesti laktoosi ja/tai maissitärkkelys ja/tai peruna-  
tärkkelys.

15 Siirappia, eliksiiriä tai vastaavia voidaan käyttää tapauksissa, joissa voidaan käyttää tai halutaan käyttää makeutettua välityksainetta.

Kaavan I mukaiset yhdisteet annostellaan yleisesti ottaen annosyksikkömuodossa, joka sisältää 50 - 200 mg vaikuttavaa aineosaa farmaseuttisesti hyväksyttävässä kantajassa tai sen kera annosyksikköä kohti.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden annostus on 1 - 500 mg päivässä, esim. 100 mg annosta kohti annettaessa potilaille, esim. ihmiselle lääkeaineena.

25 Tavanomaisin tabletointitekniikoin valmistettava tyypillinen tabletti sisältää

**Ydin:**

Vaikuttavaa yhdistettä (vapaana 100 mg  
yhdisteenä tai sen suolana)

30 Kolloidista piidioksidia (Aerosil<sup>R</sup>) 1,5 mg

Mikrokiteistä selluloosaa (Avicel<sup>R</sup>) 70 mg

Muunnettua selluloosakumia (Ac-Di-Sol<sup>R</sup>) 7,5 mg

Magnesiumstearaattia 1 mg

**Päällyste:**

35 HPMC:tä noin 9 mg

\*Mywacett<sup>R</sup> 9-40 T:tä noin 0,9 mg

\*Asyloitu monoglyseridi, jota käytettiin kalvopäällysteen plastisointiaineena

Kaavan I mukaisia vapaita kinoksaliniyhdisteitä, jotka muodostavat alkalimetalli- tai maa-alkalimetallisuoloja, voidaan käyttää tällaisen suolan muodossa. Tällaiset alkalimetalli- tai maa-alkalimetallisuolat muodostetaan tavanomaiseen tapaan antamalla antagonistiantagonistiyhdisteen reagoida ekvivalenttimäärän tai ylimäärän kanssa valittua alkalimetallia tai maa-alkalimetallia hydroksidina, usein ja sopivasti sekoittamalla neutraalin liuottimen läsnä ollessa, josta suola voidaan saostaa tai ottaa talteen muulla tavanomaisella tavalla esim. haihduttamalla. Kaavan I mukainen yhdiste annetaan usein edullisesti farmaseuttisesti hyväksyttävän vesiliukoisen alkalimetallisuolansa tai maa-alkalimetallisuolansa muodossa ja suun kautta, peräsuoleen tai parenteraalisesti farmaseuttisen koostumuksen muodossa, jossa se on farmaseuttisesti hyväksyttävän nestemäisen tai kiinteän kantajan tai laimentimen kera.

Kaavan I mukaisista yhdisteistä ja tavanomaisesta apuaineesta, kantajasta tai laimentimesta voidaan muodostaa farmaseuttisia koostumuksia ja niiden annosyksiköitä ja tällaisessa muodossa niitä voidaan käyttää kiintoaineina kuten tabletteina tai täytettyinä kapseleina tai nesteinä kuten liuksina, suspensioina, emulsioina, eliksiireinä tai näillä täytettyinä kapseleina, jotka kaikki annetaan suun kautta, peräpuikkojen muodossa annettaviksi peräsuoleen tai steriilien ruiskeliuosten muodossa käytettäväksi parenteraalisesti (mukaan lukien ihon alle anto). Tällaiset farmaseuttiset koostumus- ja annosyksikkömuodot voivat siten sisältää tavanomaisia aineosia tavanomaisissa suhteissa muiden vaikuttavien yhdisteiden ja lääkeaineiden kera tai ilman niitä ja tällaiset annosyksikkömuodot voivat sisältää mitä tahansa sopivaa tehokasta neuroleptiä, erityisesti kiskalaattiantagonistia sillä edellytyksellä, että vaikuttava aineosa on sopusoinnussa aiotun päivittäisen käyttöannostusalueen kanssa. Sopivia, edustavia annosyksikkömuotoja ovat siten tabletit, jotka sisältävät 50 mg

vaikuttavaa aineosaa tai yleisemmin ottaen 10 - 200 mg/  
tabletti.

Koska kaavan I mukaiset yhdisteet omaavat suuren  
neuroleptisen, erityisesti kiskalaattiantagonistiaktiivi-  
5 suuden ja koska niillä kaikilla on mitä edullisin tera-  
peuttinen indeksi, niitä voidaan antaa kohteelle, esim.  
elävään eläinkehoon, joka on tällaisen neuroleptisen hoi-  
don tarpeessa indikaation eliminoimiseksi, lievittämiseksi  
tai parantamiseksi, joka on alttiina kiskalaattireseptori-  
10 tilan muutoksille, usein edullisesti niiden alkalimetalli-  
tai maa-alkalimetallisuolan muodossa, peräkkäin, samanai-  
kaisesti tai yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän kanta-  
jan tai laimentimen kanssa, erityisesti ja edullisesti  
niiden farmaseuttisen koostumuksen muodossa joko suun  
15 kautta, peräsuoleen tai parenteraalisesti (mukaan lukien  
ihon alle anto) tehokkaana määränä. Sopiva annostusalue on  
50 - 200 mg päivässä, edullisesti 50 - 100 mg päivässä ja  
erityisesti 70 - 100 mg päivässä riippuen, kuten tavalli-  
sesti, tarkasta antotavasta, antomuodosta, annon kohteena  
20 olevasta indikaatiosta, so. kohteesta ja ko. kohteen ke-  
honpainosta ja hoitavan lääkärin tai eläinlääkärin suorit-  
tamasta valinnasta ja kokemuksesta.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä.

**Esimerkki 1**

25 **a. 1-kloori-4-etoksalyyliamino-3-nitrobentseeni**

Liuokseen, jossa oli 1,0 g (5,8 mmol) 4-kloori-2-  
nitroaniliinia ja ja 0,85 ml (6,2 mmol) kuivaa trietyyli-  
amiinia 50 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisättiin  
liuos, jossa oli 0,7 ml (6,27 mmol) etyylioksalyyliklori-  
30 dia 10 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania. Seosta sekoitet-  
tiin tunti 25 °C:ssa ja suodatettiin sitten. Suodos haih-  
dutettiin, jäännöstä sekoitettiin vedessä ja saatiin  
1,32 g (84 %) 1-kloori-4-etoksalyyliamino-3-nitrobentsee-  
niä. sp. 156 - 157 °C.

**B.7-kloori-1-hydroksikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dioni**

Liuos, jossa oli 0,5 g (1,83 mmol) 1-kloori-4-etoksalyyliamino-3-nitrobentseeniä 15 ml:ssa dimetyyliformamidia, hydrattiin normaalipaineessa 30 mg:lla 5-%:ista Pd-C:tä katalyyttinä. Reaktioseos suodatettiin ja haihdutettiin vakuuissa. Jäännös kiteytettiin uudelleen (dimetyyliformamidi-vesi) ja saatiin 0,25 g (65 %) 7-kloori-1-hydroksikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dionia. Sp. hajoaa. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 12,2 (1H, leveä s), 7,2 (3H, m). MS (m/e): 212 (M<sup>+</sup>, 50 %).

**Esimerkki 2****a. 1-kloori-3-etoksalyyliamino-4-nitrobentseeni**

Liuokseen, jossa oli 1,0 g (5,8 mmol) 5-kloori-2-nitroaniliinia ja 0,85 ml (6,2 mmol) kuivaa trietyyliamiinia 50 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisättiin liuos, jossa oli 0,7 ml (6,27 mmol) etyylioksalyylikloridia 10 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania. Seosta sekoitettiin tunti 25 °C:ssa ja suodatettiin sitten. Suodos haihdutettiin, jäännöstä sekoitettiin vedessä ja saatiin 1,0 g (63 %) 1-kloori-3-etoksalyyliamino-4-nitrobentseeniä. sp. 99 - 100 °C.

**b.6-kloori-1-hydroksikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dioni**

Liuos, jossa oli 0,5 g (1,83 mmol) 1-kloori-3-etoksalyyliamino-4-nitrobentseeniä 15 ml:ssa dimetyyliformamidia, hydrattiin normaalipaineessa 0,5 g:lla Raney-nikkeliä katalyyttinä. Jäännöstä sekoitettiin etanolissa ja saatiin 0,13 g (30 %) 6-kloori-1-hydroksikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dionia. sp. hajoaa. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 11,9 (1H, leveä s), 7,17 (3H, m). MS (m/e): 212 (M<sup>+</sup>, 60 %).

**Esimerkki 3****a. 4-etoksalyyliaminobentsonitriili**

Liuokseen, jossa oli 5,0 g (42,4 mmol) 4-aminobentsonitriiliä ja 8 ml (58,4 mmol) kuivaa trietyyliamiinia 100 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisättiin liuos, jossa oli 7 ml (63,0 mmol) etyylioksalyylikloridia

tunnettu  
hak. 8/5/51

25 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania. Sekoitusta jatkettiin tunti 25 °C:ssa ja seos haihdutettiin sitten vakuuissa. Jäännöstä sekoitettiin vedessä ja saatiin 8,9 g (85 %) 4-etoksalyyliaminobentsonitriiliä. Sp. 187,8 °C.

5                   **b. 4-etoksalyyliamino-3-nitrobentsonitriili**

Seokseen, jossa oli 1,0 g (4,0 mmol) 4-etoksalyyliaminobentsonitriiliä 4 ml:ssa jääetikkaa, lisättiin 4 ml asetanhydridiä. Lisättiin tiputtaen 0 °C:ssa liuos, jossa oli 1 ml 100-%:ista typpihappoa 2 ml:ssa jääetikkaa ja 15 minuutin kuluttua lisättiin vielä 1 ml 100-%:ista typpihappoa. Sekoitusta jatkettiin tunti 0 °C:ssa. Reaktioseos kaadettiin 50 ml:aan jäävettä ja saatiin 0,95 g (81 %) 4-etoksalyyliamino-3-nitrobentsonitriiliä. Sp. 151,8 °C.

15                   **c. 7-syaani-1-hydroksikinoksaliini-2,3(1H,3H)-dioni**

Liuos, jossa oli 5,0 g (19,0 mmol) 4-etoksalyyliamino-3-nitrobentsonitriiliä 200 ml:ssa etanolia ja 200 ml:ssa etyyliasetaattia, hydrattiin normaalipaineessa 5 g:lla Raney-nikkeliä katalyyttinä. Katalyytti poistettiin suodattamalla ja pestiin useita kertoja dimetyyli-formamidilla. Yhdistetyt suodokset haihdutettiin vakuuissa. Jäännöstä sekoitettiin etanolissa ja saatiin 2,4 g (62 %) 7-syaani-1-hydroksikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dionia. sp. hajooa. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 12,3 (2H, m), 7,77 (1H, s), 7,4 (2H, dd).

25                   **Esimerkki 4**

**a. 5-kloori-2-etoksalyyliaminobentsotrifluoridi**

Liukseen, jossa oli 2,0 g (10,0 mmol) 2-amino-5-klooribentsotrifluoridia ja 1,4 ml (10,0 mmol) kuivaa trietyyliamiinia 25 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisättiin liuos, jossa oli 1,2 ml (11,0 mmol) etyylioksalyyli-kloridia 5 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania. Sekoitusta jatkettiin kolme tuntia 25 °C:ssa ja sitten seos suodatettiin ja haihdutettiin vakuuissa. Jäännöstä sekoitettiin etanoli-vedessä ja saatiin 2,4 g (82 %) 5-kloori-2-etoksalyyliaminobentsotrifluoridia. sp. 55 - 58 °C.

b. 5-kloori-2-etoksalyyliamino-3-nitrobentsotri-  
fluoridi

Liukseen, jossa oli 2,4 g (8,1 mmol) 5-kloori-  
2-etoksalyyliaminobentsotrifluoridia 13 ml:ssa 95 -  
5 97-%:ista rikkihappoa, lisättiin tiputtaen 0 - 5 °C:ssa  
liuos, jossa oli 12 ml 100-%:ista typpihappoa 24 ml:ssa  
95 - 97-%:ista rikkihappoa. Sekoitusta jatkettiin 20 mi-  
nuuttia 25 °C:ssa. Reaktioseos kaadettiin 100 ml:aan jää-  
vettä ja saatiin öljy. Uttamalla dikloorimetaanilla saa-  
10 tiin 2,1 g (76 %) 5-kloori-2-etoksalyyliamino-3-nitrobent-  
sotrifluoridia kiteinä. sp. 100 - 101 °C.

c. 7-kloori-1-hydroksi-5-trifluorimetyylikinoksa-  
liini-2,3(1H,4H)-dioni

Liukseen, jossa oli 1,0 g (2,94 mmol) 5-kloori-2-  
15 etoksalyyliamino-3-nitrobentsotrifluoridia 75 ml:ssa tet-  
rahydrofuraania, lisättiin 25 ml dimetyyliformamidia ja  
1,0 ml 25-%:ista ammoniakivesiliuosta. Seos hydrattiin  
normaalipaineessa 100 mg:lla 5-%:ista Pt-C:tä katalyyt-  
tinä. Vedynoton päätyttyä katalyytti poistettiin suodat-  
20 tamalla ja suodos haihdutettiin vakuuissa. Jäännöstä se-  
koitettiin 1 N kloorivetyhappovesiliuoksessa ja saatiin  
0,66 g (80 %) 7-kloori-1-hydroksi-5-trifluorimetyylikinok-  
saliini-2,3(1H,4H)-dionia. sp. 275 °C, hajoaa. <sup>1</sup>H-NMR  
(DMSO-d<sub>6</sub>): 11,7 (2H, m), 7,60 (1H, d), 7,43 (1H, d).

25 **Esimerkki 5**

a. 4,5-dikloori-2-etoksalyyliamino-1-nitrobentseeni

Liukseen, jossa oli 1,0 g (4,8 mmol) 4,5-dikloori-  
2-nitroaniliinia ja 1,0 ml (7,3 mmol) kuivaa trietyyli-  
amiinia 100 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisättiin  
30 liuos, jossa oli 0,9 ml (8,1 mmol) etyylioksalyylikloridia  
25 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania. Sekoitusta jatkettiin  
kolme tuntia 25 °C:ssa ja sitten seos suodatettiin ja  
haihdutettiin vakuuissa. Jäännöstä sekoitettiin etanolin  
ja petrolieetterin seoksessa ja saatiin 1,17 g (79 %) 4,5-

dikloori-2-etoksalyyliamino-1-nitrobentseeniä. sp. 96 - 97 °C.

b. 6,7-dikloori-1-hydroksikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dioni

5 Liuokseen, jossa oli 0,4 g (1,3 mmol) 4,5-dikloori-2-etoksalyyliamino-1-nitrobentseeniä 30 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin 10 ml dimetyyliformamidia ja 0,4 ml 25-%:ista ammoniakkivesiliuosta. Seos hydrattiin normaalipaineessa 50 mg:lla Pd-C:tä katalyyttinä. Sakka eristettiin suodattamalla ja pestiin tetrahydrofuraania. Suodatuskakku pestiin useita kertoja 5-%:isella kaliumhydroksidivesiliuoksella. Hapottamalla suodos 4 N kloorivetyhapolla saatiin 0,14 g (45 %) 6,6-dikloori-1-hydroksikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dionia. sp. hajoaa. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 12,2 (2H, m), 7,50 (1H, s), 7,27 (1H, s). MS (m/e): 246 (M<sup>+</sup>, 35 %).

#### Esimerkki 6

a. 2-syaani-5-nitrobentsotrifluoridi

20 Liuokseen, jossa oli 10,0 g (48,5 mmol) 2-amino-5-nitrobentsotrifluoridia 60 ml:ssa jääetikkaa, lisättiin 200 ml 2 N kloorivetyhappoa ja sitten diatsotoitiin 0 °C:ssa liuoksella, jossa oli 3,36 g (48,6 mmol) natriumnitriittiä 100 ml:ssa vettä. Sekoitusta jatkettiin tunti 0 °C:ssa ja sitten lisättiin tiputtaen 25 °C:ssa liuos, jossa oli 18 g (75 mmol) kaliumtetrasyaaninikkelaattia (K<sub>2</sub>NiCN<sub>4</sub>) 500 ml:ssa kyllästettyä natriumvetykarbonaattiliuosta. Uuttamalla etyyliasetaatilla ja tislaamalla epäpuhdas öljy (95 - 100 °C/0,5 mmHg) saatiin 6,8 g (65 %) 2-syaani-5-nitrobentsotrifluoridia.

30 b. 2-syaani-5-etoksalyyliaminobentsotrifluoridi

35 Liuos, jossa oli 6,8 g (31,5 mmol) 2-syaani-5-nitrobentsotrifluoridia 200 ml:ssa etanolia hydrattiin normaalipaineessa 0,4 g:lla 5-%:ista Pd-C:tä katalyyttinä. Reaktioseos suodatettiin ja haihdutettiin vakuuissa. Epäpuhdas tuote liuotettiin 150 ml:aan kuivaa trietyyliamiini-

vaikuttamattomaksi  
u. k. kokeelle  
ks. erofuslausuma

5  
 10  
 15  
 20  
 25  
 30

nia. Lisättiin tiputtaen liuos, jossa oli 4,4 ml (39,4 mmol) etyylioksalyylikloridia 30 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania ja sitten sekoitusta jatkettiin kolme tuntia 25 °C:ssa. Suodatettua ja haihdutettua reaktiotuotetta sekoitettiin etanoli-vedessä ja saatiin 7,3 g (82 %) 2-syaani-5-etoksalyyliaminobentsotrifluoridia. sp. 112 - 114 °C.

c. 2-syaani-5-etoksalyyliamino-4-nitrobentsotrifluoridi

75 ml:aan jääkylmää 100-%:ista typpihappoa lisättiin vähitellen 7,25 g (25,3 mmol) 2-syaani-5-etoksalyyliaminobentsotrifluoridia. Sekoitusta jatkettiin kolme tuntia 25 °C:ssa. Reaktioseos kaadettiin 500 ml:aan jäävettä ja saatiin epäpuhdas tuote. Kiteyttämällä uudelleen (etanoli-vesi) saatiin 5,1 g (61 %) 2-syaani-5-etoksalyyliamino-5-nitrobentsotrifluoridia. sp. 101 - 102 °C.

d. 7-syaani-1-hydroksi-6-trifluorimetyylikinoksaaliini-2,3(1H,4H)-dioni

Liuokseen, jossa oli 10,5 g (31,7 mmol) 2-syaani-5-etoksalyyliamino-4-nitrobentsotrifluoridia 450 ml:ssa etanolia, lisättiin 45 ml jäätikkää. Seos hydrattiin normaali-paineessa 0,2 g:lla 5-%:ista Pd-C:tä katalyyttinä. Suodatettu ja haihdutettu reaktiotuote kiteytettiin uudelleen (etyyliasetatti-petrolieetteri) ja saatiin 6,91 g (81 %) 7-syaani-1-hydroksi-6-trifluorimetyylikinoksaaliini-2,3-(1H,4H)-dionia. sp. 180 °C, hajooa. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,93 (1H, s), 7,53 (1H, s). MS (m/e): 271 (M<sup>+</sup>, 70 %).

Esimerkki 7

a. 5-amino-2-klooribentsonitriili

Liuos, jossa oli 10,0 g (54,8 mmol) 2-kloori-5-nitrobentsonitriiliä 500 ml:ssa etanolia, hydrattiin paineessa 2,1 kg/cm<sup>2</sup> (30 psi) 0,5 g:lla 5-%:ista Pd-C:tä katalyyttinä. Vedynoton päätyttyä reaktioseos suodatettiin ja haihdutettiin vakuuissa. Jäännös kiteytettiin uudelleen

u. vaatiuorokseen  
 u. Koppo 10/10/11  
 Ks. Etotus lausuma

(etanoli-vesi) ja saatiin 3,6 g (44 %) 5-amino-2-klooribentsonitriiliä. Sp. 129 - 130 °C.

**b. 2-kloori-5-etoksalyyliaminobentsonitriili**

5 Liuokseen, jossa oli 3,6 g (23,4 mmol) 5-amino-2-klooribentsonitriiliä ja 3,6 ml (2,62 mmol) kuivaa trietyyliamiinia 200 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisättiin liuos, jossa oli 3,0 ml (26,9 mmol) etyylioksalyylikloridia 20 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania. Sekoitusta 10 jatkettiin kaksi tuntia 25 °C:ssa ja sitten reaktioseos suodatettiin ja haihdutettiin vakuumissa. Jäännöstä sekoi- tettiin vedessä ja saatiin 5,8 g (99 %) 2-kloori-5-etoksalyyliaminobentsonitriiliä. Sp. 182 - 183 °C.

**c. 6-kloori-3-etoksalyyliamino-2-nitrobentsonitriili ja 2-kloori-5-etoksalyyliamino-4-nitrobentsonitriili**

15 75 ml:aan jääkylmää 100-%:ista typpihappoa lisättiin vähitellen 8,1 g (32,1 mmol) 2-kloori-5-etoksalyyliaminobentsonitriiliä. Sekoitusta jatkettiin 1,5 tuntia 0 °C:ssa ja sitten reaktioseos kaadettiin 500 ml:aan jäävettä. Saostunut tuote eristettiin suodattamalla ja kiteytettiin uudelleen (etanoli-vesi) ja saatiin 8,25 g (86 %) 20 6-kloori-3-etoksalyyliamino-4-nitrobentsonitriiliä. Sp. 143 - 145 °C. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>): 11,3 (1H, leveä s), 8,1 (2H, dd, J = 10 Hz), 4,3 (2H, q), 1,4 (3H, t). Suodos uutettiin 150 ml:lla etyyliasetaattia ja saatiin 0,67 g 25 (7 %) 2-kloori-3-etoksalyyliamino-4-nitrobentsonitriiliä öljynä. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>): 11,4 (1H, leveä s), 8,57 (1H, s), 8,33 (1H, s), 4,3 (2H, q), 1,4 (3H, t).

**d. 7-kloori-8-syaani-1-hydroksikinoksaliini-2,3-(1H,4H)-dioni**

30 Liuokseen, jossa oli 1,0 g (3,36 mmol) 6-kloori-3-etoksalyyliamino-2-nitrobentsonitriiliä 75 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin 25 ml dimetyyliformamidia ja 1,0 ml 25-%:ista ammoniakkivesiliuosta. Seos hydrattiin normaalipaineessa 100 mg:lla 5-%:ista Pd-C:tä katalyyttinä. 35 Saostunut tuote eristettiin suodattamalla ja pestiin

tetrahydrofuraania. Suodatuskakku pestiin useita kertoja 5-%:isella kaliumhydroksidivesiliuoksella. Hapottamalla suodos 4 N kloorivetyhapolla saatiin 0,57 g (72 %) 7-kloori-8-syaani-1-hydroksikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dionia. sp. 5 280 °C, hajoaa. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 12,3 (2H, leveä s), 7,5 (2H, s). MS (m/e): 237 (M<sup>+</sup>, 10 %).

#### Esimerkki 8

##### a. 4-etoksalyyliaminoftalamidi

10 Liuokseen, jossa oli 13,9 g (77,5 mmol) 4-aminoftalamidia 250 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia, lisättiin 12,0 ml (86,4 mmol) kuivaa trietyyliamiinia ja sitten tiputtaen liuos, jossa oli 10,1 ml (88,7 mmol) etyylioksa-  
lyylikloridia 50 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia. Sekoi-  
tusta jatkettiin yksi tunti 25 °C:ssa. Reaktioseos kaadet-  
15 tiin 800 ml:aan jääkylmää metanolia ja saatiin 15,8 g (73 %) 4-etoksalyyliaminoftalamidia. Sp. 229 - 230 °C.

##### 4. 4-etoksalyyliaminoftalonitriili

20 Suspensioon, jossa oli 7,0 g (25,1 mmol) 4-etoksalyyliaminoftalamidia 75 ml:ssa kuivaa pyridiiniä, lisättiin vähitellen 4,1 ml (44,8 mmol) fosforioksikloridia. Sekoitusta jatkettiin 30 minuuttia 25 °C:ssa. Reaktioseos kaadettiin 300 ml:aan jääkylmää 4 N kloorivetyhappoa ja saatiin 4,7 g (77 %) 4-etoksalyyliaminoftalonitriiliä. sp. 193,7 °C.

##### 25 c. 4-etoksalyyliamino-5-nitroftalonitriili ja 4-etoksalyyliamino-3-nitroftalonitriili

30 50 ml:aan jääkylmää 100-%:ista typpihappoa lisättiin vähitellen 2,0 g (8,2 mmol) 4-etoksalyyliaminoftalonitriiliä. Sekoitusta jatkettiin 48 tuntia 25 °C:ssa. Reaktioseos kaadettiin 300 ml:aan jäävettä ja saatiin 1,6 g epäpuhdasta tuotetta. Pylväskromatografia (200 g pihappogeeliä, eluentti tolueenia sisältävä etyyliasettaatti) antoi 0,7 g (30 %) 4-etoksalyyliamino-5-nitroftalonitriiliä. sp. 140 - 141 °C. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 11,7 (1H, s), 8,97 (1H, s), 8,70 (1H, s), 4,4 (2H, q), 1,4. sp. 35

140 - 141 °C. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 11,7 (1H, s), 8,4 (2H, dd, J = 9 Hz), 4,4 (2H, q), 1,4 (3H, t).

d. 6,7-disyaani-1-hydroksikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dioni

5           Liuos, jossa oli 0,8 g (3,03 mmol) 4-etoksalyyli-amino-5-nitroftalonitriiliä 50 ml:ssa dimetyyli-formamidia, hydrattiin normaalipaineessa 25 mg:lla 5-%:ista Pd-C:tä katalyyttinä. Vedynoton päätyttyä reaktioseos suodatettiin ja haihdutettiin vakuuissa. Jäännös kiteytettiin uudelleen (dimetyyli-formamidi-vesi) ja saatiin 0,4 g (66 %) 6,7-disyaani-1-hydroksikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dioni. Sp. hajoaa. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,97 (1H, s). MS (m/e): 228 (m<sup>+</sup>, 80 %).

10

Esimerkki 9

15           7-syaani-1-fenoksykarbonyylioksi-6-trifluorimetyyli-kinoksaliini-2,3(1H,4H)-dioni

Liukseen, jossa oli 0,4 g (1,48 mmol) 7-syaani-1-hydroksi-6-trifluorimetyylikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dionia 50 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisättiin 0,225 ml (1,63 mmol) kuivaa trietyyliamiinia ja 0,2 ml (1,58 mmol) fenyylidikloroformiaattia. Seosta sekoitettiin 30 minuuttia 25 °C:ssa ja sitten se suodatettiin ja haihdutettiin vakuuissa. Jäännöstä sekoitettiin eetterissä ja saatiin 0,48 g (83 %) 7-syaani-1-fenoksykarbonyylioksi-6-trifluorimetyylikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dionia. Sp. 190 °C, hajoaa. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,43 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,3 (5H, leveä s).

20

25

Esimerkki 10

30           7-syaani-1-propionyylioksi-6-trifluorimetyylikinok-saliini-2,3(1H,4H)-dioni

Liukseen, jossa oli 0,4 g (1,48 mmol) 7-syaani-1-hydroksi-1-trifluorimetyylikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dionia 50 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisättiin 0,25 ml (1,82 mmol) kuivaa trietyyliamiinia ja 0,15 ml (1,72 mmol) propionyylikloridia. Seosta kuumennettiin palautuslämpöti-

35

lassa 30 minuuttia ja haihdutettiin sitten vakuuissa. Jäännöstä sekoitettiin vedessä ja saatiin 0,46 g (95 %) 7-syaani-1-propionyylioksi-6-trifluorimetyylikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dionia. sp. 227 °C. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,37 (1H, s), 7,73 (1H, s), 4,5 (2H, q), 1,35 (3H, t).

**Esimerkki 11**

**7-syaani-1-etoksikarbonyylioksi-6-trifluorimetyylikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dioni**

Liuokseen, jossa oli 0,4 g (1,48 mmol) 7-syaani-1-hydroksi-6-trifluorimetyylikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dionia 50 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisättiin 0,2 ml (1,50 mmol) kuivaa trietyyliamiinia ja 0,15 ml (1,58 mmol) etyylikloroformiaattia. Seosta kuumennettiin palautuslämpötilassa 45 minuuttia ja haihdutettiin sitten vakuuissa. Jäännöstä sekoitettiin vedessä ja saatiin 0,46 g (91 %) 7-syaani-1-etoksikarbonyylioksi-6-trifluorimetyylikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dionia. Sp. 190 °C, hajoaa. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,33 (1H, s), 7,73 (1H, s), 2,9 (2H, q), 1,2 (3H, t).

**Esimerkki 12**

**1-bentsoyylioksi-7-syaani-6-trifluorimetyylikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dioni**

Liuokseen, jossa oli 0,4 g (1,48 mmol) 7-syaani-1-hydroksi-6-trifluorimetyylikinoksaliini-2,3-(1H,4H)-dionia 50 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisättiin 0,2 ml (1,45 mmol) kuivaa trietyyliamiinia ja 0,175 ml (1,50 mmol) bentsoyylikloridia. Seosta kuumennettiin palautuslämpötilassa 30 minuuttia ja haihdutettiin sitten vakuuissa. Jäännöstä sekoitettiin vedessä ja saatiin 0,54 g (98 %) 1-bentsoyylioksi-7-syaani-6-trifluorimetyylikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dionia. sp. 186 °C. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,47 (1H, s), 8,2 (2H, m), 7,8 (4H, m).

**Esimerkki 13****1-asetoksi-7-syaani-6-trifluorimetyylikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dioni**

5 Liuokseen, jossa oli 0,4 g (1,48 mmol) 7-syaani-1-  
 hydroksi-6-trifluorimetyylikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dionia  
 50 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisättiin 0,3 ml  
 (2,18 mmol) kuivaa trietyyliamiinia ja 0,15 ml (2,10 mmol)  
 asetyylikloridia. Seosta kuumennettiin palautuslämpötilas-  
 10 sa kolme tuntia ja haihdutettiin sitten vakuuimissa. Jään-  
 nöstä sekoitettiin vedessä ja saatiin 0,42 g (92 %) 1-ase-  
 toksi-7-syaani-6-trifluorimetyylikinoksaliini-2,3(1H,4H)-  
 dionia. Sp. 230 °C. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,16 (1H, s), 7,53  
 (1H, s), 2,37 (3H, s).

**Esimerkki 14****15 a. N-etoksalyyli-3,5-bistrifluorimetyylianiiliini**

Liuokseen, jossa oli 3,0 ml (19,2 mmol) 3,5-bistri-  
 fluorimetyylianiiliinia 100 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraa-  
 nia, lisättiin 3,0 ml (21,4 mmol) kuivaa trietyyliamiinia.  
 Reaktioseos jäähdytettiin 0 °C:seen ja lisättiin tiputtaen  
 20 2,3 ml (20,6 mmol) etyylioksalyylikloridia 25 ml:ssa kui-  
 vaa tetrahydrofuraania. Sekoitusta jatkettiin yksi tunti  
 25 °C:ssa. Reaktioseos suodatettiin ja haihdutettiin va-  
 kuuimissa. Jäännöstä sekoitettiin n-pentaanissa, sakka  
 eristettiin suodattamalla ja saatiin 4,8 g (76 %) N-etok-  
 25 salyyli-3,5-bistrifluorimetyylianiiliinia. sp. 86,8 °C.

**b. N-etoksalyyli-3,5-bistrifluorimetyyli-2-nitro-  
 aniiliini**

Liuokseen, jossa oli 4,3 g (13 mmol) N-etoksalyyli-  
 3,5-bistrifluorimetyylianiiliinia 15 ml:ssa väkevää rikki-  
 30 happoa, lisättiin 0 °C:ssa 1,5 g (15 mmol) kaliumnitraat-  
 tia. Sekoitusta jatkettiin 90 minuuttia 0 °C:ssa ja sitten  
 120 minuuttia 25 °C:ssa. Reaktioseos kaadettiin 100 ml:aan  
 jäävettä ja sakka eristettiin suodattamalla. Epäpuhdas  
 tuote puhdistettiin pylväskromatografoimalla silikageelil-  
 35 lä eluoiden tolueenin ja etyyliasetaatin 5:1-seoksella ja

saatiin 0,44 g (9 %) n-etoksalyyli-3,5-bistrifluorimetyyli-2-nitroaniliinia. sp. 115,0 °C.

c. 6,8-bistrifluorimetyyli-1-hydroksikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dioni

0,20 g (0,5 mmol) N-etoksalyyli-3,5-bistrifluorimetyyli-2-nitroaniliinia 10 ml:ssa tetrahydrofuraanin, dimetyyliformamidin ja 25-%:isen ammoniakivesiliuoksen seosta (30:10:0,7) hydrattiin normaalipaineessa 0,02 g:lla 5-%:ista Pd-C:tä katalyyttinä. Reaktioseos suodatettiin ja haihdutettiin vakuuissa. Jäännöstä sekoitettiin vedessä, sakka eristettiin suodattamalla ja saatiin 0,11 g (84 %) 6,8-bistrifluorimetyyli-1-hydroksikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dionia. sp. hajooa. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,1 (s). MS (m/e): 314 (M<sup>+</sup>, 40 %), 173 (45 %), 69 (100 %).

Esimerkki 15

a. N-etoksalyyli-4-metoksi-2-nitroaniliini

Liuokseen, jossa oli 3,0 g (18 mmol) 4-metoksi-2-nitroaniliinia 100 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisättiin 6 ml (43 mmol) kuivaa trietyyliamiinia. Reaktioseos jäädytettiin 0 °C:seen ja lisättiin tiputtaen 3,4 ml (30 mmol) etyylioksalyylikloridia 50 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania. Sekoitusta jatkettiin yksi tunti 25 °C:ssa. Reaktioseos suodatettiin ja haihdutettiin vakuuissa. Jäännöstä sekoitettiin eetterissä, sakka eristettiin suodattamalla ja saatiin 1,4 g (29 %) N-etoksalyyli-4-metoksi-2-nitroaniliinia. Sp. 151,3 °C.

b. 1-hydroksi-7-metoksikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dioni

0,10 g (0,4 mmol) N-etoksalyyli-4-metoksi-4-metoksi-2-nitroaniliinia 10 ml:ssa dimetyyliformamidia hydrattiin normaalipaineessa 0,01 g:lla 5-%:ista Pt-C:tä katalyyttinä. Reaktioseos suodatettiin ja lisättiin 10 ml 1 N kloorivetyhappoa. Reaktioseos jäädytettiin 0 °C:seen ja sakka eristettiin suodattamalla, pestiin vedellä, etanolilla ja eetterillä ja saatiin 0,03 g (39 %) 1-hydroksi-7-

Ura. 4. mukse  
u/sopuolella  
Ks. erotuslausung

metoksikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dionia. Sp. hajoaa.  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 12,0 (leveä s), 7,0 (3H, m), 3,8 (3H, s). MS (m/e): 208 ( $M^+$ , 70 %), 163 (100 %).

#### Esimerkki 16

##### 5 a. N-etoksalyyli-4,5-dimetoksi-2-nitroaniliini

Liuokseen, jossa oli 1,0 g (5,1 mmol) 4,5-dimetoksi-2-nitroaniliinia ja 2,0 ml (14,3 mmol) kuivaa trietyyliamiinia 50 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisättiin liuos, jossa oli 1,1 ml (9,8 mmol) etyylioksalyylikloridia  
10 25 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania. Reaktioseosta sekoitettiin yksi tunti 25 °C:ssa ja suodatettiin sitten. Suodos haihdutettiin vakuuissa, jäännös pestiin eetterillä ja vedellä ja saatiin 1,05 g (70 %) N-etoksalyyli-4,5-dimetoksi-2-nitroaniliinia. sp. 162,7 °C.

##### 15 b. 1-hydroksi-6,7-dimetoksikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dioni

0,15 g (0,5 mmol) N-etoksalyyli-4,5-dimetoksi-2-nitroaniliinia 10 ml:ssa dimetyyliformamidia hydrattiin normaalipaineessa ja 15 °C:ssa 15 mg:lla 5-%:ista Pt-C:tä  
20 katalyyttinä. Reaktioseos suodatettiin ja haihdutettiin vakuuissa. Jäännös pestiin eetterillä, etanolilla ja metanolilla ja saatiin 0,05 g (42 %) 1-hydroksi-6,7-dimetoksikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dionia. sp. hajoaa.  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 12,0 (1H, leveä s), 7,3 (1H, s), 7,0 (1H, s), 3,9 (3H, s), 3,85 (3H, s). MS (m/e): 238 ( $M^+$ , 60 %), 193 (100 %).

#### Esimerkki 17

##### 1-hydroksi-5-metyylikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dioni

Liuokseen, jossa oli 2,0 g (13,2 mmol) 6-metyyli-2-nitroaniliinia ja 4,0 ml (28,5 mmol) kuivaa trietyyliamiinia 50 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisättiin liuos,  
30 jossa oli 2,0 ml (17,9 mmol) etyylioksalyylikloridia 20 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania. Reaktioseosta sekoitettiin 15 minuuttia 80 °C:ssa. Kun oli jäähdytetty 25 °C:seen, seos suodatettiin, suodos haihdutettiin vakuu-  
35 missa ja saatiin 2,0 g öljyä. 1,0 g öljyä 25 ml:ssa tetra-

hydrofuraanin, dimetyyliformamidin ja 25-%:isen ammoniak-  
kivesiliuoksen seosta (30:10:0,7) hydrattiin normaalipai-  
neessa 100 mg:lla 5-%:ista Pt-C:tä katalyyttinä. Sakka  
eristettiin suodattamalla ja suodatuskakku pestiin useita  
5 kertoja 1 N kaliumhydroksidivesiliuoksella. Hapottamalla  
suodos väkevällä kloorivetyhapolla saatiin 0,08 g (6 %) 1-  
hydroksi-5-metyylikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dionia. sp. ha-  
joaa (299 °C). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 11,5 (1H, leveä s), 7,6 -  
7,0 (3H, m), 2,4 (3H, s).

10 **Esimerkki 18**

**7,8-disyaani-1-hydroksikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dio-  
ni**

0,2 g (0,9 mmol) 4-etoksalyyliamino-3-nitroftalo-  
nitriiliä 15 ml:ssa tetrahydrofuraanin, dimetyyliformami-  
din ja 25-%:isen ammoniakivesiliuoksen seosta (30:10:0,7)  
15 hydrattiin normaalipaineessa 25 mg:lla 5-%:ista Pt-C:tä  
katalyyttinä. Sakka eristettiin suodattamalla ja pestiin  
tetrahydrofuraania. Suodatuskakku pestiin useita kertoja  
1 N kaliumhydroksidivesiliuoksella. Suodos hapotettiin  
20 väkevällä kloorivetyhapolla. Sakka eristettiin suodatta-  
malla ja pestiin vedellä, etanolilla ja eetterillä ja saa-  
tiin 0,1290 g (76 %) 7,8-dihydro-1-hydroksikinoksaliini-  
2,3(1H,4H)-dionia. Sp. hajoa. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,7 (2H,  
dd). IR (KBr): 2240 (m). MS (m/e): 228 (M<sup>+</sup>, 3 %), 184  
25 (100 %).

**Esimerkki 19**

**a. N-etoksalyyli-5-metoksi-2-nitroaniliini**

Liuokseen, jossa 0,6 g (3,6 mmol) 5-metoksi-2-nit-  
roaniliinia ja 1,0 ml (7,1 mmol) kuivaa trietyyliamiinia  
30 25 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisättiin liuos, jos-  
sa oli 0,8 ml (7,2 mmol) etyylioksalyylikloridia 10 ml:ssa  
kuivaa tetrahydrofuraania. Reaktioseosta sekoitettiin yksi  
tunti 25 °C:ssa ja suodatettiin sitten. Suodos haihdutet-  
tiin vakuuissa, jäännös pestiin kylmällä eetterillä ja

vedellä ja saatiin 0,22 g (23 %) N-etoksalyyli-5-metoksi-2-nitroaniliinia. Sp. 158,0 °C.

**b.1-hydroksi-6-metoksikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dioni**

5           0,21 g (0,8 mmol) N-etoksalyyli-5-metoksi-2-nitroaniliinai 10 ml:ssa dimetyyliformamidia hydrattiin normaalipaineessa 10 mg:lla 5-%:ista Pt-C:tä katalyyttinä. Reaktioseos suodatettiin ja suodokseen lisättiin viisi tippaa 25-%:ista ammoniakkivesiliuosta. Sakka eristettiin suodattamalla ja suodatuskakku pestiin useita kertoja 1 N kaliumhydroksidivesiliuoksella. Suodos hapotettiin väkevällä kloorivetyhapolla ja sakka eristettiin suodattamalla, pestiin vedellä, etanolilla ja eetterillä ja saatiin 0,07 g (44 %) 1-hydroksi-6-metoksibentsonitriili-2,3(1H,4H)-dionia. sp. hajoaa. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 12,1 (1H, leveä s), 7,6 - 6,6 (3H, m), 3,8 (3H, s). MS (m/e): 208 (M<sup>+</sup>, 50 %), 163 (100 %).

10

15

**Esimerkki 20**

**a. N-etoksalyyli-4,5-dimetyyli-2-nitroaniliini**

20           Liuokseen, jossa oli 5,0 g (30 mmol) 4,5-dimetyyli-2-nitroaniliinia ja 9,0 ml (64 mmol) kuivaa trietyyliamiinia 100 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisättiin liuos, jossa oli 5,0 ml (45 mmol) etyylioksalyylikloridia 25 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania. Reaktioseosta sekoitettiin 30 minuuttia 80 °C:ssa. Kun oli jäähdytetty 25 °C:seen, seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin vaakuumissa. Jäännös pestiin eetterillä ja saatiin 2,3 g (29 %) N-etoksalyyli-4,5-dimetyyli-2-nitroaniliinia. sp. 108,8 °C.

25

**b.6,7-dimetyyli-1-hydroksikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dioni**

30

          1,0 g (3,8 mmol) 4,5-dimetyyli-2-nitroaniliinia 30 ml:ssa tetrahydrofuraanin, dimetyyliformamidin ja 25-%:isen ammoniakkivesiliuoksen seosta (30:10:0,7) hydrattiin normaalipaineessa 60 mg:lla 5-%:ista Pt-C:tä kata-

35

lyyttinä. Sakka eristettiin suodattamalla ja pestiin tetrahydrofuraanilla. Suodatuskakku pestiin useita kertoja 1 N kaliumhydroksidivesiliuoksella ja suodos hapotettiin väkevällä kloorivetyhapolla. Sakka eristettiin suodattamalla ja pestiin vedellä, etanolilla ja eetterillä ja saatiin 0,13 g (17 %) 6,7-dimetyyli-1-hydroksikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dionia. sp. hajoaa. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 11,9 (1H, leveä s), 7,3 (1H, s), 7,0 (1H, s), 2,3 (6H, s). MS (m/e): 206 (M<sup>+</sup>, 70 %), 161 (100 %).

10 **Esimerkki 21**

**a. N-etoksalyyli-5-metyyli-2-nitroaniliini**

N-etoksalyyli-5-metyyli-2-nitroaniliini valmistettiin tarkoin samalla tavoin kuin N-etoksalyyli-4,5-dimetyyli-2-nitroaniliini. Saanto 3,0 g (36 %). sp. 114,4 °C.

15 **b.1-hydroksi-6-metyylikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dioni**

1-hydroksi-6-metyylikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dioni valmistettiin tarkoin samalla tavoin kuin 6,7-dimetyyli-1-hydroksikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dioni. Saanto 0,22 g (29 %). Sp. hajoaa. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 11,9 (1H, leveä s), 7,5 - 6,7 (3H, m), 2,3 (3H, s). MS (m/e): 192 (M<sup>+</sup>, 65 %), 147 (100 %), 134 (45 %).

**Esimerkki 22**

**a. N-etoksalyyli-4-metyyli-2-nitroaniliini**

25 N-etoksalyyli-4-metyyli-2-nitroaniliini valmistettiin tarkoin samalla tavoin kuin N-etoksalyyli-4,5-dimetyyli-2-nitroaniliini. Saanto 1,5 g (18 %). Sp. 126,4 °C.

**b.1-hydroksi-7-metyylikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dioni**

30 1-hydroksi-7-metyylikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dioni valmistettiin tarkoin samalla tavoin kuin 6,7-dimetyyli-1-hydroksikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dioni. Saanto 0,15 g (20 %). sp. hajoaa. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 12,0 (1H, leveä s), 7,4 - 6,8 (3H, m), 2,4 (3H, s). MS (m/e): 192 (M<sup>+</sup>, 80 %), 147 (100 %), 120 (75 %).

## Esimerkki 23

## a. 3-etoksalyyliamino-5-nitrobentsotrifluoridi

5 Liuos, jossa oli 0,47 ml (4,2 mmol) etyylioksalyylikloridia 10 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisättiin tiputtaen liuokseen, jossa oli 0,82 g (4,0 mmol) 3-amino-4-nitrobentsotrifluoridia 50 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania sekoittan huoneenlämpötilassa. Lisättiin tiputtaen liuos, jossa oli 0,59 ml (4,2 mmol) kuivaa trietyyliamiinia 10 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania. Sitten seosta 10 kuumennettiin palautuslämpötilassa 10 minuuttia ja jäähauhteessa jäädyttämisen jälkeen trietyyliamiinihydrokloridi poistettiin suodattamalla. Suodos haihdutettiin kuiviin, jäännöstä hierrettiin eetterin ja petrolieetterin seoksessa ja saatiin 1,05 g (75 %) otsikkoyhdistettä. Sp. 82 - 83 °C. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>): 1,45 (t, J = 7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,43 (q, J = 7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,55 (dd, J<sub>6-7</sub> = 9 Hz, J<sub>6-6</sub> = 2 Hz, 1H, H-6), 8,37 (d, J = 9 Hz, 1H, H-5), 8,93 (d, J = 2 Hz, 1H, H-2), 11,7 (leveä s, 1H, NH).

## b. 1-hydroksi-6-trifluorimetyylikinoksaliini-2,3-(1H,4H)-dioni

20 Liuos, jossa oli 0,61 g (2 mmol) 3-etoksalyyliamino-4-nitrobentsotrifluoridia 50 ml:ssa 96-%:ista etanolia, hydrattiin normaalipaineessa ja huoneenlämpötilassa 30 mg:lla 5-%:ista platina-hiiltä viisi minuuttia. Katalyytti poistettiin suodattamalla ja pestiin etanolilla. 25 Suodokseen lisättiin 10 ml etikkahappoa ja liuosta kuumennettiin palautuslämpötilassa 1,5 tuntia. Seos haihdutettiin kuiviin, jäännös kiteytettiin uudelleen etanoli-vedestä ja saatiin 0,18 g (36 %) otsikkoyhdistettä. Sp. yli 30 220 °C, hajoaa. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,40 - 7,70 (m, 3H, ArH), 12,1 (leveä s, 1H, NH). IR (KBr): 1700, 1625 cm<sup>-1</sup>. MS (m/e): 246 (68 %, M<sup>+</sup>).

1,45 t, 4,43 q, 7,55 dd, 8,37 d, 8,93 d, 11,7 s

## Esimerkki 24

## a. 3-etoksalyyliamino-2-nitrobentsotrifluoridi

Liuos, jossa oli 0,68 ml (6 mmol) etyylioksalyyli-  
 kloridia 10 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisättiin  
 5 tiputtaen ja sekoittaen 0 °C:ssa liuokseen, jossa oli  
 0,62 g (3 mmol) 3-amino-2-nitrobentsotrifluoridia  
 30 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania. Sitten lisättiin ti-  
 puttaen liuos, jossa oli 0,84 ml (6 mmol) kuivaa trietyy-  
 liamiinia 5 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania. Seosta se-  
 10 koitettiin 40 minuuttia 0 °C:ssa ja suodatettiin. Suodos  
 haihdutettiin kuiviin, öljymäistä jäännöstä hierrettiin  
 eetterin ja petrolieetterin seoksessa ja saatiin 0,69 g  
 dietoksalyyliaminoyhdistettä. Kuumentamalla palautuslämpö-  
 tilassa 30 minuuttia 10 ml:ssa etanolia ja haihduttamalla  
 15 sitten kuiviin ja hiertämällä eetterin ja petrolieetterin  
 seoksessa, saatiin otsikkoyhdiste saantona 0,41 g (45 %).  
 Sp. 93 - 94 °C. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,43 (t, J = 7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>),  
 4,50 (q, J = 7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,58 - 7,93 (m, 2H, ArH),  
 8,50 - 8,80 (m, 1H, ArH), 9,78 (leveä s, 1H, NH).

20           b. 1-hydroksi-8-trifluorimetyylikinoksaliini-2,3-  
 (1H,4H)-dioni

Liuos, jossa oli 0,28 g (0,9 mmol) 3-etoksalyyli-  
 amino-2-nitrobentsotrifluoridia 30 ml:ssa 96-%:ista etano-  
 lia hydrattiin normaalipaineessa ja huoneenlämpötilassa  
 25 28 mg:lla 5-%:ista platina-hiiltä viisi minuuttia. Kata-  
 lyytti poistettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin  
 kuiviin. Jäännöstä hierrettiin eetterissä ja saatiin 77 mg  
 (34 %) otsikkoyhdistettä. Sp. 150 °C, hajooa. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-  
 d<sub>6</sub>): 7,20 - 7,63 (m, 3H, ArH), n. 12 (hyvin leveä s, 1H,  
 30 NH). IR (KBr): 1700 cm<sup>-1</sup>. MS (m/e): 246 (28 %, M<sup>+</sup>).

## Esimerkki 25

## a. 4-etoksalyyliamino-3-nitrobentsotrifluoridi

Liuos, jossa oli 3,2 ml (28,2 mmol) etyylioksalyyy-  
 likloridia 20 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisättiin  
 35 tiputtaen liuokseen, jossa oli 2,9 g (14,1 mmol) 4-amino-

3-nitrobentsotrifluoridia ja 4,0 ml (28,2 mmol) kuivaa trietyyliamiinia 100 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, sekoittaen 0 °C:ssa. Sitten seosta sekoitettiin yksi tunti huoneenlämpötilassa ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin 5 kuiviin ja jäännöstä kuumennettiin palautuslämpötilassa pienessä määrässä etanolia. Jäissä jäädyttämisen jälkeen sakka eristettiin suodattamalla ja pestiin kylmällä etanolilla ja saatiin 3,9 g (90 %) otsikkoyhdistettä. Sp. 124 - 125 °C. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,33 (t, J = 7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,38 10 (q, J = 7 Hz, CH<sub>2</sub>), 8,06 - 8,53 (m, 3H, ArH), 11,5 (leveä s, 1H, NH).

**b. 1-hydroksi-7-trifluorimetyylikinoksaliini-2,3-(1H,4H)-dioni**

Liuos, jossa oli 0,61 g (2 mmol) 4-etoksalyyliamino-3-nitrobentsotrifluoridia 40 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia hydrattiin normaalipaineessa 30 mg:lla 5-%:ista platina-tinaa. Katalyytti poistettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin kuiviin. Jäännös kiteytettiin uudelleen etanoli-vedestä aktiivihiiilen kera ja saatiin 0,22 g 20 (45 %) otsikkoyhdistettä. Sp. yli 200 °C, hajoaa. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,13 - 7,73 (m, 3H, ArH), 12,4 (leveä s, 1H, NH). IR (KBr): 1720, 1660 ja 1620 cm<sup>-1</sup>. MS (m/e): 246 (100 %; M<sup>+</sup>).

**ESimerkki 26**

**a. 4-bromi-1-etoksalyyliamino-2-nitrobentseeni**

Liuos, jossa oli 2,1 ml (18,7 mmol) etyylioksalyylikloridia 10 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisättiin tiputtaen liuokseen, jossa oli 4,0 g (18,4 mmol) 1-amino-4-bromi-2-nitrobentseeniä ja 2,6 ml (18,7 mmol) kuivaa trietyyliamiinia 100 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, sekoittaen 0 °C:ssa. Sekoitusta jatkettiin 30 minuuttia huoneenlämpötilassa. Sitten seokseen lisättiin tiputtaen vielä ekvivalentti kuivaa trietyyliamiinia ja etyylioksalyylikloridia. Seosta kuumennettiin tämän jälkeen palautuslämpötilassa 15 minuuttia, jäädytettiin 0 °C:seen ja 35

suodatettiin. Suodos haihdutettiin kuiviin ja jäännöstä kuumennettiin palautuslämpötilassa 15 minuuttia pienessä määrässä etanolia. Jäissä jäädyttämisen jälkeen otsikkoyhdiste saatiin suodattamalla saantona 5,65 g (97 %). Sp. 168 - 169 °C. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,33 (t, J = 7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,37 (q, J = 7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 8,00 - 8,37 (m, 3H, ArH), 11,25 (leveä s, 1H, NH).

b. 7-bromi-1-hydroksikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dioni

Liuos, jossa oli 1,0 g (3,2 mmol) 4-bromi-1-etoksalyyliamino-2-nitrobentseeniä 50 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia hydrattiin normaalipaineessa ja huoneenlämpötilassa pienellä määrällä Raney-nikkeliä. Katalyytti poistettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin kuiviin. Jäännöstä hierrettiin etanolissa ja saatiin 0,68 g (84 %) otsikkoyhdistettä. Sp. yli 250 °C, hajoaa. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 6,98 - 7,63 (m, 3H, ArH), n. 11,9 (hyvin leveä s. 1H, NH). IR (KBr): 1700 cm<sup>-1</sup>. MS (m/e): 256 (M<sup>+</sup>, 62 %), 258 (M+2)<sup>+</sup>, 58 %).

**Esimerkki 27**

5,6-dimetyyli-1-hydroksikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dioni

Liukokseen, jossa oli 4,0 g (24,1 mmol) 2,3-dimetyyli-6-nitroaniliinia ja 7,0 ml (50,0 mmol) kuivaa trietyyliamiinia 100 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisättiin liuos, jossa oli 5,5 ml (49,2 mmol) etyylioksalyylikloridia 20 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania. Reaktioseosta sekoitettiin 10 tuntia 25 °C:ssa ja suodatettiin sitten. Suodos haihdutettiin vakuuissa ja eetterissä olevaa jäännöstä pestiin vedellä. Eetterifaasi kuivattiin ja haihdutettiin vakuuissa ja saatiin öljy.

Öljy 40 ml:ssa tetrahydrofuraanin, dimetyyliformamidin ja 25-%:isen ammoniakivesiliuoksen 30:10:1-seosta hydrattiin normaalipaineessa 200 mg:lla 5-%:ista Pt-C:tä katalyyttinä. Reaktioseos suodatettiin ja suodos haihdutettiin vakuuissa. Sakka liuotettiin 20 ml:aan 1 N ka-

liumhydroksidiliuosta ja liuos hapotettiin väkevällä kloorivetyhapolla. Sakka eristettiin suodattamalla ja pestiin vedellä, etanolilla ja eetterillä ja saatiin 0,45 g (9 %) 5,6-dimetyyli-1-hydroksikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dionia. Sp. hajoaa. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 10,8 (1H, leveä s), 7,8 - 7,1 (2H, m), 2,3 (6H, s).

#### Esimerkki 28

##### a. 4-etoksalyyliaminobentsyylinitriili

Liukseen, jossa oli 2,6 g (15,4 mmol) 4-aminobentsyylinitriilihydrokloridia 100 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisättiin 7 ml (50 mmol) kuivaa trietyyliamiinia ja reaktioseos jäähdytettiin jäävedessä. Lisättiin tiputtaen 2,4 ml (21,5 mmol) etyylioksalyylikloridia 20 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania ja reaktioseosta sekoitettiin 15 kaksi tuntia 25 °C:ssa. Reaktioseos haihdutettiin vakuu-  
missa ja jäännöstä sekoitettiin vedessä. Sakka eristettiin suodattamalla ja pestiin 5 ml:lla etanolia ja saatiin 2,3 g (64 %) 4-etoksalyyliaminobentsyylinitriiliä. Sp. 99,5 - 100,5 °C.

##### b. 4-etoksalyyliamino-3-nitrobentsyylinitriili

20 ml 89,1-%:ista typpihappoa jäähdytettiin 0 °C:seen ja lisättiin pieninä annoksina 2,0 g (8,6 mmol) 4-etoksalyylibentsyylinitriiliä. Puolen tunnin kuluttua reaktioseos kaadettiin 200 ml:aan jäävettä. Epäpuhdas tuote eristettiin suodattamalla, pestiin vedellä ja 5 ml:lla etanolia ja saatiin 1,9 g (80 %) 4-etoksalyyliamino-3-nitrobentsyylinitriiliä. sp. 120,5 - 121,0 °C.

##### c. 7-syaanimetyyli-1-hydroksikinoksaliini-2,3-(1H,4H)-dioni

30 Liuos, jossa oli 1,0 g (3,6 mmol) 4-etoksalyyliamino-3-nitrobentsyyliamiinia 30 ml:ssa dimetyyliformamidia hydrattiin normaalipaineessa 100 mg:lla 5-%:ista Pt-C:tä katalyyttinä. Reaktioseos suodatettiin ja suodos haihdutettiin vakuuissa. Jäännöstä sekoitettiin vedessä ja sakka eristettiin suodattamalla. Tuote pestiin vedellä ja 35

5 ml:lla etanolia ja saatiin 0,64 g (82 %) 7-syaanimetyyli-1-hydroksikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dionia. Sp. hajoaa.  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 12,3 (1H, leveä s), 7,6 - 7,3 (3H, m), 4,2 (2H, s). IR (KBr): 2250  $\text{cm}^{-1}$ .

5 **d. 7-karboksimetyyli-1-hydroksikinoksaliini-2,3-(1H,4H)-dioni**

Seosta, jossa oli 0,34 g (1,5 mmol) 7-syaanimetyyli-1-hydroksikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dionia ja 10 ml väkevää kloorivetyhappoa, sekoitettiin kaksi tuntia 80 °C:ssa. Kun oli jäähdytetty 25 °C:seen, sakka eristettiin suodattamalla, pestiin vedellä ja saatiin 0,21 g (58 %) 7-karboksimetyyli-1-hydroksikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dionia. Sp. hajoaa. MS (m/e): 236.  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 12,1 (1H, leveä s), 7,5 - 7,1 (3H, m), 3,7 (2H, s).

15 **e. 1-hydroksi-7-metoksykarbonyylimetyylikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dioni**

Seosta, jossa oli 0,5 g (2,1 mmol) 7-karboksimetyyli-2-hydroksi-kinoksaliini-2,3(1H,4H)-dionia, viisi tippaa rikkihappoa (97 %) ja 50 ml metanolia, kuumennettiin palautuslämpötilassa yksi tunti. Kun oli jäähdytetty 25 °C:seen, sakka eristettiin suodattamalla, pestiin eetterillä ja saatiin 0,4 g (76 %) 1-hydroksi-7-metoksykarbonyylimetyylikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dionia. Sp. hajoaa.  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 12,2 (1H, leveä s), 7,5 - 7,1 (3H, m), 3,9 (2H, s), 3,7 (s).

**Esimerkki 29**

**a. N-etoksalyyli-4-etyyli-2-nitroaniliini**

30 Liuokseen, jossa oli 0,9 g (5,4 mmol) 4-etyyli-2-nitroaniliinia 50 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisättiin 1,0 ml (7,1 mmol) kuivaa trietyyliamiinia ja reaktioseos jäähdytettiin jäävedessä. Lisättiin tiputtaen 0,8 ml (7,2 mmol) etyylioksalyylikloridia 10 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania ja reaktioseosta sekoitettiin yksi tunti 25 °C:ssa. Reaktioseos haihdutettiin vakuuissa ja jäännöstä sekoitettiin vedessä. Sakka eristettiin suodattamal-

35

la ja saatiin 1,3 g (90 %) N-etoksalyyli-4-etyyli-2-nitroaniliinia. So. 110 - 112 °C.

**b.7-etyyli-1-hydroksikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dioni**

5 Liuos, jossa oli 0,25 g (0,9 mmol) N-etoksalyyli-4-butyyli-2-nitroaniliinia 15 ml:ssa tetrahydrofuraanin ja dimetyyliformamidin 30:10-seosta hydrattiin normaalipaineessa 20 mg:lla 5-%:ista Pt-C:tä katalyyttinä. Reaktioseos suodatettiin ja suodokseen lisättiin viisi tippaa 25-%:ista ammoniakkivesiliuosta. Suodos haihdutettiin vakuu-  
10 kuumissa ja jäännös liuotettiin 5 ml:aan 1 N kaliumhydroksidiliuosta. Liuos suodatettiin ja suodos hapotettiin väkevällä kloorivetyhapolla. Sakka eristettiin suodattamalla ja saatiin 0,06 g (30 %) 7-etyyli-1-hydroksikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dionia. Sp. hajoaa. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 12,0 (1H, leveä s), 7,3 - 7,0 (3H, m), 2,6 (2H, q), 1,2 (3H, t).  
15

**Esimerkki 30**

**a. 4-kloori-3-trifluorimetyylianiiliinihydrokloridi**

Liuos, jossa oli 5,0 ml (34 mmol) 2-kloori-5-nitro-  
20 bentsotrifluoridia 100 ml:ssa etanolia hydrattiin normaalipaineessa 1 g:lla Raney-nikkeliä katalyyttinä. Reaktioseos suodatettiin ja haihdutettiin vakuuissa. Jäännös liuotettiin etanoliin ja liuos hapotettiin väkevällä kloorivetyhapolla. Sakka eristettiin suodattamalla ja saatiin  
25 6,3 g (81 %) 4-kloori-3-trifluorimetyylianiiliinihydrokloridia. sp. yli 200 °C.

**b.N-etoksalyyli-4-kloori-3-trifluorimetyylianiiliini**

Liuokseen, jossa oli 6,0 g (30,7 mmol) 4-kloori-3-trifluorimetyylianiiliinihydrokloridia 100 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisättiin 10 ml (71 mmol) kuivaa trietyyliamiinia ja reaktioseos jäähdytettiin 0 °C:seen. Lisättiin tiputtaen 3,6 ml (xxx mmol) etyylioksalyylikloridia 25 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, reaktioseos haihdutettiin vakuuissa ja jäännöstä sekoitettiin vedessä.  
35 Sakka eristettiin suodattamalla ja saatiin 7,35 g (96 %)

*Handwritten note:*  
Käytettiin  
100 mg Pt-C:tä

N-etoksalyyli-4-kloori-3-trifluorimetyylianiinia. Sp. 128,5 - 129,5 °C.

**c. N-etoksalyyli-4-kloori-6-nitro-3-trifluorimetyylianiini**

5 6,0 g (20,6 mmol) N-etoksalyyli-4-kloori-3-trifluorimetyylianiinia liuotettiin 30 ml:aan 100-%:ista typpihappoa ja reaktioseosta sekoitettiin 16 tuntia 25 °C:ssa. Reaktioseos kaadettiin 500 ml:aan jäävettä. Epäpuhdas tuote eristettiin suodattamalla, pestiin vedellä ja kiteytettiin uudelleen (etanoli) ja saatiin 4,95 g (72 %) N-etoksalyyli-4-kloori-6-nitro-3-trifluorimetyylianiinia. sp. 96,5 - 97,5 °C.

**d. 7-kloori-1-hydroksi-6-trifluorimetyylikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dioni**

15 Liuos, jossa oli 2,0 g (5,9 mmol) N-etoksalyyli-4-kloori-6-nitro-3-trifluorimetyylianiinia 50 ml:ssa dime-tyyliformamidia, hydrattiin normaalipaineessa 200 mg:lla 5-%:ista Pt-C:tä katalyyttinä. Reaktioseosta sekoitettiin 4 N kloorivetyhapossa ja epäpuhdas tuote liuotettiin 20 25 ml:aan 1 N kaliumhydroksidiliuosta ja liuos hapotettiin väkevällä kloorivetyhapolla. Sakka eristettiin suodattamalla ja saatiin 310 mg (19 %) 7-kloori-1-hydroksi-6-trifluorimetyylikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dionia. Sp. hajooa. MS (m/e): 280. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 12,2 (1H, leveä s), 7,6 (2H, m).

**Esimerkki 31**

**a. N-etoksalyyli-3,4,5-trikloorianiliini**

30 Liuokseen, jossa oli 6,0 g (30,5 mmol) 3,4,5-trikloorianiliinia 80 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisättiin 6 ml (42,7 mmol) kuivaa trietyyliamiinia. Lisättiin tiputtaen 4 ml (35,8 mmol) etyylioksalyylikloridia 20 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania ja reaktioseosta sekoitettiin yksi tunti 25 °C:ssa. Reaktioseos haihdutettiin vakuumissa ja jäännöstä sekoitettiin vedessä. Sakka eris-

*Uusi, muk. sp. 128,5 - 129,5 °C. Ks. erotteluosasto.*

tettiin suodattamalla ja saatiin 5,0 g (55 %) N-etoksalyyli-3,4,5-trikloorianiliinia. sp. 148 - 151 °C.

**b. N-etoksalyyli-2-nitro-3,4,5-trikloorianiliini**

20 ml 100-%:ista typpihappoa jäähdytettiin  
 5 0 °C:seen ja lisättiin 2,0 g (6,8 mmol) N-etoksalyyli-  
 3,4,5-trikloorianiliinia. Reaktioseosta sekoitettiin 10  
 minuuttia 0 °C:ssa ja lisättiin 200 ml jäävettä. Sakka  
 eristettiin suodattamalla, pestiin vedellä ja etanolilla  
 ja saatiin 1,2 g (52 %) N-etoksalyyli-2-nitro-3,4,5-tri-  
 10 kloorianiliinia. sp. 84 °C.

**c. 1-hydroksi-6,7,8-trikloorikinoksaliini-2,3-(1H,4H)-dioni**

Liuos, jossa oli 2,0 g (5,9 mmol) N-etoksalyyli-2-  
 nitro-3,4,5-trikloorianiliinia 50 ml:ssa etanolia hydrati-  
 15 tiin normaalipaineessa 70 mg:lla Pt-C:tä (5 % katalyytti-  
 tinä). Sakka eristettiin suodattamalla ja suodatuskakku  
 pestiin 10 ml:lla 1 N kaliumhydroksidivesiliuosta. Suodos  
 hapotettiin väkevällä kloorivetyhapolla ja sakka eristet-  
 tiin suodattamalla, pestiin vedellä, etanolilla ja eette-  
 20 rillä ja saatiin 0,18 g (11 %) 1-hydroksi-6,7,8-trikloori-  
 kinoksaliini-2,3(1H,4H)-dionia. Sp. hajooa. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-  
 d<sub>6</sub>): 7,4 (1H, s). MS (m/e): 280 (M<sup>+</sup>, jälki, 3 Cl), 265  
 (34 %), 237 (100 %), 173 (55 %).

**Esimerkki 32**

**a. 4-amino-3-nitrobentseenisulfonamidi**

100 ml:n ruostumattomasta teräksestä valmistettuun  
 autoklaaviin panostettiin n. 50 ml nestemäistä ammoniak-  
 25 kia. Lisättiin 5,0 g (21 mmol) 4-kloori-3-nitrobentseeni-  
 sulfonamidia ja pommia kuumennettiin öljyhauteessa kolme  
 30 tuntia 100 °C:ssa. Ammoniakin ylimäärän annettiin haihtua  
 ja kiinteä jäännös pestiin peräkkäin vedellä, kylmällä  
 etanolilla ja eetterillä ja saatiin 3,9 g (85 %) otsikko-  
 yhdistettä. sp. 211,5 - 213 °C (etanoli). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  
 6,97 (d, J = 9 Hz, 1H, H-5), 7,12 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,57 (dd,

*vaikuttaa  
 alkogolella  
 ks. erottelu 50 mg*

$J_{6-5} = 9 \text{ Hz}$ ,  $J_{6-2} = 2 \text{ Hz}$ , H-6), 7,70 (leveä s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 8,22 (d,  $J = 2 \text{ Hz}$ , H-2).

**b. 4-etoksalyyliamino-3-nitrobentseenisulfonamidi**

Liuos, jossa oli 1,7 ml (15 mmol) etyylioksalyyli-  
 5 kloridia 10 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisättiin  
 tiputtaen liuokseen, jossa oli 3,26 g (15 mmol) 4-amino-3-  
 nitrobentseenisulfonamidia 100 ml:ssa kuivaa tetrahydrofu-  
 raania, sekoittaen jäähauteessa. Lisättiin tiputtaen 40  
 minuutin aikana  $0 \text{ }^\circ\text{C}$ :ssa liuos, jossa oli 2,1 ml (15 mmol)  
 10 kuivaa trietyyliamiinia 10 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraa-  
 nia. Seosta sekoitettiin yksitunti  $0 \text{ }^\circ\text{C}$ :ssa ja suodatet-  
 tiin. Suodos haihdutettiin kuiviin, kiinteä jäännös pes-  
 tiin kylmällä etanolilla ja eetterillä ja saatiin 4,14 g  
 (87 %) otsikkoyhdistettä. sp.  $193 - 195 \text{ }^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-}$   
 15  $\text{d}_6$ ): 1,32 (t,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4,32 (q,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 2H,  
 $\text{CH}_2$ ), 7,53 (leveä s, 2H,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ). 8,05 (dd,  $J_{6-5} = 9 \text{ Hz}$ ,  
 $J_{6-2} = 2 \text{ Hz}$ , 1H, H-6), 8,28 (d,  $J = 9 \text{ Hz}$ , 1H, N-5), 8,42 (d,  
 $J = 2 \text{ Hz}$ , 1H, H-2), 11,5 (leveä s, 1H, NH).

**c. 1-hydroksi-7-sulfamoyylikinoksaliini-2,3(1H,4H)-**  
 20 **dioni**

Suspensio, jossa oli 1,59 g (5 mmol) 4-etoksalyyli-  
 amino-3-nitrobentseenisulfonamidia 300 ml:ssa 96-%:ista  
 etanolia hydrattiin normaalipaineessa ja huoneenlämpöti-  
 lassa 30 minuuttia 50 mg:lla 5-%:ista platina-hiiltä.  
 25 Katalyytti poistettiin suodattamalla ja suodos haihdutet-  
 tiin kuiviin. Jäännös pestiin etanolilla ja liuotettiin  
 25 ml:aan kyllästettyä ammoniumhydroksidivesiliuosta. Liu-  
 kenematta jäänyt oranssinvärinen jäännös poitettiin suo-  
 dattamalla ja ammoniakki poistettiin suodoksesta suurim-  
 30 maksiksi osaksi vakuumissa. Kun oli käsitelty aktiivihielet-  
 lä, suodos hapotettiin väkevällä kloorivetyhapolla ja saa-  
 tiin 0,76 g (59 %) otsikkoyhdistettä likaisenvalkoisena  
 sakkana. sp. yli  $250 \text{ }^\circ\text{C}$ , hajoaa (DSC). NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  
 7,07 - 7,93 (m, rH, ArH), 7,33 (leveä s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), n. 11,9  
 35 (hyvin leveä s, 1H, NH tai OH), 12,3 (leveä s, 1H, OH tai

NH). IR (KBr): 3300 - 2100, 1690  $\text{cm}^{-1}$ . MS (m/e): 257 (10 %, M<sup>+</sup>).

**Esimerkki 33**

**a.4-etoksalyyliamino-1-etoksalyyliaminosulfonyyli-  
2-trifluorimetyyllibentseeni**

54,4 ml (0,39 mmol) kuivaa trietyyliamiinia lisät-  
tiin liuokseen, jossa oli 31,2 g (0,13 mmol) 4-amino-2-  
trifluorimetyyllibentseenisulfonamidia 400 ml:ssa kuivaa  
tetrahydrofuraania. Sitten lisättiin tiputtaen 0 °C:ssa  
liuos, jossa oli 43,6 ml (0,39 mmol) etyylioksalyyliklori-  
dia 50 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania. Seosta sekoitet-  
tiin yli yön huoneenlämpötilassa. Trietyyliamiinihydroklo-  
ridi poistettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin  
kuiviin öljyksi, jota hierrettiin 150 ml:ssa etanolia.  
Muodostunut valkoinen sakka eristettiin suodattamalla ja  
pestiin etanolilla ja eetterillä ja saatiin 46,9 g (82 %)   
puhdasta otsikkoyhdistettä. sp. 161 - 162 °C. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-  
d<sub>6</sub>): 1,25 (t, J = 7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,33 (t, J = 7 Hz, 3H,  
CH<sub>3</sub>), 4,18 (q, J = 7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,30 (q, J = 7 Hz, 2H,  
CH<sub>2</sub>), 8,13 - 8,41 (m, 3H, ArH), 9,07 (leveä s, 1H, NH),  
11,43 (leveä s, 1H, NH).

**b.1-etoksalyyliamino-4-etoksalyyliaminosulfonyyli-  
2-nitro-5-trifluorimetyyllibentseeni**

11,1 g (0,11 mmol) hienoksi jauhettua kaliumnit-  
raattia lisättiin annoksittain sekoitettuun liuokseen,  
jossa oli 46,2 g (0,105 mmol) 4-etoksalyyliamino-1-etok-  
salyyliaminosulfonyyli-2-trifluorimetyyllibentseeniä  
140 ml:ssa väkevää rikkihappoa pitäen lämpötila alle 5 °C.  
Lisäyksen jälkeen reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpö-  
tilassa yli yön, kaadettiin 1 litraan jäävettä ja suoda-  
tettiin. Epäpuhdas tuote pestiin 1,5 litralla vettä, kui-  
vattiin ilmassa ja saatiin otsikkoyhdiste saantona 35,5 g  
(70 %). Näyte puhdistettiin pikakromatografoimalla etyyli-  
asetaatilla. sp. 175 - 180 °C. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,17 - 1,67  
(m, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 4,07 - 4,67 (m, 4H, 2 CH<sub>2</sub>), 9,05 (s, 1H,

ArH), 9,23 (s, 1H, ArH), 11,73 (leveä s, 1H, NH, vain yksi vaihtuva protoni havaittavissa).

c. 7-etoksalyyliaminosulfonyyli-1-hydroksi-6-trifluorimetyylikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dioni

5 Liuos, jossa oli 24,6 g (50 mmol) 1-etoksalyyliami-  
no-4-etoksalyyliaminosulfonyyli-2-nitro-5-trifluorimetyy-  
libentseeniä 200 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia hydrattiin  
huoneenlämpötilassa ja normaalipaineessa 1 g:lla 5-%:ista  
10 platina-hiiltä kaksi tuntia. Katalyytti poistettiin suo-  
dattamalla ja pestiin N,N-dimetyyliformamidilla. Suodos  
haihdutettiin kuiviin ja kumimaista jäännöstä kuumennet-  
tiin palautuslämpötilassa 100 ml:ssa etanolia n. 20 mi-  
nuuttia. Seos jäädytettiin ja saostunut tuote eristettiin  
15 suodattamalla ja pestiin etanolilla ja eetterillä ja saa-  
tiin 12,7 g (59 %) otsikkoyhdistettä. sp. 222 °C, hajoaa  
(DSC). IR (KBr): 1685 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,25 (t, J =  
7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,23 (q, J = 7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,67 (s, 1H,  
ArH), 8,30 (s, 1H, ArH), 10,8 (leveä s, 2H, vaihtuva),  
12,5 (leveä s, 1H, vaihtuva).

20 b. 1-hydroksi-7-sulfamoyyli-6-trifluorimetyyliki-  
noksaliini-2,3(1H,4H)-dioni

Suspensiota, jossa oli 12,0 g (28 mmol) 7-etoksa-  
lyyliaminosulfonyyli-1-hydroksi-6-trifluorimetyylikinoksa-  
liini-2,3(1H,4H)-dionia 150 ml:ssa 1 M kloorivetyhappoa,  
25 kuumennettiin palautuslämpötilassa sekoittaen kaksi tun-  
tia. Jäähtynyt liuos suodatettiin ja eristetty kiintoaine  
pestiin vedellä ja petrolieetterillä. Epäpuhdas tuote ki-  
teytettiin uudelleen vedestä aktiivihillen kera ja kuivat-  
tiin vakuumissa fosforipentoksidin päällä kolme tuntia ja  
30 saatiin 7,1 g (77 %) puhdasta otsikkoyhdistettä. sp.  
296 °C, hajoaa (DSC). IR (KBr): 1700, 1615 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-NMR  
(DMSO-d<sub>6</sub>): 7,67 (s, 1H, ArH), 7,77 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 8,26 (s,  
1H, ArH), 12,2 (leveä s, 2H, NH ja OH). MS (m/e): 325 (M<sup>+</sup>,  
100 %).

*siinä mukana  
alkopuolella  
x3, erotuslaissa*

## Esimerkki 34

## a. 2-bromi-4-metoksi-5-nitroasetofenoni

Liuos, jossa oli 4,58 g (20 mmol) 2-bromi-4-metoksiasetofenonia 50 ml:ssa asetanhydridiä, jäähdytettiin -15 °C:seen ja lisättiin muutama tippa väkevää rikkihappoa. Lisättiin tiputtaen liuos, jossa oli 0,83 ml (20 mmol) 100-%:ista typpihappoa 5 ml:ssa asetanhydridiä pitäen lämpötila -10 - -15 °C:ssa. Kun oli sekoitettu vielä tunti tässä lämpötilassa, seos kaadettiin 200 ml:aan jäävettä. Erottunut valkoinen kiintoaine eristettiin suodattamalla ja pestiin vedellä, etanolilla ja eetterillä ja saatiin 4,4 g (80 %) 2-bromi-4-metoksi-5-nitroasetofenonin ja 2-bromi-4-metoksi-3-nitroasetofenonin seosta. Kiteyttämällä uudelleen 96-%:isesta etanolista, saatiin 2,83 g (52 %) 5-nitroisomeeria. Sp. 116 - 117 °C. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2,65 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 4,00 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7,30 (s, 1H, ArH), 8,10 (s, 1H, ArH).

Emäliuos haihdutettiin kuiviin ja pylväskromatografointiin eetterillä. 5-nitroisomeeri [0,50 g (9 %)] eluoi-tui ensin ja sitten 3-nitroisomeeri saantona 0,68 g (12 %). Sp. 119 - 120 °C.

## b. 2-asetyyli-5-metoksi-4-nitrobentsonitriili

Liuos, jossa oli 2,1 g (7,5 mmol) 2-bromi-4-metoksi-5-nitroasetofenonia 8 ml:ssa kuivaa N,N-dimetyyli-formamidia, kuumennettiin 80 °C:seen sekoittaen ja lisättiin 1,34 g (15 mmol) kuprosyanidia. Reaktioseosta sekoitettiin yksitunti 80 °C:ssa ja sen annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan. Lisättiin liuos, jossa oli ferrikloridiheksahydraattia (4,0 g FeCl<sub>3</sub> · 6H<sub>2</sub>O:ta 1 ml:ssa 12 M kloorivetyhappoa ja 6 ml:ssa vettä) ja seosta sekoitettiin 30 minuuttia 60 °C:ssa. Sitten seos kaadettiin 100 ml:aan vettä ja erottunut kiintoaine eristettiin suodattamalla. Kiteyttämällä uudelleen etanolista aktiivihiiilen kera saatiin 1,31 g (79 %) otsikkoyhdistettä. Sp. 224 - 226 °C. IR (KBr): 2232 cm<sup>-1</sup> (CN). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2,60 (s, 3H,

COCH<sub>3</sub>), 4,03 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7,95 (s, 1H, ArH), 8,57 (s, 1H, ArH).

**c. 4-asetyyli-5-syaani-2-nitroaniliini**

Ammoniakkia kuplitettiin liuoksen läpi, jossa oli  
 5 0,80 g (3,6 mmol) 2-asetyyli-5-metoksi-4-nitrobentsonit-  
 riiliä 10 ml:ssa kuivaa dimetyylisulfoksidia, sekoittaen  
 80 °C:ssa 45 minuuttia. Sitten liuos kaadettiin 100 ml:aan  
 jäävettä. Tuote eristettiin suodattamalla, pestiin vedellä  
 ja saatiin 0,71 g (95 %) otsikkoyhdistettä. Sp. 255 -  
 10 260 °C. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2,57 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7,50 (s, 1H,  
 ArH), 8,20 (leveä s, 2H, NH<sub>2</sub>), 8,65 (s, 1H, ArH).

**d. 1-asetyyli-2-syaani-4-etoksalyyliamino-5-nitro-  
bentseeni**

1,7 ml (12 mmol) kuivaa trietyyliamiinia lisättiin  
 15 liuokseen, jossa oli 0,62 g (3 mmol) 4-asetyyli-5-syaani-  
 2-nitroaniliinia 100 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania.  
 Sitten lisättiin tiputtaen ja sekoittaen huoneenlämpöti-  
 lassa liuotin, jossa oli 1,34 ml (12 mmol) etyylioksalyy-  
 likloridia. Tunnin kuluttua seosta kuumennettiin palautus-  
 20 lämpötilassa kaksi tuntia ja annettiin jäähtyä huoneenläm-  
 pötilaan. Suspensio suodatettiin ja suodos haihdutettiin  
 kuiviin ja saatiin öljy, joka saatiin kiinteytymään käsit-  
 telemällä pienellä määrällä etanolia. Saanto 0,50 g  
 (55 %). Sp. 142 - 144 °C. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,47 (t, J = 7  
 25 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,75 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 4,47 (q, J = 7 Hz, 2H,  
 CH<sub>2</sub>), 8,80 (s, 1H, ArH), 9,27 (s, 1H, ArH), 11,94 (leveä s,  
 1H, NH).

**e. 7-asetyyli-6-syaani-1-hydroksikinoksaliini-2,3-  
(1H,4H)-dioni**

30 Liuos, jossa oli 0,31 g (1 mmol) 1-asetyyli-2-syaa-  
 ni-4-etoksalyyliamino-5-nitrobentseeniä 10 ml:ssa N,N-di-  
 metyyliformamidia, hydrattiin normaalipaineessa ja huo-  
 neenlämpötilassa yksi tunti 30 mg:lla 5-%:ista platina-  
 hiiltä. Katalyytti poistettiin suodattamalla ja suodos  
 35 haihdutettiin kuiviin. Puhdas tuote saatiin kiteyttämällä

uudelleen vedestä aktiivihiiilen kera. Saanto 0,12 g (49 %). Sp. 340,8 °C, hajoaa (DSC). IR (KBr): 2238 (CN), 1692 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2,62 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,43 (s, 1H, ArH), 7,96 (s, 1H, ArH), n. 12 (hyvin leveä s, 2H, NH ja OH). MS (m/e): 245 (M<sup>+</sup>, 26 %).

#### Esimerkki 35

##### 1-bentsyylioksi-7-syaani-6-trifluorimetyylikinoksa- liini-2,3(1H,4H)-dioni

Liukseen, jossa oli 0,4 g (1,5 mmol) 7-syaani-1-  
10 hydroksi-6-trifluorimetyylikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dionia  
30 ml:ssa etanolia, lisättiin 10 ml 0,5 M fosfaattipus-  
kuria, pH 7,4. Seokseen lisättiin 0,4 ml (2,3 mmol) bent-  
syylibromidia ja sitten sekoitettiin neljä tuntia  
25 °C:ssa. Saostunut tuote eristettiin suodattamalla ja  
15 pestiin vedellä ja etanolilla ja saatiin 0,48 g (91 %) 1-  
bentsyylioksi-7-syaani-6-trifluorimetyylikinoksaliini-2,3-  
(1H,4H)-dionia. Sp. 265 °C (etyyliasetatti-petrolieette-  
ri). NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,0 - 7,3 (7H, m), 5,25 (2H, s).

#### Esimerkki 36

20 1-allyylioksi-7-syaani-6-trifluorimetyylikinoksa-  
liini-2,3(1H,4H)-dioni

Liukseen, jossa oli 0,4 g (1,5 mmol) 7-syaani-1-  
hydroksi-6-trifluorimetyylikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dionia  
40 ml:ssa etanolia, lisättiin 20 ml 0,5 M fosfaattipusku-  
25 ria, pH 7,4. Seokseen lisättiin 0,8 ml (9,3 mmol) allyyli-  
bromidia ja sitten sekoitettiin neljä tuntia 25 °C:ssa.  
Lisäämällä 80 ml vettä saatiin 0,33 g (72 %) 1-allyyliok-  
si-7-syaani-6-trifluorimetyylikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dio-  
nia sakkana. Sp. 239 °C, hajoaa (metanoli-vesi). NMR  
30 (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,9 (1H, s), 7,6 (1H, s), 6,1 (1H, m), 5,4 (2H,  
m), 4,7 (2H, d).

## Esimerkki 37

## 7-syaani-1-metoksi-6-trifluorimetyylikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dioni

5 Liuokseen, jossa oli 0,3 g (1,1 mmol) 7-syaani-1-hydroksi-6-trifluorimetyylikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dionia 30 ml:ssa etanolia, lisättiin 15 ml 0,5 M fosfaattipuskuria, pH 7,4. Seokseen lisättiin 1 ml (16 mmol) jodimetania ja sekoitettiin sitten yli yön. Reaktioseos haihdutettiin ja jäännöstä sekoitettiin vedessä ja saatiin sakka. 10 Kiteyttämällä uudelleen (dimetyyliformamidi-vesi) saatiin 0,2 g (63 %) 7-syaani-1-metoksi-6-trifluorimetyylikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dionia. Sp. 250 °C, hajoaa. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,9 (1H, s), 7,6 (1H, s), 4,07 (3H, s).

## Esimerkki 38

15 7-syaani-1-sykloheksyylioksi-6-trifluorimetyylikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dioni

Liuokseen, jossa oli 0,4 g (1,1 mmol) 7-syaani-1-hydroksi-6-trifluorimetyylikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dionia 30 ml:ssa etanolia, lisättiin 0,7 ml trietyyliamiinia ja 20 1,5 ml (12 mmol) sykloheksyylibromidia. Reaktioseosta kuumennettiin palautuslämpötilassa seitsemän vuorokautta ja haihdutettiin sitten vakuumissa. Jäännöstä sekoitettiin vedessä ja saatiin sakka (0,25 g). Kiteyttämällä uudelleen (dimetyyliformamidi-vesi) saatiin 0,17 g (44 %) 7-syaani-25 1-sykloheksyylioksi-6-trifluorimetyylikinoksaliini-2,3-(1H,4H)-dionia. Sp. 259 °C, hajoaa. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,0 (1H, s), 7,6 (1H, s), 4,3 (1H, m), 1,4 (8H, m).

## Esimerkki 39

30 1-karboksimetyylioksi-7-syaani-6-trifluorimetyylikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dioni

Liuokseen, jossa oli 0,3 g (1,1 mmol) 7-syaani-1-hydroksi-6-trifluorimetyylikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dionia 30 ml:ssa etanolia, lisättiin 30 ml 0,5 M fosfaattipuskuria, pH 7,4. Seokseen lisättiin 0,9 g (6,5 mmol) bromietikkahappoa ja sekoitettiin sitten 10 vuorokautta 35

25 °C:ssa. Lisättiin 4 N kloorivetyhappoa pH-arvoon 1 ja sitten reaktioseos haihdutettiin vakuuissa. Jäännöstä sekoitettiin vedessä ja saatiin 0,27 g (74 %) 1-karboksimetyylioksi-7-syaani-6-trifluorimetyylikinoksaliini-2,3-(1H,4H)-dionia. Sp. 257 °C. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,2 (1H, s), 7,6 (1H, s), 4,8 (2H, s).

#### Esimerkki 40

##### a. 5-amino-2-klooribentsonitriili

Liuos, jossa oli 10,0 g (54,8 mmol) 2-kloori-5-nitrobentsonitriiliä 500 ml:ssa etanolia, hydrattiin paineessa 2,8 kg/cm<sup>2</sup> 0,5 g:lla 5-%:ista Pd-C:tä katalyyttinä. Katalyytti poistettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin vakuuissa. Kiteyttämällä uudelleen (etanoli-vesi) saatiin 3,6 g (43 %) 5-amino-2-klooribentsonitriiliä. sp. 129 - 130 °C.

##### b. 2-kloori-5-etoksalyyliaminobentsonitriili

Liuokseen, jossa oli 3,5 g (23,4 mmol) 5-amino-2-klooribentsonitriiliä ja 3,6 ml (26,2 mmol) kuivaa trietyyliamiinia 200 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisättiin liuos, jossa oli 3,0 ml (26,9 mmol) etyylioksalyylikloridia 20 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania. Sekoitusta jatkettiin kaksituntia 25 °C:ssa ja sitten reaktioseos suodatettiin. Suodos haihdutettiin vakuuissa. Jäännöstä sekoitettiin vedessä ja saatiin 5,8 g (99 %) 2-kloori-5-etoksalyyliaminobentsonitriiliä. Sp. 182 - 183 °C.

##### c. 2-kloori-5-etoksalyyliamino-4-nitrobentsonitriili

50 ml:aan jäissä jäähdytettyä 100-%:ista typpihappoa lisättiin vähitellen 5,0 g (19,8 mmol) 2-kloori-5-etoksalyyliaminobentsonitriiliä. Sekoitusta jatkettiin 90 minuuttia 0 °C:ssa. Reaktioseos kaadettiin 300 ml:aan jäävettä ja saatiin 5,2 g 6-nitroisomeeria. Vesifaasi uutettiin etyyliasetaatilla ja saatiin 0,7 g öljynä. Epäpuhdas tuote uhdistettiin pylväskromatografoimalla ja saatiin 0,6 g (10 %) 2-kloori-5-etoksalyyliamino-4-nitrobentsonit-

riiliä. Sp. 80 - 82 °C. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8,6 (1H, s), 8,3 (1H, s), 4,4 (2H, q), 1,4 (3H, t).

b. 7-kloori-6-syaani-1-hydroksikinoksaliini-2,3-(1H,4H)-dioni

5 Liuokseen, jossa oli 0,6 g (2,0 mmol) 2-kloori-5-etoksalyyliamino-4-nitrobentsonitriiliä 50 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin 15 ml dimetyyliformamidia ja 0,7 ml 25-%:ista ammoniakkivesiliuosta. Seos hydrattiin normaalipaineessa 0,1 g:lla Pd-C:tä katalyyttinä. Kata-  
10 lyytti poistettiin suodattamalla ja suodatuskakku pestiin tetrahydrofuraanilla. Saostunut tuote liuotettiin 1 N kalliiumhydroksidivesiliuokseen. Lisäämällä väkevää kloorive-  
tyhappoa pH-arvoon 1, saatiin 0,25 g (50 %) 7-kloori-6-syaani-1-hydroksikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dionia. Sp.  
15 320 °C, hajoaa. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,6 (1H, s), 7,5 (1H, s).

#### Esimerkki 41

a. 3-etoksalyyliaminobentsonitriili

Liuokseen, jossa oli 2,5 g (21,1 mmol) 3-aminobentsonitriiliä ja 3,0 ml (21,8 mmol) kuivaa trietyyliamiinia  
20 150 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania. Reaktioseosta sekoitettiin kaksi tuntia 25 °C:ssa ja suodatettiin sitten. Suodos haihdutettiin vakuumissa ja jäännöstä sekoitettiin vedessä ja saatiin 4,35 g (95 %) 3-etoksalyyliaminobentsonitriiliä. Sp. 149 - 150 °C.

25 b. 3-etoksalyyliamino-4-nitrobentsonitriili

50 ml 100-%:ista typpihappoa jäähdytettiin n.  
-5 °C:seen ja sitten lisättiin vähitellen 5 g (22,9 mmol) 3-etoksalyyliaminobentsonitriiliä. Sekoitusta jatkettiin yksi tunti 0 °C:ssa. Reaktioseos kaadettiin 200 ml:aan jäävettä ja saatiin sakka (4,2 g), joka sisälsi 2- ja 6-  
30 isomeerien seosta. Vesifaasi uutettiin etyyliasetaatilla ja saatiin 1,0 g öljyä. Epäpuhdas tuote pylväskromatografoitiin ja saatiin 0,65 g (11 %) 3-etoksalyyliamino-4-nitrobentsonitriiliä öljynä. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 9,2 (1H, d, J =

2 Hz), 8,4 (1H, d, J = 8 Hz), 7,6 (1H, dd, J = 2 Hz ja 8 Hz), 4,5 (2H, q), 1,5 (3H, t).

c.6-syaani-1-hydroksikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dioni

5 Liuos, jossa oli 0,5 g (1,9 mmol) 3-etoksalyyliami-  
no-4-nitrobentsonitriiliä 50 ml:ssa etanolia, hydrattiin  
normaalipaineessa 25 mg:lla 5-%:ista Pt-C:tä katalyyttinä.  
Katalyytti poistettiin suodattamalla ja suodos haihdutet-  
tiin vakuuissa. Syklisointi suoritettiin haihduttamalla  
etikkahapon kera. Kiteyttämällä uudelleen (dimetyyliform-  
10 amidi-vesi) saatiin 0,25 g (65 %) 6-syaani-1-hydroksiki-  
noksaliini-2,3(1H,4H)-dionia. Sp. 250 °C, hajoaa. <sup>1</sup>H-NMR  
(DMSO-d<sub>6</sub>): 7,53 (s) ja 7,40 (s), kaikkiaan 3H.

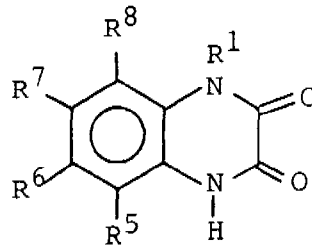
Siten yllä olevan perusteella on pääteltävissä,  
15 että käsiteltävänä oleva keksintö tarjoaa uusia, neurolo-  
gisesti vaikuttavia, kiskalaatin antagonisteinea toimivia  
kinoksaliiniyhdisteitä ja niiden suoloja, joilla on edul-  
lisiä ja ei-ennustettavissa olevia ominaisuuksia sekä nii-  
den uusia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

On selvää, että keksintö ei rajoitu toteuttamisen  
tarkkoihin yksityiskohtiin tai osoitettuihin ja selitet-  
tyihin tarkkoihin koostumuksiin, menettelyihin, menetel-  
miin tai suoritusmuotoihin, koska itsestään selvät muun-  
25 nokset ja vastaavuudet ovat ammattimiehelle ilmeisiä ja  
siten keksintöä rajoittaa vain oheisten patenttivaatimus-  
ten piiri kokonaisuudessaan.

## Patenttivaatimukset

1. Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpois-  
ten kaavan I mukaisten kinoksaliiniyhdisteiden ja niiden  
5 suolojen valmistamiseksi,

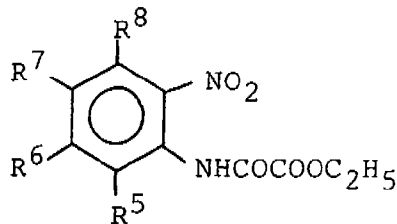
10



(I)

jossa kaavassa R<sup>1</sup> on hydroksi, alkoksi, allyylioksi,  
bentsyylioksi, karboksimeetylioksi, sykloalkoksi tai OCOR<sup>2</sup>,  
15 jossa R<sup>2</sup> on fenoksi, allyyli, etoksi tai fenyyli, ja R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>,  
R<sup>7</sup> ja R<sup>8</sup> ovat toisistaan riippumatta vety, metyyli, halo-  
geeni, CN, asetyyli, metokskarboxyylimetyyli, SO<sub>2</sub>NR'R',  
CF<sub>3</sub> tai OR', jolloin R' on vety tai C<sub>1-4</sub>-alkyyli, sillä  
edellytyksellä, että kun R<sup>1</sup> on hydroksi, niin R<sup>6</sup> ei ole Cl  
20 tai CF<sub>3</sub>, ja kun R<sup>1</sup> on asetoksi, niin R<sup>6</sup> ei ole Cl, t u n -  
n e t t u siitä, että yhdiste, jonka kaava on

25



(II)

30 jossa R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> ja R<sup>8</sup> tarkoittavat samaa kuin edellä, pel-  
kistetään ja haluttaessa saatu yhdiste saatetaan reagoi-  
maan yhdisteen kanssa, jonka kaava on



(III)

35 jossa R<sup>1</sup> tarkoittaa samaa kuin edellä ja X on poistuva ryh-  
mä.

*ks. elohuone 5/19*

~~2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 7-syaani-1-hydroksi-6-trifluorimetyylikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dioni.~~

5       3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 7-kloori-1-hydroksi-6-trifluorimetyylikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dioni.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 1-hydroksi-7-sulfamoyyli-6-trifluorimetyylikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dioni.

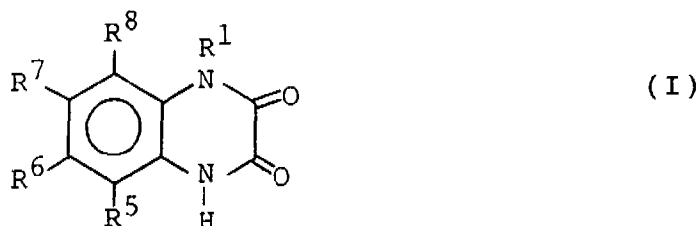
10       ~~25.~~ Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 7-asetyyli-6-syaani-1-hydroksikinoksaliini-2,3(1H,4H)-dioni.

## Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara kinoxalinföreningar med formeln I och salter därav,

5

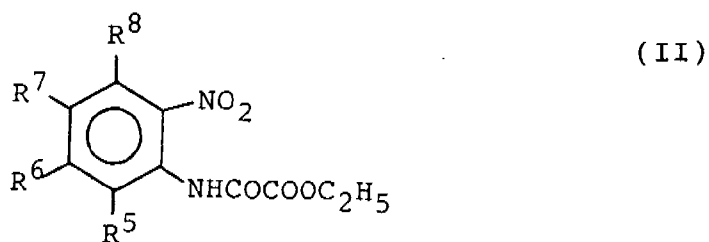
10



i vilken formel  $R^1$  är hydroxi, alkoxi, allyloxi, bensyl-oxi, karboximetyloxi, cykloalkoxi eller  $OCOR^2$ , där  $R^2$  är fenoxi, allyl, etoxi eller fenyl, och  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  och  $R^8$  är oberoende av varandra väte, metyl, halogen, CN, acetyl, metoxikarbonylmetyl,  $SO_2NR'R'$ ,  $CF_3$  eller  $OR'$ , varvid  $R'$  är väte eller  $C_{1-4}$ -alkyl, förutsatt att då  $R^1$  är hydroxi, så är  $R^6$  ej Cl eller  $CF_3$ , och då  $R^1$  är acetoxi, så är  $R^6$  ej Cl, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln

20

25



där  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  och  $R^8$  betecknar samma som ovan, reduceras och, om så önskas, omsätts den erhållna föreningen med en förening med formeln

30



35 där  $R^1$  betecknar samma som ovan och X är en avgående grupp.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att man framställer 7-cyan-1-hydro-  
xi-6-trifluormetylkinoxalin-2,3(1H,4H)-dion.

5 3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att man framställer 7-klor-1-hydro-  
xi-6-trifluormetylkinoxalin-2,3(1H,4H)-dion.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att man framställer 1-hydroxi-7-  
sufamoyl-6-trifluormetylkinoxalin-2,3(1H,4H)-dion.

10 5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att man framställer 7-acetyl-6-cyan-  
1-hydroxikinoxalin-2,3(1H,4H)-dion.



PATENTTIVIRASTOJEN JULKAISUT	LUOKKA	HUOM!
10)		
11)		
12)		
13)		
14)		
15)		
16)		
17)		
18)		
19)		

MUITA JULKAISUJA / ON-LINE TUTKIMUS, JOS TEHTY (TIETOKANTA,  
HAKUSANAT YM.)

4) *Tetrahedron Letters*, 28(50), 1987, s. 6363-6366, ref.  
*Chemical Abstracts*, 109(1988), 110373a

5) *Xenobiotica*, 6(12), 1976, s. 713-723, ref. *Chemical  
Abstracts*, 86(1977), 114929v

HELSINKI

25.11.1992

PÄIVÄYS

*Timo Kaimanen*

ALLEKIRJOITUS