



[B] (11) KUULUTUSJULKAISU 70899
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C Patentti myönnetty
(45) Patent myöntönyt 07 10 1988

(51) Kv.lk./Int.Cl.⁴ C 07 D 491/052

SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus — Patentansökning	781346
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	02.05.78
(23) Alkuperä — Giltighetsdag	02.05.78
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	05.11.78
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	18.07.86
(86) Kv. hakemus Int. ansökan	
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	04.05.77
Englanti-England(GB)	18597/77

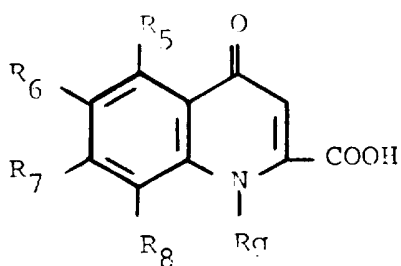
(71) Fisons Limited, Fison House, 9 Grosvenor Street, London, Englanti-England(GB)

(72) Hugh Cairns, Loughborough, Leicestershire,
David Cox, Loughborough, Leicestershire, Englanti-England(GB)

(74) Leitzinger Oy

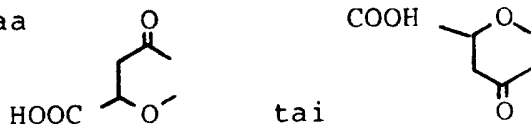
(54) Farmakologisesti arvokkaiden pyranokinolinijohdannaisten valmistusmenetelmä - Förfarande för framställning av farmakologiskt värdefulla pyranokinolinonderivat

Tämän keksinnön kohteena on menetelmä valmistaa farmakologisesti arvokkaita uusia pyranokinolinijohdannaisia, joilla on kaava I



(I)

jossa kaavassa joku ryhmäpareista R₅ ja R₆, R₆ ja R₇ tai R₇ ja R₈ muodostaa



tai

ja loput ryhmistä R₅, R₆, R₇ ja R₈, jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, tarkoittavat kukin vetyä, hydroksia, C₁₋₆ alkyyliä, halogeenia, C₂₋₆ alkenyyliä, C₁₋₆ alkoksia tai ryhmää -NR₁R₂, jossa R₁ ja R₂, jotka ovat samoja tai erilaisia, ovat kukin vety tai

C₁-6 alkyylili, R_g on vety, C₁-6 alkyylili, C₁-6 alkenyyli tai C₇-12 fenyyli-alkyyli, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävät johdannaiset.

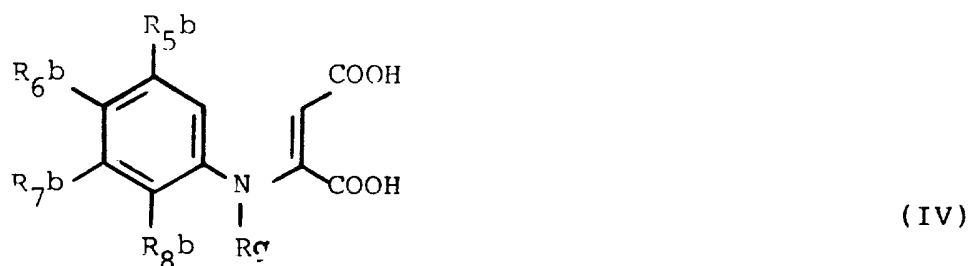
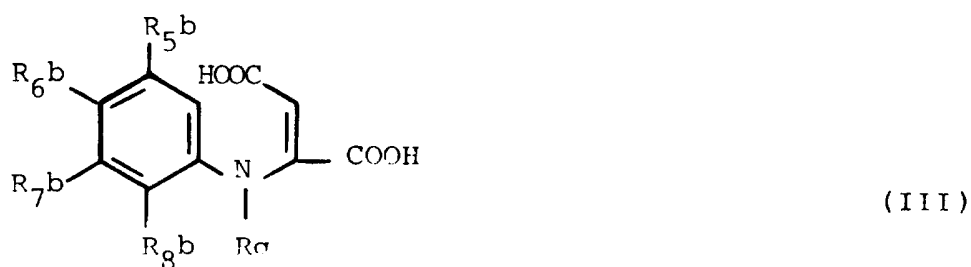
Oheisen keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa seuraavilla menetelmävaihtoehtoilla:

(a) hydrolysoidaan tai hapetetaan selektiivisesti kaavan (II) mukainen yhdiste



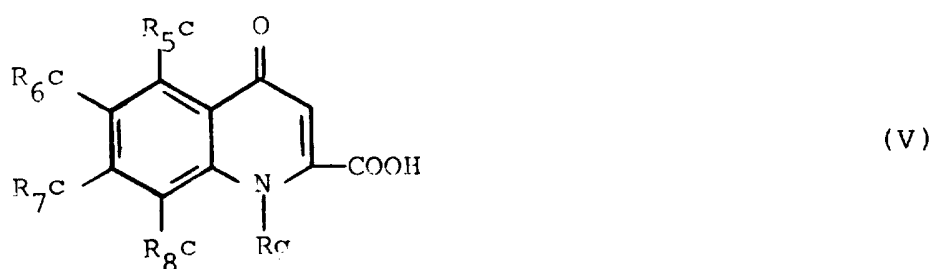
jossa R_g tarkoittaa samaa kuin edellä,
 R_{5a}, R_{6a}, R_{7a} ja R_{8a} tarkoittavat samaa kuin R₅, R₆, R₇ ja R₈ edellä, paitsi että vierekkäinen pari ryhmistä R_{5a}, R_{6a}, R_{7a} ja R_{8a} voi tarkoittaa ketjua, jonka kaava on -COCH=C(D₁)O-, ja toinen tai molemmat ryhmistä D ja D₁ tarkoittaa ester-, amidi- tai nitriliryhmää, ja hydrolyysi suoritetaan lievästi emäksisissä tai happamissa olosuhteissa, tai alkyyliryhmää, ja hapetus suoritetaan seleenidioksidilla,

(b) syklisoidaan kaavan (III) tai (IV) mukainen yhdiste



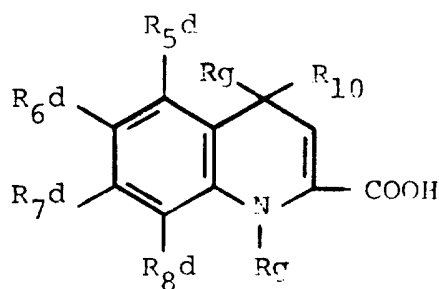
tai jomman kumman esterin,
joissa kaavoissa R_g tarkoittaa samaa kuin edellä,
 R_{5b} , R_{6b} , R_{7b} ja R_{8b} tarkoittavat samaa kuin R_5 , R_6 , R_7 ja R_8
edellä, paitsi että vierekkäinen pari ryhmistä R_{5b} , R_{6b} , R_{7b} ja
 R_{8b} voi tarkoittaa ryhmäparia $-H$ ja $-O-C(COOH)=CH-COOH$, jolloin
joko reaktio suoritetaan vedettömissä olosuhteissa ja dehydrointi-
aineen läsnäollessa, tai kaavan III mukainen yhdiste käsitellään
korotetussa lämpötilassa

(c) syklisoidaan kaavan (V) mukainen yhdiste



tai sen esterin,
jossa kaavassa R_g tarkoittaa samaa kuin edellä,
 R_{5c} , R_{6c} , R_{7c} ja R_{8c} tarkoittavat samaa kuin R_5 , R_6 , R_7 ja R_8
edellä paitsi, että vierekkäinen pari R_{5c} , R_{6c} , R_{7c} ja R_{8c} sen
sijaan, että muodostaisivat ketjun $-COCH=C(COOH)-O-$, tarkoittavat
ryhmäpareja:
(i) $-COCH_2CO-COR''$ tai $-COCH=C(COOH)-NL_1L_2$ tai sen sovinen johdan-
nainen ja $-OM$, joka syklisointi suoritetaan happamissa olosuhteissa
lämpötilassa $20 - 150^\circ C$, tai
(ii) $-H$ ja $-O-C(COR'')=CH-COR''$, joka syklisointi suoritetaan
vedettömissä olosuhteissa ja dehydrointiaineen läsnäollessa.
 R'' on $-OM$ tai ryhmä, joka voidaan siksi hydrolysoida,
 L_1 ja L_2 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, ovat kukin
vety, aryyli tai alkyyli tai muodostavat yhdessä tyydytetyn tai
tyydyttämättömän alkyleeniketjun, ja
 M on vety tai alkalimetalli,
ja tarvittaessa tai haluttaessa hydrolysoidaan ryhmä $-COR''$ ryhmäksi
 $-COOM$,

(d) muunnetaan kaavan (VI) mukainen yhdiste



(VI)

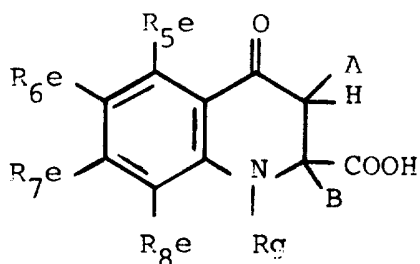
tai sen esteri,

jossa kaavassa R_g tarkoittaa samaa kuin edellä,

R_{5d}, R_{6d}, R_{7d} ja R_{8d} tarkoittavat samaa kuin R₅, R₆, R₇ ja R₈ edellä paitsi, että vierekkäinen pari ryhmistä R_{5d}, R_{6d}, R_{7d} ja R_{8d} voi tarkoittaa ketjua -C(R₉R₁₀)CH=C(COOH)-O-, jossa vähintään yhdessä ryhmäpareista R₉ ja R₁₀ muodostavat yhdessä =S-ryhmän tai muodostavat -S(CH₂)_nS-ketjun, jossa n on 2 tai 3 ja vierekkäinen pari R₉, R₁₀ voi olla =O,

vastaavaksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, hapettavalla hydrolyysillä vedettömässä polaarisisessa orgaanisessa liuottimessa

(e) poistetaan selektiivisesti liuottimessa, joka reaktio-olosuhteissa on inertti ja lämpötilassa 20 - 150°C, ryhmät A ja B kaavan (VII) mukaisesta yhdisteestä



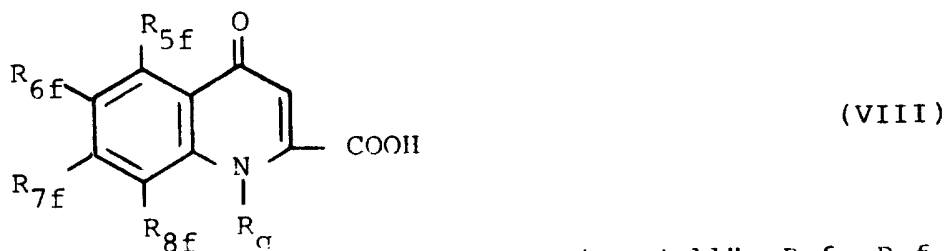
(VII)

tai sen esteristä,

jossa R_g tarkoittaa samaa kuin edellä,

R_{5e}, R_{6e}, R_{7e} ja R_{8e} tarkoittavat samaa kuin R₅, R₆, R₇ ja R₈ edellä, paitsi että vierekkäinen pari ryhmistä R_{5e}, R_{6e}, R_{7e} ja R_{8e} voi tarkoittaa ketjua -COCHA-CH(COOH)-O-, vähintään yhdessä ryhmäparista A ja B sekä A että B on vety tai toinen ryhmistä A ja B on vety ja toinen on halogeeni tai hydroksi ja toinen pari A, B voi muodostaa yhdessä kaksoissidoksen,

(f) syklisoidaan liuottimessa, joka reaktio-olosuhteissa on inertti, ja lämpötilassa 10 - 120°C kaavan VIII mukainen yhdiste



tai sen esteri, jossa R_g tarkoittaa samaa kuin edellä, R_{5f}, R_{6f}, R_{7f} ja R_{8f} tarkoittavat samaa kuin R₅, R₆, R₇ ja R₈ edellä paitsi, että ryhmäparit R_{5f}, ja R_{6f}, R_{6f} ja R_{7f} tai R_{7f} ja R_{8f}, eivät muodosta ketjua -COCH=C(COOH)-O-, vaan tarkoittavat ryhmäparia -COCH(SOR₁₀)CH(OH)-COOR" ja -OM, R" ja M tarkoittavat samaa kuin edellä, ja R₁₀ on C₁₋₁₀ alkyyli,

g) kaavan I mukainen happo tai sen esteri saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, joka sisältää farmaseuttisesti hyväksyttävän kationin ja joka kykenee muuttamaan ryhmän X vastaavaksi suolaksi. Tarvittaessa muunnetaan menetelmillä a) - f) saadut hapot tai alempialkyyliesterit farmaseuttisesti sopiviksi happoadditiosuoloiksi,

tai tarvittaessa hydrolysoidaan kaavan I mukaisen yhdisteen esteri ja/tai muunnetaan kaavan I mukainen yhdiste, sen farmaseuttisesti sopivaksi happoadditiosuolaksi.

Menetelmässä a) ryhmä D voi olla esimerkiksi esteri-, amidi- tai nitriiliryhmä, joka voidaan hydrolysoida -COOH-ryhmäksi. Hydrolyysi voidaan suorittaa tavanomaisella tekniikalla, esimerkiksi lievästi emäksisissä olosuhteissa, esimerkiksi käyttämällä natriumkarbonaattia, natriumhydroksidia, natriumbikarbonaattia, tai happamissa olosuhteissa, esimerkiksi käyttämällä vesipitoisen dioksaanin ja suolahapon seosta tai bromivetyä etikkahapossa. Hydrolyysi voidaan suorittaa lämpötilassa noin 25 - 120°C riippuen käytetyistä yhdisteistä. Ryhmä D voi vaihtoehtoisesti olla alkyyli, esimerkiksi alempi alkyyli-, kuten metyyli-, hydroksimetyyli-, aralkenyli-, esimerkiksi styryyli-, asyyli-, esimerkiksi alempi alkanoyyli-, kuten asetyyli- tai formyyli-ryhmä. Hapettaminen voidaan suorittaa tavanomaisella tekniikalla, joka ei muutoin vaikuta molekyyliin niin paljon, että halutun tuotteen saanto on epätaloudellinen, esimerkiksi alkyyli- tai hydroksimetyyliryhmä voidaan hapettaa

käyttämällä seleenidioksidia, esimerkiksi refluksoiden vesipitoisessa dioksaanissa; tai käyttämällä kromihappoa, esimerkiksi refluksoimalla vesipitoisessa etikkahapossa. Aralkenyyli-ryhmät voidaan hapettaa käyttämällä esimerkiksi neutraalia tai alkalista kaliumpermanganaattia vesipitoisessa etanolissa, ja asyyli-ryhmät voidaan hapettaa käyttämällä esimerkiksi kromihappoa tai vesipitoista hypokloriittia, esimerkiksi natriumhypokloriittia. Formyyli-ryhmä voidaan hapettaa käyttämällä esimerkiksi kromihappoa tai hopeaoksidia.

Menetelmässä b) syklistointi voidaan suorittaa käsittelemällä kaavan III tai IV mukainen yhdiste syklistointiaineella, esimerkiksi dehydraavalla aineella, kuten kloorisulfonihapolla, rikkihapolla tai polyfosforihapolla. Reaktio suoritetaan parhaiten vedettömissä olosuhteissa ja se voidaan suorittaa lämpötilassa noin 25 - 150°C, parhaiten 75 - 150°C. Kaavan IV mukaisen maleiinihappojohdoksen isomeroitumisen vastaavaksi kaavan III mukaiseksi fumaarihappojohdokseksi on havaittu tapahtuvan silloin, kun polyfosforihappoa käytetään syklistoimaan nämä yhdisteet kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jolloin kaavan I mukaista yhdistettä voidaan saada tyydyttävä saanto kaavojen III ja IV mukaisten yhdisteiden prima facie epätydyttävästä seoksesta. Kaavan III mukaiset yhdisteet voidaan myös syklistoida kuumentamalla yhdistettä, esimerkiksi 200 - 250°C:ssa, valinnaisesti niin, että mukana on korkealla kiehuva liuotinta, joka on inertti reaktion olosuhteissa, esimerkiksi difenyylietteriä.

Kun yksi ryhmistä on -OM, syklistointi c)i) voidaan suorittaa kuumentamalla tai emäksisissä tai neutraaleissa olosuhteissa. Syklistointi suoritetaan kuitenkin parhaiten hapon, esimerkiksi suolahapon läsnäollessa ja liuottimessa, joka on inertti reaktion olosuhteissa, esimerkiksi etanolissa. Reaktio voidaan suorittaa lämpötilassa noin 20 - 150°C. Ryhmä -COR" on parhaiten esteriryhmä, esimerkiksi R" voi olla alempi alkoksiryhmä. Kun yksi ryhmistä on -COCH=C(COOH)-NL₁L₂, -COOH-ryhmän johdos voi olla ryhmä -CONL₁L₂, jossa L₁ ja L₂ tarkoittavat samaa kuin edellä. L₁ ja L₂ tarkoittavat suositellusti vetyä, fenyyliä, alkyylä C 1-6 tai ne muodostavat yhdessä 4- tai 5-jäsenisen alkyleeniketjun, esimerkiksi ne muodostavat

yhdessä typpiatomin kanssa piperidiinirenkaan. Kun yksi näistä ryhmistä on halogeeni, syklistointi voidaan suorittaa liuottimessa, joka on inertti reaktio olosuhteissa, parhaiten korkealla kiehuva polaarissa liuottimessa, esimerkiksi pyridiinissä, dimetyyli-formamidissa tai heksametyyli-fosforamidissa. Reaktio suoritetaan parhaiten vahvan emäksen, esimerkiksi alkalimetallihydridin, kuten natriumhydridin avulla. Reaktio suoritetaan parhaiten lämpötilassa noin 80 - 200°C, ilman hapen läsnäoloa, esimerkiksi inertissä kaasukehässä, kuten typen alla.

Syklistointi c)ii) voidaan suorittaa käsittelemällä kaavan V mukainen yhdiste syklistointiaineella, esimerkiksi dehydraavalla aineella, kuten kloorisulfo-, polyfosfori- tai rikkihapolla. Reaktio suoritetaan parhaiten vedettömissä olosuhteissa ja se voidaan suorittaa lämpötilassa 0 - 100°C. Syklistointi voidaan vaihtoehtoisesti toteuttaa muuntamalla kaavan V mukaisen yhdisteen vapaat karboksiryhmät asyylihalogenidiryhmiksi ja saattamalla saatu asyylihalogenidi reagoimaan intramolekulaarisen Friedel-Crafts-reaktion mukaisesti.

Menetelmissä d), kun R₉ ja R₁₀ muodostavat yhdessä -S-(CH₂)_n-S-ketjun, muuntaminen voi tapahtua hapettavan hydrolyysin avulla, joka voidaan suorittaa vesipitoisessa polaarissa orgaanisessa liuottimessa, esimerkiksi vesipitoisessa etanolissa, asetonissa tai tetrahydrofuraanissa. Hapettava hydrolyysi voidaan suorittaa hapettimen, esimerkiksi elohopeakloridin, N-halogeenisukkinimidin, kuten N-bromi- tai N-kloori-sukkinimidin, per-hapon, kuten periodihapon tai p-tolueenisulfonkloramidin tai sen suolan läsnäollessa. Kun käytetään elohopeakloridia, reaktio voidaan suorittaa emäksen, esimerkiksi elohopeaoksidin, kadmiumkarbonaatin tai kalsiumkarbonaatin läsnäollessa. N-halogeenisukkinimidejä voidaan käyttää yksinään tai hopeasuolan, esimerkiksi hopeakloraatin tai hopeanitraatin läsnäollessa. Reaktio voidaan tarkoituksenmukaisesti suorittaa lämpötilassa noin 15 - 100°C.

Kun R₉ ja R₁₀ muodostavat yhdessä =S-ryhmän, muuntaminen voi tapahtua (hapettavan) hydrolyysin avulla ja se voidaan suorittaa niin, että mukana on katalyyttinä raskasmetalliyhdistettä, esimerkiksi

Mendelejefin jaksollisen järjestelmän ryhmä Ib, IIb tai IIIb yhdistettä. Sopivia yhdisteitä ovat elohopea-, tallium- ja hopeayhdisteet, esimerkiksi elohopea(II)asetaatit tai -kloridi, tallium(III)tri-fluoriasetaatti tai hopeaoksidi. Reaktio voidaan suorittaa veden ja orgaanisen liuotinsysteemin, kuten asetoni-etikkahapon, alkanolien, tetrahydrofuraani/metanolin tai tetrahydrofuraanin läsnäollessa. Vaihtoehtoisesti reaktio voidaan suorittaa alkyloimalla, minkä jälkeen hydrolysoidaan. Tällaisissa tapauksissa reaktio voidaan suorittaa

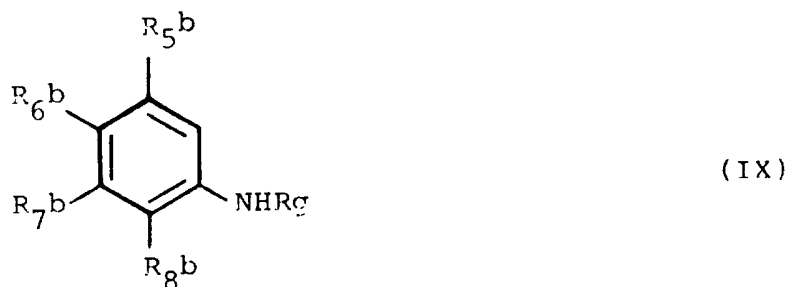
- (i) alkyylihalogenidilla tai -sulfonaatilla (esimerkiksi metyyli-jodidi) kosteassa liuottimessa, esimerkiksi asetonissa,
- (ii) alkyylifluorisulfonaatilla ja vedellä rikkidioksidissa tai
- (iii) trialkyylioniumfluoriboraatilla, minkä jälkeen lisätään vesipitoista natriumhydroksidia.

Kun sekä A että B ovat vetyjä, menetelmä e) on dehydraus ja se voidaan suorittaa hapettamalla käyttäen heikkoa hapetinta, kuten esimerkiksi seleenidioksidia, palladiummustaa, kloraniilia, lyijytetra-asetaatia tai trifenyylimetyyliperklooraattia. Kaavan VII mukaisen yhdisteen dehydraus, jossa sekä A että B ovat vetyjä, voidaan vaihtoehtoisesti suorittaa epäsuorasti halogenoimalla ja sen jälkeen dehydrohalogenoimalla, esimerkiksi käsittelemällä N-bromisukkinimidillä tai pyridiniumbromidi-perbromidilla, jolloin saadaan kaavan VII mukainen yhdiste, jossa A on halogeeni ja B on vety, ja joka tämän jälkeen dehydrobromataan. Kun toinen ryhmistä A ja B on hydroksi, dehydraus voidaan katalysoida hapolla, esimerkiksi rikki- tai oksaalihapolla; emäksellä, esimerkiksi kaliumhydroksidilla; tai suolalla, esimerkiksi kaliumvetysulfaatilla; tai N-bromisukkinimidillä. Reaktio voidaan suorittaa liuottimessa, joka on inertti reaktio olosuhteissa, esimerkiksi halogenoidussa hiilivedyissä, ksyleenissä tai jääetikassa. Reaktio voidaan suorittaa korotetussa lämpötilassa, esimerkiksi 20 - 150°C:ssa.

Syklisointi f) voidaan suorittaa liuottimessa, joka on inertti reaktion olosuhteissa, esimerkiksi dietyylieetterissä tai bentseenissä. Reaktio voidaan myös haluttaessa suorittaa Lewis-hapon, esimerkiksi booritrifluoridin läsnäollessa. Reaktio suoritetaan parhaiten lämpö-

tilassa 10 - 120°C orgaanisen emäksen, esimerkiksi piperidiinin läsnäollessa.

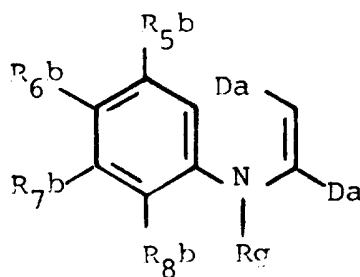
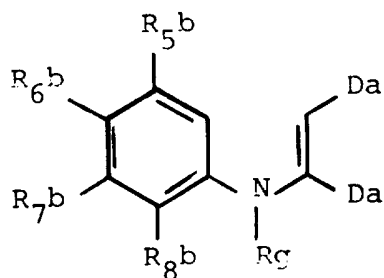
Menetelmän b) lähtöaineet voidaan valmistaa saattamalla kaavan IX mukainen yhdiste



jossa Rg, R5b, R6b, R7b ja R8b tarkoittavat samaa kuin edellä, reagoimaan kaavan X mukaisen yhdisteen kanssa



jossa Da on esteriryhmä, kaavojen XI ja XII mukaisten yhdisteiden seokseksi

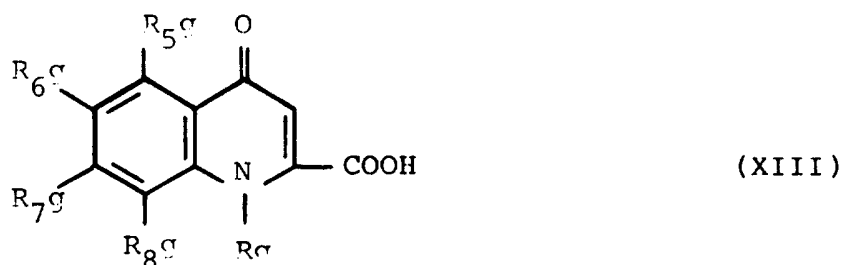


jossa Rg, Da, R5b, R6b, R7b ja R8b tarkoittavat samaa kuin edellä.

Kaavan XI ja XII mukaiset yhdisteet voidaan hydrolysoida kaavojen IV ja III mukaisiksi yhdisteiksi. Kaavojen XI ja XII mukaisten yhdisteiden ryhmät Da voidaan vaihtoehtoisesti muuntaa tavanomaisilla, sinänsä tunnetuilla tavoilla muiksi ryhmiksi D ja saadut yhdisteet voidaan syklisoida käyttämällä samoja olosuhteita kuin edellä

menetelmässä b) niin, että saadaan kaavan II mukainen yhdiste. Toinen ja parempi vaihtoehto on, että kaavan XI ja XII mukaiset yhdisteet syklisoidaan käyttämällä samoja olosuhteita kuin edellä menetelmässä b), jolloin saadaan kaavan II mukainen yhdiste, jossa D on esteriryhmä. Saatua kaavan II mukaista yhdistettä käytetään menetelmässä a) tai D-ryhmä voidaan muuntaa toiseksi ryhmäksi D, esimerkiksi happohalogenidi-, amidi- tai nitriiliryhmäksi, käyttämällä sinänsä tunnettuja menetelmiä.

Kaavan XII (tai vastaavan yhdisteen, jossa Da on muunneltu ryhmäksi D) fumaraatti-isomeeri on ainoa isomeeri, joka voidaan syklisoida halutuiksi kaavan II mukaisiksi yhdisteiksi. Näiden kahden isomeerin suhde voidaan helposti määrittää NMR-spektroskopian avulla. Yleisesti on havaittu, että haluttua fumaarihappojohdosta on vain pieni osa reaktiosta saatujen isomeerien seoksesta. Kaavan V mukaiset yhdisteet, joissa vierekkäinen pari ryhmistä R_{5c}, R_{6c}, R_{7c} ja R_{8c} tarkoittaa ryhmiä -COCH₂COCOR" ja -OM tai halogeeni, voidaan valmistaa saattamalla kaavan XII mukainen yhdiste



tai sen esterin,
jossa kaavassa Rg tarkoittaa samaa kuin edellä,
ja R_{5g}, R_{6g}, R_{7g} ja R_{8g} tarkoittavat samaa kuin R₅, R₆, R₇ ja R₈ edellä, parhaiten vierekkäinen pari ryhmistä R_{5g}, R_{6g}, R_{7g} ja R_{8g} sen sijaan, että muodostaisi -COCH=CH(COOH)-O-ketjun, tarkoittaa ryhmiä -COCH₃ ja -OM tai halogeeni, jossa M tarkoittaa samaa kuin edellä,
reagoimaan kaavan XIV mukaisen yhdisteen kanssa



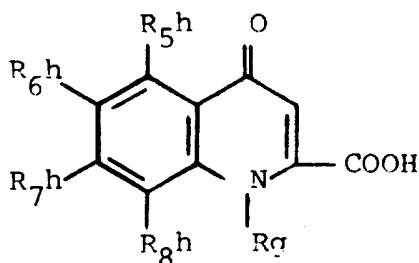
jossa R" tarkoittaa samaa kuin edellä,
 R' on sopiva poistuva ryhmä, esimerkiksi alkoksi-, halogeeni-,
 amino-, alkyylimino-, substituoitu amino (esimerkiksi aryyli-sulfo-
 nyyliaminoryhmä) tai substituoitu alkyyliminoryhmä, joka reagoi
 kaavan XIII mukaisen yhdisteen -COCH₃-ryhmän karbanionin kanssa,
 ja kumpikin Z on karbonyylinen happiatomi tai toinen Z voi olla
 kaksi halogeeniatomia ja toinen on karbonyylinen happiatomi,
 ja tarvittaessa hydrolysoidaan saatu yhdiste kaavan V mukaiseksi
 yhdisteeksi. Suositeltuja kaavan XIV mukaisia yhdisteitä ovat
 dialkylioksalaatit, esimerkiksi dietylioksalaatti.

Kaavan V mukaiset yhdisteet, joissa on -COCH=(COOH)-NL₁L₂-ryhmä
 tai sen johdos, voidaan valmistaa tunnetuista yhdisteistä yhdessä
 tai useammassa vaiheessa käyttämällä sinänsä tunnettuja menetelmiä.

Kaavan II mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa edellä kuvatulla
 tavalla tai menetelmän c)i) kanssa analogisella menetelmällä.

Kaavan II mukaiset yhdisteet, esimerkiksi kun on kysymys amidista
 ja nitrilistä, voidaan vaihtoehtoisesti valmistaa tavanomaisilla
 menetelmillä kaavan I mukaisista yhdisteistä, esimerkiksi saatta-
 malla kaavan I mukaisen yhdisteen esteri reagoimaan ammoniakki-
 kanssa amidiksi, minkä jälkeen amidi dehydrataan nitriliksi.

Kaavan V mukaiset yhdisteet, joissa on substituentit -H ja
 -O-C(COR")=CH-COR", voidaan valmistaa saattamalla kaavan XV
 mukainen yhdiste



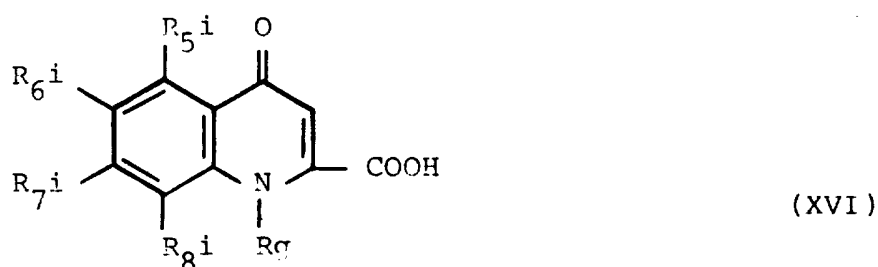
(XV)

tai sen esteri

jossa kaavassa R_{5h}, R_{6h}, R_{7h} ja R_{8h} tarkoittavat samaa kuin R₅, R₆,

R₇ ja R₈ edellä, paitsi, että vierekkäinen pari R_{5h}, R_{6h}, R_{7h} ja R_{8h} sen sijaan, että muodostaisivat -COCH=C(COOH)-O-ketjun, tarkoittavat ryhmiä -H ja -OH, reagoimaan dialkyyliasetyleenidikarboksylaatin kanssa tavalliseen tapaan, minkä jälkeen reaktiotuote tarvittaessa hydrolysoidaan.

Kaavan VIII mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa saattamalla kaavan XVI mukainen yhdiste



tai sen esterin

jossa kaavassa R_g tarkoittaa samaa kuin edellä, R_{5i}, R_{6i}, R_{7i} ja R_{8i} tarkoittavat samaa kuin R₅, R₆, R₇ ja R₈ edellä, paitsi että vierekkäinen pari ryhmistä R_{5i}, R_{6i}, R_{7i} ja R_{8i} sen sijaan, että muodostaisivat ketjun -COCH=C(COOH)-O-, tarkoittaa ryhmäparia -OH ja -COO-alkyyli, reagoimaan metyylialkyyli-sulfoksidianionin, esimerkiksi dimetyyli-sulfoksidin anionin kanssa, ja saattamalla saatu o-hydroksi-2-alkyyli-sulfinyyliyhdiste reagoimaan glyoksaalihapon tai sen esterin kanssa.

Kromoniamidi-lähtöaineet voidaan valmistaa saattamalla vastaava pyranokinolinoniesteri reagoimaan ammoniakin kanssa käyttämällä menetelmiä, jotka ovat tavallisia valmistettaessa amideja estereistä, esimerkiksi käyttämällä liuottimena alkanolia lämpötilassa 0 - 120°C.

Kaavojen VI, VII, IX, XIII, XIV, XV ja XVI mukaiset yhdisteet ovat joko tunnettuja tai ne voidaan valmistaa tunnetuista yhdisteistä sinänsä tunnetuilla tavanomaisilla menetelmillä.

Edellä kuvatuissa menetelmissä voi syntyä kaavan I mukainen yhdiste tai sen johdos. Keksinnön piiriin kuuluu myös näin muodostuneen johdoksen käsittely niin, että vapautuu vapaa kaavan I mukainen yhdiste, tai jonkin tällaisen johdoksen muuntaminen toiseksi.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ja niitä edeltävät välituotteet voidaan eristää reaktioseoksista tavanomaisilla menetelmillä.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä johdoksia ovat farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat 2-karboksyylihapporyhmän esterit ja amidit. Sopivia suoloja ovat ammonium-, alkalimetalli- (esimerkiksi natrium, kalium ja litium) ja maaalkalimetalli- (kalsium tai magnesium) suolat ja suolat sopivien orgaanisten emästen kanssa, esimerkiksi suolat hydroksyyliamiinin, alempien alkyylamiinien, kuten metyyliamiinin tai etyyliamiinin kanssa, substituoitujen alempien alkyylamiinien, kuten hydroksisubstituoitujen alkyylamiinien, kuten tri(hydroksimetyyli)metyyliamiinin kanssa tai yksinkertaisten monosyklisten typpi-heterosyklisten yhdisteiden, esimerkiksi piperidiinin tai morfoliinin kanssa. Sopivia estereitä ovat yksinkertaiset alemmat alkyylesterit, esimerkiksi etyyliesteri, emäksisiä ryhmiä sisältävistä alkoholeista, esimerkiksi di-alempi alkyyliaminosubstituoidut alkanolit, peräisin olevat esterit, kuten β -(dietyyliamino)-etyyliesteri ja asyylioksi-alkyylesterit, esimerkiksi alempi asyylioksi-alempi alkyylesteri, kuten pivaoylioksimetyyliesteri tai bis-esteri, joka on peräisin dihydroksidiyhdisteestä, esimerkiksi di(hydroksi-alempi alkyyli)-eetteri, esimerkiksi bis-2-oksapropan-1,3-diyyliesteri. Voidaan käyttää myös emäksisten estereiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja ja myös niiden yhdisteiden, joissa yksi ryhmistä R₅, R₆, R₇ ja R₈ on ryhmä -NR₁R₂, esimerkiksi hydrokloridi-, hydrobromidi-, oksalaatti-, maleaatti- tai fumaraattisuoloja. Esterit voidaan valmistaa tavanomaiseen tapaan, esimerkiksi esteröimällä tai transesteröimällä. Amidit voivat olla esimerkiksi substituoimattomia tai mono- tai di- C 1-6 alkyyliamideja, ja ne voidaan valmistaa tavanomaisella tenkiikalla, esimerkiksi saattamalla vastaavan hapon esteri reagoimaan ammoniakkin tai sopivan amiinin kanssa.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät johdokset ovat hyödyllisiä, koska niillä on eläimillä farmakologinen aktiivisuus; erityisesti ne ovat hyödyllisiä, koska ne inhiboivat farmakologisten väliteaineiden vapautumista ja/tai vaikutusta, mikä on seuraus tietyn tyyppisen vasta-aineen ja spesifisen antigeenin in vivo yhtymisestä, esimerkiksi reagiinisen vasta-aineen yhtymisestä spesifisen antigeenin kanssa (ks. englantilaisen patenttijulkaisun 1,292,601 esimerkki 27). Uusien yhdisteiden on myös havaittu vaikuttavan refleksiivisiin reaktioteihin koe-eläimissä ja ihmisissä ja erityisesti vaikuttavan reflekseihin, jotka liittyvät keuhkon toimintaan. Uusien yhdisteiden prior-antaminen inhiboi ihmisissä sekä subjektiivisia että objektiivisia muutoksia, jotka johtuvat siitä, että herkistyneet henkilöt ovat hengittäneet spesifistä antigeenia. Siten uudet yhdisteet sopivat reversiibelin ilmatiehyt-tukoksen hoitoon ja/tai liiallisen limaerityksen erittymisen estämiseen. Uudet yhdisteet sopivat siten allergeenisen astman, nk. "sisäsyntyisen" astman (jossa mitään herkkyyttä sisäsyntyiselle antigeenille ei voida osoittaa) hoitoon, bronkiittisen, yskän ja nasaalisten tai bronkiaalisten esteiden, joihin liittyy tavallinen kylmettyminen, hoitoon. Uudet yhdisteet voivat olla myös hyödyllisiä hoidettaessa muita tiloja, jotka johtuvat antigeeni-vasta-aine-reaktioista tai liiallisesta limakalvon erittymisestä tai jotka liittyvät tiettyyn tautiin, esimerkiksi heinäkuumeeseen; tiettyihin silmänsairauksiin, esimerkiksi trakoomaan; ravitsemusallergiaan, esimerkiksi urticariaan tai atooppiseen ekseemaan; ja gastrointestinaalisiin tiloihin, esimerkiksi gastrointestinaaliseen allergiaan, erityisesti lapsissa, esimerkiksi maitoallergiaa tai haavautumaan paksusuolen tulehdukseen.

Edellä mainituissa käyttötarkoituksissa annettu annos riippuu luonnollisesti käytetystä yhdisteestä, antamistavasta ja halutusta hoidosta. Yleisesti saavutetaan kuitenkin tyydyttäviä tuloksia, kun yhdisteistä annetaan annoksena 0,001 - 50 mg per kilo eläimen kehopainoa englantilaisen patenttijulkaisun 1,292,601 esimerkissä 27 esitettyssä kokeessa. Ihmiselle on sopiva totaalin päiväännos välillä 0,01 - 1,000 mg, parhaiten 0,01 - 200 mg ja kaikkein mieluiten 1 - 60 mg, joka voidaan antaa erillisinä annoksina 1 - 6 kertaa päivässä tai hitaasti vapautuvassa muodossa. Siten yksikköannos,

joka sopii annettavaksi (sisäänhengittämällä tai esofaalisesti), sisältää 0,01 - 50 mg, parhaiten 0,01 - 20 mg ja kaikkein parhaiten 0,01 - 10 mg yhdistettä parhaiten sekoitettuna kiinteään tai neste-mäisen farmaseuttisesti hyväksyttävän laimentimen, kantoaineen tai apuaineen kanssa.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä tai niiden farmaseuttisesti hyväksyt-tävillä johdoksilla on etuna, että ne ovat tehokkaampia tietyissä farmakologisissa malleissa tai ne vaikuttavat kauemmin kuin yhdisteet, joiden rakenne on samanlainen kuin kaavan I mukaisten yhdisteiden. Kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät johdokset ovat lisäksi edullisia siksi, että ne tehokkaammin vaikut-tavat refleksiteihin ja inhiboivat limakalvon erittymistä kuin yhdisteet, joilla on samanlainen rakenne kuin kaavan I mukaisilla yhdisteillä.

Suosittelavaa on, että ryhmät R₅, R₆, R₇ ja R₈, kun ne sisältävät hiiltä, sisältävät korkeintaan 8 ja parhaiten korkeintaan 4 hiili-atomia. Erityisen suositeltavaa on, että ryhmät R₅, R₆, R₇ ja R₈ valitaan vedystä, metoksista, propyylistä, allyylistä, metyylistä, etyylistä, kloorista, bromista ja hydroksista. -COCH=C(COOH)-O- ketju voi olla sidottu bentseenirenkaaseen millä tahansa tavoin ja millä tahansa vierekkäisessä asemassa ryhmiin R₅, R₆, R₇ ja R₈ nähden. Kuitenkin on suositeltavaa, että ketjut on sidottu asemiin R₆ ja R₇ ja että ketjun -O- osa sijaitsee kohdassa R₇.

Farmakologiset vertailukokeet

Koe A: passiivinen ihon herkistys

Charles River Frace/Fisons-kasvatettuja naaras- ja koirasrottia, joiden paino oli 100-150 g, infektoitiin ihonalaisesti viikon välein N. Brasiliensis-toukilla kasvavina annoksina, alkaen noin 2000 tou-kasta koe-eläintä kohti noin 12000 toukkaan eläintä kohti. Kahdeksan viikon jälkeen otettiin koe-eläimiltä 15 - 20 ml:n verinäytteet. Näytteet lingottiin 3500 kierrosnopeudella 30 minuuttia veri-plasman

erottamiseksi. Seerumi otettiin talteen N. brasiliensis-vasta-ainetta sisältävän seerumin aikaansaamiseksi. Tämän jälkeen suoritettiin koe, jonka tarkoituksena oli selvittää pienin seerumimäärä, joka aiheuttaisi kontrollieläimissä iholäikkiä, joiden halkaisija oli alle 2 cm. Voitiin todeta, että rotilla suurin herkkyys saavutetaan ja käytetään seerumia, joka on laimennettu kahdeksalla osalla fysikaalista suolaliuosta. Tätä laimennettua liuosta kutsuttiin vasta-aineseerumi A.

Antigeeni, joka reagoi seerumin A vasta-aineiden kanssa valmistettiin poistamalla N. brasiliensis-matoja koe-eläinten suolistosta, homogeenaatti sentrifugoitiin supernatantti-liuos otettiin talteen. Liuos laimennettiin suolaliuoksella niin, että liuoksen proteiinipitoisuus oli 1 mg/ml. Tätä liuosta kutsuttiin liuokseksi B.

Edellä mainittuja koe-eläimiä, joiden paino oli 100-130 g herkistettiin seerumi A:n ruiskeella (0,1 ml). 24 tunnin jälkeen koe-eläimille annettiin toinen ruiske (1 ml/100 g koe-eläimen paino) seosta, joka sisälsi liuosta B (0,25), Evans Blue-väri-liuosta (0,25 ml) ja koe-yhdisteen liuosta (0,5 ml, jolloin pitoisuus vaihteli). Jokaista pitoisuusaluetta kohti käytettiin kokeissa viittä rottaa. Viittä rottaa käytettiin kontrollieläiminä. 30 minuuttia liuos B ruiskeen jälkeen koe-eläimet tapettiin ja herkistysreaktio iholla tarkastettiin vertaamalla muodostuneita läikkiä koe-eläimissä sekä kontrollieläimissä. Läikkien koko arvosteltiin 0 (ei läikkiä voitu havaita, toisin sanoen 100 %:nen inhibointi) arvoon 4 (koe-eläimen ja kontrollieläimen välillä ei eroja läikkien suuruudessa, toisin sanoen ei inhibointia) sekä prosentuaalinen inhibointi laskettiin seuraavan kaavan mukaan.

$$\text{Inhibointi-\%} = \frac{(\text{Kontrolliryhmän tulos} - \text{käsitellyn ryhmän tulos}) \times 100}{\text{Kontrolliryhmän tulos}}$$

Koe-yhdisteiden eri pitoisuuksien antama prosentuaalinen inhibointi merkittiin graafisesti ja tästä graafisesta esityksestä arvioitiin herkistysreaktion 50 %:nen inhibointi (ID₅₀).

Menetelmä B: antigeenin inhalaatiokoe

Vapaaehtoisina koehenkilöinä käytettiin henkilöitä, jotka sairastivat allergista astmaa. Astmakohtaus aiheutettiin hengittämällä sellaista antigeenia, jolle koehenkilö oli erityisen herkkä. Aiheutetun astma-kohtauksen aste voidaan arvioida mittaamalla toistuvasti ilmatiehyiden vastus.

Menetelmässä käytettiin spirometria, joka mittaa uloshengitetyn ilman tilavuuden sekunnin aikana ($FEV_{1,0}$). Yhdisteen antiallergisen tehon mittana käytetään $FEV_{1,0}$ -arvon eroa kontrollitilassa ja aiheutetun astmakohtauksen koetila³³ koeyhdisteen annostuksen jälkeen identtissä olosuhteissa.

Kokeen tulokset voidaan ilmaista seuraavan kaavan mukaan:

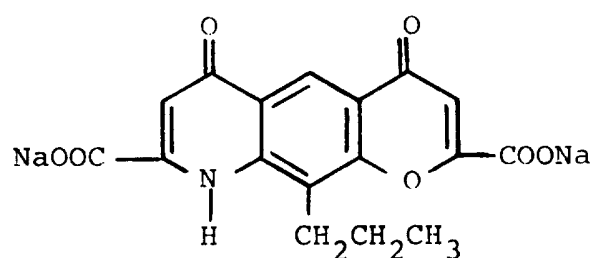
$$\text{Prosentuaalinen suoja} = 100 \times \frac{\max FEV_{1,0} \text{ (kontrolli)} - \max FEV_{1,0} \text{ (koe)}}{\max FEV_{1,0} \text{ (kontrolli)}}$$

Kokeissa on saatu seuraavat tulokset.

1. Koemenetelmä A

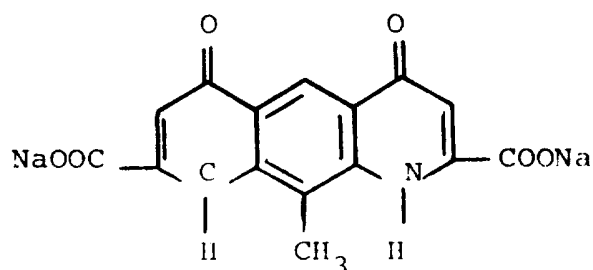
ID₅₀ (mg/kg)

FI-patenttihakemus 781346, esim. 1



0,02

US-patenttijulkaisu 3,959,289, esim. 3

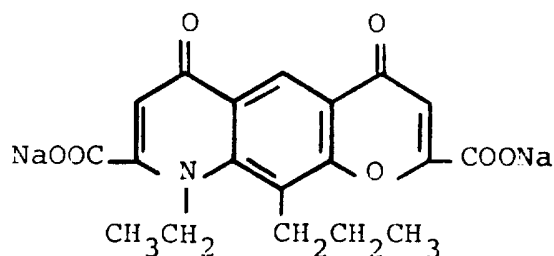


0,056

Koemenetelmä B

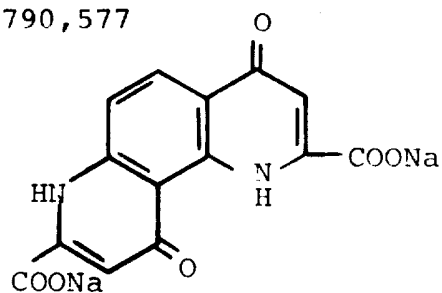
Yhdisteen pitoisuus vesipitoi- sessa ae- rosolissa	Sisäänhen- gityksen kesto	Anti- geenin vaiku- tus	Suoja (%)
--	---------------------------------	----------------------------------	--------------

Fi-patenttihakemus 781346,
esim. 2



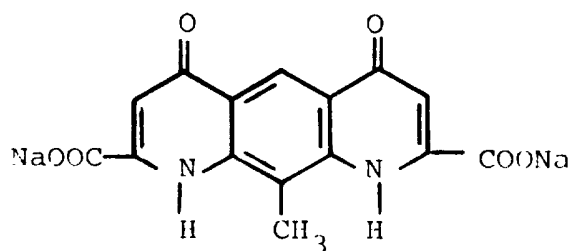
0,05 %	1 min	10 min	80
0,05 %	5 min	2 h	72
0,5 %	1 min	10 min	88

US-patenttijulkaisu
3,790,577



0,05 %	1 min	10 min	36
0,5 %	1 min	10 min	51

US-patenttijulkaisu
3,959,289, esim. 3



0,05 %	5 min	2 h	36
--------	-------	-----	----

Keksintöä on havainnollistettu seuraavien esimerkkien avulla niihin kuitenkään rajoittumatta.

Esimerkki 1

4,6-diokso-10-propyyli-4H,6H-pyrano[3,2-g]kinoliini-2,8-dikarboksyylihappo

(a) 4-asetamido-2-allyylioksisasetofenoni

4-asetamido-2-hydroksiasetofenonia (19,3 g), allyylibromidia (12,1 ml) ja vedetöntä kaliumkarbonaattia (21,5 g) sekoitettiin kuivassa dimetyyliformamidissa (250 ml) huoneen lämpötilassa 24 tuntia. Reaktioseos kaadettiin veteen ja tuote uutettiin etyyliasetaatilla. Sen jälkeen orgaaninen liuos pestiin hyvin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin. Aliotsakkeen tuotetta saatiin nahanvärisenä värillisenä kiinteänä aineena (20,5 g). Tuotteen rakenne vahvistettiin NMR- ja massa-spektroskopian avulla.

(b) 4-asetamido-3-allyyli-2-hydroksiasetofenoni

Edellä olevaa allyylieetteriä (18,4 g) kuumennettiin 4 tuntia 200 - 210°C:ssa. Ruskeana kiinteänä aineena saatuun 17,1 g termisesti muuntunutta aliotsakkeen tuotetta. Rakenne vahvistettiin jälleen NMR- ja massa-spektroskopian avulla.

(c) 4-asetamido-4-hydroksi-3-propyyli-asetofenoni

Vaiheen (b) tuotetta (17 g) liuotettiin jääetikkaan ja hydrattiin Adams-katalyytin läsnäollessa, kunnes vedyn kulutus lakkasi. Katalyytti erotettiin suodattamalla piimaa-suodattimen läpi ja suodos haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi 13,0 g melkein väritöntä kiinteätä ainetta. Massa- ja NMR-spektrit vahvistavat tuotteen rakenteen.

(d) Etyyli-7-asetamido-4-okso-8-propyyli-4H-1-bentsopyraani-2-karboksylaatti

Dietyylioksalaatin (19,3 g; 17,9 ml) ja edellä saatua vaiheen (c) tuotetta (12,4 g) kuivassa etanolissa (100 ml) seosta lisättiin natriumetoksidin sekoitettuun liuokseen etanolissa (valmistettu liuottamalla natriumia (6,1 g) kuivaan etanoliin (200 ml)). Reaktioseosta refluksoitiin 3 tuntia ja kaadettiin sen jälkeen laimeaan suolahappoon ja kloroformiin. Kloroformikerros erotettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin. Liuotin haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi ruskeaa kiinteää ainetta, joka liuotettiin etanoliin (300 ml), joka sisälsi väkevää suolahappoa (3 ml), ja koko seosta refluksoitiin 1 tunti. Reaktioseos kaadettiin veteen ja tuote uutettiin etyyliasetaattiin, joka pestiin vedellä ja kuivattiin. Liuotin haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi 10 g tahmeaa kiinteää ainetta, jonka massa- ja NMR-spektrit vastasivat odotetun tuotteen spektrejä.

(e) Etyyli-7-amino-4-okso-8-propyyli-4H-1-bentsopyraani-2-karboksylaatti

Vaiheen (d) amidin (10 g) liuosta etanolissa (300 ml), joka sisälsi väkevää suolahappoa (5 ml), refluksoitiin 8 tuntia. Reaktioseos laimennettiin vedellä ja uutettiin etyyliasetaattiin. Uute pestiin vedellä, kuivattiin ja liuotin haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi ruskeaa puolikiinteää ainetta. Tämä käsiteltiin kromatograafisesti silikageelipylvässä käyttämällä eluointiaineena eetteriä, jolloin saatiin 4,8 g haluttua tuotetta, jonka rakenne vahvistettiin massa- ja NMR-spektrien avulla; sp. 84 - 87°C.

(f) 8-Etoksikarbonyyli-3-metoksikarbonyyli-4,6-diokso-10-propyyli-4H,6H-pyrano[3,2-g]kinoliini

Vaiheen (e) aminobentsopyraania (2,0 g) ja dimetyyliasetyleeni-dikarboksylaattia (1,24 g; 1,01 ml) refluksoitiin 26 tuntia etanolissa (30 ml). Reaktioseos jäähdytettiin 0°C:een ja liukenematon kellanruskea kiinteä aines otettiin talteen suodattamalla ja

pestiin pienellä määrällä etanolia ja kuivattiin, jolloin saatiin 2,0 g tuotetta, joka oli maleiini- ja fumaariestereiden seosta saatuja Michael-additioimalla amiinia asetyleeniin.

Tätä estereiden seosta (2,0 g) käsiteltiin polyfosforihapolla (30 ml) ja kuumennettiin 20 minuuttia höyryhauteella samalla sekoittaen. Reaktioseos kaadettiin sen jälkeen jäihin ja sekoitettiin etyyliasetaatin kanssa. Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin. Liuotin haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi 1,6 g keltaisenoranssia kiinteää ainetta. Kun tämä kiinteä aine kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatista, saatiin haluttua tuotetta untuvaisina, oranssinvärisinä neulasina, sp. 187 - 188°C.

Analyysi

Tulos: C, 62,0 %; H, 5,1 %; N, 3,7 %
C₂₀H₁₉NO₇ laskettu: C, 62,3 %; H, 4,9 %; N, 3,6 %

(g) 4,6-Diokso-10-propyyli-4H,6H-pyrano[3,2-g]kinoliini-2,8-dikarboksylihappo

Edellä olevaa bis-eetteriä (2,5 g) refluksoitettiin natriumbikarbonaatin kanssa (1,64 g) etanolissa (100 ml) ja vedessä (50 ml) puolitoista tuntia. Koko seos kaadettiin veteen ja tehtiin happameksi, jolloin saostui gelatiinimaista kiinteää ainetta. Tämä otettiin talteen suodattamalla, refluksoitettiin etanolin kanssa ja tuote erotettiin sentrifugoimalla (1,4 g), sp. 303 - 304°C. Tuotteen rakenne vahvistettiin massa- ja NMR-spektroskopian avulla.

(h) Dinatrium-4,6-diokso-10-propyyli-4H,6H-pyrano[3,2-g]kinoliini-2,8-dikarboksyylaatti

Vaiheen (g) bis-happoa (1,35 g) ja natriumbikarbonaattia (0,661 g) vedessä (150 ml) lämmitettiin ja sekoitettiin, kunnes saatiin kirkas liuos. Tämä liuos suodatettiin ja suodos pakastekuivattiin, jolloin saatiin 1,43 g haluttua dinatriumsuolaa.

Analyysi

Tulos: C, 46,1 %; H, 4,0 %; N, 2,9 %
 $C_{17}H_{11}NO_7Na_2$ 12,5 % H_2O Laskettu: C, 46,1 %; H, 3,8 %; N, 3,15 %

Esimerkki 24,6-Diokso-1-etyyli-10-propyyli-4H,6H-pyrano[3,2-g]kinoliini-2,8-dikarboksyylihappo(a) 4-(N-asetyyli-N-etyyli)amino-2-allyylioksisasetofenoni

4-(N-asetyyli-N-etyyli)amino-2-hydroksiasetofenonia (92,6 g), allyylibromidia (51 ml) ja vedetöntä kaliumkarbonaattia (90,4 g) sekoitettiin 17 tuntia kuivassa dimetyyliformamidissa (500 ml). Reaktioseos kaadettiin veteen ja tuote uutettiin eetterillä. Orgaaninen liuos pestiin sen jälkeen hyvin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin. Tuote saatiin öljynä (102,5 g). Tuotteen rakenne vahvistettiin NMR- ja massa-spektroskopian avulla.

(b) 4-(N-asetyyli-N-etyyli)amino-3-propyyli-2-hydroksiasetofenoni

Vaiheen (a) allyylieetteriä (100,5 g) refluksoitiin 3 tuntia dietyylianiiliinissa (300 ml). Reaktioseos jäähdytettiin ja kaadettiin laimeaan suolahappoon ja uutettiin eetteriin, jälkimmäinen pestiin laimealla suolahapolla ja sen jälkeen vedellä. Orgaaninen liuos uutettiin natriumhydroksidin 10-prosenttisella liuoksella, joka sen jälkeen tehtiin happameksi. Saostunut tuote uutettiin eetterillä, joka kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Saatu eetteriliuos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin kellanruskeaa öljyä (78,7 g). Tämä öljy oli 4-(N-asetyyli-N-etyyli)amino-3-allyyli-2-hydroksiasetofenonin ja 6-(N-asetyyli-N-etyyli)amino-3-allyyli-2-hydroksiasetofenonin seos.

Tämä seos liuotettiin etanoliin (500 ml) ja jääetikkaan (20 ml) ja hydrattiin Adams-katalyytin läsnäollessa, kunnes vedyn kulutus

lakkasi. Katalyytti erotettiin suodattamalla piimaan läpi ja suodos haihdutettiin niin, että jäljelle jäi 79,9 g ruskeaa öljyä. Tämä ruskea öljy oli seos ja erotettiin suurpaineisella nestekromatografialla käyttämällä luottimena eetteri/petrolieetteriä (1:1), jolloin saatiin 44,2 g aliotsakkeen yhdistettä ja 23,8 g 6-(N-asetyyli-N-etyyli)amino-3-propyyli-2-hydroksiasetofenonia.

(c) 4-N-etyyliamino-3-propyyli-2-hydroksiasetofenoni

4-(N-asetyyli-N-etyyli)amino-3-propyyli-2-hydroksiasetofenonia (44 g) refluksoitiin 48-prosenttisessa bromivedyssä jääetikassa (110 ml), jääetikassa (500 ml) ja vedessä (20 ml) 6 tuntia. Reaktioseos kaadettiin jääveteen ja uutettiin etyyliasetaatilla, joka pestiin vedellä, natriumbikarbonaattiliuoksella ja sen jälkeen uudelleen vedellä ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Orgaaninen liuotin haihdutettiin kuiviin, jolloin jäljelle jäi punaisena öljynä aliotsakkeen yhdistettä (34 g). Rakenne vahvistettiin NMR- ja massa-spektroskopian avulla.

(d) Metyyli-6-asetyyli-1-etyyli-7-hydroksi-4-okso-8-propyyli-4H-kinoliini-2-karboksylaatti

Vaiheen (c) amiini-tuotetta (17 g) ja dimetyyliasetyleenidikarboksylaattia (11,3 ml) refluksoitiin 17 tuntia etanolissa (300 ml). Reaktioseos jäähdytettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin jäljelle jäi tummanpunaista öljyä. Tämä öljy kromatografoitiin silikageeli-pylväässä käyttämällä eetteri/petrolieetteriä (1:1) eluointiaineena, jolloin saatiin 19,1 g dimetyyli-1-(4-asetyyli-3-hydroksi-2-propyylifenyli)-N-etyyliamino-maleaattia, sp. 83 - 87°C.

Maleiinihappoesteriä (5 g) kuumennettiin ja sekoitettiin polyfosforihapossa (100 ml) höyryhauteella 10 minuuttia. Reaktioseos jäähdytettiin ja kaadettiin jääveden ja etyyliasetaatin seokseen. Orgaaninen liuos erotettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Liuotin haihdutettiin kuiviin, jolloin jäljelle jäi vaaleankeltaista kiinteätä ainetta. Tämä tuote puhdistettiin korkeapaineisella nestekromatografialla, jolloin saatiin 2,6 g aliotsakkeen yhdistettä, sp. 121 - 123°C.

Analyysi

Tulos: C, 65,6 %; H, 6,6 %; N, 4,2 %
 $C_{18}H_{21}NO_5$ Laskettu: C, 65,3 %; H, 6,34 %; N, 4,23 %

Metyyli-6-asetyyli-1-etyyli-5-hydroksi-4-okso-4H-kinoliini-2-karboksylaattia saatiin puhdistusvaiheesta vaaleankeltaisena kiinteänä massana (100 mg).

(e) Dietyyli-4,6-diokso-1-etyyli-10-propyyli-4H,6H-pyrano[3,2-g]-kinoliini-2,8-dikarboksylaatti

Vaiheen (d) hydroksi-ketonituotetta ja dietyylioksalaattia (3,3 ml) kuivassa dimetyyliformamidissa (25 ml) lisättiin eetterillä pestyyn 50-prosenttiseen natriumhydridiin (0,581 g) kuivassa dimetyyliformamidissa (20 ml) ja reaktioseosta sekoitettiin 4 tuntia. Reaktioseos kaadettiin sen jälkeen veteen, tehtiin happameksi ja uutettiin etyyliasetaatilla, joka sen jälkeen pestiin vedellä ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Liuotin haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin öljyä, joka liuotettiin etanoliin (100 ml) ja lisättiin väkevää suolahappoa (muutama pisara). Liuosta refluksoitettiin puoli tuntia, jäähdytettiin, kaadettiin veteen ja uutettiin etyyliasetaatilla, joka pestiin vedellä ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Liuotin haihdutettiin kuiviin öljyksi, joka tehtiin kiinteäksi jauhamalla 40 - 60 asteisen petrolieetterin (1,2 g) kanssa. Yhdisteen rakenne vahvistettiin NMR-spektroskopian avulla.

(f) 4,6-Diokso-1-etyyli-10-propyyli-4H,6H-pyrano[3,2-g]kinoliini-2,8-dikarboksylihappo

Edellä mainittua bis-esteriä (1,0 g) ja natriumbikarbonaattia (0,787 g) etanolissa (85 ml) ja vedessä (32 ml) refluksoitettiin 4 tuntia. Reaktioseos kaadettiin veteen, tehtiin happameksi ja sakka otettiin talteen suodattamalla ja kuivattiin. Tuote puhdistettiin jauhamalla kiehuvan etanolin kanssa ja sen jälkeen kaksi kertaa kiehuvan asetonin kanssa. Kunkin jauhamisen jälkeen seos sentrifugoitiin ja päälle jäänyt liuos erotettiin dekantoimalla. Jäljelle jäänyt kiinteä aines kuivattiin, jolloin saatiin

0,547 g haluttua di-happoa keltaisena jauheena,
Sp. 298 - 300°C, hajoaa.

Analyysi

Tulos: C, 61,3 %; H, 5,0 %; N, 3,6 %
C₁₉H₁₇NO₇ Laskettu: C, 61,5 %; H, 4,6 %; N, 3,79 %

(g) Dinatrium 4,6-diokso-1-etyyli-10-propyyli-4H,6H-pyrano[3,2-g]-
kinoliini-2,8-dikarboksylaatti

Edellä mainittua di-happoa (4,098 g), joka suspendoitiin veteen (100 ml) käsiteltiin natriumbikarbonaatilla (1,82 g). Saatu liuos suodatettiin ja suodos käsiteltiin asetonilla, kunnes tuote oli saostunut täydellisesti. Haluttu di-natriumsuola suodatettiin ja kuivattiin, jolloin saatiin 3,39 g vaaleankeltaista jauhetta.

Analyysi

Tulos: C, 51,1 %; H, 4,3 %; N, 3,0 %;
C₁₉H₁₅NNa₂O₇ Laskettu: C, 51,1 %; H, 4,1 %; N, 3,1 %, (6,9 % vettä)

Esimerkki 3

Seuraavat yhdisteet voidaan valmistaa edellä kuvatuilla menetelmillä:

(i) 5-etyyli-4,8-diokso-10-propyyli-4H,8H-pyrano[2,3-h]kinoliini-
2,6-dikarboksyylihappo

NMR δ DMSO: 1,1 (3H, t), 1,6 (2H, m), 2,2 (2H, t), 6,6 (1H, s),
6,8 (1H, s), 7,8 (1H, s).

(ii) 4,10-diokso-4H,10H-pyrano[2,3-f]kinoliini-2,8-dikarboksyyli-
happo

NMR δ DMSO: 6,6 (1H, s), 6,8 (1H, s), 7,6 (1H, d, J=8H2),
8,1 (1H, d, J=8H2).

(iii) 10-bromi-4,6-diokso-4H-6H-pyrano[3,2-g]kinoliini-2,8-
dikarboksyylihappo

NMR δ DMSO: 6,95 (1H, s), 7,0 (1H, s), 8,6 (1H, s).

(iv) 5-hydroksi-4,6-diokso-10-propyyli-4H,6H-pyrano[3,2-g]kinoliini-2,8-dikarboksyylihappo

NMR δ DMSO: 1,1 (3H, t), 1,6 (2H, m), 2,2 (2H, t),
6,3 (1H, s), 6,9 (1H, s).

(v) 4,9-diokso-4H,10H-pyrano[2,3-g]kinoliini-2,7-dikarboksyylihappo

NMR δ DMSO: 6,6 (1H, s), 6,9 (1H, s), 7,6 (1H, s), 8,6 (1H, s).

Esimerkki 4

Dinatrium-7-etyyli-4,10-diokso-4H,10H-pyrano[2,3-f]kinoliini-2,8-dikarboksylaatti

(a) Metyyli-6-asetyyli-1-etyyli-5-hydroksi-4-okso-4H-kinoliini-2-karboksylaatti

Seokseen, joka sisälsi dimetyyliasetyleenindikarboksylaattia (13 g; 91,5 m-moolia) ja 4-etyyliamino-2-hydroksiasetofenonia (16,1 g; 89,8 m-moolia) keitettiin paluujäähdyttään etanolissa (250 ml) höyrykylvyssä 7 tuntia. Seos jäähdytettiin ennen kun se kaadettiin veteen. Seos väkevöitiin poistamalla osa etanolista ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen uute pestiin suurella määrällä vettä ja kuivattiin (vedettömällä natriumsulfaatilla). Liuotin poistettiin evaporoimalla, jolloin saatiin ruskea öljy. Kun jäännös trituroitiin petroliumeetteri/eetteri-seoksella saatiin keltainen kiinteä aine. Sekä NMR ja MS osoittivat, että kysymyksessä on toivotun rakenteinen yhdiste.

Saatu 4-etyyliamino-2-hydroksi-asetofenonin dimetyyliasetyleenidikarboksylaattiaddukti (5,5 g; 17,1 m-moolia) syklisoitiin kuumentamalla fosforihapon (190 g) kanssa lämpötilassa 100°C 20 minuuttia. Tumma viskoosiliuos käsiteltiin jää/vesi-seoksella ja saatu suspensio uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin suurella määrällä vettä ja kuivattiin (vedettömällä natriumsulfaatilla). Liuos poistettiin, jolloin saatiin vaaleanruskea kiinteä aine. NMR ja MS osoittivat, että yhdiste oli seos, jonka komponentti oli

otsikkoyhdiste. Tuote puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä käyttämällä eluaattina petrolieetteriä/eetteriä, jolloin saatiin keltainen kiinteä aine, jonka sulamispiste oli 155 - 158°C ja NMR ja MS osoittivat, että kysymyksessä on otsikkoyhdiste.

(b) Dietyyli-7-etyyli-4,10-diokso-4H,10H-pyrano[2,3-f]kinoliini-2,8-dikarboksylaatti

Vaiheen (a) tuote (2,6 g; 8,99 m-moolia) ja dietyylioksalaatin (11 ml; 75,3 m-moolia) seosta kuivassa dimetyyliformamidissa (70 ml) lisättiin sekoitettuun suspensioon, jonka muodosti 57 % natriumhydridiä (1,8 g; 43,48 m-moolia) ja typpi huoneen lämpötilassa. Lisäyksen jälkeen seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 28 tuntia. Seos tehtiin tämän jälkeen happamaksi 10 %:lla suolahapolla, jolloin saostui kirkkaan keltainen sakka. Seos uutettiin etyyliasetaatilla ja kuivattiin ja haihdutettiin tyhjiin, jolloin saatiin keltainen kiinteä aines. Kiinteä aines liuotettiin etanoli/suolahapposeokseen. Tämä liuos keitettiin paluujäähdyttämällä höyryhauteella 2 tuntia ja jäähdytettiin ennen kun se kaadettiin jää/vesiseokseen. Seos uutettiin etyyliasetaatilla, kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin ruskea öljy, joka trituroitiin petroliumeetteri/-eetteri-seoksella, jolloin saatiin ruskea kiinteä aine, jonka NMR ja MS spektrit osoittivat kyseessä olevan otsikkoyhdisteen.

(c) 7-Etyyli-4,10-diokso-4H,10H-pyrano[2,3-g]kinoliini-2,8-dikarboksyylihappo

0,1N natriumhydroksidia (75 ml; 7,4 m-moolia) lisättiin hitaasti vaiheen (b) tuotteen (1,440 g; 3,7402 m-moolia) ja metanolin (50 ml) kiehuvaan seokseen. Lisäyksen jälkeen seosta keitettiin paluujäähdyttämällä 2 tuntia, jäähdytettiin ja tehtiin happamaksi 10 %:lla suolahapolla. Näin muodostui vaaleanruskea sakka, joka suodatettiin ja kuivattiin tyhjiössä. NMR ja MS spektrit osoittivat tuotteen olevan otsikkoyhdisteen.

Analyysi: Laskettu: C = 58,8 % H = 3,37 % N = 4,25 %
Saatu : C = 51,8 % H = 4,3 % N = 3,7 %

Sisältää: 11,9 % H₂O

(d) Dinatrium-7etyyli-4,10-diokso-4H,10H-pyrano[2,3-g]kinoliini-2,8-dikarboksylaatti

Vaiheessa (c) saatun tuotteen (0,755 g; 2,294 m-moolia) ja natrium-dikarbonaatin (0,3856 g; 4,589 m-moolia) ja veden (5 ml) seokseen lisättiin ylimäärä asetonia. Näin syntyi vaaleankeltainen sakka, joka kuivattiin tyhjiössä. NMR spektri osoitti yhdisteen olevan otsikko-yhdiste.

Analyysi: Laskettu: C = 51,49 % H = 2,43 % N = 3,75 %
 Saatu : C = 44,1 % H = 3,7 % N = 3,2 %
 Sisältää: 14,4 % H₂O

Esimerkki 5

Natrium-9-(3-metyyllibutyryli)-4,6-diokso-4h,6H-pyrano[3,2-g]kinoliini-2,8-dikarboksylaatti

(a) Metyyli-6-asetyyli-7-hydroksi-1-(3-metyyllibutyryli)-4-okso-4H-kinoliini-2-karboksylaatti

Polyfosforihappoa (50 ml) lisättiin N-dimetyyli-2-[N-(4-asetyyli-3-hydroksifenyyli)-N-(3-metyyllibutyryli)amino]-but-2-eeni-1,4-dioaattiin (10,89 g) ja näin saatua tumman ruskeaa öljyä sekoitettiin höyryhauteella 10 minuuttia, kaadettiin tämän jälkeen jäävesi/etyyli-asetaatiseokseen ja sekoitettiin voimakkaasti tunnin. Näin saatu seos uutettiin etyyliasetaatilla, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihtuvat komponentit poistettiin tyhjiössä, jolloin saatiin seos (8,0 g) joka sisälsi otsikkoyhdistettä sekä metyyli-6-asetyyli-5-hydroksi-1-(3-metyyllibutyryli)-4-okso-4H-kinoliini-2-karboksylaattia.

Isomeerien erotus suoritettiin kromatografisesti käyttämällä piigeelekolonnia kiinteänä faasina ja eluaattina pääasiassa eetteriä ja sen jälkeen kloroformia. Tällä menetelmällä saatiin osa ei-toivottu isomeerista poistettua ja toivottu otsikkoyhdiste absorboitui silikageeliin. Silikageeli poistettiin kolonnista, keitettiin paluu-

jäähdyttäen etyyliasetaatilla, suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin otsikkoyhdisteen epäpuhdas näyte (2,7 g). Tuote puhdistettiin edelleen käyttämällä korkeapaineista neste-kromatografia, jolloin saatiin 0,5 g otsikkoyhdistettä, jonka sulamispiste oli 108-110°C.

Analyysi:

Saatu:	C, 65,4 %:	H, 6,3 %:	N, 3,9 %
C ₁₈ H ₂₁ NO ₅ Laskettu:	C, 65,3 %:	H, 6,3 %:	N, 4,2 %

NMR-spektri vahvisti, että tuote on otsikkoyhdiste.

(b) Dietyyli-9-(3-metyyllibutyyli)-4,6-diokso-4H,6H-pyrano[3,2-g]-kinoliini-2,8-dikarboksylaatti

Vaiheen (a) tuote (2,3 g) ja dietyylioksalaatin (7,5 ml) seos kuivassa dimetyyliformamidissa (60 ml) lisättiin eetterillä pestyyn natriumhydridin (0,65 g) ja kuivan dimetyyliformamidin (75 ml) sekoitettuun suspensioon typpi-atmosfäärin alaisena. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 24 tuntia, kaadettiin tämän jälkeen jääveteen ja uutettiin etyyliasetaatilla. Liuos kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihtuvat komponentit poistettiin tyhjiössä, jolloin jäännöksenä muodostui öljy.

Tähän jäännösöljyyn lisättiin kyllästetty suolahapon etanoliliuos (300 ml) ja seos kuumennettiin paluujäähdyttäen kaksi tuntia, kaadettiin tämän jälkeen jääveteen ja uutettiin etyyliasetaatilla, pestiin vedellä, kyllästettiin natriumkloridiliuoksella ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Orgaaninen liuos suodatettiin ja haihtuvat komponentit poistettiin tyhjiöllä. Saatu öljy puhdistettiin kolonnissa silikageeli kiinteänä faasina ja dietyylieetteriä eluaattina, jolloin saatiin kiinteä aines, joka trituroitiin kevyellä petrolieetterillä, pestiin pienellä määrällä eetteriä ja kuivattiin alennetussa paineessa fosforipentoksidilla lämpötilassa 100°C 3 tuntia, jolloin saatiin 1,2 g otsikkoyhdistettä, jonka sulamispiste oli 149-150°C.

Analyysi: Saatu: C, 64,2 %: H, 6,0 %: N, 3,0 %
 $C_{23}H_{25}NO_7$ Laskettu: C, 64,6 %: H, 5,9 %: N, 3,,3 %

NMR-spektri ja massaspektrit vahvistivat, että kysymyksessä on otsikkoyhdiste.

(c) 9-(3-Metyyli-*isobutyryli*)-4,6-diokso-4*H*,6*H*-pyrano[3,2-*g*]kinoliini-2,8-dikarboksylihappo

Vaiheen (b) tuote (1,000 g) liuotettiin metanoliin (150 ml) ja kuumennettiin paluujäähdyttämällä 0,1 M NaOH (46,8 ml) lisättiin ja seosta kuumennettiin paluujäähdyttämällä kolme tuntia. Tämän jälkeen liuos jäähdytettiin, tehtiin happamaksi ja saostunut tuote otettiin talteen ja kuivattiin alennetussa paineessa fosforipentoksidilla lämpötilassa 80°C 2 tuntia ja lämpötilassa 100°C puolitoista tuntia, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,7 g), sulamispiste 302-304°C.

Analyysi:

Saatu: C, 59,7 %: H, 4,9 %: N, 3,5 %
 $C_{19}H_{17}NO_7$ Laskettu: C, 59,7 %: H, 4,6 %: N, 3,6 %
 Sisältää: 2,9 % H_2O
 Hemihydraatti edellyttää: C, 60,0 %: H, 4,5 %: N, 3,7 %

(d) Dinatrium-9-(3-metyyli-*isobutyryli*)-4,6-diokso-4*H*,6*H*-pyrano[3,2-*g*]kinoliini-2,8-dikarboksyylaatti

Vaiheen (c) tuote (0,5 g) suspendoitiin tislattuun veteen (100 ml). Natriumbikarbonaattia (0,243 g) lisättiin ja seosta ravisteltiin voimakkaasti. Saatu liuos suodatettiin ja pakastekuivattiin, jolloin saatiin 0,7 g otsikkoyhdistettä.

Analyysi:

Saatu: C, 45,4 %: H, 5,2 %: N, 2,95 %
 $C_{19}H_{15}NNa_2O_7$
 Laskettu: C, 45,4 %: H, 4,9 %: N, 2,8 %
 Sisältää: 17,2 % H_2O

NMR-spektri vahvisti otsikkoyhdisteen rakenteen.

Esimerkki 6

Dinatrium-7-(3-metyyllibutyryli)-4,10-diokso-4H,10H-purano[2,3-f]-
kinoliini-2,8-dikarboksylaatti

(a) N-(3-metoksifenyyli)-N-(3-metyyllibutyryli)etanoamidi

Natriumhydridiä (14,4 g) pestiin kuivalla eetterillä, suspendoitiin kuivaan dimetyyliformamidiin (100 ml) ja kuivan typen alaisena. N-(3-metoksifenyyli)etanoamidia (74,3 g) liuotettiin kuivaan dimetyyliformamidiin (400 ml) ja lisättiin NaH suspensioon. Saatu suspensio jäähdytettiin lämpötilaan 0°C ja sekoitettiin kunnes vedyn kehitys päättyi. 3-metyyllibutyrylibromidia (88,5 g) lisättiin tipotain ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa kaksi tuntia. Seos kaadettiin veteen, joka sisälsi pieniä määriä etanolia, uutettiin eetterillä, pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihtuvat komponentit poistettiin tyhjiöllä. Saatu öljy vakuumitislattiin, ja 0,5 mm Hg-paineessa 126 - 146°C:ssa kiehuva jae otettiin talteen, jolloin saatiin 95,5 g otsikkoyhdistettä, jonka vahvisti NMR- ja MS-spektrit.

(b) N-(3-hydroksifenyyli)-N-(3-metyyllibutyryli)etanoamidi

Vaiheen (a) tuotteen (10,8 g) ja kuivan dikloorietaanin (100 ml) sekoitettuun liuokseen lämpötilassa -70°C lisättiin booritribromidia (18,4 g). Lämpötila annettiin kohota huoneen lämpötilaan ja seosta sekoitettiin tässä lämpötilassa puolitoista tuntia, kaadettiin tämän jälkeen veteen, uutettiin kloroformiin, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihtuvat komponentit poistettiin tyhjiössä, jolloin saatiin 10,4 g otsikkoyhdistettä, joka todettiin MR- ja MS-spektreillä.

(c) N-asetyyli-N-(3-metyyllibutyryli)-3-aminofenyyli-etanoaatti

Vaiheen (b) tuotteen (92,2 g) ja kuivan tolueenin (2 l) seokseen lisättiin asetyylikloridia (49,1 g) ja pyridiiniä (2 ml). Saatu liuos refluksoitiin viisi tuntia, kaadettiin veteen ja orgaaninen

liuos erotettiin, pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihtuvat komponentit poistettiin tyhjiössä, jolloin saatiin 102 g otsikkoyhdistettä, jonka vahvasti NMR ja massaspektrit.

(d) N-(4-asetyyli-3-hydroksifenyyli)-N-(3-metyyllibutyyli)-etanoamidi

Vaiheen (c) tuote (11,3 g) sekoitettiin alumiinikloridiin (18 g) ja natriumkloridin (2,5 g) kanssa ja kuumennettiin lämpötilaan 160°C kaksi tuntia. Jäävettä lisättiin ja näin saatu seos uutettiin 10 %:lla natriumhydroksidiliuoksella, ja pestiin eetterillä. Alkaliset uutteen tehtiin happameksi, uutettiin eetterillä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihtuvat komponentit poistettiin tyhjiössä, jolloin saatiin 7,5 g otsikkoyhdistettä, jonka NMR ja massaspektrit vahvistivat.

(e) 1-[2-Hydroksi-4-(3-metyyllibutyyli)amino-fenyyli]-etanoni

Vaiheen (d) tuotteeseen (49,9 g) jääetikkahapossa (550 ml) lisättiin 48 % vesipitoista vetybromidiliuosta (110 ml). Seosta kuumennettiin paluujäähdyttämällä kaksi tuntia, kaadettiin veteen ja uutettiin dietyylieetterillä. Eetteri pestiin huolellisesti vedellä, kyllästettiin natriumbikarbonaattiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihtuvat komponentit poistettiin tyhjiössä, jolloin saatiin 38,0 g otsikkoyhdistettä, jonka NMR- ja massaspektrit vahvistivat.

(f) 3-Dimetyyli-N-(4-asetyyli-3-hydroksifenyyli)-N-(3-metyyllibutyyli)-amino-1,4-but-2-eenidioaatti

Vaiheen (e) tuotteeseen (38,0 g) kuivassa etanolissa (300 ml) lisättiin dimetyyliasetyleenidikarboksylaattia (31,8 g). Seosta kuumennettiin paluujäähdyttämällä seitsemän tuntia, jonka jälkeen haihtuvat komponentit poistettiin tyhjiössä, jolloin saatiin raakaa otsikkoyhdistettä (76 g). Tuote puhdistettiin kolonnikromatografilla käyttämällä silikageeliä kiinteänä faasina ja eluaattina petroli-eetterin ja dietyylieetterin seosta suhteessa 1:1. Tällä menetelmällä saatiin 41,4 g puhdasta otsikkoyhdistettä, NMR- ja massaspektrit vahvistivat, että kysymyksessä on otsikkoyhdiste.

(g) Metyyli-6-asetyyli-5-hydroksi-1-(3-metyyllibutyyli)-4-okso-4H-kinoliini-2-karboksylaatti

Vaiheen (f) tuote (3,3 g) lisättiin polyfosforihappoon (15 ml) ja seosta kuumennettiin höyryhauteella 15 minuuttia. Seos kaadettiin jääveteen, ja etyyliasetaatiseokseen ja sekoitettiin voimakkaasti tunnin. Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihtuvat komponentit puhdistettiin tyhjiöllä, jolloin saatiin raaka otsikkoyhdiste (1,7 g). 0,7 g tätä yhdistettä uudelleen kiteytettiin metanolilla, jolloin saatiin 0,3 g puhdasta otsikkoyhdistettä, jonka sulamispiste oli 140-141°C.

Analyysi: Saatu:	C, 65,2 %:	H, 6,5 %:	N, 4,1 %
C ₁₈ H ₂₁ NO ₅ Laskettu:	C, 65,3 %:	H, 6,3 %:	N, 4,2 %

NMR- ja massaspektrit vahvistivat, että kysymyksessä on otsikkoyhdiste.

(h) Dietyyli-7-(3-metyyllibutyyli)-4,10-diokso-4H,10H-pyrano[2,3-f]-kinoliini-2,8-dikarboksylaatti

Natriumhydridiin (0,26 g) joka oli pesty kuivalla eetterillä, lisättiin kuivaa dimetyyliformamidia (20 ml) tyypikehässä ja seosta sekoitettiin. Vaiheen (g) tuote (0,9 g) ja dietyylioksalaattia (3,18 g) kuivassa dimetyyliformamidissa (20 ml) lisättiin natriumhydridi liuokseen ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 24 tuntia, kuumennettiin höyryhauteella 2 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin, kaadettiin veteen, tehtiin happameksi ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihtuvat komponentit poistettiin tyhjiössä. Jäännös liuotettiin kyllästettyyn etanoliseen suolahappoon (200 ml) ja refluksoitiin 15 minuuttia. Seos kaadettiin veteen, uutettiin etyyliasetaatilla ja kuivattiin. Haihdutuksen jälkeen saatiin tahmea kiinteä aine, joka kiteytettiin vesipitoisesta etanolista, jolloin saatiin 0,5 g vaaleanruskeaa kiteistä ainetta. Tätä puhdistettiin edelleen kolonnikromatografialla jolloin silikageeliä käytettiin kiinteänä

faasina ja eluaattina etyyliasettaattia, jolloin saatiin 0,26 g
otsikkoyhdistettä, jonka sulamispiste oli 144 - 146°C.

Analyysi

	Saatu:	C, 64,2 %:	H, 6,2 %:	N, 3,37 %
C ₂₃ H ₂₅ NO ₇	Laskettu:	C, 64,6 %:	H, 5,84 %:	N, 3,28 %

NMR- ja massaspektrit vahvistivat, että tuote oli otsikkoyhdiste.

(i) 7-(3-Metyyllibutyyli)-4,10-diokso-4H,10H-pyrano[2,3-f]kinoliini-
2,8-dikarboksylihappo

Vaiheen (h) tuote (0,918 g) liuotettiin metanoliin (50 ml) ja seosta kuumennettiin paluujäähdyttäen. 0,1M NaOH (43 ml) lisättiin ja seosta refluksoitiin 5 minuuttia. Saatu liuos tehtiin happamaksi 0,1N suolahapolla ja annettiin jäähtyä. Liuoksesta erottui keltaisia kiinteitä kiteitä, jotka erotettiin suodattamalla, pestiin eetterillä ja kuivattiin alennetussa paineessa (0,2 mm Hg) lämpötilassa 70°C fosforipentoksidilla, jolloin saatiin 0,67 g otsikkoyhdistettä.

Analyysi

	Saatu:	C, 55,7 %:	H, 4,9 %:	N, 3,0 %
A ₁₉ H ₁₇ NO ₇ 9,4 % H ₂ O	Laskettu:	C, 55,7 %:	H, 5,2 %:	N, 3,4 %
Dihydraatti edellyttää:		C, 56,0 %:	H, 5,16 %:	N, 3,4 %

(j) Dinatrium-7-(3-metyyllibutyyli)-4,10-diokso-4H,10H-pyrano[2,3-f]-
kinoliini-2,8-dikarboksylaatti

Vaiheen (i) tuote (0,5568 g) suspendoitiin tislattuun veteen (40 ml). Natriumbikarbonaattia (0,23 g) lisättiin ja seosta ravisteltiin voimakkaasti kunnes aine oli liuennut. Liuos suodatettiin ja suodos pakastekuivattiin, jolloin saatiin 0,59 g otsikkoyhdistettä.

Anlyysi

	Saatu:	C, 46,7 %:	H, 4,7 %:	N, 2,8 %
C ₁₉ H ₁₅ NNa ₂ O ₇ 14,9 % H ₂ O	Laskettu:	C, 46,7 %:	H, 4,7 %:	N, 2,8 %

Esimerkki 7Dinatrium-5-metoksi-4,7-diokso-4H,7H-pyrano[3,2-h]kinoliini-2,9-dikarboksyylaatti

(a) N-(3-asetyyli-2-hydroksi-4-metoksifenyyli)asetamidi

1-(3-amino-2-hydroksi-6-metoksi-fenyyli)etanonia (12,9 g) lisättiin seokseen, joka sisälsi etikkahappoa (3 ml) ja vettä (20 ml) ja seosta kuumennettiin lämpötilaan 60°C. Tämän jälkeen lisättiin etikkahappo-anhydridiä (9,5 ml) ja seosta kuumennettiin höyryhauteella 30 minuuttia. Reaktioseos kaadettiin veteen ja uutettiin eetterillä, joka kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatuksen jälkeen haihtuvat komponentit poistettiin tyhjiöllä, jolloin saatiin kyllanruskea kiinteä aine, joka trituroitiin kloroformilla ja kuivattiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin 3,7 g otsikkoyhdistettä, jonka sulamispiste oli 160 - 162°C.

(b) Etyyli-8-amino-6-metoksi-4-okso-4H-1-bentsopyraani-2-karboksy-laatti

Natriumin (1,4 g) annettiin reagoida etanolin (150 ml) kanssa. Saatu liuos jäähdytettiin ja sekoitettiin voimakkaasti ja tähän liuokseen lisättiin vaiheen (a) tuotteen (3,5 g) ja dietyylioksalaatin (5,4 ml) liete etanolissa (50 ml). Seos kuumennettiin paluujäähdyttämällä kolme tuntia, kaadettiin veteen ja vesipitoinen liuos uutettiin etyyliasetaatilla, joka pestiin pienellä määrällä vettä ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Suodatuksen jälkeen liuotin poistettiin tyhjiössä. Näin saatiin öljymäinen tuote, johon lisättiin väkevää suolahappoa (3 ml) ja etanolia (100 ml). Liuosta kuumennettiin paluujäähdyttämällä yön yli. Haihtuvan komponentit poistettiin tyhjiössä, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (2,3 g). NMR- ja MS-spektrit vahvistivat, että kysymyksessä oli otsikkoyhdiste.

(c) Dimetyyli-n-(5-metoksi-2-etoksikarbonyyli-4-okso-4H-1-bentsopyran-8-yyli)-2-amino-but-2-eeni-1,4-dioaatti

Vaiheen (b) tuotteeseen (2,3 g) lisättiin etanolia (200 ml) ja dimetyyliasetyleenidikarboksylaattia (1,3 ml). Seosta kuumennettiin paluujäähdyttään 24 tuntia. Haihtuvat komponentit poistettiin vakuumissa, jolloin saatiin tahmea kelta-oranssi kiinteä aine, joka trituroitiin petrolieetteri-dietyylieetteriseoksella. Saatu kiinteä aine suodatettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (1,8 g). NMR- ja MS-spektrit vahvistivat tuotteen rakenteen.

(d) Metyyli-2-etoksikarbonyyli-5-metoksi-4,7-diokso-4H,7H-pyrano[3,2-h]kinoliini-9-karboksylaatti

Difenylieetteriin (50 ml), jota refluksoidaan, lisättiin vaiheen (c) tuote (1,8 g). Keittämistä paluujäähdyttään jatkettiin viisi minuuttia ja seoksen annettiin jäähtyä. Kevyttä petrolieetteriä lisättiin ja saostuva tuote suodatettiin alennetussa paineessa ja pestiin pienellä määrällä dietyylieetteriä, jolloin saatiin 1,0 g raakaa otsikkoyhdistettä. Tämä kiinteä aine trituroitiin etyyliasetaatin ja kloroformin seoksella, suodatettiin alennetussa paineessa ja kuivattiin. Aines uudelleen kiteytettiin tolueenista, kuivattiin tyhjiössä lämpötilassa 89°C fosforipentoksidilla neljä tuntia, jolloin saatiin 0,2 g otsikkoyhdistettä, jonka sulamispiste oli 260 - 261°C.

(e) 5-Metoksi-4,7-diokso-4H,7H-pyrano[3,2-h]kinoliini-2,9-dikarboksyylihappo

Metyyli-2-etoksikarbonyyli-5-metoksi-4,7-diokso-4H,7H-pyrano[3,2-h]kinoliini-9-karboksylaatin (2 g) ja jäätikkahapon (16 ml) sekoitettuun suspensioon lisättiin väkevää suolahappoa (4 ml). Seosta kuumennettiin höyryhauteella kaksi tuntia, jäähdytettiin ja saatu kiinteä aine suodatettiin alennetussa paineessa. Kiinteä aine pestiin etikahapolla ja eetterillä ja kuivattiin alennetussa paineessa fosforipentoksidilla ja natriumhydroksidilla lämpötilassa 80°C, jolloin saatiin 0,8 g otsikkoyhdistettä, jonka sulamispiste oli 294 - 296°C (hajoten).

Analyysi

Saatu:	C, 49,1 %	H, 3,4 %	N, 3,6 %
C ₁₅ H ₉ NO ₈ ·0,9,6% H ₂ O Laskettu:	C, 49,1 %	H, 3,5 %	N, 3,8 %

NMR- ja MS-spektrit vahvistivat otsikkoyhdisteen rakenteen.

(f) Dinatrium-5-metoksi-4,7-diokso-4H,7H-pyrano[3,2-h]-kinoliini-2,9-dikarboksylaatti

5-metoksi-4,7-diokso-4H,7H-pyrano[3,2-h]kinoliini-2,9-dikarboksyylihappoa (0,6231 g) suspendoitiin tislattuun veteen (50 ml). Natriumbikarbonaattia (0,386 g) lisättiin ja seosta ravisteltiin voimakkaasti. Saatu liuos suodatettiin ja suodos pakastekuivattiin, jolloin saatiin 0,6 g otsikkoyhdistettä.

Analyysi:	Saatu:	C, 40,07 %	H, 2,7 %	N, 3,3 %
C ₁₅ H ₇ NNa ₂ O ₈ ·1,4% H ₂ O	Laskettu:	C, 41,07 %	H, 3,1 %	H, 3,2 %

Esimerkki 8

4,6-Diokso-10-(prop-2-enyyli)-4H,6H-pyrano[3,2-g]-kinoliini-2,8-dikarboksyylihappo

(a) Etyyli-7-amino-4-okso-8-(prop-2-enyyli)-4H-bentsopyraani-2-karboksylaatti

1-[4-asetyyliamino-2-hydroksi-3-(prop-2-enyyli)-fenyyli]etanonia (20 g) ja dietyylioksalaattia (30,95 g; 28,7 ml) lisättiin natriumetoksidin vastavalmistuneeseen liuokseen (valmistettu lisäämällä natriumia (9,7 g) kuivaan etanoliin (243,4 ml) sekoittaen).

Reaktioseosta sekoitettiin paluujäähdyttään 3 tuntia, jäähdytettiin ja kaadettiin veteen. Saostunut tuote uutettiin kloroformilla, kuivattiin ja evaporoitiin kuiviin alennetussa paineessa. Keltainen jäännös oli kiinteä aines, joka liuotettiin kuivaan etanoliin (234,5 ml), väkevää suolahappoa (3,25 ml) lisättiin ja seosta refluksoitiin 17 tuntia. Seos kaadettiin veteen (1,5 l), uutettiin etyyliasetaatilla, pestiin vedellä ja kuivattiin magnesiumsulfaattilla. Liuotin haihdutettiin kuiviin ja jäännös trituroitiin 40-60 petrolieetteriin, jolloin saatiin 19,6 g ruskeita kiteitä. 1,0 g tätä raakaa tuotetta kiteytettiin uudestaan etanolilla, jolloin saatiin kiteinen kiinteä aines, jonka sulamispiste oli 142,5 - 143°C.

(b) Dimetyyli-N-[2-etoksikarbonyyli-4-okso-8-(prop-2-enyyli)-4H-1-bentsopyran-7-yyli]-2-aminobut-2-eeni-1,4-dioaatti

Vaiheen (a) tuote (18,6 g) ja dimetyyliasetyleenidikarboksylaatti (11,95 g; 10,86 ml) etanolissa (148 ml) refluksoitiin yhdessä 17 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin lämpötilaan 10°C ja sakka otettiin talteen suodattamalla, pestiin pienellä määrällä etanolia ja kuivatettiin, jolloin saatiin 15,8 g tuotetta. 0,9 g tätä tuotetta uudelleen kiteytettiin etanolilla, jolloin saatiin kiteinen kiinteä aines, jonka sulamispiste oli 148 - 148,5°C.

(c) Etyyli-8-metoksikarbonyyli-4,6-diokso-10-(prop-2-enyyli)-4H,6H-pyrano[3,2-g]kinoliini-2-karboksylaatti

Vaiheen (b) tuote (14,0 g) lisättiin difenyylietteriin (200 ml) refluksoiden ja sekoittaen. Reaktioseosta refluksoitiin vielä viisi minuuttia, jäähdytettiin 60-80 petrolieetteriin (2,0 l). Saostunut tuote erotettiin suodattamalla, kuivatettiin ja uudelleen kiteytettiin etyyliasetaatilla, jolloin saatiin 3,5 g keltaista kiinteää ainetta.

(d) 4,6-Diokso-10-(prop-2-enyyli-4H,6H-pyrano[3,2-g]kinoliini-2,8-dikarboksyylihappo

Vaiheen (c) tuote hydrolysoitiin esimerkin 9(c) mukaisella menetelmällä, jolloin saatiin otsikkoyhdiste. NMR-spektri vahvisti, että kysymyksessä on otsikkoyhdiste.

Esimerkki 9

4,10-Diokso-4H,10H-pyrano[2,3-h]kinoliini-2,8-dikarboksyylihappo

(a) Etyyli-5-amino-4-okso-4H-bentsopyraani-2-karboksylaatti

Etyyli-5-nitro-4-okso-4H-bentsopyraani-2-karboksylaattia (10 g, 38,022 m-moolia) etanolissa (250 ml) lisättiin 5 %:een Pd/C (1 g) etanolissa (50 ml) hydrogenointiastiassa. Edellä mainittuun seokseen lisättiin tämän jälkeen kaksi tippaa väkevää suolahappoa. Seosta

hydrogenoitiin tämän jälkeen kolmen atmosfäärin paineessa huoneen lämpötilassa kaksi tuntia. Katalyytti uutettiin suodattamalla ja suodatin pestiin kloroformilla. Suodos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin keltainen kiinteä aines. (8,1 g, 91,5 %). NMR- ja MS-spektrit vahvistivat, että kysymyksessä on otsikkoyhdiste.

(b) 8-Etoksikarbonyyli-2-metoksikarbonyyli-4,10-diokso-4H,10H-pyrano[2,3-h]kinoliini

Vaiheen (a) tuote (6,1 g, 26,18 m-moolia) ja dimetyyliasetyleeni-dikarboksylaattia (11 g; 77,46 m-moolia) kuumennettiin etanolissa (180 ml) seitsemän tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin ja laimennettiin vedellä. Puolet etanolin alkuperäistilavuudesta poistettiin ja väkevöity seos uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin pienellä määrällä vettä, kuivattiin ja haihdutettiin tyhjiin, jolloin saatiin keltainen kiinteä aines (8,5 g, 86 %).

Kiinteä aines (8,5 g, 22,66 m-moolia), lisättiin hitaasti esikuumentettuun difenyylietteriin (90 ml, 240°C) N₂-ilmakehässä sekoittaen. Lisäyksen jälkeen seos saatettiin kiehuaan palautusjäähdyttään 15 minuuttia. Seos kuumennettiin ja kaadettiin petrolieetteriin (40-60°C, 200 ml) jolloin saatiin otsikkoyhdiste, joka oli vaalean harmaa kiinteä aine (4 g, 51,3 %), jonka sulamispiste oli 166-170°C.

(c) 4,10-Diokso-4H,10H-pyrano[2,3-h]kinoliini-2,8-dikarboksyylihappo

Natriumhydroksidiliuos (0,1N, 58,27 ml; 5,8267 m-moolia) lisättiin hitaasti kiehuvaan metanoliseen vaiheen (b) tuotteen liuokseen. Lisäyksen jälkeen seosta kuumennettiin paluujäähdyttään 25 minuuttia. Seos jäähdyttiin ja tehtiin happameksi laimealla suolahapolla (10 %), jolloin saatiin erittäin hienojakoinen sakka. Suodattamalla erotettu sakka oli vaaleanruskea kiinteä aine ja kuivattiin tyhjiössä P₂O₅:lla lämpötilassa 70°C yön yli, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,4617 g), jonka sulamispiste oli 200°C.

Analyysi:	Saatu:	C, 50,9 %	H, 2,78 %	N, 4,12 %
8,8 % H ₂ O	Laskettu:	C, 50,9 %	H, 3,1 %	N, 4,2 %

(d) Dinatrium-4,10-diokso-4H,10H-pyrano[2,3-h]kinoliini-2,8-dikarboksylaatti

Vaiheen (c) tuote (0,4117 g, 1,2462 m-moolia) liuotettiin natriumbi-karbonaatin (0,2094 g, 2,4922 m-moolia) veteen (30 ml). Seos suodatettiin liukenemattomien hiukkasten poistamiseksi. Liuos pakaste-kuivattiin jolloin saatiin otsikkoyhdiste, joka oli ruskea kiinteä aine (0,4137 g).

Analyysi

	Saatu:	C, 41,82 %	H, 2,96 %	N, 3,44 %
14,14 % H ₂ O	Laskettu:	C, 41,82 %	H, 2,82 %	N, 3,49 %

Esimerkki 10

(a) 3-Etoksikarbonyyli-10-hydroksi-8-metoksikarbonyyli-1-okso-1H-pyrano[3,2-f]kinoliini

Etyyli-6-amino-4-okso-4H-1-bentsopyraani-2-karboksylaattia (3,9 g; 16,7 m-moolia) etanolissa (70 ml) ja dimetyyliasetyleeni-dikarboksylaattia (2,84 g, 20 m-moolia) kuumennettiin paluujäähdyttämällä kaksi tuntia. Seos jäähdytettiin ja liuotin poistettiin pyörre-evaporaattorissa, jolloin saatiin vihreä kiinteä aine. Kiinteä aines lisättiin kerralla refluksoivaan difenyylietteriin (50 ml) ja kuumennusta jatkettiin 25 minuuttia. Seoksen annettiin jäähtyä ja kaadettiin dietyylietteriin (25 ml) ja petrolietteriin (kiehumispiste 40-60°C) (40 ml) seokseen ja ruskea kiinteä aine suodatettiin ja uudelleen kiteytettiin kloroformista, jolloin saatiin otsikkoyhdiste, joka oli tummanvihreä kiinteä aine, (2,9 g, 50,6 %), jonka sulamispiste oli 247-248,5°C.

(b) Dinatrium-10-hydroksi-1-okso-1H-pyrano[3,2-f]kinoliini-3,8-dikarboksylaatti

Vaiheen (a) tuote hydrolysoitiin esimerkin 11 (d) mukaisella menetelmällä, jolloin saatiin dinatriumsuola.

Esimerkki 11

Dinatrium-4,10-diokso-4H,10H-pyrano[2,3-f]kinoliini-2,8-dikarboksy-
laatti

(a) Etyyli-7-amino-4-okso-4H-1-bentsopyraani-2-karboksy-laatti

Natriummetallin (18,4 g, 0,8 gatom) kuiva etanoliliuos (1200 ml) käsiteltiin N-(4-asetyyli-3-hydroksifenyyli)asetamidilla (30,88 g, 0,16 moolia). Seosta sekoitettiin 15 minuuttia, jonka jälkeen dietyylioksalaattia (58,4 g, 54,3 ml, 0,4 moolia) lisättiin tiipoitain 30 minuutin aikana. Saatua seos kuumennettiin ja sekoitettiin lämpötilassa 60°C kaksi tuntia, annettiin jäähtyä ja kaadettiin kloroformin (600 ml), väkevän suolahapon (85 ml) ja veden (2000 ml) seokseen. Orgaaninen kerros erotettiin ja yhdistettiin kloroformiliuoksella, jolla vesikerros on pesty. Yhdistetyt kloroformiuutteet pestiin huolellisesti vedellä ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin etanoliin (400 ml) ja väkevää suolahappoa (10 ml) lisättiin. Seosta kuumennettiin refluksoiden 30 minuuttia jonka jälkeen se haihdutettiin kuiviin. Jäännös käsiteltiin eetterillä ja etanolia lisättiin tipottain kunnes jäännös alkoi liueta. Liukenematon aines suodattettiin pois ja pestiin uudestaan eetterillä ja toivottu otsikkoyhdiste otettiin talteen ruskeana kiinteänä aineena (20,5 g, 55 %), jonka sulamispiste oli 192-194°C. NMR- ja MS-spektrit vahvistivat, että kysymyksessä oli otsikkoyhdiste.

(b) Dimetyyli-N-(2-etoksikarbonyyli-4-okso-4H-1-bentsopyran-7-yyli)-
2-amino-but-2-eeni-dioaatti

Vaiheen (a) tuote (4,2 g, 0,018 moolia) ja dimetyyliasetyleeni dikarboksy-laatti (7,68 g, 6,6 ml, 0,054 moolia) ja etanoli (200 ml) kuumennettiin paluujäähdyttäen kolme ja puoli tuntia. Liuos haihdutettiin pois ja jäännös trituroitiin eetterillä. Liukenematon aines erotettiin suodattamalla ja pestiin eetterillä, jolloin saatiin otsikkoyhdiste, joka oli ruskean keltainen kiinteä aine (4,3 g, 64 %), jonka sulamispiste oli 147 - 151°C. NMR- ja MS-spektrit vahvistivat, että kysymyksessä on otsikkoyhdiste.

(c) 2-Etoksikarbonyyli-8-metoksikarbonyyli-4,10-diokso-4H,10H-pyrano-[2,3-f]kinoliini

Difenyylietteri (140 ml) kuumennettiin lämpötilaan 240°C ja vaiheen (b) tuote (3,85 g, 0,01027 moolia) lisättiin nopeasti pieninä annoksina. Saatu liuos kuumennettiin paluujäähdyttään viisi minuuttia, annettiin jäähtyä jolloin syntyi geelimäinen sakka. Tämä lisättiin seokseen, joka sisälsi etteriä ja petrolieetteriä (40-60°C) ja annettiin seistä. Liukenematon aines erotettiin suodattamalla, pestiin huolellisesti etterillä ja kuivattiin tyhjiössä, jolloin saatiin haluttu tuote, joka oli vaalean ruskea jauhe (3,25 g, 92 %), jonka sulamispiste oli 239 - 241°C. Tuotteen rakenteen vahvisti NMR- ja MS-spektrit.

(d) Dinatrium-4,10-dioksi-4H,10H-pyrano[2,3-f]kinoliini-2,8-dikarboksyylaatti

Liuos, joka sisälsi vaiheen (c) tuotetta, (0,517 g, 1,506 m-moolia) ja etanolia (100 ml) sekoitettiin ja kuumennettiin paluujäähdyttään samalla lisätään tipottain 0,1015 M natriumhydroksidiliuosta (29,7 ml, 3,012 m-moolia). Lisäys saatettiin päätökseen 15 minuutissa. Reflukointia jatkettiin 5 minuuttia, jonka jälkeen seos haihdutettiin kuiviin, jäännös liuotettiin uudelleen veteen. Tämä liuos suodatettiin ja suodokseen lisättiin asetonia. Liuoksen annettiin seistä yön yli ja saostunut kiinteä aines erotettiin suodattamalla, pestiin asetonilla ja kuivattiin tyhjiössä, jolloin saatiin haluttu dinatriumsuola, joka oli tumman keltainen jauhe (0,45 g, 86,5 %). Rakenteen vahvisti NMR-spektri.

Analyysi:	Saatu:	C, 44,36 %	H, 2,18 %	N, 3,54 %
C ₁₄ H ₅ NNa ₂ O ₇ ·2H ₂ O	Laskettu:	C, 44,1 %	H, 2,38 %	N, 3,67 %

Esimerkki 12

(a) 2-(2-Karboksi-8-metyyli-4-okso-4H-kinoliini-7-yylioksi)but-2-eeni-1,4-dionihappo

Dimetyyliasetyleenikarboksyylaattia (12,3 ml) lisättiin tipottain

3-amino-2-metyylifenoliin (12,4 g) etanolissa (100 ml), huoneen lämpötilassa. Puolen tunnin kuluttua N-bentsyyli-*trimetyyliammonium*-hydroksidia (0,5 ml) ja dimetyyliasetyleenidikarboksylaattia (12,3 ml), lisättiin ja reaktioseosta keitettiin paluujäähdyttään neljä tuntia. Seoksen annettiin jäähtyä, kaadettiin kloroformiin (500 ml) ja pestiin vedellä (5 x 200 ml). Kloroformikerros kuivattiin magnesiumsulfaatilla, väkevöitiin tyhjiössä jolloin saatiin tumma öljy, johon lisättiin polyfosforihappoa (70 g). Seosta sekoitettiin höyryhauteella puoli tuntia, kaadettiin jäihin ja uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 200 ml). Orgaaniset uutteet yhdistettiin, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin tyhjiössä, jolloin saatiin tumma öljy (27,4 g). Öljy liuotettiin etanoliin (200 ml), joka sisälsi natriumhydroksidia (12 g) ja vettä (100 ml), ja seosta refluksoitettiin viisi tuntia. Kirkas liuos jäähdytettiin, etanoli poistettiin tyhjiö-tislaamalla, ja jäännös tehtiin happamaksi 5-N-suolahapolla ja seoksen annettiin seistä yön yli, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (12,7 g). NMR- ja IR-spektrit vahvistivat, että kysymyksessä on otsikkoyhdiste.

(b) 10-Metyyli-4,6-diokso-4H,6H-pyrano[3,2-g]kinoliini-2,8-dikarboksylihappo

Vaiheen (a) tuote (5,8 g, 17,4 moolia) lisättiin annoksittain kloorisulfonihappoon (20 ml) sekoittaen ja jäähdyttään jäähauteella. Seoksen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan ja sekoitusta jatkettiin tunnin, jonka jälkeen se lisättiin tipottain jään ja veden seokseen voimakkaasti sekoittaen. Ruskea kiinteä aine erotettiin suodattamalla ja uudelleen kiteytettiin dimetyyliformamidista, jolloin saatiin vaalean ruskea kiteinen tuote (2,82 g, 51 %), joka sisälsi 1 mooli ekvivalenttia dimetyyliformamidia, jonka tuotteen sulamispiste oli 302°C.

Vaiheen (b) tuote on käyttökelpoinen allergisten tilojen hoitoon.

Esimerkki 13

9-Etyyli-6,9-dihydro-4,6-diokso-10-propyyli-4H-pyrano[3,2-g]kinoliini-2,8-dikarboksylihappo

(a) 6-Asetyyli-1-etyyli-1,4-dihydro-7-hydroksi-4-okso-9-propyyli-kinoliini-2-karboksyylihappo

Metyyli 6-asetyyli-1-etyyli-1,4-dihydro-7-hydroksi-4-okso-8-propyylikinoliini-2-karboksylaattia (20 g) kuumennettiin refluksoiden jääetikassa (150 ml), joka sisälsi 48 % vesipitoista bromivetyä (20 ml). 18 tunnin kuluttua seos jäähdytettiin ja kaadettiin veteen. Ammoniakkia lisättiin pH-arvoon 3 asti. Sakka otettiin talteen ja kuivattiin tyhjössä ja tunnistettiin aliotsakkeeksi (14,3 g) NMR- ja massa-spektroskooppien avulla.

(b) 2-Etoksikarbonyyli-9-etyyli-6,9-dihydro-4,6-diokso-10-propyyli-4H-pyrano[3,2-g]kinoliini-8-karboksyylihappo

Vaiheen (a) tuote (14,2 g) lisättiin natriumin (5,2 g) liuokseen etanolissa (200 ml), sen jälkeen lisättiin dietyylioksalaattia (16 g). Seosta kuumennettiin 5 tuntia refluksoiden, minkä jälkeen se jäähdytettiin ja kaadettiin kloroformiin (1 litra). Seos ravisteltiin laimean suolahapon kanssa (150 ml) ja orgaaninen faasi haihdutettiin ja kuivattiin tyhjössä. Jäännös liuotettiin etanoliin (200 ml), joka sisälsi väkevää suolahappoa (2 ml), ja refluksoitiin 18 tuntia. Liuotin haihdutettiin ja jäännös kiteytettiin uudelleen etanolista, jolloin saatiin aliotsakkeen yhdistettä (3,2 g). Rakenne vahvistettiin NMR- ja massa-spektroskooppien avulla.

(c) 9-Etyyli-6,9-dihydro-4,6-diokso-10-propyyli-4H-pyrano[3,2-g]-kinoliini-2,8-dikarboksyylihappo

Vaiheen (b) tuote hydrolysoitiin vaiheen (a) menetelmällä tuotteeksi (1,1 g), joka oli identtinen esimerkin 2 tuotteen kanssa ohutlevy-kromatografisen vertailun perusteella.

Esimerkki 14

9-Etyyli-6,9-dihydro-4,6-diokso-10-propyyli-4H-pyrano[3,2-g]-kinoliini-2,8-dikarboksyylihappo

(a) Metyyli-9-etyyli-6,9-dihydro-2-metyyli-4,6-diokso-10-propyyli-4H-pyrano[3,2-g]kinoliini-8-karboksylaatti

6-asetyyli-1-etyyli-7-hydroksi-4-(1H)-okso-8-propyylikinoliini-2-karboksylihappoa (3,15 g) liuotettiin kuivaan dimetyyliformamidiin (50 ml), joka sisälsi pestyä natriumhydridiä (1,05 g), minkä jälkeen lisättiin etyyliasetaattia (4,4 g). Sekoitettiin yön yli, minkä jälkeen seos kyllästettiin kaasumaisella kloorivedyllä samalla jäädyttäen jäissä. Seosta lämmitettiin 8 tuntia 75°C:ssa, sen jälkeen jäädytettiin, kaadettiin veteen ja seos uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi kuivattiin ja haihdutettiin. Jäännös kromatografioitiin SiO₂/etyyliasetaatti), jolloin saatiin aliotsakkeen yhdistettä (0,8 g). Rakenne vahvistettiin NMR- ja massaspektroskooppien avulla.

(b) 9-Etyyli-6,9-dihydro-4,6-diokso-10-propyyli-4H-pyrano[3,2-g]-kinoliini-2,8-dikarboksylihappo

Vaiheen (a) tuotetta (0,75 g) kuumennettiin refluksoiden yhdessä seleenidioksidin (1,5 g) jäätikassa (50 ml) 48 tunnin ajan. Suodattamalla "Celite":n läpi saatiin kirkas suodos, joka käsiteltiin väkevällä suolahapolla (25 ml) ja kuumennettiin refluksoiden 12 tuntia. Jäädytettäessä ja kaadettaessa veteen saatiin sakkaa (0,1 g), joka oli identtinen esimerkin 2 tuotteiden kanssa ohytlevykromatografisen vertailun perusteella.

Esimerkki 15

9-Etyyli-6,9-dihydro-4,6-diokso-10-propyyli-4H-pyrano[3,2-g]-kinoliini-2,8-dikarboksylihappo

(a) N-[3-(1,2-dikarboksietenylioksi)-2-propyylifenylyli]-N-etyyli-2-amino-but-2-eeni-1,4-dionihappo

3-Etyyliamino-2-propyylifenolia (17,9 g), dimetyyliasetyleenidikarboksylaattia (35 g), kaliumhydroksidia (0,56 g), vettä (50 ml) ja etanolia (100 ml) kuumennettiin refluksoiden 24 tuntia. Lisättiin

kaliumhydroksidia (1,65 g) ja refluksointia jatkettiin vielä 24 tuntia.

Lisättiin väkevää suolahappoa (4 ml) ja liuotin haihdutettiin. Jäännös kuivattiin tyhjössä ja uutettiin eetteriin. Eetteri haihdutettiin, jolloin saatiin aliotsakkeen yhdistettä (3,6 g). Rakenne vahvistettiin NMR- ja massa-spektroskooppien avulla.

(b) 9-Etyyli-6,9-dihydro-4,6-diokso-10-propyyli-4H-pyrano(3,2-g)-kinoliini-2,8-dikarboksyylihappo

Vaiheen (a) tuote (3,55 g) lisättiin pieninä annoksina -78°C :een jäädytettyyn kloorisulfonihappoon (100 ml) samalla sekoittaen. Liuoksen annettiin lämmitä hitaasti huoneen lämpötilaan ja sen jälkeen lämmitettiin 1 tunti 50°C :ssa. Reaktioseos kaadettiin varovasti jälle (1 litra) ja uutettiin etyyliasetaattiin. Kuivaamisen jälkeen etyyliasetaatti haihdutettiin ja jäännös erotettiin korkeapaine-nestekromatografialla, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (0,2 g), joka oli kromatografisesti identtinen esimerkin 2 tuotteen kanssa.

Esimerkki 16

9-Etyyli-6,9-dihydro-4,6-diokso-10-propyyli-4H-pyrano[3,2-g]-kinoliini-2,8-dikarboksyylihappo

(a) 1-Etyyli-6-(3-karboksi-3-dietyyliamino-1-okso-prop-2-enyyli)-1,4-dihydro-hydroksi-4-okso-8-propyylikinoliini-2-karboksyylihappo

9-Etyyli-6,9-dihydro-4,6-diokso-10-propyyli-4H-pyrano[3,2-g]kinoliini-2,8-dikarboksyylihappoa (1 g) ja dietyyliamiinia (5 ml) kuumennettiin yhdessä autoklaavissa 12 tuntia 100°C :ssa ja sen jälkeen haihtuvat ainekset haihdutettiin 60°C :ssa. Jäännös jauhettiin eetterin kanssa, jolloin saatiin aliotsakeyhdistettä (0,78 g). Rakenne vahvistettiin NMR- ja massa-spektroskooppisesti.

(b) 9-Etyyli-6,9-dihydro-4,6-diokso-10-propyyli-4H-pyrano[3,2-g]-kinoliini-2,8-dikarboksylihappo

Vaiheen (a) tuote (0,77 g) suspendoitiin etanolipitoiseen kloorivetyyn (20 ml) ja kuumennettiin refluksoiden 24 tuntia. Haihduttamalla liuotin saatiin jäännös, joka erotettiin korkeapainestekromatografialla, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (0,2 g), joka kromatografisesti oli identtinen esimerkin 2 tuotteen kanssa.

Esimerkki 17

9-Etyyli-6,9-dihydro-4,6-diokso-10-propyyli-4H-pyrano[3,2-g]-kinoliini-2,8-dikarboksylihappo

(a) Dietyyli-9-etyyli-6,9-dihydro-10-propyyli-4,6-ditiokso-4H-pyrano[3,2-g]kinoliini-2,8-dikarboksylaatti

Dietyyli-9-etyyli-6,9-dihydro-4,6-diokso-10-propyyli-4H-pyrano[3,2-g]kinoliini-2,8-dikarboksylaattia (10 g) ja pentafosforidekasulfidia (20 g) sulatettiin yhdessä 160°C:ssa kuuden tunnin ajan, sen jälkeen jäähdytettiin ja tuoteseos uutettiin etyyliasetaattiin. Kromatografisesti (silikageeli/etyyliasetatti) saatiin aliotsakkeen yhdistettä (5,6 g). Rakenne vahvistettiin NMR- ja massa-spektroskooppisesti.

(b) 9-Etyyli-6,9-dihydro-4,6-diokso-10-propyyli-4H-pyrano[3,2-g]kinoliini-2,8-dikarboksylihappo

Vaiheen (a) diesteriä kuumennettiin 24 tuntia 100°C:ssa jäätikassa (50 ml), joka sisälsi väkevää suolahappoa (5 ml). Etikkahappoliuotin haihdutettiin ja jäännös jauhettiin eetterin kanssa. Kiinteä jäännös liuotettiin asetonitriiliin (50 ml), joka sisälsi vettä (1 ml), ja sekoitettiin voimakkaasti elohopeakloridin (2 g) kanssa. 48 tunnin kuluttua liuos suodatettiin ja suodos laimennettiin vedellä (250 ml) ja sen jälkeen tehtiin happameksi. Saostunut kiinteä aine puhdistettiin korkeapainestekromatografialla, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (2,1 g), joka kromatografisesti oli identtinen esimerkin 2 tuotteen kanssa.

Esimerkki 18

9-Etyyli-6,9-dihydro-4,6-diokso-10-propyyli-4H-pyrano[3,2-g]-kinoliini-2,8-dikarboksyylihappo

(a) 9-Etyyli-2,3,6,9-tetrahydro-4,6-diokso-10-propyyli-4H-pyrano[3,2-g]kinoliini-2,8-dikarboksyylihappo

Dietyyli-6,9-dihydro-4,6-diokso-10-propyyli-4H-pyrano[3,2-g]kinoliini-2,8-dikarboksylaatti (5 g) jäätikassa (100 ml) hydrattiin Adamsin katalyytillä (0,5 g) 4 ilmakehän paineessa, kunnes vedyn kulutus lakkasi. Katalyytti poistettiin ja lisättiin väkevää suolahappoa (5 ml). Liuosta refluksoitettiin 24 tuntia, minkä jälkeen haihdutettiin. Korkeapaine-nestekromatografoimalla jäänös saatiin aliotsakkeen yhdistettä (0,9 g). Rakenne vahvistettiin NMR- ja massa-spektroskopien avulla.

(b) 9-Etyyli-6,9-dihydro-4,6-diokso-10-propyyli-4H-pyrano[3,2-g]-kinoliini-2,8-dikarboksyylihappo

Vaiheen (a) tuotetta (0,85 g) suspendoitiin symeeniin (10 ml) ja käsiteltiin 10 %:lla Pd/C katalyytin refluksaamalla 6 tuntia. Suodattamalla ja haihduttamalla saatiin kumimaista ainetta, joka puhdistettiin korkeapaine-nestekromatografialla, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (0,15 g), joka kromatografisesti oli identtinen esimerkin 2 tuotteen kanssa.

Esimerkki 19

9-Etyyli-6,9-dihydro-4,6-diokso-10-propyyli-4H-pyrano[3,2-g]-kinoliini-2,8-dikarboksyylihappo

(a) 1-Etyyli-1,4-dihydro-7-hydroksi-6-metoksikarbonyyli-4-okso-8-propyylikinoliini-2-karboksyylihappo

Dietyyli-9-etyyli-6,9-dihydro-4,6-diokso-10-propyyli-4H-pyrano[3,2-g]kinoliini-2,8-dikarboksylaattia (4,27 g) ja natriumhydroksidia

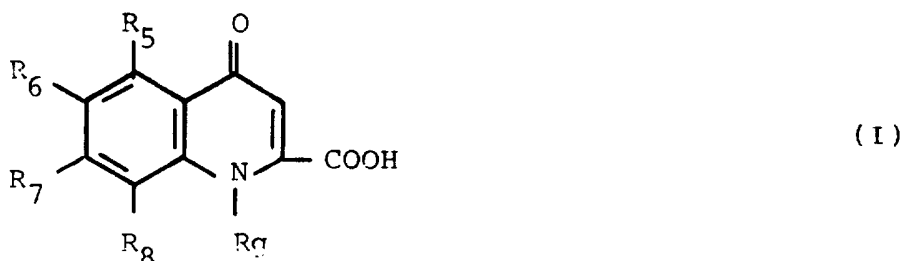
(1,6 g) vedessä (10 ml) kuumennettiin refluksoiden 24 tuntia, minkä jälkeen vesi haihdutettiin ja jäännös suspendoitiin etanoliin (50 ml), joka oli kyllästetty kloorivetykaasulla. Tämän jälkeen refluksoitiin 1 tunti. Haihduttamalla liuotin saatiin jäännöstä, joka kromatografoitiin (silikageeli/eetteri), jolloin saatiin diesteriä (1,3 g), joka kiehutettiin natriumhydroksidin (0,139 g) liuoksen kanssa vedessä (20 ml). Tehtäessä happameksi muodostui sakkaa, jonka NMR- ja massa-spektroskopia osoitti olevan haluttua tuotetta (0,93 g).

(b) 9-Etyyli-6,9-dihydro-4,6-diokso-10-propyyli-4H-pyrano[3,2-g]-kinoliini-2,8-dikarboksyylihappo

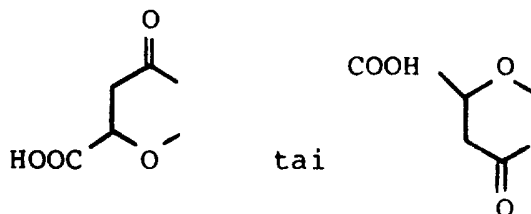
Vaiheen (a) tuotetta (0,9 g), joka oli liuotettu kuivaan dimetyyli-sulfoksidin (10 ml), lisättiin 40°C:een dimetyylinatriumin (1 g) liuokseen kuivassa dimetyylisulfoksidissa (50 ml) typen alla. 40 tunnin kuluttua reaktioseos kaadettiin veteen (500 ml) ja uutettiin eetterillä. Kuivattaessa ja haihdutettaessa saatiin punaista öljyä, joka suspendoitiin tolueeniin (20 ml) ja käsiteltiin piperidiinillä (1,1 g) ja glyoksyylihappohydraatilla (1,5 g). Refluksoitiin 5 tuntia, minkä jälkeen seos jäähdytettiin, kaadettiin etyyliasetaattia (100 ml) ja pestiin kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella. Natriumbikarbonaattiliuos tehtiin happameksi ja uutettiin etyyliasetaatilla. Kuivaamalla ja haihduttamalla saatiin kumimaista ainetta, joka erotettiin korkeapaine-nestekromatografian avulla, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (0,13 g), joka kromatografisesti oli identtinen esimerkin 2 tuotteen kanssa.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan I mukaisten farmakologisesti arvokkaiden pyranokinolinonijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on kaava I



jossa kaavassa joku ryhmäpareista R₅ ja R₆, R₆ ja R₇ tai R₇ ja R₈ muodostaa ketjun



ja loput ryhmistä R₅, R₆, R₇ ja R₈, jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, tarkoittavat kukin vetyä, hydroksia, C₁₋₆ alkyyliä, halogeenia, C₂₋₆ alkenyyliä, C₁₋₆ alkoksia tai ryhmää -NR₁R₂, jossa R₁ ja R₂, jotka ovat samoja tai erilaisia, ovat kukin vety tai C₁₋₆ alkyyli, R₉ on vety, C₁₋₆ alkyyli, C₁₋₆ alkenyyli tai C₇₋₁₂ fenyylialkyyli, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävät johdannaiset, t u n n e t t u siitä, että

(a) hydrolysoidaan tai hapetetaan selektiivisesti kaavan (II) mukainen yhdiste

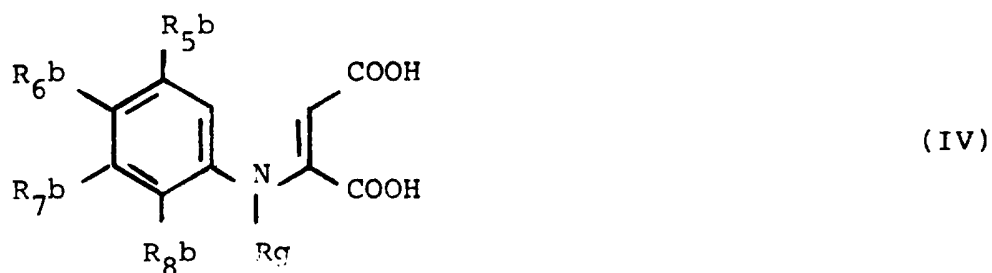
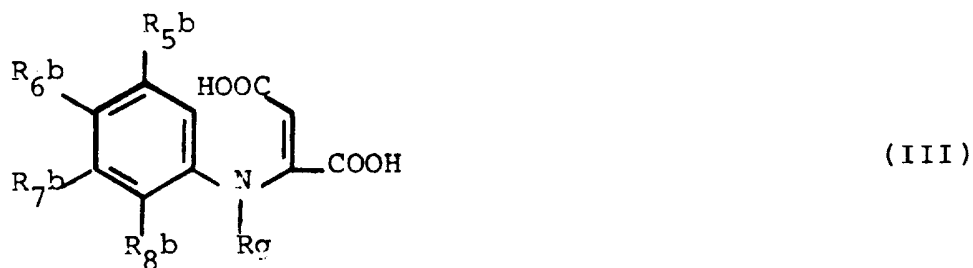


jossa R₉ tarkoittaa samaa kuin edellä,

R_{5a}, R_{6a}, R_{7a} ja R_{8a} tarkoittavat samaa kuin R₅, R₆, R₇ ja R₈ edellä, paitsi että vierekkäinen pari ryhmistä R_{5a}, R_{6a}, R_{7a} ja R_{8a} voi

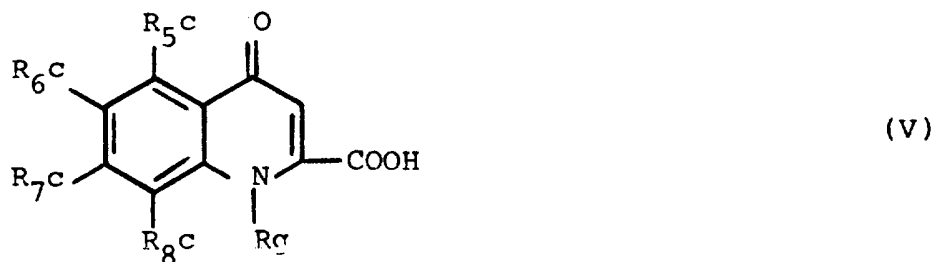
tarkoittaa ketjua, jonka kaava on $-\text{COCH}=\text{C}(\text{D}_1)\text{O}-$, ja toinen tai molemmat ryhmistä D ja D_1 tarkoittaa esteri-, amidi- tai nitriliryhmää, ja hydrolyysi suoritetaan lievästi emäksisissä tai happamissa olosuhteissa, tai alkyyli-ryhmää, ja hapetus suoritetaan seleenidioksidilla,

(b) syklisoidaan kaavan (III) tai (IV) mukainen yhdiste



tai jomman kumman esteri,
joissa kaavoissa R_9 tarkoittaa samaa kuin edellä,
 R_{5b} , R_{6b} , R_{7b} ja R_{8b} tarkoittavat samaa kuin R_5 , R_6 , R_7 ja R_8 edellä, paitsi että vierekkäinen pari ryhmistä R_{5b} , R_{6b} , R_{7b} ja R_{8b} voi tarkoittaa ryhmäparia $-\text{H}$ ja $-\text{O}-\text{C}(\text{COOH})=\text{CH}-\text{COOH}$, jolloin joko reaktio suoritetaan vedettömissä olosuhteissa ja dehydrointiaineen läsnäollessa, tai kaavan III mukainen yhdiste käsitellään korotetussa lämpötilassa

(c) syklisoidaan kaavan (V) mukainen yhdiste



tai sen esterä,

jossa kaavassa R_g tarkoittaa samaa kuin edellä,

R_5c , R_6c , R_7c ja R_8c tarkoittavat samaa kuin R_5 , R_6 , R_7 ja R_8 edellä paitsi, että vierekkäinen pari R_5c , R_6c , R_7c ja R_8c sen sijaan, että muodostaisivat ketjun $-\text{COCH}=\text{C}(\text{COOH})-\text{O}-$, tarkoittavat ryhmäpareja:

(i) $-\text{COCH}_2\text{CO}-\text{COR}''$ tai $-\text{COCH}=\text{C}(\text{COOH})-\text{NL}_1\text{L}_2$ tai sen sopiva johdannainen ja $-\text{OM}$, joka syklistöinti suoritetaan happamissa olosuhteissa lämpötilassa $20 - 150^\circ\text{C}$, tai

(ii) $-\text{H}$ ja $-\text{O}-\text{C}(\text{COR}'')=\text{CH}-\text{COR}''$, joka syklistöinti suoritetaan vedetömissä olosuhteissa ja dehydrointiaineen läsnäollessa.

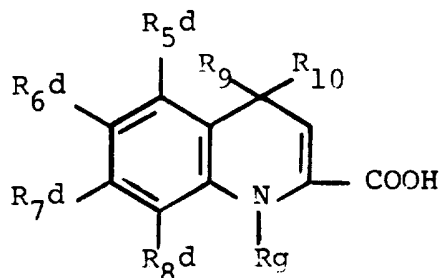
R'' on $-\text{OM}$ tai ryhmä, joka voidaan siksi hydrolysoida,

L_1 ja L_2 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, ovat kukin vety, aryyli tai alkyyli tai muodostavat yhdessä tyydytetyn tai tyydyttämättömän alkyleeniketjun, ja

M on vety tai alkalimetalli,

ja tarvittaessa tai haluttaessa hydrolysoidaan ryhmä $-\text{COR}''$ ryhmäksi $-\text{COOM}$,

(d) muunnetaan kaavan (VI) mukainen yhdiste



(VI)

tai sen esterä,

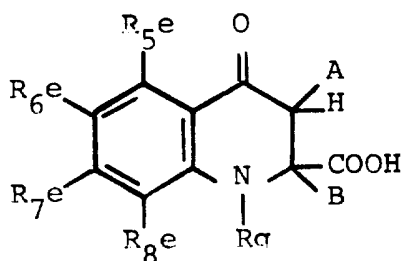
jossa kaavassa R_g tarkoittaa samaa kuin edellä,

R_5d , R_6d , R_7d ja R_8d tarkoittavat samaa kuin R_5 , R_6 , R_7 ja R_8 edellä paitsi, että vierekkäinen pari ryhmistä R_5d , R_6d , R_7d ja R_8d voi tarkoittaa ketjua $-\text{C}(\text{R}_9\text{R}_{10})\text{CH}=\text{C}(\text{COOH})-\text{O}-$, jossa vähintään yhdessä ryhmäpareista R_9 ja R_{10} muodostavat yhdessä $=\text{S}$ -ryhmän tai muodostavat $-\text{S}(\text{CH}_2)_n\text{S}-$ ketjun, jossa n on 2 tai 3 ja vierekkäinen pari R_9 , R_{10} voi olla $=\text{O}$,

vastaavaksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, hapettavalla hydrolyysillä vedettömässä polaarissa orgaanisessa liuottimessa

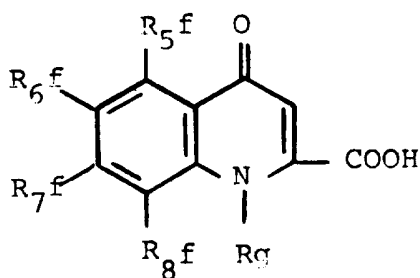
(e) poistetaan selektiivisesti liuottimessa, joka reaktio-olosuhteissa

on inertti ja lämpötilassa 20 - 150°C, ryhmät A ja B kaavan (VII) mukaisesta yhdisteestä



(VII)

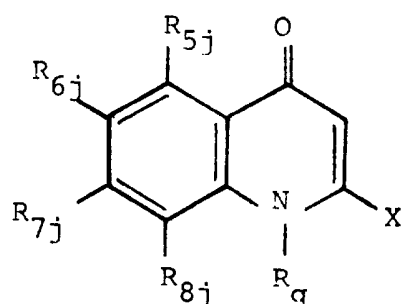
tai sen esteristä,
jossa Rg tarkoittaa samaa kuin edellä,
R5e, R6e, R7e ja R8e tarkoittavat samaa kuin R5, R6, R7 ja R8 edellä,
paitsi että vierekkäinen pari ryhmistä R5e, R6e, R7e ja R8e voi tarkoittaa ketjua -COCHA-CH(COOH)-O-,
vähintään yhdessä ryhmäparista A ja B sekä A että B on vety tai toinen ryhmistä A ja B on vety ja toinen on halogeeni tai hydroksi ja toinen pari A, B voi muodostaa yhdessä kaksoissidoksen,
(f) syklisoidaan liuottimessa, joka reaktio-olosuhteissa on inertti, ja lämpötilassa 10 - 120°C kaavan VIII mukainen yhdiste



(VIII)

tai sen esteri,
jossa Rg tarkoittaa samaa kuin edellä, R5f, R6f, R7f ja R8f tarkoittavat samaa kuin R5, R6, R7 ja R8 edellä paitsi, että ryhmäparit R5f, ja R6f, R6f ja R7f tai R7f ja R8f, eivät muodosta ketjua -COCH=C(COOH)-O-, vaan tarkoittavat ryhmäparia -COCH(SOR₁₀)-CH(OH)-COOR" ja -OM,
R" ja M tarkoittavat samaa kuin edellä, ja
R₁₀ on C₁-10 alkyylili

g) yhdiste, jonka kaava on Ic



(Ic)

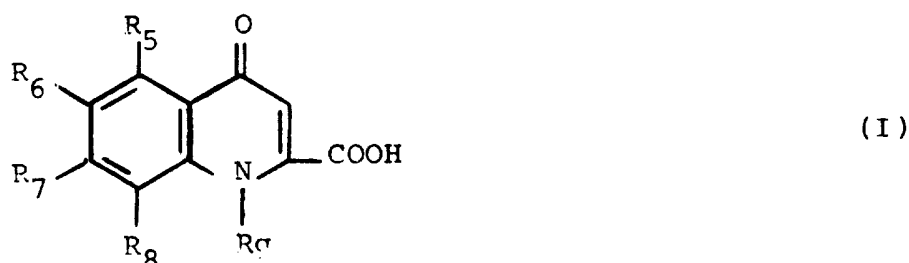
jossa Rg on edellä määritelty ja R5j, R6j, R7j ja R8j tarkoittavat samaa kuin ryhmät R5, R6, R7 ja R8 paitsi että vierekkäinen pari ryhmistä R5j, R6j, R7j ja R8j tarkoittaa ketjua, jonka kaava on $-O-C(X)=CHCO-$, ja

X on karboksyylihapporyhmä tai sen esteriryhmä, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka sisältää farmaseuttisesti hyväksyttävän kationin ja joka kykenee muuttamaan ryhmän X sen farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi, ja tarvittaessa muunnetaan menetelmävaihtoehdoilla a) - f) saadut hapot tai alempialkyyliesterit farmaseuttisesti sopivaksi happo-additiosuolaksi.

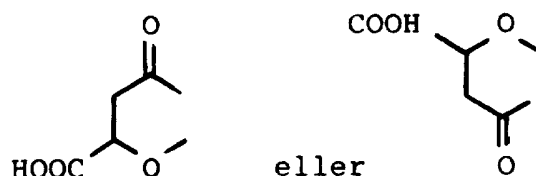
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhdiste on 4,6-diokso-1-etyyli-10-propyyli-4H,6H-pyrano[3,2-g]-kinoliini-2,8-dikarboksyylihappo tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä johdannainen.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av farmakologiskt värdefulla pyrokinolinoniderivat med formeln (I)

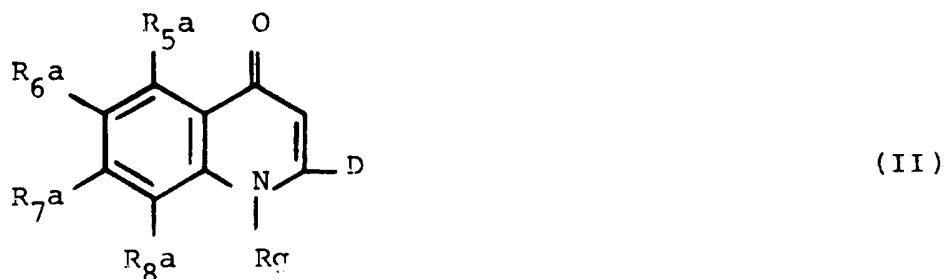


där ett par av grupper R₅ och R₆, R₆ och R₇ eller R₇ och R₈ bildar



och de andra av symbolerna R₅, R₆, R₇ och R₈, som kan vara lika eller olika vardera betecknar väte, hydroxi, C₁₋₆ alkyl, halogen, C₂₋₆ alkenyl, C₁₋₆ alkoxi eller en grupp -NR₁R₂, där R₁ och R₂, som kan vara lika eller olika, vardera betecknar väte eller C₁₋₆ alkyl; där R₉ betecknar väte, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkenyl, eller C₇₋₁₂ fenylalkyl; eller ett farmaceutiskt godtagbart derivat därav, k ä n n e t e c k n a t av att

(a) en förening med formeln (II) framställes genom selektiv hydrolys eller oxidation

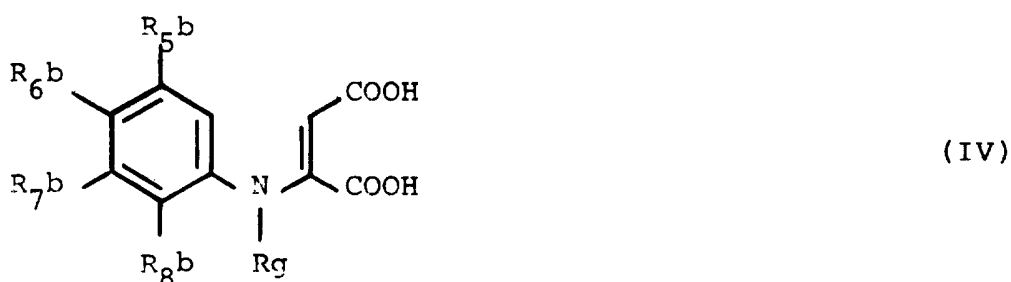
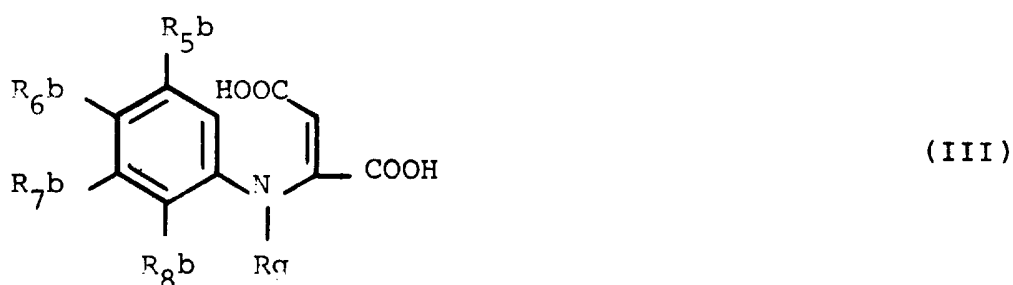


där R₉ har ovan angivna betydelse,

där R_{5a}, R_{6a}, R_{7a} och R_{8a} har samma betydelser som R₅, R₆, R₇ och R₈ ovan förutom att ett angränsande par av symbolerna R_{5a}, R_{6a}, R_{7a} och R_{8a} kan beteckna en kedja med formeln -COCH=C(D₁)O-, och

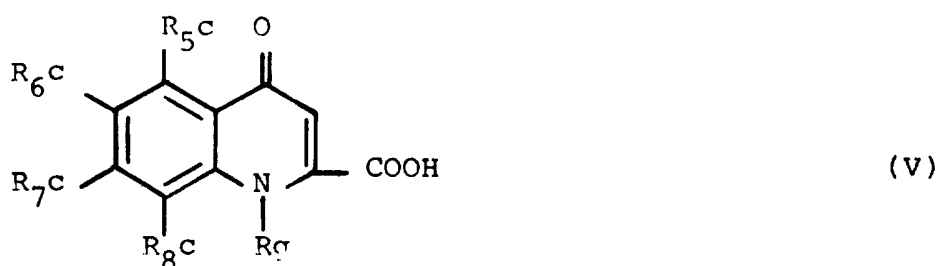
där en av eller båda symbolerna D och D₁ betecknar en ester-, amid- eller nitrilgrupp, och man genomför hydrolys under svagt basiska eller sura betingelser eller en alkylgrupp, och man genomför oxidation med användning av selendioxid,

(b) en förening med formeln (III) eller (IV) framställs genom ringslutning



eller en ester av någon av dessa föreningar, där R_γ har ovan angivna betydelse, och där R_{5b}, R_{6b}, R_{7b} och R_{8b} har samma betydelser som R₅, R₆, R₇ och R₈ förutom att ett angränsande par av symbolerna R_{5b}, R_{6b}, R_{7b} och R_{8b} kan beteckna paret -H och -O-C(COOH)=CH-COOH, varvid antingen man genomför reaktion under vattenfria betingelser och i närvaro av ett dehydratiseringsmedel eller man underkastar föreningen med formeln III en förhöjd temperatur,

(c) en förening med formeln (V) framställs genom ringslutning



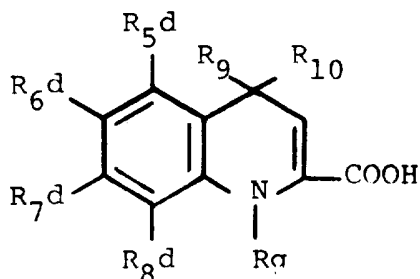
eller en ester därav, där

R_g har ovan angivna betydelse, där

R_{5c}, R_{6c}, R_{7c} och R_{8c} har samma betydelser som R₅, R₆, R₇ och R₈ förutom att ett angränsande par av symbolerna R_{5c}, R_{6c}, R_{7c} och R_{8c} istället för att bilda en kedja -COCH=C(COOH)-O-, betecknar något av följande par av grupper:

- (i) -COCH₂CO-COR" eller -COCH=C(COOH)-NL₁L₂ eller ett lämpligt derivat därav och -OM och ringslutningen genomföres under sura betingelser vid en temperatur mellan 20 och 150°C,
 - (ii) -H och -O-C(COR")=CH-COR" vilken ringslutningen genomföres under vattenfria betingelser och i närvaro av ett dehydratiseringsmedel. R" betecknar -OM eller en grupp som kan hydrolyseras därtill, L₁ och L₂, som kan vara lika eller olika, vardera betecknar väte, aryl eller alkyl, eller tillsammans bildar en mättad eller omättad alkylkedja, och
- M betecknar väte eller en alkalimetall; varefter om så erfordras gruppen -COR" hydrolyseras till en grupp -COOM; eller att

(d) en förening med formeln (VI)



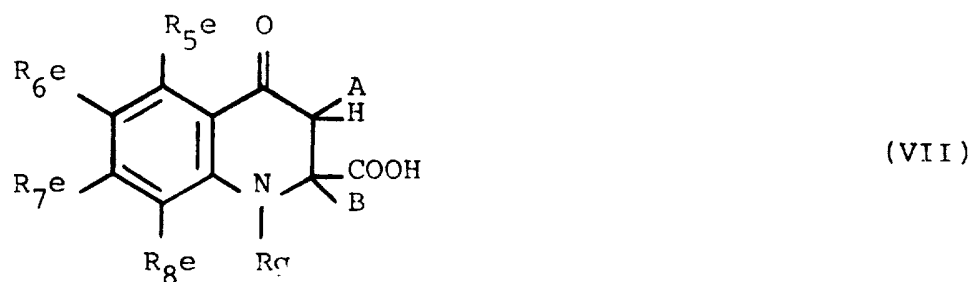
(VI)

eller en ester därav,

där R_g har ovan angivna betydelse,

R_{5d}, R_{6d}, R_{7d} och R_{8d} har samma betydelser som R₅, R₆, R₇ och R₈ förutom att ett angränsande par av symbolerna R_{5d}, R_{6d}, R_{7d} och R_{8d} kan beteckna en kedja -C(R₉R₁₀)CH=C(COOH)-O-, där symbolerna R₉ och R₁₀ i minst ett av dessa par av grupper tillsammans bildar =S eller tillsammans bildar en kedja -S(CH₂)_nS-, där n betecknar 2 eller 3, medan det andra paret av symbolerna R₉ och R₁₀ kan beteckna =O; omvandlas till en motsvarande förening med formeln I genom en oxidativ hydrolys i ett vattenlöst polart organiskt lösningsmedel,

(e) grupperna A och B avlägsnas selektivt i ett lösningsmedel, som är inert under reaktionsbetingelserna och vid en temperatur mellan 20 och 150°C från en förening med formeln (VII)



eller en ester därav,

där Rg har ovan angivna betydelse, där

R5e, R6e, R7e och R8e har samma betydelser som R5, R6, R7 och R8 förutom att ett angränsande par av symbolerna R5e, R6e, R7e och R8e kan beteckna en kedja $-\text{COCHA}-\text{CH}(\text{COOH})-\text{O}-$, varvid i minst ett av paren av symbolerna A och B betecknar väte och den andra betecknar halogen eller hydroxi, medan det andra paret av symbolerna A och B kan bilda en dubbelbindning; eller att

(f) en förening med formeln (VIII) framställs genom ringslutning i ett lösningsmedel, som är inert under reaktionsbetingelserna och vid en temperatur mellan 10 och 120°C

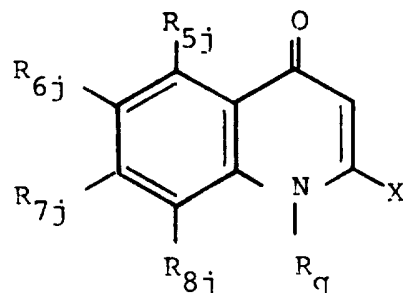


eller en ester därav, där

Rg har ovan angivna betydelse, R5f, R6f, R7f och R8f har samma betydelser som R5, R6, R7 och R8 förutom att ett par av grupper R5f, och R6f, R6f och R7f eller R7f och R8f inte bildar en kedja $-\text{COCH}=\text{C}(\text{COOH})-\text{O}-$, utan betecknar följande par av grupper:

$-\text{COCH}(\text{SOR}_{10})-\text{CH}(\text{OH})-\text{COOR}''$ och $-\text{OM}$,
 R'' och M har de ovan angivna betydelserna och
 R_{10} är C_{1-10} alkyl,

g) en förening med formeln Ic



(Ic)

där R_g definierats ovan och R_{5j} , R_{6j} , R_{7j} och R_{8j} avser detsamma som grupperna R_5 , R_6 , R_7 och R_8 förutom att ett angränsande par av symbolerna R_{5j} , R_{6j} , R_{7j} och R_{8j} avser en kedja med formeln $-\text{O}-\text{C}(\text{X})=\text{CHCO}-$ och

X är en karboxylgrupp eller dess estergrupp, omsätts med en förening, som innehåller en farmaceutiskt acceptabel katjon och som förmår omvandla gruppen X till dess farmaceutiskt acceptabla salt,

och vid behov omvandlas syror eller lägre alkylesterar erhållna enligt något av förfarande alternativen a) - f) till farmaceutiskt lämpliga syraadditionssalter.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att föreningen är en 4,6-dioxo-1-etyl-10-propyl-4H,6H-pyrano[3,2-g]-kinolin-2,8-dikarboxylsyra eller ett farmaceutiskt godtagbart derivat därav,

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE) 1 936 393 (12 p 1/10).
 Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: USA(US) 3 959 289 (C 07 D 471/04).