



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 689 29 520 T2** 2005.09.29

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 784 052 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **689 29 520.0**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **97 200 638.1**

(96) Europäischer Anmeldetag: **20.06.1989**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **16.07.1997**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **01.09.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **29.09.2005**

(51) Int Cl.7: **C07D 215/14**

**C07D 215/18, C07D 401/12, A61K 31/47,
A61K 31/41**

(30) Unionspriorität:

209428 21.06.1988 US

(73) Patentinhaber:

Aventis Holdings Inc., Greenville, Del., US

(74) Vertreter:

Uexküll & Stolberg, 22607 Hamburg

(84) Benannte Vertragsstaaten:

DE, ES, FR, GB, IT

(72) Erfinder:

**Huang, Fu-Chi, Gwynedd, Pennsylvania 19436,
US; Galemme, Jr., Robert Anthony, Collegeville,
Pennsylvania 19426, US; Campbell, Henry Flud,
North Wales, Pennsylvania 19454, US**

(54) Bezeichnung: **Chinolin-Derivate als Leukotrien-D4-Antagonisten, diese enthaltende Zusammensetzungen und Verfahren zu deren Herstellung**

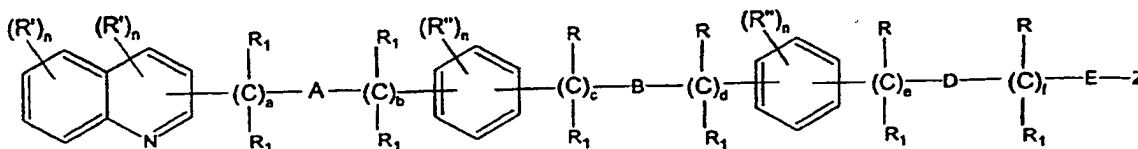
Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Diese Erfindung betrifft bestimmte chemische Verbindungen und ihre Verwendung als wertvolle pharmazeutische Mittel, insbesondere als Lipoxygenase-Inhibitoren und/oder Leukotrien-Antagonisten, die anti-entzündliche und antiallergische Eigenschaften besitzen.

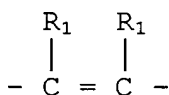
[0002] Erfindungsgemäß werden die Verbindungen, die durch die allgemeine Formel I beschrieben werden, und therapeutische Zusammensetzungen bereitgestellt, die als Wirkbestandteil eine Verbindung mit der allgemeinen Formel I



umfassen, in der

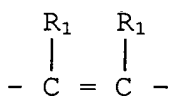
A O oder S ist;

B eine chemische Bindung oder



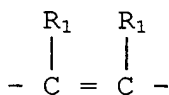
ist;

D O, S, NR₁,



oder eine chemische Bindung ist;

E eine chemische Bindung oder



ist;

a 0 bis 2 ist;

b 0 bis 1 ist;

c 0 bis 4 ist;

d 0 bis 5 ist;

e 0 bis 4 ist;

f 0 bis 5 ist;

n 0 bis 2 ist;

jedes R' unabhängig Wasserstoff, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxy, Carbalkoxy, Halogen, Nitro, Halogenalkyl, Cyano oder Acyl ist;

jedes R'' unabhängig Wasserstoff, Hydroxy, Alkoxy, Halogen, Halogenalkyl, -CH₂R oder -CH₂-O-(CH₂)_x-X oder R ist;

jedes R₁ unabhängig Wasserstoff, Alkyl oder Aralkyl ist;

jedes R unabhängig -(CH₂)_x-X; -O-(CH₂)_x-X; (wenn nicht geminal zu B oder D, wenn B oder D O ist); -S-(CH₂)_x-X oder -NR₁-(CH₂)_x-X ist;

wobei x 0 bis 3 ist, und

X Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Arylalkyl, Hydroxy, Alkoxy, Aralkoxy, Amino, Mono- und Dialkylamino, Aralkylamino, Acylamino, -CONR₁R₁, -COOR₁, CN, Tetrazolyl oder Acylsulfonamido ist;

vicinale R-Gruppen zusammen (CH₂)_y sein können, wobei y 1 bis 4 ist, wodurch ein 3- bis 6-gliedriger Ring gebildet wird;

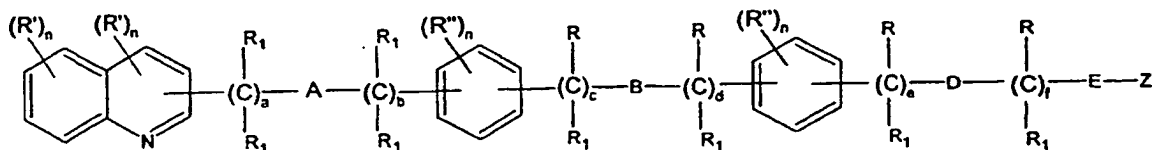
geminale R₁- und R-Gruppen zusammen einen Spirosubstituenten bilden können, -(CH₂)_z-, wobei z 2 bis 5 ist;

geminale R₁- oder R₁- und R-Gruppen zusammen einen Alkylidenylsubstituenten bilden können, =CHR₁;

Z -CN oder Tetrazolyl oder substituiertes Tetrazolyl ist, wobei der Substituent Alkyl, Carboxyalkyl oder Carbalk-

oxyalkyl sein kann;
und pharmazeutisch akzeptable Salze derselben.

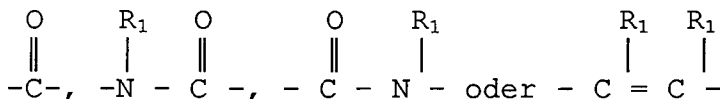
[0003] Die vorliegende Erfindung liefert auch eine Verbindung mit der allgemeinen Formel I



in der

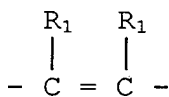
A O oder S ist;

B eine chemische Bindung, O, S, SO, SO₂, NR₁,



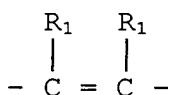
ist;

D O, S, NR₁,



oder eine chemische Bindung ist;

E eine chemische Bindung oder



ist;

a 0 bis 2 ist;

b 0 bis 1 ist;

c 0 bis 4 ist;

d 0 bis 5 ist;

e 0 bis 4 ist;

f 0 bis 5 ist;

n 0 bis 2 ist;

jedes R' unabhängig Wasserstoff, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxy, Carbalkoxy, Halogen, Nitro, Halogenalkyl, Cyano oder Acyl ist;

mindestens ein R'' -CH₂R oder -CH₂-O-(CH₂)_x-X oder R ist, und das andere unabhängig Wasserstoff, Hydroxy, Alkoxy, Halogen, Halogenalkyl, -CH₂R oder -CH₂-O-(CH₂)_x-X oder R ist;

jedes R₁ unabhängig Wasserstoff, Alkyl oder Aralkyl ist;

jedes R unabhängig -(CH₂)_x-X; -O-(CH₂)_x-X; (wenn nicht geminal zu B oder D, wenn B oder D O ist); -S-(CH₂)_x-X oder -NR₁-(CH₂)_x-X ist;

wobei x 0 bis 3 ist, und

X Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Hydroxy, Alkoxy, Aralkoxy, Amino, Mono- und Dialkylamino, Aralkylamino, Acylamino, -CONR₁R₁, -COOR₁, CN, Tetrazolyl oder Acylsulfonamid ist;

vicinale R-Gruppen zusammen (CH₂)_y sein können, wobei y 1 bis 4 ist, wodurch ein 3- bis 6-gliedriger Ring gebildet wird;

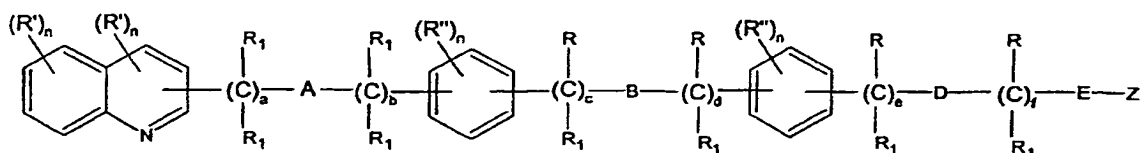
geminale R₁- und R-Gruppen zusammen einen Spirosubstituenten -(CH₂)_z- bilden können, wobei z 2 bis 5 ist;

geminale R₁- oder R₁- und R-Gruppen zusammen einen Alkylidenylsubstituenten bilden können, =CHR₁;

Z -CN oder Tetrazolyl oder substituiertes Tetrazolyl ist, wobei der Substituent Alkyl, Carboxyalkyl oder Carbalkoxyalkyl sein kann;

und pharmazeutisch akzeptable Salze derselben.

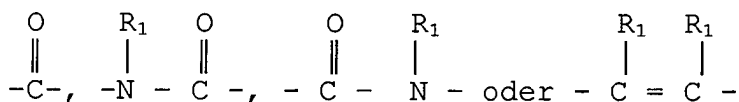
[0004] Die vorliegende Erfindung liefert ferner eine Verbindung mit der allgemeinen Formel I:



in der

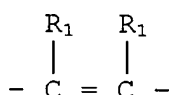
A O oder S ist;

B eine chemische Bindung, O, S, SO, SO₂, NR₁,



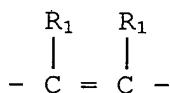
ist;

D O, S, NR₁,



oder eine chemische Bindung ist;

E eine chemische Bindung oder



ist;

a 0 bis 2 ist;

b 0 bis 1 ist;

c 0 bis 4 ist;

d 0 bis 5 ist;

e 0 bis 4 ist;

f 0 bis 5 ist;

n 0 bis 2 ist;

jedes R' unabhängig Wasserstoff, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxy, Carbalkoxy, Halogen, Nitro, Halogenalkyl, Cyano oder Acyl ist;

jedes R'' unabhängig Wasserstoff, Hydroxy, Alkoxy, Halogen, Halogenalkyl, =CH₂R oder -CH₂-O-(CH₂)_x-X oder R ist;

jedes R₁ unabhängig Wasserstoff, Alkyl oder Aralkyl ist;

jedes R unabhängig -O-(CH₂)_x-X; (wenn nicht geminal zu B oder D, wenn B oder D O ist); -S-(CH₂)_x-X oder -NR₁-(CH₂)_x-X ist; wobei x 0 bis 3 ist, und

X Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Hydroxy, Alkoxy, Aralkoxy, Amino, Mono- und Dialkylamino, Aralkylamino, Acylamino, -CONR₁R₁, -COOR₁, CN, Tetrazolyl oder Acylsulfonamido ist;

vicinale R-Gruppen zusammen (CH₂)_y sein können, wobei y 1 bis 4 ist, wodurch ein 3- bis 6-gliedriger Ring gebildet wird;

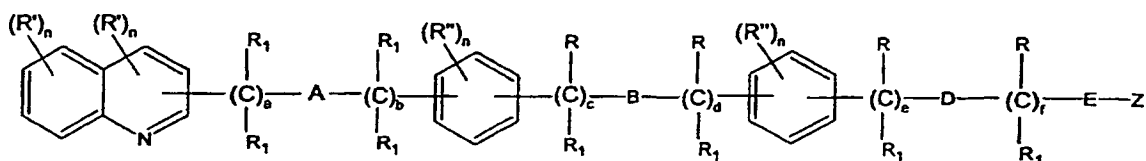
geminale R₁- und R-Gruppen zusammen einen Spirosubstituenten bilden können, -(CH₂)_z-, wobei z 2 bis 5 ist;

geminale R₁- oder R₁- und R-Gruppen zusammen einen Alkylidenylsubstituenten bilden können, =CHR₁;

Z -CN oder Tetrazolyl oder substituiertes Tetrazolyl ist, wobei der Substituent Alkyl, Carboxyalkyl oder Carbalkoxyalkyl sein kann;

und pharmazeutisch akzeptable Salze derselben.

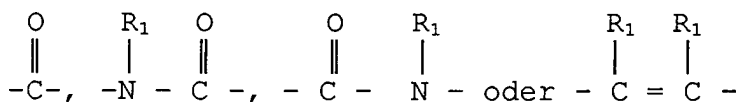
[0005] Die vorliegende Erfindung liefert ferner eine Verbindung mit der allgemeinen Formel I:



in der

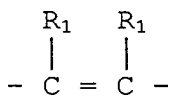
A O oder S ist;

B eine chemische Bindung, O, S, SO, SO₂, NR₁,



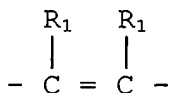
ist;

D O, S, NR₁,



oder eine chemische Bindung ist;

E eine chemische Bindung oder



ist;

a 0 bis 2 ist;

b 0 bis 1 ist;

c 0 bis 4 ist;

d 0 bis 5 ist;

e 0 bis 4 ist;

f 0 bis 5 ist;

n 0 bis 2 ist;

jedes R' unabhängig Wasserstoff, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxy, Carbalkoxy, Halogen, Nitro, Halogenalkyl, Cyano oder Acyl ist;

jedes R" unabhängig Wasserstoff, Hydroxy, Alkoxy, Halogen, Halogenalkyl, -CH₂R oder -CH₂-O-(CH₂)_x-X oder R ist;

jedes R₁ unabhängig Wasserstoff, Alkyl oder Aralkyl ist;

jedes R unabhängig -(CH₂)_x-X; -O-(CH₂)_x-X; (wenn nicht geminal zu B oder D, wenn B oder D O ist);

-S-(CH₂)_x-X oder -NR₁-(CH₂)_x-X ist;

wobei x 0 bis 3 ist, und

X CN ist;

vicinale R-Gruppen zusammen (CH₂)_y sein können, wobei y 1 bis 4 ist, wodurch ein 3- bis 6-gliedriger Ring gebildet wird;

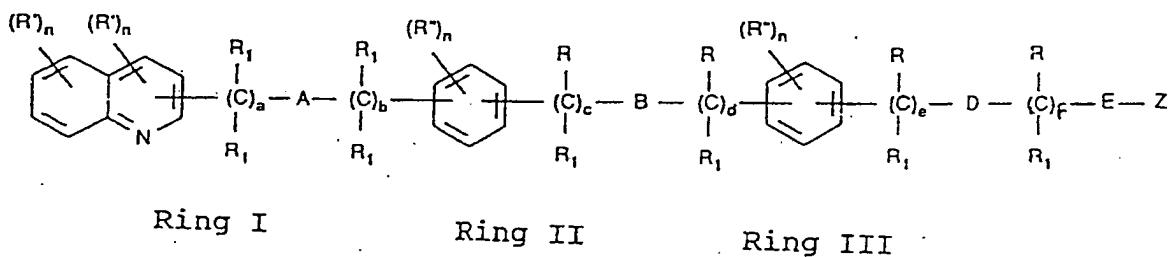
geminale R₁- und R-Gruppen zusammen einen Spirosubstituenten bilden können, -(CH₂)_z-, wobei z 2 bis 5 ist;

geminale R₁- oder R₁- und R-Gruppen zusammen einen Alkyldenylnsubstituenten bilden können, =CHR₁;

Z -CN oder Tetrazolyl oder substituiertes Tetrazolyl ist, wobei der Substituent Alkyl, Carboxyalkyl oder Carbalkoxyalkyl sein kann;

und pharmazeutisch akzeptable Salze derselben.

[0006] Die Verbindungen der Formel I enthalten mindestens drei aromatische Ringe. Für die Zwecke dieser Erfindung können sie wie in Formel II gezeigt bezeichnet werden. Das Substitutionsmuster dieser Ringe entlang der Kette in Bezug zueinander ist wie folgt:

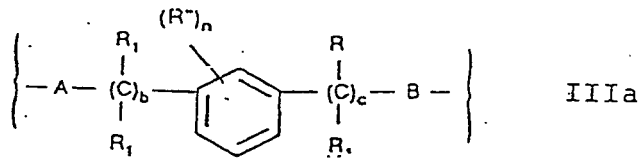


Formel II

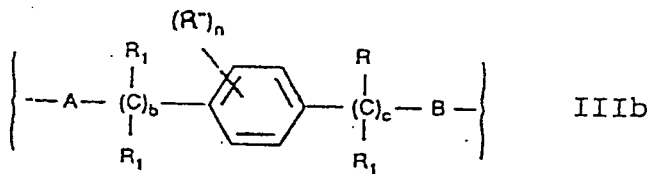
[0007] Das Substitutionsmuster des Chinolinrings, das ist Ring I, ist vorzugsweise an der 2-Position, um die Seitenkette zu verlängern. Wenn diese Seitenkette vom Chinolinring ihren Lauf nimmt, können die beiden Phe-

nylringe, bezeichnet als Ring II und Ring III, entlang der Kette in den ortho-, meta- oder para-Positionen in Bezug zueinander substituiert sein, und Ring II kann in den ortho-, meta- und para-Positionen in Bezug zu dem Chinolinring auch substituiert sein.

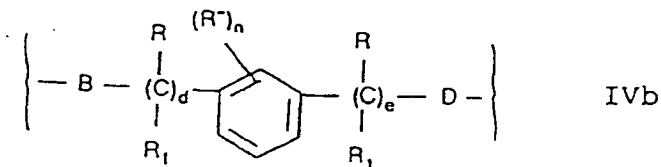
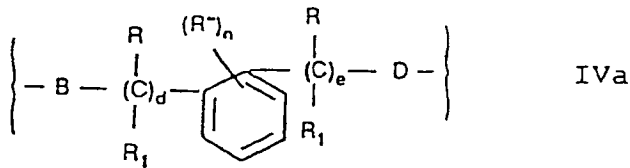
[0008] Die bevorzugten Substitutionsmuster für Ring II sind meta oder para, das heißt:



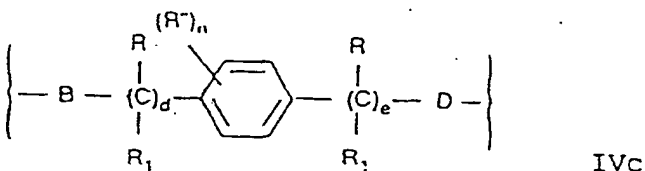
oder



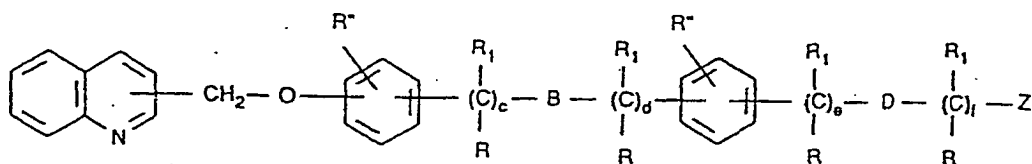
[0009] Ring III kann jedoch gleichermaßen in ortho-, meta- oder para-Positionen substituiert sein, das heißt:



oder



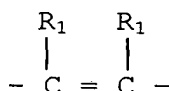
[0010] Weitere bevorzugte Verbindungen dieser Erfindung sind in der folgenden Formel V beschrieben:



Formel V

in der eines von R $-(CH_2)_x-X$; $-S-(CH_2)_x-X$; $-O-(CH_2)_x-X$ (wenn nicht geminal zu B oder D, wenn B oder D O ist); $-NR_1-(CH_2)_x-X$ ist und/oder eines von R'' $-CH_2R$, R oder $-CH_2-O-(CH_2)_x-X$ ist; X ausgewählt ist aus $-CONR_1R_1$, $-COOR_1$, $-CN$, Tetrazolyl oder Acylsulfonamido; und R_1 , A, B, C, D, Z, c, d, e und f wie für Formel (I) definiert sind.

[0011] Die besonders bevorzugten Verbindungen der Formel V sind jene, in denen B O, S,



oder eine chemische Bindung ist;

Z $COOR_1$, $-CON(R_1)_2$ oder Tetrazolyl ist, und R und R'' wie oben beschrieben sind.

[0012] Es ist am meisten bevorzugt, dass das Molekül etwas enthält, was als zwei Seitenketten angesehen werden kann, die aus R- und/oder R''-Anteilen in Kombination mit dem $-(C)_e-D-(C)_f-E-Z$ Anteil des Moleküls gebildet werden, oder wenn e und f beide 0 sind, und D und E beide chemische Bindungen sind, dann die beiden Seitenketten aus jeder Kombination von R- und R''-Anteilen gebildet werden. Es ist am meisten bevorzugt, dass diese Seitenketten saure und/oder basische Funktionen enthält. Dies wird deutlicher, wenn die Erfindung detaillierter beschrieben wird.

[0013] Die vorliegende Erfindung betrifft zudem die Verwendung dieser Verbindungen als Lipoxigenase-Inhibitoren und/oder Leukotrien-Antagonisten, die antientzündliche und antiallergische Eigenschaften besitzen.

[0014] Wie oben und in der gesamten Offenbarung verwendet, sollen die folgenden Begriffe, solange nicht anders angegeben, die folgenden Bedeutungen haben:

[0015] "Alkyl", entweder allein oder mit verschiedenen hier definierten Substituenten, bedeutet einen gesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoff, entweder verzweigt oder geradkettig. "Niederes Alkyl" mit etwa 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen ist bevorzugt. Beispiele für Alkyl schließen Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, Butyl, sek.-Butyl, t-Butyl, Amyl, Hexyl, usw. ein.

[0016] "Alkoxy" bezieht sich auf eine niedere Alkyl-O-Gruppe.

[0017] "Alkenyl" bezieht sich auf einen Kohlenwasserstoff mit mindestens einem Punkt von Ungesättigtheit und kann verzweigt oder geradkettig sein. In bevorzugten Alkenylgruppen sind sechs oder weniger Kohlenstoffatome vorhanden, wie Vinyl, Allyl, Ethinyl, Isopropenyl, usw.

[0018] "Aralkyl" bedeutet eine Alkylgruppe, die mit einem Arylrest substituiert ist. Die bevorzugten Aralkylgruppen sind Benzyl oder Phenethyl.

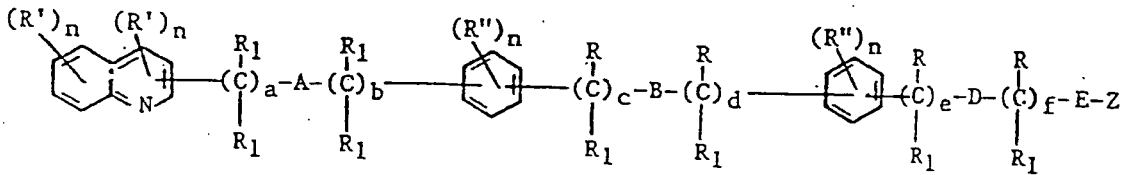
[0019] "Cycloalkyl" bedeutet einen gesättigten monocyclischen Kohlenwasserstoffring mit 3 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen, wie Cyclopropyl, Cyclohexyl, usw.

[0020] "Acyl" bedeutet einen organischen Rest, der von einer organischen Säure durch Entfernung ihrer Hydroxylgruppe abgeleitet ist. Bevorzugte Acylgruppen sind Acetyl, Propionyl, Benzoyl, usw.

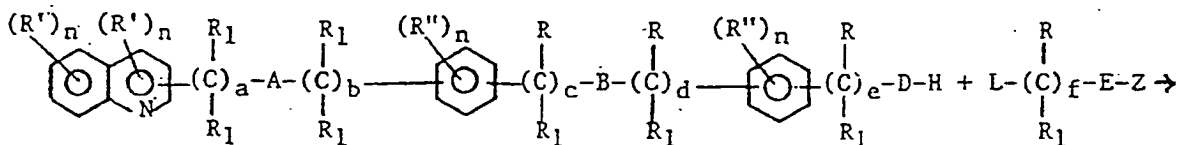
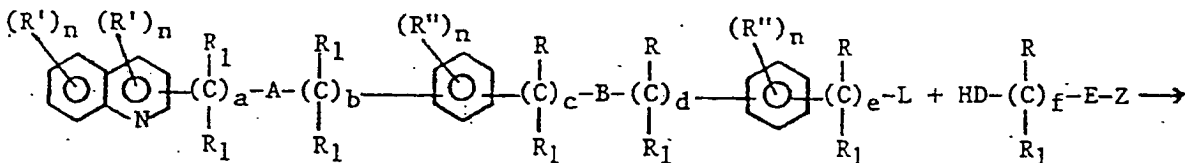
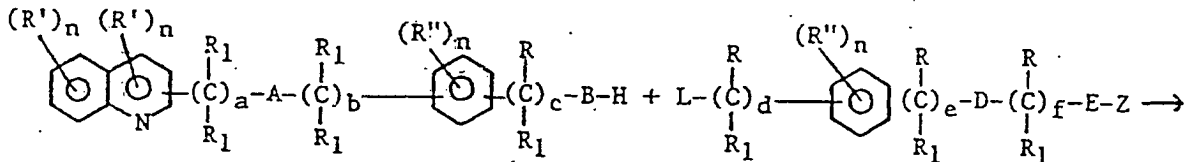
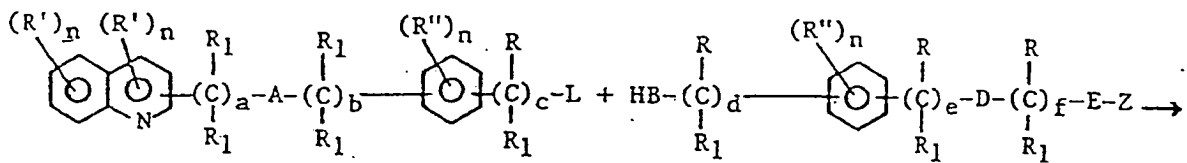
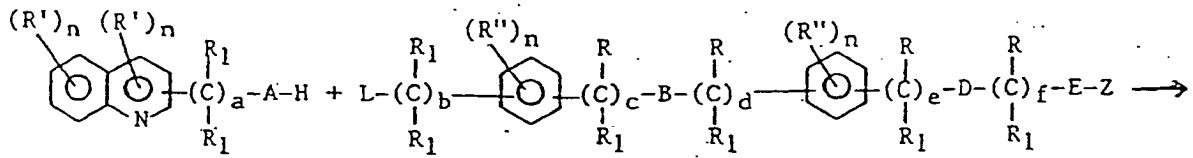
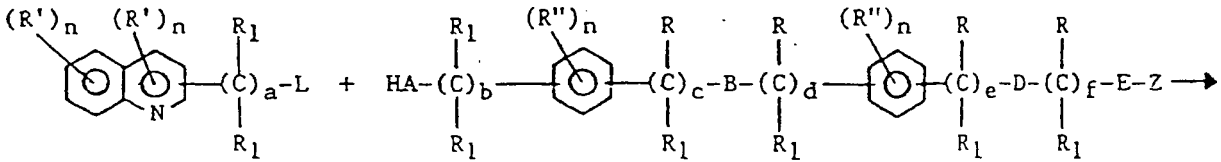
[0021] "Halo" bedeutet ein Halogen. Bevorzugte Halogene schließen Chlorid, Bromid und Fluorid ein. Die bevorzugte Halogenalkylgruppe ist Trifluormethyl.

[0022] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Segmenten hergestellt werden, wie es für ein langkettiges Molekül üblich ist. Es ist somit zweckmäßig, diese Moleküle unter Verwendung von Kondensationsreaktionen an den A-, B- und D-Stellen des Moleküls zu synthetisieren. Aus diesem Grund können die vorliegen-

den Verbindungen durch im Stand der Technik bekannte Verfahren aus bekannten Verbindungen oder leicht herstellbaren Zwischenstufen hergestellt werden. Beispielhafte allgemeine Verfahren sind wie folgt. Zur Herstellung der Verbindung



können die folgenden Reaktionen oder Kombinationen von Reaktionen verwendet werden:



in denen:

R, R', R'', R, a, b, c, d, e, f, n, A und D wie oben definiert sind; B O oder S ist; E eine chemische Bindung ist; Z -CN, -C(=O)N(R₁), -COOR₁ oder Tetrazolyl ist und L eine Abgangsgruppe ist, wie Halogen, Tosylat oder Mesylat,

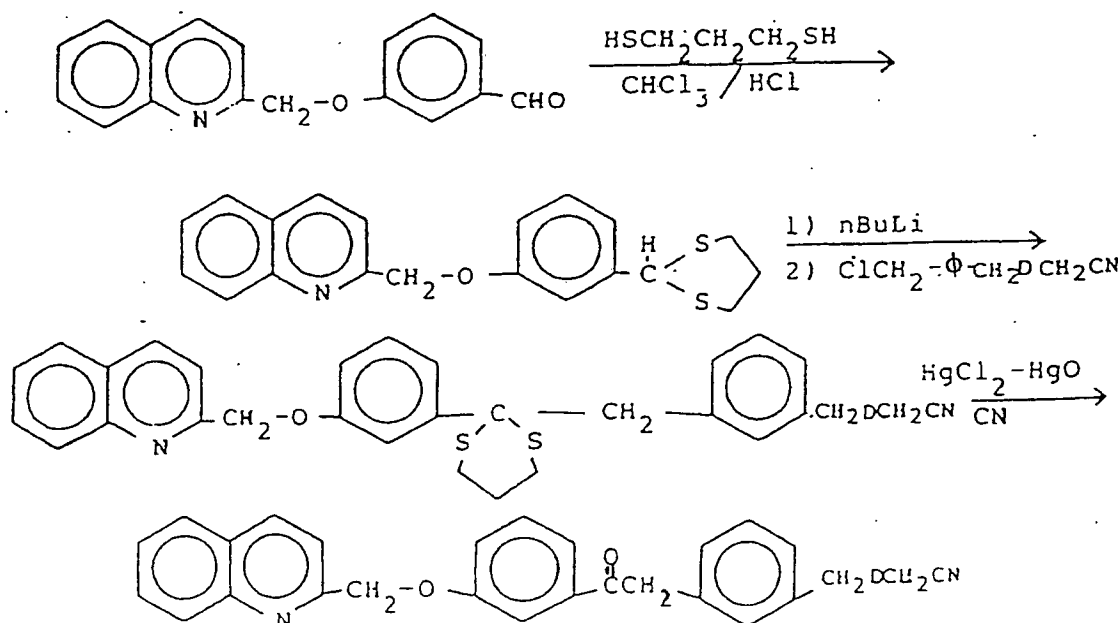
wobei B O oder S ist, jede Base verwendet werden kann, die normalerweise zum Deprotonieren eines Alkohols

oder Thiols verwendet wird, wie Natriumhydrid, Natriumhydroxid, Triethyl-amin, Natriumbicarbonat oder Diisopropyl/Ethylamin.

[0023] Die Reaktionstemperaturen liegen im Bereich von Raumtemperatur bis Rückfluss, und die Reaktionszeiten variieren von 2 bis 96 Stunden. Die Reaktion wird üblicherweise in einem Lösungsmittel durchgeführt, das beide Reaktanden löst und auch gegenüber beiden inert ist. Lösungsmittel schließen Diethylether, Tetrahydrofuran, N,N-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Dioxan und dergleichen ein, sind jedoch nicht darauf eingeschränkt.

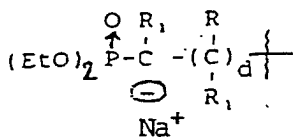
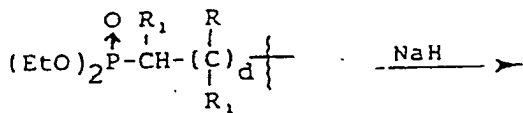
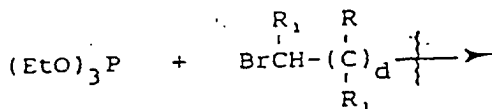
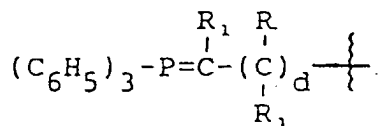
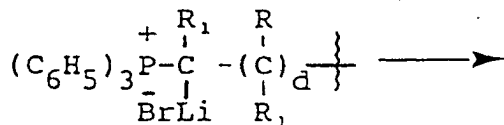
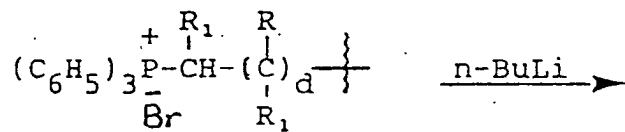
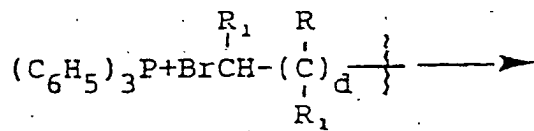
[0024] Wenn B SO oder SO₂ ist, dann führt die Behandlung der Thioverbindung mit m-Chlorbenzoesäure oder Natriumperodat zu der Sulfinylverbindung. Herstellung der Sulfonylverbindung kann nach bekannten Verfahren bewirkt werden, wie Auflösen der Sulfinylverbindung in Essigsäure und Behandlung mit 30% H₂O₂.

[0025] Jene Verbindungen, in denen B -C(=O)- ist, können durch die folgende Reaktionssequenz hergestellt werden:

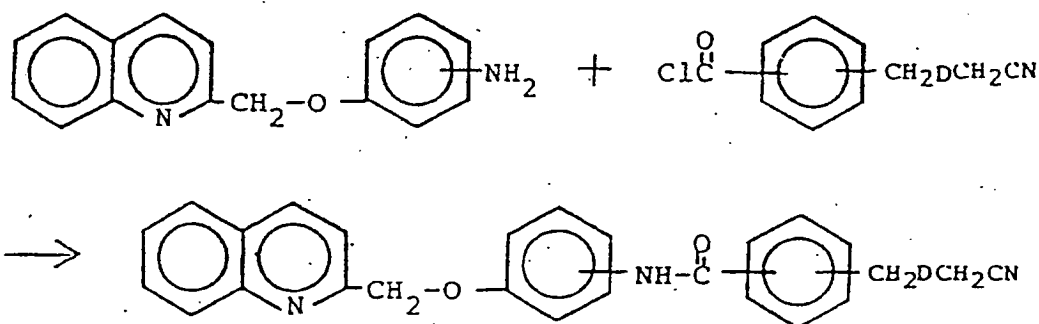
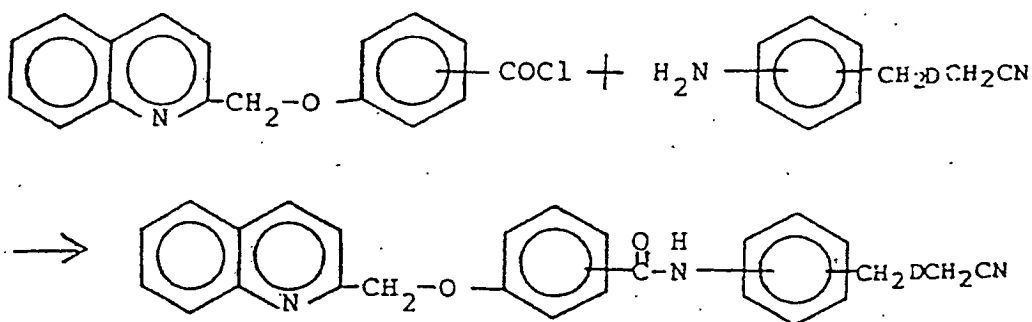


[0026] Kondensation des Aldehyds mit 1,3-Propanedithiol führt zu der Dithianverbindung. Dies kann in Chloroform bei verminderten Temperaturen (-20°C) durchgeführt werden, während HCl-Gas in die Reaktionsmischung geblasen wird. Die Dithianverbindung wird dann mit N-Butyllithium in unpolarem Lösungsmittel bei -78°C behandelt und dann mit dem substituierten Benzylchlorid umgesetzt. Dies führt zur Addition des Rings III an das Molekül. Der Dithiananteil wird dann mit einer Quecksilber(II)chlorid-Quecksilber(II)oxid-Mischung behandelt, um den Komplex zu bilden, der dann abgespalten wird, wodurch die gewünschte Verbindung zurückbleibt.

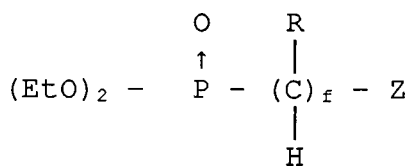
[0027] Wittig-Kondensation kann auch an der B-Position des Vorläufers des Moleküls der Formel II stattfinden, die Ringe I und II enthält, wie folgt.



[0031] Wenn B-N(R₁)-C(=O)- oder -C(=O)-N(R₁)- ist, ergibt eine Kondensation des Säurehalogenids mit dem passenden Anilin die gewünschte Verbindung.



[0032] Diese Verbindungen, bei denen D und/oder E $-C(R_1)=C(R_2)-$ sind, werden hergestellt, indem das geeignete Aldehyd oder Keton mit einem substituierten Wittig-Reagenz der Formel



reagiert, wobei Z Cyano oder Carbalkoxy ist.

[0033] Das Tetrazol kann in verschiedenen Stufen der Synthese durch Behandlung mit Stickstoffwasserstoffsäure, die in situ aus Natriumazid und einer Säure gebildet wird, aus dem Nitril gebildet werden.

[0034] Die Produkte dieser Erfindung können als racemische Mischungen ihrer d- und l-Isomere erhalten werden, da mindestens ein asymmetrisches Kohlenstoffatom vorhanden sein kann. Wenn zwei asymmetrische Kohlenstoffatome vorhanden sind, kann das Produkt als Mischung zweier Diastereomere basierend auf syn- und anti-Konfigurationen vorliegen. Diese Diastereomere können durch fraktionierte Kristallisation getrennt werden. Jedes Diastereomer kann dann durch konventionelle Verfahren in optische d- und l-Isomere gespalten werden. Es können auch chromatographische Verfahren verwendet werden.

[0035] Eine Trennung kann am Besten in der Zwischenstufe durchgeführt werden, wo es zweckmäßig ist, die racemische Verbindung mit einer optisch aktiven Verbindung durch Salzbildung, Esterbildung oder Amidbildung zu kombinieren, um zwei diastereomere Produkte zu bilden. Falls einer optisch aktiven Base eine Säure zugefügt wird, dann werden zwei diastereomere Salze produziert, die unterschiedliche Eigenschaften und unterschiedliche Löslichkeiten besitzen und durch fraktionierte Kristallisation getrennt werden können. Wenn die Salze durch wiederholte Kristallisation vollständig getrennt worden sind, wird die Base durch Säurehydrolyse abgespalten und es werden die reinen d- und l-Säuren erhalten.

[0036] Die vorliegenden Verbindungen bilden Salze mit Säuren, wenn eine basische Aminofunktion vorhanden ist, und Salze mit Basen, wenn eine Säurefunktion, d. h. Carboxyl, vorhanden ist. Alle solchen Salze sind zur Isolierung und/oder Reinigung der neuen Produkte brauchbar. Von besonderem Wert sind die pharmazeutisch akzeptablen Salze mit sowohl Säuren als auch Basen. Geeignete Säuren schließen beispielsweise Salz-, Schwefel-, Salpeter-, Benzolsulfon-, Toluolsulfon-, Essig-, Malein-, Weinsäure und dergleichen ein, die phar-

mazeutisch akzeptabel sind. Basische Salze, die zum pharmazeutischen Gebrauch akzeptabel sind, sind die Na-, K-, Ca- und Mg-Salze.

[0037] Verschiedene Substituenten an den vorliegenden neuen Verbindungen, z. B. wie in R, R₁ und R₂ definiert, können in den Ausgangsverbindungen vorhanden sein, irgendeiner der Zwischenstufen zugefügt oder nach Bildung der Endprodukte durch bekannte Verfahren der Substitutions- oder Umwandlungsbedingungen zugefügt werden. Falls die Substituenten selbst reaktiv sind, dann können die Substituenten selbst gemäß im Stand der Technik bekannten Techniken geschützt werden. Eine Vielfalt von Schutzgruppen kann verwendet werden, die in der Technik bekannt sind. Beispiele für viele dieser möglichen Gruppen finden sich in "Protective Groups in Organic Synthesis" von T. W. Green, John Wiley and Sons, 1981. Beispielsweise können dem aromatischen Ring durch Nitrierung Nitrogruppen hinzugefügt werden, und die Nitrogruppe kann in andere Gruppen umgewandelt werden, wie durch Reduktion in Amino und durch Diazotierung der Aminogruppe und Ersetzen der Diazogruppe durch Halogen. Acylgruppen können durch Friedel-Crafts-Acylierung an die Arylgruppen substituiert werden. Die Acylgruppen können dann nach verschiedenen Methoden in die entsprechenden Alkylgruppen umgewandelt werden, einschließlich der Wolff-Kishner-Reduktion und Clemmenson-Reduktion. Aminogruppen können alkyliert werden, um Mono- und Dialkylaminogruppen zu bilden, und Mercapto- und Hydroxygruppen können unter Bildung entsprechender Ether alkyliert werden. Primäre Alkohole können durch im Stand der Technik bekannte Oxidationsmittel unter Bildung von Carbonsäuren oder Aldehyden oxidiert werden, und sekundäre Alkohole können unter Bildung von Ketonen oxidiert werden. Somit können Substitutions- oder Veränderungsreaktionen verwendet werden, um in dem Molekül des Ausgangsmaterials, der Zwischenstufen oder des Endprodukts eine Vielfalt von Substituenten zu liefern.

[0038] Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben potente Aktivität als Leukotrien-Antagonisten und besitzen als solche therapeutischen Wert zur Behandlung von Entzündungszuständen und allergischen Reaktionen, wie Anaphylaxie und Asthma.

PROTOKOLL FÜR SRS-A (LANGSAM REAGIERENDE ANAPHYLAXIESUBSTANZ)-ANTAGONISTEN

[0039] Leukotriene, die Produkte des 5-Lipoxygenasewegs des Arachidonsäuremetabolismus, sind bei einer Vielfalt glatter Muskelpräparate potente kontraktile Mittel. Es wurde daher die Hypothese aufgestellt, dass die Leukotriene erheblich zu der Pathophysiologie von Asthma beitragen. Dieses Protokoll beschreibt einen in vitro-Assay, der zum Testen von Verbindungen verwendet wird, die die Wirkungen von Leukotrienen spezifisch antagonisieren.

[0040] Periphere Streifen von Meerschweinchenlungen wurden gemäß dem veröffentlichten Verfahren (Proc. Nat'l. Acad. Sci., USA Band 77, Seiten 4354 bis 4358, 1980) präpariert und in Gewebebäder gehängt (Metro Nr. ME-5505, 10 ml). Die Streifen wurden gründlich in Assay-Puffer gespült und dann mit chirurgischen Seidenfäden mit Haltestangen von den Gewebebädern verbunden. Die Stäbe wurden in den Bädern justiert und die Streifen mit den Druckmesswertwandlern (Grass FT 103 oder Gould US-3) verbunden. Die Gewebebäder wurden mit 95% Sauerstoff – 5% Kohlendioxid belüftet und auf 37°C gehalten. Der Assay-Puffer wurde wie folgt hergestellt: Auf jeden Liter Puffer wurde das folgende zu ungefähr 800 ml Wasser gegeben, das in Glas destilliert wurde – 6,87 g NaCl, 0,4 g MgSO₄·7H₂O und 2,0 g D-Glukose. Dann wurde eine Lösung von 0,368 g CaCl₂·H₂O in 100 ml glasdestilliertem Wasser langsam zu dem Puffer gegeben. Es wurde ausreichend Wasser zugegeben, um das Volumen auf 1 Liter einzustellen, und die Lösung wurde mit 95% Sauerstoff – 5% Kohlendioxid belüftet. Üblicherweise wurden für ein Experiment mit 4 Geweben 10 Liter Puffer verwendet. Nachdem die Gewebe wiederholt gewaschen und in dem Gewebebad ins Gleichgewicht kommen gelassen wurden, wurden sie mit 1 M Histamin belastet. Nachdem maximale Kontraktionen erhalten worden waren, wurden die Gewebe gewaschen und zurück zu ihrer Grundlinienspannung relaxieren gelassen. Dieses Histaminbelastungsverfahren wurde mindestens 1 bis 2 weitere Male wiederholt, um eine wiederholbare Kontrollreaktion zu erhalten. Die durchschnittliche Reaktion auf 1 M Histamin für jedes Gewebe wurde verwendet, um alle anderen Belastungen zu normalisieren.

[0041] Reaktionen von jedem Gewebe bis zu einer festgelegten Konzentration von Leukotrien wurden dann erhalten. Üblicherweise wurden Testverbindungen anfangs mit 30 M auf Restspannung der Gewebe ohne irgendwelchen zugesetzten Agonisten oder Antagonisten untersucht, um zu bestimmen, ob die Verbindung irgendwelche mögliche innewohnende Aktivität hat. Die Gewebe wurden gewaschen, und die Testverbindung wurde wieder zugesetzt. Leukotrien wurde nach der gewünschten Vorinkubationszeit zugesetzt. Die innewohnende Aktivität der Verbindungen und ihre Wirkung auf Leukotrieninduzierte Kontraktionen wurden dann aufgezeichnet.

[0042] Die Ergebnisse dieses Tests für die Verbindungen dieser Erfindung zeigen, dass diese Verbindungen als brauchbare Leukotrien-Antagonisten angesehen werden.

INHIBIERUNGEN VON (³H)-LTD₄-BINDUNGSMEMBRANEN AUS MEERSCHWEINCHENLUNGE

A. Herstellung der rohen Rezeptorfraktion

[0043] Dieses Verfahren wurde von Mong et al. 1984) adaptiert. Männliche Meerschweinchen wurden durch Enthauptung getötet, und ihre Lungen wurden rasch entfernt und in ein Becherglas gegeben, das eiskalten Homogenisierungspuffer enthielt. Die Lungen wurden von Verbindungsgewebe getrennt, mit Scheren zerschnitten, trockengetupft und gewogen. Das Gewebe wurde dann in 40 Volumina (Gew./Vol.) Homogenisierungspuffer mit einem Polytron 30 Sekunden lang bei einer Einstellung von 6 homogenisiert. Das Homogenisat wurde mit 1000 g 10 Minuten lang zentrifugiert (z. B. 3500 UpM, SS-34 Rotor). Der Überstand wurde durch zwei Lagen Käsetuch filtriert und mit 30 000 g 30 Minuten lang zentrifugiert (z. B. 18 500 UpM, SS-34 Rotor), danach wurde das resultierende Pellet erneut in 20 Volumina Assay-Puffer von Hand suspendiert. Das fertige Pellet wurde in 10 Volumina Assay-Puffer erneut suspendiert und bis zum Gebrauch auf 4°C gehalten.

B. Bindungsassay

[0044] Jedes Assay-Röhrchen (16 × 100 mm) enthielt das folgende:

490 µl Assay-Puffer

10 µl Testverbindung oder Lösungsmittel

100 µl ³H-LTD₄ (etwa 17 500 DMP)

400 µl Proteinzubereitung

[0045] Die Inkubationen erfolgten 20 Minuten lang bei 25°C in einem geschüttelten Wasserbad. Die Reaktionen wurden durch Zugabe der Proteinzubereitung gestartet. Am Ende der Inkubationszeit wurden 4,0 ml kalter Waschpuffer zu dem Röhrchen gegeben. Nach dem Vortexieren wurde der Inhalt des Röhrchens sofort über einen Whatman GF/C-Filter (25 mm Durchmesser) gegossen, der sich in einem Vakuumverteiler befand (z. B. Millipore Modell Nr. 3025 Verteiler), an den ein partielles Vakuum angelegt wurde. Die Filter wurden sofort mit weiteren 15 ml kaltem Puffer gewaschen. Die Filter wurden in 7 ml Kunststoff-Szintillationsampullen überführt, denen 6,0 ml geeignete Szintillationsflüssigkeit (z. B. Scintiverse) zugefügt wurde. Nachdem sie 4 bis 6 Stunden lang ins Gleichgewicht kommen gelassen wurden, wurde die Radioaktivität mit einem Flüssigszintillationszähler gezählt, der geeignet für Tritium eingestellt worden war.

[0046] Die erforderlichen Kontroll-Assay-Röhrchen schlossen das folgende ein:

[0047] Gesamtbindung: es wurde keine Testverbindung zugefügt, Puffer ist substituiert.

(a) unspezifische Bindung: Nicht markierter Ligand wurde mit einer Konzentration von 1 M zugesetzt.

(b) Lösungsmittelkontrollen: Falls Testverbindung in einem Lösungsmittel gelöst wird, sind Kontrollen sowohl für Gesamtbindung als auch für unspezifische Bindung erforderlich, welche Lösungsmittel, jedoch keine Verbindungen enthalten.

[0048] Die Ergebnisse dieses Tests zeigen, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen wertvolle Eigenschaften zeigen, die zur Behandlung von Entzündungszuständen und allergischen Reaktionen brauchbar sind.

[0049] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können einem Säugetierwirt in vielerlei Formen verabreicht werden, die an den gewählten Verabreichungsweg angepasst sind, d. h. oral oder parenteral. Parenterale Verabreichung schließt in dieser Hinsicht Verabreichung durch die folgenden Wege ein: intravenös, intramuskulär, subkutan, intraokular, intrasynovial, transepithelial (einschließlich transdermal), ophthalmisch, sublingual und bukkal; topisch einschließlich ophthalmisch, dermal, Okular, rektal und nasale Inhalation durch Einblasen und Aerosol und rektal-systemisch.

[0050] Die aktive Verbindung kann oral verabreicht werden, beispielsweise mit inertem Verdünnungsmittel oder einem assimilierbaren essbaren Träger, oder kann in Hart- oder Weichschalen-Gelatinekapseln eingeschlossen werden, oder kann zu Tabletten komprimiert werden, oder kann direkt mit dem Nahrungsmittel der Diät eingenommen werden. Für die orale therapeutische Verabreichung kann die aktive Verbindung mit Hilfsmittel eingenommen und in Form von essbaren Tabletten, Bukkal-Tabletten, Pastillen, Kapseln, Elixieren, Suspensionen, Sirups, Oblaten und dergleichen verwendet werden. Solche Zusammensetzungen und Zubereitungen sollten mindestens 0,1% aktive Verbindung enthalten. Der Prozentsatz der Zusammensetzungen und Zu-

bereitungen kann natürlich variieren und kann konventionell zwischen etwa 2 und etwa 6 Gew.-% der Einheit liegen. Die Menge an aktiver Verbindung in diesen therapeutisch brauchbaren Zusammensetzungen ist so, dass eine geeignete Dosis erhalten wird. Bevorzugte erfindungsgemäße Zusammensetzungen oder Zubereitungen werden so hergestellt, dass eine orale Dosiereinheit zwischen etwa 50 und 300 mg aktive Verbindung enthält.

[0051] Die Tabletten, Pastillen, Pillen, Kapseln und dergleichen können auch die folgenden enthalten: Bindemittel wie Gum Tragacanth, Akaziengummi, Maisstärke oder Gelatine, Hilfsstoffe wie Dicalciumphosphat, Sprengmittel wie Maisstärke, Kartoffelstärke, Alginsäure und dergleichen; Schmiermittel wie Magnesiumstearat und Süßungsmittel wie Sucrose, Lactose oder Saccharin können zugegeben werden, oder Aromatisierungsmittel wie Pfefferminz, Wintergrünöl oder Kirscharoma. Wenn die Dosiereinheit eine Kapsel ist, kann sie zusätzlich zu Materialien des obigen Typs einen flüssigen Träger enthalten. Verschiedene andere Materialien können als Beschichtungen vorhanden sein oder anders die physikalische Form der Dosiereinheit modifizieren. Beispielsweise können Tabletten, Pillen oder Kapseln mit Schellack, Zucker oder beiden beschichtet werden. Ein Sirup oder Elixier kann die aktive Verbindung, Sucrose als Süßungsmittel, Methyl- und Propylparabene als Konservierungsmittel, Farbstoff und Aromatisierungsmittel wie Kirsch- oder Orangenarome enthalten. Natürlich sollte jegliches Material, das zur Herstellung einer beliebigen Dosiereinheit verwendet wird, pharmazeutisch rein und im Wesentlichen in den verwendeten Mengen nicht toxisch sein. Zudem kann die aktive Verbindung auch in Zubereitungen und Formulierungen mit verzögerter Freisetzung eingebracht werden.

[0052] Die aktive Verbindung kann auch parenteral oder intraperitoneal verabreicht werden. Lösungen der aktiven Verbindung als freie Base oder pharmazeutisch annehmbares Salz können in Wasser hergestellt werden, das geeignet mit Tensid wie Hydroxypropylcellulose gemischt werden. Dispersion kann auch in Glycerin, flüssigen Polyethylenglykolen und Mischungen davon und in Ölen hergestellt werden. Unter gewöhnlichen Lager- und Gebrauchsbedingungen enthalten diese Zubereitungen Konservierungsmittel, um das Wachstum von Mikroorganismen zu verhindern.

[0053] Die pharmazeutischen Formen, die zur injizierbaren Verwendung geeignet sind, schließen sterile wässrige Lösungen oder Dispersionen und sterile Pulver zur improvisierten Zubereitung steriler injizierbarer Lösungen und Dispersionen ein. In allen Fällen muss die Form steril sein und in dem Maße fließfähig sein, dass sie sich leicht mittels Spritze verabreichen lässt. Sie muss unter den Fertigungs- und Lagerungsbedingungen stabil sein und muss gegen verunreinigende Wirkung von Mikroorganismen wie Bakterien und Pilzen konserviert werden. Der Träger kann Lösungsmittel oder Dispersionsmedium sein, das beispielsweise Wasser, Ethanol, Polyol (beispielsweise Glycerin, Propylenglykol und flüssiges Polyethylenglykol und dergleichen), geeignete Mischungen davon und pflanzliche Öle enthält. Die richtige Fließfähigkeit kann beispielsweise durch die Verwendung einer Beschichtung wie Lecithin, durch Aufrechterhalten der erforderlichen Partikelgröße im Fall einer Dispersion und durch die Verwendung von Tensiden aufrechterhalten werden. Die Konservierung gegen Wirkung von Mikroorganismen kann durch verschiedene antibakterielle und antifungale Mittel bewirkt werden, beispielsweise Parabene, Chlorbutanol, Phenol, Sorbinsäure, Thimeral und dergleichen. Es ist in vielen Fällen bevorzugt, isotone Mittel einzuschließen, beispielsweise Zucker oder Natriumchlorid. Verlängerte Absorption der injizierbaren Zusammensetzungen durch Mittel, die die Absorption verzögern, liefern beispielsweise Aluminiummonostearat und Gelatine.

[0054] Sterile injizierbare Lösungen werden hergestellt, indem die aktive Verbindung nach Bedarf in der erforderlichen Menge in das geeigneten Lösungsmittel mit verschiedenen der anderen oben aufgezählten Bestandteile eingebracht wird, gefolgt von filtrierter Sterilisation. Dispersionen werden im Allgemeinen hergestellt, indem die verschiedenen sterilisierten Wirkbestandteile in ein steriles Vehikel eingebracht werden, welches das Basisdispersionsmedium und die erforderlichen anderen Bestandteile von den oben aufgezählten enthält. Im Falle von sterilen Pulvern zur Herstellung steriler injizierbarer Lösungen sind die bevorzugten Herstellungsverfahren Vakuumtrocknen und die Gefriertrocknungstechnik, die ein Pulver des Wirkbestandteils plus jeglichen zusätzlichen Bestandteils aus der zuvor steril filtrierten Lösung davon ergibt.

[0055] Die erfindungsgemäßen therapeutischen Verbindungen können einem Säugetier allein oder in Kombination mit pharmazeutisch akzeptablen Trägern verabreicht werden, deren Anteil durch die Löslichkeit und chemische Beschaffenheit der Verbindung, den gewählten Verabreichungsweg und pharmazeutische Standardpraxis bestimmt wird.

[0056] Der Arzt wird die Dosis der vorliegenden therapeutischen Mittel bestimmen, die für die Prophylaxe oder Behandlung am geeignetsten sind, und sie variiert mit der Form der Verabreichung und der speziellen gewählte Verbindung und variiert auch gemäß dem speziellen behandelten Patienten. Er wird die Behandlung

im Allgemeinen mit geringen Dosen mit kleinen Steigerungen beginnen wollen, bis die Optimalwirkung unter den Umständen erreicht ist. Die therapeutische Dosis ist im Allgemeinen 0,1 bis 100 M/Tag oder etwa 0,1 mg bis etwa 50 mg/kg Körpergewicht pro Tag und darüber, obwohl sie in mehreren verschiedenen Dosiereinheiten verabreicht werden kann. Für die orale Verabreichung sind höhere Dosierungen erforderlich.

[0057] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können durch die folgenden repräsentativen Beispiele hergestellt werden.

BEISPIEL 1

(3-(Chinolin-2-yl)methoxy)phenol

[0058] Eine Mischung aus (0,06 Mol) 2-Chinolinylmethylchlorid·HCl, (0,06 Mol) 1,3-Benzoldiol und 18 g Kaliumcarbonat in 50 ml DMF wurde über Nacht auf 70°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde in Wasser gegossen und das ausgefallene Produkt wurde aufgefangen, filtriert und getrocknet, um (3-(Chinolin-2-yl)methyl-oxy)phenol zu ergeben.

BEISPIEL 2

[0059] Wenn 2-Chinolinylmethylchlorid von dem obigen Beispiel 1 durch die Chinolinverbindungen der folgenden Tabelle I ersetzt wird, dann wird das entsprechende Produkt erhalten.

TABELLE I

2-Chlormethylchinolin
 2-Brommethylchinolin
 2-(1-Chlorethyl)chinolin
 2-(2-Chlorethyl)chinolin
 2-Brommethylchinolin
 3-Chlormethylchinolin
 4-Chlormethylchinolin
 2-(β-Chlorethyl)chinolin
 2-(β-Chlorpropyl)chinolin
 2-(β-Chlor-β-phenethyl)chinolin
 2-Chlormethyl-4-methylchinolin
 2-Chlormethyl-6-methylchinolin
 2-Chlormethyl-8-methylchinolin
 2-Chlormethyl-6-methoxychinolin
 2-Chlormethyl-6-nitrochinolin
 2-Chlormethyl-6,8-dimethylchinolin
 2-Chlormethyl-7-chlorchinolin
 2-Chlormethyl-7-bromchinolin
 2-Chlormethyl-7-nitrochinolin
 2-Chlormethyl-7-methylchinolin

BEISPIEL 3

[0060] Wenn 1,3-Benzoldiol-Alkohol von dem obigen Beispiel 1 durch die folgenden Verbindungen der Tabelle II ersetzt wird, dann wird das entsprechende Produkt erhalten.

TABELLE II

1,2-Benzoldiol
 1,4-Benzoldiol
 2-Mercaptophenol
 3-Mercaptophenol
 4-Mercaptophenol
 1,3-Dimercaptobenzol
 1,4-Dimercaptobenzol
 3-Hydroxybenzylalkohol

3-Hydroxyethylphenol
 4-Hydroxybenzylalkohol
 4-Hydroxyethylphenol
 2-Methylresorcinol
 5-Methylresorcinol
 5-Methoxyresorcinol
 5-Methyl-1,4-dihydroxybenzol
 3-(N-Acetylamino)phenol
 3-(N-Acetylamino)benzylalkohol
 2-Hydroxy- α -methylbenzylalkohol
 2-Hydroxy- α -ethylbenzylalkohol
 2-Hydroxy- α -propylbenzylalkohol
 3-Hydroxy- α -methylbenzylalkohol
 3-Hydroxy- α -ethylbenzylalkohol
 3-Hydroxy- α -propylbenzylalkohol
 4-Hydroxy- α -methylbenzylalkohol
 4-Hydroxy- α -ethylbenzylalkohol
 4-Hydroxy- α -propylbenzylalkohol

BEISPIEL 4

[0061] Wenn die Verbindungen von Tabelle I, Beispiel 2, mit den Verbindungen von Tabelle II, Beispiel 3, unter den Bedingungen von Beispiel 1 umgesetzt werden, dann werden entsprechende Produkte erhalten.

BEISPIEL 5

2-[2-(3-(2-Chinolinylmethoxy)phenoxy)methyl]phenoxy]propionsäure

A. Ethyl-2-(2-methylphenoxy)propionat

[0062] Eine Mischung aus 10,8 g (0,1 Mol) o-Cresol, 18,1 g (0,1 Mol) Ethyl-2-brompropionat und 14,5 g K_2CO_3 in 50 ml DMF wurde 3 Tage lang auf 70°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde in H_2O gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Lösung wurde getrocknet und eingedampft, um Ethyl-2-(2-methylphenoxy)propionat zu ergeben, das direkt in der nächsten Stufe verwendet wurde.

B. Ethyl-2-(2-brommethylphenoxy)propionat

[0063] Eine Mischung aus 6 g (0,029 Mol) Ester, der in Stufe A erhalten wurde, 5,6 g (0,031 Mol) N-Bromsuccinimid und 100 mg Benzoylperoxid in 100 ml CCl_4 wurden eine Stunde auf Rückfluss erhitzt, während mit einer Sonnenlampe bestrahlt wurde. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt und zur Trockne filtriert, um Ethyl-2-(2-brommethylphenoxy)propionat zu ergeben, das direkt in der nächsten Stufe verwendet wurde.

C. Ethyl-2-[2-(3-(2-chinolinylmethoxy)phenoxy)methyl]phenoxy]propionat

[0064] Zu einer Lösung von (5,23 mmol) 3-(2-Chinolinylmethoxy)phenol und (5,23 mmol) des Bromids aus Stufe B in 90 ml 8 : 1 Aceton : DMF wurden 1,52 g (10,97 mmol, 2,1 Äquiv.) K_2CO_3 gegeben. Die Mischung wurde über Nacht unter Rückfluss gehalten, dann zwischen EtOAc und H_2O partitioniert. Die organischen Materialien wurden getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Dies wurde dann durch Flash-Säulenchromatographie gereinigt, um Ethyl-2-[2-(3-(2-Chinolinylmethoxy)phenoxy)methyl]phenoxy]propionat zu ergeben, das direkt in der nächsten Stufe verwendet wurde.

D. 2-[2-(3-(2-Chinolinylmethoxy)phenoxy)methyl]phenoxy]propionsäure

[0065] Zu einer Lösung von (2,65 mmol) des Esters aus Stufe C in 25 ml EtOH wurden 10 ml (10,0 mmol, 3,75 Äquiv.) 1 N NaOH gegeben. Die Mischung wurde eine Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt, dann wurde die Mischung auf pH 4 angesäuert, aus heißem MeOH-Et₂O umkristallisiert, um 2-[2-(3-(2-Chinolinylmethoxy)phenoxy)methyl]phenoxy]propionsäure zu ergeben.

[0066] Wenn 3-(2-Chinolinylmethoxy)phenol der obigen Stufe C durch 3-(2-Chinolinylmethoxy)mercaptobenzol oder 4-(2-Chinolinylmethoxy)phenol ersetzt wird, dann sind die hergestellten Produkte 2-[2-(3-(2-Chi-

nolinylmethoxy)phenylthiomethyl)phenoxy]propionsäure oder 2-[2-(4-(2-Chinolinylmethoxy)phenoxy)methyl)phenoxy]propionsäure.

BEISPIEL 6

[0067] Wenn die durch Beispiele 2 bis 4 hergestellten Verbindungen anstelle von 3-(2-Chinolinylmethoxy)phenol in Beispiel 5 verwendet werden, dann wird das entsprechende Produkt hergestellt.

BEISPIEL 7

5-[2-(4-(2-Chinolinylmethoxy)phenoxy)methyl)benzyl]tetrazol

A. 2-(4-(2-Chinolinylmethoxy)phenoxy)methyl)benzylchlorid

[0068] Eine Lösung von (10,11 mmol) 4-(2-Chinolinylmethoxy)phenol, (30,33 mmol, 3 Äquiv.) 2-Chlormethylbenzylchlorid und 4,2 g (30,33 mmol, 3 Äquiv.) K_2CO_3 in 100 ml 8 : 1 Aceton : DMF wurde 24 Stunden lang unter Rückfluss gehalten. Die Mischung wurde in Eiswasser gegossen und 1 1/2 Stunden lang stehen gelassen. Der sich bildende Niederschlag wurde abfiltriert, in EtOAc wieder aufgelöst, getrocknet und im Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie gereinigt, um 2-(4-(2-Chinolinylmethoxy)phenoxy)methyl)benzylchlorid zu ergeben, das direkt in der nächsten Stufe verwendet wurde.

B. 2-(4-(2-Chinolinylmethoxy)phenoxy)methyl)benzylnitrit

[0069] Eine Mischung aus (4,9 mmol) 2-(4-(2-Chinolinylmethoxy)phenoxy)methyl)benzylchlorid (22,3 mmol, 2 Äquiv.) KCN und 100 mg Adogen 464 Phasentransferkatalysator in 70 ml Toluol und 70 ml H_2O wurde 24 Stunden lang unter Rückfluss gehalten. Die Reaktionsmischung wurde zwischen EtOAc und H_2O partitioniert. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet und im Vakuum konzentriert, um einen Niederschlag zu ergeben, der aus CH_2Cl_2 -pet umkristallisiert wurde, um 2-(4-(2-Chinolinylmethoxy)phenoxy)methyl)benzylnitrit zu ergeben.

C. 5-[2-(4-(2-Chinolinylmethoxy)phenoxy)methyl)benzyl]tetrazol

[0070] Eine Lösung von (3,19 mmol) 2-(4-(2-Chinolinylmethoxy)phenoxy)methyl)benzylnitrit (63,07 mmol, 20 Äquiv.) NaN_3 und 3,4 g (63,07 mmol, 20 Äquiv.) NH_4Cl in 20 ml DMF wurde 5 Tage lang unter einer inerten Atmosphäre auf $110^\circ C$ erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde in Eiswasser gegossen und eine Stunde lang stehen gelassen. Der sich bildende Niederschlag wurde abfiltriert und erneut in CH_2Cl_2 gelöst. Hierzu wurde 1 N NaOH gegeben, und das sich bildende Natriumsalz wurde abfiltriert. Das Salz wurde erneut in heißem H_2O gelöst, dann unter Verwendung von 1 N HCl auf pH 4 angesäuert. Der sich bildende Niederschlag wurde abfiltriert, mit heißem MeOH trituriert und filtriert, um 5-[2-(4-(2-Chinolinylmethoxy)phenoxy)methyl)benzyl]tetrazol zu ergeben.

REFERENZBEISPIEL 9

Ethyl-4-[2-(4-(2-chinolinylmethoxy)phenoxy)methyl)phenoxy]-4-carbethoxybutyrat (Referenzverbindung)

4-[2-(4-(2-Chinolinylmethoxy)phenoxy)methyl)phenoxy]-4-carboxybuttersäure (Referenzverbindung)

A. Ethyl-4-carbethoxy-4-(2-methylphenoxy)butyrat

[0071] Eine Mischung aus o-Cresol (0,1 Mol) und Diethyl-2-bromglutarat (0,1 Mol) und K_2CO_3 (0,11 Mol) in 50 ml DMF wurde über Nacht auf $70^\circ C$ erhitzt. Die Reaktion wurde in Wasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Lösung wurde mit Wasser, 0,1 N NaOH-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft, um Ethyl-4-carbethoxy-4-(2-methylphenoxy)butyrat zu ergeben, das direkt in der nächsten Stufe verwendet wurde.

B. 2-(1,3-Dicarbethoxypropoxy)benzylbromid

[0072] Eine Mischung aus Ethyl-4-carbethoxy-4-(2-methylphenoxy)butyrat (0,05 Mol) und NBS (0,055 Mol) und 150 mg Benzoylperoxid in 150 ml CCl_4 wurde unter Rückfluss gehalten und 2 Stunden lang mit einer Sonnenlampe angestrahlt. Filtration und Verdampfen des Lösungsmittels ergab 2-(1,3-Dicarbethoxypropoxy)-ben-

zylbromid, das ohne Reinigung verwendet wurde.

C. Ethyl-4-[2-(4-(2-chinolinylmethoxy)phenoxy)methyl]phenoxy]-4-carbethoxybutyrat (Referenzverbindung)

4-[2-(4-(2-Chinolinylmethoxy)phenoxy)methyl]phenoxy]-4-carb-oxybuttersäure (Referenzverbindung)

[0073] Eine Mischung aus 4-(2-Chinolinylmethoxy)phenol (0,01 Mol) und 0,011 Mol K_2CO_3 in 50 ml DMF wurde über Nacht auf 70°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde in Wasser gegossen und anschließend mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingedampft.

[0074] Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie gereinigt, um Ethyl-4-[2-(4-(2-chinolinylmethoxy)phenoxy)methyl]phenoxy]-4-carbethoxybutyrat zu ergeben. Der Ester wurde mit 1 N NaOH-Lösung (30 ml) über Nacht in Dioxan behandelt. Die Reaktionsmischung wurde dann angesäuert und durch Flash-Chromatographie gereinigt, die 4-[2-(4-(2-Chinolinylmethoxy)phenoxy)methyl]-phenoxy]-4-carboxybuttersäure ergab.

BEISPIEL 10

[0075] Wenn das Verfahren von Referenzbeispiel 9 nachgearbeitet wurde und Diethyl-2-bromglutamat durch die folgenden Verbindungen der Tabelle I ersetzt werden, dann wird das entsprechende Produkt hergestellt.

Tabelle I

Diethyl-2-brommalonat
 Diethyl-2-bromsuccinat
 Diethyl-2-bromglutarat
 Diethyl-2-bromadipat
 Diethyl-3-bromadipat
 Ethyl-2-brom-2-dimethylacetamidoacetat
 Ethyl-2-brom-3-dimethylacetamidopropionat
 Ethyl-2-brom-4-dimethylacetamidobutyrat
 Ethyl-2-brom-5-dimethylacetamidovalerat
 Ethyl-3-brom-4-dimethylacetamidobutyrat
 Ethyl-2-brom-5-dimethylacetamidovalerat
 Ethyl-3-brom-5-dimethylacetamidovalerat
 Ethyl-4-brom-5-dimethylacetamidovalerat

BEISPIEL 11

[0076] Wenn das Verfahren von Beispiel 5 nachgearbeitet wird und Ethyl-2-brompropionat durch die folgenden Verbindungen der Tabelle IV ersetzt wird, dann wird das entsprechende Produkt erhalten.

Tabelle IV

Ethyl-2-bromacetat
 Ethyl-2-brombutyrat
 Ethyl-3-brombutyrat
 Ethyl-2-bromvalerat
 Ethyl-2-brom-3-methylvalerat
 Ethyl-3-bromvalerat
 N,N-Dimethyl-2-brompropionamid
 N,N-Dimethyl-2-brombutyramid
 N,N-Dimethyl-2-bromvaleramid
 N,N-Dimethyl-3-bromvaleramid

BEISPIEL 12

[0077] Wenn die Verfahren von Beispiel 5, Referenzbeispiel 9, Beispielen 10 und 11 nachgearbeitet werden und o-Cresol durch die folgenden Verbindungen der Tabelle A ersetzt wird, dann werden die entsprechenden Produkte hergestellt.

Tabelle A

m-Cresol, p-Cresol
 o-Mercaptotoluol, m-Mercaptotoluol, p-Mercaptotoluol
 3-Hydroxy-4-carbethoxytoluol
 3-Hydroxy-4-dimethylcarbamylnitrobenzol
 3-Hydroxy-4-dimethylcarbamylnitrotoluol
 3-Hydroxy-5-dimethylcarbamylnitrotoluol
 3-Mercapto-4-carbethoxytoluol
 3-Mercapto-4-dimethylcarbamylnitrobenzol
 3-Mercapto-4-dimethylcarbamylnitrotoluol
 3-Mercapto-5-dimethylcarbamylnitrotoluol
 Methyl-4-methylsalicylat, Methyl-3-methylsalicylat

[0078] Wenn das Verfahren von Beispiel 5 wiederholt wird und o-Cresol durch 5-Methylresorcinol, 4-Methylresorcinol oder Methylhydrochinon ersetzt wird, dann werden die entsprechenden Produkte hergestellt.

BEISPIEL 13

3-[2-(3-(2-Chinolinylmethoxy)phenyl)-2-(2-carboxyethylthio)ethyl]phenoxyessigsäure

A. Ethyl-3-[2-(3-hydroxyphenyl)-2-oxoethyl]phenoxyacetat und

Ethyl-3-[2-(3-hydroxyphenyl)-1-oxoethyl]phenoxyacetat

[0079] Eine Mischung aus 3,3'-Dihydroxydeoxybenzoin (0,05 Mol), Ethylbromacetat (0,05 Mol) und K_2CO_3 (0,05 Mol) in 50 ml DMF wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in Wasser gegossen und mit EtOAc extrahiert. Die organische Lösung wurde getrocknet und zur Trockne eingedampft. Die Rohprodukte wurden durch Flash-Chromatographie getrennt, um Ethyl-3-[2-(3-hydroxyphenyl)-2-oxoethyl]phenoxyacetat und Ethyl-3-[2-(3-hydroxyphenyl)-1-oxoethyl]phenoxyacetat zu ergeben.

B. Ethyl-3-[2-(3-(2-chinolinylmethoxy)phenyl)-2-oxoethyl]phenoxyacetat

[0080] Eine Mischung aus Ethyl-3-[2-(3-hydroxyphenyl)-2-oxoethyl]phenoxyacetat (0,01 Mol), 2-Chlormethylchinolin (0,01 Mol) und K_2CO_3 (0,01 Mol) in 20 ml DMF wurde über Nacht auf 60°C erwärmt. Nach der Aufarbeitung wurde das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie gereinigt, um Ethyl-3-[2-(3-(2-chinolinylmethoxy)phenyl)-2-oxoethyl]phenoxyacetat zu ergeben.

C. Ethyl-3-[2-(3-(2-chinolinylmethoxy)phenyl)-2-hydroxyethyl]phenoxyacetat

[0081] Das in Stufe B (5 mmol) in 50 ml EtOH erhaltene Produkt wurde bei Raumtemperatur mit (2 mmol) $NaBH_4$ behandelt. Nach 30 Minuten wurde die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt und mit EtOAc extrahiert. Die organische Lösung wurde getrocknet und eingedampft und durch Trockensäulenchromatographie gereinigt, um Ethyl-3-[2-(3-(2-chinolinylmethoxy)phenyl)-2-hydroxyethyl]phenoxyacetat zu ergeben.

D. Ethyl-3-[2-(3-(2-chinolinylmethoxy)phenyl)-2-(carbethoxyethylthio)ethyl]phenoxyacetat

[0082] Das aus Stufe C erhaltene Produkt wurde in 50 ml CH_2Cl_2 mit 2 ml $SOCl_2$ behandelt. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur zwei Stunden lang gerührt und dann zur Trockne eingedampft. Das so in 2 ml CH_2Cl_2 erhaltene Rohprodukt wurde mit Ethyl-3-mercaptopropionat und Triethylamin (1 : 1) 16 Stunden lang bei Raumtemperatur behandelt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt gereinigt, um Ethyl-3-[2-(3-(2-chinolinylmethoxy)phenyl)-2-(carbethoxyethylthio)ethyl]phenoxyacetat zu erhalten.

E. 3-[2-(3-(2-Chinolinylmethoxy)phenyl)-2-(2-carboxyethylthio)ethyl]phenoxyessigsäure

[0083] Das aus Stufe D erhaltene Produkt wurde mit 1 N NaOH-Lösung hydrolysiert. Ansäuern und anschließende Reinigung ergab 3-[2-(3-(2-Chinolinylmethoxy)phenyl)-2-(2-carboxyethylthio)ethyl]phenoxyessigsäure.

[0084] Wenn Ethyl-3-mercaptopropionat in Stufe D durch die Verbindung der Tabelle V ersetzt wird, dann wird

das entsprechende Produkt hergestellt.

TABELLE V

Methyl-2-mercaptopropionat
 Methyl-3-mercaptopropionat
 Methyl-4-mercaptobutyrat
 Methyl-3-mercaptobutyrat
 2-Mercapto-N,N-dimethylpropionamid
 3-Mercapto-N,N-dimethylbutyramid
 3-Mercapto-N,N-diethylpropionamid

REFERENZBEISPIEL 14

3-[(1-[3-(3-(2-Chinolinylmethoxy)phenoxy)methylphenyl]-1-(N,N-dimethylcarbamylethylthio)methyl)thio]propionsäure (Referenzverbindung)

A. 3-[1-Carbomethoxyethylthio-1-(N,N-diethylcarbamylethylthio)methyl]benzaldehyd

[0085] Eine Lösung von Isophthaldehyd (0,1 Mol), N,N-Dimethyl-3-mercaptopropionamid (0,1 Mol), Thioessigsäure (0,1 Mol) und p-Toluolsulfonsäure (0,1 Mol) in 100 ml CH₂Cl₂ wurden 24 Stunden lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie gereinigt. Das so erhaltene Produkt (0,05 Mol) wurde mit 0,05 Mol Natriummethoxid in Gegenwart von 0,06 Mol Methylacrylat in 50 ml Methanol behandelt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie gereinigt, um 3-[1-Carbomethoxyethylthio-1-(N,N-diethylcarbamylethylthio)methyl]benzaldehyd zu ergeben.

B. 3-[1-Carbomethoxyethylthio-1-(N,N-dimethylcarbamylethylthio)methyl]benzylchlorid

[0086] Der aus Stufe A erhaltene Aldehyd (0,05 Mol) wurde in 100 ml EtOH mit 0,02 Mol NaBH₄ bei 5°C eine Stunde lang behandelt. Überschüssiges Hydrid wurde mit verdünnter Säure zersetzt, gefolgt von Extraktion mit Ethylacetat. Die organische Lösung wurde getrocknet und zur Trockne eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt in 50 ml CH₂Cl₂ wurde mit Thionylchlorid behandelt, um 3-[1-Carbomethoxyethylthio-1-(N,N-dimethylcarbamylethylthio)methyl]benzylchlorid zu ergeben, das direkt in der nächsten Stufe verwendet wurde.

C. 3-[(1-[3-(3-(2-Chinolinylmethoxy)phenoxy)methylphenyl]-1-[N,N-dimethylcarbamylethylthio)methyl]thio]propionsäure

[0087] Eine Mischung aus 3-(2-Chinolinylmethoxy)phenol (0,01 Mol), dem zuvor erhaltenen Benzylchloridderivat von Stufe B (0,01 Mol) und K₂CO₃ (0,012 Mol) in 50 ml DMF wurde über Nacht auf 50°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde in Wasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie gereinigt. Die gereinigte Verbindung wurde dann mit 1,1 Äquivalent NaOH-Lösung 2 Stunden lang hydrolysiert. Die Reaktionsmischung wurde dann in Ethylacetat angesäuert. Die organische Lösung wurde getrocknet und zur Trockne eingedampft. Reinigung durch Flash-Chromatographie ergab 3-[(1-[3-(3-(2-Chinolinylmethoxy)phenoxy)benzyl]-1-[N,N-dimethylcarbamylethylthio)methyl]thio]propionsäure.

[0088] Wenn N,N-Dimethyl-3-mercaptopropionamid in Stufe A durch die Verbindungen der Tabelle VI ersetzt wird, wird das entsprechende Produkt hergestellt.

TABELLE VI

N,N-Dimethyl-2-mercaptoacetamid
 N,N-Dimethyl-3-mercaptoacetamid
 N,N-Diethyl-3-mercaptoacetamid
 N,N-Dimethyl-4-mercaptobutyramid

[0089] Wenn Thioessigsäure in Stufe A durch die Verbindung von Tabelle VII ersetzt wird, wird das entsprechende Produkt erhalten.

TABELLE VII

3-Thiopropionsäure
 4-Thiobuttersäure
 3-Thiobuttersäure
 2-Thiopropionsäure

BEISPIEL 15

Methyl-o-[4-(2-chinolinylmethoxy)-2-(carbomethoxybutyl)phenoxyethyl]phenoxyacetat

o-[4-(2-Chinolinylmethoxy)-2-(carboxybutyl)phenoxyethyl]phenoxyessigsäure

A. Ethyl-5-(2,5-dibenzyloxyphenyl)valerat

[0090] Eine Lösung von 2,4-Dibenzyloxybenzaldehyd (0,1 Mol) in 30 ml DMF wurde tropfenweise zu einer Lösung von (Carbomethoxypropyl)triphenylphosphoran (0,11 Mol, hergestellt aus (Carbomethoxypropyl)triphenylphosphoniumbromid und Natriumhydrid) in 100 ml DMF über einen Zeitraum von 20 Minuten gegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und in Wasser gegossen und mit EtOAc extrahiert. Die organische Lösung wurde gut mit H₂O gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingedampft. Reinigung durch Flash-Chromatographie ergab Ethyl-2-(2,5-dibenzyloxyphenyl)valerat.

B. 5-(2,5-Dihydroxyphenyl)valeriansäure

[0091] Ethyl-5-(2,5-dibenzyloxyphenyl)valerat (0,05 Mol) in 200 ml EtOH wurde mit 2 g 5% Pd/C bei 50 psi 5 Stunden lang hydriert. Filtration und Verdampfen von Lösungsmittel ergab 5-(2,5-Dihydroxyphenyl)valeriansäure.

C. Ethyl-5-[5-(2-chinolinylmethoxy)-2-hydroxyphenyl]valerat

[0092] Eine Mischung aus 2-Chlormethylchinolin (0,03 Mol), 0,03 Mol des in Stufe B erhaltenen Hydrochinolinderivats und K₂CO₃ (0,06 Mol) in 50 ml DMF wurden über Nacht auf 60°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde in Wasser gegossen und mit EtOAc extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden gut mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie gereinigt, um Ethyl-5-[5-(2-chinolinylmethoxy)-2-hydroxyphenyl]valerat zu ergeben.

D. Methyl-o-[4-(2-chinolinylmethoxy)-2-(carbomethoxybutyl)phenoxyethyl]phenoxyacetat

o-[4-(2-Chinolinylmethoxy)-2-(carboxybutyl)phenoxyethyl]phenoxyessigsäure

[0093] Eine Mischung der in Stufe C erhaltenen phenolischen Verbindung (0,01 Mol), Methyl-2-(chloromethyl)phenoxyacetat (0,01 Mol) und K₂CO₃ (0,011 Mol) in 50 ml DMF wurde über Nacht auf 60°C erhitzt. Nach dem Aufarbeiten wurde das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie gereinigt, um Methyl-o-[4-(2-chinolinylmethoxy)-2-(carbomethoxybutyl)phenoxyethyl]phenoxyacetat zu ergeben. Der Diester wurde mit 1 N NaOH-Lösung in Dioxan hydrolysiert, auf pH 5 angesäuert und in EtOAc extrahiert, um o-[4-(2-Chinolinylmethoxy)-2-(carboxybutyl)phenoxyethyl]phenoxyessigsäure zu ergeben.

[0094] Die folgenden erfindungsgemäßen Verbindungen wurden gemäß den hier beschriebenen Verfahren unter Verwendung analoger Ausgangsmaterialien hergestellt, die kommerziell erhältlich sind oder nach Verfahren hergestellt werden, die literaturbekannt sind.

2-Hydroxy-3-[2-carboxyethylthio]-3-[2-{4-(2-chinolinylmethoxy)phenoxyethyl}phenyl]propionsäure
 (Schmp. 87 bis 89°C)

3,4-Dihydroxyacetat-3'-(2-chinolinylmethoxy)-(E)-stilbenmononatriumsalz (Schmelzpunkt > 180°C, Zersetzung)

berechnet: C, 66,85; H, 4,45; N, 2,78; Na, 3,66
 gefunden: C, 60,73; H, 5,03; N, 2,37; Na, 3,23
 berechnet: C, 60,37; H, 5,10; N, 2,51; Na, 3,30 (als Trihydrat)

2-Phenyl-2-[6-chlor-2-[4-(2-chinolinylmethoxy)phenoxy]methoxy]ethansäure (Schmelzpunkt 156 bis 157°C)

berechnet: C, 70,79; H, 4,60; N, 2,66
 gefunden: C, 70,51; H, 4,79; N, 2,63

2-Phenyl-2-[4-chlor-2-[3-(2-chinolinylmethoxy)phenoxy]methoxy]ethansäure (Schmelzpunkt 128 bis 130°C)

berechnet: C, 70,79; H, 4,60; N, 2,66
 gefunden: C, 70,06; H, 4,70; N, 2,47
 berechnet: C, 70,19; H, 4,66; N, 2,64 (als Viertelhydrat)

4-Methyl-2-[4-chlor-2-[3-(2-chinolinylmethoxy)phenoxy]methoxy]pentansäure (Schmelzpunkt 123 bis 125°C)

berechnet: C, 68,84; H, 5,58; N, 2,77
 gefunden: C, 68,46; H, 5,55; N, 2,63

4-Methyl-2-[4-chlor-2-[4-(2-chinolinylmethoxy)phenoxy]methoxy]pentansäure (Schmelzpunkt 143 bis 147°C)

berechnet: C, 68,84; H, 5,58; N, 2,77
 gefunden: C, 68,43; H, 5,64; N, 2,52

2-Phenyl-2-[4-chlor-2-[4-(2-chinolinylmethoxy)phenoxy]methoxy]ethansäure (Schmelzpunkt 173 bis 175°C)

berechnet: C, 70,79; H, 4,60; N, 2,66
 gefunden: C, 68,72; H, 5,18; N, 2,34
 berechnet: C, 68,45; H, 4,82; N, 2,57 (als Hydrat)

m-Fluor-p-[4-(2-chinolinylmethoxy)phenylmethoxy]phenylelessigsäure-n-propylester (Schmelzpunkt 107°C)

berechnet: C, 73,19; H, 5,70; N, 3,05
 gefunden: C, 72,13; H, 5,74; N, 2,90
 berechnet: C, 72,48; H, 5,76; N, 3,02 (als Viertelhydrat)

p-(4-(2-Chinolinylmethoxy)phenoxy]methoxy]acetamid (Schmelzpunkt 182 bis 184°C)

berechnet: C, 72,45; H, 5,35; N, 6,76
 gefunden: C, 71,81; H, 5,41; N, 6,73
 berechnet: C, 71,67; H, 5,41; N, 6,69 (als Viertelhydrat)

m-Fluor-p-[4-(2-chinolinylmethoxy)phenylmethoxy]phenylelessigsäure (Schmelzpunkt 173 bis 174°C (Zersetzung))

berechnet: C, 71,93; H, 4,83; N, 3,36
 gefunden: C, 72,15; H, 5,01; N, 3,28

4-[3-Fluor-4-(4-(2-chinolinylmethoxy)benzyloxy]phenyl]-4-hydroxybutansäure-methylester (Schmelzpunkt 122 bis 123°C)

berechnet: C, 70,72; H, 5,51; N, 2,95
 gefunden: C, 69,63; H, 5,51; N, 2,77
 berechnet: C, 69,41; H, 5,62; N, 2,89 (als Hemihydrat)

α-[2-(4-(2-Chinolinylmethoxy)phenoxy]methoxy]glutarsäuredimethylester

berechnet: C, 69,89; H, 5,67; N, 2,72

gefunden: C, 68,68; H, 5,71; N, 2,86
 berechnet: C, 68,69; H, 5,76; N, 2,67 (als Hemihydrat)

2-[2-(4-(2-Chinolinylmethoxy)phenoxy)methyl]phenyl]methylpentansäure (Schmelzpunkt 128 bis 132°C)

berechnet: C, 76,46; H, 6,42; N, 3,07
 gefunden: C, 76,70; H, 6,61; N, 3,46

2-[6-Propyl-2-[3-(2-chinolinylmethoxy)phenoxy)methyl]phenoxy]propionsäure (Schmelzpunkt 150 bis 157°C)

berechnet: C, 73,87; H, 6,20; N, 2,97
 gefunden: C, 72,10; H, 5,77; N, 2,81
 berechnet: C, 72,48; H, 6,29; N, 2,91 (als Hemihydrat)

p-Chlor-o-[4-(2-chinolinylmethoxy)phenoxy)methyl]phenoxyessigsäure (Schmelzpunkt 177 bis 180°C)

berechnet: C, 66,74; H, 4,48; N, 3,11
 gefunden: C, 66,67; H, 4,61; N, 2,94

o-Chlor-o-[3-(2-chinolinylmethoxy)phenoxy)methyl]phenoxyessigsäure (Schmelzpunkt 179 bis 181°C)

berechnet: C, 66,74; H, 4,48; N, 2,88
 gefunden: C, 67,36; H, 4,75; N, 2,78

o-Chlor-o-[4-(2-chinolinylmethoxy)phenoxy)methyl]phenoxyessigsäure (Schmelzpunkt 188 bis 191°C)

berechnet: C, 66,74; H, 4,48; N, 3,11
 gefunden: C, 66,88; H, 4,62; N, 2,99

p-Chlor-o-[3-(2-chinolinylmethoxy)phenoxy)methyl]phenoxyessigsäure (Schmelzpunkt 189 bis 191°C)

berechnet: C, 66,74; H, 4,48; N, 3,11
 gefunden: C, 66,51; H, 4,62; N, 2,97

m-[2-(3-(2-Chinolinylmethoxy)phenyl)-2-hydroxyethyl]phenoxyessigsäure-t-butylester (Schmelzpunkt 141 bis 142°C)

berechnet: C, 74,21; H, 6,44; N, 2,88
 gefunden: C, 72,97; H, 6,26; N, 2,62
 berechnet: C, 73,12; H, 6,50; N, 2,84 (als Viertelhydrat)

3-[3-(2-Chinolinylmethoxy)phenoxy)methyl]phenylmethylthiobernsteinsäure (Schmelzpunkt 198 bis 200°C (Zersetzung))

berechnet: C, 66,78; H, 5,00; N, 2,78; S, 6,37
 gefunden: C, 62,86; H, 4,61; N, 2,50; S, 6,52
 berechnet: C, 62,85; H, 5,37; N, 2,62; S, 5,99 (als 1,75-Hydrat)

4-Carboxy-4-[2-(4-(2-chinolinylmethoxy)phenoxy)methyl]phenoxy]buttersäure-dimethylamid (Schmelzpunkt 91 bis 92°C)

berechnet: C, 70,02; H, 5,88; N, 5,44
 gefunden: C, 61,70; H, 6,02; N, 4,72
 berechnet: C, 61,90; H, 6,49; N, 4,81 (als 3,75-Hydrat)

1,4-Dihydroxy-1-[3-fluor-4-(3-(2-chinolinylmethoxy)benzoxy)phenyl]butan (Schmelzpunkt 93 bis 94°C)

berechnet: C, 72,47; H, 5,86; N, 3,13
 gefunden: C, 71,63; H, 5,87; N, 3,18
 berechnet: C, 71,60; H, 5,92; N, 3,09 (als 0,3-Hydrat)

4-Methyl-2-[2-(3-(2-chinolinylmethoxy)phenoxy)methyl]phenoxy]pentansäure (Schmelzpunkt 76 bis 87°C)

berechnet: C, 73,87; H, 6,20; N, 2,97

gefunden: C, 73,67; H, 6,24; N, 2,88

2-[2-(4-(2-Chinolinylmethoxy)phenoxy)methyl]phenoxy]-2-phenylethansäure (Schmelzpunkt 206 bis 210°C)

berechnet: C, 75,75; H, 5,13; N, 2,85

gefunden: C, 74,55; H, 5,74; N, 3,16

berechnet: C, 74,39; H, 5,24; N, 2,80 (als Hemihydrat)

2-[2-(3-(2-Chinolinylmethoxy)phenoxy)methyl]-6-chlorphenoxy]-2-phenylethansäure (Schmelzpunkt 180 bis 181°C)

berechnet: C, 70,79; H, 4,60; N, 2,66

gefunden: C, 70,72; H, 4,71; N, 2,58

2-[2-Chlor-6-(4-(2-chinolinylmethoxy)phenoxy)methyl]phenoxy]propionsäure (Schmelzpunkt 149 bis 152°C)

berechnet: C, 67,32; H, 4,78; N, 3,02

gefunden: C, 66,89; H, 4,94; N, 2,96

berechnet: C, 66,66; H, 4,84; N, 2,99 (als Viertelhydrat)

2-[2-Chlor-6-(3-(2-chinolinylmethoxy)phenoxy)methyl]phenoxy]propionsäure (Schmelzpunkt 156 bis 159°C)

berechnet: C, 67,32; H, 4,78; N, 3,02

gefunden: C, 66,67; H, 4,88; N, 2,89

berechnet: C, 66,66; H, 4,84; N, 2,99 (als Viertelhydrat)

p-Carboxymethoxy-o-[3-(2-chinolinylmethoxy)phenoxy)methyl]phenoxyessigsäure (Schmelzpunkt 195 bis 198°C)

berechnet: C, 66,25; H, 4,74; N, 2,86

gefunden: C, 65,18; H, 5,07; N, 2,67

berechnet: C, 65,64; H, 4,79; N, 2,83 (als Viertelhydrat)

2-[2-Chlor-6-(4-(2-(8-fluorchinoliny)methoxy)phenoxy)methyl]phenoxy]pentansäure (Schmelzpunkt 173 bis 177°C)

5-[2-(4-(2-(8-Fluorchinoliny)methoxy)phenoxy)methyl]phenylmethyl]tetrazol (Schmelzpunkt 150 bis 153°C)

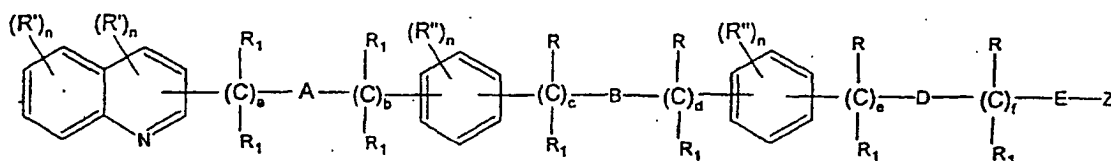
2-[2-(3-(2-Chinolinylmethoxy)phenoxy)methyl]benzyl]pentansäure (Schmelzpunkt 78 bis 81°C)

2-[2-(3-(2-(8-Fluorchinoliny)methoxy)phenoxy)methyl]benzyl]pentansäure

2-[3-(3-(2-Chinolinylmethoxy)phenoxy)methyl]benzyl]propansäure

Patentansprüche

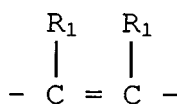
1. Verbindung mit der allgemeinen Formel I:



in der

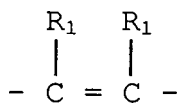
A O oder S ist;

B eine chemische Bindung oder



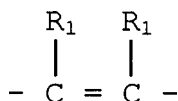
ist;

D O, S, NR₁,



oder eine chemische Bindung ist;

E eine chemische Bindung oder



ist;

a 0 bis 2 ist;

b 0 bis 1 ist;

c 0 bis 4 ist;

d 0 bis 5 ist;

e 0 bis 4 ist;

f 0 bis 5 ist;

n 0 bis 2 ist;

jedes R' unabhängig Wasserstoff, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxy, Carbalkoxy, Halogen, Nitro, Halogenalkyl, Cyano oder Acyl ist;

jedes R'' unabhängig Wasserstoff, Hydroxy, Alkoxy, Halogen, Halogenalkyl, -CH₂R oder -CH₂-O-(CH₂)_x-X oder R ist;

jedes R₁ unabhängig Wasserstoff, Alkyl oder Aralkyl ist;

jedes R unabhängig -(CH₂)_x-X; -O-(CH₂)_x-X; (wenn nicht geminal zu B oder D, wenn B oder D O ist) -S-(CH₂)_x-X oder -NR₁-(CH₂)_x-X ist; wobei x 0 bis 3 ist, und

X Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Arylalkyl, Hydroxy, Alkoxy, Aralkoxy, Amino, Mono- und Dialkylamino, Aralkylamino, Acylamino, -CONR₁R₁, -COOR₁, CN, Tetrazolyl oder Acylsulfonamido ist

vicinale R-Gruppen zusammen (CH₂)_y sein können, wobei y 1 bis 4 ist, wodurch ein 3- bis 6-gliedriger Ring gebildet wird;

geminale R₁- und R-Gruppen zusammen einen Spirosubstituenten -(CH₂)_z- bilden können, wobei z 2 bis 5 ist;

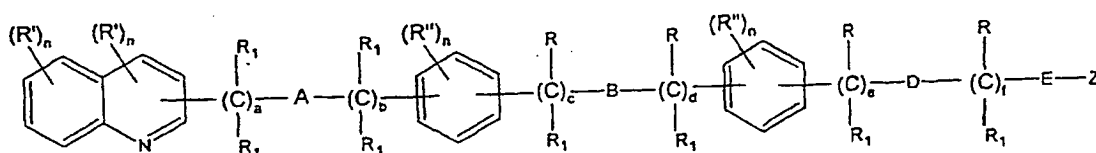
geminale R₁- oder R₁- und R-Gruppen zusammen einen Alkylidenylsubstituenten =CHR₁ bilden können;

Z -CN oder Tetrazolyl oder substituiertes Tetrazolyl ist,

wobei der Substituent Alkyl, Carboxyalkyl oder Carbalkoxyalkyl sein kann;

und pharmazeutisch akzeptable Salze davon.

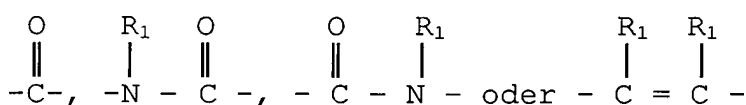
2. Verbindung mit der allgemeinen Formel I:



in der

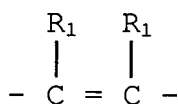
A O oder S ist;

B eine chemische Bindung, O, S, SO, SO₂, NR₁,

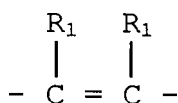


ist;

D O, S, NR₁,



oder eine chemische Bindung ist;
E eine chemische Bindung oder



ist;

a 0 bis 2 ist;

b 0 bis 1 ist;

c 0 bis 4 ist;

d 0 bis 5 ist;

e 0 bis 4 ist;

f 0 bis 5 ist;

n 0 bis 2 ist;

jedes R' unabhängig Wasserstoff, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxy, Carbalkoxy, Halogen, Nitro, Halogenalkyl, Cyano oder Acyl ist;

mindestens ein R'' -CH₂R oder -CH₂-O-(CH₂)_x-X oder R ist,

und das andere unabhängig Wasserstoff, Hydroxy, Alkoxy, Halogen, Halogenalkyl, -CH₂R oder -CH₂-O-(CH₂)_x-X oder R ist;

jedes R₁ unabhängig Wasserstoff, Alkyl oder Aralkyl ist;

jedes R unabhängig -(CH₂)_x-X; -O-(CH₂)_x-X; (wenn nicht geminal zu B oder D, wenn B oder D O ist) -S-(CH₂)_x-X oder -NR₁-(CH₂)_x-X ist; wobei x 0 bis 3 ist, und

X Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Arylalkyl, Hydroxy, Alkoxy, Aralkoxy, Amino, Mono- und Dialkylamino, Aralkylamino, Acylamino, -CONR₁R₁, -COOR₁, CN, Tetrazolyl oder Acylsulfonamid ist;

vicinale R-Gruppen zusammen (CH₂)_y sein können, wobei y 1 bis 4 ist, wodurch ein 3- bis 6-gliedriger Ring gebildet wird;

geminale R₁- und R-Gruppen zusammen einen Spirosubstituenten -(CH₂)_z- bilden können, wobei z 2 bis 5 ist;

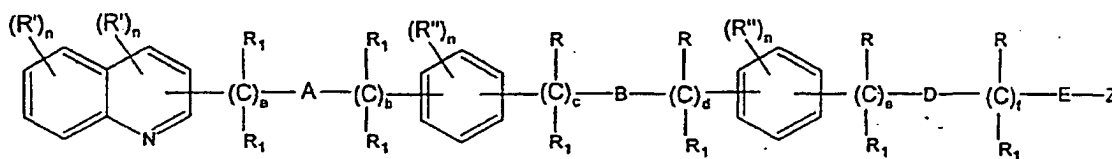
geminale R₁- oder R₁- und R-Gruppen zusammen einen Alkylidenylsubstituenten =CHR₁ bilden können;

Z -CN oder Tetrazolyl oder substituiertes Tetrazolyl ist,

wobei der Substituent Alkyl, Carboxyalkyl oder Carbalkoxyalkyl sein kann;

und pharmazeutisch akzeptable Salze davon.

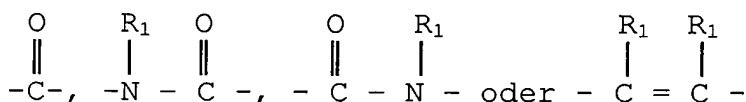
3. Verbindung mit der allgemeinen Formel I:



in der

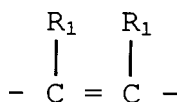
A O oder S ist;

B eine chemische Bindung, O, S, SO, SO₂, NR₁,



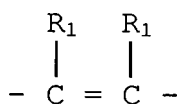
ist;

D O, S, NR₁,



oder eine chemische Bindung ist;

E eine chemische Bindung oder



ist;

a 0 bis 2 ist;

b 0 bis 1 ist;

c 0 bis 4 ist;

d 0 bis 5 ist;

e 0 bis 4 ist;

f 0 bis 5 ist;

n 0 bis 2 ist;

jedes R' unabhängig Wasserstoff, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxy, Carbalkoxy, Halogen, Nitro, Halogenalkyl, Cyano oder Acyl ist;

jedes R'' unabhängig Wasserstoff, Hydroxy, Alkoxy, Halogen, Halogenalkyl, -CH₂R oder -CH₂-O-(CH₂)_x-X oder R ist;

jedes R₁ unabhängig Wasserstoff, Alkyl oder Aralkyl ist;

jedes R unabhängig -O-(CH₂)_x-X; (wenn nicht geminal zu B oder D, wenn B oder D O ist) -S-(CH₂)_x-X oder -NR₁-(CH₂)_x-X ist; wobei x 0 bis 3 ist, und

X Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Arylalkyl, Hydroxy, Alkoxy, Aralkoxy, Amino, Mono- und Dialkylamino, Aralkylamino, Acylamino, -CONR₁R₁, -COOR₁, CN, Tetrazolyl oder Acylsulfonamido ist;

vicinale R-Gruppen zusammen (CH₂)_y sein können, wobei y 1 bis 4 ist, wodurch ein 3- bis 6-gliedriger Ring gebildet wird;

geminale R₁- und R-Gruppen zusammen einen Spirosubstituenten -(CH₂)_z- bilden können, wobei z 2 bis 5 ist;

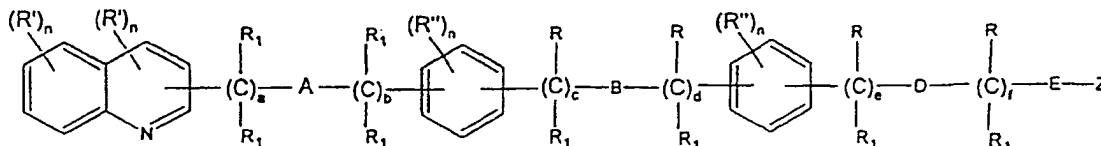
geminale R₁- oder R₁- und R-Gruppen zusammen einen Alkylidenylsubstituenten =CHR₁ bilden können;

Z -CN oder Tetrazolyl oder substituiertes Tetrazolyl ist,

wobei der Substituent Alkyl, Carboxyalkyl oder Carbalkoxyalkyl sein kann;

und pharmazeutisch akzeptable Salze davon.

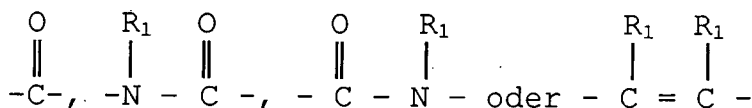
4. Verbindung mit der allgemeinen Formel I:



in der

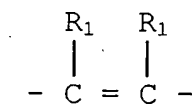
A O oder S ist;

B eine chemische Bindung, O, S, SO, SO₂, NR₁,



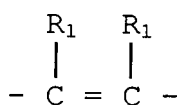
ist;

D O, S, NR₁,



oder eine chemische Bindung ist;

E eine chemische Bindung oder



ist;

a 0 bis 2 ist;

b 0 bis 1 ist;

c 0 bis 4 ist;

d 0 bis 5 ist;

e 0 bis 4 ist;

f 0 bis 5 ist;

n 0 bis 2 ist;

jedes R' unabhängig Wasserstoff, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxy, Carbalkoxy, Halogen, Nitro, Halogenalkyl, Cyano oder Acyl ist;

jedes R" unabhängig Wasserstoff, Hydroxy, Alkoxy, Halogen, Halogenalkyl, $-\text{CH}_2\text{R}$ oder $-\text{CH}_2\text{-O-(CH}_2)_x\text{-X}$ oder R ist;

jedes R₁ unabhängig Wasserstoff, Alkyl oder Aralkyl ist;

jedes R unabhängig $-(\text{CH}_2)_x\text{-X}$; $-\text{O-(CH}_2)_x\text{-X}$; (wenn nicht geminal zu B oder D, wenn B oder D O ist) $-\text{S-(CH}_2)_x\text{-X}$ oder $-\text{NR}_1\text{-(CH}_2)_x\text{-X}$ ist; wobei x 0 bis 3 ist, und

X CN ist;

vicinale R-Gruppen zusammen $(\text{CH}_2)_y$ sein können, wobei y 1 bis 4 ist, wodurch ein 3- bis 6-gliedriger Ring gebildet wird;

geminale R₁- und R-Gruppen zusammen einen Spirosubstituenten $-(\text{CH}_2)_z\text{-}$ bilden können, wobei z 2 bis 5 ist;

geminale R₁- oder R₁- und R-Gruppen zusammen einen Alkyldenylnsubstituenten $=\text{CHR}_1$ bilden können;

Z -CN oder Tetrazolyl oder substituiertes Tetrazolyl ist,

wobei der Substituent Alkyl, Carboxyalkyl oder Carbalkoxyalkyl sein kann;

und pharmazeutisch akzeptable Salze davon.

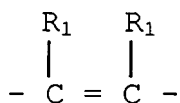
5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, bei der einer von R $-(\text{CH}_2)_x\text{-X}$; $-\text{S-(CH}_2)_x\text{-X}$ oder $\text{NR}_1\text{-(CH}_2)_x\text{-X}$ ist

und/oder einer von R" $-\text{CH}_2\text{R}$; $-\text{CH}_2\text{-O-(CH}_2)_x\text{-X}$ oder R ist

und X $-\text{CONR}_1\text{R}_1$, $-\text{COOR}_1$, $-\text{CN}$, Tetrazolyl oder Acylsulfonamido ist.

6. Verbindung nach einem der Ansprüche 2 bis 4 oder Anspruch 5 in Abhängigkeit von Anspruch 2, bei der B eine chemische Bindung, O, S,

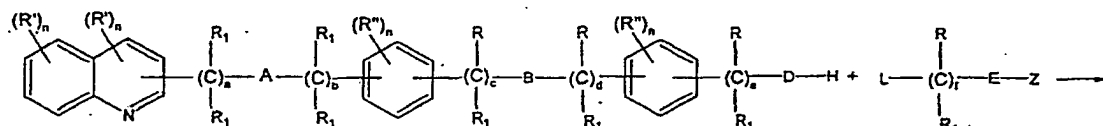
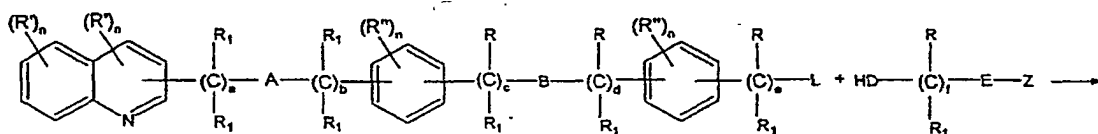
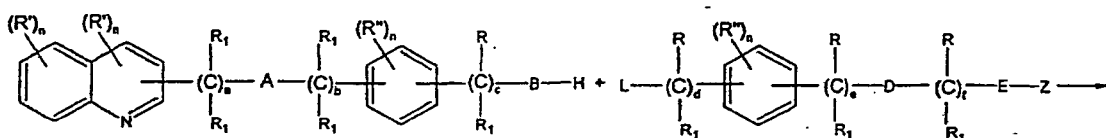
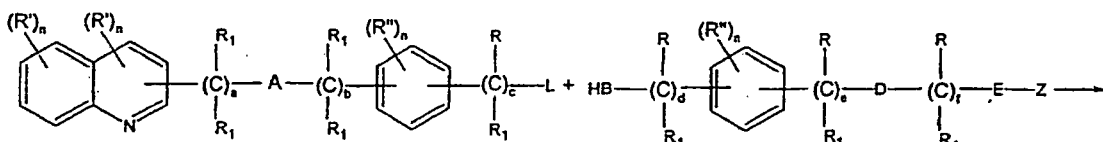
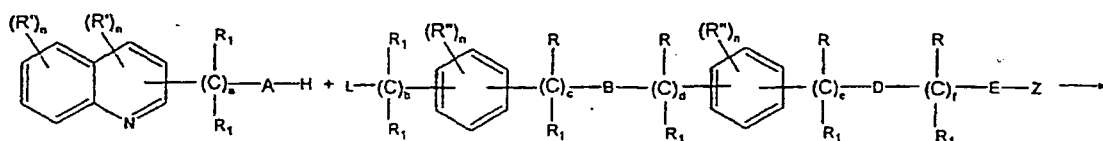
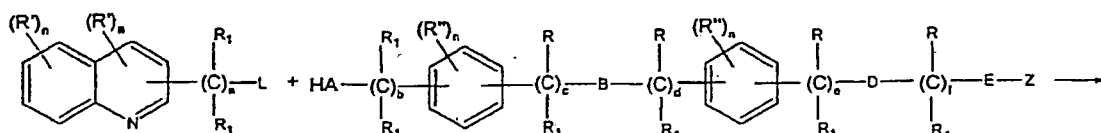
oder



ist; und

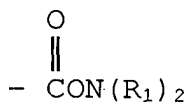
Z Tetrazolyl ist.

7. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, das eine oder mehrere der folgenden Reaktionen umfasst, nämlich;



worin

R, R', R'', a, b, c, d, e, f, n, A und D wie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 4 definiert sind, B O oder S ist; E eine chemische Bindung ist; Z -COOR₁, -CN,



oder Tetrazolyl ist;

und L eine Abgangsgruppe ist, wie Halogen, Tosylat oder Mesylat.

8. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 oder Produkt des Verfahrens nach Anspruch 7 zur Herstellung eines Medikaments.

9. Verwendung nach Anspruch 8, bei der das Medikament zur Verwendung als Lipoxigenaseinhibitor und/oder Leukotrienantagonist ist.

10. Verwendung nach Anspruch 8, bei der das Medikament zur Verwendung zur Behandlung oder Vorbeugung von Entzündung und/oder allergischen Zuständen ist.

11. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 oder das

DE 689 29 520 T2 2005.09.29

Produkt des Verfahrens nach Anspruch 7 zusammen mit einem pharmazeutisch akzeptablen Träger dafür umfasst.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen