

(19)



(10) **LT 3537 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patento numeris: **3537**

(51) Int. Cl.⁵: **C07D 215/44**

(21) Paraiškos numeris: **IP1942**

C07D 215/26

A61K 31/47

(22) Paraiškos padavimo data: **1994 05 18**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 12 27**

(45) Patento paskelbimo data: **1995 11 27**

(31, 32, 33) Prioritetas: **9302005, 1993 06 11, SE**
9303970, 1993 11 30, SE

(72) Išradėjas:

Carl Ingemar Starke, SE

(73) Patento savininkas:

Astra AB, S-151 85 Soedertaelje, SE

(74) Patentinis patikėtinis:

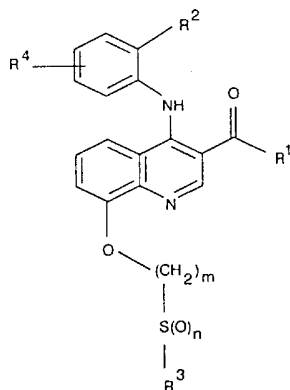
**Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company,
Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT**

(54) Pavadinimas:

Chinolino junginiai

(57) Referatas:

Šis išradimas siejamas su naujais chinolino dariniais, turinčiais I formulę ,



LT 3537 B

kurie slopina iš išorės ir iš vidaus stimuliuojamą skrandžio rūgšties sekreciją, ir todėl gali būti naudojami skrandžio ir žarnyno uždegiminių ligų profilaktikai ir gydymui.

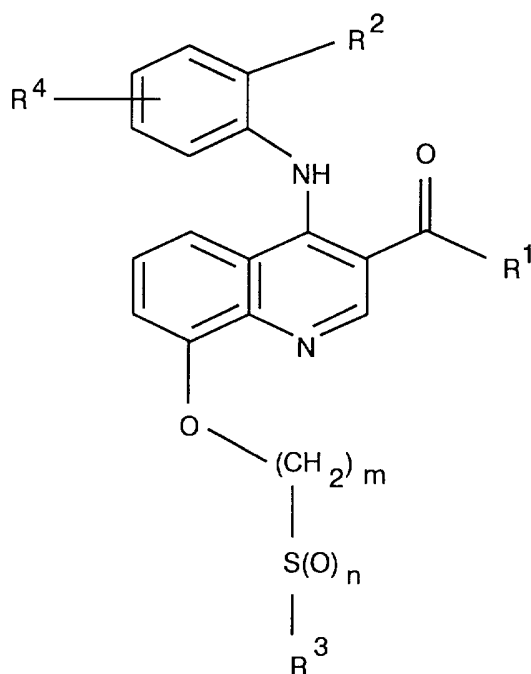
LT 3537 B

Šis išradimas siejamas su naujais junginiais bei terapiškai priimtinomis jų druskomis, kurie slopina iš išorės ir iš vidaus stimuliuojamą skrandžio rūgšties sekreciją, ir todėl gali būti naudojami skrandžio uždegiminių ligų profilaktikai ir gydymui. Be to, kitais aspektais šis išradimas siejamas su jame teikiamų junginių naudojimu terapijoje, su šių naujų junginių gavimo būdais, su farmaciniais preparatais, turinčiais kaip aktyvų komponentą vieną iš šio išradimo junginių arba terapijai tinkamų jų druskų, bei su šių aktyvių junginių taikymu vaistų, naudojamų anksčiau išvardintiems gydymo tikslams, gamyba.

Pakeisti chinolino dariniai, slopinantys skrandžio rūgšties sekreciją, yra žinomi, pavyzdžiui, iš EP-A1-259,174 bei EP-A1-330,485.

Visiškai netikėtai buvo atrasta, kad I formulę turintys junginiai, kurie yra 4-amino-3-acilchinolino dariniai, ir kuriuose chinolinas 8-oje pozicijoje pakeistas alkiltioetoksi, alkiltiopropoksi, alkilsulfiniletoksi, alkilsulfinilpropoksi, alkilsulfoniletoksi arba alkilsulfinilpropoksi grupėmis, aktyviai slopina skrandžio rūgšties sekreciją, o šį slopinimą sąlygoja tai, kad jie inhibuoja skrandžio ir žarnyno H^+, K^+ -ATPazę.

Vienu aspektu šis išradimas siejamas su junginiais, turinčiais I formulę:



ir farmacijai tinkamomis jų druskomis, kur R^1 yra

(a) C_1 - C_6 alkilas,

- (b) C₃-C₆ cikloalkilas, arba
- (c) C₃-C₆, C₁-C₆ cikloalkilalkilas;

R² yra

- (a) H,
- (b) C₁-C₆ alkilas,
- (c) C₁-C₆ alkoksi, arba
- (d) halogenas;

R³ yra C₁-C₆ alkilas;

R⁴ yra

- (a) H,
- (b) C₁-C₄ alkilas,
- (c) halogenas, arba
- (d) OH;

m yra sveikas skaičius 2 arba 3,

n yra sveikas skaičius 0, 1 arba 2.

Šioje išradimo paraiškoje bei išradimo apibrėžtyje cheminė formulė ar junginio pavadinimas apima visus galimus stereo ir optinius izomerus bei racematus, jei šie izomerai egzistuoja, ir farmacijai tinkamas jų su rūgštimis sudarytas druskas bei solvatus, tarkim, pavyzdžiui, hidratų.

Šioje išradimo paraiškoje bei išradimo apibrėžtyje naudojami terminai apibrėžiami taip:

Jei nenurodyta kitaip, terminas "C₁-C₆ alkilas" reiškia tiesią arba šakotą alkilo grupę, turinčią nuo 1 iki 6 anglies atomų. Tokių žemesniųjų alkilų pavyzdžiai gali būti, tarkim, metilas, etilas, n-propilas, izopropilas, n-butilas, izobutilas, antr.-butilas, t-butilas bei tiesią arba šakotą grandinę turintys pentilas ir heksilas.

Jei nenurodyta kitaip, terminas "cikloalkilas" reiškia ciklinę alkilo grupę, kurios žiede yra nuo C₃ iki C₆ anglies atomų, kurie savo ruožtu gali būti pakeisti žemesniuoju alkilu. Tokių cikloalkilų pavyzdžiai gali būti, pavyzdžiui, ciklopropilas, ciklobutilas, ciklopentilas, cikloheksilas, metilcikloheksilas ir cikloheptilas.

Jei nenurodyta kitaip, terminas "C₁-C₆ alkoksi" reiškia tiesią arba šakotą alkoksi grupę, turinčią nuo 1 iki 6 anglies atomų. Tokių žemesniųjų alkoksi grupių pavyzdžiai gali būti, tarkim, metoksi, etoksi, n-propoksi, izopropoksi, n-butoksi, izobutoksi, antr.-butoksi, t-butoksi bei tiesią arba šakotą grandinę turinčios pentoksi ir heksoksi grupės.

Jei nenurodyta kitaip, terminas "halogenas" reiškia fluorą, chlorą, bromą arba jodą.

Junginiai, turintys I formulę, gali būti gaunami neutralaus junginio arba druskos formoje, priklausomai nuo gavimo sąlygų ir pradinių medžiagų. Šis išradimas apima tiek neutralius junginius, tiek ir jų druskas.

Naujų junginių druskos, kurias jie sudaro su rūgštimis, gali būti žinomais būdais transformuojamos į laisvas bazines, naudojant jonų mainus arba tokius bazinius agentus kaip šarmai. Gautos laisvos bazės savo ruožtu gali sudaryti druskas su organinėmis ir neorganinėmis rūgštimis.

Gaunant naujų junginių su rūgštimis sudaromas druskas, geriausiai naudoti tokias rūgštis, kurios duoda terapijai tinkamas druskas. Tokių rūgščių pavyzdžiai yra, tarkim, hidrohalogeninės rūgštys, sulforūgštis, fosforo rūgštis, azoto rūgštis, alifatinės, aliciklinės, aromatinės ar heterociklinės karboksilinės ar sulforūgštys, tarkim, skruzdžių rūgštis, acto rūgštis, propiono rūgštis, gintaro rūgštis, glikolio rūgštis, pieno rūgštis, obuolių rūgštis, vyno rūgštis, citrinos rūgštis, askorbininė rūgštis, maleino rūgštis, hidroksimaleino rūgštis, piruvinė rūgštis, p-hidroksibenzoinė rūgštis, gintaro rūgštis, metansulforūgštis, etansulforūgštis, hidroksietansulforūgštis, halogenbenzolsulfoninė rūgštis, toluensulfoninė rūgštis ar naftalensulforūgštis.

Tinkami I formulę turintys junginiai yra tie, kuriuose:

R¹ yra CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, ciklopropilas ar ciklopropilmetilas;

R² yra CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, arba halogenas;

R³ yra CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, arba CH₂CH₂CH₃; ir

R⁴ yra H, CH₃, CH₂CH₃, halogenas arba OH.

Tinkamesni I formulę turintys junginiai yra tie, kuriuose:

R¹ yra CH₂CH₃ arba CH₂CH₂CH₃;

R^2 yra CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, OCH_3 , arba Cl ;

R^3 yra CH_3 , CH_2CH_3 , arba $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; ir

R^4 yra H , CH_3 , F , Cl arba OH .

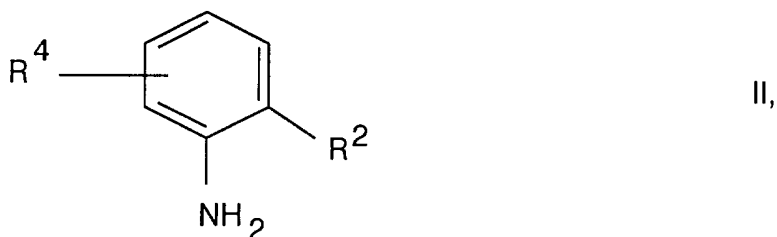
Tinkamiausias šiame išradime teikiamas I formulę turintis junginys yra tas, kuriame R^1 yra $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; R^2 ir R^3 yra CH_3 ; R^4 yra H ; $m=2$, o $n=1$, t.y. junginys 3-butiril-4-(2-metilfenilamino)-8-(2-metilsulfiniletoksi)chinolinas.

Kitas šio išradimo aspektas yra I formulę turinčių junginių panaudojimas terapijoje.

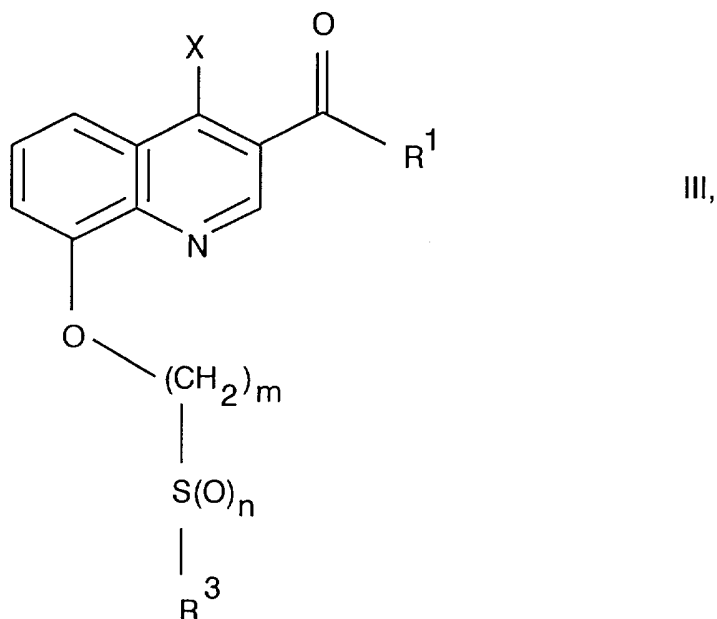
Gavimas

Šiame išradime taip pat teikiami I formulę turinčių junginių gavimo būdai. Šie junginiai gaunami tokiais būdais:

(A) Junginys, turintis bendrą II formulę



kurioje R^2 ir R^4 apibrėžti anksčiau, reaguoja su junginiu, turinčiu bendrą III formulę



kurioje R^1 , R^3 , m ir n apibrėžti anksčiau, o X yra reakcijoje atskylanti grupė, tokia kaip halogenidas, toziloksi ar meziloksi grupės.

Junginiai, turintys III formulę, yra nauji junginiai, ir todėl sietini su dar vienu šio išradimo aspektu.

Reakcija atliekama su tirpikliu arba be jo. Kai tirpiklis naudojamas, geriausiai pasirinkti tokį tirpiklį, kaip acetonitrilą, tetrahidrofuraną, tolueną ar dimetilformamidą.

Kai reakcija atliekama su tirpikliu, reakcijos temperatūra paprastai būna nuo 20 °C iki maždaug tirpiklio virimo temperatūros, geriausiai nuo 20 °C iki maždaug 110 °C. Reakcijos trukmė paprastai būna nuo maždaug 1 val. iki maždaug 24 val.

Kai reakcija atliekama be tirpiklio, reakcijos temperatūra paprastai būna nuo 30 °C iki maždaug 170 °C. Reakcijos trukmė paprastai būna nuo maždaug 15 min. iki maždaug 2 val.

(B) Junginius, turinčius I formulę, kurioje R^1 , R^2 , R^3 , R^4 ir m apibrėžti (A) dalyje, o n yra 1 arba 2, galima gauti, oksiduojant I formulę turintį junginį, kuriame R^1 , R^2 , R^3 , R^4 ir m apibrėžti anksčiau (A) dalyje, o n yra 0.

Šią oksidaciją galima atlikti, naudojant tokius oksidatorius, kaip natrio hipochloritas, azoto rūgštis, vandenilio peroksidas (pasirinktinai dalyvaujant vanadžio junginiams), perrūgštys, peresteriai, ozonas, dinitrogentetraoksidas, jodozobenzenas, N-halogensukcinimidas, 1-chlorbenzotriazolas, t-butilhipochloritas, diazabiciklo-[2,2,2]-oktano bromo kompleksas, natrio metaperjodatas, seleno peroksidas, mangano dioksidas, chromo rūgštis, cerio amonio nitratas, bromas, chloras ir sulfurilo chloridas. Oksidacija atliekama tirpiklyje, tarkim halogenintame angliavandenilyje, alkoholyje, eteryje arba ketone.

Reakciją galima atlikti ir enzimologiniu būdu, naudojant tinkamą oksiduojantį fermentą, arba mikrobiologiniu būdu, naudojant tinkamus mikroorganizmus.

Junginiai, turintys II formulę, yra parduodami prekyboje arba juos galima gauti žinomais būdais.

Junginius, turinčius III formulę, galima gauti žinomais metodais bei pagal toliau teikiamus pavyzdžius.

Naudojimas

Dar vienas šio išradimo aspektas siejamas su anksčiau apibrėžtų junginių naudojimu vaistų, slopinančių skrandžio rūgščių sekreciją arba gydančių skrandžio ir žarnyno uždegimines ligas, gamyba.

Apskritai, šiame išradime teikiamus junginius galima naudoti žinduolių, jų tarpe ir žmonių, skrandžio ir žarnyno uždegiminių ligų bei skrandžio rūgščių sąlygojamų ligų, tarkim gastrito, skrandžio opos, dvylikapirštės žarnos opos, refleksinio stemplės uždegimo ir Zollingerio-Ellisono sindromo gydymui.

Be to šiuos junginius galima naudoti ir kitoms skrandžio ir žarnyno ligoms gydyti, kai reikalingas skrandžio sekrecijos slopinimas. Tokios ligos yra, tarkim, skrandžio augliai ir aštrus viršutinės žarnyno dalies kraujavimas. Juos taip pat galima skirti ligoniams intensyvios slaugos metu, prieš operaciją ir po jos, norint išvengti rūgščių aspiracijos ir opų susiformavimo dėl streso.

Farmaciniai preparatai

Dar vienas šio išradimo aspektas yra tai, kad jis siejamas su farmaciniais preparatais, kuriose kaip aktyvus komponentas yra bent vienas šiame išradime teikiamas junginys arba terapiškai priimtina jo druska.

Šiame išradime teikiamus junginius galima naudoti preparatuose kartu su kitais aktyviais komponentais, pavyzdžiui *Helicobacter pylori* sukkelto žmogaus skrandžio gleivinės uždegimo gydymui ar profilaktikai. Tokie kiti aktyvūs komponentai gali būti antimikrobiniai agentai, o ypač:

β -laktamo antibiotikai, tokie kaip amoksicilinas, ampicilinas, cefalotinas, cefakloras ar cefiksimas; arba
makrolidai, tokie kaip eritromicinas ar klaritromicinas; arba
tetraciklinai, tokie kaip tetraciklinas ar doksiciklinas; arba
aminoglikozidai, tokie kaip gentamicinas, kanamicinas ar amikacinas; arba
chinolonai, tokie kaip norfloksacinas, ciprofloksacinas ar enoksacinas; arba
kiti junginiai, tokie kaip metronidazolas, nitrofurantoinas ar chloramfenikolas;

arba preparatai, turintys bismuto druskų, tarkim bismuto subcitrato, bismuto subsalicilato, bismuto subkarbonato, bismuto subnitrato ar bismuto subgalato.

Klinikiniam naudojimui iš šio išradimo junginių gaminami farmaciniai preparatai oraliniam, rektaliniam, parenteraliniam ar kitokiam priėmimui. Farmacinėje kompozicijoje kartu su šiame išradime teikiamaais junginiais yra vienas ar daugiau farmacijai tinkamų ingredientų. Nešiklis gali būti kietas, pusiau kietas, skystas tirpalas arba kapsulė. Šie farmaciniai preparatai yra dar vienas šio išradimo aspektas. Aktyvaus junginio kiekis preparatuose paprastai yra nuo 0,1 iki 95 svorio %, geriausiai nuo 0,2 iki 20 svorio % preparatuose, skirtuose parenteraliniam naudojimui, ir nuo 1 iki 50 svorio % preparatuose, skirtuose oraliniam naudojimui.

Gaminant iš šiame išradime teikiamų junginių farmacinius preparatus oraliniam naudojimui vienkartinę dozę formoje, pasirinktą junginį galima maišyti su kietais ar miltelių formos ingredientais, tarkim laktoze, sacharoze, sorbitoliu, manitoliu, krakmolu, amilopektinu, celiuliozės dariniais, želatina ar kitu tinkamu komponentu, o taip pat su dezintegracijos agentais ar tepančiais agentais, tokiais kaip magnio stearatas, kalcio stearatas, sterilus natrio fumaratas ir polietilenglikolio tepalais. Tada iš mišinio formuojamos granulės arba presuojamos tabletės. Galima gauti ir minkštas želatinos kapsules. Žiam tikslui aktyvus šio išradimo junginys maišomas su augaliniu aliejumi, riebalais ar kitu minkštomis želatinos kapsulėms tinkamu užpildu. Kietos želatinos kapsulės gali turėti aktyvaus junginio granulių. Be to, kietose želatinos kapsulėse aktyvus junginys gali būti kartu su kietais miltelių formos ingredientais, tokiais kaip laktozė, sacharozė, sorbitolis, manitolis, bulvių krakmolas, grūdų krakmolas, amilopektinas, celiuliozės dariniai ar želatina.

Vienkartinės dozės rektaliniam priėmimui galima gaminti (i) žvakučių iš aktyvaus junginio ir neutralaus riebalų užpildo mišinio formoje; (ii) į tiesiąją žarną įvedamų želatininių kapsulių iš aktyvaus junginio ir augalinio aliejaus, parafininės alyvos ar kito šioms kapsulėms tinkamo užpildo formoje; (iii) gatavų mikrokлизмų formoje; (iv) sausų mikrokлизмų, kurios prieš pat priėmimą ištirpinamos tinkamame tirpiklyje, formoje.

Skystus preparatus oraliniam priėmimui galima gaminti sirupų ar suspensijų formoje, pavyzdžiui sirupų ar suspensijų, turinčių nuo 0,2 iki 20 svorio % aktyvaus ingrediento ir cukraus ar cukraus alkoholių bei etanolio, vandens, glicerolio, propilenglikolio ir polietilenglikolio, kurie sudaro likusią preparato dalį. Pageidaujant, į

tokius skystus preparatus galima pridėti spalvinančių agentų, kvapnumo agentų, sacharino ir karboksimetilceliuliozės ar kitų užpildų. Skystus preparatus oraliniam priėmimui galima gaminti ir kaip sausus miltelius, kurie prieš priėmimą ištirpinami tinkamame tirpiklyje.

Tirpalus parenteraliniam priėmimui galima gaminti kaip šio išradimo aktyvaus junginio tirpalus farmacijos požiūriu priimtinais tirpiklyje. Tinkamiausia koncentracija yra nuo 0,1 iki 10 svorio %. Į šiuos tirpalus galima taip pat pridėti stabilizuojančių komponentų ir/arba buferinių ingredientų. Tirpalus galima išpilstyti kaip vienkartinės dozės į ampules arba indelius. Tirpalus parenteraliniam priėmimui galima gaminti ir kaip sausą preparatą, kuris prieš priėmimą ištirpinamas tinkamame tirpiklyje.

Tipiška kasdieninė aktyvaus junginio dozė kinta labai plačiame diapozone, priklausomai nuo įvairių faktorių, tarkim nuo kiekvieno paciento individualių poreikių, priėmimo būdo arba ligos. Apskritai, oralinės ir parenteralinės aktyvios medžiagos dozės yra nuo 5 iki 1000 mg per parą.

PAVYZDŽIAI

1. Išradimo junginių gavimas

1 Pavyzdys

3-butiril-4-(2-metilfenilamino)-8-(2-metiltioetoksi)chinolino gavimas

3-butiril-4-chlor-8-(2-metiltioetoksi)chinolino (0,67 g, 2,1 mmol) ir o-toluidino (0,24 g, 2,3 mmol) mišinį įkaitina iki 55 °C ir maišo 3,5 val. Tirpiklį išgarina, o liekaną padalina tarp metileno chlorido ir prisotinto natrio bikarbonato tirpalo. Organinį sluoksnį išdžiovina virš natrio sulfato ir išgarina. Liekaną ištrina su diizopropilo eteriu. Iškritusį į nuosėdas produktą nufiltruoja ir perplauna diizopropilo eteriu. Gauna 0,55 g (66 %) pavadinime nurodyto junginio.

(¹H-NMR, 500 MHz, CDCl₃) 1,05 (t, 3H), 1,84 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,10 (m, 4H), 4,34 (t, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,95-7,15 (m, 5H), 7,27 (d, 1H), 9,26 (s, 1H), 11,84 (s, 1H).

2 Pavyzdys

3-butiril-4-(2-metilfenilamino)-8-(2-metilsulfiniletoksi)chinolino gavimas

3-butiril-4-(2-metilfenilamino)-8-(2-metiltioetoksi)chinoliną (0,15 g, 0,38 mmol) ištirpina metileno chloride (3 ml) ir atšaldo iki -20 °C. Tada į mišinį sulašina 71 % m-CPBA (0,089 g, 0,36 mmol) tirpalą 1 ml metileno chlorido. Mišiniui leidžia sušilti iki kambario temperatūros, po to jį dar maišo 15 min. kambario temperatūroje. Reakcijos mišinį perplauna prisotintu natrio bikarbonato tirpalu. Organinį sluoksnį išdžiovina virš natrio sulfato ir išgarina. Po chromatografijos, eliuuojant metileno chloridu : metanolio 10:1, gauna 0,064 g (41 %) pageidaujamo produkto.

(¹H-NMR, 300 MHz, CDCl₃) 1,04 (t, 3H), 1,82 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,08 (t, 2H), 3,21 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), HHHH 4,62 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,94-7,16 (m, 5H), 7,28 (d, 1H), 9,20 (s, 1H), 11,82 (s, 1H).

3 Pavyzdys

3-butiril-4-(2-metilfenilamino)-8-(2-metilsulfoniletoksi)chinolino gavimas

3-butiril-4-(2-metilfenilamino)-8-(2-metiltioetoksi)chinoliną (0,037 g, 0,092 mmol) ištirpina metileno chloride (1,5 ml) ir atšaldo iki -20 °C. Tada į mišinį sulašina 71 % m-CPBA (0,047 g, 0,19 mmol) tirpalą 0,5 ml metileno chlorido. Mišiniui leidžia sušilti iki kambario temperatūros, o po to mišinį dar maišo 30 min. kambario temperatūroje. Reakcijos mišinį perplauna prisotintu natrio bikarbonato tirpalu. Organinį sluoksnį išdžiovina virš natrio sulfato ir išgarina. Liekaną ištrina su diizopropilo eteriu ir produktą iškristalina. Po iškritusių nuosėdų chromatografijos su eluentu metileno chloridu : etilo acetatu 1:1, gauna 0,022 g (56%) pavadinime nurodyto junginio.

(¹H-NMR, 500 MHz, CDCl₃) 1,07 (t, 3H), 1,84 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 3,10 (t, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,62 (t, 2H), HHHH 4,61 (t, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,94-7,17 (m, 5H), 7,28 (m, 1H), 9,15 (s, 1H), 11,86 (s, 1H).

4 Pavyzdys

3-butiril-4-(2-izopropilfenilamino)-8-(2-metiltioetoksi)chinolino gavimas

3-butiril-4-chlor-8-(2-metiltioetoksi)chinolino (400 mg, 1,23 mmol) ir 2-izopropilanilino mišinį kaitina 30 min. 150 °C temperatūroje. Mišinį atskiedžia CHCl_3 ir ekstrahuoja 2 N HCl. Organinę fazę perplauna prisotintu natrio bikarbonato tirpalu. Organinį sluoksnį išdžiovina virš Na_2SO_4 ir išgarina. Liekaną valo chromatografinėje kolonėlėje (SiO_2 ; CH_2Cl_2 : MeOH 95:5). Gauna 340 mg (80,5 %) pageidaujamo produkto.

(^1H -NMR, 300 MHz, CDCl_3) 1,0 (t, 3H), 1,1 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 1,75 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 3,1 (m, 3H), 3,2 (t, 2H), HHHH 4,3 (t, 2H), 6,8 (d, 1H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,4 (m, 2H), 9,4 (d, 1H).

5 Pavyzdys

3-butiril-4-(2-izopropilfenilamino)-8-(2-metilsulfiniletoksi)chinolino gavimas

3-butiril-4-(2-izopropilfenilamino)-8-(2-metiltioetoksi)chinoliną (0,22 g, 0,52 mmol) ištirpina metileno chloride (15 ml) ir supila į 0,093 g NaHCO_3 tirpalą 15 ml H_2O . Į mišinį 4 °C temperatūroje lašina 71 % m-CPBA (0,12 g, 0,50 mmol) tirpalą 7 ml metileno chlorido. Mišinį maišo vieną valandą kambario temperatūroje. Tada mišinį perplauna prisotintu natrio bikarbonato tirpalu. Organinį sluoksnį išdžiovina virš Na_2SO_4 ir išgarina. Po chromatografijos su metileno chloridu : metanolio 10:1 kaip eluentu, gauna 0,130 g (57 %) pageidaujamo produkto.

(^1H -NMR, 300 MHz, CDCl_3) 1,0 (t, 3H), 1,3 (m, 6H), 1,8 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 3,08 (t, 2H), 3,2 (m, 6H), 3,35 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), HHHH 4,6 (m, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,86 t, 1H), 7,05 (m, 3H), 7,2 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).

6 Pavyzdys

3-butiril-4-(2-izopropilfenilamino)-8-(2-metilsulfoniletoksi)chinolino gavimas

3-butiril-4-(2-izopropilfenilamino)-8-(2-metiltioetoksi)chinolino (0,22 g, 0,52 mmol) tirpalo 15 ml metileno chlorido ir NaHCO_3 (0,186 g, 2,2 mmol) tirpalo 15 ml H_2O mišinį atšaldo iki 4 °C. Į jį sulašina 70 % m-CPBA (0,24 g, 1,0 mmol) tirpalą 7 ml metileno

chlorido. Mišinį maišo 1 valandą 4 °C temperatūroje, tada organinį sluoksnį išdžiovina virš Na_2SO_4 ir išgarina. Po chromatografijos (SiO_2 ; CH_2Cl_2 : MeOH 90:10) gauna 16 mg (6,8 %) pageidaujamo produkto.

(^1H -NMR, 300 MHz, CDCl_3) 1,05 (t, 3H), 1,2 (m, 6H), 1,8 (m, 2H), 3,1 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,45 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), HHHH 4,6 (m, 2H), 6,85 (d, 2H), 6,9-7,1 (m, 4H), 7,4 (d, 1H), 9,1 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).

7 Pavyzdys

3-propanoil-4-(2-metilfenilamino)-8-(2-metiltioetoksi)chinolino gavimas

3-propanoil-4-chlor-8-(2-metiltioetoksi)chinolino (0,60 g, 1,9 mmol) ir o-toluidino (0,25 g, 2,3 mmol) mišinį acetonitrile pašildo iki 55 °C ir maišo 3,5 val. Tirpiklį išgarina, o liekaną padalina tarp metileno chlorido ir 10 % natrio karbonato tirpalo. Organinį sluoksnį išdžiovina virš natrio sulfato ir išgarina. Po chromatografijos (SiO_2 ; CH_2Cl_2 : EtOAc 60:40) gauna 0,45 g (61 %) pavadinime nurodyto junginio.

(^1H -NMR, 300 MHz, CDCl_3) 1,26 (t, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 3,06 (t, 2H), 3,10 (kv, 2H), HHHH 4,33 (t, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,96-7,12 (m, 5H), 7,25 (d, 1H), 9,26 (s, 1H), 11,78 (s, 1H).

8 Pavyzdys

3-propanoil-4-(2-metilfenilamino)-8-(2-metilsulfiniletoksi)chinolino gavimas

3-propanoil-4-(2-metilfenilamino)-8-(2-metiltioetoksi)chinoliną (0,10 g, 0,26 mmol) ištirpina metileno chloride (5 ml). Į tirpalą prideda NaHCO_3 (45 mg) tirpalo vandenyje (5 ml). Mišinį atšaldo iki 4 °C. Į jį sulašina 71 % m-CPBA (0,062 g, 0,25 mmol) tirpalą metileno chloride (5 ml). Mišinį maišo 1 valandą 2-4 °C temperatūroje, tada organinį sluoksnį perplauna prisotintu natrio bikarbonato tirpalu. Organinį sluoksnį išdžiovina virš Na_2SO_4 ir išgarina. Po chromatografijos (SiO_2 ; CH_2Cl_2 : EtOH 90:10) gauna 50 mg (48 %) pageidaujamo produkto.

(^1H -NMR, 300 MHz, CDCl_3) 1,26 (t, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 3,10-3,50 (m, 4H), 4,61 (m, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,92-7,11 (m, 5H), 7,28 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 11,81 (s, 1H).

9 Pavyzdys

3-propanoil-4-(2-metilfenilamino)-8-(2-metilsulfoniletoksi)chinolino gavimas

3-propanoil-4-(2-metilfenilamino)-8-(2-metiltioetoksi)chinoliną (0,12 g, 0,32 mmol) ištirpina metileno chloride (5 ml). Į tirpalą prideda NaHCO₃ (110 mg,) tirpalo 10 ml H₂O. Mišinį atšaldo iki 4 °C. Į jį sulašina 71 % m-CPBA (0,17 g, 0,69 mmol) tirpalą metileno chloride (5 ml). Mišinį maišo 1 valandą 2-4 °C temperatūroje, tada organinį sluoksnį perplauna prisotintu natrio bikarbonato tirpalu. Organinį sluoksnį išdžiovina virš natrio sulfato ir išgarina. Po chromatografijos (SiO₂; CH₂Cl₂ : EtOAc 50:50) gauna 0,060 g (45 %) pavadinime nurodyto junginio.

(¹H-NMR, 300 MHz, CDCl₃) 1,26 (t, 3H), 2,34 (d, 3H), 3,15 (kv, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,61 (t, 2H), HHHH 4,58 (t, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,95-7,11 (m, 5H), 7,26 (d, 1H), 9,13 (s, 1H), 11,81 (s, 1H).

10 Pavyzdys

3-propanoil-4-(2-etilfenilamino)-8-(2-metiltioetoksi)chinolino gavimas

3-propanoil-4-chlor-8-(2-metiltioetoksi)chinolino (0,093 g, 0,34 mmol) ir 2-etilanilino (0,048 g, 0,39 mmol) mišinį acetonitrile (1 ml) pašildo iki 65 °C ir maišo 4 val. Tirpiklį išgarina, o liekaną padalina tarp metileno chlorido ir prisotinto natrio bikarbonato tirpalo. Organinį sluoksnį išdžiovina virš natrio sulfato ir išgarina. Po chromatografijos (SiO₂; etilo acetatas) gauna 40 mg (30 %) pageidaujamo produkto.

(¹H-NMR, 300 MHz, CDCl₃) 1,22-1,30 (m, 6H), 2,22 (s, 3H), 2,76 (kv, 2H), 3,06 (t, 2H), 3,15 (kv, 2H), HHHH 4,34 (t, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,91-7,06 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 9,21 (s, 1H), 11,83 (s, 1H).

*11 ir 12 Pavyzdžiai**3-propanoil-4-(2-etilfenilamino)-8-(2-metilsulfiniletoksi)chinolino (11 Pa-vydzys) ir**3-propanoil-4-(2etilfenilamino)-8-(2-metilsulfoniletoksi)chinolino (12 Pavyzdys) gavimas*

3-propanoil-4-(2-etilfenilamino)-8-(2-metiltioetoksi)chinoliną (0,022 g, 0,056 mmol) ištirpina metileno chloride (0,7 ml). Į tirpalą prideda NaHCO₃ (12 mg,) tirpalo H₂O (0,7 ml). Mišinį atšaldo iki 4 °C. Į jį sulašina 71 % m-CPBA (0,017 g, 0,07 mmol) tirpalą metileno chloride (0,5 ml). Mišinį maišo 1 valandą 2-4 °C temperatūroje, tada organinį sluoksnį perplauna prisotintu natrio bikarbonato tirpalu. Organinį sluoksnį išdžiovina virš natrio sulfato ir išgarina. Po chromatografijos (SiO₂; CH₂Cl₂ : MeOH 90:10) gauna 8 mg (35 %) 11 pavyzdį atitinkančio junginio ir 10 mg (42 %) 12 pavyzdį atitinkančio junginio.

11 pavyzdys: (¹H-NMR, 300 MHz, CDCl₃) 1,25 (m, 6H), 2,73-2,81 (m, 5H), 3,15 (kv, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,41-3,49 (m, 1H), HHHH 4,62 (m, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,93-7,19 (m, 5H), 7,31 (d, 1H), 9,19 (s, 1H), 11,88 (s, 1H).

12 pavyzdys: (¹H-NMR, 300 MHz, CDCl₃) 1,29 (m, 6H), 2,77 (kv, 2H), 3,16 (kv, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,61 (t, 2H), HHHH 4,60 (t, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,94-7,20 (m, 5H), 7,31 (d, 1H), 9,14 (s, 1H), 11,90 (s, 1H).

*13 Pavyzdys**3-butilil-4-(4-fluor-2-metilfenilamino)-8-(2-metiltioetoksi)chinolino gavimas*

3-butilil-4-chlor-8-(2-metiltioetoksi)chinolino (2,75 g, 8,2 mmol) ir 4-fluor-2-metilanilino (1,34 g, 10,7 mmol) mišinį acetonitrile (20 ml) kaitina 8 val. su grįžtamu šaldytuvu. Tirpalą atšaldo ir nufiltruoja 1,52 g išsikristalinusio produkto. Filtratą išgarina, ir po chromatografijos (SiO₂; CH₂Cl₂ : MeOH 95:5) gauna 0,4 g pageidaujamo produkto. Bendra išeiga 1,92 g (57 %).

(¹H-NMR, 300 MHz, CDCl₃) 1,05 (t, 3H), 1,85 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,05 (m, 4H), 4,35 (t, 2H), 6,75-6,90 (m, 2H), 7,00 (m, 4H), 9,20 (s, 1H), 11,80 (s, 1H).

14 ir 15 Pavyzdžiai

3-butiril-4-(4-fluor-2-metilfenilamino)-8-(2-metilsulfiniletoksi)chinolino (14 Pavyzdys)

ir 3-butiril-4-(4-fluor-2-metilfenilamino)-8-(2-metilsulfonil-etoksi)-chinolino

(15 Pavyzdys) gavimas

3-butiril-4-(4-fluor-2-metilfenilamino)-8-(2-metiltioetoksi)chinoliną (1,6 g, 3,88 mmol) ištirpina metileno chloride (35 ml). Į tirpalą prideda 0,3 M NaHCO₃ tirpalo (36 ml). Mišinį atšaldo iki 4 °C. Į jį sulašina 70 % m-CPBA (1,22 g, 5,04 mmol) tirpalą metileno chloride (16 ml). Mišinį maišo 1 valandą 2-4 °C temperatūroje, tada organinį sluoksnį perplauna 0,3 M NaHCO₃ tirpalu. Organinį sluoksnį išdžiovina virš Na₂SO₄ ir išgarina. Po chromatografijos (SiO₂; CH₂Cl₂ : MeOH 95:5) gauna 1,55 g (93 %) 14 pavyzdį atitinkančio junginio ir 0,31 g (18 %) 15 pavyzdį atitinkančio junginio.

14 pavyzdys: (¹H-NMR, 300 MHz, CDCl₃) 0,95 (t, 3H), 1,75 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 3,00 (t, 2H), 3,10 (m, 1H), 3,30-3,40 (m, 1H), HHHH 4,50 (m, 2H), 6,70 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,85-6,95 (m, 3H), 7,00 (m, 1H), 9,10 (s, 1H), 11,85 (s, 1H).

15 pavyzdys: (¹H-NMR, 300 MHz, CDCl₃) 1,05 (t, 3H), 1,80 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 3,10 (t, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,60 (t, 2H), HHHH 4,60 (t, 2H), 6,75-6,80 (m, 1H), 6,85-6,90 (m, 1H), 6,95-7,05 (m, 4H), 9,15 (s, 1H), 11,85 (s, 1H).

16 Pavyzdys

3-propanoil-4-(2-izopropilfenilamino)-8-(2-metiltioetoksi)chinolino gavimas

3-propanoil-4-chlor-8-(2-metiltioetoksi)chinolino (305 mg, 1 mmol) ir 2-izopropilanilino (1 ml) mišinį 25 ml acetonitrilo šildo per naktį su grįžtamu šaldytuvu. Tirpalą išgarina, o liekaną padalina tarp metileno chlorido ir prisotinto natrio bikarbonato tirpalo. Organinį sluoksnį išdžiovina virš natrio sulfato ir išgarina. Po liekanos chromatografijos per prep-plonasluoksne chromatografiją (TLC) (metileno chloridas : etilo acetatas 1:1) gauna 30 mg (8 %) pageidaujamo produkto.

(¹H-NMR, 300 MHz, CDCl₃) 1,3 (m, 9H), 2,25 (s, 3H), 3,05 (t, 2H), 3,15 (kv, 2H), 3,4 (m, 1H), 4,3 (t, 2H), 6,8 (d, 1H), 7,00 (m, 4H), 7,2 (t, 1H), 7,4 (d, 1H), 9,20 (s, 1H).

17 Pavyzdys***3-butiril-4-(2-etilfenilamino)-8-(2-metiltioetoksi)chinolino gavimas***

3-butiril-4-chlor-8-(2-metiltioetoksi)chinolino (3,69 g, 9,84 mmol) ir 2-etilanilino (1,55 g, 12,8 mmol) mišinį acetonitrile (20 ml) šildo 6 val. su grįžtamu šaldytuvu. Tirpalą išgarina. Po chromatografijos (SiO_2 ; CH_2Cl_2 : MeOH 97:3) gauna 2,79 g (69 %) pageidaujamo produkto.

($^1\text{H-NMR}$, 300 MHz, CDCl_3) 1,00 (t, 3H), 1,25 (t, 3H), 1,80 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 3,10 (m, 4H), 4,35 (t, 2H), 6,85 (m, 1H), 6,90-7,10 (m, 4H), 7,15 (t, 1H), 7,30 (m, 1H), 9,20 (s, 1H).

18 ir 19 Pavyzdžiai***3-butiril-4-(2-etilfenilamino)-8-(2-metilsulfīniletoksi)chinolino (18 Pavyzdys) ir******3-butiril-4-(2-etilfenilamino)-8-(2-metilsulfoniletoksi)-chinolino (19 Pavyzdys) gavimas***

3-butiril-4-(2-etilfenilamino)-8-(2-metiltioetoksi)chinoliną (1,98 g, 4,85 mmol) ištirpina metileno chloride (40 ml). Į tirpalą prideda 0,3 M NaHCO_3 tirpalo (45 ml). Mišinį atšaldo iki 4 °C. Į jį sulašina 70 % m-CPBA (1,54 g, 6,31 mmol) tirpalą metileno chloride (20 ml). Mišinį maišo 1 valandą 2-4 °C temperatūroje, tada organinį sluoksnį perplauna 0,3 M NaHCO_3 tirpalu. Organinį sluoksnį išdžiovina virš Na_2SO_4 ir išgarina. Po chromatografijos (SiO_2 ; CH_2Cl_2 : MeOH 97:3) gauna 0,62 g (30 %) 18 pavyzdį atitinkančio junginio ir 0,39 g (18 %) 19 pavyzdį atitinkančio junginio.

18 pavyzdys: ($^1\text{H-NMR}$, 300 MHz, CDCl_3) 1,05 (t, 3H), 1,30 (t, 3H), 1,85 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 3,05 (t, 2H), 3,20-3,30 (m, 1H), 3,40-3,50 (m, 1H), HHHH 4,65 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 6,90-7,00 (m, 1H), 7,05-7,10 (m, 3H), 7,15 (t, 1H), 7,30 (m, 1H), 9,20 (s, 1H), 11,95 (s, 1H).

19 pavyzdys: ($^1\text{H-NMR}$, 300 MHz, CDCl_3) 1,05 (t, 3H), 1,30 (t, 3H), 1,85 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 3,10 (t, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,65 (m, 2H), HHHH 4,60 (m, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,95-7,10 (m, 4H), 7,20 (t, 1H), 7,30 (m, 1H), 9,10 (s, 1H).

20 Pavyzdys

3-propanoil-4-(2-metilfenilamino)-8-(2-propiltioetoksi)chinolino gavimas

3-propanoil-4-chlor-8-(2-propiltioetoksi)chinolino (2,5 g, 7,4 mmol) ir o-toluidino (0,94 g, 8,86 mmol) mišinį acetonitrile (10 ml) kaitina 2 val. su grįžtamu šaldytuvu. Tirpiklį išgarina, o liekaną padalina tarp metileno chlorido ir 10 % Na_2CO_3 tirpalo. Organinį sluoksnį išdžiovina virš Na_2SO_4 ir išgarina. Produktą grynina chromatografinėje kolonėlėje (metileno chloridas : etilo acetatas 80:20). Gauna 1,8 g (60 %) pavadinime nurodyto junginio.

(^1H -NMR, 300 MHz, CDCl_3) 1,00 (t, 3H), 1,28 (t, 3H), 1,66 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,62 (t, 2H), 3,09 (t, 2H), 3,14 (kv, 2H), 4,32 (t, 2H), 6,80-7,25 (m, 7H), 9,22 (s, 1H), 11,76 (s, 1H).

21 Pavyzdys

3-propanoil-4-(2-metilfenilamino)-8-(2-propilsulfiniletoksi)chinolino gavimas

3-propanoil-4-(2-metilfenilamino)-8-(2-propiltioetoksi)chinoliną (0,5 g, 1,22 mmol) ištirpina 10 ml metileno chlorido. Į gautą tirpalą prideda natrio bikarbonato (250 mg, 3,0 mmol) tirpalą 10 ml vandens. Mišinį atšaldo iki 2-4 °C. Į jį per 10 min. sulašina 70 % m-CPBA (295 mg, 1,20 mmol) tirpalą 10 ml metileno chlorido. Mišino temperatūrai leidžia pakilti iki kambario temperatūros, tada maišo šioje temperatūroje 30 min. Organinį sluoksnį išdžiovina virš Na_2SO_4 ir išgarina. Liekaną grynina chromatografinėje kolonėlėje (metileno chloridas : etanolis 90:10). Gauna 380 mg (73 %) pavadinime nurodyto junginio.

(^1H -NMR, 300 MHz, CDCl_3) 1,11 (t, 3H), 1,28 (t, 3H), 1,87 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,89 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 3H), 3,40 (m, 1H), HHHH 4,63 (kv, 2H), 6,90-7,40 (m, 7H), 9,19 (s, 1H), 11,85 (s, 1H).

22 Pavyzdys***3-propanoil-4-(2-metilfenilamino)-8-(2-propilsulfoniletoksi)chinolino gavimas***

3-propanoil-4-(2-metilfenilamino)-8-(2-propiltioetoksi)chinoliną (500 mg, 1,22 mmol) ištirpina 10 ml metileno chlorido. Į gautą tirpalą prideda natrio bikarbonato (500 mg, 5,95 mmol) tirpalą 10 ml vandens. Mišinį atšaldo iki 2-4 °C. Į jį sulašina 70 % m-CPBA (600 mg, 2,43 mmol) tirpalą 10 ml metileno chlorido. Mišino temperatūrai leidžia pakilti iki kambario temperatūros, tada maišo šioje temperatūroje 30 min. Metileno chlorido sluoksnį atskiria ir perplauna vandeniu. Tada organinį sluoksnį išdžiovina virš Na₂SO₄ ir išgarina. Nevalytą produktą grynina chromatografinėje kolonėlėje (metileno chloridas : etanolis 50:50). Gauna 340 mg (63 %) pavadinime nurodyto junginio.

(¹H-NMR, 300 MHz, CDCl₃) 1,13 (t, 3H), 1,27 (t, 3H), 1,96 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 3,16 (kv, 2H), 3,47 (t, 2H), HHHH 4,58 (t, 2H), 6,85-7,25 (m, 7H), 9,12 (s, 1H), 11,81 (s, 1H).

23 Pavyzdys***3-propanoil-4-(2metilfenilamino)-8-(3-propiltiopropoksi)chinolino gavimas***

3-propanoil-4-chlor-8-(8-propiltiopropoksi)chinolino (2,0 g, 5,7 mmol) ir o-toluidino (0,7 g, 6,5 mmol) mišinį acetonitrile (10 ml) šildo 2 val. su grįžtamu šaldytuvu. Tirpiklį išgarina, o liekaną padalina tarp metileno chlorido ir 10 % natrio karbonato tirpalo. Organinį sluoksnį išdžiovina virš natrio sulfato ir išgarina. Liekaną grynina chromatografinėje kolonėlėje (metileno chloridas : etilo acetatas 70:30). Gauna 1,3 g (54 %) pavadinime nurodyto junginio.

(¹H-NMR, 300 MHz, CDCl₃) 0,94 (t, 3H), 1,26 (t, 3H), 1,57 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,49 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 3,15 (kv, 2H), HHHH 4,27 (t, 2H), 6,83-7,23 (m, 7H), 9,22 (s, 1H), 11,73 (s, 1H).

24 Pavyzdys***3-propanoil-4-(2-metilfenilamino)-8-(3-propilsulfinilpropoksi)chinolino gavimas***

3-propanoil-4-(2-metilfenilamino)-8-(3-propiltiopropoksi)chinoliną (200 mg, 0,47 mmol) ištirpina 5 ml metileno chlorido. Į gautą tirpalą prideda natrio bikarbonato (80 mg, 0,95 mmol) tirpalą 5 ml vandens. Mišinį atšaldo iki 2-4 °C. Į jį per 10 min. sulašina 70 % m-CPBA (115 mg, 0,47 mmol) tirpalą 5 ml metileno chlorido. Mišino temperatūrai leidžia pakilti iki kambario temperatūros, ir tada maišo šioje temperatūroje 30 min. Metileno chlorido sluoksnį atskiria ir perplauna vandeniu. Tada organinį sluoksnį išdžiovina virš Na₂SO₄ ir išgarina. Nevalytą produktą grynina chromatografinėje kolonėlėje (metileno chloridas : etanolis 95:5). Gauna 160 mg (77 %) pavadinime nurodyto junginio.

(¹H-NMR, 300 MHz, CDCl₃) 1,06 (t, 3H), 1,27 (t, 3H), 1,79 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,49 (m, 2H), 2,60-2,80 (m, 3H), 2,93 (m, 1H), 3,17 (kv, 2H), HHHH 4,34 (m, 2H), 6,85-7,30 (m, 7H), 9,26 (s, 1H), 12,01 (s, 1H).

25 Pavyzdys***3-propanoil-4-(2-metilfenilamino)-8-(3-propilsulfonilpropoksi)chinolino gavimas***

3-propanoil-4-(2-metilfenilamino)-8-(3-propiltiopropoksi)chinoliną (200 mg, 0,47 mmol) ištirpina 5 ml metileno chlorido. Į gautą tirpalą prideda natrio bikarbonato (160 mg, 1,90 mmol) tirpalą 5 ml vandens. Mišinį atšaldo iki 2-4 °C. Į jį sulašina 70 % m-CPBA (230 mg, 0,94 mmol) tirpalą 5 ml metileno chlorido. Mišino temperatūrai leidžia pakilti iki kambario temperatūros, tada maišo šioje temperatūroje 30 min. Metileno chlorido sluoksnį atskiria ir perplauna vandeniu. Tada organinį sluoksnį išdžiovina virš Na₂SO₄ ir išgarina. gautą produktą grynina chromatografinėje kolonėlėje (metileno chloridas : etilo acetatas 50:50). Gauna 110 mg (51 %) pavadinime nurodyto junginio.

(¹H-NMR, 300 MHz, CDCl₃) 1,06 (t, 3H), 1,28 (t, 3H), 1,88 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,50 (m, 2H), 2,97 (t, 2H), 3,16 (kv, 2H), 3,32 (t, 2H), HHHH 4,35 (t, 2H), 6,85-7,30 (m, 7H), 9,19 (s, 1H), 11,78 (s, 1H).

26 Pavyzdys***3-butiril-4-(4-hidroksi-2-metilfenilamino)-8-(2-metiltioetoksi)chinolino gavimas***

3-butiril-4-chlor-8-(2-metiltioetoksi)chinolino (2,48 g, 6,63 mmol) ir 4-hidroksi-2-metilanilino (1,06 g, 8,62 mmol) mišinį acetonitrile (20 ml) kaitina 8 val. su grįžtamu šaldytuvu. Reakcijos mišinį išgarina. Po liekanos chromatografijos (SiO_2 ; CH_2Cl_2 : MeOH 95:5) gauna 1,22 g (45 %) pageidaujamo produkto.

(^1H -NMR, 300 MHz, CDCl_3) 1,05 (t, 3H), 1,80 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 3,00-3,10 (m, 4H), 4,30 (m, 2H), 6,55 (m, 1H), 6,75-6,85 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 7,00-7,10 (m, 1H), 9,15 (s, 1H).

27 ir 28 Pavyzdžiai

3-butiril-4-(4-hidroksi-2-metilfenilamino)-8-(2-metilsulfiniletoksi) chinolino (27 Pavyzdys)

ir 3-butiril-4-(4-hidroksi-2-metilfenilamino)-8-(2-metil-sulfoniletoksi)-chinolino

(28 Pavyzdys) gavimas

3-butiril-4-(4-hidroksi-2-metilfenilamino)-8-(2-metiltioetoksi)chinoliną (1,06 g, 2,59 mmol) ištirpina metileno chloride (25 ml). Į tirpalą prideda 0,3 M NaHCO_3 tirpalo (24 ml). Mišinį atšaldo iki 4 °C. Į jį sulašina 70 % m-CPBA (0,82 g, 3,37 mmol) tirpalą metileno chloride (15 ml). Mišinį maišo 1,5 valandos 2-4 °C temperatūroje, tada organinį sluoksnį perplauna 0,3 M NaHCO_3 tirpalu. Organinį sluoksnį išdžiovina virš Na_2SO_4 ir išgarina. Po chromatografijos per silikagelį su EtOAc : CH_2Cl_2 1:1 kaip eluentu, gauna 0,4 g (35 %) 27 pavyzdį atitinkančio junginio, o po chromatografijos su CH_2Cl_2 : MeOH 9:1 gauna 0,52 g (47 %) 28 pavyzdį atitinkančio junginio.

27 pavyzdys: (^1H -NMR, 300 MHz, CDCl_3) 1,05 (t, 3H), 1,80 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 3,05 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,40-3,50 (m, 1H), HHHH 4,55 (m, 2H), 6,55-6,60 (m, 1H), 6,75-6,80 (m, 2H), 6,90-6,95 (m, 1H), 7,00-7,10 (m, 2H), 9,15 (s, 1H).

28 pavyzdys: (^1H -NMR, 300 MHz, CDCl_3) 1,05 (t, 3H), 1,80 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 3,05 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,60 (m, 2H), HHHH 4,55 (m, 2H), 6,55-6,60 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,80-6,85 (m, 1H), 6,95-7,05 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 9,10 (s, 1H).

29 Pavyzdys***3-butiril-4-(2-chlorfenilamino)-8-(2-metiltioetoksi)chinolino gavimas***

3-butiril-4-chlor-8-(2-metiltioetoksi)chinolino (0,8 g, 2,5 mmol) ir 2-chloranilino (0,47 g, 3,7 mmol) mišinį toluene (12 ml) įkaitina iki 90 °C ir maišo 3,0 val. Atšaldžius iki kambario temperatūros, prideda metileno chlorido ir vandens. Tirpalą neutralizuoja prisotintu natrio bikarbonato tirpalu. Organinį sluoksnį išdžiovina virš natrio sulfato ir išgarina. Po to ištrina su izopropilo eteriu ir gauna 0,84 g (81 %) pageidaujamo produkto.

(¹H-NMR, 300 MHz, CDCl₃) 1,05 (t, 3H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 3,10-3,15 (m, 4H), HHHH 4,35-4,40 (m, 2H), 6,80-6,90 (m, 1H), 7,05-7,15 (m, 5H), 7,45-7,50 (m, 1H), 9,30 (s, 1H), 11,55 (s, 1H).

30 Pavyzdys***3-butiril-4-(2-chlorfenilamino)-8-(2-metilsulfiniletoksi)chinolino gavimas***

3-butiril-4-(2-chlorfenilamino)-8-(2-metiltioetoksi)chinoliną (0,34 g, 0,82 mmol) ištirpina metileno chloride (4 ml). Į tirpalą prideda vandens (2 ml) ir natrio hipochlorito (5 % vandenyje) (1,37 ml) ir mišinį maišo 2 val. Tada prideda dar vieną natrio hipochlorito porciją (0,5 ml), ir maišo dar 2 val. Organinį sluoksnį išdžiovina virš natrio sulfato ir išgarina. Liekaną perkristalina iš etilo acetato ir izopropilo eterio mišinio. Gauna 0,25 g (71 %) pavadinime nurodyto junginio.

(¹H-NMR, 300 MHz, CDCl₃) 1,05 (t, 3H), 1,75-1,90 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 3,10 (t, 2H), 3,20-3,30 (m, 1H), 3,45-3,55 (m, 1H), HHHH 4,60-4,70 (m, 2H), 6,80-6,90 (m, 1H), 7,00-7,20 (m, 5H), 7,40-7,50 (m, 1H), 9,30 (s, 1H), 11,60 (s, 1H).

31 Pavyzdys***3-butiril-4-(2-chlorfenilamino)-8-(2-metilsulfoniletoksi)chinolino gavimas***

3-butiril-4-(2-chlorfenilamino)-8-(2-metiltioetoksi)chinolino (0,4 g, 0,96 mmol) tirpalo metileno chloride (5 ml) ir prisotinto natrio bikarbonato tirpalo (5 ml) mišinį atšaldo iki 4 °C. Į jį sulašina 70 % m-CPBA (0,48 g, 1,97 mmol) tirpalą 5 ml metileno chlorido. Mišinį maišo 4 °C temperatūroje 1 val., tada organinį sluoksnį perplauna natrio

bikarbonato tirpalu, o po to išdžiovina virš Na_2SO_4 ir išgarina. Po to ištrina su izopropilo eteriu ir gauna 0,28 g (65 %) pageidaujamo junginio.

(^1H -NMR, 300 MHz, CDCl_3) 1,05 (t, 3H), 1,75-1,90 (m, 2H), 3,10 (t, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,60-3,70 (m, 2H), HHHH 4,60-4,70 (m, 2H), 6,85-6,90 (m, 1H), 7,00-7,20 (m, 5H), 7,45-7,50 (m, 1H), 9,20 (s, 1H), 11,65 (s, 1H).

32 Pavyzdys

3-butiril-4-(2-metoksifenilamino)-8-(2-metiltioetoksi)chinolino gavimas

3-butiril-4-chlor-8-(2-metiltioetoksi)chinolino (0,8 g, 2,5 mmol) ir 2-metoksianilino (0,45 g, 3,7 mmol) mišinį toluene (12 ml) įkaitina iki 90 °C ir maišo 3,0 val. Atšaldžius iki kambario temperatūros, prideda metileno chlorido ir vandens. Tirpalą neutralizuoja prisotintu natrio bikarbonato tirpalu. Organinį sluoksnį išdžiovina virš natrio sulfato ir išgarina. Po to ištrina su izopropilo etariu ir gauna 0,80 g (77 %) pageidaujamo produkto.

(^1H -NMR, 300 MHz, CDCl_3) 1,05 (t, 3H), 1,75-1,90 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 3,05-3,15 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), HHHH 4,35-4,40 (m, 2H), 6,75-6,85 (m, 1H), 6,90-7,15 (m, 5H), 7,25-7,30 (m, 1H), 9,25 (s, 1H), 11,55 (s, 1H).

33 Pavyzdys

3-butiril-4-(2-metoksifenilamino)-8-(2-metilsulfiniletoksi)chinolino gavimas

3-butiril-4-(2-metoksifenilamino)-8-(2-metiltioetoksi)chinoliną (0,35 g, 0,85 mmol) ištirpina metileno chloride (4 ml). Į tirpalą prideda vandens (2 ml) ir natrio hipochlorito (5 % vandenyje) (1,42 ml) ir mišinį maišo 2 val. Tada prideda dar vieną natrio hipochlorito porciją (0,5 ml), ir maišo dar 2 val. Organinį sluoksnį išdžiovina virš natrio sulfato ir išgarina. Liekaną perkristalina iš etilo acetato ir izopropilo eterio mišinio. Gauna 0,32 g (88 %) pavadinime nurodyto junginio.

(^1H -NMR, 300 MHz, CDCl_3) 1,05 (t, 3H), 1,75-1,90 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 3,05-3,10 (m, 2H), 3,20-3,30 (m, 1H), 3,45-3,55 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), HHHH 4,60-4,70 (m, 2H), 6,80-6,85 (m, 1H), 6,90-7,20 (m, 5H), 7,30-7,35 (m, 1H), 9,20 (s, 1H), 11,60 (s, 1H).

34 Pavyzdys***3-butiril-4-(2-metoksifenilamino)-8-(2-metilsulfoniletoksi)chinolino gavimas***

3-butiril-4-(2-metoksifenilamino)-8-(2-metiltioetoksi)chinolino (0,35 g, 0,85 mmol) tirpalo metileno chloride (5 ml) ir prisotinto natrio bikarbonato tirpalo (5 ml) mišinį atšaldo iki 4 °C. Į jį sulašina 70 % m-CPBA (0,43 g, 1,74 mmol) tirpalą 5 ml metileno chlorido. Mišinį maišo 4 °C temperatūroje 1 val., tada organinį sluoksnį perplauna prisotintu natrio bikarbonato tirpalu, o po to išdžiovina virš natrio sulfato ir išgarina. Po to ištrina su izopropilo eteriu ir gauna 0,28 g (65 %) pageidaujamo junginio.

(¹H-NMR, 300 MHz, CDCl₃): 1,05 (t, 3H), 1,75-1,90 (m, 2H), 3,05-3,10 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,60-3,70 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), HHHH 4,60-4,65 (m, 2H), 6,80-6,85 (m, 1H), 6,90-7,20 (m, 5H), 7,30-7,35 (m, 1H), 9,15 (s, 1H), 11,60 (s, 1H).

35 Pavyzdys***3-butiril-4-(2,4-dimetilfenilamino)-8-(2-metiltioetoksi)chinolino gavimas***

3-butiril-4-chlor-8-(2-metiltioetoksi)chinolino (0,8 g, 2,5 mmol) ir 2,4-dimetilanilino (0,45 g, 3,7 mmol) mišinį toluole (12 ml) įkaitina iki 90 °C ir maišo 3,0 val. Atšaldžius iki kambario temperatūros, prideda metileno chlorido ir vandens. Tirpalą neutralizuoja prisotintu natrio bikarbonato tirpalu. Organinį sluoksnį išdžiovina virš natrio sulfato ir išgarina. Po to ištrina su izopropilo etariu ir gauna 0,77 g (75 %) pageidaujamo produkto.

(¹H-NMR, 300 MHz, CDCl₃): 1,05 (t, 3H), 1,75-1,90 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,05-3,15 (m, 4H), 4,30-4,40 (m, 2H), 6,80-6,85 (m, 1H), 6,90-7,10 (m, 5H), 9,20 (s, 1H), 11,85 (s, 1H).

36 Pavyzdys***3-butiril-4-(2,4-dimetilfenilamino)-8-(2-metilsulfiniletoksi)chinolino gavimas***

3-butiril-4-(2,4-dimetilfenilamino)-8-(2-metiltioetoksi)chinoliną (0,34 g, 0,83 mmol) ištirpina metileno chloride (4 ml). Į tirpalą prideda vandens (2 ml) ir natrio hipochlorito (5 % vandenyje) (1,39 ml) ir mišinį maišo 2 val. Tada prideda dar vieną natrio hipochlorito porciją (0,5 ml), ir maišo dar 2 val. Organinį sluoksnį išdžiovina virš natrio sulfato ir

išgarina. Po to ištrina su izopropilo eteriu ir gauna 0,32 g (91 %) pavadinime nurodyto junginio.

(¹H-NMR, 300 MHz, CDCl₃): 1,05 (t, 3H), 1,75-1,90 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,05-3,15 (m, 2H), 3,20-3,30 (m, 1H), 3,40-3,55 (m, 1H), 4,60-4,65 (m, 2H), 6,80-6,85 (m, 1H), 6,90-7,15 (m, 5H), 9,15 (s, 1H), 11,85 (s, 1H).

37 Pavyzdys

3-butiril-4-(2,4-dimetilfenilamino)-8-(2-metilsulfoniletoksi)chinolino gavimas

3-butiril-4-(2,4-dimetilfenilamino)-8-(2-metiltioetoksi)chinolino (0,33 g, 0,81 mmol) tirpalo metileno chloride (5 ml) ir prisotinto natrio bikarbonato tirpalo (5 ml) mišinį atšaldo iki 4 °C. Į jį sulašina 70 % m-CPBA (0,40 g, 1,66 mmol) tirpalą 5 ml metileno chlorido. Mišinį maišo 4 °C temperatūroje 1 val., tada organinį sluoksnį perplauna prisotintu natrio bikarbonato tirpalu, o po to išdžiovina virš natrio sulfato ir išgarina. Po to ištrina su izopropilo eteriu, gauna kristalinį produktą. Po chromatografijos (SiO₂; CH₂Cl₂ : MeOH 90:10) gauna 0,17 g (48 %) pageidaujamo junginio.

(¹H-NMR, 300 MHz, CDCl₃): 1,05 (t, 3H), 1,75-1,90 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,05-3,15 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,60-3,65 (m, 2H), 4,60-4,65 (m, 2H), 6,80-6,85 (m, 1H), 6,90-7,15 (m, 5H), 9,10 (s, 1H), 11,90 (s, 1H).

38 Pavyzdys

3-butiril-4-(2,6-dimetilfenilamino)-8-(2-metiltioetoksi)chinolino gavimas

3-butiril-4-chlor-8-(2-metiltioetoksi)chinolino (0,8 g, 2,5 mmol) ir 2,6-dimetilanilino (0,45 g, 3,7 mmol) mišinį toluene (12 ml) įkaitina iki 90 °C ir maišo 3,0 val. Atšaldžius iki kambario temperatūros, prideda metileno chlorido ir vandens. Tirpalą neutralizuoja prisotintu natrio bikarbonato tirpalu. Organinį sluoksnį išdžiovina virš natrio sulfato ir išgarina. Po chromatografijos (SiO₂; EtOAc) gauna 0,7 g (68 %) pavadinime nurodyto junginio.

(¹H-NMR, 300 MHz, CDCl₃): 1,05 (t, 3H), 1,75-1,90 (m, 2H), 2,10 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 3,05-3,15 (m, 4H), 4,30-4,35 (m, 2H), 6,85-7,20 (m, 6H), 9,20 (s, 1H), 12,25 (s, 1H).

39 Pavyzdys***3-butiril-4-(2,6-dimetilfenilamino)-8-(2-metilsulfiniletoksi)chinolino gavimas***

3-butiril-4-(2,6-dimetilfenilamino)-8-(2-metiltioetoksi)chinoliną (0,33 g, 0,81 mmol) ištirpina metileno chloride (4 ml). Į tirpalą prideda vandens (2 ml) ir natrio hipochlorito (5 % vandenyje) (1,7 ml) ir mišinį maišo 3 val. Organinį sluoksnį išdžiovina virš natrio sulfato ir išgarina. Po to ištrina su izopropilo eteriu ir gauna 0,20 g (58 %) pavadinime nurodyto junginio.

(¹H-NMR, 300 MHz, CDCl₃): 1,05 (t, 3H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,10-3,15 (m, 2H), 3,20-3,30 (m, 1H), 3,40-3,55 (m, 1H), 4,55-4,65 (m, 2H), 6,85-6,95 (m, 2H), 7,05-7,25 (m, 4H), 9,20 (s, 1H), 12,25 (s, 1H).

40 Pavyzdys***3-butiril-4-(2,6-dimetilfenilamino)-8-(2-metilsulfoniletoksi)chinolino gavimas***

3-butiril-4-(2,6-dimetilfenilamino)-8-(2-metiltioetoksi)chinolino (0,36 g, 0,88 mmol) tirpalo metileno chloride (5 ml) ir prisotinto natrio bikarbonato tirpalo (5 ml) mišinį atšaldo iki 4 °C. Į jį sulašina 70 % m-CPBA (0,42 g, 1,76 mmol) tirpalą 5 ml metileno chlorido. Mišinį maišo 4 °C temperatūroje 1 val., tada organinį sluoksnį perplauna prisotintu natrio bikarbonato tirpalu, o po to išdžiovina virš natrio sulfato ir išgarina. Liekaną ištrina su izopropilo eteriu, gauna kristalinį produktą. Po chromatografijos (SiO₂; CH₂Cl₂ : MeOH 90:10) ir galutinės kristalizacijos iš etilo acetato gauna 0,070 g (18 %) pageidaujamo junginio.

(¹H-NMR, 300 MHz, CDCl₃): 1,05 (t, 3H), 1,80-1,95 (m, 2H), 2,10 (s, 6H), 3,05-3,15 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,60-3,65 (m, 2H), 4,55-4,60 (m, 2H), 6,85-6,95 (m, 2H), 7,00-7,25 (m, 4H), 9,10 (s, 1H), 12,30 (s, 1H).

41 Pavyzdys***3-butiril-4-(2-metil,6-chlorfenilamino)-8-(2-metiltioetoksi)chinolino gavimas***

3-butiril-4-chlor-8-(2-metiltioetoksi)chinolino (0,8 g, 2,5 mmol) ir 2-metil,6-chloranilino (0,52 g, 3,7 mmol) mišinį toluene (12 ml) įkaitina iki 90 °C ir maišo 3,0 val.

Atšaldžius iki kambario temperatūros, prideda metileno chlorido ir vandens. Tirpalą neutralizuoja prisotintu natrio bikarbonato tirpalu. Organinį sluoksnį išdžiovina virš natrio sulfato ir išgarina. Po chromatografijos (SiO_2 ; EtOAc) gauna 0,77 g (72 %) pavadinime nurodyto junginio.

($^1\text{H-NMR}$, 300 MHz, CDCl_3): 1,05 (t, 3H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,05-3,15 (m, 4H), 4,30-4,40 (m, 2H), 6,85-6,90 (1H), 6,90-7,05 (m, 2H), 7,15-7,35 (m, 3H), 9,20 (s, 1H), 12,15 (s, 1H).

42 Pavyzdys

3-butiril-4-(2-metil,6chlorfenilamino)-8-(2-metilsulfiniletoksi)chinolino gavimas

3-butiril-4-(2-metil,6-chlorfenilamino)-8-(2-metiltioetoksi)chinoliną (0,35 g, 0,82 mmol) ištirpina metileno chloride (4 ml). Į tirpalą prideda vandens (2 ml) ir natrio hipochlorito (5 % vandenyje) (1,7 ml) ir mišinį maišo 3 val. Organinį sluoksnį išdžiovina virš natrio sulfato ir išgarina. Liekaną perkristalina iš etilo acetato. Gauna 0,10 g (27 %) pavadinime nurodyto junginio.

($^1\text{H-NMR}$, 300 MHz, CDCl_3): 1,05 (t, 3H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,15 (m, 3H), 2,85 (m, 3H), 3,10-3,15 (m, 2H), 3,20-3,30 (m, 1H), 3,40-3,55 (m, 1H), 4,55-4,70 (m, 2H), 6,85-7,00 (m, 2H), 7,05-7,10 (m, 1H), 7,15-7,35 (m, 3H), 9,20 (s, 1H), 12,20 (s, 1H).

43 Pavyzdys

3-butiril-4-(2-metil,6-chlorfenilamino)-8-(2-metilsulfoniletoksi)chinolino gavimas

3-butiril-4-(2-metil,6-chlorfenilamino)-8-(2-metiltioetoksi)chinolino (0,34 g, 0,79 mmol) tirpalo metileno chloride (5 ml) ir prisotinto natrio bikarbonato tirpalo (5 ml) mišinį atšaldo iki 4 °C. Į jį sulašina 70 % m-CPBA (0,38 g, 1,58 mmol) tirpalą 5 ml metileno chlorido. Mišinį maišo 4 °C temperatūroje 1 val., tada organinį sluoksnį perplauna prisotintu natrio bikarbonato tirpalu, o po to išdžiovina virš natrio sulfato ir išgarina. Po kristalizacijos iš etilo acetato gauna 0,11 g (30 %) pageidaujamo junginio.

($^1\text{H-NMR}$, 300 MHz, CDCl_3): 1,05 (t, 3H), 1,80-1,95 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 3,05-3,15 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,60-3,70 (m, 2H), 4,55-4,65 (m, 2H), 6,90-7,05 (m, 3H), 7,15-7,25 (m, 2H), 7,30-7,35 (m, 1H), 9,15 (s, 1H), 12,20 (s, 1H).

44 Pavyzdys***3-propanoil-4-(2-metilfenilamino)-8-(3-metiltiopropoksi)chinolino gavimas***

3-propanoil-4-chlor-8-(3-metiltiopropoksi)chinolino (1,2 g, 3,71 mmol) ir o-toluidino (0,795 g, 7,42 mmol) mišinį acetonitrile (18 ml) kaitina 100 min. su grįžtamu šaldytuvu. Tirpiklį išgarina, o liekaną grynina chromatografinėje kolonėlėje (metileno chloridas : metanolis 100:3). Gauna 1,45 g (99 %) pavadinime nurodyto junginio.

(¹H-NMR, 300 MHz, CDCl₃) 1,3 (t, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,2-2,3 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,75 (t, 2H), 3,15 (kv, 2H), 4,28 (t, 2H), 6,83-6,92 (m, 1H), 6,95-7,18 (m, 5H), 7,25-7,33 (m, 1H), 9,25 (s, 1H) 11,75 (s, 1H).

45 ir 46 Pavyzdžiai***3-propanoil-4-(2-metilfenilamino)-8-(2-metilsulfinilpropoksi)chinolino (45 Pavyzdys) ir******3-propanoil-4-(2-metilfenilamino)-8-(3-metilsulfonilpropoksi)-chinolino******(46 Pavyzdys) gavimas***

3-propanoil-4-(2-metilfenilamino)-8-(3-metiltiopropoksi)chinoliną (1,03 g, 2,611 mmol) ištirpina metileno chloride (30 ml). Į tirpalą prideda 0,3 M NaHCO₃ tirpalo (26 ml, 7,83 mmol). Mišinį atšaldo iki 4 °C. Į jį per 45 min. sulašina 70 % m-CPBA (0,895 g, 3,66 mmol) tirpalą metileno chloride (27 ml). Mišinį maišo 30 min. 4 °C temperatūroje, tada organinį sluoksnį atskiria ir perplauna 0,3 M NaHCO₃ tirpalu. Organinį sluoksnį išdžiovina virš Na₂SO₄ ir išgarina. Po chromatografijos (SiO₂; CH₂Cl₂ : MeOH 100:3 ir 100:6) gauna 0,48 g (45 %) 45 pavyzdį atitinkančio junginio ir 0,50 g (45 %) 46 pavyzdį atitinkančio junginio.

45 pavyzdys: (¹H-NMR, 300 MHz, CDCl₃) 1,3 (t, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,44-2,55 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,9-3,02 (m, 1H), 3,08-3,23 (m, 3H), 4,28-4,4 (m, 2H), HHHH 6,85-6,92 (m, 1H), 6,95-7,18 (m, 5H), 7,25-7,34 (m, 1H), 9,25 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).

46 pavyzdys: (¹H-NMR, 300 MHz, CDCl₃) 1,28 (t, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,45-2,58 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 3,18 (kv, 2H), 3,4 (t, 2H), HHHH 4,35 (t, 2H), 6,85-6,92 (m, 1H), 6,95-7,15 (m, 5H), 7,22-7,33 (m, 1H), 9,23 (s, 1H), 11,83 (s, 1H).

47 Pavyzdys***3-butiril-4-(2-chlorfenilamino)-8-(3-metiltiopropoksi)chinolino gavimas***

3-butiril-4-chlor-8-(3-metiltiopropoksi)chinolino (0,95 g, 2,8 mmol) ir 2-chloranilino (1,51 g, 11,8 mmol) mišinį toluene pašildo iki 55 °C ir maišo per naktį. Tirpiklį išgarina, o liekaną padalina tarp metileno chlorido ir sotaus natrio bikarbonato tirpalo. Organinį sluoksnį išdžiovina virš Na₂SO₄ ir išgarina. Po chromatografijos (SiO₂; CH₂Cl₂ : MeOH 95:5) gauna 0,95 g (74 %) pageidaujamo produkto.

(¹H-NMR, 500 MHz, CDCl₃): 0,95-1,05 (t, 3H), 1,75-1,85 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,20-2,30 (m, 2H), 2,70-2,80 (m, 2H), 3,0-3,10 (m, 2H), 4,20-4,30 (m, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,95-7,10 (m, 5H), 7,40 (d, 1H), 9,20 (s, 1H), 11,6 (s, 1H).

48 Pavyzdys***3-butiril-4-(2-chlorfenilamino)-8-(3-metilsulfinilpropoksi)chinolino gavimas***

3-butiril-4-(2-chlorfenilamino)-8-(3-metiltiopropoksi)chinoliną (0,31 g, 0,72 mmol) ištirpina metileno chloride (10 ml). Į tirpalą prideda 5 ml vandens, o po to 1,5 ml (1,09 mmol) 5 % NaOCl tirpalą metileno chloride. Mišinį maišo 4 val.kambario temperatūroje. Organinę fazę atskiria ir išgarina. Po chromatografijos su metileno chloridu : metanolium 95:5 kaip eluentu gauna 0,104 g (32 %) pavadinime nurodyto junginio.

(¹H-NMR, 500 MHz, CDCl₃): 1,05 (t, 3H), 1,80-1,90 (m, 3H), 2,45-2,55 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,90-3,0 (m, 1H), 3,05-3,15 (m, 2H), 3,15-3,20 (m, 1H), 4,30-4,40 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 7,05-7,15 (m, 5H), 7,45 (d, 1H), 9,25 (s, 1H), 11,60 (s, 1H).

49 Pavyzdys***3-butiril-4-(2-chlorfenilamino)-8-(3-metilsulfonilpropoksi)chinolino gavimas***

3-butiril-4-(2-chlorfenilamino)-8-(3-metiltiopropoksi)chinolino (0,31 g, 0,72 mmol) tirpalo 5 ml metileno chloride ir natrio bikarbonato tirpalo (0,27 g, 3,2 mmol) 5 ml H₂O mišinį atšaldo iki 4 °C. Į jį sulašina 70 % m-CPBA (0,4 g, 1,63 mmol) tirpalą 10 ml metileno chlorido. Mišinį maišo 4 °C temperatūroje 1 val., tada organinį sluoksnį perplauna

prisotintu natrio bikarbonato tirpalu, o po to išdžiovina virš natrio sulfato ir išgarina. Po chromatografijos (SiO_2 ; CH_2Cl_2 : MeOH 95:5) gauna 69 mg (21 %) pageidaujamo junginio.

($^1\text{H-NMR}$, 500 MHz, CDCl_3): 1,05 (t, 3H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,50-2,55 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,05-3,10 (m, 2H), 3,40-3,45 (m, 2H), 4,35-4,45 (m, 2H), 6,80-6,85 (m, 1H), 7,00-7,20 (m, 5H), 7,45-7,50 (m, 1H), 9,25 (s, 1H), 11,60 (s, 1H).

50 Pavyzdys

3-butiril-4-(2-metilfenilamino)-8-(3-metiltiopropoksi)chinolino gavimas

3-butiril-4-chlor-8-(3-metiltiopropoksi)chinolino (0,95 g, 2,97 mmol) ir 2-metilanilino (1,27 g, 11,8 mmol) mišinį toluene įkaitina iki 55 °C ir maišo per naktį. Tirpiklį išgarina, o liekaną padalina tarp metileno chlorido ir sotaus natrio bikarbonato tirpalo. Organinį sluoksnį išdžiovina virš Na_2SO_4 ir išgarina. Po liekanos chromatografijos (SiO_2 ; CH_2Cl_2 : MeOH 95:5) gauna 0,98 g (80,9 %) pageidaujamo produkto.

($^1\text{H-NMR}$, 500 MHz, CDCl_3): 1,05 (t, 3H), 1,75-1,80 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,25-2,30 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,75-2,80 (m, 2H), 3,05-3,10 (m, 2H), 4,25-4,30 (m, 2H), 7,85-7,90 (d, 1H), 6,95-7,15 (m, 5H), 7,25 (d, 1H), 9,20 (s, 1H), 11,75 (s, 1H).

51 Pavyzdys

3-butiril-4-(2-metilfenilamino)-8-(3-metilsulfinilpropoksi)chinolino gavimas

3-butiril-4-(2-metilfenilamino)-8-(3-metiltiopropoksi)chinoliną (0,33 g, 0,8 mmol) ištirpina metileno chloride (15 ml). Į tirpalą prideda 5 ml vandens, o po to 1,5 ml (1,09 mmol) 5 % NaOCl tirpalą 10 ml metileno chlorido. Mišinį maišo 4 val. kambario temperatūroje. Organinę fazę atskiria ir išgarina. Po chromatografijos su metileno chloridu : metanoliu 95:5 kaip eluentu gauna 0,18 g (53 %) pavadinime nurodyto junginio.

($^1\text{H-NMR}$, 500 MHz, CDCl_3): 1,05 (t, 3H), 1,75-1,85 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,40-2,50 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,90-3,15 (m, 4H), 4,25-4,40 (m, 2H), 6,85-6,90 (m, 1H), 6,95-7,15 (m, 5H), 7,25-7,30 (m, 1H), 9,20 (s, 1H), 11,90 (s, 1H).

52 Pavyzdys***3-butiril-4-(2-metilfenilamino)-8-(3-metilsulfonilpropoksi)chinolino gavimas***

3-butiril-4-(2-metilfenilamino)-8-(3-metiltiopropoksi)chinolino (0,33 g, 0,81 mmol) tirpalo 5 ml metileno chlorido ir natrio bikarbonato (0,27 g, 3,2 mmol) tirpalo 5 ml H₂O mišinį atšaldo iki 4 °C. Į jį sulašina 70 % m-CPBA (0,4 g, 1,63 mmol) tirpalą 10 ml metileno chlorido. Mišinį maišo 4 °C temperatūroje 1 val., tada organinį sluoksnį perplauna prisotintu natrio bikarbonato tirpalu. Organinį sluoksnį išdžiovina virš natrio sulfato ir išgarina. Po chromatografijos (SiO₂; CH₂Cl₂ : MeOH 95:5) gauna 99 mg (28 %) pageidaujamo junginio.

(¹H-NMR, 500 MHz, CDCl₃): 1,05 (t, 3H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,50-2,55 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,10-3,15 (m, 2H), 3,35-3,45 (m, 2H), 4,35-4,40 (m, 2H), 6,85-6,90 (m, 1H), 6,95-7,15 (m, 5H), 7,25-7,30 (m, 1H), 9,20 (s, 1H), 11,85 (s, 1H).

53 Pavyzdys***3-butiril-4-(2-metoksifenilamino)-8-(3-metiltiopropoksi)chinolino gavimas***

3-butiril-4-chlor-8-(3-metiltiopropoksi)chinolino (0,95 g, 2,97 mmol) ir 2-metoksianilino (1,46 g, 11,8 mmol) mišinį toluene įkaitina iki 55 °C ir maišo per naktį. Tirpiklį išgarina, o liekaną padalina tarp metileno chlorido ir sotaus natrio bikarbonato tirpalo. Organinį sluoksnį išdžiovina virš Na₂SO₄ ir išgarina. Po liekanos chromatografijos (SiO₂; CH₂Cl₂ : MeOH 95:5) gauna 0,90 g (71 %) pageidaujamo produkto.

(¹H-NMR, 300 MHz, CDCl₃): 1,05 (t, 3H), 1,75-1,90 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,25-2,35 (m, 2H), 2,75-2,80 (m, 2H), 3,05-3,10 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,25-4,35 (m, 2H), 6,75-6,85 (m, 1H), 6,90-7,20 (m, 5H), 7,25-7,30 (m, 1H), 9,20 (s, 1H), 11,65 (s, 1H).

54 Pavyzdys***3-butiril-4-(2-metoksifenilamino)-8-(3-metilsulfinilpropoksi)chinolino gavimas***

3-butiril-4-(2-metoksifenilamino)-8-(3-metiltiopropoksi)chinoliną (0,30 g, 0,70 mmol) ištirpina metileno chloride (10 ml). Į tirpalą prideda 5 ml vandens, o po to 1,5 ml (1,09 mmol) 5 % NaOCl tirpalą 10 ml metileno chlorido. Mišinį maišo 4 val. kambario

temperatūroje. Organinę fazę atskiria ir išgarina. Po chromatografijos su metileno chloridu : metanoliu 95:5 kaip eluentu gauna 0,14 g (4,6 %) pavadinime nurodyto junginio.

(¹H-NMR, 500 MHz, CDCl₃): 1,0 (t, 3H), 1,75-1,85 (m, 2H), 2,45-2,55 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,95 (m, 1H), 3,05-3,10 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 4,30 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 6,80-7,20 (m, 6H), 7,30 (m, 1H), 9,20 (s, 1H), 11,6 (s, 1H).

55 Pavyzdys

3-butiril-4-(2-metoksifenilamino)-8-(3-metilsulfonilpropoksi)chinolino gavimas

3-butiril-4-(2-metoksifenilamino)-8-(3-metiltiopropoksi)chinolino (0,30 g, 0,71 mmol) tirpalo 5 ml metileno chloride ir natrio bikarbonato (0,27 g, 3,2 mmol) tirpalo 5 ml H₂O mišinį atšaldo iki 4 °C. Į jį sulašina 70 % m-CPBA (0,4 g, 1,63 mmol) tirpalą 10 ml metileno chlorido. Mišinį maišo 4 °C temperatūroje 1 val., tada organinį sluoksnį perplauna prisotintu natrio bikarbonato tirpalu. Organinį sluoksnį išdžiovina virš natrio sulfato ir išgarina. Po chromatografijos (SiO₂; CH₂Cl₂ : MeOH 95:5) gauna 41 mg (13 %) pageidaujamo junginio.

(¹H-NMR, 500 MHz, CDCl₃): 1,05 (t, 3H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,50-2,55 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,05-3,10 (m, 2H), 3,40-3,45 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,35-4,40 (m, 2H), 6,80-7,15 (m, 6H), 7,30-7,35 (m, 1H), 9,20 (s, 1H), 11,60 (s, 1H).

56 Pavyzdys

3-butiril-4-(2-metilfenilamino)-8-(2-metilsulfiniletoksi)chinolino atskyrimas

3-butiril-4-(2-metilfenilamino)-8-(2-metilsulfiniletoksi)chinolino (9,3 g, 0,023 mmol) ir D-(-)vyno rūgšties (3,45 g, 0,023 mmol) mišinį metanolyje (180 ml) virina su grįžtamu šaldytuvu. Tirpalui leidžia atšalti iki kambario temperatūros ir vėl maišo 60 val. Iškritusias nuosėdas nufiltruoja ir perplauna bendru 20 ml metanolio kiekiu. Gauna 6,1 g vyno rūgšties druskos (filtratą naudoja 57 pavyzdyje). Perkristalinimą iš metanolio kartoja 3 kartus ir gauna 3,05g, 1,30 g, ir galų gale 1,05 g 57 pavyzdžio vyno rūgšties druskos. Druską neutralizuoja sočiu natrio bikarbonato tirpalu metileno chloride ir vandenyje. Organinį sluoksnį išdžiovina virš natrio sulfato, o tirpiklį išgarina. Liekaną ištrina su izopropilo eteriu ir gauna 0,7 g gryno enantiomero.

57 Pavyzdys

3-butiril-4-(2-metilfenilamino)-8-(2-metilsulfiniletoksi)chinolino atskyrimas

56 pavyzdyje pirmos kristalizacijos filtratą išgarina. Druską neutralizuoja sočiu natrio bikarbonato tirpalu metileno chloride ir vandenyje. Organinį sluoksnį išdžiovina virš natrio sulfato, o tirpiklį išgarina. Kietą liekaną (4,6 g, 0,011 molio) ir L-(+)-vyno rūgštį (1,68 g, 0,011 molio) ištirpina šiltame metanolyje (119 ml). Tirpalui atvėsus iki kambario temperatūros, jį maišo 72 val. Iškritusias nuosėdas nufiltruoja ir perplauna bendru 11 ml metanolio kiekiu. Gauna 1,5 g vyno rūgšties druskos. Po perkristalinimo iš metanolio gauna 1,05 g 57 pavyzdžio druskos. Druską neutralizuoja sočiu natrio bikarbonato tirpalu metileno chloride ir vandenyje. Organinį sluoksnį išdžiovina virš natrio sulfato ir išgarina. Liekaną ištrina su izopropilo eteriu ir gauna 0,7 g gryno enantiomero.

Enantiomerus atskiria 250 x 4,6 mm vidinio skersmens Chiralpak AD kolonėlėje (Daciel, Japonija). Atskyrimo parametrai:

n-heksanas : 2-propanolis : acetonitrilas : dietilaminas (82:18:2:0,1);

temperatūra: 35 °C; debitas 0,8 ml/min.

Enantiomeras, atitinkantis 56 pavyzdį: užlaikymo laikas 14,5 min.

Enantiomeras, atitinkantis 57 pavyzdį: užlaikymo laikas 18,4 min.

*1 Lentelė**Pavyzdžiuose pateiktų išradimo junginių apibendrinimas*

Pavyzdys	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	n
1	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	2	0
2	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	2	1
3	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	2	2
4	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	2	0
5	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	2	1
6	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	2	2
7	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	2	0

Pavyzdys	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	n
8	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	2	1
9	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	2	2
10	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	2	0
11	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	2	1
12	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	2	2
13	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-F	2	0
14	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-F	2	1
15	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-F	2	2
16	CH ₂ CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	2	0
17	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	2	0
18	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	2	1
19	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	2	2
20	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	2	0
21	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	2	1
22	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	2	2
23	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	3	0
24	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	3	1
25	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	3	2
26	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-OH	2	0
27	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-OH	2	1
28	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-OH	2	2
29	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	CH ₃	H	2	0
30	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	CH ₃	H	2	1
31	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	CH ₃	H	2	2

LT 3537 B

Pavyzdys	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	n
32	CH ₂ CH ₂ CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	2	0
33	CH ₂ CH ₂ CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	2	1
34	CH ₂ CH ₂ CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	2	2
35	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-CH ₃	2	0
36	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-CH ₃	2	1
37	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-CH ₃	2	2
38	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	6-CH ₃	2	0
39	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	6-CH ₃	2	1
40	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	6-CH ₃	2	2
41	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	6-Cl	2	0
42	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	6-Cl	2	1
43	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	6-Cl	2	2
44	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	3	0
45	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	3	1
46	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	3	2
47	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	CH ₃	H	3	0
48	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	CH ₃	H	3	1
49	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	CH ₃	H	3	2
50	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	3	0
51	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	3	1
52	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	3	2
53	CH ₂ CH ₂ CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	3	0
54	CH ₂ CH ₂ CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	3	1
55	CH ₂ CH ₂ CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	3	2

2. Tarpinių junginių gavimas

I Pavyzdys

2-(2-metiltioetoksi)nitrobenzolo gavimas

2-metiltioetilchlorido (18 g, 0,16 mol), o-nitrofenolio (20,8 g, 0,15 mol) ir kalio karbonato (24,7 g, 0,18 mol) mišinį virina acetonitrile su grįžtamu šaldytuvu 24 val. Reakcijos mišinį nufiltruoja, o tirpiklį išgarina. Liekaną ištirpina metileno chloride ir perplauna vieną kartą vandeniu, o po to du kartus sočiu natrio karbonato tirpalu. Organinį sluoksnį išdžiovina virš natrio sulfato, o tirpiklį išgarina. Kaip alyvos pavidalo liekaną gauna 20,2 g (63 %) pavadinime nurodyto junginio.

(¹H-NMR, 300 MHz, CDCl₃): 2,21 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,90 (t, 2H), 4,27 (t, 2H), 7,04 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,79 (m, 1H).

II Pavyzdys

2-(2-metiltioetoksi)anilino gavimas

Į 2-(2-metiltioetoksi)nitrobenzolo (18,1 g, 0,085 mol), koncentruotos HCl (72,4 ml) ir etilo alkoholio mišinį prideda alavo chlorido dihidrato (57,9 g, 0,26 mol) ir etilo alkoholio (90 ml). Reakcijos mišinį maišo 24 val. kambario temperatūroje. Tada į reakcijos mišinį prideda natrio hidroksido (6 M, 270 ml). Mišinį ekstrahuoja metileno chloridu (3x400 ml), organinį sluoksnį išdžiovina virš natrio sulfato, o tirpiklį išgarina. Gauna 14,8 g (95 %) pavadinime nurodyto junginio.

(¹H-NMR, 300 MHz, CDCl₃): 2,28 (s, 3H), 2,90 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 4,83 (b, 2H), 6,66-6,83 (m, 4H).

III Pavyzdys

2-butiril-3-[2-(2-metiltioetoksi)fenilamino]akrilato gavimas

2-(2-metiltioetoksi)anilino (1,6 g, 8,7 mmol), etilbutirilacetato (1,38 g, 8,7 mmol) ir trietilo ortoformiato (1,30 g, 8,8 mmol) mišinį kaitina 1 val. 120 °C temperatūroje, po to

nudistiliuoja etilo alkoholi. Reakcijos mišinį atšaldo iki kambario temperatūros. Po tritracijos su metilo alkoholiu gauna kaip kietą medžiagą 1,08 g (35 %) pageidaujamo junginio.

($^1\text{H-NMR}$, 300 MHz, CDCl_3): 0,96 (t, 3H), 1,33 (t, 3H), 1,68 (m, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,92 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 4,25 (m, 4H), 6,9-7,3 (m, 4H), 8,5 (d, 1H), 12,81 (pls, 1H).

IV Pavyzdys

3-butiril-8-(2-metiltioetoksi)-4(1H)chinolino gavimas

Į kaitinamą su grįžtamu šaldytuvu difenilo eterį prideda etilo 2-butiril-4-[2-(2-metiltioetoksi)fenilamino]akrilato (1,07 g, 3,04 mmol). Mišinį kaitina su grįžtamu šaldytuvu 50 min. Tada reakcijos mišinį atšaldo iki kambario temperatūros. Po to prideda petrolio eterio ir maišo dar 90 min. Nufiltravus iškritusias nuosėdas, gauna 0,8 g (85 %) pavadinime nurodyto junginio.

($^1\text{H-NMR}$, 500 MHz, CDCl_3): 1,02 (t, 3H), 1,75 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 3,00 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 4,36 (t, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,40 (pls, 1H).

V Pavyzdys

3-butiril-4-chlor-8-(2-metiltioetoksi)chinolino gavimas

3-butiril-8-(2-metiltioetoksi)-4(1H)-chinoliną (0,8 g, 2,8 mmol) ir fosforo oksichloridą (10 ml) maišo 1 val. kambario temperatūroje. Fosforo oksichloridą nugarina. Liekaną padalina tarp vandens ir metileno chlorido. Natrio bikarbonatu nustato $\text{pH} = 8$. Organinį sluoksnį išdžiovina virš natrio sulfato, o tirpiklį išgarina. Gauna 0,57 g (68 %) pageidaujamo junginio.

($^1\text{H-NMR}$, 300 MHz, CDCl_3): 0,97 (t, 3H), 1,86 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 3,00 (t, 2H), 3,05 (t, 2H), 4,38 (t, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,84 (s, 1H).

VI Pavyzdys***3-propanoil-4-chlor-8-(2-metiltioetoksi)chinolino gavimas***

Pavadinime nurodytą junginį gauna taip pat, kaip aprašyta V pavyzdyje. Išeiga 0,6 g (75%).

(¹H-NMR, 300 MHz, CDCl₃): 1,26 (t, 3H), 2,26 (s, 3H), 3,01-3,07 (m, 4H), 4,39 (t, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,84 (s, 1H).

VII Pavyzdys***3-propanoil-4-chlor-8-(2-propiltioetoksi)chinolino gavimas***

3-propanoil-4-chlor-8-(2-propiltioetoksi)-chinoliną sintezuoja taip pat, kaip aprašyta V pavyzdyje. Išeiga 2,5 g (88 %).

(¹H-NMR, 300 MHz, CDCl₃): 0,97 (t, 3H), 1,23 (t, 3H), 1,62 (m, 2H), 2,61 (t, 2H), 3,00-3,09 (m, 4H), 4,36 (t, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,85 (s, 1H).

VIII Pavyzdys***3-propanoil-4-chlor-8-(2-propiltiopropoksi)chinolino gavimas***

3-propanoil-4-chlor-8-(2-propiltiopropoksi)-chinoliną sintezuoja taip pat, kaip aprašyta V pavyzdyje. Išeiga 5,5 g (87 %).

(¹H-NMR, 300 MHz, CDCl₃): 0,90 (t, 3H), 1,20 (t, 3H), 1,54 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,44 (t, 2H), 2,72 (t, 2H), 3,00 (kv, 2H), 4,30 (t, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,83 (s, 1H).

IX Pavyzdys***3-butiril-4-chlor-8-(3-metiltiopropoksi)chinolino gavimas***

Pavadinime nurodytą junginį sintezuoja taip pat, kaip aprašyta V pavyzdyje. Išeiga 2,9 g (91 %) (hidrochloridas).

(¹H-NMR, 500 MHz, CDCl₃): 1,02 (t, 3H), 1,8 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,40 (m, 2H), 2,90 (t, 2H), 3,10 (t, 2H), 4,50 (t, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,90-7,95 (m, 1H), 8,30-8,50 (m, 1H), 9,48 (s, 1H).

X Pavyzdys

3-propanoil-4-chlor-8-(3-metiltiopropoksi)chinolino gavimas

Pavadinime nurodytą junginį sintezuoja taip pat, kaip aprašyta V pavyzdyje. Išeiga 3,95 g (96 %).

(¹H-NMR, 300 MHz, CDCl₃): 1,28 (t, 3H), 2,1 (s, 3H), 2,3 (kv, 2H), 2,8 (t, 2H), 3,08 (q, 2H), 4,38 (t, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,6 (t, 1H), 7,9 (d, 1H), 8,9 (s, 1H).

3. Farmacinių preparatų gavimas

Farmacinių preparatų, turinčių kaip aktyvų ingredientą šiame išradime teikiamą junginį, gavimą iliustruoja tokie pavyzdžiai.

A preparatas. Sirupas

Sirupą, turintį 1 % (svorio tūryje) aktyvios medžiagos, gauna iš tokių komponentų:

Junginys, gautas 2 pavyzdyje	1,0 g
Cukrus, milteliai	30,0 g
Sacharinas	0,6 g
Glicerolis	5,0 g
Kvapnumo agentas	0,05 g
Etanolis 96 %	5,0 g
Distiliuotas vanduo q.s. iki galutinio tūrio	100 ml

Cukrų ir sachariną ištirpina 60 g šilto vandens. Tirpalui ataušus, į jį prideda aktyvaus junginio su rūgštimi sudarytą druską, ištirpintą cukraus tirpale, ir glicerolį bei kvapnumo agentą, ištirpintus etanolyje. Mišinį atskiedžia iki galutinio 100 ml tūrio.

Čia nurodomą aktyvią medžiagą galima pakeisti kita farmacijos požiūriu tinkama su rūgštimi sudaryta druska.

B preparatas. Tabletės

Tabletė, turinti 50 mg aktyvaus junginio, gaunama iš tokių komponentų:

I	Junginys, gautas 2 pavyzdyje	500 g
	Laktozė	700 g
	Metilceliuliozė	6 g
	Polivinilpirolidinas su skersinėmis jungtimis	50 g
	Magnio stearatas	15 g
	Natrio karbonatas	6 g
	Distiliuotas vanduo	q.s.
II	Hidroksipropilmetilceliuliozė	36 g
	Polietilenglikolis	9 g
	Pigmentas titano dioksidas	4 g
	Išvalytas vanduo	313 g

I. 2 pavyzdyje gauto junginio miltelius sumaišo su laktoze ir granuliuoja su metilceliuliozės ir natrio karbonato vandeniniu tirpalu. žlapią masę perspaudžia per sietą, ir granuliata išdžiovina krosnyje. Išdžiūvusį granuliata sumaišo su polivinilpirolidonu ir magnio stearatu. Iš sauso mišinio tablečių gamybos mašina su 7 mm skersmens štampu presuoja į tabletes (10.000 tablečių). Kiekviena tabletė turi 50 mg aktyvios medžiagos.

II. Paruošia hidroksipropilmetilceliuliozės ir polietilenglikolio tirpalą išvalytame vandenyje. Tirpale disperguoja titano dioksida, ir mišinį Accela Cota[®] Manesty padengimo įrenginyje išpurškia ant I tablečių. Galutinis tabletės svoris 130 mg.

C preparatas. Intraveninis tirpalas

Parenteralinį preparatą intraveniniam priėmimui, turintį 4 mg aktyvaus junginio mililitre, gauna iš tokių komponentų:

Junginys, gautas 2 pavyzdyje	4 g
Polietilenglikolis 400 injekcijų	400 g
Dinatrio hidrofosfatas	q.s.
Sterilus vanduo iki galutinio tūrio	1.000 ml

2 pavyzdyje gautą junginį ištirpina polietilenglikolyje 400 g ir prideda 550 ml vandens. Tirpalo pH nustato lygų 7,4, pridėję vandeninio dinatrio hidrofosfato tirpalo. Tada prideda vandens iki galutinio 1000 ml tūrio. Tirpalą filtruoja per 0,22 µm filtrą ir tuojau pat išpildo į 10 ml talpos sterilias ampules. Ampules užlydo.

4. Biologiniai bandymai

A. Rūgščių sekrecijos slopinimo efektyvumą *in vitro* izoliuotose triušio skrandžio liaukose nustato pagal Berglinde et al. (1976) *Acta Physiol. Scand.*, 97, 401-414. 1-12 pavyzdžiuose gautų junginių IC₅₀ reikšmės svyruoja nuo 0,5 iki 6,0 µM. 13-57 pavyzdžiuose gautų junginių IC₅₀ reikšmės svyravo nuo 0,75 iki 14 µM.

B. Rūgščių sekrecijos slopinimo efektyvumą *in vivo* sąmonę turinčioms žiurkių patelėms nustato tokiu būdu:

Bandymams naudoja Sprague-Dawley rūšies žiurkių pateles. Skrandžio sekrecijai surinkti ir bandomoms medžiagoms įvesti į žvėrelių skrandį ir dvylikapirštės žarnos viršutinę dalį įstato dirbtinius vamzdelius. Tyrimus pradeda, praėjus po šios operacijos keturiolikai parų, skirtų atsistatymui.

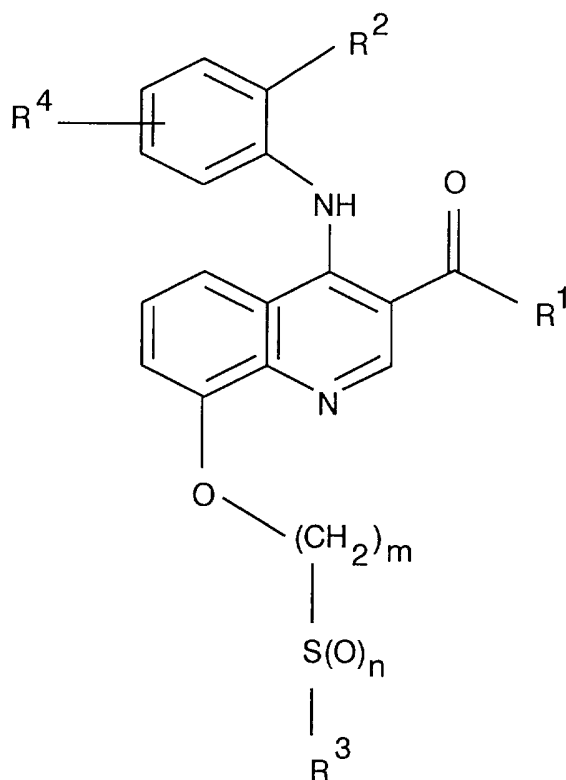
Prieš sekrecijos bandymus gyvulėliams 20 valandų neduoda maisto, tik vandens. Per įstatytą vamzdelį skrandį pakartotinai plauna vandentiekio vandeniu (37 °C), ir po oda suleidžia 6 ml Ringer gliukozės. Rūgščių sekreciją 3 val. stimuliuoja pentagastrino ir karbacholo (atitinkamai 20 ir 110 nmol/kg h) infuzija (1,2 ml/h subkutaniškai). Tuo metu surenka skrandžio sekrecijos pusvalandinius bandinius. Bandomas medžiagas ar neveiklius

preparatus leidžia į veną ar į dvylikapirštę žarną (1,2 ml/h), praėjus 60 min. nuo stimuliavimo pradžios. Skrandžio sekrecijos bandinius titruoja 0,1 molio/l NaOH iki pH = 7,0. Išsiskyrusios rūgšties kiekį apskaičiuoja kaip nutitruoto tirpalo tūrio ir koncentracijos sandaugą.

Skaičiavimams naudoja bandymų, atliktų su 4-5 žiurkėmis, rezultatų vidurkius. Rūgšties išsiskyrimą per tam tikrą periodą po bandomų medžiagų ar neveiklių preparatų davimo išreiškia kaip trupmeninį rezultatą, laikydami, kad rūgšties išsiskyrimas per 30 min. prieš preparatų davimą lygus 1,0. Slopinimo reikšmę procentais apskaičiuoja pagal bandomo junginio ir neveiklaus preparato trupmeninius rezultatus. ED₅₀ reikšmės apskaičiuoja, grafiškai interpoliuodami logaritmines sumažėjimo dalies riklausomybės nuo dozės kreives arba įvertina pagal vienkartinės dozės rezultatus, laikydami, kad visų priklausomybės kreivių pasvirimo kampas panašus.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Chinolino junginys bendros I formulės



kurioje R^1 yra

- (a) C_1 - C_6 alkilas,
- (b) C_3 - C_6 cikloalkilas, arba
- (c) C_3 - C_6 , C_1 - C_6 cikloalkilalkilas;

R^2 yra

- (a) H,
- (b) C_1 - C_6 alkilas,
- (c) C_1 - C_6 alkoksi, arba
- (d) halogenas;

R^3 yra C_1 - C_6 alkilas;

R^4 yra

- (a) H,
- (b) C₁-C₄ alkilas,
- (c) halogenas, arba
- (d) OH;

m yra sveikas skaičius 2 arba 3, ir

n yra sveikas skaičius 0, 1 arba 2, arba jo farmacijai tinkama druska.

2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad

R¹ yra CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, ciklopropilas arba ciklopropilmetilas;

R² yra CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH(CH₃)₂CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃ arba halogenas;

R³ yra CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂ arba CH₂CH₂CH₃; ir

R⁴ yra H, CH₃, CH₂CH₃, halogenas arba OH, arba jo farmacijai priimtina druska.

3. Junginys pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad

R¹ yra CH₂CH₃ arba CH₂CH₂CH₃;

R² yra CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, OCH₃ arba Cl;

R³ yra CH₃, CH₂CH₃ arba CH₂CH₂CH₃; ir

R⁴ yra H, CH₃, F, Cl arba OH, arba jo farmacijai priimtina druska.

4. Junginys pagal 1-3 punktą arba šio junginio farmacijai priimtina druska, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra vienas iš toliau teikiamoje lentelėje išvardintų junginių

Pavyzdys	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	n
1	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	2	0
2	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	2	1

Pavyzdys	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	n
3	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	2	2
4	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	2	0
5	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	2	1
6	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	2	2
7	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	2	0
8	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	2	1
9	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	2	2
10	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	2	0
11	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	2	1
12	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	2	2
13	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-F	2	0
14	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-F	2	1
15	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-F	2	2
16	CH ₂ CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	2	0
17	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	2	0
18	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	2	1
19	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	2	2
20	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	2	0
21	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	2	1
22	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	2	2
23	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	3	0
24	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	3	1
25	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	3	2
26	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-OH	2	0

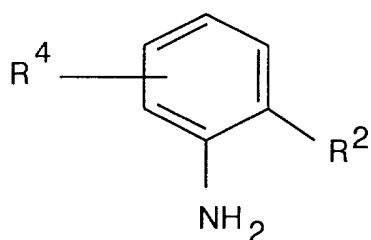
Pavyzdys	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	n
27	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-OH	2	1
28	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-OH	2	2
29	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	CH ₃	H	2	0
30	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	CH ₃	H	2	1
31	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	CH ₃	H	2	2
32	CH ₂ CH ₂ CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	2	0
33	CH ₂ CH ₂ CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	2	1
34	CH ₂ CH ₂ CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	2	2
35	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-CH ₃	2	0
36	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-CH ₃	2	1
37	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-CH ₃	2	2
38	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	6-CH ₃	2	0
39	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	6-CH ₃	2	1
40	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	6-CH ₃	2	2
41	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	6-Cl	2	0
42	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	6-Cl	2	1
43	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	6-Cl	2	2
44	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	3	0
45	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	3	1
46	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	3	2
47	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	CH ₃	H	3	0
48	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	CH ₃	H	3	1
49	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	CH ₃	H	3	2
50	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	3	0

Pavyzdys	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	n
51	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	3	1
52	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	3	2
53	CH ₂ CH ₂ CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	3	0
54	CH ₂ CH ₂ CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	3	1
55	CH ₂ CH ₂ CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	3	2

5. Junginys 3-butiril-4-(2-metilfenilamino)-8-(2-metilsulfiniletoksi)chinolinas arba farmacijai tinkama jo druska.

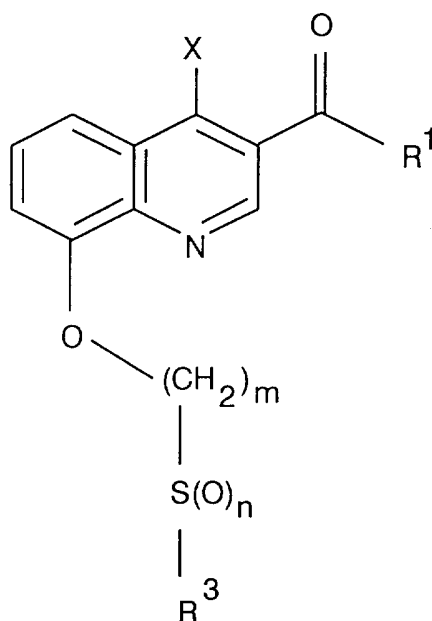
6. Junginio pagal bet kurį iš 1-5 punktų gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad

(a) vykdo junginio, turinčio bendrą II formulę,



II,

kurioje R² ir R⁴ apibrėžti 1 punkte, reakciją su junginiu, turinčiu bendrą III formulę,



III,

kurioje R^1 , R^3 , m ir n apibrėžti 1 punkte, o X yra reakcijoje atskylanti grupė, tokia kaip halogenidas, toziloksi ar meziloksi grupė; arba

(b) junginį, turintį I formulę, kurioje R^1 , R^2 , R^3 , R^4 ir m apibrėžti 1 punkte, o n yra 1 arba 2, gauna, oksiduojant I formulę turintį junginį, kuriame R^1 , R^2 , R^3 , R^4 ir m apibrėžti 1 punkte, o n yra 0.

7. Būdas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtą oksidacijos stadiją atlieka naudojant oksidacijos agentą (i) tirpiklyje, tokiam kaip halogenintame angliavandenilyje, alkoholyje, eteryje arba ketone; arba (ii) atlieka enzimologiniu būdu, naudojant oksiduojantį fermentą; arba (iii) atlieka oksidaciją mikrobiologiniu būdu, naudojant tinkamus mikroorganizmus.

8. Junginys pagal bet kurį iš 1-5 punktų skirtas naudoti terapijoje.

9. Junginys pagal bet kurį iš 1-5 punktų, skirtas naudoti skrandžio rūgšties sekrecijos slopinimui ir/arba skrandžio ir žarnyno uždegiminių ligų gydymui.

10. Farmacinis preparatas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame kaip aktyvus ingredientas yra junginys, apibrėžtas bet kuriame iš 1-5 punktų.

11. Junginio pagal bet kurį iš 1-5 punktų panaudojimas vaistų, slopinančių skrandžio rūgšties sekreciją, gamybai.

12. Junginio pagal bet kurį iš 1-5 punktų panaudojimas vaistų skrandžio ir žarnyno uždegiminių ligų gydymui, gamybai.

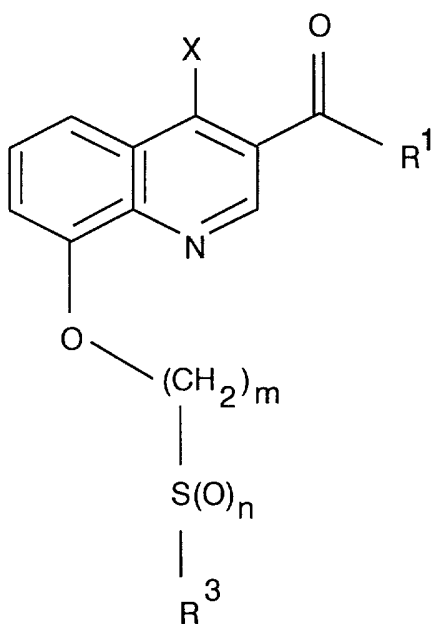
13. Junginio pagal bet kurį iš 1-5 punktų panaudojimas vaistų, skirtų *Helicobacter pylori* sukkelto žmogaus skrandžio gleivinės uždegimo ir panašių ligų gydymui arba profilaktikai, kartu su kitu antimikrobiniu agentu, gamybai.

14. Farmacinis preparatas skrandžio rūgšties sekrecijai slopinti, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jo aktyvus komponentas yra junginys pagal bet kurį iš 1-5 punktų.

15. Farmacinis preparatas skrandžio ir žarnyno uždegiminėms ligoms gydyti, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jo aktyvus komponentas yra junginys pagal bet kurį iš 1-5 punktų.

16. Farmacinis preparatas *Helicobacter pylori* sukkelto žmogaus skrandžio gleivinės uždegimo ir panašių ligų gydymui arba profilaktikai, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jo aktyvus komponentas yra junginys pagal bet kurį iš 1-5 punktų.

17. Junginys bendros III formulės



III,

kurioje R^1 yra C_{1-6} alkilas; R^3 yra C_{1-6} alkilas; m yra 2 arba 3; n yra 0, 1 arba 2; ir X yra reakcijoje atskylanti grupė, tokia kaip halogenidas, toziloksi ar meziloksi grupė.