

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 853757 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **853757**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D471/04
C07D491/52
C07D221:00
C07D231:00
C07D491/52
C07D311:00
C07D231:00

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **30.09.1985**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **30.09.1985**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **27.04.1986**

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

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

26.10.1984 GB 8427124 28.05.1985 GB 8513399

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd, No. 3, 4-chome, Dosho-machi, Higashi-ku Osaka-shi, Osaka-fu, Japan, JAPANI, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Ueda, Ikuo, Japan, JAPANI, (JP)

2 • Shiokawa, Youichi, Japan, JAPANI, (JP)

3 • Manabe, Takashi, Japan, JAPANI, (JP)

4 • Katsura, Yousuke, Japan, JAPANI, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

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

Benseenifuusioitu heterosyklinen yhdiste.

Bensenkondenserad heterocyklisk förening.

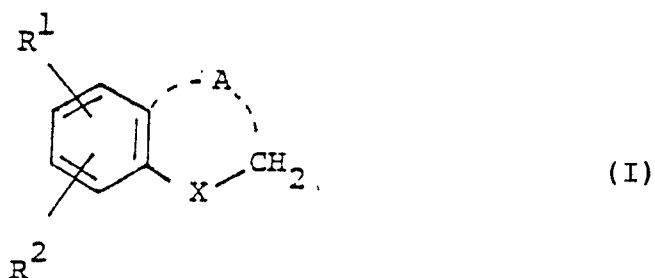
Bentseenifuusioitunut heterosyklinen yhdiste. -

Bensenkondenserad heterocykliskt förening.

Tämän keksinnön kohteena ~~ovat~~ uusi bentseenifuusioitunut heterosyklinen yhdiste ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

Tarkemmin sanoen kohteena on uusi bentseenifuusioitunut heterosyklinen yhdiste ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, joilla yhdisteillä on diureettinen aktiivisuus, urikosuuriaktiivisuus ja vasodilatoiva aktiivisuus, näiden yhdisteiden valmistusmenetelmät ja näitä sisältävä farmaseuttinen seos.

Bentseenifuusioitunut heterosyklinen kohdeyhdiste voidaan esittää seuraavalla kaavalla (I)



jossa R^1 on halogeeni,

nitro,

amino,

hydroksi,

alempi alkyyli,

alempi alkoksi substituoituna karboksilla tai suojatulla karboksilla,

asyyliamino, jossa voi olla alempi alkyyli amino-osassa, tai aroyylioksi, jossa voi olla halogeeni,

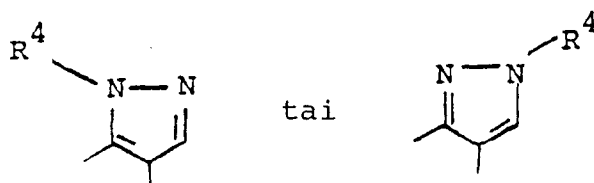
R^2 on vety tai

halogeeni,

X on -O- tai $\begin{smallmatrix} \text{-N-} \\ | \\ R^3 \end{smallmatrix}$ jossa R^3 on vety,

alempi alkyyli tai asyyli ja

A on ryhmä, jonka kaava on



jossa R^4 on vety,

alempi alkenyyli,

alempi alkynyyli tai

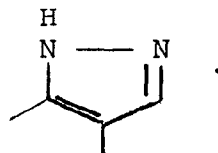
alkyyli, jossa voi olla sopiva substituentti (substituentteja) valittuna ryhmästä, johon kuuluvat hydroksi, asyyli, alempi alkoksi, di(alempi)alkyyli-amino, karboksi, suojattu karboksi ja aryyli; tai

R^1 on vety tai alempi alkoksi,

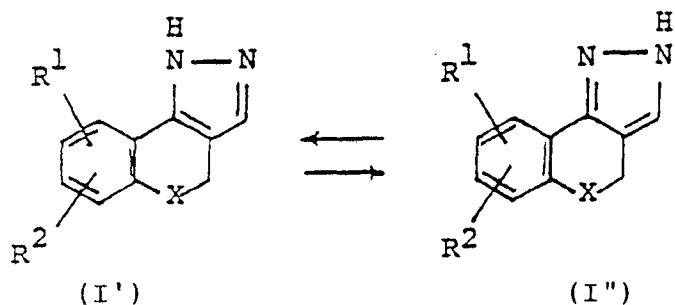
R^2 on vety,

X on -N- , jossa R_a^3 on alempi alkanoyyli ja

A on ryhmä, jonka kaava on:



Tämän keksinnön mukainen kohdeyhdiste (I) käsittää tautomeeriset isomeerit. Siinä tapauksessa, että " R^4 " kohdeyhdisteessä (I) on vety, tämä yhdiste (I) voidaan esittää seuraavalla tautomeeria-tasapainolla.



Tämä edellä mainitun tyyppinen tautomeria on yleisesti tunnettu. Jokaiselle alan ammattimiehelle on ilmeistä, että molemmat tautomeeriset isomeerit voidaan helposti muuntaa toisikseen, ja että ne sisältyvät samaan yhdistekategoriaan.

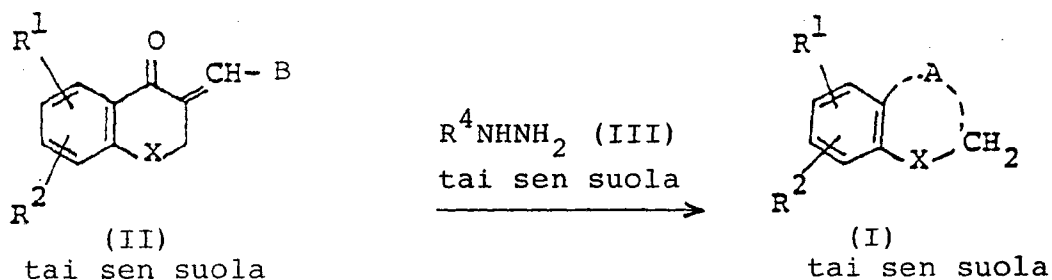
Siten kummatkin tautomeeriset isomeerit sisältyvät tämän keksinnön mukaisen kohdeyhdisteen (I) piiriin. Käsillä olevassa selitysosassa ja patenttivaatimuksessa on ainoastaan yksinkertaisuuden vuoksi

esitetty kohdeyhdiste (I) molempine tautomeerisine isomeereineen käyttämällä vain toista ilmaisutapaa, so. kaavaan (I').

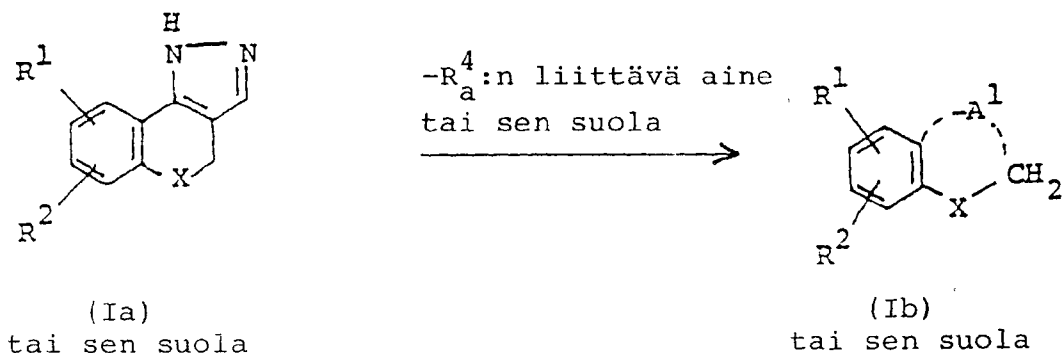
Kohdeyhdisteen (I) sopivat farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ovat tavanomaisia toksittomia suoloja. Niihin voivat kuulua metallisuola kuten alkalimetallisuola (esim. natriumsuola, kaliumsuola jne.) ja maa-alkalimetallisuola (esim. kalsiumsuola, magnesiumsuola jne.), ammoniumsuola, orgaaninen amiinisuola (esim. trimetyyliamiinisuola, trietyyliamiinisuola, pyridiinisuola, pikoliinisuola, disykloheksyyliamiinisuola, N,N'-dibentsyylietyleenidiamiinisuola jne.), orgaanisen hapon suola (esim. asetaatti, maleaatti, tartraatti, metaanisulfonaatti, bentseenisulfonaatti, tolueenisulfonaatti jne.) epäorgaanisen hapon suola (esim. hydrokloridi, hydrobromidi, sulfaatti, fosfaatti jne.) tai suola aminohapon (esim. arginiini, asparageenihappo, glutamiinihappo jne.) kanssa ja vastaavat.

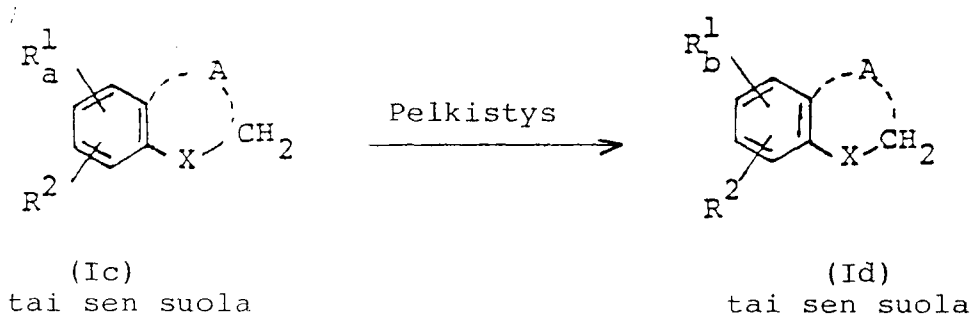
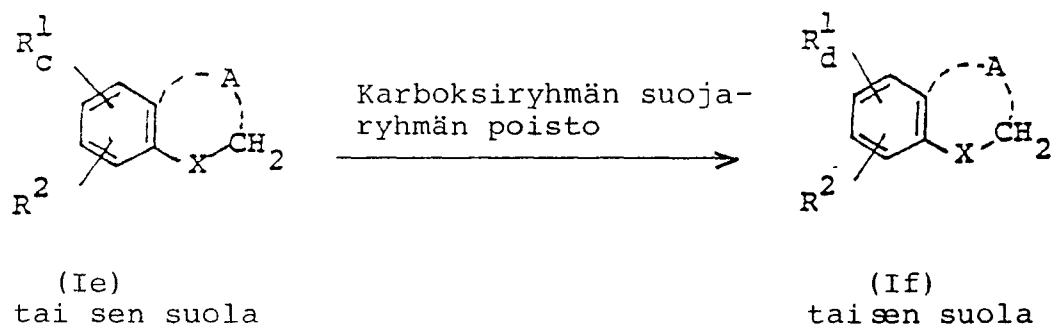
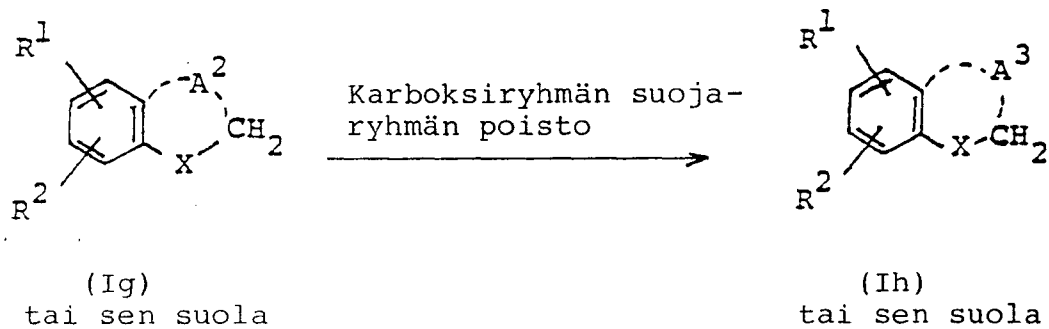
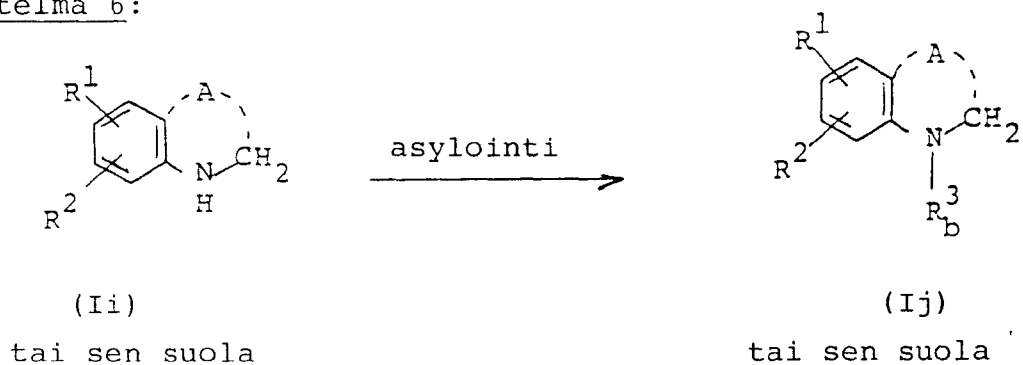
Tämän keksinnön mukaisesti voidaan uusi bentseenifuusioitunut heterosyklinen yhdiste (I) ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola valmistaa esim. seuraavilla menetelmillä.

Menetelmä 1:



Menetelmä 2:



Menetelmä 3:Menetelmä 4:Menetelmä 5:Menetelmä 6:

joissa R^1 , R^2 , A ja X tarkoittavat kukin samaa kuin edellä, ja

R_a^1 on nitro,

R_b^1 on amino,

R_c^1 on alempi alkoksi substituoituna suojatulla karboksilla,

R_d^1 on alempi alkoksi substituoituna karboksilla,

R_b^3 on asyyli,

A^1 on ryhmä, jonka kaava on



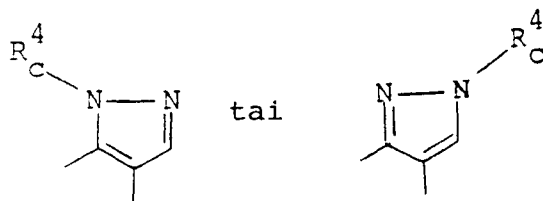
joissa R_a^4 on alempi alkenyyli, alempi alkynyyli tai alkyyli, jossa voi olla sopiva substituentti(substituentteja) valittuna ryhmästä, johon kuuluvat hydroksi, asyyli, alempi alkoksi, di(alempi)alkyyliamino, karboksi, suojattu karboksi ja aryyli,

A^2 on ryhmä, jonka kaava on



joissa R_b^4 on alkyyli substituoituna suojatulla karboksilla,

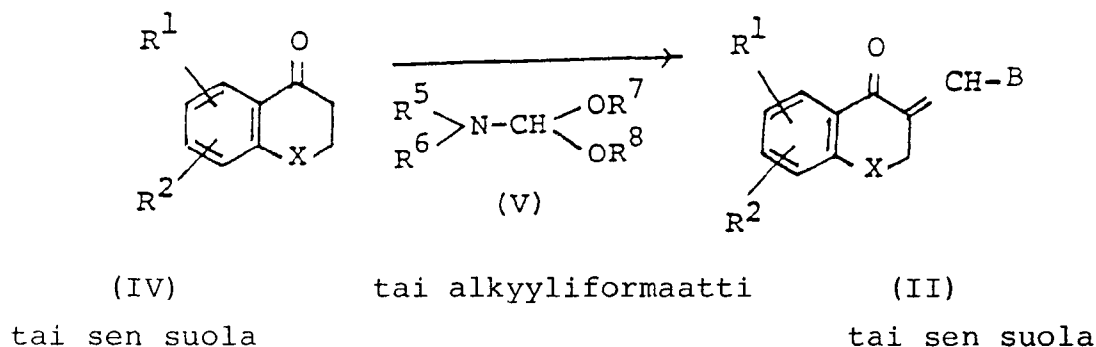
A^3 on ryhmä, jonka kaava on



joissa R_c^4 on alkyyli substituoituna karboksilla, ja B on hydroksi tai ryhmä, jonka kaava on $-N \begin{smallmatrix} R^5 \\ R^6 \end{smallmatrix}$, jossa R^5 ja R^6 on kukin alempi alkyyli.

Lähtöyhdiste (II) tai sen suola on uusi yhdiste, se voidaan valmistaa esim. seuraava valmistusesimerkin mukaisesti tai samalla tavoin.

Valmistusesimerkki



joissa R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , B ja X tarkoittavat kukin samaa kuin edellä, ja R^7 ja R^8 on kukin alempi alkyyli.

Yhdisteiden (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ih), (Ii), (Ij), (II) ja (IV) suolat ovat samoja kuin ne, joista on annettu esimerkkejä edellä kohdeyhdisteen (I) farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan yhteydessä.

Yhdisteen (III) suola on samanlainen happoadditiosuola kuin ne, joista on annettu esimerkkejä edellä kohdeyhdisteen (I) farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan yhteydessä.

Seuraavassa on selitetty yksityiskohtaisesti edellä ja myöhemmin tässä julkaisussa käytetty eri määritelmiä.

Nimitys "alempi" tarkoittaa 1-6 hiiliatomia, ellei toisin ole mainittu.

Nimitys "korkeampi" tarkoittaa yli 6 hiiliatomia, parhaiten 7 - 22 hiiliatomia ja mieluummin 7 - 18 hiiliatomia.

"Halogeeni" voi olla fluori, kloori, bromi tai jodi.

"Alkyyli" voi olla "alempi alkyyli" (esim. metyyli, etyyli, propyyli).

li, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, t-butyyli, pentyyli, heksyyli jne.) ja "korkeampi alkyyli" (esim. heptyyli, oktyyli, tetradekyyli jne.).

Sopiva "alempi alkoksi" voi olla metoksi, etoksi, propoksi, isopropoksi, butoksi, isobutoksi, t-butoksi, pentyylioksi, heksyylioksi ja vastaava.

Sopiva "suojattu karboksi" voi olla esteröity karboksi kuten alempi alkoksikarbonyyli kuten (esim. metoksykarbonyyli, etoksikarbonyyli, propoksikarbonyyli, isopropoksikarbonyyli, butoksikarbonyyli, isobutoksikarbonyyli, t-butoksikarbonyyli, pentyylioksikarbonyyli, heksyylioksikarbonyyli) ja vastaava.

"Asyyli" ja "asyyli"-osa nimityksessä "asyyliamino" voi olla orgaanisen hapon kuten orgaanisen karboksyylihapon, orgaanisen sulfonihapon, orgaanisen karbamiinihapon, orgaanisen hiilihapon ja vastaavan tähd.

"Asyyliamino" käsittää sekä monoasyyliaminon että diasyyliaminon.

Sopiva "aseyyli" voi olla alkanoyyli, kuten alempi alkanoyyli (esim. formyyl, asetyyli, propionyyli, butyryyli, isobutyryyli, 3,3-dimetyylibutyryyli, valeryyli, isovaleryyli, pivaloyyli), jossa voi olla sopiva substituentti (substituentteja) kuten alempi alkoksi (esim. metoksi, etoksi, propoksi, jne.) tai korkeampi alkanoyyli (esim. heptanoyyli, 2,3-dimetyylipentanoyyli, lauroyli, myristoyyli, palmitoyyli, stearoyyli), alempi sykloalkyylikarbonyyli, jossa on 4-8 hiiliatomia (esim. syklopropyylikarbonyyli, syklobutylikarbonyyli, syklopentyylikarbonyyli, sykloheksyylikarbonyyli, sykloheptylikarbonyyli), alempi alkoksikarbonyyli (esim. metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, propoksikarbonyyli), alempi alkaanisulfonyyli (esim. mesyyli, etaanisulfonyyli, propaanisulfonyyli), alempi alkyylikarbonyyli (esim. metyylikarbonyyli, etyylikarbonyyli, propyylikarbonyyli) ja vastaava.

Sopiva "aryylioksi" voi olla fenoksi, tolyylioksi, naftyylioksi ja vastaava.

Sopiva "di(alempi)alkyyliamino" voi olla dimetyyliamino, dietyyliamino, dipropyliamino ja vastaava.

Sopiva "alempi alkenyyli", jossa on 2-6 hiiliatomia, voi olla vinyyli, allyyli, butenyyli, pentenyyli, heksenyyli ja vastaava.

Sopiva "alempi alkynyyli", jossa on 2-6 hiiliatomia, voi olla etynyyli, 2-propynyyli, 2-butyneyyli, 2-heksynyyli ja vastaava.

Sopiva "aryyli" voi olla fenyyli, tolyyli, ksylyyli, naftyyli ja vastaava.

Hyvänä pidettyjä kohdeyhdisteen (I) suoritustuotoja ovat seuraavat.

R^1 on parhaiten halogeeni, nitro, amino, hydroksi, alempi alkyyli, karboksi(alempi)alkoksi, suojattu karboksi(alempi)alkoksi /mieluummin esteröity karboksi(alempi)alkoksi/ kaikkein mieluummin alempi alkoksikarbonyyli(alempi)alkoksi//, asyyliamino (mieluummin alempi alkanoyyliamino/, N-alempi alkyyli-N-asyyliamino /mieluummin N-alempi alkyyli-N-alempi alkaanisulfonyyli/ tai halogeeniaryylioksi /mieluummin halogeenifenoksi/;

R^2 on vety tai halogeeni; X on $-O-$ tai $-N-$, jossa

R^3 on vety, alempi alkyyli tai asyyli /mieluummin alempi alkanoyyli, jossa voi olla alempi alkoksi, korkeampi alkanoyyli, alempi sykloalkyylikarbonyyli, alempi alkoksikarbonyyli, alempi alkaanisulfonyyli tai alempi alkyylikarbamoyyli/; ja R^4 on vety, alempi alkenyyli, alempi alkynyyli, alempi tai korkeampi alkyyli, hydroksi(alempi) alkyyli, asyyli(alempi)alkyyli /mieluummin alempi alkanoyyli(alempi) alkyyli/ alempi alkoksi(alempi)alkyyli, di(alempi)alkyyliamino(alempi)alkyyli, karboksi(alempi)alkyyli, suojattu karboksi(alempi)alkyyli /mieluummin esteröity karboksi(alempi)alkyyli/ kaikkein mieluummin alempi alkoksikarbonyyli(alempi)alkyyli// tai ar(alempi)alkyyli /mieluummin fenyyli(alempi)alkyyli/ tai R^1 on vety tai alempi alkoksi; R^2 on vety;

X on $-N-$ jossa R_a^3 on alempialkanoyyli; ja

R^4 on vety.

Seuraavassa on selitetty yksityiskohtaisemmin edellä kuvattuja menetelmiä ja valmistusesimerkkejä.

Menetelmä 1 :

Kohdeyhdiste (I) tai sen suola voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (II) tai sen suola reagoimaan yhdisteen (III) tai sen suolan kanssa.

Tämä reaktio suoritetaan tavallisesti liuottimessa, joka ei vaikuta haitallisesti reaktioon, kuten metanolissa, etanolissa, propanolissa, tetrahydrofuraanissa, kloroformissa, etikkahapossa ja vastaavassa.

Reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Reaktio voidaan suorittaa kuumentaen-jäähdyttäen.

Kun käytetään lähtöyhdistettä (II), jossa R^1 on hydroksi, hydroksiryhmä voi usein olla suojattu tavanomaisella hydroksiryhmän suojar ryhmällä kuten asyyylillä (esim. alempi alkanoyyli jne.) ja vastaavalla. Myös tämä tapaus sisältyy tämän menetelmän piiriin.

Menetelmä 2:

Yhdiste (Ib) tai sen suola voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (Ia) tai sen suola reagoimaan $-R_a^4$:n liittävän aineen kanssa.

Ryhmän $-R_a^4$ liittävä aine on parhaiten yhdiste, jonka kaava on R_a^4Y , jossa R_a^4 tarkoittaa samaa kuin edellä ja Y on happotähde kuten halogeeni.

Tämä reaktio suoritetaan tavallisesti liuottimessa, joka ei vaikuta haitallisesti reaktioon kuten N,N-dimetyyliformamidissa, dimetyylisulfoksidissa, tetrahydrofuraanissa ja vastaavassa.

Reaktio voidaan parhaiten suorittaa orgaanisen tai epäorgaanisen emäken läsnäollessa. Näitä ovat esim. alkalimetalli (esim. natrium), maa-alkalimetalli (esim. kalsium), alkali- tai maa-alkalimetallihydridi (esim. natriumhydridi, kalsiumhydridi jne.), alkali- tai maa-

alkalimetallihydroksidi (esim. natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi, kalsiumhydroksidi jne.), alkali- tai maa-alkalimetallikarbonaatti tai -bikarbonaatti (esim. natriumkarbonaatti, kaliumkarbonaatti, kaliumkarbonaatti, natriumbikarbonaatti), alkali- tai maa-alkalimetallialkoksidi (esim. natriummetoksidi, litiummetoksidi, magnesiummetoksidi), trialkyyliamiini (esim. trietyyliamiini), pyridiini, bisyklodiatsayhdiste (esim. 1,5-diatsabisyklo/3,4,0/-noniini-5, 1,5-diatsabisyklo/5,4,0/undekeeni-5, jne.), ja vastaavat.

Reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Reaktio voidaan suorittaa jäähdyttäen-kuumentuen.

Menetelmä 3:

Yhdiste (Id) tai sen suola voidaan valmistaa pelkistämällä yhdiste (Ic) tai sen suola.

Pelkistäminen suoritetaan tavalliseen tapaan kuten pelkistämällä katalyyttisesti, pelkistämällä pelkistimellä (esim. rauta ja suolahappo) ja vastaavasti.

Katalyyttisen pelkistuksen katalyytti voi olla tavanomainen katalyytti kuten raney-nikkeli, palladium/hiili ja vastaava.

Reaktio suoritetaan tavallisesti liuottimessa, joka ei vaikuta haitallisesti reaktioon kuten metanolissa, etanolissa, propanolissa, etyyliasetaatissa, tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa ja vastaavassa.

Reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Reaktio voidaan suorittaa jäähdyttäen-kuumentuen; parhaiten se suoritetaan ympäristön lämpötilassa ilmakehän paineessa.

Menetelmä 4:

Yhdiste (If) tai sen suola voidaan valmistaa poistamalla karboksiryhmän suojarahma yhdisteestä (Ie) tai sen suolasta.

Tämän menetelmän poistamisreaktio voi olla hydrolyysi, pelkistämi-

nen ja vastaava.

Hydrolyysi suoritetaan parhaiten epäorgaanisen tai orgaanisen hapon (esim. suolahappo, rikkihappo, etikkahappo, trifluorietikkahappo) läsnäollessa tai epäorgaanisen tai orgaanisen emäksen (esim. natriumhydroksidi jne. läsnäollessa).

Tämän menetelmän reaktio suoritetaan tavallisesti liuottimessa, joka ei vaikuta haitallisesti reaktioon, kuten vedessä, metanolissa, etanolissa, propanolissa, etikkahapossa ja vastaavassa, lämpötila-alueella, joka ulottuu jäädyttämisestä kuumentamiseen.

Menetelmä 5:

Yhdiste (Ih) tai sen suola voidaan valmistaa poistamalla yhdisteestä (Ig) tai sen suolasta karboksiryhmän suojaryhmä.

Poistamisreaktio suoritetaan oleellisesti samalla tavoin kuin menetelmässä 4.

Menetelmä 6:

Yhdiste (Ij) tai sen suola voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (Ii) tai sen suola reagoimaan asylointiaineen kanssa.

Tässä reaktiossa käyttökelpoinen asylointiaine voi olla orgaaninen happo (esim. $R_b^3 OH$ (IV), jossa R_b^3 on asyyli) ja sen reaktiivinen johdos.

Yhdisteen (IV) sopiva reaktiivinen johdos voi olla tavanomainen johdos kuten happohalogenidi (esim. happokloridi, happobromidi jne.) happoatsidi, happoanhydridi, aktivoitu amidi, aktivoitu esteri ja, isosyanaatti ja vastaava.

Kun asylointiaineena käytetään vapaata happoa voidaan asylointireaktio suorittaa parhaiten tavanomaisen kondensointiaineen läsnäollessa.

Reaktio voidaan parhaiten suorittaa orgaanisen tai epäorgaanisen emäksen, josta on annettu esimerkkejä edellä menetelmän 2 yhteydessä, läsnäollessa.

Tämä reaktio suoritetaan tavallisesti liuottimessa, joka ei vaikuta haitallisesti reaktioon, kuten metanolissa, etanolissa, propaanolissa, tetrahydrofuraanissa, kloroformissa ja vastaavassa.

Reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Reaktio voidaan suorittaa kuumentaa-jäähdyttäen.

Reaktion II mukainen lähtöaineen valmistus.
Valmistusesimerkki:

Yhdiste (II) tai sen suola voidaan valmistaa yhdisteestä (IV) tai sen suolasta käyttämällä yhdistettä (V) tai alkyyliformaattia.

Yhdiste (IV) sisältää tunnettuja yhdisteitä ja uusia yhdisteitä. Tunnetut yhdisteet, esim. 6-kloori-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokiniini, voidaan valmistaa japanilaisessa patenttijulkaisussa no 28052/1982 (Japanese Patent Early Publication Laid Open) kuvatulla menetelmällä. Muut yhdisteet voidaan myös valmistaa samantapaisella menetelmällä.

Tämä reaktio suoritetaan tavallisesti ilman liuotinta tai liuottimessa, joka ei vaikuta haitallisesti reaktioon, kuten bentseenissä, tolueenissa, ksyleenissä, kloroformissa ja vastaavassa.

Tämä reaktio voidaan parhaiten suorittaa epäorgaanisen tai orgaanisen emäksen, joista on annettu esimerkkejä edellä menetelmän 2 yhteydessä, läsnäollessa.

Reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Reaktio suoritetaan parhaiten kuumentaa.

Edellä mainittujen menetelmien 1-6 ja valmistusesimerkin kohdeyhdiste voidaan puhdistaa ja muuntaa tavalliseen tapaan halutuiksi suoloiksi.

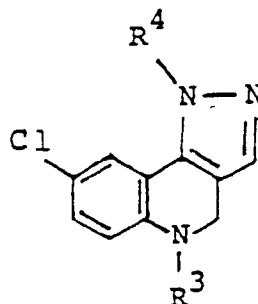
Tämän keksinnön mukaisella kohdeyhdisteellä (I) ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävällä suolalla on diureettinen aktiivisuus, urikosuuriaktiivisuus ja vasodilatoiva aktiivisuus. Kohdeyhdiste (I) on siten hyödyllinen diureettisena aineena, urikosuurisena aineena ja antihypertensiivisenä aineena.

Seuraavassa on annettu havainnollisuuden vuoksi eräitä farmakologisia tietoja kohdeyhdisteestä (I).

Testi (Virtsan, elektrolyyttien ja virtsahapon erittyminen ro-
tilla)

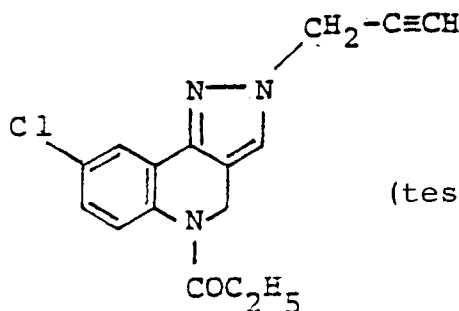
(1) Testattava yhdiste

(a) Yhdiste, jonka kaava on



Testattu yhdiste no.	R ³	R ⁴
1	-COC ₂ H ₅	-H
2	-COC ₂ H ₅	-CH ₃
3	-H	-CH ₃
4	-COC ₂ H ₅	-CH(CH ₃) ₂

(b) Yhdiste, jonka kaava on



(testattu yhdiste no 5)

(c) Testimenetelmä:

Käytettiin Jcl:SD- kannan koirasrottia, joiden ikä oli 6 viikkoa ja joita oli paastotettu 18 tuntia. Testattava yhdiste annettiin oraalisesti testin rotille (annostus : 32 mg/kg). Välittömästi annostuksen jälkeen annettiin oraalisesti 20 ml/kg fysiologista suolaliuosta ja eläimiä pidettiin metaboliahäkissä. Virtsa otettiin talteen 3 tunnin välein 6 tunnin aikana. Kokeet suoritettiin käyttämällä testattavaa yhdistettä kohti 3 ryhmää (3 rottia ryhmässä). Virtsa mitattiin mittapullolla; virtsan elektrolyytit (Na^+ ja K^+) Stat/Iron- systeemillä (Teknicon); ja virtsan virtsahappo Makinon muunnetulla menetelmällä käyttämällä kittiä (Determiner UA, myyjänä Kyowa Medex.Co.). Kaikki muuttujat ilmoitettiin erittymisarvoina (prosentti) painokiloa kohti verrattuna kontrollirottien arvoihin.

(d) Testitulokset:

Annettu testiyhdiste	Virtsan tilavuus (%)	Na^+ :n erittymi- nen (%)	K^+ :n erittymi- nen (%)	Virtsa- hapon erit- tyminen (%)	Na^+ / K^+
(kontrolli)	100	100	100	100	1,00
1	272	382	162	171	2,44
2	190	364	189	163	1,94
3	113	250	110	222	2,32
4	244	212	87	181	2,58
5	290	308	142	170	1,99

Kohdeyhdistettä (I) tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa voidaan antaa nisäkkäille, mukaan lukien ihmisille tavanomaisena farmaseuttisena seoksena kuten kapselina, mikrokapselina, tablettina, lääkerakeena, jauheena, lääkenappina, siirappina, aerosolina, inhaloimalla, liuoksena, ruiskeena, suspensiona, emulsiona, lääkepuikona, voiteena tai vastaavana.

Tämän keksinnön mukainen farmaseuttinen seos voi sisältää erilai-

sia orgaanisia tai epäorgaanisia kantajamateriaaleja, joita käytetään tavanomaisesti farmaseuttisessa tarkoituksessa, kuten apuainetta (esim. sakkaroosi, tärkkely, manniitti, sorbiitti, laktoosi, glukoosi, selluloosa, kalkki, kalsiumfosfaatti, kalsiumkarbonaatti jne.), sideainetta (esim. selluloosa, metyyliiselluloosa, hydroksi-propyyliiselluloosa, polypropyylipyrrolidoni, kelatiini, arabikumi, polyetyleeniglykoli, sakkaroosi, tärkkelys jne.), hajotusainetta (esim. tärkkelys, karboksimeyyliiselluloosa, karboksimeyyliiselluloosan kalsiumsuola, hydroksi-propyyliitärkkelys, natriumglykoli-tärkkelys, natriumbikarbonaatti, kalsiumfosfaatti, kalsiumsitraatti jne.), voiteluainetta (esim. magnesiumstearaatti, talkki, natriumlauryyli-sulfaatti jne.), flavoriainetta (esim. sitruunahappo, mentholi, glysiini, appelsiinijauheet jne.), säilytysainetta (natriumbentsoaatti, natriumbisulfiitti, metyyli-parabeeni, propyyli-parabeeni jne.), stabilointiainetta (sitruunahappo, natriumsitraatti, etikkahappo jne.), suspendointiainetta (esim. metyyliiselluloosa, polyvinyli-pyrrolidoni, alumiinistearaatti jne.), dispergointiainetta, vesipitoista laimennusainetta (esim. vesi), perusvahaa (esim. kaakaovo, polyetyleeniglykoli, vaseliini jne.).

Käsillä olevan aktiivisen ainesosan annostus vaihtelee riippuen eri tekijöistä kuten potilaan painosta ja/tai iästä ja/tai tautien laadusta ja edelleen antamistiestä. Tehokas annostus voidaan yleensä valita väliltä noin 20-2000 mg/päivä oraalisisä antamistavassa, noin 2,5-250 mg/päivä intramuskulaarisessä tai intravenöösissä injisoinnissa.

Edellä mainittu päivittäinen kokonaismäärä voidaan antaa potilaalle jaettuna 6-12 tunnin välein. Aktiivisen ainesosan parhaana pidetty yksittäinen annos voi olla esim. 10-500 mg/tabletti tai kapseli, noin 1,25 - 200 mg/lääkepullo tai ampulli jne.

Lähtöyhdiste (II), jota käytetään tämän keksinnön mukaisen kohdeyhdisteen (I) valmistuksessa, voidaan valmistaa spesifisesti seuraavissa valmistusesimerkeissä annetulla tavalla.

Valmistusesimerkki 1

6-kloori-3,4-dihydro-4-oksi-2H-1-bentsopyraanin (3,285 g), N,N-dimetyyliformamidin-dimetyyliasetaalien (8,568 g) ja trietyyliamiinin (2,727 g) liuosta bentseenissä (36 ml) refluksoitettiin sekoittaen 1 tunti, minkä jälkeen liuottimesta tislattiin hitaasti pois noin 3/4 -osaa ilmakehän paineessa noin 1 tunnin aikana. Jäännökseen lisättiin bentseeniä (36 ml) tislattiin jälleen pois. Jäännös liuotettiin kloriformin ja etyyliasetaatin seokseen, käsiteltiin aktiivihieillä ja haihdutettiin tyhjiössä. Jäljelle jäänyt kiinteä aine pestiin dietyylieetterin ja etyyliasetaatin seoksella, jolloin saatiin 6-kloori-3,4-dihydro-3-dimetyyliaminometyyleeni-4-okso-2H-1-bentsopyr~~yl~~ani (2,73 g).

IR (Nujoli): 1640, 1600, 1580, 1550 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 3,12 (6H,s), 5,23 (2H,s), 6,83 (1H,d,J=8Hz), 7,30 (1H; d,d; J=2,8Hz), 7,58 (1H,s), 7,90 (1H,d,J=2Hz)

Valmistusesimerkki 2

6-kloori-4-okso-1-propionyyl-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinin (2 g), N,N-dimetyyliformamidi-dimetyyliasetaalien (7,009 g) ja trietyyliamiinin (0,87 g) liuosta bentseenissä (50 ml) refluksoitettiin sekoittaen 1 tunti ja sen jälkeen liuottimesta tislattiin hitaasti noin 3/4-osaa ilmankehän paineessa noin 1 tunnin aikana. Jäännökseen lisättiin bentseeniä (100 ml) ja liuotin tislattiin jälleen. Saatu kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla, pestiin dietyylieetterillä ja kuivatettiin, jolloin saatiin 6-kloori-3-dimetyyliaminometyyleeni-4-okso-1-propionyyl-1,2,3,4-tetrahydrokinoliiniä (2,02 g).

IR (Nujoli): 1658, 1637, 1600, 1577, 1545, 1377, 1198 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1,13 (3H,t,J=7,6Hz), 2,48 (2H,q,J=7,6Hz), 3,23 (6H,s), 4,97 (2H,s), 7,13 (1H,d,J=8,4Hz), 7,42 (1H,d,d; J=2,8,4Hz), 7,62 (1H,s), 7,97 (1H,d,J=2Hz)

Valmistusesimerkki 3

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavoin kuin valmistusesimerkissä 1-2.

(1) 6-Kloori-3-dimetyyliaminometyyleeni-1-etyylikarbamoyyli-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

IR (Nujoli): 3280, 1660, 1655 (olka), 1645 (olka), 1600,
1570, 1540 (leveä) cm^{-1}

(2) 6-Kloori-3-dimetyyliaminometyyleeni-1-etoksi-karbonyyli-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

IR (Nujoli): 1700, 1645, 1600, 1580, 1560 cm^{-1}

NMR (CDCl_3): δ : 1,30 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,20 (6H, s), 4,26 (2H, q, $J=7\text{Hz}$),
4,89 (2H, s), 7,20-7,50 (2H, m), 7,59 (1H, s), 7,96
(1H, d, $J=2\text{Hz}$)

(3) 6-Kloori-3-dimetyyliaminometyyleeni-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

IR (Nujoli): 3300, 1640, 1615 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ : 3,08 (6H, s), 4,41 (2H, s), 6,36 (1H, br s), 6,62 (1H, d,
 $J=8\text{Hz}$), 7,12 (1H, d, d; $J=2, 8\text{Hz}$), 7,36 (1H, s), 7,5
(1H, d, $J=2\text{Hz}$).

(4) 3-Dimetyyliaminometyyleeni-4-okso-1-propionyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

IR (Nujoli): 1655, 1650 (olka), 1640, 1600, 1580, 1540 (leveä) cm^{-1}

NMR (CDCl_3): δ : 1,15 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2,50 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3,23 (6H, s),
5,0 (2H, s), 7,15-7,5 (3H, m), 7,62 (1H, s), 7,99 (1H;
d, d; $J=2, 8\text{Hz}$)

Valmistusesimerkki 4

(1) Syklopropyyli-karbonyylikloridin (2,09 g) liuos kloroformissa (5 ml) lisättiin tipottain 6-kloori-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinin (1,815 g), N,N-dimetyylianiiliinin (2,42 g) ja 4-dimetyyliaminopyridiinin (0,488 g) liuokseen kloroformissa (15 ml) samalla sekoittaen ja jäähdyttäen jäissä 10 minuutin aikana. Seosta sekoitettiin yön yli ympäristön lämpötilassa, minkä jälkeen se pestiin peräkkäin 10 %:lla suolahapolla, vedellä, vesipitoisella natriumbikarbonaatilla ja vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaattilla ja haihdutettiin tyhjiössä. Jäljelle jäänyt kiinteä aine pestiin dietyyli-eetterillä ja kuivattiin, jolloin saatiin 6-kloori-1-syklopropyyli-karbonyyli-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (2,14 g).

IR (Nujoli): 1690, 1655, 1595 cm^{-1}

NMR(CDCl₃, δ): 0,71-1,40 (4H,m), 1,68-2,33(1H,m), 2,78(2H,t,J=6Hz), 4,28 (2H,t,J=6Hz), 7,5(2H,s), 7,92-8,05(1H,m)

(2) 6-Kloori-1-syklopropyyli-karbonyyli-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinin (1,996 g), N,N-dimetyyliformamidi-dimetyyliasettaalin (3,808 g) ja trietyyliamiinin (1,212 g) liuosta bentseenissä (16 ml) refluksoitettiin sekoittaen 30 minuuttia ja sen jälkeen liuotuksessa tislattiin noin 3/4-osaa hitaasti ilmakehän paineessa noin 30 minuutin aikana. Jäännökseen lisättiin bentseeniä (16ml) ja liuotin tislattiin jälleen. Jäännös liuotettiin etyyliasettaattiin, käsiteltiin aktiivihieillä ja haihdutettiin tyhjiössä. Jäljelle jäänyt kiinteä aine pestiin dietyylieetterillä, jolloin saatiin 6-kloori-1-syklopropyylikarbonyyli-3-dimetyyliaminometyleeni-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinoliiniä (2,43 g).

IR (Nujoli): 1665, 1640, 1600, 1570, 1550 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 0,72-1,02(2H,m), 1,02-1,26 (2H,m), 1,78-2,06(1H,m), 3,22 (6H,s), 5,02 (2H,s), 7,42(2H,m), 7,66(1H,s), 8,01 (1H,m).

Valmistusesimerkki 5

(1) Seuraava yhdiste valmistettiin valmistusesimerkin 4 (1) tavalla.

6-Nitro-4-okso-1-propionyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini (10,66 g).

IR (Nujoli): 1695, 1605, 1580, 1520, 1460(leveä), 1340, 1300 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 1,11 (3H,t,J=7Hz), 2,73 (2H,q,J=7Hz), 2,88(2H,t,J=6Hz), 4,20 (2H,t,J=6Hz), 8,1 (1H,d,J=8Hz), 8,38 (1H; d,d;J=2, 8Hz), 8,54 (1H,d,J=2Hz)

(2) 6-Nitro-4-okso-1-propionyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinin (2,976 g), N,N-dimetyyliformamidi-dimetyyliasettaalin (8,568 g) ja trietyyliamiinin (1,818 g) seosta bentseenissä (24 ml) refluksoitettiin sekoittaen 2,5 tuntia ja jäähdytettiin huoneenlämpötilaan. Saatu sakka otettiin talteen suodattamalla, pestiin kylmällä etyyliasettaatilla ja kuivattiin, jolloin saatiin 3-dimetyyliaminometyleeni-6-nitro-4-okso-1-propionyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliiniä (3,345 g).

IR (Nujoli): 1670, 1645, 1610, 1585, 1545 (leveä) 1510 cm^{-1}
 NMR (DMSO-d_6 , δ): 1,07 (3H,t,J=7Hz), 2,67 (2H,q,J=7Hz), 3,23 (6H,s),
 4,95 (2H,s), 7,59 (1H,s), 7,83 (1H,d,J=8Hz),
 8,30 (1H;d,d;J=2, 8Hz), 8,56 (1H,d,J=2Hz)

Valmistusesimerkki 6

(1) Propionyylikloridia (2,99 ml) lisättiin tipottain 6,7-dikloori-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinin (3,70 g) suspensioon pyridiinissä (2,76 ml) ja bentseenissä (40,0 ml). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1 tunti, jonka jälkeen seokseen lisättiin vettä (50 ml) ja etyyliasetaattia (10 ml). Orgaaninen kerros pestiin laimealla suolahapolla, laimealla vesipitoisella natriumvetykarbonaatilla, suolaliuoksella ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Liuotin haihdutettiin tyhjiössä, jolloin jäljelle jäi vaaleanruskeaa jauhetta (4,60 g). Jauhe kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatin ja n-heksaanin seoksesta, jolloin saatiin 6,7-dikloori-4-okso-1-propionyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini (3,85 g) hieman ruskehtavina prismoina. Sulamispiste: 135-137°C.

IR (Nujoli): 1670 cm^{-1}
 NMR (CDCl_3 , δ): 1,26 (3H,t,J=8Hz), 2,63 (2H,q,J=8Hz), 2,79 (3H,t,J=6Hz), 4,19 (3H,t, J=6Hz), 7,93 (1H,s),
 8,02 (1H,s)

(2) Seuraava yhdiste valmistettiin valmistusesimerkin 1 mukaisella tavalla.

6,7-Dikloori-3-dimetyyliaminometyleeni-4-okso-1-propionyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini, Sp. 182-184°C (kiteytetty uudelleen etanolista).

IR (Nujoli): 1650 cm^{-1}
 NMR (CDCl_3 , δ): 1,16 (3H,t,J=7Hz), 2,48 (2H, q,J=7Hz), 3,18 (6H,s), 4,94 (2H,s), 7,36 (1H,s), 7,58 (1H,s),
 8,02 (1H,s).

Valmistusesimerkki 7

(1) Seuraava yhdiste valmistettiin valmistusesimerkin 4(1) mukai-

sella tavalla.

6-Metoksi-4-okso-1-propionyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini.

IR (Nujoli): 1685, 1655 (olka), 1645, 1605, 1575, 1490 cm^{-1}

NMR(CDCl_3 , δ): 1,21 (3H,t,J=7Hz), 2,57 (2H,q,J=7Hz), 2,76 (2H,t,J=6Hz), 3,85 (3H,s), 4,20 (2H,t,J=6Hz), 7,11 (1H; d,d;J=2, 8Hz), 7,28-7,56 (2H,m)

(2) Seuraava yhdiste valmistettiin valmistusesimerkin 1 mukaisella tavalla.

3-Dimetyyliaminometyyleeni-6-metoksi-4-okso-1-propionyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini (2,12 g)

IR (Nujoli): 1655, 1635, 1605, 1580, 1560 (olka), 1550 cm^{-1}

MMR (CDCl_3 , δ): 1,13 (3H,t,J=7Hz), 2,45 (2H,q,J=7Hz), 3,23 (6H,s), 3,87 (3H,s), 4,99 (2H,s), 6,99 (1H,d,d;J=3, 8Hz), 7,15 (1H,d,J=8Hz), 7,53 (1H,d,J=3Hz), 7,64 (1H,s)

Valmistusesimerkki 8

(1) Seuraava yhdiste valmistettiin valmistusesimerkin 4 (1) mukaisella tavalla.

6-Kloori-1-myristoyyli-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini.

IR (Nujoli): 1690, 1660, 1655 (olka), 1595 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 0,88 (3H,t,J=7Hz), n. 1,1-1,9 (22H,m), 2,57 (2H,t,J=6Hz), 2,77 (2H,t,J=6Hz), 4,21 (2H,t,J=6Hz), 7,52 (2H,br s), 7,97 (1H, br s)

(2) Seuraava yhdiste valmistettiin valmistusesimerkin 1 mukaisella tavalla.

6-Kloori-3-dimetyyliaminometyyleeni-1-myristoyyli-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini.

IR (Nujoli): 1665, 1645, 1600, 1570, 1545 (leveä) cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 0,88 (3H,t,J=6Hz), n. 1,0-1,8 (22H,m), 2,44 (2H,t,J=7Hz), 3,22 (6H,s), 4,96 (2H,s), 7,14 (1H,d,

$J=8\text{Hz}$), 7,39 (1H; d,d; $J=2, 8\text{Hz}$), 7,61
(1H,s), 7,96 (1H,d, $J=2\text{Hz}$)

Valmistusesimerkki 9

(1) Seuraava yhdiste valmistettiin valmistusesimerkin 4 (1) mukaisella tavalla.

6-Kloori-1-mesyyli-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini.

IR (Nujoli): 1690, 1595 cm^{-1}

NMR (CDCl_3, δ): 2,83 (2H,t, $J=6\text{Hz}$), 3,07 (3H,s), 4,20 (2H,t,
 $J=6\text{Hz}$), 7,46 (1H;d,d; $J=2, 9\text{Hz}$), 7,71 (1H,d, $J=$
9Hz), 7,97 (1H,d, $J=2\text{Hz}$)

(2) Seuraava yhdiste valmistettiin valmistusesimerkin 1 mukaisella tavalla.

6-Kloori-3-dimetyyliaminometyleeni-1-mesyyli-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini.

IR (Nujoli): 1650 (olka), 1645, 1595, 1570, 1550 cm^{-1}

NMR (CDCl_3, δ): 2,76 (s) (3H) 3,24 (s) (6H) 4,92 (s) (2H),
2,68 (s) (3H) 3,18 (s) (6H) 4,84 (s) (2H),
7,40 (1H; d,d; $J=2,8\text{Hz}$), 7,56 (1H,d, $J=8\text{Hz}$),
7,70 (1H,s), 7,98 (d, $J=2\text{Hz}$) (1H)
7,91 (d, $J=2\text{Hz}$) (1H)

Valmistusesimerkki 10

(1) Seuraava yhdiste valmistettiin valmistusesimerkin 4 (1) mukaisella tavalla.

5,6-Dikloori-4-okso-1-propionyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini.

Sp. $122-123^\circ\text{C}$ (kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatin ja n-hek-
saanin seoksesta).

IR (Nujoli): 1690, 1650 cm^{-1}

NMR (CDCl_3, δ): 1,20 (3H,t, $J=7\text{Hz}$), 2,54 (2H,q, $J=7\text{Hz}$), 2,84 (2H,
t, $J=6\text{Hz}$), 4,14 (2H,t, $J=6\text{Hz}$), 7,36 (1H,d, $J=$
8,5Hz), 7,59 (1H,d, $J=8,5\text{Hz}$).

(2) Seuraava yhdiste valmistettiin valmistusesimerkin 1 mukaisella tavalla.

5,6-Dikloori-3-dimetyyliaminometyyleeni-4-okso-1-propionyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini. Sp. 219-220°C (kiteytetty uudelleen etanolista).

IR (Nujoli): 1660 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 1,02 (3H,t,J=7,5Hz), 2,53 (2H,q,J=7,5Hz), 3,17 (6H,s), 4,78 (2H,s), 7,41 (1H,d,J=9Hz), 7,53 (1H,s), 7,69 (1H,d,J=9Hz)

Valmistusesimerkki 11

(1) Seuraava yhdiste valmistettiin valmistusesimerkin 4 (1) mukaisella tavalla.

6,8-Dikloori-4-okso-1-propionyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini.

IR (Nujoli): 3500, 3275, 1670 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1,18 (3H,t,J=8Hz), 2,48 (2H,br s), 2,78 (2H,t,J=6Hz), 3,80 (1H,br s), 4,56 (1H,br s), 7,64 (1H,d,J=2Hz), 7,86 (1H,d,J=2Hz)

(2) Seuraava yhdiste valmistettiin valmistusesimerkin 1 mukaisella tavalla.

6,8-Dikloori-3-dimetyyliaminometyyleeni-4-okso-1-propionyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini. Sp. 125-127°C (kiteytetty uudelleen eetteristä).

IR (Nujoli): 1670, 1635 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1,06 (3H,t,J=8Hz), 1,94-2,22 (1H,m), 2,34-2,64 (1H,m), 3,24 (6H,s), 3,74-4,02 (1H,m), 5,78-6,14 (1H,m), 7,50 (1H,d,J=2Hz), 7,65 (1H,s), 7,86 (1H,d,J=2Hz)

Valmistusesimerkki 12

(1) Seuraava yhdiste valmistettiin valmistusesimerkin 4 (1) mukaisella tavalla.

6-Metyyli-4-okso-1-propionyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini.

IR (Nujoli): 1690, 1655 (leveä), 1610 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1,22 (3H,t,J=7Hz), 2,37 (3H,s), 2,59 (2H,q,J=7Hz), 2,75 (2H,t,J=6Hz), 4,21 (2H,t,J=6Hz), 7,37 (2H,br s), 7,79 (1H, br s)

(2) Seuraava yhdiste valmistettiin valmistusesimerkin 1 mukaisella tavalla.

3-Dimetyyliaminometyleeni-6-metyyli-4-okso-1-propionyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini.

IR (Nujoli): 1655, 1635, 1610, 1580, 1550 (leveä) cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1,12 (3H,t,J=7Hz), 2,38 (3H,s), 2,46 (2H,q,J=7Hz), 3,22 (6H,s), 4,98 (2H,s), 7,08 (1H,d,J=8Hz), 7,24 (1H; d,d;J=2, 8Hz), 7,61 (1H,s), 7,80 (1H,d,J=2Hz)

Valmistusesimerkki 13

(1) Seuraava yhdiste valmistettiin valmistusesimerkin 4 (1) mukaisella tavalla.

6-Kloori-1-(2,3-dimetyylipentanoyyli)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini (3,39 g).

IR (kalvo(NaCl): 1680, 1660, 1590 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 0,56-2,13 (12H,m), 2,64-3,13 (3H,m), 3,66-4,20 (1H,m), 4,36-4,86 (1H,m), 7,33-7,66 (2H,m), 7,92-8,07 (1H,m)

(2) Seuraava yhdiste valmistettiin valmistusesimerkin 1 mukaisella tavalla.

6-Kloori-3-dimetyyliaminometyleeni-1-(2,3,-dimetyylipentanoyyli)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini.

IR (Nujoli): 1660, 1640, 1600, 1580, 1555 cm^{-1}

NRM (CDCl_3 , δ): 0,46-2,1 (12H,m), 2,81 (1H,kvintetti), 3,20 (6H,s), 4,51 (1H,d,J=14Hz), 5,43 (1H;d,d;J=2, 14Hz),

7,08 (1H,d,J=8Hz), 7,38 (1H; d,d; J=2, 8Hz),
7,61 (1H,s), 7,94 (1H,d,J=2Hz)

Valmistusesimerkki 14

(1) Seuraava yhdiste valmistettiin valmistusesimerkin 4 (1) mukaisella tavalla.

6-(4-Kloorifenoksi)-4-okso-1-propionyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini. Sp. 96-98°C (kiteytetty uudelleen etyyliasetaatin ja n-heksaanin seoksesta).

IR (Nujoli): 1685, 1655 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1,23 (3H,t,J=8Hz), 2,60 (2H, q, J=8Hz), 2,76 (2H,t,J=6Hz), 4,21 (2H,t, J=6Hz), 6,90-7,62 (7H, m).

(2) Seuraava yhdiste valmistettiin valmistusesimerkin 1 mukaisella tavalla.

6-(4-Kloorifenoksi)-3-dimetyyliaminometyyleeni-4-okso-1-propionyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini. Sp. 146-148°C (kiteytetty uudelleen etanolin ja n-heksaanin seoksesta).

IR (Nujoli): 1660, 1635 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1,15 (3H,t,J=7Hz), 2,48 (2H,q,J=7Hz), 3,21 (6H, s), 4,98 (2H,s), 6,91-7,61 (8H,m)

Valmistusesimerkki 15

(1) Seuraava yhdiste valmistettiin valmistusesimerkin 4 (1) mukaisella tavalla.

6-Kloori-1-etaanisulfonyyli-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini. Sulamispiste 55-68°C.

IR (kalvo<CHCl₃>): 1685, 1350, 1150 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1,41 (3H,t,J=8Hz), 2,86 (2H,t,J=6Hz), 3,26 (2H,q,J=8Hz), 4,19 (2H,t,J=6Hz), 7,50 (1H,dd, J=2Hz, 9Hz), 7,69 (1H,d,J=9Hz), 8,02 (1H,d,J=2Hz)

(2) Seuraava yhdiste valmistettiin valmistusesimerkin 1 mukaisella tavalla.

6-Kloori-3-dimetyyliaminometyyleeni-1-etaanisulfonyyli-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini. Sp. 141-143°C.

IR (Nujoli): 1645, 1350, 1142 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1,21 (3H,t,J=7,5Hz), 2,94 (2H,q,J=7,5Hz), 3,23 (6H,s), 4,94 (2H,s), 7,43 (1H,d,d,J=2Hz), 8Hz), 7,62 (1H,d,J=8Hz), 7,73 (1H,s), 8,03 (1H,d,J=2Hz)

Valmistusesimerkki 16

(1) Metaanisulfonyylikloridin (2,004 g) liuos metyleenikloridissa (5 ml) lisättiin 15 minuutin aikana tipottain ja samalla jäähdyttäen jäissä 6-amino-4-okso-1-propionyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinin (1,526 g) ja trietyyliamiinin (2,121 g) liuokseen metyleenikloridissa (15 ml) ja sekoittamista jatkettiin 1 tunti. Seos laimennettiin kloroformilla, pestiin peräkkäin 10 % suolahapolla, vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin tyhjiössä. Jäljelle jäänyt kiinteä aine pestiin etanolilla ja kuivattiin, jolloin saatiin 6-(N,N-dimesyyliamino)-4-okso-1-propionyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini (2,51 g).

IR Nujoli): 1700, 1670, 1600, 1370, 1160 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 1,08 (3H,t,J=7Hz), 2,67 (2H,q,J=7Hz), 2,81 (2H,t,J=6Hz), 3,51 (6H,s), 4,17 (2H,t,J=6Hz), 7,68 (1H; d,d; J=2,8Hz), 7,87 (1H,d,J=2Hz), 7,93 (1H,d,J=8Hz)

(2) Seuraava yhdiste valmistettiin valmistusesimerkin 1 mukaisella tavalla.

3-Dimetyyliaminometyyleeni-6-(N-metyyli-N-mesyyliamino)-4-okso-1-propionyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini.

IR (Nujoli): 1655, 1640, 1610, 1580, 1550 (leveä) cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1,14 (3H,t,J=7Hz), 2,51 (2H,q,J=7Hz), 2,86 (3H,s), 3,21 (6H,z), 3,33 (3H,s), 4,98 (2H,s), 7,20 (1H,d,J=8Hz), 7,54 (1H;d,d;J=2,8Hz), 7,61 (1H,s), 7,87 (1H,d,J=2Hz).

Valmistusesimerkki 17

(1) 6-Metoksi-4-okso-1-propionyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinin (1,957 g) ja alumiinikloridin (3,359 g) seosta bentseenissä (42ml) kuumennettiin sekoittaen 4 tuntia 60-65°C:ssa. Alumiinikloridikompleksiin lisättiin murskatun jään ja 10 % suolahapon seosta ja uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaattilla ja haihdutettiin tyhjiössä. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti silikageelillä (30 g) kloroformin ja metanolin (50:1-10:1) seos-eluentilla. Eluaatit haihdutettiin tyhjiössä, jolloin saatiin 6-hydroksi-4-okso-1-propionyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini (1,52 g).

IR (Nujoli): 3200 (leveä), 1690, 1635 (olka), 1620, 1610, 1590 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ): 1,05 (3H, t, J=7Hz), 2,54 (2H, q, J=7Hz), 2,69 (2H, t, J=6Hz), 4,06 (2H, t, J=6Hz), 7,0 (1H; d, d; J=2, 8Hz), 7,20 (1H, d, J=2Hz), 7,50 (1H, d, J=8Hz), 9,72 (1H, s).

(2) 6-HYdroksi-4-okso-1-propionyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinin (1,314 g), metyylibromiasetaatin (1,01 g) ja kaliumkarbonaatin (0,828 g) seosta N,N-dimetyyliformamidissa (10 ml) sekoitettiin huoneenlämpötilassa 24 tuntia, kaadettiin veteen ja uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaattilla ja haihdutettiin tyhjiössä. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti silikageelillä (15 g) käyttämällä eluenttina kloroformia, jolloin saatiin 6-metoksikarbonyylimetoksi-4-okso-1-propionyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (2,08 g).

IR (Nujoli): 1740, 1690, 1655 (olka), 1650 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1,22 (3H, t, J=7Hz), 2,61 (2H, q, J=7Hz), 2,78 (2H, t, J=6Hz), 3,83 (3H, s), 4,24 (2H, t, J=6Hz), 4,70 (2H, s), 7,20 (1H; d, d; J=2, 8Hz), 7,47 (1H, d, J=2Hz), 7,55 (1H, d, J=8Hz).

(3) Seuraava yhdiste valmistettiin valmistusesimerkin 1 mukaisella tavalla.

3-Dimetyyliaminometyleeni-6-metoksikarbonyylimetoksi-4-okso-1-propionyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

IR (Nujoli): 1735, 1655, 1640 (olka), 1630, 1600, 1580, 1540 cm^{-1}
 NMR (DMSO-d_6 , δ): 0,99 (3H,t,J=7Hz), 2,47 (2H,q,J=7Hz), 3,28 (6H,s),
 3,71 (3H,s), 4,84 (4H,s), 7,08 (1H;d,d;J02,8Hz),
 7,26 (1H,d,J=2Hz), 7,43 (1H,d,J=8Hz), 7,50 (1H,s)

Valmistusesimerkki 18

(1) 6-Hydroksi-4-okso-1-propionyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinin (1,643 g) ja N-kloorisukkinimidin (1,068 g) liuosta N,N-dimetyyli-formamidissa (10 ml) sekoitettiin huoneen lämpötilassa 18 tuntia, kaadettiin veteen ja uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin vedellä, kuivatettiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin tyhjiössä. Jäljelle jäänyt kiinteä aine kiteytettiin uudelleen kloroformista, jolloin saatiin 5-kloori-6-hydroksi-4-okso-1-propionyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (1,74 g).

IR (Nujoli): 3240, 1695, 1630, 1565 cm^{-1}
 NMR (DMSO-d_6 , δ): 1,02 (3H,t,J=7Hz), 2,52 (2H,q,J=7Hz), 2,76 (2H,t,J=6Hz), 4,03 (2H,q,J=6Hz), 7,17 (1H,d,J=8Hz),
 7,40 (1H,d,J=8Hz), 10,32 (1H,s)

(2) Seuraava yhdiste valmistettiin valmistusesimerkin 17 (2) mukaisella tavalla.

5-Kloori-6-metoksikarbonyylimetoksi-4-okso-1-propionyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini.

IR (Nujoli): 1765, 1695, 1660, 1600 cm^{-1}
 NMR (CDCl_3 , δ): 1,17 (3H,t,J=7Hz), 2,51 (2H,q, J=7Hz), 2,83 (2H,t,J=6Hz), 3,79 (3H,s), 4,13 (2H,t,J=6Hz),
 4,73 (2H,s), 7,06 (1H,d,J=9Hz), 7,31 (1H,d,J=9Hz)

(3) Seuraava yhdiste valmistettiin valmistusesimerkin 1 mukaisella tavalla.

5-Kloori-3-dimetyyliaminometyleeni-6-metoksikarbonyylimetoksi-4-okso-1-propionyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini.

IR (Nujoli): 1760, 1660, 1640, 1600, 1550 cm^{-1}
 NMR (CDCl_3 , δ): 1,13 (3H,t,J=7Hz), 2,45 (2H,q,J=7Hz), 3,20 (6H,s), 3,82 (3H,s), 4,73 (2H,s), 4,88 (2H,s), 7,03 (2H,s), 7,63 (1H,s).

Valmistusesimerkki 19

(1) 6-Nitro-4-okso-1-propionyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinin (6,076 g) liuos metanolissa (60 ml) hydrattiin 5% palladium/hiilikatalyytillä (0,5 g) ilmakehän paineessa ympäristön lämpötilassa. Sen jälkeen kun vetykaasua oli kulunut absorboitunut teoreettinen määrä katalyytti erotettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin tyhjiössä. Jäljelle jäänyt kiinteä aine pestiin dietyylieetterillä ja kuivattiin, jolloin saatiin 6-amino-4-okso-1-propionyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (4,815 g).

IR (Nujoli): 3450, 3350, 1690 (olka), 1680, 1650, 1630, 1610 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 1,03 (3H,t,J=7Hz), Ca. 2,3-2,8 (4H,m), 4,03 (2H,t,J=6Hz), 5,27 (2H,br s), 6,79 (1H; d,d; J=2,8Hz), 7,03 (1H,d,J=2Hz), 7,31 (1H,d,J=8Hz)

(2) Asetyylikloridin (0,604 g) liuos metyleenikloridissa (5 ml) lisättiin 10 minuutin aikana tipottain ja samalla jäissä jäähdyttäen 6-amino-4-okso-1-propionyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinin (1,526 g) ja N,N-dimetyylianiiliinin (1,016 g) liuokseen ja sekoitettiin vielä 20 minuuttia.

Seos laimennettiin kloroformilla, pestiin peräkkäin 10 % suolahapolla ja vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin tyhjiössä. Jäljelle jäänyt kiinteä aine kietytettiin uudelleen metanolista, jolloin saatiin 6-asetamido-4-okso-1-propionyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (1,64 g).

IR (Nujoli): 3300, 1695, 1640 (olka), 1590 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 1,07 (3H,t,J=7Hz), 2,05 (3H,s), 2,60 (2H,q,J=7Hz), 2,76 (2H,t,J=6Hz), 4,12 (2H,t,J=6Hz), 7,61 (1H,d,J=8Hz), 7,79 (1H;d,d;J=2,8Hz), 8,12 (1H,d,J=2Hz), 10,09 (1H,br s).

(3) Seuraava yhdiste valmistettiin valmistusesimerkin 1 mukaisella tavalla.

6-Asetamido-3-dimetyyliaminometyyleeni-4-okso-1-propionyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini.

IR (Nujoli): 3250, 1675, 1665, 1640, 1585, 1540 (olka), 1535 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1,0 (3H,t,J=7Hz), 2,04 (3H,s), 2,48 (2H,q,J=7Hz),
3,17 (6H,s), 4,86 (2H,s), 7,36 (1H,d,J=8Hz),
7,48 (1H,s), 7,74 (1H;d,d;J=2, 8Hz), 7,97
(1H,d,J=2Hz), 10,03 (1H, br s)

Valmistusesimerkki 20

(1) Propionyylikloridin (1,018 g) liuos kloroformissa (5 ml) lisättiin 10 minuutin aikana tipottain ja samalla jäähdyttäen jäällä ja sekoittaen liuokseen joka sisälsi 6-hydroksi-4-okso-1-propionyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (1,09 g), N,N-dimetyylianiiliinia (1,513 g) ja 4-dimetyyliaminopyridiiniä (0,061 g) kloroformissa (20 ml). Seosta sekoitettiin yön yli ympäristön lämpötilassa, minkä jälkeen se haihdutettiin tyhjiössä ja jäännös liuotettiin etyyliasetaatettiin. Liuos pestiin peräkkäin 5 % suolahapolla, vedellä, vesipitoisella natriumbikarbonaatilla ja vedellä ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin tyhjiössä, jolloin saatiin öljymäistä 4-okso-1-propionyyli-6-propionyylioksi-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (1,51 g).

IR (kalvo(NaCl): 1750, 1680, 1655, 1600⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1,21 (3H,t,J=7Hz), 1,26 (3H, t,J=7Hz), 2,59 (4H,
q,J=7Hz), 2,76 (2H,t,J=6Hz), 4,20 (2H,t,J=6Hz),
7,18 (1H;d,d;J=2, 8Hz), 7,53 (1H,d,J=8Hz), 7,66 (1H,
d, J=2 Hz)

(2) Seuraava yhdiste valmistettiin valmistusesimerkin 1 mukaisella tavalla.

3-Dimetyyliaminometyleeni-4-okso-1-propionyyli-6-propionyylioksi-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini (1,75 g).

IR (Kalvo(NaCl): 1750, 1660, 1620 (leveä) cm⁻¹

NMR (DMSO- d_6 , δ): 0,97 (6H,t,J=7Hz), 2,40 (4H, b.q.,J=7Hz), 3,15
(6H,s), 4,83 (2H,s), 6,84 (1H;d,d;J=2, 8Hz), 7,15
(1H,d,J=2Hz), 7,23 (1H,d,J=8Hz), 7,43 (1H,s)

Valmistusesimerkki 21

6-Hydroksi-4-okso-1-propionyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinin

(0,219 g), N,N-dimetyyliformamidi-dimetyyliasettaalin (0,476 g), trietyyliamiinin (0,202 g) liuosta bentseenissä (4 ml) refluksoitiin sekoittaen 2,5 tuntia ja sen jälkeen ilmakehän paineessa tislattiin hitaasti noin 3/4-osaa liuottimesta. Jäännökseen lisättiin pieni tilavuus bentseeniä ja liuotin tislattiin jälleen. Saatu kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin puhdistamatonta tuotetta.

Tämä puhdistamaton tuote kromatografoitiin silikageelillä (10 g) kloroformilla ja sen jälkeen pylväs eluoitiin kloroformin ja metanolin (30:1) seoseluentilla, jolloin saatiin kaksi jaetta. Ensimmäinen jae haihdutettiin tyhjiössä, jolloin saatiin 3-dimetyyliaminometyyleeni-6-metoksi-4-okso-1-propionyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini (0,09 g).

Yhdisteen fysikaaliset arvot olivat identtiset valmistusesimerkin 7 (2) kohdeyhdisteen arvojen kanssa.

Toinen jae haihdutettiin tyhjiössä, jolloin saatiin 3-dimetyyliaminometyyleeni-6-hydroksi-4-okso-1-propionyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini (0,19 g).

IR (Nujoli): 3100 (leveä), 1660, 1610, 1540 (leveä) cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 0,99 (3H,t,J=7Hz), 2,43 (2H,q,J=7Hz), 3,18 (6H,s), 4,85 (2H,s), 6,88 (1H,d,d; J=2, 8Hz), 7,20 (1H,d, J=2Hz), 7,28 (1H,d,J=8Hz), 7,48 (1H,s), 9,56 (1H,s)

Valmistusesimerkki 22

Seuraava yhdiste valmistettiin valmistusesimerkin 1-2 mukaisella tavalla.

6-Kloori-3-dimetyyliaminometyyleeni-1-metyyli-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini. Sp. 122-125°C (kiteytettiin uudelleen bentseenin ja n-hekseenin seoksesta).

IR (Nujoli): 1635 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2,80 (3H,s), 3,07 (6H,s), 4,30 (2H,s), 6,61 (1H,d, J=9Hz), 7,23 (1H, d,d,J=9Hz ja 2Hz), 7,38 (1H,s ja 7,57 (1H,d,J=2Hz)

Valmistusesimerkki 23

(1) Seuraava yhdiste valmistettiin valmistusesimerkin 4 (1) mukaisella tavalla.

6-Kloori-1-(3-metoksiopropionyli)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini. Sp. 91-93°C (kiteytetty uudelleen etyyliasetaatin ja n-heksaanin seoksesta).

IR (Nujoli): 1655 (br.) cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 2,76 (2H,t,J=6,5Hz), 2,79 (2H,t,J=6,5Hz), 3,32 (3H,s), 3,71 (2H,t,J=6,5Hz), 4,23 (2H,t,J=6,5Hz), 7,52 (1H,d,J=2Hz), 7,58 (1H,s) ja 7,95 (1H,d,J=2Hz)

(2) Seuraava yhdiste valmistettiin valmistusesimerkin 1-2 mukaisella tavalla.

6-Kloori-3-dimetyyliaminometyyleeni-1-(3-metoksiopropionyli)-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

IR (Nujoli): 1640 (olka), 1626, 1583, 1559, 1530 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 2,70 (2H,t,J=6Hz), 3,17 (6H,s), 3,25 (3H,s), 3,57 (2H,t,J=6Hz), 4,87 (2H,s), 7,48 (1H,s), 7,50 (1H,d,J=2Hz), 7,52 (1Hs) ja 7,68 (1H,d,J=2Hz)

Valmistusesimerkki 24

6-Kloori-4-okso-1-propionyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinin (200,5g) ja 1,5-diatsabisyklo /5,4,0/undekeeni-5:n (384,9 g) seosta etyyliformaattissa (400,9 g) kuumennettiin 55°C:ssa 7 tuntia ja sen jälkeen laimennettiin kylmällä vedellä (450 ml). Seos pestiin peräkkäin di-isopropyylieetterillä ja etyyliasetaatilla ja sen jälkeen vesikerros tehtiin happameksi suolahapolla jäissä jäähdyttäen. Saatu sakka otettiin talteen suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin 6-kloori-3-hydroksimetyyleeni-4-okso-1-propionyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini (168,29 g).

IR (Nujoli): 3350, 1680 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1,20 (3H,t,J=7Hz), 2,53 (2H,q,J=7Hz), 4,63 (2H,s), 7,20 - 8,30 (4H,m), 9,43 (1H, br s).

Suodos uutettiin etyyliasetaatilla ja uute pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin tyhjiössä. Jäännökseen lisättiin di-isopropyylieetteriä ja seosta sekoitettiin 10 minuuttia huoneenlämpötilassa. Saatu jauhe otettiin talteen suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin 6-kloori-1-formyyli-3-hydroksimetyleeni-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini (6 g).

IR(Nujoli): 1690, 1680, 1460, 1200, 830 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 4,70 (2H,s), 7,50-8,26(4H,m), 8,80 (1H,s).

Seuraavat esimerkit on annettu keksinnön havainnollistamiseksi.

Esimerkki 1

6-Kloori-3,4-dihydro-3-dimetyyliaminometyleeni-4-okso-2H-1-bentsopyraanin (1,188 g), hydratsiinihydraatin (0,325 g) ja etikkahapon (0,39 g) liuosta kloroformin (10 ml) ja metanolin (20 ml) seoksessa sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa ja sen jälkeen haihdutettiin tyhjiössä. Jäljelle jäänyt kiinteä aine pestiin vedellä, kuivattiin ja kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatista, jolloin saatiin 8-kloori-1,4-dihydro-/1/-bentsopyrano/4,3-c/-pyratsolia (0,95 g). Sp. 175-176°C (kiteytetty uudelleen etyyliasetaatista).

IR (Nujoli): 3100, 1590, 1460, 1385, 1380, 1360 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 5,32 (2H,s), 6,92 (1H,d,J=9Hz), 7,21 (1H,d,d;J=2,9 Hz), 7,59 (1H,d,J=2Hz), 7,62 (1H,s), 13,03 (1H,br s)

Esimerkki 2

6-Kloori-3,4-dihydro-3-dimetyyliaminometyleeni-4-okso-2H-1-bentsopyraanin (1,425 g), metyylihydratsiinin (0,359 g) ja etikkahapon (0,468 g) liuosta kloroformin (10 ml) ja metanolin (20 ml) sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa ja sen jälkeen haihdutettiin tyhjiössä. Jäännökseen lisättiin etyyliasetaatia, pestiin peräkkäin vesipitoisella natriumbikarbonaatilla, vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin tyhjiössä.

Jäljelle jäänyt kiinteä aine kiteytettiin uudelleen di-isopropyylieetteristä, jolloin saatiin 8-kloori-1-metyyli-1,4-dihydro-/1/-bentsopyrano/4,3-c/pyratsolia (0,92 g). Sp. 80,5-81°C (kiteytetty

uudelleen di-isopropyylieetteristä).

IR (Nujoli): 1525, 1460, 1420, 1380, 1370, 1330 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 4,13 (3H,s), 5,22 (2H,s), 6,90 (1H,d,J=8Hz), 7,15 (1H;d,d;J02, 8Hz), 7,26 (1H,z), 7,45 (1H,d,J=2Hz)

Esimerkki 3

6-Kloori-3-dimetyyliaminometyleeni-4-okso-1-propionylyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinin (19,0 g), metyylihydratsiinin (5,13 ml) ja etikkahapon (11,1 ml) liuosta metanoliin (700 ml) ja tetrahydrofuraanin (700 ml) seoksessa sekoitettiin 16 tuntia huoneenlämpötilassa. Reaktioliuokseen lisättiin etikkahappoa (5,0 ml) minkä jälkeen liuotin haihdutettiin tyhjiössä. Jäännökseen lisättiin natriumvetykarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta (200 ml) ja seos uutettiin etyyliasetaatilla (200 ml). Uute pestiin kaksi kertaa vedellä (100 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin tyhjiössä, jolloin saatiin keltaista jauhetta (17,8 g), joka kietytettiin uudelleen etyyliasetaatin ja n-heksaanin seoksesta. Näin saatiin 8-kloori-4,5-dihydro-1-metyyli-5-propionylyli-1H-pyratsolo[4,3-c]kinoliini (14,7 g) hieman kellertävinä prismoina. Sp. 129-130°C.

IR (Nujoli): 1665 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1,10 (3H,t,J=7Hz), 2,44 (2H,q,J=7Hz), 4,13 (3H,s), 4,78 (2H,s), 7,28 (1H,d,J=2Hz), 7,30 (1H,s), 7,33 (1H,s), 7,55 (1H,d,J=2Hz)

Esimerkki 4

Metyylihydratsiinin (0,331 g) liuos kloroformissa (30 ml) lisättiin 3-dimetyyliaminometyleeni-6-nitro-4-okso-1-propionylyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinin (1,818 g) ja etikkahapon (0,468 g) seokseen metanolissa (30 ml) ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa 24 tuntia. Seokseen lisättiin etikkahappoa (2 ml) ja haihdutettiin tyhjiössä. Jäljelle jäänyt kiinteä aine pestiin etyyliasetaatilla, jolloin saatiin kohdeyhdiste (1,06 g).

Pesuliuokset haihdutettiin tyhjiössä ja jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti silikageelillä (30 g) käyttämällä eluointi-

aineena kloroformia, jolloin saatiin kohdeyhdeyhdistettä sisältäviä jakeita.

Jakeet yhdistettiin ja väkevöitiin tyhjiössä, jolloin saatiin kiinteätä ainetta, joka kiteytettiin uudelleen kloroformin ja etyyliasetaatin seoksesta. Näin saatiin 4,5-dihydro-1-metyyli-8-nitro-5-propionyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini (1,395 g).

Sp. 180,5 - 182,5°C.

IR (Nujoli): 1665, 1510, 1340 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1,02 (3H,t,J=7Hz), 2,57 (2H,q,J=7Hz), 4,21 (3H,s), 4,86 (2H,s), 7,50 (1H,s), 7,86 (1H,d,J=8Hz), 8,23 (1H;d,d; J=2, 8Hz), 8,51 (1H,d,J=2Hz)

Esimerkki 5

Kloroformia (50 ml) lisättiin 3-dimetyyliaminometyyleeni-6-nitro-4-okso-1-propionyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinin (3,03 g), hydratsinhydraatin (0,6 g) ja etikkahapon (0,78 g) seokseen metanolissa (50 ml) ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa 8 tuntia. Jäännökseen lisättiin etikkahappoa (2 ml) ja haihdutettiin tyhjiössä.

Jäljelle jäänyt kiinteä aine pestiin vedellä, kuivattiin ja kiteytettiin uudelleen kloroformin ja metanolin seoksesta, jolloin saatiin 4,5-dihydro-8-nitro-5-propionyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini (2,53 g). Sp. 219 - 221°C.

IR (Nujoli): 3260, 1665, 1615, 1595, 1515, 1340 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1,03 (3H,t,J=7Hz), 2,58 (2H,q,J=7Hz), 4,91 (2H,s), 7,72 (1H,s), 7,80 (1H,d,J=8Hz), 8,14 (1H;d,;J=2, 8Hz), 8,47 (1H,d,J=2Hz), 13,14 (1H, br s)

Esimerkki 6

3-Dimetyyliaminometyyleeni-4-okso-1-propionyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinin (2,838 g), hydratsiinihydraatin (0,66 g) ja etikkahapon (0,792 g) seosta metanolissa (30 ml) sekoitettiin 3 tuntia huoneenlämpötilassa. Seokseen lisättiin etikkahappoa (1 ml) ja haihdutettiin tyhjiössä. Jäännös liuotettiin etyyliasetattiin, pestiin peräkkäin vesipitoisella natriumbikarbonaatilla, vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin tyh-

jiössä. Jäännös kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatista, jolloin saatiin 4,5-dihydro-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3/kinoliini (1,77 g). Sp. 129,5 - 131°C.

IR (Nujoli): 3160, 1615, 1600, 1580 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ): 0,97 (3H,t,J=7Hz), 2,45 (2H,q,J=7Hz), 4,83 (2H,s), 7,17-7,9 (5H,m), 12,95 (1H, br s)

Esimerkki 7

Seuraavat yhdisteet valmistettiin esimerkin 1-6 mukaisella tavalla.

(1) 8-Kloori-4,5-dihydro-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini. Sp. 201-203°C (kiteytetty uudelleen kloroformin, metanolin ja dietyylieetterin seoksesta).

IR (Nujoli): 3280, 1663 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ): 0,97 (3H,t,J=7,6Hz), 2,46 (2H,q,J=7,6Hz), 4,85 (2H,s), 7,30 (1H;d,d;J=1,8, 8,6Hz), 7,57 (1H,d, J=8,6Hz), 7,71 (1H,s), 7,74 (1H,d,J=1,8Hz), 13,05 (1H, br s)

(2) 8-Kloori-4,5-dihydro-1-metyyli-1H-pyratsolo-/4,3-c/kinoliini. Sp. 177-180°C (kiteytetty uudelleen etyyliasetaatin ja n-heksaanin seoksesta)

IR (Nujoli): 3284, 1619 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ): 4,07 (3H,s), 4,48 (2H,s), 6,20 (1H, br s), 6,73 (1H,d,J=9Hz), 7,11 (1H,d,d,J=2Hz ja 9 Hz), 7,55 (1H,d,J=2Hz), 7,48 (1H, s)

2 (3) 8-Kloori-4,5-dihydro-1-isopropyyli-5-propionyyli-1H-pyratsolo-/4,3-c/kinoliini. Sp. 106-107°C (kiteytetty uudelleen etyyliasetaatin ja n-heksaanin seoksesta).

IR (Nujoli): 1660, 1650 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1,13 (3H,t,J=7Hz), 1,63 (6H,d,J=7Hz), 2,51 (2H,q, J=7Hz), 4,85 (2H,s), 4,95 (1H,sept. J=7Hz), 7,40 (1H,d,J=2Hz), 7,43 (1H,s), 7,53 (1H,s), 7,62 (1H,d,J=2Hz)

2 (4) 8-Kloori-4,5-dihydro-1-(2-dimetyyliaminoetyyli)-5-propionyyli-

1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini.Sp. 99-101°C (kiteytetty uudelleen etyyliasetaatin ja n-heksaanin seoksesta)

IR (Nujoli): 1650 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1,13 (3H,t,J=7Hz), 2,35 (6Hz), 2,49 (2H,q,J=7Hz),
2,90 (2H,t,J=7Hz), 4,57 (2H,t,J=7Hz), 4,87 (2H,s),
7,42 (1H,d,J=2Hz), 7,43 (1H,s), 7,52 (1H,s),
7,87 (1H, d, J=2Hz)

(5) 8-Kloori-4,5-dihydro-5-(2,3-dimetyylipentanoyyli)-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini. Sp. 169 - 170,5°C (kiteytetty uudelleen etyyliasetaatin ja dietyylieetterin seoksesta).

IR (Nujoli): 3300, 1655(olka), 1645 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 0,63 (3H,t,J=6Hz), 0,68 (3H,d,J=6Hz), 1,00 (3H,d,
J=6Hz), n.0,9-1,8 (3H,m), n. 2,6-3,1 (1H,m), 4,41
(1H,d,J=14Hz), 5,35 (1H,d,J=14Hz), 7,40 (2H, br
s), 7,74 (2H, br s), 13,03 (1H, br s)

(6) 8-Kloori-4,5-dihydro-5-etaanisulfonyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini. Sp. 159 - 161°C (kiteytetty uudelleen dietyylieetteristä)

IR (Nujoli): 3340, 1600, 1350, 1330, 1150, 1145 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 0,92 (3H,t,J=8Hz), 2,80 (2H,q,J=8Hz), 4,82 (2H,s),
7,34 (1H,d,d,J=2, 9Hz), 7,58 (1H,d,J=9Hz), 7,77
(1H,d,J=2Hz), 13,13 (1H, br s)

(7) 8-Kloori-4,5-dihydro-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini.

IR (Nujoli): 3400, 3370, 3140, 1620 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 4,51 (2H,s), 6,02 (1H,br s), 6,58 (1H,d,J=8Hz), 6,94
(1H;d,d;J=2, 8Hz), 7,43 (2H,d,J=2Hz), n.12,8 (1H,br s)

(8) 8-Kloori-4,5-dihydro-5-myristoyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini.Sp. 93 - 94°C.

IR (Nujoli): 3200, 1630, 1600 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 0,86 (3H,t,J=6Hz), 0,95-1,64 (22H,m), n.2,3-2,6
(2H), 4,84 (2H,s), 7,32 (1H;d,d;J=2, 8Hz), 7,53
(1H,d,J=8Hz), 7,72 (2H,br s), 13,02 (1H, br s)

(9) 8-Kloori-4,5-dihydro-5-metaanisulfonyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini. Sp. 171,5 - 172,5°C.

IR (Nujoli): 3350, 3150, 1605 cm⁻¹

NMR(DMSO- d_6 , δ): 2,61(3H,s), 4,90(2H,s), 7,45(1H;d,d;J=2, 9Hz),
7,64 (1H,d,J=9Hz), 7,80 (1H,s), 7,88(1H, d,
J=2Hz), n. 13,0 (1H, br s)

(10) 8-Kloori-4,5-dihydro-5-etyylikarbamoyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/
kinoliini. Sp. 214-215°C (kiteytetty uudelleen etanolin ja etyyli-
asetaatin seoksesta).

IR (Nujoli): 3150(leveä), 1625 (leveä), 1580, 1540 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1,03(3H,t,J=7Hz), 2,86-n. 3,3(2H,m), 4,69(2H,s),
6,74(1H; b,t,;J=5Hz), 7,23(1H;d,d;J=2, 8Hz),
7,43 (1H,d,J=8Hz), 7,66 (2H,d,J=2Hz), 13,0(1H,
br s)

(11) 8-Kloori-4,5-dihydro-5-etoksikarbonyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/
kinoliini. Sp. 232-233°C (haj.) (kiteytetty uudelleen etanolin ja
etyyliasetaatin seoksesta)

IR (Nujoli): 3300, 1695, 1605 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1,21 (3H,t,J=7Hz), 4,16 (2H,q,J=7Hz), 4,81(2H,
s), 7,30(1H;d,d;J=2, 8Hz), 7,61 (1H,d,J=8Hz),
7,71 (2H,br s), 13,0 (1H,br s)

(12) 6-Kloori-5-syklopropyyli-karbonyyli-4,5-dihydro-1H-pyratso-
lo/4,3-c/kinoliini. Sp. 191-193°C (kiteytetty uudelleen etyyli-
asetaatista)

IR (Nujoli): 3300, 1640, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 0,66-1,13 (4H,m), 1,63-2,1(1H,m), 4,87(2H,s),
7,35(1H;d,d;J=2, 8Hz), 7,58 (1H,d,J=8Hz), 7,74
(2H,d,J=2Hz), 12,96 (1H, br s)

(13) 4,5-Dihydro-8-hydroksi-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/ki-
noliini. Sp. 245,5-247°C (kiteytetty uudelleen metanolin ja klo-
roformin seoksesta)

IR (Nujoli): 3200(leveä), 1635(leveä) cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 0,93 (3H,t,J=7Hz), 2,37 (2H,q,J=7Hz), 4,77(2H,s)
6,68(1H;d,d;J=2, 8Hz), 7,15 (1H,d,J=2Hz), 7,28
(1H,d,J=8Hz), 7,63(1H,br s), 9,56(1H,br s),
12,83 (1H, br s)

(14) 4,5-Dihydro-8-(N-metyyli-N-mesyylimino)-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini. Sp. 216-218°C (kiteytetty uudelleen kloroformin ja etanolin seoksesta)

IR (Nujoli): 3240, 1625 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1,01 (3H, t, J=7Hz), 2,49 (2H, q, J=7Hz), 3,0 (3H, s), 3,28 (3H, s), 4,83 (2H, s), 7,29 (1H; d, d; J=2, 8Hz), 7,54 (1H, d, J=8Hz), 7,66 (1H, s), 7,74 (1H, d, J=2Hz), 13,0 (1H, br s)

(15) 4,5-Dihydro-8-metoksi-5-propionyyli-1H-pyratsolo(4,3-c/kinoliini. Sp. 132,5-134°C.

IR (Nujoli): 3200, 1625, 1495 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 0,97 (3H, t, J=7Hz), 2,39 (2H, q, J=7Hz), 3,85 (3H, s), 4,83 (2H, s), 6,88 (1H; d, d; J=2, 8Hz), 7,32 (1H, d, J=2Hz), 7,42 (1H, d, J=8Hz), 7,67 (1H, br s), 12,92 (1H, br s)

(16) 8-Asetamido-4,5-dihydro-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini. Sp. 235-237,5°C (hajotaa).

IR (Nujoli): 3200 (leveä), 1670, 1640, 1610, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 0,97 (3H, t, J=7Hz), 2,09 (3H, s), 2,42 (2H, q, J=7Hz), 4,79 (2H, s), 7,39 (2H, s), 7,59 (1H, s), 8,02 (1H, d, J=2Hz), 9,93 (1H, s), 12,93 (1H, br s)

(17) 8,9-Dikloori-4,5-dihydro-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini. Sp. 179-180°C (kiteytetty uudelleen etyyliasetatin ja n-heksaanin seoksesta)

IR (Nujoli): 3210, 1660 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 0,97 (3H, t, J=7Hz), 2,43 (2H, q, J=7Hz), 4,80 (2H, s), 7,53 (2H, s), 7,75 (1H, s), 13,20 (1H, br s)

(18) 6,8-Dikloori-4,5-dihydro-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini. Sp. 221-222°C (kiteytetty uudelleen etanolin ja n-heksaanin seoksesta)

IR (Nujoli): 3250, 1650 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 0,96 (3H, t, J=7Hz), 2,40 (2H, br s), 4,04 (1H, br s), 5,60 (1H, br s), 7,59 (1H, d, J=2Hz), 7,76 (2H, s), 13,15 (1H, s)

(19) 7,8-Dikloori-4,5-dihydro-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini. Sp. 245-246°C (kiteytetty uudelleen tetrahydrofuräänistä)

IR(Nujoli): 3250, 1655 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 1,02(3H,t,J=7Hz), 2,54(2H,q,J=7Hz), 4,87(2H,s), 7,73(1H,s), 7,90(2H,s), 13,11(1H,s)

(20) 9-Kloori-4,5-dihydro-8-metoksikarbonyylimetoksi-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini

IR (Nujoli): 3250, 1765, 1650 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 0,92(3H,t,J=7Hz), 2,37(2H,q,J=7Hz), 3,73(3H,s), 4,76(2H,s), 4,97(2H,s), 7,03(1H,d,J=9Hz), 7,46(1H,d,J=9Hz), 7,70(1H,s), 13,1(1H, br s)

(21) 4,5-Dihydro-8-metoksikarbonyylimetoksi-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini

IR (Nujoli): 3325, 1740, 1640, 1620 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 0,97(3H,t,J=7Hz), 2,42(2H,q,J=7Hz), 3,76(3H,s), 4,83(2H,s), 4,90(2H,s), 6,92(1H; d,d;J=2, 9Hz), 7,30(1H,d,J=2Hz), 7,49(1H,d,J=9Hz), 7,68(1H,s), n. 13,0(1H, br s)

(22) 4,5-Dihydro-8-metyyli-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini. Sp. 164,5-166°C (kiteytetty uudelleen etyyliasetaatista)

IR (Nujoli): 3230, 1655(olka), 1645, 1490 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 0,97(3H,t,J=7Hz), 2,37(3H,s), n. 2,2-2,6(2H,m), 4,84(2H,s), 7,12(1H;d,d;J=2, 8Hz), 7,38(1H,d,J=8Hz), 7,60(2H,br s), 12,90(1H, br s)

(23) 8-(4-Kloorifenoksi)-4,5-dihydro-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini. Sp. 161-162°C (kiteytetty uudelleen etyyliasetaatin ja n-heksaanin seoksesta)

IR (Nujoli): 3280, 1625 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1,11(3H,t,J=7,5Hz), 2,46(2H,q,J=7,5Hz), 4,94(2H,s), 6,87-7,48(8H,m), 12,00(1H,br s)

2 (24) 8-Kloori-4,5-dihydro-1-etyyli-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini. Sp. 112-113°C (kiteytetty uudelleen etyyliasetaatin ja

n-heksaanin seoksesta)

IR (Nujoli): 1650 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1,10 (3H,t,J=7,5Hz), 1,55 (3H,t,J=6Hz), 2,44 (2H,q,J=7,5Hz), 4,42 (2H,q,J=6Hz), 4,77 (2H,s), 7,30 (1H,d,J=2Hz), 7,32 (1H,s), 7,37 (1H,s), 7,50 (1H,d,J=2Hz)

(25) 8-Kloori-4,5-dihydro-1-(2-hydroksietyyli)-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini. Sp. $145 - 147^\circ\text{C}$.

IR (Nujoli): $3325, 1660\text{ cm}^{-1}$

NMR (CDCl_3 , δ): 1,10 (3H,t,J=7Hz), 2,48 (2H,q, J=7Hz), 3,63 (1H,br s), 4,08-4,33 (2H,m), 4,53 (2H,t,J=5Hz), 4,80 (2H,s), 7,30 (1H,d, J=1,5Hz), 7,32 (1H,s), 7,42 (1H,s), 7,72 (1H, d, J=1,5Hz)

Esimerkki 8

(1) 6-Kloori-3-dimetyyliaminometyleeni-4-okso-1-propionyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinin (2,00 g), 1-tert-butoksikarbonyyli-1-metyylihydratsiinin (1,50 g) ja etikkahapon (1,20 ml) liuosta metanolissa (100 ml) ja tetrahydrofuraanissa (100 ml) refluksoitiin 9 tuntia sekoittaen. Seokseen lisättiin 1-tert-butoksikarbonyyli-1-metyylihydratsiiniä (1,50 g) ja sekoittamista jatkettiin 8 tuntia refluksointiolosuhteissa. Liuotin haihdutettiin tyhjiössä, minkä jälkeen seokseen lisättiin natriumvetykarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta (15 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (30 ml). Uute pestiin vedellä, kuivatettiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin tyhjiössä. Jäännös (3,90 g) kromatografoitiin silikageelillä eluimalla kloroformilla, jolloin saatiin keltaisena amorfisena aineena 3-(2-tert-butoksikarbonyyli-2-metyylihydratsino)metyleeni-6-kloori-4-okso-1-propionyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini (2,10 g).

IR (Nujoli): $1720, 1670\text{ cm}^{-1}$

NMR (CDCl_3 , δ): 1,13 (3H,t,J=7,5Hz), 1,50 (9H,s), 2,48 (2H,q,J=7,5Hz), 3,23 (3H,s), 4,58 (2H,s), 7,05-7,15 (1H,m), 7,28 (1H,s), 7,32 (1H,d,J=2Hz) ja 7,87 (1H,d,J=2Hz)

(2) 36,7 % etanolipitoista kloorivetyä (0,10 ml) lisättiin -4°C :ssa 3-(2-tert-butoksikarbonyyli-2-metyylihydratsino)metyleeni-6-

kloori-4-okso-1-propionyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinin (150 mg) liuokseen etanolissa (3,0 ml) ja sekoitettiin 1 tunti samassa lämpötilassa. Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 4 tuntia, minkä jälkeen lisättiin seokseen 36,7 % etanolipitoista kloorivetyä (0,50 ml) ja sekoittamista jatkettiin 1,5 tuntia. Liuotin haihdutettiin tyhjiössä ja jäännökseen lisättiin kyllästettyä vesipitoista natriumvetykarbonaattia. Seos uutettiin etyyliasetaatilla, pestiin vedellä ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Liuotin haihdutettiin tyhjiössä, jolloin saatiin vaaleanruskeaa jauhetta (110mg), joka kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatin ja n-heksaanin seoksesta, jolloin saatiin puhdasta 8-kloori-4,5-dihydro-1-metyyli-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliinia. Sp. 127-128°C.

IR (Nujoli): 1665 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1,10 (3H,t,J=7Hz), 2,44 (2H,q,J=7Hz), 4,13 (3H,s), 4,78 (2H,s), 7,28 (1H,d,J=2Hz), 7,30 (1H,s), 7,33 (1H,s), 7,55 (1H,d,J=2Hz)

Esimerkki 9

Metyylijodidia (1,12 ml) lisättiin 8-kloori-4,5-dihydro-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliinin (4,00 g) ja kaliumkarbonaatin (2,24 g) suspensioon N,N-dimetyyliformamidissa (55 ml). Sekoitettiin 12 tuntia huoneenlämpötilassa, minkä jälkeen seoksen annettiin lämmetä 70°C:een ja sen jälkeen sekoitettiin vielä 1 tunti.

Liuotin haihdutettiin tyhjiössä, minkä jälkeen jäännökseen lisättiin vettä (100 ml) ja saatu seos uutettiin etyyliasetaatilla (40 ml). Uute pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin tyhjiössä vaalean keltaiseksi jauheeksi. Tämä kiteytettiin 2 kertaa uudelleen etyyliasetaatin ja n-heksaanin seoksesta, jolloin saatiin 8-kloori-4,5-dihydro-2-metyyli-5-propionyyli-2H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini (1,70 g) vaalean keltaisina prismoina. Sp. 137 - 138°C.

IR (Nujoli): 1635 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1,08 (3H,t,J=7Hz), 2,43 (2H,q,J=7Hz), 3,93 (3H,s), 4,87 (2H,s), 7,23 (3H,s)

Esimerkki 10

Reagant

Seuraavat yhdisteet valmistettiin esimerkin 9 mukaisella tavalla.

(1) 8-Kloori-4,5-dihydro-2-etyyli-5-propionyyli-2H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini. Sp. 115-116°C (kiteytetty uudelleen etyyliasetaanin ja n-heksaanin seoksesta)

IR (Nujoli): 1650 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1,08 (3H,t,J=7Hz), 1,50 (3H,t,J=7Hz), 2,42 (2H,q,J=7Hz), 4,18 (2H,q,J=7Hz), 4,88 (2H,s), 7,18 (1H,d,J=1,5Hz), 7,20 (1H,z), 7,25 (1H,z), 7,85 (1H, d, J=1,5 Hz)

(2) 8-Kloori-4,5-dihydro-2-isopropyyli-5-propionyyli-2H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini. Sp. 113-114°C (kiteytetty uudelleen etyyliasetaanin ja n-heksaanin seoksesta)

IR (Nujoli): 1650 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1,17 (3H,t,J=7,5Hz), 1,55 (6H,d,J=6Hz), 2,45 (2H,q,J=7,5Hz), 4,58 (1H,,quint, J=6Hz), 4,93 (2H,s), 7,25 (1H,d, J=1,5Hz), 7,27 (1H,s), 7,33 (1H,s), 7,93 (1H, d,J=1,5Hz)

(3) 8-Kloori-4,5-dihydro-2-allyyli-5-propionyyli-2H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini. Sp. 107-108°C (kiteytetty uudelleen etyyliasetaanin ja n-heksaanin seoksesta)

IR (Nujoli): 1635 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1,08 (3H,t,J=7Hz), 2,48 (2H,q,J=7Hz), 4,75-5,42 (4H,m), 4,92 (2H,s), 5,82-6,45 (1H,m), 7,25 (1H,d,J=1,5Hz), 7,27 (1H,s), 7,32 (1H,s), 7,92 (1H,d, J=1,5Hz)

(4) 8-Kloori-4,5-dihydro-2-propargyyli-5-propionyyli-2H-pyratsolo/4,3c/kinoliini. Sp. 111 - 112°C (kiteytetty uudelleen etyyliasetaanin ja n-heksaanin seoksesta)

IR (Nujoli): 3225, 2125, 1631 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1,08 (3H,t,J=7,5Hz), 2,37 (2H,q,J=7,5Hz), 2,53 (1H,d,J=3Hz), 4,90 (2H,s), 4,97 (1H,d,J=3Hz), 7,25 (1H,d,J=1,5Hz), 7,27 (1H,s), 7,48 (1H,s), 7,83 (1H,d, J=1,5Hz)

(5) 8-Kloori-4,5-dihydro-5-propionyyli-2-(2-metoksietyyli)-2H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini. Sp. 88 - 89°C (kiteytetty uudelleen etyyliasetaatin ja n-heksaanin seoksesta)

IR (Nujoli): 1645 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1,10 (3H,t,J=8Hz), 2,40 (2H,q,J=8Hz), 3,34 (3H,s), 3,78 (2H,t,J=5Hz), 4,32 (2H,t,J=5Hz), 4,90 (2H), 7,26 (1H,d,J=1,5 Hz), 7,27 (1H,s), 7,38 (1H,s), 7,89 (1H, d, J=1,5Hz)

(6) 8-Kloori-4,5-dihydro-5-propionyyli-2-(2-oksopropyyli)-2H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini. Sp. 131-132°C (kiteytetty uudelleen etyyliasetaatin ja n-heksaanin seoksesta)

IR (Nujoli): 1725, 1645 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1,05 (3H,t,J=7Hz), 2,13 (3H,s), 2,41 (2H,q,J=7Hz), 4,88 (4H,s), 7,20 (1H,d,J=1,5Hz), 7,22 (1H,s), 7,25 (1H,s), 7,78 (1H,d,J=1,5Hz)

(7) 8-Kloori-4,5-dihydro-2-etoksikarbonyylimetyyli-5-propionyyli-2H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini. Sp. 106-107°C (kiteytetty uudelleen etyyliasetaatin ja n-heksaanin seoksesta)

IR (Nujoli): 1750, 1635 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1,10 (3H,t,J=7Hz), 1,28 (3H,t,J=7Hz), 2,44 (2H,q,J=7Hz), 4,20 (2H,q,J=7Hz), 4,92 (4H,s), 7,22 (1H,d,J=1,5Hz), 7,23 (1H,s), 7,35 (1H,s), 7,85 (1H,d,J=1,5Hz)

(8) 8-Kloori-4,5-dihydro-2-/2-(N,N-dimetyyliamino)-etyyli/-5-propionyyli-2H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini. Sp. 80-82°C (kiteytetty uudelleen etyyliasetaatin ja n-heksaanin seoksesta)

IR (Nujoli): 1655 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1,10 (3H,t,J=7,5Hz), 2,32 (6H,s), 2,43 (2H,q,J=7,5Hz), 2,78 (2H,t,J=7Hz), 4,23 (2H,t,J=7Hz), 4,89 (2H,s), 7,21 (1H,d,J=1,5Hz), 7,23 (1H,s), 7,35 (1H,s), 7,85 (1H,d,J=1,5Hz)

(9) 8-Kloori-4,5-dihydro-5-propionyyli-2-n-tetradekyyli-2H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini. Sp. 65-66°C (kiteytetty uudelleen di-isopropyylietteristä)

IR (Nujoli): 1650 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 0,74-2,06 (24H,m), 1,10 (3H,t,J=8Hz), 2,39 (2H,q,J=8Hz), 4,15 (2H,t,J=7Hz), 4,92 (2H,s), 7,26 (1H,d,J=1,5Hz), 7,27 (2H,s), 7,91 (1H,d,J=1,5Hz)

(10) 2-Bentsyyli-8-kloori-4,5-dihydro-5-propionyyli-2H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini. Sp. 115-117°C (kiteytetty uudelleen etyyliasetaatin ja n-heksaanin seoksesta)

IR (Nujoli): 1650 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1,10 (3H,t,J=7,5Hz), 2,44 (2H,q,J=7,5Hz), 4,88 (2H,z), 5,33 (2H,s), 7,25 (1H,d,J=1,5Hz), 7,27 (2H,s), 7,35 (7H,z), 7,93 (1H,d,J=1,5Hz)

(11) 8-Kloori-4,5-dihydro-1-allyyli-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini.

NMR (CDCl_3 , δ): 1,10 (3H,t,J=7Hz), 2,45 (2H,q,J=7Hz), 4,68-5,38 (4H,m), 4,82 (2H,s), 5,77-6,40 (1H,m), 7,32 (1H,d,J=1,5Hz), 7,33 (1H,s), 7,43 (1H,s), 7,53 (1H,d,J=1,5Hz)

(12) 8-Kloori-4,5-dihydro-1-etoksikarboonyylimetyyli-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini.

NMR (CDCl_3 , δ): 1,13 (3H,t,J=7Hz), 1,28 (3H,t,J=7Hz), 2,44 (2H,q,J=7Hz), 4,33 (2H,q,J=7Hz), 4,87 (2H,s), 5,18 (2H,s), 7,35 (3H,s), 7,47 (1H,s)

(13) 8-Kloori-4,5-dihydro-5-propionyyli-1-(2-oksopropyyli)-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini.

NMR (CDCl_3 , δ): 1,12 (3H,t,J=7Hz), 2,46 (2H,q,J=7Hz), 3,35 (3H,s), 3,92 (2H,t,J=5Hz), 4,55 (2H,t,J=5Hz), 4,80 (2H,s), 7,30 (1H,d,J=2Hz), 7,32 (1H,z), 7,43 (1H,z), 7,93 (1H,d,J=2Hz)

(14) 8-Kloori-4,5-dihydro-5-propionyyli-1-n-tetradekyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini.

NMR (CDCl_3 , δ): 0,73-2,10 (24H,m), 1,13 (3H,t,J=8Hz), 2,42 (2H,q,J=8Hz), 4,40 (2H,t,J=7Hz), 4,82 (2H,s), 7,32 (1H,d), 7,37 (1H,s), 7,40 (1H,s), 7,55 (1H,d)

(15) 8-Kloori-4,5-dihydro-1-metyyli-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini.

NMR (CDCl₃, δ): 1,10 (3H,t,J=7Hz), 2,44 (2H,q,J=7Hz), 4,13 (3H,s), 4,78 (2H,s), 7,28 (1H,d,J=2Hz), 7,30 (1H,s), 7,33 (1H,s), 7,55 (1H,d,J=2Hz)

(16) 8-Kloori-4,5-dihydro-1-etyyli-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3-x/kinoliini.

NMR (CDCl₃, δ): 1,10 (3H,t,J=7Hz), 1,55 (3H,t,J=6Hz), 2,44 (2H,q,J=7,5Hz), 4,42 (2H,q,J=6Hz), 4,77 (2H,s), 7,30 (1H,d,J=2Hz), 7,32 (1H,s), 7,37 (1H,s), 7,50 (1H,d,J=2Hz)

(17) 8-Kloori-4,5-dihydro-1-isopropyyli-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/-kinoliini.

NMR (CDCl₃, δ): 1,13 (3H,t,J=7Hz), 1,63 (6H,d,J=7Hz), 2,51 (2H,q,J=7Hz), 4,85 (2H,s), 4,95 (1H,sept,J=7Hz), 7,40 (1H,d,J=2Hz), 7,43 (1H,s), 7,53 (1H,s), 7,62 (1H,d,J=2Hz)

(18) 8-Kloori-4,5-dihydro-1-/2-(N,N-dimetyyliamino)-etyyli/-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini.

NMR (CDCl₃, δ): 1,13 (3H,t,J=7Hz), 2,35 (6H,z), 2,49 (2H,q,J=7Hz), 2,90 (2H,t,J=7Hz), 4,57 (2H,t,J=7Hz), 4,87 (2H,s), 7,42 (1H,d,J=2Hz), 7,43 (1H,s), 7,52 (1H,s), 7,87 (1H,d,J=2Hz).

Esimerkki 11

4,5-Dihydro-8-nitro-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliinin (1,36 g) liuos metanolissa (250 ml) hydrattiin 5 % palladium/hiilikatalyytillä (0,4 g) ilmakehän paineessa ympäristön lämpötilassa. Kun vetykaasua oli absorboitunut teoreettinen määrä, katalyytti erotettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin tyhjiössä. Jäljelle jäänyt kiinteä aine kiteytettiin uudelleen metanolin ja kloroformin seoksesta, jolloin saatiin 8-amino-4,5-dihydro-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini (0,981 g). Sulamispiste: 218-220°C; (kiteytetty uudelleen kloroformin ja metanolin seoksesta).

IR (Nujoli): 3310, 3170 (leveä), 1625 (leveä) cm^{-1}
 NMR (DMSO-d_6 , δ): 0,90 (3H,t,J=7Hz), 2,34 (2H,q,J=7Hz), 4,73 (2H,s),
 5,17 (2H,s), 6,49 (1H;d,d;J=2, 8Hz), 6,97 (1H,d,
 J=2Hz), 7,1 (1H,d,J=8Hz), 7,56 (1H,s), 12,76 (1H,br s)

Esimerkki 12

Seuraava yhdiste valmistettiin esimerkin 11 mukaisella tavalla.

8-Amino-4,5-dihydro-1-metyyli-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/
 kinoliini. Sp. 178,5 - 179,5°C.

IR (Nujoli): 3380, 3340, 3220, 1650 (olka), 1640, 1615 cm^{-1}
 NMR (DMSO-d_6 , δ): 0,91 (3H,t,J=7Hz), 2,35 (2H,q,J=7Hz), 4,07 (3H,s),
 4,67 (2H,s), 5,28 (2H,s), 6,58 (1H;d,d;J=2, 8Hz),
 7,05 (1H,d,J=2Hz), 7,20 (1H,d,J=8Hz), 7,36 (1H,s)

Esimerkki 13

Natriumhydroksidin (0,32 g) liuos vedessä (4 ml) lisättiin 4,5-dihydro-8-metoksikarbonyylimetoksi-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliinin (1,26 g) seokseen metanolissa (20 ml). Sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1,5 tuntia, minkä jälkeen liuos haihdutettiin tyhjiössä ja jäännös liuotettiin natriumbikarbonaatin vesiliuokseen. Liuos pestiin etyyliasetaatilla ja tehtiin happameksi 10 % suolahapolla samalla jäähdyttäen jäissä ja sekoittaen. Saatu sakka otettiin talteen suodattamalla, pestiin vedellä ja kiteytettiin uudelleen metanolista, jolloin saatiin 8-karboksimetoksi-4,5-dihydro-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini (1,05 g). Sp. 207-208,5°C (hajoaa).

IR (Nujoli): 3200, 1730, 1660, 1620 cm^{-1}
 NMR (DMSO-d_6 , δ): 0,96 (3H,t,J=7Hz), 2,42 (2H,q,J=7Hz), 4,76 (2H,s),
 4,81 (2H,s), 6,87 (1H;d,d;J=3, (Hz), 7,26 (1H,d,
 J=3Hz), 7,45 (1H,d,J=8Hz), 7,63 (1H,s)

Esimerkki 14

1N-natriumhydroksidia (5,00 ml) lisättiin 8-kloori-4,5-dihydro-2-etoksikarbonyylimetyyli-5-propionyyli-2H-pyratsolo/4,3-c/kinoliinin

(1,70 g) liuokseen metanolissa (50,0 ml) ja seosta sekoitettiin 2 tuntia huoneenlämpötilassa. Liuotin haihdutettiin tyhjiössä, minkä jälkeen jäännökseen lisättiin 1N-suolahappoa (15,0 ml) ja etyyliasettaattia (5,00 ml). Saatu sakka otettiin talteen suodattamalla ja pestiin vedellä, jolloin saatiin valkoista jauhetta (1,55 g). Tämä kiteytettiin uudelleen etanolin ja n-heksaanin seoksesta, jolloin saatiin 8-kloori-4,5-dihydro-2-karboksimetyyli-5-propionyyli-2H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini (1,40 g) värittöminä prismoina. Sulamispiste $>125^{\circ}\text{C}$.

IR (Nujoli): 3360, 1720, 1630 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 0,98 (3H,t,J=8Hz), 2,47 (2H,q,J=8Hz), 4,86 (2H,s), 5,03 (2H,s), 7,36 (1H,dd,J=3Hz), 9Hz), 7,59 (1H,d,J=9Hz), 7,69 (1H,d,J=3Hz), 7,74 (1H,s), 11,33 (1H,br s)

Esimerkki 15

Seuraavat yhdisteet valmistettiin esimerkkien 1-6 mukaisella tavalla. 2

(1) 8-Kloori-4,5-dihydro-5-metyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini. Sp. $148-149^{\circ}\text{C}$ (kiteytetty uudelleen etyyliasettaatin ja n-heksaanin seoksesta).

IR (Nujoli): 3145 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 2,78 (3H,s), 4,35 (2H,s), 6,54 (1H,d,J=9Hz), 7,02 (1H, d,d,J=J=9Hz ja 2Hz), 7,42 (1H,s) ja 7,43 (1H,d,J=2Hz)

(2) 8-Kloori-4,5-dihydro-5-(3-metoksiopropionyyli)-1-metyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini. Sp. $144-146^{\circ}\text{C}$ (kiteytetty uudelleen etyyliasettaatin ja n-heksaanin seoksesta).

IR (Nujoli): 1647 (olka), 1522 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 2,63 (2H,t,J=6Hz), 3,27 (3H,z), 3,50 (2H,t,J=6Hz), 4,13 (3H,s), 4,80 (2H,s), 7,27 (1H,d,J=2Hz), 7,28 (1H,s), 7,37 (1H,s) ja 7,50 (1H,d,J=2Hz)

2 (3) 8-Kloori-4,5-dihydro-1-propargyyli-5-propionyyli-1H-pyratsolo /4,3-c/kinoliini

NMR (CDCl_3 , δ): 1,14 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2,46 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 2,59 (1H, d, $J=3\text{Hz}$), 4,86 (2H, s), 5,18 (2H, d, $J=3\text{Hz}$), 7,39 (1H, d, $J=1,5\text{Hz}$), 7,40 (1H, s), 7,47 (1H, s) ja (1H, d, $J=1,5\text{Hz}$)

(4) 8-Kloori-5-syklopropyylikarbonyyli-4,5-dihydro-1-metyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini

NMR (CDCl_3 , δ): 0,62-1,13 (2H, m), 1,13-1,48 (2H, m), 1,45-2,07 (1H, m), 4,13 (3H, s), 4,82 (2H, s), 7,28 (1H, d, d, $J=2,8\text{Hz}$), 7,37 (1H, s), 7,43 (1H, d, $J=8\text{Hz}$) ja 7,57 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)

(5) 8-Kloori-4,5-dihydro-5-metyyli-1-metyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini

NMR (CDCl_3 , δ): 2,42 (2H, s), 4,18 (3H, s), 4,85 (2H, s), 7,48 (2H, s) ja 7,73 (2H, br s)

(6) 8-Kloori-4,5-dihydro-5-etoksikarbonyyli-1-metyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini

NMR (CDCl_3 , δ): 1,32 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 4,17 (3H, z), 4,35 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4,87 (2H, s), 7,35 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7,37 (1H, s), 7,55 (1H, d, $J=2\text{Hz}$) ja 7,57 (1H, s)

(7) 8-Kloori-4,5-dihydro-5-etyylikarbamoyyli-1-metyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini

NMR (CDCl_3 , δ): 1,02 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2,80-3,27 (2H, m), 4,08 (3H, s), 4,58 (2H, s), 6,73 (1H, brt, $J=5\text{Hz}$), 7,33 (1H, s), 7,35 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7,37 (1H, s) ja 7,68 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)

Esimerkki 16

Seuraavat yhdisteet valmistettiin esimerkin 9 mukaisella tavalla.

(1) 8-Kloori-4,5-dihydro-1-propargyyli-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini. Sulamispiste: $148-149^\circ\text{C}$ (kiteytetty uudelleen etyyliasetaatin ja n-heksaanin seoksesta).

IR (Nujoli): 3245, 2116, 1649 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1,14 (3H,t,J=7Hz), 2,46 (2H,q,J=7Hz), 2,59 (1H,d,J=3Hz), 4,86 (2H,s), 5,18 (2H,d,J=3Hz), 7,39 (1H,d,J=1,5Hz), 7,40 (1H,s), 7,47 (1H,s) ja 7,87 (1H,d,J=1,5Hz)

(2) 2-(2-Butynylyli)-8-kloori-4,5-dihydro-5-propionylyli-2H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini. Sulamispiste: 127-129 $^{\circ}\text{C}$ (kiteytetty uudelleen etyyliasetaatin ja n-heksaanin seoksesta).

IR (Nujoli): 2226, 1641 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1,10 (3H,t,J=7Hz), 1,90 (3H,d,J=2H), 2,44 (2H,q,J=7Hz), 4,90 (2H,s), 4,92 (2H,q,J=2Hz), 7,18 (1H,s), 7,20 (1H,d,J=2Hz), 7,45 (1H,s) ja 7,83 (1H,d,J=2Hz)

(3) 8-Kloori-4,5-dihydro-5-(3-metoksipropionylyli)-1-metyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini

NMR (CDCl_3 , δ): 2,63 (2H,t,J=6Hz), 3,27 (s), 3,50 (2H,t,J=6Hz), 4,13 (3Hs), 4,80 (2H,s), 7,27 (1H,d,J=2Hz), 7,28 (1H,s), 7,37 (1H,s) ja 7,50 (1H,d,J=2Hz)

(4) 8-Kloori-5-syklopropyylikarbonyyli-4,5-dihydro-1-metyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini

NMR (CDCl_3 , δ): 0,62-1,13 (2H,m), 1,13-1,48 (2H,m), 1,45-2,07 (1H,m), 4,13 (3H,s), 4,82 (2H,s), 7,28 (1H,d,d,J=2,8Hz), 7,37 (1H,s), 7,43 (1H,d,J=8Hz) ja 7,57 (1H,d,J=2Hz)

(5) 8-Kloori-4,5-dihydro-5-metyyli-1-metyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini

NMR (CDCl_3 , δ): 2,42 (3H,s), 4,18 (3H,s), 4,85 (2H,s), 7,48 (2H,s) ja 7,73 (2H, brs)

(6) 8-Kloori-4,5-dihydro-5-etoksikarbonyyli-1-metyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini

NMR (CDCl_3 , δ): 1,32 (3H,t,J=7Hz), 4,17 (3H,s), 4,35 (2H,t,J=7Hz), 4,87 (2H,s), 7,35 (1H,d,J=2Hz), 7,37 (1H,s), 7,55 (1H,d,J=2Hz) ja 7,57 (1H,s)

(7) 8-Kloori-4,5-dihydro-5-etyylikarbamoyyli-1-metyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini

Esimerkki 17

Syklopropanikarbonyylikloridia (1,5 ml) lisättiin 0°C:ssa tipot-
 tain N,N-dimetyylianiiliinin (2,4 ml), 4-dimetyyliaminopyridiinin
 (5,0 mg) ja 8-kloori-4,5-dihydro-1-metyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/ki-
 noliinin (2,0 g) seokseen kloroformissa (20 ml) ja seoksen annet-
 tiin sekoittua tässä lämpötilassa 2 tuntia. Liuotin haihdutettiin
 tyhjiössä, minkä jälkeen jäännös sekoitettiin 5 % suolahapon kans-
 sa ja uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin 5 % suolahapolla,
 kyllästetyllä vesipitoisella natriumvetykarbonaatilla ja vedellä
 ja sen jälkeen kuivatettiin magnesiumsulfaatilla. Liuotin haihdutet-
 tiin tyhjiössä. Saatu vaaleanruskea jauhe (2,0 g) kiteytettiin uu-
 delleen n-heksaanin ja etyyliasetaatin seoksesta, jolloin saatiin
 8-kloori-5-syklopropyylikarbonyyli-4,5-dihydro-1-metyyli-1H-pyrat-
 solo/4,3-c/kinoliinia värittöminä prismoina. Sp. 146-150°C.

IR (Nujoli): 1647 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 0,62-1,13 (2H,m), 1,13-1,48 (2H,m), 1,45-2,07
 (1H,m), 4,13 (3H,s), 4,82 (2H,s), 7,28 (1H,dd,J=
 2,8Hz), 7,37 (1H,s), 7,43 (1H,d,J=8Hz) ja 7,57
 (1H, d, J=2Hs)

Esimerkki 18

Seuraavat yhdisteet valmistettiin esimerkin 17 mukaisella tavalla.

(1) 8-Kloori-4,5-dihydro-5-mesyyli-1-metyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/
 kinoliini. Sp. 179-183°C (kiteytetty uudelleen etyyliasetaatin ja
 n-heksaanin seoksesta).

IR (Nujoli): 1594, 1340, 1162 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 2,42 (3H,s), 4,18 (3H,s), 4,85 (2H,s), 7,48 (2H,s)
 ja 7,73 (2H, br s)

(2) 8-Kloori-4,5-dihydro-5-etoksikarbonyyli-1-metyyli-1H-pyratsolo
 /4,3-c/kinoliini. Sp. 124-125°C (kiteytetty uudelleen etyyliasetaa-
 tin ja n-heksaanin seoksesta).

IR (Nujoli): 1686, 1600, 1523 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1,32 (3H,t,J=7Hz), 4,17 (3H,s), 4,35 (2H,t,J=7Hz), 4,87
 (2H,s), 7,35 (1H,d,J=2Hz), 7,37 (1H,s), 7,55 (1H,d,J=
 2Hs) ja 7,57 (1H,s)

(3) 8-Kloori-4,5-dihydro-5-etyylikarbamoyyli-1-metyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini. Sp. 177-178°C (kiteytetty uudelleen etyyliasetaatin ja n-heksaanin seoksesta).

IR (Nujoli): 3306, 1635, 1598 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1,02 (3H,t,J=7Hz), 2,80-3,27 (2H,m), 4,08 (3H,s), 4,58 (2H,s), 6,73 (1H,br t,J=5Hz), 7,33 (1H,s), 7,35 (1H,d,J=2Hz), 7,37 (1H,s) ja 7,68 (1H,d,J=2Hz)

(4) 8-Kloori-4,5-dihydro-1-metyyli-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini.

NMR (CDCl_3 , δ): 1,10 (3H,t,J=7Hz), 2,44 (2H,q,J=7Hz), 4,13 (3H,s), 4,78 (2H,s), 7,28 (1H,d,J=2Hz), 7,30 (1H,s), 7,33 (1H,s), 7,55 (1H,d,J=2Hz)

(5) 4,5-Dihydro-1-metyyli-8-nitro-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini.

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1,02 (3H,t,J=7Hz), 2,57 (2H,q,J=7Hz), 4,21 (3H,s), 4,86 (2H,s), 7,50 (1H,s), 7,86 (1H,d,J=8Hz), 8,23 (1H,d,d;J02, 8Hz), 8,51 (1H,d,J=2Hz)

(6) 4,5-Dihydro-8-nitro-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini.

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1,03 (3H,t,J=7Hz), 2,58 (2H,q,J=7Hz), 4,91 (2H,s), 7,72 (1H,s), 7,80 (1H,d,J=8Hz), 8,14 (1H,d,J=2, 8Hz), 8,47 (1H,d,J=2Hz), 13,14 (1H,, br s)

(7) 4,5-Dihydro-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/-kinoliini.

NMR (DMSO- d_6 , δ): 0,97 (3H,t,J=7Hz), 2,45 (2H,q,J=7Hz), 4,83 (2H,s), 7,17-7,9 (5H,m), 12,95 (1H,br s)

(8) 8-Kloori-4,5-dihydro-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini.

NMR (DMSO- d_6 , δ): 0,97 (3H,t,J=7,6Hz), 2,46 (2H,q,J=7,6Hz), 4,85 (2H,s), 7,30 (1H,d,d;J=1,8, 8,6Hz), 7,57 (1H,d,J=8,6Hz), 7,71 (1H,s), 7,74 (1H,d,J=1,8Hz), 13,05 (1H, br s)

(9) 8-Kloori-4,5-dihydro-1-isopropyyli-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini.

NMR (CDCl_3 , δ): 1,13 (3H,t,J=7Hz), 1,63 (6H,d,J=7Hz), 2,51 (2H,q,J=7Hz), 4,85 (2H,s), 4,95 (1H,sept, J=7Hz), 7,40 (1H,d,J=2Hz), 7,43 (1H,d), 7,53 (1H,s), 7,62 (1H,d, J=2Hz)

(10) 8-Kloori-4,5-dihydro-1-(2-dimetyyliaminoetyyli)-5-propionyyl-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini.

NMR (CDCl_3 , δ): 1,13 (3H,t,J=7Hz), 2,35 (6H, s), 2,49 (2H,q,J=7Hz), 2,90 (2H,t,J=7Hz), 4,57 (2H,t,J=7Hz), 4,87 (2H,s), 7,42 (1H,d,J=2Hz), 7,43 (1H,s), 7,52 (1H,s), 7,87 (1H, d, J=2Hz)

(11) 8-Kloori-4,5-dihydro-5-(2,3-dimetyylipentanoyyli)-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini.

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 0,63 (3H,t,J=6Hz), 0,68 (3H,m), n.2,6-3,1 (1H,m), 4,41 (1H,d,J=14Hz), 5,35 (1H,d,J=14Hz), 7,40 (2H, br s), 7,74 (2H,br s), 13,03 (1H, br s)

(12) 8-Kloori-4,5-dihydro-5-etaanisulfonyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini.

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 0,92 (3H,t,J=8Hz), 2,80 (2H,q,J=8Hz), 4,82 (2H,s), 7,34 (1H, d,d,J=2, 9Hz), 7,58 (1H,d,J=9Hz), 7,77 (1H,d,J=2Hz), 13,13 (1H,br s)

(13) 8-Kloori-4,5-dihydro-5-myristoyyli-1H-pyratsolo-/4,3-c/kinoliini.

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 0,86 (3H,t,J=6Hz), 0,95-1,64 (22H,m), n. 2,3-2,6 (2H), 4,84 (2H,s), 7,32 (1H,d,dJ=2, 8Hz), 7,53 (1H,d,J=8Hz), 7,72 (2H, br s), 13,02 (1H, br s)

(14) 8-Kloori-4,5-dihydro-5-metaanisulfonyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini.

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 2,61 (3H,s), 4,90 (2H,s), 7,45 (1H,d,d,J=2, 9Hz), 7,64 (1H,d,J=9Hz), 7,80 (1H,s), 7,88 (1H,d,J=2Hz), n. 13,0 (1H, br s)

(15) 8-Kloori-4,5-dihydro-5-etyylikarbamoyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini.

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1,03 (3H, t, $J=7$ Hz), 2,86-n.3,3, (2H, m), 4,69 (2H, s), 6,75 (1H, b. t., $J=5$ Hz), 7,23 (1H, d, d, $J=2$, 13,0 (1H, br s)

(16) 8-Kloori-4,5-dihydro-5-etoksikarbonyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini.

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1,21 (3H, t, $J=7$ Hz), 4,16 (2H, q, $J=7$ Hz), 4,81 (2H, s), 7,30 (1H, d, d, $J=2$, 8Hz), 7,61 (1H, d, $J=8$ Hz), 7,71 (2H, br s), 13,0 (1H, br s)

(17) 8-Kloori-5-syklopropyylikarbonyyli-4,5-dihydro-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini.

NMR (DMSO- d_6 , δ): 0,66-1,13 (4H, m), 1,63-2,1 (1H, m), 4,87 (2H, s), 7,35 (1H, d, d, $J=2$, 8Hz), 7,58 (1H, d, $J=8$ Hz), 7,74 (2H, d, $J=2$ Hz), 12,96 (1H, br s)

(18) 4,5-Dihydro-8-hydroksi-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini.

NMR (DMSO- d_6 , δ): 0,93 (3H, t, $J=7$ Hz), 2,37 (2H, q, $J=7$ Hz), 4,77 (2H, s), 6,68 (1H, d, d, $J=2$, 8Hz), 7,15 (1H, d, $J=2$ Hz), 7,28 (1H, d, $J=8$ Hz), 7,63 (1H, br s), 9,56 (1H, br s), 12,83 (1H, br s)

(19) 4,5-Dihydro-8-(N-metyyli-N-mesyylimino)-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini.

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1,01 (3H, t, $J=7$ Hz), 2,49 (2H, q, $J=7$ Hz), 3,0 (3H, s), 3,28 (3H, s), 4,83 (2H, s), 7,29 (1H, d, d; $J=2$, 8Hz), 7,54 (1H, d, $J=8$ Hz), 7,66 (1H, s), 7,74 (1H, d, $J=2$ Hz), 13,0 (1H, br s)

(20) 4,5-Dihydro-8-metoksi-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3c/kinoliini

NMR (DMSO- d_6 , δ): 0,97 (3H, t, $J=7$ Hz), 2,39 (2H, q, $J=7$ Hz), 3,85 (3H, s), 4,83 (2H, z), 6,88 (1H, d, d; $J=2$, 8Hz), 7,32 (1H, d, $J=2$ Hz), 7,42 (1H, d, $J=8$ Hz), 7,67 (1H, br s), 12,92 (1H, br s)

(21) 8-Asetamido-4,5-dihydro-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini

NMR (DMSO- d_6 , δ): 0,97 (3H,t,J=7Hz), 2,09 (3H,s), 2,42 (2H,q,J=7Hz), 4,79 (2H,s), 7,39 (2H,z), 7,59 (1H,s), 8,02 (1H,d,J=2Hz), 9,93 (1H,s), 12,93 (1H,br s)

(22) 8,9-Dikloori-4,5-dihydro-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini

NMR (DMSO- d_6 , δ): 0,97 (3H,t,J=7Hz), 2,43 (2H,q,J=7Hz), 4,80 (2H,s), 7,53 (2H,s), 7,75 (1H,s), 13,20 (1H,br s)

(23) 6,8-Dikloori-4,5-dihydro-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini.

NMR (DMSO- d_6 , δ): 0,96 (3H,t,J=7Hz), 2,40 (2H,br s), 4,04 (1H,br s), 5,60 (1H,br s), 7,59 (1H,d,J=2Hz), 7,76 (2H,s), 13,15 (1H,s)

(24) 7,8-Dikloori-4,5-dihydro-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini.

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1,02 (3H,t,J=7Hz), 2,54 (2H, q,J=7Hz), 4,87 (2H,s), 7,73 (1H,s), 7,90 (2H,s), 13,11 (1H,s)

(25) 9-Kloori-4,5-dihydro-8-metoksikarbonyylimetoksi-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini.

NMR (DMSO- d_6 , δ): 0,92 (3H,t,J=7Hz), 2,37 (2H,q,J=7Hz), 3,73 (3H,s), 4,76 (2H,s), 4,97 (2H,s), 7,03 (1H,d,J=9Hz), 7,46 (1H,d,J=9Hz), 7,70 (1H,s), 13,1 (1H,br s)

(26) 4,5-Dihydro-8-metoksikarbonyylimetoksi-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini.

NMR (DMSO- d_6 , δ): 0,97 (3H,t,J=7Hz), 2,42 (2H,q,J=7Hz), 3,76 (3H,s), 4,83 (2H,s), 4,90 (2H,s), 6,92 (1H,d,d;J=2, 9Hz), 7,30 (1H,d,J=2Hz), 7,49 (1H,d,J=9Hz), 7,68 (1H,s), n. 13,0 (1H, br s)

(27) 4,5-Dihydro-8-metyyli-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini.

NMR (DMSO- d_6 , δ): 0,97 (3H,t,J=7Hz), 2,37 (3H,s), n.2,2-2,6 (2H,m), 4,84 (2H,s), 7,12 (1H,d,d;J=2, 8Hz), 7,38 (1H,d,J=8Hz), 7,60 (2H,br s), 12,90 (1H,br s)

(28) 8-(4-Kloorifenoksi)-4,5-dihydro-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini.

NMR (CDCl₃, δ): 1,11 (3H,t,J=7,5Hz), 2,46 (2H,q,J=7,5Hz), 4,94 (2H,s), 6,87-7,48 (8H,m), 12,00 (1H,br s)

(29) 8-Kloori-4,5-dihydro-1-etyyli-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini.

NMR (CDCl₃, δ): 1,10 (3H,t,J=7,5Hz), 1,55 (3H,t,J=6Hz), 2,44 (2H,q,J=7,5Hz), 4,42 (2H,q,J=6Hz), 4,77 (2H,s), 7,30 (1H,d,J=2Hz), 7,32 (1H,s), 7,37 (1H,s), 7,50 (1H,d,J=2Hz)

(30) 8-Kloori-4,5-dihydro-1-(2-hydroksietyyli)-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini.

NMR (CDCl₃, δ): 1,10 (3H,t,J=7Hz), 2,48 (2H,q,J=7Hz), 3,63 (1H,br s), 4,08-4,33 (2H,m), 4,53 (2H,t,J=5Hz), 4,80 (2H,s), 7,30 (1H,d,J=1,5Hz), 7,32 (1H,s), 7,42 (1H,s), 7,72 (1H,d,J=1,5Hz)

(31) 8-Kloori-4,5-dihydro-2-metyyli-5-propionyyli-2H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini.

NMR (CDCl₃, δ): 1,08 (3H,t,J=7Hz), 2,43 (2H,q,J=7Hz), 3,93 (3H,s), 4,87 (2H,s), 7,23 (3H,s)

(32) 8-Kloori-4,5-dihydro-2-etyyli-5-propionyyli-2H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini.

NMR (CDCl₃, δ): 1,08 (3H,t,J=7Hz), 1,50 (3H,t,J=7Hz), 2,42 (2H,q,J=7Hz), 4,18 (2H,q,J=7Hz), 4,88 (2H,s), 7,18 (1H,d,J=1,5Hz), 7,20 (1H,s), 7,25 (1H,s), 7,85 (1H,d,J=1,5Hz)

(33) 8-Kloori-4,5-dihydro-2-isopropyyli-5-propionyyli-2H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini.

NMR (CDCl₃, δ): 1,17 (3H,t,J=7,5Hz), 1,55 (6H,d,J=6Hz), 2,45 (2H,q,J=7,5Hz), 4,58 (1H,kvint. J=6Hz), 4,93 (2H,s), 7,25 (1H,d,J=1,5Hz), 7,27 (1H,s), 7,33 (1H,s), 7,93 (1H,d,J=1,5Hz)

(34) 8-Kloori-4,5-dihydro-2-allyyli-5-propionyyli-2H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini.

NMR (CDCl_3 , δ): 1,08 (3 H, t, $J=7\text{Hz}$), 2,48 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4,75-5,42 (4H, m), 4,92 (2H, s), 5,82-6,45 (1H, m), 7,25 (1H, d, $J=1,5\text{Hz}$), 7,27 (1H, s), 7,32 (1H, s), 7,92 (1H, d, $J=1,5\text{Hz}$)

(35) 8-Kloori-4,5-dihydro-2-propargyyli-5-propionyyli-2H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini.

NMR (CDCl_3 , δ): 1,08 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2,37 (2H, q, $J=7,5\text{Hz}$), 2,53 (1H, d, $J=3\text{Hz}$), 4,90 (2H, s), 4,97 (1H, d, $J=3\text{Hz}$), 7,25 (1H, d, $J=1,5\text{Hz}$), 7,27 (1H, s), 7,48 (1H, s), 7,83 (1H, d, $J=1,5\text{Hz}$)

(36) 8-Kloori-4,5-dihydro-5-propionyyli-2-(2-metoksietyyli)-2H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini.

NMR (CDCl_3 , δ): 1,10 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 2,40 (2H, q, $J=8\text{Hz}$), 3,34 (3H, s), 3,78 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 4,32 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 4,90 (2H, s), 7,26 (1H, d, $J=1,5\text{Hz}$), 7,27 (1H, s), 7,38 (1H, s), 7,89 (1H, d, $J=1,5\text{Hz}$)

(37) 8-Kloori-4,5-dihydro-5-propionyyli-2-(2-oksopropyyli)-2H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini.

NMR (CDCl_3 , δ): 1,05 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2,13 (3H, s), 2,41 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4,88 (4H, s), 7,20 (1H, d, $J=1,5\text{Hz}$), 7,22 (1H, s), 7,25 (1H, s), 7,78 (1H, d, $J=1,5\text{Hz}$)

(38) 8-Kloori-4,5-dihydro-2-etoksikarbonyylimetyyli-5-propionyyli-2H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini.

NMR (CDCl_3 , δ): 1,10 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,28 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2,44 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4,20 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4,92 (4H, s), 7,22 (1H, d, $J=1,5\text{Hz}$), 7,23 (1H, s), 7,35 (1H, s), 7,85 (1H, d, $J=1,5\text{Hz}$)

(39) 8-Kloori-4,5-dihydro-2-/2-(N,N-dimetyyliaminoetyyli)-5-propionyyli-2H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini.

NMR (CDCl_3 , δ): 1,10 (3H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,32 (6H, s), 2,43 (2H, q, $J=7,5\text{Hz}$), 2,78 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4,23 (2H, t, $J=7\text{Hz}$),

4,89 (2H,s), 7,21 (1H,d,J=1,5Hz), 7,23 (1H,s),
7,35 (1H,s), 7,85 (1H,d,J=1,5Hz)

(40) 8-Kloori-4,5-dihydro-5-propionyyli-2-n-tetradekyyli-2H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini.

NMR(CDCl₃, δ): 0,74-2,06 (24H,m), 1,10 (3H,t,J=8Hz), 2,39 (2H,q,J=8Hz), 4,15 (2H,t,J=7Hz), 4,92 (2H,s), 7,26 (1H,d,J=1,5Hz), 7,27 (2H,s), 7,91 (1H,d,J=1,5Hz)

(41) 2-Bentsyyli-8-kloori-4,5-dihydro-5-propionyyli-2H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini.

NMR (CDCl₃, δ): 1,10 (3H,t,J=7,5Hz), 2,44 (2H,q,J=7,5Hz), 4,88 (2H,s), 5,33 (2H,s), 7,25 (1H,d,J=1,5Hz), 7,27 (2H,s), 7,35 (7H,s), 7,93 (1H,d,J=1,5Hz)

(42) 8-Kloori-4,5-dihydro-1-allyyli-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini.

NMR (CDCl₃, δ): 1,10 (3H,t,J=7Hz), 2,45 (2H,q,J=7Hz), 4,68-5,38 (4H,m), 4,82 (2H,s), 5,77-6,40 (1H,m), 7,32 (1H,d,J=1,5Hz), 7,33 (1H,s), 7,43 (1H,s), 7,53 (1H,d,J=1,5Hz)

(43) 8-Kloori-4,5-dihydro-1-etoksikarbonyylimetyyli-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini.

NMR(CDCl₃, δ): 1,13 (3H,t,J=7Hz), 1,28 (3H,t,J=7Hz), 2,44 (2H,q,J=7Hz), 4,33 (2H,q,J=7Hz), 4,87 (2H,z), 5,18 (2H,s), 7,35 (3H,s), 7,47 (1H,s)

(44) 8-Kloori-4,5-dihydro-5-propionyyli-1-(2-oksopropyyli)-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini.

NMR (CDCl₃, δ): 1,12 (3H,t,J=7Hz), 2,46 (2H,q,J=7Hz), 3,35 (3H,s), 3,92 (2H,t,J=5Hz), 4,55 (2H,t,J=5Hz), 4,80 (2H,s), 7,30 (1H,d,J=2Hz), 7,32 (1H,s), 7,43 (1H,s), 7,93 (1H,d,J=2Hz)

(45) 8-Kloori-4,5-dihydro-5-propionyyli-1-n-tetradekyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini.

NMR (CDCl₃, δ): 0,73-2,10 (24H,m), 1,13 (3H,t,J=8Hz), 2,42 (2H,q,J=8Hz), 4,40 (2H,t,J=7Hz), 4,82 (2H,s), 7,32 (1H,d), 7,37

(1H,s), 7,40 (1H,s), 7,55 (1H,d)

(46) 8-Karboksimetoksi-4,5-dihydro-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini.

NMR (DMSO-d₆, δ): 0,96 (3H,t,J=7Hz), 2,42 (2H,q,J=7Hz), 4,76 (2H,s), 4,81 (2H,s), 6,87 (1H,d,d;J=3, 8Hz), 7,26 (1H,d,J=3Hz), 7,45 (1H,d,J=8Hz), 7,63 (1H,s)

(47) 8-Kloori-4,5-dihydro-2-karboksimetyyli-5-propionyyli-2H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini.

NMR (DMSO-d₆, δ): 0,98 (3H,t,J=8Hz), 2,47 (2H,q,J=8Hz), 4,86 (2H,s), 5,03 (2H,s), 7,36 (1H,dd,J=3Hz, 9Hz), 7,59 (1H,d,J=9Hz), 7,69 (1H,d,J=3Hz), 7,74 (1H,s), 11,33 (1H, br s)

(48) 8-Kloori-4,5-dihydro-5-(3-me[†]oksipropionyyli)-1-metyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini.

NMR (CDCl₃, δ): 2,63 (2H,t,J=6Hz), 3,27 (3H,s), 3,50 (2H,t,J=6Hz), 4,13 (3H,s), 4,80 (2H,s), 7,27 (1H,d,J=2Hz), 7,28 (1H,s), 7,37 (1H,s), ja 7,50 (1H,d,J=2Hz)

(49) 8-Kloori-4,5-dihydro-1-propargyyli-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini.

NMR (CDCl₃, δ): 1,14 (3H,t,J=7Hz), 2,46 (2H,q,J=7Hz), 2,59 (1H,d,J=3Hz), 4,86 (2H,s), 5,18 (2H,d,J=3Hz), 7,39 (1H,d,J=1,5Hz), 7,40 (1H,s), 7,47 (1H,s) ja 7,87 (1H,d,J=1,5Hz)

(50) 2-(2-Butynyli)-8-kloori-4,5-dihydro-5-propionyyli-2H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini.

NMR (CDCl₃, δ): 1,10 (3H,t,J=7Hz), 1,90 (3H,d,J=2Hz), 2,44 (2H,q,J=7Hz), 4,90 (2H,s), 4,92 (2H,q,J=2Hz), 7,18 (1H,s), 7,20 (1H,d,J=2Hz), 7,45 (1H,s) ja 7,83 (1H,d,J=2Hz)

(51) 8-Kloori-4,5-dihydro-5-formyyli-1-metyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini.

NMR (CDCl₃, δ): 4,20 (3H,s), 4,86 (2H,s), 7,36 (1H,s), 7,03-7,46 (2H,m), 7,62 (1H,d,J=2Hz), 8,47 (1H,s)

Esimerkki 19

Metyylihydratsinia (30,56 g) lisättiin tipottain 6-kloori-3-hydroksimetyyleeni-4-okso-1-propionyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinin (160,3 g) ja etikkahapon (75,8 ml) seokseen metanolissa (1,6 l) samalla sekoittaen ja jäähdyttäen 10 minuutin aikana. Seosta sekoitettiin 1 tunti huoneenlämpötilassa, minkä jälkeen se suodatettiin imun avulla ja suodos haihdutettiin tyhjiössä sen jälkeen kun siihen oli lisätty etikkahappoa (160 ml). Jäännös neutraloitiin vesipitoisella natriumhydroksidilla jäissä jäähdyttäen. Saatu sakka otettiin talteen suodattamalla, pestiin vedellä ja kiteytettiin uudelleen vesipitoisesta metanolista ja sen jälkeen etanolista, jolloin saatiin 8-kloori-4,5-dihydro-1-metyyli-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliinia (65,84 g). Yhdisteen fysikaaliset arvot olivat identtiset esimerkin 3 kohdeyhdisteen arvojen kanssa.

Esimerkki 20

Metyylihydratsinia (52,5 g) lisättiin 10 minuutin aikana 10-12°C:ssa tipottain 6-kloori-1-formyyli-3-hydroksimetyyleeni-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinin (276 g) ja etikkahapon (13 ml) seokseen metanolissa (2,76 l). Sekoitettiin 1,5 tuntia samassa lämpötilassa, minkä jälkeen saatu sakka otettiin talteen suodattamalla, pestiin metanolilla ja kuivattiin, jolloin saatiin 8-kloori-4,5-dihydro-5-formyyli-1-metyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini (174 g).

Suodoksen annettiin seistä yön yli huoneenlämpötilassa. Saatu sakka otettiin talteen suodattamalla, pestiin metanolilla ja kuivattiin, jolloin saatiin 8-kloori-4,5-dihydro-5-formyyli-1-metyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliinia (22,9 g).

IR (Nujoli): 1675 (sh), 1665, 1470, 1460 (sh) cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 4,20 (3H,s), 4,86 (2H,s), 7,36 (1H,s), 7,03-7,46 (2H,m), 7,62 (1H,d,J=2Hz), 8,47 (1H,s)

Esimerkki 21 (Rakeiden tai pikkurakeiden valmistus).

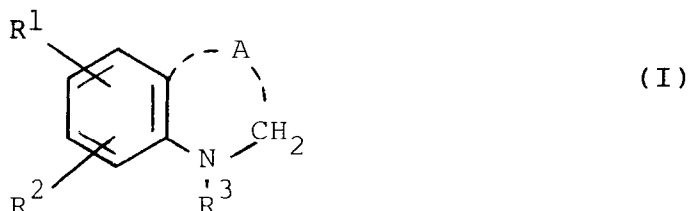
8-Kloori-4,5-dihydro-1-metyyli-5-propionyyli-1H-pyratsolo/4,3-c/kinoliini	5000 (g)
Sakkaroosi	9250

Hydroksipropyyliselluloosa	200 (g)
Tärkkelys	50

Annetut ainesosat sekoitetaan ja rakeistetaan tai tehdään jyviksi tavalliseen tapaan rakeiksi tai pikkurakeiksi.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä valmistaa farmaseuttisesti aktiivista dihydro-pyratsolo[4,3-c]-kinoliinia, jonka kaava I on



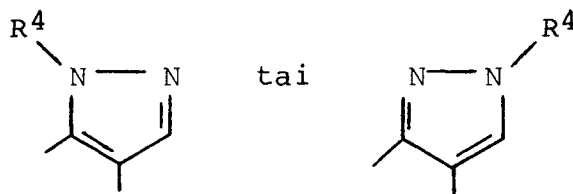
jossa

R¹ on halogeeni, nitro, amino, hydroksi, alempi alkyyli, alempi alkoksi substituoituna karboksilla tai suojatulla karboksilla, asyyliamino, jossa voi olla alempi alkyyli amino-osassa, tai aryylioksi, jossa voi olla halogeeni,

R² on vety tai halogeeni,

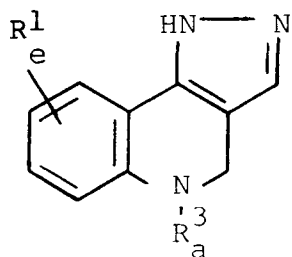
R³ on vety, alempi alkyyli tai asyyli ja

A on ryhmä, jonka kaava on



jossa

R⁴ on vety, alempi alkenyyli, alempi alkynyyli tai alkyyli, jossa voi olla sopiva substituentti(substituentteja) valittuna ryhmästä, johon kuuluvat hydroksi, asyyli, alempi alkoksi, di(alempi)alkyyliamino, karboksi, suojattu karboksi ja aryyli; tai



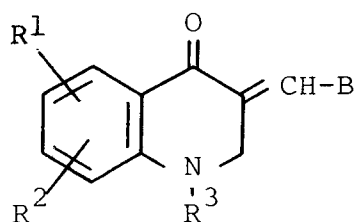
2.

jossa

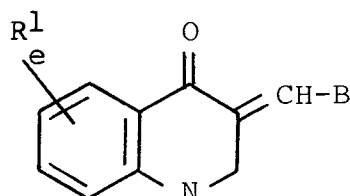
R^1_e on vety tai alempi alkoksi, ja R^3_a on alempi alkanoyyli,

tai sen suolaa, t u n n e t t u siitä, että

(a) yhdiste, jonka kaava on



tai



2

jossa

R^1 , R^1_e , R^2 , R^3 ja R^3_a tarkoittavat kukin samaa kuin edellä, ja

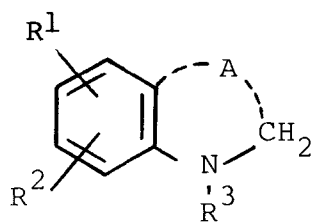
B on hydroksi tai ryhmä, jonka kaava on $-N \begin{matrix} \diagup R^5 \\ \diagdown R^6 \end{matrix}$, jossa

R^5 ja R^6 on kukin alempi alkyyli, tai sen suola, saatetaan reagoimaan yhdisteen, jonka kaava on

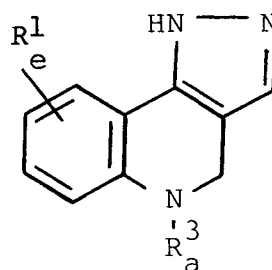


jossa R^4 tarkoittaa samaa kuin edellä,

tai sen suolan kanssa niin, että saadaan yhdiste, jonka kaava on



tai



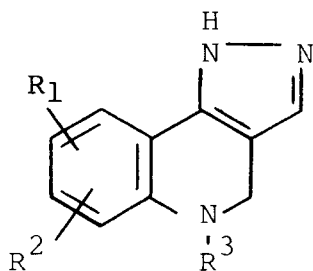
2

jossa

R^1 , R^1_e , R^2 , R^3 ja R^3_a tarkoittavat kukin samaa kuin edellä,

tai sen suola;

(b) yhdiste, jonka kaava on

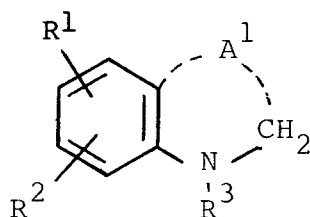


jossa

R^1 , R^2 ja R^3 tarkoittavat kukin samaa kuin edellä,
tai sen suola,

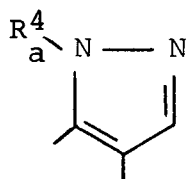
saatetaan reagoimaan $-R^4$ liittävän aineen kanssa niin, että
saadaan yhdiste,

jonka kaava on

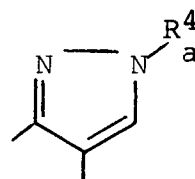


jossa

R^1 , R^2 ja R^3 tarkoittavat kukin samaa kuin edellä, ja
 A^1 on ryhmä, jonka kaava on



tai

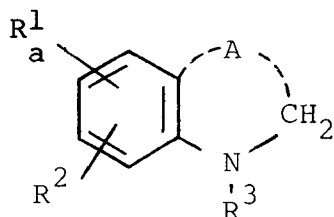


joissa

R^4_a on alempi alkyyli, alempi alkynyyli tai alkyyli, jossa
voi olla sopiva substituentti(substituentteja) valittuna
ryhmästä, johon kuuluvat hydroksi, asyyli, alempi alkoksi,
di(alempi)alkyyliamino, karboksi, suojattu karboksi ja
aryyli,

tai sen suola;

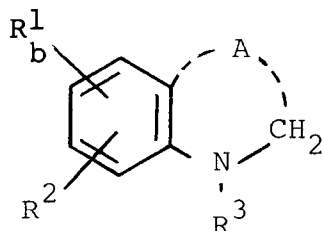
(c) pelkistetään yhdiste, jonka kaava on



jossa

R^2 , A ja R^3 tarkoittavat kukin samaa kuin edellä, ja R_a^1 on nitro, tai sen suola,

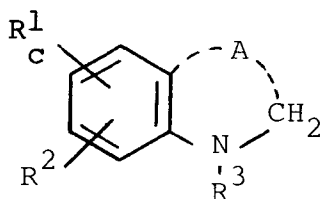
niin että saadaan yhdiste, jonka kaava on



jossa

R^2 , A ja R^3 tarkoittavat kukin samaa kuin edellä, ja R_b^1 on amino, tai sen suola;

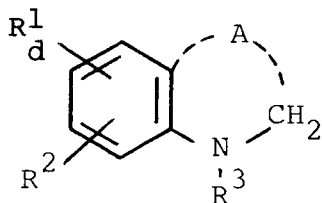
(d) yhdisteestä, jonka kaava on



em 13

jossa

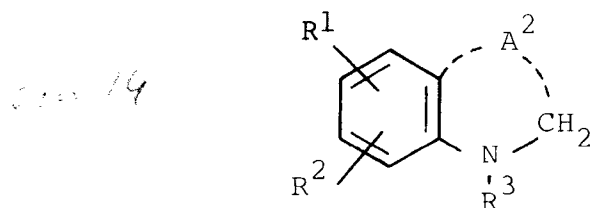
R^2 , A ja R^3 tarkoittavat kukin samaa kuin edellä, ja R_c^1 on alempi alkoksi substituoituna suojatulla karboksilla, tai sen suolasta poistetaan karboksiryhmän suojaryhmä niin, että saadaan yhdiste, jonka kaava on



jossa

R^2 , A ja R^3 tarkoittavat kukin samaa kuin edellä, ja R_d^1 on alempi alkoksi substituoituna karboksilla, tai sen suola;

(e) yhdisteestä, jonka kaava on



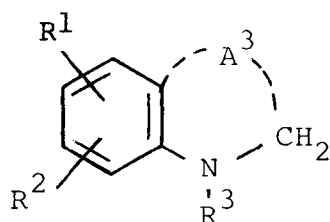
jossa

R^1 , R^2 ja R^3 tarkoittavat kukin samaa kuin edellä, ja A on ryhmä, jonka kaava on



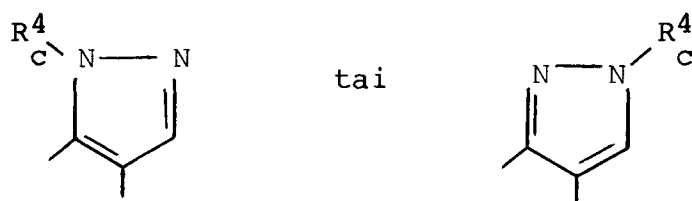
joissa

R^4_b on alkyyli substituoituna suojatulla karboksilla, tai sen suolasta poistetaan karboksiryhmän suojaryhmä niin, että saadaan yhdiste, jonka kaava on



jossa

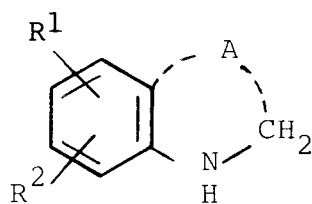
R^1 , R^2 ja R^3 tarkoittavat kukin samaa kuin edellä, ja A^3 on ryhmä, jonka kaava on



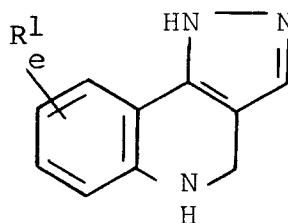
joissa

R^4_c on alkyyli substituoituna karboksilla, tai sen suola;

(g) yhdiste, jonka kaava on

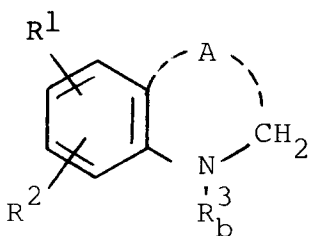


tai

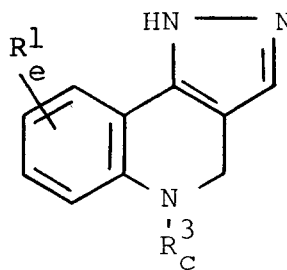


jossa

R^1 , R^1_e , R^2 ja A tarkoittavat kukin samaa kuin edellä, tai sen suola saatetaan reagoimaan asylointiaineen kanssa niin, että saadaan yhdiste, jonka kaava on



tai



jossa

R^1 , R^1_b , R^2 ja A tarkoittavat kukin samaa kuin edellä, ja R^3_b on asyyli ja R^3_c on alempi alkanoyyli tai sen suola.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

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

FI

68827 Cord 471/04

CH

DE

0-1926023 12p 8/01

DK

FR

GB

2131801 Cord 471/04

NO

SE

US

3890324 Cord 33/48 4459289 A61K31/47

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

EP 22078 Uk Cor D471/04

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

21.08.89

Elli Mäntikainen
Allekirjoitus