



(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

86426

C (15) Patentti myönnetty
Patent meddelat 25 03 1992

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 417/12, 417/14, 215/56, 405/04

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	863040
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	24.07.86
(24) Alkuperä - Löpdag	24.07.86
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	26.01.87
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.05.92
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	25.07.85 FR 8511389 P

(71) Hakija - Sökande

1. Roussel-Uclaf, 35, Boulevard des Invalides, Paris, France, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Clemence, Francois, 2, rue Turgot, Paris, France, (FR)

2. Le Martret, Odile, 42, Avenue de Versailles, Paris, France, (FR)

3. Delevallee, Francoise, 48-50, Avenue de la Dame Blanche, Fontenay-sous-Bois, France, (FR)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

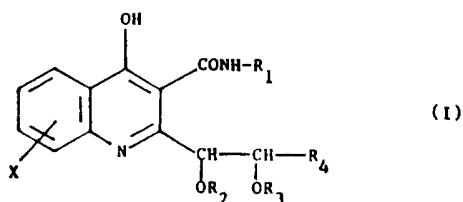
Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten 4-OH-kinoliinikarboksyylihapon
 johdannaisten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara
 4-OH-kinolinkarboxylsyra-derivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

DE A 3320102 (C 07D 215/56)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

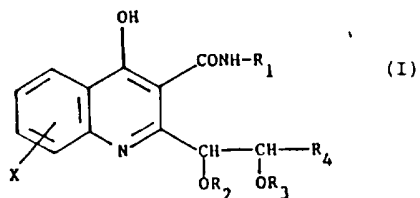
Keksintö koskee kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistusta:



jossa X asemassa 5, 6, 7 tai 8 on H, halogeeni, alkyyl (1-5C),
alkoksi (1-4C), -CF₃, -SCF₃, -OCF₃, R₁ on fenyyli, joka mahdol-
lisesti on substituoitu OH:lla, alkyylillä (1-5C), alkoksilla
(1-4C), CF₃:lla, NO₂:lla tai halogeenilla, tai heterosyklinen radi-
kaali, joka mahdollisesti on substituoitu alkyylillä (1-4C), R₂
ja R₃, jotka voivat olla samoja tai erilaisia, tarkoittavat vetyä,
tai alkyylia (1-4C), aryyliä, tai -C(=O)-R₅-ryhmää, jossa R₅ on alkyyl (1-4C) tai aryyli; tai R₂ ja R₃ muodostavat yhdessä asetonidijään-
nöksen, R₄ on H, alkyyl (1-4C), aryyli, sekä niiden additiosuo-
lojen valmistusta happojen tai emästen kanssa.

Yhdisteillä (I) on huomattavia analgeettisia ja anti-inflammatoo-
risia ominaisuuksia ja niitä käytetään lääkkeinä.

Uppfinningen avser framställningen av föreningar med formeln (I),

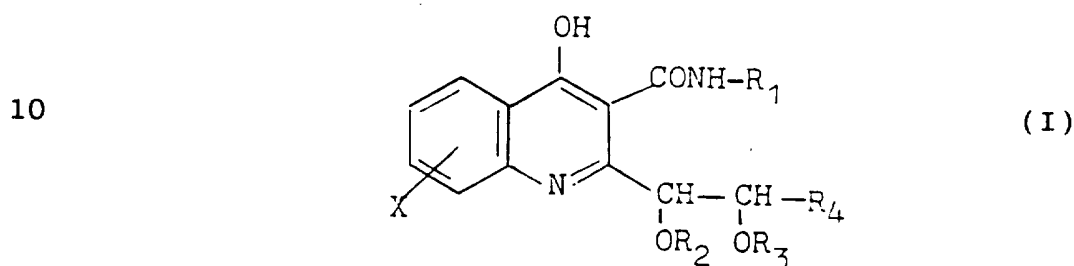


vari X i ställningen 5,6,7 eller 8 är H, halogen, alkyl (1-5C), alkoxi (1-4C), $-\text{CF}_3$, $-\text{SCF}_3$, OCF_3 , R_1 är fenyl, som eventuellt substituerats med OH, alkyl (1-5C), alkoxi (1-4C), CF_3 , NO_2 eller med halogen, eller en heterocyklisk radikal som eventuellt substituerats med alkyl (1-4C), R_2 och R_3 , vilka kan vara lika eller olika, betecknar väte, alkyl (1-4C), aryl eller en $-\text{C}-\text{R}_5$ -grupp,

vari R_5 är alkyl (1-4C) eller aryl; eller R_2 och R_3 bildar tillsammans en acetonidrest, R_4 är H, alkyl (1-4C), aryl, samt av deras additionssalt med syror eller baser. Föreningarna (I) har betydande analgetiska och anti-inflammatoriska egenskaper och de används som läkemedel.

Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten 4-OH-kinoliinikarboksyylihapon johdannaisten valmistamiseksi

Keksinnön kohteena on menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten kaavan (I) mukaisten yhdisteiden sekä niiden happo- ja emäsadditiosuolojen valmistamiseksi



jossa

15 X asemassa 5, 6, 7 tai 8 merkitsee vetyatomia, halogeeniatomia, 1-5 hiiliatomia käsittävää lineaarista tai haarautunutta alkyyli-
radikaalia, 1-4 hiiliatomia käsittävää lineaarista tai haarautunutta alkoksiradikaalia, tai tri-
fluorimetyyli-
radikaalia,

20 R₁ merkitsee tiatsolyyliradikaalia, 4,5-dihydro-tiatsolyyliradikaalia tai fenyyliradikaalia,

R₂ ja R₃, jotka voivat olla samanlaiset tai erilaiset, merkitsevät vetyatomia, 1-4 hiiliatomia käsittävää alkyyli-
radikaalia tai radikaalia -C-R_5 , jossa

25 O
R₅ merkitsee 1-4 hiiliatomia käsittävää alkyyli-
radikaalia, tai R₂ ja R₃ muodostavat yhdessä asetonidijäännöksen, ja
R₄ merkitsee vetyatomia tai 1-4 hiiliatomia käsittävää alkyyli-
radikaalia.

30 Keksinnön kohteena on erityisesti menetelmä valmistaa kaavan (I) mukaisia yllä määritettyjä yhdisteitä, joissa identtiset tai erilaiset R₂ ja R₃ merkitsevät vety-
atomia tai radikaalia -C-R_5 , jossa R₅

35 merkitsee 1-4 hiiliatomia käsittävää alkyyli-
radikaalia.

Kun X merkitsee halogeeniatomia, kyseessä on edullisesti klooriatomi.

Kun X merkitsee alkyyli- radikaalia, kyseessä on edullisesti metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, n-butyli-, n-pentyyli-, isopropyyli- tai isobutyli- radikaali.

Kun X merkitsee alkoksiradikaalia, kyseessä on edullisesti metoksi-, etoksi- tai n-propoksiradikaali.

Kun R_2 tai R_3 tai R_4 esittävät alkyyli- radikaalia, kyseessä on edullisesti metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, butyyli- tai isobutyli- radikaali.

Kun R_2 ja R_3 merkitsevät radikaalia -C-R_5 , R_5 on $\begin{array}{c} \parallel \\ \text{O} \end{array}$ edullisesti metyyli-, etyyli-, n-propyyli- tai fenyyli- radikaali.

Happojen additiosuoloista mainittakoon ne, jotka on muodostettu mineraalihappojen, kuten suolahapon, bromivetyhapon, rikkihapon ja fosforihapon kanssa, sekä ne, jotka on muodostettu sulfonihappojen, kuten alkyyli- sulfonihappojen ja aryyli- sulfonihappojen, esimerkiksi metaanisulfonihapon tai paratolueenisulfonihapon, kanssa.

Emästen additiosuoloista mainittakoon ne, jotka on muodostettu alkalimetallien, kuten natriumin ja kaliumin, sekä amiinien, esimerkiksi trimetyyliamiinin tai dimetyyliamiinin kanssa.

Keksinnön kohteena on erityisesti menetelmä valmistaa yhdisteitä, joissa X on asemassa 8, kuten myös niiden happo- tai emäsadditiosuoloja, ja joissa X merkitsee trifluorimetyyli- radikaalia, kuten myös niiden happo- tai emäsadditiosuoloja.

Keksinnön kohteena on myös erityisesti menetelmä valmistaa yhdisteitä, joissa X on asemassa 7 ja merkitsee klooriatomia, sekä näiden happo- ja emäsadditiosuoloja.

Keksinnön kohteena on lisäksi erityisesti menetelmä valmistaa yhdisteitä, joissa R_1 merkitsee tiatsolyyli- radikaalia, sekä näiden happo- ja emäsadditiosuoloja, ja jois-

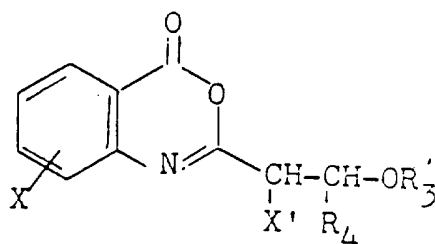
sa R_2 ja R_3 merkitsevät vetyatomia ja R_4 merkitsee vetyatomia tai 1-4 hiiliatomia käsittävää alkyyliradikaalia, sekä näiden happo- ja emäsadditiosuoloja.

Lisäksi keksinnön kohteena on erityisesti menetelmä valmistaa esimerkeissä esitetyt yhdisteet ja erityisimmin:

- 2-(1,2-dihydroksietyyli)-4-hydroksi-N-(2-tiatsolyyli)-8-trifluorimetyyli-3-kinoliinikarboksiamidi, sekä sen happo- ja emäsadditiosuolat,
- 2-(1,2-dihydroksipropyli)-4-hydroksi-N-(2-tiatsolyyli)-8-trifluorimetyyli-3-kinoliinikarboksiamidi, sekä sen happo- ja emäsadditiosuolat,
- 2-[1,2-bis(1-oksopropoksi)etyyli]-4-hydroksi-N-(2-tiatsolyyli)-8-trifluorimetyyli-3-kinoliinikarboksiamidi, sekä sen happo- ja emäsadditiosuolat.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että

a) kaavan (II) mukaisen yhdisteen:



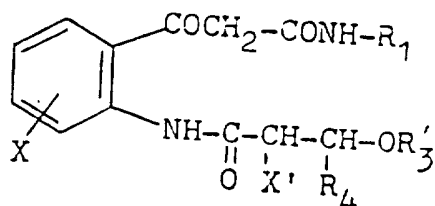
(II)

jossa X ja R_4 ovat yllä määriteltäviä, R'_3 on 1-4 hiiliatomia käsittävä alkyyliradikaali ja X' on halogeeniatomi, annetaan reagoida joko

- kaavan (III_A) mukaisen yhdisteen kanssa:



jossa R_1 on yllä määriteltä, jolloin saadaan kaavan (IV) mukainen yhdiste:

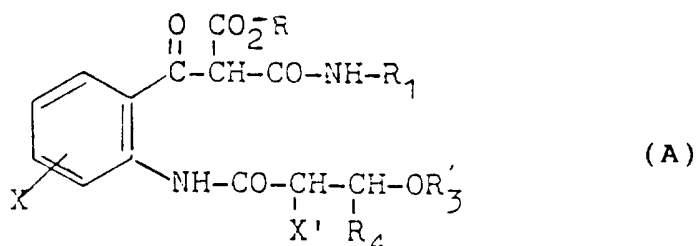


(IV)

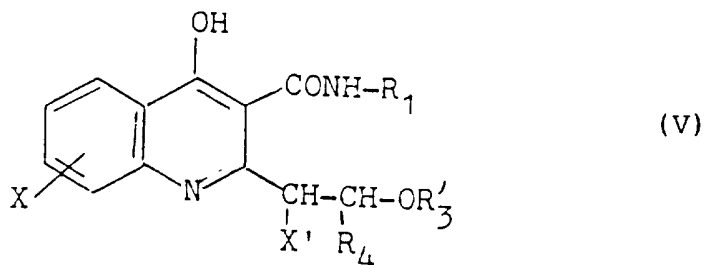
- tai emäksen läsnäollessa kaavan (IIIB) mukaisen yhdisteen kanssa:



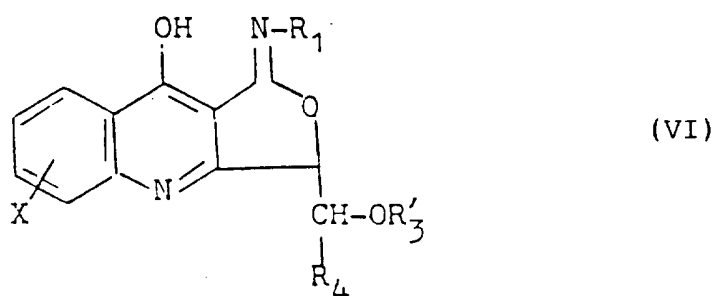
jossa R_1 on yllä määriteltä ja R on 1-8 hiiliatomia käsittävä alkyyli- tai radikaali, jolloin saadaan kaavan (A) mukainen yhdiste:



joka dekarbalkoksyloidaan, jolloin saadaan yllä määriteltä kaavan (IV) mukainen yhdiste, joka syklisoidaan alkalisen aineen läsnäollessa, jolloin saadaan kaavan (V) mukainen yhdiste:



joka muutetaan kaavan (VI) mukaiseksi yhdisteeksi:



kaavan (VI) mukaista yhdistettä käsitellään joko

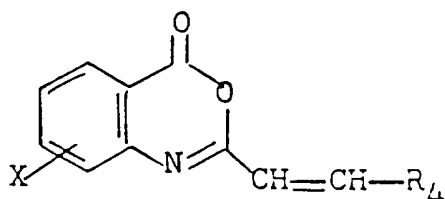
- happamalla hydrolysointiaineella, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa X , R_1 ja R_4 ovat yllä määriteltyjä, R_2 on vetyatomi ja R_3 on 1-4 hiiliatomia käsittävä alkyyliiradikaali, joka haluttaessa muutetaan kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa X , R_1 , R_2 ja R_4 ovat yllä määriteltyjä ja R_3 merkitsee vetyatomia, sekä lisäksi haluttaessa eetteröidään tai esteröidään toinen tai molemmat hydroksyyli ryhmä(t), jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R_2 ja/tai R_3 merkitsevät 1-4 hiiliatomia käsittävää alkyyliiradikaalia tai ryhmää $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R_5$,

tai haluttaessa käsitellään kaavan (I) mukaista yhdistettä, jossa R_2 ja R_3 merkitsevät vetyatomia, asetonilla hapon läsnäollessa, jolloin saadaan vastaava asetonidi,

- tai kaavan R_5-COOH mukaisella hapolla, jossa R_5 on yllä määritelty, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa X , R_1 ja R_4 ovat yllä määriteltyjä, R_2 on kaavan $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R_5$ mukainen radikaali ja R_3 on 1-4 hiiliatomia käsittävä alkyyliiradikaali,

jonka jälkeen kaavan (I) mukaiset yhdisteet haluttaessa muutetaan suoloiksi hapon tai emäksen kanssa, tai

b) saatetaan kaavan (IIA) mukainen yhdiste:



(II_A)

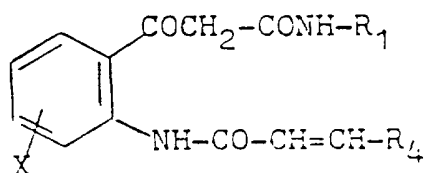
jossa R_4 on yllä määritelty, reagoimaan kaavan (IIIA) mukaisen yhdisteen kanssa:



(III_A)

jossa R_1 on yllä määritelty, kaavan (IVA) mukaisen yhdisteen saamiseksi,

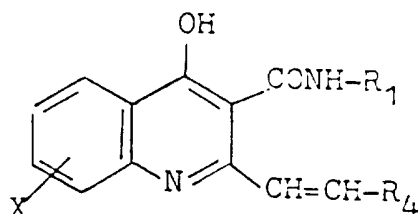
5

(IV_A)

10

joka syklisoidaan alkalisen aineen läsnäollessa, jolloin saadaan kaavan (VA) mukainen yhdiste:

15

(V_A)

20

joka muutetaan kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa X , R_1 ja R_4 ovat edellä määriteltyjä ja R_2 ja R_3 merkitsevät vetyatomia, ja näin saadun kaavan (I) mukaisen yhdisteen toinen tai molemmat hydroksyyli-ryhmät eetteröidään tai esteröidään, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R_2 ja/tai R_3 merkitsevät joko 1-4 hiiliatomia käsittävää alkyyli- radikaalia

25

tai radikaalia $-C-R_5$,



30

tai kaavan (I) mukaista yhdistettä, jossa R_2 ja R_3 merkitsevät vetyatomia, haluttaessa käsitellään asetonilla hapon aineen läsnäollessa, jolloin saadaan vastaava asetonidi, jonka jälkeen haluttaessa kaavan (I) mukaiset yhdisteet muutetaan suoloiksi hapon tai emäksen kanssa.

Menetelmä (a) suoritetaan edullisissa olosuhteissa seuraavasti:

35

- X' on kaavassa II klooriatomi,
- kaavan II mukaisen yhdisteen ja kaavan III_A mukaisen yh-

disteen välinen reaktio suoritetaan organolitiumin tai litiumamidin, esimerkiksi butyyllilitiumin tai litium-diisopropyyliamidin, läsnäollessa; reaktion tapahtuessa alhaisessa lämpötilassa, noin -70°C :ssa.

5 Kun kaavan II mukainen yhdiste reagoi kaavan III_B mukaisen yhdisteen kanssa, käytetään esimerkiksi natriumhydroksidia ja reaktio tapahtuu huoneen lämpötilassa.

Menetelmän tämän vaiheen, kuten myöskin kaavan A mukaisen yhdisteen dekarbalkoksyloinnin reaktio-olosuhteet
10 vastaavat EP-patenttijulkaisussa nro 0 141 713 esitettyjä.

Kaavan IV mukaisen yhdisteen syklistointi tapahtuu alkalisen aineen läsnäollessa, kuten hydridin tai alkalikarbonaatin tai amiinin, esimerkiksi natriumhydridin, natrium- tai kaliumkarbonaatin, piperidiinin, 4-aminopyridiinin, dimetyyliaminopyridiinin, trietyyliamiinin, 1,5-diatsabisyklo[4,3,0]non-5-eenin, 1,4-diatsabisyklo[2,2,2]-oktaanin tai 1,5-diatsabisyklo[5,4,0]undek-5-eenin, läsnäollessa.
15

Tämä syklistointi toteutetaan liuottimen läsnäollessa, joka on edullisesti tetrahydrofuraani, vaikka muitakin liuottimia kuten dimetyyliformamidia, bentseeniä tai tolueenia voidaan käyttää.
20

Kaavan VI mukaisen yhdisteen hapan hydrolyysi aikaansaadaan edullisesti suolahapon avulla, mutta muita happoja voidaan käyttää, kuten rikkihappoa.
25

Kaavan (I) mukaisen yhdisteen, jossa R₃ on 1-4 hiiliatomia käsittävä alkyyli- tai radikaali, muuttaminen kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R₃ edustaa vetyatomia, voidaan aikaansaada trimetyylisilaanijodidin tai booritribromidin läsnäollessa.
30

Voidaan toimia liuottimessa kuten asetonitriilissä tai metyleenikloridissa.

Kaavan (I) mukaisen yhden tai kaksi hydroksyyli-ryhmää sisältävän yhdisteen eetteröinti- tai esteröinti-reaktiot aikaansaadaan tavanomaisia menetelmiä käyttäen.
35

Asetonidin muodostuksessa käytetty hapan reagenssi on esimerkiksi paratolueenisulfonihappo.

Menetelmässä (b) kaavan II_A mukaisen yhdisteen muuttaminen kaavan IV_A mukaiseksi yhdisteeksi, ja tämän yhdisteen renkaaksi sulkeminen kaavan V_A mukaisen yhdisteen muodostamiseksi aikaansaadaan samoissa edullisissa olosuhteissa kuin yllä on esitetty menetelmälle (a).

Kaavan V_A mukaisen yhdisteen muuttaminen kaavan (I) mukaiseksi hydroksylouduksi tuotteeksi aikaansaadaan edullisesti kaliumpermanganaatin avulla trietylibentsyyliammoniumkloridin läsnäollessa.

Kaavan (I) mukaisen tuotteen toisen tai kummankin hydroksyyli-ryhmän eetteröinti- tai esteröintireaktiot aikaansaadaan tavanomaisia menetelmiä käyttäen. Asetonidin muodostuksessa käytetty hapan reagenssi on kuten yllä esimerkiksi paratolueenisulfonihappo.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, kuten myös niiden happo- ja emäsadditiosuolat, omaavat mielenkiintoisia farmakologisia ominaisuuksia. Ne ovat yhdisteitä, jotka ovat luonteeltaan erittäin aktiivisia analgeettisia ja anti-inflammatorisia ominaisuuksia omaavia kroonisen tulehduksen malleissa.

Nämä ominaisuudet oikeuttavat kaavan (I) mukaisten yllä määritettyjen yhdisteiden, kuten myös niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happo- ja emäsadditiosuolojen, terapeuttiset sovellutukset.

Näistä lääkkeitä mainittakoon erityisesti:
-2-(1,2-dihydroksietyyli)-4-hydroksi-N-(2-tiatsolyyli)-8-trifluorimetyyli-3-kinoliinikarboksiamidi, kuten myös sen farmaseuttisesti hyväksyttävät happo- ja emäsadditiosuolat, ja
-2-(1,2-dihydroksipropyyli)-4-hydroksi-N-(2-tiatsolyyli)-8-trifluorometyyli-3-kinoliinikarboksiamidi, kuten myös sen farmaseuttisesti hyväksyttävät happo- ja emäsadditiosuolat, ja

- 2-[1,2-bis (1-oksopropoksi) etyyli]-4-hydroksi-N-(2-tiatsolyyli)-8-trifluorimetyyli-3-kinoliinikarboksiamidi, kuten myös sen farmaseuttisesti hyväksyttävät happo- ja emäsadditiosuolat.

5 Farmakologinen tutkimus

Anti-inflammatorinen aktiivisuus: adjuvantin aiheuttama krooninen artriitti (preventiivinen hoito)

Freund'n kaltaisen adjuvantin ruiskuttaminen takaraajaan aikaansaa rotalla primaarisen inflammatorisen vaurion nopean ilmestymisen kyseiseen raajaan, jota seuraa 10 13-15 vuorokauden latenssikauden jälkeen sekundaarisen artriitin puhkeaminen erityisesti toiseen takaraajaan. Koe suoritettiin 42-50 vuorokauden ikäisillä urosrotilla, joille annettiin jalkapohjaan ruiske 0,1 ml Freund'n kal-
15 taista adjuvanttia (6 mg/ml tapettua mycobacterium butyricumia suspensiona vaseliiniöljyssä).

Eläimille annettiin tutkittavaa tuotetta oraalisesti alkaen päivästä 0 (adjuvantin antopäivä) päivänä 17 tapahtunutta lopettamista edeltävään iltaan saakka. Artriittisille kontrollieläimille ja normaaleille kontrollieläimille annettiin vain väliainetta. Tutkittavien aineiden aktiivisuuden arviointikriteerit ovat injektoidun takajalan ja ei-injektoidun takaraajan volyymin kasvu (primaarinen ja sekundaarinen tulehdus) verrattuna kontrollieläinten vastaavien raajojen volyymien keskiarvoon.
20

Määritettiin AD_{50} , so. annos joka vähentää takaraajojen volyymin kasvun 50 %:lla hoidetuissa eläimissä verrattuna kontrollieläimiin.

Saadut AD_{50} -arvot ovat noin 2 mg/kg, 0,7 mg/kg, 30 3 mg/kg, 1 mg/kg ja 5 mg/kg esimerkkien 1, 2, 3, 4 ja 5 tuotteille.

Vastaavat arvot lähintä tekniikan tasoa edustaville, DE-patenttijulkaisusta 3 320 102 tunnetuille yhdisteille ovat 15 mg/kg (DE-julkaisun esimerkin 2 mukainen tuote) ja 12 mg/kg (DE-julkaisun esimerkin 10 mukainen
35

tuote). Keskinön mukaiset yhdisteet ovat täten huomattavasti aktiivisempia kuin DE-patenttijulkaisusta 3 320 102 tunnetut tuotteet.

5 Esillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan suositella degeneratiivisten tulehdustautien hoidossa, kuten luu-niveltulehduksessa, erilaisissa kollageenisairauksissa (jännetulehduksessa, jne.), reumaattisissa tautteissa (reumassa, selkärangan reumassa) kuten myös muiden luonteeltaan autoimmuunisten tautien, kuten LED-ihotaudin, 10 munuaiskerästulehduksen ja keskushermoston pesäkekovettumataudin hoidossa.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan yhtäläisesti käyttää lihas-, nivel- tai hermosärkyjen, hammassärryn, migreenin ja vyöruusun hoidossa, kuten myös infektioiden 15 ja kuumetilojen hoidossa täydentävänä hoitona.

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, kuten myös niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happo- ja emäsadditiosuoloja, voidaan käyttää farmaseuttisten koostumusten valmistuksessa, joihin niitä sisällytetään aktiivisena aineena.

20 Näitä farmaseuttisia koostumuksia voidaan antaa oraalisesti, rektaalisesti, parenteraalisesti tai ulkoisesti paikallisesti iholle tai limakalvoille.

Nämä koostumukset voivat olla kiinteitä tai liuoksia ja esiintyä ihmislääketieteessä tavallisesti käytettyinä farmaseuttisina formulaatioina, kuten yksinkertaisina tai päällystettyinä tabletteina, kapseleina, rakeina, 25 peräpuikkoina, ruiskeina, salvoina, voiteina, geeleinä ja aerosoleina; joita valmistetaan tavanomaisia menetelmiä käyttäen. Aktiivinen aine voi olla sisällytettynä tämän kaltaisissa farmaseuttisissa koostumuksissa tavallisesti käytettyihin täyteaineisiin kuten talkki, arabikumi, laktoosi, tärkkelys, magnesiumstearaatti, kaakaovoi, vesipäiset tai ei-vesipäiset väliaineet, animaaliset tai vegetabiilliset rasva-aineet, paraffiinijohdannaiset, glykolit, erilaiset kosteuttavat dispergoivat tai emulgoivat 35 aineet, säilöntäaineet.

Annostus vaihtelee erityisesti antomuodon, hoidettavan tilan ja hoitokohteen mukaisesti.

5 Esimerkiksi aikuisella annostus voi vaihdella välillä 20 mg ja 2 mg aktiivista ainetta päivässä, oraalisesti annettuna.

Kaavan II ja II_A mukaiset tuotteet voidaan valmistaa EP-patenttijulkaisussa 40 573 esitetyn menetelmän mukaisesti.

10 Kaavojen II, II_A, IV, IV_A, V, V_A, A ja VI mukaiset välituotteet ovat uusia.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä rajoittamatta sitä.

Esimerkki 1

15 4-hydroksi-2-(1-hydroksi-2-metoksi-etyyli)-N-(2-tiatsolyyli)-8-(trifluorimetyyli)-3-kinoliinikarboksiamidi

Vaihe A: 2-[(2-kloori-3-metoksi-1-oksopropyyli)-amino]-okso-N-(2-tiatsolyyli)-3-trifluorometyylibentseeni-propaaniamidi.

20 Lisättiin 0 °C:ssa 350 cm³ n-butyylilitium heksaaniliuoksessa 1100 cm³:iin tetrahydrofuraanisuspensiota, joka sisälsi 34 g 2-asetyyliaminotiatsolia. Jäädytettiin -70/75 °C:seen ja lisättiin 36,78 g 2-(1-kloori-2-metoksi-etyyli)-8-trifluorimetyyli-4H-3,1-bentsoatsin-4-onia sisältävää liuosta (joka on valmistettu EP-patentin 40 573
25 esimerkin 12 vaiheen A mukaisesti 2-kloori-3-metoksipropaanihakosta (Chem. Ber 92 1 081-7 (1959)) ja 2-amino-3-trifluorimetyylibentsoehakosta 250 cm³:ssa tetrahydrofuraania).

30 Saatu liuos kaadettiin suolahappoliuokseen, uutettiin eetterillä, pestiin 1N-suolahapolla ja vedellä, kuivattiin ja väkevöitiin alipaineessa.

35 Saatu jäännös liuotettiin eetteriin, sentrifugoitiin, pestiin eetterillä, kuivattiin alipaineessa ja saatiin 33,35 g ja haluttua tuotetta, jonka sulamispiste on 190 °C.

Analyysi: $C_{17}H_{15}N_3O_4F_3SCl$: 449,845

Laskettu: C% 45,39 H% 3,36 N% 9,34 F% 12,67 Cl% 7,88
S% 7,13

Löydetty: 45,6 3,4 9,0 12,4 7,8
5 7,1

Vaihe B: 2-(1-kloori-2-metoksietyyli)-4-hydroksi-N-(2-tiatsolyyli)-8-trifluorimetyyli-3-kinoliinikarboksiamidi.

10 Kuumennettiin palautusjäähdyttäen 30 min 33,35 g A-vaiheen tuotetta ja 10 g dimetyyliaminopyridiiniä 300 cm³:ssa tetrahydrofuraania.

15 Jäädyltettiin huoneen lämpöiseksi, kaadettiin 2N suolahapon ja veden seokseen, uutettiin etyyliasetaatilla, pestiin, kuivattiin ja väkevöitiin alipaineessa. Liutettiin jäännös eetteriin, sentrifugoitiin, pestiin, kuivattiin alipaineessa 60 °C:ssa ja saatiin 28,2 g haluttua tuotetta, jonka sulamispiste on 186 °C.

20 Vaihe C: 1,3-dihydro-3-(metoksimetyyli)-1-[(2-tiatsolyyli)imino]-5-trifluorimetyyli-furo[3,4-b]-kinolin-9-oli.

25 Kuumennettiin palautusjäähdyttäen 30 min 23,9 g B-vaiheen tuotetta ja 7,7 g kalium-tert.-butylaattia 550 cm³:ssa dioksaania. Poistettiin dioksaani alipaineessa, otettiin jäännös talteen 2 N suolahapon ja veden seokseen, uutettiin liukenematon osa etyyliasetaatin ja tetrahydrofuraanin seoksella (80/20). Pestiin orgaaninen faasi vedellä ja yhdistettiin vesifaasit.

30 Vesifaasi neutraloitiin lisäämällä natriumbikarbonaatilla kyllästettyä vesiliuosta, uutettiin etyyliasetaatilla, pestiin vedellä, kuivattiin ja väkevöitiin alipaineessa. Saatiin 22 g haluttua tuotetta.

Vaihe D: 4-hydroksi-2-(1-hydroksi-2-metoksietyyli)-N-(2-tiatsolyyli)-8-(trifluorimetyyli)-3-kinoliinikarboksiamidi.

35 Sekoitettiin 16 tuntia huoneen lämmössä liuosta, joka sisälsi 22 g C vaiheen tuotetta, 70 cm³ vettä, 130 cm³ väkevää suolahappoa.

Sentrifugoitiin saatu saostuma, pestiin vedellä, lisättiin 200 cm³ vettä, uutettiin etyyliasetaatin ja tetrahydrofuraanin seoksella (50/50), pestiin orgaaninen faasi vedellä, kuivattiin, väkevöitiin alipaineessa ja saatiin 15 g tuotetta, joka puhdistettiin kromatografialla piidioksidilla paineella (eluointiaine: etyyliasetaatti). Saatiin 12,5 g tuotetta, johon lisättiin eetteriä, sentrifugoitiin ja kuivattiin alipaineessa 100 °C:ssa.

Saatiin 11,83 g haluttua tuotetta, jonka sulamispiste on 216-218 °C.

Analyysi: C₁₇H₁₄O₄N₃F₃S : 413,384

Laskettu: C% 49,39 H% 3,41 N% 10,16 F% 13,76 S% 7,76

Löydetty: 49,5 3,4 10,2 13,9 7,7

Esimerkki 2

2-(1,2-dihydroksietyyli)-4-hydroksi-N-(2-tiatsolyyli)-8-trifluorimetyyli-3-kinoliinikarboksiamidi.

Lisättiin varovaisesti normaalipaineessa 6,7 cm³ trimetyylisilaani-jodidia seokseen, joka sisälsi 6,5 g esimerkin 1 mukaista tuotetta ja 120 cm³ asetonitriiliä, sekoitettiin 16 tuntia huoneen lämmössä, kaadettiin 400 cm³:iin vettä, johon oli lisätty 50 cm³ natriumbisulfaattia.

Saatua suspensiota sekoitettiin 45 min huoneen lämmössä, lisättiin 100 cm³ etyylietteriä, sekoitettiin 30 min, sentrifugoitiin, pestiin vedellä ja kuivattiin alipaineessa 75 °C:ssa 16 tuntia. Saatiin 5,9 g tuotetta, joka liuotettiin 75 cm³:iin dimetyyliformamidia, suodatettiin, lisättiin suodokseen eetteriä, jäädytettiin, sentrifugoitiin saadut kiteet, pestiin eetterillä, kuivattiin alipaineessa 120 °C:ssa, ja saatiin 4,86 g haluttua tuotetta, jonka sulamispiste on 255 °C.

Analyysi: C₁₆H₁₂N₃F₃O₄S : 399,356

	C%	H%	N%	F%	S%
Laskettu:	48,12	3,03	10,52	14,27	8,03
Löydetty:	48,0	3,0	10,4	14,1	8,0

Esimerkki 3

2-(1,2-dihydroksipropyyli)-4-hydroksi-N-(2-tiatso-
lyyli)-8-trifluorimetyyli-3-kinoliinikarboksiamidi.

5 Vaihe A: 3-okso-2-[(1-okso-2-butenyyli)amino]-N-(2-tiatso-
lyyli)-3-trifluorimetyyllibentseenipropaani-
amidi.

10 Toimittiin kuten esimerkin 1 A-vaiheessa lähtöai-
neina 19,44 g 2-asetyyliaminotiatsolia ja 17,3 g 2-(1-pro-
penyyli)-8-trifluorimetyyli-4H-3,1-bentsoatsin-4-onia;
tuote käsiteltiin kuten EP-patentissa 40 573 esimerkin 12
A-vaiheessa lähtöaineina 2-aminotrifluorimetyyllibentsoe-
happo ja krotonyylikloridi.

Saatiin 19,03 g haluttua tuotetta, jonka sulamis-
piste on 206-208 °C.

15 Vaihe B. 4-hydroksi-2-(1-propenyyli)-N-(2-tiatso-
lyyli)-8-trifluorometyyli-3-kinoliinikarboksiamidi.

Lisättiin 17,5 g A-vaiheen tuotetta 175 cm³ dimetyy-
liasetamidia liuotettuna seokseen, joka sisälsi 2,11 g
natriumhydridiä 50-%:isena öljydispersiona ja 100 cm³ dime-
tyyliasetamidia.

20 Kuumennettiin 120 °C:seen ja pidettiin tässä lämpö-
tilassa 30 min. Jäähdytettiin liuos, jonka jälkeen se kaa-
dettiin 2N suolahapon ja veden seokseen. Sentrifugoitiin
saatu saostuma, pestiin vedellä, kuivattiin alipaineessa
80 °C:ssa ja saatiin 16,7 g haluttua tuotetta, jonka sula-
mispiste on 265 °C.

25 Vaihe C: 2-(1,2-dihydroksipropyyli)-4-hydroksi-N-
(2-tiatso-lyyli)-8-trifluorimetyyli-3-kinoliinikarboksi-
amidi.

30 Sekoitettiin 1 tunti 0 °C:ssa normaalipaineessa
12,2 g B-vaiheen tuotetta seoksessa, joka sisälsi 300 cm³
metyleenikloridia, 9,16 g ammoniummetyyli-bentsyyliklori-
dia ja 6,32 g kaliumpermanganaattia.

35 Lisättiin 150 cm³ jääkylmää vettä, sitten 150 cm³
natriumbisulfiittiliuosta, saatu liukenematon osa sentri-
fugoitiin, pestiin vedellä ja liuotettiin osittain tetra-
hydrofuraaniin.

Orgaaninen liuos kuivattiin, väkevöitiin alipaineessa ja saatiin 5,8 g raakatuotetta, joka liuotettiin haaleaan dimetyyliformamidiin. Saatu liuos suodatettiin, väkevöitiin noin 40 cm³:ksi, lisättiin 60 cm³ etyyliette-
 5 riä, jäädytettiin, kiteet sentrifugoitiin, pestiin eetterillä, kuivattiin alipaineessa 100 °C:ssa. Saatu tuote liuotettiin tetrahydrofuraaniin.

Suodatettiin, väkevöitiin alipaineessa, jäännökseen lisättiin etyyliasetaattia, sentrifugoitiin, pestiin, kuivattiin alipaineessa 100 °C:ssa ja saatiin 3,04 g haluttua
 10 tuotetta, jonka sulamispiste on 275 °C.

Analyysi: C₁₇H₁₄N₃O₄F₃S : 413,384

Laskettu: C% 49,39 H% 3,41 N% 10,16 F% 13,79 S% 7,76

Löydetty: 49,3 3,3 10,1 14,1 7,8

15 Esimerkki 4

2-[1,2-bis(1-oksopropoksi)etyyli]-4-hydroksi-N-(2-tiatsolyyli)-8-trifluorimetyyli-3-kinoliinikarboksiamidi.

Sekoitettiin 20 °C:ssa 2,15 g esimerkissä 2 saatua tuotetta, 70 cm³ metyleenikloridia ja 0,96 cm³ propionihap-
 20 poa. 5 min kuluttua lisättiin 2,9 g disykloheksyylikarboimidiä ja 2,4 g dimetyyliaminopyridiiniä ja sekoitettiin 1 tunti 30 min. Suodatettiin, pestiin suodos kyllästetyllä natriumkarbonaattivesiliuoksella, suolahappoliuoksella ja lopuksi vedellä. Kuivattiin, haihdutettiin kuivaksi ja
 25 kiteytettiin jäännös asetonitriilistä. Saatiin 1,34 g haluttua tuotetta. Sulamispiste = 206 °C.

Analyysi: C₂₂H₂₀F₃N₃O₆S : 511,479

Laskettu: C% 51,66 H% 3,94 N% 8,22 S% 6,27 F% 11,14

Löydetty: 51,7 3,9 8,1 6,2 11,1

30 Esimerkki 5

2-[2-metoksi-1-(oksopropoksi)etyyli]-4-hydroksi-N-(2-tiatsolyyli)-8-trifluorimetyyli-3-kinoliinikarboksiamidi.

Toimittiin vastaavalla tavalla kuin esimerkissä 4
 35 on esitetty, käyttäen lähtöaineina 2 g esimerkissä 1 saa-

tua tuotetta, 0,4 cm³ propionihappoa, 1,2 g disykloheksyylikarboimidiä ja 0,3 g dimetyyliaminopyridiiniä. Etyyliasetaatista kiteyttämisen jälkeen saatiin 1 g haluttua tuotetta. Sulamispiste = 190 °C.

5 Analyysi: C₂₀H₁₈F₃N₃O₅S : 469,442

Laskettu: C% 51,17 H% 3,87 F% 12,14 N% 8,95 S% 6,83

Löydetty: 51,5 4,0 11,9 8,9 6,5

Esimerkki 6

10 2-[1,2-(dibentsyylioksi)etyyli]-4-hydroksi-N-(2-tiatsolyyli)-8-trifluorimetyyli-3-kinoliinikarboksiamidi.

Toimittiin vastaavalla tavalla kuin esimerkissä 4 on esitetty, käyttäen lähtöaineina 0,5 g esimerkissä 2 saatua tuotetta, 0,37 g bentsoehappoa, 0,67 g disykloheksyylikarboimidia ja 0,075 g dimetyyliaminopyridiiniä. Saatiin 15 0,8 g raakatuotetta, joka liuotettiin 15 cm³:iin tetrahydrofuraaniin. Lisättiin 0,3 cm³ 5,7 N suolahappoa etanolissa. Saadut kiteet sentrifugoitiin ja liuotettiin etyyliasetatti/vesi-seokseen. Uutettiin etyyliasetatilla, kuivattiin ja väkevöitiin kuivaksi. Jäännös liuotettiin 20 tetrahydrofuraaniin, lisättiin etyylietteriä, jäähdytettiin 0 °C:een 2 tunniksi, sentrifugoitiin kiteet ja kuivattiin. Saatiin 0,33 g haluttua tuotetta. Sulamispiste = 240 °C.

Analyysi: C₃₀H₂₀F₃N₃O₆S : 607,568

25 Laskettu: C% 59,31 H% 3,32 N% 6,91 F% 9,38 S% 5,28

Löydetty: 59,2 3,2 6,9 9,6 5,4

Esimerkki 7

2-[1,2-(diasetyloksi)etyyli]-4-hydroksi-N-(2-tiatsolyyli)-8-trifluorimetyyli-3-kinoliinikarboksiamidi.

30 Toimittiin vastaavalla tavalla kuin esimerkissä 4 on esitetty, käyttäen lähtöaineina 2 g esimerkissä 2 saatua tuotetta, 0,7 cm³ etikkahappoa, 2,7 g disykloheksyylikarboimidia ja 0,3 g dimetyyliaminopyridiiniä. Saatiin 0,9 g raakatuotetta, joka sisälsi vähän disykloheksyyliureaa, joka poistettiin tetrahydrofuraanipesulla, kiteyt-

35

tämällä dimetyyliformamidissa, ja lopuksi muodostamalla kloorihydraatti tetrahydrofuraanissa, johon lisättiin suolahappoa etanolissa. Uudelleen kiteyttämisen jälkeen etikahapossa saatiin 0,38 g haluttua tuotetta. Sulamispiste = 270 °C.

Analyysi: $C_{20}H_{16}F_3N_3O_6S$: 483,432

Laskettu: C% 49,69 H% 3,34 N% 8,69 F% 11,79 S% 6,63

Löydetty: 49,4 3,2 8,4 11,9 6,8

Esimerkki 8

2-(2,2-dimetyyli-1,3-dioksolan-4-yyli)-4-hydroksi-N-(2-tiatsolyyli)-8-trifluorimetyyli-3-kinoliinikarboksiamidi.

Suspendoitiin 3 g esimerkissä 2 saatua tuotetta 80 cm³:iin asetonia. Sekoitettiin ja lisättiin 0,3 g paratolueenisulfonihappoa ja keitettiin palautusjäähdyttään 5 tuntia. Jäähdytettiin 20 °C:seen, sentrifugoitiin ja kuivattiin kiteet alipaineessa. Liutettiin 100 cm³:iin haa-
leata tetrahydrofuraania 40 °C:ssa, suodatettiin, väkevöitiin puoleen tilavuuteen, jäähdytettiin 20 °C:seen ja lisättiin etyylietteriä. Kiteet sentrifugoitiin, pestiin etyylietterillä ja kuivattiin. Saatiin 1,2 g haluttua tuotetta. Sulamispiste = 250 °C.

Analyysi: $C_{19}H_{16}F_3N_3O_4S$: 439,417

Laskettu: C% 51,94 H% 3,67 N% 9,56 F% 12,97 S% 7,30

Löydetty: 51,8 3,5 9,4 12,8 7,1

Esimerkki 9

4-hydroksi-2-(1-hydroksi-2-metoksietyyli)-N-(2-tiatsolyyli)-7-kloori-3-kinoliinikarboksiamidi.

Vaihe A: 2-[(2-kloori-3-metoksi-1-oksopropyyli)-amino]-3-okso-N-(2-tiatsolyyli)-4-klooribentseenipropaani-amidi.

Toimittiin vastaavalla tavalla kuin esimerkin 1 A-vaiheessa on esitetty, käyttäen lähtöaineena 2-(1-kloori-2-metoksietyyli)-7-kloori-4H-3,1-bentsoatsin-4-onia (tuote jonka sulamispiste on 82 °C, joka on valmistettu EP-paten-

tin 40 573 esimerkin 12 A-vaiheen mukaisesti 2-kloori-3-metoksi-propaanihaposta ja 2-amino-4-klooribentsoehaposta). Saatiin tuote, jonka sulamispiste on 180 °C 76 % saannolla.

- 5 Vaihe B: 2-(1-kloori-2-metoksietyyli)-4-hydroksi-N-(2-tiatsolyyli)-7-kloori-3-kinoliinikarboksiamidi.

Toimittiin vastaavalla tavalla kuin esimerkissä 1 B-vaiheessa on esitetty. Tuote käytettiin seuraavassa vaiheessa ilman eristystä.

- 10 Vaihe C: 1,3-dihydro-3-(metoksimetyyli)-1-[(2-tiatsolyyli)imino]-6-kloori-furo[3,4-b]kinolin-9-oli.

- Toimittiin vastaavalla tavalla kuin esimerkin 1 C-vaiheessa on esitetty, ilman yllä olevan B-vaiheen kinoliinin erottamista välillä. Tetrahydrofuraania keitettiin palautusjäähdyttäen 24 tuntia. Saatiin haluttu tuote 65 % saannolla. Sulamispiste >270 °C.

Vaihe D: 4-hydroksi-2-(1-hydroksi-2-metoksietyyli)-N-(2-tiatsolyyli)-7-kloori-3-kinoliinikarboksiamidi.

- 20 Toimittiin vastaavalla tavalla kuin esimerkin 1 D-vaiheessa, sekoittaen 6 N suolahapossa 36 tuntia. Saatiin haluttu tuote. Sulamispiste >270 °C.

Esimerkki 10

- 25 2-(1,2-dihydroksietyyli)-4-hydroksi-N-(2-tiatsolyyli)-7-kloori-3-kinoliinikarboksiamidi.

Esimerkki farmaseuttisesta koostumuksesta:

Valmistettiin tabletteja, jotka vastasivat seuraavaa kaavaa:

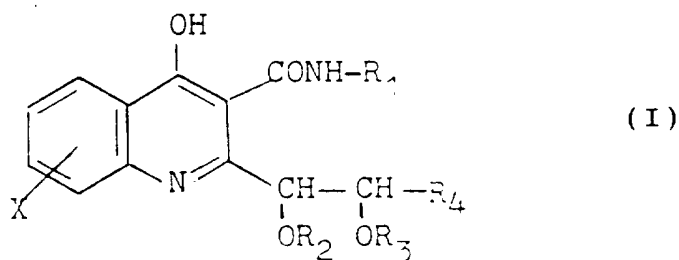
- | | |
|--|-----------|
| Esimerkin 2 tuotetta | 50 mg |
| 30 Täyteainetta q.s. yhdelle puristeelle | ad 350 mg |

(Täyteaine sisälsi: laktoosia, talkkia, tärkkelystä, magnesiumstearaattia).

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten kaa-
van (I) mukaisten yhdisteiden sekä niiden happo- ja emäs-
5 additiosuolojen valmistamiseksi

10



jossa

X asemassa 5, 6, 7 tai 8 merkitsee vetyatomia, halogeeni-
15 atomia, 1-5 hiiliatomia käsittävää lineaarista tai haarau-
tunutta alkyyyliradikaalia, 1-4 hiiliatomia käsittävää li-
neaarista tai haarautunutta alkoksiradikaalia, tai tri-
fluorimetyyliradikaalia,

R₁ merkitsee tiatsolyyliradikaalia, 4,5-dihydro-tiatsolyyl-
20 liradikaalia tai fenyylliradikaalia,

R₂ ja R₃, jotka voivat olla samanlaiset tai erilaiset, mer-
kitsevät vetyatomia, 1-4 hiiliatomia käsittävää alkyyylira-
dikaalia tai radikaalia $\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{-R}_5$, jossa

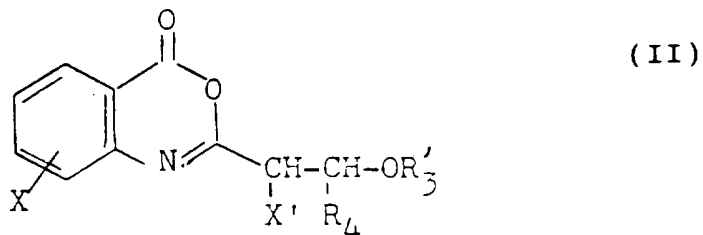
25

R₅ merkitsee 1-4 hiiliatomia käsittävää alkyyyliradikaalia,
tai R₂ ja R₃ muodostavat yhdessä asetonidijäännöksen, ja
R₄ merkitsee vetyatomia tai 1-4 hiiliatomia käsittävää al-
kyyyliradikaalia, t u n n e t t u siittä, että

a) kaavan (II) mukaisen yhdisteen:

30

35



jossa X ja R_4 ovat yllä määriteltäviä, R'_3 on 1-4 hiiliatomia käsittävä alkyyliradikaali ja X' on halogeeniatomi, annetaan reagoida joko

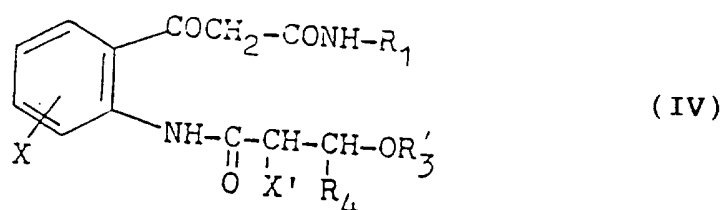
- kaavan (III_A) mukaisen yhdisteen kanssa:

5



jossa R_1 on yllä määriteltä, jolloin saadaan kaavan (IV) mukainen yhdiste:

10



15

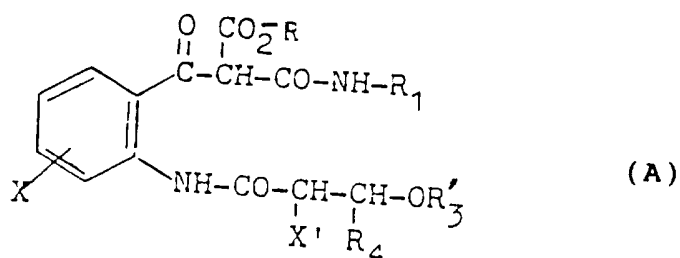
- tai emäksen läsnäollessa kaavan (III_B) mukaisen yhdisteen kanssa:



20

jossa R_1 on yllä määriteltä ja R on 1-8 hiiliatomia käsittävä alkyyliradikaali, jolloin saadaan kaavan (A) mukainen yhdiste:

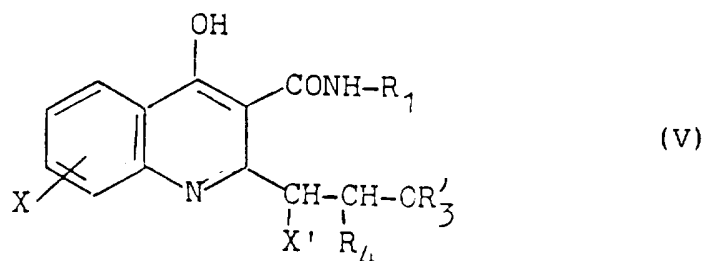
25



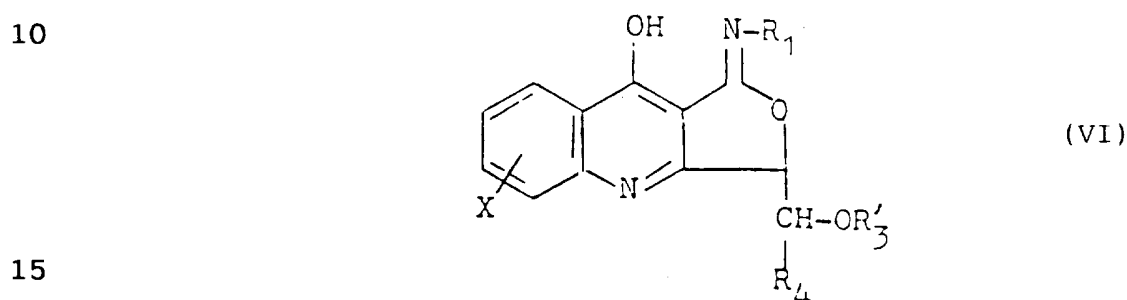
30

joka dekarbalkoksyloidaan, jolloin saadaan yllä määriteltä kaavan (IV) mukainen yhdiste, joka syklistoidaan alkalisen aineen läsnäollessa, jolloin saadaan kaavan (V) mukainen yhdiste:

35



joka muutetaan kaavan (VI) mukaiseksi yhdisteeksi:



kaavan (VI) mukaista yhdistettä käsitellään joko
 - happamalla hydrolysointiaineella, jolloin saadaan kaavan
 (I) mukainen yhdiste, jossa X, R₁ ja R₄ ovat yllä määri-
 20 teltyjä, R₂ on vetyatomi ja R₃ on 1-4 hiiliatomia käsittävä
 alkyyliradikaali, joka haluttaessa muutetaan kaavan (I)
 mukaiseksi yhdisteeksi, jossa X, R₁, R₂ ja R₄ ovat yllä mää-
 riteltyjä ja R₃ merkitsee vetyatomia, sekä lisäksi halut-
 taessa eetteröidään tai esteröidään toinen tai molemmat
 25 hydroksyyli-ryhmä(t), jolloin saadaan kaavan (I) mukainen
 yhdiste, jossa R₂ ja/tai R₃ merkitsevät 1-4 hiiliatomia
 käsittävää alkyyliradikaalia tai ryhmää -C-R₅,



30 tai haluttaessa käsitellään kaavan (I) mukaista yhdistet-
 tä, jossa R₂ ja R₃ merkitsevät vetyatomia, asetonilla hapon
 läsnäollessa, jolloin saadaan vastaava asetonidi,
 - tai kaavan R₅-COOH mukaisella hapolla, jossa R₅ on yllä
 määritelty, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste,
 jossa X, R₁ ja R₄ ovat yllä määriteltyjä, R₂ on kaavan
 35 -C-R₅ mukainen radikaali ja R₃ on 1-4 hiiliatomia käsittävä

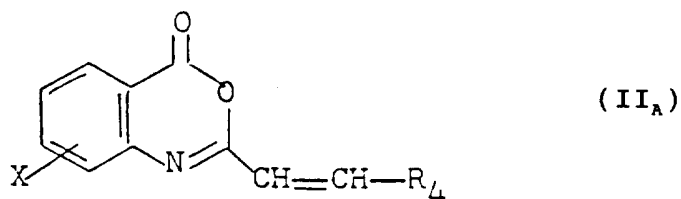
$$\begin{array}{c} \parallel \\ \text{O} \end{array}$$

alkyyliiradikaali,

jonka jälkeen kaavan (I) mukaiset yhdisteet haluttaessa muutetaan suoloiksi hapon tai emäksen kanssa, tai

b) saatetaan kaavan (IIA) mukainen yhdiste:

5



10

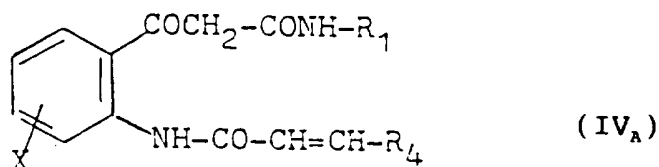
jossa R₄ on yllä määriteltä, reagoimaan kaavan (IIIA) mukaisen yhdisteen kanssa:

15



jossa R₁ on yllä määriteltä, kaavan (IVA) mukaisen yhdisteen saamiseksi,

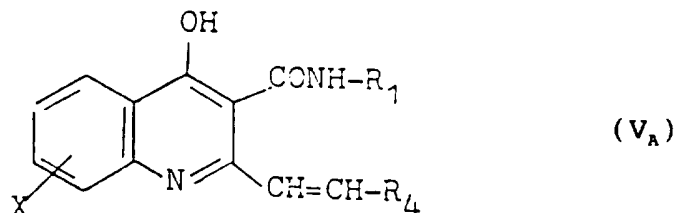
20



25

joka syklisoidaan alkalisen aineen läsnäollessa, jolloin saadaan kaavan (VA) mukainen yhdiste:

30



35

joka muutetaan kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa X, R₁ ja R₄ ovat edellä määriteltäjä ja R₂ ja R₃ merkitsevät vetyatomia, ja näin saadun kaavan (I) mukaisen yhdisteen

toinen tai molemmat hydroksyyli-ryhmät eetteröidään tai esteröidään, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R_2 ja/tai R_3 merkitsevät joko 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyyli- radikaalia

5 tai radikaalia $\begin{array}{c} -C-R_5, \\ || \\ O \end{array}$

10 tai kaavan (I) mukaista yhdistettä, jossa R_2 ja R_3 merkitsevät vetyatomia, haluttaessa käsitellään asetonilla happaman aineen läsnäollessa, jolloin saadaan vastaava asetonidi, jonka jälkeen haluttaessa kaavan (I) mukaiset yhdisteet muutetaan suoloiksi hapon tai emäksen kanssa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että lähtöaineena käytetään kaavan (II) tai (II_A) mukaista yhdistettä, jossa X merkitsee trifluorimetyyli- radikaalia asemassa 8.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että lähtöaineena käytetään kaavan (II) tai (II_A) mukaista yhdistettä, jossa X merkitsee klooriatomia asemassa 7.

20 4. Patenttivaatimuksen 1, 2 tai 3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että lähtöaineena käytetään kaavan (III_A) mukaista yhdistettä, jossa R_1 merkitsee tiatsolyyli- radikaalia.

25 5. Patenttivaatimuksen 1, 2, 3 tai 4 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R_2 ja R_3 merkitsevät vetyatomia ja R_4 merkitsee vetyatomia tai 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyyli- radikaalia, sekä niiden happo- tai emäsadditiosuoloja.

30 6. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan seuraavat kaavan (I) mukaiset yhdisteet:

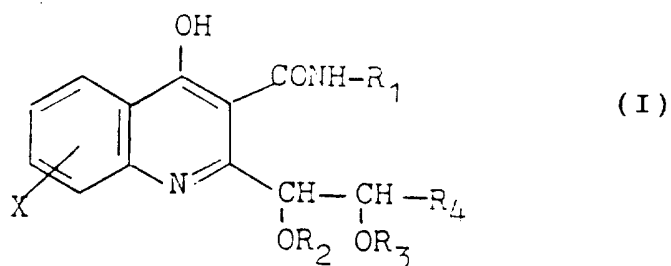
2-(1,2-dihydroksietyyli)-4-hydroksi-N-(2-tiatsolyyli)-
8-trifluorimetyyli-3-kinoliinikarboksiamidi, sekä sen hap-
35 po- ja emäsadditiosuolat,

2-(1,2-dihydroksipropyyli)-4-hydroksi-N-(2-tiatsolyyli)-
8-trifluorimetyyli-3-kinoliinikarboksiamidi, sekä sen hap-
po- ja emäsadditiosuolat, ja

- 5 2-[1,2-bis(1-oksopropoksi)etyyli]-4-hydroksi-N-(2-tiatso-
lyyli)-8-trifluorimetyyli-3-kinoliinikarboksi-amidi, sekä
sen happo- ja emäsadditiosuolat.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara föreningar med formeln (I) samt syra- och bas-additionssalter därav,



där

15 X i ställning 5, 6, 7 eller 8 betecknar en väteatom, en halogenatom, en lineär eller förgrenad alkylradikal med 1 - 5 kolatomer, en lineär eller förgrenad alkoxiradikal med 1 - 4 kolatomer eller en trifluormetylradikal,

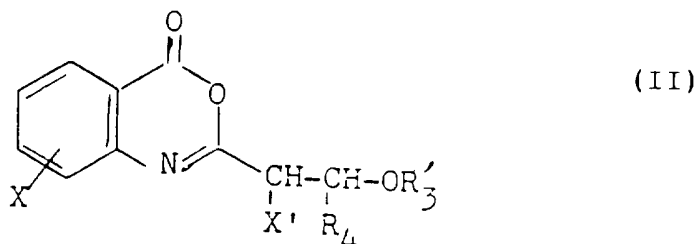
R_1 betecknar en tiazolyradikal, en 4,5-dihydrotiazolyradikal eller en fenylradikal,

20 R_2 och R_3 , vilka kan vara lika eller olika, betecknar en väteatom, en alkylradikal med 1 - 4 kolatomer eller en radikal

25 O
 $\parallel$
 $-\text{C}-R_5$, där R_5 betecknar en alkylradikal med 1 - 4 kolatomer, eller R_2 och R_3 tillsammans bildar en acetonidrest, och

R_4 betecknar en väteatom eller en alkylradikal med 1 - 4 kolatomer,

30 k ä n n e t e c k n a t därav, att
a) en förening med formeln (II)



där X och R_4 är ovan definierade, R'_3 är en alkylradikal med 1 - 4 kolatomer och X' är en halogenatom, omsätts

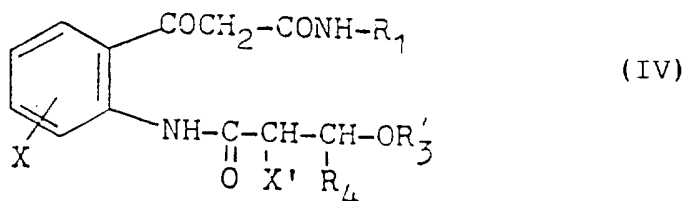
- antingen med en förening, som har formeln (III_A):

5



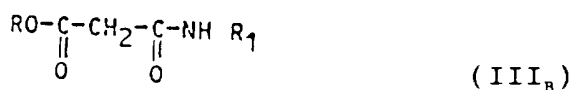
där R_1 betecknar samma som ovan, varvid erhålls en förening med formeln (IV):

10



15

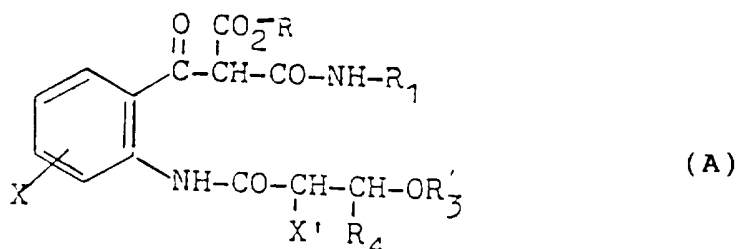
- eller med en förening, som har formeln (III_B), i närvaro av en bas,



20

där R_1 betecknar samma som ovan och R är en alkylradikal med 1 - 8 kolatomer, varvid erhålls en förening med formeln (A):

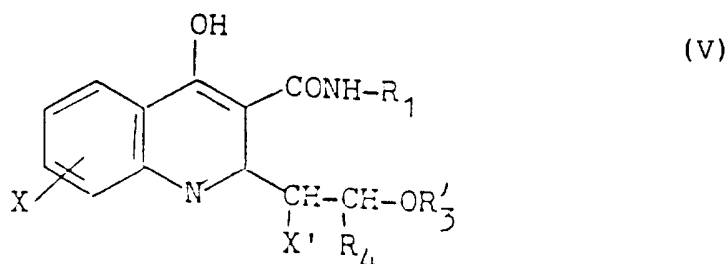
25



30

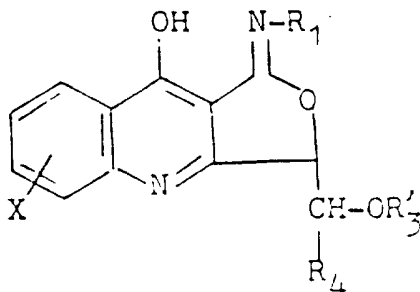
vilken dekarbalkoxileras, varvid erhålls den ovan definierade föreningen med formeln (IV), vilken cykliseras i närvaro av ett alkaliskt medel, varvid erhålls en förening med formeln (V):

35



vilken omvandlas till en förening med formeln (VI):

5



(VI)

10 föreningen med formeln (VI) behandlas

- antingen med ett surt hydrolyseringsmedel, varvid erhålls en förening med formeln (I), där X, R₁ och R₄ är ovan definierade, R₂ är en väteatom och R₃ är en alkylradikal med 1 - 4 kolatomer, vilken omvandlas, om så önskas, till en förening med formeln (I), där X, R₁, R₂ och R₄ är ovan definierade och R₃ betecknar en väteatom, samt ytterligare, om så önskas, företras eller esterifieras den ena eller båda hydroxylgrupp(er), varvid erhålls en förening med formeln (I), där R₂ och/eller R₃ betecknar en alkylradikal med

20

1 - 4 kolatomer eller gruppen

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{R}_5, \end{array}$$

eller, om så önskas, behandlas föreningen med formeln (I), där R₂ och R₃ betecknar en väteatom, med aceton i närvaro av en syra, varvid erhålls en motsvarande acetonid,

25

- eller med en syra, som har formeln R₅-COOH, där R₅ betecknar samma som ovan, varvid erhålls en förening med formeln (I), där X, R₁ och R₄ är ovan definierade, R₂ är en radikal med formeln

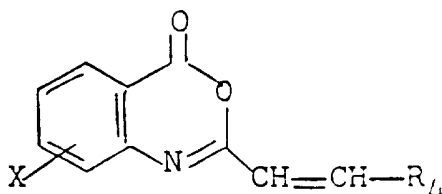
30

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{R}_5 \end{array}$ och R₃ är en alkylradikal med 1 - 4 kolatomer,

varefter, om så önskas, omvandlas föreningarna med formeln (I) till salter med en syra eller bas, eller

b) en förening med formeln (II_A)

35

(II_A)

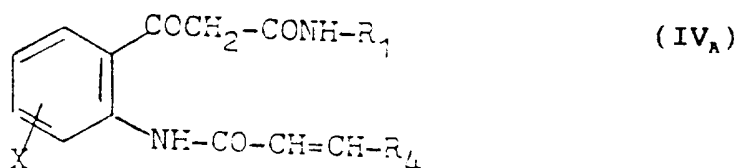
där R_4 betecknar samma som ovan, omsätts med en förening, som har formeln (III_A)



5

där R_1 betecknar samma som ovan, för erhållande av en förening med formeln (IV_A),

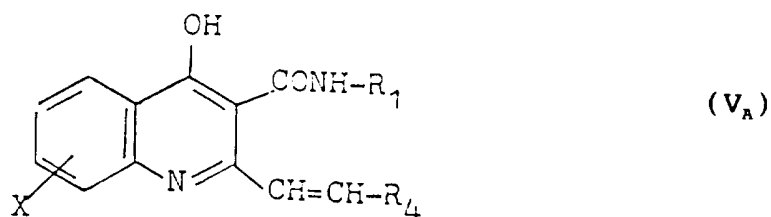
10



vilken cykliseras i närvaro av ett alkaliskt medel, varvid erhålls en förening med formeln (V_A):

15

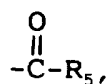
20



vilken omvandlas till en förening med formeln (I), där X , R_1 och R_4 är ovan definierade och R_2 och R_3 betecknar en väteatom, och den ena eller båda hydroxylgrupp(er) i den så erhållna föreningen med formeln (I) företras eller esterifieras, varvid erhålls en förening med formeln (I), där R_2 och/eller R_3 betecknar antingen en alkylradikal med 1 - 4 kolatomer eller en radikal

25

30



eller föreningen med formeln (I), där R_2 och R_3 betecknar en väteatom, behandlas, om så önskas, med aceton i närvaro av ett surt medel, varvid erhålls en motsvarande acetonid, varefter, om så önskas, omvandlas föreningarna med formeln (I) till salter med en syra eller bas.

35

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att som utgångsämne används en före-
ning med formeln (II) eller (II_A), där X betecknar tri-
fluormetylradikal i ställning 8.

5 3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att som utgångsämne används en före-
ning med formeln (II) eller (II_A), där X betecknar en klor-
atom i ställning 7.

10 4. Förfarande enligt patentkravet 1, 2 eller 3,
k ä n n e t e c k n a t därav, att som utgångsämne an-
vänds en förening med formeln (III_A), där R₁ betecknar en
tiazolyradikal.

15 5. Förfarande enligt patentkravet 1, 2, 3 eller 4,
k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer före-
ningar med formeln (I), där R₂ och R₃ betecknar en väteatom
och R₄ betecknar en väteatom eller en alkylradikal med
1 - 4 kolatomer, samt syra- och basadditionssalter därav.

20 6. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2,
k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer föl-
jande föreningar med formeln (I):

2-(1,2-dihydroxietyl)-4-hydroxi-N-(2-tiazolyl)-8-trifluor-
metyl-3-kinolinkarboxamid samt syra- och basadditionssal-
ter därav,

25 2-(1,2-dihydroxietyl)-4-hydroxi-N-(2-tiazolyl)-8-tri-
fluormetyl-3-kinolinkarboxamid samt syra- och basad-
ditionssalter därav, och

2-[1,2-bis(1-oxopropoxi)etyl]-4-hydroxi-N-(2-tiazolyl)-8-
trifluormetyl-3-kinolinkarboxamid samt syra- och basaddi-
tionssalter därav.