

(19)



(10) **LT 3305 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

- (11) Patento numeris: **3305**
- (21) Paraiškos numeris: **IP491**
- (22) Paraiškos padavimo data: **1993 04 19**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 11 25**
- (45) Patento paskelbimo data: **1995 06 26**
- (51) Int.Cl.⁵: **C07D 215/22,
C07D 405/04,
C07D 405/10,
C07D 401/12,
C07D 405/12,
A61K 31/47,
C07D 409/10,
C07D 401/10,
C07D 409/12**
- (72) Išradėjas:
**Janusz J. Kulagowski, GB
Paul D. Leeson, GB
Ian Michael Mawer, GB
Michael Rowley, GB**
- (73) Patento savininkas:
MERCK SHARP & DOHME LIMITED, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9NU, GB
- (74) Patentinis patikėtinis:
Liudmila Gerasimovič, 9, J. Basanavičiaus g. 16/5-41, 2009 Vilnius, LT
-

- (54) Pavadinimas:
Hidroksichinolono dariniai

- (57) Referatas:

4-Hidroksi-2-(1H)-chinolono darinių, pakeistų 3-padėtyje nebūtinai pakeistų arilo pakaitu, klasė yra selektyvūs nekonkurenciniai N-metil-D-aspartato (NMDA) receptorių antagonistai ir/arba 2-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiono rūgšties (AMPR) receptorių antagonistai ir todėl yra vartojami gydymui būsenų, būtent neurodegeneracinių sutrikimų, traukulių ar šizofrenijos, kai reikia vartoti NMDA ir/arba AMPR receptorių antagonistus.

Šis išradimas aprašo klasę 4-hidroksi-2(1H)-chinolonų, kurie yra 3-padėtyje pakeisti pasirinktinai pakeistu arilo pakaitu. Šie junginiai yra selektyvūs nekonkurenciniai N-metil-D-aspartato (NMDA) receptorių antagonistai. Dar tiksliau apibūdinant, aprašomame išradime 5 pateikiama junginių klasė yra NMDA receptorių strichniniui nejautrios gliciną moduluojančios srities ligandai ir todėl yra naudingi, gydant ir/arba išvengiant neurodegeneracinius sutrikimus, kylančius 10 kaip pasekmė tokių pataloginių būklių kaip priepuolis, hipoglikemija, cerebrinis paralyžius, praeinantis cerebrinės ischemijos priepuolis, cerebrinė ischemija kardiopulmoninių operacijų metu, širdies sustojimas, perinatalinė asfiksija, epilepsija, Huntingtono 15 chorėja, Alzheimerio liga, amiotrofinė lateralinė sklerozė, Parkinsono liga, olivopontocerebrinė atrofija, anoksija skęstant, stuburo ir galvos sužeidimai, apsinuodijimas egzogeniniais ir endogeniniais NMDA receptorių agonistais ir neurotoksinais, įskaitant 20 aplinkos neurotoksinus.

Šiame išradime aprašomi junginiai, remiantis jų NMDA receptorių antagonistinėmis savybėmis, yra taip pat naudingi kaip antikonvulsantai bei antiemetiniai 25 preparatai, taip pat yra naudingi, išvengiant ar sumažinant potraukį sukeliančių madžiagų, tokių kaip narkotikai, priklausomybę. Neseniai buvo nustatyta, kad NMDA receptorių antagonistai turi analgezines (žr. pavyzdžiui, Dickenson and Aydar, Neuroscience Lett., 30 1991, 121, 263; Murray et al., Pain, 1991, 44, 179; ir Woolf and Thompson, Pain, 1991, 44, 293), antidepresines (žr. pavyzdžiui Trullas and Skolnick, Eur. J. Pharmacol., 1990, 185, 1) ir anksiolitines (žr. pavyzdžiui, Kehne et al., Eur. J. Pharmacol., 1991, 35 193, 283) savybes, aprašomo išradimo junginiai taip pat atitinkamai gali būti naudingi gydant skausmą, depresiją ir nerimą.

NMDA receptorių antagonistų ryšys su nigrostriacinės dopaminerginės sistemos reguliacija buvo neseniai aprašytas (žr. pavyzdžiui, Werling et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1990, 255, 40; Graham et al., Life Sciences, 1990, 47, PL-41; ir Turski et al., Nature (London), 1991, 349, 414). Tai parodo, kad aprašomo išradimo junginiai tokiu būdu gali būti naudingi padedant išvengti ir/arba gydyti dopaminerginės sistemos sutrikimus, tokius kaip schizofrenija ir Parkinsono liga.

Taip pat neseniai buvo aprašyta (žr. Lauritzen et al., Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 1991, vol. 11, suppl. 2, Abstract XV-4), kad NMDA receptorių antagonistai blokuoja žievės jaudinimo slopinimą (ŽJS), kuris gali būti kliniškai svarbus, kadangi ŽJS galėtų būti migrenos mechanizmu. Tvirtinama, kad pakeistų 2-amino,-4-fosfonometilalk-3-eno karboksilinių rūgščių klasė ir esteriai, aprašyti EP Nr.A-0420806, kurie yra pateikti kaip selektyvūs NMDA antagonistai, būtų potencialiai naudingi gydant tame tarpe ir migreną.

EP Nr.A-0432994 tvirtinama, kad ekscitaciniai amino rūgščių receptorių antagonistai, įskaitant tame tarpe ir NMDA receptorių antagonistus, būtų naudingi slopinant vėmimą.

Nauji literatūros duomenys taip pat pateikia ryšį tarp tam tikrų virusų neurotoksiškumo bei šių virusų žalingo poveikio organizmui, sukkelto potencijuojant neurotransmisiją per ekscitacinius amino rūgščių receptorių. Tokiu būdu aprašomo išradimo junginiai, remiantis jų kaip NMDA receptorių antagonistų aktyvumo savybe, gali būti efektyvūs, kontroliuojant neurovirusinių ligų kaip tymai, pasiutligė, stabligė (patvirtina Bagetta et al., Br. J. Pharmacol., 1990, 101 776) ir AIDS požymius

(patvirtina Lipton et al., Society for Neuroscience Abstracts, 1990, 16, 128.11).

5 Be to, buvo parodyta, kad NMDA antagonistai turi poveikį į neuroendokrininę sistemą (žr. pavyzdžiui van den Pol et al., Science, 1990, 250, 1276; ir Urbanski, Endocrinology, 1990, 127, 2223), todėl šio išradimo junginiai tokiu būdu taip pat gali būti efektyvūs kontroliuojant sezoninį žinduolių auginimą.

10 Be to, tam tikri išradimo junginiai yra 2-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiono rūgšties (AMPR) receptorių, žinomų kaip kviskvalato (quisqualate) receptoriai, antagonistai. Gerai žinoma, kad egzistuoja
15 ekscitacinė amino rūgščių projekcija iš prefrontalinės žievės į nucleus accumbens (tam tikra sritis frontalinėje smegenų dalyje, turinti dopaminui jautrių neuronų) (žr. pavyzdžiui J. Neurochem., 1985, 45, 477). Taip pat gerai žinoma, kad dopaminerginę transmisiją
20 dryžuotajame kūne (striatum) moduliuoja glutamatas (žr. pavyzdžiui Neurochem. Int., 1983, 5, 479), taip pat žinoma, kad hiperaktyvumas yra susijęs su presinapsine dopamino sistemos stimuliacija AMPR pagalba nucleus accumbens srityje (patvirtina Life Sci., 1981, 28,
25 1597). Junginiai, kurie yra AMPR receptorių antagonistai, taip pat vertingi kaip neuroleptinės medžiagos.

30 Klasė 4-hidroksi-3-fenil-2(1H)-chinolono darinių, pakeistų 7-padėtyje nepakeista linijine ar šakota alkoksilo grupe, turinčia nuo 2 iki 10 anglies atomų, arba linijine ar šakota alkoksilo grupe, turinčia nuo 1 iki 6 anglies atomų, turinti mažiausiai vieną pakaitą, pasirinktą iš hidroksilo, karboksilo ir
35 karbamoilo, yra aprašyta JP Nr.A-63-295561. Teigiama, kad šie junginiai turi stiprų inhibuojantį poveikį į kaulų rezorbciją ir stimuliuojantį poveikį į

osifikaciją, tokiu būdu turėtų būti naudingi kaip gydomosios medžiagos osteoporozės profilaktikai bei gydymui.

5 Kaip tarpinės medžiagas, paruošiant įvairius benzofuro [3,2-c]-chinolino darinius, EP Nr.A-0293146 ir JP Nr.A-1-242585 aprašo eilę 4-hidroksi-3-fenil-2(1H)-chinolonų, kurie yra pakeisti įvairiose padėtyse hidroksilu arba žemesniais alkoksilo pakaitais. Tvirtinama, kad
10 pastarieji junginiai būtų taip pat naudingos medžiagos osteoporozės profilaktikai ir gydymui.

Specifinis metoksilintas 4-hidroksi-3-fenil-2(1H)-chinolono darinys, būtent 3-(2,4-dimetoksifenil)-
15 4-hidroksi-7-metoksi-2-(1H)-chinolonas, yra aprašytas J. Heterocycl. Chem., 1984, 21, 737.

Yakugaku Zasshi, 1970, 90, 818 aprašo eilę 4-hidroksi-3-fenil-2(1H)-chinolonų, nebūtinai pakeistų 6-, 7-, ar
20 8- padėtyje eile įvairių funkcinių grupių. Kai kuriuose iš šių junginių 3-fenil pakaitas pats yra pakeistas orto arba para padėtyje metilo grupe.

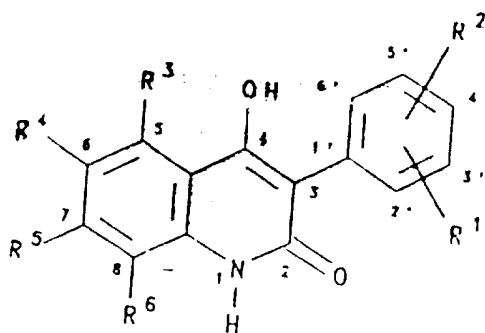
Įvairūs 4-hidroksi-3-fenil-2(1H)-chinolono dariniai, 25 nebūtinai mono ar dipakeisti tetrahydrochinolino žiedo sistemos benzo dalyje ir nebūtinai mono pakeisti 3-fenil pakaito orto arba para padėtyje įvairiomis grupėmis, yra aprašyti EP Nr. A-0093521; Monatsh. Chem., 1985, 116, 1005; Monatsh. Chem., 1969, 100, 951;
30 Monatsh. Chem., 1967, 98, 100; Bull. Chem. Soc. Jpn., 1980, 53, 1057; J. Heterocycl. Chem., 1989, 26, 281; J. Heterocycl. Chem., 1988, 25, 857; J. Heterocycl. Chem. 1975, 12, 351; Z. Naturforsch., 1982, 37b, 1196; ir Helv. Chim. Acta, 1951, 34, 1050.

35

Išskyrus JP Nr.A-63-295561, kaip aukščiau paminėta, nė vienoje iš aukščiau paminėtų publikacijų nėra

atskleistas čia minimų įvairių 4-hidroksi-3-fenil-2(1H)-chinolono darinių terapinis panaudojimas. Juolab nei vienoje ankstesnėje specialistų publikacijoje nėra jokios užuominos, kad čia aprašyti junginiai būtų naudingi sprendžiant aprūpinimo problemą efektyviomis medžiagomis, reikalingomis gydyti ir/ar išvengti būsenoms, kada reikia vartoti NMDA ir/ar AMPR receptorių antagonistus.

Šis išradimas atitinkamai apima panaudojimą junginio, kurio formulė I, arba jo farmakologiškai priimtinos druskos ar jo pirminės vaisto formos:



(I)

kurioje

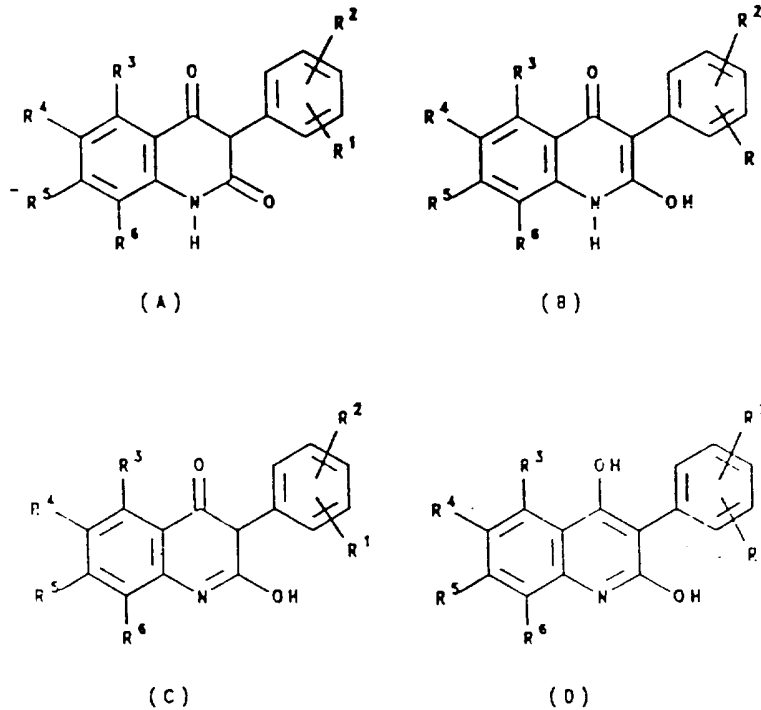
R^1 ir R^2 nepriklausomai reiškia radikalus: vandenilį, angliavandenilį, heterociklinę grupę, halogeną, cianą, trifluormetilą, nitro, $-OR^a$, $-SR^a$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCO_2R^b$, $-COR^a$, $-CO_2R^a$ ar $-CONR^aR^b$; arba R^1 ir R^2 kartu reiškia karboksilinio ar heterociklinio žiedo liekaną;

R^3 , R^4 , R^5 ir R^6 nepriklausomai reiškia radikalus: vandenilį, angliavandenilį, heterociklinę grupę, halogeną, cianą, trifluormetilą, nitro, $-OR^a$, $-SR^a$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCO_2R^b$, $-COR^a$, $-CO_2R^a$ ar $-CONR^aR^b$;

ir R^a ir R^b nepriklausomai reiškia vandenilį, angliavandenilį ar heterociklinę grupę;

- 5 pagaminimui medikamento gydyti ir/arba išvengti būsenų, ypač neurodegeneracinių sutrikimų, kai reikalinga vartoti selektyvius nekonkurencinius NMDA receptorių antagonistus.
- 10 Šis išradimas, be to, apima panaudojimą junginio, kurio formulė I, kaip aprašyta aukščiau, arba farmakologiškai priimtinos jo druskos ar jo pirminės vaisto formos, pagaminimui medikamento, skirto gydyti ir/arba išvengti būsenų, tokių kaip schizofrenija, kai reikia vartoti
- 15 AMPR receptorių antagonistus.

Junginys, kurio formulė I, dažniausiai egzistuoja pusiausvyroje su kitomis savo tautomerinėmis formomis, apimant struktūras, kurių formulės nuo A iki D:



kuriose $R^1 - R^6$ yra tokios kaip aukščiau nurodytos formulei I. Iš tikrųjų, anksčiau cituotuose šaltiniuose aprašomi junginiai yra įvairiai priskiriami vienai ar kitai iš šių tautomerinių formų. Reikia suprasti, kad
5 visas junginių, kurių formulė I, tautomerines formas, taip pat kaip ir visus galimus jų mišinius, aprėpia šis išradimas.

Terminas "angliavandenilis" čia apima linijinės grandinės šakotas ir ciklines grupes, turinčias iki 18 anglies atomų; tinkamesnės iki 15 anglies atomų ir dar labiau tinkamos iki 12 anglies atomų. Tinkamos angliavandenilio grupės apima C_{1-6} alkilą, C_{2-6} alkenilą, C_{2-6} alkinilą, C_{3-7} cikloalkilą, C_{3-7} cikloalkil(C_{1-6})-
15 alkilą, arilą, aril(C_{1-6})alkilą, aril(C_{2-6})alkenilą ir aril(C_{2-6})alkinilą.

Išsireiškimas "heterociklinė grupė" čia apima ciklines grupes, turinčias iki 18 anglies atomų, ir geriau, kai
20 nors vienas heteroatomas atrinktas iš deguonies, azoto ir sieros. Tinkamesnė grupė turi iki 15 anglies atomų ir dar labiau tinkama - iki 12 anglies atomų ir geriau surišta per anglies atomą. Tinkamesnių heterociklinių grupių pavyzdžiai yra C_{3-7} heterocikloalkilo, C_{3-7} heterocikloalkil(C_{1-6})alkilo, heteroarilo ir heteroaril
25 (C_{1-6})alkilo grupės.

Tinkamos alkilo grupės apima linijines ar šakotas alkilo grupes, turinčias nuo 1 iki 6 anglies atomų.
30 Tipiniai pavyzdžiai yra metilo ir etilo grupės bei linijinės grandinės ar šakotos propilo ir butilo grupės. Ypatingos alkilo grupės yra metilas, etilas ir t-butilas.

Tinkamos alkenilo grupės yra linijinės grandinės ir šakotos alkenilo grupės, turinčios nuo 2 iki 6 anglies atomų. Tipiniai pavyzdžiai yra vinilo ir alilo grupės.
35

5 Tinkamos alkinilo grupės yra linijinės grandinės ir šakotos alkinilo grupės, turinčios nuo 2 iki 6 anglies atomų. Tipiniai pavyzdžiai yra etinilo ir propargilo grupės.

10 Tinkamos cikloalkilo grupės yra grupės, turinčios nuo 3 iki 7 anglies atomų. Ypatingos cikloalkilo grupės yra ciklopropilas ir cikloheksilas.

Tinkamos arilo grupės yra fenilo ir naftilo grupės.

Ypatinga arilo(C₁₋₆)alkilo grupė yra benzilas.

15 Ypatinga arilo(C₂₋₆)alkenilo grupė yra feniletėnilas.

Ypatinga arilo(C₂₋₆)alkinilo grupė yra feniletinilas.

20 Tinkamos heterocikloalkilo grupės yra piperidilo, piperazinilo ir morfolinilo grupės.

Ypatinga heterocikloalkil(C₁₋₆)alkilo grupė yra morfoliniletilas.

25 Tinkamos heteroarilo grupės yra piridilo, chinolilo, izochinolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirolilo, indolilo, piranilo, furilo, benzofurilo, tienilo, benztienilo, imidazolilo, oksadiazolilo ir tiadiazolilo grupės. Ypatingos heteroarilo grupės yra
30 piridilas, pirolilas, indolilas, furilas, benzofurilas, tienilas, benztienilas ir oksadiazolilas.

35 Ypatingos heteroarilo(C₁₋₆)alkilo grupės yra piridilmetilas, pirolilmetilas, indolilmetilas, furilmetilas ir tienilmetilas.

Kai R^1 ir R^2 kartu reiškia karbociklinio ar heterociklinio žiedo liekaną, žiedas gali būti sotus arba nesotus. Tinkamas gali būti 4-ių ar 9-ių narių žiedas, bet geriau 5-ių ar 6-ių narių žiedas. Kai R^1 ir R^2 kartu reiškia heterociklinio žiedo liekaną, šis žiedas gali turėti iki keturių heteroatomų, atrinktų iš deguonies, azoto ir sieros. Tinkami karbocikliniai žiedai, kur R^1 ir R^2 kartu reiškia liekaną, yra cikloheksano, ciklohekseno, cikloheksadieno ir benzpireno žiedai. Tinkami heterocikliniai žiedai, kur R^1 ir R^2 kartu reiškia liekaną, yra dioksolano, dioksano, piridino, furano, tiofeno, pirolo, tiazolo ir tiadiazolo žiedai.

Angliavandenilinės ir heterociklinės grupės, kaip ir karbociklinis ar heterociklinis žiedas, turintis R^1 ir R^2 , gali tikslingai nebūtinai būti pakeistos viena ar daugiau grupių, atrinktų iš C_{1-6} alkilo, adamantilo, fenilo, halogeno, C_{1-6} halogenalkilo, morfolinil(C_{1-6}) alkilo, trifluormetilo, hidroksilo, C_{1-6} alkoksilo, C_{1-6} alkoksi(C_{1-6})-alkilo, C_{1-6} alkoksi(C_{1-6})alkoksilo, ariloksilo, keto, C_{1-3} alkilendioksilo, nitro, ciano, karboksilo, C_{2-6} alkoksikarbonilo, C_{2-6} alkoksikarbonil(C_{1-6})alkilo, C_{2-6} alkilkarboniloksilo, arilkarboniloksilo, C_{2-6} alkilkarbonilo, arilkarbonilo, C_{1-6} alkiltio, C_{1-6} alkilsulfinilo, C_{1-6} alkilsulfonilo, amino, mono- ar di(C_{1-6})alkilamino, C_{2-6} alkilkarbonilamino ir alkoksikarbonilamino.

Terminas "halogenas" čia apima fluorą, chlorą, bromą ir jodą, ypač chlorą.

Tinkamos reikšmės pakaitams R^1 ir R^2 yra C_{1-6} alkilas, arilas, aril(C_{1-6})alkilas, aril(C_{2-6})alkenilas, aril(C_{2-6})-alkinilas, hetaroaril(C_{1-6})alkilas, C_{1-6} alkoksilas, C_{2-6} alkeniloksilas, ariloksilas, aril(C_{1-6})alkoksilas, heteroariloksilas, ariltio, arilsulfonilas, arilamino,

- aril(C₁₋₆)alkilamino, di(C₁₋₆)alkilamino, arilkarbonil-amino, arilkarbonilas ar hetaroarilkarbonilas, bet kuri iš šių grupių gali būti pasirinktinai pakeista; taip pat vandenilis, halogenas, trifluormetilas ar nitro.
- 5 Pasirinktinių pakaitų pavyzdžiai R¹ ir/arba R² grupėse yra C₁₋₆ alkilas, morfolinil(C₁₋₆)-alkilas, hidroksilas, C₁₋₆ alkoksilas, C₁₋₆ alkoksi(C₁₋₆)alkilas, C₁₋₆ alkoksi(C₁₋₆)alkoksilas, C₁₋₆ alkiltio ir di(C₁₋₆)-alkilamino.
- 10 Ypatingos reikšmės pakaitams R¹ ir R² yra radikalai vandenilis, metilas, fenilas, benzilas, metoksimetil-benzilas, morfolinilet-il-benzilas, hidroksibenzilas, metoksimetil-benzilas, metoksietoksi-benzilas, metiltio-benzilas, feniletėnilas, feniletinilas, tienilmetilas,
- 15 pirolilmetilas, indolilmetilas, fluoras, chloras, bromas, jodas, trifluormetilas, nitro, metoksilas, etoksilas, aliloksilas, metil-aliloksilas, fenoksilas, metil-fenoksilas, metoksi-fenoksilas, dimetilamino-fenoksilas, benziloksilas, furiloksilas, tieniloksilas,
- 20 piridiloksilas, feniltio, fenilsulfonilas, fenilamino, benzilamino, dimetilamino, fenilkarbonilamino, fenilkarbonilas, furilkarbonilas ir tienilkarbonilas.

Gerai, kai kuris nors iš R¹ ir R² reiškia vandenilį.

25 Geriau, kai nors vienas iš R¹ ir R² yra kas nors kitas, ne vandenilis.

Kai R¹ ir R² kartu reiškia karbociklinio ar heterociklinio žiedo liekaną, tai ypač gali būti dioksolanas

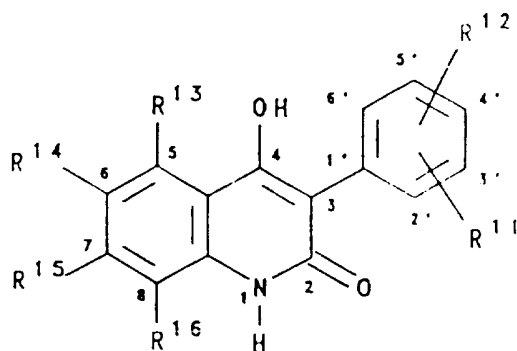
30 ar pasirinktinai pakeistas benzolo žiedas.

Benzo dalelė 4-hidroksi-2(1H)-chinolono žiedo sistemoje, anksčiau parodyta 1-oje formulėje, gali būti pakeista ar nepakeista. Ypatingi pakaitai yra

35 halogenas, cianas, trifluormetilas, nitro, hidroksilas, amino, karboksilas, C₁₋₆ alkilas, C₂₋₆ alkenilas, C₁₋₆ alkoksilas, C₁₋₆ alkiltio ir C₂₋₇ alkoksikarbonilas.

Tinkamas R^6 yra vandenilis ir R^3 , R^4 ir R^5 nepriklausomai reiškia vandenilį, halogeną, cianą, trifluormetilą, nitro, C_{1-6} alkilą ar C_{2-6} alkenilą, pageidaujant, kad nors vienas iš R^3 , R^4 ir R^5 būtų kas nors kitas, ne vandenilis. Geriau, kai iš R^4 ir R^6 kiekvienas reiškia vandenilį, o R^3 ir R^5 nepriklausomai reiškia vandenilį, cianą, trifluormetilą, nitro, metilą, etilą, vinilą ar halogeną, ypač chlorą ar jodą. Ypatingu atveju R^5 reiškia cianą, trifluormetilą, nitro ar halogeną, ypač chlorą; ir R^3 yra vandenilis ar etilas.

Ateities požiūriu, išradimas pateikia farmacinę kompoziciją, apimančią junginį, kurio formulė IA ar farmakologiniu požiūriu priimtina jo druską ar jo pirminę vaisto formą:



(IA)

kurioje

R^{11} ir R^{12} nepriklausomai reiškia radikalus: vandenilį, angliavandenilį, heterociklinę grupę, halogeną, cianą, trifluormetilą, nitro, $-OR^a$, $-SR^a$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCO_2R^b$, $-COR^a$, $-CO_2R^a$ ar $-CONR^aR^b$; arba R^{11} ir R^{12} kartu reiškia karbociklinio ar heterociklinio žiedo liekaną;

25

R^{13} , R^{14} , R^{15} ir R^{16} nepriklausomai reiškia radikalus: vandenilį, angliavandenilį, heterociklinę grupę, halogeną, cianą, trifluormetilą, nitro, $-OR^a$, SR^a ,

$-\text{SOR}^a$, $-\text{SO}_2\text{R}^a$, $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{COR}^b$, $-\text{NR}^a\text{CO}_2\text{R}^b$,
 $-\text{COR}^a$, $-\text{CO}_2\text{R}^a$ ar $-\text{CONR}^a\text{R}^b$; ir

5 R^a ir R^b nepriklausomai reiškia vandenilį, angliavandenilį ar heterociklinę grupę;

10 su sąlyga, kai R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , ir R^{16} kiekvienas reiškia vandenilį, tada R^{15} nereiškia nepakeistos linijinės ar šakotos alkoksilo grupės, turinčios nuo 2 iki 10 anglies atomų ar linijinės ar šakotos alkoksilo grupės, turinčios nuo 1 iki 6 anglies atomų ir turinčios nors vieną pakaitą, atrinktą iš hidrokso, karboksilo ir karbamilo; kartu su vienu ar daugiau farmakologiškai priimtinių nešėjų ir/ar
 15 inertinių užpildų.

Išradime taip pat pateiktas junginys, kurio formulė IA, kaip minėta anksčiau, arba farmakologiškai priimtina jo druska ar pirminė vaisto forma, skirta terapiniam
 20 vartojimui.

Ankstesnėje išlygoje junginių, kurių formulė IA, pakaitai nuo R^{11} iki R^{16} atitinka aprašytų junginių, kurių formulė I, pakaitus nuo R^1 iki R^6 .

25

Atskirose farmakologinėse kompozicijose, sutinkamai su išradimu, aktyvus ingredientas yra nors vienas iš sekančių junginių:

30 4-hidroksi-3-fenil-2(1H)-chinolonas;

7-chloro-4-hidroksi-3-fenil-2(1H)-chinolonas;

7-chloro-4-hidroksi-3-(2-metilfenil)-2(1H)-chinolonas:

35

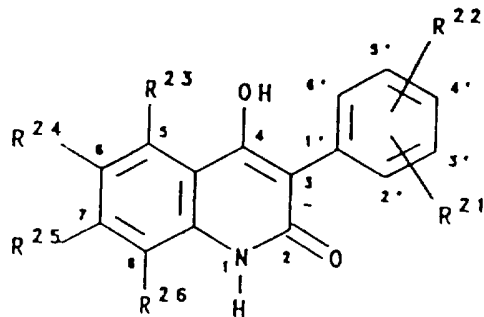
7-chloro-4-hidroksi-3-(4-metilfenil)-2(1H)-chinolonas;

4-hidroksi-3-fenil-7-trifluormetil-2(1H)-chinolonas;

6,7-dichloro-4-hidroksi-3-fenil-2(1H)-chinolonas;

5 ir farmakologiškai priimtinos jų druskos bei jų pirminės vaistų formos.

Kai kurie junginiai, kuriuos aprašo minėta formulė I, yra nauji. Sutinkamai su dar kitu aspektu, aprašomas išradimas apima IB formulės junginį ar jo druską arba jo pirminę vaisto formą:



(IB)

kurioje

15 R^{21} ir R^{22} nepriklausomai reiškia radikalus: vandenilį, angliavandenilį, heterociklinę grupę, halogeną, cianą, trifluormetilą, nitro, $-OR^a$, $-SR^a$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCO_2R^b$, $-COR^a$, $-CO_2R^a$ arba $-CONR^aR^b$; arba R^{21} bei R^{22} kartu reiškia karbociklinio arba heterociklinio žiedo liekaną;

20 R^{23} , R^{24} , R^{25} ir R^{26} nepriklausomai reiškia radikalus: vandenilį, angliavandenilį, heterociklinę grupę, halogeną, cianą, trifluormetilą, nitro, $-OR^a$, $-SR^a$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $NR^aCO_2R^b$, $-COR^a$, $-CO_2R^a$ arba $-CONR^aR^b$; ir

25

R^a ir R^b nepriklausomai reiškia vandenilį, angliavandenilį arba heterociklinę grupę;

su sąlyga, kai R^{21} ir R^{22} kiekvienas reiškia vandenilį, tada:

5 (i) R^{24} nėra vandenilis, metilas, chloras, hidroksilas, metoksilas ar acetoksilas, kai R^{23} , R^{25} ir R^{26} kiekvienas reiškia vandenilį; ir

10 (ii) R^{25} nėra metilas, chloras, trifluormetilas, hidroksilas, benzoiloksilas ar nepakeista linijinė ar šakota alkoksilo grupė, turinti nuo 1 iki 10 anglies atomų arba linijinė ar šakota alkoksilo grupė, turinti nuo 1 iki 6 anglies atomų bei turinti bent vieną pakaitą, pasirinktą iš hidroksilo, karboksilo ir
15 karbamoilo, kai R^{23} , R^{24} ir R^{26} kiekvienas reiškia vandenilį; ir

(iii) R^{26} nėra metilas, fenilas, chloras arba metoksilas, kai R^{23} , R^{24} , R^{25} kiekvienas reiškia vandenilį; ir
20

(iv) R^{25} nėra chloras, kai R^{23} ir R^{24} kiekvienas reiškia vandenilį ir R^{26} yra metoksilas arba kai R^{23} ir R^{26} kiekvienas reiškia vandenilį ir R^{24} yra chloras; ir

25 (v) R^{26} nėra chloras, kai R^{23} ir R^{25} kiekvienas reiškia vandenilį ir R^{24} yra chloras arba kai R^{24} ir R^{25} kiekvienas reiškia vandenilį ir R^{23} yra chloras;

30 su sąlyga, kai vienas iš R^{21} ir R^{22} reiškia hidroksilą arba žemesnįjį alkoksilą ir kitas reiškia vandenilį, hidroksilą ar žemesnįjį alkoksilą, ir R^{23} , R^{24} ir R^{26} kiekvienas reiškia vandenilį, tada R^{25} nereiškia hidroksilo ar žemesniojo alkoksilo;

35 taip pat su sąlyga, kai R^{21} yra 2'-metilas ir R^{22} yra vandenilis, tada:

(i) R^{24} nereiškia vandenilio, chloro ar metoksilo, kai R^{23} , R^{25} ir R^{26} kiekvienas reiškia vandenilį; ir

(ii) R^{25} nereiškia chloro ar metoksilo, kai R^{23} , R^{24} ir R^{26} kiekvienas reiškia vandenilį; ir

(iii) R^{26} nereiškia chloro, kai R^{23} , R^{24} ir R^{25} kiekvienas reiškia vandenilį;

10 taip pat su sąlyga, kai R^{21} ir R^{23} kiekvienas reiškia vandenilį, vienas iš pakaitų R^{24} , R^{25} ir R^{26} yra chloras ir likęs reiškia vandenilį, tada R^{22} nėra 4'-metilas;

15 taip pat su sąlyga, kai R^{21} yra 2'-metoksilas ir R^{22} , R^{23} , R^{25} ir R^{26} kiekvienas reiškia vandenilį, tada R^{24} nėra vandenilis, fluoras, chloras ar bromas;

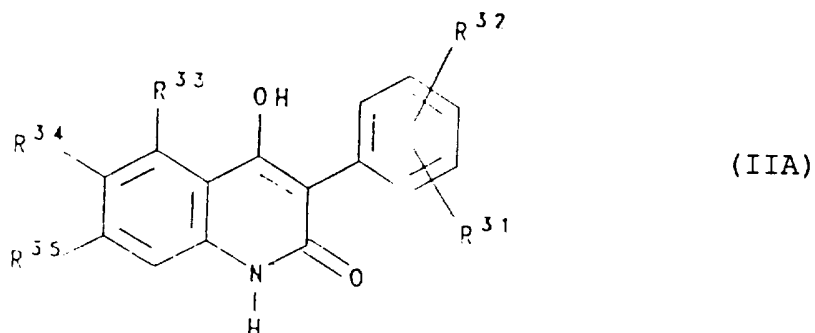
20 toliau su sąlyga, kai R^{21} , R^{23} , R^{24} , R^{25} ir R^{26} kiekvienas reiškia vandenilį, tada R^{22} nereiškia 2'-fluoro, 2'-nitro, 2'-amino, 4'-chloro, 4'-hidroksilo ar 4'-metoksilo radikalų.

25 Ankstesnėje išlygoje junginių, kurių formulė IB, pakaitai nuo R^{21} iki R^{26} atitinka aprašytų junginių, kurių formulė I, pakaitus nuo R^1 iki R^6 .

30 Vartojant medicinoje, IB formulės junginių druskos būtų netoksiškos farmakologiškai priimtinos druskos. Tačiau kitos druskos gali būti naudingos, gaminant šiame išradime aprašytus junginius arba jų netoksiškas farmakologiškai priimtinas druskas.

35 Minėtų junginių, kurių formulės I, IA, ir IB, tinkamos farmakologiškai priimtinos druskos yra šarminių metalų druskos, pvz., ličio, natrio ar kalio druskos; žemės šarminių metalų druskos, pvz., kalcio ar magnio druskos; ir druskos, susidariusios su tinkamais

- organiniais ligandais, pvz., ketvirtinės amonio druskos. Kur tinka, druskos, susidarančios pridedant rūgštis, gali būti, pavyzdžiui, pagamintos sumaišant šiame išradime aprašyto junginio tirpalą su tirpalu
- 5 farmakologiškai priimtinos netoksiškos rūgštis, kaip antai druskos rūgštis, fumaro rūgštis, maleino rūgštis, gintaro rūgštis, acto rūgštis, citrinų rūgštis, vyno rūgštis, angliės rūgštis ar fosforo rūgštis.
- 10
- Aprašomas išradimas aprėpia minėtų I, IA ir IB formulių junginių pirmines vaistų formas. Apskritai tokios pirminės vaistų formos būtų I, IA ir IB formulių junginių funkciniai dariniai, kurie greitai pervedami
- 15 *in vivo* į reikiama junginį. Įprastiniai tinkamų pirminių vaistų formų darinių atrinkimo ir pagaminimo būdai yra aprašyti, pavyzdžiui, "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.
- 20
- Kai šio išradimo junginiai turi bent vieną asimetrinį centrą, jie gali atitinkamai egzistuoti kaip enantiomerai. Kai šio išradimo junginiai turi du ar daugiau asimetrinių centrų, jie gali dar egzistuoti kaip diastereoizomerai. Turėtų būti suprantama, kad
- 25 aprašomas išradimas apima visus tokius izomerus ir jų mišinius.
- Vienas šio išradimo junginių poklasis yra pateikiamas kaip IIA formulės junginiai ir jų druskos bei jų
- 30 pirminės vaistų formos:



kurioje

R^{31} ir R^{32} nepriklausomai reiškia radikalus: C_{1-6} alkilą,
 C_{2-6} alkenilą, C_{2-6} alkinilą, arilą, aril(C_{1-6})alkilą,
 5 aril(C_{2-6})alkenilą, (aril(C_{2-6})alkinilą, heteroaril(C_{1-6})
 alkilą, C_{1-6} alkoksilą, C_{2-6} alkeniloksilą, ariloksilą,
 aril(C_{1-6})alkoksilą, heteroariloksilą, C_{1-6} alkiltio,
 ariltio, arilsulfonilą, arilaminą, aril(C_{1-6})alkilamino,
 di(C_{1-6})alkilamino, arilkarbonilamino, arilkarbonilą,
 10 heteroarilkarbonilą arba C_{2-7} alkoksikarbonilą, bet kuri
 iš šių grupių gali būti nebūtinai pakeista; arba
 vandenilį, halogeną, cianą, trifluormetilą, nitro,
 hidroksilą, amino arba karboksilą; arba

15 R^{31} ir R^{32} kartu reiškia karbociklinio ar
 heterociklinio žiedo liekaną;

20 R^{33} ir R^{35} nepriklausomai reiškia radikalus: halogeną,
 cianą, trifluormetilą, nitro, hidroksilą, amino,
 karboksilą, C_{1-6} alkilą, C_{2-6} alkenilą, C_{1-6} alkoksilą,
 C_{1-6} alkiltio arba C_{2-7} alkoksikarbonilą; ir

R^{34} reiškia vandenilį ar halogeną.

25 Grupių R^{31} ir/arba R^{32} nebūtinų pakaitų pavyzdžiai yra
 C_{1-6} alkilas, morfolinil(C_{1-6})alkilas, hidroksilas,
 C_{1-6} alkoksilas, C_{1-6} alkoksi(C_{1-6})alkilas, C_{1-6} alkoksi
 (C_{1-6})-alkoksilas, C_{1-6} alkiltio ir di(C_{1-6})alkilamino.

Ypatingos R^{31} ir/arba R^{32} reikšmės, sutinkamai su formule IIA, yra vandenilis, metilas, fenilas, benzilas, metoksimetil-benzilas, morfolinilet-il-benzilas, 5 hidroksibenzilas, metoksibenzilas, metoksimetoksi-benzilas, metiltio-benzilas, feniletėnėlas, feniletėnėlas, tienilmetilas, pirolilmetilas, indolilmetilas, fluoras, chloras, bromas, jodas, trifluormetilas, nitro, metoksilas, etoksilas, aliloksilas, metil-10 aliloksilas, fenoksilas, metil-fenoksilas, metoksi-fenoksilas, dimetilamino-fenoksilas, benziloksilas, furiloksilas, tieniloksilas, piridiloksilas, feniltio, fenilsulfonėlas, fenilamino, benzilamino, dimetilamino, fenilkarbonilamino, fenilkarbonėlas, furilkarbonėlas ir 15 tienilkarbonėlas.

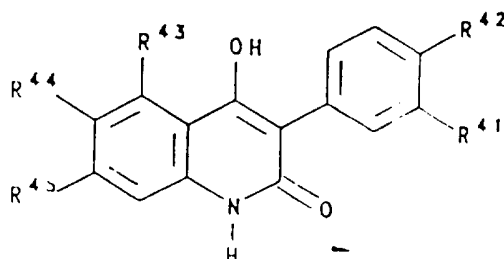
Tinka, kai vienas iš R^{31} ir R^{32} reiškia vandenilė. Teikiama pirmenybė, kai bent vienas iš R^{31} ir R^{32} yra kitas, ne vandenilis. Ypatingu atveju vienas iš R^{31} ir 20 R^{32} yra vandenilis, o kitas yra vandenilis ar fenoksilas.

Tinka, kai R^{33} reiškia nitro, metilė, etilė, vinilė ar halogenė, ypač chlorė ar jodė. Pirmenybė teikiama, kai 25 R^{33} yra etilas ar jodas.

Tinka, kai R^{34} reiškia vandenilė ar chlorė, geriau vandenilė.

30 Tinka, kai R^{35} reiškia cianė, trifluormetilė, nitro, metilė ar halogenė, geriau chlorė.

Kitas šio išradimo junginių poklasis yra pateikiamas kaip IIB formulės junginiai ir jų druskos bei jų 35 pirminės vaistų formos:



(IIB)

kurioje

- R⁴¹ reiškia radikalus: C₁₋₆ alkilą, C₂₋₆ alkenilą, C₂₋₆ alkinilą, arilą, aril(C₁₋₆)alkilą, aril(C₂₋₆) alkenilą, aril(C₂₋₆)alkinilą, heteroaril(C₁₋₆)alkilą, C₁₋₆ alkoksilą, C₂₋₆ alkeniloksilą, ariloksilą, aril(C₁₋₆)alkoksilą, heteroariloksilą, C₁₋₆ alkiltio, ariltio, arilsulfonilą, arilamino, aril(C₁₋₆)alkilamino, di(C₁₋₆)alkilamino, arilkarbonilamino, arilkarbonilą, heteroarilkarbonilą arba C₂₋₇ alkoksikarbonilą, bet kuri iš šių grupių gali būti pasirinktinai pakeista; arba, halogena, ciana, trifluormetilą, nitro, hidroksilą, amino ar karboksilą; ir
- R⁴² reiškia radikalus: C₁₋₆ alkilą, C₂₋₆ alkenilą, C₂₋₆ alkinilą, arilą, aril(C₁₋₆)alkilą, aril(C₂₋₆) alkenilą, aril(C₂₋₆)alkinilą, heteroaril(C₁₋₆)alkilą, C₁₋₆ alkoksilą, C₂₋₆ alkeniloksilą, ariloksilą, aril(C₁₋₆)alkoksilą, heteroariloksilą, C₁₋₆ alkiltio, ariltio, arilsulfonilą, arilamino, aril(C₁₋₆)alkilamino, di(C₁₋₆)alkilamino, arilkarbonilamino, arilkarbonilą, heteroarilkarbonilą arba C₂₋₇ alkoksikarbonilą, bet kuri ši grupė gali būti pasirinktinai pakeista; arba vandenilį, halogena, ciana, trifluormetilą, nitro, hidroksilą, amino arba karboksilą; arba
- R⁴¹ ir R⁴² kartu reiškia karbociklinio ar heterociklinio žiedo liekaną;

R⁴³ ir R⁴⁴ nepriklausomai reiškia radikalus: vandenilį, halogeną, cianą, trifluormetilą, nitro, hidroksilą, amino, karboksilą, C₁₋₆ alkilą, C₂₋₆ alkenilą, C₁₋₆ alkoksilą, C₁₋₆ alkiltio ar C₂₋₇ alkoksikarbonilą; ir

R⁴⁵ reiškia vandenilį, halogeną, cianą, trifluormetilą, nitro, hidroksilą, amino, karboksilą, C₁₋₆ alkilą, C₂₋₆ alkenilą, C₁₋₆ alkiltio ar C₂₋₇ alkoksikarbonilą.

10 Pasirinktinių pakaitų pavyzdžiai grupėse R⁴¹ ir/arba R⁴² yra C₁₋₆ alkilas, morfolinil(C₁₋₆)alkilas, hidroksilas, C₁₋₆ alkoksilas, C₁₋₆ alkoksi(C₁₋₆)alkilas, C₁₋₆ alkoksi(C₁₋₆)alkoksilas, C₁₋₆ alkiltio ir di(C₁₋₆) alkilamino.

R⁴¹ ir/arba R⁴² ypatingos reikšmės sutinkamai su IIA formule yra metilas, fenilas, benzilas, metoksimetilbenzilas, morfoliniletil-benzilas, hidroksibenzilas, metoksibenzilas, metoksimetoksi-benzilas, metiltio-benzilas, feniletėnilas, feniletinilas, tienilmetilas, pirolilmetilas, indolilmetilas, fluoras, chloras, bromas, jodas, trifluormetilas, nitro, metoksilas, etoksilas, aliloksilas, metil-aliloksilas, fenoksilas, metilfenoksilas, metoksi-fenoksilas, dimetilamino-fenoksilas, benziloksilas, furiloksilas, tieniloksilas, piridiloksilas, feniltio, fenilsulfonilas, fenilamino, benzilamino, dimetilamino, fenilkarbonilamino, fenilkarbonilas, furilkarbonilas ir tienilkarbonilas. R⁴² dar reiškia vandenilį. Be to, R⁴¹ ir R⁴² gali atitinkamai kartu reikšti dioksalano ar nebūtinai pakeisto benzolo žiedo liekaną.

Tinka, kai R⁴² reiškia vandenilį ar metoksilą, geriau vandenilį.

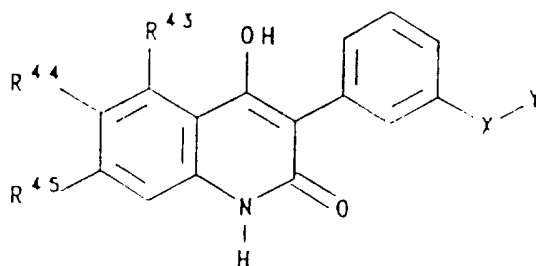
Tinka, kai R^{43} ir R^{44} nepriklausomai reiškia vandenilį, nitro, metilą, etilą, vinilą ar halogeną, ypač chlorą ar jodą. Geriau, kai R^{43} yra vandenilis, etilas ar jodas. Geriau, kai R^{44} yra vandenilis.

5

Tinka, kai R^{45} reiškia vandenilį, cianą, trifluormetilą, nitro ar halogeną, geriau chlorą.

10

Ypatingas IIB formulės, minėtos anksčiau, junginių poklasis yra aprašomas IIC formulės junginiais ir jų druskomis bei pirminėmis vaistų formomis;



(IIC)

kurioje

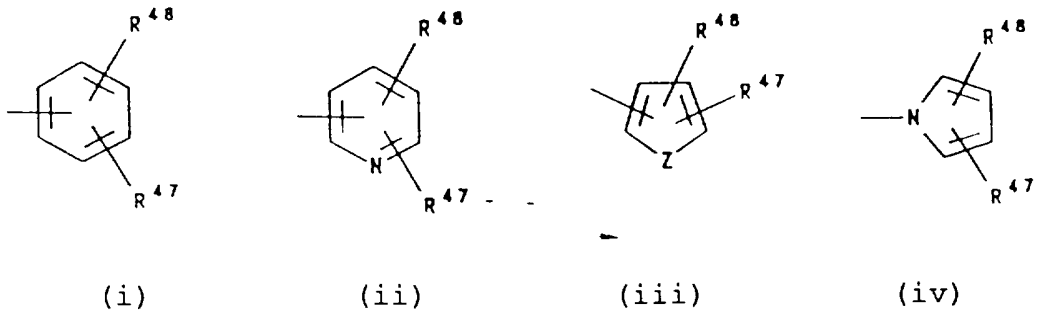
15

R^{43} , R^{44} ir R^{45} yra apibrėžti anksčiau, aprašant formulę IIB;

X reiškia formulės dalelę $-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-OCH_2-$, $-S-$, $-SO-$, $-NH-$, $-NHCH_2-$, $-NHCO-$ ar $-CO-$; ir

20

Y reiškia grupę, kurios formulė (i), (ii), (iii) ar (iv)):



kur Z reiškia deguonį, sierą ar NH; ir

R^{47} ir R^{48} nepriklausomai reiškia radikalus: vandenilį, C_{1-6} alkilą, morfolinil(C_{1-6})alkilą, hidroksilą, C_{1-6} alkoksilą, C_{1-6} alkoksi(C_{1-6})alkilą, C_{1-6} alkoksi-
 5 (C₁₋₆)alkoksilą, C_{1-6} alkiltio ar di(C₁₋₆)alkilamino; ar R^{47} ir R^{48} kartu reiškia benzolo žiedo liekaną.

Ypatingos R^{47} ir/ar R^{48} reikšmės yra vandenilis,
 10 metilas, morfoliniletilas, hidroksilas, metoksilas, metoksimetilas, metoksimetoksilas, metiltio ir dimetilamino. Tinka, kai nors vienas iš R^{47} ir R^{48} yra vandenilis.

15 Specifiniai junginiai, kuriuos aprašo šis išradimas, yra:

7-chloro-4-hidroksi-3-(4-nitrofenil)-2(1H)-chinolonas;

20 7-chloro-4-hidroksi-3-(4-metoksifenil)-2(1H)-chinolonas;

7-chloro-4-hidroksi-3-(2-nitrofenil)-2(1H)-chinolonas;

25 7-chloro-4-hidroksi-3-(4-trifluormetilfenil)-2(1H)-chinolonas;

7-chloro-4-hidroksi-3-(3-metilfenil)-2(1H)-chinolonas;

- 3-(4-benziloksifenil)-7-chloro-4-hidroksi-2(1H)-
chinolonas;
- 5 7-chloro-3-(4-chlorfenil)-4-hidroksi-2(1H)-chinolonas;
- 7-chloro-3-(4-fluorfenil)-4-hidroksi-2(1H)-chinolonas;
- 10 7-chloro-4-hidroksi-3-(3-metoksifenil)-2(1H)-
chinolonas;
- 7-chloro-4-hidroksi-3-(3-jodofenil)-2(1H)-chinolonas;
- 15 3-(4-bromfenil)-7-chloro-4-hidroksi-2(1H)-chinolonas;
- 7-chloro-4-hidroksi-3-(3-nitrofenil)-2(1H)-chinolonas;
- 4-hidroksi-7-nitro-3-fenil-2(1H)-chinolonas;
- 20 7-chloro-3-(2,5-dimetoksifenil)-4-hidroksi-2(1H)-
chinolonas;
- 3-(2-bromfenil)-7-chloro-4-hidroksi-2(1H)-chinolonas;
- 25 3-(3-bromfenil)-7-chloro-4-hidroksi-2(1H)-chinolonas;
- 7-chloro-3-(2-fluorfenil)-4-hidroksi-2(1H)-chinolonas;
- 30 7-chloro-3-(3-fluorfenil)-4-hidroksi-2(1H)-chinolonas;
- 3-(4'-bifenil)-7-chloro-4-hidroksi-2(1H)-chinolonas;
- 7-chloro-3-(4-dimetilaminofenil)-4-hidroksi-2(1H)-
chinolonas;
- 35 7-chloro-3-(2-chlorfenil)-4-hidroksi-2(1H)-chinolonas;

- 7-chloro-4-hidroksi-3-(2-metoksifenil)-2(1H)-
chinolonas;
- 5 7-chloro-4-hidroksi-3-(2-fenoksifenil)-2(1H)-
chinolonas;
- 7-chloro-4-hidroksi-3-(2-naftil)-2(1H)-chinolonas;
- 10 7-chloro-4-hidroksi-3-(1-naftil)-2(1H)-chinolonas;
- 3-(3-benziloksifenil)-7chloro-4-hidroksi-2(1H)-
chinolonas;
- 15 7-chloro-3-(3-chlorfenil)-4-hidroksi-2(1H)-chinolonas;
- 7-chloro-4-hidroksi-3-(3-fenoksifenil)-2(1H)-
chinolonas;
- 20 7-chloro-4-hidroksi-3-(4-fenoksifenil)-2(1H)-
chinolonas;
- 7-chloro-5-etil-4-hidroksi-3-fenil-2(1H)-chinolonas;
- 25 7-chloro-4-hidroksi-3-[3-(2-feniletinil)fenil]-2(1H)-
chinolonas;
- 7-chloro-4-hidroksi-5-jodo-3-fenil-2(1H)-chinolonas;
- 30 7-chloro-4-hidroksi-3-(3,4-metilendioksifenil)-2(1H)-
chinolonas;
- 7-chloro-4-hidroksi-3-fenil-5-vinil-2(1H)-chinolonas;
- 35 7-chloro-4-hidroksi-3-(4-jodofenil)-2(1H)-chinolonas;
- 7-chloro-3-(3,5-dimetilfenil)-4-hidroksi-2(1H)-
chinolonas;

- 7-chloro-5-etil-4-hidroksi-3-(3-fenoksifenil)-2(1H)-
chinolonas;
- 5 4-hidroksi-7-metil-3-(3-fenoksifenil)-2(1H)-chinolonas;
- 7-chloro-4-hidroksi-3-(3-fenilkarbonilfenil)-2(1H)-
chinolonas;
- 10 7-chloro-4-hidroksi-3-[3-tienilkarbonil)fenil]-2(1H)-
chinolonas;
- 7-chloro-3-[3-(3-furilkarbonil)fenil]-4-hidroksi-2(1H)-
chinolonas;
- 15 7-chloro-4-hidroksi-3-[3-(1-pirolilmetil)fenil]-2(1H)-
chinolonas;
- 7-chloro-4-hidroksi-3-[3-(1-indolilmetil)fenil]-2(1H)-
chinolonas;
- 20 7-chloro-4-hidroksi-3-[3-(3-tienilmetil)fenil]-2(1H)-
chinolonas;
- 25 7-chloro-4-hidroksi-3-[3-(4-metoksimetilbenzil)fenil]-
2(1H)-chinolonas;
- 3-(3-benzilfenil)-7-chloro-4-hidroksi-2(1H)-chinolonas;
- 30 7-chloro-4-hidroksi-3-[3-(4-metiltiobenzil)fenil]-
2-(1H)-chinolonas;
- 7-chloro-4-hidroksi-3-[3-(4-metoksimetoksibenzil)
fenil]-2-(1H)-chinolonas;
- 35 7-chloro-4-hidroksi-3-[3-(4-hidroksibenzil)fenil]-
2-(1H)-chinolonas;

- 7-chloro-4-hidroksi-3-[3-[4-(2-morfolin-1-iletıl)-benzil] fenil] -2(1H)-chinolonas;
- 5 7-chloro-4-hidroksi-3-[4-(2-fenil-cis-etenil) fenil] -2(1H)-chinolonas;
- 7-chloro-4-hidroksi-3-[3-(2-fenil-trans-etenil) fenil] -2(1H)-chinolonas;
- 10 7-chloro-4-hidroksi-3-[3-(2-fenil-cis-etenil) fenil] -2(1H)-chinolonas;
- 7-chloro-4-hidroksi-3-[3-(3-indolilmetil) fenil] -2(1H)-chinolonas;
- 15 7-bromo-4-hidroksi-3-fenil-2(1H)-chinolonas;
- 7-chloro-4-hidroksi-3-[3-(2-piridiloksi) fenil] -2(1H)-chinolonas;
- 20 7-chloro-4-hidroksi-3-[3-(3-tieniloksi) fenil] -2(1H)-chinolonas;
- 25 7-chloro-3-[3-(3-furiloksi) fenil] -4-hidroksi-2(1H)-chinolonas;
- 7-chloro-4-hidroksi-3-(3-fenilaminofenil)-2(1H)-chinolonas;
- 30 7-chloro-3-[3-(2-dimetilaminofenoksi) fenil] -4-hidroksi-2(1H)-chinolonas;
- 7-chloro-4-hidroksi-3-[3-(4-metoksibenzil) fenil] -2(1H)-chinolonas;
- 35

- 7-chloro-4-hidroksi-3-[3-(3-metoksifenoksi) fenil] -
2(1H)-chinolonas;
- 5 7-chloro-4-hidroksi-3-[3-(2-metoksifenoksi) fenil] -
2(1H)-chinolonas;
- 7-chloro-4-hidroksi-3-[3-(2-metilfenoksi) fenil] -2(1H)-
chinolonas;
- 10 3-(3'-bifenil)-7-chloro-4-hidroksi-2(1H)-chinolonas;
- 7-chloro-4-hidroksi-3-(3-feniltiofenil)-2(1H)-
chinolonas;
- 15 7-chloro-4-hidroksi-3-(3-fenilsulfonilfenil)-2(1H)-
chinolonas;
- 7-chloro-4-hidroksi-3-(3-fenilkarbonilaminofenil)-
2(1H)-chinolonas;
- 20 3-(3-benzilaminofenil)-7-chloro-4-hidroksi-2(1H)-
chinolonas;
- 7-chloro-4-hidroksi-3-[3-(2-propeniloksi) fenil] -2(1H)-
chinolonas;
- 25 7-chloro-4-hidroksi-3-[3-(2-metil-2-propeniloksi)
fenil] -2(1H)-chinolonas;
- 30 7-chloro-3-(2,5-dimetoksifenil)-4-hidroksi-2(1H)-
chinolonas;
- 7-chloro-3-(4-etoksifenil)-4-hidroksi-2(1H)-chinolonas;
- 35 7-chloro-4-hidroksi-3-[3-(4-metoksifenoksi) fenil] -
2(1H)-chinolonas;

7-chloro-4-hidroksi-3-[3-(4-metilfenoksi)fenil]-2(1H)-chinolonas;

ir jų druskos bei pirminės vaistų formos.

5

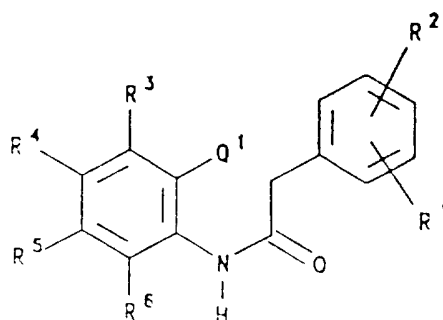
Labiau pageidaujamos šio išradimo farmacinės kompozicijos yra vienetinių dozių formos, būtent tabletės, piliulės, kapsulės, milteliai, granulės, sterilūs tirpalai ar suspensijos bei supositorijos oraliniam, 10 intraveniniam, parenteraliniam ar rektaliniam vartojimui. Ruošiant kietas kompozicijas, būtent tabletes, pagrindinis aktyvus ingredientas yra sumaišomas su farmaciniu nešikliu, pvz. įprastiniais 15 tabletavimo ingredientais, būtent kukurūzų krakmolu, laktoze, sacharoze, sorbitoliu, talku, stearinine rūgštimi, magnio stearatu, dikalcio fosfatu ar dervomis ir kitais farmaciniais skiedikliais, pvz. vandeniu, kad būtų suformuota kieto ruošinio kompozicija, turinti 20 homogeninę aprašomo išradimo junginio mišinį arba netoksišką farmakologiškai priimtina jo druską. Kada minimos šios ruošinio kompozicijos kaip homogeninės, turima omenyje, kad aktyvus ingredientas yra pasiskirstęs kompozicijoje vienodai taip, kad kompozicija gali būti iš karto padalinta į lygias 25 veiklias vienetines dozių formas, būtent tabletes, piliules ir kapsules. Ši kietą ruošinio kompozicija yra padalinama į vienetinių dozių formas, kurių tipai aprašyti anksčiau, turinčias nuo 0,1 iki maždaug 500 mg aprašomo išradimo aktyvaus ingrediento. Naujos 30 kompozicijos tabletės ar piliulės gali būti padengiamos ar kitaip apjungiamos, kad užtikrintų dozavimo formą, suteikiančią prailginto veikimo privalumą. Pavyzdžiui, tabletė ar piliulė gali turėti vidinės dozės bei išorinės dozės komponentą, pastarajam esant apvalkalu 35 ant pirmesniojo. Du komponentai gali būti atskirti enteriniu sluoksniu, kuris leidžia pasipriešinti dezintegracijai skrandyje ir leidžia vidiniam

komponentui nepaliestam pereiti į dvylikapirštę žarną arba būti vėliau išlaisvintam. Eilė medžiagų gali būti vartojama tokiems enteriniams sluoksniams ar apvalkalams, tokios medžiagos aprėpia eilę polimerinių rūgščių ir polimerinių rūgščių mišinių su tokiomis medžiagomis kaip šelakas, cetilo alkoholis ir celiuliozės acetatas.

Skystos formos, į kurias gali būti įtrauktos aprašomo išradimo naujos kompozicijos oraliniam vartojimui ar injekcijoms, apima vandeninius tirpalus, tinkamus aromatinis sirupus, vandenines ar aliejines suspensijas bei aromatinės emulsijas su valgomais aliejais, tokiais kaip medvilnės aliejus, sezamo aliejus, kokoso aliejus ar žemės riešutų aliejus, taip pat eliksyrus ir panašias farmacines priemones. Tinkamai disperguojantys ar suspenduojantys agentai vandeninėms suspensijoms aprėpia sintetines ar natūralias dervas, būtent tragakanto, akacijos, alginato, dekstrano, natrio karboksimetilceliuliozę, metilceliuliozę, polivinilpirolidoną ar želatiną.

Gydant neurodegeneraciją, tinkamas dozavimo lygis yra apie 0,01 iki 250 mg/kg per parą, geriau apie 0,05 iki 100 mg/kg ir ypač apie 0,05 iki 5 mg/kg per parą. Junginiai gali būti vartojami nuo 1 iki 4 kartų per dieną. Tam tikrais atvejais junginiai gali būti patogiajai vartojami intraveninėms infuzijoms.

Minėtos I formulės junginiai, apimant naujus šiame išradime aprašomus junginius, gali būti paruošti ciklizuojant III formulės junginį:



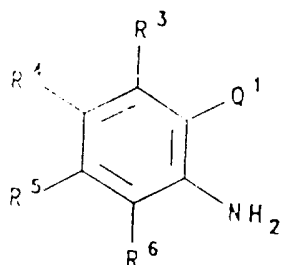
(III)

kur R¹, R², R³, R⁴, R⁵ ir R⁶ apibrėžti anksčiau; ir Q¹ reiškia aktyvią karboksilato dalelę. Reakcija gerai vyksta, esant bazei, toliau seka švelnus apdorojimas rūgštimi, kaip aprašyta, pavyzdžiui, J. Heterocycl. Chem., 1975, 12, 351. Tinkamos bazės reakcijai yra natrio hidridas ir kalio heksametildisilazidas.

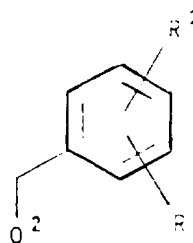
Tinkamos aktyvios karboksilato dalelės Q¹ reikšmės yra esteriai, pavyzdžiui C₁₋₄ alkilo esteriai; rūgščių anhidridai, pavyzdžiui mišrūs anhidridai su C₁₋₄ alkanoinėmis rūgštimis; rūgščių halogenanhidridai, pavyzdžiui, rūgščių chloranhidridai; ortoesteriai; ir pirminiai, antriniai bei tretiniai amidai.

Pirmenybė teikiama, kai grupė Q¹ yra metoksikarbonilas ar etoksikarbonilas.

Minėtos III formulės tarpinius junginius gali būti patogų paruošti, reaguojant IV formulės junginiui su V formulės junginiu:



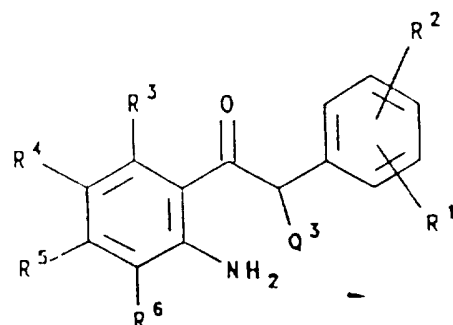
(IV)



(V)

kur R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 ir Q^1 yra apibrėžti anksčiau; o Q^2 reiškia aktyvią karboksilato dalelę.

- 5 Reakcija gerai vyksta, maišant reagentus inertiniame tirpiklyje, būtent dichlormetane ar 1,2-dichloretane, ir kaitinant reakcijos mišinį aukštesnėje temperatūroje, pavyzdžiui vartojamo tirpiklio virimo temperatūroje.
- 10 Tinkamos reikšmės aktyviai karboksilato dalelei Q^2 atitinka tas, kurios anksčiau apibrėžtos Q^1 . Teikiama pirmenybė, kai grupė Q^2 yra rūgšties halogenanhidrido grupė, ypač rūgšties chloranhidrido grupė. V formulės junginys, kur Q^2 yra rūgšties chloranhidrido grupė,
- 15 gali lengvai būti pagamintas iš atitinkamo V formulės junginio, kur Q^2 yra karboksilo grupė $-CO_2H$, reaguojant su aksalilchloridu ar tionilo chloridu įprastinėmis žinomomis sąlygomis.
- 20 Alternatyviniame procese I formulės minėti junginiai, įskaitant naujus šiame išradime aprašomus junginius, gali būti gaunami, ciklizuojant VI formulės junginį:



(VI)

kurioje R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ir R^6 yra apibrėžti anksčiau; ir Q^3 reiškia aktyvią karboksilato dalelę.

5 Reakcija gerai vyksta, esant bazei, būtent kalio heksametildisilazidui.

Tinkamos reikšmės aktyviai karboksilato dalelei Q^3 atitinka apibrėžtas anksčiau Q^1 . Geriau, kai grupė Q^3 yra C_{1-4} alkil esterio grupė, būtent metoksikarbonilas ar etoksikarbonilas.

10

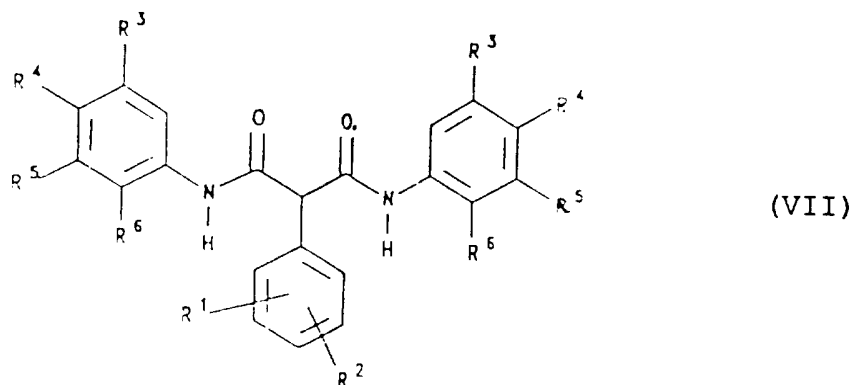
Kai Q^3 reiškia C_{1-4} alkilo esterio grupę, tarpiniai junginiai, kurių formulė VI, gali būti lengvai gauti Klaiseno esterio kondensacijos būdu reaguojant IV formulės junginiui su V formulės junginiu, kai Q^1 ir Q^2 abu yra C_{1-4} alkilo esterio grupės. Tai vyksta, kaitinant reagentus kartu, esant stipriai bazei, būtent kalio heksametildisilazidui. Atitinkamomis sąlygomis reagentai gali būti paverčiami *in situ* tiesiog į pageidaujamą ciklizuoatą I formulės produktą be būtinybės išskirti VI formulės tarpinį produktą.

15

20

Tolimesniame procese minėtos I formulės junginiai, įskaitant naujus šiame išradime aprašytus junginius, gali būti gauti, ciklizuojant VII formulės junginį:

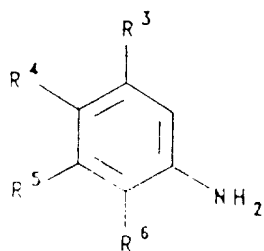
25



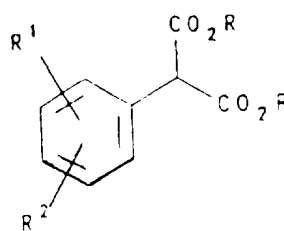
kurioje R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ir R^6 yra kaip apibrėžta anksčiau.

5 Ciklizaciją efektyviai veikia kaitinimas arba poveikis į VII formulės junginį fosforo pentoksidu metanosulfoninėje rūgštyje kaip aprašyta, pavyzdžiui, J. Heterocycl. Chem., 1988, 25, 857.

10 Minėti tarpiniai junginiai, kurių formulė VIII, gali būti atitinkamai gauti, reaguojant VIII formulės junginiui su junginio, kurio formulė IX, malonato dariniu:



(VIII)



(IX)

kurioje R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ir R^6 yra apibrėžti anksčiau; ir R reiškia C_{1-4} alkilą.

Reakcija gerai vyksta, kaitinant reagentų mišinį kartu nuo 15 iki 20 valandų, kaip aprašyta, pavyzdžiui, J. Heterocycl. Chem., 1988, 25, 857.

- 5 Minėti aromatiniai tarpiniai junginiai, kurių formulės IV, V, VIII ir IX, įskaitant V formulės pirmtakus, kur Q^2 yra $-CO_2H$, kada jie nėra komerciškai gaunami, gali būti gaunami būdais, aprašytais pateikiamuose pavyzdžiuose arba jiems analogiškais žinomais būdais.
- 10 Būtų gerai, kad bet kuris I, IA ar IB formulės junginys, pradžioje gaunamas pagal bet kurią anksčiau minėtą būdą, būtų, kur galima, vėliau perdirbamas į tolesnį reikiamą I, IA ar IB formulės junginį,
- 15 atitinkamai vartojant žinomus būdus.
- Kai anksčiau minėti būdai gauti junginiams, aprašytiems šiame išradime, sąlygoja stereoizomerų mišinių susidarymą, tie izomerai gali būti atskirti įprastiniais būdais, tokiais kaip preparatyvinė chromatografija. Junginiai gali būti gauti raceminėje formoje arba atskiri enantiomerai gali būti gauti enantiospecifinės sintezės būdu arba atskirti.
- 20 Pavyzdžiui, junginiai gali būti atskirti į jų komponentų enantiomerus standartiniais būdais, tokiais kaip diastereomerinių porų sudarymas, susidarant druskoms su optiškai aktyviomis rūgštimis, tokiomis kaip (-)-di-p-tolil-d-vyno rūgštis ir/arba (+)-di-p-tolil-l-vyno rūgštis, toliau seka frakcinė
- 25 kristalizacija ir laisvos bazės regeneracija. Junginiai taip pat gali būti atskirti, sudarant diastereomerinius esterius ar amidus, toliau seka chromatografinis atskyrimas ir chiralinės pagalbinės dalies pašalinimas.
- 30
- 35 Bet kuriose aukščiau minėtose sintezių sekose gali būti būtina ir/ar norima apsaugoti jautrias ar reaktyvias grupes bet kuriose dominančiose molekulėse. Tai gali

būti pasiekta, naudojant įprastines apsaugines grupes, tokias kaip aprašytos Protective Groups in Organic Chemistry, leid. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; ir T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Willey & Sons, 1984. Apsauginės grupės gali būti pašalintos patogioje vėlesnėje stadijoje, naudojant žinomus metodus.

Toliau sekantys pavyzdžiai iliustruoja junginių, aprašytų šiame išradime, pagaminimą.

Šio išradimo junginiai naudingi tuo, kad gali ir selektyviai blokuoja atsakus į NMDA ir/ar AMPR žiurkės galvos smegenų pjūvyje ir inhibuoja agonistų ir antagonistų prijungimą prie strichninui nejautrių sričių, esančių ant NMDA receptoriaus, ir/ar AMPR prijungimą prie žiurkės priekinių smegenų membranų.

Žievės preparatų tyrimai

Junginių, aprašytų šiame išradime, poveikis į NMDA ir AMPR signalą buvo įvertintas, vartojant žiurkės smegenų žievės preparatą, kaip aprašyta Wong et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1986, 83, 7104. Tiriamoji pusiausvyros konstanta (K_b) apskaičiuota, remiantis NMDA arba AMPR koncentracijos-atsako kreivių poslinkiu į dešinę, sukeltu tiriamojo junginio. Nustatyta, kad visi junginiai, kurie buvo ištirti iš pateiktų pavyzdžių, turi K_b reikšmę dėl NMDA atsako mažiau 150 μ M. Ištyrus 12 pavyzdžio junginį nustatyta, kad K_b reikšmė dėl AMPR atsako yra mažiau 150 μ M.

Prijungimo tyrimai

Pagal Grimwood et al., Proceedings of the British Pharmacological Society, July 1991, Abstract C78 metodu buvo nustatyta tirtų junginių savybė perkelti 3H-L-689,

560 (trans-2-karboksi-5,7-dichloro-4-fenil-aminokarbo-
nilamino-1,2,3,4-tetrahydrochinolino) prijungimą prie
strichninui nejautrios vietos, esančios žiurkės
priekinių smegenų membranų NMDA receptoriuose.
5 Pavyzdžiuose pateiktų junginių koncentracija,
reikalinga perkelti 50% specifinio prijungimo (IC_{50}),
kiekvieniu atveju yra mažiau 50 μ M. BMR spektrai buvo
užrašyti prie 360 MHz, jei nenurodyta kitaip. Lydymosi
taškai yra nepatikslinti.

10

1 PAVYZDYS

7-Chloro-4-hidroksi-3-(3-metoksifenil)-2(1H)-chinolonas

15 3-Metoksifenilacetilchloridas (1,11g, 6mmol) sudėtas į
metil 2-amino-4-chlorbenzoatą (0,93g, 5mmol)
dichlormetane (30ml) ir tirpalas maišytas virinant su
grižtamuoju šaldytuvu 18h. Alyvos liekana, kuri liko
nugarinus tirpiklį, buvo sutrinta su dietilo eteriu,
20 gautas kietas bespalvis metil 4-chloro-2-(3-metoksi-
fenil)acetamido benzoatas (1,51g), l.t. 144-146°C.

Į aukščiau paminėto amido (0,50g, 1,5mmol) tirpalą
tetrahidrofurane (20ml) supiltas kalio heksametil-
25 disilazido tirpalas toluene (0,5M, 8ml, 4mmol) ir
gautas mišinys maišytas 1,5h azoto atmosferoje.
Supiltas metanolis (3ml) ir tirpalas nugarintas.
Liekana frakcionuota su dietilo eteriu (10ml) ir
vandeniniu natrio hidroksido tirpalu (0,5M, 20ml),
30 vandeninis sluoksnis parūgštintas su druskos rūgštimi
(5M). Iškritę nuosėdos surinktos, praplautos vandeniu
ir perkristalintos iš dimetilformamido, gautas
bespalvis, kietas pavadinime nurodytas junginys; l.t.
320°C (skyla) (Rasta: C, 63,44; H, 3,89; N, 4,54.
35 $C_{16}H_{12}ClNO_3$ yra: C, 63,69; H, 4,01; N, 4,64%); δ_H (DMSO-
 d_6) 3,76 (3H, s, OCH_3), 6,88-6,94 (3H, m, ArH),
7,20 (1H, dd, J 8,7 ir 2, 1Hz, 6-H), 7,28-7,32 (2H, m,

ArH), 7,91 (1H, d, J 8,7Hz, 5-H), 10,24 (1H, pl s, OH) ir 11,48 (1H, s, NH); m/z 301 (M⁺).

5 Jei nenurodyta kitaip, toliau sekantys pavyzdžiai buvo pagaminti analogišku būdu iš atitinkamo arilacetilchloranhidrido. Chloranhidridai galėtų būti pagaminti iš rūgščių, veikiant pertekliumi oksalilchlorido ir katalitiniu DMF dichlormetane kambario temperatūroje 1h, toliau išgarinant.

10

2 PAVYZDYS

7-Chloro-4-hidroksi-3-(3-jodofenil)-2(1H)-chinolonas

15 L.t.>350⁰C (iš DMF) (Rasta: C, 45,56; H, 1,99; N, 3,39. C₁₅H₉ClNO₂ yra: C, 45,31; H, 2,28; N, 3,52%); δ_H (DMSO-d₆) 7,19-7,24 (2H, m, ArH ir 6-H), 7,32 (1H, d, J 1,9Hz, 8-H), 7,39 (1H, d, J 7,8Hz, ArH), 7,69-7,71 (2H, m, 2' ir ArH), 7,94 (1H, d, J 9,4Hz, 5-H), 10,50 (1H, pl s, OH) ir 11,57 (1H, s, NH); m/z 397 (M⁺).

20

3 PAVYZDYS

7-Chloro-4-hidroksi-3-(4-jodofenil)-2(1H)-chinolonas

25

L.t.>350⁰C (iš DMF/vandens) (Rasta: C, 45,51; H, 2,10; N, 3,45. C₁₅H₉ClNO₂ yra: C, 45,31; H, 2,28; N, 3,52%); δ_H (DMSO-d₆) 7,18-7,23 (3H, m, ArH), 7,31 (1H, d, J 1,9Hz, 8-H), 7,75 (2H, d, J 8,3Hz, ArH), 7,93 (1H, d, J 8,7Hz, 5-H), 10,42 (1H pl s, OH) ir 11,53 (1H, s, NH); m/z 397 (M⁺).

30

4 PAVYZDYS

35 7-Chloro-4-hidroksi-3-(2-fenoksifenil)-2(1H)-chinolonas

L.t. 284-288⁰C (iš DMF/vandens) (Rasta: C, 68,77; H, 4,04; N, 3,94. C₂₁H₁₄ClNO₃.0,125H₂O yra: C, 68,91; H, 3,92; N, 3,88%); δ_H (DMSO-d₆) 6,87 (1H, d, J 7,7Hz, ArH), 6,96-7,03 (3H, m, ArH), 7,16-7,20 (2H, m, ArH), 7,26-7,37 (5H, m, ArH), 7,87 (1H, d, J 8,7Hz, 5-H), 10,29 (1H, pl s, OH) ir 11,41 (1H, s, NH); m/z 363 (M⁺).

5 PAVYZDYS

10

7-Chloro-4-hidroksi-3-(3-fenoksifenil)-2(1H)-chinolonas

L.t. 303-306⁰C (iš DMF/vandens); (Rasta: C, 69,09; H, 3,96; N, 3,82. C₂₁H₁₄ClNO₃ yra: C, 69,33; H, 3,88; N, 3,85%); δ_H (DMSO-d₆) 6,96 (1H, dd, J 7,4, 1,8Hz, 4'-H), 7,01 (1H, s, 2'-H), 7,08-7,14 (4H, m, ArH), 7,20 (1H, dd, J 8,8, 2,0Hz, 6-H), 7,31 (1H, d, J 2,0Hz, 8-H), 7,36-7,43 (3H, m, ArH), 7,92 (1H, d, J 8,8Hz, 5-H), 10,40 (1H, pl s, OH) ir 11,53 (1H, s, NH); m/z 363 (M⁺).

20

6 PAVYZDYS

7-Chloro-4-hidroksi-3-(4-fenoksifenil)-2(1H)-chinolonas

25

L.t. 274-276⁰C (iš DMF/vandens) (Rasta: C, 68,83; H, 3,93; N, 3,75. C₂₁H₁₄ClNO₃. 0,125H₂O yra: C, 68,91; H, 3,92; N, 3,83%); δ_H (DMSO-d₆), 7,01-7,08 (4H, m, ArH), 7,15 (1H, t, J 7,5Hz, 4''-H), 7,21 (1H, dd, J 8,7 ir 2,1Hz, 6-H), 7,32 (1H, d, J 2,1H, 8-H), 7,37-7,44 (4H, m, ArH), 7,93 (1H, d, J 8,7Hz, 5-H), 10,29 (1H, pl s, OH) ir 11,55 (1H, s, NH); m/z 363 (M⁺).

30

7 PAVYZDYS

35

7-Chloro-4-hidroksi-3-(3-feniletinilfenil)-2(1H)-chinolonas

- Į metil 2-(3-jodofenilacetamido)-4-chlorbenzoato tirpalą (l.t. 100-101°C, pagamintą žinomu būdu, aprašytu anksčiau; 860mg, 2mmol) trietilamine (20ml) ir tetrahidrofurane (5ml), buvo įdėta vario (I) jodidas (5mg), bis(trifenilfosfino) paladžio (II) dichloridas (20mg) ir fenilacilenas (0,33ml, 306mg, 3mmol), ir tada mišinys maišytas per naktį kambario temperatūroje, ir po to 5h maišytas virinant su grįžtamuoju šaldytuvu. Tirpikliai buvo pašalinti, liekana frakcionuota su etilo acetatu (30ml) ir vandeniniu citrinų rūgšties tirpalu (10%, 25ml), organinis sluoksnius buvo praplautas vandeniu (25ml) ir druskos tirpalu (25ml). Išdžiovinus (MgSO₄) tirpalas buvo išgarintas ir liekana apdorota chromatografiškai ant silikagelio (4:1 petrolio eteris-etilacetatas kaip eliuentas), gautas bespalvės dervos pavidalo metil 4 chloro-2-(3-feniletinilfenil)acetamido-benzoatas (824mg); δ_H (CDCl₃) 3,75 (2H, s, -CH₂-), 3,87 (3H, s, CO₂Me), 7,03 (1H, dd, J 9,4 ir 2,1Hz, 5-H), 7,33-7,38 (5H, m, ArH), 7,48-7,55 (4H, m, ArH), 7,91 (1H, d, J 9,4Hz, 6-H), 8,82 (1H, d, J 2,1Hz, 3-H) ir 11,14 (1H, pl s, -NHCO-).
- Dalis šio amido buvo ciklinta kaip anksčiau, kad gautume pavadinime nurodytą junginį, l.t. 297-300°C (iš DMF/vandens); (Rasta: C, 74,18; H, 3,62; N, 3,69. C₂₃H₁₄ClNO₂ yra: C, 74,30; H, 3,80; N, 3,77%); δ_H (DMSO-d₆) 7,23 (1H, dd, J 8,6 ir 2,0Hz, 6-H), 7,33 (1H, d, J 2,0 Hz, 8-H), 7,41-7,51 (9H, m, ArH), 7,95 (1H, d, J 8,6Hz, 5-H), 10,50 (1H, pl s, OH) ir 11,58 (1H, s, NH); m/z 371 (M⁺).

8 PAVYZDYS

35

7-Chloro-4-hidroksi-3-(2-nitrofenil)-2(1H)-chinolonas

L.t. 298-300⁰C (iš DMF/vandens) (Rasta: C, 56,74; H, 2,86; N, 8,85; C₁₅H₉ClN₂O₄ yra: C, 56,89; H, 2,86; N, 8,85%); δ_H (DMSO-d₆) 7,26 (1H, dd, J 8,6 ir 2,1Hz, 6-H), 7,33 (1H, d, J 2,1Hz, 8-H), 7,52 (1H, d, J 6,4Hz, 6'-H), 7,60 (1H, t, J 7,6Hz, 5'-H), 7,75 (1H, t, J 7,6Hz, 4'* 7,96 (1H, d, J 8,7Hz, 5-H), 8,06 (1H, d, J 7,1Hz, 3'-H) ir 11,63 (1H, s, NH); m/z 316 (M⁺).

* tekste atomas nenurodytas

10

9 PAVYZDYS

7-Chloro-4-hidroksi-3-(4-metoksifenil)-2(1H)-chinolonas

L.t.>350⁰C (iš DMF/vandens); δ_H (250MHz; DMSO-d₆) 3,81 (3H, s, OCH₃); 6,96 (2H, d, J 7,2Hz, 2'-H, 6'-H), 7,21 (1H, dd, J 8,6 ir 2,1Hz, 6-H), 7,29 (2H, d, J 7,2Hz, 3'-H, 5'-H), 7,33 (1H, d, J 2,1Hz, 8-H), 7,96 (1H, d, J 8,7Hz, 5-H) ir 11,49 (1H, s, NH); m/z 301(M⁺) (Rasta: m/z 301,0478; C₁₆H₁₂ClNO₃ yra m/z 301,0507).

20

10 PAVYZDYS

25 3-(4-Bromfenil)-7-chloro-4-hidroksi-2(1H)-chinolonas

L.t.>350⁰C (iš DMF/vandens) (Rasta: C, 51,10; H, 2,55; N, 3,92; C₁₅H₉BrClNO₂ yra C, 51,38; H, 2,58; N, 3,99%) δ_H (250MHz; DMSO-d₆) 7,23 (1H, dd, J 8,6 ir 2Hz, 6-H), 7,32-7,40 (3H, m, 2'-H, 8-H), 7,58 (2H, d, J 10Hz, 3'-H, 5'-H), 7,90 (1H, d, J 8,6Hz, 5-H) ir 11,48 (1H, s, NH); m/z 351 (M⁺).

30

11 PAVYZDYS

35

7-Chloro-4-hidroksi-3-(3-nitrofenil)-2(1H)-chinolonas

5 L.t. 329-332⁰C (iš DMF/vandens) (Rasta: C, 56,63; H, 2,58; N, 8,66; C₁₅H₉ClN₂O₄ yra C, 56,89; H, 2,86; N, 8,85%); δ_H (DMSO-d₆) 7,26 (1H, dd, J 8,6 ir 2Hz, 6-H), 7,35 (1H, s, 8-H), 7,69 (1H, t, J 8Hz, 5'-H), 7,88 (1H, d, J 7,7Hz, 5-H), 7,99 (1H, d, 8,7Hz, 6'-H), 8,17 (1H, d, J 9,6Hz, 4'-H), 8,26 (1H, s, 2'-H) ir 11,67 (1H, s, NH); m/z 316 (M⁺).

12 PAVYZDYS

10

4-Hidroksi-7-nitro-3-fenil-2(1H)-chinolonas

15 L.t.>330⁰C (iš DMF/vandens) (Rasta: C, 62,98; H, 3,47; N, 9,82; C₁₅H₁₀N₂O₄.0,2H₂O yra: C, 63,02; H, 3,67; N, 9,80%); δ_H (DMSO-d₆) 7,32-7,45 (5H, m, ArH), 7,97 (1H, dd, J 8,8 ir 2,3Hz, 6-H), 8,13-8,16 (2H, m, 5-H, 8-H), 10,57 (1H, pl s, OH) ir 11,88 (1H, s, NH); m/z 282 (M⁺).

20

13 PAVYZDYS

7-Chloro-4-hidroksi-3-(2,5-dimetoksifenil)-2(1H)-chinolonas

25 L.t. 280-282⁰C (iš DMF/vandens) (Rasta: C, 61,35; H, 4,14; N, 4,29; C₁₇H₁₄ClNO₄.0,1H₂O yra: C, 61,21; H, 4,29; N, 4,29%); δ_H (DMSO-d₆) 3,71 (3H, s, OCH₃), 3,71 (3H, s, OCH₃), 6,70 (1H, d, J 3Hz, 6'-H), 6,88 (2H, m, 3', 4'-H), 7,19(1H, dd, J 8,6 ir 2,1Hz, 6-H), 7,30 (1H, s, 8-H), 7,86 (1H, d, J 8,6Hz, 5-H), 9,95 (1H, pl s, OH), ir 11,42 (1H, s, NH); m/z 331 (M⁺).

30

14 PAVYZDYS

35 3-(3-Benziloksifenil)-7-chloro-4-hidroksi-2(1-H)-chinolonas

5 L.t. 293-295⁰C (iš DMF/vandens) (Rasta: C, 69,23; H, 4,39, N, 3,73; C₂₂H₁₆ClNO₃.0,25H₂O yra: C, 69,11; H, 4,35; N, 3,66%); δ_H (DMSO-d₆) 5,10 (2H, s, CH₂Ph), 6,93-7,08 (3H, m, ArH), 7,21 (1H, dd, J 8,6 ir 2,0Hz, 6-H), 7,19-7,47 (7H, m, ArH), 7,92 (1H, d, J 8,6Hz, 5-H), 10,26 (1H, pl s, OH) ir 11,52 (1H, s, NH); m/z 377 (M⁺).

15 PAVYZDYS

10

7-Chloro-4-hidroksi-3-(1-naftil)-2(1H)-chinolonas

15 L.t.>350⁰C (iš DMF/vandens) (Rasta: C 70,83; H, 4,05; N, 4,34; C₁₉H₁₂ClNO₂ yra: C, 70,92; H, 3,76; N, 4,35%); δ_H (DMSO-d₆) 7,23 (1H, dd, J 8,6 ir 2,0Hz, 6-H), 7,36-7,58 (6H, m, ArH), 7,92-7,97 (3H, m, ArH), 10,17 (1H, pl s, OH) ir 11,58 (1H, s, NH); m/z 321 (M⁺).

20 16 PAVYZDYS

7-Chloro-4-hidroksi-3-(2-naftil)-2(1H)-chinolonas

25 L.t.>350⁰C (iš DMF/vandens) (Rasta: C, 70,62; H, 4,14; N, 4,37; C₁₉H₁₂ClNO₂ yra: C, 70,92; H, 3,76; N, 4,35%); δ_H (DMSO- d₆) 7,23 (1H, dd, J 8,6 ir 2,0Hz, 6-H), 7,34 (1H, d, J 1,7Hz, 8-H), 7,48-7,52 (3H, m, ArH), 7,90-7,96 (5H, m, ArH) ir 11,58 (1H, s, NH); m/z 321 (M⁺).

30

17 PAVYZDYS

7-Chloro-4-hidroksi-3-(3,4-metilendioksifenil)-2(1H)-chinolonas

35

L.t.>350⁰C (iš DMF/vandens) (Rasta: C, 60,61; H, 3,00, N, 4,47; C₁₆H₁₀ClNO₄ yra: C, 60,87; H, 3,19; N, 4,34%);

5 δ_H (DMSO- d_6) 6,02 (2H, s, $-OCH_2O-$), 6,81 (1H, dd, J 8,0 ir 1,7Hz, 6'-H), 6,87 (1H, d, J 1,7Hz, 2'-H), 6,93 (1H, d, J 8,0Hz, 5'-H), 7,19 (1H, dd, J 8,6 ir 2,0Hz, 6-H), 7,30 (1H, d, J 2,0Hz, 8-H), 7,90 (1H, d, J 8,6Hz, 5-H), 10,16 (1H, pl s, OH) ir 11,49 (1H, s, NH); m/z 315 (M^+).

18 PAVYZDYS

10 3-(4-Benziloksifenil)-7-chloro-4-hidroksi-2(1H)-chinolonas

15 L.t. >350 $^{\circ}$ C (iš DMF) (Rasta: C, 69,69; H, 4,03; N, 3,60; $C_{22}H_{16}ClNO_3$ yra: C, 69,94; H, 4,27; N, 3,71%); δ_H (DMSO- d_6) 5,15 (2H, s, CH_2Ph), 7,03 (2H, m, ArH), 7,20 (1H, dd, J 8,6 ir 2,0Hz, 6-H), 7,28-7,49 (8H, m, ArH), 7,91 (1H, d, J 8,6Hz, 5-H), 10,13 (1H, pl s, OH) ir 11,49 (1H, s, NH); m/z 377 (M^+).

20 19 PAVYZDYS

7-Chloro-4-hidroksi-3-(3-metilfenil)-2(1H)-chinolonas

25 L.t. >350 $^{\circ}$ C (iš DMF/vandens) (Rasta: C, 67,15; H, 4,11; N, 4,82; $C_{16}H_{12}ClNO_2$ yra: C, 67,26; H, 4,23; N, 4,90%); δ_H (DMSO- d_6) 2,35 (3H, s, $PhCH_3$), 7,11-7,17 (4H, m, ArH), 7,26-7,31 (2H, m, ArH), 7,91 (1H, d, J 8,6Hz 5-H) ir 11,49 (1H, s, NH); m/z 285 (M^+).

30 20 PAVYZDYS

7-Chloro-4-hidroksi-3-(4-trifluormetilfenil)-2(1H)-chinolonas

35 L.t. 325-327 $^{\circ}$ C (skyla) (iš DMF/vandens) (Rasta: C, 56,43; H, 2,58; N, 4,03; $C_{16}H_9ClF_3NO_2$ yra: C, 56,57; H, 2,67; N, 4,12%); δ_H (DMSO- d_6) 7,23 (1H, dd, J 8,6 ir

2,0Hz, 6-H), 7,34 (1H, d, J 2,0Hz, 8-H), 7,61 (2H, d, J 8,0Hz, 2'-H, 6'-H), 7,74 (2H, d, J 8,0Hz, 3'-H, 5'-H), 7,98 (1H, d, J 8,6Hz, 5-H) ir 11,64 (1H, s, NH); m/z 339 (M⁺).

5

21 PAVYZDYS

7-Chloro-4-hidroksi-3-(4-nitrofenil)-2(1H)-chinolonas

10 L.t.>350⁰C (iš DMF/vandens) (Rasta: C, 56,08; H, 2,76; N, 8,63; C₁₅H₁₉ClN₂O₄.0,25H₂O yra: C, 56,09; H, 2,98; N, 8,72%); δ_H (DMSO-d₆) 7,24 (1H, dd, J 8,6 ir 2,0Hz, 6-H), 7,34 (1H, d, J 1,8Hz 8-H), 7,72 (2H, d, J 8,8Hz, 2'-H, 6'-H), 8,00 (1H, d, J 8,6Hz, 5-H), 8,24 (2H, d, J 8,8Hz, 3'-H, 5'-H) ir 11,65 (1H, s, NH); m/z 316 (M⁺).

15

22 PAVYZDYS

7-Chloro-3-(4-chlorfenil)-4-hidroksi-2(1H)-chinolonas

20

L.t.>300⁰C (iš DMF/vandens) (Rasta: C, 58,62; H, 2,94; N, 4,33; C₁₅H₉Cl₂NO₂ yra C, 58,85; H, 2,96; N, 4,58%); δ_H (DMSO-d₆) 7,22 (1H, dd, J 8,6, 2,0Hz, 6-H), 7,31 (1H, s, 8-H), 7,32-7,46 (4H, m, 2'-H, 3'-H, 5'-H, 6'-H), 7,93-7,95 (1H, d, J 8,6Hz, 5-H), 10,43 (1H, pl s, OH) ir 11,57 (1H, s, NH); m/z 305 (M⁺).

25

23 PAVYZDYS

30 7-Chloro-3-(4-fluorfenil)-4-hidroksi-2(1H)-chinolonas

L.t. 335-337⁰C (iš DMF/vandens) (Rasta: C, 62,09; H, 3,03; F, 6,25; N, 4,67 C₁₅H₉ClFNO₂ yra: C, 62,19; H, 3,13; F, 6,56,; N, 4,84%) δ_H (DMSO-d₆), 7,13-7,18 (3H, m, 6-H, 3'-H, 5'-H), 7,32 (1H, s, 8-H), 7,38-7,42 (2H, m, 3'-H, 5'-H), 7,92-7,94 (1H, d, J 8,6Hz, 5-H),

35

10,19 (1H, pl s, OH) ir 11,54 (1H, s, NH); m/z 289 (M⁺).

24 PAVYZDYS

5

3-(4-Bifenil)-7-chloro-4-hidroksi-2(1H)-chinolonas

L.t.>300⁰C (iš DMF) (Rasta; C, 72,15; H, 4,01; N, 4.11. C₂₁H₁₄ClNO₂ yra: C, 72,50; H, 4,05; N, 4,03%); δ_H (DMSO-d₆) 7,20-7,24 (1H, dd, J 8,6Hz, 6-H), 7,32 (1H, s, 8-H), 7,32-7,40 (1H, m Ar-H), 7,49-7,51 (4H, m, Ar-H), 7,68-7,72 (4H, m, Ar-H), , 7,94-7,98 (1H, d, J 8,6Hz, 5-H), 10,37 (1H, pl s, OH) ir 11,56 (1H, s, NH); m/z 347 (M⁺).

15

25 PAVYZDYS

7-Chloro-4-hidroksi-3-(2-metoksifenil)-2(1H)-chinolonas

20 L.t.>300⁰C (iš DMF) (Rasta: C, 63,26; H, 4,15; N, 4,52. C₁₆H₁₂ClNO₃ yra C, 63,69; H, 4,01; N, 4,64%); δ_H (DMSO-d₆), 3,69 (3H, s, OCH₃), 6,94-6,99 (1H, m, Ar-H), 7,03 (1H, d, J, 8,1Hz, Ar-H), 7,10 (1H, dd, J 7,4, 1,7Hz, Ar-H), 7,18 (1H, dd, J, 8,6, 2,0Hz, 6-H), 25 7,30-7,36 (2H, m, Ar-H, 8-H), 7,86 (1H, d, J 8,6Hz, 5-H), 9,92 (1H, pl s, OH) ir 11,42 (1H, s, NH); m/z 301 (M⁺).

26 PAVYZDYS

30

7-Chloro-3-(4-dimetilaminofenil)-4-hidroksi-2(1H)-chinolonas

35 L.t.>300⁰C (iš DMF) (Rasta: C, 64,42; H, 5,02; N, 8,79. C₁₇H₁₅ClN₂O₂ yra: C, 64,87; H, 4,80; N, 8,90%); δ_H (DMSO-d₆) 2,93 (6H, s, 2x CH₃), 6,76 (2H, d, J 8,7, 2'-H, 6'-H), 7,17-7,29 (4H, m, 3'-H, 5'-H, 6-H, 8-H), 7,89 (1H,

d, J 8,6Hz, 5-H), 8,94 (1H, pl s, OH) ir 11,44 (1H, s, N-H); m/z 314 (M⁺).

27 PAVYZDYS

5

7-Chloro-3-(2-chlorfenil)-4-hidroksi-2(1H)-chinolonas

L.t.>300⁰C (iš DMF) (Rasta: C, 58,36; H, 3,19;N 4,54. C₁₅H₉Cl₂NO₂ yra: C 58,86; N 4,58%); δ_H (DMSO-d₆), 7,21-7,53 (6H, m, Ar-H), 7,93 (1H, d, J_{8,6}Hz, 5-H), 10,48 (1H, pl s, OH) ir 11,56 (1H, s, NH); m/z 306 (M⁺).

10

28 PAVYZDYS

15

7-Chloro-3-(3-chlorfenil)-4-hidroksi-2(1H)-chinolonas

L.t.>300⁰C (iš DMF) (Rasta: C, 58,64; 3,06; N, 4,60. C₁₅H₉Cl₂NO₂ yra: C, 58,84; H, 2,96; N, 4,57%); δ_H (DMSO-d₆), 7,22 (1H, dd, J 8,6, 2,0Hz, 6-H), 7,32-7,45 (5H, m, 8-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H), 7,94 (1H, d, J 8,6Hz, 5-H), 10,54 (1H, pl s, OH) ir 11,60 (1H, s, NH); m/z 306 (M⁺).

20

25 29 PAVYZDYS

3-(2-Bromfenil)-7-chloro-4-hidroksi-2(1H)-chinolonas

L.t.357-358⁰C (iš DMF) (Rasta: C, 51,58; H, 2,47; N, 3,86%); C₁₅H₉BrClNO₂ yra: C 51,39; H, 2,59; N, 4,00; δ_H (DMSO-d₆) 7,41 (6H, m, ArH, 6-H, 8-H), 7,91 (1H, d, J 8,6Hz, 5-H) ir 11,54 (1H, s, NH); m/z 351 (M⁺).

30

30 PAVYZDYS

35

3-(3-Bromfenil)-7-chloro-4-hidroksi-2(1H)-chinolonas

L.t.358⁰C (iš DMF) (Rasta: C, 49,38; H, 2,54; N, 3,76; C₁₅H₉BrClNO₂.7H₂O yra: C, 49,60; H, 2,89; N, 3,86%); δ_H (DMSO-d₆) 7,23 (1H, dd, J 8,5, 2,0Hz, 6-H), 7,38 (3H, m, ArH), 7,51 (1H, m, ArH), 7,54 (1H, d, J 2,0 Hz, 8-H), 7,95 (1H, d, J 8,5Hz, 5-H) ir 11,60 (1H, s, NH); m/z 351 (M⁺).

31 PAVYZDYS

10 7-Chloro-3-(2-fluorfenil)-4-hidroksi-2(1H)-chinolonas

L.t.>350⁰C (iš DMF) (Rasta: C, 60,87; H, 3,10; N, 4,65; C₁₅H₉ClNO₂ yra: C, 60,68; H, 3,33; N, 4,72); δ_H (DMSO-d₆) 7,32 (6H, m, ArH, 6-H, 8-H), 7,94 (1H, d, J 8,6Hz, 5-H) ir 11,59 (1H, s, NH); m/z 290 (M⁺).

32 PAVYZDYS

20 7-Chloro-3-(3-fluorfenil)-4-hidroksi-2(1H)-chinolonas

L.t.>350⁰C (iš DMF) (Rasta: C, 61,66; H, 3,14; N, 4,77; C₁₅H₉ClFNO₂ yra: C, 61,43; H, 3,23; N, 4,78); δ_H (DMSO-d₆) 7,22 (4H, m, ArH, 6-H), 7,33 (1H, d, J 2,2Hz, 8-H), 7,44 (1H, m, ArH), 7,95 (1H, d, J 8,6Hz, 5-H) ir 11,60 (1H, s, NH); m/z 290 (M⁺).

33 PAVYZDYS

30 7-Chloro-3-(3,5-dimetilfenil)-4-hidroksi-2(1H)-chinolonas

L.t.369⁰C (iš DMF) (Rasta: C, 67,91; H, 4,66; N, 4,61; C₁₇H₁₄ClNO₂ yra: C, 68,12; H, 4,71; N, 4,67); δ_H (DMSO-d₆) 2,29 (6H, s, 2 x CH₃), 6,94 (3H, m, ArH), 7,20 (1H, dd, J 8,6 ir 1,9Hz, 6-H), 7,35 (1H, d, J 1,9Hz, 8-H), 7,90 (1H, d, J 8,6Hz, 5-H) ir 11,50 (1H, s, NH); m/z (M⁺).

34 PAVYZDYS

7-Chloro-4-hidroksi-5-jodo-3-fenil-2(1H)-chinolonas

5

3-Chloro-5-jodoanilino (63,41g) tirpalas vandenyje (150ml), koncentruota druskos rūgštis (22,1ml) ir 1,4-dioksanas (60ml) buvo supiltas į chloralhidrato (90,24g) ir natrio sulfato (650g) tirpalo vandenyje (600ml) mišinį, kuris buvo pakaitintas iki 50°C. Tada buvo pridėta hidroksilamino hidrochlorido (110,56g) vandenyje (250ml) ir reakcijos mišinys virintas su grižtamuoju šaldytuvu 45 min., tada buvo leidžiama atšalti iki kambario temperatūros ir gautos 3-chloro-5-jodofenilizonitrosoacetanilido geltonos nuosėdos buvo nufiltruotos, praplautos vandeniu ir išdžiovintos vakuume ant silikagelio.

10

15

20

25

30

Izonitrosoacetanilido (45g) pavyzdys dalimis buvo sudėtas į pašildytą koncentruotą sieros rūgštį (175ml), 50°C) palaikant viduje temperatūrą nuo 50°C iki 70°C, vartojant ledo vonią. Visiškai sudėjus reakcijos mišinys buvo pakaitintas iki 80°C 10 minučių prieš leidžiant atvėsti iki kambario temperatūros ir išpiltas į dešimt kartų didesni už reakcijos mišinį ledo tūrį. Gauta skysta masė buvo stipriai supurtyta ir palikta stovėti vieną valandą prieš nufiltruojant, gautos rūdžių spalvos nuosėdos praplautos vandeniu ir išdžiovintos vakuume ant fosforo pentoksido. Gautas 6-chloro-4-jodo ir 4-chloro-6-jodo izatinų mišinys. δ_{H} (DMSO- d_6) 6,98 (1H, d, J 1,6Hz, H-5 ar H-7), 7,25 (1H, d, J 1,0Hz, H-5' ar H-7'), 7,50 (1H, d, J 1,0Hz, H-5' ar H-7'), 7,55 (1H, d, J 1,6Hz, H-5 ar H-7) 11,18 (1H, s, NH) ir 11,26 (1H, s, N'H).

35

30% vandenilio peroksidas (35,7ml) dalimis buvo sudėtas į minėtų izatinų (53,68g) mišinio tirpalą 1N natrio

hidroksido tirpale (525ml), esant kambario temperatūrai. Kai baigėsi aktyvus dujų išsiskyrimas, reakcijos mišinys buvo atsargiai neutralizuotos 2N druskos rūgštimi ir nufiltruotas, kad būtų pašalintos netirpos medžiagos, prieš parūgštinant iki pH 2-3. Gautos smėlio geltonumo nuosėdos buvo nufiltruotos ir perplautos vandeniu prieš išdžiovinant vakuume ant fosforo pentoksido; gautas 2-amino-4-chloro-6-jodo ir 2-amino-6-chloro-4-jodobenzoinių rūgščių mišinys (10,56g). Izomerų mišinys (8g) ištirpintas verdančiame acetone ir mažintas tūris, kol pradėjo kristalintis kieta medžiaga, susidarė šifo bazė (praturtinta (10:1) labiau vyraujančiu 4-chloro-6-jodo izomeru). Imino hidrolizės su 2N druskos rūgštimi metu susidarė aminobenzoinė rūgštis. Kartojant šį procesą gauta >95% švarumo 2-amino-chloro-6-jodobenzoinė rūgštis (3,75g). δ_H (DMSO- d_6) 6,79 (1H, d, J 1,9Hz, H-3 ar H-5), 7,05 (1H, d, J 1,9Hz, H-3 ar H-5).

20 Paveikus rūgšties (2,68g) eterinį tirpalą diazometanu ir sukonzentravus vakuume, gautas norimas metil 2-amino-4-chloro-6-jodobenzoatas (2,81g). δ_H (DMSO- d_6) 3,61 (3H, s, CH₃), 5,89 (2H, s, NH₂), 6,78 (1H, d, J 1,9Hz, H-3 ar H-5), 7,04 (1H, d, J 1,9Hz, H-3 ar H-5);

25 kuris buvo vartotas, kaip aprašyta anksčiau, gauti metil 4-chloro-6-jodo-2-fenilacetamidobenzoatą, kurio ciklizacija anksčiau aprašytu būdu davė pavadinime nurodytą junginį; sublimuojasi 256⁰C (iš DMF/vandens); (Rasta: C, 45,77; H, 2,24; N, 3,41. C₁₅H₉ClNO₂.0,08 DMF

30 yra: C, 45,37; H, 2,39; N, 3,75%): δ_H (DMSO- d_6) 7,30-7,42 (6H, m, ArH, ir 6-H ar 8-H), 7,82 (1H, d, J 2,0Hz, 6-H ar 8-H), 10,28 (1H, pl s, OH) ir 11,62 (1H, s, NH); m/z 397 (M⁺).

35 35 PAVYZDYS

7-Chloro-4-hidroksi-3-fenil-5-vinil-2(1H)-chinolonas

Bis(trifenilfosfino) paladžio (II) chloridas (0,1g) buvo sudėtas į tirpalą metil 2-amino-4-chloro-6-jodobenzoato (0,52g), sauso ličio chlorido (0,25g) ir 5 viniltributiltino (0,6ml) sausame DMF (10ml) azoto atmosferoje. Mišinys kaitinamas 60°C 45 minutes, atšaldytas iki kambario temperatūros ir praskiestas etilo acetatu. Organinės fazės praplautos vandeniu ir po to druskos tirpalu prieš išdžiovinant magnio 10 sulfatu. Tirpiklis pašalintas vakuume, liko ruda alyva, kuri išvalyta chromatografija ant silicio dioksido, eliuuojant 10% etilo acetatu heksanu, gauta 0,26g reikiamo metil 2-amino-4-chloro-6-vinilbenzoato. δ_H (250MHz; DMSO-d₆) 3,80 (3H, s, CH₃), 5,26 (1H, d, J 11,0Hz, CH_AH_B, H_A trans Ar), 5,62 (1H, d, J 17,5Hz, CH_AH_B, H_B cis Ar), 6,02 (2H, s, NH₂), 6,74 (1H, d, J 2,5Hz, H-3 ar 5-H), 6,76 (1H, d, J 2,5Hz, H-3 ar H-5), 6,84 (1H, dd, J 17,5 ir 11,0Hz, CH). Tai buvo panaudota gauti metil 4-chloro-2-fenilacetamido-6-vinilbenzoatui 20 anksčiau aprašytu būdu. δ_H (250MHz, DMSO-d₆) 3,65 (2H, s, CH₂-Ph), 3,66 (3H, s, CO₂CH₃), 5,41 (1H, d, J 11Hz, CH_AH_B, H_A trans Ar), 5,88 (1H, d, J 17,5Hz, CH_AH_B, H_B cis Ar), 6,76 (1H, dd, J 17,5Hz ir 11Hz, CH), 7,24-7,38 (5H, m, ArH), 7,57 (2H, m. H-3 ar H-5), 25 9,93 (1H, s, NH).

Šio amido ciklizacijos metu susidarė pavadinime nurodytas junginys, l.t. 240-244°C (iš DMF/vandens); (Rasta: C, 68,61; H, 4,14; N, 4,79. C₁₇H₁₂ClNO₂ yra: C, 30 68,58; H, 4,06; N, 4,70%); δ_H (DMSO-d₆) 5,27 (1H, dd, J 11,0Hz ir 1,3Hz, CH_AH_B, H_B trans Ar), 5,56 (1H, dd, J 17,3 ir 1,3Hz, CH_AH_B, H_A cis Ar), 7,16 (1H, d, J 2,1Hz, H-6 ar H-8), 7,29-7,43 (6H, m, ArH ir H-6 ar H-8), 7,71 (1H, dd, J 17,3 ir 11,0Hz, CH), 9,99 (1H, pl s, 35 OH) ir 11,55 (1H, s, NH); m/z 297 (M⁺).

36 PAVYZDYS

7-Chloro-5-etil-4-hidroksi-3-fenil-2(1H)-chinolonas

5 Skysta platinos masė ant anglies sulfido (0,1g) etilo acetate sudėta azoto atmosferoje į metil 2-amino-4-chloro-6-vinilbenzoato (0,362g) tirpalą etilo acetate. Šis mišinys hidrintas esant 30psi* (206,84 kPa) 2h. Katalizatorius nufiltruotas ir, 10 vakuume pašalinus tirpiklį, liko reikiamas geltonos alyvos pavidalo metil 2-amino-4-chloro-6-etilbenzoatas (0,34g). δ_H (250MHz, DMSO- d_6) 1,08 (3H, t, J 7,5Hz, CH₂CH₃), 2,60 (2H, q, J 7,5Hz, CH₂CH₃), 3,81 (3H, s, CO₂CH₃), 5,85 (2H, s, NH₂), 6,46 (1H, d, J 2,5Hz, H-3 ar 15 H-5), 6,65 (1H, d, J 2,5Hz, H-3 ar H-5).

*psi = svaras/colis² \approx 6,894 kPa

20 Metil 4-chloro-6-etil-2-fenilacetamido-benzoatas buvo pagamintas tokiu būdu, kaip aprašyta aukščiau. δ_H (DMSO- d_6) 1,12 (3H, t, J 7,57Hz, CH₂CH₃), 2,62 (2H, q, J 7,5Hz, CH₂-CH₃), 3,64 (5H, s, CO₂CH₃ ir CH₂-Ph), 7,22-7,34 (6H, m, ArH ir 3-H ar 5-H), 7,48 (1H, d, J 2,5Hz, 3-H ar 5-H), 9,86 (1H, s, NH); m/z 332 (M+1)⁺.

25 Pastarasis junginys buvo ciklintas, norint gauti pavadinime nurodytą junginį, l.t. 284-288^oC (iš DMF/vandens); (Rasta: C, 67,88; H, 4,62; N, 4,60. C₁₇H₁₄ClNO₂ yra: C, 68,12; H, 4,71; N, 4,67%); δ_H (DMSO- d_6) 1,20 (3H, t, J 7,3Hz, CH₂CH₃), 3,12 (2H, kv, J 7,3Hz, CH₂CH₃), 6,99 (1H, d, J 2,1Hz, H-6 ar H-8), 7,2 (1H, d, J 2,1Hz, H-6 ar H-8), 7,30-7,43 (5H, m, ArH), 9,83 (1H, pl s, OH) ir 11,49 (1H, s, NH); m/z 299 (M⁺).

37 PAVYZDYS

7-Chloro-5-etil-4-hidroksi-3-(3-fenoksifenil)-2-(1H)-chinolonas

5

Dideli rusvai geltoni kubiniai kristalai, l.t. 222-224⁰C iš etilo acetato/heksano (Rasta: C, 70,30; H, 4,44; N, 3,30. C₂₃H₁₈ClNO₃ yra: C, 70,50, H, 4,63; N, 3,57%); δ_H (360MHz, DMSO-d₆) 1,21 (3H, t, J 7,4Hz, CH₃), 3,14 (2H, kv, J 7,4Hz, CH₂), 6,97-6,99 (3H, m, Ar-H), 7,08-7,13 (4H, m, ArH-H), 7,22 (1H, d, J 2,2 Hz, Ar-H), 7,36-7,44 (3H, m, Ar-H), 9,75-10,0 (1H, v pl s, OH), 11,35 (1H, pl s, NH); m/z (EI⁺) 391 (M⁺).

10

15 38 PAVYZDYS

5-Hidroksi-2-fenil-7-trifluormetil-2(1H)-chinolonas

L.t. 310⁰C (lėtai skyla, iš MeOH/H₂O) (Rasta: C, 62,59; H, 3,04; N, 4,38; C₁₆H₁₀F₃NO₂ yra: C, 62,96; H, 3,30; N, 4,59%); δ_H (DMSO-d₆) 7,29-7,62 (7H, m, 6H, 8H ir 5xArH), 8,16 (1H, d, J 8,6Hz, 5-H), 11,71 (1H, s, NH); m/z 305 (M⁺).

20

25 39 PAVYZDYS

7-Chloro-4-hidroksi-3-(3-benzoilbenzil)-2(1H)-chinolonas

m-Tolilacto rūgštis (50g) ir N-bromosukcinimidas (60g) buvo virinti su grįžtamuoju šaldytuvu anglies tetrachloride (400ml) 3h. Mišinys nufiltruotas, išgarintas vakuume, kieta masė iškristalinta iš tolueno ir heksano, gauta baltų adatų pavidalo 3-bromometilfenilacto rūgštis (28,6g). δ_H (250MHz, DMSO-d₆) 3,63 (2H, s, CH₂CO), 4,28 (2H, s, CH₂Br), 7,1-7,7 (4H, m, ArH). Per šios rūgšties (25g) tirpalą

30

35

metanolyje (500ml) 5 minutes barbatuotas vandenilio chloridas, po to tirpalas laikytas kambario temperatūroje 1h, nugarintas vakuume, po to pripilta (300ml), ir tirpalas plautas su natrio hidrokarbonatu, vandeniu ir druskos tirpalu, išdžiovintas, išgarintas vakuume ir gautas alyvos pavidalo 3-bromometilfenilacetatas (25g); δ_H (360MHz, $CDCl_3$) 3,58 (2H, s, CH_2CO), 3,68 (3H, s, Me), 4,47 (2H, s, CH_2Br), 7,2-7,4 (4H, m, ArH). Esteris (2,5g) sudėtas į natrio hidrokarbonatą (5g) dimetilsulfoksido (35ml) esant $120^\circ C$. Po 20 minučių mišinys atšaldytas ledo vonioje, praskiestas vandeniu ir ekstrahuotas eteriu (x3). Eteriniai ekstraktai praplauti vandeniu ir druskos tirpalu, išdžiovinti, išgarinti vakuume ir valyti impulsinės (flash) chromatografijos būdu, eliuuojant heksanu: etilacetatu (4:1 tūris/tūris), gautas alyvos pavidalo metil 3-formilfenilacetatas (2,02g); δ_H (360MHz, $CDCl_3$) 3,71 (5H, s, CH_2 ir Me), 7,25-7,4 (2H, m, ArH), 7,8-7,85 (2H, m, ArH), 10,0 (1H, s, CHO); m/z (EI^+) 178 (M^+). Į aldehido (1,02g) tirpalą eterijoje (20ml) $-78^\circ C$ supiltas fenilmagnio bromidas (1,9ml, 3M eterijoje). Mišinys pašildytas iki kambario temperatūros, atšaldytas iki $-78^\circ C$ ir supiltas fenilmagnio bromidas (1,9ml, 3M), tada pašildyta iki kambario temperatūros.

Mišinys buvo praplautas su sočiu amonio chlorido tirpalu, vandeniu ir druskos tirpalu, išdžiovintas ir, išgarinus vakuume, gauta alyva. Į alyvą dichlormetane (20ml) sudėtas piridinio chlorochromatas (1g) ir mašyta 1h. Supiltas eteris (50ml) ir mišinys filtruotas per silikagelį, po to nugarintas ir gauta alyva (0,63g). Alyva ištirpinta THF (15ml) ir supiltas ličio hidroksidas (6ml, 0,5N vandenyje. Praėjus 1h, pilta eterio ir vandens, mišinys atskirtas, vandeninis sluoksnis parūgštintas 1N HCl, po to ekstrahuotas etilo acetatu (x3). Etilo acetatas praplautas vandeniu ir druskos tirpalu, išdžiovintas ir išgarintas vakuume, gauta baltų plokštelių pavidalo 3-benzoilfenilacto

rūgštis (310mg). L.t. 101-103^oC; δ_H (250MHz, CDCl₃), 3,76 (2H, s, CH₂), 7,4-7,9 (9H, m, ArH); m/z (EI⁺) 240 (M⁺). Rūgštis standartiniu būdu buvo pervesta į pavadinime nurodytą junginį, kuris turėjo blankiai gelsvų plokštelių pavidalą. L.t. 294-295^oC (iš dimetilformamido/vandens); (Rasta: C, 68,94; H, 3,91; N, 3,60. C₂₂H₁₄NO₃Cl + 0,4 H₂O yra: C, 68,98; H, 3,89; N, 3,65%); δ_H (360MHz, DMSO-d₆) 7,31 (1H, dd, J 8,7 ir 2,0Hz, H-6), 7,32 (1H, d, J 2,0 Hz, H-8), 7,5-7,9 (9H, m, ArH), 7,96 (1H, d, J 8,7 Hz, H-5), 10,6 (1H, s, OH), 11,6 (1H, s, NH); m/z (EI⁺) 375 (M⁺).

40 PAVYZDYS

15 7-Chloro-4-hidroksi-3-[3-(3-tiofenkarbonil)fenil]-
2(1H)-chinolonas

Balta amorfinė kieta medžiaga, l.t. 287-290^oC (iš dimetilformamido/acetono/vandens) (Rasta: C, 63,02; H, 2,94; N, 3,59. C₂₀H₁₂NO₃SCl yra: C, 62,91; H, 3,17; N, 3,67%); δ_H (360MHz, DMSO-d₆) 7,24 (1H, dd, J 2,0 ir 8,6Hz, H-6), 7,35 (1H, s, J 2,0Hz, H-8), 7,55-7,65 (2H, m), 7,65-7,8 (3H, m), 7,84 (1H, d, J 1Hz, H-2'), 7,96 (1H, d, J 8,6Hz, H-5), 8,30 (1H, dd, J 1 ir 2Hz, 25 tiofeno H-2), 10,6 (1H, s); m/z (EI⁺) 381 (M⁺).

41 PAVYZDYS

30 7-Chloro-4-hidroksi-3-[3-(3-furanilkarbonil)fenil]-
2(1H)-chinolonas

Gelsvai ruda amorfinė kieta medžiaga l.t. 284-286^oC (Rasta: C, 64,98; H, 3,29; N, 3,69. C₂₀H₁₂NO₄Cl + 0,2H₂O yra: C, 65,03; H, 3,38; N, 3,79%); δ_H (360MHz, DMSO-d₆) 6,94 (1H, d, J 1,5Hz furano H-4), 7,24 (1H, dd, J 1,3 ir 6,7Hz, H-6), 7,34 (1H, d, J 1,3Hz, H-8), 7,59 (1H, t, J 8Hz, H-5'), 7,74 (1H, d su kitais

smulkiomis asociatais, J 8Hz, H-4' ar H-6'), 7,77 (1H, d su kitais smulkiomis asociatais, J 8Hz, H-6' ar H-4'), 7,90-7,9 (2H, m, H-2' ir furano H-5), 7,99 (1H, d, J 6,7Hz, H-5), 8,41 (1H, s, furano H-2), 10,6 (1H, pl s), 11,62 (1H, s); m/z (Cl⁺, NH₃) 366 (M⁺+H).

42 PAVYZDYS

7-Chloro-4-hidroksi-3-[3-(1-pirometil)fenil]-2(1H)-chinolonas

Į tirpalą 3-brommetilfenilacto rūgšties (20g) ir dimetilformamido (4 lašai) dichlormetane (350ml) kambario temperatūroje supiltas oksalilchloridas (15,2ml). Po 1h tirpalas išgarintas vakuume, tada sudėta 4-chloroantranilatas (10,6g) bei dichloretanas (300ml) ir mišinys virintas su grįžtamuoju šaldytuvu 35 minutes, tada atšaldytas, mišinys praplautas su natrio hidrokarbonato tirpalu ir druskos tirpalu, išdžiovintas, išgarintas vakuume ir, perkristalinius iš etilo acetato/heksano, gautas baltos kietos medžiagos pavidalo metil 2-(3-brommetil-fenilacetamido)-4-chlorbenzoatas: δ_H (360MHz, CDCl₃) 3,75 (2H, s, CH₂CO), 3,86 (3H, s, Me), 4,50 (2H, s, CH₂Br), 7,03 (1H, dd, J 8,7 ir 1,90Hz, H-5), 7,2-7,4 (4H, m, ArH), 7,91 (1H, d, J 8,7Hz, H-6), 8,80 (1H, d, J 1,9Hz, H-3), 11,15 (1H, s, NH); m/z (EI⁺) 397 (M⁺). Į pirolą (0,74g) tirpalą THF (20ml) -78^oC supiltas kalio heksametildisilazidas (22 ml, 0,5M toluene), pašildyta iki kambario temperatūros, po to vėl atšaldyta iki -30^oC. Sudėtas aukščiau paminėtas amidas (2g) THF (20ml), tirpalas laikytas -30^oC 1h, po to dėta sotaus amonio chlorido. Mišinys praskiestas etilo acetatu, atskirtas ir organinis sluoksnis praplautas su vandeniu ir druskos tirpalu, išdžiovintas, išgarintas vakuume ir valytas impulsinės (flash) chromatografijos būdu, eliuuojant su heksanu: etilo acetatu (5:1 tūris/tūris), gautas metil

2-[3-(1-pirolometil)fenilacetamido]-4-chlorbenzoatas;
 δ_H (360MHz, $CDCl_3$) 3,65 (2H, s, CH_2CO), 3,86 (3H, s, Me), 5,08 (2H, s, CH_2N), 6,16 (2H, t, J 2Hz, pirol H-3), 6,69 (2H, t, J 2Hz, pirol H-2), 7,0-7,3 (5H, m, ArH), 7,91 (1H, d, J 8,4Hz, $CHCO$), 8,8 (1H, s, $CHCN$), 11,1 (1H, s, NH). Pastarasis buvo ciklintas įprastiniu būdu ir gautas baltos kietos medžiagos pavidalo galutinis junginys, l.t. >300°C (iš dimetilformamido/vandens); (Rasta: C, 68,35; H, 4,03; N, 8,23. $C_{20}H_{15}N_2O_2Cl$ yra: C, 68,48; H, 4,31; N, 7,99%); δ_H (250MHz, $DMSO-d_6$) 5,11 (2H, s, CH_2), 6,01 (2H, t, J 2Hz, pirol H-3), 6,86 (2H, t, J 2Hz, pirol H-2), 7,1-7,4 (6H, m, ArH), 7,96 (1H, d, J 9Hz, H-5), 10,3 (1H, s, OH), 11,52 (1H, s, NH).

15

43 PAVYZDYS

7-Chloro-4-hidroksi-3-[3-(1-indolmetil)fenil]-2(1H)-chinolonas

20

Balta granulių pavidalo kieta medžiaga, l.t. 285-287°C (iš dimetilformamido/vandens) (Rasta: C, 72,08; H, 4,23; N, 7,11. $C_{24}H_{17}N_2O_2Cl$ yra: C, 71,91; H, 4,28; N, 6,99%); δ_H (360MHz, $DMSO-d_6$) 5,43 (2H, s, CH_2), 6,47 (1H, d, J 4,2Hz, indolo H-3), 7,00 (1H, t, J 7,1Hz), 7,08-7,12 (2H, m), 7,21 (1H, dd, J 2,1 ir 8,6Hz, H-6), 7,24-7,31 (3H, m), 7,34-7,55 (4H, m), 7,91 (1H, d, J 8,6Hz, H-5), 10,3 (1H, pl s, OH), 11,51 (1H, s NH); m/z (EI) 400 (M^+).

25

30 44 PAVYZDYS

7-Chloro-4-hidroksi-3-[3-(3-tiofenmetil)fenil]-2(1H)-chinolonas

35

Į 3-bromtiofeno (24g, 147 mmol) tirpalą eteryje (200ml) -78°C per 10 minučių supiltas n-butillitis (92ml, 1,6M

heksane, 147mmol). Po 30 minučių mišinys buvo suleistas į metil 3-formilfenilacetato (20g, 113mmol) tirpalą eterijoje (200ml) prie -78°C , o po to mišinys pašildytas iki kambario temperatūros. Mišinys plautas vandeniu ir druskos tirpalu išdžiovintas, išgarintas vakuume ir valytas impulsinės (flash) chromatografijos būdu, eliuuojant su heksanu: etilo acetatu (5:2 tūris/tūris), gautas alyvos pavidalo metil 3-(3-tiofenhidroksimetil)fenilacetatas (17,4g); δ_{H} (360MHz, CDCl_3) 3,50 (2H, s, CH_2), 3,66 (3H, s, Me), 5,87 (1H, s, CHO), 6,9-7,3 (7H, m, ArH). Alyva ištirpinta dichlormetane (200ml) su trietilsilanu (20,8ml), atšaldyta iki 0°C ir sudėta trifluoracto rūgštis (10ml). Po 45 minučių tirpalas praplautas su sočiu natrio hidrokarbonato tirpalu, vandeniu ir druskos tirpalu, išdžiovintas, išgarintas vakuume ir valytas impulsinės chromatografijos būdu, eliuojant heksanu: etilo acetatu (8:1 tūris/tūris), gautas alyvos pavidalo 3-(3-tiofenmetil)fenilacetatas (9,4g); δ_{H} (360MHz, CDCl_3) 3,54 (2H, s, CH_2CO), 3,68 (3H, s, Me), 3,88 (2H, s, ArCH_2Ar), 6,8-7,3 (7H, m, ArH). Pastarasis buvo apdorotas įprastiniu būdu, gautas pavadinime nurodytas junginys (4,10g), turintis gelsvų adatų pavidalą; l.t. $320-322^{\circ}\text{C}$ (iš dimetilformamido); Rasta: C, 64,96; H, 3,82; N, 4,17. $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2\text{S}$ yra: C, 65,30; H, 3,83; N, 3,81%; δ_{H} (360MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 3,96 (2H, s, CH_2), 6,99 (1H, d, J 8,5Hz, tiofeno H-4), 7,1-7,3 (7H, m, ArH), 7,43 (1H, dd, J 3,0 ir 8,5Hz, tiofeno H-5), 7,91 (1H, d, J 8,6Hz, H-5), 10,2 (1H, s, OH), 11,49 (1H, s, NH); m/z (EI^+) 367 (M^+).

30

45 PAVYZDYS

7-Chloro-4-hidroksi-3-[3-(4-metoksimetilbenzil)-fenil]-2(1H)-chinolonas

35

4-Brombenzilalkoholis (5,0g, 26,7mmol) ištirpintas THF (130ml) ir supiltas metiljodidas (6,7ml, 107,0mmol).

Maišant kambario temperatūroje azoto atmosferoje per du kartus sudėtas natrio hidridas (1,20g, 80% dispersijos alyvoje, 40,1mmol). Pamaišius 2 valandas, tirpiklis pašalintas vakuume, o liekana frakcionuota su vandeniu ir eteriu. Vanduo dar kartą ekstrahuotas eteriu, po to sujungtos organinės frakcijos praplautos su vandeniu ir druskos tirpalu, išdžiovintas (Na_2SO_4) ir išgarintos vakuume, gautas oranžinio skysčio pavidalo 4-brombenzilmetileteris (5,3g, 26,4mmol). δ_{H} (250MHz, CDCl_3) 3,39 (3H, s, CH_3), 4,40 (2H, s, CH_2), 7,21 (2H, d, J 7,5Hz, Ar-H), 7,48 (2H, d, J 7,5Hz, Ar-H).

Brombenzilmetileteris (2,28g, 11,35mmol) ištirpintas bevandeniame eteryje (40ml) ir atšaldytas iki -78°C , maišant azoto atmosferoje. Sulašintas tret-butillitis (13,4ml, 1.7M tirpalas pentane, 22,7mmol) per 5 minutes ir maišyta 45 minutes. Šis mišinys suleistas į vario pentinilo (1,48g, 11,35mmol) suspensiją bevandeniame eteryje (40ml) -78°C ir leista šilti iki -40°C , maišant azoto atmosferoje. Nuo šviesos apsaugota su aliuminio folija. Po 15 minučių supiltas metil 2-(3-brommetilfenilacetamido)-4-chlorbenzoato (1,5g, 3,78mmol) tirpalas bevandeniame THF (10ml). Jeigu reikalinga, mišinys maišytas rankiniu būdu. Po maišymo -40°C 1,5 valandos, reakcijos mišiniui leista šilti iki kambario temperatūros ir toliau maišyta 1 valandą. Piltas sotus amonio chlorido tirpalas ir mišinys filtruotas per celitą tam, kad būtų pašalintos vario liekanos. Organinis sluoksnis atskirtas, praplautas su vandeniu ir druskos tirpalu, džiovintas (Na_2SO_4) ir, išgarinus vakuume, gauta geltona alyva. Pastaroji valyta impulsinės chromatografijos būdu, eliuuojant su 15% etilo acetatu heksane, gautas skaidrios bespalvės alyvos pavidalo metil 2-[3-(4-metoksimetilbenzil)-fenilacetamido]-4-chlorbenzoatas (0,81g, 1,85mmol); δ_{H} (360MHz, CDCl_3) 3,36 (3H, s, CH_2OCH_3), 3,71 (2H, s, NHCOCH_2), 3,84 (3H, s, COOCH_3), 3,99 (2H, s, ArCH_2Ar),

4,41 (2H, s, ArCH₂O), 7,03 (1H, dd, J 8,6 ir 2,1Hz, 5-H), 7,1 (1H, d, J 7,5Hz, Ar-H), 7,16-7,30 (7H, m, Ar-H), 7,91 (1H, d, J 8,6 Hz, 6-H), 8,81 (1H, d, J 2,1 Hz, 3-H), 11,06 (1H, pl s, NH); m/z (EI⁺) 437 (M⁺).

5

Acetamido esteris buvo ciklintas įprastiniu būdu ir gautas baltas amorfinis kietas pavadinime nurodytas junginys, l.t. 276-278^oC (DMF/acetonas/vanduo) (Rasta: C, 71,35; H, 4,87; N, 3,37. C₂₄H₂₀ClNO₃ yra: C, 71,20; H, 4,73; N, 3,46%) δ_H (360MHz, DMSO-d₆), 3,25 (3H, s, CH₃), 3,96 (2H, s, ArCH₂Ar), 4,35 (2H, s, ArCH₂O), 7,14-7,33 (10H, m, 8 x Ar-H, 6-H ir 8-H), 7,92 (1H, d, J 8,6Hz, 5-H), 10,0-10,4 (1H, l pl s, OH), 11,50 (1H, pl, s, NH); m/z (EI⁺) 450 (M⁺).

10

15

46 PAVYZDYS

7-Chloro -4-hidroksi-3-(3-benzilfenil)-2(1H)-chinolonas

Balta amorfinė kieta medžiaga, l.t. 304-306^oC (iš dimetilformamido/vandens) (Rasta: C, 71,43; H, 4,42; N, 3,46%). C₂₂H₁₆NO₂Cl + 0,5 H₂O yra: C, 71,26; H, 4,62; N, 3,77%; δ_H (360MHz, DMSO-d₆) 3,96 (2H, s, CH₂), 7,1-7,4 (11H, m, ArH), 7,92 (1H, d, J 8,6Hz, H-5), 10,2 (1H, s, OH), 11,50 (1H, s, NH); m/z (Cl⁺, NH₃) 362 (M⁺+H).

20

25

47 PAVYZDYS

7-Chloro-4-hidroksi-3-[3-(4-metiltiobenzil)fenil]-2(1H)-chinolonas

30

35

Balta amorfinė kieta medžiaga, l.t. 296-297^oC (iš dimetilformamido/vandens) (Rasta: C, 67,85; H, 4,42; N, 3,44. C₂₃H₁₈NO₂SCl yra C, 67,72; H, 4,45; N, 3,43%); δ_H (DMSO-d₆) 2,43 (3H, s, Me), 3,92 (2H, s, CH₂), 7,1-7,3 (10H, m, ArH), 7,92 (1H, d, J 8,7Hz, H-5),

10,1 (1H, pl s, OH), 11,51 (1H, s, NH); m/z (EI⁺)
407 (M⁺).

48 PAVYZDYS

5

7-Chloro-4-hidroksi-3-[3-(4-metoksimetoksibenzil)-
fenil]-2(1H)-chinolonas

Balta amorfinė medžiaga, l.t. 261-264^oC (iš
10 DMF/acetono/H₂O) (Rasta: C, 68,72; H, 4,88; N, 3,33.
C₂₄H₂₀ClNO₄ yra C, 68,33; H, 4,78; N, 3,32%). δ_H (360Hz,
DMSO-d₆) 3,35 (3H, s, CH₃), 3,90 (2H, s, ArCH₂Ar),
5,13 (2H, s, OCH₂O), 6,93 (2H, d, J 8,6Hz, 3''-H),
7,13-7,22 (6H, m, 6xAr-H), 7,28-7,32 (2H, m, 2xAr-H),
15 7,92 (1H, d, J 8,6Hz, 5-H), 10,0-10,3 (1H, v pl s, OH),
11,51 (1H, pl s, NH); m/z (EI⁺) 421 (M⁺).

49 PAVYZDYS

20 7-Chloro-4-hidroksi-3-[3-(4-hidroksibenzil)-fenil]-
2(1H)-chinolonas

Gelsvai ruda amorfinė kieta medžiaga, l.t. 288-292^oC
(iš dimetilformamido/acetono/vandens) (Rasta: C, 68,76;
25 H, 4,37; N, 3,69. C₂₂H₁₆NO₃Cl + 0,3 H₂O yra C, 68,95; H,
4,37; N, 3,66%); δ_H (360MHz, DMSO-d₆), 3,84 (2H, s,
CH₂), 6,66 (2H, d, J 8,4Hz, H-3''), 7,04 (2H, d, J
8,4Hz, H-2''), 7,11 (1H, d, J 7Hz), 7,17 (1H, d, J
7Hz), 7,18 (1H, s, H-2'), 7,2 (1H, dd, J 8,6 ir 1,87Hz,
30 H-6), 7,29 (1H, t, J 7Hz, H-5'), 7,31 (1H, d, J 1,8Hz,
H-8), 7,91 (1H, d, J 8,6Hz, H-5), 9,14 (1H, s, OH),
10,21 (1H, pl s, NH), 11,50 (1H, s, OH); m/z (Cl⁺, NH₃)
378 (M⁺+H).

50 PAVYZDYS

7-Chloro-4-hidroksi-3-[3-(4-morfolin-2-etil)benzil)-
fenil]-2-(1H)-chinolonas

5

TBDMS apsaugoto 4-bromofenilalkoholio (15,89g,
50,4mmol) ir metil 4-chloro-2-(3-brommetilfenil-
acetamido)-benzoato (6,68g, ~ 16,9mmol) sujungimui
10 aukščiau aprašytu būdu buvo panaudotas 1-pentinil varis
(6,61g, 50,6mmol). Impulsinės (flash) chromatografijos
būdu (5% etilo acetatas/heksanas) gautas geltonos
alyvos pavidalo metil 4-chloro-2-[3-(4-(tret-
butildimetilsililoksi-2-etil)benzil)-fenilacetamido]-
benzoatas (8,02g); δ_H (250MHz, $CDCl_3$) 0,02 (6H, s,
15 $OSiCH_3CH_3$), 0,88 (9H, s, tBu), 2,80 (2H, t, J 7,0Hz,
 $ArCH_2CH_3$), 3,74 (2H, s, $ArCH_3CONH$), 3,80 (2H, t, J
7,0Hz, CH_2OSi), 3,87 (3H, s, CO_2Me), 3,99 (2H, s,
 $ArCH_2Ar$), 7,02-7,32 (9H, m, $ArCH_2Ar$ ir 5-H), 7,92 (1H,
d, J 8,4Hz, 6-H), 8,85 (1H, d, J 2,8Hz, 3-H),
20 11,07 (1H, pl s, NH); m/z (EI^+) 552 (M^+).

Amidas (8,02g, 14,54mmol) ištirpintas mišinyje sauso
metanolio (60ml) ir sauso dichlormetano (10ml). Tada į
ši tirpalą sudėta Dowex 50 W x 8 rūgštinė jonų mainų
25 derva (praplauta su metanoliumi ir išdžiovinta siurblio
pagalba, 16g) ir mišinys maišytas kambario tempera-
tūroje azoto atmosferoje 16 valandų. Dowex'sas nufil-
truotas, o filtratas išdžiovintas vakuume. Produktas
išskirtas, naudojant impulsinę (flash) chromatografiją
30 (2% metanolis/dichlormetanas), gautas klampios geltonos
alyvos pavidalo 4-chloro-2-[3-(4-(2-hidroksietil)-
benzil)fenilacetamido]benzoatas (5,38g); δ_H (250MHz,
 $CDCl_3$) 2,83 (2H, d, J 6,5Hz, $ArCH_2CH_2$), 3,71 (2H, s,
 $ArCH_2CONH$), 3,84 (2H, t, J 6,5Hz, $ArCH_2CH_2OH$), 3,84 (3H,
35 s, CO_2Me), 3,97 (2H, s, $ArCH_2Ar$), 7,03 (1H, dd, J 8,6 ir
2,1Hz, 5-H), 7,10-7,32 (8H, m, $ArCH_2Ar$), 7,91 (1H, d, J

8,6Hz, 6-H), 8,82 (1H, d, 1Hz, 3-H), 11,06 (1H, pl s, NH); m/z (EI⁺) 438 (M⁺).

Šis alkoholis buvo metilsulfonilintas, pridedant metano sulfonilchlorido (0,186ml, 2,40mmol) į tirpalą alkoholio (1,017g, 2,32mmol) ir trietilamino (0,48ml, 3,44 mmol) mišinyje sauso dietilo eterio (10 ml) ir sauso tetrahidrofurano (4ml) azoto atmosferoje, 0°C. Reakcijos mišiniui leista šilti iki kambario temperatūros ir, prieš nufiltruojant baltas trietilamino hidrochlorido nuosėdas, maišyta 30 minučių, filtratas sukonzentruotas vakuume, gauta bespalvės alyvos pavidalo metilsulfonilinta tarpinė medžiaga.

Ši alyva ištirpinta mišinyje sauso metanolio (5ml) ir sauso dichlormetano (2ml). Į tirpalą kambario temperatūroje azoto atmosferoje įterptas morfolinas (4ml, 45,87mmol) ir reakcijos mišinys maišytas 24 valandas, po to sukonzentruotas vakuume. Nuosėdos perkeltos į etilo acetatą, praplautos su sočiu natrio bikarbonato tirpalu, vandeniu ir druskos tirpalu, po to išdžiovintos (MgSO₄). Sukonzentravus organinį sluoksnį vakuume, gauta geltona alyva, kuri buvo valyta naudojant impulsinę (flash) chromatografiją (2% metanolis/dichloretanas), gautas bespalvės alyvos pavidalo metil 4-chloro-2-[3-(4-(N-morfolino-2-etil)benzil)fenilacetamido]benzoatas (0,417g); δ_H (250MHz, CDCl₃) 2,53-2,61 (6H, m, NCH₂CH₂O ir NCH₂CH₂Ar), 2,74-2,80 (2H, m, NCH₂CH₂Ar), 3,71 (2H, s, ArCH₂CONH), 3,75 (4H, t, J 4,7Hz, OCH₂CH₂N), 3,84 (3H, s, CO₂Me), 3,96 (2H, s, ArCH₂Ar), 7,03 (1H, dd, J 8,7 ir 2,1 Hz, 5-H), 7,07-7,31 (8H, m, ArCH₂Ar), 7,91 (1H, d, J 8,7Hz, 6-H), 8,82 (1H, d, J 2,1Hz, 3-H), 11,06 (1H, pl s, NH); m/z 507 (EI⁺) M⁺.

35

Aukščiau minėtas amidas cikliztuotas standartinėmis sąlygomis. Reakcijos mišinys buvo atšaldytas su

metanoliu, sukoncentravus vakuume liko geltona derva. Liekana frakcionuota su etilo acetatu ir 2N natrio hidroksido tirpalu. Vandeningė frakcija parūgštinta su 2N druskos rūgštimi iki pH 1, o susidariusi emulsija sumažinta (bet ne iki sausumo) vakuume. Gauta suspensija nufiltruota, o kieta masė praplauta vandeniu, džiovinta naudojant siurbli, liko balta kieta medžiaga. Kieta masė iškristalinta iš metanolio, gautas baltų plokštelių pavidalo pavadinime nurodytas junginys; l.t. 273-276⁰C (iš MeOH); (Rasta: C, 65,86; H, 5,54; N, 5,38. C₂₈H₂₇ClN₂O₃.HCl yra: C, 65,76; H, 5,52; N, 5,48%; δ_H (360MHz, 80⁰C, DMSO-d₆) 2,94-3,10 (6H, m, NCH₂CH₂O ir NCH₂CH₂Ar), 3,10-3,30 (2H, m, NCH₂CH₂Ar), 3,84-3,94 (4H, m, NCH₂CH₂O), 3,97 (2H, s, ArCH₂Ar), 7,14-7,33 (9H, m, ArCH₂Ar ir 6-H), 7,38 (1H, d, J 2,0Hz, 8-H), 7,95 (1H, d, J 8,6Hz, 5-H), 11,52 (1H, s, NH); m/z 475 (Cl⁺).

51 PAVYZDYS

20

6,7-Dichloro-4-hidroksi-3-fenil-2(1H)-chinolonas

Baltos adatos; l.t. 347-349⁰C (iš DMSO); Rasta: C, 58,29; H, 2,81; N, 4,35. C₁₅H₉Cl₂NO₂.0,1H₂O yra : C, 58,50; H, 3,01; N, 4,55%; δ_H (360MHz, DMSO-d₆) 7,29-7,42 (5H, m, Ph), 7,48 (1H, s, 5-H ar 8-H), 8,11 (1H, s, 5-H ar 8-H), 11,62 (1H, s, NH); m/z (EI⁺) 305 (M⁺).

30 52 PAVYZDYS

cis 7-Chloro-4-hidroksi-3-(4-feniletilfenil)-2(1H)-chinolonas

35 4-Bromometilfenilacto rūgštis (20g, 8,7mmol) buvo suspenduota toluole (300ml). Sudėtas trifenilfosfinas (45g, 170mmol) ir mišinys virintas su grižtamuoju

šaldytuvu 16 valandų, susidarė tankios baltos nuosėdos. Kieta medžiaga surinkta filtruojant, praplauta eteriu 3 kartus ir išdžiovinta giliame vakuume, gautas 4-trifenilfosfinmetilfenilacto rūgšties bromidas (42g, 86mmol); δ_H (250MHz, DMSO- d_6) 3,52 (2H, s, $\underline{CH_2COOH}$), 5,12 (2H, d, J 15Hz, $\underline{CH_2P}$), 6,92 (2H, dd, J 8 ir 2Hz, $\underline{PCH_2CCH}$), 7,12 (2H, d, J 8Hz, $\underline{HOOCCH_2CCH}$), 7,61-7,79 (12H, m, Ph-H), 7,90 (3H, dt, J 7 ir 2Hz), PPh(4)H). Fosfonio druska (40g, 81,5mmol) suspenduota bevandeniame THF (300ml) ir sudėtas diizopropilaminas (35,4ml, 187mmol). Mišinys atšaldytas iki -78°C ir į jį pamažu, laikant mišinio temperatūrą -60°C , sudėtas n-butillitis (70ml, 2,5M tirpalo heksanuose, 175mmol). Stebėtas spalvos pasikeitimas, buvo geltona, oranžinė ir tapo ruda. Reakcijos indas pašildytas iki 0°C ir maišyta 30 minučių. Vėl atšaldžius iki -78°C , buvo dėtas šviežiai distiliuotas benzaldehidas (10,4g, 97,4mmol), kol spalva tapo oranžinė. Prieš leidžiant atšilti iki kambario temperatūros, reakcijos mišinys maišytas 30 minučių ir dar 30 minučių, spalvai keičiantis į geltoną. Reakcijos mišinys vakuume nugarintas iki 100ml, tada praskiestas su etilo acetatu ir praplautas vandeniu ir druskos tirpalu, džiovintas (Na_2SO_4) ir išgarinus gauta balta kieta medžiaga. Ši kieta medžiaga ekstrahuota karštu toluenu ir karštu eteriu. Sujungti organiniai ekstraktai išgarinti vakuume. Liekana (20,5g) ištirpinta metanolyje (250ml) ir atšaldyta iki 0°C . Per tirpalą 5 minutes barbatuotas dujinis chloro vandenilis, po to mišinys maišytas kambario temperatūroje 16 valandų. Susidarius kieta medžiaga pašalinta filtruojant. Filtratas išgarintas, praplautas eteriu, vėl nufiltruora ir nugarinta vakuume. Liekana atskirta sausa impulsine (flash) chromatografija, eliuuojant su 0-8% etilo acetato heksane, gautas cis ir trans metil 4-stilbeno acetatų mišinys (3,9g). Šis mišinys atskirtas impulsinės (flash) chromatografijos būdu, eliuojant su 6% etilo

acetato/heksane, gauta stereoizomeras A (1,45g) ir stereoizomeras B (1,25g). Izomeras A (1,0g, 4,0mmol) ištirpintas THF (15ml) ir vandenyje (10ml). Sudėtas ličio hidroksidas (9,52ml, 0,5M tirpalo, 4,8mmol) ir mišinys maišytas kambario temperatūroje 45 minutes. THF pašalintas vakuume, o vandeninė liekana frakcionuota eteriu ir natrio hidroksido tirpalu. Vandeninė frakcija gražinta ir parūgštinta iki pH 1 (druskos rūgštimi), susidarė baltos nuosėdos, kurios ekstrahuotos 2 kartus etilo acetatu. Sujungtos organinės frakcijos buvo plautos vandeniu ir druskos tirpalu, džiovintos (Na_2SO_4) ir nugarintos vakuume, gauta skaidrios alyvos pavidalo cis 4-stilbeno acto rūgštis (0,95g, 4,0mmol). δ_{H} (360MHz, DMSO-d_6) 3,52 (2H, s, CH_2), 6,59 (1H, d, J 12,4Hz, ArCH:CHAr), 6,64 (1H, d, J 12,4Hz, ArCH:CHAr), 7,11-7,30 (9H, m, Ar-H); m/z (EI^+) 238 (M^+). [Izomeras B veiktas su ličio hidroksidu taip, kaip ir izomeras A, gautas trans 4-stilbeno acto rūgštis. δ_{H} (250MHz, DMSO-d_6) 7,14 (1H, d, J 15,5Hz, ArCH:CHAr)]. Izomeras A toliau apdorotas, kad būtų gauta pavadinime nurodytas junginys, tamsiai geltona amorfinė kieta medžiaga; l.t. 284-286°C (iš dimetilformamido/acetono/vandens) (Rasta: C, 73,80; H, 3,97; N, 3,69. $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2$ yra: C, 73,90; H, 4,31; N, 3,75%); δ_{H} (360MHz, DMSO-d_6) 6,64 (2H, s, ArCH:CHAr), 7,20-7,35 (11H, m, Ar-H, 6-H ir 8-H), 7,93 (1H, d, J 8,7Hz, 5-H), 10,1-10,5 (1H, 1 pl s, OH), 11,53 (1H, pl s, NH); m/z (EI^+) 273 (M^+).

53 PAVYZDYS

trans-7-Chloro-4-hidroksi-3-(3-feniletilfenil)-2(1H)-chinolonas

Baltos adatos, l.t. 320-324°C (iš dimetilformamido/vandens) (Rasta: C, 73,66; H, 4,35; N, 3,68. $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{Cl}$ yra: C, 73,90; H, 4,31; N, 3,75%); δ_{H} (360MHz, DMSO-d_6) 7,2-7,7 (13H, m, ArH ir CH=CH),

7,94 (1H, d, 8,7Hz, H-5), 10,33 (1H, s, OH), 11,6 (1H, s, NH); m/z (Cl+NH₃), 374 (M⁺+H).

54 PAVYZDYS

5

cis-7-Chloro-4-hidroksi-3-(3-feniletilfenil)-2(1H)-chinolonas

10 Gelsvai ruda amorfinė kieta medžiaga, l.t. 247-249⁰C (iš metanolio) (Rasta: C, 72,98; H, 4,30; N, 3,71/ C₂₃H₁₆NO₂Cl + 0,2H₂O yra: C, 73,19; H, 4,38; N, 3,71%); δ_H (360MHz, DMSO-d₆) 6,60 (1H, d, J 12,6Hz, CH_A=CH_B), 6,64 (1H, d, J 12,6Hz, CH_A=CH_B), 7,1-7,5 (11H, m, ArH), 7,92 (1H, d, 8,7Hz, H-5), 10,3 (1H, s, OH), 11,5 (1H, s, NH); m/z (Cl⁺, NH₃) 374 (M⁺+H).

15

55 PAVYZDYS

20 7-Chloro-4-hidroksi-3-[3-(3-indolmetil)fenil]]-2(1H)-chinolonas

Indolas (2,53g, 21,6mmol) buvo ištirpintas bevandeniam THF (100ml) ir atsargiai pridėtas etilmagnio bromidas (7,2ml, 3M tirpalas eteryje, 21mmol), maišant azoto atmosferoje kambario temperatūroje. Pamaišius 30 minučių mišinys buvo virintas su grįžtamuoju šaldytuvu 2 valandas. Šaldant buvo pridėtas metil 3-bromometilfenilacetatas (3,33ml, 20,6mmol) ir reakcijos mišinys maišytas kambario temperatūroje azoto atmosferoje 72 valandas. Tirpiklis pašalintas rotoriniu garintuvu ir liekana dar kartą ištirpinta etilacetate, praplauta su citrinų rūgštimi (0,5M), prisotintu natrio bikarbonato tirpalu ir druskos tirpalu prieš džiovinant (Na₂SO₄) ir išgarinant. Produktas buvo iš dalies išvalytas impulsinės (flash) chromatografijos būdu, eliuuojant su 15% etilacetato heksane, gauta oranžinė alyva (750 mg). Alyva (740 mg) ištirpinta THF (12 ml)

25

30

35

ir vandenyje (6ml), pridėtas 0,5M ličio hidroksido tirpalas (6,37ml, 3,18mmol) ir reakcijos mišinys maišytas kambario temperatūroje 2 valandas. THF pašalintas vakuume ir vandeninė liekana frakcionuota eteriu ir natrio hidroksido tirpalu. Organinis sluoksnius dar kartą ekstrahuotas šarmu ir sujungtos vandeninės frakcijos parūgštintos (pH 1, druskos rūgštis). Nuosėdos ekstrahuotos etilo acetatu (x 2). Organinės frakcijos praplautos su vandeniu ir druskos tirpalu prieš džiovinant (Na_2SO_4) ir tirpiklį pašalint vakuume, gauta alyvos pavidalo 3-indol metilfenilacto rūgštis (571mg, 2,15mmol); δ_{H} (250MHz, DMSO-d_6) 3,49 (2H, s, ArCH_2COOH), 4,01 (2H, s, ArCH_2Ar), 6,91 (1H, t, J 7,5Hz, Ar-H), 7,01-7,22 (6H, m, Ar-H), 7,33 (1H, d, J 8,0 Hz, Ar-H), 7,42 (1H, d, J 7,5Hz, Ar-H); m/z (EI^+) 265 (M^+). Pastaroji pervesta įprastiniu būdu į oranžinės amorfinės kietos medžigos pavidalo galutini junginį, l.t. 293-295°C (iš metanolis/vanduo) (Rasta: C, 68,95; H, 4,33; N, 6,35. $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ yra C, 68,82; H, 4,57; N, 6,69%); δ_{H} (360MHz, DMSO-d_6) 4,06 (2H, s, CH_2), 6,93 (1H, d, J 7,2Hz, indolo 6-H ar indolo 7-H), 7,04 (1H, t, J 7,5Hz, indolo 6-H ar indolo 7-H), 7,13-7,34 (8H, m, Ar-H), 7,51 (1H, d, 7,8Hz, Ar-H), 7,91 (1H, d, J 8,7Hz, 5-H), 10,15-10,3 (1H, pl s, OH), 10,81 (1H, pl s, NH), 11,50 (1H, pl s, NH); m/z (EI^+) 400 (M^+).

56 PAVYZDYS

30 7-Bromo-4- hidroksi-3-fenil-2(1H)-chinolonas

Baltos adatos; l.t. 343-345°C (iš DMF); (Rasta: C, 56,71; H, 3,21; N, 4,40. $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$ yra: C, 56,99; H, 3,19; N, 4,43%); δ_{H} (360MHz, DMSO-d_6), 7,29-7,42 (6H, m, Ph ir 6-H), 7,47 (1H, d, J 1,8Hz, 8-H), 7,86 (1H, d, J 8,6Hz, 5-H), 10,29 (1H, pl s, OH), 11,52 (1H, s, NH); m/z (EI^+) 315 (M^+).

57 PAVYZDYS

7-Chloro-4-hidroksi-3-[3-(2-piridiloksi)fenil]-2(1H)-
5 chinolonas

Katalitinis koncentruotos sieros rūgšties (1,0ml) kiekis sudėtas į (3-hidroksi)fenilacto rūgšties (17,38g, 0,114mmol) tirpalą metanolyje (100ml).
10 Reakcijos mišinys maišytas 3 valandas kambario temperatūroje ir tada sukongcentruotas vakuume. Liekana frakcionuota dietilo eteriu (200ml) ir sočiu vandeniniu natrio hidrokarbonato tirpalu (200ml). Eterinis sluoksnis atskirtas ir praplautas su nesočiu natrio
15 hidrokarbonato tirpalu (200ml) ir sočiu druskos tirpalu (100ml). Eterinis ekstraktas išdžiovintas magnio sulfatu. Tirpiklia išgarintas ir liekana išdžiovinta, gautas gintarinės alyvos pavidalo metil 3-hidroksifenilacetatas (18,61g, 98%); δ_H (360MHz, CDCl₃) 3,58 (2H, s, CH₂), 3,70 (3H, s, COOCH₃),
20 5,54 (1H, pl s, OH), 6,74 (2H, m, ArH), 6,81 (1H, d, J 8Hz, ArH), 7,17 (1H, t, J 8Hz, ArH).

2-Bromopiridinas (1,1ml, 11,5mmol) ir kalio karbonatas
25 (2,76g, 20,0mmol) buvo sudėti į metil 3-hidroksi-fenilacetato (1,66g, 9,99mmol) tirpalą bevandeniame piridine (12ml). Stipriai maišant reakcijos mišinys kaitinamas iki 90°C azoto atmosferoje ir tada sudėtas vario (II) oksidas (1,99g, 25,0mmol), leidžiant srove
30 azotą. Reakcijos mišinys virintas su grįžtamuoju šaldytuvu 16 valandų, atvėsintas ir praskiestas dichlormetanu. Mišinys nufiltruotas per "hyflo" ir sukongcentruotas vakuume. Liekana išvalyta impulsinės
35 (flash) chromatografijos būdu ant silicio dioksido, eliuuojant 1:3 etilacetatu/petrolio eteriu (60-80°C), paskui 1:2 etilacetatu/petrolio eteriu (60-80°C), gauta blyškios šiaudų spalvos alyva, metil [3-(2-piri-

diloksi)-fenil] acetatas (1,85g, 78%); δ_H (360MHz, $CDCl_3$) 3,63 (2H, s, CH_2), 3,69 (3H, s, $COOCH_3$), 6,90 (1H, d, J 8Hz, ArH), 6,99 (1H, m, ArH), 7,06 (2H, m, ArH), 7,11 (1H, d, J 8Hz, ArH), 7,34 (1H, t, J 8Hz, 5'-H), 7,67 (1H, m, ArH), 8,19 (1H, m, 6''-H), m/z 243 (M^+).

Kalio bis(trimetilsilil)amidas toluene (0,5M, 10,8ml, 5,4mmol) sulašintas į tirpalą metil [3-(2-piridiloksi)fenil]acetato (0,52g, 2,14mmol) ir metil 2-amino-4-chlorbenzoato (0,43g, 2,32mmol) sausame THF (30ml). Reakcijos mišinys maišytas kambario temperatūroje 3 valandas, po to pridėtas metanolis (10ml). Tirpalas sukonzentruotas vakuume, liekana ištirpinta 0,5M natrio hidrokside (25ml) ir praplauta su dietilo eteriu (2 x 25ml). Vandeninė fazė parūgštinta 5M druskos rūgštimi. Gautos nuosėdos surinktos ir perkristalintos iš dimetilformamido/vandens, gautas pavadinime nurodytas junginys, blyškios kreminės spalvos kieta medžiaga (0,463g, 59%). Po kito perkristalinimo iš propan-2-olio gauta analitiškai švari medžiaga; l.t. 269-271⁰C (iš propan-2-olio) (Rasta: C, 65,92; H, 3,71; N, 7,59. $C_{20}H_{13}ClN_2O_3$ yra: C, 65,85; H, 3,71; N, 7,68%); δ_H (360MHz, $DMSO-d_6$), 7,03-7,14 (4H, m, ArH), 7,23 (1H, d, J 2, 8,5Hz, ArH), 7,32 (1H, d, J 2Hz, ArH), 7,43 (1H, t, J 8Hz, 5'-H), 7,85 (1H, m, ArH), 7,94 (1H, d, 8,7Hz, 5-H), 8,18 (1H, dd, J 5,2Hz, 6''-H), 10,46 (1H, pl s, OH), 11,55 (1H, pl s, NH); m/z 364 (M^+).

Sekantys junginiai buvo pagaminti analogišku būdu, naudojant atitinkamą heteroarilbromidą Ullman kondensacijos reakcijoje.

58 PAVYZDYS

35

7-Chloro-4-hidroksi-3-[3-(3-tieniloksi)fenil]-2(1H)-chinolonas

L.t. > 315⁰C (skyla) (iš dimetilformamido/vandens)
 (Rasta: C, 61,57; H, 2,88; N, 3,74. C₁₉H₁₂ClNO₃S yra: C,
 61,71; H, 3,27; N, 3,79%); δ_H (360MHz, DMSO-d₆),
 5 6,93 (3H, m, ArH), 7,05 (1H, br s, ArH), 7,14 (1H, pl
 d, J 8Hz, ArH), 7,21 (1H, dd, J 8,6Hz, 2Hz, 6-H),
 7,31 (1H, d, 2Hz, 8-H), 7,37 (1H, t, J 8Hz, 5'-H),
 7,56 (1H, dd, J 5, 3Hz, ArH), 7,93 (1H, d, J 8,6Hz,
 5-H), 10,37 (1H, pl s, OH), 11,52 (1H, pl s, NH); m/z
 10 369 (M⁺).

59 PAVYZDYS

7-Chloro-3-[3-(3-furiloksi)fenil]-4-hidroksi-2(1H)-
 15 chinolonas

L.t. > 260⁰C (skyla) (džiovinatas šaltyje); δ_H (360MHz,
 DMSO-d₆) 6,50 (1H, m, 4''-H), 6,99 (1H, dd, J 8,2Hz, 4'-
 H), 7,08 (1H, pl s, 2'-H), 7,13 (1H, pl d, J 8Hz, 6'-
 20 H), 7,20 (1H, dd, J 8,6, 2Hz, 6-H), 7,30 (1H, d, J 2Hz,
 8-H), 7,36 (1H, t, J 8Hz, 5'-H), 7,63 (1H, t, J 1,8Hz,
 5''-H), 7,70 (1H, pl s, 2''-H), 7,93 (1H, d, J 8,6Hz,
 5-H), 10,36 (1H, pl s, OH), 11,45 (1H, pl s, NH); m/z
 25 353 (M⁺), (Rasta: M⁺ 353,0446. C₁₉H₁₂ ClNO₄ yra M,
 353,0455).

60 PAVYZDYS

7-Chloro-4-hidroksi-3-(3-fenilamino)fenil-2(1H)-
 30 chinolonas

Į natrio metoksido (251mg, 4,65mmol) tirpalą sausame
 metanolyje (20ml) supiltas metil 3-hidroksifenilacetato
 (716mg, 4,65mmol) tirpalas metanolyje (5ml). Po to
 35 greitai sudėtas benzanilino chloridas (1g, 4,65mmol)
 eteryje/metanolyje (10ml:2ml). Šis reakcijos mišinys
 maišytas kambario temperatūroje per naktį. Tirpiklis

nugarintas, o liekana išfrakcionuota su vandeniu (20ml) ir dichlormetanu (20ml). Vandeninė fazė toliau ekstrahuota dichlormetanu (2 x 40ml), po to sujungtos organinės fazės išdžiovintos ir išgarintos. Liekana chromatografuota ant silicio dioksido, eliuuojant su 25% etilo acetatu/60-80^o petrolio eteriu, gautas alyvos pavidalo N-fenilbenzimino-3-(karbometoksimetil)fenilo eteris (1g); δ_H (CDCl₃) 3,55 (2H, s, $\underline{\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}}$), 3,66 (3H, s, CO₂Me), 6,94-6,98 (5H, m, ArH), 7,15-7,19 (5H, m, ArH), 7,35-7,41 (4H, m, ArH).

Pastarasis imidatas (1g, 3,1mmol) difenilo eteryje (20ml) buvo kaitintas 240^oC 72 valandas. Reakcijos mišinys atšaldytas, praskiestas acetonitrilu (100ml) ir ekstrahuotas 60-80^o petrolio eteriu (5 x 100ml). Acetonitrilo fazė išgarinta, o liekana chromatografuota ant silicio dioksido eliuojant 25% etilo acetatu/60-80^o petrolio eteriu, gautas alyvos pavidalo 3-(N-benzoilanolino)fenilacetatas (800mg); δ_H (CDCl₃) 3,54 (2H, s, $\underline{\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}}$), 3,64 (3H, s, CO₂Me), 7,04-7,29 (12H, m, ArH), 7,42 (2H, d, J 7,2Hz, ArH).

Esteris (600mg, 1,9mmol) 4N natrio šarme (20ml) ir metanolis (20ml) maišytas kambario temperatūroje per naktį. Tirpiklis išgarintas, o liekana ištirpinta vandeyje (10ml) ir parūgštinta 5N druskos rūgštimi. Rūgštus tirpalas ekstrahuotas dichlormetanu (3 x 50ml), surinkti organiniai sluoksniai išdžiovinti ir išgauti, gauta alyvos pavidalo 3-(N-benzoilanolino)enilacto rūgštis (550mg); δ_H (CDCl₃) 3,59 (2H, s, $\underline{\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}}$), 6,83-7,29 (10H, m, ArH). 7,42-7,48 (3H, m, ArH), 8,09 (2H, d, J 7,2Hz, ArH).

Pavadinime nurodytas junginys pagamintas iš pastarosios acto rūgšties; l.t. 259-262^oC (iš DMF/H₂O) (Rasta: C, 68,51; H, 3,5; N, 7,21. C₂₁H₁₅ClN₂O₂ yra: C, 69,52; H, 4,16; N, 7,75%); δ_H (DMSO-d₆), 6,77-6,82 (1H, m, ArH),

7,03 (1H, d, J 7,2Hz, ArH), 7,08-7,11 (2H, m, ArH),
7,19-7,31 (5H, m, ArH), 7,91 (1H, d, J 8,7Hz, 5-H),
8,15 (1H, s, ArH), 10,21 (1H, pl s, OH), 11,52 (1H, pl
s, NH); m/z 362 (M⁺).

5

61 PAVYZDYS

7-Chloro-4-hidroksi-3-[3-(2-dimetilaminofenoksi)] fenil-
2(1H)-chinolonas

10

2-Fluornitrobenzoatas (4,2ml, 40mmol), metil 3-hidr-
oksifenilacetatas (5g, 32,5mmol) ir kalio karbonatas
(6,9g, 50mmol) kartu buvo pakaitinti DMF (100ml) 100^oC
36 valandas. Išgarinus tirpiklį, liekana frakcionuota
15 su vandeniu (100ml) ir dichlormetanu (100ml), vandeninė
fazė toliau ekstrahuota dichlormetanu (2 x 100ml).

Sujungtos organinės fazės išdžiovintos ir išgarintos,
liekana chromatografuota ant silicio dioksido, eliuuota
25% etilo acetato/60-80^o petrolio eteriu, gautas metil

20

3-(2-nitrofeniloksi)fenilacetatas (4g); δ_H (CDCl₃)
3,62 (2H, s, CH₂CO₂Me), 3,69 (3H, s, CO₂Me), 6,94 (1H,
d, J 7,2Hz, ArH), 7,00-7,04 (2H, m, ArH), 7,09 (1H, t, J
8,3Hz, ArH), 7,19 (1H, t, J 8,3Hz, ArH), 7,32 (1H, t, J
7,9Hz, ArH), 7,5 (1H, t, J 7,2Hz, ArH), 7,94 (1H, d, J
25 8,2Hz, ArH).

Esterio (1g) tirpalas etanolyje (20ml), turinčiame
formaldehido (37% vandeninis tirpalas, 5ml) buvo
hidrintas ant 10% Pd/C (150ml) esant 50 psi

30

(344,74 kPa) 5 valandas. Pašalinus katalizatorių ir
išgarinus tirpiklį, liekana chromatografuota ant
silicio dioksido, eliuuojant su 25% etilo acetato/
60-80^o petrolio eteriu, gautas alyvos pavidalo metil

35

3-(2-dimetilaminofenoksi)fenilacetatas (800mg); δ_H
(CDCl₃) 2,60 (6H, s, NMe₂), 3,58 (2H, s, CH₂CO₂Me),
3,66 (3H, s, CO₂Me), 6,62-6,90 (4H, m, ArH),

6,95-7,00 (1H, m, ArH), 7,04-7,11 (1H, m, ArH),
7,23 (1H, t, J 7,8Hz, ArH), m/z (M^+).

5 Esteris (1g) maišytas metanolio (20ml) ir 4N natrio
hidroksido (20ml) mišinyje 3 valandas. Tirpiklis
išgarintas, į liekaną pripilta vandens (10ml) ir
mišinys parūgštintas 5N druskos rūgštimi. Rūgštus
tirpalas ekstrahuotas dichlormetanu (3 x 50ml),
organinės fazės sujungtos, išdžiovintos ir išgarintos.
10 Gauta 3-(2-dimetilaminofenoksi)fenilacto rūgštis
(650mg); δ_H ($CDCl_3$) 2,99 (6H, s, NMe_2), 3,62 (2H, s,
 CH_2CO_2MH), 6,87-6,95 (4H, m, ArH), 7,03-7,13 (3H, m,
ArH), 7,25-7,31 (1H, m, ArH).

15 Pavadinime nurodytas junginys pagamintas iš aukščiau
aprašytos acto rūgšties. l.t. 269-271⁰C (iš DMF/ H_2O)
(Rasta: C, 67,98; H, 4,83; N, 6,96; $C_{23}H_{19}ClN_2O_3$ yra: C,
67,90; H, 4,71; N, 6,88%); δ_H (DMSO- d_6) 2,75 (6H, s,
 NMe_2), 6,78 (1H, dd, J 7,7 ir 1,9Hz, ArH), 6,87-6,94
20 (3H, m, ArH), 7,00-7,10 (3H, m, ArH), 7,19 (1H, dd, J
8,6 ir 2,0Hz, ArH), 7,29-7,35 (2H, m, ArH), 7,92 (1H,
d, J 8,4Hz, 5-H), 11,48 (1H, pl s, NH); m/z 406 (M^+).

62 PAVYZDYS

25

7-Chloro-4-hidroksi-3-[3-(4-metoksibenzil)fenil]-2(1H)-
chinolonas

30 Balta amorfinė kieta medžiaga, l.t. 282-284⁰C (iš
dimetilformamido); (Rasta: C, 70,65; H, 4,28; N, 3,70.
 $C_{23}H_{18}NO_3Cl$ yra: C 70,50; H, 4,63; N, 3,57%); δ_H (360MHz,
DMSO- d_6) 3,71 (3H, s, OMe), 3,90 (2H, s, CH_2), 6,83 (2H,
d, J 7Hz, ArH, H o- OMe atžvilgiu), 7,1-7,3 (8H, m,
ArH), 7,91 (1H, d, J 8,6Hz, H-5), 10,23 (1H, pl s, OH),
35 11,50 (1H, s, NH); m/z (EI^+) 391 (M^+).

63 PAVYZDYS

7-Chloro-4-hidroksi-3-[3-(3-metoksifenoksi)fenil]-
2(1H)-chinolonas

5

Į 3-hidroksibenzilo alkoholio natrio druskos (8,1g, 50mmol) tirpalą N-metilpirolidone (20ml) sudėta 3-bromoanizolas (11,22g, 60mmol), vario (I) chloridas (0,1g, 1mmol) ir p-hidroksichinolinas (0,1g, 1mmol) ir
10 reakcijos mišinys kaitintas 170°C penkiasdešimt valandų. Po to reakcijos mišinys atšaldytas iki kambario temperatūros, praskiestas vandeniu (150ml) ir ekstrahuotas eteriu (5 x 50ml). Ekstraktai sujungti, išdžiovinti (MgSO₄) ir išgarinti. Liekana valyta
15 impulsinės (flash) chromatografijos būdu (eliuuojant 10% etilo acetatu/60-80° petrolio eteriu), gautas blankios alyvos pavidalo 3-(3-metoksifenoksi)benzilo alkoholis 6,0 g (52%); (CDCl₃) 3,80 (3H, s, OCH₃), 4,64 (2H, s, CH₂OH), 6,54-6,70 (3H, m, ArH),
20 6,88-7,10 (3H, m, ArH), 7,18-7,36 (2H, m, ArH).

Alkoholis (5,31g, 23mmol) ištirpintas dichlormetane (40ml) ir veiktas tionilo chloridu (2,6ml, 35mmol) ir dimetilformamidu (5 katalitiniai lašai). Mišinys
25 maišytas per naktį. Po to reakcijos mišinys išgarintas vakuume ir acetropintas su toluenu (2 x 10ml), gautas šviesiai rudos alyvos pavidalo 3(3-metoksi- fenoksi)benzilo chloridas 5,57g, 97%). Chloridas (5,30g, 21,3mmol) ištirpintas dimetilsulfokside (20ml),
30 dėka kalio cianido (1,45g, 22,4mmol) ir mišinys maišytas kambario temperatūroje per naktį. Reakcijos mišinys praskiestas vandeniu (100ml) ir ekstrahuotas eteriu. Ekstraktai sujungti, išdžiovinti (MgSO₄) ir išgarinus gautas rudos alyvos pavidalo
35 3-(3-metoksifenoksi)fenilacetonitrilas (4,04g, 79%).

Nitrilas (4,0g, 16,7mmol) ištirpintas etanolyje (20ml),
 pilta vandeninio natrio hidroksido (5M, 7ml) ir mišinys
 virintas su grįžtamuoju šaldytuvu dvi valandas. Po to
 5 reakcijos mišinys atšaldytas iki kambario temperatūros
 ir sukonzentruotas vakuume. Liekana praskiesta su
 vandeniniu natrio hidroksidu (1N, 40ml) ir plauta
 eteriu (40ml, 2 x 20ml). Vandeninis sluoksnis parūgš-
 tintas (5N, HCl) ir susidariusi derva suekstrahuota į
 10 dichlormetaną (3 x 25ml). Sujungti organiniai
 sluoksniai išdžiovinti (MgSO₄) ir išgarinti, gauta
 lengvai tokios rudos alyvos pavidalo 3-(3-metoksi-
 fenoksi)fenilacto rūgštis (2,36g, 55%). (CDCl₃)
 3,61 (2H, s, CH₂CO₂H), 3,77 (3H, s, OCH₃), 6,55-6,70
 (3H, m, ArH), 6,88-7,02 (3H, m, ArH), 7,14-7,29 (2H, m,
 15 ArH); m/z 258 (M⁺).

Pavadinime nurodytas junginys pagamintas naudojant
 būdus, analogiškus aukščiau aprašytiems.

20 L.t. 268-270^oC (iš DMF/H₂O). (Rasta: C, 66,81; H, 3,95;
 N, 3,67. C₂₂H₁₆ClNO₄ yra: C, 67,10; H, 4,10. N, 3,56%);
 δ_H (DMSO-d₆) 3,73 (3H, s, OCH₃), 6,63 (2H, m, ARH),
 6,69 (1H, dd, J 7,9 ir 2,1 Hz, ArH), 6,94 (1H, dd, J
 8,0 ir 2,0Hz, 6-H), 7,0 (1H, s, ArH), 7,15-7,14 (5H, m,
 25 ArH), 7,92 (1H, d, J 8,6Hz, 5-H), 11,37 (1H, s, NH);
 m/z 392 (M⁺).

64 PAVYZDYS

30 7-Chloro-4-hidroksi-3-[3-(2-metoksifenoksi)fenil]-
 2(1H)-chinolonas

Šis junginys pagamintas analogišku būdu iš
 2-bromanizolo.

35

L.t. 258-260^oC (iš DMF/H₂O). (Rasta: C, 67,05; H, 3,73;
 N, 3,29. C₂₂H₁₆ClNO₄ yra: C, 67,10; H, 4,10; N, 3,56%);

δ_H (MDSO- d_6) 3,78 (3H, s, OCH₃), 6,75 (1H, dd, J 10,2 ir 2,09 Hz, ArH), 6,89 (1H, s, ArH), 6,96 (1H, m, ArH), 7,05 (2H, d, J 7,2Hz, ArH), 7,17 (3H, m, ArH), 7,30 (2H, m, ArH), 7,92 (H, d, J 8,7Hz, 5-H), 11,48 (1H, pl s, NH); m/z (Cl⁺, NH₃) 394 (M⁺+H).

65 PAVYZDYS

7-Chloro-4-hidroksi-3-[3-(2-metilfenoksi)fenil]-2(1H)-chinolonas

Šis junginys pagamintas analogišku būdu iš 2-bromtolueno.

l.t. 288-290⁰C (iš DMF/H₂O). (Rasta: C, 69,21; H, 3,92; N, 3,99. C₂₂H₁₆ClNO₃.0,15H₂O yra: C, 69,44; H, 4,32. N, 3,68%); δ_H (DMSO- d_6) 2,22 (3H, s, CH₃), 6,84 (1H, dd, J 8,0 ir 1,7Hz, ArH), 6,89 (1H, s, ArH), 6,96 (1H, d, J 8,0Hz, Ar-H), 7,05-7,10 (2H, m, ArH), 7,18-7,22 (2H, m, ArH), 7,30-7,36 (3H, m, ArH), 7,92 (1H, d, J 8,6Hz, 5-H), 11,49 (1H, s, NH); m/z 377 (M⁺).

66 PAVYZDYS

7-Chloro-4-hidroksi-3-(3'-bifenil)-2(1H)-chinolonas

l.t. >345⁰C (skyla) (iš DMF/H₂O) (Rasta: C, 71,58; H, 4,17; N, 4,10. C₂₁H₁₄ClNO₂.0,25H₂O yra: C, 71,59; H, 4,15; N, 3,98%); δ_H (MDSO- d_6) 7,22 (1H, dd, J 8,6 ir 1,9Hz, 6-H), 7,34-7,38 (3H, m, ArH), 7,45-7,52 (3H, m, ArH), 7,60-7,68 (4H, m, ArH), 7,96 (1H, d, J 8,6Hz, 5-H), 10,39 (1H, pl s, OH), 11,57 (1H, s, NH); m/z 347 (M⁺).

67 PAVYZDYS

35

7-Chloro-4-hidroksi-3-(3-feniltiofenil)-2(1H)-chinolonas

Į 3-brombenzilaldehido tirpalą (14,22g, 77mmol) toluene (100ml) pridėta para-toluensulfoninės rūgšties (760mg, 4mmol) ir etilenglikolio (9,5g, 154mmol). Šis mišinys virintas su grįžtamuoju šaldytuvu Dean-Stark sąlygomis šešiolika valandų. Reakcijos mišinys atšadytas iki kambario temperatūros ir praplautas natrio karbonatu (2 x 40ml) ir vandeniu (2x 40ml). Organiniai sluoksniai išdžiovinti ($MgSO_4$) ir išgarinti vakuume, gautas 3-brombenzilaldehido etilenglikolio acetalis, šviesiai geltonos alyvos pavidalo (17,5g, 100%). Aukščiau minėto bromido (5,5g, 24mmol) tirpalas tetrahidrofurane (80ml) atšaldytas iki $-78^{\circ}C$ (cardice/acetonas) ir paveiktas butilličiu (48mmol pentane), po to fenidisulfidu (5g, 25mmol) THF (40ml). Sudėjus priedus, reakcijos mišinys buvo maišomas $-78^{\circ}C$ vieną valandą ir po to leista sušilti iki kambario temperatūros, praėjus vienai valandai kambario temperatūroje, reakcijos mišinys buvo sukonzentruotas vakuume ir liekana ekstrahuota eteriu (5 x 25ml). Sujungti ekstraktai išdžiovinti ($MgSO_4$) ir išgarinti vakuume. Mišinys išvalytas impulsinės (flash) chromatografijos būdu (eliuuojant su 10% etilacetatu/60-80^o petrolio eteriu), gautas alyvos pavidalo (3-feniltio)benzaldehido etilenglikolio acetalis (5,40g, 87%). Į aukščiau minėto tioeterio (5,3g, 20,5mmol) tirpalą tetrahidrofurane pridėta druskos rūgšties (5M, 8ml) ir mišinys maišomas 15 valandų. Dar pridėta rūgšties porcija (4ml) ir dar maišyta dvidešimt valandų. Mišinys sukonzentruotas vakuume, praskiestas vandeniu (25ml) ir ekstrahuotas dichlormetanu (5 x 25ml). Sujungti ekstraktai praplauti natrio karbonatu (50ml), išdžiovinti ($MgSO_4$) ir išgarinti vakuume, gautas geltonos alyvos pavidalo 3-feniltiobenzaldehydas (4,21g, 89%), δ_H ($CDCl_3$) 7,25-7,58 (7H, m, ArH), 7,66-7,80 (2H, m, ArH), 9,92 (1H, s, CHO).

Anksčiau minėtas aldehidas (4,21g, 18,3mmol) buvo ištirpintas tetrahidrofurane (40ml), buvo pridėta Triton B (2ml 40% tirpalo metanolyje) ir metiltiometilsulfoksido (4,2ml, 40,3mmol), ir mišinys virintas su grįžtamuoju šaldytuvu šešiasdešimt penkias valandas. Mišinys atvėsintas iki kambario temperatūros ir sukonzentruotas vakuume. Liekana praskiesta dichlormetanu (40ml), praplauta vandeniu (15ml), natrio bisulfatu (2x15 ml) ir vandeniu (15 ml) prieš išdžiovinant ($MgSO_4$) ir išgarinant vakuume. Mišinys valytas impulsinės (flash) chromatografijos būdu (eliuuojant su 25% etilacetatu/petrolio eteriu 60-80⁰), gautas blankios alyvos pavidalo 1-metilsulfonyl-1-metiltio-2-(3-feniltio)-feniletilenas (4,97g, 85%). Į pastarojo etileno tirpalą (4,9g, 15,3mmol) 1,2-dimetoksietane (40ml) buvo pridėta koncentruota druskos rūgštis (10ml) ir mišinys virintas su grįžtamuoju šaldytuvu dvi valandas. Po to reakcijos mišinys atvėsintas iki kambario temperatūros ir sokonzentruotas vakuume. Liekana ištirpinta vandeniniame natrio hidrokside (1N, 50ml) ir praplauta eteriu (3 x 15ml). Vandeninis sluoksnis parūgštintas (5N, HCl) ir gautos nuosėdos suekstrahuotos dichlormetanu (4 x 15ml). Sujungti organiniai sluoksniai išdžiovinti ($MgSO_4$) ir išgarinti vakuume, gauta blankios alyvos pavidalo 3-feniltiofenilacto rūgštis, kuri išsikristalino bestovėdama (2,29g, 61%). δ_H ($CDCl_3$) 3,59 (2H, s, CH_2CO_2H), 7,14-7,43 (9H, m, ArH).

Pavadinime nurodytas junginys buvo pagamintas naudojant būdus, analogiškus nurodytiems anksčiau.

L.t. 291-293⁰C (skyla) (iš DMF/vandens) (Rasta: C, 66.62; H, 3,75; N, 3,96. $C_{21}H_{14}NClO_2S$ yra: C, 66,40; H, 3,72; N, 3,69%); δ_H (DMSO- d_6) 7,21 (1H, dd, J 8,6 ir 2,0Hz, 6-H), 7,35 (9H, m, ArH), 7,93 (1H, d, J 8,6Hz,

5-H), 10,45 (1H, pl s, OH), 11,55 (1H, s, NH); m/z 379 (M⁺).

68 PAVYZDYS

5

7-Chloro-4-hidroksi-3-(3-fenilsulfonilfenil)-2(1H)-chinolonas

10 Į metil-4-chloro-2-[(3-feniltio)fenilacetamido]benzoato tirpalą (513mg, 1,25mmol) (tarpinis junginys iš anksčiau minėto pavyzdžio) dichlormetane (20ml) pridėta meta-chlorperoksibenzoinės rūgšties (616mg, 70% kietos medžiagos, 2,5mmol) ir mišinys maišytas kambario temperatūroje tris valandas. Reakcijos mišinys 15 praplautas natrio karbonatu (25ml) ir vandeninis sluoksnis ekstrahuotas dichlormetanu (3 x 15ml). Sujungti organiniai sluoksniai išdžiovinti (MgSO₄) ir išgarinti vakuume. Mišinys valytas impulsinės (flash) chromatografijos būdu ant silicio dioksido (eliuuojant su 10% etilacetatu/petrolio eteriu 60-80^o), gautas 20 baltos kietos medžiagos pavidalo metil-4-chloro-2-[(3-fenilsulfonil)fenilacetamido]benzoatas. δ_H (CDCl₃) 3,73 (2H, s, CH₂Ph), 3,76 (3H, s, CO₂Me), 7,03 (1H, dd, J 8,4 ir 2,1 Hz, 5-H), 7,19-7,37 (9H, m, ArH), 25 7,90 (1H, d, J 8,6Hz, 6-H), 8,79 (1H, d, J 2,1Hz, 3-H).

Amidas buvo ciklintas, gautas pavadinime nurodytas junginys, l.t. 260^oC lėtai skyla (iš DMF/vandens) 30 (Rasta: C, 61,54; H, 3,53; N, 3,80. C₂₁H₁₄NClO₄ yra: C, 61,24; H, 3,43; N, 3,40%); δ_H (DMSO-d₆) 7,24 (1H, dd, J 8,6 ir 2,0Hz, 6-H), 7,34 (1H, d, J 8,6 ir 2,0Hz, 8-H), 7,60-7,72 (5H, m, ArH), 7,88 (1H, m, ArH), 7,96-7,99 (4H, m, ArH), 10,74 (1H, l pl s, OH), 11,63 (1H, s, NH); m/z 411 (M⁺).

35

69 PAVYZDYS

3-(3-Benzoilamino)fenil-7-chloro-4-hidroksi-2(1H)-
chinolonas

5

Platinos oksido suspensija (0,35g), etilacetate (100ml) turinti metil 4-chloro-2-(3-nitrofenil)acetamidobenzoato (9,96g, 28,6mmol) purtoma vandenilio atmosferoje, esant 40 psi (275, 79kPa), kol baigėsi vandenilio išsiskyrimas. Suspensija nufiltruota ir filtratas išgarintas, gautas blankiai žalios kietos medžiagos pavidalo metil 2-(3-aminofenil)acetamido-4-chlorbenzoatas (9,22g); (CDCl₃) 3,65 (2H, s, CH₂), 3,66 (3H, s, OCH₃), 6,61 (1H, dd J 7,9 ir 2,1Hz, ArH), 6,70 (1H, s, ArH), 6,74 (1H, d, J 7,6Hz, ArH), 7,01 (1H, dd, J 8,6 ir 2,0Hz, 5-H), 7,14 (1H, d, J 7,7Hz, ArH), 7,89 (1H, d, J 8,6Hz, 6-H), 8,81 (1H, d, J 2,0Hz, 3-H) ir 11,03 (1H, pl s, CONH).

20 Pastarojo amino pavyzdys (900mg, 2,8mmol) maišytas 5 valandas su benzoilchloridu (4,23mg, 3mmol) dichlormetane (20ml), turinčiu piridino (1ml). Mišinys praplautas HCl (1M, 15ml), išdžiovintas (MgSO₄), nufiltruotas ir filtratas išgarintas, liko kietą medžiagą, kuri perskristalinta iš metanolio, gautas bespalvės kietos medžiagos pavidalo metil 2-(3-benzoilamino)acetamido-4-chlorbenzoatas (901mg); l.t. 156-157°C.

30 Anksčiau minėtos ciklizacijos metu gautas pavadinime nurodytas junginys, kuris turėjo tamsiai geltonos spalvos kietos medžiagos pavidalą; l.t. 310-312°C (iš DMF/vandens) (Rasta: C, 67,88; H, 3,62; N, 7,08. C₂₂H₁₅ClN₂O₃ yra: C, 67,61; H, 3,87; N, 7,17%); δ_H (DMSO-d₆) 7,09 (1H, d, J 7,7Hz, 6'-H), 7,21 (1H, dd, J 9,0 ir 2,0Hz, 4'-H), 7,32 (1H, d, J 2,0Hz, 2'-H), 7,37 (1H, t, J 7,8Hz, 5'-H), 7,50-7,61 (3H, m, ArH), 7,78-7,81 (2H,

35

m, ArH), 7,93-7,78 (3H, m, ArH), 10,26 (1H, pl s, NHCOPh) ir 11,53 (1H, pl s, NHCO); m/z 391 (M^+).

70 PAVYZDYS

5

3(3-N-Benzilamino)fenil-7-chloro-4-hidroksi-2(1H)-chinolonas

10 Metil 2(3-aminofenilacetamido)-4-chloro-benzoato (1,80g, 5,6mmol) ir benzaldehido (0,62g, 5,8mmol) tirpalas toluene (60ml), turintis p-toluensulfoninės rūgšties pėdsakus, maišytas virinant su grižtamuoju šaldytuvu 50min. ir esant Dean ir Stark gaudyklei. Atšaldant tirpiklis išgarintas, liekana ištirpinta THF (15ml) ir pridėta 15 kalio heksametildililazido tirpalas toluene (0,5M, 25ml). Pamaišius 1,5h, pridėtas pakankamas metanolio kiekis į suspensiją, kad pilnai ištirptų nuosėdos, susidaręs tirpalas išgarintas, liko geltona kieta medžiaga. Pastaroji ištirpinta metanolyje (50ml) ir 20 pridėtas acto rūgšties perteklius. Palaikius 0,5h, iškritusi kieta medžiaga surinkta, plauta metanolium ir išdžiovinta, gauti tamsiai geltoni atitinkamo imino milteliai (1,81g).

25 Pavyzdys (300mg, 0,8mmol) ištirpintas acto rūgšties (10ml) ir DMF (5ml) mišinyje ir sudėtas natrio cianoborhidridas (150mg, 2,4mmol). Pamaišius 1,5h, tirpalas buvo išgarintas, o liekana ištirpinta praskiestame natrio hidrokside, turinčiame truputį 30 metanolio. Pridėjus 10% vandeninės citrinų rūgšties, susidarė nuosėdos, kurios surinktos ir iškristalintos, gautas tamsiai geltonų plokštelių pavidalo pavadinime nurodytas junginys; l.t. 259-260°C (iš DMF/vandens) 35 (Rasta: C, 70,20; H, 4,35; N, 7,22. $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2$ yra: C, 70,12; H, 4,55; N, 7,43%); δ_{H} (DMSO- d_6) 4,27 (2H, d, J 4,5Hz, $-\text{NHCH}_2\text{Ph}$), 6,16 (1H, t, J 5,9Hz, $-\text{NHCH}_2\text{Ph}$), 6,50 (2H, dd, J 7,7 ir 1,7Hz ArH), 6,62 (1H, s, 2'-H),

7,06 (1H, t, J 7,7Hz, ArH), 7,17-7,24 (2H, m, ArH), 7,28-7,39 (5H, m, ArH), 7,88 (1H, d, J 8,7Hz, ArH), 10,00 (1H, pl s, OH) ir 11,44 (1H, pl s, NH); m/z 377 (M⁺).

5

71 PAVYZDYS

3-(3'-Aliloksifenil)-7-chloro-4-hidroksi-2(1H)-chinolonas

10

L.t. >300^oC (iš DMF/vandens) (Rasta: C, 65,63; H, 4,32; N, 4,08. C₁₈H₁₄ClNO₃ yra: C, 65,96; H, 4,31; N, 4,27%); δ_H (DMSO-d₆) 4,56 (2H, d, J 5,2 Hz, OCH₂CH:CH₂), 5,26 (1H, dd, J 10,5 ir 2,1Hz, OCH₂CH:CH₂), 5,42 (1H, dd, J 17,3 ir 2,1Hz, OCH₂:CH₂), 6,06 (1H, m, OCH₂CH:CH₂), 6,90-6,94 (3H, m, ArH), 7,20 (1H, dd, J 8,6 ir 2,0Hz, 6-H), 7,28-7,31 (2H, m, ArH ir 8-H), 7,29 (1H, d, J 8,6Hz, 5-H), 10,22 (1H, pl s, OH) ir 11,51 (1H, pl s, NH).

15

72 PAVYZDYS

7-Chloro-4-hidroksi-3-(3-(2-metilprop-2-eniloksi))-fenil-2(1H)-chinolonas

20

L.t. 297-299^oC (iš DMF/vandens) (Rasta: C, 66,58; H, 4,88; N, 4,15. C₁₉H₁₆ClNO₃ yra: C, 66,77; H, 4,72; N, 4,10%); δ_H (DMSO-d₆) 1,23 (3H, s, CH₃), 4,40 (2H, s, OCH₂), 4,96 (1H, s, C:CH₂), 5,08 (1H, s, C:CH₂), 6,70-6,94 (3H, m, ArH), 7,20 (1H, dd J 8,6 ir 1,9 Hz, 6-H), 7,27-7,31 (2H, m, ArH) ir 8-H, 7,92 (1H, d, J 8,6Hz, 5-H) ir 11,50 (1H, pl s, NH); m/z 342 (M⁺).

25

73 PAVYZDYS

30

4-Hidroksi-7-metil-3-(3-fenoksifenil)-(1H)-chinolonas

35

1.t. 299,3-300,5⁰C (iš DMF/H₂O) (Rasta: C, 76,66; H, 4,79; N, 4,01. C₂₂H₁₇NO₃ yra: C, 76,95; H, 4,99; N, 4,08%); δ_H (DMSO-d₆) 2,37 (3H, s, CH₃), 6,94-7,42 (11H, m, 6H, 8H ir 9 x ArH), 7,83 (1H, d, J 8,6Hz, 5-H), 10,10 (1H, pl s, OH), 11,36 (1H, s, NH); m/z 344 (M+1).

74 PAVYZDYS

7-Chloro-4-hidroksi-3-(3,4-dimetoksifenil)-2(1H)-chinolonas

1.t. 312-314⁰C (iš DMF/H₂O); δ_H (360MHz, DMSO-d₆) 3,74 (3H, s, OCH₃), 3,79 (3H, s, OCH₃), 6,87-7,00 (3H, m, ArH), 7,19 (1H, d, J 8,6Hz, 6-H), 7,31 (1H, s, 8-H), 7,90 (1H, d, J 8,6Hz, 5-H), 11,48 (1H, pl s, NH); m/z 331 (M⁺) (Rasta: m/z 331,0613; C₁₇H₁₄ClNO₄ yra 331,0611).

75 PAVYZDYS

7-Chloro-3-(4-etoksifenil)-4-hidroksi-2(1H)-chinolonas

1.t. >320⁰C (iš DMF/H₂O) (Rasta: C, 64,60%; H, 4,35%; N, 4,32%. C₁₇H₁₆ClNO₃ yra: C, 64,67%; H, 4,47%; N, 4,44%); δ_H (360MHz, DMSO-d₆) 1,35 (3H, t, J 6,9Hz, CH₂CH₃), 4,05 (2H, kv, J 6,9Hz, CH₂CH₃), 6,92 (2H, d, J 8,7Hz, 2'-H, 6'-H), 7,17 (1H, dd, J 8,6Hz ir 2,0Hz, 6-H), 7,28 (1H, s, 8-H), 7,30 (1H, dd, J 8,6Hz, ir 2,0Hz, 3'-H, 5'-H), 7,90 (1H, d, J 8,7Hz, 5-H), 11,39 (1H, pl s, NH); m/z 315 (M⁺).

76 PAVYZDYS

7-Chloro-4-hidroksi-3-(4-metoksifenoksi)fenil)-2(1H)-chinolonas

1.t. 291-293⁰C (iš DMF/H₂O) (Rasta: C, 66,04%; H, 4,43%; N, 3,45%; Cl, 9,17%; C₂₂H₁₆ClNO₄.0,25H₂O) yra: C,

66,33%; H, 4,17%; N, 3,52%; Cl, 8,90%); δ_H (DMSO- d_6) 3,74 (3H, s, OCH₃), 6,86-6,98 (7H, m, ArH), 7,03-7,08 (3H, m, ArH), 6-H), 7,20 (1H, dd, J 8,6Hz, ir 2,0Hz, ArH), 7,30 (1H, br s, 8-H), 7,36 (1H, t, J 7,89Hz, ArH), 7,92 (1H, d, J 8,6Hz, 5-H), 11,52 (1H, pl s, NH); m/z 393 (M⁺).

77 PAVYZDYS

10

7-Chloro-4-hidroksi-3-(4-metilfenoksi)fenil)-2(1H)-chinolonas

15 l.t. 296-298^oC (iš DMF/H₂O)) (Rasta: C, 69,37%; H, 4,45%; N, 3,52%; C₂₂H₁₆ClNO₃.0,15H₂O yra: C, 69,44%; H, 4,32%; N, 3,68%); δ_H (DMSO- d_6) 2,28 (3H, s, CH₃), 6,90-6,99 (4H, m, ArH), 7,11 (1H, d, J 6,6Hz, 6-H), 7,17-7,22 (3H, m, ArH), 7,31 (1H, s, 8-H), 7,38 (1H, t, J 7,9Hz, ArH), 7,92 (1H, d, J 8,6Hz, 5-H), 11,53 (1H, pl s, NH); m/z 376 (M⁺).

78 PAVYZDYS

Tablečių pagaminimas

25

Tabletės, turinčios atitinkamai 1,0, 2,0, 25,0, 26,0, 50,0 ir 100,0mg išvardintų junginių, pagamintos kaip aprašyta toliau:

30

7-Chloro-4-hidroksi-3-(3-fenoksifenil)-2(1H)-chinolonas

7-Chloro-4-hidroksi-3-[3-(4-metoksimetoksibenzil)fenil)-2(1H)-chinolonas

35

7-Chloro-4-hidroksi-3-[3-(4-metoksibenzil)fenil)-2(1H)-chinolonas

7-Chloro-4-hidroksi-3-[3-(2-propeniloksi)fenil)-2(1H)-
chinolonas

5 7-Chloro-4-hidroksi-3-[3-(2-propeniloksi)fenil)-2(1H)-
chinolonas

AKTYVAUS JUNGINIO 1-25mg DOZAVIMO LENTELE

	Kiekis, mg		
Aktyvus junginys	1,0	2,0	25,0
Mikrokristalinė celiuliozė	49,25	48,75	37,25
Modifikuotas maistinių kukurūzų krakmolą	49,25	48,75	37,25
Magnio stearinas	0.50	0,50	0,50

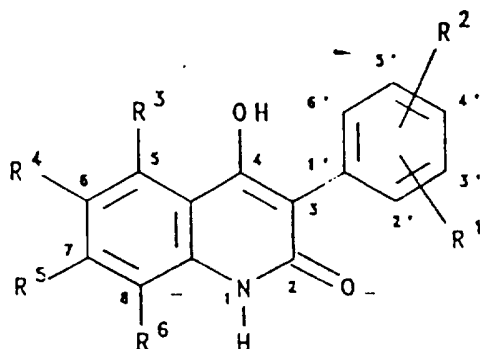
10 AKTYVAUS JUNGINIO 26-100mg DOZAVIMO LENTELE

	Kiekis, mg		
Aktyvus junginys	26,0	50,0	100,0
Mikrokristalinė celiuliozė	52,00	100,0	200,0
Modifikuotoas maistinių kukurūzų krakmolą	2,21	4,25	8,5
Magnio stearinas	0.39	0,75	1,5

15 Aktyvus junginys, celiuliozė ir dalis kukurūzų krakmolo
sumaišoma kartu ir granuliuojama su 10% kukurūzų
krakmolo pasta. Gautos granulės nusijojamos,
išdžiovinamos ir sumaišomos su kukurūzų krakmolo ir
magnio stearino likučiu. Po to gautos granulės
supresuojamos į tabletes, turinčias 1,0mg, 2,0mg,
20 25,0mg, 26,0mg, 50,0mg ir 100,0mg aktyvaus ingrediento
tabletėje.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Panaudojimas junginio, kurio formulė I, arba jo farmakologiškai priimtinos druskos ar jo pirminės vaisto formos:



(I)

kurioje

R¹ ir R² nepriklausomai reiškia radikalus: vandenilį, angliavandenilį, heterociklinę grupę, halogeną, cianą, trifluormetilą, nitro, -OR^a, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, NR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCO₂R^b, -COR^a, -CO₂R^a ar -CONR^aR^b; arba R¹ ir R² kartu reiškia karbociklinio ar heterociklinio žiedo liekaną;

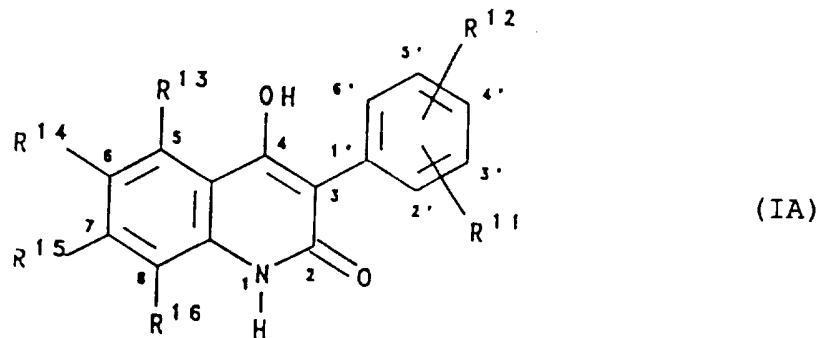
R³, R⁴, R⁵ ir R⁶ nepriklausomai reiškia radikalus: vandenilį, angliavandenilį, heterociklinę grupę, halogeną, cianą, trifluormetilą, nitro, -OR^a, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, NR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCO₂R^b, -COR^a, -CO₂R^a ar -CONR^aR^b; ir

R^a ir R^b nepriklausomai reiškia vandenilį, angliavandenilį ar heterociklinę grupę;

pagaminimui medikamento gydyti ir/arba išvengti būsenų, kai reikalinga vartoti selektyvius nekonkurencinius N-metil-D-aspartato (NMDA) receptorių antagonistus.

2. Junginio pagal 1 punktą, kurio formulė I, arba farmakologiškai priimtinos jo druskos ar jo pirminės vaisto formos panaudojimas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jį naudoja pagaminimui medikamento gydyti ir/arba išvengti būsenų, kai reikalinga vartoti 2-mino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiono rūgšties (AMPR) receptorių antagonistus.

3. Farmakologinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra junginys, kurio formulė IA, arba farmakologiškai priimtina jo druska ar jo pirminė vaisto forma:



kurioje

15 R^{11} ir R^{12} nepriklausomai reiškia radikalus: vandenilį, angliavandenilį, heterociklinę grupę, halogeną, cianą, trifluormetilą, nitro, $-OR^a$, $-SR^a$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCO_2R^b$, $-COR^a$, $-CO_2R^a$ ar $-CONR^aR^b$; arba R^{11} ir R^{12} kartu reiškia karbociklinio ar heterociklinio žiedo liekaną;

25 R^{13} , R^{14} , R^{15} ir R^{16} nepriklausomai reiškia radikalus: vandenilį, angliavandenilį, heterociklinę grupę, halogeną, cianą, trifluormetilą, nitro, $-OR^a$, $-SR^a$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCO_2R^b$, $-COR^a$, $-CO_2R^a$ ar $-CONR^aR^b$; ir

R^a ir R^b nepriklausomai reiškia vandenilį, angliavandenilį ar heterociklinę grupę;

5 su sąlyga, kad, kai R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} ir R^{16} kiekvienas
 reiškia vandenilį, tada R^{15} negali būti nepakeista
 linijinė ar šakota alkoksilo grupė, turinti nuo 2 iki
 10 anglies atomų ar linijinė ar šakota alkoksilo grupė,
 turinti nuo 1 iki 6 anglies atomų ir turinti nors vieną
 pakaitą, atrinktą iš hidroksilo, karboksilo ir
 10 karbamoido;

kartu su vienu ar daugiau farmakologiškai priimtinių
 nešiklių ir/arba inertinių užpildų.

15 4. Junginys, kurio formulė IA, pagal 3 punktą arba
 farmakologiškai priimtina jo druska ar jo pirminė
 vaisto forma, skirta naudoti terapijoje.

20 5. Kompozicija pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n -
 t i tuo, kad aktyvus ingredientas yra atrinktas iš:

4-hidroksi-3-fenil-2(1H)-chinolono;

7-chloro-4-hidroksi-3-fenil-2(1H)-chinolono;

25

7-chloro-4-hidroksi-3-(2-metilfenil)-2(1H)-chinolono;

7-chloro-4-hidroksi-3-(4-metilfenil)-2(1H)-chinolono;

30

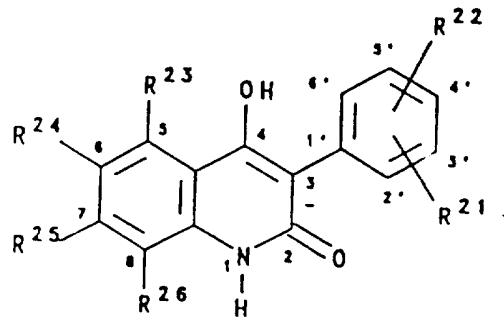
4-hidroksi-3-fenil-7-trifluormetil-2(1H)-chinolono;

6,7-dichloro-4-hidroksi-3-fenil-2(1H)-chinolono;

35

ir farmakologiškai priimtinių jų druskų bei jų pirminių
 vaistų formų.

6. Junginys, kurio formulė IB arba jo druska ar pirminė vaisto forma:



(IB)

kurioje

5 R^{21} ir R^{22} nepriklausomai reiškia radikalus: vandenilį, angliavandenilį, heterociklinę grupę, halogeną, cianą, trifluormetilą, nitro, $-OR^a$, $-SR^a$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCO_2R^b$, $-COR^a$, $-CO_2R^a$ arba $-CONR^aR^b$; arba R^{21} bei R^{22} kartu reiškia karbociklinio
10 arba heterociklinio žiedo liekaną;

R^{23} , R^{24} , R^{25} ir R^{26} nepriklausomai reiškia radikalus: vandenilį, angliavandenilį, heterociklinę grupę, halogeną, cianą, trifluormetilą, nitro, $-OR^a$, $-SR^a$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCO_2R^b$, $-COR^a$, $-CO_2R^a$ arba $-CONR^aR^b$; ir
15

R^a ir R^b nepriklausomai reiškia vandenilį, angliavandenilį arba heterociklinę grupę;
20 su sąlyga, kai R^{21} ir R^{22} kiekvienas reiškia vandenilį, tai:

(i) R^{24} nėra vandenilis, metilas, chloras, hidroksilas, metoksilas ar acetoksilas, kai R^{23} , R^{25} ir R^{26} kiekvienas
25 reiškia vandenilį; ir

(ii) R^{25} nėra metilas, chloras, trifluormetilas, hidroksilas, benziloksilas ar nepakeistos linijinės ar šakotos alkoksilo grupės, turinčios nuo 1 iki 10 anglies atomų arba linijinės ar šakotos alkoksilo grupės, turinčios nuo 1 iki 6 anglies atomų bei turinčios bent vieną pakaitą, pasirinktą iš hidroksilo, karboksilo ir karbamoilo, kai R^{23} , R^{24} ir R^{26} kiekvienas reiškia vandenilį; ir

10 (iii) R^{26} nėra metilas, fenilas, chloras arba metoksilas, kai R^{23} , R^{24} , R^{25} kiekvienas reiškia vandenilį; ir

(iv) R^{25} nėra chloras, kai R^{23} ir R^{24} kiekvienas reiškia vandenilį ir R^{26} yra metoksilas arba kai R^{23} ir R^{26} kiekvienas reiškia vandenilį ir R^{24} yra chloras; ir

(v) R^{26} nėra chloras, kai R^{23} ir R^{25} kiekvienas reiškia vandenilį ir R^{24} yra chloras arba kai R^{24} ir R^{25} kiekvienas reiškia vandenilį ir R^{23} yra chloras;

25 taip pat su sąlyga, kai vienas iš radikalų R^{21} ir R^{22} reiškia hidroksilą arba žemesnįjį alkoksilą ir kitas reiškia vandenilį, hidroksilą ar žemesnįjį alkoksilą, ir R^{23} , R^{24} ir R^{26} kiekvienas reiškia vandenilį, tai R^{25} nereiškia hidroksilo ar žemesniojo alkoksilo;

taip pat su sąlyga, kai R^{21} yra 2'-metilas ir R^{22} yra vandenilis, tai:

30

(i) R^{24} nereiškia vandenilio, chloro ar metoksilo, kai R^{23} , R^{25} ir R^{26} kiekvienas reiškia vandenilį; ir

(ii) R^{25} nereiškia chloro ar metoksilo, kai R^{23} , R^{24} ir R^{26} kiekvienas reiškia vandenilį; ir

35

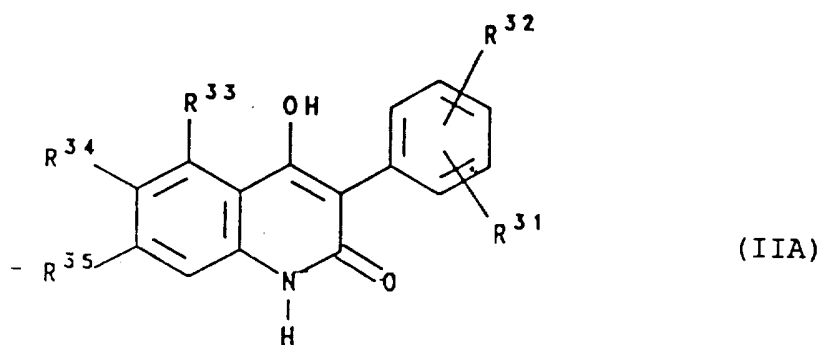
(iii) R^{26} nereiškia chloro, kai R^{23} , R^{24} ir R^{25} kiekvienas reiškia vandenilį;

5 taip pat su sąlyga, kai R^{21} ir R^{23} kiekvienas reiškia vandenilį ir vienas iš pakaitų R^{24} , R^{25} ir R^{26} yra chloras ir likęs reiškia vandenilį, tai R^{22} nėra 4'-metilas;

10 taip pat su sąlyga, kai R^{21} yra 2'-metoksilas ir R^{22} , R^{23} , R^{25} ir R^{26} kiekvienas reiškia vandenilį, tai R^{24} nėra vandenilis, fluoras, chloras ar bromas;

15 toliau su sąlyga, kai R^{21} , R^{23} , R^{24} , R^{25} ir R^{26} kiekvienas reiškia vandenilį, tada R^{22} nėra 2'-fluoro, 2'-nitro, 2'-amino, 4'-chloro, 4'-hidroksilo ar 4'-metoksilo radikalai.

20 7. Junginys pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jo formulė yra IIA, ir jo druskos bei pirminės vaisto formos:



kurioje

25 R^{31} ir R^{32} nepriklausomai reiškia radikalus: C_{1-6} alkilą, C_{2-6} alkenilą, C_{2-6} alkinilą, arilą, aril(C_{1-6})alkilą, aril(C_{2-6})alkenilą, aril(C_{2-6})alkinilą, heteroaril(C_{1-6})alkilą, C_{1-6} alkoksilą, C_{2-6} alkeniloksilą, ariloksilą, aril(C_{1-6})alkoksilą, heteroariloksilą, C_{1-6} alkiltio,

ariltio, arilsulfonilą, arilamino, aril(C₁₋₆)alkilamino, di(C₁₋₆)alkilamino, arilkarbonilamino, arilkarbonilą, heteroarilkarbonilą arba C₂₋₇ alkoksikarbonilą, bet kuri iš šių grupių gali būti pasirinktinai pakeista; arba
 5 vandenilį, halogeną, cianą, trifluormetilą, nitro, hidroksilą, amino arba karboksilą; arba

R³¹ ir R³² kartu reiškia karbociklinio ar heterociklinio žiedo liekaną;

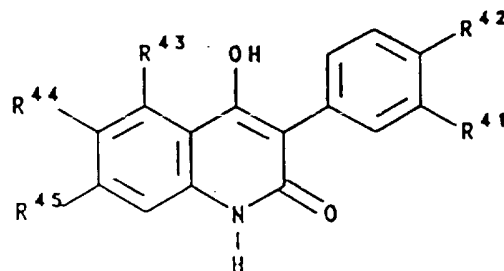
10

R³³ ir R³⁵ nepriklausomai reiškia radikalus: halogeną, cianą, trifluormetilą, nitro, hidroksilą, amino, karboksilą, C₁₋₆ alkilą, C₂₋₆ alkenilą, C₁₋₆ alkoksilą, C₁₋₆ alkiltio arba C₂₋₇ alkoksikarbonilą; ir

15

R³⁴ reiškia vandenilį ar halogeną.

8. Junginys pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jo formulė yra IIB, ir jo druskos ir pirminės
 20 vaisto formos:



(IIB)

kurioje

R⁴¹ reiškia radikalus: C₁₋₆ alkilą, C₂₋₆ alkenilą, C₂₋₆ alkinilą, arilą, aril(C₁₋₆)alkilą, aril(C₂₋₆)alkenilą, aril(C₂₋₆)alkinilą, heteroaril(C₁₋₆)alkilą, C₁₋₆ alkoksilą, C₂₋₆ alkeniloksilą, ariloksilą, aril(C₁₋₆)alkoksilą, hete-
 25 roariloksilą, C₁₋₆ alkiltio, ariltio, arilsulfonilą,

5 arilamino, aril(C₁₋₆)alkilamino, di(C₁₋₆)alkilamino, arilkarbonilamino, arilkarbonilą, heteroarilkarbonilą arba C₂₋₇ alkoksikarbonilą, bet kuri iš šių grupių gali būti pasirinktinai pakeista; arba halogeną, cianą, trifluormetilą, nitro, hidroksilą, amino ar karboksilą; ir

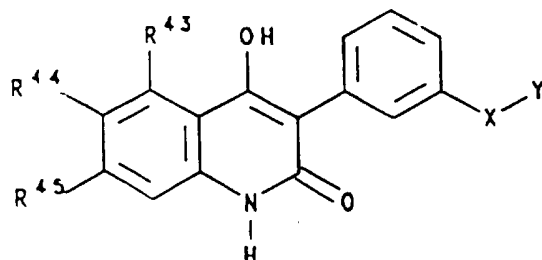
10 R⁴² reiškia radikalus: C₁₋₆ alkilą, C₂₋₆ alkenilą, C₂₋₆ alkinilą, arilą, aril(C₁₋₆)alkilą, aril(C₂₋₆) alkenilą, aril(C₂₋₆)alkinilą, heteroaril(C₁₋₆)alkilą, C₁₋₆ alkoksilą, C₂₋₆ alkeniloksilą, ariloksilą, aril(C₁₋₆)alkoksilą, heteroariloksilą, C₁₋₆ alkiltio, ariltio, arilsulfonilą, arilamino, aril(C₁₋₆)alkilamino, di(C₁₋₆)alkilamino, arilkarboniloamino, arilkarbonilą, 15 heteroarilkarbonilą arba C₂₋₇ alkoksikarbonilą, bet kuri grupė gali būti pasirinktinai pakeista; arba vandenilį, halogeną, cianą, trifluormetilą, nitro, hidroksilą, amino ar karboksilą; arba

20 R⁴¹ ir R⁴² kartu reiškia karbociklinio ar heterociklinio žiedo liekaną;

25 R⁴³ ir R⁴⁴ nepriklausomai reiškia radikalus: vandenilį, halogeną, cianą, trifluormetilą, nitro, hidroksilą, amino, karboksilą, C₁₋₆ alkilą, C₂₋₆ alkenilą, C₁₋₆ alkoksilą, C₁₋₆ alkiltio ar C₂₋₇ alkoksikarbonilą; ir

30 R⁴⁵ reiškia radikalus: vandenilį, halogeną, cianą, trifluormetilą, nitro, hidroksilą, amino, karboksilą, C₁₋₆ alkilą, C₂₋₆ alkenilą, C₁₋₆ alkiltio ar C₂₋₇ alkoksikarbonilą.

35 9. Junginys pagal 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jo formulė yra IIC, ir jo druskos bei pirminės vaisto formos:

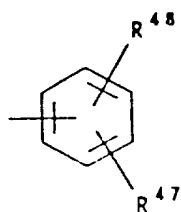


(IIC)

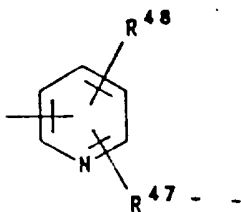
kurioje

R^{43} , R^{44} ir R^{45} yra apibrėžti anksčiau 8 punkte;

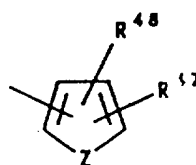
- 5 X reiškia formulės dalelę $-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-OCH_2-$, $-S-$, $-SO-$, $-NH-$, $-NHCH_2-$, $-NHCO-$ ar $-CO-$; ir Y reiškia grupę, kurios formulė (i), (ii), (iii) ar (iv):



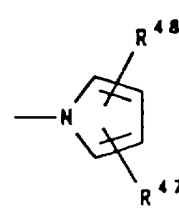
(I)



(II)



(III)



(IV)

kur Z reiškia deguonį, sierą ar NH; ir

10

R^{47} ir R^{48} nepriklausomai reiškia radikalus: vandenilį, C_{1-6} alkilą, morfolinil(C_{1-6})alkilą, hidroksilą, C_{1-6} alkoksilą, C_{1-6} alkoksi(C_{1-6})alkilą, C_{1-6} alkoksi(C_{1-6})alkoksilą, C_{1-6} alkiltio ar di(C_{1-6})alkilamino; ar R^{47} ir R^{48} kartu reiškia benzolo žiedo liekaną.

15

10. Junginys pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad yra atrinktas iš:

20

7-chloro-4-hidroksi-3-(4-nitrofenil)-2(1H)-chinolono;

- 7-chloro-4-hidroksi-3-(4-metoksifenil)-2(1H)-chinolono;
- 7-chloro-4-hidroksi-3-(2-nitrofenil)-2(1H)-chinolono;
- 5 7-chloro-4-hidroksi-3-(4-trifluormetilfenil)-2(1H)-
chinolono;
- 7-chloro-4-hidroksi-3-(3-metilfenil)-2(1H)-chinolono;
- 10 7-chloro-4-hidroksi-3-(3-metilfenil)-2(1H)-chinolono;
- 3-(4-benziloksifenil)-7-chloro-4-hidroksi-2(1H)-
chinolono;
- 15 7-chloro-3-(4-chlorfenil)-4-hidroksi-2(1H)-chinolono;
- 7-chloro-3-(4-fluorfenil)-4-hidroksi-2(1H)-chinolono;
- 7-chloro-4-hidroksi-3-(3-metoksifenil)-2(1H)-chinolono;
- 20 7-chloro-4-hidroksi-3-(3-jodofenil)-2(1H)-chinolono;
- 3-(4-bromfenil)-7-chloro-4-hidroksi-2(1H)-chinolono;
- 25 7-chloro-4-hidroksi-3-(3-nitrofenil)-2(1H)-chinolono;
- 4-hidroksi-7-nitro-3-fenil-2(1H)-chinolono;
- 7-chloro-3-(2,5-dimetoksifenil)-4-hidroksi-2(1H)-
chinolono;
- 30 3-(2-bromfenil)-7-chloro-4-hidroksi-2(1H)-chinolono;
- 3-(3-bromfenil)-7-chloro-4-hidroksi-2(1H)-chinolono;
- 35 7-chloro-3-(2-fluorfenil)-4-hidroksi-2(1H)-chinolono;

- 7-chloro-3-(3-fluorfenil)-4-hidroksi-2(1H)-chinolono;
- 3-(4'-bifenil)-7-chloro-4-hidroksi-2(1H)-chinolono;
- 5 7-chloro-3-(4-dimetilaminofenil)-4-hidroksi-2(1H)-
chinolono;
- 7-chloro-3-(2-chlorfenil)-4-hidroksi-2(1H)-chinolono;
- 10 7-chloro-4-hidroksi-3-(2-metoksifenil)-2(1H)-chinolono;
- 7-chloro-4-hidroksi-3-(2-fenoksifenil)-2(1H)-chinolono;
- 7-chloro-4-hidroksi-3-(2-naftil)-2(1H)-chinolono;
- 15 7-chloro-4-hidroksi-3-(1-naftil)-2(1H)-chinolono;
- 3-(3-benziloksifenil)-7-chloro-4-hidroksi-2(1H)-
chinolono;
- 20 7-chloro-3-(3-chlorfenil)-4-hidroksi-2(1H)-chinolono;
- 7-chloro-4-hidroksi-3-(3-fenoksifenil)-2(1H)-chinolono;
- 25 7-chloro-4-hidroksi-3-(4-fenoksifenil)-2(1H)-chinolono;
- 7-chloro-5-etil-4-hidroksi-3-fenil-2(1H)-chinolono;
- 7-chloro-4-hidroksi-3-[3-(2-feniletinil)fenil]-2(1H)-
30 chinolono;
- 7-chloro-4-hidroksi-5-jodo-3-fenil-2(1H)-chinolono;
- 7-chloro-4-hidroksi-3-(3,4-metilendioksifenil)-2(1H)-
35 chinolono;
- 7-chloro-4-hidroksi-3-fenil-5-vinil-2(1H)-chinolono;

- 7-chloro-4-hidroksi-3-(4-jodofenil)-2(1H)-chinolono;
- 5 7-chloro-3-(3,5-dimetilfenil)-4-hidroksi-2(1H)-
chinolono;
- 7-chloro-5-etil-4-hidroksi-3-(3-fenoksifenil)-2(1H)-
chinolono;
- 10 4-hidroksi-7-metil-3-(3-fenoksifenil)-2(1H)-chinolono;
7-chloro-4-hidroksi-3-(3-fenilkarbonilfenil)-2(1H)-
chinolono;
- 15 7-chloro-4-hidroksi-3-[3-(3-tienilkarbonil)fenil]-
2(1H)-chinolono;
- 7-chloro-3-[3-(3-furilkarbonil)fenil]-4-hidroksi-2(1H)-
chinolono;
- 20 7-chloro-4-hidroksi-3-[3-(1-pirolilmetil)fenil]-2(1H)-
chinolono;
- 7-chloro-4-hidroksi-3-[3-(1-indolilmetil)fenil]-2(1H)-
chinolono;
- 25 7-chloro-4-hidroksi-3-[3-(3-tienilmetil)fenil]-2(1H)-
chinolono;
- 7-chloro-4-hidroksi-3-[3-(4-metoksimetilbenzil)fenil]-
2(1H)-chinolono;
- 30 3-(3-benzilfenil)-7-chloro-4-hidroksi-2(1H)-chinolono;
7-chloro-4-hidroksi-3-[3-(4-metiltiobenzil)fenil]-
2(1H)-chinolono;
- 35 7-chloro-4-hidroksi-3-[3-(4-metoksimetoksibenzil)fenil]-
2(1H)-chinolono;

- 7-chloro-4-hidroksi-3-[3-(4-hidroksibenzil) fenil] -
2-(1H)-chinolono;
- 5 7-chloro-4-hidroksi-3-[3-[4-(2-morfolin-1-iletil)-
benzil] fenil] -2(1H)-chinolono;
- 7-chloro-4-hidroksi-3-[4-(2-fenil-cis-etenil) fenil] -
2(1H)-chinolono;
- 10 7-chloro-4-hidroksi-3-[3-(2-fenil-trans-etenil) fenil] -
2(1H)-chinolono;
- 7-chloro-4-hidroksi-3-[3-(2-fenil-cis-etenil) fenil] -
2(1H)-chinolono;
- 15 7-chloro-4-hidroksi-3-[3-(3-indolilmetil) fenil] -2(1H)-
chinolono;
- 7-bromo-4-hidroksi-3-fenil-2(1H)-chinolono;
- 20 7-chloro-4-hidroksi-3-[3-(2-piridiloksi) fenil] -2(1H)-
chinolono;
- 7-chloro-4-hidroksi-3-[3-(3-tieniloksi) fenil] -2(1H)-
25 chinolono;
- 7-chloro-3-[3-(3-furiloksi) fenil] -4-hidroksi-2(1H)-
chinolono;
- 30 7-chloro-4-hidroksi-3-(3-fenilaminofenil)-2(1H)-
chinolono;
- 7-chloro-3-[3-(2-dimetilaminofenoksi) fenil] -4-hidroksi-
2(1H)-chinolono;
- 35 7-chloro-4-hidroksi-3-[3-(4-metoksibenzil) fenil] -2(1H)-
chinolono;

- 7-chloro-4-hidroksi-3-[3-(3-metoksifenoksi) fenil] -
2(1H)-chinolono;
- 5 7-chloro-4-hidroksi-3-[3-(2-metoksifenoksi) fenil-2(1H) -
chinolono;
- 7-chloro-4-hidroksi-3-[3-(2-metilfenoksi) fenil] -2(1H) -
chinolono;
- 10 3-(3'-bifenil)-7-chloro-4-hidroksi-2(1H)-chinolono;
7-chloro-4-hidroksi-3-(3-feniltiofenil)-2(1H) -
chinolono;
- 15 7-chloro-4-hidroksi-3-(3-fenilsulfonilfenil)-2(1H) -
chinolono;
- 7-chloro-4-hidroksi-3-(3-fenilkarbonilaminofenil) -
2(1H)-chinolono;
- 20 3-(3-benzilaminofenil)-7-chloro-4-hidroksi-2(1H) -
chinolono;
- 7-chloro-4-hidroksi-3-[3-(2-propeniloksi) fenil] -2(1H) -
chinolono;
- 25 7-chloro-4-hidroksi-3-[3-(2-metil-2-propeniloksi) fenil] -
2(1H)-chinolono;
- 30 7-chloro-3-(2,5-dimetoksifenil)-4-hidroksi-2(1H) -
chinolono;
- 7-chloro-3-(4-etoksifenil)-4-hidroksi-2(1H)-chinolono;
7-chloro-4-hidroksi-3-[3-(4-metoksifenoksi) fenil] -
2(1H)-chinolono;
- 35

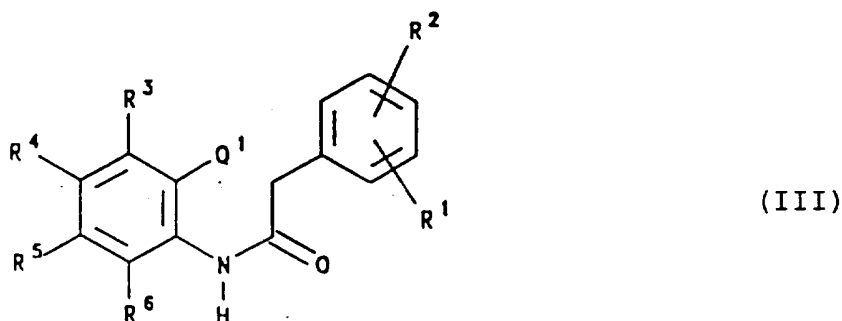
7-chloro-4-hidroksi-3-[3-(4-metilfenoksi)fenil]-2(1H)-chinolono;

ir jų druskų bei pirminių vaistų formų.

5

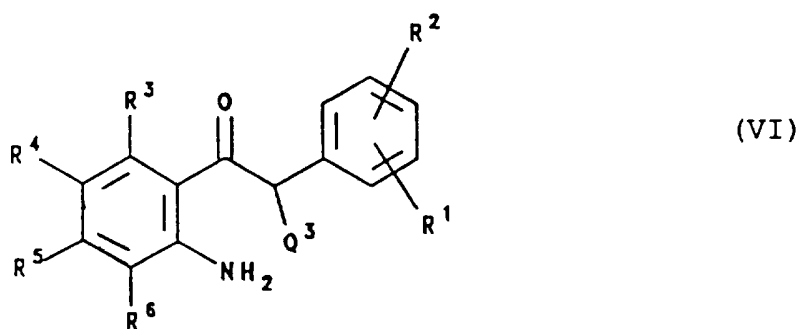
11. Junginio, kurio formulė I pagal 1 punktą, gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad apima:

(A) ciklizaciją junginio, kurio formulė III:



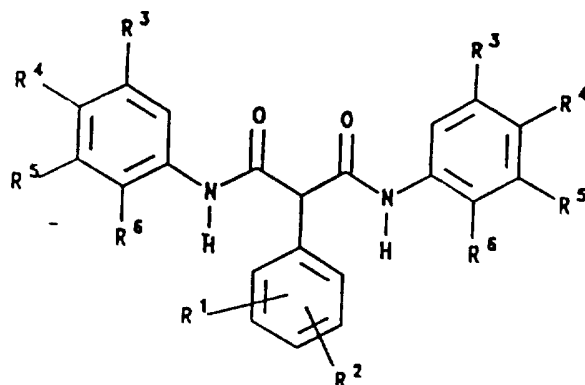
10 kurioje R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ir R^6 yra apibrėžti 1 punkte; ir Q^1 reiškia aktyvią karboksilato dalelę; arba

(B) ciklizaciją junginio, kurio formulė VI:



15 kur R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ir R^6 yra apibrėžti 1 punkte; ir Q^3 reiškia aktyvią karboksilato dalelę; arba

(C) ciklizaciją junginio, kurio formulė VII:



(VII)

kurioje R¹, R², R⁴, R⁵ ir R⁶ yra apibrėžti 1 punkte ir

(D) kur tinkama, pervedimą pradžioje gauto junginio, kurio formulė I, į kitą junginį, kurio formulė I, naudojant žinomus metodus.