



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **282 225 A5**5(51) C 07 D 215/52
A 61 K 31/47

PATENTAMT der DDR

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

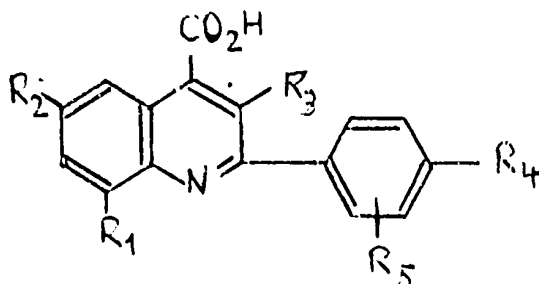
(21) AP C 07 D / 319 347 5
(31) 07/090996(22) 31.08.88
(32) 31.08.87(44) 05.09.90
(33) US

(71) siehe (73)
(72) Sutherland, Leslie H.; Sloboda, Adolph E.; Child, Ralph G.; Poletto, John F.; Powell, Dennis W., US
(73) American Cyanamid Company, 1937 West Main Street Stamford, Conn. 06904-0060, US
(74) Patentanwaltsbüro Berlin, Frankfurter Allee 286, Berlin, 1130, DD

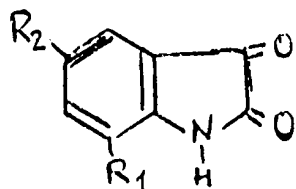
(54) Verfahren zur Herstellung von substituierten 2-Phenyl-4-Chinolin-Säuren

(55) Verfahren; Herstellung; 2-Phenyl-4-chinolincarbonsäuren, substituiert; Arthritis; Gelenksdegenerierung, fortschreitende

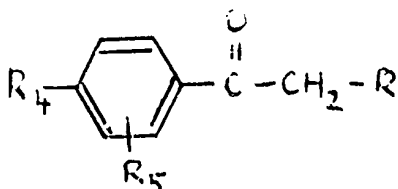
(57) Die Erfindung betrifft ein Herstellungsverfahren von substituierten 2-Phenyl-4-chinolincarbonsäuren. Substituierte 4-Chinolincarbonsäuren, die bei der Behandlung von Arthritis und der Inhibierung progressiver Gelenksdegenerierung geeignet sind, werden zusammen mit Verwendungs- und Herstellungsverfahren dieser Verbindungen beschrieben.

Patentansprüche:**1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel**

worin R_1 Wasserstoff, Halogen oder Alkyl(C_1-C_3) ist; R_2 ist Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl oder Alkyl(C_1-C_3); R_3 ist Hydroxy oder Alkanoyloxy(C_2-C_6); R_4 ist Trifluormethyl, Halogen, Hydroxy, Alkyl(C_1-C_6); Phenyl, Benzyl, Phenoxy, Phenylthio, Cycloalkyl(C_3-C_6), 2-4-Dichlorphenoxy oder mono- oder disubstituiertes Phenyl, worin die Substituenten Halogen oder Alkoxy(C_1-C_3) sind; und R_5 ist Wasserstoff oder Halogen; mit der Maßgabe, daß, wenn R_1 Wasserstoff ist, R_2 nicht Fluor ist, und wenn R_3 Hydroxy ist, R_4 nicht Chlor, Brom, Iod, Methyl oder Phenyl ist, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Verbindung der Formel



worin R_1 und R_2 die oben genannte Bedeutung haben, in basischer wäßriger Lösung mit einer niederalkanolischen Lösung eines Acetophenons der Formel

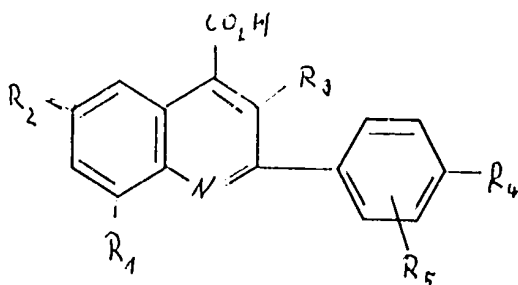


worin R_4 und R_5 die oben genannte Bedeutung haben und R Methyl oder -O-CO-alkyl(C_1-C_5) ist, bei Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches umgesetzt wird.

- 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet**, daß man 3-Hydroxy-8-methyl-2-[1,1'-biphenyl]-4-yl-chinolincarbonsäure, 6-Fluor-2-(2'-fluor[1,1'-biphenyl]-3-hydroxy-4-chinolincarbonsäure, 6,8-Dichlor-2-(3,4-dichlorphenyl)-3-hydroxy-4-chinolincarbonsäure, 3-(Acetyloxy)-2-[1,1'-biphenyl]-4-yl-6-brom-4-chinolincarbonsäure oder 6-Fluor-3-hydroxy-2-(4'-methoxy)[1,1'-biphenyl]-4-yl-4-chinolincarbonsäure herstellt.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung substituierter 2-Phenyl-4-chinolincarbonsäuren, die zur Behandlung von Arthritis in einem Säuger durch Inhibierung der progressiven Gelenksdegenerierung als Charakteristikum einer arthritischen Erkrankung geeignet sind. Die Verbindungen haben die allgemeine Formel (I)



(I)

Die Ergebnisse der mit Arzneimitteln behandelten Mäuse wurden mit GvH-Mäusen, die mit dem Träger behandelt worden waren und mit normalen Mäusen verglichen. Eine Verbindung wurde als aktiv angesehen, wenn sie den Grad der Suppression reduzierte, der sich als Con-A-proliferative Reaktion der Träger-behandelten GvH-Mäuse zeigte, verglichen mit normalen Mäusen.

Die Ergebnisse dieses Tests bei repräsentativen Verbindungen dieser Erfindung sind in Tabelle I aufgeführt.

Tabelle I
Transplantat-/Wirtsreaktion

Verbindung	Dosis (mg/kg)	GvH	Con-A Reaktion ³ Hcpm	Prozent Abwehr
ohne	—	—	120386	—
Träger	—	+	32428	73
2-(4-Chlorphenyl)-3-hydroxy-6-iod-4-chinolincarbonsäure	50	+	96487	20
ohne	—	—	295315	—
Träger	—	+	169220	43
2-[1,1'-Biphenyl]-4-yl-6-brom-3-hydroxy-4-chinolincarbonsäure	50	+	278001	6
ohne	—	—	181886	—
Träger	—	+	17161	91
3-(Acetyloxy)-2-[1,1'-biphenyl]-4-yl-4-chinolincarbonsäure	50	+	128187	29
ohne	—	—	295315	—
Träger	—	+	169220	43
3-Hydroxy-6-methyl-2-[1,1'-biphenyl]-4-yl-4-chinolincarbonsäure	50	+	285448	3
ohne	—	—	157509	—
Träger	—	+	74145	53
6-Fluor-3-hydroxy-2-[1,1'-biphenyl]-4-yl-4-chinolincarbonsäure	50	+	139289	12
ohne	—	—	2488699	—
Träger	—	+	28206	89
2-(4-Chlorphenyl)-6-fluor-3-hydroxy-4-chinolincarbonsäure	25	+	183441	26
ohne	—	—	157509	—
Träger	—	+	74145	53
6-Fluor-2-(2'-fluor-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-hydroxy-4-chinolincarbonsäure	50	+	129464	18

Darüber hinaus sind diese Verbindungen bei der Behandlung von Entzündungen und Gelenksdegenerierung verbunden mit arthritischen Krankheitsbildern bei warmblütigen Lebewesen wirksam, wie im folgenden Test bestätigt wurde.

Induzierung von Arthritis durch ein Adjuvans

Männliche outbred Royalhart-Wistarratten (Royalhart Farmen, New Hampton, NY) mit einer Masse von etwa 165 g wurden intradermal in die rechte Hinterpfote mit abgetötetem und getrocknetem *Mycobacterium tuberculosis*, emulgiert in Mineralöl (Adjuvans), mit einer Dosis von 2 mg/kg Körpermasse injiziert. Der Ablauf für die Induktion von Arthritis wurde durch A. E. Sloboda und A. C. Osterberg in *Inflammation*, 1, 415 (1976) detailliert beschrieben. Sieben Tage nach der Immunisierung mit dem Adjuvans wurden die Ratten in Gruppen aufgeteilt und täglich durch Zwangsgabe mit verschiedenen Dosen der Testverbindungen behandelt. Kontrollgruppen der Ratten wurden mit dem Adjuvans immunisiert, dann jedoch nur mit einem Stärketräger (vehicle) behandelt.

Am Schluß der 23 Tage nach der Adjuvans-Immunisierung wurde der Durchmesser der linken Hinterpfote aller Ratten rund um das Fußgelenk mit einer Schiebelehre gemessen.

Die Ergebnisse dieses Tests mit repräsentativen Verbindungen dieser Erfindung sind in Tabelle II aufgeführt.

Die statistische Signifikanz von Unterschieden zwischen der Kontrollgruppe und der behandelten Gruppe wurde unter Einsatz des Students-t-Tests berechnet.

Tabelle II
Behandlung von Adjuvans-induzierter Arthritis

Verbindung	tägl. Dosis mg/kg	Anzahl Tiere	Endmasse d. Ratten (g)	arthrit. Pfortendurch- messer (mm)
arthritischer Kontrollwert	–	446	244	11,8
2-(4-Chlorphenyl)-3-hydroxy-6-iod-4-chinolincarbonsäure	50	15	276	9,0*
6-Chlor-2-(4-chlor-phenyl)-3-hydroxy-4-chinolincarbonsäure	50	8	275	7,5*
2-1,1'-Biphenyl-4-yl-3-hydroxy-4-chinolincarbonsäure	12,5	15	303	7,8*
2-(4-Chlorphenyl)-3-hydroxy-4-chinolincarbonsäure	50	17	291	9,0*
2-1,1'-Biphenyl-4-yl-6-brom-3-hydroxy-4-chinolincarbonsäure	12,5	17	269	8,6*
2-(4-Bromphenyl)-3-hydroxy-6-iod-4-chinolincarbonsäure	25	11	244	9,9*
3-Hydroxy-2-(4-iod-phenyl)-4-chinolincarbonsäure	50	15	314	9,3*
3-(Acetyloxy)-2-1,1'-biphenyl-4-yl-4-chinolincarbonsäure	12,5	14	319	7,7*
3-Hydroxy-6-methyl-2-[1,1'-biphenyl]-4-yl-4-chinolincarbonsäure	12,5	17	317	8,4*
6,8-Dichlor-3-hydroxy-2-[1,1'-biphenyl]-4-yl-4-chinolincarbonsäure	12,5	13	301	8,4*
3-Hydroxy-8-methyl-2-[1,1'-biphenyl]-4-yl-4-chinolincarbonsäure	50	12	291	7,6*
6-Fluor-3-hydroxy-2-[1,1'-biphenyl]-4-yl-4-chinolincarbonsäure	3,13	8	284	9,68*
2-(3,4-Dichlorphenyl)-3-hydro-6-methyl-4-chinolincarbonsäure	50	14	269	9,2*
2-(4-Chlorphenyl)-6-fluor-3-hydroxy-4-chinolincarbonsäure	25	13	276	8,1*
3-(Acetyloxy)-2-[1,1'-biphenyl]-4-yl-6-brom-4-chinolincarbonsäure	6,25	17	325	9,0*
6-Fluor-2-(2'-fluor-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-hydroxy-4-chinolincarbonsäure	6,25	17	273	8,1*
6-Brom-2-(4-chlor-phenyl)-3-hydroxy-4-chinolincarbonsäure	50	14	295	8,1*
6,8-Dichlor-2-(4-chlorphenyl)-3-hydroxy-4-chinolincarbonsäure	50	12	271	8,4*
2-(4-Chlorphenyl)-3-hydroxy-6-methyl-4-chinolincarbonsäure	50	14	275	9,0*
6-Brom-3-hydroxy-2-(4-iodphenyl)-4-chinolincarbonsäure	50	14	322	8,7*
6-Fluor-2-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-4-chinolincarbonsäure	25	17	273	10,5*
6-Brom-3-hydroxy-2-(4'-methoxy[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-chinolincarbonsäure	50	17	290	8,3*
6-Brom-2-(4-fluorphenyl)-3-hydroxy-4-chinolincarbonsäure	50	12	271	9,0*
2-(2,4-Difluorphenyl)-6-fluor-3-hydroxy-4-chinolincarbonsäure	50	14	300	8,2*

Tabelle II (Fortsetzung)

Verbindung	tägl. Dosis mg/kg	Anzahl Tiere	Endmasse d. Ratten (g)	arthrit. Pforten- durchmesser (mm)
6-Brom-2-(2,4-difluor-phenyl)-3-hydroxy-4-chinolincarbonsäure	50	15	270	8,9*
6-Chlor-3-hydroxy-2-(4'-methoxy[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-chinolincarbonsäure	50	15	269	7,3*
6-Fluor-3-hydroxy-2-(4'-methoxy[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-chinolincarbonsäure	25	17	286	8,4*
6,8-Dichlor-2-(3,4-dichlorphenyl)-3-hydroxy-4-chinolincarbonsäure	25	7	298	8,1*
6,8-Dichlor-3-hydroxy-2-(4-iodphenyl)-4-chinolincarbonsäure	50	12	276	8,6*

* Statistisch signifikante Suppression des arthritischen Pfortendurchmessers relativ zu den arthritischen Kontrollwerten $p =$ kleiner als 0,5 gemäß Students-t-Test.

Die Inhibierung der progressiven Gelenksdegenerierung wurde durch den folgenden Test demonstriert.

Inhibierung der progressiven Gelenksdegenerierung

Der Ablauf ist identisch mit dem Versuch, dessen Ergebnisse in Tabelle I beschrieben sind. Am Ende der 23 Tage wurden die Ratten getötet, ihre linken Hinterpfoten amputiert und eine radiographische Abschätzung auf folgende Weise durchgeführt: Gelenksröntgenbilder der linken Hinterpfoten wurden auf Polaroid-Röntgenfilm (Typ 55) unter Verwendung einer Faxitron-Röntgenapparatur (Modell 43805-N, Hewlett Packard, McMinnville, OR) hergestellt. Die Fokus-Film-Entfernung betrug 45 cm, und die Exposition der Röntgenquelle betrug 5 Minuten bei 60 KVP. Jeder Radiograph wurde nach dem Vorhandensein und der Genauigkeit der folgenden Parameter eingestuft (blind)

- a) juxtaarticuläre Erosionen der tarsalen Knochen; und
- b) verengender Knorpelraum.

Eine Graduierung von 0 bis 4 (mit 0 = normal und 4 = starke Veränderungen) wurde jedem der Parameter zugeordnet.

Es wurde wiederum die statistische Signifikanz zwischen arthritischen Kontrollratten und behandelten Ratten unter Einsatz des Students-t-Tests bestimmt. Die Ergebnisse dieses Tests mit repräsentativen Verbindungen der Erfindung sind in Tabelle III aufgeführt.

Tabelle III
Inhibierung der induzierten Gelenksdegeneration

Verbindung	tägl. Dosis mg/kg	Anzahl Tiere	Röntgenpunkte Erosionen	Knorpel- raum
Arthritische Kontrollwerte (historisch)	–	9668	3,12	3,27
2-(4-Chlorphenyl)-3-hydroxy-6-iod-4-chinolincarbonsäure	50	15	1,86*	2,29*
6-Chlor-2-(4-Chlor-phenyl)-3-hydroxy-4-chinolincarbonsäure	50	8	1,17*	1,67*
2-[1,1'-Biphenyl]-4-yl-3-hydroxy-4-chinolincarbonsäure	12,5	15	2,07*	1,67*
2-(4-Chlorphenyl)-3-hydroxy-4-chinolincarbonsäure	50	17	1,53*	1,94*
2-[1,1'-Biphenyl]-4-yl-6-brom-3-hydroxy-4-chinolincarbonsäure	12,5	17	1,64*	2,16*
3-Hydroxy-2-(4-iod-phenyl)-4-chinolincarbonsäure	50	15	1,57*	2,00*
3-(Acetyloxy)-2-[1,1'-biphenyl]-4-yl-4-chinolincarbonsäure	12,5	14	1,64*	1,64*
3-Hydroxy-6-methyl-2-[1,1'-biphenyl]-4-yl-4-chinolincarbonsäure	12,5	17	2,03*	1,97*
6,8-Dichlor-3-hydroxy-2-[1,1'-biphenyl]-4-yl-4-chinolincarbonsäure	12,5	13	2,46*	2,38*
3-Hydroxy-8-methyl-2-[1,1'-biphenyl]-4-yl-4-chinolincarbonsäure	50	12	1,95*	2,32*
6-Fluor-3-hydroxy-2-[1,1'-biphenyl]-4-yl-4-chinolincarbonsäure	3,13	16	1,94*	2,13*
2-(3,4-Dichlorphenyl)-3-hydroxy-6-methyl-4-chinolincarbonsäure	50	14	2,29*	2,21*
2-(4-Chlorphenyl)-6-fluor-3-hydroxy-4-chinolincarbonsäure	25	13	1,21*	1,42*
3-(Acetyloxy)-2-[1,1'-biphenyl]-4-yl-6-brom-4-chinolincarbonsäure	6,25	17	1,71*	2,06*
6-Fluor-2-(2'-fluor-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-hydroxy-4-chinolincarbonsäure	6,25	17	2,53*	1,53*
6-Brom-2-(4-chlorphenyl)-3-hydroxy-4-chinolincarbonsäure	50	14	2,19*	1,69*
6,8-Dichlor-2-(4-chlorphenyl)-3-hydroxy-4-chinolincarbonsäure	50	12	2,17*	1,75*
2-(4-Chlorphenyl)-3-hydroxy-6-methyl-4-chinolincarbonsäure	50	14	2,07*	1,43*
6-Brom-3-hydroxy-2-(4-iodphenyl)-4-chinolincarbonsäure	50	14	2,07*	1,86*
6-Fluor-2-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-4-chinolincarbonsäure	25	17	2,6*	2,8*
6-Brom-3-hydroxy-2-(4'-methoxy[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-chinolincarbonsäure	50	17	1,65*	1,59*
6-Brom-2-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-4-chinolincarbonsäure	50	12	2,17*	2,42*
2-(2,4-Difluorphenyl)-6-fluor-3-hydroxy-4-chinolincarbonsäure	50	14	2,5*	1,79*

Tabelle III (Fortsetzung)

Verbindung	tägl. Dosis mg/kg	Anzahl Tiere	Röntgenpunkte Erosionen	Knochen- raum
6-Brom-2-(2,4-difluor-phenyl)-3-hydroxy-4-chinolincarbonsäure	50	15	1,0*	1,67*
6-Chlor-3-hydroxy-2-(4'-methoxy[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-chinolincarbonsäure	50	15	1,67*	0,60*
6-Fluor-3-hydroxy-2-(4'-methoxy[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-chinolincarbonsäure	25	17	2,2*	0,89

* Statistisch signifikante Suppression des arthritischen Pfoten durchmessers relativ zu den arthritischen Kontrollwerten.
p = kleiner 0,05 gemäß Students-t-Test

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können oral verabreicht werden zur Behandlung von Arthritis, beispielsweise mit einem inerten Verdünnungsmittel oder mit einem assimilierbaren geeigneten Trägerstoff, oder sie können in harte oder weiche Hüllkapseln eingebracht werden oder direkt in Nahrungsmittel oder die Diät eingebracht werden. Für die orale therapeutische Verabreichung können diese aktiven Verbindungen mit Excipienten verarbeitet werden und in Form von Tabletten, Kapseln, Elixieren, Suspensionen, Sirupi und ähnlichem verwendet werden. Derartige Zusammensetzungen und Präparationen sollten wenigstens 0,1% der aktiven Verbindung enthalten. Der Prozentsatz der aktiven Verbindungen in diesen Zusammensetzungen kann natürlich variieren und liegt üblicherweise zwischen etwa 2 und etwa 60 Masseanteilen in % pro Dosisseinheit. Die Menge an aktiver Verbindung in derartigen therapeutisch nützlichen Zusammensetzungen ist so zu bemessen, daß man eine geeignete Dosierung erhält. Bevorzugte Zusammensetzungen der Erfindung werden hergestellt, daß eine orale Dosisseinheit zwischen etwa 50 und 250mg aktive Verbindung enthält.

Die Tabletten, Kapseln und ähnliches können auch enthalten: ein Bindemittel wie Tragacanthgummi, Akaziengummi, Maisstärke oder Gelatine; Excipienten wie Dicalciumphosphat; ein Verteilungsmittel wie Maisstärke, Kartoffelstärke oder Algininsäure; ein Gleitmittel wie Magnesiumstearat; und ein Süßungsmittel wie Saccharose, Lactose oder Saccharin.

Falls es sich bei der Dosierungsform um eine Kapsel handelt, kann diese zusätzlich zu den oben genannten Stoffen einen flüssigen Träger, wie es ein fettes Öl ist, enthalten.

Es können weitere Materialien als Überzüge oder zur anderweitigen Modifizierung der physikalischen Form der Dosisseinheit vorhanden sein. Beispielsweise können Tabletten mit Schellack, Zucker oder beiden überzogen sein. Ein Sirup oder Elixier kann zusätzlich zum aktiven Bestandteil Saccharose als Süßungsmittel, Methyl- und Propylparabenz als Schutzmittel, ein Farb- und Geschmacksstoff wie Cherry- oder Orangengeschmack enthalten.

Die aktiven Verbindungen können auch parenteral verabreicht werden. Lösungen oder Suspensionen dieser aktiven Verbindungen können mit Wasser hergestellt werden, geeigneterweise vermischt mit einem oberflächenaktiven Mittel wie Hydroxypropylcellulose. Dispersionen können auch in Glycerol, flüssigen Polyethylenglycolen und Gemischen dieser in Ölen hergestellt werden. Unter normalen Lager- und Verbrauchsbedingungen enthalten diese Präparationen ein Schutzmittel, um das Wachstum von Mikroorganismen zu verhindern.

Zu pharmazeutischen Formen, die für den Injektionsgebrauch geeignet sind, gehören sterile wäßrige Suspensionen oder Dispersionen. In allen Fällen muß die Form steril sein und muß soweit flüssig sein, daß eine leichte Injizierbarkeit mit der Injektionsnadel vorhanden ist. Sie muß stabil unter den Herstellungs- und Lagerungsbedingungen sein und muß gegen die kontaminierende Wirkung von Mikroorganismen wie Bakterien und Pilze geschützt sein. Der Träger kann ein Lösungsmittel oder ein Dispersionsmedium sein, das beispielsweise Wasser, Ethanol, Polyol (z. B. Glycerol, Propylenglycol und flüssiges Polyethylenglycol) geeignete Mischungen davon und pflanzliche Öle enthält.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

2-(4-Chlorphenyl)-3-hydroxy-6-iod-4-chinolincarbonsäure

Diese Verbindung wurde nach dem Verfahren von Marshall und Blanchard, J. Pharmacol., 95., 185 (1949) hergestellt. Schmelzpunkt 199,5–200°C.

Die Verbindungen der Beispiele 2–12, die unten aufgeführt sind, wurden nach dem gleichen Verfahren hergestellt.

Beispiel	Name	Schmelzpunkt °C
2	6-Chlor-2-(4-chlorphenyl)-3-hydroxy-4-chinolincarbonsäure	212–214
3	2-[1,1'-Biphenyl]-4-yl-3-hydroxy-4-chinolincarbonsäure	196–201
4	2-(4-Chlorphenyl)-3-hydroxy-4-chinolincarbonsäure	211–212
5	2-[1,1'-Biphenyl]-4-yl-6-brom-3-hydroxy-4-chinolincarbonsäure	225
6	3-Hydroxy-6-methyl-2-(4-methylphenyl)-4-chinolincarbonsäure	155–157
7	2-(4-Bromphenyl)-3-hydroxy-6-iod-4-chinolincarbonsäure	214,5–215,5
8	2-(4-Bromphenyl)-3-hydroxy-4-chinolincarbonsäure	248–249
9	3-Hydroxy-6-iod-2-(4-iodphenyl)-4-chinolincarbonsäure	228–230
10	6-Brom-2-(4-bromphenyl)-3-hydroxy-4-chinolincarbonsäure	216–217
11	6,8-Dibrom-2-(4-bromphenyl)-3-hydroxy-4-chinolincarbonsäure	212–213
12	3-Hydroxy-2-(4-iodphenyl)-4-chinolincarbonsäure	253–255

Beispiel 13

3-(Acetyloxy)-2-[1,1'-biphenyl]-4-yl-4-chinolincarbonsäure

Eine Portion von 10,4 g 2-[1,1'-Biphenyl]-4-yl-3-hydroxy-4-chinolincarbonsäure wurde mit 50 ml Essigsäureanhydrid und 20 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure behandelt. Das Gemisch wurde eine halbe Stunde auf einem Dampfbad unter gelegentlichem Umrühren erhitzt, anschließend in 300 ml Eiswasser gegossen, gerührt und mit Natriumcarbonatlösung behandelt, bis es schwach sauer war. Der Feststoff wurde gesammelt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus 400 ml Ethanol umkristallisiert, wobei man 6,0 g des gewünschten Produktes als gelborangen Feststoff (Kristalle) mit einem Schmelzpunkt von 199 bis 200°C erhielt.

Beispiel 14

2-,1,1'-Biphenyl]-4-yl-6-fluor-3-[(1-Oxoheptyl)oxy]-4-chinolincarbonsäure

Eine Suspension von 3,59 g 6-Fluor-3-hydroxy-2-(1,1'-biphenyl)-4-chinolincarbonsäure in 17 ml Hexansäureanhydrid wurde mit 6 Tropfen Schwefelsäure versetzt. Das Gemisch wurde gerührt (über Kopf) und auf hundert Grad erhitzt. Dies erfolgte im Dampfbad über drei Stunden. Das Gemisch wurde abgekühlt und über 100 g Eis gegossen. Die wäßrige Suspension wurde mit 5 N NaOH auf pH 7 neutralisiert. Nach Rühren über 15 Minuten wurde der Ester aus der wäßrigen Phase mit Ethylacetat (200 ml) extrahiert. Der organische Extrakt wurde mit Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und dann auf annähernd 25 ml aufkonzentriert. Der erhaltene kristalline Feststoff wurde gesammelt, mit kaltem Ethylacetat gewaschen und an der Luft getrocknet, wobei man 2,2 g des gewünschten Produktes erhielt, Schmelzpunkt 179–206°C.

Beispiel 15

2-[1,1'-Biphenyl]-4-yl-6-fluor-3-[(1-oxoheptyl)oxy]-4-chinolincarbonsäure

Eine Suspension von 3,59 g 6-Fluor-3-hydroxy-2-(1,1'-biphenyl)-4-chinolincarbonsäure in 17 ml Valeriansäureanhydrid wurde mit 6 Tropfen Schwefelsäure versetzt. Das Gemisch wurde gerührt (über Kopf) und auf 100°C über 3 Stunden auf einem Dampfbad erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und über 100 g Eis gegossen. Die wäßrige Suspension wurde mit 5 N NaOH auf einen pH-Wert von 7 neutralisiert. Nach Rühren über 15 Minuten wurde der Ester aus der wäßrigen Phase mit 200 ml Ethylacetat extrahiert. Der organische Extrakt wurde mit Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Anschluß daran auf annähernd 25 ml aufkonzentriert. Der erhaltene kristalline Feststoff wurde gesammelt, mit kaltem Ethylacetat gewaschen und an der Luft getrocknet, wobei man 3,0 g des gewünschten Produktes erhielt. Schmelzpunkt 214–217°C.

Beispiel 16

2-[1,1'-Biphenyl]-4-yl-3-(2,2-dimethyl-1-oxopropoxy)-6-fluor-4-chinolincarbonsäure

Eine Suspension von 3,59 g 6-Fluor-3-hydroxy-2-(1,1'-biphenyl)-4-chinolincarbonsäure in 17 ml

Trimethylacetessigsäureanhydrid wurde mit 6 Tropfen Schwefelsäure versetzt. Das Gemisch wurde gerührt (über Kopf) und auf 100°C drei Stunden erhitzt (im Dampfbad). Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und über 100 g Eis gegossen. Die wäßrige Suspension wurde mit 5 N NaOH auf pH 7 neutralisiert. Nach dem Rühren über 15 Minuten wurde der Ester aus der wäßrigen Phase mit Ethylacetat (200 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Anschluß daran auf annähernd 15 ml aufkonzentriert. Der erhaltene kristalline Feststoff wurde gesammelt, mit kaltem Ethylacetat gewaschen und an der Luft getrocknet, um 2,8 g des gewünschten Produktes zu erhalten, Schmelzpunkt 215–217°C.

Beispiel 17

2-[1,1'-Biphenyl]-4-yl-3-(2-methyl-1-oxopropoxy)-6-fluor-4-chinolincarbonsäure

Eine Suspension von 2,5 g 6-Fluor-3-hydroxy-2-(1,1'-biphenyl)-4-chinolincarbonsäure in 20 ml Isobuttersäureanhydrid wurde mit 6 Tropfen Schwefelsäure versetzt. Das Gemisch wurde gerührt (über Kopf) und auf 100°C drei Stunden erhitzt (im Dampfbad). Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und über 100 g Eis gegossen. Die wäßrige Suspension wurde mit 5 N NaOH auf pH 7 neutralisiert. Nach Rühren über 15 Minuten wurde der Ester aus der wäßrigen Phase mit Ethylacetat (200 ml) extrahiert. Der organische Extrakt wurde mit Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Anschluß daran auf annähernd 15 ml aufkonzentriert. Der erhaltene kristalline Feststoff wurde gesammelt, mit kaltem Ethylacetat gewaschen und an der Luft getrocknet, wobei man 0,7 g des gewünschten Produktes erhielt, Schmelzpunkt 201–204°C.

Beispiel 18

2-[1,1'-Biphenyl]-4-yl-3-(1-oxobutoxy)-4-chinolincarbonsäure

Eine Suspension von 3,0 g 3-Hydroxy-2-(1,1'-biphenyl)-4-chinolincarbonsäure in 15 ml Buttersäureanhydrid wurde mit 6 Tropfen Schwefelsäure versetzt. Das Gemisch wurde gerührt (über Kopf) und auf 100°C drei Stunden (im Dampfbad) erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und der erhaltene kristalline Feststoff gesammelt, mit kaltem Ethylacetat gewaschen und an der Luft getrocknet, um 2,0 g des gewünschten Produktes zu erhalten, Schmelzpunkt 195–196°C.

Beispiel 19

3-Hydroxy-6-methyl-2-[1,1'-biphenyl]-4-yl-4-chinolincarbonsäure

Ein Gemisch von 30 g 5-Methyl-2,3-indolindion in 200 ml Wasser und 30,6 g Natriumhydroxid in 100 ml Wasser wurde mit einer Lösung von 47,4 g Acetoxyacetyl-biphenyl in 500 ml Ethanol umgesetzt. Das Gemisch wurde 3 Stunden am Rückfluß gehalten und anschließend wurden 250 ml Ethanol durch Destillation entfernt. Es wurde eine 500 ml-Portion Wasser hinzugesetzt, das Gemisch gerührt, auf Zimmertemperatur abgekühlt und über Diatomeenerde filtriert. Das Filtrat wurde mit 60 ml konzentrierter Salzsäure und 20 ml Eisessig sauer gemacht. Der erhaltene Feststoff wurde gesammelt, in verdünntem Ammoniak aufgenommen und der unlösliche Teil gesammelt. Dieser Feststoff wurde in 7,4 N Ammoniak gelöst, filtriert und mit Eisessig gefällt. Dabei erhielt man 32,0 g des gewünschten Produktes, Schmelzpunkt 236–238°C.

Beispiel 20**6,8-Dichlor-3-hydroxy-2-[1,1'-biphenyl]-4-yl-4-chinolincarbonsäure**

Eine Suspension von 21 g 5,7-Dichlor-2,3-indolindion in 120 ml Wasser wurde mit einer ausreichenden Menge von einer Lösung aus 16,6 g Natriumhydroxid in 55 ml Wasser behandelt, um zu einer Lösung zu gelangen. Eine warme Lösung von 25,4 g Acetoxyacetylphenyl in 350 ml Ethanol wurde hinzugegeben, gefolgt von dem Rest der alkalischen Lösung. Das Gemisch wurde 2 Stunden am Rückfluß gehalten. Während der letzten halben Stunde wurden 50 ml Ethanol abdestilliert. Eine 300 ml Portion Wasser wurde hinzugegeben, das Gemisch gerührt, abgekühlt und durch Diatomeenerde filtriert. Der Feststoff wurde in 1500 ml Wasser, die 100 ml 10 N Natriumhydroxid enthielten, aufgenommen, filtriert und das Filtrat mit 32 ml konzentrierter Salzsäure und 10 ml Essigsäure (Eisessig) behandelt. Der erhaltene Feststoff wurde in 400 ml heißer Cellosolve gelöst, filtriert und mit Wasser gefällt, wobei man 18,5 g des gewünschten Produktes erhielt, Schmelzpunkt 215–217 °C.

Beispiel 21**3-Hydroxy-8-methyl-2-[1,1'-Biphenyl]-4-yl-4-chinolincarbonsäure**

Eine Suspension von 16,1 g 7-Methyl-2,3-indolindion in 120 ml Wasser wurde mit einer ausreichenden Menge einer Lösung aus 16,6 g Natriumhydroxid in 55 ml Wasser behandelt, um zu einer Lösung zu gelangen. Eine warme Lösung von 25,4 g Acetoxyacetylphenyl in 350 ml Ethanol wurde hinzugegeben, gefolgt von dem Ausgleich an Alkalilösung. Das Gemisch wurde 2 1/2 Stunden am Rückfluß gehalten. Während der letzten halben Stunde wurden 50 ml Ethanol abdestilliert. Eine 300-ml-Portion Wasser wurde hinzugegeben, das Gemisch gerührt, abgekühlt und filtriert durch Diatomeenerde. Das Filtrat wurde mit 34 ml konzentrierter Salzsäure behandelt und mit 12 ml Eisessig. Der erhaltene Feststoff wurde gesammelt und umkristallisiert aus Ethanol/Wasser, wobei man 13,6 g des gewünschten Produktes erhielt, Schmelzpunkt 178–180 °C.

Beispiel 22**6-Fluor-3-hydroxy-2-[1,1'-biphenyl]-4-yl-4-chinolincarbonsäure**

Eine Suspension von 6,6 g 5-Fluor-2,3-indolindion in 48 ml Wasser wurde mit einer ausreichenden Menge einer Lösung aus 6,62 g Natriumhydroxid in 22 ml Wasser behandelt, um eine Lösung zu erhalten. Eine warme Lösung von 10,17 g Acetoxyacetylphenyl in 80 ml Ethanol wurde hinzugegeben, gefolgt von dem Ausgleich an Alkalilösung. Das Gemisch wurde 3 Stunden am Rückfluß gehalten. Während der letzten halben Stunde wurden 100 ml Ethanol abdestilliert. Eine 103-ml-Portion Wasser wurde hinzugegeben, das Gemisch gerührt, abgekühlt und durch Diatomeenerde filtriert. Das Filtrat wurde mit 13,6 ml konzentrierter Salzsäure behandelt und mit 4,39 ml Eisessig und 30 Minuten gerührt. Der erhaltene Niederschlag wurde gesammelt und in 400 ml Ethanol erhitzt. Der Feststoff wurde gesammelt, mit Wasser gewaschen und mit Ethanol. Nach dem Trocknen erhielt man 11,2 g des gewünschten Produktes, Schmelzpunkt 252–254 °C.

Beispiel 23**2-(3,4-Dichlorphenyl)-3-hydroxy-6-methyl-4-chinolincarbonsäure**

Eine Suspension von 16,1 g 5-Methyl-2,3-indolindion in 120 ml Wasser wurde mit einer ausreichenden Menge einer Lösung aus 16 g Natriumhydroxid in 60 ml Wasser behandelt, um eine Lösung zu erhalten. Eine warme Lösung von 24,7 g 3,4-Dichlor-2-hydroxyacetophenonacetat wurde in 250 ml Ethanol hinzugegeben, gefolgt von dem Ausgleich an Alkalilösung. Das Gemisch wurde drei Stunden am Rückfluß gehalten und 75 ml Alkohol abdestilliert. Das Gemisch wurde abgekühlt, mit 300 ml Wasser behandelt, gerührt und durch Diatomeenerde filtriert. Das Filtrat wurde mit 33 ml konzentrierter Salzsäure und 12 ml Eisessig sauer gemacht, drei Stunden gekühlt und der erhaltene Feststoff gesammelt. Dieser Feststoff wurde in 800 ml siedender Methylcellulose gelöst, mit Tierkohle versetzt, und filtriert und gekühlt. Dieser Feststoff wurde gesammelt, wobei man 10,2 g des gewünschten Produktes erhielt, Schmelzpunkt 250 °C (Zers.).

Nach den in den Beispielen 13 bis 23 allgemein beschriebenen Verfahrensweisen wurden die in der folgenden Tabelle IV aufgeführten Beispiele 24 bis 56 abgearbeitet.

Tabelle IV

Beispiel	2,3-Indolindion	Acetylderivat	Produkt	Smp. °C
24	6-Fluor-	4-Chlor-2-hydroxyacetophenon, Acetat	2-(4-Chlorphenyl)-6-fluor-3-hydroxy-4-chinolincarbonsäure	210–212
25	6-Brom-	Acetoxyacetylphenyl	3-(Acetoxy)-2-[1,1'-biphenyl]-4-yl-6-brom-4-chinolincarbonsäure	271–275
26	6-Fluor-	4-(2'-Fluorphenyl)-phenylacetat	6-Fluor-2-(2'-fluor[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-hydroxy-4-chinolincarbonsäure	212–214
27	6-Brom-	4-Chlor-2-hydroxyacetophenon, Acetat	6-Brom-2-(4-chlorphenyl)-3-hydroxy-4-chinolincarbonsäure	201–203
28	6,8-Dichlor-	4-Chlor-2-hydroxyacetophenon, Acetat	6,8-Dichlor-2-(4-chlorphenyl)-3-hydroxy-4-chinolincarbonsäure	214–216
29	6-Methyl-	4-Chlor-2-hydroxyacetophenon, Acetat	2-(4-Chlorphenyl)-3-hydroxy-6-methyl-4-chinolincarbonsäure	247–248
30	6-Brom-	4-Iod-2-hydroxyacetophenon, Acetat	6-Brom-3-hydroxy-2-(4-iodphenyl)-4-chinolincarbonsäure	242–248
31	6-Fluor-	4-Fluor-2-hydroxyacetophenon, Acetat	6-Fluor-2-(4-fluorphenyl)-3-hydroxy-4-chinolincarbonsäure	220–224

Tabelle IV (Fortsetzung)

Beispiel	2,3-Indolindion	Acetylderivat	Produkt	Smp. °C
32	6-Brom-	4-(4'-Methoxyphenyl)-propiophenon	6-Brom-3-hydroxy-2-(4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-chinolincarbonsäure	245–247
33	6-Brom-	4-Fluor-2-hydroxyacetophenon, Acetat	6-Brom-2-(4-fluorphenyl)-3-hydroxy-4-chinolincarbonsäure	195–197
34	6-Fluor-	2,4-Difluor-2-hydroxy-acetophenon, Acetat	2-(2,4-Difluorphenyl)-6-fluor-3-hydroxy-4-chinolincarbonsäure	207–208
35	6-Brom-	2,4-Difluor-2-hydroxy-acetophenon, Acetat	6-Brom-2-(2,4-difluorphenyl)-3-hydroxy-4-chinolincarbonsäure	208–209
36	6-Chlor-	4-(4'-Methoxyphenyl)-propiophenon	3-Chlor-3-hydroxy-2-(4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-chinolincarbonsäure	215–218
37	6-Fluor-	4-(4'-Methoxyphenyl)-propiophenon	6-Fluor-3-hydroxy-2-(4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-chinolincarbonsäure	253–255
38	6,8-Dichlor-	3,4-Dichlor-2-hydroxy-acetophenon, Acetat	6,8-Dichlor-2-(3,4-dichlorphenyl)-3-hydroxy-4-chinolincarbonsäure	264–266
39	6,8-Dichlor-	4-Iod-2-hydroxyacetophenon, Acetat	6,8-Dichlor-3-hydroxy-2-(4-iod-phenyl)-4-chinolincarbonsäure	270–272
40	6-Fluor-	2-(Acetyloxy)-1-(4-phenoxyphenyl)ethanon	6-Fluor-3-hydroxy-2-(4-phenoxyphenyl)-4-chinolincarbonsäure	201–203
41	unsubstituiert	2-(Acetyloxy)-1-(4-phenoxyphenyl)ethanon	3-Hydroxy-2-(4-phenoxyphenyl)-4-chinolincarbonsäure	200–201
42	6-Methyl-	2-(Acetyloxy)-1-(4-phenoxyphenyl)ethanon	3-Hydroxy-6-methyl-2-(4-phenoxyphenyl)-4-chinolincarbonsäure	197–198
43	6-Brom-	2-(Acetyloxy)-1-(4-phenoxyphenyl)ethanon	6-Brom-3-hydroxy-2-(4-phenoxyphenyl)-4-chinolincarbonsäure	264–267
44	6-Fluor-	2-(Acetyloxy)-1-[4-(phenylmethyl)phenyl]-ethanon	6-Fluor-3-hydroxy-2-[4-(phenyl-methyl)phenyl]-4-chinolincarbonsäure	194–196
45	6-Fluor-	2-(Acetyloxy)-1-[4-(phenylthio)phenyl]-ethanon	6-Fluor-3-hydroxy-2-[4-(phenylthio)phenyl]-4-chinolincarbonsäure	196–198
46	6-Brom-	2-(Acetyloxy)-1-[4-(phenylthio)phenyl]-ethanon	6-Brom-3-hydroxy-2-[4-(phenylthio)phenyl]-4-chinolincarbonsäure	182–184
47	6-Fluor-	2-(Acetyloxy)-1-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-ethanon	2-[4-(1,1-Dimethylethyl)phenyl]-6-fluor-3-hydroxy-4-chinolincarbonsäure	206–207
48	unsubstituiert	2-(Acetyloxy)-1-[4-(phenylmethyl)phenyl]-ethanon	3-Hydroxy-2-[4-(phenylmethyl)-phenyl]-4-chinolincarbonsäure	187–189
49	unsubstituiert	2-(Acetyloxy)-1-[4-(2,4-dichlorphenoxy)phenyl]-ethanon	2-[4-(2,4-Dichlorphenoxy)phenyl]-3-hydroxy-4-chinolincarbonsäure	201–203
50	6-Fluor-	2-(Acetyloxy)-1-[4-(2,4-dichlorphenoxy)phenyl]-ethanon	2-[4-(2,4-Dichlorphenoxy)phenyl]-6-fluor-3-hydroxy-4-chinolincarbonsäure	196–199
51	6-Brom-	2-(Acetyloxy)-1-[4-(phenylmethyl)phenyl]-ethanon	6-Brom-3-hydroxy-2-[4-(phenylmethyl)phenyl]-4-chinolincarbonsäure	192–194
52	6-Brom-	2-(Acetyloxy)-1-[4-(2,4-dichlorphenoxy)phenyl]-ethanon	6-Brom-2-[4-(2,4-dichlorphenoxy)phenyl]-3-hydroxy-4-chinolincarbonsäure	190–192