



FI000091635B

**(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT****91635****C (45) Patentti myönnetty**
Patent beviljat 06 07 1994

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

C 07D 215/14, 215/18**SUOMI-FINLAND****(FI)****Patentti- ja rekisterihallitus**
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	892603
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	29.05.89
(24) Alkuperä - Löpdag	29.05.89
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	01.12.89
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.04.94
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
31.05.88 DE 3818443 P	06.01.89 DE 3900261 P

(71) Hakija - Sökande

1. Bayer Aktiengesellschaft, 5090 Leverkusen, BRD, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Mohrs, Klaus, Claudiusweg 9, 5600 Wuppertal 1, BRD, (DE)
 2. Raddatz, Siegfried, Jakob-Boehme-Strasse 21, 5000 Köln 80, BRD, (DE)
 3. Perzborn, Elisabeth, Am Tescher Busch 13, 5600 Wuppertal 1, BRD, (DE)
 4. Fruchtmann, Romanis, Konrad Adenauer-Ufer 79, 5000 Köln 1, BRD, (DE)
 5. Kohlsdorfer, Christian, Franz-Stryck-Strasse 16, 5042 Erftstadt, BRD, (DE)
 6. Müller-Peddinghaus, Reiner, Klutstein 22a, 5060 Bergisch-Gladbach 2, BRD, (DE)
 7. Theisen, Pia, Hermann-Loens-Strasse 64-66, 5060 Bergisch-Gladbach 2, BRD, (DE)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

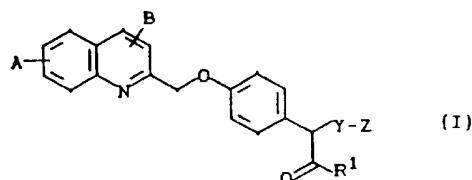
Menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten
4-(kinolin-2-yylietoksi)fenyylietikkahappojohdannaisten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av nya, terapeutiskt användbara
4-(kinolin-2-ylmetoxi)fenylättiksyra-derivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

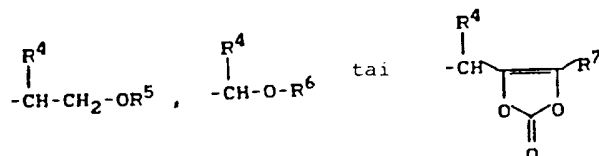
FI A 854259 (C 07D 215/14), EP A 206751 (C 07D 215/18)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee menetelmää uusien substi-
 tuoitujen 4-(kinolin-2-yylietoksi)fenyyli-
 etikkahappojohdannaisten valmistamiseksi,
 joilla on kaava (I)



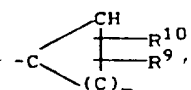
jossa R¹ on -OR², , ,
 -CH-CO₂R⁵,



joissa R², R³, R⁴ ja R⁵ merkitsevät vetyä,
 alkyyliä, aryyliä tai aralkyyliä, R⁶ on
 -COR⁵ tai -CO₂R⁵ ja R⁷ merkitsee vetyä,

alkyyliä tai aryyliä; Y on , jossa

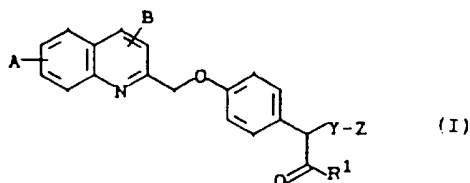
R⁸ merkitsee samaa kuin R⁷ ja n on 0 - 5;

Z on norbornyyli tai ,
 joissa R⁹ ja R¹⁰ merkitsevät samaa kuin R⁷

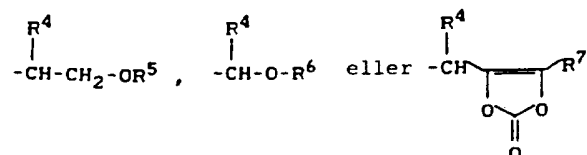
tai ne muodostavat yhdessä tyydytetyn kar-
 bosyklisen renkaan; A ja B merkitsevät ve-
 tyä, alkyyliä tai halogeenia.

Kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä on leuko-
 trienejä estävä vaikutus.

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av nya substituerade 4-(kinolin-2-ylmetoxi)fenylättiksyra-derivat med formeln (I)



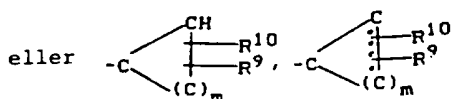
vari R^1 är $-OR^2$, $-N\begin{smallmatrix} R^2 \\ R^3 \end{smallmatrix}$, $\begin{smallmatrix} R^4 \\ | \\ -CH-CO_2R^5 \end{smallmatrix}$,



vari R^2 , R^3 , R^4 och R^5 betecknar väte, alkyl, aryl eller aralkyl, R^6 är $-COR^5$ eller $-CO_2R^5$, och R^7 betecknar väte, alkyl eller

aryl; Y är $\begin{smallmatrix} R^8 \\ | \\ (-CH)_n \\ | \end{smallmatrix}$, vari R^8 betecknar

samma som R^7 och n är 0 - 5; Z är norbornyl

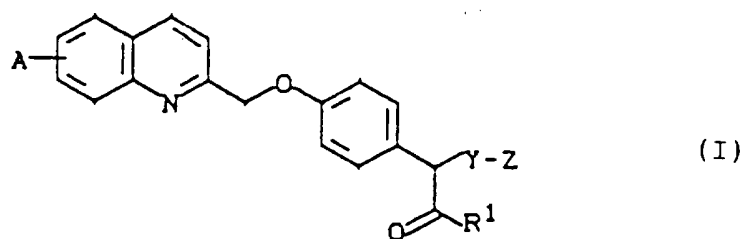


vari R^9 och R^{10} betecknar samma som R^7 eller bildar tillsammans en mättad karbocyklisk ring; A och B betecknar väte, alkyl eller halogen.

Föreningarna med formeln (I) har leukotrien-hämmande aktivitet.

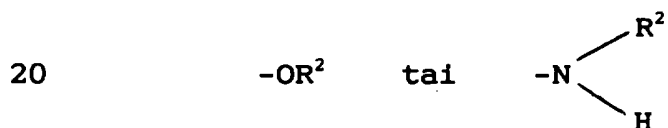
Menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten 4-(kinolin-2-yyli-
metoksi)fenyylietikkahappojohdannaisten valmistamiseksi

Keksintö koskee menetelmää uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten 4-(kinolin-2-yyli-
metoksi)fenyylietikkahappojohdannaisten valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava (I)



jossa

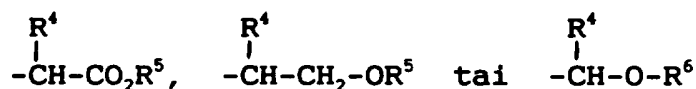
R^1 on ryhmä, jolla on kaava



jolloin

R^2 merkitse vetyä, C_{1-4} -alkyyliä tai ryhmää, jolla on kaava

: 25



jolloin

30

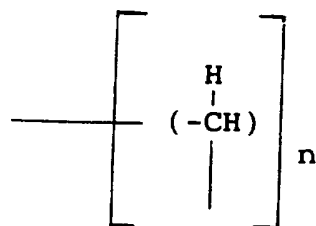
R^4 on vety tai fenyyli,

R^5 on vety, C_{1-4} -alkyyli, fenyyli tai bentsyyli ja

R^6 on ryhmä, jolla on kaava $-COR^5$, jossa R^5 merkitsee samaa kuin edellä,

35

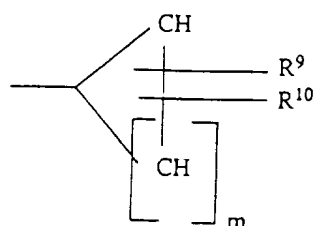
Y on ryhmä, jolla on kaava



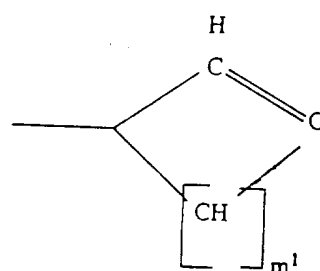
jossa

n on 0 tai 1,

Z on norbornyyli tai ryhmä, jolla on kaava
ryhmä, jolla on kaava



tai



jolloin

R^9 ja R^{10} merkitsevät molemmat vetyä
tai

R^9 ja R^{10} voivat muodostaa yhdessä tyydytetyn
karbosyklisen renkaan, jossa on korkeintaan 6 hiiliatomia,

m on luku 1 - 6

ja

m^1 on luku 1 - 5,

ja

A merkitsee vetyä tai halogeenia,

mahdollisesti isomeerin muodossa, sekä niiden suo-
lojen valmistamiseksi.

Tiedetään, että 3-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli-
etikkahapolla ja 2-[3-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]pro-
pionihapolla ja niiden metyyli- ja etyyli-estereillä on
tulehdusta ehkäisevä ja yliherkkyyssreaktiota estävä vaiku-
tus [vrt. EP-A 181 568].

Patenttijulkaisusta EP-A 181 568 tunnettuihin yh-
disteisiin verrattuna on yleisen kaavan (I) mukaisilla

uusilla kinoliineilla yllättäen parempi in vitro -aktiiviteetti leukotrieenisynteesin estäjinä ja parempi in vivo -vaikutus suun kautta tapahtuvaa annostelua käytettäessä.

5 C₁₋₄-alkyyli on suoraketjuinen tai haarautunut hiilivetyryhmä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia. Esimerkkinä mainittakoon metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, tert.butyyli ja isobutyyli.

10 Halogeeni on yleensä fluori, kloori, bromi tai jodi, edullisesti fluori, kloori tai bromi. Erityisen edullisesti halogeeni on fluori tai kloori.

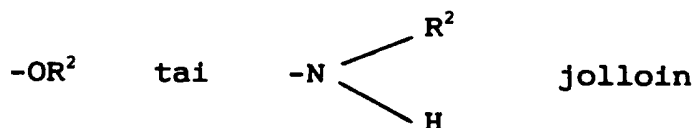
Esillä olevan keksinnön yhteydessä edullisina pidetään fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja. Substituoitujen 4-(kinolin-2-yyli-2-oksoksi)fenyylietikkahappojen, -esterien ja -amidien fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja 15 voivat olla mineraalihappojen, karboksyylihappojen tai sulfonihappojen kanssa muodostettavat suolat. Erityisen edullisina pidetään esim. kloorivetyhapon, bromivetyhapon, rikkihapon, fosforihapon, metaanisulfonihapon, etaanisulfonihapon, tolueenisulfonihapon, bentseenisulfonihapon, 20 naftaliinidisulfonihapon, etikkahapon, propionihapon, maitohapon, viinihapon, sitruunahapon, fumaarihapon, maleiinihapon tai bentsoehapon kanssa muodostettavia suoloja.

Esillä olevan keksinnön yhteydessä suoloja ovat tämän lisäksi yksiarvoisten metallien, kuten alkalimetallien 25 suolat ja ammoniumsuolat. Edullisina pidetään natrium-, kalium- ja ammoniumsuoloja.

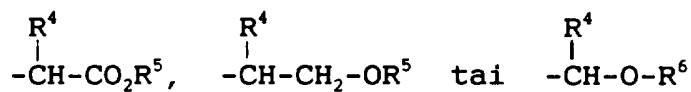
Edullisina pidettyjä yleisen kaavan (I) mukaisia yhdisteitä ovat sellaiset, joissa

R¹ ryhmä, jolla on kaava

30



R² merkitsee vetyä tai metyyliä, tai 35 ryhmää, jolla on kaava



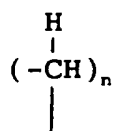
5

jolloin

 R^4 on vety tai fenyyli, R^5 on vety, metyyli, etyyli, tert.-butyyli tai bentsyyli, ja10 R^6 on ryhmä, jolla on kaava $-\text{COR}^5$, jolloin R^5 merkitsee samaa kuin edellä,

Y on ryhmä, jolla on kaava

15

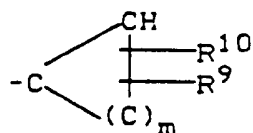


jossa

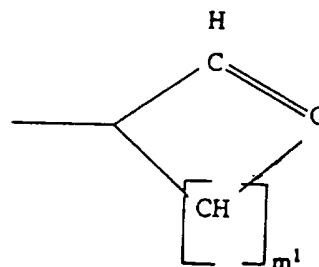
n on 0 tai 1,

Z on norbornyyli tai ryhmä, jolla on kaava

20



tai



: 25

jolloin

 R^9 ja R^{10} merkitsevät molemmat vetyä tai R^9 ja R^{10} voivat muodostaa yhdessä sykloheksyyli-
renkaan,

m on luku 1, 2, 3, 4 tai 5, ja

30

A merkitsee vetyä tai fluoria,

sekä niiden suolat.

Keksinnön mukaisesti valmistettavat yhdisteet voivat esiintyä stereoisomeerisinä muotoina, jotka ovat toisiinsa nähden joko kuten kuva ja peilikuva (enantiomeerit)

35 tai, jotka eivät ole toisiinsa nähden kuten kuva ja peili-

kuva (diastereomeerit). Keksintö koskee sekä antipodeja että myös raseemisia muotoja sekä diastereomeeriseoksia. Raseemiset muodot samoin kuin diastereomeerit voidaan erottaa tunnetulla tavalla stereoisomeerisesti yhtenäisiksi osiksi (vrt. E.L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw Hill, 1962).

Esimerkkinä mainittakoon yksittäin seuraavat vaikuttavat aineet:

- 2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-3-syklopropyyli-propionihappometyyliesteri
- 2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-3-sykloheksyyli-propionihappometyyliesteri
- 2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-syklopentyyli-etikkahappometyyliesteri
- 2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-sykloheksyyli-etikkahappometyyliesteri
- 2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-sykloheptyyli-etikkahappometyyliesteri
- 2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-3-syklopropyyli--propionihappo
- 2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-3-sykloheksyyli-propionihappo
- 2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-syklopentyyli-etikkahappo
- 2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-sykloheksyyli-etikkahappo
- 2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-sykloheptyyli-etikkahappo
- 2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-(sykloheks-2-enyyli)-etikkahappometyyliesteri
- 2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-syklopropyyli-propionihappobentsyylioksikarbonyylimetyyliesteri
- 2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-syklopentyyli-etikkahappobentsyylioksikarbonyylimetyyliesteri
- 2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-syklopentyyli-etikkahappometyylioksikarbonyylimetyyliamidi

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

2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-syklopentyyli-
etikkahappo-tert.-butyylioksidikarbonyylimetyyliesteri

5 2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-syklopentyyli-
etikkahappopivaloyylioksimetyyliesteri

2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-syklopentyyli-
etikkahappometoksidikarbonyylimetyyliesteri

10 2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-(1-dekalinyyli)-
etikkahappo

2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-syklopentyyli-
etikkahappokarboksimetyyliamidi

2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-syklopentyyli-
etikkahappo-natriumsuola

15 2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-3-syklopentyyli-pro-
pionihappometyyliesteri

2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-3-syklopentyyli-pro-
pionihappo

20 2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-(sykloheks-2-enyy-
li)-etikkahappo

2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-syklopentyyli-
etikkahappokarboksimetyyliesteri

2-[4-(6-fluorikinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-syklopen-
tyyli-etikkahappometyyliesteri

25 2-[4-(6-fluorikinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-syklopen-
tyylietikkahappo

2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-norbornyyli-etik-
kahappometyyliesteri

30 2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-norbornyyli-etikka-
happo

2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-syklopentyyli-
etikkahappo[(L)-2-hydroksi-1-fenyylietyyli]amidi

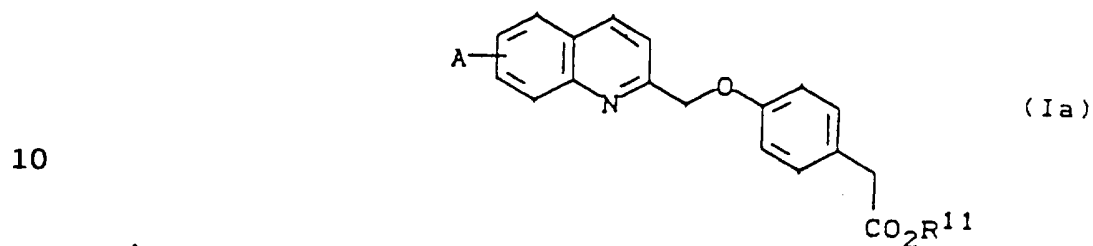
(molemmat diastereomeerit)

35 (+)-4-[2-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-syklopentyyli-
etikkahappo

(-)-4-[2-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-syklopentyyli-
etikkahappo.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle uusien, yleisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden ja niiden suolojen valmistamiseksi on tunnusomaista, että

[A] 4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyylietikkahappo-
5 teri, jolla on yleinen kaava (Ia)



jossa

R^{11} on C_{1-4} -alkyyli ja

A merkitsee samaa kuin edellä,

15 alkyloidaan yhdisteellä, jolla on yleinen kaava (II),



jossa

20 Y ja Z merkitsevät samaa kuin edellä, ja

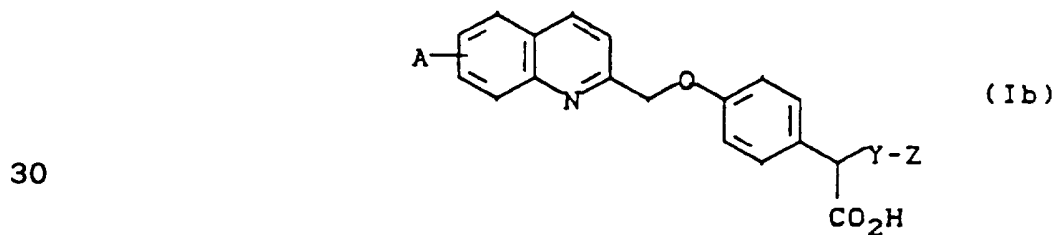
X on kloori, bromi tai jodi

ja happoa valmistettaessa esteri saippuoidaan,

tai

[B] happo, jolla on yleinen kaava (Ib)

: 25



jossa

A, Y ja Z merkitsevät samaa kuin edellä,

esteröidään yhdisteellä, jolla on yleinen kaava (III)

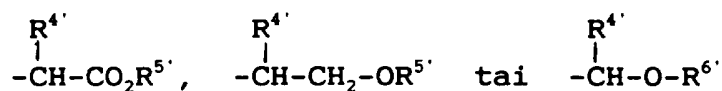


(III)

jossa

 R^{12} on ryhmä, jolla on kaava

5



jolloin

10

 $R^{4'}$ on fenyyli,

 $R^{5'}$ on C_{1-4} -alkyyli, fenyyli tai bentsyyli

ja

 $R^{6'}$ on ryhmä, jolla on kaava $-COR^{5'}$, jossa
 $R^{5'}$ merkitsee samaa kuin edellä,

15

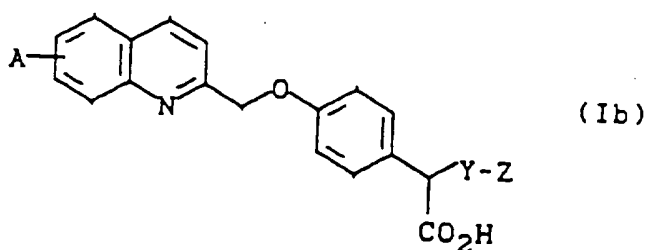
ja

 X merkitsee samaa kuin edellä,

ja happoa valmistettaessa esteri lohkaistaan hydrogeno-
lyyttisesti,

tai

20

 $[C]$ happo, jolla on yleinen kaava (Ib)


: 25

jossa

 A , Y ja Z merkitsevät samaa kuin edellä,

30

amidoidaan tavanomaisen aktivointireagenssin läsnäollessa
amiinilla, jolla on yleinen kaava (IV),

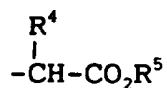

35

jossa

R^2 merkitsee samaa kuin edellä,

sillä edellytyksellä, että R^5 ei ole vety, jos R^2 merkitsee ryhmää, jolla on kaava

5



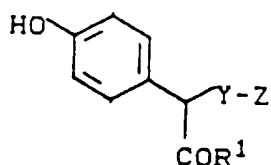
jossa

10 R^4 ja R^5 merkitsevät samaa kuin edellä,

ja happoa valmistettaessa esteri saippuoidaan tai

[D] fenoli, jolla on yleinen kaava (V)

15



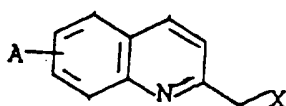
(V)

jossa

20 R^1 , Y ja Z merkitsevät samaa kuin edellä,

eetteröidään 2-halogeenimetyylikinoliinilla, jolla on kaava (VI)

: 25



(VI)

jossa

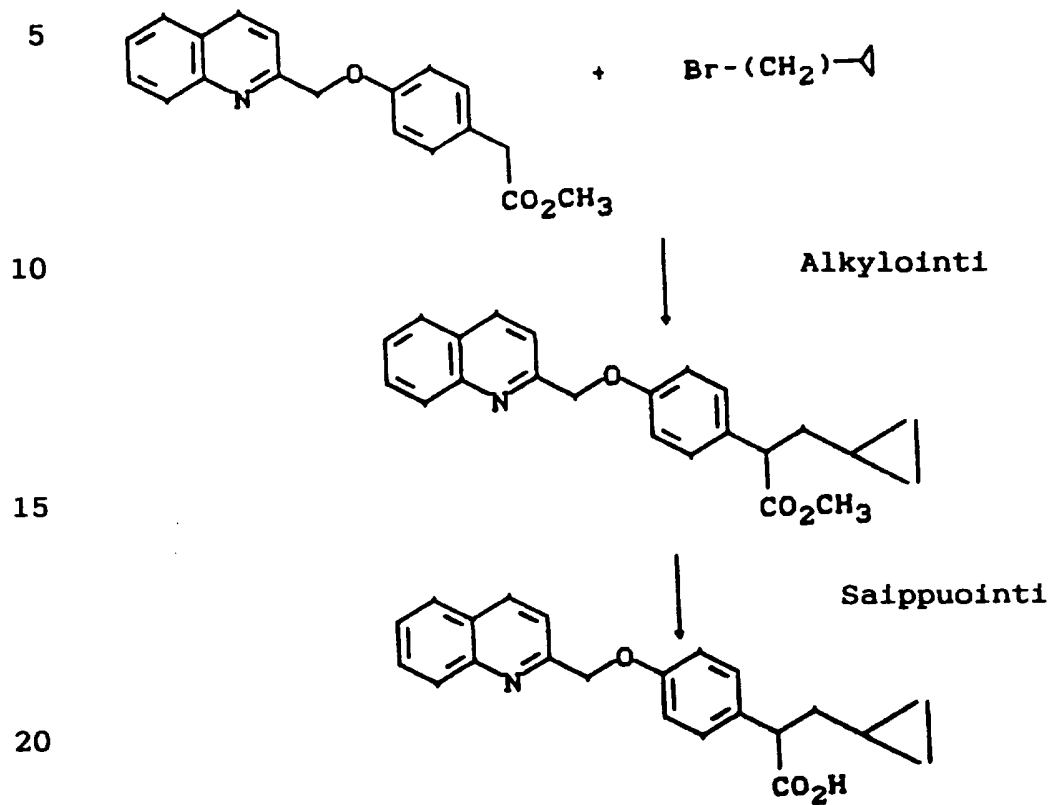
A ja X merkitsevät samaa kuin edellä,

30 ja happoa valmistettaessa esteri saippuoidaan, ja

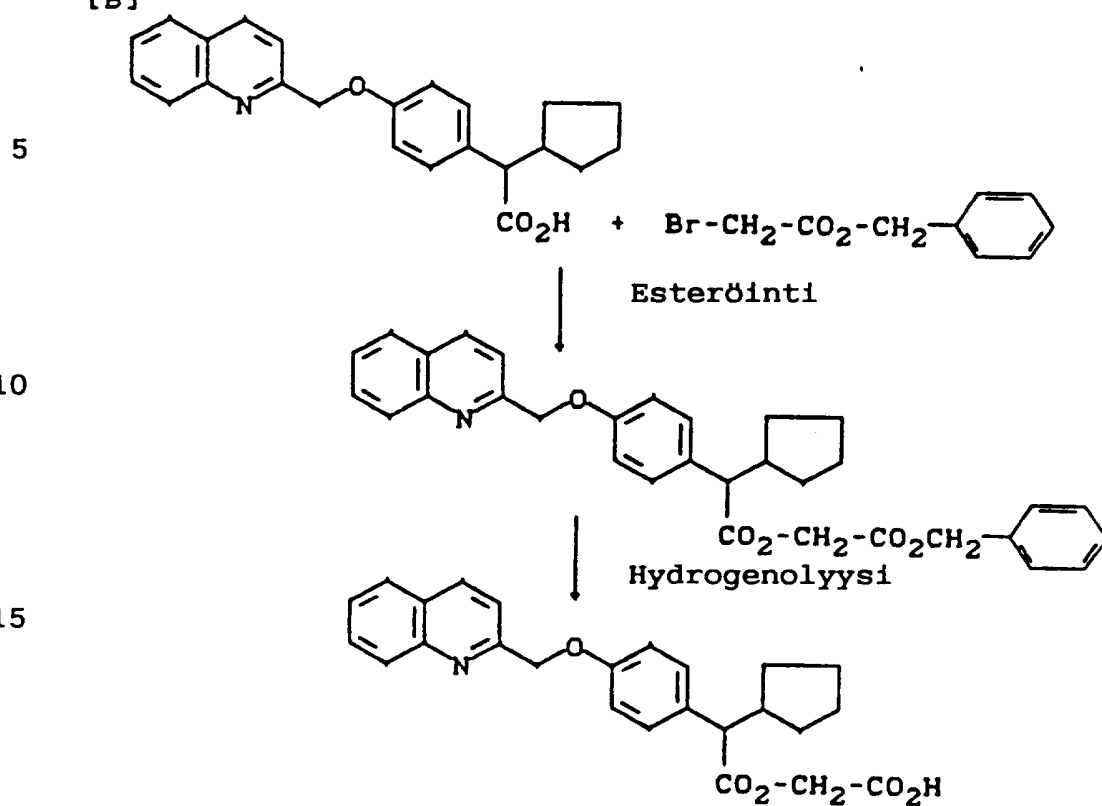
haluttaessa kaavan (I) mukainen yhdiste otetaan talteen isomeerinaan tai fysiologisesti hyväksyttävänä suolana.

Keksinnön mukaisia menetelmiä voidaan selventää seuraavilla kaavioilla:

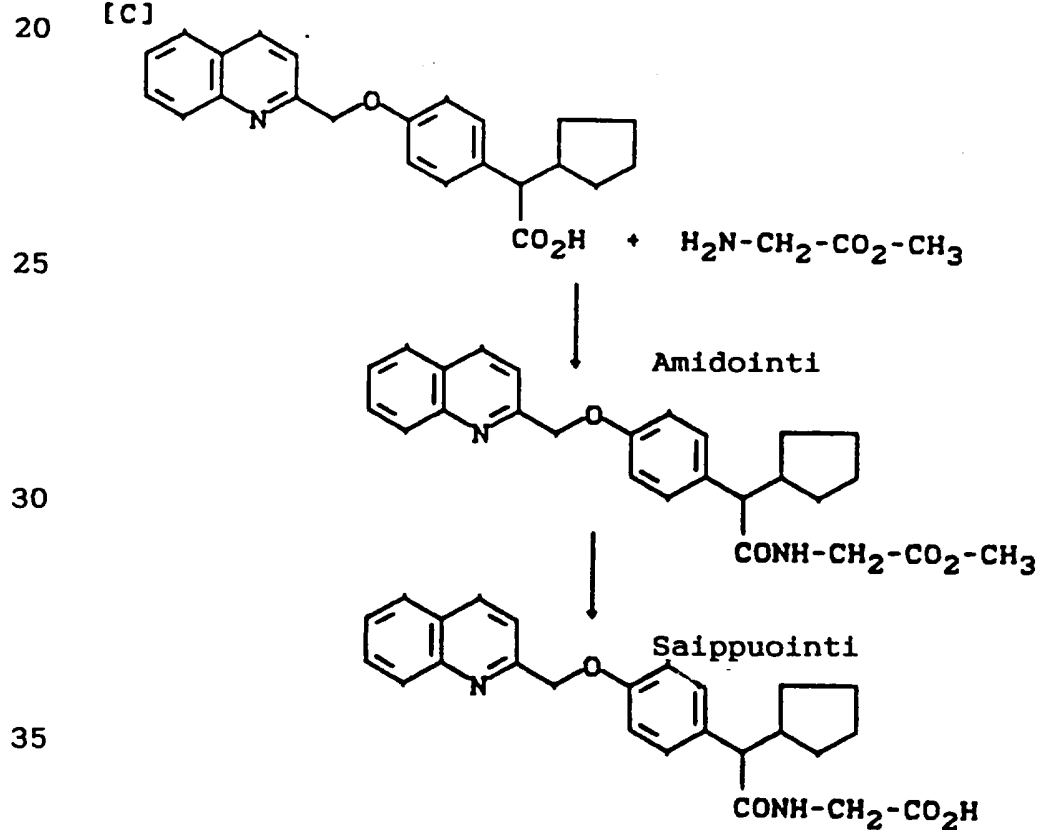
[A]



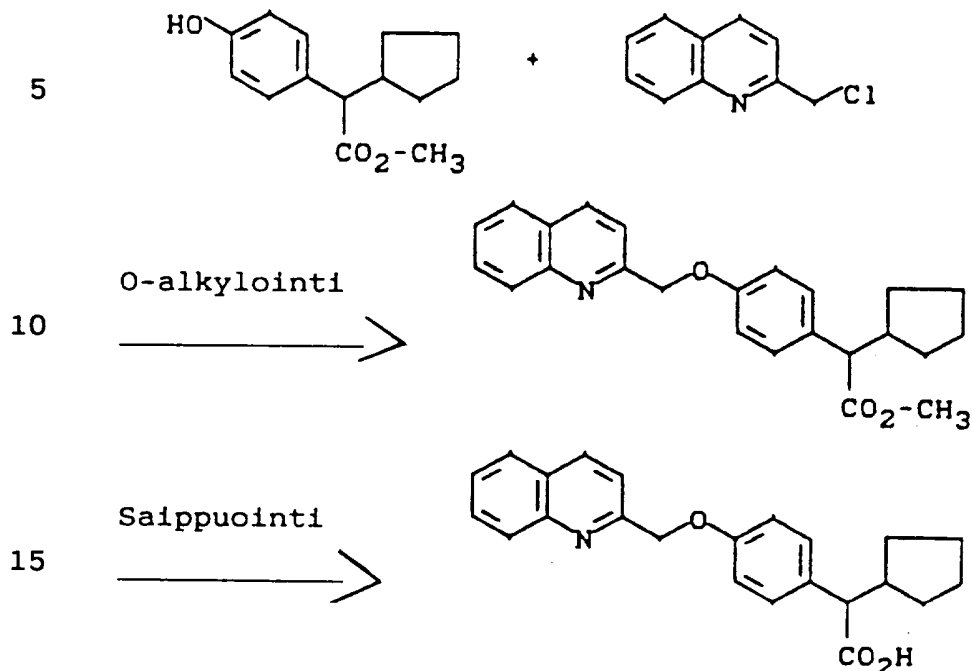
[B]



[C]



[D]



C-H-happamien yhdisteiden (kaava Ia) alkylointi tapahtuu yleensä inerteissä liuottimissa alkyylihalogenidella emäksen läsnä ollessa.

Liuottimiksi soveltuvat tällöin kulloinkin aina alkylointiaineen lajin mukaan kaikki inertit orgaaniset liuottimet. Näihin kuuluvat edullisesti eetterit, kuten dietyylieetteri, dioksaani tai tetrahydrofuraani, tai hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueni tai ksyleeni, tai dime-

25

tyyliformamidi tai heksametyylifosforihappotriamidi, tai mainittujen liuottimien seokset.

30

Emäksiksi soveltuvat tavanomaiset emäksiset yhdisteet. Näihin kuuluvat edullisesti alkalihydrit, kuten natriumhydridi, alkaliamidit, kuten natriumamidi tai litiumdi-isopropyliamidi, alkalialkoholaatit, kuten natriummetanolaatti, natriummetanolaatti, kaliummetanolaatti,

35

kaliumetanolaatti tai kalium-tert.-butylaatti, tai orgaaniset amiinit, kuten trialkyyliamiinit, esim. trietyyliamiini, tai litiumorgaaniset yhdisteet, kuten butyyllilitium tai fenyyllilitium.

- 5 C-H-happamien yhdisteiden alkylointi tapahtuu yleensä 0 °C:een ja 150 °C:een välisellä lämpötila-alueella, edullisesti 10 °C:ssa - 100 °C:ssa.

- C-H-happamien yhdisteiden alkylointi tapahtuu yleensä normaalipaineessa. Mutta on myös mahdollista suorittaa menetelmä alipaineessa tai ylipaineessa (esim. alueella: 0,5 - 5 bar).
- 10

- Yleensä käytetään 0,5 - 5, edullisesti 1-2 moolia halogenidia 1 moolia reaktiopartneria kohti. Emästä käytetään yleensä 0,5 - 5 moolia, edullisesti 1-3 moolia halogenidiin nähden.
- 15

- Karboksyylihappoesterien saippuointi tapahtuu tavanomaisten menetelmien mukaisesti, siten, että estereitä käsitellään inerteissä liuottimissa tavanomaisilla emäksillä, jolloin ensiksi muodostuvat suolat voidaan muuttaa käsittelemällä hapolla vapaiksi karboksyylihapoiksi.
- 20

- Saippuoinnissa käytettäväksi emäksiksi soveltuvat tavanomaiset epäorgaaniset emäkset. Näihin kuuluvat edullisesti alkalihydroksidit tai maa-alkalihydroksidit, kuten esimerkiksi natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi tai bari-
umhydroksidi, tai alkalikarbonaatit, kuten natrium- tai
kaliumkarbonaatti tai natriumvetykarbonaatti, tai alkali-
alkoholaatit, kuten natriumetanolaatti, natriumetanolaatti, kaliumetanolaatti, kaliumetanolaatti tai kalium-
tert.butanolaatti. Erityisen edullisesti käytetään natriumhydroksidia tai kaliumhydroksidia.
- 25
- 30

- Liuottimiksi saippuoinnissa soveltuvat vesi tai saippuoinnissa tavallisesti käytetyt orgaaniset liuottimet. Näihin kuuluvat edullisesti alkoholit, kuten metanoli, etanoli, propanoli, isopropanoli tai butanoli, tai
eetterit, kuten tetrahydrofuraani tai dioksaani, tai dime-
- 35

tyyliformamidi tai dimetyylisulfoksidi. Erityisen edullisesti käytetään alkoholeja, kuten metanolia, etanolia, propanolia tai isopropanolia. Samoin on mahdollista käyttää mainittujen liuottimien seoksia.

- 5 Saippuointi suoritetaan yleensä 0 °C:een ja +100 °C:een välisessä lämpötilassa, edullisesti +20 °C:ssa- +80 °C:ssa.

 Saippuointi suoritetaan yleensä normaalipaineessa. Mutta on myös mahdollista työskennellä alipaineessa tai
10 ylipaineessa (esim. 0,5 - 5 bar).

 Saippuointia suoritettaessa emästä käytetään yleensä 1 - 3 moolia, edullisesti 1- 1,5 moolia 1 moolia esteriä tai laktonia kohti. Erityisen edullisesti käytetään molaarisia määriä reagoivia aineita.

- 15 Saippuointia suoritettaessa ensimmäisessä vaiheessa muodostuvat keksinnön mukaisten yhdisteiden suolat väli- tuotteina, jotka voidaan eristää. Keksinnön mukaisia happo- ja saadaan käsittelemällä suoloja tavanomaisilla epäor- gaanisilla hapoilla. Näihin kuuluvat edullisesti mineraa-
20 lihapot, kuten esimerkiksi kloorivetyhappo, bromivetyhap- po, rikkihappo tai fosforihappo. Karboksyylihappojen val- mistuksessa on tällöin osoittautunut edulliseksi, että saippuoinnin emäksinen reaktioseos saatetaan happameksi toisessa vaiheessa suoloja eristämättä. Hapot voidaan
: 25 sitten eristää tavanomaisella tavalla.

 Karboksyylihappojen esteröinti tapahtuu tavanomais- ten menetelmien mukaisesti, siten, että happoja käsitel- lään inerteissä liuottimissa, mahdollisesti emäksen läsnä ollessa, alkyylihalogenideilla.

- 30 Emäksiksi soveltuvat tavanomaiset orgaaniset amii- nit. Näihin kuuluvat edullisesti alkyyliamiinit, kuten trietyyliamiini, di-isopropyyliamiini, disykloheksyyli- amiini ja etyyliidi-isopropyyliamiini.

 Liuottimiksi soveltuvat tällöin kaikki inertit or-
35 gaaniset liuottimet. Näihin kuuluvat edullisesti eetterit,

kuten dietyylieetteri, dioksaani tai tetrahydrofuraani, tai hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueeni tai ksyleeni, tai dimetyyliformamidi tai mainittujen liuottimien seokset.

5 Karboksyylihappojen esteröinti tapahtuu yleensä 0 °C:een ja 150 °C:een välisessä lämpötilassa, edullisesti 10 °C:ssa - 100 °C:ssa.

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

 Yleensä käytetään 0,5 - 5, edullisesti 1 - 2 moolia halogenidia 1 moolia reaktiopartneria kohti. Emästä käytetään yleensä 0,5 - 5 moolia, edullisesti 1 - 3 moolia ha-
15 logenidiin nähden.

 Yleensä käytetään 0,01 - 1, edullisesti 0,05 - 0,5 moolia katalysaattoria 1 moolia reaktiopartneria kohti.

 Bentsyyliesterien hydrogenolyyttinen lohkaus tapahtuu tavanomaisten menetelmien mukaisesti siten, että
20 bentsyyliesterit hydrataan inertissä liuottimessa vetykaasulla katalysaattorin läsnäollessa.

 Katalysaattoreiksi soveltuvat tavanomaiset metallikatalysaattorit, joita käytetään mahdollisesti inertin kantaja-aineen, kuten esim. hiilen kanssa vaihtelevissa
: 25 konsentraatioissa. Näihin kuuluvat edullisesti palladium, nikkeli, platina, erityisen edullisesti 5 - 15 % palladiumia aktiivihiihen pinnalla.

 Liuottimiksi soveltuvat tällöin kaikki inertit orgaaniset liuottimet. Näihin kuuluvat edullisesti eetterit,
30 kuten dietyylieetteri, dioksaani tai tetrahydrofuraani, tai hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueeni tai ksyleeni, tai alkoholit, kuten metanoli, etanoli tai propanoli, tai alhaalla kiehuvat esterit, kuten etikkaesteri, tai amiinit, kuten trietyyliamiini, tai mainittujen liuottimien
35 seokset.

 Hydrogenolyyttinen lohkaus tapahtuu yleensä 0 °C:

een ja 150 °C:een välisessä lämpötilassa, edullisesti 10 °C:ssa - 100 °C:ssa.

Hydrogenolyyttinen lohkaus suoritetaan yleensä vedyllä normaalipaineessa. Mutta on myös mahdollista suorittaa menetelmä ylipaineessa (esim. alueella: 1 - 10 bar).

Yleensä käytetään 0,01 - 1, edullisesti 0,05 - 0,5 moolia katalysaattoria 1 moolia reaktiopartneria kohti.

Yhdisteiden (Ib) amidointi tapahtuu yleensä inerteissä liuottimissa amiineilla emäksen läsnäollessa.

Liuottimiksi soveltuvat tällöin kulloinkin aina amiinin lajin mukaan kaikki inertit orgaaniset liuottimet. Näihin kuuluvat edullisesti eetterit, kuten dietyylieetteri, dioksaani tai tetrahydrofuraani, hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueeni tai ksyleeni, tai dimetyyliformamidi tai mainittujen liuottimien seokset. Dimetyyliformamidia pidetään tällöin erityisen edullisena.

Emäksiksi soveltuvat tavanomaiset emäksiset yhdisteet. Näihin kuuluvat edullisesti orgaaniset amiinit, kuten trialkyyliamiinit, esim. trietyyliamiini.

Amiinikomponenteiksi soveltuvat tavanomaisten amiinien, kuten esimerkiksi propyyliamiinin, dimetyyliamiinin tai dietyyliamiinin ohella myös optisesti aktiiviset aminohappoesterit, kuten esimerkiksi alaniinin, leusiinin, metioniinin, treoniinin, tyrosiinin, kystiinin, glysiinin, isoleusiinin, lysiinin, fenyylialaniinin, fenyyliiglysiinin tai valiinin esterit, tai aminoalkoholit, kuten esimerkiksi 2-aminoetanoli tai fenyyli-glysinoli/alamiini, jolloin viimeksimainittua voidaan valmistaa optisesti puhtaassa muodossa pelkistämällä vastaava aminohappo tunnetun menetelmän mukaisesti (vrt. G.C. Barret, Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids, Chapman and Hall, 1985).

Edellä mainittuja amiinikomponentteja käyttäen voidaan täten valmistaa vastaavasti kuten edelläkuvatussa menetelmässä [C] kaavan (I) mukaisten yhdisteiden diaste-

reomeerisiä amideja. Sen jälkeen kun diastereomeerit on erotettu edellä esitettyjä tavanomaisia menetelmiä käyttäen ja lopuksi on suoritettu saippuointi saadaan keksinnön mukaisten, kaavan (I) mukaisten yhdisteiden puhtaita enantiomeerejä.

Aktivointireagensseina käytetään yleensä tavanomaisia peptidikytKentäreagensseja. Näihin kuuluvat edullisesti karbodi-imidit, kuten esimerkiksi di-isopropyylikarbodi-imidi, disykloheksyylikarbodi-imidi tai N-(3-dimetyyliaminoisopropyyli)-N'-etyylikarbodi-imidi hydrokloridi tai karbonyyliyhdisteet, kuten karbonyylidi-imidatsoli tai 1,2-oksatsoliumyhdisteet, kuten 2-etyyli-5-fenyyli-1,2-oksatsolium-3-sulfonaatti tai propaanifosfonihappoanhydridi tai isobutyryliklooriformaatti tai bentsotriatsolyylioksi-tris-(dimetyyliamino)-fosfonium-heksafluorifosfaatti tai fosforihappodifenyyliesteriamidi tai metaanisulfonihappokloridi, mahdollisesti emästen, kuten trietyyliamiinin tai N-etyylimorfoliinin tai N-metyylipiperidiinin tai disykloheksyylikarbodi-imidin ja N-hydroksisukkinimidin läsnä ollessa.

Hydrolyysi tapahtuu yleensä käyttäen epäorgaanisia tai orgaanisia happoja, kuten suolahappoa, bromivetyhappoa, rikkihappoa, fosforihappoa, muurahaishappoa, etikkahappoa, propionihappoa, metaanisulfonihappoa tai trifluorietikkahappoa tai mainittujen happojen seoksia.

Yleisen kaavan (I) mukaisten keksinnön mukaisten yhdisteiden amidointi tapahtuu yleensä 0 °C:een ja +150 °C:een välisessä lämpötilassa, edullisesti 0 °C:ssa - +50 °C:ssa.

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

Lähtöyhdisteinä käytettyjä, yleisen kaavan (Ia) mukaisia estereitä voidaan valmistaa tunnetuista 4-hydroksi-fenyylietikkahapoista eetteröimällä yleisen kaavan (VI)

mukaisilla 2-halogeenimetyylikinoliineilla vastaavasti kuten menetelmässä D.

Eetteröinti voidaan suorittaa inerteissä orgaanisissa liuottimissa mahdollisesti emäksen läsnäollessa.

5 Eetteröinnissä käytettäväksi liuottimiksi soveltuvat sellaiset inertit orgaaniset liuottimet, jotka eivät muutu reaktio-olosuhteissa. Näihin kuuluvat edullisesti eetterit, kuten esimerkiksi dioksaani, tetrahydrofuraani tai dietyylieetteri, halogeenihiilivedyt, kuten dikloori-
10 metaani, trikloorimetaani, tetrakloorimetaani, 1,2-dikloorietaani tai trikloorietyleeni, hiilivedyt, kuten bentseeni, ksyleeni, tolueeni, heksaani, sykloheksaani tai maaöljyfraktiot, nitrometaani, dimetyyliformamidi, asetonitriili, aseton tai heksametyyelifosforihappotriamidi. Samoin
15 on mahdollista käyttää mainittujen liuottimien seoksia.

Eetteröinnissä voidaan emäksinä käyttää epäorgaanisia tai orgaanisia emäksiä. Näihin kuuluvat edullisesti alkalihydroksidit, kuten esimerkiksi natriumhydroksidi tai kaliumhydroksidi, maa-alkalihydroksidit, kuten esimerkiksi
20 bariumhydroksidi, alkalikarbonaatit, kuten natriumkarbonaatti tai kaliumkarbonaatti, maa-alkalikarbonaatit, kuten kalsiumkarbonaatti, tai orgaaniset amiinit (trialkyyli(C₁-C₆)amiinit), kuten trietyyliamiini, tai heterosyklit, kuten pyridiini, metyyliipiperidiini, piperidiini tai morfoliini.
25

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

Kaavan (Ia) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi tapahtuva eetteröinti suoritetaan yleensä 0 °C:een ja
30 150 °C:een välisessä lämpötilassa, edullisesti 10 °C:ssa - 100 °C:ssa, ja yleensä normaalipaineessa. Mutta on myös mahdollista suorittaa menetelmä alipaineessa tai ylipaineessa (esim. alueella: 0,5 - 5 bar).

35 Yleensä käytetään 0,5 - 5, edullisesti 1 - 2 moolia halogenidia 1 moolia reaktiopartneria kohti. Emästä käy-

tään yleensä 0,5 - 5 moolia, edullisesti 1-3 moolia halogenidiin nähden.

4-hydroksifenyylietikkahappoesterit ovat tunnettuja ja niitä voidaan valmistaa tavanomaisten menetelmien mukaisesti vastaavista fenoleista lohkaisemalla sopivat suojaryhmät [vrt. H. Beyer, Lehrbuch der organischen Chemie, S. Hirzel Verlag Stuttgart; Protective Groups in Organic Synthesis, J. Wiley & Sons, 1981, New York].

Yleisen kaavan (V) mukaiset substituoidut 4-hydroksifenyylietikkahappoesterit ovat suurimmaksi osaksi uusia ja niitä voidaan valmistaa edellämainituista 4-hydroksifenyylietikkahappoestereistä alkyloimalla tunnetun menetelmän mukaisesti (vrt. Ferri, Reaktionen der organischen Synthese, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1978).

Kaavan (VI) mukaiset 2-halogeenimetyylikinoliinit, kuten esimerkiksi 2-kloorimetyylikinoliini, ovat tunnettuja ja niitä voidaan valmistaa tavanomaisten menetelmien mukaisesti [vrt. Chem. Berichte. 120, 649, 1987].

Kaavojen (II) ja (III) mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa tavanomaisten halogeenointimenetelmien mukaisesti [vrt. Organikum VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1977].

Kaavan (I) mukaisia happoja, estereitä ja amideja voidaan käyttää vaikuttavina aineina lääkeaineissa. Aineet vaikuttavat entsyymaattisten reaktioiden estäjinä arakidonihappo-aineenvaihdunnassa, erityisesti lipoksigenaasin estäjinä.

Kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä havaitaan suun kautta tapahtuvan annostelun jälkeen lipoksigenaasi-herkkiä testimalleja käytettäessä hyvä vaikutus.

Mittana lipoksigenaasin estymiselle määritettiin leukotrieeni B₄:n (LTB₄) vapautuminen liuskatumaaisista rotan leukosyyteistä (PMN), sen jälkeen kun oli lisätty aineita ja Ca-ionoforia käänteisfaasi-nestekromatografiaa (HPLC) käyttäen julkaisussa "Borgeat, P. et al., Proc.

Nat. Acad Sci. (USA), 76, 2148-2152 (1979)" kuvatun menetelmän mukaisesti.

Taulukossa 1 on esitetty esimerkkinä tämän testin mukaan saadut joidenkin kaavan (I) mukaisten yhdisteiden arvot:

Taulukko 1 Lipoksigenaasin estyminen

	Esimerkki no	LO-estyminen IC ₅₀ (µM)
10	6	0,10
	7	0,14
	8	0,01
	9	0,04
15	14	0,13
	18	0,04
	19	0,06
	20	0,02
	22	0,03
20	25	0,02
	28	0,03
	29	0,15
	30	0,02
	36	0,03

Keksinnön mukaisesti valmistettavat yhdisteet soveltuvat täten erittäin hyvin hengitysteiden sairauksien kuten allergioiden/astman, keuhkoputkentulehduksen eli bronkiitin, emfyseeman eli keuhkolaajentuman, shokkikeuhkon, keuhkovaltimoiden ylipaineen, tulehdusten/reuman ja ödeeman eli turvotuksen, tromboosien eli verisuonitukosten ja tromboembolioiden eli hyytymästä liikkeelle lähteneen veritulpan, iskemian eli paikallisen verettömyyden (perifeeristen -, sydämen-, aivojen verenkiertohäiriöiden),

sydän- ja aivoinfarktien, sydämen rytmihäiriöiden, angina pectoriksen eli sepelvaltimotaudissa esiintyvän rasitusrintakivun, arterioskleroosin eli valtimoiden seinämien kovetustaudin hoitoon ja ennaltaehkäisyyn, lisäksi käytettäväksi kudosten siirroissa, ihotaudeissa, kuten psoriasis- eli hilsetystaudissa, metastaaseissa eli etäpesäkkeissä sekä solujen suojaamiseen gastrointestinaali-seudulla.

Uudet vaikuttavat aineet voidaan muuttaa sinänsä tunnetulla tavalla inerttejä, ei-toksisia, farmaseuttisesti soveltuvia kantaja-aineita tai liuottimia käyttäen tavanomaisiksi valmisteiksi, kuten tableteiksi, kapseleiksi, lääkerakeiksi, pillereiksi, rakeiksi, aerosoleiksi, siirapeiksi, emulsioiksi, suspensioiksi ja liuoksiksi. Tällöin terapeuttisesti vaikuttavaa yhdistettä tulee valmisteessa olla kulloinkin konsentraatiossa: noin 0,5 - 90 painoprosenttia, edullisesti 10 - 70 painoprosenttia, s.o. määrissä, jotka riittävät ilmoitetun annostusalueen saavuttamiseen.

Valmisteita valmistetaan esimerkiksi sekoittamalla vaikuttaviin aineisiin liuottimia ja/tai kantaja-aineita, mahdollisesti käyttäen emulgointiaineita ja/tai dispergointiaineita, jolloin esimerkiksi käytettäessä vettä laimennusaineena, voidaan myös mahdollisesti käyttää orgaanisia liuottimia apuliuottimina.

Apuaineina mainittakoon esimerkiksi:, vesi, myrkyttömät, orgaaniset liuottimet kuten parafiini (esim. maailjyfraktiot), kasvisöljyt (esim. maapähkinä/seesamöljy), alkoholit (esim. etyylialkoholi, glyseroli), glykolit (esim. propyleeniglykoli, polyetyleeniglykoli), kiinteät kantaja-aineet, kuten luonnon kivijauheet (esim. kaoliini, savimaat, talkki, liitu), synteettiset kivijauheet (esim.

korkeadispersinen piihappo, silikaatit), sokerit (esim. ruoko-, maito- ja rypälesokeri), emulgointiaineet (esim. polyoksietyleenirasvahappoesterit, polyoksietyleenirasvaalkoholi-eetterit, alkyyli-sulfonaatit ja aryyli-sulfonaatit), dispergointiaineet (esim. ligniini-sulfiittijätelipeät, metyyli-selluloosa, tärkkelys ja polyvinyyli-pyrrolidoni) ja liukuaineet (esim. magnesiumstearaatti, talkki, steariinihappo ja natriumlauryylisulfaatti).

Annostelu tapahtuu tavanomaisella tavalla, edullisesti suun kautta tai parenteraalisesti, erityisesti kielen pinnan kautta tai ruiskeena laskimoon. Suun kautta tapahtuvassa annostelussa tabletit voivat luonnollisesti sisältää mainittujen kantaja-aineiden lisäksi myös lisäaineita, kuten natriumsitraattia, kalsiumkarbonaattia ja dikalsiumfosfaattia yhdessä erilaisten lisäaineiden, kuten tärkkelyksen, edullisesti perunatärkkelyksen, gelatiinin ja vastaavien kanssa. Edelleen voidaan käyttää liukuaineita, kuten magnesiumstearaattia, natriumlauryylisulfaattia ja talkkia tabletointiin. Suun kautta tapahtuvaan annosteluun tarkoitettujen, vesipitoisten suspensioiden ja/tai eliksiirien ollessa kyseessä voidaan vaikuttaviin aineisiin lisätä edellämainittujen apuaineiden lisäksi erilaisia makua parantavia aineita tai väriaineita.

Parenteraalisessa käytössä vaikuttavien aineiden liuoksiin voidaan lisätä sopivia nestemäisiä kantaja-aineita.

Yleensä intravenöösissä käytössä on osoittautunut edulliseksi annostella noin 0,01 - 10 mg/kg, edullisesti noin 0,01 - 5 mg/kg painokilo tehokkaiden tulosten saavuttamiseksi. Suun kautta tapahtuvassa annostelussa annostus on yleensä noin 0,1 - 200 mg/kg, edullisesti 1- 100 mg/kg painokilo.

Siitä huolimatta voi mahdollisesti olla tarpeellista poiketa mainituista määristä, ja nimittäin riippuen potilaan ruumiinpainosta tai lääkkeen annostelutavasta,

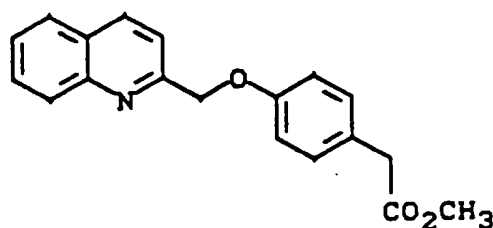
potilaan yksilöllisestä reaktiosta lääkeaineeseen, valmis-
teen lajista ja ajankohdasta tai aikavälistä, jonka aikana
annostelu tapahtuu. Niinpä voi joissakin tapauksissa riit-
tää, että käytetään pienempää määrää kuin mitä edellämai-
5 nittu vähimmäismäärä on, kun taas toisissa tapauksissa
täytyy edellämainittu yläraja ylittää. Lääkettä suurempia
määriä annosteltaessa voi olla suositeltavaa jakaa ne use-
ampiin, päivän aikana annosteltaviin kerta-annoksiin.

Keksinnön mukaisia happoja ja estereitä voidaan
10 käyttää sekä lääketieteessä että myös eläinlääketieteessä.

Valmistusesimerkit

Esimerkki 1 (Lähtöyhdiste)

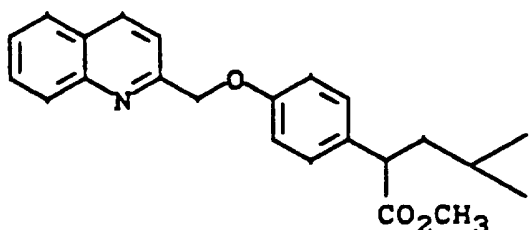
4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyylietikkahappometyy- liesteri



200 g (1,2 moolia) 4-hydroksifenyylietikkahappome-
tyyliesteriä ja 166 g (1,2 moolia) kaliumkarbonaattia se-
koitetaan 2 litrassa dimetyyliformamidia 1 tunnin ajan
25 °C:ssa. Sen jälkeen kun on lisätty 214 g (1,2 moolia)
2-kloorimetyylikinoliinia lämmitetään 15 tunnin ajan
50 °C:ssa. Sen jälkeen kun on haihdutettu vakuumissa, jään-
nös jaetaan veden ja etikkaesterin välillä, orgaaninen
30 faasi kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Jäl-
jelle jäävä tuote kiteytetään uudelleen metanolista.
Saanto: 293 g (79 % teoreettisesta määrästä).
Jähmettymispiste: 71 - 73 °C.

Esimerkki 22-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-3-syklopro-
pyyli-propionihappometyyliesteri

5



10

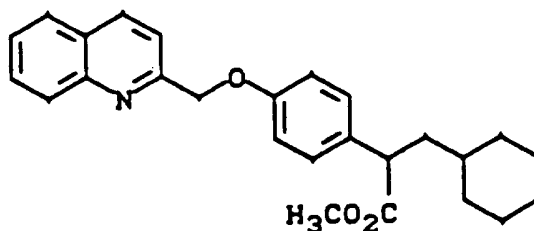
Suspensioon, jossa on 1,5 g (55 mmol) natriumhydridiä 60 ml:ssa dimetyyliformamidia tiputetaan suojakaasuatmosfäärissä 0 °C:ssa 15,4 g (50 mmol) 4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyylietikkahappometyyliesteriä. Vedynehtymisen päätyttyä sekoitetaan edelleen 1 tunnin ajan 25 °C:ssa, sitten tiputetaan jäällä jäähdyttäen 7,4 g (55 mmol) (bromimetyyli)-syklopropania 60 ml:ssa dimetyyliformamidia ja sekoitetaan edelleen 16 tuntia 25 °C:ssa. Sen jälkeen kun liuotin on haihdutettu vakuumissa, jäännös jaetaan etikkaesterin ja veden välillä, orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaattilla ja haihdutetaan. Jäännös kiteytetään uudelleen metanolista.

Saanto: 15 g (83 % teoreettisesta määrästä).

Jähmettymispiste: 47 °C.

Esimerkki 32-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-3-sykloheksyyli-propionihappometyyliesteri

30



35

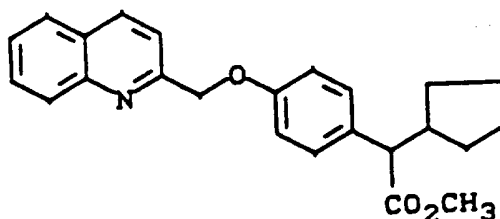
Valmistus tapahtuu 15,4 g:sta (50 mmol) 4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyylietikkahappometyyliesteriä ja 9,74 g:sta (55 mmol) (bromimetyyli)-sykloheksaania esimerkin 2. ohjeen mukaisesti.

- 5 Saanto: 15,9 g (79 % teoreettisesta määrästä)
Jähmettymispiste: 69 °C.

Esimerkki 4

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

10



15

Menetelmä a)

Valmistus tapahtuu 15,4 g:sta (50 mmol) 4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyylietikkahappometyyliesteriä ja 8,2 g:sta (55 mmol) syklopentyylibromidia esimerkin 2. ohjeen mukaisesti.

20

Saanto: 12,8 g (68 % teoreettisesta määrästä).
Jähmettymispiste: 94 °C.

Menetelmä b)

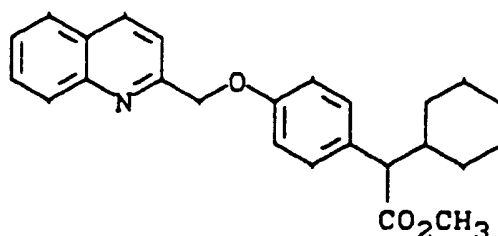
2,3 g (10 mmol) 2-(syklopentyyli-2(4-hydroksifenyyli)-etikkahappometyyliesteriä liuotetaan 30 ml:aan dimetyyliformamidia. Sen jälkeen kun on lisätty 1,4 g (10 mmol) kaliumkarbonaattia sekoitetaan 1 tunnin ajan 60 °C:ssa, sitten tiputetaan liuos, jossa on 2,3 g (10 mmol) 2-kloorimetyylikinoliinia 20 ml:ssa dimetyyliformamidia ja sekoitetaan 15 tuntia 60 °C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen haihdutetaan, jäännös liuotetaan etikkaesteriin ja pestään kaksi kertaa vedellä. Sen jälkeen kun on kuivattu natriumsulfaattilla, haihdutetaan ja jäännös kiteytetään uudelleen metanolista,

- 35 Saanto: 3,18 g (85 % teoreettisesta määrästä).

Esimerkki 52-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-sykloheksyylietikkahappometyyliesteri

5

10



15

Valmistus tapahtuu 15,4 g:sta (50 mmol) 4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyylietikkahappometyyliesteriä ja 11,55 g:sta (55 mmol) sykloheksyylijodidia esimerkin 2. ohjeen mukaisesti.

Saanto: 11,74 g (60 % teoreettisesta määrästä)

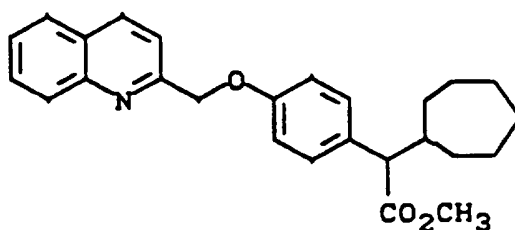
Jähmettymispiste: 92 °C.

Esimerkki 6

20

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

25



30

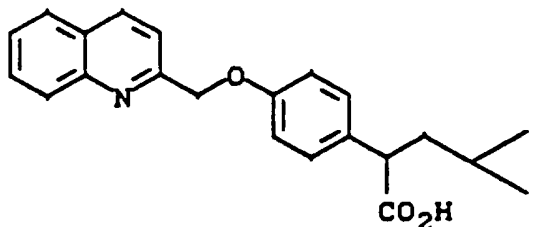
Valmistus tapahtuu 15,4 g:sta (50 mmol) 4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyylietikkahappometyyliesteriä ja 9,07 g:sta (55 mmol) sykloheptylibromidia esimerkin 2. ohjeen mukaisesti.

Saanto: 16 g (80 % teoreettisesta määrästä)

Jähmettymispiste: 81 °C.

Esimerkki 72-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-3-syklopropyyli-propionihappo

5



10

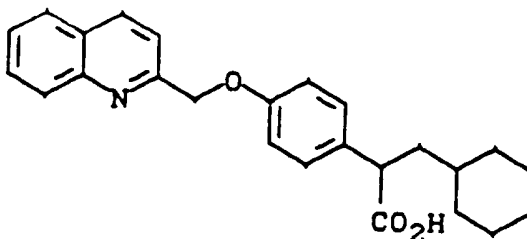
13,33 g (37 mmol) 2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-3-syklopropyyli-propionihappometyyliesteriä lämmitetään 200 ml:ssa metanolia ja 55,4 ml:ssa 1 molaarista natriumhydroksidiliuosta 10 tunnin ajan paluujäähdyttäen. Jäähdyttämisen jälkeen saatetaan konsentroidulla suolahapolla happameksi, saostunut tuote imusuodatetaan ja kuivataan.

Saanto: 12,5 g (98 % teoreettisesta määrästä).

Jähmettymispiste: 146 °C.

Esimerkki 82-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-3-sykloheksyyli-propionihappo

25



30

Valmistus tapahtuu 6,25 g:sta (15,5 mmol) 2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-3-sykloheksyyli-propionihappometyyliesteriä esimerkin 7. ohjeen mukaisesti.

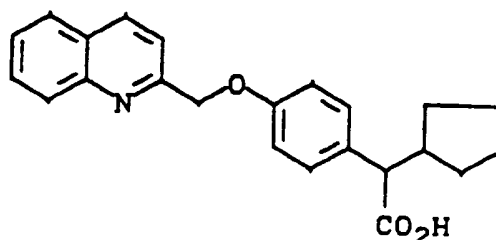
Saanto: 5 g (83 % teoreettisesta määrästä).

Jähmettymispiste: 148-151 °C.

Esimerkki 92-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-syklopentyyli-etikkahappo

5

10



Valmistus tapahtuu 10,87 g:sta (29 mmol) 2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-syklopentyyli-etikkahappometyyliesteriä esimerkin 7. ohjeen mukaisesti.

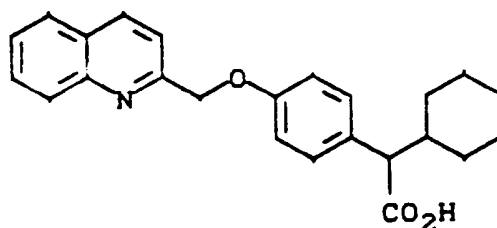
15 Saanto: 8,8 g (84 % teoreettisesta määrästä).

Jähmettymispiste: 183 - 185 °C.

Esimerkki 102-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-sykloheksyyli-etikkahappo

20

25



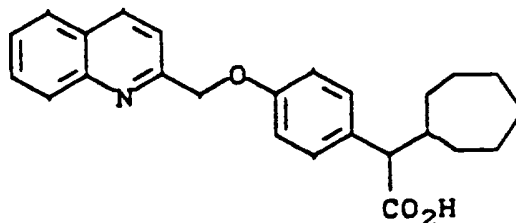
30 Valmistus tapahtuu 10 g:sta (26 mmol) 2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-sykloheksyyli-etikkahappometyyliesteriä esimerkin 7. ohjeen mukaisesti.

Saanto: 8,7 g (90% teoreettisesta määrästä).

Jähmettymispiste: 201-207 °C.

Esimerkki 112-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-sykloheptyyli-etikkahappo

5



10

Valmistus tapahtuu 11 g:sta (27 mmol) 2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-sykloheptyyli-etikkahappometyyli-
 15 esteriä esimerkin 7. ohjeen mukaisesti.

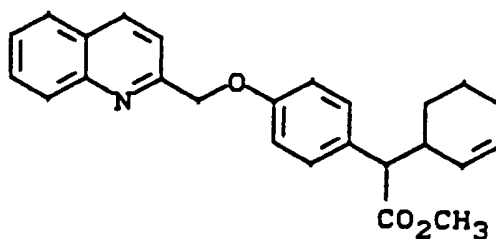
Saanto: 9,3 g (87 % teoreettisesta määrästä)

Jähmettymispiste: 176 °C.

Esimerkki 12

20 2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-(sykloheks-2-enyyli)etikkahappometyyli-
 2-estieri

25



30

Valmistus tapahtuu 15,4 g:sta (50 mmol) 4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyylietikkahappometyyli-
 30 esteriä ja 8,86 g:sta (55 mmol) 3-bromisyklohekseniä esimerkin 2. ohjeen mukaisesti.

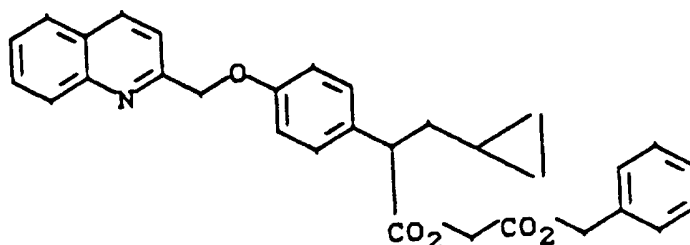
Saanto: 14,74 g (76 % teoreettisesta määrästä).

35 Jähmettymispiste: 102-104 °C.

Esimerkki 132-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-syklopropyyli-propionihappobentsyylioksikarbonyylimetyyliesteri

5

10



7 g:aa 2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-syklopropyyli-propionihappoa, 5 g:aa bromietikkahappobentsyyliesteriä ja 4 g:aa disykloheksyyliamiinia lämmitetään 100 ml:ssa tetrahydrofuraania 15 tunnin ajan paluujäähdyttäen. Sen jälkeen, kun on jäähdytetty 0 °C:een suodatetaan saostuneesta suolasta erilleen ja liuotin haihdutetaan vakuumissa. Jäännös kromatografioidaan silikageelillä käyttäen metyleenikloridia. Saadaan öljy.

Saanto: 9,27 g (93 % teoreettisesta määrästä)

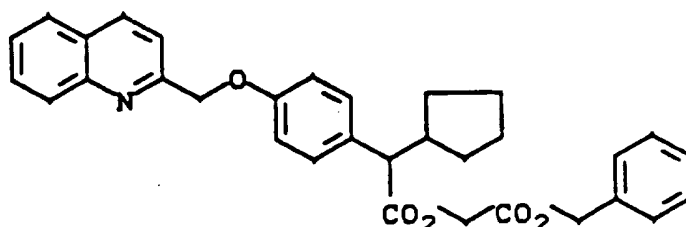
R_t (HPLC) = 4,30 min (RP 8,7 μ m; asetonitriili/vesi 70:30)).

Esimerkki 14

25

2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-syklopentyyli-etikkahappobentsyylioksikarbonyylimetyyliesteri

30



Valmistus tapahtuu 7,22 g:sta (20 mmol) 2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-syklopentyyli-etikkahappoa ja 5 g:sta (22 mmol) bromietikkahappobentsyyliesteriä esi-
merkin 13. ohjeen mukaisesti.

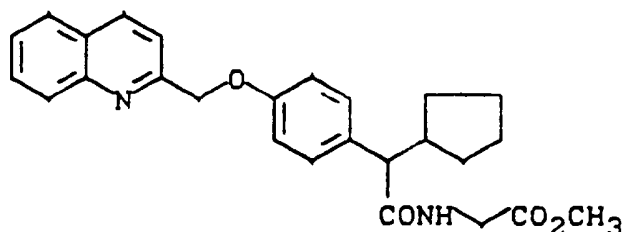
5 Saanto: 8.03 g (79 % teoreettisesta määrästä).

Jähmettymispiste: 63 - 65 °C (hydrokloridi).

Esimerkki 15

2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-syklo-
pentyyli-etikkahappometyylioksikarbonyylimetyyliamidi

10



15

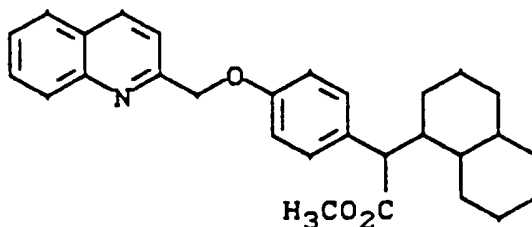
7,22 g 2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-syk-
20 lopentyyli-etikkahappoa ja 3,0 g (24 mmol) glysiinimetyy-
liesteri-hydrokloridia liuotetaan 75 ml:aan dimetyylifor-
mamidia. Sen jälkeen kun on jäädytetty 0 °C:een, tipute-
taan 6,6 g (24 mmol) fosforihappodifenyyliesteriatsidia,
liuotettuna 25 ml:aan dimetyyliformamidia ja sekoitetaan
25 edelleen 30 min. ajan. Lopuksi tiputetaan 7,3 g (72 mmol)
trietyyliamiinia ja sekoitetaan edelleen 4 tuntia 0 °C:ssa
ja 15 tuntia 25 °C:ssa. Reaktioliuos kaadetaan 300 g:aan
jäitä ja uutetaan kolme kertaa etikkaesterillä. Orgaaniset
30 faasit pestään 1 kerran 1 n suolahapolla, 1 kerran vedel-
lä, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Tuote
kiteytetään uudelleen metanolista.

Saanto: 5,34 g (62% teoreettisesta määrästä).

Jähmettymispiste: 134 - 136 °C.

Esimerkki 16

2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-(1-dekali-
nyyli)-etikkahappometyyliesteri



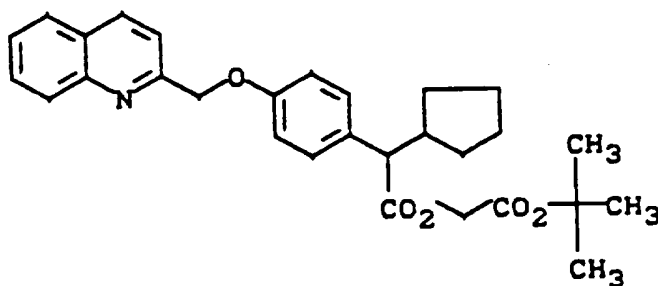
Valmistus tapahtuu 15,4 g:sta (50 mmol) 4-(kinolin-
2-yyli-metoksi)fenyyli]-etikkahappometyyliesteriä ja 9,55
g:sta (55 mmol) 1-kloori-dekaliinia esimerkin 2. ohjeen
mukaisesti.

Saanto: 3,11 g (14 % teoreettisesta määrästä)

Jähmettymispiste: 118 °C.

Esimerkki 17

2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-syklopent-
tyyli-etikkahappo-tert.butyylioksikarbonyylimetyyliesteri



Valmistus tapahtuu 3 g:sta (8,3 mmol) 2-[4-(kino-
lin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-syklopentyyli-etikkahappoa
ja 1,77 g:sta (9,1 mmol) bromietikkahappo-tert.-butyylies-
teriä esimerkin 13. ohjeen mukaisesti.

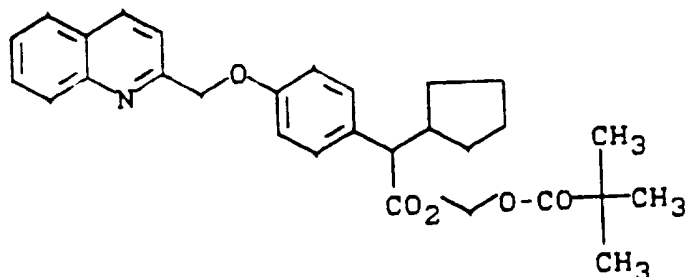
Saanto: 3,18 g (80,5 % teoreettisesta määrästä).

Jähmettymispiste: 88 - 91 °C.

Esimerkki 182-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-syklopentyyli)-etikkahappo-pivaloyylioksimetyyliesteri

5

10



Valmistus tapahtuu 3 g:sta (8,3 mmol) 2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-syklopentyyli-etikkahappoa ja 1,37 g:sta (9,1 mmol) pivaliinihappokloorimetyyliesteriä esimerkin 13. ohjeen mukaisesti.

Saanto: 1,38 g (35 % teoreettisesta määrästä).

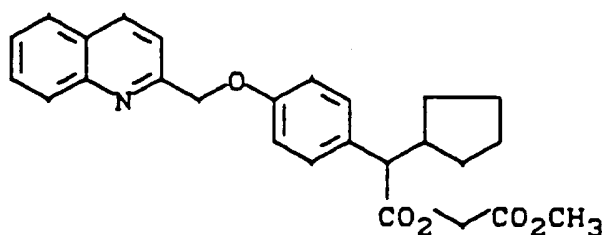
Jähmettymispiste: 30 - 32 °C.

Esimerkki 19

20

2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-syklopentyyli)-etikkahappometoksykarbonyylimetyyliesteri

25



30

Valmistus tapahtuu 3 g:sta (8,3 mmol) 2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-syklopentyyli-etikkahappoa ja 1,39 g:sta (9,1 mmol) bromietikkahappometyyliesteriä esimerkin 13. ohjeen mukaisesti.

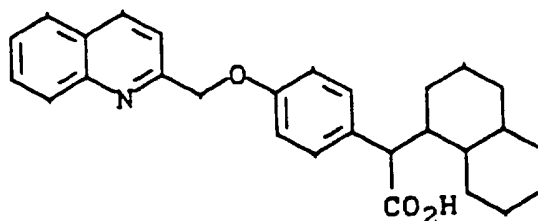
Saanto: 3,37 g (94% teoreettisesta määrästä).

Jähmettymispiste: 90 - 93 °C.

Esimerkki 20

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

5



10

Valmistus tapahtuu 610 mg:sta (1,37 mmol) 2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-(1-dekalinyyli)-etikkahappometyyliesteriä esimerkin 7. ohjeen mukaisesti.

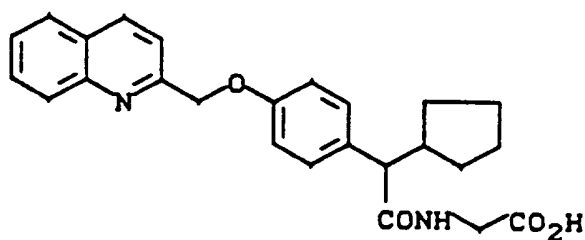
15 Saanto: 470 mg (80 % teoreettisesta määrästä).

Jähmettymispiste: 200 - 207 °C.

Esimerkki 21

2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-syklopentyyli)-etikkahappokarboksimetyyliamidi

20



: 25

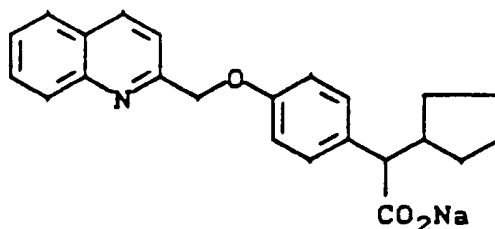
30 Valmistus tapahtuu 3 g:sta (69 mmol) 2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-syklopentyyli)-etikkahappometyylioksikarbonyyli-metyyliamidia esimerkin 7. ohjeen mukaisesti.

Saanto: 2,47 g (85 % teoreettisesta määrästä).

Jähmettymispiste: 182 - 185 °C.

Esimerkki 222-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-syklopentyyli)-etikkahappo-natriumsuola

5



10

10 g (27,7 mmol) 2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-syklopentyyli)-etikkahappoa liuotetaan 100 ml:aan vettä. Sen jälkeen kun on lisätty 27,7 ml 1 n natronlipe-
 15 ätä, sekoitetaan 1 tunnin ajan 25 °C:ssa, tämän jälkeen haihdutetaan ja kuivataan vakuuissa 100 °C:ssa.

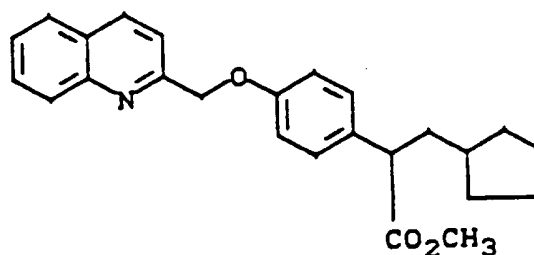
Saanto: kvantitatiivinen

Jähmettymispiste: > 230 °C.

Esimerkki 23

20 2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-3-syklopentyyli-propionihappometyyliesteri

25



30

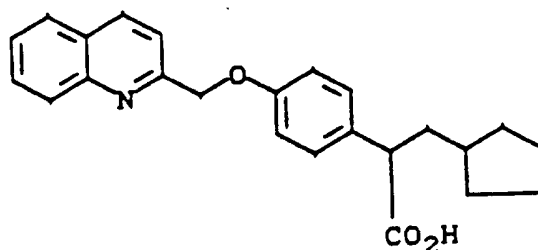
Valmistus tapahtuu 6,2 g:sta (20 mmol) 4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyylietikkahappometyyliesteriä ja 3,3 g:sta (20 mmol) bromimetyyli-syklopentaania esimerkin 2. ohjeen mukaisesti.

35 Saanto: 5,1 g (65,5 % teoreettisesta määrästä).

Jähmettymispiste: 66 - 68 °C.

Esimerkki 242-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-3-syklopentyyli-propionihappo

5



10

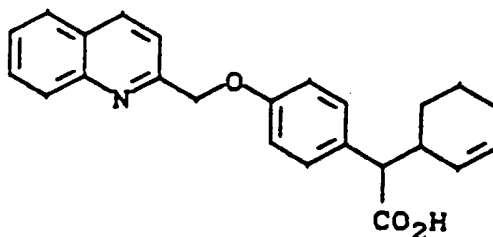
Valmistus tapahtuu 5 g:sta (12,8 mmol) 2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-3-syklopentyyli-propionihappometyyli-esteriä esimerkin 7. ohjeen mukaisesti.

15 Saanto: 2,5 g (52 % teoreettisesta määrästä).

Jähmettymispiste: 126 - 128 °C.

Esimerkki 252-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-(sykloheks-2-enyyli-etikkahappo

20



25

30

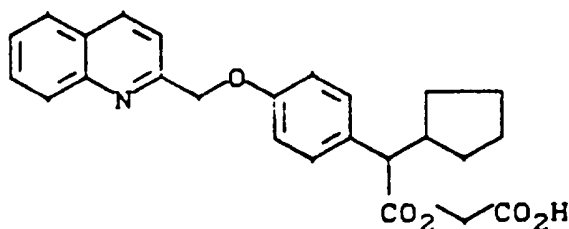
Valmistus tapahtuu 24,34 g:sta (62,8 mmol) 2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-(sykloheks-2-enyyli-etikkahappometyyli-esteriä esimerkin 7. ohjeen mukaisesti.

Saanto: 18,3 g (78 % teoreettisesta määrästä).

Jähmettymispiste: 188 - 192 °C.

Esimerkki 262-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-3-syklopentyyli-etikkahappokarboksimetyyliesteri

5



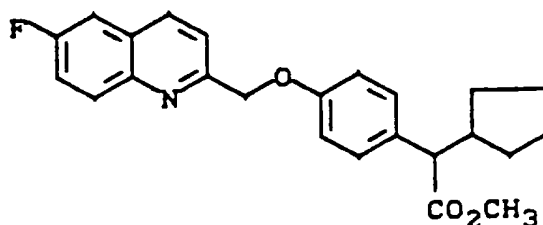
10

6,91 g (13,5 mmol) 2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)-fenyyli]-2-syklopentyyli-etikkahappobentsyylioksikarbonyylimetyyliesteriä liuotetaan 100 ml:aan etikkaesteriä ja 10 ml:aan trietyyliamiinia, lisätään 0,5 g palladiumi-katalyysaattoria (10% hiilen pinnalla) ja hydrataan normaali-paineessa 25 °C:ssa. Sen jälkeen kun on otettu teoreettinen määrä vetyä, katalyysaattori suodatetaan erilleen. Sen jälkeen kun on haihdutettu vakuuissa, jäännös kiteytään uudelleen metanolista,

20 Saanto: 3,15 g (55,6 % teoreettisesta määrästä).
Jähmettymispiste: 168 - 171 °C.

Esimerkki 272-[4-(6-fluorikinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-syklopentyyli-etikkahappometyyliesteri

25



30

4,68 g (20,4 mmol) 2-[4-(hydroksifenyyli)-2-syklopentyyli-etikkahappometyyliesteriä liuotetaan 50 ml:aan dimetyyliformamidia. Sen jälkeen kun on lisätty 2,82 g

35

(20,4 mmol) kaliumkarbonaattia, sekoitetaan 1 tunnin ajan 50 °C:ssa, lisätään 4 g (20,4 mmol) 2-kloorimetyyli-6-fluori-kinoliinia ja sekoitetaan edelleen 15 tuntia 50 °C:ssa. Sen jälkeen kun on haihdutettu vakuumissa, jäännös jaetaan

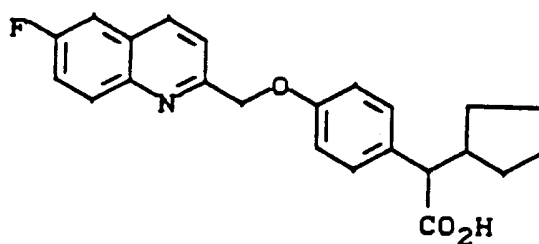
veden ja etikkaesterin välillä, orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla, haihdutetaan ja jäännös kiteytetään uudelleen metanolista.

Saanto: 7,36 g (91,6% teoreettisesta määrästä).

Jähmettymispiste: 117 - 119 °C.

Esimerkki 28

2-[4-(6-fluorikinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-syklopentyyli-etikkahappo



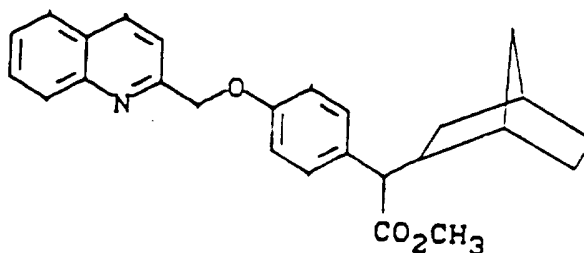
Valmistus tapahtuu 7 g:sta (17,8 mmol) 2-[4-(fluori-kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-syklopentyyli-etikkahappo-metyyliesteriä esimerkin 7. ohjeen mukaisesti.

Saanto: 4,51 g (67 % teoreettisesta määrästä).

Jähmettymispiste: 182 - 184 °C.

Esimerkki 29

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



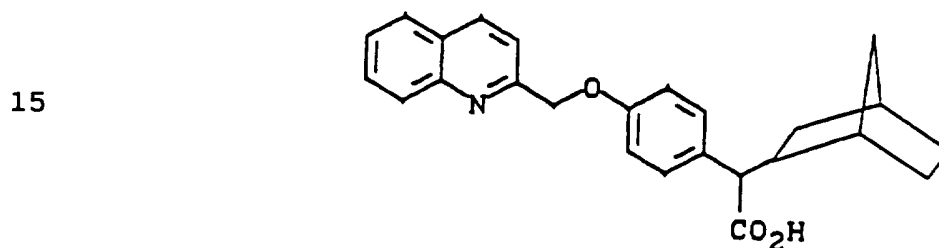
Valmistus tapahtuu 6,2 g :sta (20 mmol) 2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]etikkahappometyyliesteriä ja 3,5 g:sta (20 mmol) ekso-2-norbornyylikloridia esimerkin 2. ohjeen mukaisesti. Puhdistusta varten kromatografoidaan silikageeli 60:11ä (eluointiaine: tolueeni/etikkahappo 9:1).

Saanto: 0,2 g (2,5 % teoreettisesta määrästä).

Jähmettymispiste: 123 - 125 °C.

Esimerkki 30

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

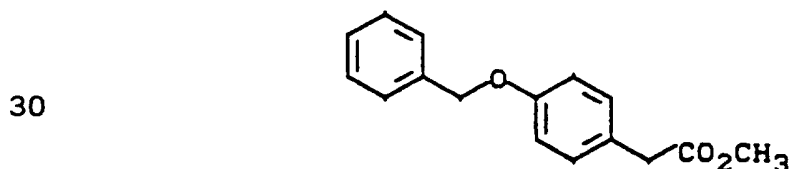


20 Valmistus tapahtuu 0,4 g:sta (1 mmol) 2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-norbornyyli-etikkahappometyyliesteriä esimerkin 7. ohjeen mukaisesti.

Saanto: 0,36 g (93 % teoreettisesta määrästä).

Jähmettymispiste:: 158 - 160 °C.

25 Esimerkki 31
4-bentsyylioksifenyylietikkahappometyyliesteri



35 397 g 4-hydroksifenyylietikkahappometyyliesteriä ja 330 g kaliumkarbonaattia sekoitetaan 2 litrassa dimetyyliformamidia 1 tunnin ajan 25 °C:ssa. Tämän jälkeen li-

sätään 302 g bentsyylikloridia ja lämmitetään 15 tuntia 50 °C:ssa. Sen jälkeen kun on haihdutettu vakuumissa, jäännös jaetaan veden ja etikkaesterin välillä, orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Tuote

5 kiteytetään uudelleen metanolista.

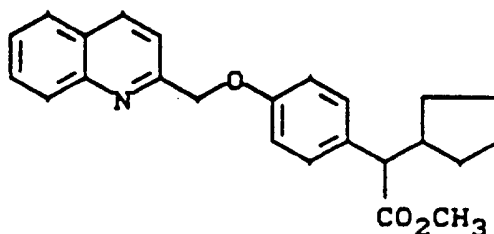
Saanto: 511 g (83 % teoreettisesta määrästä).

Jähmettymispiste: 60 °C.

Esimerkki 32

10 2-(4-bentsyylioksifenyyli)-2-syklopentyylietikka-
happometyyliesteri

15



20

256,3 g (1 mooli) 4-bentsyylioksifenyylietikkahappometyyliesteriä liuotetaan 1 litraan dimetyyliformamidia ja suojakaasuatmosfäärissä (argon) tiputetaan 0 °C:ssa suspensioon, jossa on 24 g (1 mooli) natriumhydridiä 100 ml:ssa dimetyyliformamidia. H₂-kehityksen päätyttyä sekoitetaan edelleen 2 tuntia 0 °C:ssa. Lopuksi tiputetaan samassa lämpötilassa 149 g (1 mooli) syklopentyylibromidia, 400 ml:aan dimetyyliformamidia liuotettuna. Lisäyksen päätyttyä sekoitetaan edelleen 15 tuntia huoneenlämpötilassa. Liuotin haihdutetaan vakuumissa ja jäännökseen lisätään

30 kuumaa vettä (80 °C). Sekoittaen (KPG-sekoittimella) jäähdytetään hitaasti. Kiteytynyt tuote imusuodatetaan, pestään hyvin vedellä, kuivataan ja kiteytetään uudelleen metanolista.

30

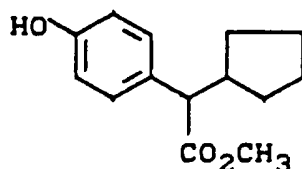
Saanto: 276 g (85 % teoreettisesta määrästä)

35

Jähmettymispiste: 77 - 78 °C (metanoli).

Esimerkki 332-syklopentyyli-2-(4-hydroksifenyyli)

5



65 g (0,2 moolia) 2-(4-bentsyylioksifenyyli)-2-syk-
 10 lopentyylietikkahappometyyliesteriä liuotetaan 100 ml:aan
 tetrahydrofuraania, 200 ml:aan etanolia ja 100 ml:aan tri-
 etyyliamiinia. Sen jälkeen kun on lisätty 1,5 g palladium-
 katalyysaattoria (10%:sta hiilen pinnalla), hydrataan 2
 15 tunnin ajan 3 barin vetypaineessa. Katalyysaattori suoda-
 tetaan erilleen, suodos haihdutetaan ja kromatografioidaan
 silikageelillä (käyttäen eluointiainena metyleeniklori-
 dia). Saadaan sitkeä öljy.

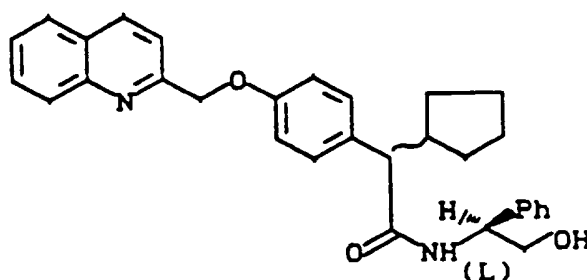
Saanto : 43,7 g (93 % teoreettisesta määrästä).

Esimerkit 34 A ja 34 B

20

2-[4-kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-syklopentyy-
lietikkahappo[(L)-2-hydroksi-1-fenyylietyyli]amidin dia-
stereomeerit

25



30

7,2 g (20 mmol) 2-[4-kinolin-2-yyli-metoksi)fenyy-
 30 li]-2-syklopentyylietikkahappoa ja 3,3 g (24 mmol) (L)-
 fenyyli-glysinolia liuotetaan 100 ml:aan dimetyyliformami-
 dia. -10 °C:een jäähdytettyyn liuokseen tiputetaan hitaasti
 35 6,6 g (24 mmol) fosforihappodifenyyliesteriatsidia 25

ml:ssa dimetyyliformamidia, lopuksi lisätään 4,8 g (48 mmol) trietyyliamiinia ja sekoitetaan 15 tuntia -10°C :ssa. Reaktioseos kaadetaan jäihin, raakatuote suodatetaan erilleen, pestään vedellä ja kuivataan. Uudelleenkiteyttämällä kolme kertaa etanolista saadaan tulokseksi diastereomeeri 34 A. Diastereomeeri 34 B saadaan uudelleenkiteyttämällä yhdistetyt emäliuokset kolme kertaa dikloorimetaanista. Esimerkki 34 A: Saanto: 1,93 g (20,1 % teoreettisesta määrästä)

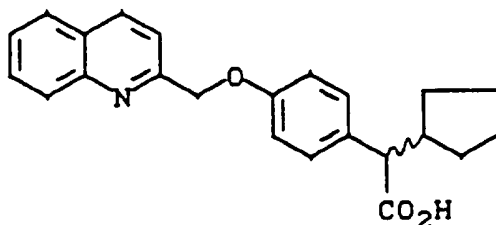
Jähmettymispiste: $201 - 203^{\circ}\text{C}$ (EtOH)

Esimerkki 34 B: Saanto: 1,52 g (15,8 % teoreettisesta määrästä)

Jähmettymispiste: $158 - 159^{\circ}\text{C}$ (CH_2Cl_2)

Esimerkki 35

(+)-4-(2-kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-syklopentyylietikkahappo



(+)-enantiomeeri

4,8 g (10 mmol) esimerkin 34. diastereomeeriä A lämmitetään 50 ml:ssa dioksaania ja 50 ml:ssa 5 n rikkihappoa 24 tunnin ajan paluujäähdyttäen. Sen jälkeen kun on jäähdytetty 0°C :een pH saatetaan 5 n natronlipeällä arvoon 3. Tuote imusuodatetaan ja kiteytetään uudelleen etanolista.

Saanto: 2,38 g (65,8 % teoreettisesta määrästä).

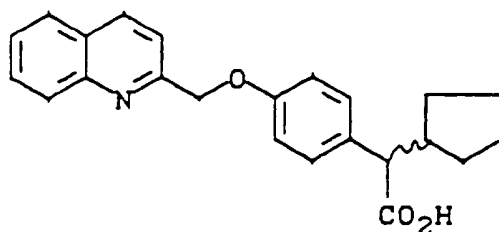
$\alpha_D^{25} = +40,9$ ($c = 1$, CHCl_3)

Sulamispiste: $170 - 172^{\circ}\text{C}$.

Esimerkki 36

(-)-4-[2-kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-syklo-
pentyylietikkahappo

5



(-)-enantiomeeri

10

Yhdisteen 36. valmistus tapahtuu esimerkin 35. ohjeen mukaisesti käyttäen 4,8 g (10 mmol) esimerkin 34. diastereomeeriä B.

Saanto: 2,28 g (63,2 % teoreettisesta määrästä).

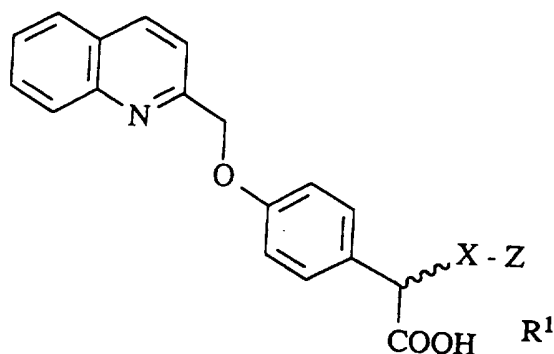
15 $\alpha_D^{25} = -40,7$ (c= 1, CHCl₃)

Sulamispiste: 170 - 172 °C.

Esimerkit 37 - 53

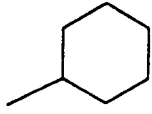
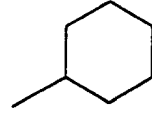
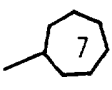
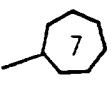
Esimerkkien 34, 35 ja 36 ohjeiden mukaisesti valmistettiin seuraavat yhdisteet:

20

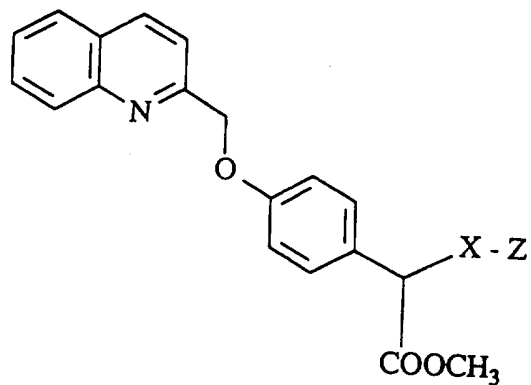


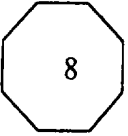
25

:

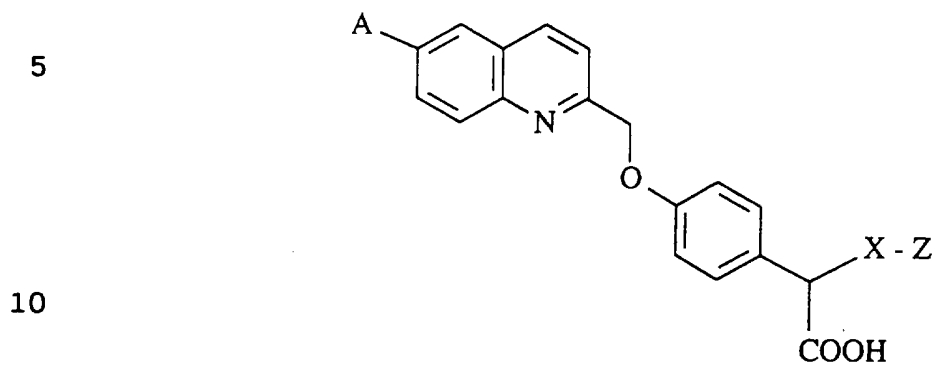
<u>Esim. no</u>	<u>X-Z</u>	<u>Enantiomeeri</u>	<u>α_D^{20}</u>	<u>Sp. [°C]</u>
37		(-)	-36,9 (c=1,asetoni)	168
38		(+)	+36,2 (c=0,8,asetoni)	168
39		(-)	-32,2 (c=0,7,asetoni)	169-170
40		(+)	+33,2 (c=0,7,asetoni)	169-170

Esimerkin 2 ohjeen mukaisesti valmistettiin seuraavat yhdisteet:



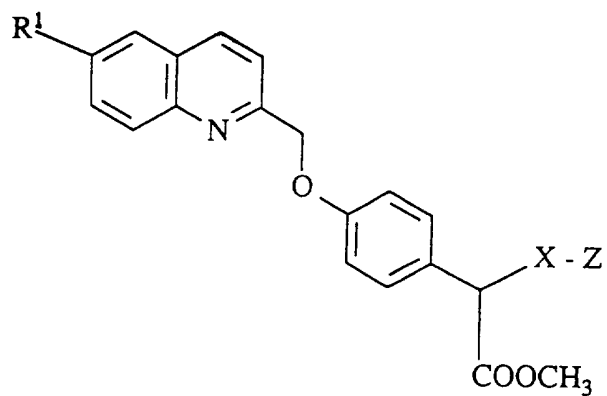
<u>Esim. no</u>	<u>X-Z</u>	<u>Sp. [°C]</u>	<u>Saanto (%)</u>
41		110-113	33
42		90	25

Esimerkin 7 ohjeen mukaisesti valmistettiin seuraavat yhdisteet:



	<u>Esim. no</u>	<u>A</u>	<u>X-Z</u>	<u>Sp. [°C]</u>	<u>Saanto (%)</u>
15	43	H		156	85
	44	H		157	98
20	45	Cl		208-210	98
25	46	Br		211	78
	47	F		166	58

Esimerkin 27 ohjeen mukaisesti valmistettiin seuraavat yhdisteet:



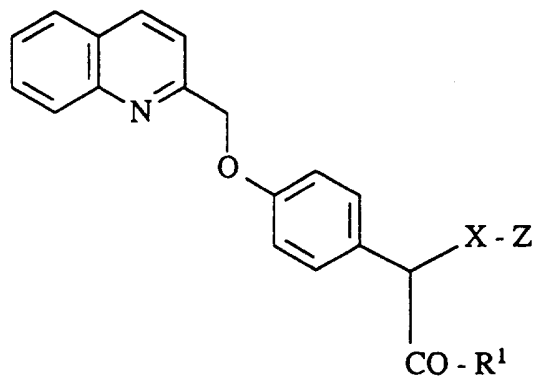
<u>Esim. no</u>	<u>R¹</u>	<u>X-Z</u>	<u>Sp. [°C]</u>	<u>Saanto (%)</u>
-----------------	-----------	------------	-----------------	-------------------

48	Cl		113-115	68
----	----	--	---------	----

49	Br		145	74
----	----	--	-----	----

50	F		127	80
----	---	--	-----	----

Esimerkin 15 ohjeen mukaisesti valmistettiin seuraavat yhdisteet:



<u>Esim. no</u>	<u>X-Z</u>	<u>R¹</u>	<u>Sp. [°C]</u>	<u>Saanto (%)</u>
-----------------	------------	-----------	-----------------	-------------------

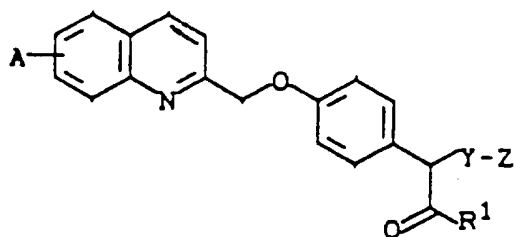
52		-NH₂	178	23,9
----	--	------	-----	------

53		-NH₂	177	97
----	--	------	-----	----

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpois-
 ten 4-(kinolin-2-yylimetoksi)fenyylietikkahappojohdan-
 5 naisten valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava (I)

10



(I)

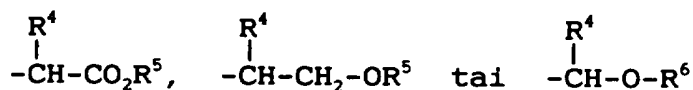
jossa

15 R¹ on ryhmä, jolla on kaava



jolloin

20 R² merkitse vetyä, C₁₋₄-alkyyliä tai ryhmää, jolla on kaava



25

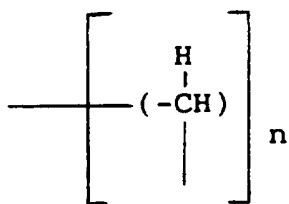
jolloin

R⁴ on vety tai fenyyli,

R⁵ on vety, C₁₋₄-alkyyli, fenyyli tai bentsyyli ja

30 R⁶ on ryhmä, jolla on kaava -COR⁵, jossa R⁵ merkitsee samaa kuin edellä,

Y on ryhmä, jolla on kaava



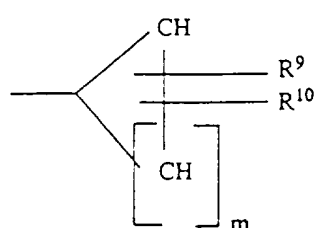
5

jossa

n on 0 tai 1,

z on norbornyyli tai ryhmä, jolla on kaava
ryhmä, jolla on kaava

10



15

jolloin

R⁹ ja R¹⁰

merkitsevät molemmat vetyä

tai

R⁹ ja R¹⁰

voivat muodostaa yhdessä tyydytetyn
karbosyklisen renkaan, jossa on kor-
keintaan 6 hiiliatomia,

20

m

on luku 1 - 6

ja

m¹

on luku 1 - 5,

25

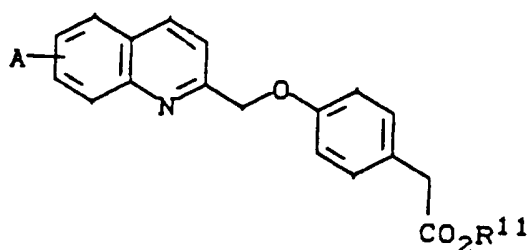
ja

A merkitsee vetyä tai halogeenia,

mahdollisesti isomeerin muodossa, sekä niiden suo-
lojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

30

[A] 4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyylietikkahappoes-
teri, jolla on yleinen kaava (Ia)



(Ia)

35

jossa

R^{11} on C_{1-4} -alkyyli ja

A merkitsee samaa kuin edellä,

5 alkyloidaan yhdisteellä, jolla on yleinen kaava (II),



jossa

10 Y ja Z merkitsevät samaa kuin edellä, ja

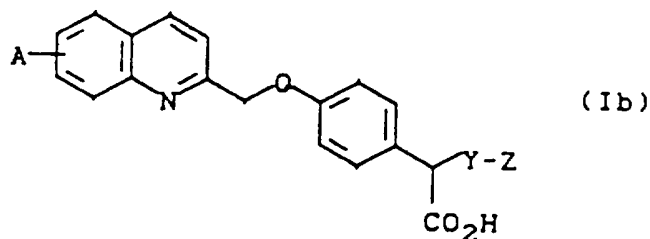
X on kloori, bromi tai jodi

ja happoa valmistettaessa esteri saippuoidaan,

tai

[B] happo, jolla on yleinen kaava (Ib)

15



20

jossa

A, Y ja Z merkitsevät samaa kuin edellä,

esteröidään yhdisteellä, jolla on yleinen kaava (III)

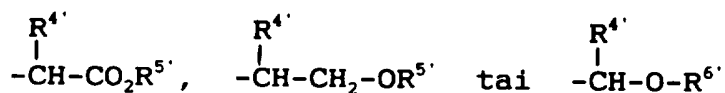
25



jossa

R^{12} on ryhmä, jolla on kaava

30



jolloin

35

$R^{4'}$ on fenyyli,

$R^{5'}$ on C_{1-4} -alkyyli, fenyyli tai bentsyyli

ja

$R^{6'}$ on ryhmä, jolla on kaava $-COR^{5'}$, jossa $R^{5'}$ merkitsee samaa kuin edellä,

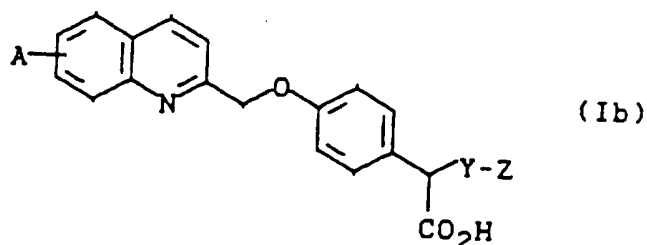
5 ja

X merkitsee samaa kuin edellä,

ja happoa valmistettaessa esteri lohkaistaan hydrogenolyttisesti,

tai

10 [C] happo, jolla on yleinen kaava (Ib)



20 jossa

A, Y ja Z merkitsevät samaa kuin edellä, amidoidaan tavanomaisen aktivointireagenssin läsnäollessa amiinilla, jolla on yleinen kaava (IV),

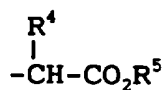
25



jossa

R^2 merkitsee samaa kuin edellä,

30 sillä edellytyksellä, että R^5 ei ole vety, jos R^2 merkitsee ryhmää, jolla on kaava

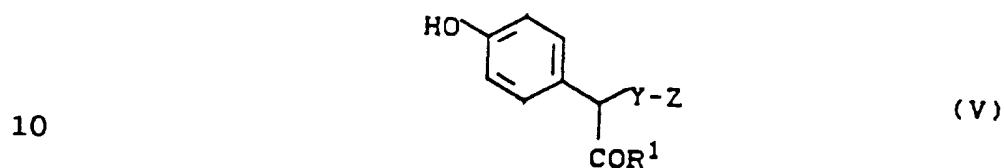


35

jossa

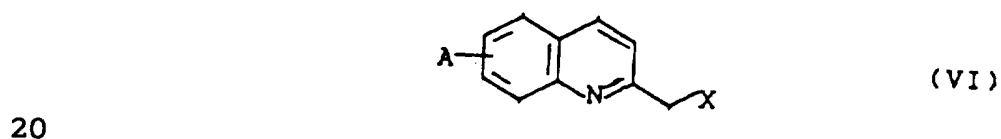
R^4 ja R^5 merkitsevät samaa kuin edellä,
ja happoa valmistettaessa esteri saippuoidaan
tai

5 [D] fenoli, jolla on yleinen kaava (V)



jossa

R^1 , Y ja Z merkitsevät samaa kuin edellä,
eetteröidään 2-halogeenimetyylikinoliinilla, jolla on kaa-
15 va (VI)



jossa

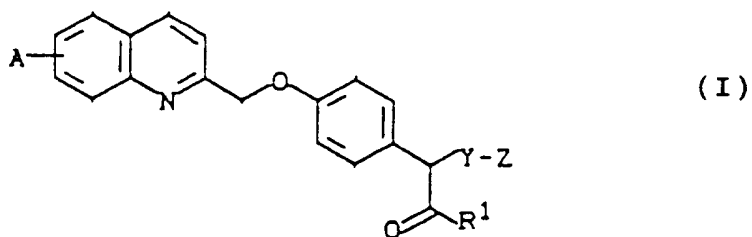
A ja X merkitsevät samaa kuin edellä,
ja happoa valmistettaessa esteri saippuoidaan,
ja
: 25

haluttaessa kaavan (I) mukainen yhdiste otetaan
talteen isomeerinaan tai fysiologisesti hyväksyttävänä
suolana.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
30 t u n n e t t u siitä, että se suoritetaan lämpötilassa
: 0 - 150 °C.

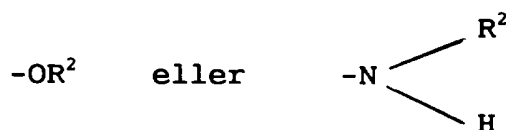
Patentkrav

1. Förfarande för framställning av nya, terapeutiskt användbara 4-(kinolin-2-ylmetoxi)fenylättiksydraderivat med den allmänna formeln (I)



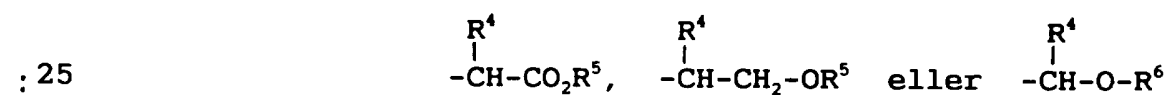
vari

15 R^1 är en grupp med formeln



20 varvid

R^2 betecknar väte, C₁₋₄-alkyl eller en grupp med formeln



varvid

R^4 är väte eller fenyl,

R^5 är väte, C₁₋₄-alkyl, fenyl eller bensyl och

30 R^6 är en grupp med formeln -COR⁵, vari R^5 betecknar samma som ovan,

Y är en grupp med formeln

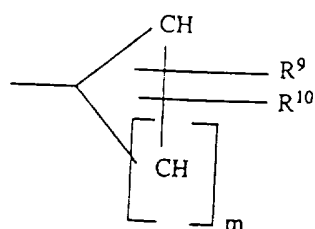


vari

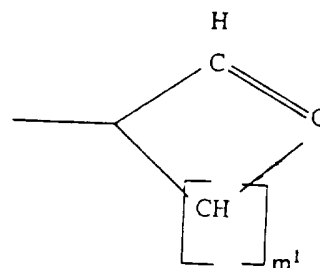
n är 0 eller 1,

Z är norbornyl eller en grupp med formeln

5



eller



10

varvid

R^9 och R^{10} båda betecknar väte

eller

R^9 och R^{10} kan tillsammans bilda en mättad karbo-
cyklisk ring med högst 6 kolatomer,

15

m är ett tal 1 - 6

och

m^1 är ett tal 1 - 5,

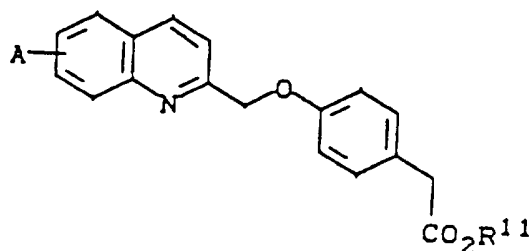
och

20

A betecknar väte eller halogen,
eventuellt i form av en isomer, samt salter därav,
k ä n n e t e c k n a t därav, att man

[A] alkylerar en 4-(kinolin-2-ylmetoxi)fenylättik-
syraester med den allmänna formeln (Ia)

25



(Ia)

30

:

vari

R^{11} är C_{1-4} -alkyl och

35

A betecknar samma som ovan,

med en förening med den allmänna formeln (II)



5 vari

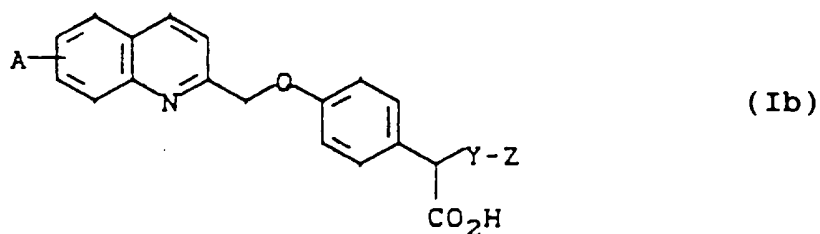
Y och Z betecknar samma som ovan, och

X är klor, brom eller jod

och vid framställning av en syra förtålar estern,

eller

10 [B] förestrar en syra med den allmänna formeln (Ib)



15

vari

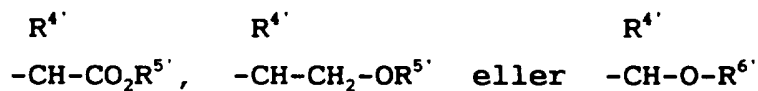
A, Y och Z betecknar samma som ovan,

20 med en förening med den allmänna formeln (III)



vari

25 R^{12} är en grupp med formeln



30 varvid

$R^{4'}$ är fenyl,

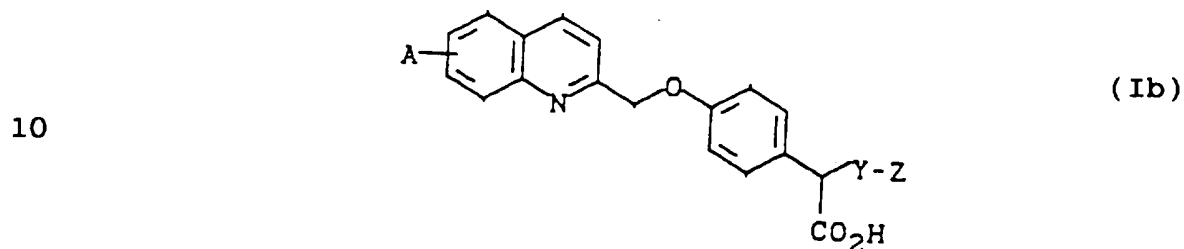
$R^{5'}$ är C_{1-4} -alkyl, fenyl eller bensyl och

$R^{6'}$ är en grupp med formeln $-COR^{5'}$, vari $R^{5'}$ betecknar samma som ovan,

35 och

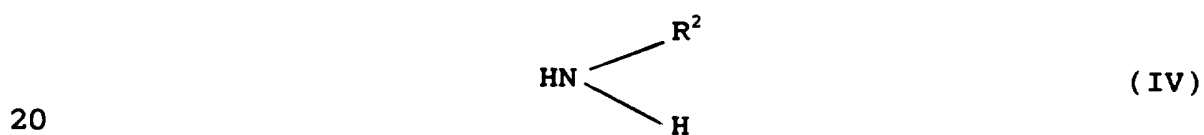
X betecknar samma som ovan,
och vid framställning av en syra hydrogenolytiskt avspjäl-
kar estern,
eller

5 [C] amiderar en syra med den allmänna formeln (Ib)



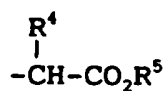
vari

A, Y och Z betecknar samma som ovan,
15 i närvaro av en sedvanlig aktiveringsreagens, med ett amin
med den allmänna formeln (IV)



vari

R² betecknar samma som ovan,
under förutsättning att R⁵ inte är väte, om R² betecknar en
25 grupp med formeln

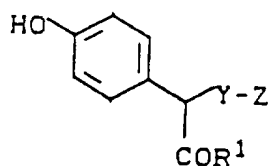


30 vari

R⁴ och R⁵ betecknar samma som ovan,
och vid framställning av en syra förtålar estern,
eller

35 [D] företrar en fenol med den allmänna formeln (V)

5



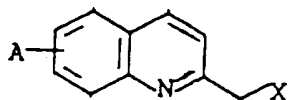
(V)

vari

R¹, Y och Z betecknar samma som ovan,

med ett 2-halogenmetylkinolin med formeln (VI)

10



(VI)

15

vari

A och X betecknar samma som ovan,

och vid framställning av en syra förtålar estern,

och

20

ifall önskvärt, tillvaratar föreningen med formeln (I) i form av en isomer eller i form av ett fysiologiskt godtagbart salt därav.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att det utförs vid en temperatur av 0 - 150 °C.