



F100093353B

**(B) (11) KUULUTUSJULKAISU  
UTLAGGNINGSSKRIFT**

93353

**(17) Patenti myönnetty  
Patent meddelat 27 03 1985**

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 215/38, 215/60

**SUOMI-FINLAND****(FI)****Patentti- ja rekisterihallitus  
Patent- och registerstyrelsen**

(21) Patentihakemus - Patentansökning	893361
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	11.07.89
(24) Alkuperäpäivä - Löpdag	11.07.89
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	13.01.90
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.12.94
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	

12.07.88 JP 63-174137 P  
27.03.89 JP 1-75925 P

29.08.88 JP 63-214266 P

(71) Hakija - Sökande

1. Takeda Chemical Industries, Ltd., 3-6, Doshomachi 2-chome, Chuo-ku, Osaka 541, Japan, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Meguro, Kanji, 2-21, Mondosoh, Nishinomiya, Hyogo 662, Japan, (JP)  
2. Ikeda, Hitoshi, 13-712, 3 Nishi-iwata 3-chome, Higashiosaka, Osaka 565, Japan, (JP)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Borenus &amp; Co Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

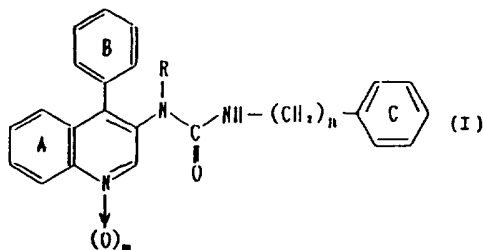
**Menetelmä ACAT-inhivoivien kinoliinijohdannaisten valmistamiseksi  
Förfarande för framställning av ACAT-inhiberande kinolinderivat**

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI C 49604 (C 07D 215/16), US A 3862152 (C 07d 33/50)

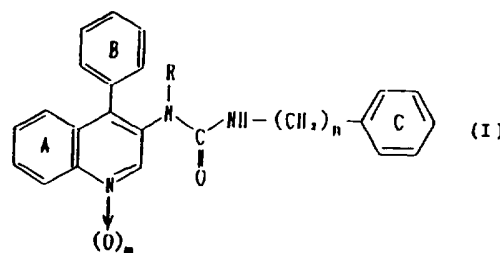
(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksinnön kohteena on menetelmä farmakologisesti vaikuttavien, kaavan (I) mukaisten kinoliinijohdannaisten ja niiden suolojen valmistamiseksi :



jossa R on vetyatomi, tai alkyyl- tai aralkyyliryhmä, m ja n ovat 0 tai 1; ja kun m = 1, jokaisessa renkaassa A, B ja C voi olla substituentti tai substituentteja; ja kun m = 0, kummassakin renkaassa A ja C voi olla substituentti tai substituentteja ja renkaassa B on substituentti tai substituentteja tai rengas C on substituoitu fluoriatomilla tai -atomeilla kun renkaassa B ei ole substituenttia. Yhdisteet ovat käyttökelpoisia asyyli-CoA : kolesteroli-assyylitransferaasi inhiboivan seoksen valmistamiseksi.

Uppfinningen avser framställning av farmakologiskt verksamma kinolinderivat med formeln (I) samt deras salter



där R är en väteatom eller en alkyl- eller aralkylgrupp, m och n är 0 eller 1; och då m = 1, kan varje ring A, B och C ha en substituent eller substituent; och då m = 0, kan vardera ringarna A och C ha en substituent eller substituent och ringen B har en substituent eller substituent eller ringen C är substituerad med en eller flere fluoratomer då ringen B saknar substituent. Föreningarna är användbara vid framställning av medel som inhiberar acyl-CoA : kolesterol-acyltransferas.

Menetelmä ACAT-inhivoivien kinoliinijohdannaisten valmistamiseksi

Förfarande för framställning av ACAT-inhiberande kinolinderivat

Keksintö kohdistuu menetelmään uusien kinoliinijohdannaisten valmistamiseksi. Näillä yhdisteillä on erinomainen estävä vaikutus asyyli-CoA: kolesteroliasyyli transferaasiin (ACAT). Keksinön mukaiset yhdisteet estävät kolesterolin imeytymisen nisäkkään suolikanavan läpi ja vastustavat myös kolesteroli-esterin kerääntymistä valtimonseinämiin ja sen mukaisesti ovat käyttökelpoisia lääkkeenä hyperkolesteroliverisyyden, valtimonkovetustaudin ja niiden aiheuttamien sairauksien (esim. iskeemiset sydänsairaudet kuten sydänlihasinfarkti, aivoverisuonihäiriöt kuten aivoinfarkti, aivohalvaus, jne) ennaltaehkäisyssä ja hoidossa.

US-patenttijulkaisun 3 862 152 selityksessä mainitaan erityisesti 6-kloori-4-fenyyli-3-(3-fenyyliureido)kinoliini (Yhdiste A), 6-kloori-3-[3-(4-kloorifenyyli)ureido]-4-fenyylikinoliini (Yhdiste B) ja 3-(3-bentsyyliureido)-6,7-dimetoksi-4-fenyylikinoliini (Yhdiste C), joilla on haavaumia estävä vaikutus.

Myös 6-kloori-3-fenyyli (tai p-kloorifenyyli) -asetamido-4-fenyylikinoliinin tiedetään olevan tehokas siimaeliöitä vastustava tai haavaumia estävä aine (kts. US-patenttijulkaisu 3 798 226).

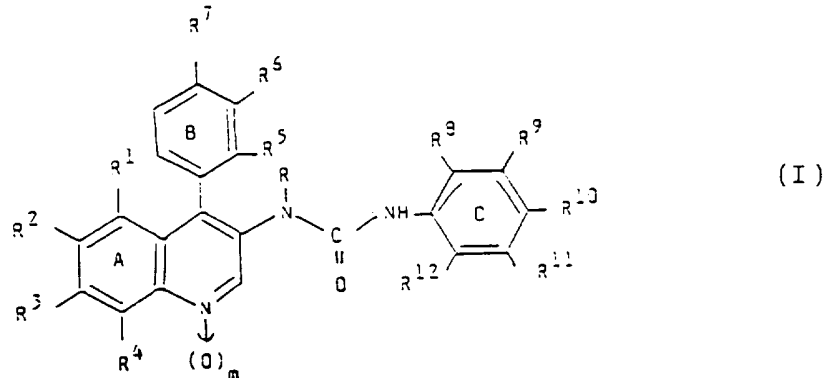
Ei ole esiintynyt mitään raporttia tai selitystä siitä, että yllä mainituilla yhdisteillä on farmakologista aktiivisuutta, jota voidaan hyödyntää valtimonkovetustaudin lääkkeenä, kuten ACAT-inhivoivaa aktiivisuutta ja veren kolesterolipitoisuutta alentavaa aktiivisuutta, eikä näitä siten toistaiseksi ole tutkittu.

Siksi ei ole ollut tunnettua, että yhdisteet A, B ja C ja niiden kanssa analogiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia valtimon-

kovetustaudin lääkkeenä.

Tämän keksinnön keksijät tutkivat yllämainittujen yhdisteiden A, B ja C sekä niiden kanssa analogisten yhdisteiden fysiologisia vaikutuksia ja totesivat, että tunnetuilla yhdisteillä, kuten yhdisteellä B jne. sekä uusilla yhdisteillä, joita ei konkreettisesti esitetä edellämainituissa julkaisuissa, on voimakas ACAT-estovaikutus ja että ne ovat käyttökelpoisia valtimonkovetustaudin lääkkeinä.

Keksintö kohdistuu menetelmään kaavan (I) mukaisen asyyli-Co-A: kolesteroli-asyyli transferaasia estävästi vaikuttavan kinaaliinjohdannaisen valmistamiseksi:



jossa  $R^1$  on vetyatomi tai  $C_{1-4}$ -alkyyli;  $R^2$  on vetyatomi, halogeeniatomi,  $C_{1-4}$ -alkyyli, halo- $C_{1-4}$ -alkyyli,  $C_{1-4}$ -alkoksi, nitro,  $C_{1-4}$ -alkyyliitio, halo- $C_{1-4}$ -alkyyliitio tai halo- $C_{1-4}$ -alkoksi;  $R^3$  on vetyatomi,  $C_{1-4}$ -alkyyli tai  $C_{1-4}$ -alkoksi;  $R^4$  on vetyatomi,  $C_{1-4}$ -alkyyli tai halogeeniatomi;  $R^5$  on vetyatomi, halogeeniatomi,  $C_{1-4}$ -alkoxyli tai hydroksyyli;  $R^6$  on vetyatomi, halogeeniatomi,  $C_{1-4}$ -alkoksi tai hydroksyyli;  $R^7$  on vetyatomi, halogeeniatomi,  $C_{1-4}$ -alkoxyli tai hydroksyyli;  $R^8$  on vetyatomi, halogeeniatomi tai  $C_{1-4}$ -alkoxyli;  $R^9$  on vetyatomi, halogeeniatomi,  $C_{1-4}$ -alkoksi tai  $C_{1-4}$ -alkoxyli;  $R^{10}$  on vetyatomi, halogeeniatomi,  $C_{1-4}$ -alkoksi,  $C_{1-4}$ -alkoxyli, hydroksyyli, nitro tai  $C_{1-4}$ -asyylioksi;  $R^{11}$  on vetyatomi, halogeeniatomi,  $C_{1-4}$ -alkoxyli, halo- $C_{1-4}$ -alkoxyli, nitro tai  $C_{1-4}$ -alkoksi;  $R^{12}$  on vetyatomi, halogeeniatomi,  $C_{1-4}$ -alkoksi tai  $C_{1-4}$ -alkoxyli;  $R$  on vetyatomi tai  $C_{7-9}$ -aralkoxyli, joka voi olla substituoitunut  $C_{1-4}$ -alkyyllillä ja/tai hydroksyyllillä;  $m$  on 0 tai 1; ja kun  $m = 0$ , (i) vähin-

tään yksi substitueista  $R^5$ ,  $R^6$  ja  $R^7$  on muuta kuin vetyatomi tai (ii) kaikki substituentit  $R^5$ ,  $R^6$  ja  $R^7$  ovat vetyatomeja ja ainakin yksi substitueista  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  ja  $R^{12}$  on fluoriatomi, tai sen suolan valmistamiseksi.

R:n aralkyyliiryhmät kaavassa (I) ovat edullisesti 7...9 hiiliatomia sisältäviä fenyylialkyyliiryhmiä, kuten bentsyyli, 1-fenyylietyyli, 2-fenyylietyyli, 2-fenyylipropyyli, 3-fenyylipropyyli, ja sen kaltaiset, joissa bentseenirenkaalla voi olla samanlainen(set) substituentti(it) kuin  $R^1$ - $R^{12}$ , kuten myöhemmin mainitaan. R:n edullinen esimerkki on vetyatomi.

Esimerkkejä substitueista  $R^1$ - $R^{12}$  ovat halogeeniatomi, valinnaisesti halogenoitu alempi alkyyliiryhmä, valinnaisesti halogenoitu alempi alkoksiryhmä, valinnaisesti halogenoitu alempi alkyyliitioryhmä, nitroriryhmä, valinnaisesti esteröity karboksiryhmä, hydroksiryhmä,  $C_{1-4}$ -asyylioksi (esim. formylyoksi, asetoksi, propionylyoksi, butyrylyoksi, jne.) ja  $C_{1-3}$ -asyliiryhmä (esim. formyly, asetyyli, propionyly, jne.). Näiden ryhmien halogeeniatomi voi olla fluori-, kloori-, bromi- tai jodi-atomi.

Valinnaisesti halogenoitu alempi alkyyliiryhmä voi olla suora tai haaraketjuinen 1...4 hiiliatomia sisältävä alempi alkyyliiryhmä ja nämä alemmat alkyyliiryhmät voivat olla substituoituja 2...5 halogeeniatomilla, kuten metyyli, kloorimetyyli, difluorimetyyli, trikloorimetyyli, trifluorimetyyli, etyyli, 2-bromietyyli, 2,2,2-trifluorietyyli, pentafluorietyyli, propyyli, 3,3,3-trifluoripropyyli, isopropyyli, 2-trifluorimetyylietyyli, butyyli, 4,4,4-trifluoributyli, isobutyli, sek-butyli, tert-butyli.

Valinnaisesti halogenoitu alempi alkoksiryhmä ja valinnaisesti halogenoitu alempi alkyyliitioryhmä voivat olla niitä, jotka ovat muodostuneet yhdistämällä yllämainitut alempi alkyyliiryhmä tai halogenoitu alempi alkyyliiryhmä ja happiatomi tai rikki-atomi.

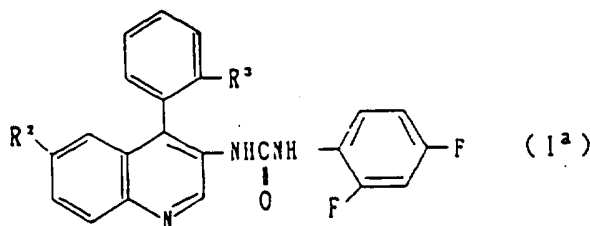
Valinnaisesti esteröidyt karboksiryhmät voivat olla karboksiryhmiä, jotka on esteröity 1...6 hiiliatomia sisältävällä alkyylillä, kuten metyyllillä, etyyllillä, propyyllillä, isopropyyllillä, butyyllillä, isobutyyllillä, sek-butyyllillä, tert-butyyllillä, pentyyllillä tai heksyyllillä.

Substituentit  $R^1$ - $R^{12}$  voivat olla samoja tai erilaisia, ja substituenttien lukumäärä voi olla 1...4. Substituentin(tien) sopiva asema on kinoliiniytimen 6- ja/tai 8-asetat renkaalle A, 2-asema renkaalle B, ja 2- ja/tai 4-asetat renkaalle C. Sopiva(t) substituentti(it) renkaalla C voi olla kloori- tai fluoriatomi(t), ja 2,4-difluorisubstituoitu rengas C on erityisen edullinen.

Kinoliinijohdannaisen (I) suolat voivat olla epäorgaanisen tai orgaanisen hapon suoloja, joita happoja ovat suolahappo, bromivetyhappo, rikkihappo, fosforihappo, metaanisulfonyyhappo, fumaarihappo, maleiinihappo, sitruunahappo tai viinihappo, tai alkalimetallisuola tai maa-alkalimetallisuola, kuten natrium-, kalium- tai kalsiumsuola.

Edustavia esimerkkejä yleisen kaavan (I) mukaisista kinoliinijohdannaisista ovat seuraavat yhdisteet.

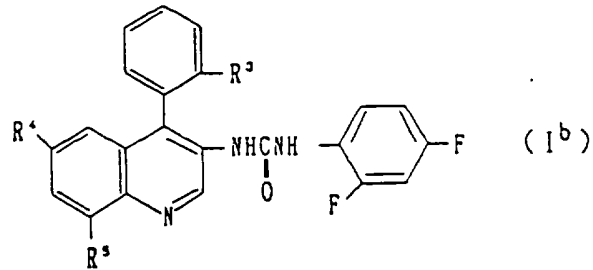
(i) Kaavan (I<sup>a</sup>) mukaiset kinoliinijohdannaiset



missä  $R^2$  ja  $R^3$  ovat samoja tai erilaisia, halogeeniatomi tai  $C_{1-4}$ -alkyyli-ryhmä, ja niiden suolat.

Halogeeniatomina  $R^2$  ja  $R^3$  voivat olla kloori, bromi tai fluori.  $C_{1-4}$ -alkyyli-ryhmänä  $R^2$  ja  $R^3$  voivat olla metyyli, etyyli, n-propyyli, i-propyyli, n-butyyli, jne. Edullisia  $R^2$ :n esimerkkejä ovat kloori, metyyli, etyyli ja i-propyyli ja edullisia  $R^3$ :n esimerkkejä ovat kloori ja metyyli.

(ii) Yleisen kaavan (I<sup>b</sup>) mukaiset kinoliinijohdannaiset

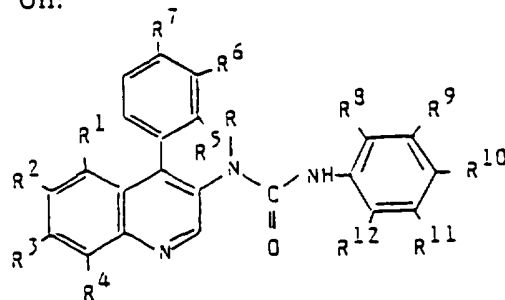


missä R<sup>4</sup> ja R<sup>5</sup> ovat samoja tai erilaisia C<sub>1-4</sub>-alkyyliiryhmiä ja R<sup>3</sup> tarkoittaa samaa kuin edellä, ja niiden suolat.

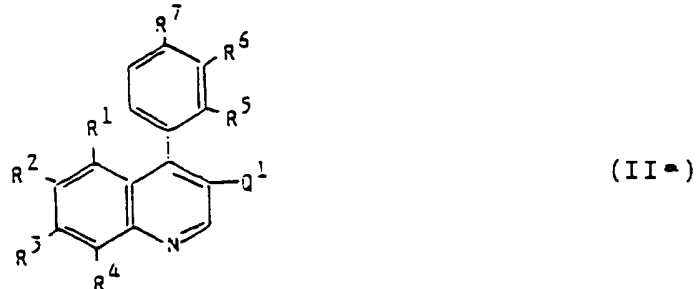
C<sub>1-4</sub>-alkyyliiryhmänä R<sup>4</sup> ja R<sup>5</sup> voivat olla samoja kuin yllä mainittu R<sup>3</sup>:lle. Edullisesti sekä R<sup>4</sup> että R<sup>5</sup> on metyyli.

Yleisen kaavan (I) mukainen kinoliinijohdannainen ja sen suola voidaan valmistaa esimerkiksi siten, että

(1) kun yhdiste (I) tai sen suola on kinoliinijohdannainen, jonka kaava on:



tai sen suola, seuraavan kaavan mukainen yhdiste:



tai sen suola, saatetaan reagoimaan seuraavan kaavan mukaisen yhdisteen tai sen suolan kanssa:

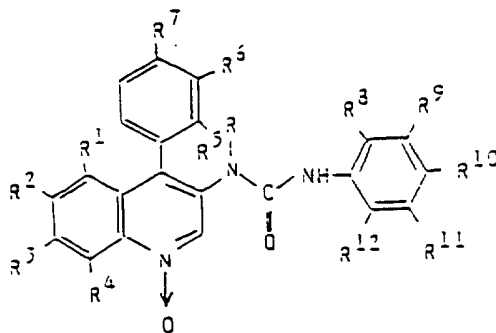


jossa  $Q^2$  on  $-NCO$ , kun  $Q^1$  on  $-NH$ , tai

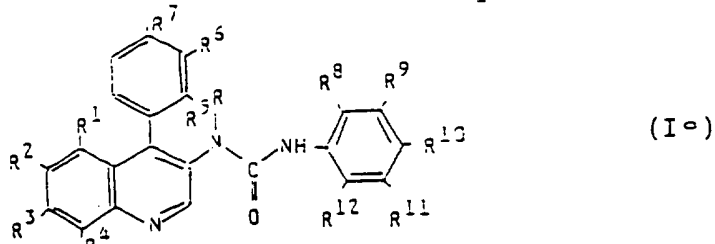
$Q^2$  on  $-NH_2$ , kun  $Q^1$  on  $-NCO$ , tai  $-NCOX$

missä  $R^{1'}$  on  $C_1$ - $s$ -alkyyli- tai  $C_7$ - $s$ -aralkyyli-ryhmä ja  $X$  on halogeeniatomi, ja muut symbolit tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty, tai

(2) kun yhdiste (I) tai sen suola on seuraavan kaavan mukainen yhdiste:



hapetetaan seuraavan kaavan mukainen yhdiste:

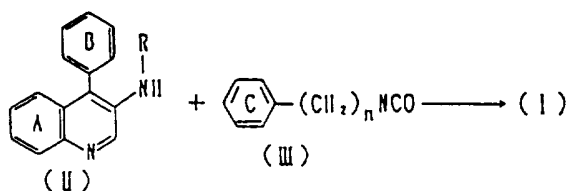


jossa kaikki symbolit tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty.

Alkyyli- ja aralkyyli-ryhmänä  $R^1$  voi olla ne, jotka edellä mainittiin  $R$ :lle. Halogeeniatomina  $X$  voi olla kloori tai bromi.

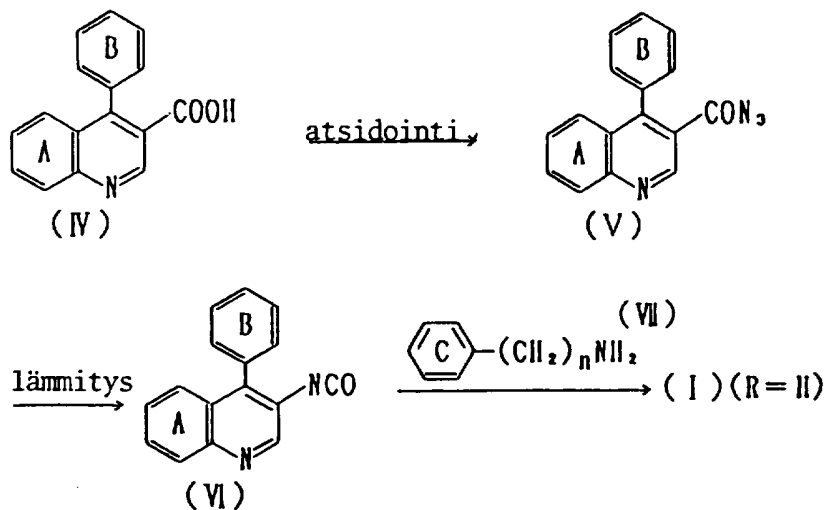
Seuraavassa esitetään tarkemmin menetelmiä yhdisteiden (I) valmistamiseksi.

[Menetelmä A]



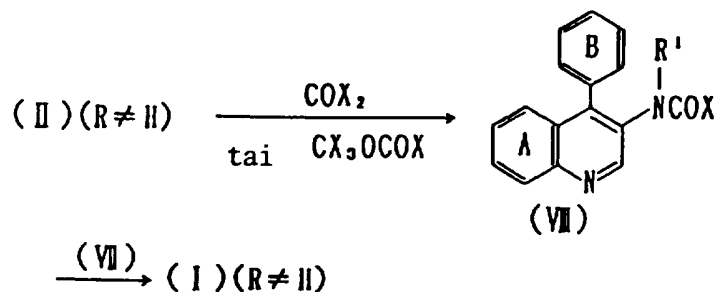
[Kaavojen symbolit tarkoittavat samaa kuin edellä]

[Menetelmä B] (siinä tapauksessa, että  $R = H$ )



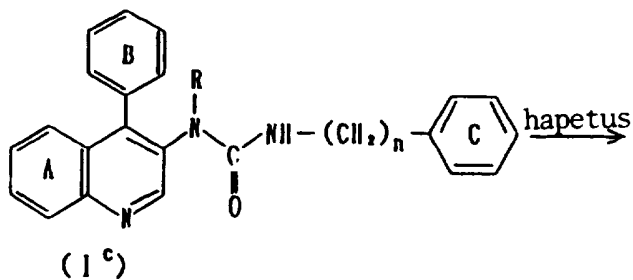
[Kaavojen symbolit tarkoittavat samaa kuin edellä]

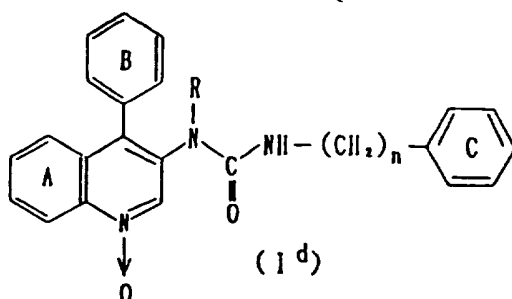
[Menetelmä C] (siinä tapauksessa, että  $R \neq H$ )



[Kaavojen symbolit tarkoittavat samaa kuin edellä]

[Menetelmä D]





[Kaavojen symbolit tarkoittavat samaa kuin edellä]

Yllämainittuja yhdisteitä (II<sup>a</sup>), (III<sup>b</sup>) ja (II) - (VIII) voidaan käyttää suolojensa muodossa kuten aikaisemmin mainittiin yhdisteelle (I).

[Menetelmä A]

Yhdiste (I) ja sen suola voidaan valmistaa saattamalla 3-aminokinoliinijohdannainen (II) tai sen suola reagoimaan isosyanaattiesterin (III) kanssa.

Tämä reaktio suoritetaan tavallisesti sopivassa liuottimessa. Käytettävä liuotin voi olla mikä tahansa inertti liuotin, esimerkiksi eetterit, kuten etyylietteri, di-isopropyylieetteri, dimetoksietaani, tetrahydrofuraani ja dioksaani; aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueni ja ksyleeni; esterit, kuten metyyliasetaatti ja etyyliasetaatti; ketonit, kuten asetoni ja metyylietyyliketoni; pyridiini; N,N-dimetyyliformamidi ja sen kaltaiset. Reaktio suoritetaan tavallisesti noin 0...150 °C:ssa, edullisesti noin 15...120 °C:ssa. Käytettävä määrä yhdistettä (III) on tavallisesti noin 1...5 ekvivalenttia, ja edullisesti noin 1...3 ekvivalenttia suhteessa yhdisteeseen (II). Reaktioaika on yleensä 5...70 tuntia ja edullisesti 10...30 tuntia, vaikka se vaihtelee käytettävien lähtöaineiden ja liuotinten, reaktiolämpötilan, jne. kanssa.

## [Menetelmä B]

Yhdiste (I), missä R on vetyatomi, voidaan valmistaa atsidoidamalla kinoliini-3-karboksyylihappo (IV), mikä tuottaa yhdisteen (V), kuumentamalla sitä niin, että saadaan 3-isosyanatokinoliinia (VI) ja lopulta saattamalla näin saatu yhdiste (VI) reagoimaan amiinin (VII) kanssa.

Mitä tahansa tunnettua menetelmää karboksyylihapon muuntamiseksi happoatsidiksi voidaan käyttää tämän menetelmän ensimmäisessä vaiheessa. Esimerkiksi yhdiste (IV) voidaan muuttaa yhdisteeksi (V) käyttämällä difenyylifosforyyliatsidia (DPPA) atsidoidavana aineena. Tämä reaktio voidaan tavallisesti suorittaa inertissä liuottimessa kuten yllä Menetelmässä A. Reaktio voidaan suorittaa emäksen, kuten trietyyliamiinin, tributyyliamiinin tai N-metyylimorfoliinin, läsnäollessa. Reaktio suoritetaan yleensä noin 0...50 °C:ssa, edullisesti noin 10...40 °C:ssa. Käytettävän DPPA:n määrä on tavallisesti 1...2 ekvivalenttia, edullisesti noin 1...1,5 ekvivalenttia suhteessa yhdisteeseen (IV). Näin valmistettu yhdiste (V) muunnetaan yleensä isosyanatokinoliiniksi (VI) kuumentamalla ilman eristämistä, vaikka yhdiste (V) voidaan eristää ja puhdistaa tavanomaisella menetelmällä. Tämä muunnosreaktio suoritetaan edullisesti atsidointiin käytettävässä liuottimessa. Muunnosreaktio suoritetaan kuumentamalla tavallisesti noin 60...150 °C:ssa, edullisesti noin 80...120 °C:ssa.

Näin saatu yhdiste (VI) eristetään tunnetulla menetelmällä tai saatetaan reagoimaan reaktioseoksen muodossa ilman eristämistä yhdisteen (VII) kanssa, jolloin saadaan haluttu yhdiste (I), missä R on vetyatomi. Reaktio yhdisteen (VII) kanssa voidaan suorittaa samanlaisessa liuottimessa kuin mitä käytettiin Menetelmässä A. Reaktio suoritetaan tavallisesti noin 20...130 °C:ssa, edullisesti noin 60...120 °C:ssa. Käytettävä määrä yhdistettä (VII) on tavallisesti 1...3 ekvivalenttia, edullisesti noin 1...2 ekvivalenttia suhteessa yhdisteeseen (VI).

Reaktioaikaa ei ole rajoitettu niin kauan kuin reaktion tavoitte saavutetaan.

[Menetelmä C]

Tavoiteyhdiste (I), missä R ei ole vetyatomi, voidaan valmistaa myös Menetelmällä C.

Tämä menetelmä suoritetaan ensin saattamalla lähtöaine (II), missä R ei ole vetyatomi, reagoimaan kaavan  $COX_2$  tai  $CX_3OCOX$  (missä symbolit tarkoittavat samaa kuin edellä), esimerkiksi fosgeenin, tai trikloorimetyylikloorikarbonaatin (fosgeenidimeeri) kanssa, jolloin saadaan yhdiste (VIII). Tämä reaktio voidaan suorittaa inertissä liuottimessa, joka on samanlainen kuin Menetelmässä A käytetyt. Reaktio voidaan suorittaa emäksen, kuten trietyyliamiinin, tributyliamiinin, N-metyylimorfoliinin, pyridiinin tai kinoliinin, läsnäollessa, mikäli tarpeellista. Reaktio voidaan tavallisesti suorittaa noin 0...60 °C:ssa, edullisesti noin 10...40 °C:ssa. Siinä tapauksessa kun fosgeenia, trikloorimetyylikloorikarbonaattia tai sen kaltaisia käytetään, näiden reagenssien määrä on tavallisesti 1...6 ekvivalenttia, edullisesti noin 2...5 ekvivalenttia fosgeenina laskettuna suhteessa yhdisteeseen (II), missä R ei ole vetyatomi.

Näin saatu yhdiste (VIII) eristetään tunnetuilla keinoilla tai saatetaan reagoimaan reaktioseoksen muodossa ilman eristämistä yhdisteen (VII) kanssa, jolloin saadaan yhdiste (I), missä R ei ole vetyatomi. Tämä reaktio voidaan myös suorittaa inertissä liuottimessa, joka on samanlainen kuin edellä Menetelmässä A käytetyt. Reaktiota voidaan kiihdyttää emäksen läsnäololla mikäli tarpeellista, kuten mainittiin yllä menetelmässä yhdisteen (VIII) valmistamiseksi. Reaktio voidaan tavallisesti suorittaa noin 20...150 °C:ssa, edullisesti noin 60...120 °C:ssa. Ja edelleen, reaktioseokseen voidaan lisätä 4-dimetyyliaminopyridiiniä kiihdyttämään reaktiota.

## [Menetelmä D]

Tavoiteyhdiste (I), missä  $m = 1$ , toisin sanoen yhdiste ( $I^a$ ) voidaan valmistaa hapettamalla tavoiteyhdiste (I), missä  $m = 0$ , toisin sanoen yhdiste ( $I^o$ ). Tämä reaktio voidaan suorittaa käyttämällä vetyperoksidia tai orgaanista perhappoa kuten per-muurahaishappoa, per-etikkahappoa, per-trifluorietikkahappoa, perbentsoehappoa tai m-klooriperbentsoehappoa. Vaikka reaktio-olosuhteet riippuvat käytettävästä hapettavasta aineesta, reaktio voidaan suorittaa liuottimessa kuten muura- haishapossa, etikkahapossa, trifluorietikkahapossa, ja näiden vesipitoisissa liuottimissa, kloroformissa, dikloorimetaanis- sa, jne., tavallisesti noin 10...100 °C:ssa, edullisesti noin 20...80 °C:ssa. Käytettävän hapettavan aineen määrä on noin 1...10 mol, edullisesti noin 1...5 mol yhtä moolia yhdistettä (IC) kohden.

Yllämainituissa Menetelmissä A...D saatujen yhdisteiden (I) joukossa yhdiste, jolla on alempi(mat) alkoksiryhmä(t) ren- kaassa A, B tai C, voidaan muuntaa yhdisteeksi, jolla on hyd- roksiryhmä(t), mikäli tarpeellista, saattamalla se reagoimaan booritribromidin tai sen kaltaisten kanssa. Tämä reaktio suori- tetaan tavallisesti liuottimessa (esim. dikloorimetaani, kloro- formi, hiilitetrakloridi, bentseeni, tolueeni, jne.) noin -20...80 °C:ssa, edullisesti noin 0...30 °C:ssa. Käytettävän booritribromidin määrä on noin 1...10 ekvivalenttia, edulli- sesti noin 1...5 ekvivalenttia suhteessa alempaan alkoksiryh- mään.

Kun yhdisteet (I), jotka on valmistettu yllämainituilla mene- telmillä, sisältävät esteröidyn karboksi- tai asyylioksiryhmän missä tahansa renkaassa A, B ja C, voidaan nämä ryhmät tar- vittaessa muuntaa vastaavasti karboksi- ja hydroksiryhmäksi hydrolyysillä. Hydrolyysireaktio voidaan yleensä suorittaa alkalimetalli- tai maa-alkalimetallihydroksidilla kuten nat- riumhydroksidilla, kaliumhydroksidilla tai bariumhydroksidilla liuottimen (esim. alkoholi kuten metanoli, etanoli tai pro-

panoli, tai sen kaltaiset) läsnäollessa. Reaktiolämpötila on noin 0...100 °C, edullisesti noin 20...80 °C.

Yllämainituilla menetelmillä saadut halutut yhdisteet (I) voidaan eristää ja puhdistaa tunnetuilla eristys- ja puhdistusmenetelmillä (esim. kondensaatio, liuottimella uuttaminen, pylväskromatografia, uudelleenkiteytys, jne.).

Kun yhdiste (I), jossa on emäksisiä typpiätoimeja, saadaan vapaassa muodossa, tai (ja) kun happamat ryhmät kuten karboksiryhmä esiintyvät molekyyllisessä vapaassa muodossa, voidaan niiden suolat muodostaa tavanomaisella menetelmällä. Edelleen kun yhdiste (I) saadaan suolana, se voidaan muuntaa vapaaksi muodokseen tavanomaisella menetelmällä.

Yhdisteillä (I) on erinomainen estävä vaikutus asyyli-CoA: kolesteroliasyyliitransferaasiin (ACAT), ja sen akuutti toksisuus ja toksisuus toistuvalla annostuksella ovat alhaisia.

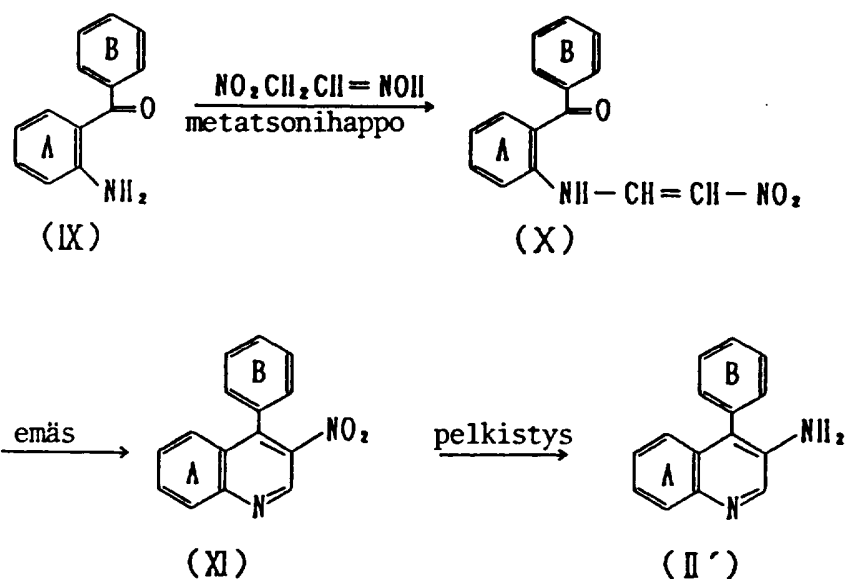
On tunnettua, että ACAT on entsyymi, joka liittyy kolesterolin esteröitymiseen korkeilla rasvahapoilla soluissa, ja jolla on suuri vaikutus kolesterolin imeytymiseen ohutsuolen läpi ja kolesteroliesterin kerääntymiseen soluihin. Niinpä ACAT-inhiittorit voivat estää ruokavalion kolesterolin imeytymisen suolikanavan läpi, hidastaa veren kolesterolitason nousua, hidastaa kolesteroliesterin kerääntymistä soluihin valtimonkovetusvauriossa ja myöskin ehkäistä valtimonhaurauskovetustautia.

Keksinnön mukaiset yhdisteet (I) ovat käyttökelpoisia turvallisena lääkkeenä hyperkolesteroliverisyyden, valtimonhaurauskovetustaudin ja niiden aiheuttamien sairauksien (esim. iskemiset sydänsairaudet kuten sydänlihaskinfarkti, aivoverisuonihäiriöt kuten aivoinfarkti, aivohalvaus, jne) ennaltaehkäisyssä ja hoidossa nisäkkäillä (esim. hiiri, rotta, hamsteri, kani, kissa, koira, hevonen, karja, lammas, apina, ihminen, jne.).

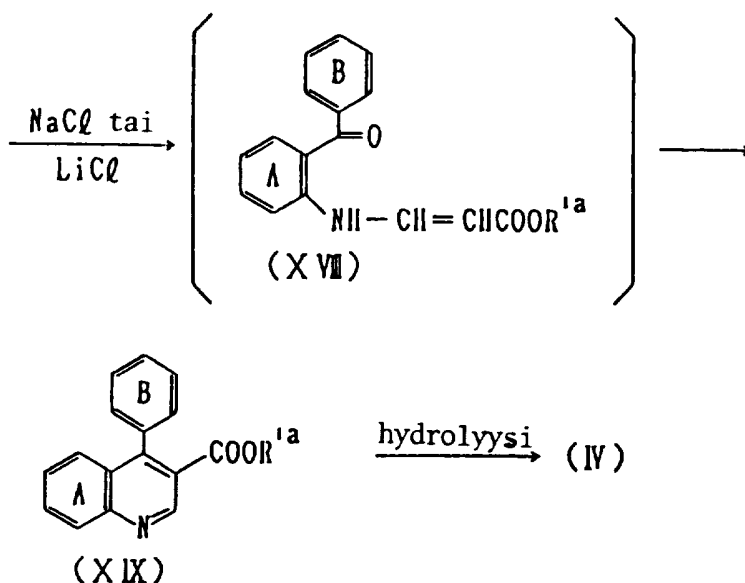
Kun yleisen kaavan (I) mukaista yhdistettä käytetään lääkkeenä yllämainittuihin sairauksiin, sitä voidaan antaa suun kautta tai ruuansulatuskanavan ulkopuolisesti jauheen, rakeen, tabletin, kapselin, ruiskeen, jne. muodossa, jotka voidaan valmistaa sekoittamalla valinnaisen farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan, täyteaineen tai laimennusaineen kanssa. Yhdiste (I) annetaan edullisesti suun kautta kun sitä käytetään estämään kolesterolin imeytymistä. Yhdisteen (I) annostus riippuu yhdisteen luonteesta, annostustavasta, potilaan kunnosta ja iästä, jne. Esimerkiksi kun yhdistettä (I) annetaan suun kautta aikuiselle hyperkolesteroliverisyyspotilaalle, sitä annetaan noin 0,005...50 mg, edullisesti noin 0,05...10 mg, vielä edullisemmin noin 0,2...4 mg potilaan 1 kg kehonpainoa kohti päivässä, edullisesti jaettuna 1...3 kertaan päivässä.

Lähtöaineet keksinnön mukaisten yhdisteiden (I) valmistamiseksi voidaan valmistaa seuraavsti:

[Menetelmä E]







missä kukin symboli tarkoittaa samaa kuin edellä.

[Menetelmä E]

Menetelmät 3-aminokinoliinin (II') valmistamiseksi käyttäen lähtöaineena 2-aminobentsofenonia (IX) yhdisteiden (X) ja (XI) kautta on esitetty julkaisussa Journal of Chemical Society, sivu 3914 (1953) ja JP-patenttijulkaisussa 6474/1973. Yhdiste (II') voidaan valmistaa näillä menetelmillä tai samankaltaisilla menetelmillä.

Yhdisteen (II') asetylointi voidaan suorittaa menetelmällä, joka on esitetty US-patenttijulkaisussa 3 798 226 tai julkaisussa Yakugaku Zasshi, vol. 93, sivu 1263 (1973) tai samankaltaisilla menetelmillä, jolloin saadaan yhdiste (XII).

Sitten yhdiste (XII) saatetaan reagoimaan yhdisteen (XIII) kanssa, jolloin saadaan yhdiste (XIV), ja näin saatu yhdiste (XIV) hydrolysoidaan, jolloin saadaan yhdiste (II").

Yhdisteen (XII) ja yhdisteen (XIII) välinen reaktio voidaan suorittaa liuottimessa (esim. tetrahydrofuraani, dimetoksietaani, N,N-dimetyyliformamidi, jne.). Reaktiota voidaan kiihdyttää emäksen läsnäololla (esim. natriumhydridi, kaliumhydridi, natriummetylaatti, natriumetylaatti, natriumamidi, kalium-

t-butoksidi, jne.). Reaktio suoritetaan yleensä  $-10 \dots 120$  °C:ssa, edullisesti  $0 \dots 100$  °C:ssa. Poistuva ryhmä X<sup>1</sup> tässä reaktiossa voi olla halogeeni (esim. kloori, bromi, jodi, jne.), C<sub>1-4</sub>-alkaanisulfonyylioksiryhmä (esim. metaanisulfonyylioksiryhmä, etaanisulfonyylioksiryhmä, jne.), C<sub>1-4</sub>-alkoksisulfonyylioksiryhmä (esim. metoksisulfonyylioksiryhmä, etoksisulfonyylioksiryhmä, jne.), C<sub>6-10</sub>-aryylisulfonyylioksiryhmä (esim. bentseenisulfonyylioksiryhmä, p-tolueenisulfonyylioksiryhmä, jne.) ja sen kaltaiset. Emäksen ja yhdisteen (XIII) määrät ovat yleensä 1...3 ekvivalenttia suhteessa yhdisteeseen (XII), vastaavasti. Näin saatu yhdiste (XIV) hydrolysoidaan, jolloin saadaan yhdiste (II'). Hydrolyysireaktio voidaan yleensä suorittaa liuottimessa (esim. alkoholi kuten metanoli, etanoli, propanoli, etikkahappo, jne.) Reaktio suoritetaan edullisesti käyttämällä mineraalihappoa (esim. suolahappo, bromivetyhappo, rikkihappo, jne.) yleensä määränä 2...20 mol, edullisesti noin 3...15 mol yhtä moolia yhdistettä (XIV) kohti. Reaktio voidaan suorittaa noin  $60 \dots 120$  °C:ssa, edullisesti  $70 \dots 100$  °C:ssa.

∴

Edelleen, yhdisteet (II'') voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (I') reagoimaan yhdisteen (XIII) kanssa. Tämä reaktio voidaan suorittaa liuottimessa (esim. hiilitetrakloridi, kloroformi, metyleenikloridi, asetoni, tetrahydrofuraani, dimetoksietaani, N,N-dimetyyliformamidi, jne.) emäksen kuten kaliumkarbonaatin, natriumkarbonaatin, trietyyliamiinin, jne. läsnäollessa, mikäli tarpeellista. Reaktiolämpötila on yleensä noin  $-20 \dots 100$  °C, edullisesti noin  $0 \dots 60$  °C. Käytettävä määrä yhdistettä (XIII) on noin 1...5 mol, edullisesti noin 1...2 mol yhtä moolia yhdistettä (II') kohti.

∴

[Menetelmä F]

Tämä menetelmä voidaan suorittaa menetelmällä, joka on esitetty US-patenttijulkaisussa 3 798 226 tai julkaisussa Yakugaku Zasshi, vol. 93, sivu 1263 (1973), tai samankaltaisella menetelmällä.

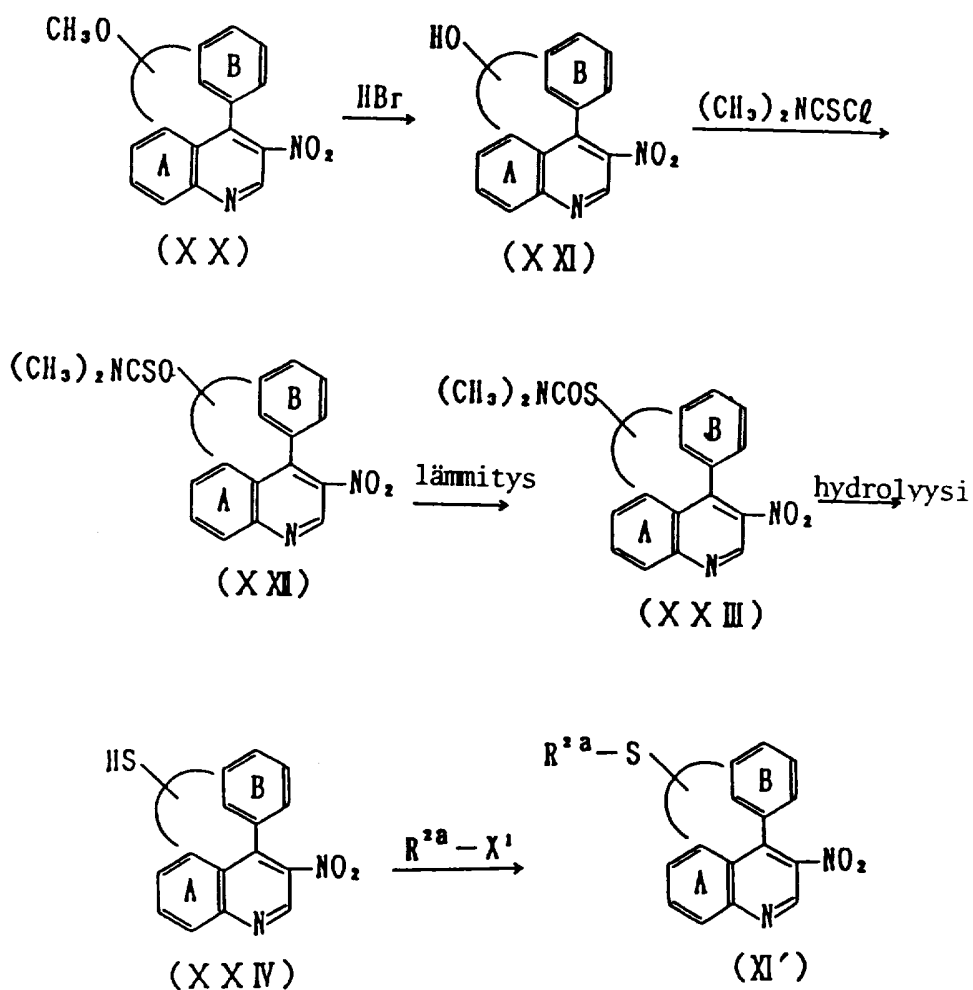
## [Menetelmä G]

2-aminobentsofenoniyhdisteen (IX) reaktio alkoksimetyleenimalonihappodiesterin (XVI) kanssa voidaan suorittaa menetelmällä, joka on esitetty julkaisussa Canadian Journal of Chemistry, vol. 47, sivu 489 (1969) tai samankaltaisella menetelmällä. Saatu yhdiste (XVII) saatetaan sitten reagoimaan natriumkloridin tai litiumkloridin kanssa kuumentamalla, jolloin saadaan kinoliini-3-karboksylihydroksi (XIX). Tämä reaktio suoritetaan edullisesti liuotuksessa kuten dimetyylisulfoksidissa, sulfolaanissa, N,N-dimetyyliformamidissa, jne. Reaktio suoritetaan kuumentamalla reaktioseosta noin 120...220 °C:ssa, edullisesti noin 150...200 °C:ssa. Käytettävän natriumkloridin tai litiumkloridin määrä on yleensä noin 1...20 ekvivalenttia, edullisesti noin 2...10 ekvivalenttia suhteessa yhdisteeseen (XVII). Oletetaan, että yhdiste (XVIII) muodostuu välituotteena tässä reaktiossa ja että (XVIII) syklistoituu dehydratoitumalla, jolloin saadaan yhdiste (XIX). Näin saatu yhdiste (XIX) hydrolysoidaan alkalilla, jolloin saadaan yhdiste (IV). Tämä hydrolyysireaktio suoritetaan yleensä liuotuksessa (esim. metanoli, etanoli, propanoli, jne). Reaktiota voidaan kiihdyttää alkalimetalli- tai maa-alkalimetallihydroksidin, kuten natriumhydroksidin, kaliumhydroksidin tai bariumhydroksidin läsnäololla. Reaktio voidaan suorittaa noin 20...100 °C:ssa, edullisesti noin 30...90 °C:ssa.

Yhdisteitä (II'), (II'') ja (IV), jotka saatiin edellämainituilla Menetelmillä E, F ja G, voidaan käyttää keksinnön lähtöaineena eristämisen jälkeen tavanomaisella tavalla tai reaktioseoksen muodossa ilman eristämistä.

Edelleen, 3-nitroyhdisteet (XI), joilla on substituoitu tioryhmä renkaassa A tai B, voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavalla reaktiokaaviolla.

[Menetelmä H]



,missä  $\text{CH}_3\text{O}$   $\text{HO}$   $(\text{CH}_3)_2\text{NCSO}$   $\text{HS}$  ja  $\text{R}^{2a}\text{-S}$

tarkoittavat substituentin  $\text{CH}_3\text{O}$ -,  $\text{HO}$ -,  $(\text{CH}_3)_2\text{NCSO}$ -,  $\text{HS}$ - tai  $\text{R}^{2a}\text{-S}$ - läsnäoloa renkaassa A tai (ja) vastaavasti B,  $\text{R}^{2a}$  on valinnaisesti halogenoitu alempi alkyyliryhmä, ja  $\text{X}'$  tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty.

[Menetelmä H]

Ensiksi yhdiste (XXI) valmistetaan demetyloimalla yhdiste (XX), jolla on metoksiryhmä(iä) renkaassa A tai (ja) B, käyttäen bromivetyhappoa. Tämä reaktio suoritetaan yleensä kuumentamalla palautusjäähdyttäen ja käyttämällä bromivetyhapon vesiliuosta liuottimena. Etikkahappoa voidaan lisätä reaktioseokseen yhdisteen liuottamiseksi, mikäli tarpeellista.

Saatu fenoliyhdiste (XXI) saatetaan sitten reagoimaan N,N-dimetyylitiokarbamoyylikloridin kanssa, jolloin saadaan yhdiste (XXII). Tämä reaktio suoritetaan edullisesti inertissä liuotimessa (esim. dietyylieetteri, dioksaani, tetrahydrofuraani, kloroformi, dikloorimetaani, etyyliasetaatti, N,N-dimetyyli-formamidi). Reaktio voidaan yleensä suorittaa noin -10...80 °C:ssa, edullisesti noin 0...60 °C:ssa. Käytettävän N,N-dimetyylitiokarbamoyylikloridin määrä on yleensä 1...2 ekvivalenttia, edullisesti noin 1...1,5 ekvivalenttia suhteessa yhdisteeseen (XXI).

Yhdiste (XXII) voidaan muuntaa yhdisteeksi (XXIII) kuumentamalla noin 150...250 °C:ssa, edullisesti noin 170...230 °C:ssa. Tämä muunnosreaktio suoritetaan yleensä kuumentamalla yhdistettä (XXII) lämpötilassa, joka on korkeampi kuin sen sulamispiste käyttämättä mitään liuotinta.

Yhdisteen (XXIII) hydrolyysireaktio voidaan yleensä suorittaa alkalisissa olosuhteissa. Reaktio etenee suotuisasti liuotimessa (esim. metanoli, etanoli, propanoli, 2-metoksietanoli, dioksaani, dimetoksietaani, jne.) natriumhydroksidin, kaliumhydroksidin, bariumhydroksidin, jne. läsnäollessa. Reaktiolämpötila on tavallisesti noin 10...100 °C, edullisesti noin 20...90 °C.

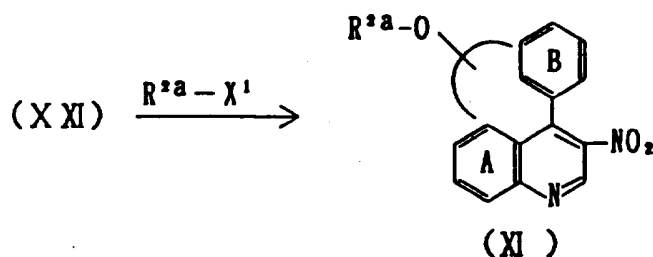
Yhdisteen (XXIV) alkylointireaktio suoritetaan saattamalla se reagoimaan kaavan  $R^2-X^1$  mukaisen yhdisteen kanssa liuotimessa (esim. metanoli, etanoli, propanoli, dimetoksietaani,

dioksaani, tetrahydrofuraani, asetoni, N,N-dimetyyliformamidi, jne.) emäksen (esim. kaliumkarbonaatti, natriumkarbonaatti, kaliumhydroksidi, natriumhydroksidi, jne.) läsnäollessa. Reaktiolämpötila on yleensä  $-10 \dots 100$  °C, edullisesti noin  $0 \dots 80$  °C. Käytettävän yhdisteen  $R^{2a}-X^1$  määrä on noin  $1 \dots 2$  ekvivalenttia, edullisesti noin  $1 \dots 1,5$  ekvivalenttia suhteessa yhdisteeseen (XXIV).

Siinä tapauksessa, että yhdiste  $R^{2a}-X^1$  on kaasumainen, reaktio voidaan suorittaa lisäämällä ylimäärä yhdistettä reaktioseokseen. Näin saatu yhdiste (XI') voidaan eristää tunnetulla menetelmällä tai sitä voidaan käyttää lähtöaineena seuraavassa vaiheessa reaktioseoksen muodossa ilman eristämistä.

3-nitroyhdisteet (XI), joilla on substituoitu oksiryhmä renkaassa A tai B voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavalla reaktiokaaviolla.

[Menetelmä I]



missä  $R^{2a}-O$  tarkoittaa substituentin(tien)  $R^{2a}-O$  läsnäoloa renkaassa A tai (ja) B, ja muut symbolit tarkoittavat samaa kuin edellä.

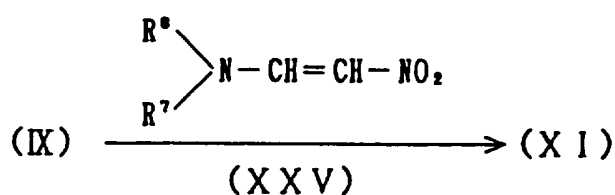
[Menetelmä I]

Menetelmässä H saatu välituote (XXI) saatetaan reagoimaan kaavan  $R^{2a}-X^1$  mukaisen yhdisteen kanssa, jolloin saadaan yhdiste (XI). Välituotteen (XXI) reaktio kaavan  $R^{2a}-X^1$  mukaisen yhdisteen kanssa voidaan suorittaa samanlaisella tavalla kuin yhdisteen (XXIV) reaktio kaavan  $R^{2a}-X^1$  mukaisen yhdisteen kanssa edellämämainitussa Menetelmässä H. Näin saatua yhdistettä

(XI) voidaan käyttää lähtöaineena seuraavassa vaiheessa reaktioseoksen muodossa ilman eristämistä, vaikka se voidaan eristää tunnetulla menetelmällä.

Yhdisteet (XI) voidaan valmistaa suoraan seuraavalla menetelmällä, jossa nitroenamiinia (XXV) käytetään metatsonihapon sijasta Menetelmässä E.

[Menetelmä J]



missä R<sup>6</sup> ja R<sup>7</sup> ovat samat tai erilaiset, alempi alkyyliryhmä, fenyyli-ryhmä tai bentsyyli-ryhmä, tai R<sup>6</sup> ja R<sup>7</sup> on yhdistetty, jolloin ne muodostavat renkaan viereisen typpi-atomin kanssa.

[Menetelmä J]

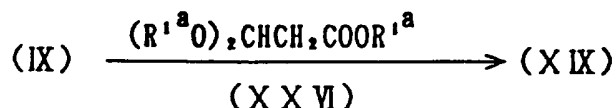
R<sup>6</sup>:lle ja R<sup>7</sup>:lle sopiva alempi alkyyliryhmä on 1...4 hiiliatomia sisältävä ryhmä, kuten metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli tai butyyli. Kun R<sup>6</sup> ja R<sup>7</sup> yhdistyvät muodostaen renkaan viereisen typpi-atomin kanssa, rengas voi sisältää happiatomin. Esimerkiksi rengas voi olla 5...7 jäseninen kuten pyrrolidini-rengas, piperidiini-rengas, homopiperidiini-rengas tai morfoliini-rengas.

Yhdisteen (IX) reaktio yhdisteen (XXV) kanssa suoritetaan yleensä liuottimessa hapon läsnäollessa. Etyyliasetaattia, asetonia, bentseeniä, tolueenia, jne. voidaan käyttää liuottimena ja suolahappoa, bromivetyhappoa, bentseenisulfonihappoa, p-tolueenisulfonihappoa, metaanisulfonihappoa, jne. voidaan käyttää happona. Happo voidaan käyttää vedettömänä tai vesiliuoksena. Reaktio voidaan suorittaa homogeenisessä systeemissä tai liuottimen ja veden kaksikerrossysteemissä. Käytettävän yhdisteen (XXV) määrä on noin 1...10 mol, edullisesti noin

2...6 mol yhtä moolia yhdistettä (IX) kohti. Ja käytettävän hapon määrä on noin 1...20 mol, edullisesti noin 2...10 mol yhtä moolia yhdistettä (IX) kohti. Reaktiolämpötila on yleensä noin 20...100 °C, edullisesti noin 50...80 °C.

Yhdisteet (XIX) voidaan valmistaa suoraan seuraavalla menetelmällä, jossa yhdistettä (XXVI) käytetään yhdisteen (XVI) sijasta Menetelmässä G.

[Menetelmä K]



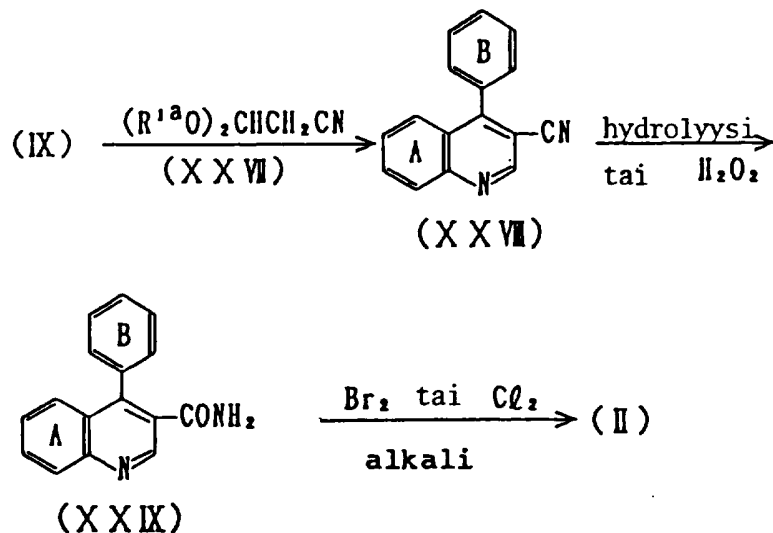
missä symbolit tarkoittavat samaa kuin edellä.

[Menetelmä K]

Tämä reaktio suoritetaan yleensä liuottimessa kuten bentseenissä, tolueenissa tai ksyleenissä happokatalyytin kuten bentseenisulfonylhapon tai p-tolueenisulfonylhapon läsnäollessa. Käytettävän yhdisteen (XXVI) määrä on noin 1...5 mol, edullisesti noin 1...3 mol yhtä moolia yhdistettä (IX) kohti ja käytettävän hapon määrä on noin 0,01...1 mol, edullisesti noin 0,05...0,5 mol yhtä moolia yhdistettä (IX) kohti. Reaktio suoritetaan yleensä lämpötilassa, joka on lähellä käytettävän liuottimen kiehumispistettä ja edullisesti poistamalla reaktion aikana muodostunut vesi.

Yhdisteet (XXVIII) voidaan valmistaa käyttämällä yhdistettä (XXVII) yhdisteen (XXVI) sijasta Menetelmässä K, ja yhdiste (XXVIII) voidaan muuntaa yhdisteeksi (II) yhdisteen (XXIX) kautta (Menetelmä L).

[Menetelmä L]



missä symbolit tarkoittavat samaa kuin edellä.

[Menetelmä L]

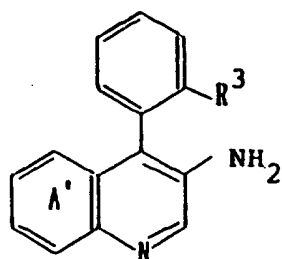
Yhdisteen (IX) reaktio yhdisteen (XXVII) kanssa voidaan suorittaa samanlaisella tavalla kuin yhdisteen (IX) reaktio yhdisteen (XXVI) kanssa Menetelmässä J. Sitten yhdiste (XXVIII) hydrolysoidaan osittain, jolloin saadaan yhdiste (XXIX). Hydrolyysireaktio voidaan suorittaa käyttämällä happoa tai alkalia. Suolahappoa, bromivetyhappoa, rikkihappoa, jne. käytetään happona ja natriumhydroksidia, kaliumhydroksidia jne. alkalinä. Reaktio suoritetaan sopivan liuottimen (esim. metanoli, etanoli, propanoli, dioksaani, dimetoksietaani, jne) läsnäollessa tai ilman liuotinta. Reaktiolämpötila on noin 0...100 °C, edullisesti noin 20...80 °C.

Vaihtoehtoisesti yhdiste (XXVIII) voidaan muuntaa yhdisteeksi (XXIX) hapettamalla vetyperoksidilla alkalinen läsnäollessa. Tämä reaktio suoritetaan yleensä samanlaisessa liuottimessa kuin mitä hydrolyysireaktiossa käytettiin, alkalinen kuten nat-

riumhydroksidin, kaliumhydroksidin, jne. läsnäollessa. Käytettävän alkalien ja vetyperoksin määrät ovat noin 1...10 mol, edullisesti noin 1,5...5 mol yhtä moolia yhdistettä (XXVII) kohti, vastaavasti, ja reaktiolämpötila on noin 10...100 °C, edullisesti noin 20...80 °C.

Sitten yhdiste (XXIX) saatetaan reagoimaan bromin tai kloorin kanssa alkalien läsnäollessa, nimittäin nk. Hofmann-reaktiolla, jolloin saadaan yhdiste (II). Tämä reaktio suoritetaan saatamalla yhdiste (XXIX) reagoimaan bromin ja kloorin kanssa liuottimessa alkalien läsnäollessa. Dioksaania, dimetoksietaania, metanolia, etanolia, jne. voidaan käyttää liuottimena, ja natriumhydroksidia, kaliumhydroksidia, jne. voidaan käyttää alkalina. Reaktio voidaan suorittaa lisäämällä bromia tai klooria seokseen, jossa on yhdistettä (XXIX) ja alkalia, tai vaihtoehtoisesti saattamalla alkali reagoimaan bromin tai kloorin kanssa ja sitten saattamalla tuotettu hypobromi- tai hypokloorihappo reagoimaan yleensä noin -10...100 °C:ssa, edullisesti noin 0...80 °C:ssa. Kun reaktiolämpötila on alhainen, isosyanatoyhdiste (VI) muodostuu ensiksi, ja sitten se hydrolysoituu, jolloin saadaan yhdiste (II). Niinpä on yleensä suotuisaa suorittaa reaktio vaihe vaiheelta, nimittäin suorittaa reaktio ensin noin 0...20 °C:ssa ja sitten nostaa reaktiolämpötilaa sopivasti. Tässä reaktiossa käytettävän alkalien määrä on noin 2...8 mol, edullisesti noin 4...6 mol yhtä moolia yhdistettä (XXIX) kohti, ja käytettävän bromin ja kloorin määrä on noin 1...3 mol, edullisesti noin 1...1,5 mol yhtä moolia yhdistettä (XXIX) kohti.

Edulliset esimerkit yhdisteestä (II) käsittävät kaavan



(II<sup>b</sup>)

mukaisen yhdisteen, missä  $R^3$  on kuten edellä määritelty ja renkaalla A' on kaksi substituenttia, jotka on valittu halogeeni- ja hiiliatomien ja 1...4 hiiliatomia sisältävän alkyyliryhmän muodostamasta ryhmästä, tai sen suolat.

$R^3$ :n ja renkaan A' substituenttien määritelmässä halogeeni ja alkyyliryhmä ja niiden asemat renkaalla A' voivat olla kuten edellä mainittu yhdisteiden (I<sup>a</sup>) ja (I<sup>b</sup>) symbolien  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  ja  $R^5$  suhteen.

Välituote (XXVIII) Menetelmässä L voidaan hydrolysoida, jolloin saadaan yhdiste (IV) seuraavalla menetelmällä.

[Menetelmä M]

#### hydrolyysi

(XXVIII) -----> (IV)

Tämä hydrolyysireaktio voidaan suorittaa käyttämällä happoa tai alkalia liuottimessa, ja edullisesti käyttäen alkalia. Metanolia, etanolia, propanolia, 2-propanolia, 2-metoksietanolia, jne. voidaan käyttää liuottimena, ja natriumhydroksidia, kaliumhydroksidia, jne. voidaan käyttää alkalina. Käytettävän alkalin määrä on yleensä 2...20 mol, edullisesti 3...10 mol yhtä moolia yhdistettä (XXVIII) kohti. Reaktio suoritetaan yleensä noin 60...150 °C:ssa, edullisesti noin 80...130 °C:ssa.

Lähtöaine (IX) yllämainitussa Menetelmässä E voidaan valmistaa menetelmällä, joka on esitetty julkaisussa Journal of Organic Chemistry, Vol. 26, sivu 4488(1961), sama julkaisu, Vol. 27, sivu 3781 (1962), jne. tai samankaltaisella menetelmällä. Ja lähtöaine (XV) Menetelmässä F voidaan valmistaa esimerkiksi menetelmällä, joka on esitetty US-patenttijulkaisussa 3 798 226, julkaisussa Yakugaku Zasshi, Vol. 93, sivu 1263 (1973), jne. tai samankaltaisella menetelmällä.

Edelleen lähtöaineet (XXV) Menetelmässä J voidaan valmistaa esimerkiksi menetelmällä, joka on esitetty julkaisussa Synthesis, sivu 260 (1982) tai samankaltaisella menetelmällä.

#### Vaikutus

Farmakologiset koetiedot, jotka osoittavat erinomaista keksinnön mukaisten kinoliinijohdannaisien (I) ja niiden suolojen käyttökelpoisuutta on esitetty seuraavassa.

1. Acyl-CoA: kolesteroliasyyli transferaasia (ACAT) inhiboiva vaikutus

#### [Menetelmä]

ACAT-entsyymiä valmistettiin Heider et al.:in menetelmällä, joka on esitetty julkaisussa Journal of Lipid Research, Vol. 24, sivu 1127 (1982), 6 viikkoa vanhojen urospuolisten Sprague-Dawley rottien ohutsuolen limakalvomikrosomifraktiosta, joita rottia oli pidetty paastolla 20 tuntia.

ACAT-vaikutus laskettiin Helgerud et al.:in menetelmällä, joka on esitetty julkaisussa Journal of Lipid Research, Vol. 22, sivu 271 (1981), nimittäin mittaamalla leimatun kolesteroliesterin määrä, joka muodostui [ $1-^{14}\text{C}$ ]-oleyyli-CoA:sta ja endogeenisestä kolesterolista.

#### [Tulokset]

Leimatun kolesteroliesterin muodostumisen inhibitioarvot (%), kun koeyhdisteitä lisättiin  $10^{-6}\text{M}$ ..  $10^{-8}\text{M}$ , esitetään Taulukossa 1 ACAT-inhibitiovaikutuksen indeksinä.

Taulukko 1

Koeyhdiste (Esim. No.)	Konsentraatio (M)	ACAT inhibiitioarvo (%)
1	$10^{-6}$	88.3
4	$10^{-6}$	75.0
11	$10^{-6}$	85.5
13	$10^{-6}$	84.5
14	$10^{-6}$	90.1
15	$10^{-6}$	91.6
17	$10^{-6}$	90.1
18	$10^{-6}$	85.9
21	$10^{-6}$	91.8
22	$10^{-6}$	96.8
23	$10^{-6}$	98.0
23	$10^{-7}$	94.1
23	$10^{-8}$	34.3
24	$10^{-6}$	88.5
25	$10^{-6}$	77.0
26	$10^{-6}$	87.4
27	$10^{-6}$	97.2
28	$10^{-6}$	92.7
29	$10^{-6}$	98.2
30	$10^{-6}$	98.5
31	$10^{-6}$	96.9
32	$10^{-6}$	98.9
32	$10^{-8}$	52.1
33	$10^{-6}$	99.2
34	$10^{-6}$	99.3
35	$10^{-6}$	97.0

Taulukko 1 jatkuu

Koeyhdiste (Esim. No.)	Konsentraatio (M)	ACAT inhibitioarvo (%)
36	$10^{-6}$	95.6
37	$10^{-6}$	87.8
38	$10^{-6}$	98.3
39	$10^{-6}$	98.5
39	$10^{-8}$	43.3
46	$10^{-6}$	75.7
50	$10^{-6}$	96.8
51	$10^{-6}$	97.2
52	$10^{-6}$	97.9
53	$10^{-6}$	85.7
54	$10^{-6}$	80.7
55	$10^{-6}$	97.6
58	$10^{-6}$	88.5
59	$10^{-6}$	97.5
60	$10^{-6}$	95.1
62	$10^{-6}$	97.3
63	$10^{-6}$	94.4
64	$10^{-6}$	69.7
67	$10^{-6}$	90.1
68	$10^{-6}$	98.0
69	$10^{-6}$	78.2
70	$10^{-6}$	97.9
71	$10^{-6}$	98.0
72	$10^{-6}$	97.3
73	$10^{-6}$	99.6
74	$10^{-6}$	99.3
75	$10^{-6}$	61.2
77	$10^{-6}$	96.2

Taulukko 1 jatkuu

Koeyhdiste (Esim. No.)	Konsentraatio (M)	ACAT inhibitioarvo (%)
78	$10^{-6}$	98.2
79	$10^{-6}$	79.9
80	$10^{-6}$	95.9
81	$10^{-6}$	97.9
83	$10^{-6}$	87.3
Yhdiste B*	$10^{-6}$	54.5

\* Yhdiste B: 6-kloori-3-3-(4-kloorifenyyli)ureido-4-fenyyli-kinoliini (US-patenttijulkaisun 3 862 152 vaatimuksen 14 mukainen yhdiste)

Taulukosta I voidaan selvästi nähdä, että kinoliinijohdannaisilla (I), jotka sisältävät yhdistettä B, ja niiden suoloilla on erinomainen ACAT-inhiboiva vaikutus.

2. Plasman kolesterolia alentava vaikutus rotissa, joita oli ruokittu kolesterolilla

1% kolesteroliruokavaliota (sisälsi 0,5% koolihappoa ja 5% oliiviöljyä) annettiin 7 viikkoa vanhoille urospuolisille Sprague-Dawley rotille kolme päivää. Rotat ryhmiteltiin plasman kolesterolitason mukaan, ja niille annettiin sama ruokavaliio, joka sisälsi 0,0005% koeyhdistettä, neljän päivän ajan. Veri kerättiin rotista aamulla välillä 8.30...10.00, kun ne olivat syöneet, ja plasman kolesterolitaso mitattiin entsymaattisesti. Rottien syömä koeyhdisteen määrä laskettiin rottien syömän ruoan määrästä.

Tulokset

Koeyhdisteet alensivat merkittävästi plasman kolesterolitasoa

kolesterolilla ruokituissa rotissa, kuten Taulukossa 2 esitetään.

Taulukko 2

Koeyhdisteet (Esim. No.)	Annos (mg/kg/päivä)	Kolesteroli seerumissa (mg/dl)
Kontrolli	0	240±85
23	0,40±0,03	126±33*
30	0,45±0,02	143±21*
32	0,43±0,04	119±46*

Arvot tarkoittavat keskiarvoja ± standardipoikkeama

\*p < 0,05 (t- koe vastaan kontrolliryhmä)

Taulukko 2 osoittaa, että kinoliinijohdannaisilla (I) ja niiden suoloilla on erinomainen plasman kolesterolitasoa alentava vaikutus.

#### Esimerkit

Keksintö on selitetty yksityiskohtaisemmin seuraavissa viite-esimerkeissä ja esimerkeissä, mutta olisi huomattava etteivät nämä esimerkit rajoita keksintöä.

Viite-esimerkeissä ja Esimerkeissä pylväskromatografian eluutio suoritettiin tutkimalla ohutkerroskromatografiaa (TLC). TLC-tutkimus suoritettiin käyttäen silikageeliä 60F<sub>254</sub> (valmistaja Merck Co. Inc.) TLC-levynä ja kehittävänä liuottimena käytettiin samaa liuotinta, jota käytettiin eluoivana liuoksena pylväskromatografiassa. Detektorina käytettiin UV-detektoria. Merck Co. Inc.:in valmistamaa silikageeliä 60 (70...230 mesh) käytettiin pylväskromatografiassa silikageelinä.

Esimerkeissä ja viite-esimerkeissä käytetyt lyhenteet tarkoittavat seuraavaa:

mg: milligramma  
g: gramma  
ml: millilitra  
s. p.: sulamispiste

Edelleen, huoneenlämpötila tarkoittaa 15...25 °C.

#### Esimerkki 1

2,4-difluorifenyyli-isosyanaattia (0,24 ml) lisättiin liuokseen, jossa oli 3-amino-6-kloori-4-fenyylikinoliinia (509 mg) vedettömässä tetrahydrofuraanissa (8 ml), ja seoksen annettiin seistä huoneenlämpötilassa 20 tuntia. Saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla. Suodos konsentroitiin ja saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla. Näin saadut kiteet yhdistettiin ja uudelleenkiteytettiin etanolista, jolloin saatiin 6-kloori-3-[3-(2,4-difluorifenyyli)ureido]-4-fenyylikinoliinia värittöminä kiteinä (638 mg, 77,8 %). S. p. 206...207 °C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{22}H_{14}ClF_2N_3O$ :

Laskettu: C, 64,48; H, 3,44; N, 10,25

Havaittu: C, 64,23; H, 3,55; N, 10,04

Seuraavien esimerkkien 2...39 otsikkoyhdisteet saatiin saattamalla vastaava 3-aminokinoliinijohdannainen reagoimaan isosyanaatin kanssa samankaltaisella tavalla kuin esimerkissä 1.

#### Esimerkki 2

6-kloori-3-[3-(4-fluorifenyyli)ureido]-4-fenyylikinoliini:

s. p. 205...207 °C (uudelleenkiteytetty etanolista). Saanto 66,5 %.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{22}H_{15}ClFN_3O$ :

Laskettu: C, 67,44; H, 3,86; N, 10,72

Havaittu: C, 67,63; H, 3,87; N, 10,76

## Esimerkki 3

6-kloori-3-[3-(3-fluorifenyyli)ureido]-4-fenyylikinoliini:  
s.p. 213...214 °C (uudelleenkiteytetty asetonista). Saanto  
84,1%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{22}H_{15}ClFN_3O$ :

Laskettu: C, 67,44; H, 3,86; N, 10,72

Havaittu: C, 67,51; H, 3,86; N, 10,64

## Esimerkki 4

6-kloori-3-[3-(2-fluorifenyyli)ureido]-4-fenyylikinoliini:  
s.p. 197...198 °C (uudelleenkiteytetty asetonin ja heksaanin  
seoksesta). Saanto 77,3%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{22}H_{15}ClFN_3O$ :

Laskettu: C, 67,44; H, 3,86; N, 10,72

Havaittu: C, 67,32; H, 3,86; N, 10,70

## Esimerkki 5

6-kloori-3-[3-metyylifenyyli)ureido]-4-fenyylikinoliini:  
s.p. 204...206 °C (uudelleenkiteytetty asetonin ja etanolin  
seoksesta). Saanto 78,2%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{23}H_{18}ClN_3O$ :

Laskettu: C, 71,22; H, 4,68; N, 10,83

Havaittu: C, 71,16; H, 4,67; N, 10,89

## Esimerkki 6

6-kloori-4-fenyyli-3-[3-(3-trifluorimetyylifenyyli)ureido]-  
kinoliini: s.p. 203...204 °C (uudelleenkiteytetty asetonin ja  
di-isopropyylieetterin seoksesta). Saanto 80,5%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{23}H_{15}ClF_3N_3O$ :

Laskettu: C, 62,52; H, 3,42; N, 9,51

Havaittu: C, 62,73; H, 3,71; N, 9,23

Esimerkki 7

6-kloori-3-[3-(2,4-dimetoksifenylyli)ureido]-4-fenylylikinoliini: s.p. 210...211 °C (uudelleenkitetty asetonin ja etanolin seoksesta). Saanto 41,5%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{24}H_{20}ClN_3O_3$ :

Laskettu: C, 66,44; H, 4,65; N, 9,68

Havaittu: C, 66,38; H, 4,55; N, 9,63

Esimerkki 8

6-kloori-3-[3-(3,4-dikloorifenylyli)ureido]-4-fenylylikinoliini: s.p. 226...227 °C (uudelleenkitetty asetonista). Saanto 79,3%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{22}H_{14}Cl_3N_3O$ :

Laskettu: C, 59,68; H, 3,19; N, 9,49

Havaittu: C, 59,63; H, 3,07; N, 9,55

Esimerkki 9

6-kloori-3-[3-(2,5-dikloorifenylyli)ureido]-4-fenylylikinoliini (asetonisolvaatti): s.p. 191...192 °C (uudelleenkitetty asetonin ja di-isopropyylieetterin seoksesta). Saanto 82,8%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{22}H_{14}Cl_3N_3O \cdot C_3H_6O$ :

Laskettu: C, 59,96; H, 4,03; N, 8,39

Havaittu: C, 60,04; H, 4,04; N, 8,42

Esimerkki 10

6-kloori-3-[3-(2,4-dikloorifenylyli)ureido]-4-fenylylikinoliini:

s. p. 214...215 °C (uudelleenkitetty aetonista). Saanto 74,2%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{22}H_{14}Cl_3N_3O$ :

Laskettu: C, 59,68; H, 3,19; N, 9,49

Havaittu: C, 59,53; H, 3,10; N, 9,45

Esimerkki 11

6-bromi-3-[3-(2,4-difluorifenyyli)ureido]-4-fenyylikinoliinia:  
s. p. 195...197 °C (uudelleenkitetty aetonin ja di-isopropyylieetterin seoksesta). Saanto 82,1%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{22}H_{14}BrF_2N_3O$ :

Laskettu: C, 58,17; H, 3,11; N, 9,25

Havaittu: C, 57,96; H, 3,06; N, 9,11

Esimerkki 12

3-[3-(2,4-difluorifenyyli)ureido]-4-fenyylikinoliini (1/2 etanolisolvatti): s. p. 193...195 °C (uudelleenkitetty etanolista). Saanto 74,3%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{22}H_{15}F_2N_3O_1/2C_2H_6O$ :

Laskettu: 69,34; H, 4,55; N, 10,55

Havaittu: 69,48; H, 4,55; N, 10,57

Esimerkki 13

3-[3-(2,4-difluorifenyyli)ureido]-6-metyyli-4-fenyylikinoliini: s. p. 189...191 °C (uudelleenkitetty aetonin ja diisopropyylieetterin seoksesta). Saanto 72,0%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{23}H_{17}F_2N_3O$ :

Laskettu: C, 70,94; H, 4,40; N, 10,79

Havaittu: C, 70,88; H, 4,39; N, 10,80

## Esimerkki 14

3-[3-(2,4-difluorifenyyli)ureido]-6-etyyli-4-fenyylikinoliini:  
s.p. 189...190 °C (uudelleenkitetty etanolista). Saanto  
70,5%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{24}H_{19}F_2N_3O$ :

Laskettu: C, 71,45; H, 4,75; N, 10,42

Havaittu: C, 71,28; H, 4,78; N, 10,29

## Esimerkki 15

3-[3-(2,4-difluorifenyyli)ureido]-6-isopropyyli-4-fenyylikinoliini: s.p. 211...212 °C (uudelleenkitetty etanolista). Saanto 74,5%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{25}H_{21}F_2N_3O$ :

Laskettu: C, 71,93; H, 5,07; N, 10,07

Havaittu: C, 71,92; H, 5,04; N, 9,99

## Esimerkki 16

3-[3-(2,4-difluorifenyyli)ureido]-7-metyyli-4-fenyylikinoliini: s.p. 195...197 °C (uudelleenkitetty asetonista). Saanto 76,2%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{23}H_{17}F_2N_3O$ :

Laskettu: C, 70,94; H, 4,40; N, 10,79

Havaittu: C, 70,99; H, 4,38; N, 10,67

## Esimerkki 17

3-[3-(2,4-difluorifenyyli)ureido]-4-fenyyli-6-trifluorimetyylikinoliini: s.p. 203...204 °C (uudelleenkitetty etanolista). Saanto 65,3%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{23}H_{14}F_5N_3O$ :

Laskettu: C, 62,31; H, 3,19; N, 9,48

Havaittu: C, 62,39; H, 3,12; N, 9,52

Esimerkki 18

3-[3-(2,4-difluorifenyyli)ureido]-6-metoksi-4-fenyylikinoliini: s.p. 126...130 °C (uudelleenkiteytetty asetonin ja diisopropylietterin seoksesta). Saanto 87,7%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{23}H_{17}F_2N_3O$ :

Laskettu: C, 68,14; H, 4,23; N, 10,37

Havaittu: C, 68,20; H, 4,18; N, 10,19

Esimerkki 19

3-[3-(2,4-difluorifenyyli)ureido]-6,7-dimetoksi-4-fenyylikinoliini: s.p. 202...203 °C (uudelleenkiteytetty metanolista). Saanto 77,2%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{24}H_{19}F_2N_3O_3$ :

Laskettu: C, 66,20; H, 4,40; N, 9,65

Havaittu: C, 65,92; H, 4,35; N, 9,49

Esimerkki 20

3-[3-(2,4-difluorifenyyli)ureido]-6-nitro-4-fenyylikinoliini (2/3 asetonisolvaatti): s.p. 193...194 °C (uudelleenkiteytetty asetonista). Saanto 76,3%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{22}H_{14}F_2N_4O_3 \cdot 2/3C_3H_6O$ :

Laskettu: C, 62,79; H, 3,95; N, 12,20

Havaittu: C, 62,84; H, 4,05; N, 12,09

## Esimerkki 21

4-(2-kloorifenylyli)-3-[3-(2,4-difluorifenylyli)ureido]kinoliini  
(1/2 etanolisolvaatti): s.p. 198...200 °C (uudelleenkitetty  
etanolista). Saanto 85,5%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{22}H_{14}ClF_2N_3O \cdot 1/2C_2H_6O$ :

Laskettu: C, 63,82; H, 3,96; N, 9,71

Havaittu: C, 63,57; H, 4,02; N, 9,64

## Esimerkki 22

6-kloori-3-[3-(2,4-difluorifenylyli)ureido]-4-(2-fluorifenylyli)kinoliini: s.p. 218...220 °C (uudelleenkitetty etanolista). Saanto 78,3%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{22}H_{13}ClF_3N_3O$ :

Laskettu: C, 61,77; H, 3,06; N, 9,82

Havaittu: C, 61,51; H, 3,03; N, 9,64

## Esimerkki 23

6-kloori-4-(2-kloorifenylyli)-3-[3-(2,4-difluorifenylyli)ureido]kinoliini: s.p. 210...212 °C (uudelleenkitetty asetonin ja veden seoksesta). Saanto 86,7%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{22}H_{13}Cl_2F_2N_3O$ :

Laskettu: C, 59,48; H, 2,95; N, 9,46

Havaittu: C, 59,28; H, 2,88; N, 9,37

## Esimerkki 24

6-kloori-4-(3-kloorifenylyli)-3-[3-(2,4-difluorifenylyli)ureido]kinoliini: s.p. 207...208 °C (uudelleenkitetty asetonin ja veden seoksesta). Saanto 68,1%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{22}H_{13}Cl_2F_2N_3O$ :

Laskettu: C, 59,48; H, 2,95; N, 9,46

Havaittu: C, 59,31; H, 2,96; N, 9,59

Esimerkki 25

6-kloori-4-(4-kloorifenyyli)-3-[3-(2,4-difluorifenyyli)ureido]kinoliini: s.p. 215...217 °C (uudelleenkitetty etanolista). Saanto 74,1%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{22}H_{13}Cl_2F_2N_3O$ :

Laskettu: C, 59,48; H, 2,95; N, 9,46

Havaittu: C, 59,31; H, 2,96; N, 9,59

Esimerkki 26

6-kloori-3-[3-(2,4-difluorifenyyli)ureido]-4-(4-metyylifenyyli)kinoliini: s.p. 188...189 °C (uudelleenkitetty etanolista). Saanto 79,7%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{23}H_{16}ClF_2N_3O$ :

Laskettu: C, 65,18; H, 3,80; N, 9,91

Havaittu: C, 65,19; H, 3,78; N, 9,79

Esimerkki 27

6-kloori-3-[3-(2,4-difluorifenyyli)ureido]-4-(2-metyylifenyyli)kinoliini: s.p. 219...220 °C (uudelleenkitetty asetonin ja heksaanin seoksesta). Saanto 72,6%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{23}H_{16}ClF_2N_3O$ :

Laskettu: C, 65,18; H, 3,80; N, 9,91

Havaittu: C, 65,34; H, 3,79; N, 10,04

Esimerkki 28

6-kloori-3-[3-(2,4-difluorifenyyli)ureido]-4-(4-metoksifenyy-

li)kinoliini: s.p. 208...209 °C (uudelleenkitetytetty etanolis-  
ta). Saanto 82,7%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{23}H_{16}ClF_2N_3O_2$ :

Laskettu: C, 62,81; H, 3,67; N, 9,55

Havaittu: C, 62,86; H, 3,70; N, 9,50

Esimerkki 29

6-kloori-3-[3-(2,4-difluorifenyyli)ureido]-4-(2-metoksifenyy-  
li)kinoliini: s.p. 221...222 °C (uudelleenkitetytetty etanolis-  
ta). Saanto 65,9%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{23}H_{16}ClF_2N_3O_2$ :

Laskettu: C, 62,81; H, 3,67; N, 9,55

Havaittu: C, 62,81; H, 3,71; N, 9,81

Esimerkki 30

4-(2-kloorifenyyli)-3-[3-(2,4-difluorifenyyli)ureido]-6-metyy-  
likinoliini: s.p. 225...226 °C (uudelleenkitetytetty asetonis-  
ta). Saanto 64,7%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{23}H_{16}ClF_2N_3O$ :

Laskettu: C, 65,18; H, 3,80; N, 9,91

Havaittu: C, 65,12; H, 3,77; N, 9,87

Esimerkki 31

3-[3-(2,4-difluorifenyyli)ureido]-6-metyyli-4-(2-metyylifenyy-  
li)kinoliini: s.p. 218...220 °C (uudelleenkitetytetty asetonin  
ja bentseenin seoksesta). Saanto 65,7%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{24}H_{19}F_2N_3O$ :

Laskettu: C, 71,45; H, 4,75; N, 10,42

Havaittu: C, 71,26; H, 4,65; N, 10,30

## Esimerkki 32

4-(2-kloorifenylyli)-3-[3-(2,4-difluorifenylyli)ureido]-6,8-dimetyylikinoliini: s.p. 198...200 °C (uudelleenkitetty asetonin ja bentseenin seoksesta). Saanto 61,4%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{24}H_{18}ClF_2N_3O$ :

Laskettu: C, 65,83; H, 4,14; N, 9,60

Havaittu: C, 65,67; H, 4,13; N, 9,71

## Esimerkki 33

4-(2-kloorifenylyli)-3-[3-(2,4-difluorifenylyli)ureido]-6-etyylikinoliini: s.p. 228...229 °C (uudelleenkitetty asetonista). Saanto 75,4%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{24}H_{18}ClF_2N_3O$ :

Laskettu: C, 65,83; H, 4,14; N, 9,60

Havaittu: C, 65,80; H, 4,14; N, 9,61

## Esimerkki 34

4-(2-kloorifenylyli)-3-[3-(2,4-difluorifenylyli)ureido]-6-isopropylikinoliini: s.p. 232...233 °C (uudelleenkitetty asetonista). Saanto 79,3%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{25}H_{20}ClF_2N_3O$ :

Laskettu: C, 66,45; H, 4,46; N, 9,30

Havaittu: C, 66,34; H, 4,45; N, 9,30

## Esimerkki 35

6-butylyli-4-(2-kloorifenylyli)-3-[3-(2,4-difluorifenylyli)ureido]kinoliini: s.p. 202...203 °C (uudelleenkitetty asetonin ja heksaanin seoksesta). Saanto 72,7%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{26}H_{22}ClF_2N_3O$ :

Laskettu: C, 67,02; H, 4,76; N, 9,02

Havaittu: C, 66,98; H, 4,72; N, 8,78

Esimerkki 36

4-(2-kloorifenylyli)-3-[3-(2,4-difluorifenylyli)ureido]-6-fluorikinoliini: s.p. 212...213 °C (uudelleenkitetty asetonin ja heksaanin seoksesta). Saanto 68,3%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{22}H_{13}ClF_3N_3O$ :

Laskettu: C, 61,77; H, 3,06; N, 9,82

Havaittu: C, 61,74; H, 3,06; N, 9,68

Esimerkki 37

3-[3-(2,4-difluorifenylyli)ureido]-6-metyylitio-4-fenylylikinoliini: s.p. 117...120 °C (uudelleenkitetty metanolista). Saanto 89,4%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{23}H_{17}F_2N_3OS$ :

Laskettu: C, 65,55; H, 4,07; N, 9,97

Havaittu: C, 65,43; H, 4,02; N, 9,91

Esimerkki 38

6-kloori-4-(2-kloorifenylyli)-3-[3-(2,4-difluorifenylyli)ureido]-8-metyylikinoliini: s.p. 199...201 °C (uudelleenkitetty asetonin ja bentseenin sekoituksesta). Saanto 67,8%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{23}H_{15}Cl_2F_2N_3O$ :

Laskettu: C, 60,28; H, 3,30; N, 9,17

Havaittu: C, 60,25; H, 3,30; N, 9,04

Esimerkki 39

3-[3-(2,4-difluorifenylyli)ureido]-6,8-dimetyyli-4-(2-metyyli-

fenylyli)kinoliini (1/2 etanolisolvaatti): s.p. 200...201 °C  
(uudelleenkiteytetty etanolista). Saanto 66,0%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{25}H_{21}F_2N_3O \cdot 1/2C_2H_6O$

Laskettu: C, 70,89; H, 5,49; N, 9,54

Havaittu: C, 70,63; H, 5,41; N, 9,46

Esimerkki 40

Seosta, jossa oli 6-kloori-3-metyyliamino-4-fenylylikinoliinia (0,54 g), 2,4-difluorifenylyli-isosyanaattia (0,48 ml) ja vedetöntä tolueenia (10 ml), palautusjäähdytettiin 22 tuntia ja sitten konsentroidiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla silikageelillä ja uudelleenkiteytettiin seoksesta, jossa oli etyyliasetaattia ja etanolia, jolloin saatiin 6-kloori-3-[3-(2,4-difluorifenylyli)-1-metyyliureido]-4-fenylylikinoliinia värittöminä kiteinä. Saanto 0,56 g (66%).  
s.p. 200...201 °C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{23}H_{16}ClF_2N_3O$ :

Laskettu: C, 65,18; H, 3,80; N, 9,91

Havaittu: C, 65,24; H, 3,70; N, 9,81

Seuraavien esimerkkien 41...44 yhdisteet saatiin samankaltaisella tavalla kuin esitettiin esimerkissä 40.

Esimerkki 41

6-kloori-3-[3-(2,4-difluorifenylyli)-1-etyyliureido]-4-fenylylikinoliini: s.p. 141...142 °C (uudelleenkiteytetty etanolista).  
Saanto 53,7%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{24}H_{18}ClF_2N_3O$ :

Laskettu: C, 65,83; H, 4,14; N, 9,60

Havaittu: C, 65,73; H, 4,22; N, 9,68

## Esimerkki 42

3-[1-butylyli-3-(2,4-difluorifenyyli)ureido]-6-kloori-4-fenyyli-kinoliini: s.p. 66...69 °C (uudelleenkiteytetty seoksesta, jossa oli etyylietteriä ja heksaania). Saanto 59,5%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{26}H_{22}ClF_2N_3O$ :

Laskettu: C, 67,02; H, 4,76; N, 9,02

Havaittu: C, 67,06; H, 4,85; N, 8,99

## Esimerkki 43

3-[1-bentsyyli-3-(2,4-difluorifenyyli)ureido]-6-kloori-4-fenyyli-kinoliini: s.p. 150...152 °C (uudelleenkiteytetty etanolis-  
ta). Saanto 47%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{29}H_{20}ClF_2N_3O$ :

Laskettu: C, 69,67; H, 4,03; N, 8,40

Havaittu: C, 69,66; H, 4,10; N, 8,25

## Esimerkki 44

6-kloori-3-[3-2,4-difluorifenyyli]-1-heptyyliureido]-4-fenyyli-kinoliini: s.p. 109...110 °C (uudelleenkiteytetty etanolis-  
ta). Saanto 29,7%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{29}H_{28}ClF_2N_3O$ :

Laskettu: C, 68,57; H, 5,56; N, 8,27

Havaittu: C, 68,67; H, 5,55; N, 8,05

## Esimerkki 45

10 % liuosta (1,5 ml), jossa oli trikloorimetyyliklooriformiaattia tolueenissa, lisättiin tiipoittain sekoittaen seokseen, jossa oli 353 mg 6-kloori-3-heptyyliamino-4-fenyylikinoliinia, 8 mg aktivoitua puuhiiltä, 0,14 ml trietyyliamiinia ja 6 ml vedetöntä tetrahydrofuraania. Kun seosta oli sekoitettu

huoneenlämpötilassa yli yön, lisättiin seokseen typpikaasua poistamaan ylimääräinen fosgeeni. Sitten seokseen lisättiin liuosta, jossa oli p-kloorianiliinia (126 mg) 6 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania, 0,28 ml trietyyliamiinia ja 24 mg 4-dimetyyliaminopyridiiniä, ja seosta palautusjäähdytettiin 12 tuntia. Tuloksena oleva saostuma poistettiin suodattamalla, ja suodos konsentroidtiin. Jäännös uudelleenkiteytettiin etanolista, jolloin saatiin 6-kloori-3-[3-(4-kloorifenyyli)-1-heptyyliureido]-4-fenyylikinoliinia värittöminä kiteinä. Saanto 207 mg (40,9%). s.p. 180...182 °C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{29}H_{29}Cl_2N_3O$ :

Laskettu: C, 68,77; H, 5,77; N, 8,30

Havaittu: C, 69,00; H, 5,80; N, 8,01

Esimerkki 46

Trietyyliamiinia (0,34 ml) lisättiin seokseen, jossa oli 6-kloori-4-fenyyli-3-kinoliinikarboksyylihappoa (566 mg), difenyylifosforyyliatsidia (660 ml) ja dioksaania (10 ml). Seosta sekoitettiin 15 minuuttia huoneenlämpötilassa ja sitten 20 minuuttia palautusjäähdyttäen. Jäähdyttämisen jälkeen 2,6-difluorianiliinia (310 mg) lisättiin seokseen. Sitä sekoitettiin 15 minuuttia huoneenlämpötilassa ja sitten 30 minuuttia palautusjäähdyttäen. Seosta laimennettiin vedellä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin vedellä, 1N suolahapolla, vedellä, natriumvetykarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella ja vedellä peräkkäin. Kun oli kuivattu vedettömällä magnesiumsulfaatilla, liuotin tislattiin pois. Jäännös uudelleenkiteytettiin, jolloin saatiin 6-kloori-3-[3-(2,6-difluorifenyyli)ureido]-4-fenyylikinoliinia värittöminä neulasina. Saanto 562 mg (68,7%). S.p. 228...229 °C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{22}H_{14}ClF_2N_3O$ :

Laskettu: C, 64,48; H, 3,44; N, 10,25

Havaittu: C, 64,64; H, 3,40; N, 10,01

## Esimerkki 47

6-kloori-3-[3-(2,4-dimetyylifenyyli)ureido]-4-fenyylikinoliinia saatiin samankaltaisella tavalla kuin esitettiin esimerkissä 46. s.p. 230...231 °C (uudelleenkiteytetty asetonista). Saanto 42,9%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{24}H_{20}ClN_3O$ :

Laskettu: C, 71,73; H, 5,02; N, 10,46

Havaittu: C, 71,75; H, 4,96; N, 10,46

## Esimerkki 48

6-kloori-3-[3-(2,4-difluoribentsyyli)ureido]-4-fenyyli-kinoliinia saatiin samankaltaisella tavalla kuin esitettiin esimerkissä 46. s.p. 243...244 °C (uudelleenkiteytetty asetonista). Saanto 22,0%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{23}H_{16}ClFN_3O$ :

Laskettu: C, 65,18; H, 3,80; N, 9,91

Havaittu: C, 64,91; H, 3,72; N, 9,71

## Esimerkki 49

(1) 4-(2-kloorifenyyli)-3-[3-(2,4-difluorifenyyli)-ureido]-6,8-dimetyylikinoliini	10 g
(2) laktoosi	50 g
(3) maissitärkkelys	15 g
(4) karboksimeetyyliselluloosakalsium	44 g
(5) magnesiumstearaatti	1 g

---

Yhteensä 120g  
(1000 tablettiin)

Aineiden (1), (2) ja (3) koko määrä ja 30 g ainetta (4) vattettiin veden kanssa. Seos kuivattiin vakuuissa ja muodostettiin sitten rakeiksi. Raejauheeseen sekoitettiin 14 g ainetta

(4) ja 1 g ainetta (5), ja seos puristettiin tablettikoneessa 1000 tabletiksi. Tabletti sisälsi 10 mg yhdistettä (1).

Seuraavien esimerkkien 50...55 yhdisteet saatiin samankaltaisella tavalla kuin esitettiin esimerkissä 1.

#### Esimerkki 50

6-kloori-4-(2-kloorifenyyli)-3-[3-(4-kloorifenyyli)ureido]-kinoliini: s.p. 217...219 °C (uudelleenkiteytetty asetonin ja bentseenin seoksesta). Saanto 56,8%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{22}H_{14}Cl_3N_3O$ :

Laskettu: C, 59,68; H, 3,19; N, 9,49

Havaittu: C, 59,47; H, 3,12; N, 9,43

#### Esimerkki 51

4-(2-kloorifenyyli)-3-[3-(4-kloorifenyyli)ureido]-6,8-dimetyyllikinoliini: s.p. 219...221 °C (uudelleenkiteytetty asetonin ja bentseenin seoksesta). Saanto 61,3%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{24}H_{19}Cl_2N_3O$ :

Laskettu: C, 66,06; H, 4,39; N, 9,63

Havaittu: C, 65,96; H, 4,42; N, 9,50

#### Esimerkki 52

6-kloori-3-[3-(2,4-difluorifenyyli)ureido]-4-(2-metyyllitiofenyyli)kinoliini: s.p. 219...221 °C (uudelleenkiteytetty asetonista). Saanto 69,1%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{23}H_{16}ClF_2N_3OS$ :

Laskettu: C, 60,59; H, 3,54; N, 9,22

Havaittu: C, 60,75; H, 3,46; N, 9,29

## Esimerkki 53

6-difluorimetyylitio-3-[3-(2,4-difluorifenyyli)ureido]-4-fenyylikinoliini: s.p. 110...112 °C (uudelleenkitetty metanolista). Saanto 20,6%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{23}H_{15}F_4N_3OS$ :

Laskettu: C, 60,39; H, 3,31; N, 9,19

Havaittu: C, 60,44; H, 3,28; N, 9,08

## Esimerkki 54

6-difluorimetoksi-3-[3-(2,4-difluorifenyyli)ureido]-4-fenyylikinoliini: s.p. 102...104 °C (uudelleenkitetty metanolista). Saanto 58,5%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{23}H_{15}F_4N_3O_2$ :

Laskettu: C, 62,59; H, 3,43; N, 9,52

Havaittu: C, 62,50; H, 3,31; N, 9,44

## Esimerkki 55

8-kloori-4-(2-kloorifenyyli)-3-[3-(2,4-difluorifenyyli)ureido]-6-metyylikinoliini: s.p. 220...222 °C (uudelleenkitetty asetonin ja bentseenin seoksesta). Saanto 63,0%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{23}H_{15}Cl_2F_2N_3O$ :

Laskettu: C, 60,28; H, 3,30; N, 9,17

Havaittu: C, 59,98; H, 3,20; N, 9,13

## Esimerkki 56

3-[1-butyyl-3-(2,4-difluorifenyyli)ureido]-6-kloori-4-(2-kloorifenyyli)kinoliinia saatiin samalla tavalla kuin esitettiin esimerkissä 40. s.p. 63...66 °C (uudelleenkitetty etyyliasetaatin ja heksaanin seoksesta). Saanto 72,0%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{26}H_{21}Cl_2F_2N_3O$ :

Laskettu: C, 62,41; H, 4,23; N, 8,40

Havaittu: C, 62,37; H, 4,16; N, 8,33

Esimerkki 57

Esimerkissä 32 saatua 4-(2-kloorifenyyli)-3-[3-(2,4-difluorifenyyli)ureido]-6,8-dimetyylikinoliinia (0,2 g) liuotettiin kuumentaen 80 °C:ssa asetonin (10 ml) ja 2N suolahapon (0,5 ml) seokseen, ja sitten liuos konsentroitiin. Tuloksena oleva saostuma kerättiin suodattamalla, jolloin saatiin 4-(2-kloorifenyyli)-3-[3-(2,4-difluorifenyyli)ureido]-6,8-dimetyylikinoliinihydrokloridia vaaleankeltaisina neulasina. Saanto 0,19 % s.p. 227...228 °C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{24}H_{18}ClF_2N_3O \cdot HCl$

Laskettu: C, 60,77; H, 4,04; N, 8,86

Havaittu: C, 60,92; H, 4,01; N, 8,78

Seuraavien yhdisteiden 58...60 yhdisteet saatiin samankaltaisella tavalla kuin esitettiin esimerkissä 1.

Esimerkki 58

6-kloori-3-[3-(4-fluori-3-nitrofenyyli)ureido]-4-(2-metyyli-fenyyli)kinoliini: s.p. 229...232 °C (uudelleenkiteytetty asetonista). Saanto 58,0%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{23}H_{16}ClFN_4O_3$ :

Laskettu: C, 61,27; H, 3,58; N, 12,43

Havaittu: C, 60,99; H, 3,56; N, 12,34

Esimerkki 59

3-[3-(2,4-difluorifenyyli)ureido]-6-metyyli-4-(2-metyylitiofenyyli)kinoliini(metanolisolvaatti): s.p. 213...215 °C (uudelleenkiteytetty metanolista). Saanto 87,0%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{24}H_{19}F_2N_3OS \cdot CH_4O$ :

Laskettu: C, 64,22; H, 4,96; N, 8,99

Havaittu: C, 64,27; H, 4,94; N, 9,03

Esimerkki 60

6-kloori-3-[3-(2,4-difluorifenyyli)ureido]-4-(3,4-dimetoksi-  
fenyyli)kinoliini: s.p. 252...254 °C (uudelleenkiteytetty ase-  
tonista. Saanto 85,4%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{24}H_{18}ClF_2N_3O_3$ :

Laskettu: C, 61,35; H, 3,86; N, 8,94

Havaittu: C, 61,33; H, 3,85; N, 8,87

Esimerkki 61

4-(2-kloorifenyyli)-6,8-dimetyyli-3-kinoliinikarboksylihappo  
saatettiin reagoimaan difenyylifosforyyliatsidin kanssa ja  
sitten 2,4-difluorianiliinin kanssa, jolloin saatiin 4-(2-  
kloorifenyyli)-3-[3-(2,4-difluorifenyyli)ureido]-6,8-dimetyy-  
likinoliinia samalla tavalla kuin esitettiin esimerkissä 46.  
Saanto 35,9%. s.p. 198...200 °C.

Tämä aine oli samanlainen kuin esimerkissä 32 saatu.

Esimerkki 62

Samalla tavalla kuin esimerkissä 46 4-(2-kloorifenyyli)-6,8-  
dimetyyli-3-kinoliinikarboksylihappo saatettiin reagoimaan di-  
fenyylifosforyyliatsidin kanssa ja sitten 2,4,6-trifluoriani-  
liinin kanssa, jolloin saatiin 4-(2-kloorifenyyli)-6,8-di-  
metyyli-3-[3-(2,4,6-trifluorifenyyli)ureido]kinoliini. s.p.  
219...220 °C (uudelleenkiteytetty etanolista). Saanto 73,0%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{24}H_{17}ClF_3N_3O$ :

Laskettu: C, 63,23; H, 3,76; N, 9,22

Havaittu: C, 63,14; H, 3,67; N, 9,08

Esimerkki 63

Seosta, jossa oli 4-(2-kloorifenyyli)-3-[3-(2,4-difluorifenyyli)ureido]-6,8-dimetyylikinoliinia (1,1 g), m-klooriperbentsoehappoa (1,08 g) ja dikloorimetaania (15 ml), palautusjäähdytettiin 20 tuntia. Reaktioseos pestiin natriumsulfiitin vesiliuoksella, natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella ja vedellä peräkkäin. Kun oli kuivattu vedettömällä magnesiumsulfaatilla, liuotin tislattiin pois. Jäännös uudelleenkiteytettiin metanolin ja kloroformin seoksesta, jolloin saatiin 4-(2-kloorifenyyli)-3-[3-(2,4-difluorifenyyli)ureido]-6,8-dimetyylikinoliini-1-oksidia vaaleankeltaisina prismoina. Saanto 0,72 g (63,2%). s.p. 230...232 °C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{24}H_{18}ClF_2N_3O_2$ :

Laskettu: C, 63,51; H, 4,00; N, 9,26

Havaittu: C, 63,89; H, 3,91; N, 9,09

Esimerkki 64

Trietyyliamiinia (0,37 ml) lisättiin tipoittain sekoittaen seokseen, jossa oli 3,4,5-trimetoksibentsoehappoa (563 mg), difenyylifosforyyliatsidia (730 mg) ja dioksaania (10 ml). Seosta sekoitettiin edelleen 30 minuuttia huoneenlämpötilassa ja sitten 40 minuuttia palautusjäähdyttäen 3,4,5-trimetoksi-fenyyli-isosyanaattiliuoksen valmistamiseksi. Jäähdyttämisen jälkeen tuloksena olevaan liuokseen lisättiin 3-amino-4-(2-kloorifenyyli)-6,8-dimetyylikinoliinia (500 mg), ja seosta sekoi-tettiin huoneenlämpötilassa yli yön. Reaktioseos konsentroidtiin ja jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla silika-geelillä ja uudelleenkiteytettiin dikloorimetaanista, jolloin saatiin 4-(2-kloorifenyyli)-6,8-dimetyyli-3-[3-(3,4,5-trime-

toksifenyyli)ureido]kinoliinia värittäminä neulasina. Saanto 490 mg (56,3%). s.p. 204...206 °C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{27}H_{26}ClN_3O_4$ :

Laskettu: C, 65,92; H, 5,33; N, 8,54

Havaittu: C, 65,81; H, 5,29; N, 8,47

Seuraavien esimerkkien 65 ja 66 yhdisteet saatiin samalla tavalla kuin esitettiin esimerkissä 64.

Esimerkki 65

3-[3-(3,5-di-tert-butyyl-4-hydroksifenyyli)ureido]-4-(2-kloorifenyyli)ureido]-4-(2-kloorifenyyli)-6,8-dimetyylikinoliini:  
s.p. 262...264 °C (uudelleenkiteytetty asetonista). Saanto 20,6%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{32}H_{36}ClN_3O_2$ :

Laskettu: C, 72,50; H, 6,84; N, 7,93

Havaittu: C, 72,22; H, 6,83; N, 7,77

Esimerkki 66

3-[3-(3,5-di-tert-butyyl-4-hydroksifenyyli)ureido]-6-kloori-4-fenyylikinoliini: s.p. 277...280 °C (uudelleenkiteytetty asetonista). Saanto 13,2%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{30}H_{32}ClN_3O_2$ :

Laskettu: C, 71,77; H, 6,42; N, 8,37

Havaittu: C, 71,88; H, 6,39; N, 8,36

Esimerkki 67

3-[1-(3,5-di-tert-butyyl-4-hydroksibentsyyli)-3-(2,4-difluorifenyyli)ureido]-4-(2-kloorifenyyli)-6,8-dimetyylikinoliinia saatiin samalla tavalla kuin esitettiin esimerkissä 40. s.p. 124...126 °C (uudelleenkiteytetty metanolista). Saanto 66,2%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{39}H_{40}ClF_2N_3O_2$ :

Laskettu: C, 71,38; H, 6,14; N, 6,40

Havaittu: C, 71,27; H, 6,43; N, 6,30

Esimerkki 68

6-kloori-3-[3-(2,4-difluorifenyyli)ureido]-4-(2,3,4-trimetoksifenyyli)kinoliinia saatiin samalla tavalla kuin esitettiin esimerkissä 1. s.p. 120...122 °C (uudelleenkiteytetty metanolista). Saanto 94,9%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{25}H_{20}ClF_2N_3O_4$ :

Laskettu: C, 60,07; H, 4,03; N, 8,41

Havaittu: C, 59,68; H, 4,05; N, 8,30

Esimerkki 69

6-kloori-3-[3-(2,4-difluorifenyyli)ureido]-4-(2-hydroksi-3,4-dimetoksifenyyli)kinoliinia saatiin samalla tavalla kuin esimerkissä 1. s.p. 218...220 °C (uudelleenkiteytetty metanolista). Saanto 82,0%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{24}H_{18}ClF_2N_3O_4$ :

Laskettu: C, 59,33; H, 3,73; N, 8,65

Havaittu: C, 59,53; H, 3,67; N, 8,50

Seuraavien esimerkkien 70 ja 71 yhdisteet saatiin samalla tavalla kuin esitettiin esimerkissä 46.

Esimerkki 70

4-(2-kloorifenyyli)-6,8-dimetyyli-3-[3-(2,6-dimetyylifenyyli)ureido]kinoliini: s.p. 237...238 °C (uudelleenkiteytetty etanolista). Saanto 56,5%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{26}H_{24}ClN_3O$ :

Laskettu: C, 72,63; H, 5,63, N, 9,77

Havaittu: C, 72,85; H, 5,64, N, 9,78

Esimerkki 71

4-(2-kloorifenyyli)-3-[3-(2,6-di-isopropyylifenyli)ureido]-6,8-dimetyylikinoliini: s.p. 257...258 °C (uudelleenkiteytetty etanolista). Saanto 63,3%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{30}H_{32}ClN_3O$ :

Laskettu: C, 74,13; H, 6,64; N, 8,65

Havaittu: C, 74,32; H, 6,62; N, 8,62

Seuraavien esimerkkien 72...75 yhdisteet saatiin samalla tavalla kuin esitettiin esimerkissä 1.

Esimerkki 72

4-(2-kloorifenyyli)-3-[3-(4-nitrofenyyli)ureido]-6,8-dimetyylikinoliini: s.p. 228 °C (hajosi) (uudelleenkiteytetty asetonin ja heksaanin seoksesta). Saanto 51,5%.

Alkuaineanalyysi  $C_{24}H_{19}ClN_4O_3$ :

Laskettu: C, 64,50; H, 4,29; N, 12,54

Havaittu: C, 64,29; H, 4,18; N, 12,27

Esimerkki 73

4-(2-kloorifenyyli)-3-[3-(2,4-difluorifenyyli)ureido]-6,7-dimetyylikinoliini: s.p. 220...222 °C (uudelleenkiteytetty asetonista). Saanto 73,8%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{24}H_{18}ClF_2N_3O$ :

Laskettu: C, 65,83; H, 4,14; N, 9,60

Havaittu: C, 65,65; H, 4,08; N, 9,52

## Esimerkki 74

4-(2-kloorifenyyli)-3-[3-(2,4-difluorifenyyli)ureido]-6,7,8-trimetyylikinoliini: s.p. 197...199 °C (uudelleenkiteytetty etyylietterin ja heksaanin seoksesta). Saanto 65,6%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{25}H_{20}ClF_2N_3O$ :

Laskettu: C, 66,45; H, 4,46; N, 9,30

Havaittu: C, 66,41; H, 4,41; N, 9,27

## Esimerkki 75

1,0 ml 1:2 (v/v) booritribromidin ja dikloorimetaanin seosta lisättiin 0 °C:ssa liuokseen, jossa oli 6-kloori-3-[3-(2,4-difluorifenyyli)ureido]-4-(3,4-dimetoksifenyyli)kinoliinia (250 mg) dikloorimetaanissa (20 ml). Edelleen seosta sekoitettiin 0 °C:ssa 30 minuuttia, laimennettiin vedellä, ja sitten uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin vedellä ja kuivatettiin vedettömällä sulfaatilla ja tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännös uudelleenkiteytettiin metanolista, jolloin saatiin 6-kloori-3-[3-(2,4-difluorifenyyliureido)-4-(3,4-dihydroksifenyyli)kinoliini-1/2hydraattia kiteinä (167 mg, 70,8%). s.p. > 300 °C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{22}H_{14}ClF_2N_3O_3 \cdot 1/2H_2O$ :

Laskettu: C, 58,61; H, 3,35; N, 9,32

Havaittu: C, 58,48; H, 3,18; N, 9,21

## Esimerkki 76

Trietyyliamiinia (0,15 ml) lisättiin tipoittain seokseen, jossa oli 4-asetoksi-3,5-di-isopropylibentsoehappoa (238 mg), difenyylifosforyyliatsidia (300 mg) ja bentseeniä (10 ml), sekoittaen. Seosta sekoitettiin edelleen 30 minuuttia huoneenlämpötilassa ja 40 minuuttia palautusjäähdyttäen 4-asetoksi-3,5-di-isopropyylifenyyli-isosyanaatin valmistamiseksi. Jäähdyttämisen jälkeen liuokseen lisättiin liuosta, jossa oli

3-amino-4-(2-kloorifenyli)-6,8-dimetyylikinoliinia (255 mg) bentseenissä (255 mg), ja sitten trietyyliamiinia (0,15 ml). Seosta sekoitettiin kaksi tuntia huoneenlämpötilassa, sitten kolme tuntia palautusjäähdyttäen ja sitten lisättiin etyyli-asetaattia. Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin 2N suolahapolla ja vedellä peräkkäin, ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja sitten tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännös uudelleenkiteytettiin asetonin ja isopropyylieetterin seoksesta, jolloin saatiin 3-[3-(4-asetoksi-3,5-di-isopropyylifenyli)ureido]-4-(2-kloorifenyli)-6,8-dimetyylikinoliinia värittöminä neulasina. Saanto 367 mg (74,9 %). s.p. 248...249 °C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{32}H_{34}ClN_3O_3$ :

Laskettu: C, 70,64; H, 6,30; N, 7,72

Havaittu: C, 70,73; H, 6,57; N, 7,48

Samalla tavalla kuin esimerkissä 76 saatiin seuraavien esimerkkien 77 ja 78 yhdisteet.

Esimerkki 77

3-[3-(4-asetoksi-3,5-dimetyylifenyli)ureido]-4-(2-kloorifenyli)-6,8-dimetyylikinoliini: s.p. 179...181 °C (uudelleenkiteytetty asetonin ja isopropyylieetterin seoksesta). Saanto 69,9%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{28}H_{26}ClN_3O_3$ :

Laskettu: C, 68,92; H, 5,37; N, 8,61

Havaittu: C, 68,90; H, 5,49; N, 8,48

Esimerkki 78

3-[3-(4-asetoksi-2,3,5-trimetyylifenyli)ureido]-4-(2-kloorifenyli)-6,8-dimetyylikinoliini: s.p. 222...224 °C (uudelleenkiteytetty asetonin ja isopropyylieetterin seoksesta). Saanto 61,1%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{29}H_{28}ClN_3O_3$ :

Laskettu: C, 69,38; H, 5,62; N, 8,37

Havaittu: C, 69,24; H, 5,62; N, 8,34

Esimerkki 79

Seosta, jossa oli 3-[3-(4-asetoksi-3,5-di-isopropyylifenyyl)-ureido]-4-(2-kloorifenyyl)-6,8-dimetyylikinoliinia (300 mg), metanolia (20 ml) ja 1N natriumhydroksidia (2 ml), sekoitettiin 1,5 tuntia huoneenlämpötilassa. Konsentroimisen jälkeen seosta laimennettiin vedellä, hapotettiin 2N suolahapolla ja sitten uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja sitten tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännös uudelleenkiteytettiin asetonin ja isopropyylietterin seoksesta, jolloin saatiin 4-(2-kloorifenyyl)-3-[3-(4-hydroksi-3,5-di-isopropyylifenyyl)-ureido]-6,8-dimetyylikinoliinia värittöminä prismoina.

Saanto 116 mg (41,9%). s.p. 194...196 °C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{30}H_{32}ClN_3O_2$ :

Laskettu: C, 71,77; H, 6,42; N, 8,37

Havaittu: C, 71,39; H, 6,22; N, 8,28

Samalla tavalla kuin esimerkissä 79 saatiin seuraavien esimerkkien 80 ja 81 yhdisteet.

Esimerkki 80

4-(2-kloorifenyyl)-3-[3-(4-hydroksi-3,5-dimetyylifenyyl)-ureido]-6,8-dimetyylikinoliini: s.p. 229...231 °C. (uudelleenkiteytetty asetonin ja isopropyylietterin seoksesta). Saanto 54,8%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{26}H_{24}ClN_3O_2$ :

Laskettu: C, 70,03; H, 5,42; N, 9,42

Havaittu: C, 69,96; H, 5,60; N, 9,29

Esimerkki 81

4-(2-kloorifenyyli)-3-[3-(4-hydroksi-2,3,5-trimetyylifenyyli)-ureido]-6,8-dimetyylikinoliini: s.p. 244...245 °C (uudelleenkiteytetty asetonin ja isopropyylieetterin seoksesta). Saanto 43,0%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{27}H_{26}ClN_3O_2$ :

Laskettu: C, 70,50; H, 5,70; N, 9,14

Havaittu: C, 70,51; H, 5,66; N, 9,14

Esimerkki 82

6-kloori-3-[3-(2,4-difluorifenyyli)ureido]-4-(2,3,4-trihydroksifenyyli)kinoliini  $\cdot 1/2$ hydraattia saatiin samalla tavalla kuin esitettiin esimerkissä 75. s.p. > 300 °C (uudelleenkiteytetty asetonin ja isopropyylieetterin seoksesta). Saanto 83,0%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{22}H_{14}ClF_2N_3O_4 \cdot 1/2H_2O$ :

Laskettu: C, 56,60; H, 3,24; N, 9,00

Havaittu: C, 56,90; H, 3,02; N, 8,71

Esimerkki 83

4-(2-kloorifenyyli)-3-[3-(2,4-difluorifenyyli)ureido]-5-metyylikinoliinia saatiin samalla tavalla kuin esitettiin esimerkissä 1. s.p. 218...220 °C (uudelleenkiteytetty etanolista). Saanto 64,3%.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{23}H_{16}ClF_2N_3O$ :

Laskettu: C, 65,18; H, 3,80; N, 9,91

Havaittu: C, 65,39; H, 3,72; N, 9,85

## Viite-esimerkki 1

(1) Liuokseen, jossa oli 2-amino-5-trifluorimetyyli-bentsofenonia (5,3 g) asetonissa (100 ml) lisättiin 20% suolahappoa (40 ml) ja metatsonihappoa (5,0 g, märkä). Seoksen annettiin seistä huoneenlämpötilassa yli yön ja laimennettiin vedellä. Saostuneet keltaiset kiteet kerättiin suodattamalla, jolloin saatiin 6,4 g 2-(2-nitrovinyyliamino)-5-trifluorimetyyli-bentsofenonia (saanto 95,2%). Osa kiteistä uudelleenkiteytettiin asetonista, jolloin saatiin keltaisia neulasia, s.p. 196...198 °C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{16}H_{11}F_3N_2O_3$ :

Laskettu: C, 57,15; H, 3,30; N, 8,33

Havaittu: C, 57,16; H, 3,27; N, 8,21

(2) 2N natriumhydroksidiliuosta (9,0 ml) lisättiin tipoitain seokseen, jossa oli 2-(2-nitrovinyyliamino)-5-trifluorimetyyli-bentsofenonia (6,0 g) ja metanolia (60 ml), sekoittaen. Kun oli sekoitettu edelleen 30 minuuttia huoneenlämpötilassa, seosta laimennettiin vedellä, jolloin saatiin 3-nitro-4-fenyyl-6-trifluorimetyyli-kinoliinia kiteinä (4,88 g, 84,5%). Se uudelleenkiteytettiin seoksesta, jossa oli kloroformia ja metanolia, jolloin saatiin vaaleankeltaisia neulasia (4,50 g, 79,2%). s.p. 192...193 °C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{16}H_9F_3N_2O_2$ :

Laskettu: C, 60,38; H, 2,85; N, 8,80

Havaittu: C, 60,16; H, 2,82; N, 8,68

(3) Seosta, jossa oli 3-nitro-4-fenyyl-6-trifluorimetyyli-kinoliinia (2,0 g), tina(II)klorididihydraattia (5,0 g) ja konsentroitua suolahappoa (20 ml), sekoitettiin tunti 100 °C:ssa. Seos neutraloitiin 6N natriumhydroksidiluoksella ja uutettiin kloroformilla. Kloroformikerros pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, ja sitten tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännös uudelleenkiteytet-

tiin seoksesta, jossa oli isopropyylieetteriä ja heksaania, jolloin saatiin 3-amino-4-fenyyli-6-trifluorimetyylikinoliinia (1,46 g, 80%). s.p. 107...108 °C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{16}H_{11}F_3N_2$ :

Laskettu: C, 66,66; H, 3,85; N, 9,72

Havaittu: C, 66,67; H, 3,79; N, 9,49

Samalla tavalla kuin edellä esitettiin saatiin seuraavien viite-esimerkkien 2...17 yhdisteet.

#### Viite-esimerkki 2

(1) 5-etyyli-2-(2-nitrovinyyliamino)bentsofenoni:

(ei eristetty)

(2) 6-etyyli-3-nitro-4-fenyylikinoliini: s.p. 139...140 °C.

(3) 3-amino-6-etyyli-4-fenyylikinoliini: s.p. 206...209 °C.

#### Viite-esimerkki 3

(1) 5-isopropyyli-2-(2-nitrovinyyliamino)bentsofenoni:

s.p. 166...167 °C.

(2) 6-isopropyyli-3-nitro-4-fenyylikinoliini:

s.p. 115...116 °C.

(3) 3-amino-6-isopropyyli-4-fenyylikinoliini:

s.p. 128...129 °C.

#### Viite-esimerkki 4

(1) 4-metyyli-2-(2-nitrovinyyliamino)bentsofenoni:

s.p. 163...164 °C.

(2) 7-metyyli-3-nitro-4-fenyylikinoliini: s.p. 176...177 °C.

(3) 3-amino-7-metyyli-4-fenyylikinoliini: s.p. 167...168 °C.

## Viite-esimerkki 5

- (1) 2'-kloori-2-(2-nitrovinyyliamino)bentsofenoni:  
s. p. 140...144 °C.
- (2) 4-(2-kloorifenyyli)-3-nitrokinoliini: s. p. 124...125 °C.
- (3) 3-amino-4-(2-kloorifenyyli)kinoliini: s. p. 155...156 °C.

## Viite-esimerkki 6

- (1) 5-kloori-2'-fluori-2-(2-nitrovinyyliamino)bentsofenoni:  
s. p. 219...221 °C.
- (2) 6-kloori-4-(2-fluorifenyyli)-3-nitrokinoliini:  
s. p. 150...151 °C.
- (3) 3-amino-6-kloori-4-(2-fluorifenyyli)kinoliini:  
s. p. 150...151 °C.

## Viite-esimerkki 7

- (1) 5,3'-dikloori-2-(2-nitrovinyyliamino)bentsofenoni:  
s. p. 195...197 °C.
- (2) 6-kloori-4-(3-kloorifenyyli)-3-nitrokinoliini:  
s. p. 135...136 °C.
- (3) 3-amino-6-kloori-4-(3-kloorifenyyli)kinoliini:  
s. p. 154...155 °C.

## Viite-esimerkki 8

- (1) 5,4'-dikloori-2-(2-nitrovinyyliamino)bentsofenoni:  
s. p. 218...220 °C.
- (2) 6-kloori-4-(4-kloorifenyyli)-3-nitrokinoliini:  
s. p. 148...149 °C.
- (3) 3-amino-6-kloori-4-(4-kloorifenyyli)kinoliini:  
s. p. 190...191 °C.

## Viite-esimerkki 9

- (1) 5-kloori-4'-metyyli-2-(2-nitrovinyyliamino)bentsofenoni:  
s. p. 227...228 °C.
- (2) 6-kloori-4-(4-metyylifenyyli)-3-nitrokinoliini:  
s. p. 127..128 °C.
- (3) 3-amino-6-kloori-4-(4-metyylifenyyli)kinoliini:  
s. p. 144...145 °C.

## Viite-esimerkki 10

- (1) 5-kloori-2'-metyyli-2-(2-nitrovinyyliamino)bentsofenoni:  
s. p. 184...186 °C.
- (2) 6-kloori-4-(2-metyylifenyyli)-3-nitrokinoliini:  
s. p. 176...177 °C.
- (3) 3-amino-6-kloori-4-(2-metyylifenyyli)kinoliini:  
s. p. 132...133 °C.

## Viite-esimerkki 11

- (1) 5-kloori-2'-metoksi-2-(2-nitrovinyyliamino)bentsofenoni:  
s. p. 217...218 °C.
- (2) 6-kloori-4-(2-metoksifenyyli)-3-nitrokinoliini:  
s. p. 213...214 °C.
- (3) 3-amino-6-kloori-4-(2-metoksifenyyli)kinoliini:  
s. p. 137...138 °C.

## Viite-esimerkki 12

- (1) 2'-kloori-5-metyyli-2-(2-nitrovinyyliamino)bentsofenoni:  
s. p. 136...137 °C.
- (2) 4-(2-kloorifenyyli)-6-metyyli-3-nitrokinoliini:  
s. p. 168...169 °C.
- (3) 3-amino-4-(2-kloorifenyyli)-6-metyylikinoliini:  
s. p. 121...123 °C.

## Viite-esimerkki 13

- (1) 5,2'-dimetyyli-2-(2-nitrovinyyliamino)bentsofenoni:  
s.p. 148...149 °C.
- (2) 6-metyyli-4-(2-metyylifenyyli)-3-nitrokinoliini:  
s.p. 112...113 °C.
- (3) 3-amino-6-metyyli-4-(2-metyylifenyyli)kinoliini: öljy

## Viite-esimerkki 14

- (1) 2'-kloori-5-etyyli-2-(2-nitrovinyyliamino)bentsofenoni:  
s.p. 180...181 °C.
- (2) 4-(2-kloorifenyyli)-6-etyyli-3-nitrokinoliini:  
s.p. 151...152 °C.
- (3) 3-amino-4-(2-kloorifenyyli)-6-etyylikinoliini:  
s.p. 91...92 °C.

## Viite-esimerkki 15

- (1) 2'-kloori-5-isopropyli-2-(2-nitrovinyyliamino)bentsofenoni: s.p. 166...167 °C.
- (2) 4-(2-kloorifenyyli)-6-isopropyli-3-nitrokinoliini:  
s.p. 116...117 °C.
- (3) 3-amino-4-(2-kloorifenyyli)-6-isopropylikinoliini:  
s.p. 101...102 °C.

## Viite-esimerkki 16

- (1) 5-butyli-2'-kloori-2-(2-nitrovinyyliamino)bentsofenoni:  
s.p. 143...144 °C.
- (2) 6-butyli-4-(2-kloorifenyyli)-3-nitrokinoliini:  
s.p. 96...97 °C.
- (3) 3-amino-6-butyli-4-(2-kloorifenyyli)kinoliini: öljy.

## Viite-esimerkki 17

- (1) 2'-kloori-5-fluori-2-(2-nitrovinyyliamino)bentsofenoni:  
s. p. 118...119 °C.
- (2) 4-(2-kloorifenylyli)-6-fluori-3-nitrokinoliini:  
s. p. 185...186 °C.
- (3) 3-amino-4-(2-kloorifenylyli)-6-fluorikinoliini:  
s. p. 131...133 °C.

## Viite-esimerkki 18

- (1) Seosta, jossa oli 2-amino-2'-kloori-3,5-dimetyyli-bentsofenonia (1 g), asetonia (50 ml), 20% suolahappoa (20 ml) ja metatsonihappoa (4,5 g, märkä), sekoitettiin kaksi tuntia huoneenlämpötilassa ja palautusjäähdytettiin neljä tuntia. Seosta laimennettiin vedellä, ja uutettiin kloroformilla. Orgaaninen kerros pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla silikageelillä, jolloin saatiin 4-(2-kloorifenylyli)-6,8-dimetyyli-3-nitrokinoliinia kiteinä, jotka uudelleenkiteytettiin metanolin ja kloroformin seoksesta. s. p. 130...131 °C. Saanto 1,95 g (54,2%).
- (2) Samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 1 - (3) pelkistettiin 4-(2-kloorifenylyli)-6,8-dimetyyli-3-nitrokinoliini, jolloin saatiin 3-amino-4-(2-kloorifenylyli)-6,8-dimetyylikinoliinia. s. p. 152...154 °C. Saanto 80,1%.

## Viite-esimerkki 19

Seuraavat yhdisteet saatiin samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 18.

- (1) 6-kloori-4-(2-kloorifenylyli)-8-metyyli-3-nitrokinoliini:  
s. p. 138...139 °C.
- (2) 3-amino-6-kloori-4-(2-kloorifenylyli)-8-metyylikinoliini:  
s. p. 138...139 °C.

## Viite-esimerkki 20

Seuraavat yhdisteet saatiin samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 18.

(1) 6,8-dimetyyli-4-(2-metyylifenyyli)-3-nitrokinoliini:

s.p. 101...102 °C.

(2) 3-amino-6,8-dimetyyli-4-(2-metyylifenyyli)kinoliini hydro-

kloridi: s.p. 204...206 °C.

## Viite-esimerkki 21

(1) Seosta, jossa oli 6-metoksi-2-nitro-4-fenyylikinoliinia (3,50 g) ja 47% bromivetyhappoa (50 ml), palautusjäähdytettiin seitsemän tuntia. Jäähdyttärisen jälkeen saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla, ja uudelleenkiteytettiin asetonista, jolloin saatiin 6-hydroksi-3-nitro-4-fenyylikinoliinia keltaisina neulasina. Saanto 3,01 g (90,7%). s.p. 282...284 °C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{15}H_{10}N_2O_3$ :

Laskettu: C, 67,67; H, 3,79; N, 10,52

Havaittu: C, 67,68; H, 3,79; N, 10,42

(2) N,N-dimetyylitiokarbamoyylikloridia (1,28 g) ja 1,4-diatsabisyklo-[2,2,2]oktaania (1,05) g lisättiin liuokseen, jossa oli 6-hydroksi-3-nitro-4-fenyylikinoliinia (2,5 g) N,N-dimetyyliformamidissa (30 ml). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yli yön ja kaadettiin sitten jääveteen. Tuloksena oleva saostuma kerättiin suodattamalla ja uudelleenkiteytettiin asetonista, jolloin saatiin 6-N,N-dimetyylitiokarbamoyylioksi)-3-nitro-4-fenyylikinoliinia keltaisina prismoina. Saanto 1,70 g (51,2%). s.p. 205...208 °C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{15}H_{15}N_3O_3S$ :

Laskettu: C, 61,18; H, 4,28; N, 11,89

Havaittu: C, 61,40; H, 4,28; N, 11,74

(3) 6-(N,N-dimetyylitiokarbamoyylioksi)-3-nitro-4-fenyylikinoliinia (1,50 g) kuumennettiin kolme tuntia 215...220 °C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen se uudelleenkiteytettiin asetonista, jolloin saatiin 6-N,N-dimetyylikarbamoyylitio)-3-nitro-4-fenyylikinoliini vaaleankeltaisina neulasina. Saanto 1,30 g (86,7%). s.p. 171...173 °C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{15}H_{15}N_3O_3S$ :

Laskettu: C, 61,18; H, 4,28; N, 11,89

Havaittu: C, 61,40; H, 4,28; N, 11,74

(4) Liuokseen, jossa oli 6-(N,N-dimetyylikarbamoyylitio)-3-nitro-4-fenyylikinoliinia (2,50 g) dioksaanissa (100 ml), lisättiin 2N natriumhydroksidia (50 ml) ja metanolia (20 ml), ja seosta sekoitettiin seitsemän tuntia huoneenlämpötilassa. Kun oli laimennettu vedellä, seos hapotettiin suolahapolla. Saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla ja uudelleenkiteytettiin asetonista, jolloin saatiin 6-merkaptio-3-nitro-4-fenyylikinoliinia keltaisina neulasina. Saanto 1,68 g (84,0%). s.p. 160...163 °C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{15}H_{10}N_2O_2S$ :

Laskettu: C, 63,82; H, 3,57; N, 9,92

Havaittu: C, 63,80; H, 3,49; N, 9,68

(5) Liuokseen, jossa oli 6-merkaptio-3-nitro-4-fenyylikinoliinia (1,55 g) dioksaanissa (30 ml), lisättiin liuosta, jossa oli kaliumkarbonaattia (1,14 g) vedessä (10 ml), ja metyylijodidia (1,17 g), ja seosta sekoitettiin 2,5 tuntia huoneenlämpötilassa. Kun oli laimennettu vedellä, seos hapotettiin suolahapolla, ja saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla ja uudelleenkiteytettiin asetonista, jolloin saatiin 6-metyyli-tio-3-nitro-4-fenyylikinoliinia keltaisina neulasina. Saanto 1,39 g (85,3%). s.p. 131...133 °C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{16}H_{12}N_2O_2S$ :

Laskettu: C, 64,85; H, 4,08; N, 9,45

Havaittu: C, 64,77; H, 4,07; N, 9,42

(6) Samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 1 - (3) 6-metyyli-  
tio-3-nitro-4-fenyylikinoliinia (1,20 g) pelkistettiin, jol-  
loin saatiin 3-amino-6-metyylitio-4-fenyylikinoliinia värittä-  
minä tankoina. Saanto 0,77 g (71,3%). s.p. 135...137 °C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{16}H_{14}N_2S$ :

Laskettu: C, 72,15; H, 5,30; N, 10,52

Havaittu: C, 72,00; H, 5,31; N, 10,52

Viite-esimerkki 22

(1) Liuokseen, jossa oli 3-asetamido-6-kloori-4-fenyyli-kinoliinia (1 g) N,N-dimetyyliformamidissa (10 ml), lisättiin 60% natriumhydridiä öljyssä (0,15 g). Kun oli sekoitettu 30 min huoneenlämpötilassa, seokseen lisättiin tipoittain metyyli-  
jodidia (0,25 ml) sekoittaen ja sitten seurasi sekoittaminen yksi tunti huoneenlämpötilassa. Kun seos oli laimennettu vedellä, tuloksena oleva saostuma kerättiin suodattamalla, ja uudelleenkiteytettiin metanolin ja kloroformin seoksesta, jolloin saatiin 6-kloori-3-(N-metyyliasetamido)-4-fenyylikinoliinia värittöminä kiteinä. Saanto 0,96 g (91,4%). s.p. 268...270 °C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{15}H_{15}ClN_2O$ :

Laskettu: C, 69,57; H, 4,86; N, 9,01

Havaittu: C, 69,52; H, 4,85; N, 8,89

(2) Seosta, jossa oli 6-kloori-3-(N-metyyliasetamido)-4-fenyylikinoliinia (0,9 g), metanolia (5 ml) ja konsentroitua suolahappoa (5 ml), palautusjäähdytettiin viisi tuntia. Se laimennettiin vedellä ja neutraloitiin natriumhydroksidin vesiliuoksella. Tuloksena oleva saostuma kerättiin suodattamalla ja uudelleenkiteytettiin metanolista, jolloin saatiin 6-kloori-

3-metyyliamino-4-fenyylikinoliinia vaalean keltaisina kiteinä.  
Saanti 0,65 g (83,5%). s.p. 139...140 °C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{16}H_{13}ClN_2$ :

Laskettu: C, 71,51; H, 4,88; N, 10,42

Havaittu: C, 71,71; H, 4,87; N, 10,45

Seuraavien viite-esimerkkien 23-26 yhdisteet saatiin samalla tavalla kuin esitettiin viite-esimerkissä 22.

#### Viite-esimerkki 23

(1) 6-kloori-3-(N-etyyliasetamido)-4-fenyylikinoliini:

s.p. 227...228 °C.

(2) 6-kloori-3-etyyliamino-4-fenyylikinoliini:

s.p. 106...107 °C.

#### Viite-esimerkki 24

(1) 3-(N-butyyliasetamido)-6-kloori-4-fenyylikinoliini:

s.p. 108...110 °C.

(2) 3-butyyliamino-6-kloori-4-fenyylikinoliini:

s.p. 71...73 °C.

#### Viite-esimerkki 25

(1) 6-kloori-3-(N-heptyyliasetamido)-4-fenyylikinoliini: öljy

(2) 6-kloori-3-heptyyliamino-4-fenyylikinoliini:

s.p. 62...63 °C.

#### Viite-esimerkki 26

(1) 3-(N-bentsyyliasetamido)-6-kloori-4-fenyylikinoliini:

s.p. 57...61 °C.

(2) 3-bentsyyliamino-6-kloori-4-fenyylikinoliini:

s.p. 140...141 °C.

## Viite-esimerkki 27

Seuraavat yhdisteet saatiin samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 1.

- (1) 5-kloori-2-(2-nitrovinyyliamino)-2'-metyylitiobentsofenoni: s. p. 188...190 °C.
- (2) 6-kloori-4-(2-metyylitiofenyyli)-3-nitrokinoliini: s. p. 180...182 °C.
- (3) 3-amino-6-kloori-4-(2-metyylitiofenyyli)kinoliini: s. p. 153...155 °C.

## Viite-esimerkki 28

6-merkaptio-3-nitro-4-fenyylikinoliinia (1,00 g) liuotettiin seokseen, jossa oli 2N-natriumhydroksidia (20 ml) ja dioksaania (20 ml), ja liuokseen lisättiin klooridifluorimetaanikaasua kaksi tuntia 75...80 °C:ssa. Reaktioseosta laimennettiin vedellä ja uutettiin kloroformilla. Uute pestiin 2N natriumhydroksidin vesiliuoksella ja vedellä, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, ja tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännös uudelleenkiteytettiin isopropyylieetteristä, jolloin saatiin 6-difluorimetyylitio-3-nitro-4-fenyylikinoliinia keltaisina prismoina. Saanto 948 mg (80,5%). s. p. 101...103 °C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{16}H_{10}F_2N_2O_2S$ :

Laskettu: C, 57,83; H, 3,03; N, 8,43

Havaittu: C, 57,92; H, 3,13; N, 8,37

(2) Ylläesitettyllä tavalla saatu 6-difluorimetyylitio-3-nitro-4-fenyylikinoliini pelkistettiin samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 1 - (3), jolloin saatiin 3-amino-6-difluorimetyylitio-4-fenyylikinoliinia öljynä. Tätä tuotetta käytettiin lähtöaineena ilman puhdistamista.

## Viite-esimerkki 29

(1) 6-hydroksi-3-nitrofenyylikinoliinia (1,00 g) liuotettiin seokseen, jossa oli 2N natriumhydroksidia (20 ml) ja dioksaania (20 ml), ja klooridifluorimetaanikaasua lisättiin liuokseen kahdeksan tuntia 75...80 °C:ssa. Seosta käsiteltiin samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 28- (1), jolloin saatiin 6-difluorimetoksi-3-nitro-4-fenyylikinoliinia vaaleanruskeina prismoina. Saanto 794 mg (66,8%). S.p. 112...114 °C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{16}H_{10}F_2N_2O_3$ :

Laskettu: C, 60,76; H, 3,19; N, 8,86

Havaittu: C, 61,04; H, 3,24; N, 8,80

(2) Ylläesitetyllä tavalla saatu 6-difluorimetoksi-3-nitro-4-fenyylikinoliini pelkistettiin samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 1 - (3), jolloin saatiin 3-amino-6-difluorimetoksi-4-fenyylikinoliinia öljynä. Tätä tuotetta käytettiin lähtöaineena ilman puhdistamista.

## Viite-esimerkki 30

Seuraavat yhdisteet saatiin samalla tavalla kuin esitettiin viite-esimerkissä 18.

(1) 8-kloori-4-(2-kloorifenyyli)-6-metyyli-3-nitro-kinoliini:  
s.p. 152...154 °C.

(2) 3-amino-8-kloori-4-(2-kloorifenyyli)-6-metyyli-kinoliini:  
s.p. 148...149 °C.

## Viite-esimerkki 31

Seuraavat yhdisteet saatiin samalla tavalla kuin esitettiin viite-esimerkissä 22.

(1) 3-(N-butyyliasetamido)-6-kloori-4-(2-kloorifenylyli)-kinoliini: s.p. 108...109 °C.

(2) 3-butyyliamino-6-kloori-4-(2-kloorifenylyli)kinoliini:  
s.p. 90...91 °C.

Viite-esimerkki 32

(1) Seosta, jossa oli dietyyli-(2-bentsoyyli-4-kloorifenylyli)-aminometyleenimalonaattia (7,0 g), litiumkloridia (3,7 g) ja dimetyylisulfoksidia (70 ml) kuumennettiin 1,5 tuntia 180 °C:ssa. Seosta laimennettiin vedellä, jolloin saatiin etyyli-6-kloori-4-fenylyli-3-kinoliinikarboksylaattia kiteinä (3,8 g, 70,0 %), joka uudelleenkiteytettiin etanolista neulasina.  
s.p. 123...124 °C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{18}H_{14}ClNO_2$

Laskettu: C, 69,35; H, 4,53; N, 4,49

Havaittu: C, 69,32; H, 4,48; N, 4,31

(2) Seosta, jossa oli etyyli-6-kloori-4-fenylyli-3-kinoliinikarboksylaattia (2,5 g), kaliumhydroksidia (2,24 g) ja etanolia (25 ml), kuumennettiin 10 minuuttia 80 °C:ssa. Seosta laimennettiin vedellä ja hapotettiin suolahapolla, jolloin saatiin 6-kloori-4-fenylyli-3-kinoliini-karboksylihappoa kiteinä (2,20 g, 96,9 %), joka uudelleenkiteytettiin metanolista ja kloroformista vaaleankeltaisina prismoina.  
s.p. 269...270 °C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{18}H_{10}ClNO_2$ :

Laskettu: C, 67,74; H, 3,55; N, 4,94

Havaittu: C, 67,77; H, 3,52; N, 4,94

## Viite-esimerkki 33

(1) Seosta, jossa oli 2-amino-2'-kloori-3,5-dimetyyli-bentsofenonia (2,59 g), metyyli-3,3-dimetoksi-propionaattia (3,7 g), p-tolueenisulfonihappohydraattia (0,19 g) ja bentseeniä (30 ml), palautusjäähdytettiin 16 tuntia poistaen vesi Dien-Stark-laitteella. Seos tislattiin liuottimen poistamiseksi, ja jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla silika-geelillä, jolloin saatiin metyyli-4-(2-kloorifenyyli)-6,8-dimetyyli-3-kinoliinikarboksylaattia kiteinä (1,90 g, 58,5%), jotka uudelleenkiteytettiin isopropyylieetteristä värittöminä prismoina. s.p. 117...118 °C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{19}H_{16}ClNO_2$ :

Laskettu: C, 70,50; H, 4,95; N, 4,30

Havaittu: C, 70,14; H, 4,97; N, 4,27

(2) Seosta, jossa oli metyyli-4-(2-kloorifenyyli)-6,8-dimetyyli-3-kinoliinikarboksylaattia (0,98 g), kaliumhydroksidia (0,5 g) ja 80% etanolia (10 ml), palautusjäähdytettiin 15 minuuttia. Seosta laimennettiin vedellä ja hapotettiin suolahapolla, jolloin saatiin 4-(2-kloorifenyyli)-6,8-dimetyyli-3-kinoliinikarboksylihappoa kiteinä (0,90 g, 96,8%), joka uudelleenkiteytettiin etanolista värittöminä prismoina. s.p. 234...235 °C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{18}H_{14}ClNO_2$ :

Laskettu: C, 69,35; H, 4,53; N, 4,49

Havaittu: C, 69,10; H, 4,53; N, 4,41

## Viite-esimerkki 34

1-morfoliino-2-nitroeteeniä (9,48 g) lisättiin seokseen, jossa oli 2-amino-2'-kloori-3,5-dimetyyli-bentsofenonia (15,54 g), 6N-suolahappoa (60 ml) ja etyyliasettaattia (180 ml), ja sitä sekoitettiin 60...70 °C:ssa. Seokseen lisättiin 1-morfoliino-2-nitroeteeniä (9,48 g) kulloinkin kahden ja neljän tunnin

jälkeen. Seosta sekoitettiin lisäksi neljä tuntia, laimennettiin vedellä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin vedellä, natriumvetykarbonaatilla ja vedellä peräkkäin, kuivattiin vedettömällä sulfaatilla ja tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännös uudelleenkiteytettiin etanolista, jolloin saatiin 4-(2-kloorifenyyl)-6,8-dimetyyli-3-nitrokinoliinia keltaisina kiteinä (15,75 g, 84,1%). s.p. 131...132 °C. Tämä aine oli samanlainen kuin viite-esimerkissä 18 - (1) saatu.

#### Viite-esimerkki 35

(1) 6-kloori-4-(3,4-dimetoksifenyyl)-3-nitrokinoliinia saatiin samalla tavalla kuin esitettiin viite-esimerkissä 34. s.p. 188...190 °C. Saanto 83,5%.

(2) Samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 1 - (2) 6-kloori-4-(3,4-dimetoksifenyyl)-3-nitrokinoliini pelkistettiin, jolloin saatiin 3-amino-6-kloori-4-(3,4-dimetoksifenyyl)-kinoliinia. s.p. 187...190 °C. Saanto 92,9%.

Seuraavien viite-esimerkkien 36...37 yhdisteet saatiin samalla tavalla kuin esitettiin viite-esimerkissä 35.

#### Viite-esimerkki 36

- (1) 4-(2-kloorifenyyl)-6,7-dimetyyli-3-nitrokinoliinia:  
s.p. 156...157 °C. Saanto 50,9%.
- (2) 3-amino-4-(2-kloorifenyyl)-6,7-dimetyylkinoliini:  
s.p. 194...195 °C. Saanto 68,9%.

#### Viite-esimerkki 37

- (1) 4-(2-kloorifenyyl)-6,7,8-trimetyyli-3-nitrokinoliini:  
s.p. 190...191 °C. Saanto 53,3%.
- (2) 3-amino-4-(2-kloorifenyyl)-6,7,8-trimetyylkinoliini:  
s.p. 116...118 °C. Saanto 79,8%.

## Viite-esimerkki 38

Seosta, jossa oli 2,6-di-tert-butyyl-4-metyylifenolia (2,34 g), N-bromisukkinimidia (1,88 g) ja hiilitetrakloridia (25 ml), palautusjäähdytettiin kaksi tuntia. Seos suodatettiin liukenemattomien saostumien poistamiseksi, jolloin saatiin liuos, jossa oli 4-bromimetyyli-2,6-tert-butyylifenolia. Liuokseen lisättiin 3-amino-4-(2-kloorifenyyli)-6,8-dimetyylikinoliinia (2,0 g), ja sitä sekoitettiin viisi tuntia huoneenlämpötilassa. Seos laimennettiin kloroformilla, pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla silikageelillä ja uudelleenkiteytettiin asetonin ja isopropyylieetterin seoksesta, jolloin saatiin 4-(2-kloorifenyyli)-3-(2,6-di-tert-butyyl-4-hydroksifenyyli)-amino-6,8-dimetyylikinoliinia värittöminä prismoina (1,59 g, 44,9%). s.p. 183...185 °C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{22}H_{27}ClNO_2$ :

Laskettu: C, 76,70; H, 7,44; N, 5,59

Havaittu: C, 76,70; H, 7,53; N, 5,52

## Viite-esimerkki 39

(1) Seosta, jossa oli 2-amino-2'-kloori-3,5-dimetyylibentsofenonia (20,0 g), 2,2-dimetoksi-3-propionitriiliä (11,5 g), p-tolueenisulfonihappohydraattia (1,46 g) ja tolueenia (200 ml), palautusjäähdytettiin kolme tuntia poistaen vesi Dean-Stark-laitteella. Seos pestiin natriumvetykarbonaattiliuoksella ja vedellä, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja tislattiin liuottimen poistamiseksi. Tuloksena oleva saostuma kerättiin suodattamalla ja pestiin heksaanilla, jolloin saatiin 4-(2-kloorifenyyli)-6,8-dimetyyli-3-kinoliini-karbonitriiliä (20,7 g, 92,0%), joka uudelleenkiteytettiin etanolista, jolloin saatiin vaaleankeltaisia hiukkasia. s.p. 153...154 °.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{12}H_{13}ClN_2$ :

Laskettu: C, 73,85; H, 4,48; N, 9,57

Havaittu: C, 73,66; H, 4,42; N, 9,54

(2) Seosta, jossa oli 4-(2-kloorifenyyl)-6,8-dimetyyli-3-kinoliinikarbonitriiliä (0,5 g), 6N-natriumhydroksidia (1,5 ml) ja 2-metoksietanolia (3 ml), palautusjäähdytettiin sekoittaen kahdeksan tuntia. Seosta laimennettiin vedellä ja hapotettiin suolahapolla. Tuloksena oleva saostuma kerättiin suodattamalla, jolloin saatiin 4-(2-kloorifenyyl)-6,8-dimetyyli-2-kinoliinikarboksylihappoa (0,46 g, 86,8%), joka uudelleenkiteytettiin etanolista, jolloin saatiin värittömiä prismoja. s.p. 234...235 °C. Tämä aine oli samanlainen kuin viite-esimerkissä 33 saatu.

Viite-esimerkki 40

(1) Seosta, jossa oli viite-esimerkissä 39 - (1) saatua 4-(2-kloorifenyyl)-6,8-dimetyyli-3-kinoliinikarbonitriiliä (17,6 g) ja 97% rikkihappoa (120 ml), sekoitettiin 24 tuntia huoneenlämpötilassa. Seos kaadettiin jääveteen, tehtiin emäksiseksi ammoniakkin vesiliuoksella ja sitten uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännökseen lisättiin metanolia, jolloin saatiin 4-(2-kloorifenyyl)-6,8-dimetyyli-3-kinoliinikarboksamidi-metanolisolvaattia kiteinä (18,5 g, 90,2%), joka uudelleenkiteytettiin metanolista, jolloin saatiin värittömiä prismoja (18,5 g, 90,2%). s.p. 163...164 °C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{12}H_{13}ClN_2O \cdot CH_4O$ :

Laskettu: C, 66,57; H, 5,59; N, 8,17

Havaittu: C, 66,75; H, 5,52; N, 8,19

(2) Bromia (3,2 ml) lisättiin tipoittain liuokseen, jossa oli natriumhydroksidia (10,4 g) vedessä (100 ml), jäällä jäähdyttämällä ja sekoittaen. Sitten seokseen lisättiin tipoittain

liuosta, jossa oli 4-(2-kloorifenyyl)-6,8-dimetyyli-3-kinoliinikarboksamidimetanolisolvaattia (18,5 g) dioksaanissa (100 ml), ja seosta sekoitettiin puolituntia huoneenlämpötilassa ja 40 min 90 °C:ssa. Seoksen pH säädettiin arvoon 1 6N suolahapolla, sekoitettiin 30 min huoneenlämpötilassa ja sitten suodatettiin pienen määrän muodostunutta punaista saostumaa poistamiseksi. Suodos tehtiin emäksiseksi 6N-natriumhydroksidiliuoksella, laimennettiin vedellä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja sitten tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännös uudelleenkiteytettiin heksaanista, jolloin saatiin 3-amino-4-(2-kloorifenyyl)-6,8-dimetyylikinoliinia (14,0 g, 91,7%). s.p. 151...152 °C. Tämä tuote oli samanlainen kuin viite-esimerkissä 18 saatu.

#### Viite-esimerkki 41

(1) Seosta, jossa oli 5-kloori-2-tosyyliaminobentsoehappoa (14,0 g), tionyylikloridia (30 ml) ja N,N-dimetyyliformamidia (0,5 ml), palautusjäähdytettiin 40 min ja konsentroititiin kuivuuteen alennetussa paineessa. Jäännös liuotettiin 1,2-dikloorietaaniin (100 ml) ja liuokseen lisättiin vedetöntä alumiinikloridia (6,88 g). Kun oli sekoitettu 10 min huoneenlämmössä, seokseen lisättiin 1,2,3-trimetoksibentseeniä (8,67 g) ja seosta sekoitettiin 10 min huoneenlämmössä ja sitten palautusjäähdytettiin 45 minuuttia. Jäähdyttämisen jälkeen seokseen lisättiin 2N-suolahappoa ja sitä sekoitettiin 30 minuuttia huoneenlämpötilassa. Orgaaninen kerros erotettiin ja uutettiin laimennetulla natriumhydroksidiliuoksella. Alkalikerros hapotettiin suolahapolla ja uutettiin kloroformilla. Kloroformikerros pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännös uudelleenkiteytettiin asetonista, jolloin saatiin 2-tosyyliamino-5-kloori-2'-hydroksi-3',4'-dimetoksibentsofenonia prismoina (5,89 g, 29,6%). s.p. 185...187 °C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{22}H_{20}ClNO_6S$ :

Laskettu: C, 57,21; H, 4,36; N, 3,03

Havaittu: C, 57,16; H, 4,24; N, 3,17

(2) Seosta, jossa oli 2-tosyyliamino-5-kloori-2'-hydroksi-3',4'-dimetoksibentsofenonia (5,89 g) ja 70% rikkihappoa (50 ml) kuumennettiin tunti 90 °C:ssa. Seosta laimennettiin vedellä ja uutettiin kloroformilla. Kloroformikerros pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja konsentroititiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla silikageelillä ja uudelleenkiteytettiin eetterin ja heksaanin seoksesta, jolloin saatiin 2-amino-5-kloori-2'-hydroksi-3',4'-dimetoksibentsofenonia värittöminä prismoina (3,01 g, 76,8%). s. p. 112...115 °C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle  $C_{15}H_{14}ClNO_4$ :

Laskettu: C, 58,55; H, 4,59; N, 4,55

Havaittu: C, 58,65; H, 4,61; N, 4,51

#### Viite-esimerkki 42

Viite-esimerkissä 41 saatua 2-amino-5-kloori-2'-hydroksi-3',4'-dimetoksibentsofenonia saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 41, jolloin saatiin seuraavat yhdisteet.

(1) 6-kloori-4-(2-hydroksi-3,4-dimetoksifenyyli)-3-nitrokino-liini: s. p. 156...158 °C. Saanto 91,8%.

(2) 3-amino-6-kloori-4-(2-hydroksi-3,4-dimetoksifenyyli)kino-liini: s. p. 198...201 °C. Saanto 60,5%.

#### Viite-esimerkki 43

(1) Seosta, jossa oli 6-kloori-4-(2-hydroksi-3,4-dimetoksifenyyli)-3-nitrokinoliinia (1,20 g), N,N-dimetyyliformamidia (20 ml), kaliumkarbonaattijauhetta (0,92 g) ja metyylijodidia (0,41 ml), sekoitettiin 10 min 0 °C:ssa ja kaksi tuntia huo-

neenlämpötilassa, ja sitten laimennettiin vedellä, uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännös uudelleenkiteytettiin metanolista, jolloin saatiin 6-kloori-4-(2,3,4-trimetoksifenyyli)-3-nitrokinoliinia keltaisina kiteinä (1,12 g, 89,6%). s.p. 114...116 °C.

(2) Ylläesitettyllä tavalla saatua 6-kloori-4-(2,3,4-trimetoksifenyyli)-3-nitrokinoliinia pelkistettiin samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 1 - (2), jolloin saatiin 3-amino-6-kloori-4-(2,3,4-trimetoksifenyyli)kinoliinia. s.p. 180...181 °C. Saanto 95,9%.

#### Viite-esimerkki 44

Seuraavat yhdisteet saatiin samalla tavalla kuin esitettiin viite-esimerkissä 35.

(1) 4-(2-kloorifenyyli)-5-metyyli-3-nitrokinoliini:

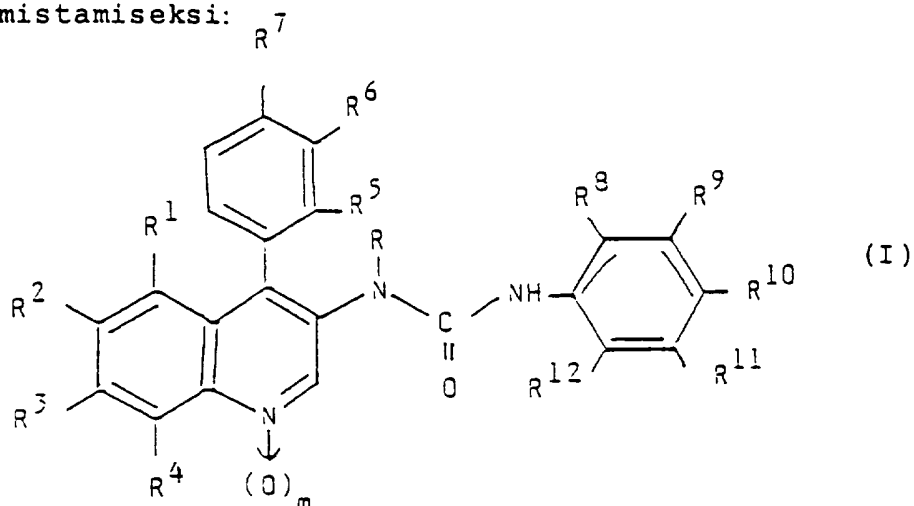
s.p. 147...148 °C. Saanto 69,8%.

(2) 3-amino-4-(2-kloorifenyyli)-5-metyylikinoliini:

s.p. 152...153 °C. Saanto 97,8%.

Patenttivaatimukset

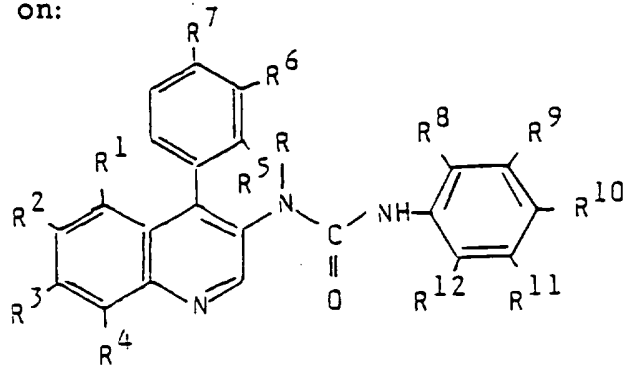
1. Menetelmä kaavan (I) mukaisen asyyli-CoA:kolesteroli-  
asyyli transferaasia estävästi vaikuttavan kinoliinijohdannai-  
sen valmistamiseksi:



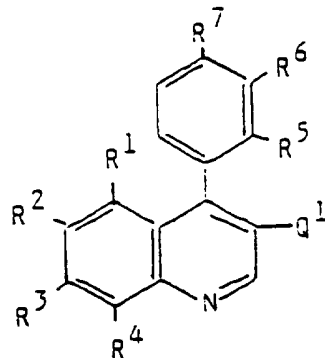
jossa R<sup>1</sup> on vetyatomi tai C<sub>1-4</sub>-alkyyli; R<sup>2</sup> on vetyatomi, halogeeniatomi, C<sub>1-4</sub>-alkyyli, halo-C<sub>1-4</sub>-alkyyli, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, nitro, C<sub>1-4</sub>-alkyyli, halo-C<sub>1-4</sub>-alkyyli tai halo-C<sub>1-4</sub>-alkoksi; R<sup>3</sup> on vetyatomi, C<sub>1-4</sub>-alkyyli tai C<sub>1-4</sub>-alkoksi; R<sup>4</sup> on vetyatomi, C<sub>1-4</sub>-alkyyli tai halogeeniatomi; R<sup>5</sup> on vetyatomi, halogeeniatomi, C<sub>1-4</sub>-alkyyli, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-4</sub>-alkyyli, C<sub>1-4</sub>-alkoxy tai hydroksyyli; R<sup>6</sup> on vetyatomi, halogeeniatomi, C<sub>1-4</sub>-alkoksi tai hydroksyyli; R<sup>7</sup> on vetyatomi, halogeeniatomi, C<sub>1-4</sub>-alkyyli, C<sub>1-4</sub>-alkoksi tai hydroksyyli; R<sup>8</sup> on vetyatomi, halogeeniatomi tai C<sub>1-4</sub>-alkyyli; R<sup>9</sup> on vetyatomi, halogeeniatomi, C<sub>1-4</sub>-alkoksi tai C<sub>1-4</sub>-alkyyli; R<sup>10</sup> on vetyatomi, halogeeniatomi, C<sub>1-4</sub>-alkoksi, C<sub>1-4</sub>-alkyyli, hydroksyyli, nitro tai C<sub>1-4</sub>-asyylioksi; R<sup>11</sup> on vetyatomi, halogeeniatomi, C<sub>1-4</sub>-alkyyli, halo-C<sub>1-4</sub>-alkyyli, nitro tai C<sub>1-4</sub>-alkoksi; R<sup>12</sup> on vetyatomi, halogeeniatomi, C<sub>1-4</sub>-alkoksi tai C<sub>1-4</sub>-alkyyli; R on vetyatomi tai C<sub>7-9</sub>-aralkyyli, joka voi olla substituutunut C<sub>1-4</sub>-alkyyllillä ja/tai hydroksyyllillä; m on 0 tai 1; ja kun m = 0, (i) vähintään yksi substituentista R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> ja R<sup>7</sup> on muuta kuin vetyatomi tai (ii) kaikki substituentit R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> ja R<sup>7</sup> ovat vetyatomeja ja ainakin yksi subs-

tituenteista  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  ja  $R^{12}$  on fluoriatomi tai sen suolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

(1) kun yhdiste (I) tai sen suola on kinoliinijohdannainen, jonka kaava on:

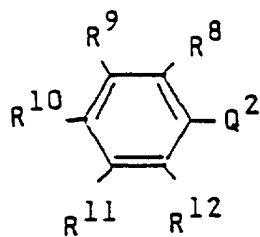


tai sen suola, seuraavan kaavan mukainen yhdiste:



(II $\Rightarrow$ )

tai sen suola, saatetaan reagoimaan seuraavan kaavan mukaisen yhdisteen tai sen suolan kanssa:

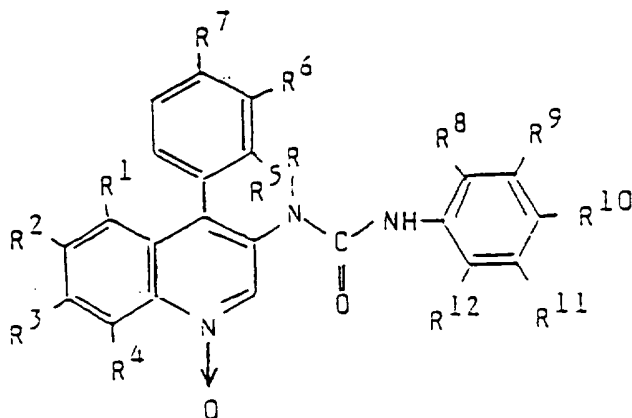


(III $\Rightarrow$ )

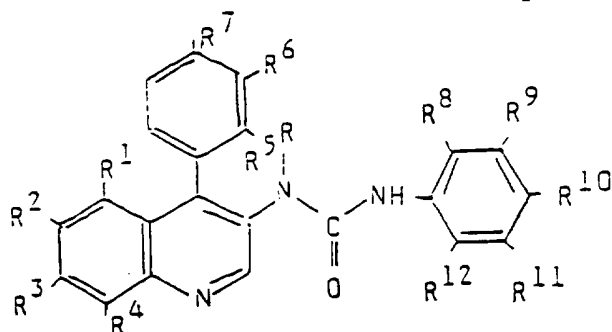
jossa  $Q^2$  on  $-NCO$ , kun  $Q^1$  on  $-NH$ , tai  
 $Q^2$  on  $-NH_2$ , kun  $Q^1$  on  $-NCO$ , tai  $-NCOX$

missä  $R^{1'}$  on  $C_{1-8}$ -alkyyli- tai  $C_{7-9}$ -aralkyyli-ryhmä ja  $X$  on halogeeniatomi, ja muut symbolit tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty, tai

(2) kun yhdiste (I) tai sen suola on seuraavan kaavan mukainen yhdiste:



hapetetaan seuraavan kaavan mukainen yhdiste:

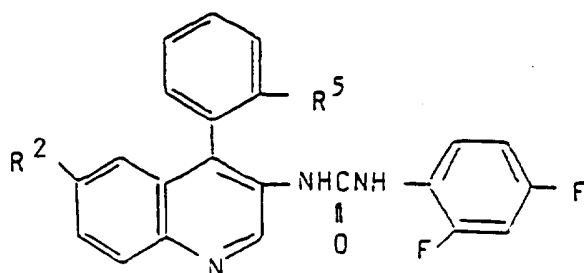


(I\*)

jossa kaikki symbolit tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R on vetyatomi.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan (I) mukainen kinoliinijohdannainen, jonka kaava (I\*) on

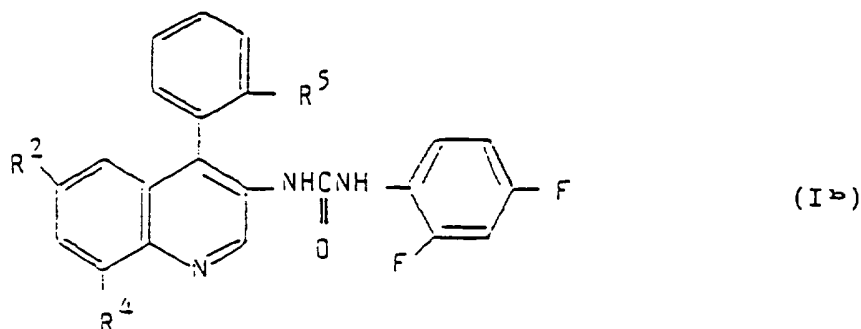


(I\*)

jossa R<sup>2</sup> ja R<sup>5</sup> ovat samoja tai erilaisia ja tarkoittavat

halogeeniatomia tai alkyyliryhmää, jossa on 1 - 4 hiiliatomia.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että valmistetaan kaavan (I) mukainen kinoliini johdannainen, jonka kaava (I<sup>b</sup>) on



jossa R<sup>2</sup> ja R<sup>4</sup> ovat samoja tai erilaisia ja tarkoittavat alkyyliryhmää, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, ja R<sup>5</sup> on halogeeniatomi tai alkyyliryhmä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että valmistetaan kaavan (I) mukainen kinoliini johdannainen, joka on

6-kloori-4-(2-kloorifenyyli)-3-[3-(2,4-difluorifenyyli)ureido]kinoliini,

6-kloori-3-[3-(2,4-difluorifenyyli)ureido]-4-(2-metyylifenyyli)kinoliini,

3-[3-(2,4-difluorifenyyli)ureido]-6-metyyli-4-(2-metyylifenyyli)kinoliini,

4-(2-kloorifenyyli)-3-[3-(2,4-difluorifenyyli)ureido]-6,8-dimetyylikinoliini,

4-(2-kloorifenyyli)-3-[3-(2,4-difluorifenyyli)ureido]-6-etyylikinoliini,

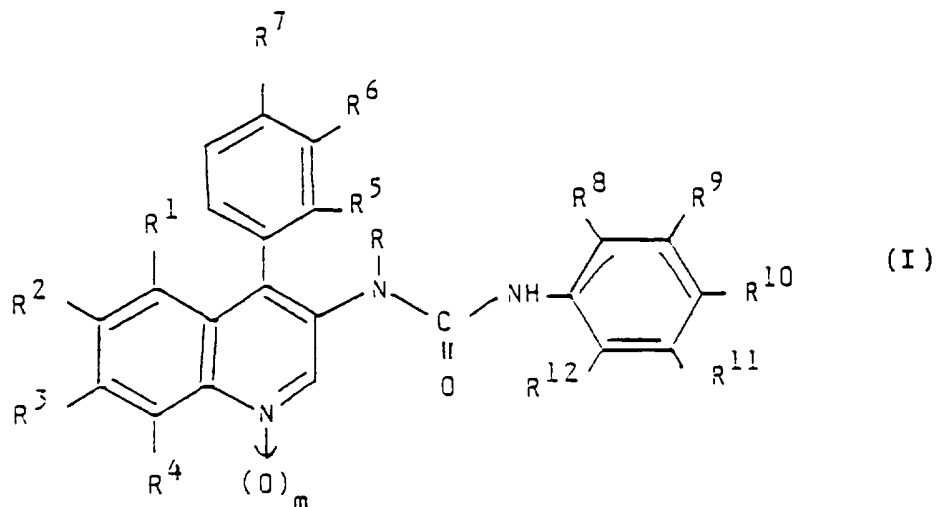
4-(2-kloorifenyyli)-3-[3-(2,4-difluorifenyyli)ureido]-6-fluorikinoliini,

3-[3-(2,4-difluorifenyyli)ureido]-6-metyyli-4-(2-metyylifenyyli)kinoliini, tai

4-(2-kloorifenyyli)-6,8-dimetyylikinoliini tai 4-(2-kloorifenyyli)-3-[3-(4-hydroksi-3,5-dimetyylifenyyli)ureido]-6,8-dimetyylikinoliini.

Patentkrav

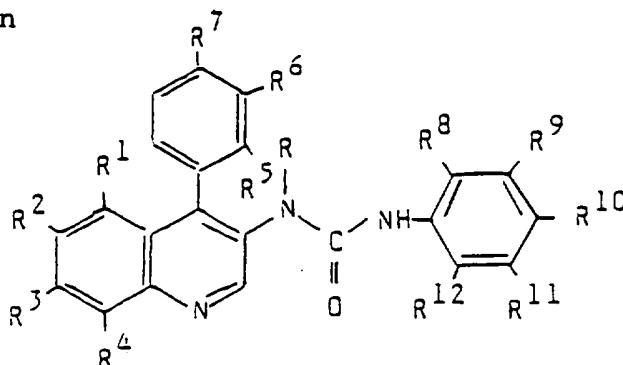
1. Förfarande för framställning av ett kinolinderivat med acyl-CoA:kolesterol-acyltransferasinhärande verkan enligt formeln (I):



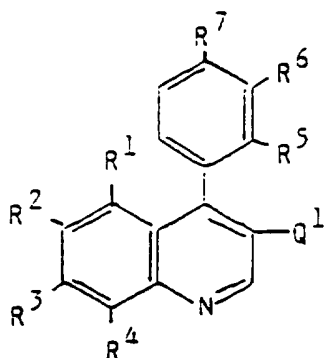
där R<sup>1</sup> är en väteatom eller C<sub>1-4</sub>-alkyl; R<sup>2</sup> är en väteatom, halogenatom, C<sub>1-4</sub>-alkyl, halo-C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-alkoxi, nitro, C<sub>1-4</sub>-alkyltio, halo-C<sub>1-4</sub>-alkyltio eller halo-C<sub>1-4</sub>-alkoxi; R<sup>3</sup> är en väteatom, C<sub>1-4</sub>-alkyl eller C<sub>1-4</sub>-alkoxi; R<sup>4</sup> är en väteatom, C<sub>1-4</sub>-alkyl eller en halogenatom; R<sup>5</sup> är en väteatom, halogenatom, C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-alkoxi, C<sub>1-4</sub>-alkyltio eller hydroxyl; R<sup>6</sup> är väteatom, halogenatom, C<sub>1-4</sub>-alkoxi eller hydroxyl; R<sup>7</sup> är en väteatom, halogenatom, C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-alkoxi eller hydroxyl; R<sup>8</sup> är en väteatom, halogenatom eller C<sub>1-4</sub>-alkyl; R<sup>9</sup> är en väteatom, halogenatom, C<sub>1-4</sub>-alkoxi eller C<sub>1-4</sub>-alkyl; R<sup>10</sup> är en väteatom, halogenatom, C<sub>1-4</sub>-alkoxi, C<sub>1-4</sub>-alkyl, hydroxyl, nitro eller C<sub>1-4</sub>-acyloxi; R<sup>11</sup> är en väteatom, halogenatom, C<sub>1-4</sub>-alkyl, halo-C<sub>1-4</sub>-alkyl, nitro eller C<sub>1-4</sub>-alkoxi; R<sup>12</sup> är en väteatom, halogenatom, C<sub>1-4</sub>-alkoxi eller C<sub>1-4</sub>-alkyl; R är en väteatom eller C<sub>7-9</sub>-aralkyl, som kan vara substituerad med C<sub>1-4</sub>-alkyl och/eller hydroxyl; m är 0 eller 1; och då m = 0, (i) är minst en av substituenterna R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> och R<sup>7</sup> annat än en väteatom eller (i) alla substituenterna R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> och R<sup>7</sup> är väteatomer och minst

en av substituenterna  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  och  $R^{12}$  är en fluoratom, eller dess salt, k ä n n e t e c k n a t a v a t t

(1) då föreningen (I) eller dess salt är ett kinolinderivat med formeln

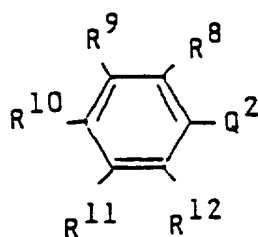


eller dess salt, bringas en förening med formeln:



(II-a)

eller dess salt att reagera med en förening med följande formel eller dess salt:



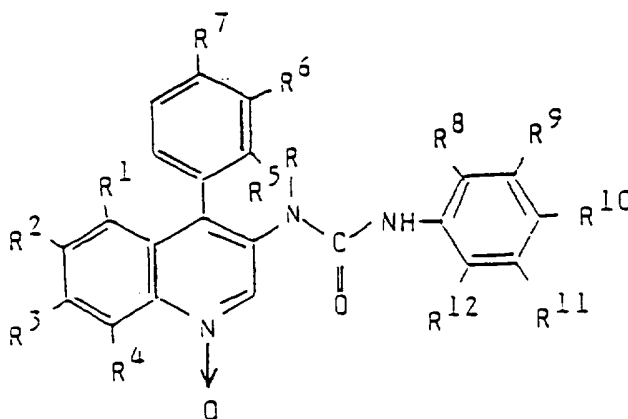
(III-b)

där  $Q^2$  är  $-NCO$ , då  $Q^1$  är  $-NH$ , eller  $Q^2$  är  $-NH_2$ , då  $Q^1$  är  $-NCO$ , eller  $-NCOX$

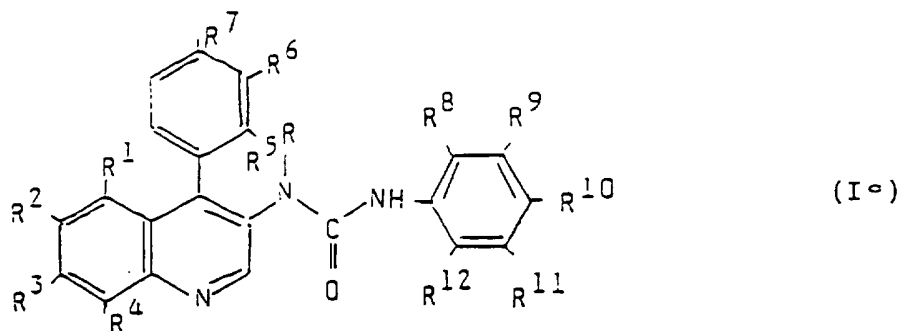
där  $R^{1'}$  är en  $C_{1-8}$ -alkyl- eller  $C_{7-9}$ -aralkylgrupp och  $X$  är

en halogenatom och de övriga symbolerna betecknar samma som ovan definierades, eller

(2) då föreningen (I) eller dess salt är en förening med följande formel:



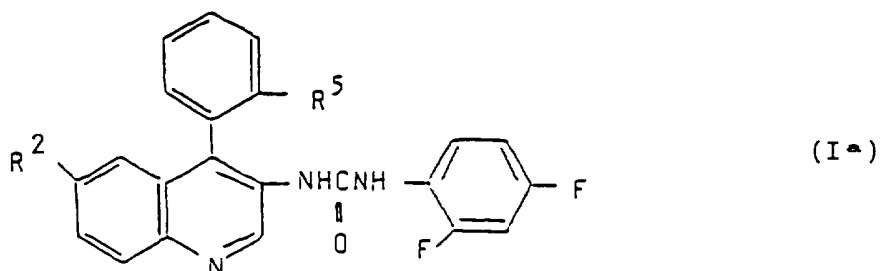
en förening med följande formel oxideras:



där alla symbolerna betecknar samma som ovan definierades.

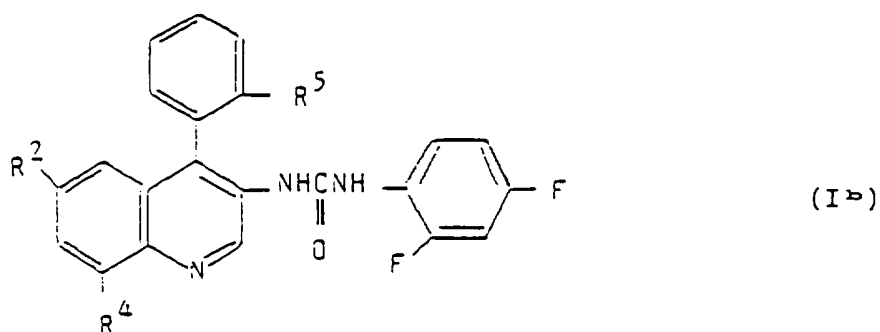
2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -  
n a t av att R är en väteatom.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -  
n a t av att man framställer ett kinolinderivat enligt for-  
meln (I) som har formeln (I\*)



där  $R^2$  och  $R^3$  är lika eller olika och betecknar en halogenatom eller en alkylgrupp med 1 - 4 kolatomer.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k - n a t av att man framställer ett kinolinderivat enligt formeln (I) som har formeln (I<sup>b</sup>)



där  $R^2$  och  $R^4$  är lika eller olika och betecknar en alkylgrupp med 1 - 4 kolatomer och  $R^3$  är en halogenatom eller en alkylgrupp med 1 - 4 kolatomer.

5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k - n a t av att man framställer ett kinolinderivat enligt formeln (I) som är

6-klor-4-(2-klorfenyl)-3-[3-(2,4-difluorfenyl)ureido]kinolin,

6-klor-3-[3-(2,4-difluorfenyl)ureido]-4-(2-metyl-fenyl)kinolin,

3-[3-(2,4-difluorfenyl)ureido]-6-metyl-4-(2-metylfenyl)kinolin,

4-(2-klorfenyl)-3-[3-(2,4-difluorfenyl)ureido]-6,8-dimetylkinolin,

4-(2-klorfenyl)-3-[3-(2,4-difluorfenyl)ureido]-6-etylkinolin,

4-(2-klorfenyl)-3-[3-(2,4-difluorfenyl)ureido]-6-fluorkinolin,

3-[3-(2,4-difluorfenyl)ureido]-6-metyl-4-(2-metylfenyl)kinolin, eller

4-(2-klorfenyl)-6,8-dimetylkinolin eller 4-(2-klorfenyl)-3-[3-(4-hydroxi-3,5-dimetylfenyl)ureido]-6,8-dimetylkinolin.