

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 852123 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application **852123**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)

C07D401/10

C07D231/10

C07D233/54

C07D249/08

C07D257/04

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **28.05.1985**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **28.05.1985**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **30.11.1985**

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

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

29.05.1984 GB 8413685 26.10.1984 GB 8427167

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Pfizer Corporation, Calle 15 1/2, Avenida Santa Isabel, Colon, PANAMA, (PA)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Roberts, David Anthony, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 •Campbell, Simon Fraser, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

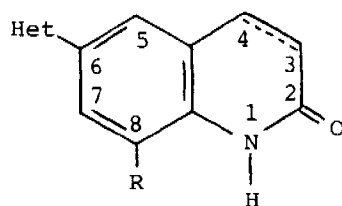
Inotrooppisia , kinoloniin pohjautuvia aineita.

Inotropiska, kinoloninbaserade ämnen.

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 2-(1H)-kinolonien valmistamiseksi

Tämä keksintö koskee menetelmää terapeuttisesti käyttökelpoisten 2-(1H)-kinolonien valmistamiseksi, joilla on kaava

10



I

jossa

(a) "Het" on imidatsolyyli-, pyratsolyyli-, triatsolyyli- tai tetratsolyyliryhmä, joka on kiinnittynyt typpi-atomiin välityksellä mainittuun kinolonirunkoon, jolloin ryhmä "Het" on mahdollisesti substituoitu enintään kolmella substituentilla, joista jokainen toisista riippumatta on C₁₋₄-alkyyli, CF₃, NO₂, NH₂, syaani tai halogeeni, ja

(b) R on vety, C₁₋₄-alkyyli, CF₃ tai halogeeni; ja katkoviiva 3- ja 4-aseman välissä tarkoittaa mahdollista sidosta;

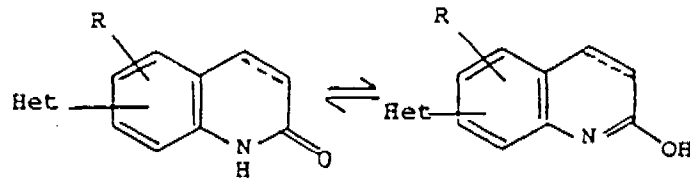
ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi. Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat sydämen kiihokkeena käytettäviä substituoituja kinoloniyhdisteitä, jotka yleensä selektiivisesti suurentavat sydänlihaksen supistumisvoimaa aiheuttamatta huomattavaa suurenemista sykintätiehydessä. Yhdisteet ovat käyttökelpoisia sydänsairauksien, erityisesti sydämen toimintavajavuuden hoitoon tai ehkäisyyn.

Halogeeni tarkoittaa jotain seuraavista: F, Cl, Br tai I. C₃- ja C₄-alkyyli-ryhmät voivat olla suoraa tai haara- tai ketjuja. Alkyyli-ryhmä on edullisesti metyyli.

Vaikkakin kaavan I mukaiset yhdisteet on kuvattu 2-

(1H)-kinoloneiksi, on oivallettava, että seuraavaa tautomeriaa esiintyy:

5



10

15

Koska keto-muoto kuitenkin katsotaan stabiilisemmaksi tautomeeriksi, nimitetään ja kuvataan tässä lopputuotteita kuitenkin kinoloneiksi, vaikka alan ammattimiehet ovat selvillä siitä, että läsnä voi olla molempia tautomeerejä tai että jokainen näin nimitetty erityinen yhdiste voi esiintyä pääasiallisesti hydroksitautomeerinä ja tarkoituksena on, että seuraava selostus tulkitaan niin, että siihen sisältyvät kaikki tautomeeriset muodot.

20

On edullista, että 3,4-asemassa on kaksoissidos. R on edullisemmin H, CH₃, CF₃ tai Br ja edullisimmin H tai CH₃.

25

30

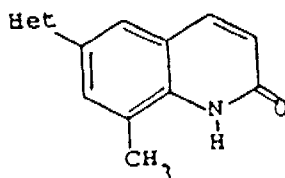
Ryhmässä "Het" on enintään kolme, edullisesti yksi tai kaksi substituenttia, jotka edullisesti ovat CH₃, CF₃, NO₂, NH₂, CN, Br tai J. "Het" on edullisemmin imidatsol-1-yyli-, 2-metyyli-imidatsol-1-yyli-, 4-metyyli-imidatsol-1-yyli-, 5-metyyli-imidatsol-1-yyli-, 1,2,4-triatsol-1-yyli-, 2,4-dimetyyli-imidatsol-1-yyli-, pyratsol-1-yyli-, 4-trifluorimetyyli-imidatsol-1-yyli-, tetratsol-1-yyli-, 3,5-dimetyyli-1,2,4-triatsol-1-yyli-, 3,5-dimetyyli-1,2,4-triatsol-4-yyli-, tetratsol-2-yyli-, 1,2,4-triatsol-4-yyli-, 2,4-dimetyyli-5-nitroimidatsol-1-yyli-, 5-nitro-4-metyyli-imidatsol-1-yyli-, 5-bromi-2,4-dimetyyli-imidatsol-1-yyli- tai 5-jodi-2,4-dimetyyli-imidatsol-1-yyli.

35

"Het" on edullisimmin 2,4-dimetyyli-5-nitroimidatsol-1-yyli-, 2,4-dimetyyli-imidatsol-1-yyli-, tetratsol-1-yyli- tai 1,2,4-triatsol-4-yyli-ryhmä.

Kaavan I mukaisilla edullisimmilla yksittäisillä yhdisteillä on kaava

5



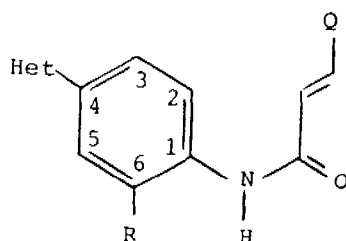
10 jossa Het on 2,4-dimetyyli-imidatsol-1-yyli, 2,4-dimetyyli-5-nitroimidatsol-1-yyli-, tetratsol-1-yyli- tai 1,2,4-triatsol-4-yyli.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ovat joko happoadditiosuoloja, jotka on muodostettu hapoista, jotka muodostavat ei-myrkyllisiä happoadditiosuoloja, joissa on farmaseuttisesti hyväksyttävät anionit, kuten hydrokloridi-, hydrobromidi-, hydrojodidi-, sulfaatti- tai bisulfaatti-, fosfaatti- tai vetyfosfaatti-, asetaatti-, maleaatti-, fumaraatti-, laktaatti-, tartraatti-, sitraatti-, glukonaatti-, metaanisulfonynaatti- ja p-tolueenisulfonynaattisuoloja, tai ovat metallisuoloja, erityisesti maa-alkalimetalli- tai alkalimetallisuoloja. Edullisia metallisuoloja ovat natrium- ja kaliumsuolat. Kaikki suolat ovat valmistettavissa tavanomaisin menetelmin.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle kaavan I mukaisen yhdisteiden ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi on tunnusomaista, että

30 A) syklisoidaan yhdiste (tai sen happoadditiosuola), jolla on kaava

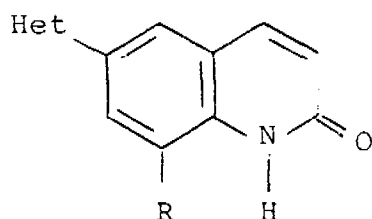
35



II

jossa "Het" ja R ovat samoja kuin edellä on määritelty, ja Q on poistuva ryhmä, yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava

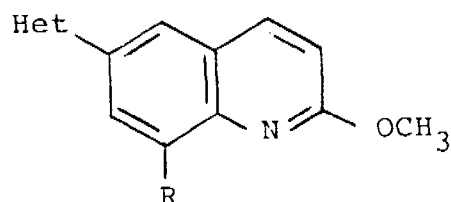
5



IA

10

B) demetyloidaan yhdiste, jolla on kaava

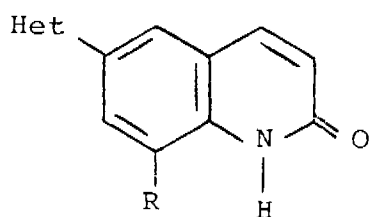


IV

15

jossa "Het" ja R tarkoittavat samaa kuin edellä, yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava

20

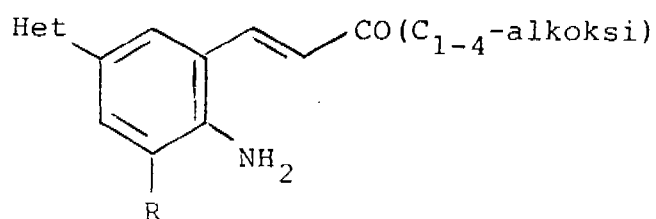


IA

25

C) syklisoidaan yhdiste, jolla on kaava

30

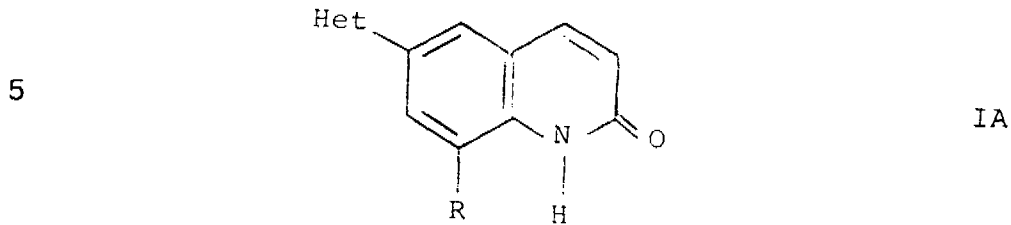


V

35

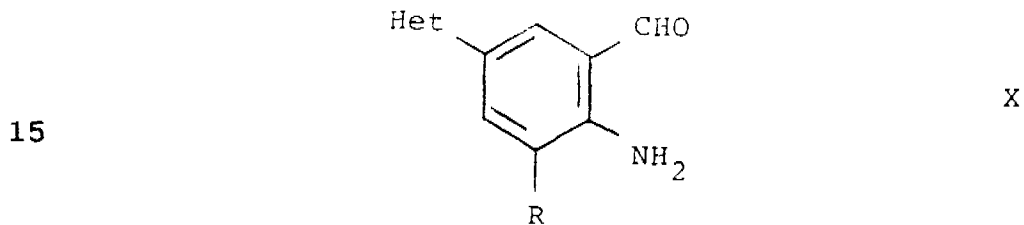
jossa R ja "Het" tarkoittavat samaa kuin edellä, kloorive-

tyhapon avulla yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava



10

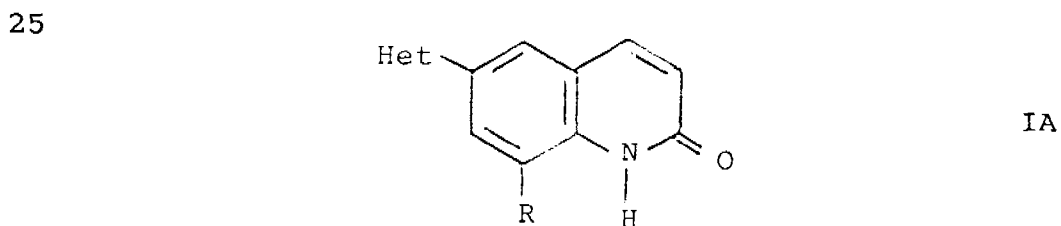
D) saatetaan yhdiste, jolla on kaava



reagoimaan Wittig'in reagenssin kanssa, jolla on kaava



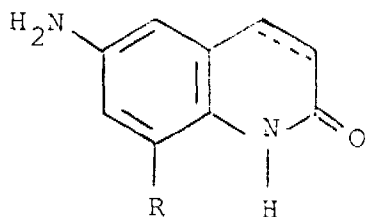
jossa M on alkalimetalli, yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava



30

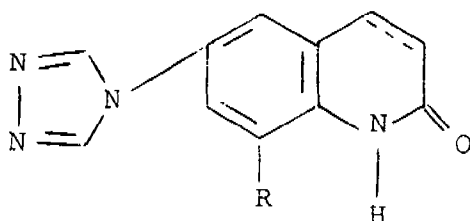
E) kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi, jossa kaavassa "Het" on 1,2,4-triatsol-4-yyli-ryhmä, saatetaan yhdiste, jolla on kaava

35



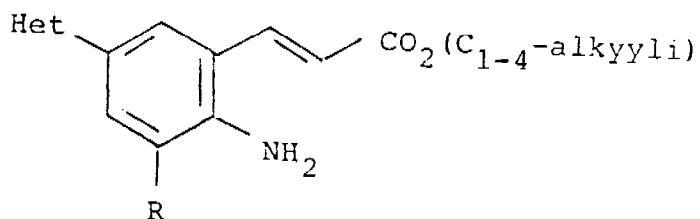
III

reagoimaan 1,2-diformyylihydratsiin kanssa yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava



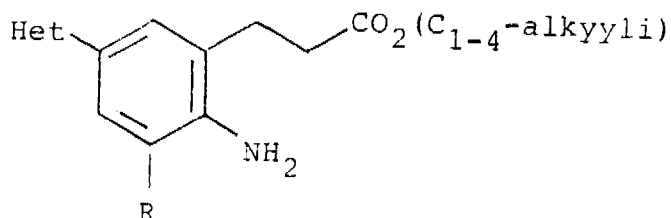
IC

F) kaavan I mukaisen 3,4-dihydro-2-(1H)-kinolonin valmistamiseksi hydrataan yhdiste, jolla on kaava



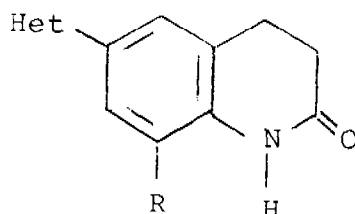
V

jossa "Het" ja R tarkoittavat samaa kuin edellä, yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava



VI

jonka jälkeen yhdiste VI syklisoidaan kuumentamalla orgaanisessa liuottimessa yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava



IB

5

ja tämän jälkeen suoritetaan mahdollisesti yksi tai useampi seuraavista vaiheista:

10 a) pelkistetään kaavan IA mukainen yhdiste vastaavan 3,4-dihydrojohdannaisen valmistamiseksi;

b) nitrataan kaavan I mukainen yhdiste vastaavan yhdisteen valmistamiseksi, jossa on nitrosubstituentti ryhmässä "Het";

15 c) pelkistetään nitrosubstituentti kaavan I mukaisen yhdisteen ryhmässä "Het" vastaavan aminosubstituoidun yhdisteen valmistamiseksi;

d) halogenoidaan kaavan I mukainen yhdiste halogeenisubstituentin tuomiseksi joko ryhmään "Het" tai kinoloniirymän 8-asemaan;

20 e) muutetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa "Het" on substituoitu Br:llä tai I:llä, yhdisteeksi, jossa "Het" on substituoitu syaanilla, reaktiolla metallisyanidin kanssa; ja

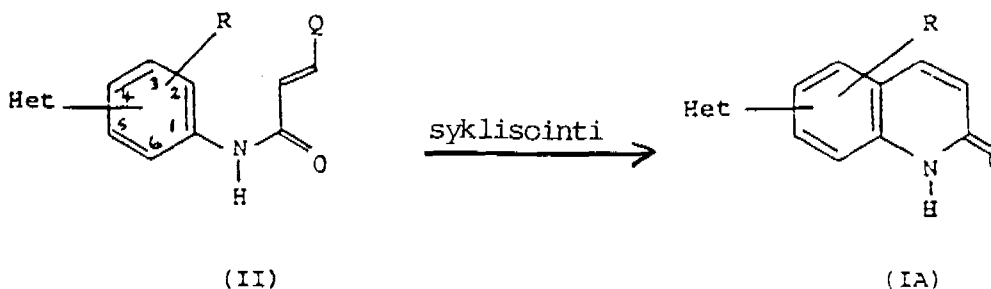
25 f) muutetaan kaavan I mukainen yhdiste farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan siis valmistaa monilla menetelmillä, mm. seuraavilla:

Menetelmä A

Tätä menetelmää kuvataan seuraavalla tavalla:

30



35

jolloin Q on poistuva ryhmä, kuten C₁₋₄-alkoksi. Syklisointi suoritetaan edullisesti käsittelemällä propeeniamidia II väkevän, mieluiten oleellisesti vedettömän (98 %) rikkiha-

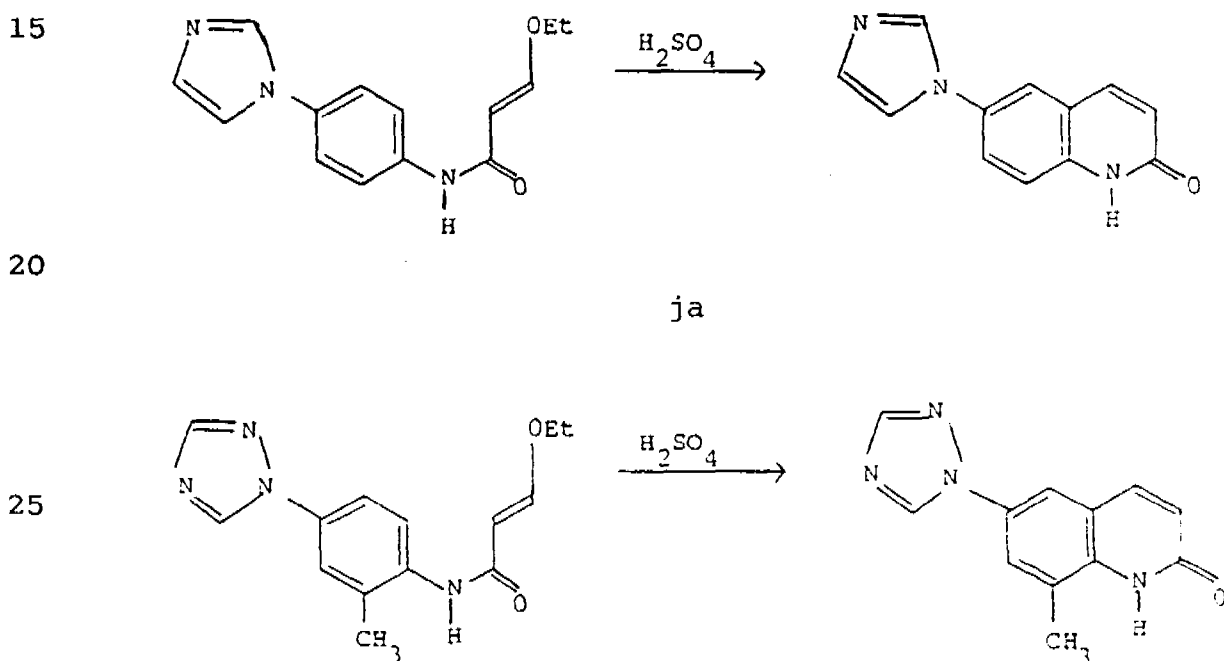
5 tunut täydellisesti, tyypillisesti noin 6 - 48 tuntia. Tarvittaessa voidaan suorittaa kuumentaminen aina 100°C:seen asti reaktion nopeuttamiseksi. Tuote voidaan sen jälkeen eristää ja puhdistaa tavanomaisten menetelmien avulla. Propeeniamidissa II Q on edullisesti etoksi tai

10 metoksi.

Propeeniamidia II voidaan myös käyttää happoaddi-

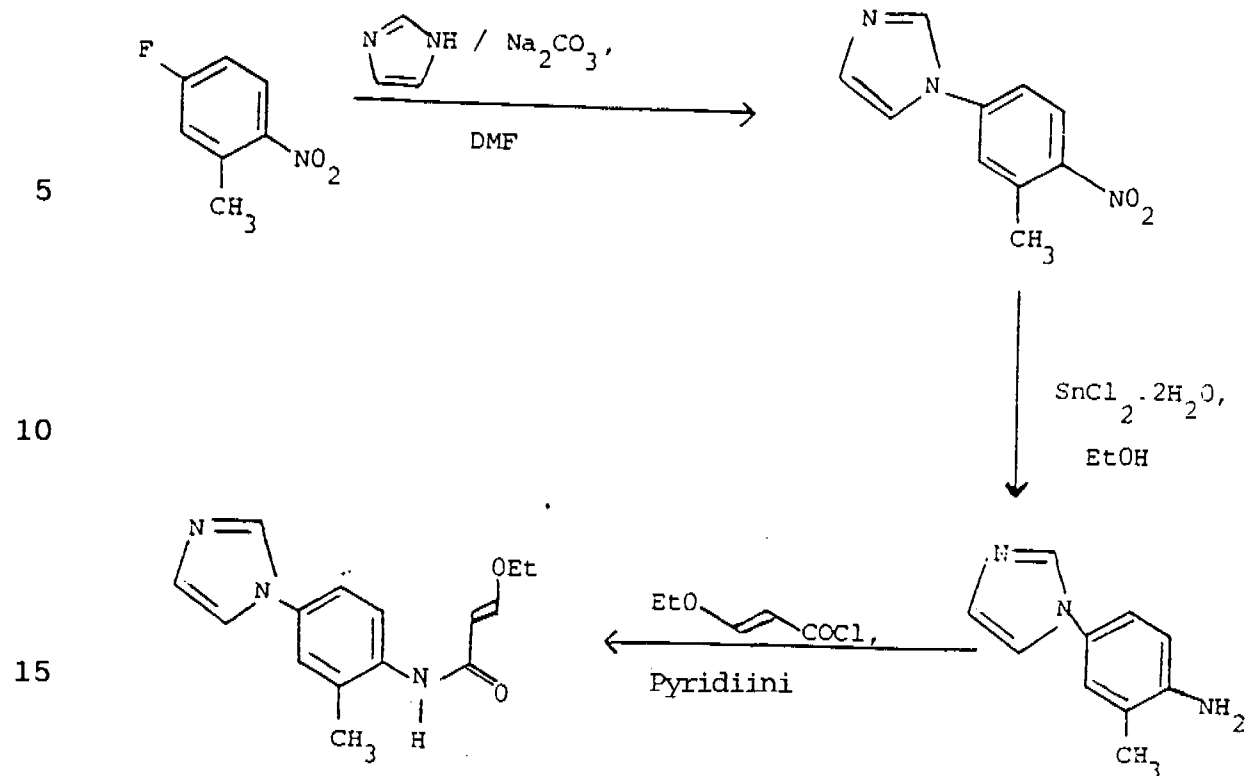
tiosuolan muodossa (esim. hydrokloridina).

Tyypillisiä reaktioita kuvataan seuraavassa:



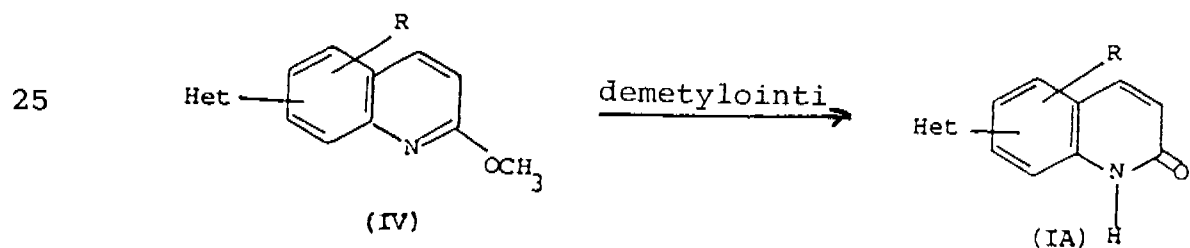
30 Kaavan II mukaisia lähtöaineita voidaan valmistaa tavanomaisilla menetelmillä. Eräs tyypillinen menetelmä näiden aineiden valmistamiseksi, joista monia valaistaan yksityiskohtaisesti jäljempänä seuraavissa valmistuksissa, on seuraavanlainen:

35



20 Menetelmä B

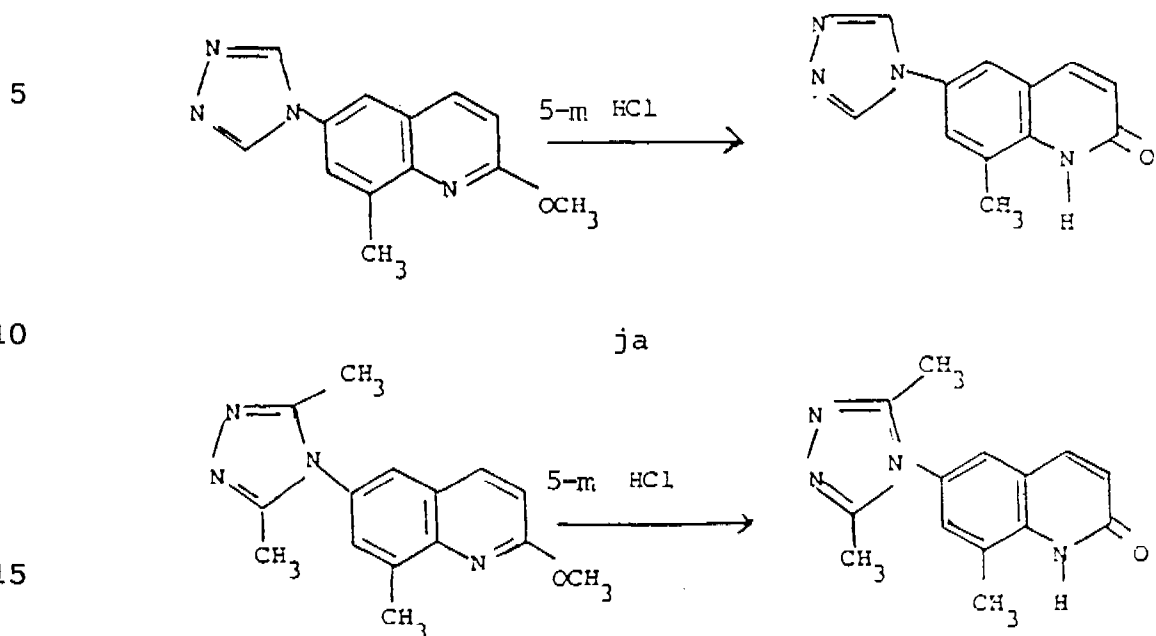
Tätä menetelmää voidaan kuvata yleisessä muodossa seuraavasti:



30 Demetylointi suoritetaan edullisesti kuumentamalla metoksikinoliinia IV mineraalihapon vesiliuoksessa, edullisesti HCl:n tai HBr:n vesiliuoksessa ja tyypillisesti HCl:n 5-m vesiliuoksessa tai HBr:n 48-%:isessa vesiliuoksessa palautustislauslämpötilassa yleensä 0,5 - 4 tuntia.

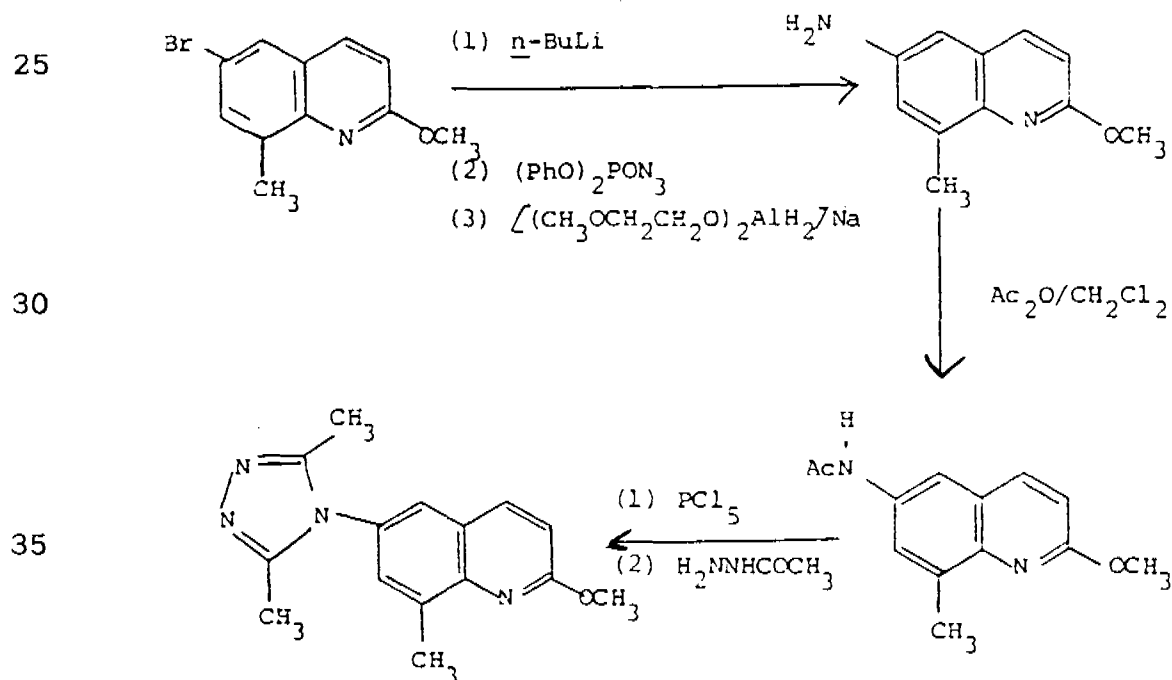
35 Tuote voidaan sen jälkeen eristää ja puhdistaa tavanomaisella tavalla.

Tyypillisiä tällaisia reaktioita kuvataan seuraavasti:



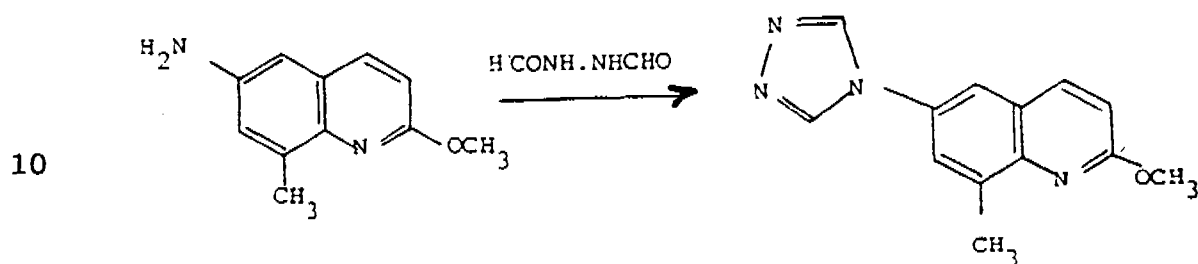
Kaavan IV mukaisia lähtöaineita voidaan vuorostaan valmistaa tavanomaisilla menetelmillä. Tyypillisiä menetelmiä näiden aineiden valmistamiseksi, joista sueita valaistetaan yksityiskohtaisesti jäljempänä seuraavissa valmistuksissa, ovat seuraavat:

(a)



6-bromi-2-metoksi-8-metyylikinoliinia voidaan valmistaa kuumentamalla palautusjäähdyttäjää käyttäen vastaavaa 2-klooriyhdistettä natriummetoksidin kanssa metanolissa enintään 24 tuntia.

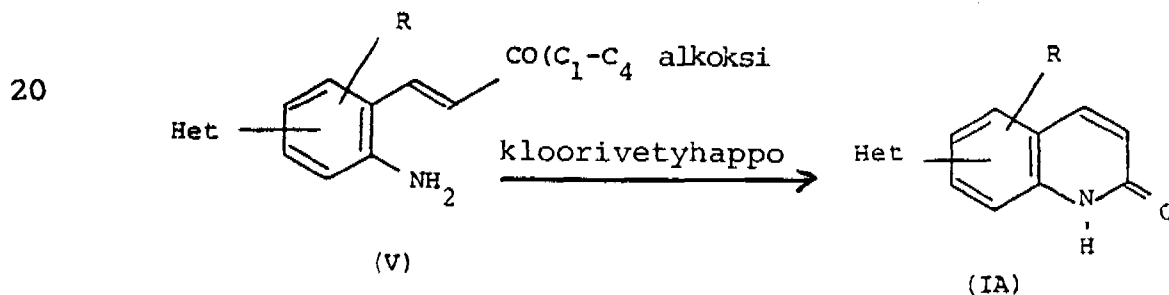
5 (b)



15

Menetelmä C

Tätä menetelmää voidaan kuvata yleisessä muodossa seuraavasti:



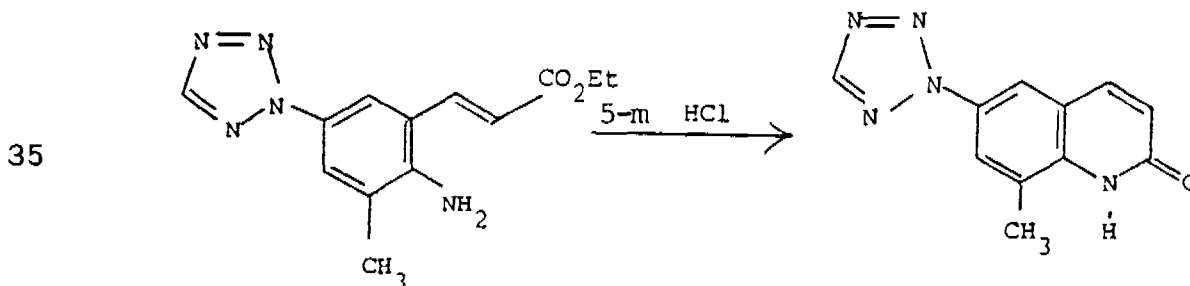
25

Reaktio suoritetaan tyypillisesti kuumentamalla lähtöainetta V, edullisesti metyyli- tai etyyliesterinä, 5-m HCl:N vesiliuoksessa enintään palautustislauslämpötilassa, yleensä 0,4 - 4 tuntia. Tuote voidaan sen jälkeen

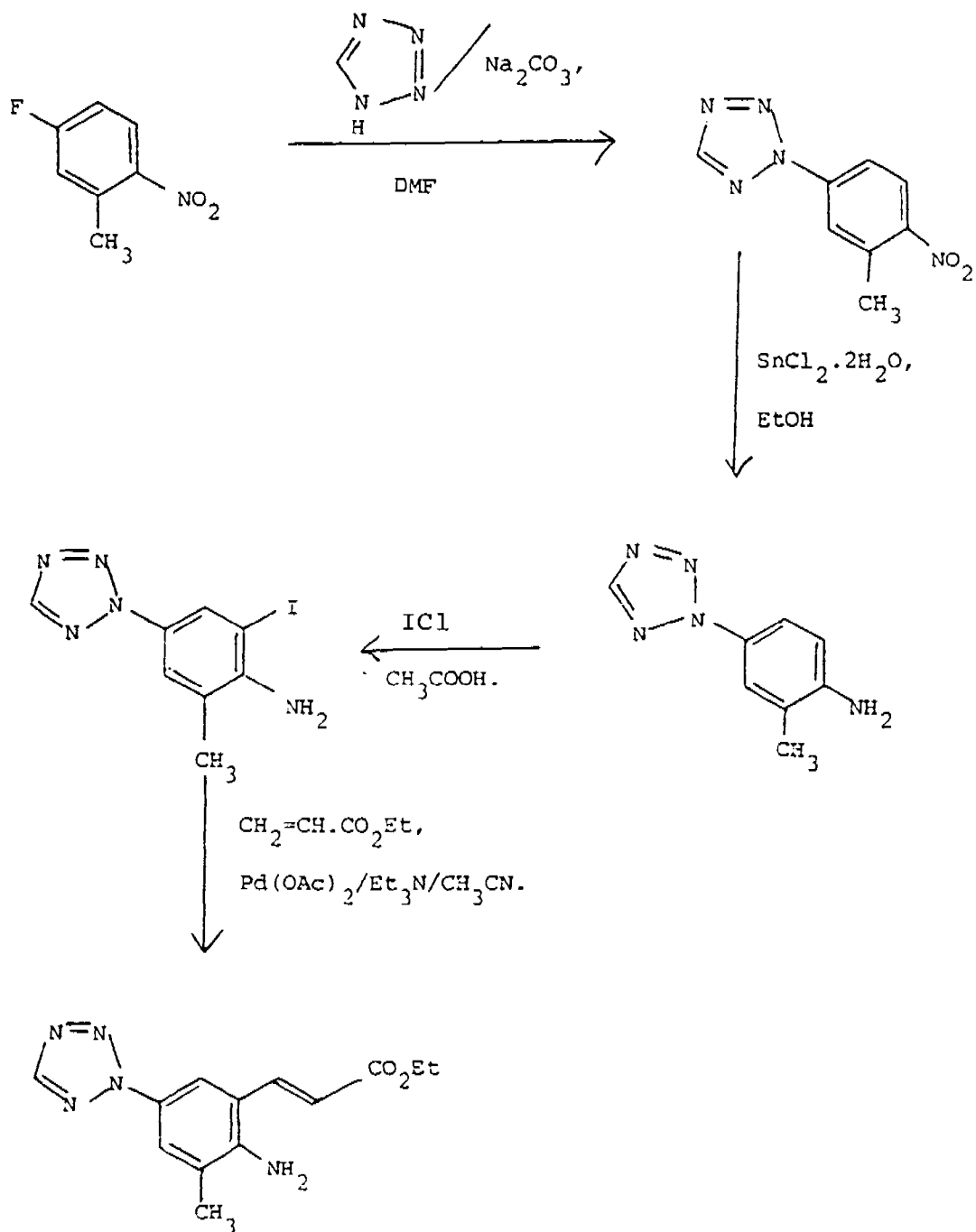
30

eristää ja puhdistaa tavanomaisella tavalla.

Erästä tyypillistä reaktiota kuvataan seuraavasti:



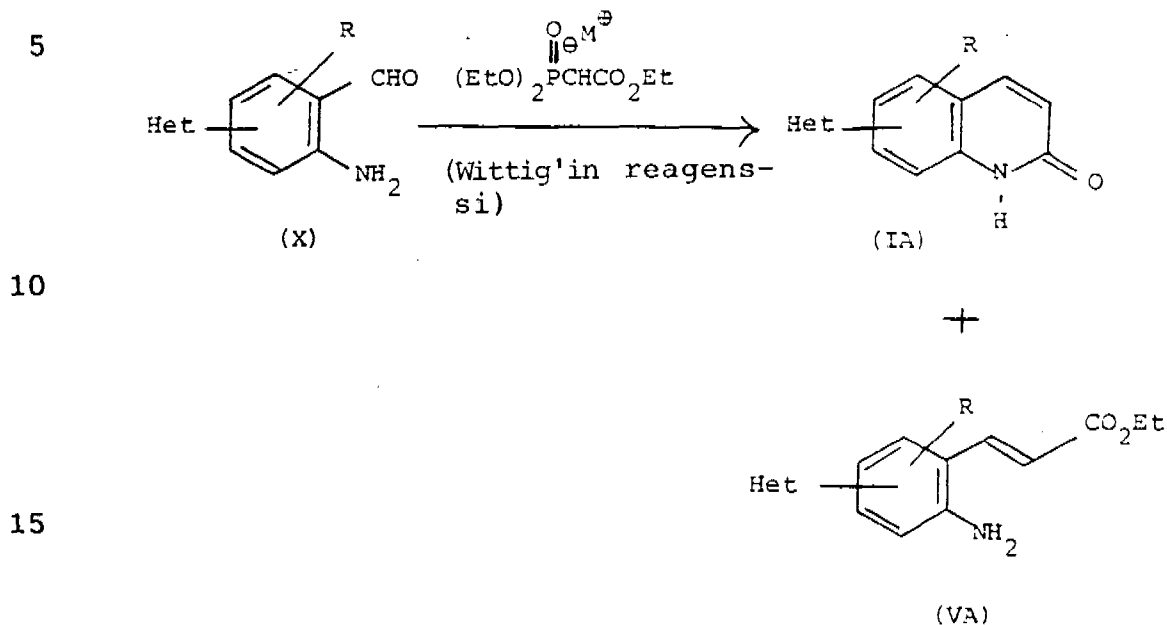
Lähtöainetta V voidaan valmistaa tavanomaisilla menetelmillä. Eräs tyypillinen menetelmä lähtöaineen valmistamiseksi on seuraavanlainen:



Eräs vaihtoehtoinen menetelmä lähtöaineiden V valmistamiseksi on esitetty menetelmässä D.

Menetelmä D

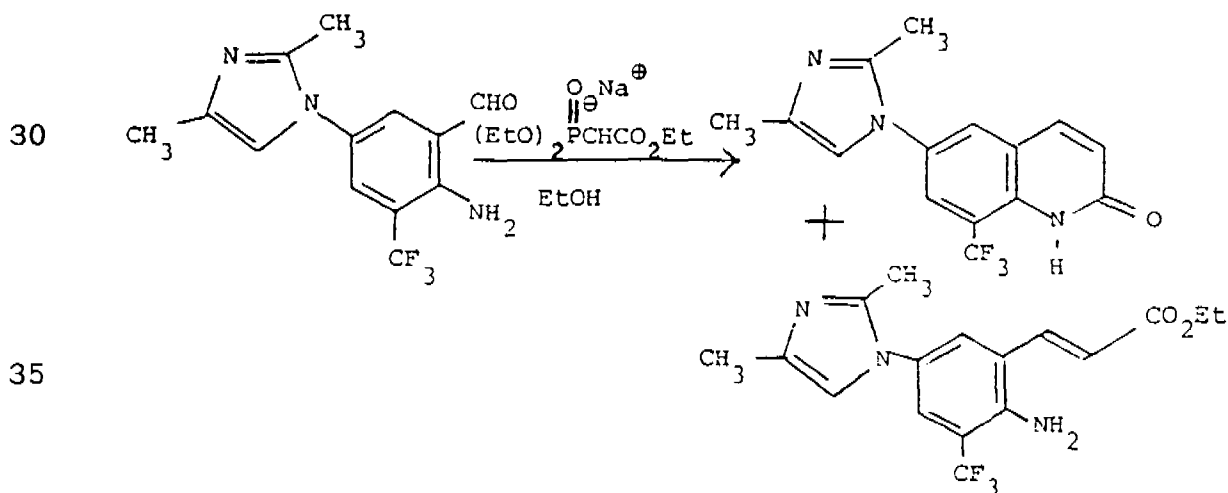
Tätä menetelmää voidaan kuvata yleisessä muodossa seuraavasti:



jossa M on alkalimetalli, edullisesti Na.

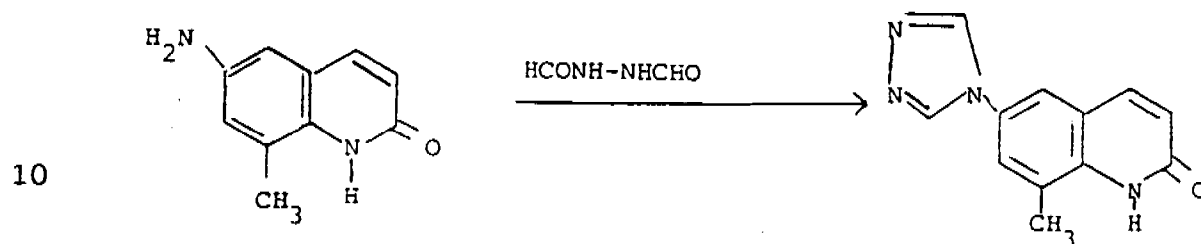
20 Reaktio suoritetaan tyypillisesti kuumentamalla lähtöaineena käytettyä aldehydiä X Wittig'in reagenssin kanssa sopivassa orgaanisessa liuottimessa, esim etanolis-
sa, enintään palautustislauslämpötilassa, yleensä 1 - 3
tuntia. Tuotteet voidaan sen jälkeen eristää ja puhdistaa
25 tavanomaisella tavalla.

Tyypillistä reaktiota kuvataan seuraavasti:

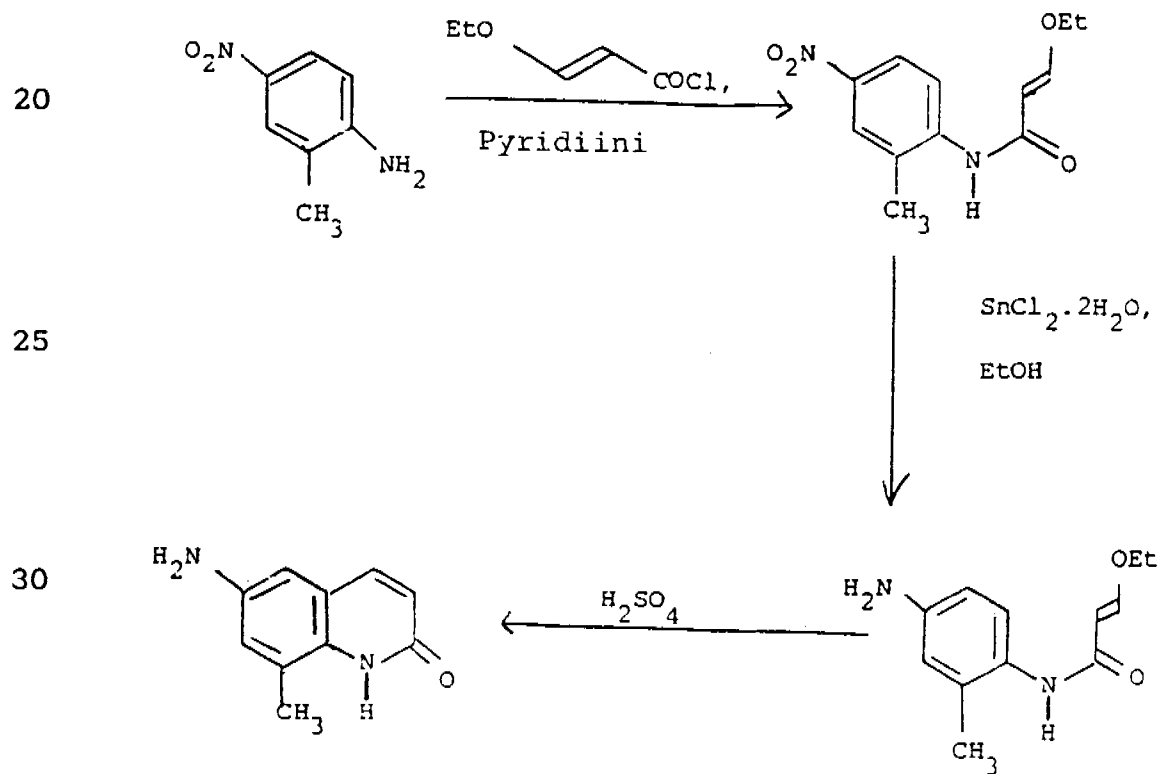


Reaktio suoritetaan tyypillisesti kuumentamalla reagoivia aineita sulassa tilassa lämpötilassa 100 - 200°C, kunnes reaktio on tapahtunut täydellisesti.

Erästä tyypillistä reaktiota valaistaan seuraavalla tavalla:

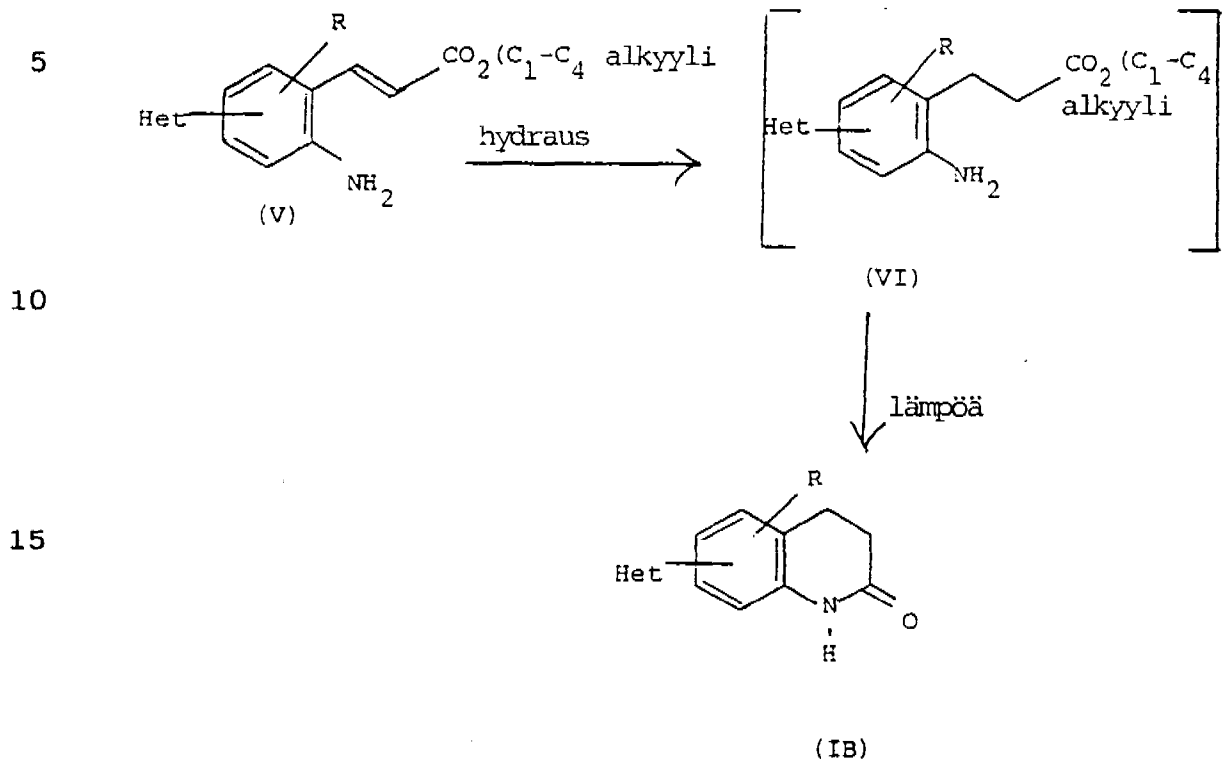


Lähtöaineita III voidaan valmistaa tavanomaisilla menetelmillä. Eräs tyypillinen menetelmä lähtöaineen valmistamiseksi on seuraava:



Menetelmä F

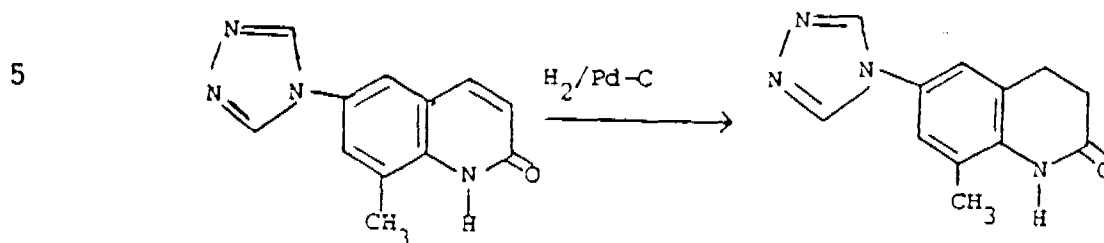
Tätä menetelmää voidaan kuvata yleisessä muodossa seuraavasti:



Reaktio suoritetaan tyypillisesti kahdessa vaiheessa. Ensimmäisessä vaiheessa hydrataan lähtöaine V tyypillisesti metyyli- tai etyyliesterinä, sopivassa orgaanisessa liuottimessa siirtymämetallikatalysaattorin (esim. 5 - 10 % palladiumia hiilellä) läsnäollessa 1 - 4 ilmakehän paineessa ja enintään 70°C:ssa. Hydrattua välituotetta VI kuumennetaan sen jälkeen sopivassa orgaanisessa liuottimessa (esim. ksyleenissä), esimerkiksi enintään 48 tuntia ja enintään 200°C:n lämpötilassa.

Tyypillistä reaktiota kuvataan seuraavasti:

Erästä tyypillistä reaktiota kuvataan seuraavasti:

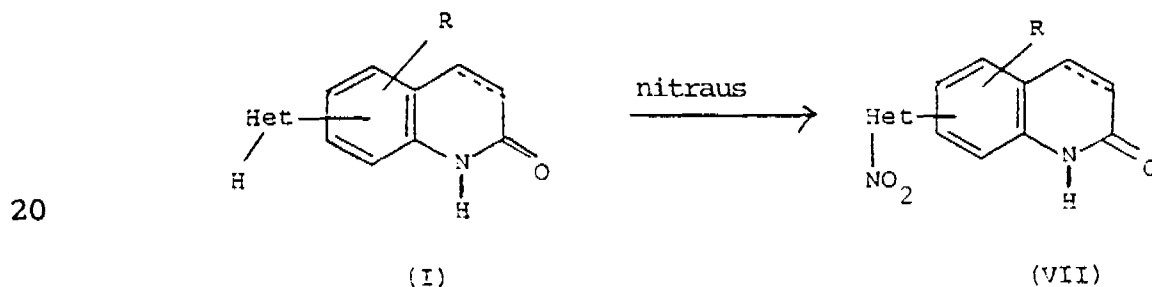


10

Menetelmä b

Tätä menetelmää nitrosubstituoitujen heterosyklien valmistamiseksi voidaan kuvata yleisessä muodossa seuraavasti:

15



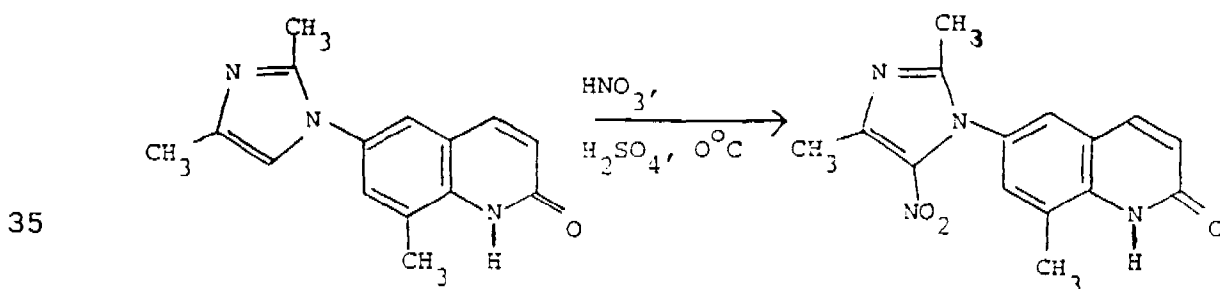
20

Reaktio suoritetaan tyypillisesti nitraamalla lähtöaine I väkevien rikki- ja typpihappojen seoksen kanssa esimerkiksi 0,5 - 2 tunnin ajan alhaisessa lämpötilassa ($-10 - +20^{\circ}C$). Tuote voidaan sen jälkeen eristää ja puhdistaa tavanomaisella tavalla.

25

Tyypillistä reaktiota kuvataan seuraavasti:

30

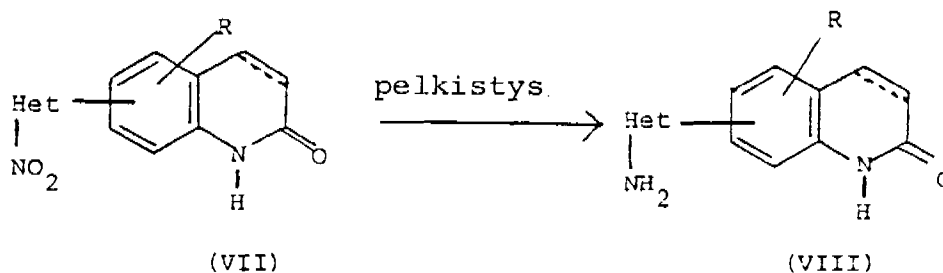


Menetelmä c

Tätä menetelmää aminosubstituoitujen heterosyklarisen valmistamiseksi voidaan kuvata yleisessä muodossa seuraavasti:

5

10



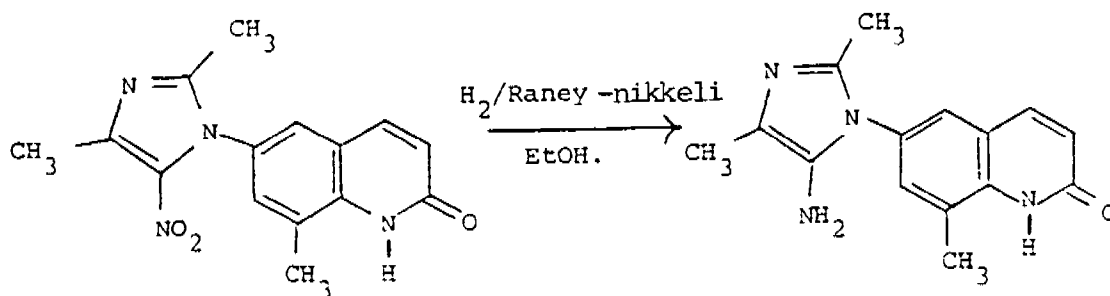
15

Pelkistäminen suoritetaan tyypillisesti hydraamalla lähtöaine VII selektiivisesti sopivassa orgaanisessa liuottimessa, esim. etanolissa, Raney-nikkelin läsnäollessa 1 - 6 ilmakehän paineessa ja enintään noin 70°C:ssä. Tuote voidaan sen jälkeen eristää ja puhdistaa tavanomaisella tavalla.

20

Tyypillistä reaktiota kuvataan seuraavasti:

25

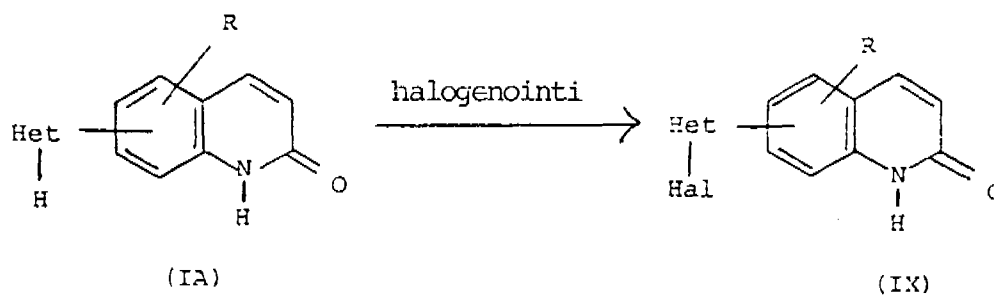


30

Menetelmä d (i)

Tätä menetelmää halogeenisubstituoitujen heterosyklarisen valmistamiseksi voidaan kuvata yleisessä muodossa seuraavasti:

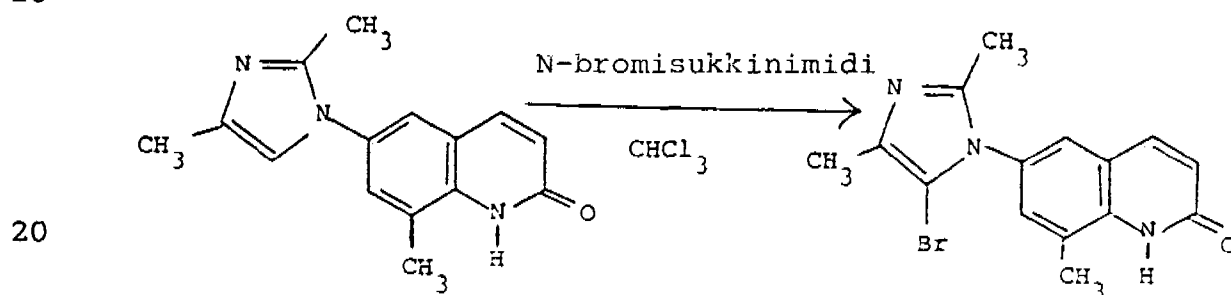
35



Reaktio suoritetaan tyypillisesti halogenoimalla kinolonia IA sopivassa orgaanisessa liuottimessa tavanomaisella tavalla. Tyypillisiä halogenoimisaineita ovat N-kloorisukkinimidi, N-bromisukkinimidi ja jodimonokloridi. Tuote voidaan sen jälkeen eristää ja puhdistaa tavanomaisella tavalla.

Tyypillistä reaktiota kuvataan seuraavasti:

15

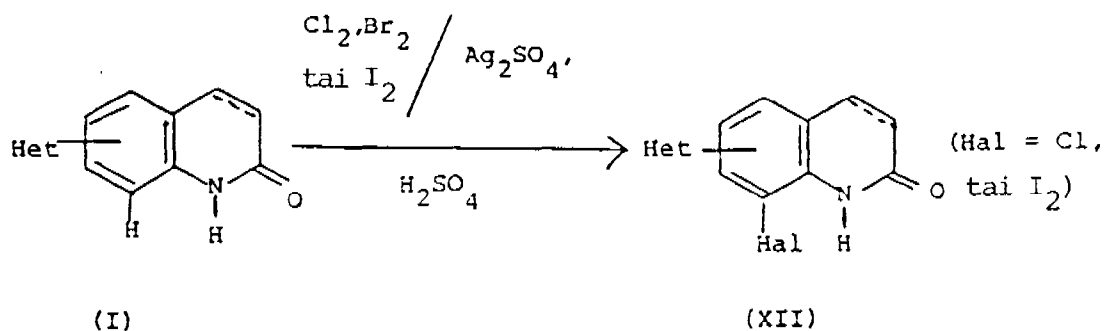


Menetelmä d (ii)

25

Tätä menetelmää halogeenisubstituoitujen kinolonien valmistamiseksi voidaan kuvata yleisessä muodossa seuraavasti:

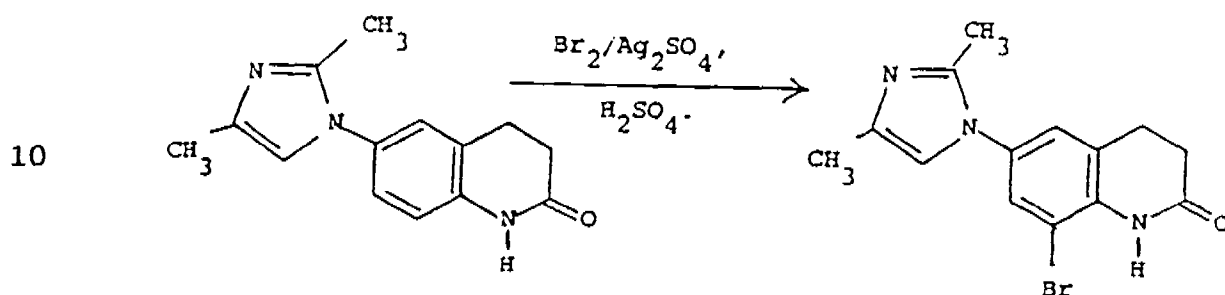
30



35

Reaktio suoritetaan tyypillisesti halogenoimalla lähtöaine I 98-%:isessa rikkhapossa hopeasulfaatin läsnäollessa. Tuote voidaan eristää ja puhdistaa tavanomaisella tavalla.

5 Tyypillistä reaktiota kuvataan seuraavasti:



15 Menetelmä e

Yhdisteitä, joissa on syaanisubstituentti ryhmässä "Het" voidaan valmistaa saattamalla vastaavaa bromi- tai jodisubstituoitu yhdiste reagoimaan metallisyanidin (esim. CuCN tai NaCN) kanssa ja edullisesti katalysaattorin, kuten $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$:n tai $\text{Pd}(\text{OAc})_2$:n läsnäollessa.

20 Siinä tapauksessa, että kaavan I mukaiset yhdisteet sisältävät yhden tai useampia asymmetrisia keskuksia, keksintö käsittää tällöin erilliset enantiomeerit ja diastereomeerit tai niiden seokset. Erillisiä muotoja voidaan saada tavanomaisella tavalla.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden sydäntä kiihottava aktiivisuus osoitetaan niiden tehon perusteella yhdessä tai useammassa seuraavista kokeista:

30 a) supistumisvoiman suureneminen "Starling'in" koiran sydän-keuhko-preparaatissa mitattuna vasempaan kammioon ulottuvan katetrin kautta;

b) sydänlihaksen supistuvuuden suureneminen (vasen kammio dp/dt max) nukutetussa koirassa mitattuna vasempaan kammioon ulottuvan katetrin kautta;

35 c) sydänlihaksen supistuvuuden suureneminen käyttämällä vasempaan kammioon istutettua anturia (dP/dt max)

tai kehon ulkopuolelle otettua yhteisen päänvaltimon mutkaa (systoliset aikaintervallit).

Kokeessa (a) mitataan lääkepillerin antamisen jälkeen koeyhdisteen positiivinen inotrooppinen vaikutus
 5 "Starling'in" koiran sydän-keuhko-preparaatissa. Tällöin saadaan selektiivisyys voiman suurenemiselle suhteessa koeyhdisteen aikaansaamaan supistumistaajuuteen.

Kokeessa (b) mitataan nukutetussa koirassa lääke-
 10 keen suonensisäisen antamisen jälkeen koeyhdisteen positiivinen inotrooppinen vaikutus. Tällöin saadaan tämän vaikutuksen suuruus ja kesto aika sekä selektiivisyys voiman kasvulle vastaavuussuhteessa koeyhdisteen aikaansaamaan supistumistaajuuteen nähden, samoin saadaan perifeeriset vaikutukset, esim. vaikutus verenpaineeseen.

Kokeessa (c) mitataan koeyhdisteen positiivinen inotrooppinen vaikutus sen jälkeen, kun yhdistettä on annettu suonensisäisesti tai oraalisesti tajuissaan olevalle koiralle käyttämällä vasempaan kammioon istutettua anturia (dp/dt max) tai kehon ulkopuolelle otettua yhteisen päänvaltimon mutkaa (systoliset aikaintervallit). Täl-
 20 löin saadaan selville inotrooppisen vaikutuksen suuruus, selektiivisyys voiman suurenemiselle suhteessa supistuman taajuuteen nähden sekä koeyhdisteen inotrooppisen vaikutuksen kesto aika.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan antaa yksinään, mutta yleensä niitä annetaan seoksena farmaseuttisen kantajan kanssa, joka on valittu silmälläpitäen tarkoitettua lääkkeen antotapaa ja farmaseuttista standardikäytäntöä. Niitä voidaan antaa esimerkiksi oraalisesti
 30 tablettien muodossa, jotka sisältävät apuaineita, kuten tärkkelystä tai laktoosia, kapsleissa joko yksinään tai seoksena apuaineiden kanssa, tai eliksiirien tai suspensioiden muodossa, jotka sisältävät maku- tai väriaineita. Niitä voidaan ruiskuttaa parenteraalisesti, esimerkiksi
 35 suonensisäisesti, lihaksensisäisesti tai subkutaanisesti. Parenteraalista lääkkeen antoa varten niitä käytetään edul-

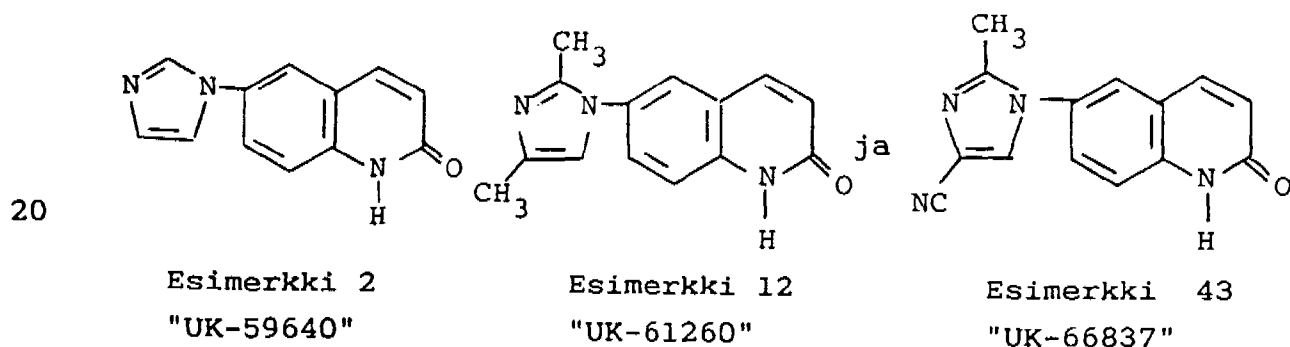
lisesti steriilin vesiliuoksen muodossa, joka voi sisältää muita liukoisia aineita, esimerkiksi riittävästi suoloja tai glukoosia liuoksen tekemiseksi isotoniseksi.

5 Annettaessa yhdisteitä ihmiselle sydänsairauksien, kuten verentungoksesta aiheutuvaa sydämen toiminnanvaja-
vuuden hoitamiseksi tai ehkäisemiseksi ovat kaavan I mu-
kaisten yhdisteiden oraaliset annokset suuruusluokkaa 10
mg - 1 g päivässä, otettuna 2 - 4 jaettuna annoksena päi-
vää kohti, kysymyksen ollessa keksimääräisestä aikuisesta
10 potilaasta (70 kg). Suonensisäistä lääkkeenantoa varten
ovat annokset odotetusti välillä 0,5 - 100 mg tarvittavaa
yksikköannosta kohti, esimerkiksi hoidettaessa akuuttia
sydämen toiminnanvajavuutta. Niinpä kysymyksen ollessa
tyypillisestä aikuisesta potilaasta voivat yksittäiset
15 tabletit tai kapselit sisältää 2,5 - 100 mg aktiivista
yhdistettä sopivassa, farmaseuttisesti hyväksyttävässä
liuottimessa tai kantaja-aineessa. Vaihteluja voi esiintyä
riippuen hoidettavan potilaan painosta ja tilasta, joista
hoitava lääkäri on perillä.

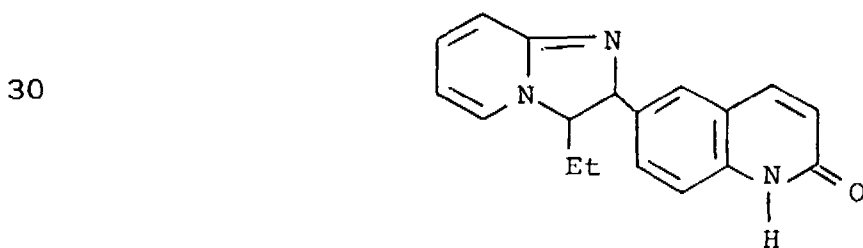
20 Läheisintä tekniikan tasoa tälle keksinnölle edus-
taa EP-hakemusjulkaisu 52 016. Seuraavassa esitettävässä
vertailukokeessa kolmen edustavan kaavan I mukaisen yhdis-
teen farmakologiset ominaisuudet on verrattu EP-hakemus-
julkaisussa 52 016 kuvattuun tehokkaimpaan yhdisteeseen.
25 Kokeessa käytettiin tajuissaan olevia beagle-uroksia (Pfi-
zer Colony, 12 - 16 kg), joiden verenpaine oli normaali.
Eläinten oikeanpuoleisen päänvaltimon mutka oli preparoitu
esille, ja niille oli ihonalaisesti asetettu kaksi titaa-
nipuikkaa (toinen dorsokervikaaliselle ja toinen dorsolum-
baaliselle alueelle). Päänvaltimonpulsssi mitattiin mutkan
30 ympärille asennetulla mittarilla, ja elektrokardiogrammi
(ECG) mitattiin puikkojen avulla. ECG:n perusteella las-
kettiin sydämen lyöntinopeus ja myokardiaalinen supistu-
vuus määritettiin QA-intervallista (aika millisekuntteina
35 ECG:n Q-aallosta pääntalvimonpulsstin kiihtymiseen). Molem-
mat parametrit mitattiin mikroprosessorilla, joka laski 8

peräkkäisen lyönnin keksiäron; jokainen yksittäiselle koiralle annettu QA-intervallin ja sydämen lyöntinopeuden arvo perustuu 6 tällaiseen määritykseen. QA-intervallin on aikaisemmissa tutkimuksissa todettu osoittavan myokardiaalisen supistuvuuden muutokset (määriteltynä suhteena dP/dt_{max}), jolloin QA-intervallin pieneneminen osoittaa myokardiaalisen supistuvuuden kasvun. Koirille tehtiin QA-intervalli- ja sydämen lyöntinopeuden mittaukset säännöllisin väliajoin ennen kokeiltavien yhdisteiden antoa ja sen jälkeen. Tulokset ilmaistaan keskimääräisenä QA-intervallin muutoksena (msec) laskettuna ennen käsittelyä saatujen keskiarvojen perusteella. Tulokset on esitetty oheisessa kuviossa.

Kokeessa käytettiin seuraavia kaavan I mukaisia yhdisteitä



25 EP-hakemusjulkaisun 52 016 mukaisista yhdisteistä kokeeseen valittiin yhdiste 14 ("UK-59571")



35 vapaana emäksenä, koska se esitettyjen, farmaseuttista aktiivisuutta kuvaavien tulosten mukaan näyttää olevan

hakemuksen tehokkain inotrooppinen aine in vitro -valmis-
teessa (koiran oikea eteinen).

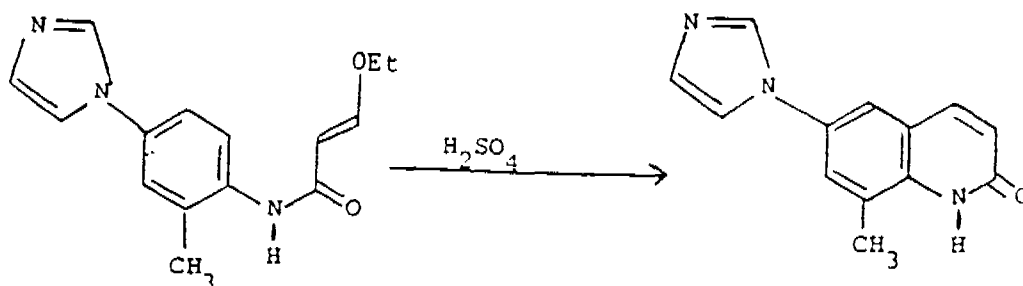
Kuten koetulokset osoittavat, tunnetulla yhdisteellä oli vain vähän tai ei lainkaan inotrooppista aktiivisuutta suun kautta annettuna annoksena 2,0 mg/kg. Sen sijaan kaavan I mukaisilla yhdisteillä, kun ne testattiin samoilla tajuissaan olevilla koirilla täsmälleen samalla koemenetelmällä, oli merkittävä inotrooppinen aktiivisuus jopa käytettyinä alhaisempina pitoisuuksina. Niinpä esimerkin 2 mukainen yhdiste ("UK-59640") sai aikaan piikin pienenemisen noin 15 ms:n QA-ajassa annoksena 0,5 mg/kg (eli neljännesosalla tunnetun yhdisteen, "UK-59571":n annoksesta). Samoin esimerkin 12 mukainen yhdiste ("UK-61260") sai aikaan piikin pienenemisen noin 17 ms:n QA-ajassa annoksena 0,25 mg/kg (eli kahdeksasosalla tunnetun yhdisteen annoksesta). Esimerkin 43 mukainen yhdiste ("UK-66837") oli yhtä tehokas.

Esitetyt koetulokset osoittavat selvästi, että kaavan I mukaiset yhdisteet ovat suun kautta tajuissaan oleville koirille annettaessa aktiivisuudeltaan huomattavasti parempia kuin tehokkain EP-hakemusjulkaisun 52 016 mukaisista yhdisteistä. Tämä paremmuus suun kautta annettaessa muodostaa tärkeän edun mainitun viitejulkaisun mukaisiin yhdisteisiin nähden kongestiivisen sydämen toimintahäiriön kliinisessä hoitamisessa.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä (kaikki lämpötilat ovat Celsius-asteina):

Esimerkki 1

6-(1-imidatsolyyli)-8-metyyli-2-(1H)-kinolonin valmistus

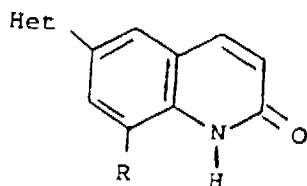


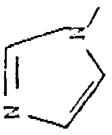
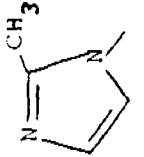
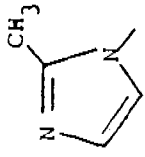
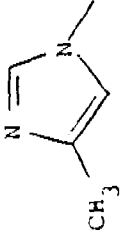
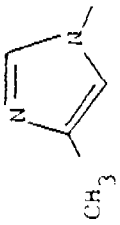
Trans-1-[4-{N-(3-etoksipropeeniamido)}-3-metyyli]imidatsolia (2,7 g) lisättiin annoksittain samalla sekoittaen 98-%:iseen (paino/paino) rikkihappoon (20 cm³) 0°:ssa. Sen jälkeen kun seos oli saanut seistä 24 tuntia huoneen lämpötilassa (20°C), se kaadettiin varovaisesti jäihin (200 g) ja saatu liuos tehtiin emäksiseksi kyllästetyllä natriumkarbonaattiliuoksella pH-arvoon 8. Saatu suspensio uutettiin metanoli/kloroformiseoksella (tilavuussuhde 1:4) (7 x 200 cm³), ja yhdistetyt ja kuivatut (MgSO₄) uutteen haihdutettiin tyhjiössä, jolloin saatiin kiinteätä ainetta, joka kromatografoitiin käyttämällä piihappoa (Merck MK 60.9385) ja eluoimalla metanoli/kloroformiseoksella (tilavuussuhde 1:19). Sopivien fraktioiden kokoaminen ja haihdutus antoi valkoista kiinteätä ainetta, joka kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatti/metanoli-seoksesta, jolloin saatiin 6-(1-imidatsolyyli)-8-metyyli-2-[1H]-kinolonia; sp. 259 - 262° (1,71 g).

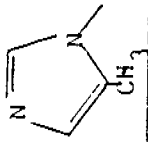
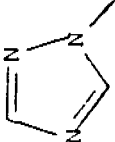
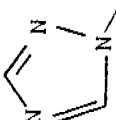
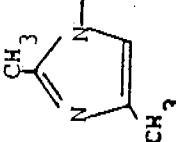
Analyysi %: Saadut arvot: C 69,2, H 4,9, N 18,3
Lasketut arvot kaavalle C₁₃H₁₁N₃O: C 69,3, H 4,9, N 18,6.

Esimerkit 2 - 11

Seuraavat yhdisteet valmistettiin esimerkin 1 mukaisella tavalla lähtemällä sopivasti substituoidusta trans-3-etoksipropeeniamidista (tai sen hydrokloridista esimerkeissä 4 ja 5) ja 98-%:isesta (paino/paino) rikkiposta:

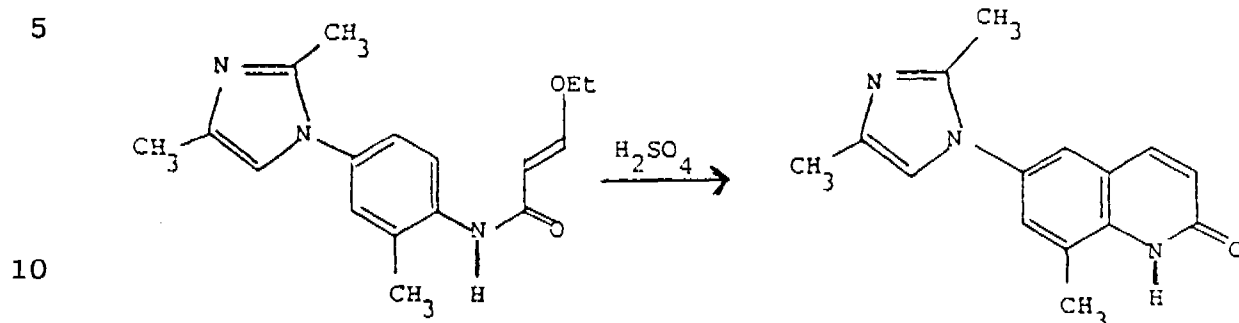


Esim. nro	Het	R	Eristetty muoto ja sp. (°C)	Analyysi % (Teoreettiset arvot su- luissa)		
				C	H	N
2		-H	vapaa emäs 250-260 (hajooa)	68,0 (68,2	4,3 4,3	19,9 19,9)
3		-H	vapaa emäs 297	69,4 (69,3	5,0 4,9	18,9 18,6)
4		-CH ₃	vapaa emäs 295	70,3 (70,3	5,6 5,5	17,2 17,6)
5		-H	vapaa emäs 253	69,4 (69,3	5,1 4,9	18,3 18,6)
6		-CH ₃	vapaa emäs 292-5	69,8 (70,3	5,5 5,5	17,4 17,6)

Esim. nro	Het	R	Eristetty muoto ja sp. (°C)	Analyysi % (Teor. arvot suluiissa)		
				C	H	N
7		-CH ₃	vapaa emäs 255-259 (hajoa)	69,9	5,5	17,3
				(70,3	5,5	17,6)
8		-H	vapaa emäs 266-269 (hajoa)	61,8	3,8	26,1
				(62,2	3,8	26,4)
9		-CH ₃	vapaa emäs 318-321	64,1	4,5	24,8
				(63,7	4,4	24,8)
10		H	vapaa emäs x 0,5 H ₂ O > 300°	67,9	5,5	17,4
				(67,7	5,5	17,0)
11		-H	vapaa emäs 244-245	67,9	4,2	19,9
				(68,2	4,3	19,9)

Esimerkki 12

6-(2,4-dimetyyli-imidatsol-1-yyli)-8-metyyli-2-(1H)-kinolonin valmistus



Trans-1-{4-[N-(3-etoksipropeeniamido)]-3-metyylife-
nyyli}-2,4-dimetyyli-imidatsolia (3,2 g) lisättiin annok-
sittain samalla sekoittaen 95-%:iseen (paino/paino) rik-
kihappoon (15 cm³) 0°:ssa. Sen jälkeen kun seosta oli pi-
detty 24 tuntia huoneen lämpötilassa (20°), se kaadettiin
varovaisesti jäihin (150 g) ja saatu liuos tehtiin emäksi-
seksi pH-arvoon 8 natriumbikarbonaatin kyllästetyllä vesi-
liuoksella. Sen jälkeen seos uutettiin metanoli/kloroformi-
seoksella (tilavuussuhde 1:9) (6 x 100 cm³), ja yhdiste-
tyt ja kuivatut (MgSO₄) orgaaniset uutteen haihdutettiin
tyhjiössä, jolloin saatiin kiinteätä ainetta, joka kitey-
tettiin uudelleen etyyliasetaatti/metanoli-seoksesta, jol-
loin saatiin 6-(2,4-dimetyyli-imidatsol-1-yyli)-8-metyy-
li-2-(1H)-kinolonia; sp. 322,5 - 325° (1,0 g).

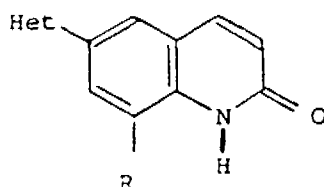
Analyysi %: Saadut arvot: C 71,4, H 6,1, N 16,7

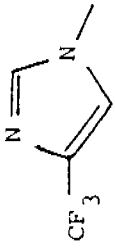
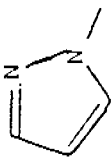
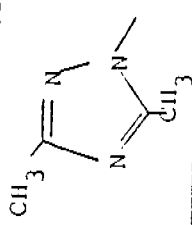
Lasketut arvot kaavalle C₁₅H₁₅N₃O: C 71,1, H 6,0, N 16,6.

Esimerkit 13 - 17

30 Seuraavat yhdisteet valmistettiin esimerkin 12 mu-
kaisella tavalla lähtemällä sopivasta trans-3-etoksipro-
peeniamidista ja 98-%:isesta (paino/paino) rikkihaposta:

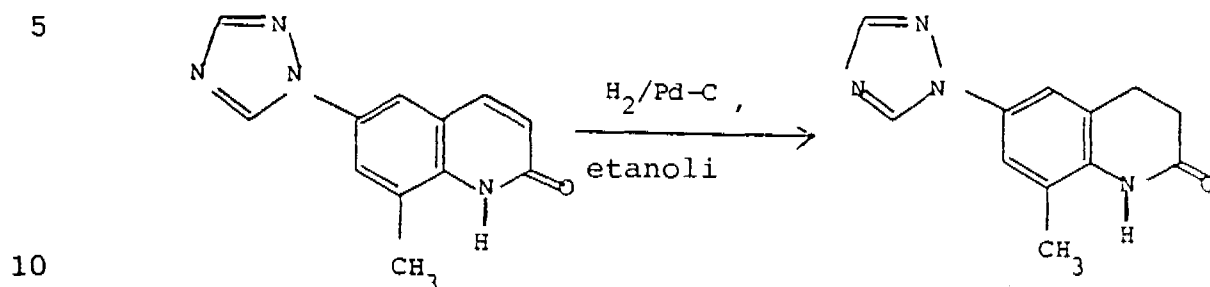
35



Esim. nro	Het	R	Eristetty muoto ja sp. (°C)	Analyyssi % (Teor. arvot sulussa) C H N
13		-CH ₃	vapaa emäs x 0,25 H ₂ O	56,4 3,5 14,2 (56,5 3,5 14,1)
14		-CH ₃	vapaa emäs 229-231	69,3 5,1 18,4 (69,3 4,9 18,7)
15		-CH ₃	vapaa emäs x 1,0 H ₂ O 365-369	59,6 4,5 22,5 (59,0 4,9 22,9)
16		-CH ₃	vapaa emäs x 0,5 H ₂ O 267-268	56,2 4,1 29,8 (55,9 4,2 29,7)
17		-CH ₃	vapaa emäs 273-276	66,4 5,6 22,1 (66,1 5,6 22,0)

Esimerkki 18

3,4-dihydro-8-metyyli-6-(1,2,4-triatsol-1-yyli)-2-(1H)-kinolonin valmistus



Suspensiota, joka sisälsi 6-(1,2,4-triatsol-1-yyli)-8-metyyli-2-(1H)-kinolonia (katso esimerkki 9)

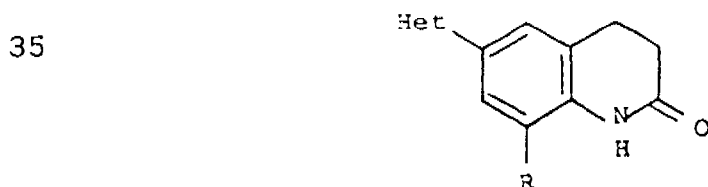
15 (1,7 g) etanolissa (450 cm³), hydrattiin 60°:ssa ja 4,13 x 10⁵ Pa:n paineessa (60 psi) 10-%:isesti palladioidun hiilen (0,35 g) läsnäollessa 72 tuntia. Jäähdytetty seos suodatettiin sen jälkeen "Solkaflor'in" (tavaramerkki selluloosaan pohjautuvalle suodatusaineelle) läpi ja haihdutettiin tyhjiössä, jolloin saatiin kiinteätä ainetta. Kromatografoimalla käyttäen piihappoa (Merck MK 60.9385, tavaramerkki) ja eluoimalla kloroformi/metanoli(49:1)-seoksella ja sen jälkeen yhdistämällä ja haihduttamalla sopivat fraktiot tyhjiössä saatiin kiinteätä ainetta, joka

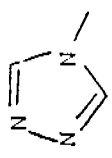
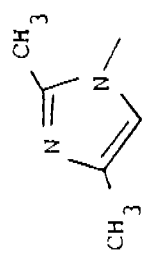
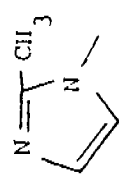
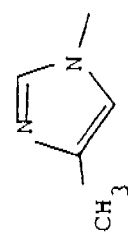
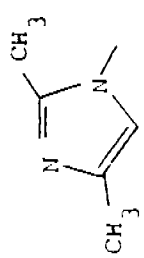
20 kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatti/metanoli-seoksesta, jolloin saatiin 3,4-dihydro-8-metyyli-6-(1,2,4-triatsol-1-yyli)-2-(1H)-kinolonia; sp. 258 - 259° (0,266 g).

25 Analyysi %: Saadut arvot: C 62,9, H 5,2, N 24,4
Lasketut arvot kaavalle C₁₂H₁₂N₄O: C 63,1, H 5,3, N 24,5.

30 Esimerkit 19 - 23

Seuraavat yhdisteet valmistettiin esimerkin 18 mukaisesti hydraamalla sopivasti substituoitua kinolonia etanolissa palladioidun hiilen läsnäollessa:



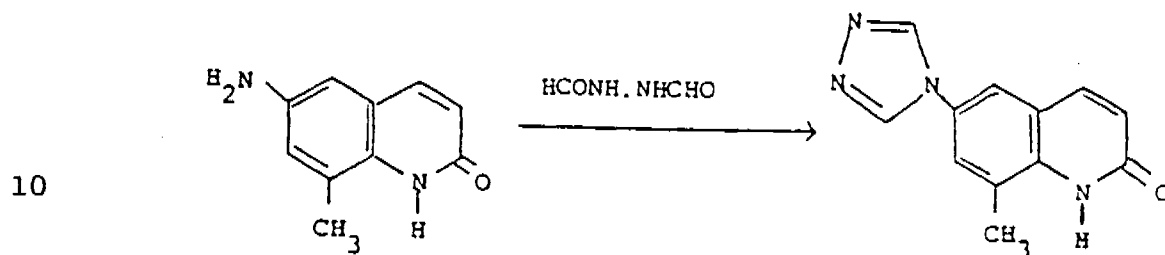
Esim. nro	Het	R	Eristetty muoto ja sp. (OC)	Analyysi % (Teoreettiset arvot su- luissa) C H N		
19		-CH ₃	vapaa emäs x 0,16 H ₂ O 334-336	62,5 (62,3	5,1 5,3	24,5 24,2)
20		-CH ₃	vapaa emäs 260-262	70,4 (70,6	6,7 6,7	16,4 16,5)
21		-CH ₃	vapaa emäs 224-226	69,8 (69,7	6,3 6,3	17,2 17,4)
22		-CH ₃	vapaa emäs 233-235	69,3 (69,7	6,4 6,3	17,4 17,4)
23		-H	vapaa emäs x 0,5 H ₂ O 248-249	67,1 (67,2	6,2 6,5	16,7 16,8)

Esimerkki 24

(Vaihtoehto esimerkille 15)

8-metyyli-6-(1,2,4-triatsol-4-yyli)-2-(1H)-kinoloni-1/4-hydraatin valmistus

5



15 Seosta, jossa oli 6-amino-8-metyyli-2-(1H)-kinolonia (0,485 g) ja 1,2-diformyylihydratsiinia (0,245 g), sekoitettiin ja kuumennettiin sulassa tilassa 200°C:ssa tunnin ajan. Jäännös hierrettiin sen jälkeen kuuman isopropanolin kanssa, jäähdytettiin ja suodatettiin ja kiinteä jäännös kiteytettiin uudelleen kloroformi/isopropanoli-seoksesta, jolloin saatiin 6-(1,2,4-triatsol-4-yyli)-8-metyyli-2-(1H)-kinoloni-0,25 H₂O:ta; sp. 369 - 371° (0,112 g).

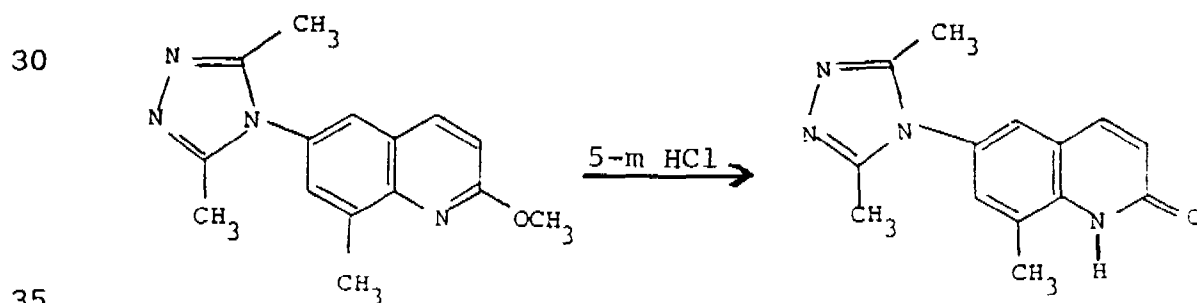
20 Analyysi %: Saadut arvot: C 62,7, H 4,3, N 23,8

Laskettu yhdisteelle C₁₂H₁₀N₄O.1/4H₂O: C 62,5, H 4,6, N 24,3.

25

Esimerkki 25

6-[3,5-dimetyyli-1,2,4-triatsol-4-yyli]-8-metyyli-2-(1H)-kinolon x 0,66 H₂O:n valmistus



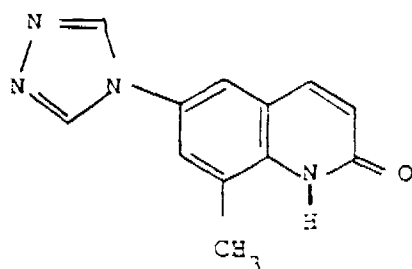
Sekoitettua liuosta, joka sisälsi 6-[3,5-dimetyyli-1,2,4-triatsol-4-yyli]-2-metoksi-8-metyylikinoliinia (0,24 g) 5-m kloorivetyhapossa (20 cm³), kuumennettiin palautusjäähdyttäjää käyttäen tunnin ajan. Jäähdytetty liuos
 5 tehtiin emäksiseksi pH-arvoon 8 10-%:isella natriumkarbonaatin vesiliuoksella ja uutettiin kloroformilla (5 x 50 cm³). Yhdistetyt ja kuivatut (MgSO₄) orgaaniset faasit haihdutettiin tyhjiössä ja jäännös kromatografoitiin käyttäen pihappoa (Merck MK 60.9385 (tavaramerkki) ja eluomalla dikloorimetaani/metanoli(20:1)-seoksella, jolloin
 10 saatiin 6-[3,5-dimetyyli-1,2,4-triatsol-4-yyli]-8-metyyli-2-(1H)-kinoloni-0,66 H₂O:ta; sp. 308 - 310° (0,17 g).
 Analyysi %: Saadut arvot: C 63,4, H 5,4, N 21,2
 Lasketut arvot kaavalle C₁₄H₁₄N₄O.0,66 H₂O:
 15 C 63,2, H 5,8, N 21,1.

Esimerkki 26

(Vaihtoehto esimerkeille 15 ja 24)

8-metyyli-6-(1,2,4-triatsol-4-yyli)-2-(1H)-kinoloni-
 nihydrokloridi-1/4 hydraatin valmistus

20 Seuraava yhdiste (sp. 350°) valmistettiin samalla tavalla kuin edellisessä esimerkissä lähtemällä 2-metoksi-8-metyyli-6-(1,2,4-triatsol-4-yyli)kinolonista ja 5-m HCl:stä lukuunottamatta sitä, että metoksilähtöaineen ja 5-m HCl:n palautusjäähdyttäjää käyttäen suoritettua kuumen-
 25 tamisen ja jäähdytyksen jälkeen hydrokloridi-1/4-hydraatti kiteytettiin liuoksesta ja erotettiin suodattamalla ja kuivattiin.



.HCl.1/4 H₂O.

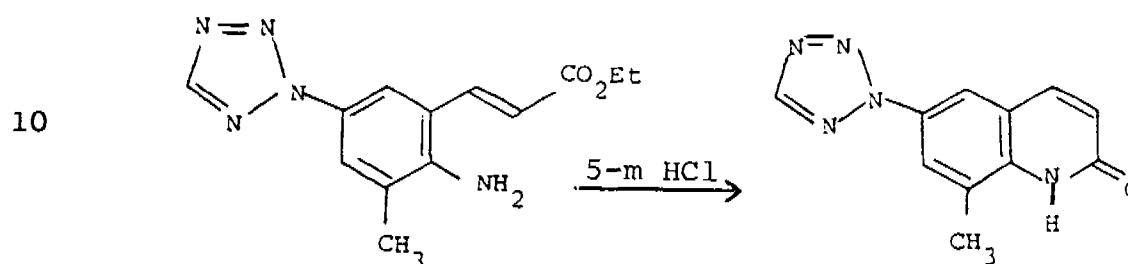
Analyysi %: Saadut arvot: C 54,1, H 4,4, N 21,2

Lasketut arvot kaavalle $C_{12}H_{10}N_4O \cdot HCl \cdot 0,25 H_2O$:

C 54,0, H 4,3, N 21,0.

Esimerkki 27

5 8-metyyli-6-(tetrasol-2-yyli)-2-(1H)-kinoloni-1/4-hydraatin valmistus



5-m kloorivetyhappoa (20 cm³) lisättiin transetyyli-3-(2-amino-3-metyyli-5-[tetratsol-2-yyli]fenyyli)prop-2-enoaattiin (0,45 g) ja seosta kuumennettiin höyryhauteella tunnin ajan. Sen jälkeen seos jäähdytettiin, säädettiin pH-arvoon 7 natriumkarbonaatin vesiliuoksella ja uutettiin dikloorimetaani/metanoli(20:1)-seoksella (3 x 50 cm³). Yhdistetyt orgaaniset uutokset kuivattiin (MgSO₄), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös kromatografoitiin käyttäen piihappoa (Merck MK 60.9385 (tavaramerkki) eluomalla etyyliasetaatte/metanoli(10:1)seoksella. Sopivien fraktioiden yhdistäminen ja haihdutus tuotti 8-metyyli-6-(tetratsol-2-yyli)-2-(1H)-kinoloni-0,25 H₂O:ta; sp. 264 - 266°, (0,08 g).

30 Analyysi %: Saadut arvot: C 57,0, H 4,1, N 30,2

Lasketut arvot kaavalle $C_{11}H_9N_5O \cdot 0,25 H_2O$:

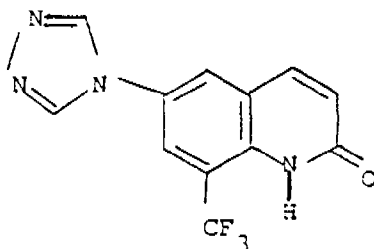
C 57,3, H 4,1 N 30,2.

Esimerkki 28

8-trifluorimetyyli-6-(1,2,4-triatsol-4-yyli)-2(1H)-kinolonin valmistus

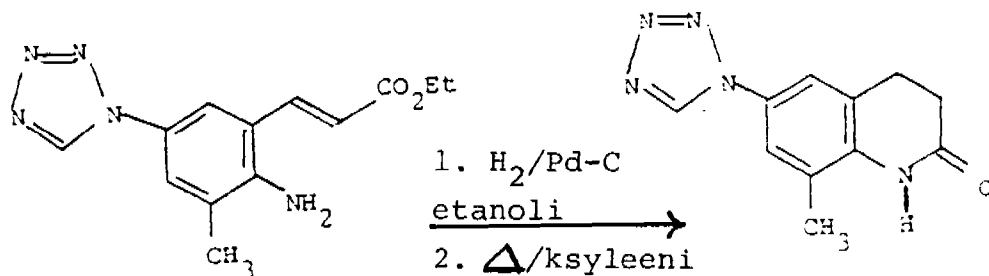
35 Seuraava yhdiste (sp. > 320°) valmistettiin edellä olevan esimerkin mukaisesti ja lähtemällä trans-etyyli-3-

(2-amino-3-trifluorimetyyli-5-[1,2,4-triatsol-4-yyli]fenyyli)-prop-2-enoaatista ja 5-m HCl:stä.



Esimerkki 29

3,4-dihydro-8-metyyli-6-(tetrasol-1-yyli)-2-(1H)-kinolonin valmistus



Suspensiota, joka sisälsi trans-etyyli-3-(2-amino-3-metyyli-5-[tetratsol-1-yyli]fenyyli)prop-2-enoaattia (2,5 g) etanolissa (250 cm³), hydrattiin 60°:ssa ja 1,04 x 105 Pa:n (15 psi) paineessa 10-%:isesti palladioidun hiilen (1 g) läsnäollessa 1 1/2 tuntia. Jäähdytetty seos suodatettiin Solkafloc'in (tavaramerkki) läpi ja haihdutettiin tyhjiössä, jolloin saatiin kiinteätä ainetta. Tämän kiinteän aineen suspensiota ksyleenissä (100 cm³) kuumentettiin palautusjäähdyttäjää käyttäen 7 tuntia. Sen jälkeen seos jäähdytettiin ja tuote erotettiin suodattamalla ja pestiin dikloorimetaani/metanoli(5:1)-seoksella, jol-

loin saatiin 3,4-dihydro-8-metyyli-6-(tetratsol-1-yyli)-2-(1H)-kinolonia; sp. 271 - 272°, (1,37 g).

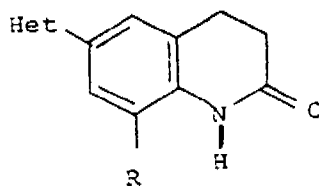
Analyysi %: Saadut arvot: C 57,4, H 5,0, N 30,2

Lasketut arvot kaavalle $C_{11}H_{11}N_5O$: C 57,6, H 4,8, N 30,6.

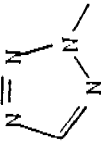
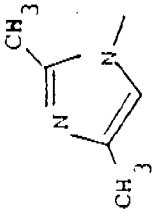
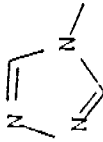
5 Esimerkit 30 - 32

Seuraavat yhdisteet valmistettiin esimerkin 29 mukaisesti käyttämällä sopivasti substituotua transetyyli-3-fenyyliprop-2-enoaattijohdannaista, vetyä ja palladioitua hiiltä lähtöaineina, jonka jälkeen suoritettiin saadun välituotteen syklistointi palautusjäähdyttäjää käyttäen kuumennetussa ksyleenissä:

15



20

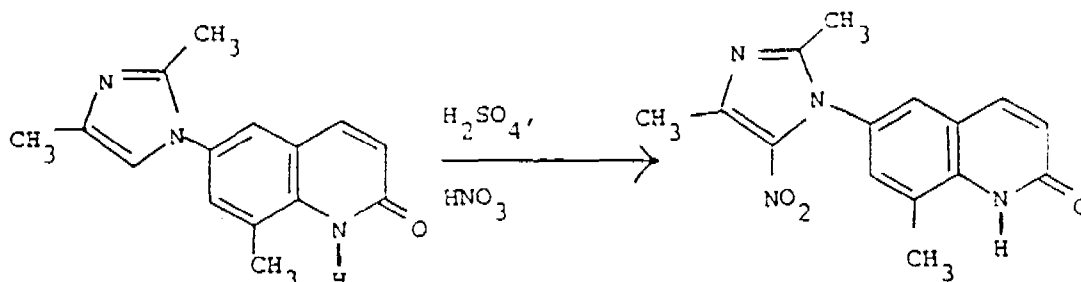
Esim. nro	Het	R	Eristetty muoto ja sp (°C)	Analyysi % (Teor. arvot suluissa)		
				C	H	N
30		CH ₃	vapaa emäs 243-245	57,6 (57,6)	4,9 4,8	30,0 30,6)
31		CF ₃	vapaa emäs x 0,25 H ₂ O 193-5	56,9 (56,6)	4,5 4,7	13,2 13,2)
32		CF ₃	vapaa emäs 264-7	Rakenne vahvistettu ¹ H nmr-analyysin avulla		

Esimerkki 33

8-metyyli-6-(2,4-dimetyyli-5-nitroimidatsol-1-yyli)-2-(1H)-kinolonin valmistus

5

10



15

20

25

Sekoitettuun liuokseen, joka sisälsi 8-metyyli-6-(2,4-dimetyyli-imidatsol-1-yyli)-2-(1H)-kinolonia (0,5 g) väkevässä rikkihapossa (4 cm³) ja jonka lämpötila oli 0°C, lisättiin väkevää typpihappoa (1 cm³). Seosta sekoitettiin tunnin ajan, kaadettiin varovaisesti jäihin (100 g) ja liuos tehtiin emäksiseksi pH-arvoon 8 kiinteällä natriumkarbonaatilla. Saatu suspensio uutettiin dikloorimetäänillä (3 x 100 cm³) ja yhdistetyt orgaaniset faasit kuivattiin (MgSO₄), suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin vaahtoa, joka hierrettiin etyyliasetaatti/eetteri-seoksen kanssa, jolloin saatiin 8-metyyli-6-(2,4-dimetyyli-5-nitro-imidatsol-1-yyli)-2-(1H)-kinolonia; sp. 244 - 247°, (0,52 g).

Analyysi %: Saadut arvot: C 60,0, H 4,8, N 19,3

Lasketut arvot kaavalle C₁₅H₁₄N₄O₃: C 60,4, H 4,7, N 18,8.

Esimerkki 34

30

3,4-dihydro-8-metyyli-6-(2,4-dimetyyli-5-nitroimidatsol-1-yyli)-2-(1H)-kinolonimonohydraattia (sp. 198 - 201°), valmistettiin esimerkissä 33 kuvatulla tavalla nitraamalla lähtöaineena käytettyä vastaavaa 3,4-dihydrokinolonia.

Analyysi %: Saadut arvot: C 56,5, H 5,2, N 18,1

35

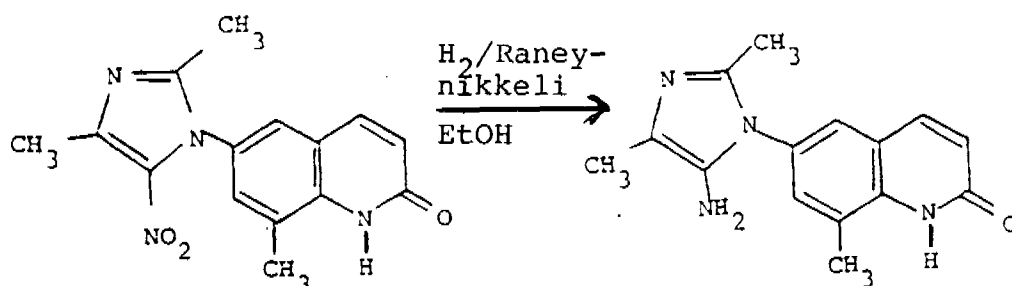
Lasketut arvot kaavalle C₁₅H₁₆N₄O₃·H₂O: C 56,8, H 5,4, N 17,7.

Esimerkki 35

8-metyyli-6-(5-amino-2,4-dimetyyli-imidatsol-1-yyli)-2-(1H)-kinolonidihydrokloridi-1/4-hydraatin valmistus

5

10



Suspensiota, joka sisälsi 8-metyyli-6-(2,4-dimetyyli-5-nitroimidatsol-1-yyli)-2-(1H)-kinolonia (2,26 g) etanolissa (50 cm³), hydrattiin 60°C:ssa ja 4,13 x 10⁵ Pa:n (60 psi) paineessa Raney-nikkelin (0,2 g) läsnäollessa 3 tuntia. Jäähdytetty seos suodatettiin sen jälkeen Solka-floc'in (tavaramerkki) läpi ja haihdutettiin tyhjöissä, jolloin saatiin tummaa öljyä, joka jähmettyi hierettäessä sitä isopropanoli/metyyliasetatti-seoksen kanssa kiinteäksi aineeksi (2 g). Pieni määrä tätä kiinteätä ainetta liuotettiin etanoliin ja hierrettiin kloorivedyn eetteriliuoksen kanssa, jolloin saatiin suodatuksen jälkeen 8-metyyli-6-(5-amino-2,4-dimetyyli-imidatsol-1-yyli)-2-(1H)-kinolonidihydrokloridi-1/4-hydraattia; sp. 223°.

25

Analyysi %: Saadut arvot: C 52,3, H 5,2, N 16,1

Lasketut arvot kaavalle C₁₅H₁₆N₄O.2HCl.0,25 H₂O:

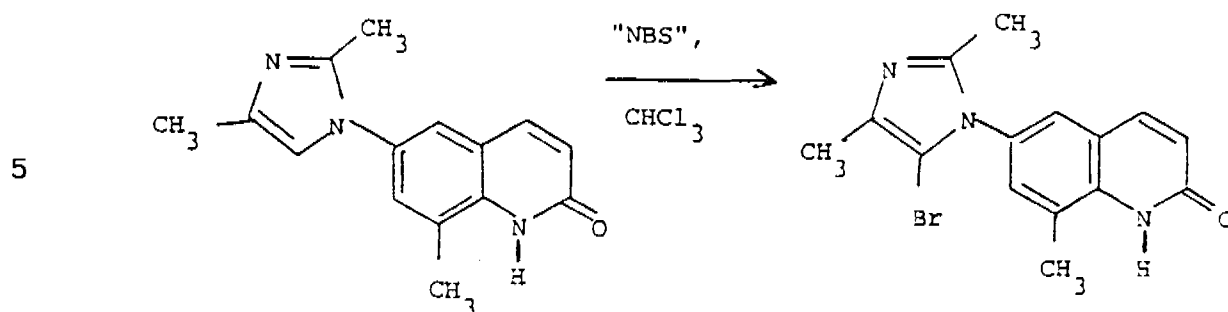
C 52,7, H 5,4, N 16,2.

30

Esimerkki 36

8-metyyli-6-(5-bromi-2,4-dimetyyli-imidatsol-1-yyli)-2-(1H)-kinolonin valmistus

35



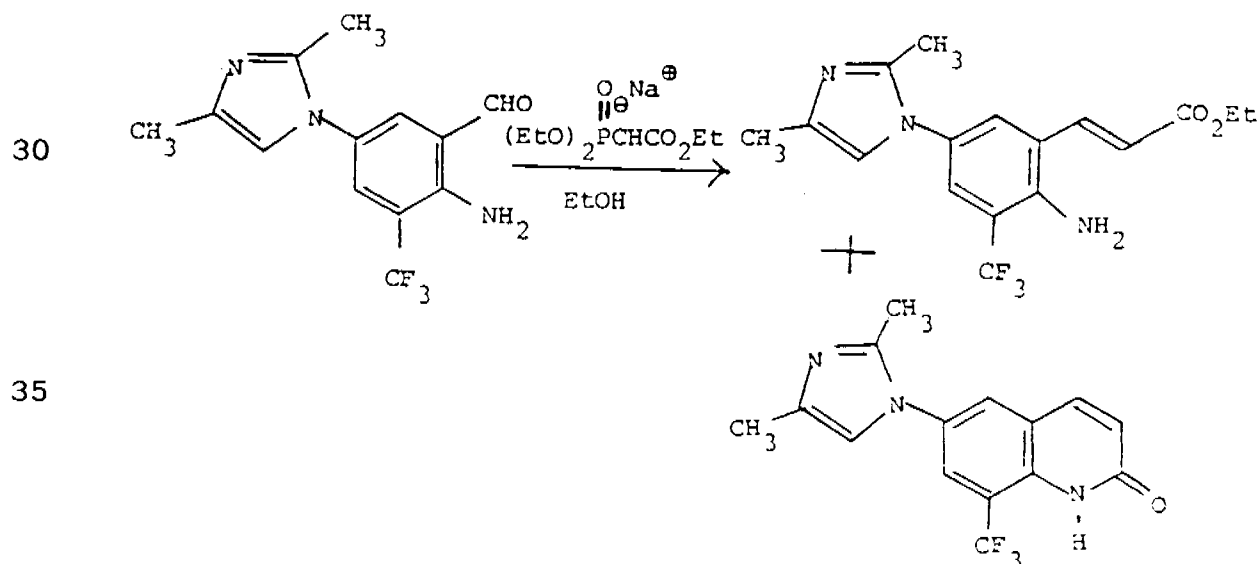
10 Sekoitettuun suspensioon, joka sisälsi 8-metyyli-
6-(2,4-dimetyyli-imidatsol-1-yyli)-2-(1H)-kinolonia (0,5
g) kloroformissa (10 cm^3), lisättiin N-bromisukkinimidiä
(NBS) (0,374 g) huoneen lämpötilassa. 5 minuutin kuluttua
15 reaktioseos haihdutettiin kuiviin ja jäännös kromatogra-
foitiin käyttämällä piihappoa (Merck MK 60.9385 tavara-
merkki) ja eluoimalla etyyliasetaatti/metanoli(10:1)-seok-
sella. Sopivien fraktioiden yhdistäminen ja haihdutus an-
toi kiinteätä ainetta, josta etyyliasetaatti/metanoli-
seoksesta suoritettua uudelleenkiteytyksen jälkeen saatiin
20 8-metyyli-6-(5-bromi-2,4-dimetyyli-imidatsol-1-yyli)-2-
(1H)-kinolonia; sp. 273° , (0,277 g).

Analyysi %: Saadut arvot: C 54,2, H 4,2, N 12,7

Lasketut arvot kaavalle $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{OBr}$: C 54,2, H 4,3, N 12,7.

Esimerkki 37

25 8-trifluorimetyyli-6-(2,4-dimetyyli-imidatsol-1-
yyli)-2-(1H)-kinolonin valmistus



Trietyylifosfonoasetaattia (0,376 g) lisättiin sekoitettuun suspensioon, joka sisälsi natriumhydridiä (0,076 g) etanolissa (4 cm³). 30 minuutin kuluttua lisättiin liuos, joka sisälsi 1-(4-amino-3-formyyli-5-trifluorimetyylifenyyli)-2,4-dimetyyli-imidatsolia (0,375 g) etanolissa (6 cm³) ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäjää käyttäen 1 1/2 tuntia. Seos jäähdytettiin, jaettiin veden (100 cm³) ja kloroformin (100 cm³) kesken ja vesikerros uutettiin lisäksi lisämäärällä kloroformia (100 cm³). Yhdistetyt orgaaniset uutteen kuivattiin (MgSO₄), suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin keltaista kiinteätä ainetta. Tämä aine kromatografoitiin käyttämällä piihappoa (Merck MK 60.9385, tavaramerkki) ja eluoimalla etyyliasetaatti/metanoli(100:8)-seoksella. Ensimmäisenä eluoitui trans-etyyli-3-(2-amino-3-trifluorimetyyli-5-[2,4-dimetyyli-imidatsol-1-yyli]fenyyli)prop-2-enoaatti; sp. 181 - 182°, (0,268 g); R_f = 0,36 etyyliasetaatti/metanoli(20:1)-seoksessa. Tätä välituotetta käytettiin esimerkiksi 31 menetelmässä.

Analyysi %: Saadut arvot: C 57,4, H 5,1, N 11,7
Lasketut arvot kaavalle C₁₇H₁₈F₃O₃: C 57,8, H 5,1, N 11,9.

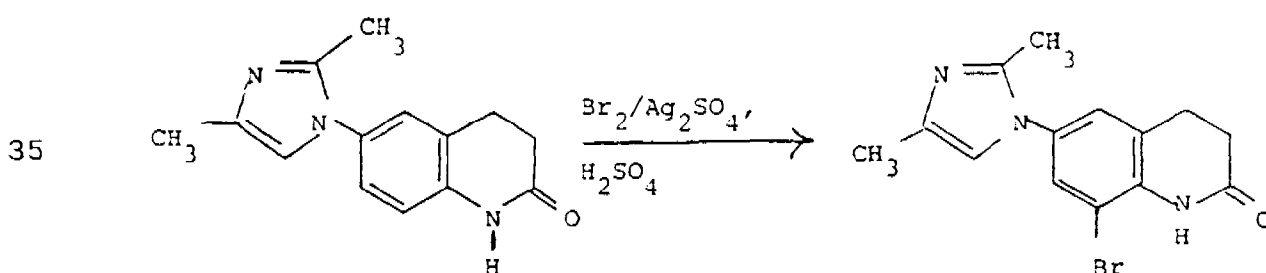
Eluointia jatkettaessa saatiin 8-trifluorimetyyli-6-(2,4-dimetyyli-imidatsol-1-yyli)-2-(1H)-kinolonia keltaisena öljynä, joka kiteytettiin eetteristä; sp. 230 - 233°, (0,05 g); R_f = 0,1 etyyliasetaatti/metanoli(20:1)-seoksessa.

Analyysi %: Saadut arvot: C 58,2, H 4,2, N 13,3

Lasketut arvot kaavalle C₁₅H₁₂F₃N₃O: C 58,6, H 3,9, N 13,7.

Esimerkki 38

8-bromi-6-(2,4-dimetyyli-imidatsol-1-yyli)-3,4-dihydro-2-(1H)-kinolonin valmistus



Sekoitettuun liuokseen, joka sisälsi 6-(2,4-dime-
 tyyli-imidatsol-1-yyli)-3,4-dihydro-2-(1H)-kinolonia (0,2
 g) väkevässä rikkihapossa (5 cm³), lisättiin bromia (0,045
 cm³) ja hopeasulfaattia (0,186 g). Seosta sekoitettiin huo-
 5 neen lämpötilassa 16 tuntia, kaadettiin jäihin (20 g) ja
 seos säädettiin pH-arvoon 10 natriumhydroksidin 5-m vesi-
 liuoksella ja uutettiin dikloorimetaanilla (100 cm³). Or-
 gaaninen uute kuivattiin (MgSO₄), suodatettiin ja haihdu-
 tettiin tyhjössä, jolloin saatiin valkoista kiinteätä ai-
 10 netta. Tämä aine kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatista,
 jolloin saatiin 8-bromi-6-(2,4-dimetyyli-imidatsol-1-
 yyli)-3,4-dihydro-2-(1H)-kinolonia (0,15 g), sp. 242°.
 Analyysi %: Saadut arvot: C 52,3, H 4,4, N 12,8
 Lasketut arvot kaavalle C₁₄H₁₄BrN₃O: C 52,5, H 4,4, N 13,1.

15 Esimerkki 39

8-metyyli-6-(5-nitro-4-metyyli-imidatsol-1-yyli)-
 2-(1H)-kinoloni-1/4 H₂O:ta (sp. 306 - 309°) valmistettiin
 esimerkin 33 mukaisesti nitraamalla 8-metyyli-6-(4-metyy-
 20 li-imidatsol-1-yyli)-2-(1H)-kinolonia (katso esimerkkiä
 6).

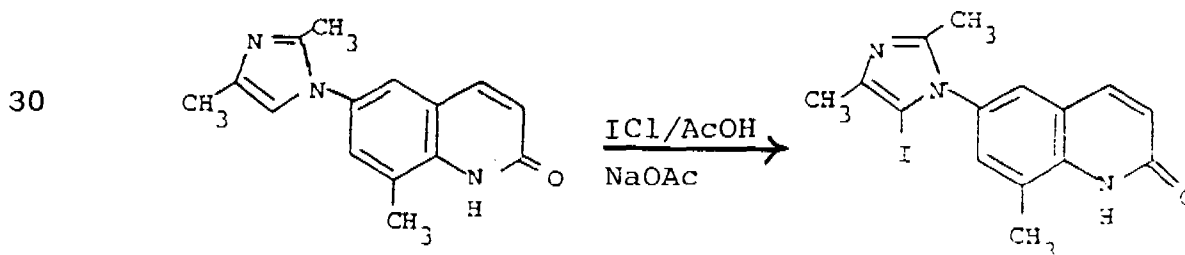
Analyysi %: Saadut arvot: C 58,3, H 4,4, N 19,8

Lasketut arvot kaavalle C₁₄H₁₂N₄O₃·1/4 H₂O:

C 58,2, H 4,4, N 19,4.

Esimerkki 40

25 8-metyyli-6-(5-jodi-2,4-dimetyyli-imidatsol-1-
 yyli)-2-(1H)-kinoloni - 0,5 H₂O:n valmistus

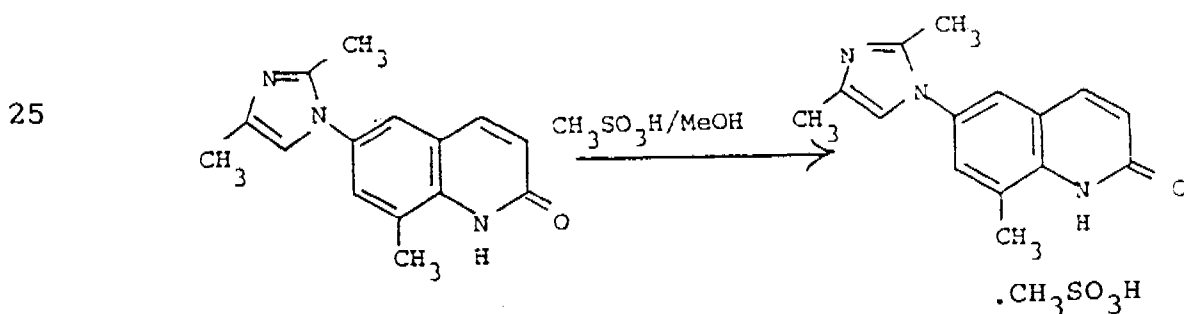


35

Jodimonokloridia (0,406 g) lisättiin huoneen lämpötilassa sekoitettuun liuokseen, joka sisälsi 8-metyyli-6-(2,4-dimetyyli-imidatsol-1-yyli)-2-(1H)-kinolonia (0,506 g) ja natriumasetaattia (0,328 g) etikkahapossa (10 cm³).
 5 16 tunnin kuluttua poistettiin haihtuva aine tyhjössä ja jäännös jaettiin 2-m natriumkarbonaatin vesiliuoksen (50 cm³) ja dikloorimetaanin (50 cm³) kesken. Vesifaasi uutettiin edelleen dikloorimetaanilla (2 x 50 cm³) ja yhdistetyt ja kuivatut (MgSO₄) orgaaniset uutteet suodatettiin ja
 10 haihdutettiin tyhjössä. Jäännös kromatografoitiin käyttämällä piihappoa (Merck MK 60.9385, tavaramerkki) ja eluoimalla etyyliasetaatilla. Sopivien fraktioiden yhdistäminen ja haihdutus antoi kiinteätä ainetta, joka kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatti/metanoli-seoksesta, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä; sp. 242 - 245° (0,38 g).
 15 Analyysi %: Saadut arvot: C 46,4, H 3,7, N 11,0
 Lasketut arvot kaavalle C₁₅H₁₄IN₃O, 1/2 H₂O:
 C 46,4, H 3,9, N 10,8.

Esimerkki 41

20 8-metyyli-6-(2,4-dimetyyli-imidatsol-1-yyli)-2-(1H)-kinolonimetaanisulfonaattisuolan valmistus



30 Sekoitettua liuosta, joka sisälsi 8-metyyli-6-(2,4-dimetyyli-imidatsol-1-yyli)-2-(1H)-kinolonia (365,7 g) metanolissa (914 cm³) 60°C:ssa, käsiteltiin metaanisulfonihapon (141,9 g) kanssa 5 minuuttia. Etyyliasetaattia
 35 (3,4 l) lisättiin ja liuoksen annettiin jäähtyä huoneen

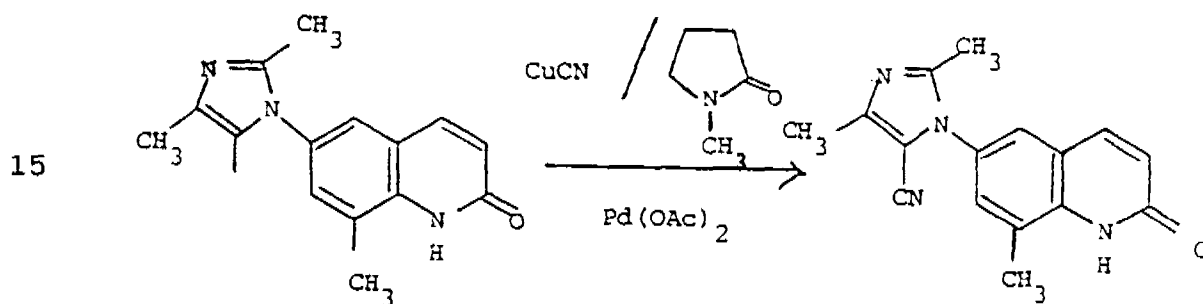
lämpötilaan tunnin ajan, jonka jälkeen sitä jäähdytettiin jääkylvyssä 2 tuntia. Kiinteä aine erotettiin suodattamalla, pestiin etyyliasetaatilla (450 cm^3) ja kuivattiin tyhjössä 50°C :ssa, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä; sp. $282 - 284^\circ$.

Analyysi %: Saadut arvot: C 55,0, H 5,6, N 12,2

Lasketut arvot kaavalle $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: C 55,0, H 5,5, N 12,0.

Esimerkki 42

8-metyyli-6-(5-syaani-2,4-dimetyyli-imidatsol-1-yyli)-2-(1H)-kinoloni-1/4 H_2O :n valmistus



20 Seosta, joka sisälsi 8-metyyli-6-(2,4-dimetyyli-5-jodi-imidatsol-1-yyli)-2-(1H)-kinolonia (0,1 g), kuprosyanidia (0,047 g) ja palladiumasettaattia (0,01 g) N-metyyli-2-pyrrolidonissa (1 cm^3), kuumennettiin ja sekoitettiin 175°C :ssa 3 tuntia. Jäähdytynyt liuos kaadettiin seokseen, joka sisälsi ammoniakkin vesiliuosta (10 cm^3 ; ominaispaino 0,880) ja dikloorimetaania (50 cm^3), ja vesifaasi uutettiin lisäksi dikloorimetaanilla ($2 \times 50\text{ cm}^3$). Yhdistetyt ja kuivatut (MgSO_4) orgaaniset uutteet suodatettiin ja haihdutettiin tyhjössä ja jäännös kromatografoitiin käyttämällä piihappoa (Merck MK 60.9385, tavaramerkki) ja eluoimalla dikloorimetaani/metanoli(19:1)-seoksella. Sopivien fraktioiden yhdistäminen ja haihdutus antoi öljyä, joka kiteytyi hierrettäessä sitä eetterin kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä; sp. $334 - 337^\circ$ (0,03 g).

35 Analyysi %: Saadut arvot: C 68,0, H 5,1, N 20,1

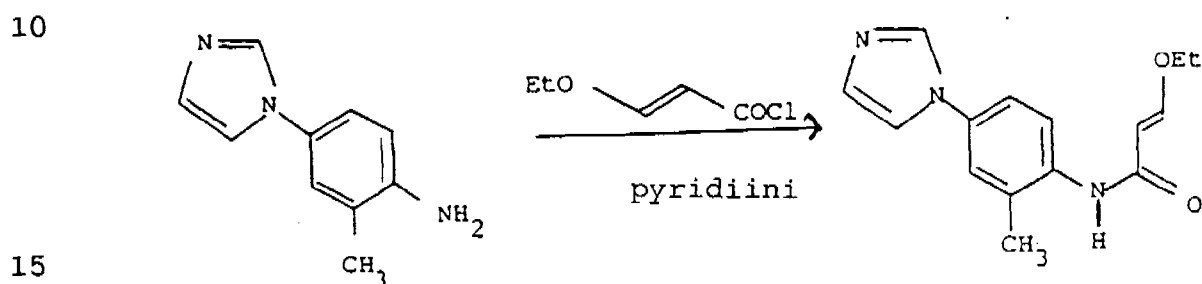
Lasketut arvot kaavalle $C_{16}H_{14}N_4Ox1/4 H_2O$:

C 68,0, H 5,3, N 19,8.

Seuraavat valmistukset valaisevat edellä esitetyissä esimerkeissä käytettyjen uusien lähtöaineiden synteesiä. Kaikki lämpötilat ovat Celsius-asteina:

Valmistus 1

Trans-1-[4-{N-(3-etoksipropeeniamido)}-3-metyylifenyyli]-imidatsoli



Trans-3-etoksipropenoyylikloridia (3,685 g) lisättiin tipottain 0°C:ssa sekoitettuun liuokseen, joka sisälsi 1-(4-amino-3-metyylifenyyli)imidatsolia (4,325 g) vedettömässä pyridiinissä (30 cm³). Sen jälkeen kun seosta oli sekoitettu 4 tuntia huoneen lämpötilassa, pyridiini poistettiin tyhjössä ja jäännös jaettiin kloroformin (150 cm³) ja kyllästetyn natriumkarbonaattiliuoksen (20 cm³) kesken. Vesifaasia uutettiin lisäksi kloroformilla (2 x 50 cm³) ja yhdistetyt ja kuivatut (MgSO₄) uutteen haihdutettiin, jolloin saatiin öljyä, joka kromatografoitiin käyttämällä piihappoa (Merck MK 60.9385) ja eluoimalla etanoli/kloroformi-seoksella (tilavuussuhde 3:97). Sopivien fraktioiden yhdistäminen ja haihdutus antoi öljyä, joka kiteytyi hierrettäessä sitä etyyliasetaatti/eetteri-seoksen kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä; sp. 141 - 144°, (2,75 g).

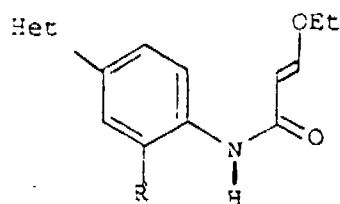
Analyysi %: Saadut arvot: C 69,0, H 6,4, N 24,0

Lasketut arvot kaavalle $C_{15}H_{17}N_3O_2$: C 69,3, H 6,4, N 24,3.

Valmistukset 2 - 11

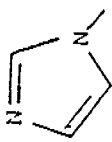
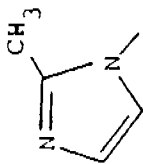
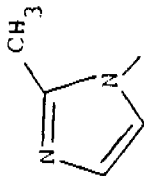
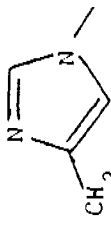
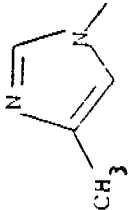
Seuraavat yhdisteet valmistettiin edellisen valmistuksen mukaisesti käyttämällä lähtöaineina sopivasti substituoituja aniliineja:

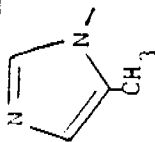
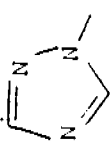
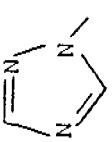
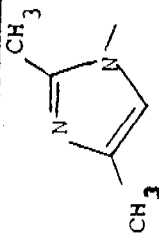
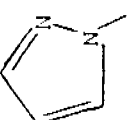
5



10

Valmistuksissa 2, 3, 8 ja 11 käytetyt aniliinit ovat tunnettuja yhdisteitä. Muiden aniliinien valmistusta selostetaan tässä esitetyissä myöhemmissä valmistuksissa.

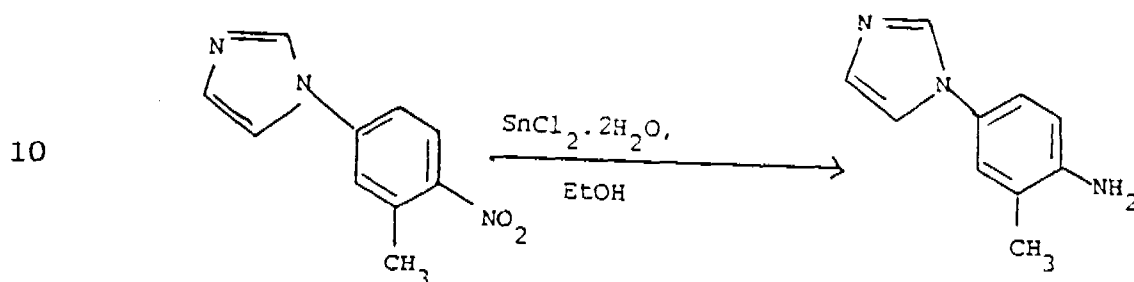
Val- mis- tus nro	Het	R	Eristetty muoto ja sp (°C)	Analyysi % (Teor. arvot sulkeissa)		
				C	H	N
2		-H	vapaa emäs 185-188	64,8 (65,4)	5,8 5,9	16,3 16,3)
3		-H	vapaa emäs 174	66,6 (66,4)	6,3 6,3	15,6 15,5)
4 ⁶		-CH ₃	monohydrokloridi 260	59,3 (59,7)	6,3 6,2	13,1 13,0)
5 ⁶		-H	monohydrokloridi 244	58,3 (58,6)	5,8 5,6	13,5 13,7)
6		-CH ₃	vapaa emäs 181-183	67,3 (67,3)	6,8 6,7	14,6 14,7)

Val- mis- tus nro	Het	R	Eristetty muoto ja sp. (°C)	Analyysi % (Teor.arvot suluiissa)		
				C	H	N
7		-CH ₃	vapaa emäs 131-	67,2 (67,3	6,7 6,7	14,8 14,7)
8		-H	vapaa emäs 177-180	60,5 (60,5	5,5 5,5	21,9 21,7)
9		-CH ₃	vapaa emäs 163-165	61,8 (61,8	5,8 5,8	20,6 20,6)
10		-H	monohydrokloridi 267	59,9 (59,7	6,3 6,3	13,1 13,1)
11		-H	vapaa emäs 183-186	65,4 (65,4	5,9 5,8	16,4 16,3)

*) Nämä välituotteet puhdistettiin suoraan haihduttamalla pyridiiniliuotin tyhjössä ja kromagrafoimalla raa'at hydrokloridisuolat piihappoa käyttäen.

Valmistus 12

5 1-(4-amino-3-metyylifenyyli)imidatsoli



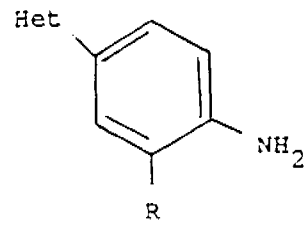
15 Stannokloridihydraattia (55,0 g) lisättiin annok-
sittain sekoitettuun suspensioon, joka sisälsi 1-(3-metyy-
li-4-nitrofenyyli)imidatsolia (10,0 g) absoluuttisessa
etanolissa (100 cm³). Sen jälkeen kun seosta oli kuumennet-
tu palautusjäähdyttäjää käyttäen 4 tuntia, jäähtynyt seos
20 tehtiin emäksiseksi pH-arvoon 8 2,5-m natriumhydroksidin
vesiliuoksella ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin tyh-
jössä, jaettiin kloroformin (100 cm³) ja veden (50 cm³)
kesken ja vesifaasi uutettiin lisäksi kloroformilla (3 x
50 cm³). Yhdistetyt ja kuivatut (MgSO₄) uutteet haihdutet-
25 tiin tyhjössä, jolloin saatiin kiinteätä ainetta, joka
kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatista, jolloin saatiin
1-(4-amino-3-metyylifenyyli)imidatsolia; sp. 131 - 134°,
(4,7 g).

Analyysi %: Saadut arvot: C 69,0, H 6,4, N 24,0

30 Lasketut arvot kaavalle C₁₀H₁₁N₃: C 69,3, H 6,4, N 24,3.

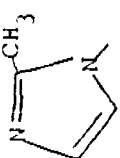
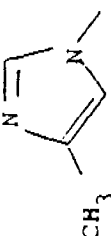
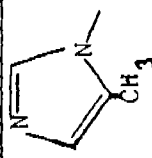
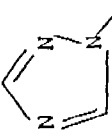
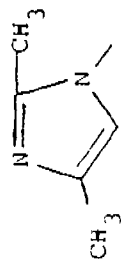
Valmistukset 13 - 18

Seuraavat yhdisteet valmistettiin edellisen valmis-
tuksen mukaisesti käyttämällä lähtöaineina sopivasti subs-
tituoitua nitrobenseenijohdannaisista ja stannoklorididi-
35 hydraattia:



5

Valmistuksessa 14 lähtöaineena käytetty nitroben-
seeni on tunnettu yhdiste. Muiden nitrobenseenien valmis-
tusta selostetaan myöhemmissä valmistuksissa.

Val- mistus nro	Het	R	Eristetty muoto ja sp. (°C)	Analyyssi % (teor.arvot suluiissa)
13		-CH ₃	0,25 H ₂ O 166	69,4 7,1 22,3 (69,1 7,1 22,0)
14		-H	vapaa emäs 132	69,0 6,4 24,1 (69,3 6,4 24,2)
15		-CH ₃	vapaa emäs 109-111,5	70,5 7,0 22,3 (70,6 7,0 22,4)
16		-CH ₃	vapaa emäs 162-166	70,4 7,0 22,3 (70,6 7,0 22,4)
17		-CH ₃	vapaa emäs 122-125	61,9 5,9 32,1 (62,1 5,8 32,2)
18		-H	vapaa emäs 120	70,5 7,1 21,8 (70,6 7,0 22,4)

**.) Tätä yhdistettä saatiin seoksena valmistuksen 15 välituotteen kanssa. Seos jaettiin kromatografian avulla käyttäen piihappoa (Merck MK 60,9385) ja eluoimalla kloroformi/metanoli-seoksella (tilavuussuhde 49:1). Sopivien fraktioiden yhdistäminen ja haihdutus tyhjöissä sekä sen jälkeen suoritettu uudelleenkiteytys antoi puhtaan tuotteen.

Valmistus 19

6-amino-8-metyyli-2-(1H)-kinolonia, [sp. 290°, (hajoa)], valmistettiin esimerkin 1 mukaisen menetelmän mukaisesti suorittamalla trans-N-(4-amino-2-metyylifenyyli)-3-etoksipropeeniamidin sulkeminen renkaaksi käyttäen väkevää rikkihappoa.

Analyysi %: Saadut arvot: C 56,7, H 5,3, N 13,3

Lasketut arvot kaavalle $C_{10}H_{10}N_2O$: C 57,0, H 5,2, N 13,3.

Mainittu propeeniamidi (sp. 140-142°) valmistettiin vuorostaan pelkistämällä vastaavaa 4-nitrojohdannaista stannoklorididihydraatin avulla valmistuksen 12 mukaisesti.

Analyysi %: Saadut arvot: C 64,8, H 7,4, N 12,2

Lasketut arvot kaavalle $C_{12}H_{16}N_2O_2 \cdot 1/8 H_2O$:

C 64,8, H 7,3, N 12,6

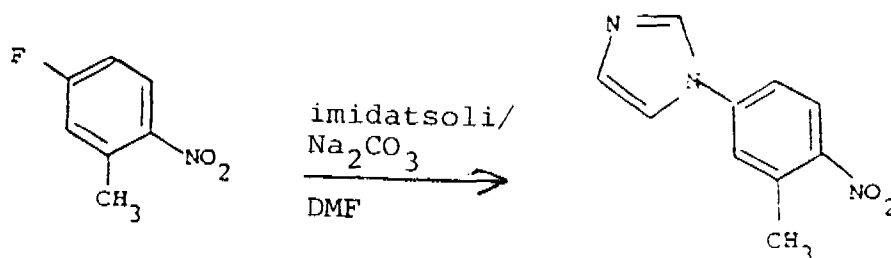
4-nitrojohdannainen, so. trans-N-(4-nitro-2-metyylifenyyli)-3-etoksipropeeniamidi (sp. 171 - 173°) valmistettiin saattamalla 2-metyyli-4-nitroaniliini reagoimaan trans-3-etoksipropenoyylikloridin kanssa valmistuksen 1 mukaisesti.

Analyysi %: Saadut arvot: C 57,9, H 5,8, N 11,3

Lasketut arvot kaavalle $C_{12}H_{13}N_2O_4$: C 57,6, H 5,6, N 11,2.

Valmistus 20

1-(3-metyyli-4-nitrofenyyli)imidatsoli



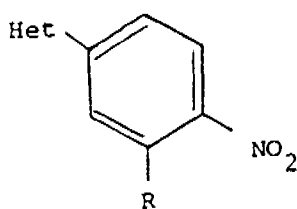
Seosta, joka sisälsi 4-fluori-2-metyylinitrobentseeniä (15,5 g), imidatsolia (6,8 g) ja natriumkarbonaattia (11,1 g), kuumennettiin 100°:ssa 24 tuntia dimetyyli-formamidissa (DMF). Sen jälkeen seos haihdutettiin tyhjö-
 5 sä, jäännös tehtiin happamaksi pH-arvoon 1 4-m kloorivetyhapolla ja saatu liuos uutettiin kloroformilla (2 x 25 cm³). Vesifaasi tehtiin emäksiseksi pH-arvoon 10 2,5-m natriumhydroksidiliuoksella ja seos uutettiin kloroformilla (3 x 100 cm³). Kuivatut (MgSO₄) orgaaniset uutteen
 10 tettiin, jolloin saatiin kiinteätä ainetta, joka kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatista, jolloin saatiin 1-(3-metyyli-4-nitrofenyyli)imidatsolia; sp. 112 - 115°, (10,0 g).

Analyysi %: Saadut arvot: C 58,9, H 4,4, N 20,7

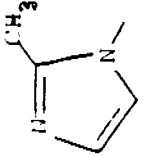
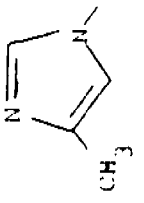
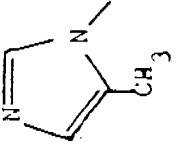
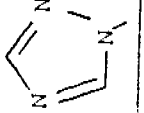
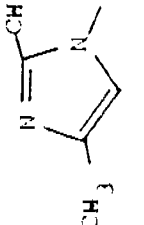
15 Lasketut arvot kaavalle C₁₀H₉N₃O₂: C 59,1, H 4,5, N 20,7.

Valmistukset 21 - 25

Seuraavat yhdisteet valmistettiin edellisen valmistuksen mukaisesti käyttämällä lähtöaineina sopivasti substituotua fluorinitrobentseeniä, sopivaa heterosykliä
 20 ja natriumkarbonaattia:

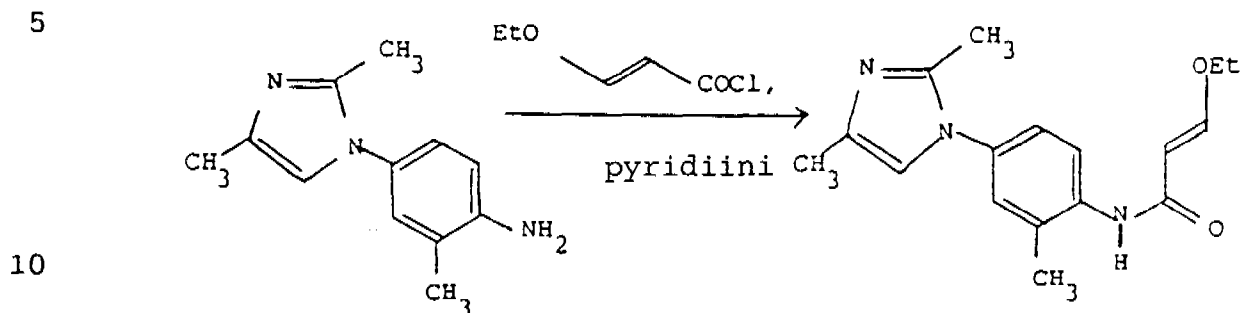


25

Val- mis- tus nro	Het	R	Eristetty muoto ja sp. (°C)	Analyyysi % (Teor. arvot suluissa) C H N
21		-CH ₃	vapaa emäs 135	60,9 5,1 19,1 (60,8 5,1 19,3)
22		-CH ₃	vapaa emäs 144-147	61,0 5,1 19,6 (60,8 5,1 19,3)
23		-CH ₃	raaka vapaa emäs, kiinteä aine	ei karakterisoitu
24		-CH ₃	vapaa emäs 116-117	52,9 3,9 27,6 (52,9 3,9 27,5)
25		-H	vapaa emäs 189	61,0 5,2 19,1 (60,8 5,1 19,4)

Valmistus 26

Trans-1-[4-{N-(3-etoksipropeeniamido)}-3-metyylifenyyli]-2,4-dimetyyli-imidatsoli



Trans-3-etoksipropeenoyylikloridia (4,56 g) lisät-
 15 tiin tipoittain 0°:ssa sekoitettuun liuokseen, joka sisälsi
 1-(4-amino-3-metyylifenyyli)-2,4-dimetyyli-imidatsolia
 (6,5 g) vedettämässä pyridiinissä (40 cm³). Sen jälkeen
 kun seosta oli sekoitettu 2 tuntia huoneen lämpötilassa,
 poistettiin pyridiini tyhjössä ja jäännös jaettiin kloro-
 20 formin (150 cm³) ja natriumkarbonaatin kyllästetyn vesi-
 liuoksen (30 cm³) kesken. Vesifaasi uutettiin lisäksi klo-
 roformilla (2 x 100 cm³) ja yhdistetyt ja kuivatut (MgSO₄)
 orgaaniset uutokset haihdutettiin, jolloin saatiin öljyä,
 joka kromatografoitiin käyttäen piihappoa (Merck MK
 25 60,9385, tavaramerkki) ja eluoimalla metanoli/kloroformi-
 seoksella (tilavuussuhde 1:19). Sopivien fraktioiden yh-
 distäminen ja haihdutus antoi öljyä, joka kiteytettiin
 eetterin kanssa suoritettun hiertämisen jälkeen, jolloin
 saatiin otsikkoyhdistettä (6,3 g). Pienen osan uudelleen-
 30 kiteytys etyyliasetaatista antoi mikrokiteitä; sp. 142,5 -
 144,5°.

Analyysi %: Saadut arvot: C 68,6, H 7,1, N 13,9

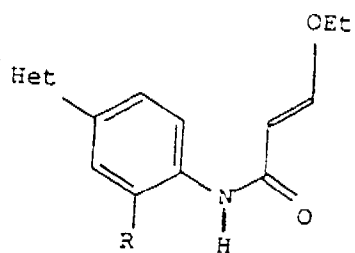
Lasketut arvot kaavalle C₁₇H₂₁N₃O₂: C 68,2, H 7,1, N 14,0.

Valmistukset 27 - 31

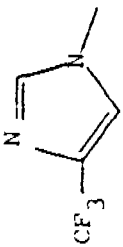
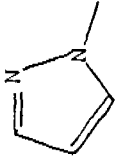
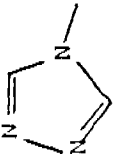
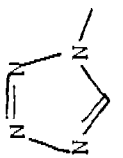
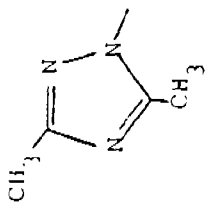
35 Seuraavat yhdisteet valmistettiin edellisen val-
 mistuksen mukaisesti käyttämällä lähtöaineina sopivasti

substituoitua aniliinia (kuten valmistuksissa 27 ja 28
käytettyä hydrokloridia) ja trans-3-etoksipropenoyyliklo-
ridia:

5

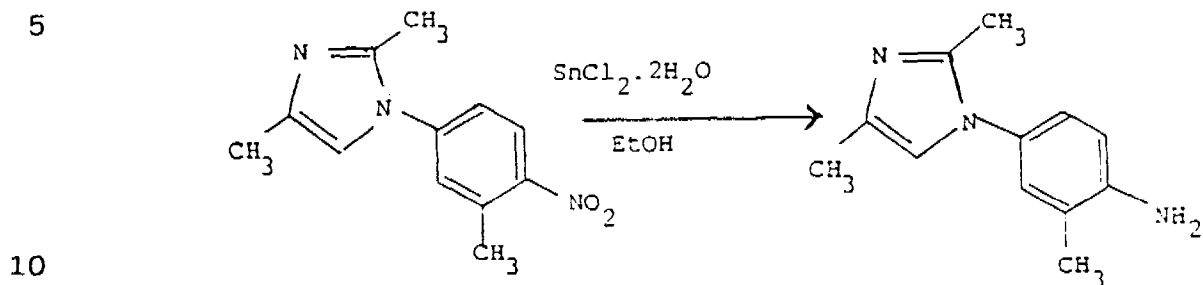


10

Val- mistus nro	Het	R	Eristetty muoto ja sp. (°C)	Analyyysi % (teoreettiset arvot sulkeissa) C H N
27		-CH ₃	vapaa emäs 194	56,4 (56,6) 4,9 4,8 12,5 12,4)
28		-CH ₃	vapaa emäs 159-160	66,3 (66,4) 6,3 6,3 15,3 15,5)
29		-CH ₃	vapaa emäs 207-209	61,8 (61,8) 6,1 5,9 20,9 20,6)
30		-CH ₃	vapaa emäs 179-181	57,2 (57,1) 5,7 5,5 25,4 25,6)
31		-CH ₃	vapaa emäs x 0,5 H ₂ O 152-153,5	62,6 (62,5) 6,6 6,2 18,2 18,2)

Valmistus 32

1-(4-amino-3-metyylifenyyli)-2,4-dimetyyli-imidatsoli



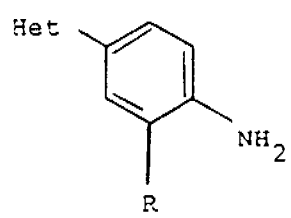
Stannoklorididihydraattia (40,7 g) lisättiin annok-
sittain sekoitettuun suspensioon, joka sisälsi 1-(3-met-
15 yyli-4-nitrofenyyli)-2,4-dimetyyli-imidatsolia (8,3 g)
absoluuttisessa etanolissa (100 cm³). Sen jälkeen kun seos-
ta oli kuumennettu palautusjäähdyttäjää käyttäen 4 tuntia,
jäähtynyt seos tehtiin emäksiseksi pH-arvoon 8 2,5-m nat-
riumhydroksidin vesiliuoksella ja suodatettiin. Suodos
20 haihdutettiin tyhjöissä, jaettiin kloroformin (200 cm³) ja
veden (50 cm³) kesken ja vesifaasi uutettiin lisäksi kloro-
formilla (2 x 100 cm³). Yhdistetyt ja kuivatut (MgSO₄) or-
gaaniset uutteen haihdutettiin tyhjöissä, jolloin saatiin
kiinteätä ainetta (6,8 g), joka kiteytettiin uudelleen
25 etyyliasetaatista, jolloin saatiin 1-(4-amino-3-metyylife-
nyyli)-2,4-dimetyyli-imidatsolia; sp. 92 - 96°.

Valmistukset 33 - 36

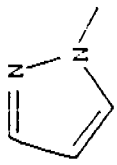
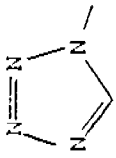
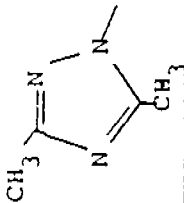
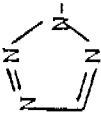
Seuraavat yhdisteet valmistettiin edellä esitetyn
valmistusmenetelmän mukaisesti käyttämällä lähtöaineina
30 sopivasti substituotua nitrobentseenijohdannaista ja
stannoklorididihydraattia.

Valmistuksessa 33 muutettiin vapaa emäs hydroklo-
ridisuolaksi reaktiolla kloorivedyn kanssa eetterissä.
Hydrokloridia käytettiin seuraavassa vaiheessa (valmistus
35 28).

61

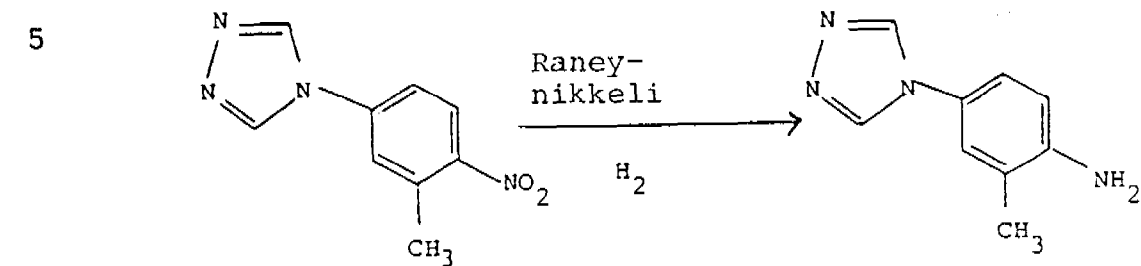


5

Val- mistus nro	Het	R	Eristetty muoto ja sp. (°C)	Analyysi % (teoreettiset arvot suluissa)		
				C	H	N
33		-CH ₃	monohydrokloridi x 0,25 H ₂ O 263-266	56,4 (56,1)	5,7 5,8	19,7 19,6
34		-CH ₃	vapaa emäs 100-103	54,9 (54,9)	5,3 5,1	40,0 39,8
35		-CH ₃	vapaa emäs 140-142	65,0 (65,3)	6,7 7,0	27,5 27,7
36		-CH ₃	vapaa emäs 110-112	54,6 (54,9)	5,1 5,1	39,8 40,0

Valmistus 37

4-(4-amino-3-metyylifenyyli)-1,2,4-triatsoli



Liuosta, joka sisälsi 4-(3-metyyli-4-nitrofenyyli)-1,2,4-triatsolia (1,0 g) etikkahapossa (25 cm³), hydrattiin 25°:ssa ja 4,13 x 10⁵ Pa:n (60 psi) paineessa Raney-nikkelin (0,2 g) läsnäollessa 2 tuntia. Sen jälkeen seos suodatettiin Solkafloc'in (tavaramerkki selluloosaan pohjautuvalle suodatusaineelle) läpi, liuotin haihdutettiin tyhjössä ja jäännös jaettiin kloroformin (100 cm³) ja natriumkarbonaatin vesiliuoksen (20 cm³) kesken. Vesifaasi uutettiin lisäksi kloroformilla (3 x 50 cm³) ja yhdistetyt ja kuivatut (MgSO₄) orgaaniset uutokset väkevöitiin, jolloin saatiin öljyä, joka kromatografoitiin käyttäen piihappoa (Merck MK 60,9385, tavaramerkki) ja eluoimalla metanoli/etyyliasetaatti(1:9)-seoksella. Sopivien fraktioiden yhdistäminen ja haihdutus antoi kiinteätä ainetta, joka kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatti/heksaani-seoksesta, jolloin saatiin 4-(4-amino-3-metyylifenyyli)-1,2,4-triatsolia; sp. 152 - 154°C (0,67 g).

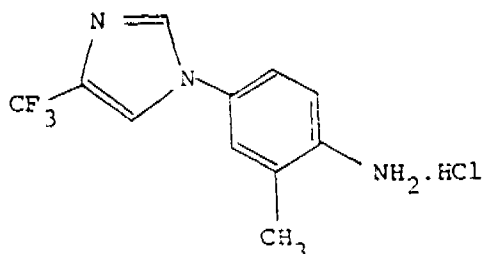
Analyysi %: Saadut arvot: C 62,0, H 5,6, N 31,8
 30 Lasketut arvot kaavalle C₉H₁₀N₄: C 62,1, H 5,7, N 32,2.

Valmistus 38

Seuraava yhdiste (sp. 230°) valmistettiin edellisen valmistuksen mukaisesti käyttämällä lähtöaineina 1-(3-metyyli-4-nitrofenyyli)-4-trifluorimetyyli-imidatsolia ja H₂ sekä Raney-nikkeliä, mutta käyttämällä liuottimena

35

etanolia etikkahapon sijasta. Tuote muutettiin hydrokloridisuolaksi rekatiolla kloorivedyn kanssa eetterissä.



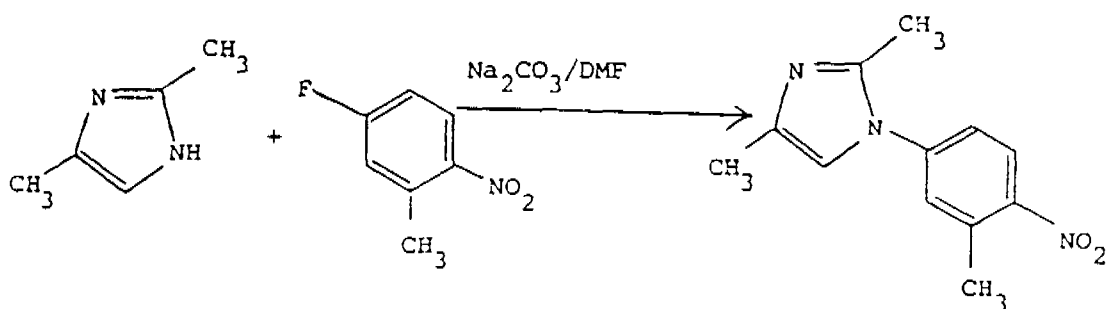
Tätä hydrokloridisuolaa käytettiin seuraavassa vaiheessa (valmistus 27).

Analyysi %: Saadut arvot: C 47,5, H 4,1, N 15,2

Lasketut arvot kaavalle $C_{11}H_{10}F_3N_3 \cdot HCl$: C 47,6, H 4,0, N 15,1.

Valmistus 39

1-(3-metyyli-4-nitrofenyyli)-2,4-dimetyyli-imidatsoli

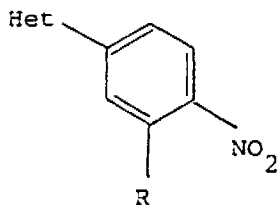


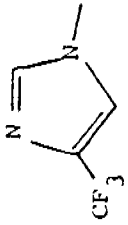
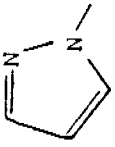
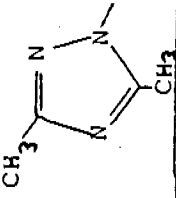
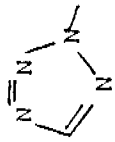
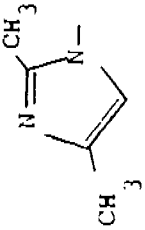
Seosta, joka sisälsi 5-fluori-2-nitrotolueenia (10,3 g), 2,4-dimetyyli-imidatsolia (6,36 g) ja natriumkarbonaattia (7,5 g), kuumennettiin samalla sekoittaen dimetyyliformamidissa (40 cm³) 130°:ssa 40 tunita. Sen jälkeen jäähtynyt seos haihdutettiin tyhjössä, jäännös tehtiin happamaksi pH-arvoon 1 4-m kloorivetyhapolla ja saatu liuos uutettiin kloroformilla (2 x 25 cm³) kaiken neutraa-

lin materiaalin poistamiseksi. Yhdistetyt vesifaasit tehtiin emäksisiksi pH-arvoon 10 2,5-m natriumhydroksidiliuoksella ja seos uutettiin kloroformilla (3 x 250 cm³). Yhdistetyt ja kuivatut (MgSO₄) orgaaniset uutteen haihdutettiin tyhjöissä, jolloin saatiin kiinteätä ainetta, joka kromatografoitiin käyttäen piihappoa (Merck MK 60.9385 tavaramerkki) eluoimalla etanoli/etyyliasetatti(1:9)-seoksella. Sopivien fraktioiden yhdistäminen ja haihdutus antoi kiinteätä ainetta (8,4 g), joka kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatista, jolloin saatiin 1-(3-metyyli-4-nitrofenyyli)-2,4-dimetyyli-imidatsolia; sp. 135,5 - 138°. Analyysi %: Saadut arvot: C 62,0, H 5,7, N 17,9
Lasketut arvot kaavalle C₁₂H₁₃N₃O₂: C 62,3, H 5,7, N 18,2.

Valmistukset 40 - 44

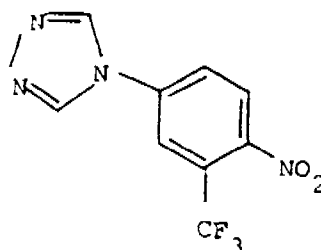
Seuraavat yhdisteet valmistettiin edellisen valmistuksen mukaisesti käyttämällä lähtöaineina sopivasti substituoitua fluorinitrobenzoseeniä, sopivaa heterosykliä ja natriumkarbonaattia.



Val- mistus nro	Het	R	Eristetty muoto ja sp. (°C)	Analyysi % (teoreettiset arvot suluissa)		
				C	H	N
40		-CH ₃	vapaa emäs 147	48,6 (48,7)	3,0 3,0	15,5 15,5)
41		-CH ₃	vapaa emäs x 0,66 H ₂ O 87-88	55,9 (55,8)	4,6 4,8	19,7 19,5)
42		-CH ₃	vapaa emäs 108-110	56,6 (56,9)	5,3 5,2	23,8 24,1)
43		-CH ₃	vapaa emäs 107-110	46,5 (46,8)	3,5 3,4	34,4 34,2)
44		-CF ₃	vapaa emäs 169-171	50,6 (50,5)	3,6 3,5	15,0 14,7)

Valmistus 45

4-(3-metyyli-4-nitrofenyyli)-1,2,4-triatsoli



10

Seosta, joka sisälsi 5-amino-2-nitrotolueenia (2,0 g) ja 1,2-diformyylihydratsiinia (1,3 g), kuumennettiin typpi-atmosfäärissä tunnin ajan 200°:ssa. Sen jälkeen jäähdytettiin ja kromatografoitiin käyttäen piihappoa (Merck MK 60.9385, tavaramerkki) ja eluoimalla metanoli/-dikloorimetaani(1:19)-seoksella. Sopivien fraktioiden yhdistäminen ja haihdutus antoi kiinteätä ainetta (1,03 g), joka kiteytettiin uudelleen etanolista ja tällöin saatiin 4-(3-metyyli-4-nitrofenyyli)-1,2,4-triatsolia; sp. 208-210°.

20

Analyysi %: Saadut arvot: C 52,8, H 4,0, N 27,3

Lasketut arvot kaavalle $C_9H_8N_4O_2$: C 52,9, H 3,9, N 27,4.

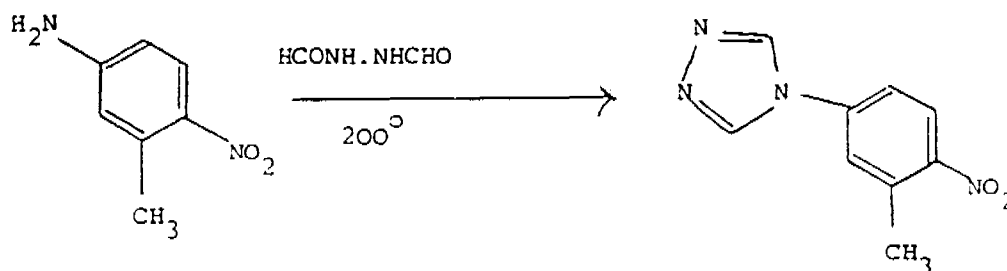
Valmistus 46

25

4-(4-nitro-3-trifluorimetyyllifenyyli)-1,2,4-triatsoli

Seuraava yhdiste (sp. 100°) valmistettiin edellisen valmistuksen mukaisesti käyttämällä 4-nitro-3-trilähtöaineina:

30



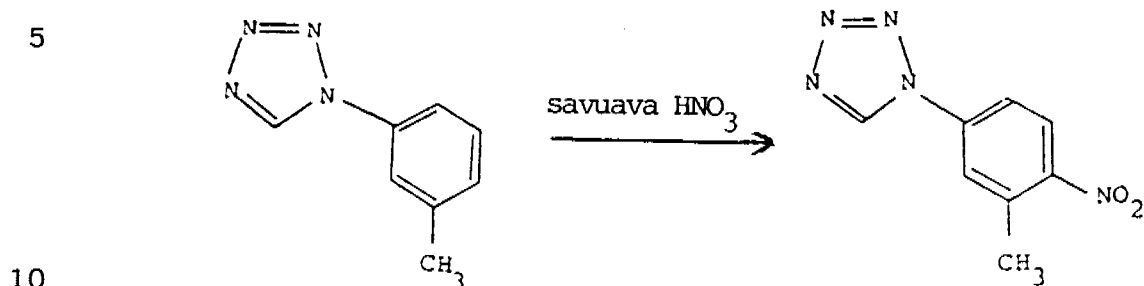
35

Analyysi %: Saadut arvot: C 41,9, H 2,0, N 21,7

Lasketut arvot kaavalle $C_9H_5N_4F_3O_2$: C 41,6, H 2,1 N 22,2.

Valmistus 47

1-(3-metyyli-4-nitrofenyyli)tetrasoli



1-(3-metyylifenyyli)tetrasolia (11,3 g) lisättiin varovaisesti 0°:ssa savuavaan typpihappoon (100 cm³) samalla sekoittaen ja liuosta lämmitettiin sen jälkeen höyryhauteella 5 minuuttia. Jäähdytynyt liuos kaadettiin jäihin (200 g) ja kiinteä aine erotettiin suodattamalla, pestiin vedellä (100 cm³) ja kuivattiin. Uudelleenkiteytys etyyliasetaatista antoi 1-(3-metyyli-4-nitrofenyyli)tetrasolia; sp. 166 - 168° (9,4 g).

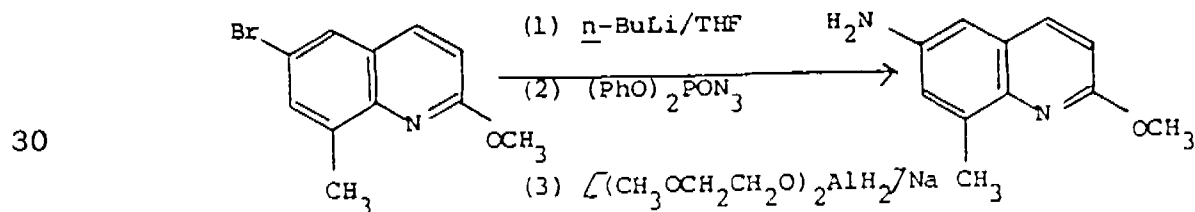
Analyysi %: Saadut arvot: C 47,0, H 3,5, N 34,5

Lasketut arvot kaavalle C₁₈H₇N₅O₂: C 46,8, H 3,4, N 34,2.

1-(3-metyylifenyyli)tetrasoli on tunnettu yhdiste.

Valmistus 48

25 6-amino-2-metoksi-8-metyylikinoliini



35 n-butyylilitiumia (13,75 cm³ 1,6-m n-heksaaniliuosta) lisättiin tipoittain sekoitettuun liuokseen, joka si-

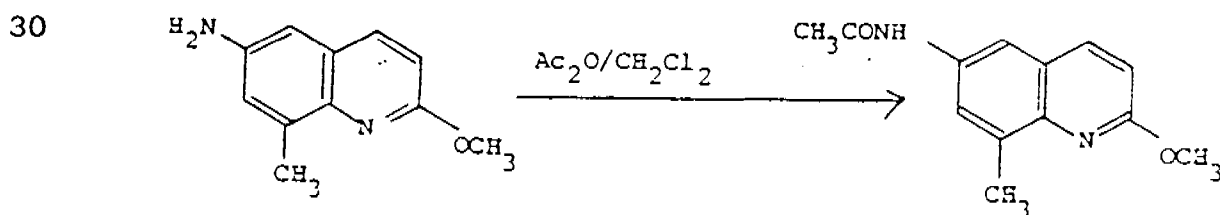
sälsi 6-bromi-2-metoksi-8-metyylikinoliinia (5,04 g) tetrahydrofuraanissa (THF) (50 cm³) -70°:ssa typpiatmosfäärissä. 15 minuutin kuluttua hienojakoinen suspensio siirrettiin liitosputken kautta sekoitettuun liuokseen, joka sisälsi difenyylifosforyyliatsidia (5,5 g) THF:ssa (50 cm³) -70°:ssa typpiatmosfäärissä. Tummaa liuosta sekoitettiin -70°:ssa 2 tuntia, lämmitettiin -20°:seen tunnin kuluessa ja jäähdytettiin sen jälkeen uudelleen -70°:seen. Joukkoon lisättiin hitaasti liuos, joka sisälsi natrium-bis(2-metoksietoksi)alumiinihydridiä (23,5 cm³ 3,4-m tolueeniliuosta) ja liuos lämmitettiin huoneen lämpötilaan 1,5 tunnin kuluessa. Seos jäähdytettiin 0°:seen, siihen lisättiin varovaisesti jäitä (100 g) ja saatu suspensio suodatettiin ja kiinteä aine pestiin etyyliasetaatilla. Vesisuodos uutettiin lisäksi etyyliasetaatilla (2 x 100 cm³) ja yhdistetyt ja kuivatut (MgSO₄) orgaaniset uutteet haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin jäännös, joka kromatografoitiin käyttäen piihappoa (Merck MK 60.9385, tavaramerkki). Eluointi tolueenilla ja sen jälkeen suoritettu asianmukaisten fraktioiden yhdistäminen ja haihdutus antoi kiinteätä ainetta, joka kiteytettiin uudelleen heksaanista, jolloin saatiin 6-amino-3-metoksi-8-metyylikinoliinia; sp. 115 - 117° (1,07 g).

Analyysi %: Saadut arvot: C 69,8, H 6,5, N 14,8

Lasketut arvot kaavalle C₁₁H₁₂N₂O: C 70,2, H 6,4, N 14,9.

Valmistus 49

6-asetamido-2-metoksi-8-metyylikinoliini



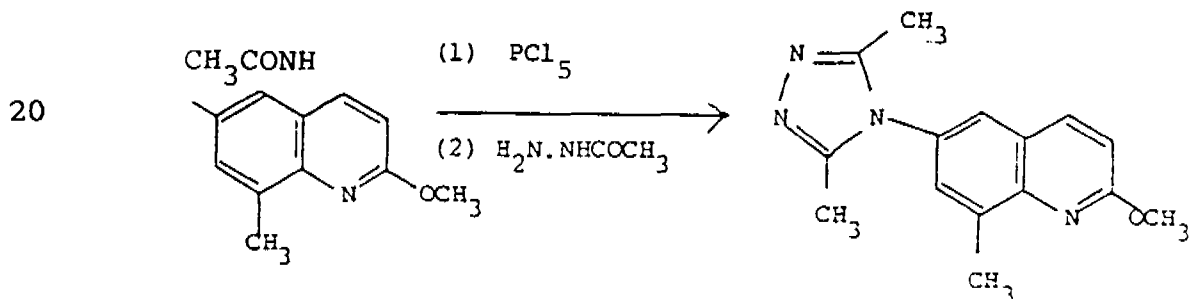
Liuos, joka sisälsi etikkahappoanhydridiä (0,55 cm³)
 dikloorimetaanissa (20 cm³), lisättiin tipoittain sekoitet-
 tuun liuokseen, joka sisälsi 6-amino-2-metoksi-8-metyyli-
 kinoliinia (1,0 g) dikloorimetaanissa (30 cm³), huoneen
 5 lämpötilassa. Tunnin kuluttua liuos laimennettiin dikloo-
 rimetaanilla (50 cm³), pestiin kyllästetyllä natriumkarbo-
 naattiliuoksella (10 cm³) ja kuivattiin (MgSO₄). Liuoksen
 haihdutus tyhjössä antoi kiinteätä ainetta, joka kiteytet-
 tiin uudelleen dikloorimetaani/heksaaniseoksesta, jolloin
 10 saatiin 6-asetamido-2-metoksi-8-metyylikinoliinia; sp.
 193 - 196° (1,143 g).

Analyyssi %: Saadut arvot: C 67,6, H 6,2, N 12,2

Lasketut arvot kaavalle C₁₃H₁₄N₂O₂: C 67,8, H 6,1, N 12,2.

Valmistus 50

15 6-[3,5-dimetyyli-1,2,4-triatsol-4-yyli]-2-metoksi-
 8-metyylikinoliini-1/6 H₂O



25

Fosforipentakloridia (1,0 g) lisättiin sekoitettuun
 liuokseen, joka sisälsi 6-asetamido-2-metoksi-8-metyyliki-
 noliinia (1,0 g) tolueenissa (50 cm³), ja seosta sekoitet-
 tiin 50°:ssa 15 minuuttia. Sen jälkeen lisättiin asetyyli-
 30 hydratsiinia (1,35 g) ja seosta sekoitettiin 3 tuntia
 60°:ssa. Tolueeni poistettiin tyhjössä, jäännös liuotettiin
 etanoliin ja joukkoon lisättiin ammoniakin vesiliuosta
 (om.p. 0,88) (25 cm³). Dikloorimetaania (100 cm³) lisättiin
 35 ja orgaaninen faasi erotettiin. Vesifaasi uutettiin vielä
 dikloorimetaanilla (2 x 25 cm³) ja yhdistetyt orgaaniset

faasit kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin, jolloin saatiin kiinteätä ainetta, joka kromatografoitiin käyttäen piihappoa (Merck MK 60.9385, tavaramerkki) ja eluoimalla dikloorimetaani/metanoli(19:1)-seoksella. Asianmukaisten fraktioiden yhdistäminen ja haihdutus antoi 6-[3,5-dimetyyli-1,2,4-triatsol-4-yyli]-2-metoksi-8-metyylikinoliinia (0,306 g), joka kiteytettiin uudelleen tolueenista ja tällöin saatiin mikrokiteitä; sp. $211 - 213^\circ$ (0,066 g).

Analyysi %: Saadut arvot: C 66,6, H 5,9, N 20,6

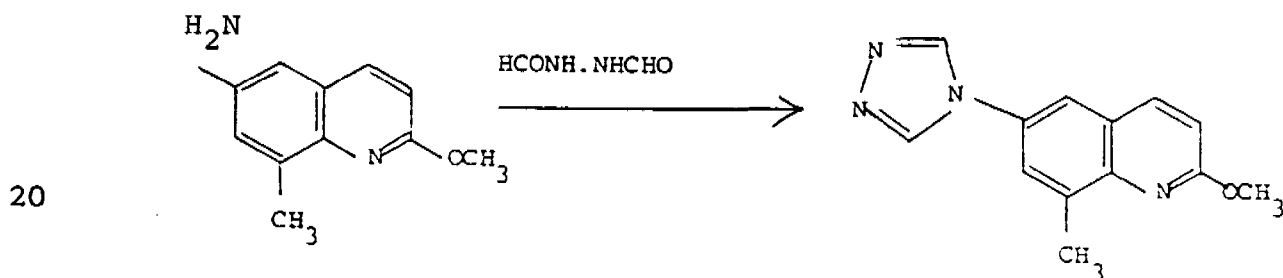
Lasketut arvot kaavalle $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O} \cdot 1/6 \text{H}_2\text{O}$:

C 66,4, H 6,0, N 20,7.

Valmistus 51

2-metoksi-8-metyyli-6-[1,2,4-triatsol-4-yyli]-kinoliini-0,25 H_2O

15



20

Hyvin sekoitettua seosta, joka sisälsi 1,2-diformylihydratsiinia (2,93 g) ja 6-amino-2-metoksi-8-metyylikinoliinia (5,4 g) kuumennettiin 200° :ssa tunnin ajan. Jäähtynyt jäännös kromatografoitiin käyttäen piihappoa (Merck MK 60.9385) ja eluoimalla dikloorimetaani/metanoli-(50:1)-seoksella. Niiden fraktioiden, joiden R_f -arvo oli 0,44 (dikloorimetaani/metanoli(19:1)-seos), yhdistäminen ja haihdutus antoi sivutuotteena 6-formamido-2-metoksi-8-metyylikinoliinia (1,35 g), joka kiteytettiin uudelleen tolueenista ja tällöin saatiin valkoisia mikrokiteitä; sp. $142 - 143,5^\circ$ (0,67 g).

Analyysi %: Saadut arvot: C 66,5, H 5,6, N 13,0

Lasketut arvot kaavalle $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$: C 66,6, H 5,6, N 13,0.

35

Pylvään jatkoeluointi antoi toisen fraktion, jonka $R_f = 0,3$ (dikloorimetaani/metanoli(19:1)-seos) ja joka haihdutettiin ja tällöin saatiin kiinteätä ainetta (1,2 g). Tämän aineen uudelleenkiteytys etyyliasetaatista antoi

5 2-metoksi-8-metyyli-6-[1,2,4-triatsol-4-yyli]kinoliini-
0,25 H₂O; sp. 157 - 159° (0,73 g).

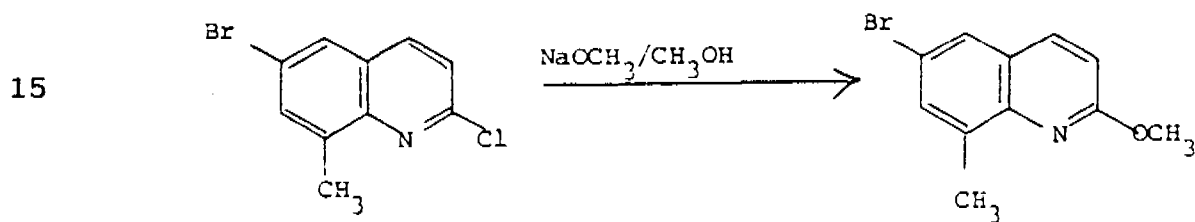
Analyysi %. Saadut arvot: C 64,1, H 5,1, N 22,6

Lasketut arvot kaavalle C₁₃H₁₂N₄O.0,25 H₂O:

C 63,8, H 5,1, N 22,9.

10 Valmistus 52

6-bromi-2-metoksi-8-metyylikinoliini



20

Liuosta, joka sisälsi 6-bromi-2-kloori-8-metyyli-kinoliinia (10,7 g) metanolissa (80 cm³), kuumennettiin palautusjäähdyttäjää käyttäen natriummetoksidin liuoksen kanssa [valmistettu natriumista (2,76 g) metanolissa (50 cm³)] 24 tuntia. Jäähdynyt liuos haihdutettiin sen jälkeen tyhjössä ja jäännös jaettiin kloroformin (100 cm³) ja veden (50 cm³) kesken. Vesifaasia uutettiin vielä kloroformilla (2 x 50 cm³) ja yhdistetyt ja kuivatut (MgSO₄) orgaaniset faasit haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin kiinteätä

25

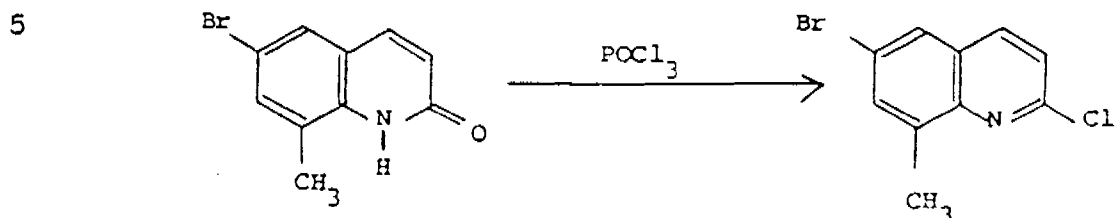
30 ainetta, joka kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatti/hek-
saani(1:9)-seoksesta ja tällöin saatiin 6-bromi-2-metok-
si-8-metyylikinoliinia; sp. 89 - 91° (8,3 g).

Analyysi %: Saadut arvot: C 52,2, H 3,9, N 5,7

Lasketut arvot kaavalle C₁₁H₁₀BrNO: C 52,4, H 4,0, N 5,6.

Valmistus 53

6-bromi-2-kloori-8-metyylikinoliini



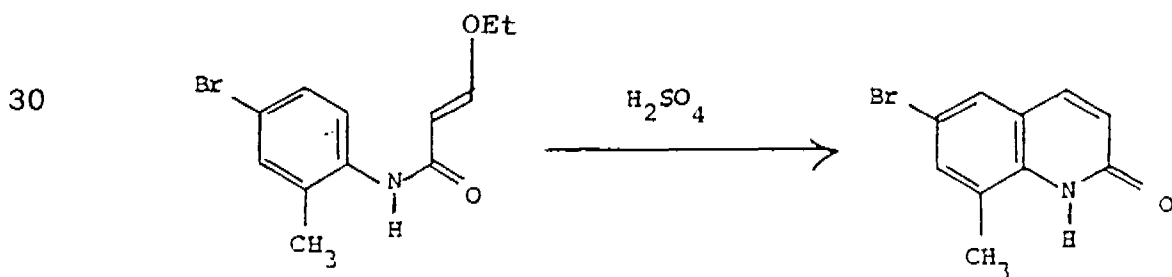
Seosta, joka sisälsi 6-bromi-8-metyyli-2-(1H)-kinolonia (12,0 g) fosforikloridissa (100 cm³), kuumennettiin palautusjäähdyttäjää käyttäen 2 tuntia. Haihtuva aine
 15 poistettiin tyhjössä, jännös liuotettiin kloroformiin (200 cm³) ja saatu liuos kaadettiin jäihin (200 g). Seos tehtiin emäksiseksi ammoniakin vesiliuoksella (om.p. 0,88) pH-arvoon 10 ja vesifaasi uutettiin vielä kloroformilla (2 x 100 cm³). Yhdistetyt ja kuivatut (MgSO₄) orgaaniset faasit haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin kiinteätä ainetta (10,7 g), joka kiteytettiin uudelleen etanolista ja tällöin saatiin 6-bromi-2-kloori-8-metyyli-kinoliinia; sp. 114 - 116°.

Analyyysi %: Saadut arvot: C 47,2, H 2,7, N 5,8

25 Lasketut arvot kaavalle C₁₀H₇BrClN: C 46,8, H 2,7, N 5,5.

Valmistus 54

6-bromi-8-metyyli-2-(1H)-kinoloni



Trans-N-(4-bromi-2-metyylifenyyli)-3-etoksipropeeniamidia (2,0 g) lisättiin annoksittain sekoitettuun 98-

§:iseen rikkihappoon (15 cm³) huoneen lämpötilassa. 16 tunnin kuluttua liuos kaadettiin jäihin (100 cm³) ja saatu sakka erotettiin suodattamalla ja kuivattiin (1,5 g).

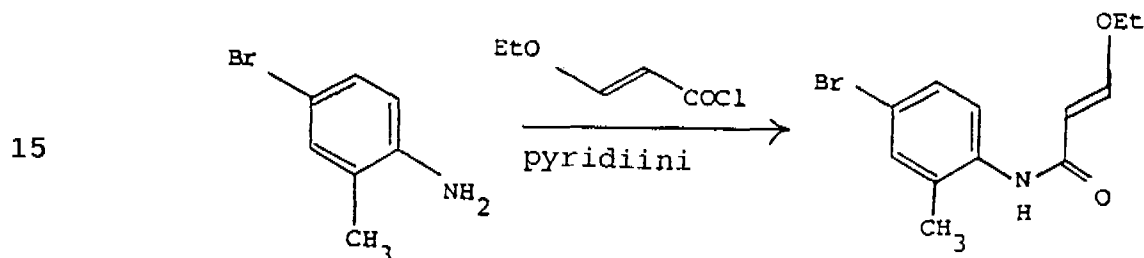
Uudelleenkiteytys etyyliasetaatti/metanoli-seoksesta antoi 6-bromi-8-metyyli-2-(1H)-kinolonia; sp. 272 - 274°.

Analyysi §: Saadut arvot: C 50,4, H 3,4, N 6,1

Lasketut arvot kaavalle C₁₀H₈NOBr: C 50,4, H 3,4, N 5,9.

Valmistus 55

Trans-N-(4-bromi-2-metyylifenyyli)-3-etoksi-
niamidi



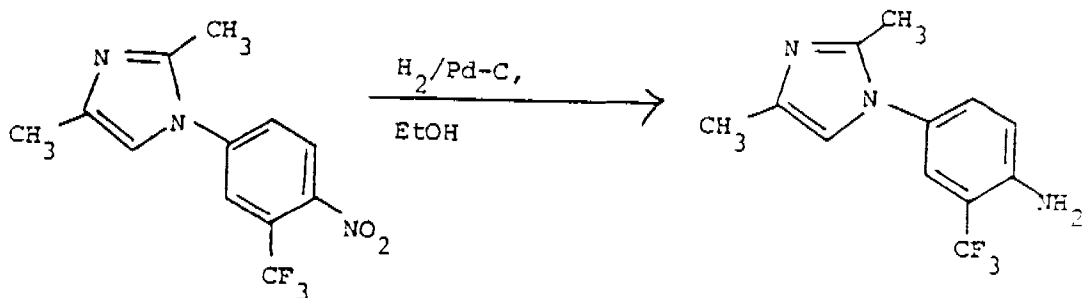
20 Trans-3-etoksipropenoyylikloridia (0,74 g) lisät-
tiin 0°:ssa sekoitettuun liuokseen, joka sisälsi 4-bromi-
2-metyylaniliinia (0,93 g) pyridiinissä (10 cm³). 0,5
tunnin kuluttua lisättiin vettä (40 cm³) ja kiinteä aine
erotettiin suodattamalla, pestiin vedellä (30 cm³) ja kui-
vattiin. Tuote kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatista,
25 jolloin saatiin trans-N-(4-bromi-2-metyylifenyyli)-3-etok-
sipropeeniamidia; sp. 163 - 164° (1,3 g).

Analyysi §: Saadut arvot: C 50,7, H 5,0, N 5,1

Lasketut arvot kaavalle C₁₂H₁₁NO₂Br: C 50,7, H 5,0, N 4,9.

30 Valmistus 56

1-(4-amino-3-trifluorimetyylifenyyli)-2,4-dimetyy-
li-imidatsoli

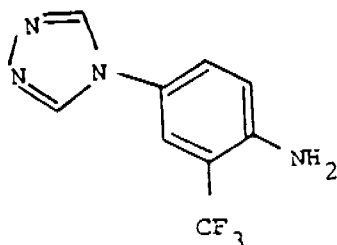


Etanolia (300 cm^3) lisättiin 1-(4-nitro-3-trifluorimetyylifenyyli)-2,4-dimetyyli-imidatsoliin (29,0 g) ja seosta hydrattiin 50° :ssa ja $3,23 \times 10^5 \text{ Pa:n}$ (50 psi) paineessa 5-%:isesti palladioidun hiilen (2 g) läsnäollessa 16 tuntia. Sen jälkeen seos suodatettiin Solkafloc'in (tavaramerkki) läpi ja liuotin haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin vaaleankeltaista kiinteätä ainetta (25,8 g). Pieni näyte kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatti/heksaani-seoksesta ja tällöin saatiin 1-(4-amino-3-trifluorimetyylifenyyli)-2,4-dimetyyli-imidatsolia; sp. $126 - 127^\circ$.
 Analyysi %: Saadut arvot: C 56,5, H 4,8, N 16,6
 Lasketut arvot kaavalle $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{F}_3$: C 56,5, H 4,7, N 16,5.

Valmistus 57

4-(4-amino-3-trifluorimetyylifenyyli)-1,2,4-triatsoli

Seuraava yhdiste (sp. $196 - 198^\circ$) valmistettiin edellisen valmistuksen mukaisesti käyttämällä 4-(4-nitro-3-trifluorimetyylifenyyli)-1,2,4-triatsolia ja 5-%:isesti palladioitua hiiltä ja H_2 lähtöaineina:

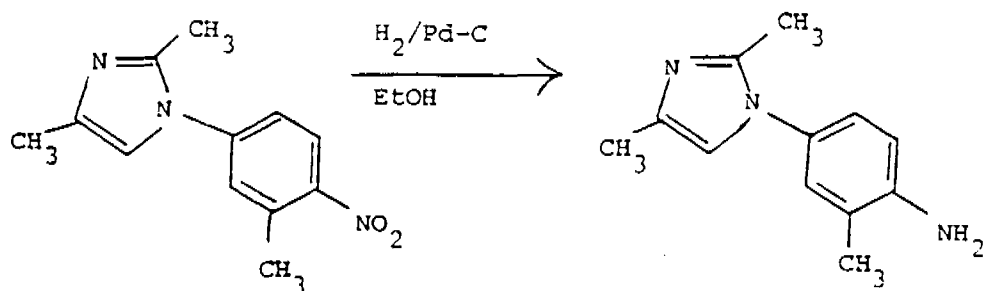


Analyysi %: Saadut arvot: C 47,7, H 3,2, N 24,9
 Lasketut arvot kaavalle $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_3\text{F}_3$: C 47,4, H 3,1, N 24,6.

Valmistus 58

(Valmistuksen 32 vaihtoehto)

1-(4-amino-3-metyylifenyyli)-2,4-dimetyyli-imidatsoli



Seuraava yhdiste valmistettiin valmistuksen 56 mukaisesti käyttämällä 1-(3-metyyli-4-nitrofenyyli)-2,4-dimetyyli-imidatsolia ja 5-%:isesti palladioitua hiiltä ja H₂ lähtöaineina ja etanolia liuottimena. Raaka kiinteä aine sulii lämpötilassa 78 - 82°. Uudelleenkiteytys tolueenista antoil- (4-amino-3-metyylifenyyli)-2,4-dimetyyli-imidatsolia; sp. 118 - 120°C.

Analyysi %: Saadut arvot: C 71,0, H 7,6, N 20,8

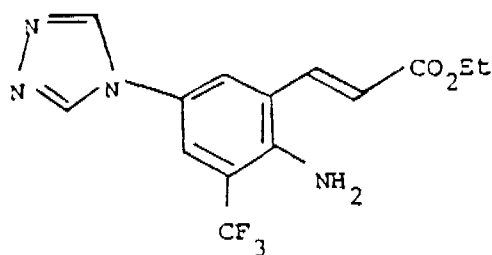
Lasketut arvot kaavalle: C₁₁H₁₅N₃: C 71,6, H 7,5, N 20,9.

Valmistus 59

Trans-etyyli-3-(2-amino-3-trifluorimetyyli-5-[1,2,4-triatsol-4-yyli]fenyyli)prop-2-enoaatti

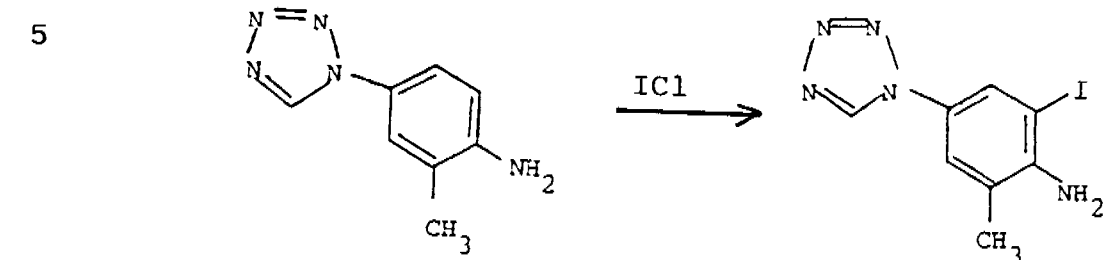
Seuraava yhdiste (sp. 225 - 227°) valmistettiin esimerkin 37 mukaisesti käyttämällä 4-(3-formyyli-4-amino-5-trifluorimetyylifenyyli)-1,2,4-triatsolia, trietyylifosfonoasetaattia ja natriumhydridiä lähtöaineina.

[Tässä reaktiossa muodostui vain vähän 8-trifluorimetyyli-6-(1,2,4-triasol-4-yyli)-2-(1H)-kinolonia].



Valmistus 60

1-(4-amino-3-jodi-5-metyylifenyyli)tetratsoli



15 Liuos, joka sisälsi jodimonokloridia (4,46 g) etikkahapossa (30 cm³), lisättiin tipoittain sekoitettuun liuokseen, joka sisälsi 2-metyyli-4-(tetratsol-1-yyli)-aniliinia (4 g) etikkahapossa (30 cm³). Kahden tunnin kulu-

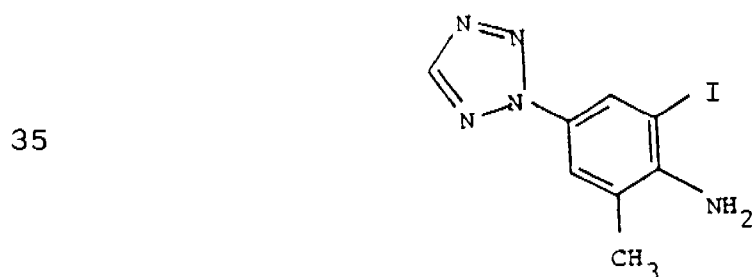
20 luttua seoksen pH säädettiin arvoon 6 lisäämällä natriumkarbonaatin vesiliuosta ja seos uutettiin dikloorimetaanilla (250 cm³). Orgaaninen faasi kuivattiin (MgSO₄), suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin tummanruskeata kiinteätä ainetta. Tämä aine kromatografoitiin käyttäen piihappoa (Merck MK 60.9385 tavaramerkki) ja eluoimalla dikloorimetaanilla, jolloin saatiin 1-(4-amino-3-jodi-5-

25 metyylifenyyli)tetratsolia; sp. 172 - 175° (6,2 g).
 Analyysi %: Saadut arvot: C 32,1, H 2,7, N 23,4
 Lasketut arvot kaavalle C₈H₈N₅I: C 31,9, H 2,7, N 23,3.

Valmistus 61

2-(4-amino-3-jodi-5-metyylifenyyli)tetratsoli

30 Seuraava yhdiste (sp. 196 - 199°) valmistettiin edellisen valmistuksen mukaisesti käyttämällä 2-(4-amino-3-metyylifenyyli)tetratsolia ja jodimonokloridia lähtöaineina:

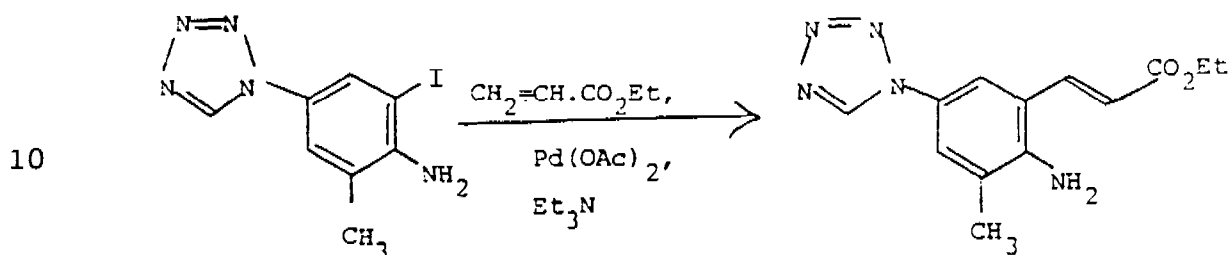


Analyysi %: Saadut arvot: C 31,9, H 2,7, N 23,3

Lasketut arvot kaavalle $C_8H_8N_5I$: C 31,9, H 2,7, N 23,3.

Valmistus 62

Trans-etyyli-3-(2-amino-3-metyyli-5-[tetrasol-1-
yyli]fenyyli)-prop-2-enoaatti



15 Liuokseen, joka sisälsi 1-(4-amino-3-jodi-5-metyyli-
lifenyyli)tetratsolia (5 g) asetonitriilissä (80 cm³), li-
sättiin etyyliakrylaattia (2 g), trietyyliamiinia (3 g) ja
palladiumasetaatia (0,1 g). Seosta kuumennettiin palau-
tusjäähdyttäjää käyttäen 1 1/2 tuntia, jäähdytettiin ja
20 jaettiin sen jälkeen veden (100 cm³) ja dikloorimetaanin
(100 cm³) kesken. Vesifaasi uutettiin lisäksi lisämäärällä
dikloorimetaania (100 cm³) ja yhdistetyt orgaaniset faasit
kuivattiin ($MgSO_4$), suodatettiin ja haihdutettiin tyhjössä.
Jäännös kromatografoitiin käyttäen piihappoa (Merck MK
25 60.9385 tavaramerkki) ja eluoimalla dikloorimetaani/meta-
noli(20:1)-seoksella. Sopivien fraktioiden yhdistäminen ja
haihdutus antoi kiinteätä ainetta, joka kiteytettiin
uudelleen etyyliasetaatii/metanoli-seoksesta, jolloin saa-
tiin trans-etyyli-3-(2-amino-3-metyyli-5-[tetratsol-1-
30 yyli]fenyyli)-prop-2-enoaatin keltaisia neuloja; sp. 210 -
211° (3,45 g).

Analyysi %: Saadut arvot: C 56,9, H 5,6, N 25,7

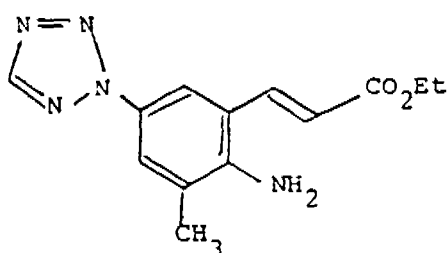
Lasketut arvot kaavalle $C_{13}H_{15}N_5O_2$: C 57,1, H 5,5, N 25,6.

Valmistus 63

Trans-etyyli-3-(2-amino-3-metyyli-5-[tetratsol-2-
yyli]fenyyli)prop-2-enoaatti-0,16 H₂O

Seuraava yhdiste (sp. 162 - 165°) valmistettiin
5 edellisen valmistuksen mukaisesti käyttämällä 2-(4-amino-
3-jodi-5-metyyllifenyyli)tetrasolia, etyyliakrylaattia,
palladiumasetaatia ja trietyyliamiinia lähtöaineina:

10



15

Analyysi %: Saadut arvot: C 56,5, H 5,5, N 25,7

Lasketut arvot kaavalle C₁₃H₁₅N₅O₂·0,16 H₂O:

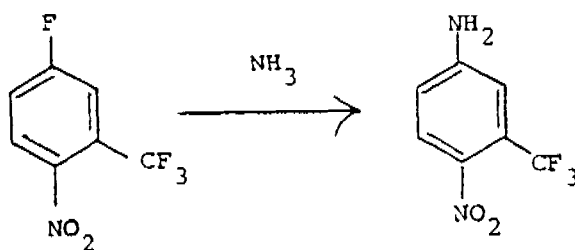
C 56,5, H 5,7, N 25,4.

20

Valmistus 64

4-nitro-3-trifluorimetyylaniliini

25



30

Ammoniakin vesiliuosta (100 cm³; om.p. 0,88) lisät-
tiin 3-trifluorimetyyli-4-nitrofluoribentseeniin (5 g) ja
seosta kuumennettiin pommassa 150°:ssa 2 tuntia. Liuotin
poistettiin tyhjöissä, jolloin saatiin keltaista kiinteätä
ainetta. Tämän aineen uudelleenkiteytys heksaani/etyyli-
asetaatii-seoksesta antoi 4-nitro-3-trifluorimetyyliani-
35 liinin keltaisia kiteitä; sp. 134°, (3,5 g).

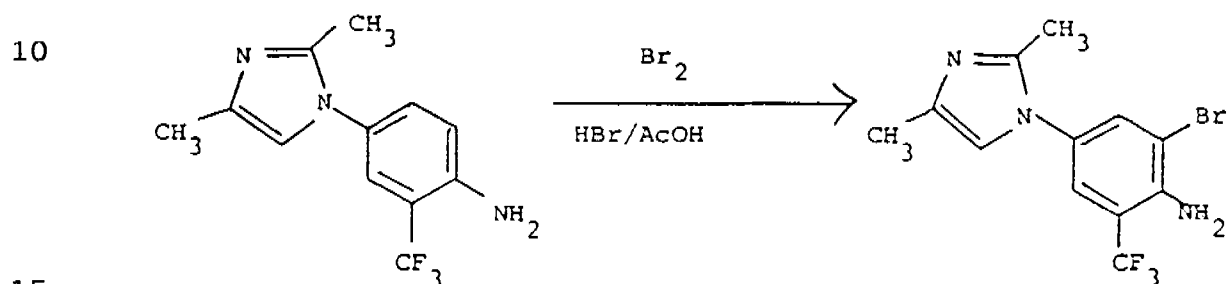
Analyysi %: Saadut arvot: C 41,0, H 2,4, N 13,5

Lasketut arvot kaavalle $C_7H_5N_2F_3$: C 40,8, H 2,4, N 13,6.

3-trifluorimetyyli-4-nitrofluoribentseeni on tunnettu yhdiste.

5 Valmistus 65

1-(3-bromi-4-amino-5-trifluorimetyyllifenyyli)-
2,4-dimetyyli-imidatsoli



1-(4-amino-3-trifluorimetyyllifenyyli)-2,4-dimetyyli-imidatsolia (10 g) liuotettiin jäätikkaan (70 cm³). Liuos, joka sisälsi 45-%:ista (paino/paino) bromivetyä jäätikassa (7,4 cm³) lisättiin. Sen jälkeen lisättiin ti-
poittain liuos, joka sisälsi bromia (2,1 cm³) jäätikassa (30 cm³). Seosta kuumennettiin 70°:ssa 3 tuntia, jäähdytettiin, väkevöitiin pieneen tilavuuteen haihduttamalla tyhjössä ja tehtiin emäksiseksi pH-arvoon 8 lisäämällä natriumkarbonaatin vesiliuosta. Vesifaasi uutettiin kloroformilla (3 x 200 cm³) ja yhdistetyt orgaaniset uutteen kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin tyhjössä. Jäännös kromatografoitiin käyttäen piihappoa (Merck MK 60.9385, tavaramerkki) ja eluoimalla etyyliasetaatilla. Sopivien fraktioiden yhdistäminen ja haihdutus antoi 1-(3-bromi-4-amino-5-trifluorimetyyllifenyyli)-2,4-dimetyyliimidatsolia (4,76 g), josta pieni näyte kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatii/heksaani-seoksesta; sp. 149°.

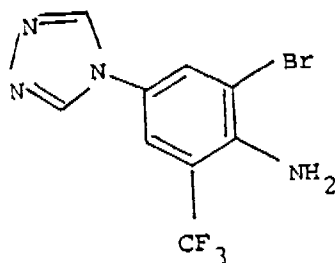
Analyysi %: Saadut arvot: C 43,0, H 3,5, N 12,5

35 Lasketut arvot kaavalle $C_{12}H_{11}N_3F_3Br$: C 43,1, H 3,3, N 12,6.

Valmistus 66

4-(4-amino-3-bromi-5-trifluorimetyylifenyyli)-1,2,4-triatsoli

Seuraava yhdiste (sp. 202 - 203°) valmistettiin edellisen valmistuksen mukaisesti käyttämällä 4-(4-amino-3-trifluorimetyylifenyyli)-1,2,4-triatsolia, bromia ja natriumasetaattia (bromivedyn ja etikkahapon sijasta) lähtöaineina:

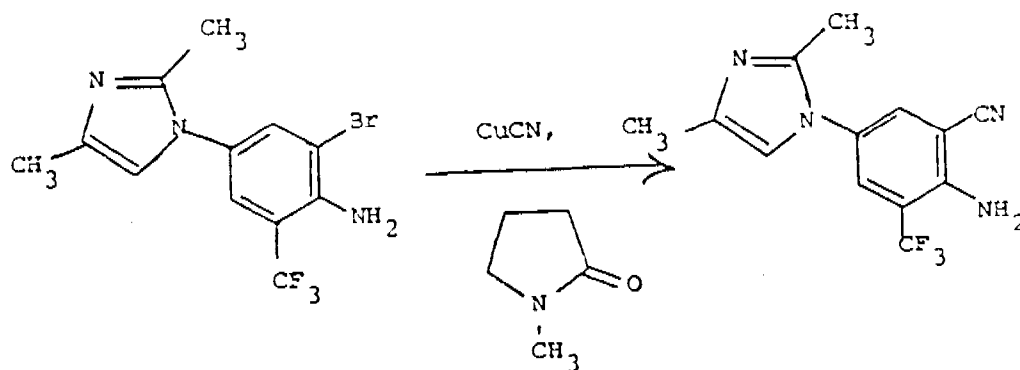


Analyysi %: Saadut arvot: C 35,4, H 2,0, N 18,3

Lasketut arvot kaavalle $C_9H_6N_4F_3Br$: C 35,2, H 2,0, N 18,3.

Valmistus 67

1-(4-amino-3-syaani-5-trifluorimetyylifenyyli)-2,4-dimetyyli-imidatsoli



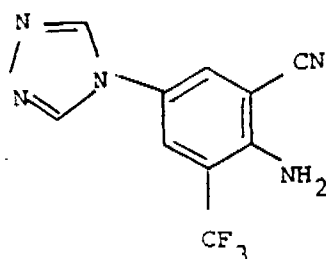
Sekoitettuun liuokseen, joka sisälsi 1-(4-amino-3-bromi-5-trifluorimetyylifenyyli)-2,4-dimetyyli-imidatsolia (4,61 g) 1-metyyli-2-pyrrolidonissa (50 cm³), lisättiin kuprosyanidia (3,7 g) ja seosta kuumennettiin 150°:ssa 2

vrk. Sen jälkeen seos jäähdytettiin ja liuotin haihdutettiin tyhjössä. Ammoniakin vesiliuosta (100 cm³; om.p. 0,88) lisättiin ja vesifaasi uutettiin kloroformi/metanoli-(30:1)-seoksella (3 x 100 cm³). Yhdistetyt orgaaniset uutteet kuivattiin (MgSO₄), suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös kromatografoitiin käyttäen piihappoa (Merck MK 60.9385, tavaramerkki) ja eluoimalla kloroformi/metanoli-(50:1)-seoksella. Sopivien fraktioiden yhdistäminen ja haihdutus antoi kiinteätä ainetta, joka kiteytettiin uudelleen metanoli/etyyliasetatiseoksesta ja tällöin saatiin 1-(4-amino-3-syaani-5-trifluorimetyylifenyyli)-2,4-dimetyyli-imidatsolin mikrokiteitä (1,1 g); sp. 208 - 210°. Analyysi %: Saadut arvot: C 55,7, H 4,0, N 19,7. Lasketut arvot kaavalle C₁₃H₁₁N₄F₃: C 55,7, H 4,0, N 20,0.

Valmistus 68

4-(4-amino-3-syaani-5-trifluorimetyylifenyyli)-1,2,4-triatsoli

Seuraava yhdiste (sp. 283°) valmistettiin edellisen valmistuksen mukaisesti käyttämällä 4-(4-amino-3-bromi-5-trifluorimetyylifenyyli)-1,2,4-triatsolia, kuprosyanidia ja 1-metyyli-2-pyrrolidonia lähtöaineina:

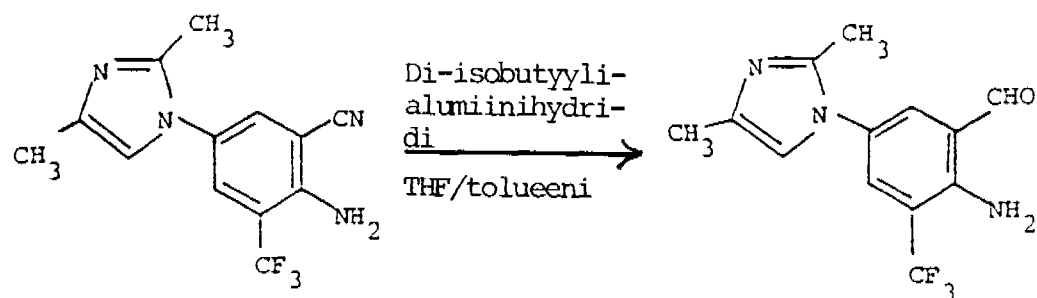


Analyysi %: Saadut arvot: C 47,3, H 2,5, N 27,3

Lasketut arvot kaavalle C₁₀H₆N₃F₃: C 47,4, H 2,4, N 27,7.

Valmistus 69

1-(4-amino-3-formyyli-5-trifluorimetyylifenyyli)-2,4-dimetyyli-imidatsoli



5

Jäillä jäähdytettyyn, sekoitettuun liuokseen, joka sisälsi 1-(4-amino-3-syaani-5-trifluorimetyylifenyyli)-2,4-dimetyyli-imidatsolia (0,7 g) tetrahydrofuraanissa (10 cm³), lisättiin 3,5 cm³ 1,5-m di-isobutyyli-alumiinihydridin tolueeniliuosta. Seosta kuumennettiin 40°:ssa 2 tuntia, jäähdytettiin jäissä, käsiteltiin metanolin (2 cm³) kanssa ja haihdutettiin tyhjössä. Jäännöstä käsiteltiin veden (25 cm³) ja 2-m kloorivetyhapon (5 cm³) kanssa ja kuumennettiin höyryhauteella 5 minuuttia. Sen jälkeen liuos jäähdytettiin, tehtiin emäksiseksi pH-arvoon 8 natriumkarbonaatin vesiliuoksella ja uutettiin kloroformi/metanoli(20:1)-seoksella (3 x 30 cm³). Yhdistetyt orgaaniset uutteet kuivattiin (MgSO₄), haihdutettiin tyhjössä ja jäännös kromatografoitiin käyttäen piihappoa (Merck MK 60.9385 tavaramerkki) ja eluoimalla etyyliasetaatti/metanoli(50:1)-seoksella, jolloin saatiin 1-(4-amino-3-formyyli-5-trifluorimetyylifenyyli)-2,4-dimetyyli-imidatsolia; sp. 200 - 202°, (0,391 g).

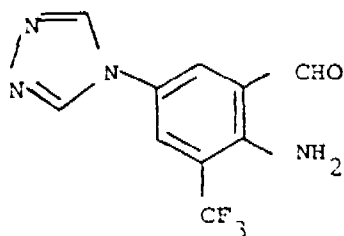
25 Analyysi %: Saadut arvot: C 54,6, H 4,3, N 14,4
Lasketut arvot kaavalle C₁₃H₁₂F₃N₃O: C 55,1, H 4,3, N 14,8.

Valmistus 70

4-(4-amino-3-formyyli-5-trifluorimetyylifenyyli)-1,2,4-triatsoli

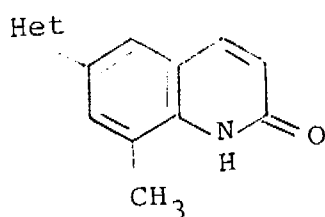
30 Seuraava yhdiste (sp. 234 - 236°) valmistettiin edellisen valmistuksen mukaisesti käyttämällä 4-(4-amino-3-syaani-5-trifluorimetyylifenyyli)-1,2,4-triatsolia ja di-isobutyyli-alumiinihydridiä lähtöaineina:

35



Esimerkit 43 ja 44

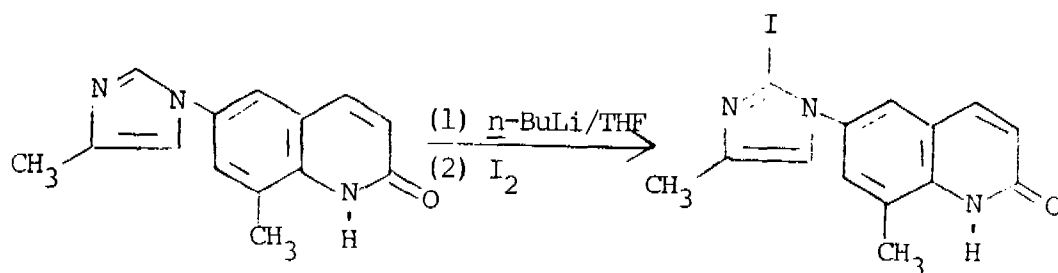
Seuraavat yhdisteet valmistettiin esimerkin 42 mukaisesti käyttäen 6-(2-metyyli-4-jodi-imidatsol-1-yyli)- tai 6-(4-metyyli-jodi-imidatsol-1-yyli)-8-metyyli-2-(1H)-kinolonia, kupari-(I)-syanidia ja palladiumasetaatia lähtöaineina ja N-metyyli-2-pyrrolidionia liuottimena:



Esim. nro	Het	Eristetty muoto ja sp. (°C)	Analyysi % (teoreettiset arvot suluissa)		
			C	H	N
43		vapaa emäs x 0,67 H ₂ O > 350	65,3 (65,2)	4,5 (4,8)	20,1 (20,3)
44		vapaa emäs x 0,17 H ₂ O 302-304	67,5 (67,4)	4,7 (4,6)	20,9 (21,0)

Esimerkki 45

6-(2-jodi-4-metyyli-imidatsol-1-yyli)-8-metyyli-2-(1H)-kinolonin valmistus



n-butyylilitiumia (2,94 ml 1,43 M liuosta n-heksaanissa) lisättiin tipoittein sekoitettuun suspensioon, jossa oli 0,45 g 6-(4-metyyli-imidatsol-1-yyli)-8-metyyli-2-(1H)-kinolonia (esimerkki 6) 25 ml:ssa tetrahydrofuraania (THF) lämpötilassa -70°C typpi-atmosfäärissä. Tunnin kulu-
 5 tua lisättiin 0,51 g jodia ja seos lämmitettiin huoneen lämpötilaan 1,5 tunnin kuluessa. Seokseen lisättiin 5 ml ammoniumkloridiliuosta ja seos kaadettiin 20 ml:aan vettä. Vesipitoinen seos uutettiin dikloorimetaanilla (3 x 50 ml)
 10 ja yhdistetyt ja kuivatut (MgSO₄) orgaaniset uutteen haihdutettiin kuiviin tyhjössä, jolloin saatiin jäännös, joka kromatografoitiin käyttäen piihappoa (Merck MK 60.9385, tavaramerkki), eluoitiin kloroformilla, sopivat fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin
 15 kiinteä aine, joka kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatista tuottamaan 0,22 g 6-(2-jodi-4-metyyli-imidatsol-1-yyli)-8-metyyli-2-(1H)-kinolonia; sp. (d) 260°C.
 Analyysi %: Saadut arvot; C 44,7, H 3,6, N 10,8
 Lasketut arvot kaavalle C₁₄H₁₂N₃OI.2/3 H₂O:
 20 C 44,6, H 3,5, N 11,1.

Esimerkki 46

6-(4-jodi-2-metyyli-imidatsol-1-yyli)-8-metyyli-2-(1H)-kinoloni.1/3 H₂O (sp. 285 - 287°C) valmistettiin esimerkin 12 mukaisesti lähtien trans-1-[4-{N-(3-etoksipropeeniamido)}-3-metyylifenyyli]-4-jodi-2-metyyliimidatsolista ja 98-%:isesta (paino/paino) rikkihaposta.
 25 Analyysi %: Saadut arvot: C 45,3, H 3,3, N 11,3
 Lasketut arvot kaavalle C₁₄H₁₂N₃OI.1/3 H₂O:
 C 45,3, H 3,4, N 11,3.

30 Seuraavat valmistusesimerkit valaisevat tiettyjen esimerkeissä 43 - 46 käytettyjen lähtöaineiden valmistusta.

Valmistus 71

35 Trans-1-[4-{N-(3-etoksipropeeniamido)}-3-metyylifenyyli]-4-jodi-2-metyyli-imidatsoli (sp. 172 - 174°C) valmistettiin valmistuksen 1 mukaisesti käyttäen 1-(4-amino-

3-metyylifenyyli)-4-jodi-2-metyyli-imidatsolia ja trans-3-etoksipropenoyylikloridia lähtöaineina ja vedetöntä pyridiiniä liuottimena.

Analyysi %: Saadut arvot: C 46,8, H 4,5, N 10,1

5 Lasketut arvot kaavalle $C_{16}H_{18}N_3O_2I$: C 46,7, H 4,4, N 10,2.

Valmistus 72

1-(4-amino-3-metyylifenyyli)-4-jodi-2-metyyli-imidatsoli, eristetty ja myöhemmin käytetty raakaöljyn muodossa, valmistettiin valmistuksen 12 mukaisesti käyttäen 1-
10 (3-metyyli-4-nitrofenyyli)-4-jodi-2-metyyli-imidatsolia ja stannoklorididihydraattia lähtöaineena ja absoluuttista etanolia liuottimena.

Valmistus 73

1-(3-metyyli-4-nitrofenyyli)-4-jodi-2-metyyli-imidatsoli (sp. 146 - 148°C) valmistettiin valmistuksen 20 mukaisesti käyttäen 4-fluori-2-metyylinitrobentseeniä, 4-jodi-2-metyyli-imidatsolia ja natriumkarbonaattia lähtöaineina ja dimetyyliformamidia liuottimena.

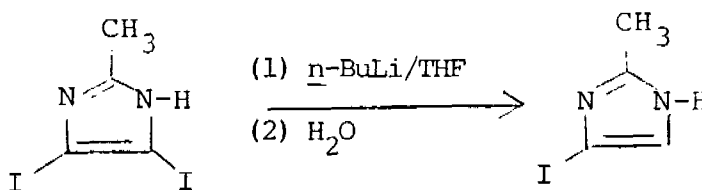
Analyysi %: Saadut arvot: C 38,5, H 3,1, N 12,4

20 Lasketut arvot kaavalle $C_{11}H_{10}ON_3O_2I$: C 38,5, H 2,9, N 12,2.

Valmistus 74

4-jodi-2-metyyli-imidatsoli

25



30

n-butyylilitiumia (86 ml 1,43 M liuosta n-heksaanissa) lisättiin tipoittain sekoitettuun liuokseen, jossa oli 20,5 g 4,5-dijodi-2-metyyli-imidatsolia 300 ml:ssa tetrahydrofuraania (THF) lämpötilassa -70°C typpiatmosfäärissä. 15 minuutin jälkeen seokseen lisättiin 20 ml vettä
35 ja seos lämmitettiin huoneen lämpötilaan tunnin kuluessa.

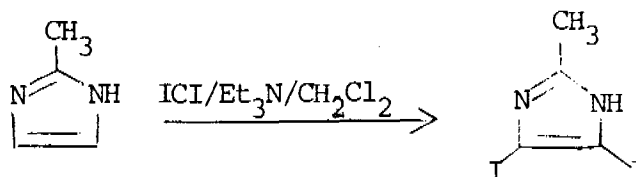
Seos haihdutettiin sitten tyhjössä pieneen tilavuuteen, ja pH säädettiin arvoon 8 lisäämällä 2M kloorivetyhappoa. Vesipitoinen faasi uutettiin dikloorimetaanilla (3 x 150 ml), ja yhdistetyt ja kuivatut (MgSO_4) orgaaniset faasit
 5 haihdutettiin tyhjössä kuiviin, jolloin saatiin jäännös, joka kromatografoitiin piihappoa käyttäen (Merck MK 60.9385, tavaramerkki), eluoitiin etyyliasetaatilla, jonka jälkeen sopivat fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 9,0 g 4-jodi-2-metyyli-imidatsolia kiinteänä aineena, joka karakterisoitiin spektroskooppisesti ja jota käytettiin suoraan ilman lisäpuhdistusta.

Valmistus 75

4,5-jodi-2-metyyli-imidatsoli

15

20



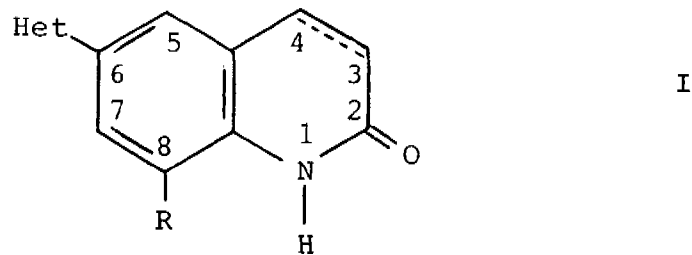
Liuos, jossa oli 32,5 g jodimonokloridia liuotettuna 100 ml:aan dikloorimetaania, lisättiin tipoittain 1,5 tunnin kuluessa liuokseen, jossa oli 8,2 g 2-metyyli-imidatsolia ja 20,2 g trietyyliamiinia 200 ml:ssa dikloorimetaania, lämpötilassa -70°C typpi-atmosfäärissä. Seosta sekoitettiin vielä 30 minuuttia, lämmitettiin -30°C :seen, ja kaadettiin sitten 200 ml:aan vettä. Saatu sakka poistettiin suodattamalla, kuivattiin ja kiteytettiin uudelleen etyyliasetattiheksaanista, jolloin saatiin 18,5 g 4,5-dijodi-2-metyyli-imidatsolia, karakterisoitiin spektroskooppisesti ja jota käytettiin suoraan ilman lisäpuhdistusta.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 2-(1H)-kinolonien valmistamiseksi, joilla on kaava

5

10



jossa

15

(a) "Het" on imidatsolyyli-, pyratsolyyli-, triatsolyyli- tai tetratsolyyliryhmä, joka on kiinnittynyt typiatomin välityksellä mainittuun kinolonirunkoon, jolloin ryhmä "Het" on mahdollisesti substituoitu enintään kolmella substituentilla, joista jokainen toisista riippumatta on C₁₋₄-alkyyli, CF₃, NO₂, NH₂, syaani tai halogeeni, ja

20

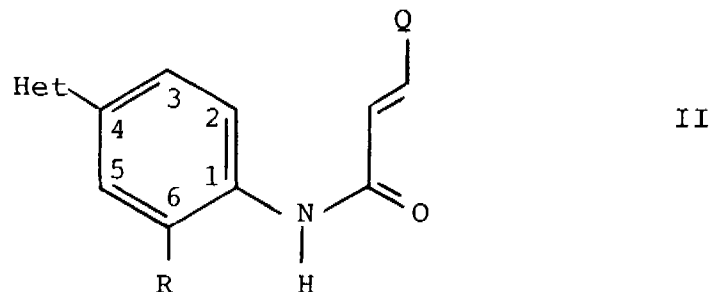
(b) R on vety, C₁₋₄-alkyyli, CF₃ tai halogeeni; ja katkoviiva 3- ja 4-aseman välissä tarkoittaa mahdollista sidosta;

ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

25

A) syklisoidaan yhdiste (tai sen happoadditiosuola), jolla on kaava

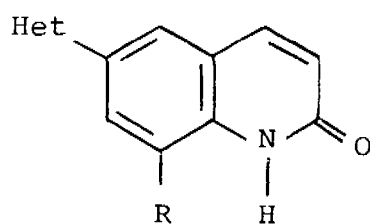
30



35

jossa "Het" ja R ovat samoja kuin edellä on määriteltä, ja Q on poistuva ryhmä, yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava

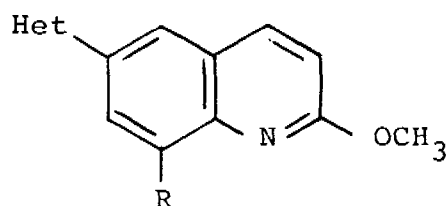
5



IA

B) demetyloidaan yhdiste, jolla on kaava

10

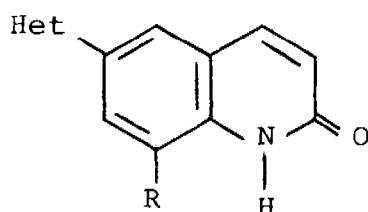


IV

15

jossa "Het" ja R tarkoittavat samaa kuin edellä, yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava

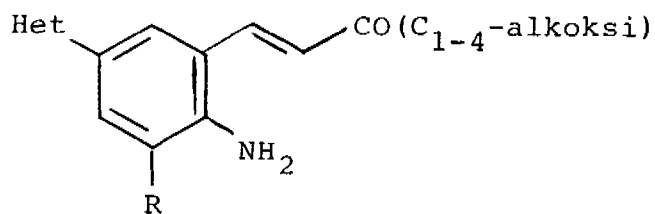
20



IA

C) syklisoidaan yhdiste, jolla on kaava

25

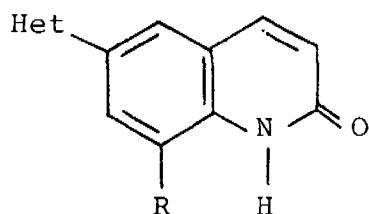


V

30

jossa R ja "Het" tarkoittavat samaa kuin edellä, kloorive-
tyhapon avulla yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava

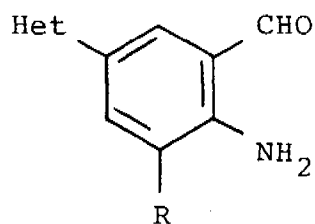
5



IA

D) saatetaan yhdiste, jolla on kaava

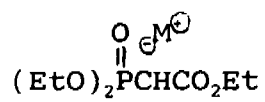
10



X

15

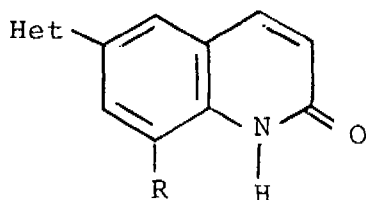
reagoimaan Wittig'in reagenssin kanssa, jolla on kaava



20

jossa M on alkalimetalli, yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava

25

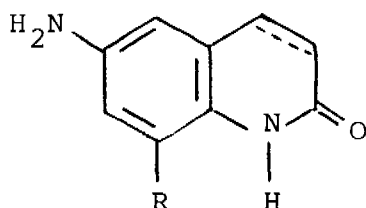


IA

30

E) kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi, jossa kaavassa "Het" on 1,2,4-triatsol-4-yyli-ryhmä, saatetaan yhdiste, jolla on kaava

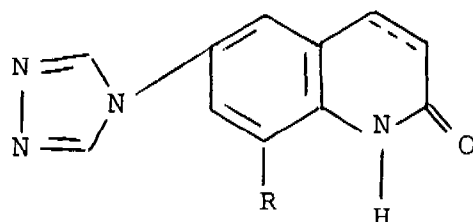
35



III

reagoimaan 1,2-diformyylihydratsiinin kanssa yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava

5

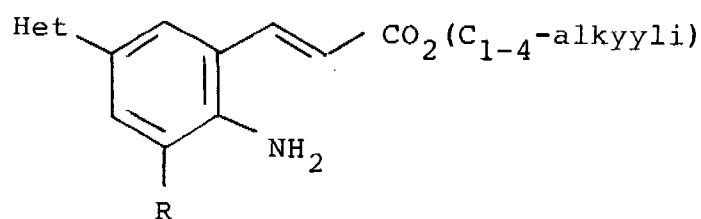


IC

10

F) kaavan I mukaisen 3,4-dihydro-2-(1H)-kinolonin valmistamiseksi hydrataan yhdiste, jolla on kaava

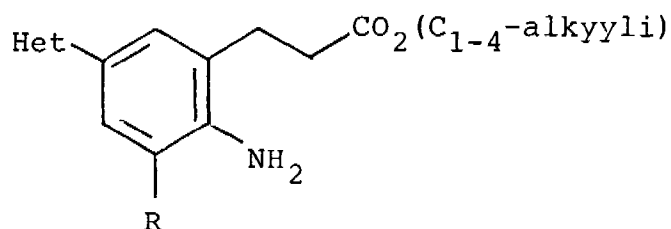
15



V

jossa "Het" ja R tarkoittavat samaa kuin edellä, yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava

20

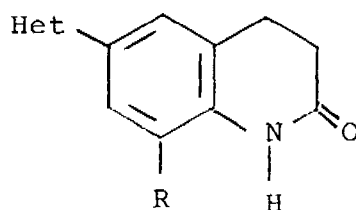


VI

25

jonka jälkeen yhdiste VI syklisoidaan kuumentamalla orgaanisessa liuottimessa yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava

30



IB

35

ja tämän jälkeen suoritetaan mahdollisesti yksi tai useampi seuraavista vaiheista:

a) pelkistetään kaavan IA mukainen yhdiste vastaavan 3,4-dihydrojohdannaisen valmistamiseksi;

5 b) nitrataan kaavan I mukainen yhdiste vastaavan yhdisteen valmistamiseksi, jossa on nitrosubstituentti ryhmässä "Het";

10 c) pelkistetään nitrosubstituentti kaavan I mukaisen yhdisteen ryhmässä "Het" vastaavan aminosubstituoidun yhdisteen valmistamiseksi;

d) halogenoidaan kaavan I mukainen yhdiste halogeenisubstituentin tuomiseksi joko ryhmään "Het" tai kinoloni-ryhmän 8-asemaan;

15 e) muutetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa "Het" on substituoitu Br:llä tai I:llä, yhdisteeksi, jossa "Het" on substituoitu syaanilla, reaktiolla metallisyanidin kanssa; ja

f) muutetaan kaavan I mukainen yhdiste farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

20 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kohdan A) syklistointi suoritetaan väkevän rikkihapon avulla.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että Q on C₁₋₄-alkoksi.

25 4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kohdan B) demetylointi suoritetaan mineraalihapon vesiliuoksen avulla.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että demetylointi suoritetaan HCl:n vesiliuoksen tai HBr:n vesiliuoksen avulla.

30 6. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 5 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa

35 a) "Het" on imidatsolyyli-, pyratsolyyli-, triatsolyyli tai tetratsolyyliryhmä ja mainitut ryhmät ovat mahdollisesti substituoituja enintään kolmella substituen-

tilla, joista jokainen toisista riippumatta on C_{1-4} -alkyyli, CF_3 , NO_2 tai halogeeni.

7. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa on kaksoissidos 3- ja 4-aseman välissä.

8. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa

10 a) "Het" on 2,4-dimetyyli-imidatsol-1-yyli-, 2,4-dimetyyli-5-nitroimidatsol-1-yyli-, tetratsol-1-yyli- tai 1,2,4-triatsol-4-yyli-ryhmä,

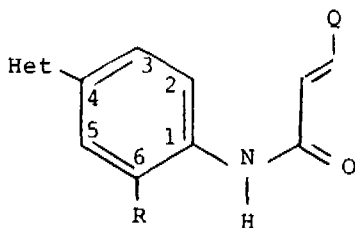
b) R on CH_3 ja

15 c) kinolonin 3- ja 4-aseman välissä on kaksoissidos.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 6-(2,4-dimetyyli-imidatsol-1-yyli)-8-metyyli-2-(1H)-kinoloni syklisoimalla trans-1-{4-[N-(3-etoksipropeeniamido)]-3-metyylifenyyli}-2,4-dimetyyli-imidatsoli väkevän rikkihapon avulla.

10. Yhdiste, jolla on kaava

25

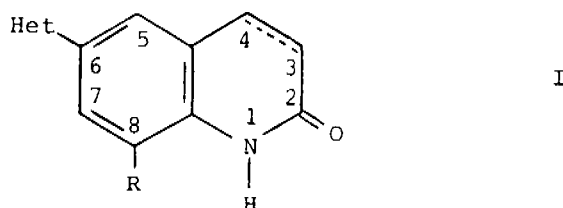


II

jossa "Het" ja R tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1 ja Q on C_{1-4} -alkoksi.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 2-(1H)-kinoloner med formeln



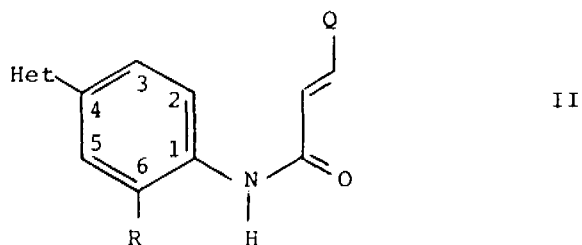
i vilken

(a) "Het" är en imidazolyl-, pyrazolyl-, triazolyl- eller tetrazolylgrupp som bundits till kinolongruppen via en kväveatom, varvid gruppen "Het" eventuellt är substituerad med högst tre substituenten , av vilka var och en oberoende av de övriga är C₁₋₄-alkyl, CF₃, NO₂, NH₂, cyan eller halogen; och

(b) R är väte, C₁₋₄-alkyl, CF₃ eller halogen; och den streckade linjen mellan positionerna 3 och 4 anger en eventuell bindning;

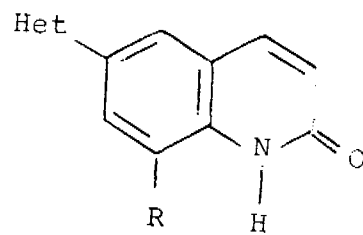
samt för framställning av farmaceutiskt godtagbara salter av dessa; k ä n n e t e c k n a t därav, att

A) en förening (eller ett syraadditionssalt av denna) med formeln



i vilken "Het" och R anger samma som ovan och Q är en avgående grupp, cykliseras för framställning av en förening med formeln

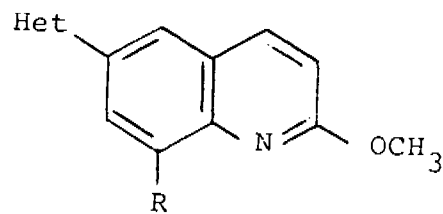
5



IA

B) en förening med formeln

10

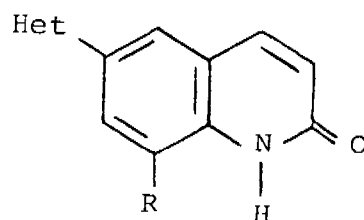


IV

15

i vilken "Het" och R anger samma som ovan, demetyleras för framställning av en förening med formeln

20

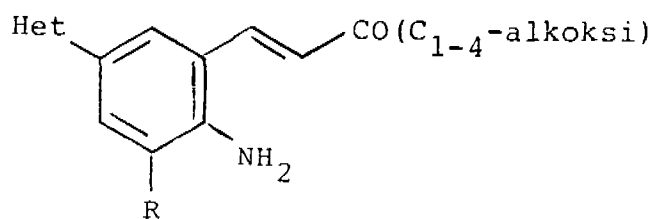


IA

25

C) en förening med formeln

30

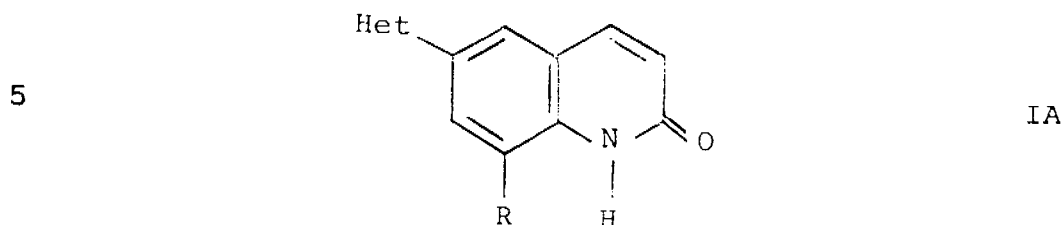


V

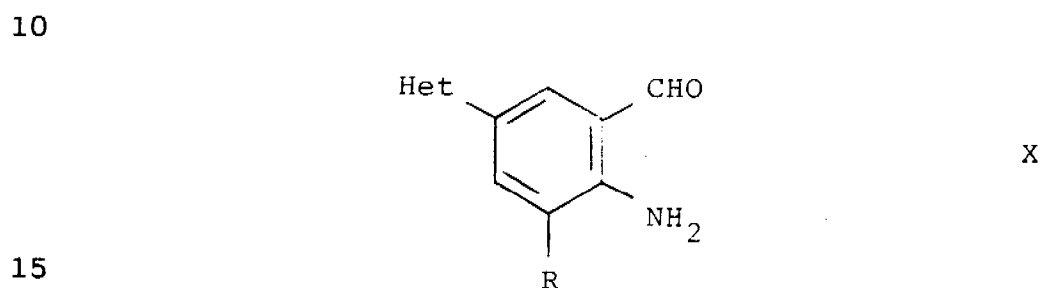
35

i vilken "Het" och R anger samma som ovan, cykliseras med

klorvätesyra för framställning av en förening med formeln



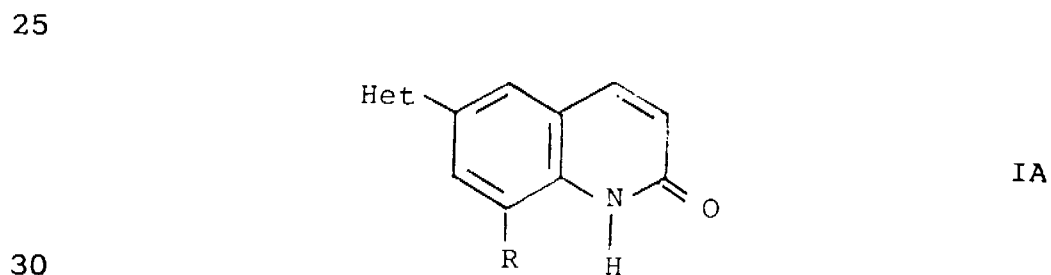
D) en förening med formeln



bringas att reagera med Wittigs reagens med formeln

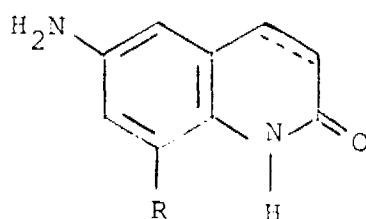


i vilken M är en alkalimetall, för framställning av en förening med formeln



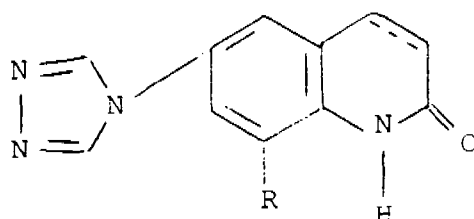
E) för framställning av en förening med formeln I eller ett farmaceutiskt godtagbart salt av denna, i vilken "Het" är 1,2,4-triazol-4-yl, bringas en förening med formeln

35



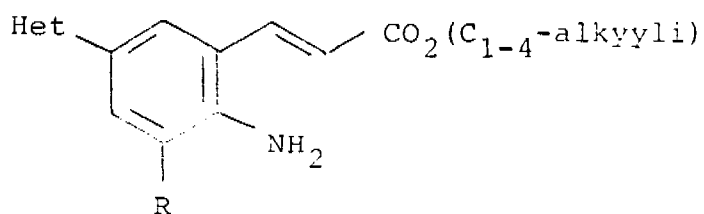
III

att reagera med 1,2-diformylhydrazin för framställning av
en förening med formeln



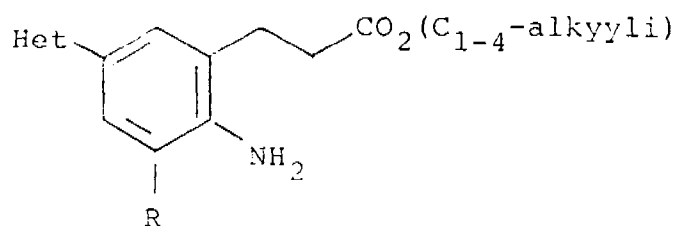
IC

F) för framställning av en 3,4-dihydro-2-(1H)-kino-
lon med formeln I hydreras en förening med formeln



V

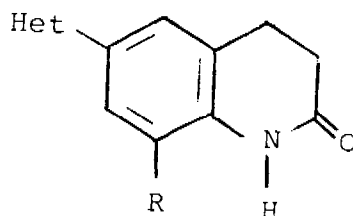
i vilken "Het" och R anger samma som ovan, för framställ-
ning av en förening med formeln



VI

varefter föreningen VI cykliseras genom upphettning i ett organiskt lösningsmedel för framställning av en förening med formeln

5



IB

10

och härfter utförs eventuellt en eller flera av följande reaktioner:

- a) reduktion av en förening med formeln IA för framställning av motsvarande 3,4-dihydroderivat;
- 15 b) nitrering av en förening med formeln I för framställning av motsvarande förening med en nitrosubstituent i gruppen "Het";
- c) reduktion av en nitrosubstituent i gruppen "Het" i en förening med formeln I för framställning av motsvarande aminosubstituerade förening;
- 20 d) halogenering av en förening med formeln I för att introducera en halogensubstituent antingen i gruppen "Het" eller i kinolongruppens position 8;
- e) omvandling av en förening med formeln I, i vilken "Het" är substituerad med Br eller I, i en förening, i vilken "Het" är substituerad med cyan, genom reaktion med en metallcyanid; och
- f) omvandling av en förening med formeln I i ett farmaceutiskt godtagbart salt.

30

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att cykliseringen i reaktion A) utförs med koncentrerad svavelsyra.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att Q är C₁₋₄-alkoxi.

35

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -

t e c k n a t därav, att demetyleringen i reaktion B) utförs med en vattenlösning av en mineralsyra.

5 5. Förfarande enligt patentkravet 4, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att demetyleringen utförs med en
vattenlösning av HCl eller HBr.

6. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 5,
k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en
förening med formeln I, i vilken

10 a) "Het" är en imidazolyl-, pyrazolyl-, triazolyl-
eller tetrazolylgrupp och nämnda grupper är eventuellt
substituerade med högst tre substituenten, av vilka var
och en oberoende av de övriga är C₁₋₄-alkyl, CF₃, NO₂ eller
halogen.

15 7. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 6,
k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en
förening med formeln I med en dubbelbindning mellan posi-
tionerna 3 och 4.

20 8. Förfarande enligt patentkravet 6, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer en förening med
formeln I, i vilken

a) "Het" är en 2,4-dimetylimidazol-1-yl-, 2,4-dime-
tyl-5-nitroimidazol-1-yl-, terazol-1-yl- eller 1,2,4-tri-
azol-4-ylgrupp,

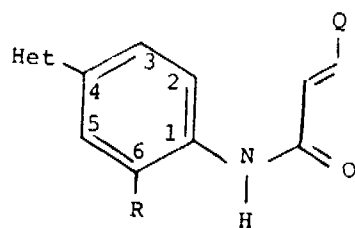
b) R är CH₃ och

25 c) bindningen mellan positionerna 3 och 4 är en
dubbelbindning.

9. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 6-(2,4-dimetyl-
imidazol-1-yl)-8-metyl-2-(1H)-kinolon genom att cyklisera
30 trans-1-{4-[N-(3-etoxipropenamido)]-3-metylfenyl}-2,4-di-
metylimidazol med koncentrerad svavelsyra.

10. En förening med formeln

5



II

i vilken "Het" och R anger samma som i patentkravet 1 och Q är C₁₋₄-alkoxi.

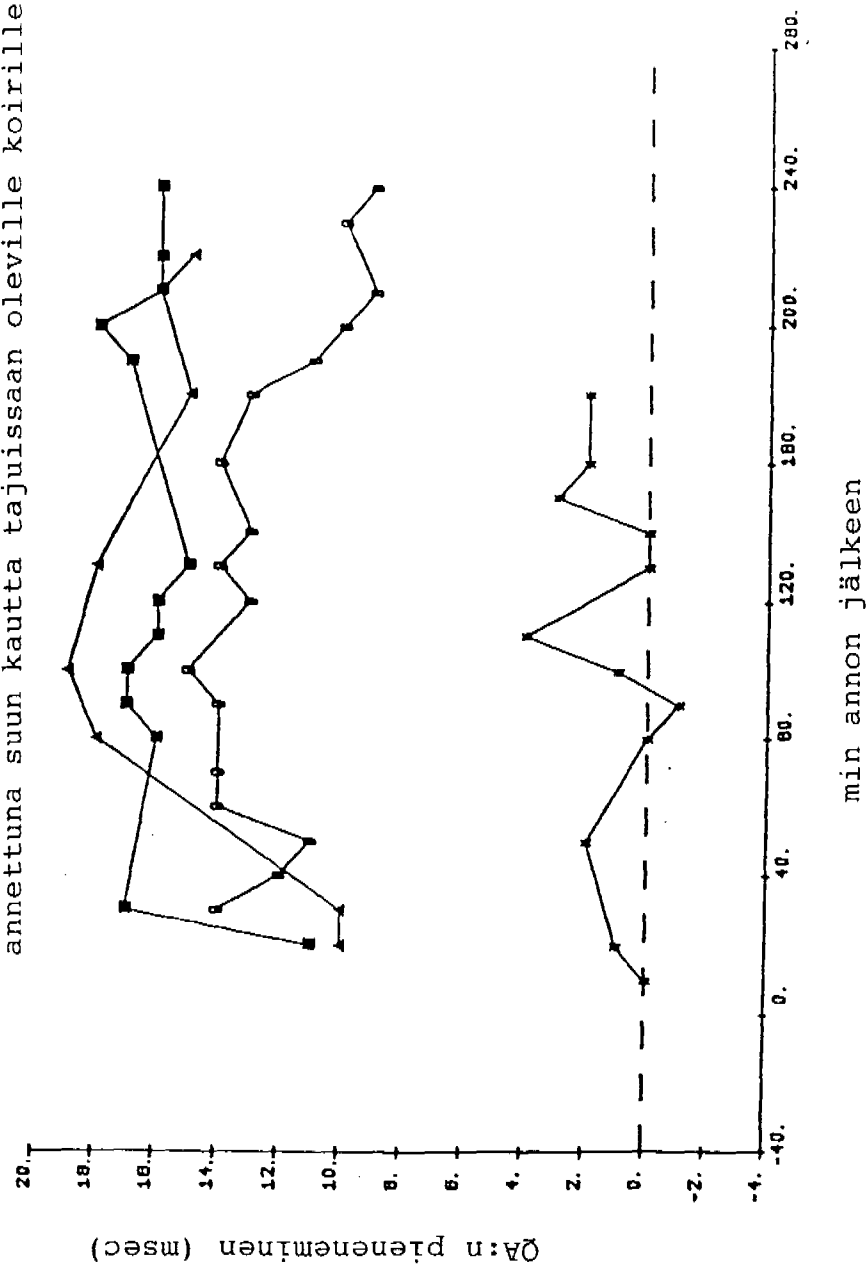
KUVIO: Yhdisteiden inotrooppinen vaikutus;

UK59571 (2 mg/kg *—*),

UK59640 (0,5 mg/kg o—o), UK61260 (0,25 mg/kg ■—■)

ja UK66837 (0,125 mg/kg ▲—▲)

annettuna suun kautta tajuissaan oleville koirille



Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

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

FI P 71145 (1070 471/04)

P 77450 (1070 215/22)

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US

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

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

19.3.91

Juha Hely

Allekirjoitus