

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 920732 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 920732

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D215/14

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 20.02.1992

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 20.02.1992

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 23.08.1992

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

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

22.02.1991 DE 4105551

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Bayer Aktiengesellschaft, 51368 Leverkusen, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Raddatz, Siegfried, Germany, SAKSA, (DE)

2 • Mohrs, Klaus-Helmut, Germany, SAKSA, (DE)

3 • Matzke, Michael, Germany, SAKSA, (DE)

4 • Fruchtmann, Romanis, Germany, SAKSA, (DE)

5 • Hatzelmann, Armin, Germany, SAKSA, (DE)

6 • Kohlsdorfer, Christian, Germany, SAKSA, (DE)

7 • Müller-Peddinghaus, Reiner, Germany, SAKSA, (DE)

8 • Theisen-Popp, Pia, Germany, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

2-substituoidut kinoliinit, menetelmä niiden valmistamiseksi sekä niiden käyttö lääkaineissa

2-substituerade kinoliner, förfarande för framställning av dessa och användning av dessa i läkemedel

2-substituoidut kinoliinit, menetelmä niiden valmistamiseksi sekä niiden käyttö lääkeaineissa

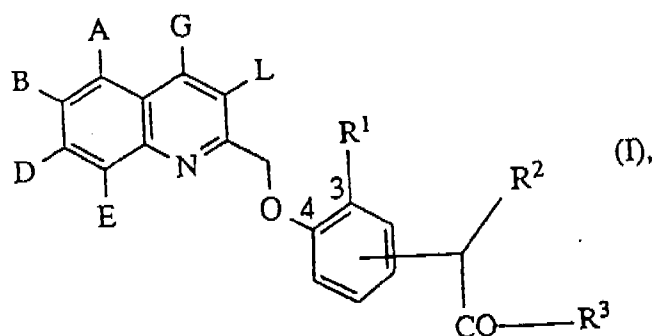
Esillä oleva keksintö koskee 2-substituoituja kinoliineja, menetelmää niiden valmistamiseksi sekä niiden käyttöä lääkeaineissa.

Substituoidut 4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyylietikkahappojohdannaiset ja α -substituoidut 4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyylietikkahappojohdannaiset tunnetaan patenttijulkaisuista EP 344 519 (US 4 970 215) ja EP 339416.

Esillä oleva keksintö koskee 2-substituoituja kinoliineja, joilla on yleinen kaava (I)

15

20



jossa

A, B, D, E, G ja L ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä, hydroksia, halogeenia, syanoa, karboksia, nitroa, trifluorimetyyliä, trifluorimetoksia tai suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä tai alkoksia, jossa on kulloinkin korkeintaan 8 hiiliatomia, tai 6-10 hiiliatomia sisältävää aryyliä, joka on mahdollisesti substituoitu halogeenilla, hydroksilla, nitrolla tai syanolla,

R¹ on halogeeni, syano, nitro, atsidio, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi tai trifluorimetyyllitio, tai suoraketjuinen tai haarautunut alkoksi tai asyyli, jossa on kulloinkin korkeintaan 8 hiiliatomia, tai

- korkeintaan 8 hiiliatomia sisältävä suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli, joka on mahdollisesti substituoitu hydroksilla tai alkoksilla, jossa on korkeintaan 6 hiiliatomia, tai
- 5 6-10 hiiliatomia sisältävä aryyli, tai suoraketjuinen tai haarautunut alkenyyli, jossa on korkeintaan 6 hiiliatomia, tai kaavan $-NR^4R^5$ mukainen ryhmä, jossa
- 10 R^4 ja R^5 ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä, suoraketjuista tai haarautunutta, alkyylia, jossa on korkeintaan 8 hiiliatomia, fenyyliä, asetyyliä tai bentsoyyliä, tai tyydyttynyt tai tyydyttymätön, mahdollisesti substituoitu
- 15 5- tai 6-jäseninen heterosykli, jossa on korkeintaan 3 heteroatomia seuraavasta ryhmästä: rikki, happi tai typpi, R^2 on sykloalkyyli tai -alkenyyli, jossa on 3-12 hiiliatomia, R^3 on ryhmä, jolla on kaava $-OR^6$ tai $-NR^7-SO_2-R^8$,
- 20 jossa R^6 on vety, suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli, jossa on korkeintaan 8 hiiliatomia tai fenyyli, R^7 on vety tai suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli, jossa on korkeintaan 6 hiiliatomia,
- 25 R^8 on 6-10 hiiliatomia sisältävä aryyli, joka on mahdollisesti substituoitu korkeintaan 2 kertaa samalla tavalla tai eri tavalla halogeenilla, syanolla, hydroksilla, nitrolla, trifluorimetyylillä, trifluorimetoksilla, trifluorimetyylitiolla, tai suoraketjuisella tai haarautuneella
- 30 alkyylillä tai alkoksilla, jossa on kulloinkin korkeintaan 8 hiiliatomia, tai suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli, jossa on korkeintaan 8 hiiliatomia, ja, joka on mahdollisesti substituoitu fenyyllillä, joka puolestaan voi olla substituoitu halogeenilla, syanolla, nitrolla, trifluorimetyylillä, tri-
- 35

fluorimetoksilla, trifluorimetyyli-itiolla, hydroksilla tai suoraketjuisella tai haarautuneella alkyyli-illä tai alkoksilla, jossa on kulloinkin korkeintaan 6 hiiliatomia, ja niiden fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja.

5 Edullisina mainitaan 5- ja 6-jäseniset heterosykliit, joissa on korkeintaan 2 typpiatomia, kuten esimerkiksi pyrryyli, pyratsolyyli, pyridyyli, pyrimidyyli, pyratsinyyli tai pyridatsinyyli tai furyyli tai tienyyli.

10 Esillä olevan keksinnön yhteydessä pidetään edullisina fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja. 2-substituoitujen kinoliinien fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja voivat olla mineraalihappojen, karboksyylihappojen tai sulfo-

15 nihappojen kanssa muodostettavat suolat. Erityisen edullisina pidetään esimerkiksi kloorivetyhapon, bromivetyhapon, rikkihapon, fosforihapon, metaanisulfonihapon, eta-

20 nisulfonihapon, tolueenisulfonihapon, bentseenisulfonihapon, naftaliinidisulfonihapon, etikkahapon, propionihapon, maitohapon, viinihapon, sitruunahapon, fumaarihapon, maleiinihapon tai bentseenihapon kanssa muodostettavia suoloja.

Esillä olevan keksinnön yhteydessä suoloja ovat tämän lisäksi yksiarvoisten metallien, kuten alkalimetallien suolat ja ammoniumsuolat. Edullisina pidetään natrium-, kalium- ja ammoniumsuoloja.

25 Keksinnönmukaiset yhdisteet ovat stereoisomeerisinä muotoina, jotka ovat toisiinsa nähden joko kuten kuva ja peilikuva (enantiomeerit), tai jotka eivät ole toisiinsa nähden, kuten kuva ja peilikuva (diastereomeerit). Keksintö koskee sekä antipodeja että myös raseemisia muotoja

30 sekä diastereomeeriseoksia. Raseemiset muodot samoin kuin diastereomeerit voidaan erottaa tunnetulla tavalla stereoisomeerisesti yhtenäisiksi aineosiksi [vrt. E.L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw Hill, 1962].

Edullisina pidetään yleisen kaavan (I) mukaisia

35 yhdisteitä, joissa

- A, B, D, E, G ja L ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä, hydroksia, fluoria, klooria, bromia, karboksia, nitroa, trifluorimetyyliä, trifluorimetoksia tai
- 5 suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä tai alkoksia, jossa on kulloinkin korkeintaan 6 hiiliatomia, tai fenyyliä, joka on mahdollisesti substituoitu fluorilla, kloorilla, bromilla, hydroksilla, nitrolla tai syanolla, R^1 on fluori, kloori, bromi, jodi, syano, nitro, atsido,
- 10 trifluorimetyyli tai trifluorimetoksi, tai suoraketjuinen tai haarautunut alkoksi tai asyyli, jossa on kulloinkin korkeintaan 6 hiiliatomia, tai korkeintaan 6 hiiliatomia sisältävä suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli, joka on mahdollisesti substituoitu
- 15 hydroksilla tai alkoksilla, jossa on korkeintaan 4 hiiliatomia, tai suoraketjuinen tai haarautunut alkenyyli, jossa on korkeintaan 4 hiiliatomia, tai kaavan $-NR^4R^5$ mukainen ryhmä,
- 20 jossa R^4 ja R^5 ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä tai suoraketjuista tai haarautunutta, korkeintaan 4 hiiliatomia sisältävää alkyyliä, tai pyrryyli, pyridyyli, furyyli tai fenyyli,
- 25 R^2 on sykloalkyyli, jossa on 3-12 hiiliatomia, R^3 on ryhmä, jolla on kaava $-OR^6$ tai $-NR^7-SO_2-R^8$, jossa R^6 on vety tai suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli, jossa on korkeintaan 6 hiiliatomia,
- 30 R^7 on vety tai suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli, jossa on korkeintaan 4 hiiliatomia R^8 on fenyyli, joka on mahdollisesti substituoitu fluorilla, kloorilla, bromilla, jodilla, syanolla tai suoraketjuisella tai haarautuneella alkyylillä tai alkoksilla,
- 35 jossa on kulloinkin korkeintaan 6 hiiliatomia, tai

suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli, jossa on korkeintaan 6 hiiliatomia, ja, joka on mahdollisesti substituoitu fenyyllillä, joka puolestaan voi olla substituoitu fluorilla, kloorilla, bromilla, trifluorimetyyllillä tai suoraketjuisella tai haarautuneella alkyyllillä tai alkoksilla, jossa on kulloinkin korkeintaan 4 hiiliatomia, ja niiden fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja.

Erityisen edullisina pidetään yleisen kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa

- 10 A, B, D, E, G ja L ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä, hydroksia, fluoria, klooria, bromia - tai suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, jossa on korkeintaan 4 hiiliatomia,
- 15 R^1 on fluori, kloori, bromi, nitro, atside tai trifluorimetoksi, tai suoraketjuinen tai haarautunut alkoksi tai asyyli, jossa on kulloinkin korkeintaan 4 hiiliatomia, tai korkeintaan 4 hiiliatomia sisältävä suoraketjuinen tai
- 20 haarautunut alkyyli, joka on mahdollisesti substituoitu hydroksilla tai metoksilla, tai suoraketjuinen tai haarautunut alkenyyli, jossa on korkeintaan 4 hiiliatomia, tai kaavan $-NR^4R^5$ mukainen ryhmä,
- 25 jossa R^4 ja R^5 ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä tai suoraketjuista tai haarautunutta, korkeintaan 3 hiiliatomia sisältävää alkyyliä, tai pyrryyli, furyyli tai fenyyli,
- 30 R^2 on syklobutyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli, sykloheptyyli tai syklo-oktyyli,
- R^3 on ryhmä, jolla on kaava $-OR^6$ tai $-NR^7-SO_2-R^8$, jossa
- 35 R^6 on vety tai suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli, jossa on korkeintaan 4 hiiliatomia,

R^7 on vety, metyyli tai etyyli,

R^8 on fenyyli, joka on mahdollisesti substituoitu metyyllillä, fluorilla, kloorilla, bromilla, jodilla, metoksilla tai trifluorimetyyllillä, tai

5 suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli, jossa on korkeintaan 4 hiiliatomia, ja, joka on mahdollisesti substituoitu fenyyllillä, joka puolestaan voi olla substituoitu fluorilla, kloorilla, bromilla, metyyllillä tai metoksilla ja niiden fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja.

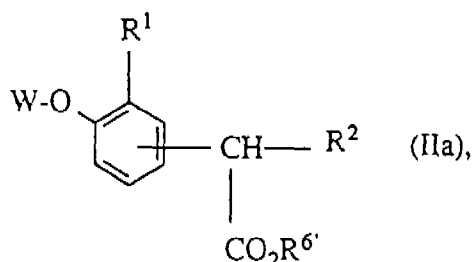
10 Aivan erityisen edullisina pidetään kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa A, B, D, E, G ja L merkitsevät vetyä. Samoin aivan erityisen edullisia ovat sellaiset yhdisteet, joissa ryhmä $-CHR^2-COR^3$ on 4-asemassa kinolyyli-metoksiryhmään nähden.

15 Tämän lisäksi löydettiin menetelmä keksinnönmukaisten yleisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, tunnettu siitä, että

[A] siinä tapauksessa, että R^3 on ryhmä $-OR^6$

[A₁] niin joko yhdisteet, joilla on yleinen kaava

20 (IIa)



25

jossa

30 R^1 ja R^2 merkitsevät samaa kuin edellä,

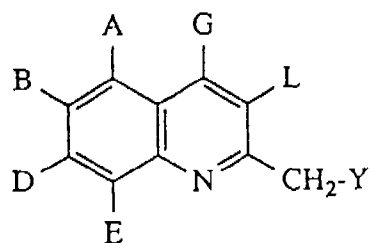
W on hydroksisuojarahmä, kuten bentsyyli tai tert.-butyyli ja

$R^{6'}$ merkitsee samaa kuin R^6 edellä, mutta ei ole vety,

muutetaan sen jälkeen, kun suojarahmä on lohkaistu 2-halo-

35 geenimetyylikinoliineilla, joilla on yleinen kaava (III)

5



(III),

10

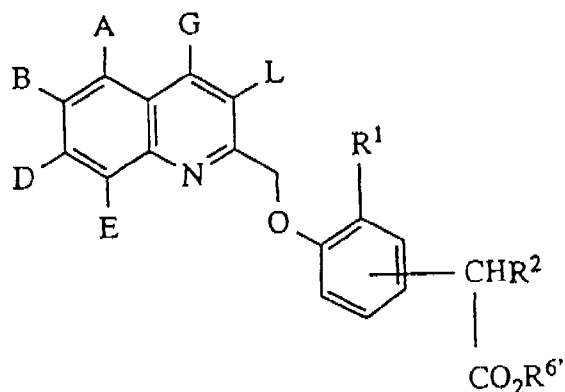
jossa

A, B, D, E, G ja L merkitsevät samaa kuin edellä, ja

Y on halogeeni, erityisesti kloori tai bromi,

inerteissä liuottimissa eetteröimällä yhdisteiksi, joilla on yleinen kaava (IVa)

15



(IVa),

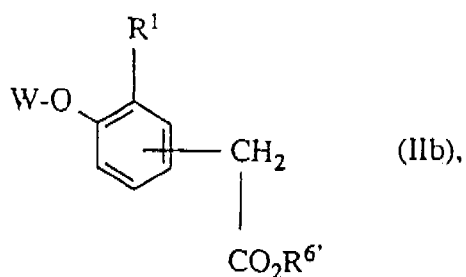
20

jossa

25

A, B, D, E, G, L, R¹, R² ja R^{6'} merkitsevät samaa kuin edellä ja esterien tapauksessa (R⁶ ei ole H) nämä saippuoidaan lopuksi tai[A₂] yhdisteet, joilla on yleinen kaava (IIb)

30



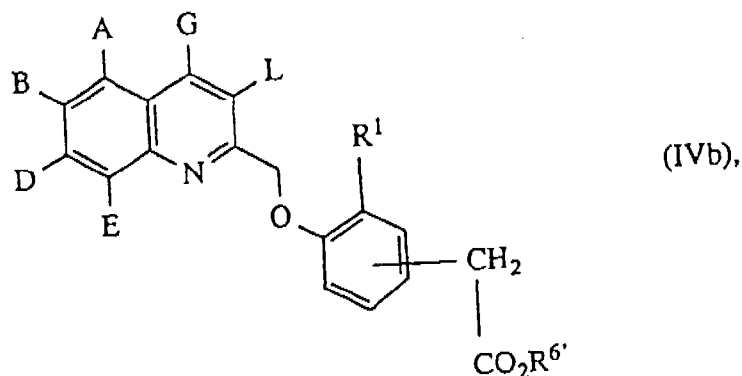
(IIb),

35

jossa

R^1 ja $R^{6'}$ merkitsevät samaa kuin edellä,

muutetaan sen jälkeen, kun suojaryhmä on ensiksi lohkaistu yleisen kaavan (III) mukaisilla 2-halogeenuimetyylikinolii-
 5 neilla inerteissä liuottimissa eetteröimällä yhdisteiksi, joilla on yleinen kaava (IVb)



jossa

A, B, D, E, G, L, R^1 ja $R^{6'}$ merkitsevät samaa kuin edellä ja nämä alkyloidaan lopuksi yhdisteillä, joilla on yleinen kaava (V)



(V)

jossa

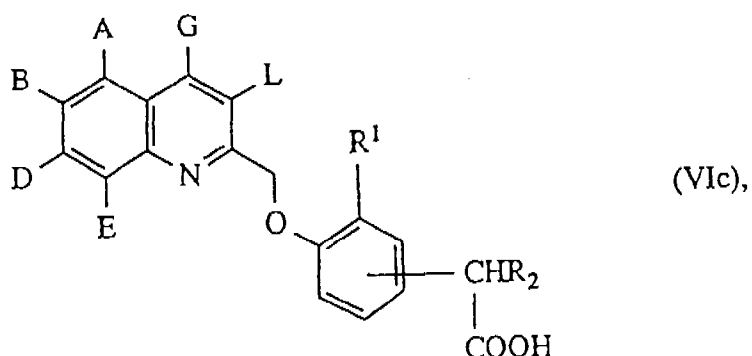
R^2 merkitsee samaa kuin edellä ja

25 Z on kloori, bromi tai jodi,

inerteissä liuottimissa ja esterien tapauksessa (R^6 ei ole H) esterit saippuoidaan,

tai

30 [B] siinä tapauksessa, että R^3 on ryhmä $-NR^7-SO_2R^8$, yhdisteet, joilla on yleinen kaava (IVc)



jossa

A, B, D, E, G, L, R¹ ja R² merkitsevät samaa kuin edellä
amidoidaan inerteissä liuottimissa, mahdollisesti emäksen
läsnä ollessa sulfonamideilla, joilla on yleinen kaava
15 (VI)



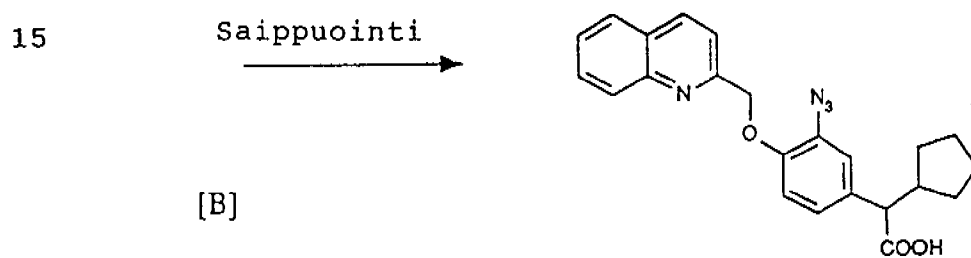
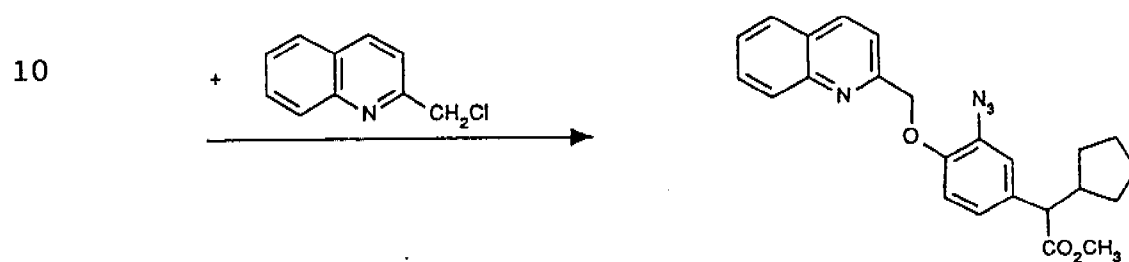
jossa

20 R⁷ ja R⁸ merkitsevät samaa kuin edellä,
ja

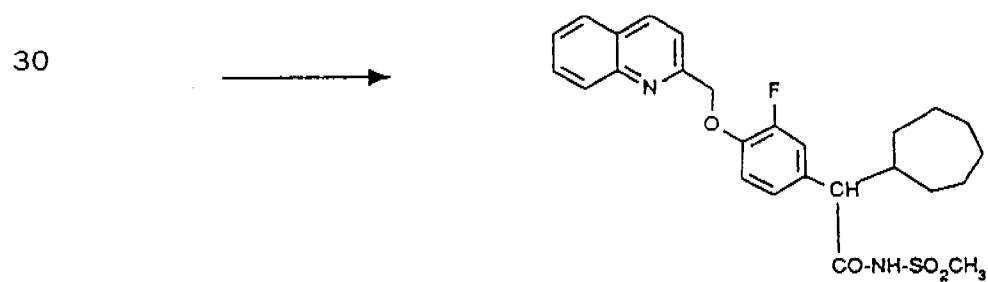
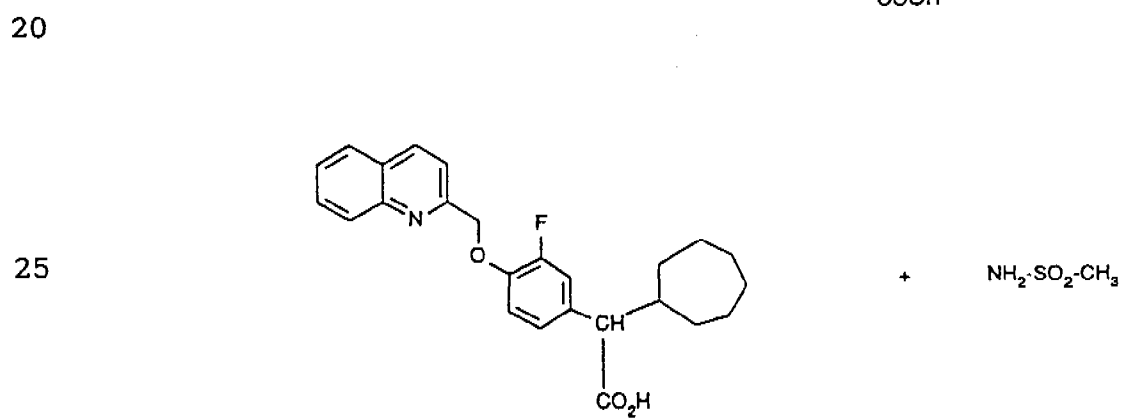
[C] enantiomeerien tapauksessa vastaavat enantio-
meeripuhtaat hapot (IVc) erotetaan tavanomaisen menetelmän
mukaisesti ja annetaan reagoida edelleen edellä esitetty-
25 jen menetelmien mukaisesti,
jolloin substituenttia R¹ voidaan jokaisessa edellä esite-
tyssä vaiheessa vaihdella, mahdollisesti tunnettujen kemi-
allisten menetelmien mukaisesti.

Keksinnön mukaisia menetelmiä voidaan selventää seu-
30 raavalla kaaviolla:

[A1]

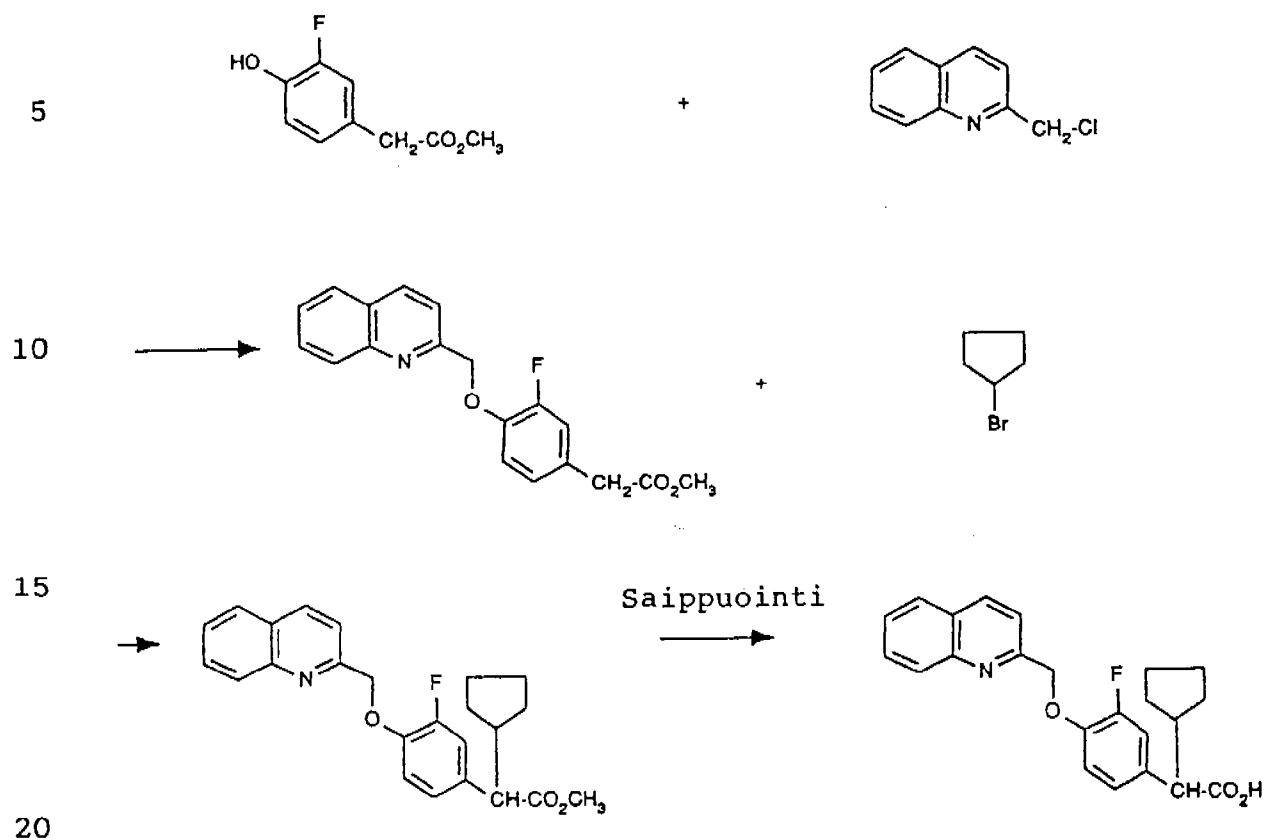


[B]



35

[A2]



Suojaryhmien lohkaus vastaavista eettereistä (IIa) ja (IIb) tapahtuu tavanomaisen menetelmän mukaisesti, esimerkiksi lohkaisemalla bentsyylietterit hydrogenolyytisesti edellä ilmoitetuissa inerteissä liuottimissa vetykaasulla katalysaattorin läsnä ollessa [vrt. lisäksi Th. Green: "Protective Groups in Organic Synthesis", J. Wiley & Sons, 1981, New York].

Eetteröinti voidaan suorittaa inerteissä orgaanisissa liuottimissa mahdollisesti emäksen läsnä ollessa. Eetteröinnissä käytettäviä liuottimia voivat olla inertit orgaaniset liuottimet, jotka eivät muutu reaktio-olosuhteissa. Näihin kuuluvat edullisesti eetterit, kuten esimerkiksi dioksaani, tetrahydrofuraani tai dietyylietteri,

halogeenihiilivedyt, kuten dikloorimetaani, trikloorimetaani, tetrakloorimetaani, 1,2-dikloorietaani tai trikloorietyleeni, hiilivedyt, kuten bentseeni, ksyloli, tolueni, heksaani, sykloheksaani tai maaöljyfraktiot, nitrometaani, dimetyyliformamidi, asetonitriili, asetoni tai heksametyylifosforihappotriamidi. Samoin on mahdollista käyttää liuottimien seoksia.

Eetteröinnissä voidaan emäksinä käyttää epäorgaanisia tai orgaanisia emäksiä. Näihin kuuluvat edullisesti alkalihydroksidit, kuten esimerkiksi natriumhydroksidi tai kaliumhydroksidi, maa-alkalihydroksidit, kuten esim. bariumhydroksidi, alkalikarbonaatit, kuten natriumkarbonaatti tai kaliumkarbonaatti, maa-alkalikarbonaatit, kuten kalsiumkarbonaatti, tai orgaaniset amiinit (trialkyyli(C_1-C_6)-amiinit), kuten trietyyliamiini, tai heterosyklit, kuten pyridiini, metyyliipiperidiini, piperidiini tai morfoliini.

On myös mahdollista käyttää emäksinä alkalimetalleja, kuten natriumia tai niiden hydridejä, kuten natriumhydridiä.

Eetteröinti tapahtuu yleensä $0\text{ }^{\circ}\text{C:n}$ ja $+150\text{ }^{\circ}\text{C:n}$ välisellä lämpötila-alueella, edullisesti $+10\text{ }^{\circ}\text{C:ssa}$ - $+100\text{ }^{\circ}\text{C:ssa}$.

Eetteröinti suoritetaan yleensä normaalipaineessa. Mutta on myös mahdollista suorittaa menetelmä alipaineessa tai ylipaineessa (esim. alueella 0,5 - 5 bar).

Yleensä käytetään 0,5 - 5 moolia, edullisesti 1-2 moolia halogenidia (III) 1 moolia reaktiopartneria kohti. Emästä käytetään yleensä 0,5 - 5 moolia, edullisesti 1-3 moolia halogenidiin nähden.

Yleisen kaavan (IIa) ja (IIb) mukaiset yhdisteet ovat sinänsä tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa tavantomaisen menetelmän mukaisesti [vrt. J. Org. Chem. 31, 2658 (1966)].

Yleisen kaavan (III) mukaiset yhdisteet ja niiden valmistus ovat samoin tunnettuja [vrt. Chem. Ber. 120, 649 (1987)].

Keksinnönmukaisessa menetelmässä ja alkyloinnissa
 5 käytettäviksi liuottimiksi soveltuvat tavanomaiset orgaaniset liuottimet, jotka eivät muutu reaktio-olosuhteissa. Näihin kuuluvat edullisesti eetterit, kuten dietyylieetteri, dioksaani, tetrahydrofuraani, glykolidimetyylieetterit, tai hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueeni, ksyloli,
 10 heksaani, sykloheksaani tai maaöljyfraktiot tai halogeenihiilivedyt, kuten, dikloorimetaani, trikloorimetaani, tetrakloorimetaani, dikloorietyleeni, trikloorietyleeni, tai klooribentseeni, tai etikkaesterit, tai trietyyliamiini, pyridiini, dimetyylisulfoksidi, dimetyyliformamidi, heksametyylifosforihappotriamidi, asetonitriili, asetoni tai
 15 nitrometaani. Samoin on mahdollista käyttää mainittujen liuottimien seoksia. Edullisena pidetään dikloorimetaania.

Alkylointi suoritetaan edellä esitetyissä liuottimissa 0 °C:n ja +150 °C:n välisellä lämpötila-alueella,
 20 edullisesti huoneenlämpötilan ja +100 °C:n välillä normaallipaineessa.

Amidointi tapahtuu yleensä inerteissä liuottimissa emäksen ja vedenpoistoaineen läsnä ollessa.

Liuottimiksi soveltuvat tällöin inertit orgaaniset
 25 liuottimet, jotka eivät muutu reaktio-olosuhteissa. Näihin kuuluvat halogeenihiilivedyt, kuten, dikloorimetaani, trikloorimetaani, tetrakloorimetaani, 1,2-dikloorietaani, trikloorietaani, tetrakloorietaani, 1,2-dikloorietyleeni tai trikloorietyleeni, hiilivedyt, kuten bentseeni, ksyloli,
 30 tolueeni, heksaani, sykloheksaani, tai maaöljyfraktiot, nitrometaani, dimetyyliformamidi, asetonitriili tai heksametyylifosforihappotriamidi. Samoin on mahdollista käyttää liuottimien seoksia. Erityisen edullisena pidetään dikloorimetaania.

Amidoinnissa käytettäväiksi emäksiksi soveltuvat tavanomaiset emäksiset yhdisteet. Näihin kuuluvat edullisesti alkali- ja maa-alkalihydroksidit, kuten litiumhydroksidi, natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi tai bariumhydroksidi, 5 alkalihydridit, kuten natriumhydridi, alkali- ja maa-alkalikarbonaatit, kuten natriumkarbonaatti, kaliumkarbonaatti, tai alkalialkoholaatit, kuten esimerkiksi natriummetanolaatti tai -etanolaatti, kaliummetanolaatti tai -etanolaatti tai kalium-tert.-butylaatti, tai orgaaniset amiinit, kuten bentsyyli-trimetyyliammoniumhydroksidi, 10 tetrabutyyliammoniumhydroksidi, pyridiini, trietyyliamiini tai N-metyylipiperidiini.

Amidointi suoritetaan yleensä 0 °C:n ja 150 °C:n välisellä lämpötila-alueella, edullisesti 25 °C:ssa - 15 40 °C:ssa.

Amidointi suoritetaan yleensä normaalipaineessa. Mutta on myös mahdollista suorittaa menetelmä alipaineessa tai ylipaineessa (esim. alueella: 0,5 - 5 bar).

Amidointia suoritettaessa emästä käytetään yleensä 20 1 - 3 moolia, edullisesti 1-1,5 moolia 1 moolia karboksyylihappoa (VIc) kohti.

Vedenpoistoaineiksi soveltuvat karbodi-imidit, kuten esimerkiksi di-isopropyylikarbodi-imidi, disykloheksyylikarbodi-imidi tai N-(3-dimetyyliaminopropyyli)-N'-etyylikarbodi-imidi-hydrokloridi tai karbonyyliyhdisteet, 25 kuten karbonyylidi-imidatsoli tai 1,2-oksatsoliumyhdisteet, kuten 2-etyyli-5-fenyyli-1,2-oksatsolium-3-sulfo-naatti tai propaanifosfonihappoanhydridi tai isobutyylieklooriformaatti tai bentsotriatsolyylioksi-tris-(dimetyyliamino)fosfonium-heksafluorifosfaatti tai aminofosfonihappodifenyyliesteri tai metaanisulfonihappokloridi, mahdollisesti emästen, kuten trietyyliamiinin tai N-etyylimorfoliinin tai N-metyylipiperidiinin tai disykloheksyylikarbodi-imidin ja N-hydroksisukkinimidin läsnä ollessa 30 [vrt. J. C. Sheehan, S.L. Ledis, J. Am. Chem. Soc. 95, 875

(1973); F. E. Frerman et al., J. Biol. Chem. 225, 507 (1982) ja N. B. Benoton, K. Kluroda, Int. Pept. Prot. Res. 13, 403 (1979), 17, 187 (1981)].

5 Yleisten kaavojen (IVa), (IVb) ja (IVc) mukaiset yhdisteet ovat uusia ja niitä voidaan valmistaa edellä esitetyn menetelmän mukaisesti.

Yleisen kaavan (V) mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja [vrt. Beilstein 5,19/5,24/5,29] tai niitä voidaan valmistaa tunnettujen menetelmien mukaan vastaavista alko-

10 holeista tai sykloalkeeneista.

Yleisen kaavan (VI) mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja [vrt. esim. Beilstein 11/104].

Keksinnönmukaisia fenyyllillä substituoituja kino-
liineja voidaan käyttää vaikuttavina aineina lääkeaineis-

15 sa. Aineet voivat vaikuttaa entsyymaattisten reaktioiden estäjinä arakidonihappo-aineenvaihdunnassa, erityisesti lipoksigenaasin estäjinä.

Ne soveltuvat täten erittäin hyvin hengitysteiden sairauksien kuten allergioiden/astman, keuhkoputkentuleh-

20 duksen eli bronkiitin, emfyseeman eli keuhkolaajentuman, shokkikeuhkon, keuhkovaltimoiden ylipaineen, tulehdusten/-reuman ja ödeemojen eli turvotusten, tromboosien eli verisuonitukosten ja tromboembolioiden eli hyytymästä liik-
keelle lähteneen veritulpan, iskemian eli paikallisen ve-

25 rettömyyden (perifeeristen -, sydämen-, aivojen verenkierto-
häiriöiden), sydän- ja aivoinfarktien, angina pectoriksen eli sepelvaltimotaudissa esiintyvän rasitusrintakivun, arterioskleroosin eli valtimoiden seinämien kovetustaudin
hoitoon ja ennaltaehkäisyyn, kudosten siirrossa, ihotau-

30 deissa, kuten psoriaasissa eli hilsetystaudissa, tulehdus-
sellisissa ihotaudeissa sekä solujen suojaamiseen gastro-
intestinaali-alueella.

Keksinnönmukaisia fenyyllillä substituoituja kino-
liineja voidaan käyttää sekä lääketieteessä että myös

35 eläinlääketieteessä.

Keksinnönmukaisten aineiden farmakologiset vaikutukset määritetään seuraavaa menetelmää käyttäen:

Mittana lipoksigenaasin estymiselle määritettiin leukotrieeni B₄:n (LTB₄) vapautuminen liuskatumaaisissa ihmisen leukosyyteissä (PMN), sen jälkeen kun oli lisätty aineita ja Ca-ionoforia käänteisfaasi-nestekromatografiaa (HPLC) käyttäen julkaisussa "Borgeat, P. et al., Proc. Nat. Acad. Sci. 76, 2148-2152 (1979) " kuvatun menetelmän mukaisesti.

Taulukossa 1 on esitetty esimerkkinä tämän testin mukaan saadut joidenkin keksinnönmukaisten yhdisteiden arvot:

Taulukko 1

Esimerkki nro	5-L0 IC ₅₀ (µmol/l)
1	2,50
27	0,69
40	0,79
41	0,56

Esillä olevaan keksintöön kuuluvat myös farmaseuttiset valmisteet, jotka sisältävät inerttien, ei-toksisien, farmaseuttisesti soveltuvien apu- ja kantaja-aineiden ohella yhtä tai useampaa yleisen kaavan (I) mukaista yhdistettä, tai jotka koostuvat yhdestä tai useammasta kaavan (I) mukaisesta vaikuttavasta aineesta, sekä menetelmä näiden valmisteiden valmistamiseksi.

Kaavan (I) mukaisia vaikuttavia aineita tulee näissä valmisteissa olla konsentraationa: 0,1 - 99,5 paino-%, edullisesti 0,5-95 paino-% kokonaisuudesta.

Kaavan I mukaisten vaikuttavien aineiden ohella farmaseuttiset valmisteet voivat sisältää myös muita farmaseuttisia vaikuttavia aineita.

Edellä esitettyjä farmaseuttisia valmisteita voidaan valmistaa tavanomaisella tavalla tunnettujen menetel-

mien mukaisesti, esimerkiksi sekoittamalla vaikuttaviin aineisiin apu- tai kantaja-ainetta tai apu- tai kantaja-aineita.

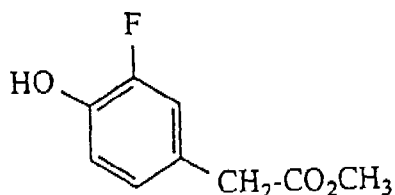
Yleensä on osoittautunut edulliseksi antaa kaavan (I) mukaista vaikuttavaa ainetta tai kaavan (I) mukaisia vaikuttavia aineita kokonaismäärien ollessa noin 0,01 - noin 100 mg/kg painokilo, edullisesti kokonaismäärien ollessa noin 1 mg/kg - noin 50 mg/kg painokilo/24 tuntia, mahdollisesti annosteltuna useampana kerta-annoksena halutun tuloksen saavuttamiseksi.

Voi kuitenkin olla mahdollisesti edullista poiketa mainituista määristä, nimittäin riippuen potilaasta ja hänen ruumiinpainostaan, potilaan yksilöllisestä reaktiosta lääkeaineeseen, sairauden laadusta ja vaikeusasteesta, valmisteen lajista ja lääkkeen annostelutavasta sekä ajankohdasta tai aikavälistä, jonka aikana annostelu tapahtuu.

Käyttöyhdisteet

Esimerkki 1

3-fluori-4-hydroksifenyylietikkahappometyyliesteri

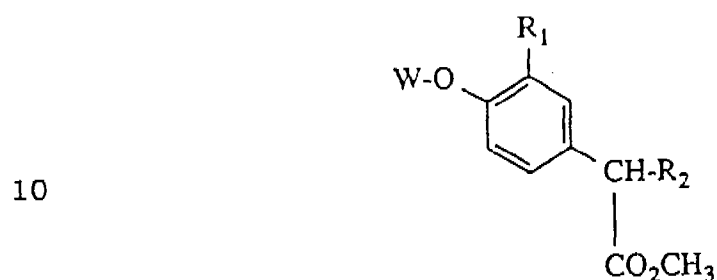


19,8 g (0,116 moolia) 3-fluori-4-hydroksifenyylietikkahappoa liuotetaan 100 ml:aan metanolia, lisätään 1 ml konsentroitua rikkihappoa ja kuumennetaan 2 tuntia kiehuvana. Jäähdyttämisen jälkeen liuotin haihdutetaan vakuumissa, liuotetaan 250 ml:aan dikloorimetaania ja ravistellaan 2 kertaa kyllästetyn NaHCO_3 -liuoksen kanssa. Kuivaamisen jälkeen haihdutetaan kuiviin vakuumissa, ja saadaan sitkeää meripihkan väristä öljyä.

Saanto: 18,4 g (85,8% teoreettisesta määrästä).

Vastaavasti, kuten esimerkin I ohjeessa valmistetaan taulukossa I esitettyjä esimerkkejä:

5 Taulukko I:

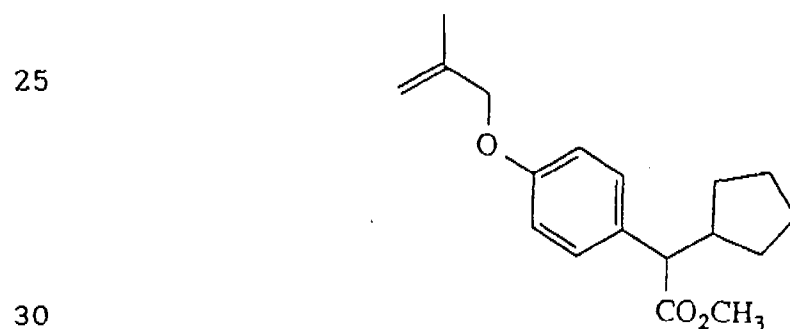


15

Esim.-no.	W	R ¹	R ²	J °C	Saanto (%)
II	H	Br	H	öljy	82,0
III	H	NO ₂	H	147	kvantitatiivinen

20 Esimerkki IV

2-(4-metallyylioksifenyyli)-2-syklopentyyli-etikkahappometyyliesteri



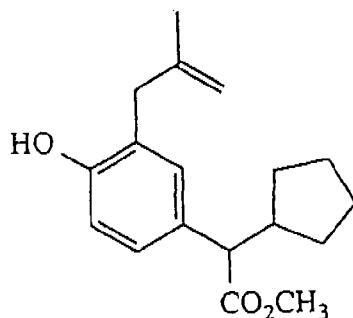
35 10 g (0,043 moolia) 2-(4-hydroksifenyyli)-2-syklopentyyli-etikkahappometyyliesteriä liuotetaan 200 ml:aan dimetyyliformamidia ja sekoittaen lisätään 4,1 g (0,043 moolia) metallyylikloridia ja 5,9 g (0,043 moolia) kalium-

karbonaattia. Annetaan reagoida yön ajan 100 °C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen liuotin haihdutetaan vakuumissa, jäänös liuotetaan 200 ml:aan dikloorimetaania, pestään kaksi kertaa 100 ml:lla vettä, orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla ja vakuumissa haihdutettu tuote puhdistetaan pylväskromatografisesti (silikageeli 60, eluointiaine:tolueeni/etikkahappoetyyliesteri = 100:5).

Saanto: 7,66 g (61,9% teoreettisesta määrästä) vaaleankeltaista öljyä.

Esimerkki V

2-(4-hydroksi-3-metallyyylifenyyli)-2-syklopentyylietikkahappometyyliesteri



7,6 g (0,026 moolia) esimerkin IV yhdistettä liuotetaan 50 ml:aan juuri tislattua dietyylaniliinia, ja lämmitetään yön ajan 200 °C:ssa (Claisen-uudelleenryhmitely). Jäähdyttämisen jälkeen liuotin tislataan vakuumissa, liuotetaan 200 ml:aan dikloorimetaania ja pestään kaksi kertaa 40 ml:lla 2n suolahappoa, dietylianiliini-jäännösten uuttamiseksi. Lopuksi pestään neutraaliksi, kuivataan natriumsulfaatilla ja konsentroidaan pieneen tilavuusmäärään. Puhdistus tapahtuu pylväskromatografisesti (silikageeli 60, eluointiaine: tolueeni/etikkahappoetyyliesteri = 9:1).

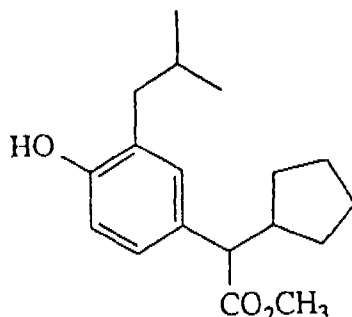
Saanto: 4,3 g (57,4% teoreettisesta määrästä) vaaleankeltaista öljyä.

Esimerkki VI

2-(4-hydroksi-3-isobutyryylifenyyli)-2-syklopentyyli-
etikkahappometyyliesteri

5

10



15

4 g (0,014 moolia) esimerkin V yhdistettä liuote-
taan 30 ml:aan metanolia ja 10 ml:aan etikkahappoa ja hyd-
rataan käyttäen katalysaattorina Pd/C:tä 5,3 bar'in pai-
neessa. Reaktioaika: 2,5 tuntia. Sen jälkeen, kun kataly-
saattori on suodatettu erilleen, liuotin haihdutetaan va-
kuumissa ja saadaan heikosti kellertävä öljy.

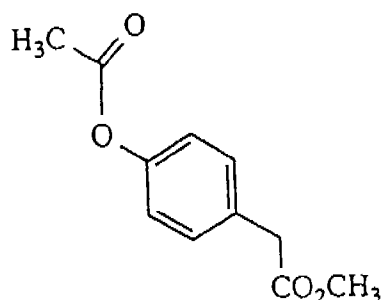
Saanto: 3,6 g (88,7% teoreettisesta määrästä).

Esimerkki VII

20

4-asetoksi-fenyylietikkahappometyyliesteri

25



30

10 g:aan (0,06 moolia) 4-hydroksifenyylietikkahap-
pometyyliesteriä lisätään 18,36 g (0,18 moolia) asetanhyd-
ridiä (17 ml) ja 1 ml pyridiiniä ja kuumennetaan 2 tunnin
ajan kiehuvana. Sitten liuotin haihdutetaan jatkuvasti
vakuumissa, liuotetaan veteen ja uutetaan etikkahappo-
etyyliesterillä. Sen jälkeen, kun on kuivattu natriumsul-

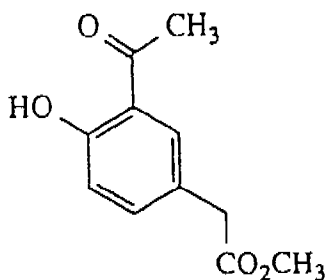
faatilla, liuotin tislataan vakuumissa ja saadaan vaalean-keltainen ohuen nestemäinen öljy.

Saanto: 12,3 g (98,6% teoreettisesta määrästä).

Esimerkki VIII

- 5 4-hydroksi-3-asetyyli-fenyylietikkahappometyylieri
teri

10



15

Argon-atmosfäärissä otetaan 5,3 g alumiinikloridia, lisätään 4 g (0,019 moolia) esimerkin VII yhdistettä ja lämmitetään 2 tuntia 150 °C:ssa (Friessche siirtymä). Jäähdyttämisen jälkeen lisätään 50 ml dikloorimetaania, lämmitetään lyhyesti kiehuvaan ja suodatetaan. Puhdistus tapahtuu pylväskromatografisesti (silikageeli 60, eluointiaine: tolueeni/etikkaesteri = 8:2).

20

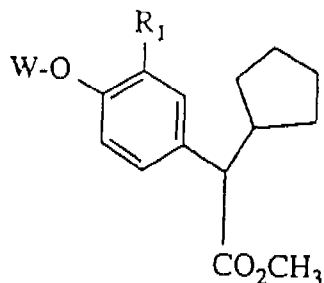
Saanto: 2,4 g (60,7% teoreettisesta määrästä) keltaista öljyä.

25

Vastaavasti, kuten esimerkin VII ohjeessa valmistetaan taulukossa II esitetyjä yhdisteitä:

Taulukko II:

30



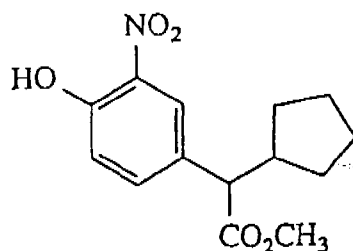
Esim. nro	W	R ¹	J °C	Saanto (%)
IX	H ₃ C-CO-	H	öljy	86,8
X	H	H ₃ C-CO-	öljy	96,0

5

Esimerkki XI

2-(4-hydroksi-3-nitrofenyyli)-2-syklopentyyli-etikkahappometyyliesteri

10



15

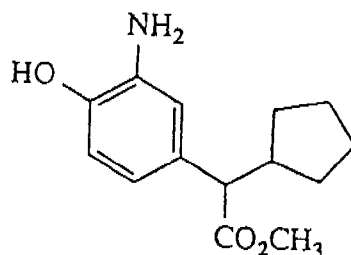
22,9 g (0,1 moolia) 2-(4-hydroksifenyyli)-2-syklopentyyli-etikkahappometyyliesteriä liuotetaan 50 ml:aan CH₂Cl₂:ta ja 5 °C:ssa tiputetaan liuokseen, jossa on 50 ml konsentroitua HNO₃:a/50 ml H₂O:ta. Sekoitetaan 15 minuuttia, lopuksi lisätään 100 ml H₂O:ta ja orgaaninen faasi erotetaan. Vesipitoinen faasi uutetaan kolme kertaa 50 ml:lla CH₂Cl₂:ta, orgaaniset faasit pestään 5 kertaa vedellä, kuivataan, haihdutetaan pieneen tilavuusmäärään ja suodatetaan silikageelin läpi. Haihduttamisen jälkeen tuote saadaan 71%:sena saantona (20 g). Tuote työstetään edelleen raakana.

25

Esimerkki XII

2-(3-amino-4-hydroksi-fenyyli)-2-syklopentyylietikkahappometyyliesteri

30

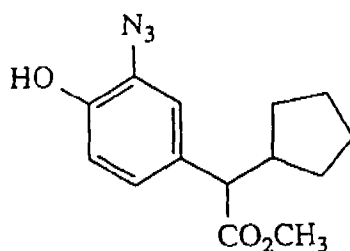


35

5,6 g:aa (20 mmol) esimerkin XI yhdistettä hydra-
taan 100 ml:ssa etanolia lisäten 0,5 g palladium/hiiltä
(10%:ista) 4 atmosfäärin paineessa. Katalysaattori imusuo-
datetaan, suodos haihdutetaan ja annetaan reagoida edel-
leen ilman eri puhdistusta (saanto kvantitatiivinen).

Esimerkki XIII

2-(3-atsido-4-hydroksi-fenyyli)-2-syklopentyyli-
etikkahappometyyliesteri



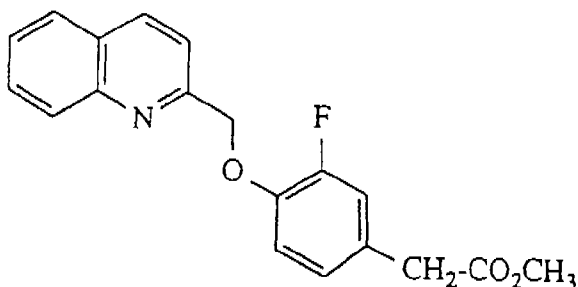
5,0 g (20 mmol) esimerkin XII raakatuotetta liuote-
taan 20 ml:aan H₂O:ta, 10 ml:aan etanolia ja 20 ml:aan kon-
sentroitua HCl:ää ja 0 °C:ssa diatsotoidaan 1,8 g:lla
(26 mmol) natriumnitriittiä 10 ml:ssa H₂O:ta. N₂-kehityksen
päätyttyä uutetaan kolme kertaa 100 ml:lla CH₂Cl₂:ta, or-
gaaniset faasit haihdutetaan ja kromatografoidaan silika-
geeli 60:llä (CH₂Cl₂/MeOH = 100:2).

Saanto: 4,5 g (82% teoreettisesta määrästä).

Jp.: 59-60 °C.

Esimerkki XIV

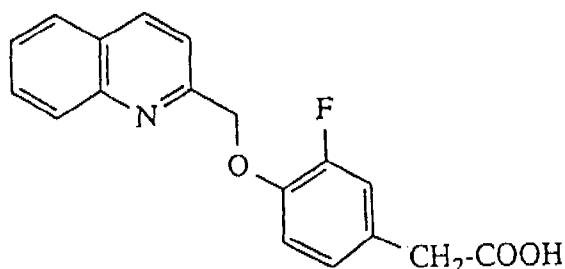
2-[3-fluori-4-(kinolin-2-yyli-metoksi)-fenyyli]-
etikkahappometyyliesteri



18,4 g (0,1 moolia) esimerkin I yhdistettä liuotetaan 50 ml:aan DMF:ää ja lisätään 4 g (0,1 moolia) NaOH:ta 40 ml:ssa metanolia. Tähän seokseen tiputetaan sekoittaen 17,8 g (0,1 moolia) 2-kloorimetyylikinoliinia 50 ml:ssa DMF:ää ja lopuksi lämmitetään 5 tuntia 100 °C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen liuotin haihdutetaan vakuumissa, liuotetaan dikloorimetaaniin, pestään 2 kertaa vedellä, kuivataan ja haihdutetaan vakuumissa pieneen tilavuusmäärään. Tämän jälkeen suoritetaan pylväskromatografinen erotus (silikageeli 60, eluointiaine: tolueeni/etikkaesteri = 9:1 - 8:2).
Saanto: 28 g (86% teoreettisesta määrästä) keltaista öljyä.

Esimerkki XV

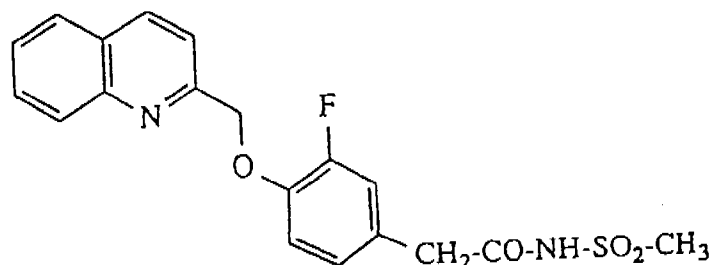
2-[3-fluori-4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-etikkahappo



25 g (0,077 moolia) esimerkin XIV yhdistettä liuotetaan 300 ml:aan metanolia ja lisätään 125 ml 1 molaarista natronlapeätä. Sekoitetaan 3 tunnin ajan kiehuvana, annetaan jäähtyä ja neutraloidaan 1 n suolahapolla. Kaikki haihdutetaan kuiviin vakuumissa, päälle kaadetaan 50 ml vettä ja 150 ml dikloorimetaania. Dikloorimetaanifaasi kuivataan ja liuotin haihdutetaan vakuumissa. Jäljelle jää värittömiä kiteitä.
Saanto: 19,5 g (81,5% teoreettisesta määrästä).
Jähmettymispiste: 177-179 °C.

Esimerkki XVI

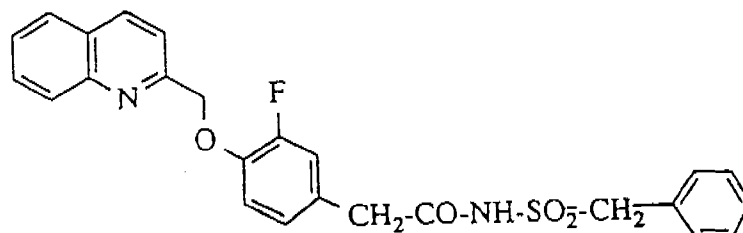
2-[3-fluori-4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-asetyyli-metaanisulfonamidi



6 g (0,019 moolia) esimerkin XV yhdistettä, 1,9 g (0,019 moolia) kuivattua metaanisulfonamidia, 3,8 g (0,019 moolia) N-etyyli-N'-dimetyyliaminopropyylikarbodi-imidi-hydrokloridia ja 2,4 g (0,019 moolia) dimetyyliaminopyridiiniä liuotetaan 40 ml:aan dikloorimetaania ja sekoitetaan huoneenlämpötilassa 60 tuntia. Lopuksi haihdutetaan kuiviin vakuuissa, liuotetaan 40 ml:aan dikloorimetaania ja pestään kaksi kertaa 20 ml:lla vettä. Sen jälkeen, kun orgaaninen faasi on kuivattu Na_2SO_4 :llä, haihdutetaan vakuuissa ja jäännös erotetaan pylväskromatografisesti (silikageeli 60, eluointiaine: dikloorimetaani/etikkaesteri/-jääetikka= 10/1/1).
Saanto: 5,2 g (70,5% teoreettisesta määrästä) värittömiä kiteitä. Jp.: 171 °C.

Esimerkki XVII

2-[3-fluori-4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-asetyyli-bentsyylisulfonamidi

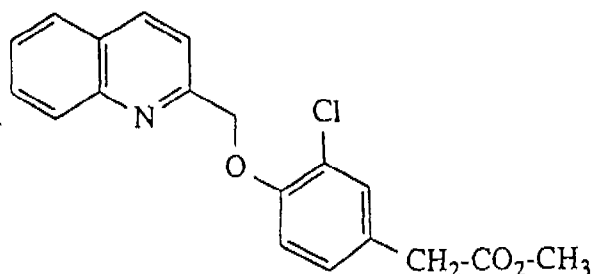


Vastaavasti, kuten esimerkissä XVI otsikonyhdistettä saadaan 4 g:sta (0,013 moolia) esimerkin XV yhdistettä, 2,22 g:sta (0,013 moolia) kuivattua bentsyyliisulfonamidia, 2,49 g:sta (0,013 moolia) N-etyyli-N'-dimetyyliaminopropyyli-karbodi-imidi-hydrokloridia ja 1,59 g:sta (0,013 moolia) dimetyyliaminopyridiiniä.

Saanto: 4,4 g (72,9% teoreettisesta määrästä) värittömiä kiteitä. Jp.: 156 °C.

Esimerkki XVIII

2-[3-kloori-4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-etikkahappometyyliesteri

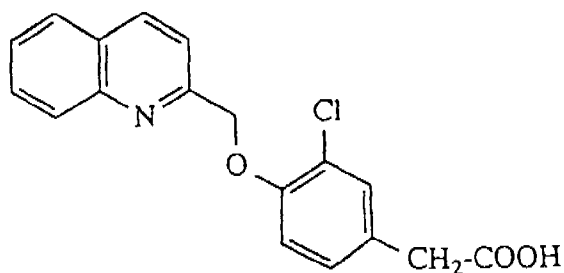


Otsikonyhdistettä valmistetaan vastaavasti, kuten esimerkin XIV ohjeessa 5,3 g:sta (0,03 moolia) 2-kloorimeytyylikinoliinia, 6 g:sta (0,03 moolia) 3-kloori-4-hydroksifenyylietikkahappometyyliesteriä ja 1,2 g:sta (0,03 moolia) natriumhydroksidia.

Saanto: 8,7 g (84,9% teoreettisesta määrästä) värittömiä kiteitä. Jp.: 79 °C.

Esimerkki XIX

2-[3-kloori-4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-etikkahappo

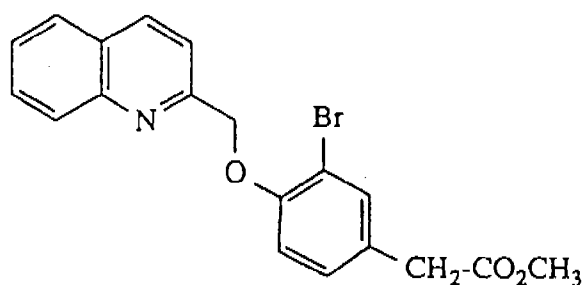


Vastaavasti, kuten esimerkin XV ohjeessa otsikonyhdistettä valmistetaan 4 g:sta (0,012 moolia) esimerkin XVIII yhdistettä ja 18 ml:sta 1 n natronlipeätä.

Saanto: 3,5 g (89,1% teoreettisesta määrästä) värittömiä kiteitä. Jp.: 203-205 °C.

Esimerkki XX

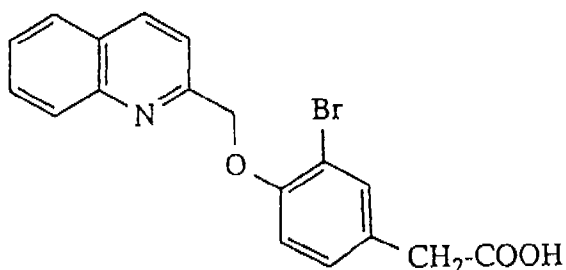
2-[3-bromi-4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-etikkahappometyyliesteri



Vastaavasti, kuten esimerkin XIV ohjeessa otsikon-yhdistettä valmistetaan 17 g:sta (0,07 moolia) esimerkin II yhdistettä, 12,32 g:sta (0,07 moolia) 2-kloorimetyyli-kinoliinia ja 2,8 g:sta (0,07 moolia) natriumhydroksidia. Saanto: 23,2 g (85,8% teoreettisesta määrästä) heikosti kellertäviä kiteitä. Jp.: 90 °C.

Esimerkki XXI

2-[3-bromi-4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-etikkahappo

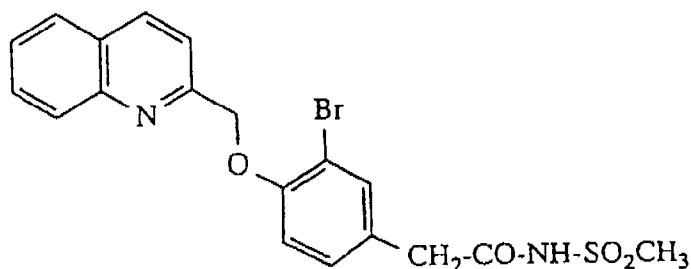


Vastaavasti, kuten esimerkin XV ohjeessa otsikon yhdistettä valmistetaan 3 g:sta (7,77 mmol) esimerkin XX yhdistettä ja 12 ml:sta 1 n natronlipeätä (12 mmol).

Saanto: 2,5 g (86,5% teoreettisesta määrästä) värittömiä kiteitä. Jp.: 206-208 °C (hajoten).

Esimerkki XXII

2-[3-bromi-4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]asettyylimetaanisulfonamidi

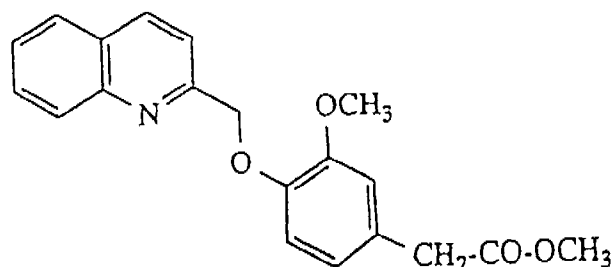


Vastaavasti, kuten esimerkin XVI ohjeessa otsikon yhdistettä valmistetaan 2,8 g:sta (7,5 mmol) esimerkin XXI yhdistettä, 0,71 g:sta (7,5 mmol) kuivattua metaanisulfonamidia, 1,44 g:sta (7,5 mmol) N-etyyli-N'-dimetyyliaminopropyyli-karbodi-imidi-hydrokloridia ja 0,92 g:sta (7,5 mmol) dimetyyliaminopyridiiniä.

Saanto: 0,86 g (25,5% teoreettisesta määrästä) värittömiä kiteitä. Jp.: 212 °C (hajoten).

Esimerkki XXIII

2-[3-metoksi-4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]etikahappo-metyyliesteri

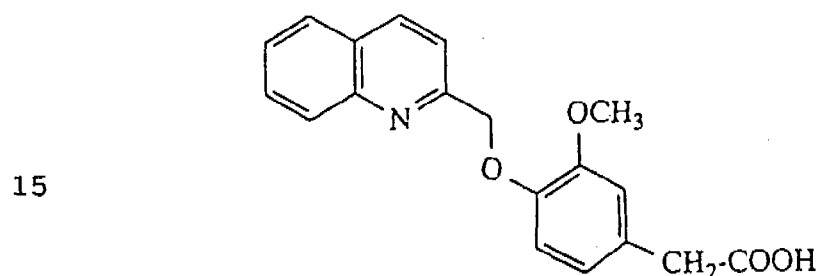


Otsikonyhdistettä valmistetaan vastaavasti, kuten
 esimerkin XIV ohjeessa 16 g:sta (0,082 moolia) 3-metoksi-
 4-hydroksifenyylietikkahappometyyliesteriä, 14,5 g:sta
 (0,082 moolia) 2-kloorimetyylikinoliinia ja 3,28 g:sta
 5 (0,082 moolia) natriumhydroksidia.

Saanto: 20,5 g (74,1% teoreettisesta määrästä) värittömiä
 kiteitä. Jp.: 69 °C.

Esimerkki XXIV

10 2-[3-metoksi-4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-
 etikkahappo

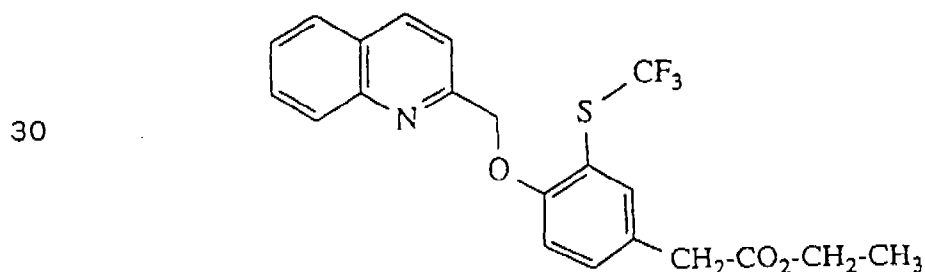


20 Vastaavasti, kuten esimerkin XV ohjeessa otsikonyh-
 distettä valmistetaan 3 g:sta (8,9 mmol) esimerkin XXIII
 yhdistettä ja 12 ml:sta 1 n natronlipeätä.

Saanto: 2,4 g (83,4% teoreettisesta määrästä) värittömiä
 kiteitä. Jp.: 168-170 °C (hajoten).

Esimerkki XXV

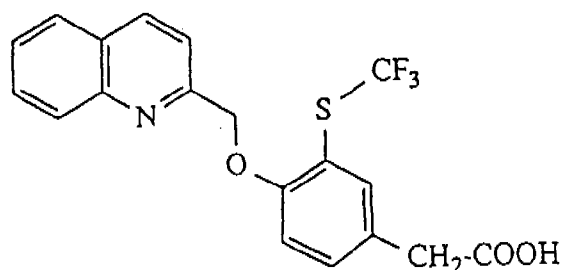
25 2-[3-trifluorimetyylitio-4-(kinolin-2-yyli-metok-
 si)fenyyli]etikkahappoetyyliesteri



Vastaavasti, kuten esimerkin XIV ohjeessa otsikonyhdistettä valmistetaan 10 g:sta (0,036 moolia) 4-hydroksi-3-trifluorimetyylietiofenyylietikkahappometyyliesteriä, 7,7 g:sta (0,036 moolia) 2-kloorimetyylikinoliinia ja 2,88 g:sta (0,072 moolia) natriumhydroksidia. Saanto: 7,55 g (49,8% teoreettisesta määrästä) keltaista öljyä.

Esimerkki XXVI

2-[3-trifluorimetyylietio-4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]etikkahappo

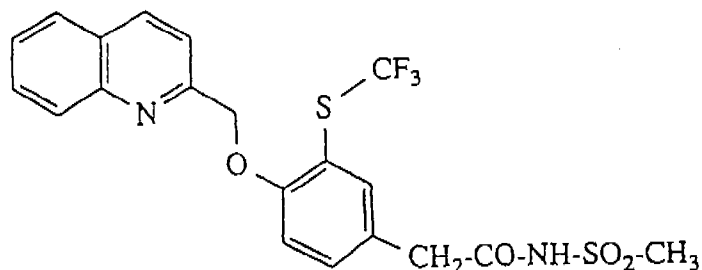


Otsikonyhdistettä valmistetaan vastaavasti, kuten esimerkin XV ohjeessa 2,1 g:sta (5 mmol) esimerkin XXV yhdistettä ja 0,4 g:sta (0,01 moolia) natriumhydroksidia dioksaani/vedessä.

Saanto: 1,8 g (91,6% teoreettisesta määrästä) värittömiä kiteitä. Jp.: 152 °C.

Esimerkki XXVII

2-[3-trifluorimetyylietio-4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]asetyyli-metaanisulfonamidi

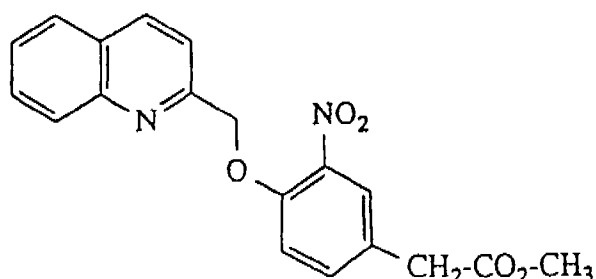


Vastaavasti, kuten esimerkin XV ohjeessa otsikonyhdistettä valmistetaan 1,2 g:sta (3,1 mmol) esimerkin XXVI yhdistettä, 0,38 g:sta (4 mmol) metaanisulfonamidia, 0,77 g:sta (4 mmol) N-etyyli-N'-dimetyyliaminopropyyli-

5 karbodi-imidi-hydrokloridia ja 0,49 g:sta (4 mmol) dimetyyliaminopyridiiniä.
Saanto: 1,2 g (82,4% teoreettisesta määrästä) värittömiä kiteitä. Jp.: 183 °C (hajoten).

Esimerkki XXVIII

10 2-[3-nitro-4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]etikkahappometyyliesteri

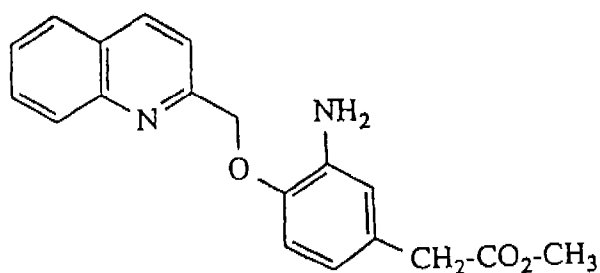


20 Vastaavasti, kuten esimerkin XIV ohjeessa otsikon yhdistettä valmistetaan 10,75 g:sta (0,0509 moolia) esimerkin III yhdistettä, 10,9 g:sta (0,051 moolia) 2-kloorimetyylikinoliinia ja 4,32 g:sta (0,11 moolia) natriumhydroksidia.

25 Saanto: 3,3 g (18,4% teoreettisesta määrästä) keltaisia kiteitä. Jp.: 177 °C.

Esimerkki XXIX

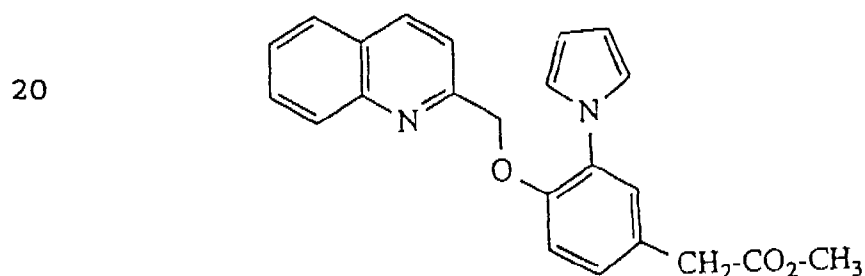
30 2-[3-amino-4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]etikkahappometyyliesteri



15 g (0,043 moolia) esimerkin XXVIII yhdistettä liuotetaan 100 ml:aan tetrahydrofuraania ja 100 ml:aan metanolia ja lisätään 4 g (0,08 moolia) hydratsiinimono-
 5 hydraattia. Argonatmosfäärissä lisätään sekoittaen ja annoksittain Raney-nikkeliä, jolloin lämpötila kohoaa 50 °C:een. Kaasun kehittymisen päätyttyä kuumennetaan vielä 1 tunti kiehuvana ja sitten suodatetaan kuumana. Suodos
 10 haihdutetaan vakuumissa ja jäljelle jäävä öljy liuotetaan 250 ml:aan dikloorimetaania. Sen jälkeen, kun on pesty kaksi kertaa vedellä ja kuivattu natriumsulfaatilla, liuot-
 tin haihdutetaan vakuumissa ja saadaan väritön öljy, joka kiteytyy yön aikana.
 Saanto: 12,5 g (90,3% teoreettisesta määrästä) värittömiä kiteitä. Jp.: 75 °C.

15 **Esimerkki XXX**

2-[3-(1-pyrryyli)-4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]etikkahappometyyliesteri

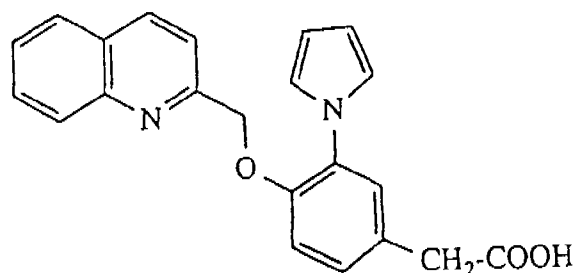


5 g (0,016 moolia) esimerkin XXIX yhdistettä liuotetaan 70 ml:aan etikkahappoa, lisätään 2,78 g (0,02 moolia) 2,5-dimetoksitetrahydrofuraania ja kuumennetaan 2 tunnin ajan kiehuvana. Sen jälkeen, kun etikkahappo on
 30 tislattu vakuumissa, on liuotettu 200 ml:aan dikloorimetaania, ravisteltu veden kanssa, kuivattu natriumsulfaatilla ja haihdutettu vakuumissa pieneen tilavuusmäärään, jäljelle jäävä ruskea öljy (6 g) erotetaan pylväskromatografisesti (silikageeli 60, eluointiaine:tolueeni/etikka-
 35 esteri = 4/1).

Saanto: 3,2 g (53,8 % teoreettisesta määrästä) värittömiä kiteitä. Jp.: 102 °C.

Esimerkki XXXI

2-[3-(1-pyrryyli)-4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]etikkahappo

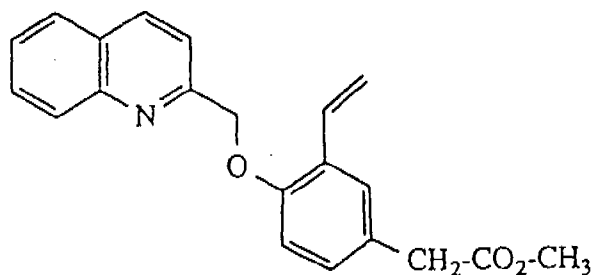


Vastaavasti, kuten esimerkin XV ohjeessa otsikonyhdistettä valmistetaan 0,8 g:sta (2 mmol) esimerkin XXX yhdistettä ja 0,2 g:sta (5 mmol) natriumhydroksidia 50 ml:ssa isopropanolia.

Saanto: 0,7 g (97,8% teoreettisesta määrästä) värittömiä kiteitä. Jp.: 173 °C.

Esimerkki XXXII

2-[3-vinyyli-4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]etikkahappometyyliesteri



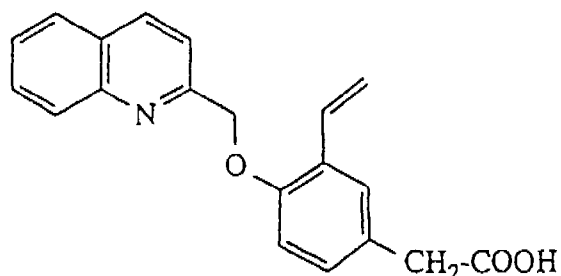
50 ml:n ruskealasikolvissa (huuhdeltu argonilla) punnitaan 200 mg (0,21 mmol) katalysaattoria $[P(\text{fenyyli})_3]_4\text{Pd}$ ja argon-atmosfäärissä lisätään 2 g (5,2 mmol) esimerkin XX yhdistettä ja 1,4 ml (5,2 mmol) $\text{Bu}_3\text{SnCH}=\text{CH}_2$:ta ($d=1,086$), molemmat liuotettuna 10 ml:aan tolueenia. Seos-

ta kuumennetaan valolta suojatussa laitteessa sekoittaen 20 tunnin ajan kiehuvana. Lopuksi liuotin haihdutetaan vakuumissa ja jäännös erotetaan pylväskromatografisesti (silikageeli 60, eluointiaine: tolueeni/etikkahappoetyyli-
 5 ester= 4:1).

Saanto: 1,5 g (86,6 % teoreettisesta määrästä) värittömiä kiteitä. Jähmettymispiste: 69 °C.

Esimerkki XXXIII

2-[3-vinyyli-4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-
 10 etikkahappo

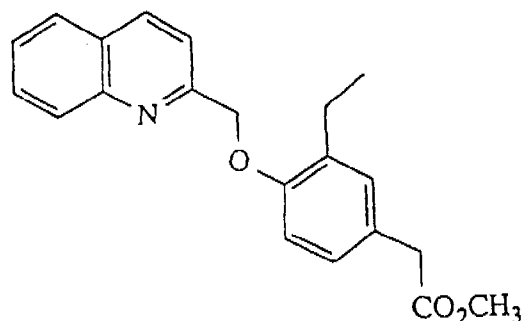


Vastaavasti, kuten esimerkin XV ohjeessa otsikonyhdistettä valmistetaan 1,1 g:sta (3,3 mmol) esimerkin XXXII yhdistettä ja 5 ml:sta (5 mmol) 1 n natronlipeätä.

Saanto: 1,0 g (95,0% teoreettisesta määrästä) värittömiä kiteitä. Jp.: 173 °C.

Esimerkki XXXIV

2-[3-etyyli-4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-
 25 etikkahappometyyliesteri

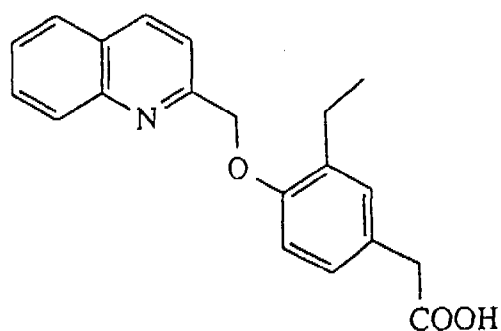


14,3 g (0,0429 moolia) esimerkin XXXII yhdistettä liuotetaan 150 ml:aan metanolia ja 15 ml:aan jääetikkaa, lisätään 1,5 g Pd-C:tä 5%:ista, lämmitetään 30-35 °C:seen ja hydrataan. Reaktioseos suodatetaan silikageelin läpi, suodos haihdutetaan vakuuissa ja jäännös kiteytetään uudelleen isopropanolista.

Saanto: 8,5 g (59,1% teoreettisesta määrästä) värittömiä kiteitä. Jp.: 72 °C.

Esimerkki XXXV

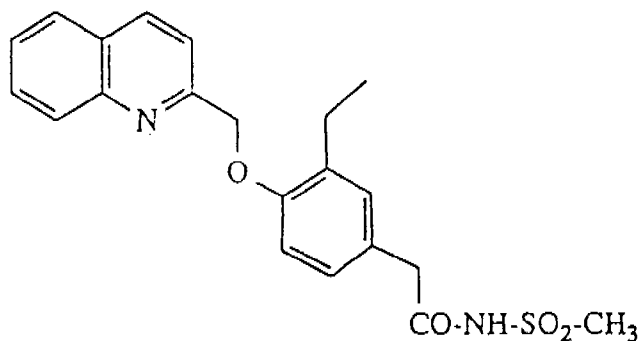
2-[3-etyyli-4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-etikkahappo



Vastaavasti, kuten esimerkin V ohjeessa otsikonyhdistettä valmistetaan 1,5 g:sta (4,48 mmol) esimerkin XXXIV yhdistettä ja 10 ml:sta (10 mmol) 1 n natronlipeätä. Saanto: 1,4 g (97,4% teoreettisesta määrästä) värittömiä kiteitä. Jp.: 144 °C.

Esimerkki XXXVI

N-[3-etyyli-4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-asetyylimetaanisulfonamidi

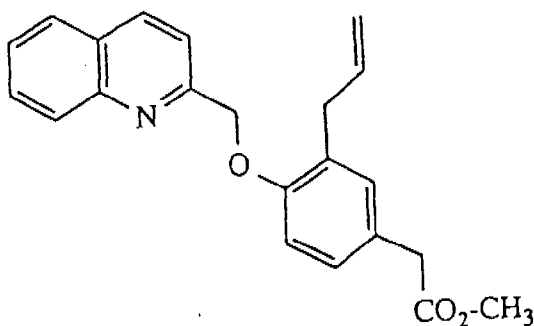


Vastaavasti, kuten esimerkin XVI ohjeessa otsikon-
yhdistettä valmistetaan 1,7 g:sta (5,3 mmol) esimerkin
XXXV yhdistettä, 0,6 g:sta (6 mmol) metaanisulfonamidia,
1,2 g:sta (6 mmol) N-etyyli-N'-dimetyyliaminopropyyli-kar-
bodi-imidi-hydrokloridia ja 0,8 g:sta (6mmol) dimetyyli-
aminopyridiiniä.

Saanto: 1,4 g (66,3% teoreettisesta määrästä) värittömiä
kiteitä. Jp.: 170 °C.

Esimerkki XXXVII

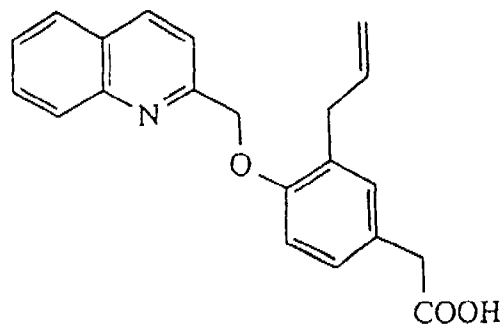
2-[3-allyyli-4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-
etikkahappometyyliesteri



Vastaavasti, kuten esimerkin XXXII ohjeessa otsi-
konyhdistettä valmistetaan 16,6 g:sta (0,043 moolia) esi-
merkin XX yhdistettä, 13,6 g:sta (0,043 moolia) Bu₃-Sn-
CH=CH₂:ta ja 2,0 g:sta (0,0017 moolia) [P(fenyyli)₃]₄Pd:tä.
Saanto: 7,6 g (50,9 % teoreettisesta määrästä) värittömiä
kiteitä. Jähmettymispiste: 71 °C.

Esimerkki XXXVIII

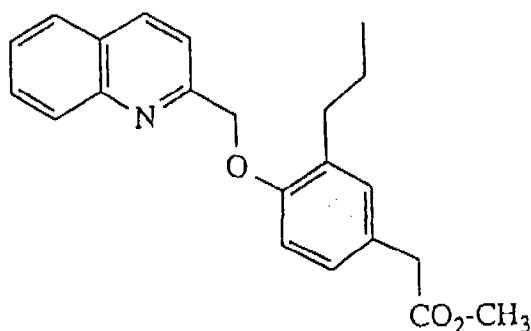
2-[3-allyyli-4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-
etikkahappo



Vastaavasti, kuten esimerkin XV ohjeessa otsikonyhdistettä valmistetaan 2,0 g:sta (5,8 mmol) esimerkin XXXVII yhdistettä ja 10 ml:sta (10 mmol) 1 n natronlipeätä. Saanto: 1,7 g (88,0% teoreettisesta määrästä) värittömiä kiteitä. Jp.: 130 °C.

Esimerkki XXXIX

2-[3-propyyli-4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-etikkahappometyyliesteri

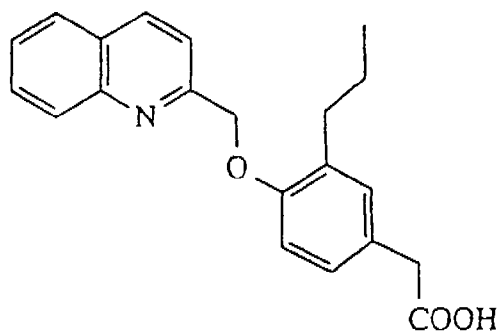


Vastaavasti, kuten esimerkin XXXIV ohjeessa otsikonyhdistettä valmistetaan 7,5 g:sta (0,0225 moolia) esimerkin XXXVII yhdistettä ja 0,8 g:sta Pd/C:tä (5%) vetyä käyttäen.

Saanto: 6,5 g (82,8% teoreettisesta määrästä) kellertävää öljyä.

Esimerkki XL

2-[3-propyyli-4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-etikkahappo

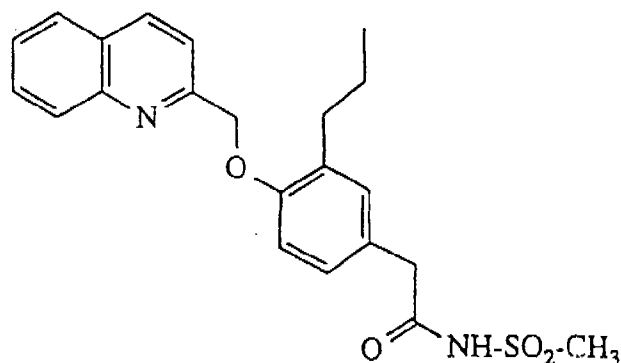


Vastaavasti, kuten esimerkin XV ohjeessa otsikonyhdistettä valmistetaan 1,5 g:sta (4,3 mmol) esimerkin XXXIX yhdistettä ja 10 ml:sta (10 mmol) 1 n natronlipeätä.

Saanto: 1,4 g (97,2% teoreettisesta määrästä) värittömiä kiteitä. Jp.: 135 °C.

Esimerkki XLI

2-[3-propyyli-4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-asetyylimetaanisulfonamidi

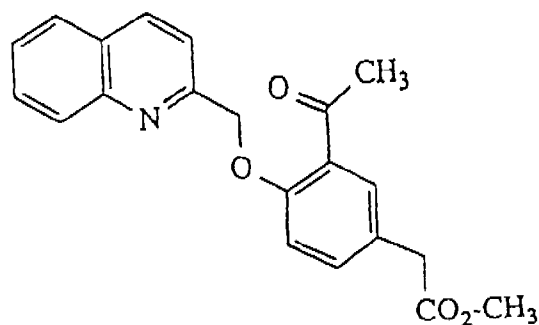


Vastaavasti, kuten esimerkin XVI ohjeessa otsikon yhdistettä valmistetaan 1,7 g:sta (5,1 mmol) esimerkin XL yhdistettä, 0,6 g:sta (6 mmol) metaanisulfonamidia, 1,2 g:sta (6 mmol) N-etyyli-N'-dimetyyliaminopropyyli--karbodi-imidi-hydrokloridia ja 0,8 g:sta (6mmol) dimetyyliaminopyridiiniä.

Saanto: 1,5 g (71,4% teoreettisesta määrästä) värittömiä kiteitä. Jp.: 155 °C (hajoten).

Esimerkki XLII

2-[3-asetyyli-4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-etikkahappometyyliesteri

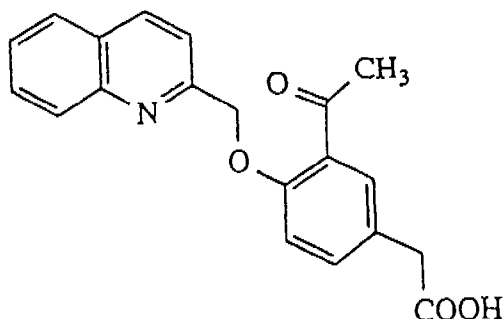


Otsikonyhdistettä valmistetaan vastaavasti, kuten
esimerkin XIV ohjeessa 2,9 g:sta (0,014 moolia) esimerkin
VIII yhdistettä, 2,5 g:sta (0,014 moolia) 2-kloorimetyyli-
kinoliinia ja 0,56 g:sta (0,014 moolia) natriumhydroksi-
dia.

Saanto: 2,1 g (43,0% teoreettisesta määrästä) väritöntä
öljyä.

Esimerkki XLIII

2-[3-asetyyli-4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-
etikkahappo



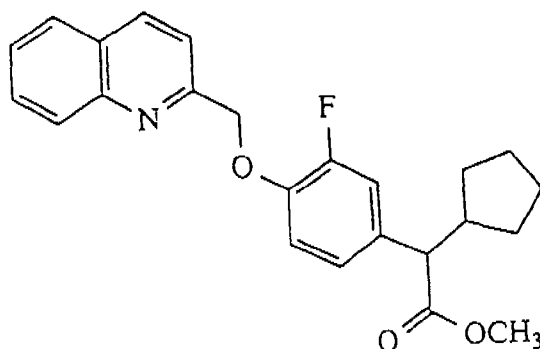
Otsikonyhdistettä valmistetaan vastaavasti, kuten
esimerkin XV ohjeessa 1 g:sta (2,9 mmol) esimerkin XLII
yhdistettä ja 0,13 g:sta (5,8 mmol) litiumhydroksidia
10 ml:ssa vettä.

Saanto: 0,7 g (72,1% teoreettisesta määrästä) värittömiä
kiteitä. Jp.: 119 °C (hajoten)

Valmistusesimerkit (yleinen kaava I)

Esimerkki 1

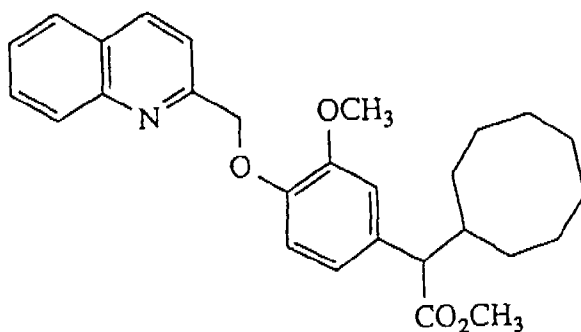
2-[3-fluori-4-(kinolin-2-metoksi)fenyyli-2-syklo-
pentyylietikkahappometyyliesteri



0,45 g (0,015 moolia) 80%:sta NaH:ta suspensoidaan argon-atmosfäärissä DMF:ään, ja tähän lisätään 5 g (0,015 mmol) esimerkin XIV yhdistettä 80 ml:ssa DMF:ää. Vedyn kehittymisen päätyttyä sekoitetaan edelleen vielä 1 tunnin ajan. Sitten tiputetaan 1 tunnin sisällä 2,4 g = 1,61 ml (0,015 moolia) syklopentyylibromidia 100 ml:ssa DMF:ää ja annetaan reagoida edelleen yön ajan. Liuotin haihdutetaan kuiviin vakuuissa, liuotetaan dikloorimetaaniin, ravistellaan laimennetun suolahapon ja NaHCO₃-liuoksen kanssa, kuivataan, haihdutetaan pieneen tilavuusmäärään ja seos erotetaan pylväskromatografisesti (silikageeli 60, eluointiaine: tolueeni/etikkaesteri = 9/1).
Saanto: 3,5 g (59,3% teoreettisesta määrästä) värittömiä kiteitä. Jp.: 75 °C.

Esimerkki 2

2-[3-metoksi-4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyl-2-syklo-oktyylietikkahappometyyliesteri



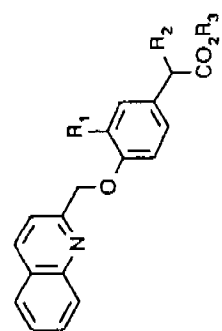
7,68 g (23 mmol) esimerkin XXIII yhdistettä ja 4,4 g (23 mmol) syklo-oktyylibromidia liuotetaan 100 ml:aan dimetyyliformamidia. Tähän tiputetaan 0 °C:ssa - -10 °C:ssa sekoittaen 3,36 g (30 mmol) kaliumtertiääributylaattia, liuotettuna 30 ml:aan DMF:ää. Sekoitetaan vielä 2 tuntia huoneenlämpötilassa ja sitten lisätään 30 ml 1 n suolahappoa. Lopuksi liuotin haihdutetaan vakuuissa, jäännös liuotetaan 200 ml:aan dikloorimetaania ja pestään kaksi kertaa 100 ml:lla vettä. Sen jälkeen, kun

dikloorimetaaniliuos on kuivattu natriumsulfaatilla, haihdutetaan vakuuissa pieneen tilavuusmäärään ja jäännös erotetaan pylväskromatografisesti (silikageeli 60, eluointiaine: tolueeni/etikkaesteri = 4/1).

- 5 Saanto: 5,8 g (56,4% teoreettisesta määrästä) keltaista öljyä.

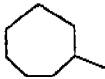
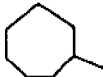
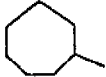
Vastaavasti, kuten esimerkkien 1 ja 2 ohjeissa valmistetaan taulukossa 1 esitettyjä yhdisteitä:

Taulukko 1

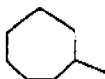


Esim. nro	R ¹	R ²	R ³	J (°C)	Saanto (% teoreettisesta määrästä)
3	F		CH ₃	95	40,9
4	F		CH ₃	85	53,4
5	Cl		CH ₃	öljy	43,4
6	Cl		CH ₃	öljy	30,8
7	Cl		CH ₃	öljy	67
8	Br		CH ₃	108-110	28,8

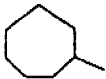
Taulukko 1 - jatkoa

Esim. nro	R ¹	R ²	R ³	J (°C)	Saanto (% teoreettisesta määrästä)
9	Br		CH ₃		19,2
10	Br		CH ₃	öljy	48
11	OCH ₃		CH ₃	öljy	23,3
12	OCH ₃		CH ₃	öljy	43,5
13	OCH ₃		CH ₃	öljy	39,6
14			CH ₃	öljy	82,2

Taulukko 1 - jatkoa

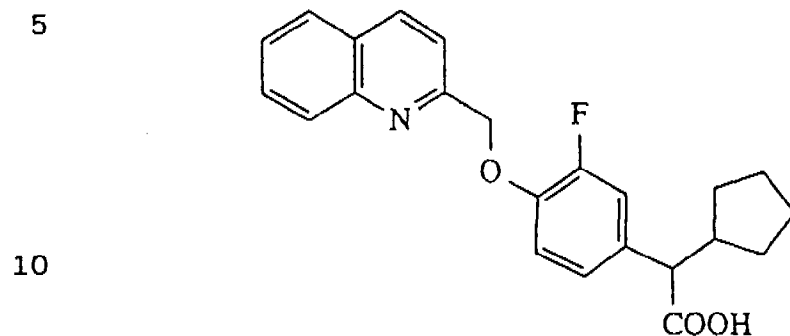
Esim. nro	R ¹	R ²	R ³	J (°C)	Saanto (% teoreettisesta määrästä)
15			CH ₃	öljy	28,9
16			CH ₃	öljy	60,8
17			CH ₃	öljy	30,5
18			CH ₃	öljy	61,8
19			CH ₃	öljy	50,4
20			CH ₃	öljy	75,6

Taulukko 1 - jatkoa

Esim. nro	R ¹	R ²	R ³	J (°C)	Saanto (% teoreettisesta määrästä)
21			CH ₃	öljy	35,0
22			CH ₃	öljy	86,7
23			CH ₃	öljy	81,7
24	-CO-CH ₃		CH ₃	127	71,9
25	N ₃		CH ₃	102-104	77
26	-NO ₂		CH ₃	91-93	71,4

Esimerkki 27

2-[3-fluori-4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli-2-syklopentyylietikkahappo



Vastaavasti, kuten esimerkin XV ohjeessa otsikonyhdistettä valmistetaan 2,5 g:sta (0,00635 moolia) esimerkin 1 yhdistettä ja 9,35 ml:sta 1 molaarista natronlipeä-

15

tä (0,00935 moolia).

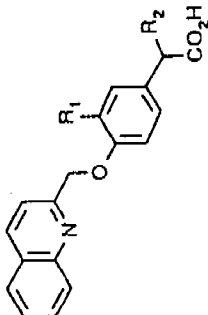
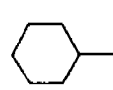
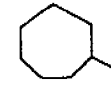
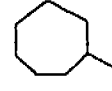
Saanto: 1,9 g (78,8% teoreettisesta määrästä) värittömiä kiteitä. Jp.: 143- 145 °C.

Taulukossa 2 esitettyjä yhdisteitä valmistettiin

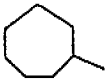
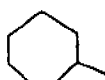
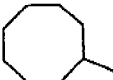
20

vastaavasti, kuten esimerkin 27 ohjeessa:

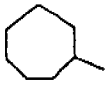
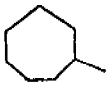
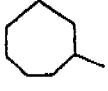
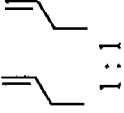
Taulukko 2

Esim. nro	R ¹	R ²		
			J (°C)	Saanto (% teoreettisesta määrästä)
28	F		188-190	62,1
29	F		145	90,1
30	Cl		195	94,4
31	Cl		175	97,7
32	Cl		158-160	95,5
33	Br		108-110	92,1

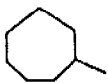
Taulukko 2 - jatkoa

Esim. nro	R ¹	R ²	J (°C)	Saanto (% teoreettisesta määrästä)
34	Br		165	58,9
35	Br		177	74,9
36	OCH ₃		197	66,6
37	OCH ₃		197-199	72,4
38	OCH ₃		174	80,0
39	OCH ₃		167	94,2

Taulukko 2 - jatkoa

Esim. nro	R ¹	R ²	J (°C)	Saanto (% teoreettisesta määrästä)
40			165	96,3
41			170	99,5
42			133	98,6
43			153	90,3
44			136	89,9
45			161	95,4
46			133	97,2

Taulukko 2 - jatkoa

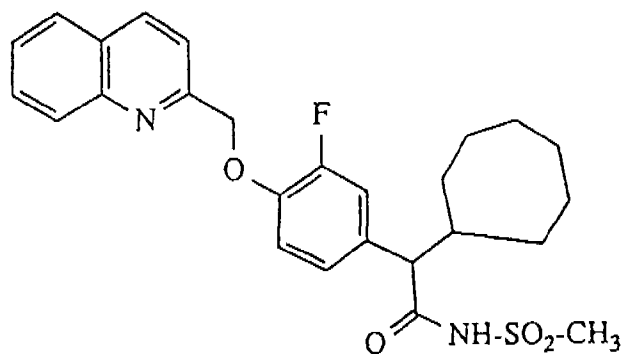
Esim. nro	R ¹	R ²	J (°C)	Saanto (% teoreettisesta määrästä)
47			136	92,2
48			159	94,1
49			129	97,1
50			120	85,6
51	-CO-CH ₃		210	85,7
52	N ₃		76-79	65

Esimerkki 53

{2-[3-fluori-(4-kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-sykloheptyyli-asetyyli}-metaanisulfonamidi

5

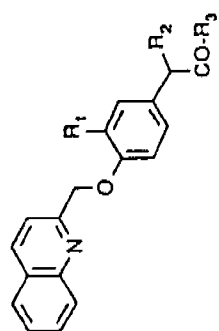
10



Vastaavasti, kuten esimerkin XVI ohjeessa otsikon-
yhdistettä valmistetaan 1,7 g:sta (0,0042 moolia) esimer-
kin 29 yhdistettä, 0,4 g:sta (0,0042 moolia) kuivattua
metaanisulfonamidia, 0,81 g:sta (0,0042 moolia) N-etyyli-
N'-dimetyyliaminopropyyli-karbodi-imidi-hydrokloridia ja
0,51 g:sta (0,0042 moolia) dimetyyliaminopyridiiniä.

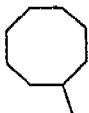
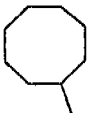
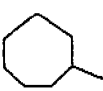
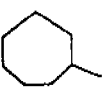
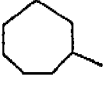
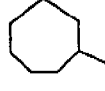
Vastaavasti, kuten esimerkin 53 ohjeessa valmis-
tetaan taulukossa 3 esitettyjä yhdisteitä:

Taulukko 3



Esim. nro	R ¹	R ²	R ³	J (°C)	Saanto (% teoreettisesta määrästä)
54	F		-NH-SO ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	105	83,3
55	Cl		-NH-SO ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	184	66,4
56	Cl		-NH-SO ₂ -CH ₃	80	66
57	Cl		-NH-SO ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	188	77
58	Br		-NH-SO ₂ -CH ₃	189	63,2
59	OCH ₃		-NH-SO ₂ -CH ₃	130	79,7

Taulukko 3 - jatkoa

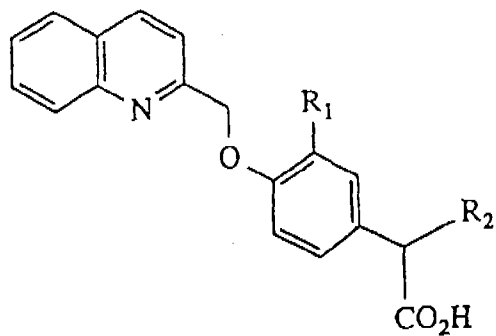
Esim. nro	R ¹	R ²	R ³	J (°C)	Saanto (% teoreettisesta määrästä)
60	OCH ₃		-NH-SO ₂ -CH ₃	123	59,7
61	OCH ₃		-NH-SO ₂ -CH(CH ₃) ₂	103	80,8
62			-NH-SO ₂ -CH ₃	196-198	77
63			-NH-SO ₂ -CH ₃	157	56,4
64			-NH-SO ₂ -CH ₃	143	74,7
65			-NH-SO ₂ -CH ₃	147	70,7
66			-NH-SO ₂ -CH ₃	97	79,5
67	N ₃		-NH-SO ₂ -(C ₆ H ₅)-p-J	63-67	11

Taulukossa 4 esitetyjä yhdisteitä valmistettiin vastaavasti, kuten esimerkin 27 ohjeessa:

Taulukko 4:

5

10

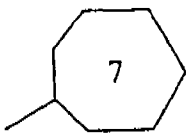


15

Esim.-no.	R ¹	R ²	J °C	Saanto (% teor. määrästä)
-----------	----------------	----------------	------	---------------------------

20

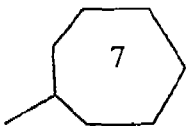
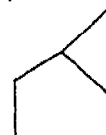
68



112

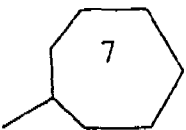
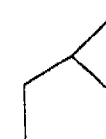
92,7

69

(-)-enan-
tiomeeri

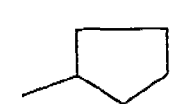
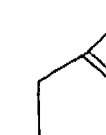
25

70

(+) -enan-
tiomeeri

30

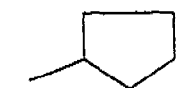
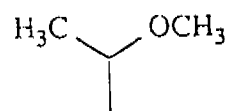
71



123

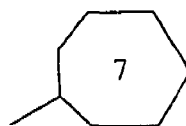
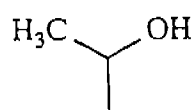
75,1

72



115 (hajoten)

73



vaahto

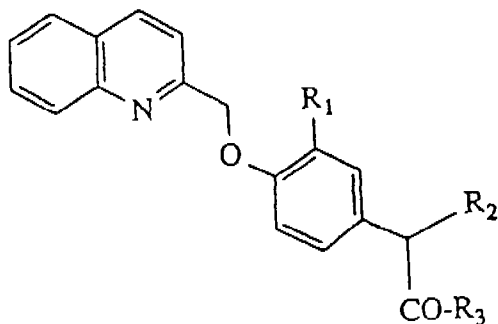
47,9

Taulukossa 5 esitetyjä yhdisteitä valmistettiin vastaavasti, kuten esimerkin 53 ohjeessa:

Taulukko 5:

5

10



15

Esim. nro	R ¹	R ²	R ³	J °C	Saanto (%teor. määr.)
--------------	----------------	----------------	----------------	------	--------------------------

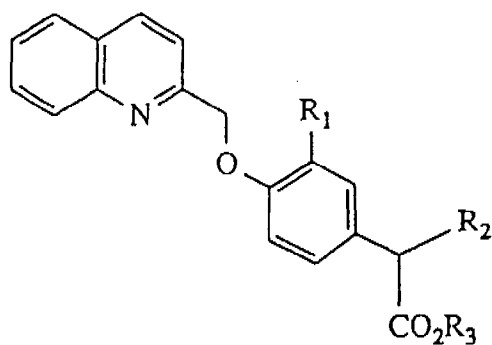
20	74			-NH-SO ₂ -CH ₃	140	58,0
	75			-NH-SO ₂ -CH ₃	amorfinen	27
25	76			-NH-SO ₂ -	189	89,2
	77			-NH-SO ₂ -	amorfinen	95
30	78			-NH-SO ₂ -CH ₃	amorfinen	92,3

Taulukossa 6 esitetyt yhdisteet valmistettiin vastaavasti, kuten esimerkin 2 ohjeissa:

Taulukko 6:

5

10



15

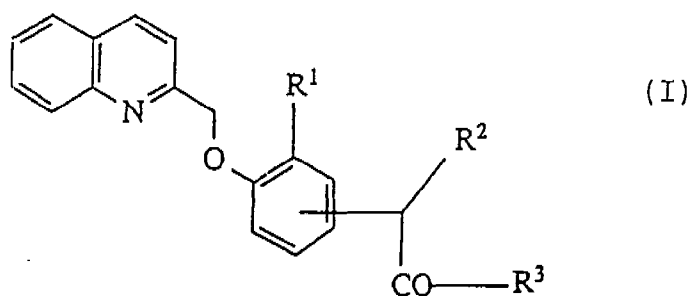
Esim. nro	R ¹	R ²	R ³	J °C	Saanto (%teor. määr.)
--------------	----------------	----------------	----------------	------	--------------------------

20

79			-CH ₃	öljy	95,2
----	--	--	------------------	------	------

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 2-[3-substituoitu-4-(kinolin-2-yyli)metoksi]fenyyli]-2-sykloalkyylietikkahappojohdannaisien valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava



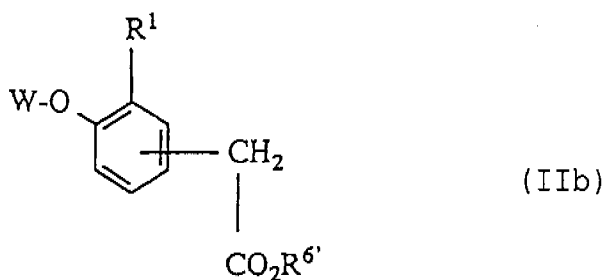
jossa

R^1 on fluori, kloori, bromi, nitro, atside tai asetyyli tai suoraketjuinen tai haarautunut alkoksi, jossa on korkeintaan neljä hiiliatomia, tai suoraketjuinen tai haarautunut alkyylili, jossa on korkeintaan neljä hiiliatomia ja joka on mahdollisesti substituoitu hydroksilla tai metoksilla, tai suoraketjuinen tai haarautunut alkenyyli, jossa on korkeintaan neljä hiiliatomia, tai pyrryylitähde,

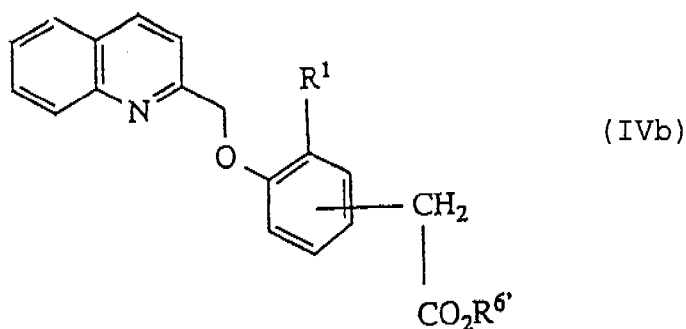
R^2 on sykloalkyyli, jossa on 5 - 8 hiiliatomia, ja

R^3 on ryhmä, jolla on kaava $-OR^6$ tai $-NH-SO_2-R^8$, jolloin R^6 on vety tai suoraketjuinen tai haarautunut alkyylili, jossa on korkeintaan neljä hiiliatomia, ja R^8 on fenyyli, joka on mahdollisesti substituoitu metyyllillä, fluorilla, kloorilla, bromilla, metoksilla tai trifluorimetyyllillä, tai suoraketjuinen tai haarautunut alkyylili, jossa on korkeintaan neljä hiiliatomia, ja niiden fysiologisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

A) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R^3 on ryhmä $-OR^6$, yhdisteet, joilla on kaava



10 jossa R¹ merkitsee samaa kuin edellä, R⁶' merkitsee samaa kuin R⁶ edellä mutta ei ole vety ja W on hydroksin suojarahmä, kuten bentsyyli tai t-butylyli, muutetaan suojaryhmän poistamisen jälkeen ensin eetteröimällä yleisen kaavan III mukaisilla 2-halogeenimetyylikinoliineilla inerteissä liuottimissa yhdisteiksi, joilla on yleinen kaava



jossa R¹ ja R⁶' merkitsevät samaa kuin edellä, minkä jälkeen nämä alkyloidaan yhdisteillä, joilla on yleinen kaava

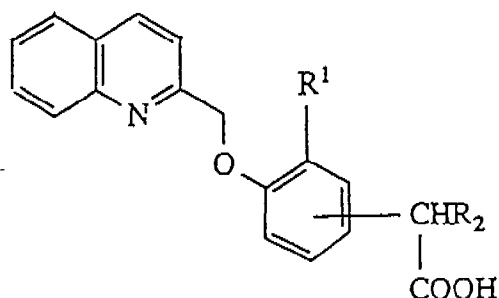


jossa R² merkitsee samaa kuin edellä ja Z on kloori, bromi tai jodi, inerteissä liuottimissa, ja

30 (i) esterien ollessa kyseessä (R⁶ ei ole H) esterit saippuoidaan, tai

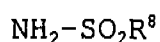
(ii) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R³ on ryhmä -NH-SO₂R⁸, yhdisteet, joilla on yleinen kaava

5



(IVc)

10 jossa R^1 ja R^2 merkitsevät samaa kuin edellä, amidoidaan inerteissä liuottimissa mahdollisesti emäksen läsnä ollessa sulfonamideilla, joilla on yleinen kaava



(VI)

15 jossa R^8 merkitsee samaa kuin edellä.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan 2-[3-isobutyryli-4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli-2-syklopentyylietikkahappo.

20 3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan 2-[3-etyyli-4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli-2-sykloheptylietikkahappo.

25 4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan 2-[3-isobutyryli-4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli-2-sykloheptyliasetyyli-metaanisulfonamidi.

30 5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan 2-[3-metyyliallyyli-4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli-2-syklopentyyliasettyylimetaanisulfonamidi.

**PATENTTI-JA REKISTERIHALLITUS
PATENTTIOSASTO**

TUTKIMUSRAPORTTI

[illegible]

PATENTTIVIRASTOJEN JULKAISUT	LUOKKA	HUOM!
10)		
11)		
12)		
13)		
14)		
15)		
16)		
17)		
18)		
19)		

MUITA JULKAISUJA / ON-LINE TUTKIMUS, JOS TEHTY (TIETOKANTA,
HAKUSANAT YM.)

Journal of Medicinal Chemistry
vol. 33, 1990, p. 240-245

HELSINKI

12. 7. 95
PÄIVÄYS

Pirkko Lantela
ALLEKIRJOITUS