



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

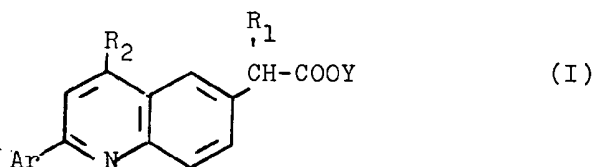
[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 140267

(51) Int. Cl.² C 07 D 215/14, C 07 D 409/04

(21) Patentsøknad nr. 924/73
(22) Inngitt 07.03.73
(23) Løpedag 07.03.73

- (41) Alment tilgjengelig fra 11.09.73
(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 23.04.79
- (30) Prioritet begjært 10.03.72, 29.01.73, Sveits, nr. 3549/72, 1230/73
- (54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte til fremstilling av nye kinolinediksyrederivater.
- (71)(73) Søker/Patenthaver CIBA-GEIGY AKTIENGESELLSCHAFT,
Klybeckstrasse 141,
CH-4002 Basel,
Sveits.
- (72) Oppfinner RICHARD GÖSCHKE,
Bottmingen,
Sveits.
- (74) Fullmektig Bryns Patentkontor A/S, Oslo.
- (56) Anførte publikasjoner B.R.D. (DE) off. skrift nr. 2017470
U.S. (US) patent nr. 3574840
Burger, A., "Medicinal Chemistry", 3. ed. part I,
Wiley Interscience, 1970, s. 81-95.

Oppfinnelsen vedrører analogifremgangsmåte til fremstilling av nye racemiske eller optisk aktive kinolin-eddiksyreforbindelser med formel:



hvori Ar betyr en eventuelt med halogen eller med alkoksy med 1-4 C-atomer monosubstituert fenyl-gruppe eller en 2-tienyl-gruppe og R_1 , R_2 og Y betyr uavhengig av hverandre hydrogen eller en alkylgruppe med 1-4 karbonatomer, samt alkalimetallsalter av karboksylsyre med formel I.

En fenylgruppe kan eventuelt være substituert med 1 halogenatom, f.eks. fluor-, klor-, brom- eller jodatom, fortrinnsvis i 4-stilling.

Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen samt også deres optiske antipoder har verdifulle farmakologiske egenskaper, spesielt anti-inflammatorisk og analgetisk virkning, samt en gunstig terapeutisk indeks. Den anti-inflammatoriske virkning viser seg eksempelvis på rotter i kaolin-poteødem-prøven, ifølge L. Riesterer og R. Jaques, *Helv. Physiol. pharmacol. Acta* 25, 156(1967), hvor forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen ved peroral administrering fra 10 mg/kg har en 30%-ig hemming av ødemdannelsen.

De analgetiske effekter kan f.eks. påvises ved hjelp av Writhingprøven på mus, som ifølge den av Siegmund et al., *Proc. Soc. Exptl. Biol, Med.*, bind 95, side 729 (1957) utviklede metode, idet orale doser fra 3 mg/kg bevirker en 50%-ig hemming ved Writhingprøven.

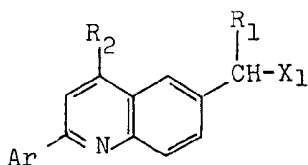
Forbindelsens ifølge oppfinnelsen kan derfor anvendes som analgetisk, spesielt som antiinflammatorisk virk-

somme midler, i første rekke til behandling av artrittiske lidelser.

Spesielt foretrukket er forbindelsene med formel I, hvori Ar betyr en eventuelt med fluor eller klor substituert fenylgruppe eller en 2-tienylgruppe, R_2 betyr hydrogen eller metyl og R_1 betyr hydrogen eller metyl og metylester av disse syrer og deres salter med baser.

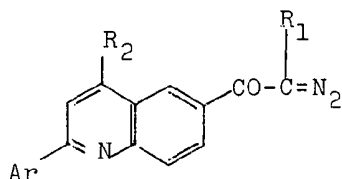
Forbindelsene ifølge oppfinnelsen fremstillet etter i og for seg kjente metoder, idet

a) en forbindelse med formel



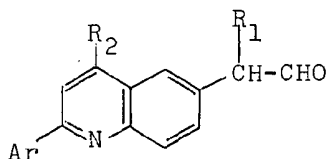
hvori R_1 , R_2 og Ar har overnevnte betydning og X_1 betyr nitrilgruppen, hydrolyseres henholdsvis alkoholyseres med vann eller en alkohol med 1-4 C-atomer, eller

b) et diazoketon med formel

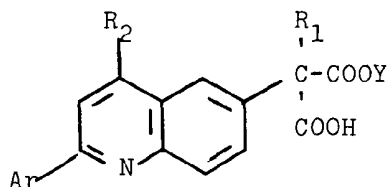


hvori R_1 , R_2 og Ar har overnevnte betydning, omsettes med vann eller en alkohol med 1-4 C-atomer, eller

c) et aldehyd med formel



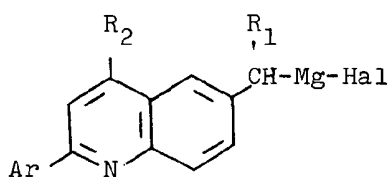
hvori R_1 , R_2 og Ar har overnevnte betydning, oksyderes eller d) et karboksylsyrederivat med formel



V

hvor R_1 , R_2 , Y og Ar har ovennevnte betydning, dekarboksyleres eller

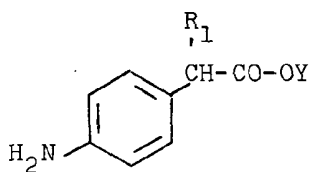
e) en magnesium-organisk forbindelse med formel



VI

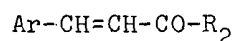
hvor R_1 , R_2 og Ar har ovennevnte betydning og hvor Hal betyr halogen, omsettes med karbondioksyd eller

f) et amin med formel:



VII

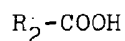
hvor R_1 og Y har ovennevnte betydning, kondenseres med en karbonylforbindelse med formel:



VIII

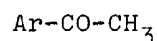
hvor Ar og R_2 har ovennevnte betydning eller

g) et amin med formel VII kondenseres med en karboksylsyre med formel:



IX

hvor R_2 har ovennevnte betydning, og et keton med formel



X

hvor Ar har ovennevnte betydning, og hvis ønsket overføres en dannet karboksylsyre med formel I, eventuelt over et blandet anhydrid eller syrekloridet, i en laverealkylester med formel I,

og/eller hvis ønsket, overføres en dannet fri forbindelse i et

salt eller et dannet salt i den fri forbindelse og/eller, hvis ønsket, oppdeles en dannet isomerblanding i de enkelte isomere.

Således kan man hydrolysere eller alkoholisere en forbindelse med formel II, hvori X_1 betyr nitrilgruppen.

Hydrolysen eller alkoholyse utfører man fortrinnsvis i basisk eller surt medium. Baser er eksempelvis uorganiske baser, som alkali- eller jordalkalimetallhydroksyder, f.eks. natriumhydroksyd eller kalsiumhydroksyd, videre salter av disse hydroksyder med svake syrer, som karboksylsyre, f.eks. de tilsvarende karbonater og bikarbonater. Anvendbare er også organiske baser, fortrinnsvis sterke organiske baser som kvaternære ammoniumhydroksyder, f.eks. kvaternære laverealkylammoniumhydroksyder, som tetrametylammoniumhydroksyd, tetra-n-butylammoniumhydroksyd, samt deres salter med svake syrer, som karboksylsyre, eksempelvis de tilsvarende karbonater og bikarbonater, videre tertiære aminer, som tert.-laverealkylaminer, f.eks. trimetylamin, diisopropyl-etylamin, dicykloalkyl-laverealkylaminer, som dicykloheksyl-etylamin, nitrogenholdige heterocykler, som N-laverealkyl-piperidiner og -morfoliner, f.eks. N-metylpiperidin eller -morfolin, videre basiske ioneutvekslere.

Basehydrolysen utføres i vann, fortrinnsvis i en blanding av vann og et oppløsningsmiddel som er inert ved reaksjonsforholdene og blandbart med vann. Slike oppløsningsmidler er f.eks. vannblandbare eteraktige oppløsningsmidler som dioksan, etylenglykol, lavalkyletere som etylenglykol, mono- eller dimetyl-eter, etylenglykol-, mono- eller dietyleter, dietylenglykol-lavalkyletere, som dietylenglykol-mono- eller dimetyleter og dietylenglykolmono- eller dietyleter, flytende alkoholer som lavere alkanoler av typen metanol eller etanol eller sulfoksyder som dilavalkyl- eller lavalkylen-sulfoksyder, f.eks. dimetyl-sulfoksyd.

Reaksjonen gjennomføres med fordel ved forhøyet temperatur, eksempelvis mellom 20°C og 150°C , eventuelt i lukket kar.

Syrehydrolysen utføres i nærvær av sterke syrer. Slike sterke syrer er f.eks. mineralsyrer, eksempelvis hydrogenhalogenidsyrer, som saltsyre og hydrogenbromsyre, uorganiske oksygensyrer som svovel-, fosfor- eller perklorsyre, sterke or-

ganiske syrer, f.eks. alifatiske eller aromatiske sulfonsyrer som eventuelt halogensubstituerte lavalkansulfonsyrer, eksempelvis metansulfonsyre eller trifluor- eller triklormetansulfonsyre, eller benzensulfonsyrer, som eventuelt er substituert med alkyl, som metyl, fenyl, nitro eller halogen som klor eller brom, f.eks. benzensulfonsyre, paratoluensulfonsyre, parabifenylsulfonsyre, p-nitrobenzensulfonsyre eller p-brom-benzensulfonsyre. Som oppløsningsmidler ved syrehydrolysen brukes vann eller en blanding av vann og et vannblandbart oppløsningsmiddel som er inert. Disse kan særlig være laverealkankarboksylysyrer som eddiksyre og videre de eteraktige estere som er blandbare med vann, nevnt ovenfor.

I henhold til en foretrukket utførelse av reaksjonen behandles først en forbindelse med formel II, hvor X_1 betegner en cyangruppe med en væskeformet syre, som faller inn under en av de ovennevnte syrer, f.eks. med svovelsyre med eller uten tilsetning av fortynningsmiddel, eksempelvis en lavere alkan-karboksylysyre, som eddiksyre og man dekomponerer blandingen med vann.

Omsetningen utføres fordelaktig ved normal eller forhøyet temperatur mellom 20 og 120°C.

Karboksylysyrerne med formel I, deres estere og videre salter av disse forbindelser fremstilles idet man behandler en forbindelse med formel VI med karbondioksyd.

Omsetningen utføres fortrinnsvis i et oppløsningsmiddel, f.eks. et inert oppløsningsmiddel, som et alifatisk eller aromatisk hydrokarbon av typen pentan, benzen eller toluen, videre i hydrokarbonblandinger som petroleter eller ligroin, men helst i et av de ovennevnte eteraktige oppløsningsmidler. Reaksjonen utføres ved senket eller forhøyet temperatur, f.eks. mellom -80 og 100°C, særlig mellom 0 og 40°C.

Etter en annen fremgangsmåtevariant kan man fremstille de aktuelle forbindelser, idet en forbindelse med formel IV oksyderes.

Oksydasjonen kan skje med standardoksydasjonsmetoder, f.eks. ved behandling med oksygen (enten i ren form eller som luft), i nærvær av en egnet katalysator som f.eks. en sølv-, mangan-, jern- eller koboltkatalysator, eller med oksydasjonsmidler som peroksyd eller et nitrogenoksyd, oksyderende syrer eller syresalter som underhalogensyrer, perjodsyre, salpetersyre

eller perkarboksylsyrer eller tilsvarende salter som alkali-metallsalter, eksempelvis natriumhypoklorit eller natriumperjodat, pereddiksyre, perbenzosyre eller monoperftalsyre, tungmetallsalter eller -oksyder som alkalimetall-, f.eks. natrium- eller kaliumkromater eller -permanganater, krom-III- eller kobber-II-salter som -halogenider eller -sulfater, eller sølv-, kvikk-sølv-, vanadium-V-, krom-VI- eller mangan-IV-oksyder, i surt eller alkalisk medium. Dessuten kan man oksydere elektrokjemisk.

Det oksyderes fortrinnsvis i oppløsningsmidler som er stabile overfor de anvendte oksydasjonsmidler, f.eks. vann eller ketoner som lavalkyl-ketoner, av typen aceton eller metyletylketon, lavalkankarboksylsyrer som eddiksyre, hydrokarboner som benzen, klorerte hydrokarboner som klorbenzen, tetraklor-karbon eller tetrakloretan, videre nitrogenholdige heterocykler, som pyridin. Omsetningen utføres ved senket, normal eller forhøyet temperatur, eksempelvis mellom -10 og 100°C .

Aldehydutgangsstoffene kan dannes in situ, idet man f.eks. går ut fra forbindelser som kan oksyderes til førstnevnte f.eks. de tilsvarende halogenmetylforbindelser med formel IV, hvori det i stedet for aldehydgruppen er halogenmetyl eller hydroksymetyl, og benytter disse til oksydasjonsreaksjonen. Som mellomprodukter får man derved ovennevnte aldehydutgangsstoffer.

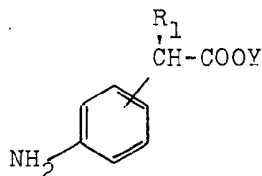
I henhold til en annen fremgangsmåtevariant kan forbindelsene med foreliggende formel I eventuelt fremstilles, idet man omsetter en forbindelse med formel III med vann eller en alkohol med 1-4 C-atomer.

Ovenstående reaksjon utføres ifølge Arndt-Eistert og Wolff-metoden, fortrinnsvis i nærvær av et edelmetall eller edelmetallsalt som katalysator, eksempelvis kobber eller platina eller helst et sølvsalt som sølvnitrat eller sølvoksyd eller et komplekst salt av disse med natriumtiosulfat. Det arbeides fortrinnsvis i nærvær av et oppløsningsmiddel, fortrinnsvis i overskudd av det nødvendige vann, alkohol eller amin som brukes til solvolysen, videre et inert oppløsningsmiddel som f.eks. av de nevnte eteraktige oppløsningsmidler som dioksan, et keton som lavalkylketon, av typen aceton, en karboksylsyre som lavalkankarboksylsyre, f.eks. eddiksyre eller et amid, som et dilavalkylamid av en lavalkankarboksylsyre, f.eks. dimetylformamid eller dimetylacetamid. Reaksjonen utføres fortrinnsvis ved nor-

mal eller forhøyet temperatur, eksempelvis mellom 20 og 120°C.

Ifølge en særlig gunstig utførelse tilsetter man en oppløsning av utgangsstoffet som diazoketon langsomt til en vandig oppløsning av sølvnitrat og natriumtiosulfat eller til en suspensjon av sølvoksyd i en vandig oppløsning av natriumsulfat, hvorved temperaturen på den vandige oppløsning eller suspensjon utgjør 60-70°C. Videre kan en oppløsning av diazoketonet i en alkohol, f.eks. en lavalkanol, porsjonsvis og ved koketemperatur tilsettes frisk preparat sølvoksyd til det ikke lenger opptrer nitrogenutvikling.

Forbindelsene i henhold til foreliggende ansøking kan videre fremstilles ved et amin med formel VII



VII

kondenseres med en forbindelse med formel VIII.

Således kan en forbindelse med formel VII kondenseres med en forbindelse med formel VIII ifølge metoden beskrevet av Doebner og Miller. Kondensasjonen utføres med fordel i nærvær av syre, f.eks. mineralsyrer av typen halogenhydrogensyrer, eksempelvis saltsyre, oksygensyrer som fosforsyre eller svovelsyre, sterke organiske syrer som eventuelt substituerte laval- kyl- eller benzensulfonsyrer av typen toluensulfonsyre eller tri- fluormetansulfonsyre, videre av Lewissyre som f.eks. halogen- ider av f.eks. sink, videre av bor, aluminium, titan, tinn, fos- for, antimon eller jern, f.eks. sinkklorid, videre bortrifluorid, aluminiumklorid, titantetraklorid, tinn-tetraklorid, fosfor- eller antimonpentaklorid eller jerntriklorid. Reaksjonen utføres for- trinnsvis i nærvær av et oksydasjonsmiddel, som f.eks. en or- ganisk nitroforbindelse, eksempelvis et eventuelt substituert nitrobenzen som nitrobenzen selv eller ortonitrobenzosyre, et overgangsmetallsalt med høyt oksydasjonstrinn, f.eks. et ferri- salt som ferriklorid, en oksyderende syre som arsensyre eller et halogen som jod. Det arbeides fortrinnsvis i et fortynnings- middel eller et flytende kondensasjonsmiddel som oppløsnings- middel, og ved forhøyet temperatur, eksempelvis mellom 50 og 250°C.

Ifølge en annen variant kan forbindelser i henhold

til oppfinnelsen fremstilles ved at en forbindelse med formel VII kondenseres med en forbindelse med formel IX i henhold til metoden beskrevet av Friedländer. Som kondensasjonsmiddel benytter man de samme sure reagenser som angitt til Doebner-Miller-kondensasjonen, fortrinnsvis i fravær av fortynningsmiddel eller i overskudd av flytende kondensasjonsmiddel som oppløsningsmiddel. Man benytter en temperatur på f.eks. 50 og 250°C.

Fremstilte forbindelser kan på forøvrig kjent måte overføres til hverandre. Således kan man f.eks. forestre frie syrer med alkoholer i nærvær av forestringsmidler som sterke syrer, eksempelvis hydrogenhalogenidsyrer av typen saltsyre, oksygensyrer som svovelsyre, eventuelt substituerte benzen-sulfonsyrer som benzensulfonsyre eller p-toluensulfonsyre, eller med vannavspaltningsmidler som dilavalkyl eller dicykloalkylkarbodiimid som dicyklohexylkarbodiimid, eller med diazoforbindelser som diazolavalkaner av typen diazometan.

Fremstilte estere kan hydrolyseres til frie syrer, f.eks. ved behandling med egnede basiske reagenser som vandige alkali-metallhydroksyder, eller omestres til andre estere med alkoholer i nærvær av syrer eller alkalier, f.eks. mineralsyrer eller komplekse tungmetallsyrer eller alkalimetallkarbonater eller -alkoholater.

En fremstilt fri syre kan på kjent måte overføres til et salt f.eks. ved omsetning med en ca. støkiometrisk mengde egnet saltdannende middel som alkalimetall-hydroksyd-karbonat eller -hydrogen-karbonat. Alkali-metallsalter fremstilt på denne måte kan overføres igjen til den frie syre, f.eks. ved behandling med en syre som saltsyre, svovelsyre eller eddiksyre, inntil man har oppnådd den nødvendige pH-verdi.

Saltene kan også brukes til rensing og identifisering av de frie forbindelser, således kan de frie forbindelser overføres til deres salter, disse kan opparbeides av moderluten og ut fra de isolerte saltene kan de frie forbindelsene igjen frigjøres. På grunn av den nære sammenheng mellom de nye forbindelser i fri form og i saltform vil man i foreliggende skrift omfatte den ene betegnelse med den annen og omvendt hvor dette er hensiktsmessig.

Fremstilte isomerblandinger kan på forøvrig kjent måte skilles i de enkelte isomere, f.eks. ved fraksjonert destillasjon eller krystallisasjon og/eller ved kromatografi. Racemiske produkter kan adskilles i optiske antipoder, f.eks. ved fraksjonert krystallisasjon av blandinger av diastereoisomere salter av typen di- eller ℓ -vinsyre eller med d- α -fenyletylamin, d- α -(1-naftyl)-etylamin eller ℓ -cinchonidin og om ønsket frigjøring av de frie antipoder fra saltene.

Ovenstående reaksjoner kan utføres på forøvrig kjente måter, med eller uten tilsetning av fortynningsmidler og fortrinnsvis slike som er inerte overfor reaktantene og kan oppløse disse, om nødvendig i nærvær av katalysatorer, kondensasjons- eller nøytralisasjonsmidler, i inertgass som nitrogenatmosfære, under avkjøling eller oppvarming og/eller under forhøyet trykk.

De nye forbindelser kan gis peroralt, rektalt eller parenteralt. Egnede doserings-enhetsformer som drasjéer, tabletter, suppositorier eller ampuller inneholder som virksomt stoff fortrinnsvis 10-500 mg av en forbindelse med formel I eller et salt av en fri syre som faller innenfor formelen med farmasøytiske uorganiske eller organiske baser. I doseringsenheter for peroral bruk ligger innholdet av virksomt stoff fortrinnsvis mellom 10 og 99%. For fremstilling av slike doseringsenheter kombineres det aktive stoff, f.eks. med faste, pulverformede bærematerialer som laktose, saccarose, sorbitol, mannitol, stivelse som potetstivelse, maisstivelse eller amylopektin, videre laminariapulver eller citrustrepulver, cellulosederivater eller gelatin, eventuelt under tilsetning av glide- midler som magnesium- eller kalsiumstearat eller polyetylen- glykoler, til tabletter eller drasjé-kjerner. Sistnevnte overtrekkes f.eks. med konsentrerte sukkeropløsninger som eventuelt er tilsatt gummi arabicum; talkum og/eller titandioksyd eller

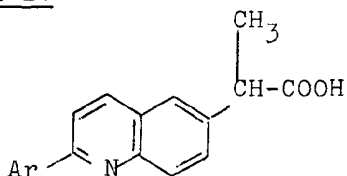
med lakker oppløst i lettflyktige organiske oppløsningsmidler eller -blandinger. Disse belegg kan tilsettes fargestoffer, f.eks. for karakterisering av forskjellige doser. Andre orale doseringsenheter er stikkapsler av gelatin og myke lukkede kapsler av gelatin og en mykner som glycerol. De første inneholder det virksomme stoffet fortrinnsvis som granulat i blanding med glidemidler som talkum eller magnesiumstearat og eventuelt stabilisatorer som natriummetabisulfit ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) eller askorbinsyre. I myke kapsler er det virksomme stoffet fortrinnsvis oppløst eller suspendert i egnede væsker, f.eks. flytende polyetylen glykoler, også eventuelt tilsatt stabilisatorer. Doseringsenheter for rektalt bruk er f.eks. suppositorier som er laget av en kombinasjon av det virksomme stoff og en suppositoriegrunnmasse på basis av naturlige eller syntetiske triglycerider (f.eks. kakaosmør), polyetylen glykoler eller egnede høyere fettalkoholer og gelatin-rektalkapsler som inneholder en kombinasjon av det aktive stoff og polyetylen glykoler. Ampulleoppløsninger til parenteral og særlig intramuskulær eller intravenøs bruk inneholder f.eks. en forbindelse med generell formel I i en konsentrasjon på fortrinnsvis 0,5 - 5% som vandig dispersjon fremstilt ved hjelp av vanlige oppløsningsformidlere og/eller emulgeringsmidler og eventuelt tilsatt stabiliseringsmidler eller som vandige oppløsninger av et farmasøytisk vannoppløselig salt av en fri syre som faller innenfor formel I.

Andre parenterale bruksformer er f.eks. lotions, tinkturer og salver for perkutan bruk, tilsatt de vanlige hjelpestoffer.

Undersøkelse av den farmakologiske virkning av forbindelsene fremstillet ifølge oppfinnelsen.

Følgende forbindelser ble undersøkt på deres anti-inflammatoriske (rotte, kaolin-pote-ødem) og analgetiske (mus, Writhing-prøve) virkning:

Undersøkte stoffer fremstillet ifølge oppfinnelsen og med formel I.



I

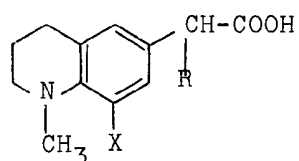
Tabell 1.

| Forbindelsesnr. | Ar |
|-----------------|---------------|
| 1 | Fenyl |
| 2 | p-fluor-fenyl |
| 3 | 2-tienyl |

Stoffene 1-3 fremstillet ifølge oppfinnelsen i tabell 1 ble sammenlignet farmakologisk med de i tabellene 2 og 3 oppførte mest strukturlignende og/eller mest virksomme stoffer fra tysk patent nr. 2.017.470 resp. fra US-patent nr. 3.574.840.

Tabell 2.

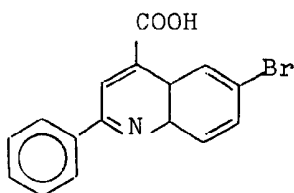
Undersøkte kjente sammenligningsstoffer med formel II.



II

| | R | X |
|---|-----------------|----|
| 4 | CH ₃ | H |
| 5 | H | H |
| 6 | H | Cl |
| 7 | CH ₃ | Cl |

Sammenligningsstoff III fra US-patent nr. 3.574.840



III
(= nr. 8)

De sammenlignende farmakologiske undersøkelsesresultater er oppført i tabell 3. (Verdiene for forbindelse 8 ble hentet fra US-patent nr. 3.574.840):

Tabell 3.

Antiinflammatorisk (kaolin-poteødem, rotte) og antinociceptiv aktivitet (fenyl-p-benzokinon-writhing, mus)

| Preparat | Antiinflammatorisk aktivitet ødemhemming*) på over 30% (mg/kg p.o.) | Antinociceptiv aktivitet hemming av Writhing**) på over 50% (mg/kg p.o.) |
|----------|---|--|
| 1 | 30 | 30 |
| 2 | 30 | 100 |
| 3 | 10 - 30 | 3 |
| 4 | 30 | 300 |
| 5 | Ø 100 | |
| 6 | Ø 30 | |
| 7 | Ø 100 | 100 |
| 8 | 120 | 75 |

Ø = uvirksom ved den oppførte dosering.

*) = L. Riesterer og R. Jaques, Helv. physiol. pharmakol. Acta 25, 156 (1967).

**) = Analgesie ifølge Siegmund et al., Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 95, 729 (1959).

Konklusjon:

De tre forbindelser fremstillet ifølge oppfinnelsen nr. 1, 2 og 3 er tydelig overlegen overfor sammenligningspreparatene 4 til 8 med hensyn til deres biologiske aktivitet, idet de førstnevnte tre forbindelser enten har en sterkere antiinflammatorisk virkning i kaolin-poteødem eller en sterkere antinociceptiv effekt i Writhing-prøven eller sogar i begge prøvesystemer har en sterkere aktivitet.

Utgangsmaterialene for ovennevnte fremgangsmåte er kjente, eller kan fremstilles på i og for seg kjent måte, slik det fremgår av følgende eksempler. Temperaturene er i Celsiusgrader.

Eksempel 1.

En blanding av 10 g 2-fenyl-6-kinolinacetonitril, 19 ml vann, 19 ml konsentrert svovelsyre og 19 ml iseddik kokes i 2 timer ved tilbakeløp. Derpå tilsettes is og vann og man innstiller med fast natriumbikarbonat til pH 5 til 6. Krystal-

lene som faller ut filtreres fra og vaskes med vann. Ved omkrystallisasjon fra metanol-eter-petroleter får man 2-fenyl-6-kinolineddiksyre med smeltepunkt $176-179^{\circ}\text{C}$.

Utgangsstoffet 2-fenyl-6-kinolin-acetonitril fremstilles på følgende måte:

a) En blanding av 400 g p-toluidin, 171 g maursyre og 253 g sinkklorid kokes i 4 timer ved badtemperatur $150-160^{\circ}\text{C}$ ved tilbakeløp. Man avkjøler til 100° , tildrypper hurtig 244 g acetoksyfenon og rører reaksjonsblandingen i 20 timer ved en badtemperatur på $180 - 190^{\circ}\text{C}$, hvorved en del av maursyren avdestilleres. Man avkjøler reaksjonsblandingen til 100° , tilsetter 600 ml av en blanding av kloroform/eddiksyreetyler = 1 : 1 og koker blandingen ved tilbakeløp til den atter lar seg omrøre lett. Suspensjonen avkjøles, de utfelte krystaller filtreres fra og vaskes grundig med kloroform/eddiksyreetyler = 1 : 1 til filterresten er hvit. Filtratet inndampes og residuet oppløses i eddiksyreetyler. Denne oppløsning vaskes tre ganger med konsentrert ammoniakk, inndampes i rotasjonsfordamper og residuet vandampdestilleres. Residuet fra vandampdestillasjonen trekkes ut med eddiksyreetyler, de organiske fasene skilles fra og ekstraheres med 4 ganger 400 ml 5 N saltsyre. Saltsyreekstraktene finns på pH 8-9 og ekstraheres med eddiksyre-

etylester. De organiske faser vaskes med Sole, tørkes over natriumsulfat, slås sammen og inndampes. 2-fenyl-6-metylkinolinet krystalliserer ut, smeltepunkt 64-65°C (metanol).

På analog måte får man fra toluidin med p-fluoracetofenon 2-(p-fluorfenyl)-6-metylkinolin, smeltepunkt 106-107°C (etanol-vann), fra toluidin og p-kloracetofenon 2-(p-klorfenyl)-6-metylkinolin, smeltepunkt 154-155°C (etanol-eter).
b)

En oppløsning av 54 g 2-fenyl-6-metylkinolin, 68 g N-bromsuccinimid og 1,5 g dibenzoylperoksyd i 700 ml tetraklorkarbon holdes i 18 timer ved tilbakeløpskoking. Reaksjonsblandingen avkjøles til romtemperatur og bunnfallet filtreres fra. Det frafiltrerte vaskes med tetraklorkarbon. Filtratet inndampes, residuet oppløses i eddiksyreetylester. Oppløsningen vaskes med vann og solen tørkes over natriumsulfat og inndampes. Residuet opptas i 1,8 liter eter og de uoppløselige bestanddeler filtreres fra. Ved inndampning av oppløsningen får man 2-fenyl-6-brommetylkinolin med smeltepunkt 126-127°C.

Analogt går man ut fra:

2-(p-klorfenyl)-6-metylkinolin: 2-(p-klorfenyl)-6-brommetylkinolin med smeltepunkt 123-126°C (tetraklorkarbon).

Fra 2-(p-fluorfenyl)-6-metylkinolin: 2-(p-fluorfenyl)-6-brommetylkinolin med smeltepunkt 117-118°C (av tetraklorkarbon).

En oppløsning av 6 g 2-fenyl-6-brommetylkinolin og 3 g natriumcyanid i 60 ml dimetylsulfoksyd røres i 4 timer ved 40°C. Derpå tilsettes 500 ml isvann og det utfelte produktet filtreres fra. Ved omkrystallisering fra 200 ml etanol får man 2-fenyl-6-kinolinacetonitril med smeltepunkt 159-161°C.

Analogt får man følgende produkter, hvorved man i enkelte tilfelle må kromatografere forut for krystallisasjon: 2-(p-klorfenyl)-6-kinolinacetonitril, smeltepunkt 159-160°C (fra kloroform/petroleter),

2-(p-fluorfenyl)-6-kinolinacetonitril med smeltepunkt 139-140°C (fra kloroform/petroleter).

Eksempel 2.

En blanding av 11 g α -metyl-2-fenyl-6-kinolinacetonitril, 23 ml vann, 23 ml iseddik og 23 ml konsentrert svovelsyre kokes i 8 timer ved tilbakeløp. Reaksjonsblandingen avkjøles, tilsettes isvann og innstilles med 2 N sodaoppløsning på pH 8. Denne oppløsning tilsettes aktivkull, oppvarmes en time på vannbadet og filtreres. Filtratet innstilles med konsentrert salt-

syre på pH 5 og bunnfallet filtreres fra og vaskes med vann. Etter omkrystallisering fra etanol-vann får man α -metyl-2-fenyl-6-kinolineddiksyre med smeltepunkt 161-162°C.

Analogt får man:

α -metyl-2-(klorfenyl)-6-kinolineddiksyre med smeltepunkt 189-190°C (fra eddiksyreetyler-petroleter).

α -metyl-2-(p-fluorfenyl)-6-kinolineddiksyre med smeltepunkt 179-180°C (fra eddiksyreetyler-petroleter).

α -metyl-2-(2-tienyl)-6-kinolineddiksyre med smeltepunkt 171-173°C (fra kloroform).

Utgangsstoffet α -metyl-2-fenyl-6-kinolinacetonitril fremstilles slik:

a) Til en dispersjon fremstillet av 2,6 g natriumhydrid-dispersjon (50%-ig) i 50 ml toluen setter man under omrøring og 60° 12 g 2-fenyl-6-kinolinacetonitril. Man tilsetter 90 ml dimetylkarbonat og avdestillerer dråpevis ved badtemperatur 160-170°C inntil kokepunktet stiger til 93°C. Man tilsetter ytterligere 90 ml dimetylkarbonat og avdestillerer på nytt til det overskytende dimetylkarbonat er fjernet (kokepunktet stiger over 92°C). Etter avkjølingen tilsettes det faste residuum 40 ml toluen og 60 ml dimetylformamid. Man tilfører samtidig 9 ml metyljodid og reaksjonsblandingen røres videre i 18 timer ved romtemperatur. Derpå heller man reaksjonsblandingen ut på 800 ml isvann, suspensjonen røres omhyggelig og tilsettes litt eter. α -cyan- α -metyl-2-fenyl-6-kinolineddiksyre-metyler utkrystalliserer og smelter etter tørking ved 133-134°C. Fra vannfasen kan man ved ekstraksjon med eddiksyre-etyler og inndamping av den organiske oppløsning utvinne mer stoff.

Analogt får man:

α -cyan- α -metyl-2-(p-klorfenyl)-6-kinolineddiksyre-metyler, α -cyan- α -metyl-2-(p-fluorfenyl)-6-kinolineddiksyre-metyler og α -cyan- α -metyl-2-(2-tienyl)-6-kinolineddiksyre-metyler som videre bearbeides i rå form.

b) Til en oppløsning av 10,4 g α -cyan- α -metyl-2-fenyl-6-kinolineddiksyre-metyler i 580 ml etanol drypper man ved romtemperatur 36,4 ml 1 N natronlut. Reaksjonsblandingen røres i 16 timer ved romtemperatur, inndampes til tørrhet, tilsettes vann og den dannede suspensjon filtreres. Etter tørking i vakuum ved 40°C får man det rå α -metyl-2-fenyl-6-kinolinacetonitril som bearbeides direkte videre.

Analogt får man:

α -metyl-2-(p-klorfenyl)-6-kinolinacetonitril med smeltepunkt 126°C (fra etanol),

α -metyl-2-(p-fluorfenyl)-6-kinolinacetonitril med smeltepunkt 126 - 138°C (fra etanol) og

det rå α -metyl-2-(2-tienyl)-6-kinolinacetonitril, som videreforarbeides direkte.

Eksempel 3.

En blanding av 3 g 2-(2-tienyl)-6-kinolinacetonitril, 8,6 ml vann, 8,6 ml iseddik og 8,6 ml konsentrert svovelsyre kokes i 3 timer ved tilbakeløp. Derpå avkjøles reaksjonsblandingen, tilsettes isvann og innstilles med fast natriumbikarbonat på pH 5-6. Den dannede suspensjon ekstraheres med eddiksyreetyleter, de organiske faser vaskes med vann, tørkes over natriumsulfat og inndampes. Som residuum får man 2-(2-tienyl)-6-kinolineddiksyre, hvis smeltepunkt etter omkrystallisasjon fra aceton-petroleter ligger ved 172°C .

Utgangsstoffet 2-(2-tienyl)-6-kinolinacetonitril fremstilles slik:

a) Til en blanding av 53,6 g p-toluidin og 24 g maursyre setter man 34 g sinkklorid. Blandingen kokes i 3 timer ved tilbakeløp. Derpå påsetter man tilbakeløpskjøleren en destillasjonsstuvs, man tilsetter 31,5 g 2-acetyltiofen og rører i 30 timer ved badtemperatur 180 - 200°C slik at maursyre destillerer av. Derpå avkjøler man til 100°C , tilsetter en blanding av 100 ml kloroform og 100 ml eddiksyreetyleter og koker i 30 min. ved tilbakeløp, hvorved det dannes en suspensjon. Denne filtreres og vaskes med eddiksyreetyleter-kloroform. Filtratet vaskes tre ganger med konsentrert vandig ammoniakopløsning og med vann, tørkes over natriumsulfat og inndampes. Residuet kromatograferes på silikagel. Med en blanding av petroletermetylenklorid i forhold 1 : 1 elueres 2-(2-tienyl)-6-metyl-kinolinet som etter omkrystallisasjon fra eter/petroleter/pentan smelter ved 116°C .

b) 11,9 g 2-(2-tienyl)-6-metyl-kinolin kokes med 360 ml tetraklorkarbon, 10,4 g N-bromsuccinimid og 0,3 g di-benzoylperoksyd i 15 timer ved tilbakeløp. Reaksjonsblandingen avkjøles og filtreres. Ved inndamping av filtratet får man 2-(2-tienyl)-6-brommetyl-kinolin som smelter ved 95°C .

c) En oppløsning av 14 g 2-(2-tienyl)-6-brommetylkinolin i 150 ml dimetylsulfoksyd tilsettes 3,6 g natriumcyanid. Reaksjonsblandingen røres i 40 min. ved 30-40°C og deretter i 30 minutter ved romtemperatur. Derpå heller man ut på 500 g is. Etter grundig røring utskilles produktet som bunnfall. Dette skilles fra og renses ved kromatografering på silikagel. Med toluen elueres 2-(2-tienyl)-6-kinolinacetonitrilet som etter omkrystallisasjon fra kloroform-eter-pentan smelter ved 157°C.
Eksempel 4.

Til en blanding av 38 g p-aminofenyleddiksyre, 71 g arsensyre og 300 ml fosforsyre tildrypper man 45 ml kanelaldehyd. Reaksjonsblandingen røres i 2 timer ved 120°C, derpå tilsetter man 50 ml polyfosforsyre og rører videre i 16 timer ved 110-120°C. Reaksjonsblandingen avkjøles til 0°C, innstilles først med 2 N natronlut og deretter med fast natriumkarbonat på pH-verdi 5-6. Denne suspensjon ekstraheres med eddiksyre-etyleter, de organiske faser ekstrahert med 6 ganger 50 ml 1 N saltsyre. Saltsyreekstraktene slås sammen og tilsettes noen spatelspisser natriumnitrit. Oppløsningen hensettes i 15 minutter ved romtemperatur, inntil det innstilles ved tilsetning av natriumkarbonat og avlesning på pH-meter på pH 5,6. Denne oppløsning ekstraheres med eddiksyre-etyleter, de organiske sjikt vaskes med vann, tørkes over natriumsulfat og inndampes. Som residuum får man det rå 2-fenyl-6-kinolineddiksyre, smeltepunkt 176-179°C (fra metanol-pentan).

Analogt får man α -metyl-2-fenyl-6-kinolineddiksyre med smeltepunkt 161-162°C (fra etanol-vann).

Eksempel 5.

En blanding bestående av 1,9 g α -metyl-2-(p-klorfenyl)-6-kinolineddiksyre, 28 ml metanol og 28 dråper konsentrert svovelsyre holdes i 2 timer ved tilbakeløpskoking. Derpå inndampes blandingen i rotasjonsfordamper. Residuet tilsettes is, eter og 50 ml 0,5 N saltoppløsning. Etter grundig rysting skylles den vandige fasen fra, den organiske fasen vaskes med vann, tørkes over natriumsulfat og inndampes. Residuet oppløses i 25 ml eddiksyre-etyleter og tilsettes petroleter til krystallisasjon.

Man får:

α -metyl-2-(p-klorfenyl)-6-kinolineddiksyre-metyleter med smeltepunkt 114-115°C.

Analogt fremstilles:

α -metyl-2-(2-tienyl)-6-kinolineddiksyremetylester, smeltepunkt 94-97°C,

α -metyl-2-fenyl-6-kinolineddiksyre-metylester med smeltepunkt 87-89°C (fra eter).

Eksempel 6.

En blanding av 30 g p-aminohydratropasyre-metylester, 7,7 g maursyre og 11,4 g sinkklorid røres i 2 timer ved badtemperatur 160°C under tilbakeløp. Derpå erstattes tilbakeløpskjøleren av en destillasjonsoppsats. Man tilsetter 20 g acetofenon og rører i 16 timer ved badtemperatur 200°C, hvorved det går over en liten mengde destillat. Man lar det hele avkjøle og hydrolyserer det dannede rå α -metyl-2-fenyl-6-kinolineddiksyre-metylester som følger:

Til reaksjonsblandingen setter man en oppløsning av 14 g kaliumhydroksyd i 26 ml vann og 260 ml etanol og man rører blandingen under oppvarming til det dannes en jevn suspensjon. Det hvite bunnfallet frafiltreres og filtratet kokes i 3 timer under tilbakeløp. Derpå inndampes oppløsningen til tørrhet. Residuet fordeles mellom eddiksyreetyler og vann. Vannfasen behandles med aktivkull, surgjøres til pH 6 og ekstraheres med eddiksyre-etyler. Ved tørking og inndamping av eddiksyreetyleroppløsningen får man den rå α -metyl-2-fenyl-6-kinolineddiksyre. Etter videre rensing ved kromatografering og omkrystallisering fra etanol-vann ligger smeltepunktet på 163°C.

Analogt får man fra 2-acetyltiofen, p-aminohydratropasyre-metylester og maursyre α -metyl-2-(2-tienyl)-6-kinolineddiksyre med smeltepunkt 171-173°C (fra kloroform).

Eksempel 7.

α -metyl-2-fenyl-6-kinolineddiksyre (2,77 g) oppløses i 10 ml 1 N natronlut. Oppløsningen inndampes til tørrhet, residuet oppløses i isopropanol. Ved avkjøling av oppløsningen krystalliserer natriumsaltet av α -metyl-2-fenyl-6-kinolineddiksyre ut med smeltepunkt 275-276°C.

Eksempel 8.

En oppløsning av 1,9 g 2-fenyl-6-kinolin-karbonsyrlsyre (v. Braun, Ber. 60, 1255) i 20 ml metylenklorid, tilsettes 1 g pyridin. Derpå tilsettes 0,7 g tionylklorid og blandingen kokes i 3 timer ved tilbakeløp under nitrogenatmosfære.

Etter avkjøling inndampes reaksjonsblandingen i rotasjonsfordamper til tørrhet, residuet tilsettes absolutt benzen, dampes inn på nytt og man gjentar denne prosess til tionylkloridet er fullstendig fjernet. Den tørre resten tilsettes 20 ml absolutt tetrahydrofuran og denne suspensjon tildryppes ved 0 - 10°C under røring 70 ml 0,34 molar eterisk diazometanopløsning som inneholder 15 ml absolutt dioksan i løpet av 1 time. Reaksjonsblandingen røres videre i 10 timer ved romtemperatur og inndampes derpå i rotasjonsfordamper ved badtemperatur 30°C.

Residuet opptas i 36 ml metanol, oppvarmes til tilbakeløpskoking og man tilsetter sølvoksyd som er fremstilt ved omsetning av 1 g sølvnitrat med 1 N natronlut, vasking med vann og metanol til avsluttet gassutvikling, porsjonsvis, hvilket varer ca. 4 timer. Derpå filtreres sølvbunnfallet fra og filtratet inndampes. Det fremstilte 2-fenyl-6-kinolineddiksyre-metylester kokes sammen med 1,7 g kaliumhydroksyd, 10 ml etanol og 1 ml vann i 3 timer ved tilbakeløp og hentes i 10 timer ved romtemperatur. Det filtreres gjennom glassvatt, vaskes med etanol og inndampes. Residuet opptas i 30 ml vann og denne oppløsning vaskes med to ganger 40 ml eter, varmes på nytt på vannbadet for å fjerne eteren og behandles med 0,5 g kull. Vannoppløsningen innstilles med konsentrert saltsyre på pH = 1 og vaskes med to ganger 50 ml eter. Derpå innstilles med fast natriumbikarbonat og pH = 5,6, og man ekstraherer med etylacetat. Ved vasking, tørking og inndamping av etylacetatsjiktene får man 2-fenyl-6-kinolineddiksyre som etter omkrystallisering fra metanol-eter-petroleter smelter ved 176-179°C.

Analogt fremstilles α -metyl-2-fenyl-6-kinolineddiksyre med smeltepunkt 161-162°C.

Eksempel 9.

En oppløsning av 2,5 g rå 2-fenyl-6-kinolinacetaldehyd i 3 ml etanol dryppes langsomt til en suspensjon av 3,4 g sølvnitrat og 1,6 g natriumhydroksyd i 12 ml vann ved romtemperatur. Etter avsluttet tilsetning rører man videre i 3 timer. Derpå filtreres suspensjonen til klarhet, filtratet vaskes med eter og innstilles på pH = 6. Emulsjonen ekstraheres med etylacetat. Av etylacetatekstraktene får man etter tørking, inndamping og omkrystallisering av residuet fra metanol-pentan: 2-fenyl-6-kinolineddiksyre med smeltepunkt 176-179°C.

I analogi med eksempel 9 får man fra 2-(2-tienyl)-6-kinolinacetaldehyd 2-(2-tienyl)-6-kinolineddiksyre med smeltepunkt 172°C.

Utgangsstoffet 2-fenyl-6-kinolinacetaldehyd fremstilles slik:

a) Ut fra 6,2 g 6-brommetyl-2-fenyl-kinolin og magnesium fremstiller man i 30 ml tetrahydrofuran den tilsvarende Grignardforbindelse på vanlig måte. Denne oppløsning tilsettes 7,9 g heksametylfosforamid og blandingen settes dråpevis til en omrørt suspensjon av 4,8 g N,4,4-trimetyl-2-oksazoliniumjodid i 60 ml tetrahydrofuran under røring ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen røres videre i 16 timer, tilsettes isvann og innstilles surt med 2 N saltsyre. Den sure oppløsning vaskes med heksan, innstilles alkalisk med natronlut og ekstraheres med eter. Eterekstraktene inndampes. Residuet tilsettes en oppløsning av 8 g oksalsyre i 50 ml vann og kokes i 15 minutter ved tilbakeløp. Oppløsningen avkjøles og man ekstraherer med eter det rå 2-fenyl-6-kinolinacetaldehyd som brukes videre i denne tilstand.

Analogt fremstilles fra 6-brommetyl-2-(2-tienyl)-kinolin det rå 2-(2-tienyl)-6-kinolinacetaldehyd.

Eksempel 10.

I en oppløsning av 25 g 2-(p-klorfenyl)-6-kinolinacetonitril i 80 ml absolutt metanol innleder man under is-avkjøling tørr saltsyregass til metning. Derpå lar man reaksjonsblandingen stå i 16 timer ved romtemperatur, inndamper i rotasjonsfordamper og tilsetter residuet 200 ml vann, 400 ml dioksan og litt is. Med fast natriumacetat innstilles på pH 7. Derpå holdes oppløsningen i 10 minutter ved 40-50°C, man inndamper og tilsetter residuet vann. Suspensjonen ekstraheres med to ganger 300 ml eter, de samlede eteroppløsninger vaskes med 1 N sodaoppløsning og mettet natriumkloridoppløsning, tørkes og inndampes til 40 ml. Derved krystalliserer 2-(p-klorfenyl)-6-kinolineddiksyre-metylester ut med smeltepunkt 119-121°C.

Eksempel 11.

I løpet av 20 minutter oppvarmes 10 g 2-(p-klorfenyl)- α -metyl-6-kinolin-malonsyre til 190°C. Smelten avkjøles, oppløses i etylacetat og ekstraheres med 0,5 N natriumkarbonatoppløsning. Natriumkarbonat-ekstraktene innstilles på pH 5 og

ekstraheres med etylacetat. Fra etylacetatekstraktene får man ved inndamping og omkrystallisering av residuet fra etylacetat-petroleter 2-(p-klorfenyl)- α -metyl-6-kinolineddiksyre med smeltepunkt 188-189°C.

Analogt får man α -metyl-2-fenyl-6-kinolineddiksyre med smeltepunkt 161-162°C, 2-(p-fluorfenyl)- α -metyl-6-kinolineddiksyre med smeltepunkt 179-180°C og α -metyl-2-(2-tienyl)-6-kinolineddiksyre med smeltepunkt 166-167°C.

Utgangsstoffet 2-(p-klorfenyl)- α -metyl-6-kinolinmalonsyre fremstilles slik:

a) Til en blanding av 2,3 g natriumhydrid-dispersjon og 90 ml dimetylkarbonat settes 13,9 g 2-(p-klorfenyl)-6-kinolineddiksyremetylester. Man avdestillerer 70 ml av dimetylkarbonatet, tilsetter på nytt 30 ml dimetylkarbonat og avdestillerer denne igjen av reaksjonsblandingen. Den gjenværende suspensjon avkjøles til 0°C og man tilsetter 3,2 ml metyljodid. Det røres $\frac{1}{2}$ time ved 0°C, tilsettes ytterligere 3,2 ml metyljodid og man rører videre i 2 timer ved 60-70°C. Reaksjonsblandingen avkjøles og helles ut på en blanding av 400 ml isvann og 9 ml 5 N saltsyre. Suspensjonen ekstraheres med eter, eterfasene vaskes med mettet natriumkloridoppløsning, tørkes, samles og inndampes. Som residuum får man 2-(p-klorfenyl)- α -metyl-6-kinolinmalonsyre-dimetylesteren som en gul olje.

b) En blanding av 16,2 g 2-(p-klorfenyl)- α -metyl-6-kinolinmalonsyredimetylester, 160 ml butanol, 50 ml vann og 5,6 g kaliumhydroksyd kokes i 4 timer ved tilbakeløp. Derpå inndampes reaksjonsblandingen til tørrhet, residuet fordeles mellom eter og vann, det vandige sjiktet skilles fra, innstilles med 5 N saltsyre på pH 5-6 og ekstraheres med etylacetat. Etylacetatekstraktene vaskes til nøytralitet med vann, tørkes og inndampes. Som residuum får man det rå 2-(p-klorfenyl)- α -metyl-6-kinolinmalonsyre.

Analogt fremstilles følgende råprodukter:

α -metyl-2-fenyl-6-kinolinmalonsyre,
 α -2-(p-fluorfenyl)- α -metyl-6-kinolinmalonsyre og
 α -metyl-2-(2-tienyl)-6-kinolinmalonsyre.

Eksempel 12.

Ut fra 5 g 6-brommetyl-2-fenyl-kinolin og magnesium lager man Grignardforbindelsen på vanlig måte i 30 ml dietyl-eter. Denne settes langsomt til en oppløsning av kullsyresne i

100 ml dietyleter. Samtidig tilsettes porsjonsvis mer kullsyresne til reaksjonsblandingen. Denne tilsettes vandig ammoniumkloridoppløsning og ekstraheres med etylacetat. De organiske faser ekstraheres med 2 N natriumkarbonatoppløsning. Natriumkarbonatekstraktene innstilles på pH 6 og ekstraheres med etylacetat. Etylacetatsjiktene tørkes og inndampes. Av residuet får man etter omkrystallisasjon fra metanol-pentan 2-fenyl-6-kinolineddiksyre med smeltepunkt 176-179°C.

Analogt eksempel 12 får man fra 2-(2-tienyl)-6-brommetyl-kinolin 2-(2-tienyl)-6-kinolineddiksyre med smeltepunkt 172°C.

Eksempel 13.

En blanding av 135,8 g p-aminohydratropasyre-metylester og 20,5 g eddiksyreanhydrid tilsettes 12 g iseddik og 13,7 g sinkklorid. Denne reaksjonsblanding røres i 3 timer ved 150°C. Derpå tildrypper man ved 100°C under røring 25,3 g 2-acetyltiofen i løpet av 10 minutter. Tilbakeløpskjøleren erstattes av en destillasjonsoppsats og man rører videre i 20 timer ved 185°C. Reaksjonsblandingen tilsettes nå kloroform ved 150°C, den holdes kort ved tilbakeløpstemperatur og filtereres. Filterresten ekstraheres to ganger til med kloroform og filterresten fordeles mellom konsentrert ammoniakoppløsning og etylacetat. Kloroformoppløsningen og etylacetatoppløsningen slås sammen og inndampes. Residuet utgjør råproduktet 4,α-dimetyl-2-(2-tienyl)-6-kinolineddiksyre-metylester som forsåpes fullstendig ved tilsetning av 22,5 g kaliumhydroksyd, 600 ml etanol og 33,3 ml vann ved 5 timers koking under tilbakeløp. Reaksjonsblandingen inndampes, residuet oppløses i 700 ml vann, den vandige oppløsning vaskes med eter og slås sammen med den ovenstående ammoniakoppløsning. Denne oppløsning innstilles på pH 5 og ekstraheres med etylacetat. Etylacetatoppløsningene ekstraheres flere ganger med 1 N saltsyre. Saltsyreekstraktene innstilles på pH 6, ekstraheres med etylacetat, de organiske faser vaskes med mettet natriumkloridoppløsning, slås sammen, tørkes og inndampes. Av residuet får man ved omkrystallisasjon fra metanol produktet 4,α-dimetyl-2-(2-tienyl)-kinolineddiksyre med smeltepunkt 228-229°C.

Eksempel 14.

Optisk oppdeling av α-metyl-2-fenyl-6-kinolin-eddiksyre.

16 g α-metyl-2-fenyl-6-kinolin-eddiksyre oppløses

varmt i en blanding av 70 ml metanol og 100 ml aceton. Denne oppløsning blandes med en varm oppløsning av 17,34 g cinchonidin i 170 ml metanol og 120 ml aceton. De forenede oppløsninger bringes ved inndampning og langsom avkjøling til krystallisering.

Krystallene suges fra og oppløses i kokende metanol. Ved langsom avkjøling får man det omkrystalliserte cinchonidinsalt av α -metyl-2-fenyl-6-kinolin-eddiksyre. Dette salt fordeles i skilletrakt mellom 2 N saltsyre og etylacetat. Den organiske fase vaskes med vann og saltoppløsning, tørkes og inndampes. Residuet krystalliseres fra etanol. Derved får man (+)- α -metyl-2-fenyl-6-kinolin-eddiksyre av smeltepunkt 157-159°C $[\alpha]_D^{20} = 74,3^\circ$ (i aceton).

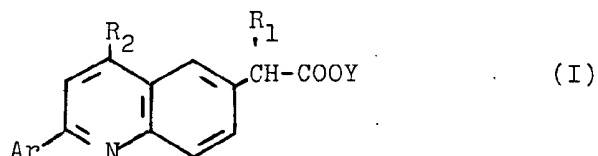
Eksempel 15.

En blanding av 30 g p-aminohydratropasyre-metylester, 7,7 g maursyre og 11,4 g sinkklorid omrøres i 2 timer ved en varmbadtemperatur på 160°C under tilbakeløp. Deretter erstattes tilbakeløpskjøleren med en destillasjonsbue, haes 29 g p-metoksyacetofenon til blandingen og omrøres 16 timer ved varmbadtemperatur på 200°C, idet det går over en liten mengde destillat. Man lar det avkjøle og hydrolyserer den dannede rå α -metyl-2-p-anisyl-6-kinolineddiksyre-metylester som følger:

Man setter til den rå esterholdige reaksjonsblanding en oppløsning av 14 g kaliumhydroksyd i 26 ml vann og 260 ml etanol og omrører blandingen under oppvarmning inntil det har dannet seg en jevn suspensjon. Den hvite utfelling frasuges og filtratet kokes 3 timer under tilbakeløp. Deretter inndampes oppløsningen til tørrhet. Residuet fordeles mellom eddiksyreetylester og vann, den vandige fase behandles med aktivkull, surgjøres til pH 6 og ekstraheres med eddiksyreetylester. Ved tørkning og inndampning av eddiksyreetylesteroppløsningen får man den rå α -metyl-2-p-anisyl-6-kinolineddiksyre. Etter ytterligere rensning ved kromatografi og omkrystallisering fra isopropanol-etanol-dietyleter ligger smeltepunktet ved 176°C.

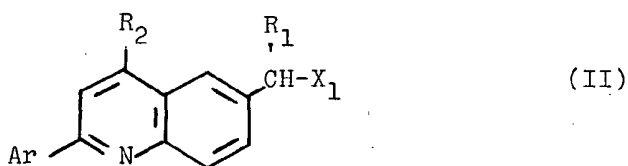
Patentkrav

Analogifremgangsmåte til fremstilling av terapeutisk aktive racemisk eller optisk aktive kinolineddiksyre og deres laverealkylestere med formel



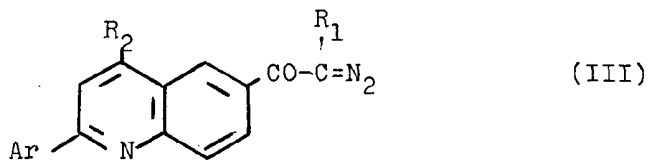
hvor Ar betyr en eventuelt med halogen eller med alkoksy med 1-4 C-atomer monosubstituert fenylgruppe eller en 2-tienylgruppe og R_1 , R_2 og Y betyr uavhengig av hverandre hydrogen eller en laverealkylgruppe med inntil 4 karbonatomer, samt alkalimetallsalter av karboksylsyre med formel I, k a r a k t e r i s e r t v e d a t e n t e n

a) en forbindelse med formel



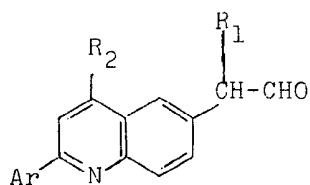
hvor R_1 , R_2 og Ar har ovennevnte betydning og X_1 betyr nitrilgruppen, hydrolyseres henholdsvis alkoholiseres med vann eller en alkohol med 1-4 C-atomer, eller

b) et diazoketon med formel



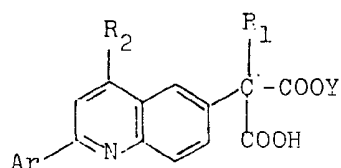
hvor R_1 , R_2 og Ar har ovennevnte betydning, omsettes med vann eller en alkohol med 1-4 C-atomer, eller

c) et aldehyd med formel



(IV)

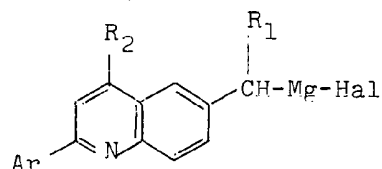
hvor R_1 , R_2 og Ar har overnevnte betydning, oksyderes, eller
d) et karboksylsyrederivat med formel



(V)

hvor R_1 , R_2 , Y og Ar har overnevnte betydning, dekarboksyleres
eller

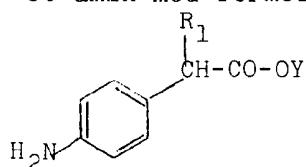
e) en magnesium-organisk forbindelse med formel



(VI)

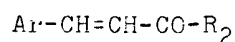
hvor R_1 , R_2 og Ar har overnevnte betydning og hvor Hal betyr
halogen, omsettes med karbondioksyd eller

f) et amin med formel



(VII)

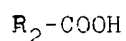
hvor R_1 og Y har overnevnte betydning, kondenseres med en
karbonylforbindelse med formel



(VIII)

hvor Ar og R_2 har overnevnte betydning eller

g) et amin med formel (VII) kondenseres med en karboksylsyre med formel

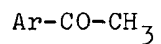


(IX)

hvor R_2 har overnevnte betydning, og et keton med formel

140267

26



(X)

hvor Ar har ovennevnte betydning, og hvis ønsket overføres en dannet karboksylsyre med formel I, eventuelt over et blandet anhydrid eller syrekloridet, i en laverealkylester med formel I, og/eller hvis ønsket, overføres en dannet fri forbindelse i et salt eller et dannet salt i den fri forbindelse og/eller, hvis ønsket, oppdeles en dannet isomerblanding i de enkelte isomere.