



PATENTDIREKTORATET  
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 157859 B

- (21) Patentansøgning nr.: 0812/82  
 (22) Indleveringsdag: 24 feb 1982  
 (41) Alm. tilgængelig: 04 sep 1982  
 (44) Fremlagt: 26 feb 1990  
 (86) International ansøgning nr.: -  
 (30) Prioritet: 03 mar 1981 GB 8106594

(51) Int.Cl.<sup>5</sup> C 07 D 215/54  
 C 07 D 401/12  
 C 07 D 405/12  
 C 07 D 417/12  
 C 07 D 471/06  
 C 07 D 491/056

- (71) Ansøger: AKTIEBOLAGET \*LEO; Box 941; 251 09 Helsingborg, SE  
 (72) Opfinder: Edgar \*Eriksoo; SE, Britt-Marie \*Sandberg; SE, Torbjørn \*Stålhandske; SE

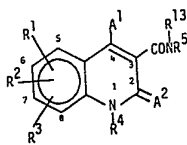
(74) Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft Patentbureau

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af oxoquinolin-3-carboxamider

(56) Fremdragne publikationer

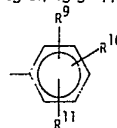
(57) Sammendrag: 8 12 - 82

Der fremstilles hidtil ukendte heterocycliske carboxamider med den almene formel I



samt tautomerer heraf, i hvilken grupperne A<sup>1</sup> og A<sup>2</sup> har byttet plads, og hvor der er en 2,3- i stedet for en 3,4-dobbeltbinding; hvor R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> og R<sup>3</sup> er ens eller forskellige og valgt fra klassen bestående af: hydrogen; lavere alkyl; lavere alkoxy; halogen; NO<sub>2</sub>; OH; OCOR<sup>8</sup>; NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; og NR<sup>6</sup>COR<sup>8</sup>; og hvor R<sup>1</sup> og R<sup>2</sup> eller R<sup>2</sup> og R<sup>3</sup>

tilsammen også kan være i form af en methylenedioxygruppe; hvor R<sup>4</sup> er valgt fra klassen bestående af: lavere alkyl; lavere alkenyl; lavere alkylen dannende en ring ved quinolinringssystemets carbonatom i 8-stillingen; cycloalkyl, enten mono- eller disubstitueret med substitueret valgt blandt gruppen bestående af lavere alkyl, lavere alkoxy, OH og OCOR<sup>8</sup>; og phenyl, enten mono- eller disubstitueret med substitueret valgt fra klassen bestående af lavere alkyl, lavere alkoxy og halogen, især F, Cl og Br; og hvor R<sup>5</sup> er valgt fra klassen bestående af: en fem- eller seksleddet heterocyclisk ring indeholdende højst to heteroatomer valgt fra klassen bestående af S og N, og som enten er mono- eller disubstitueret; med substitueret valgt blandt klassen bestående af lavere alkyl, lavere alkoxy og halogen, især F og Cl; og gruppen med den almene formel II



hvor R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> og R<sup>11</sup> er ens eller forskellige, og valgt fra klassen bestående af: hydrogen; lavere alkyl; lavere alkenyl; lavere alkoxy; lavere alkylthio; halogen; CN; SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; OH; OCOR<sup>8</sup>; NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; NR<sup>6</sup>COR<sup>8</sup>; COOR<sup>12</sup>; OCH<sub>2</sub>COOR<sup>12</sup>; CH<sub>2</sub>COOR<sup>12</sup>; COR<sup>8</sup>; og -N(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>, hvor m er fire eller fem; og hvor R<sup>9</sup> og R<sup>10</sup> eller R<sup>10</sup> og R<sup>11</sup> tilsammen også kan være i form af en methylenedioxygruppe;

hvor A<sup>1</sup> er valgt fra klassen bestående af OR<sup>12</sup>, OCOR<sup>8</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> og NR<sup>6</sup>COR<sup>8</sup>, og A<sup>2</sup> er valgt fra klassen bestående af O og NR<sup>6</sup>; hvor R<sup>6</sup> og R<sup>7</sup> er valgt fra klassen bestående af hydrogen og lavere alkyl; hvor R<sup>8</sup> er lavere alkyl; hvor R<sup>12</sup> er valgt fra klassen bestående af lavere alkyl og M; og hvor M er valgt fra klassen bestående af hydrogen og farmaceutisk acceptable uorganiske og organiske kationer; og hvor R<sup>13</sup> er valgt fra klassen bestående af hydrogen, lavere alkyl, eventuelt substitueret med en substituent valgt blandt klassen bestående af OH, OR<sup>8</sup> og OCOR<sup>8</sup> og lavere alkenyl; forudsat at R<sup>13</sup> er valgt fra klassen bestående af lavere alkyl, eventuelt substitueret

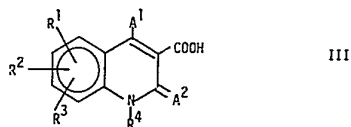
fortsættes

DK 157859 B

812-82

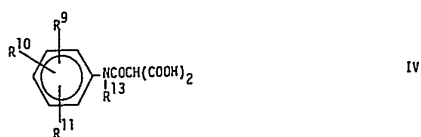
med en substituent valgt fra klassen bestående af OH, OR<sup>8</sup> og OCOR<sup>8</sup> og lavere alkenyl, når R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> og R<sup>11</sup> er valgt fra klassen bestående af lavere alkyl, lavere alkenyl og lavere alkoxy, og additionssalte med farmaceutisk acceptable uorganiske eller organiske syrer, ved at

a) en carboxylsyre med den almene formel III



hvor R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, A<sup>1</sup> og A<sup>2</sup> har den ovenfor anførte betydning, eller et reaktivt derivat heraf omsættes med en amin R<sup>5</sup>R<sup>13</sup>NH eller et reaktivt derivat heraf;

(b) et reaktivt derivat af en dicarboxylsyre med den almene formel IV

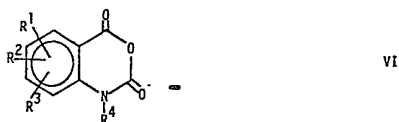


hvor R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> og R<sup>13</sup> har den ovenfor anførte betydning, omsættes med en amin med den almene formel V

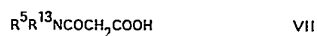


hvor R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> og R<sup>4</sup> har den ovenfor anførte betydning;

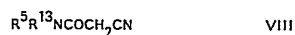
(c) et derivat af isatinsyreanhydrid med den almene formel VI



hvor R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> og R<sup>4</sup> har den ovenfor anførte betydning, omsættes med en lavere alkylester af en syre med den almene formel VII

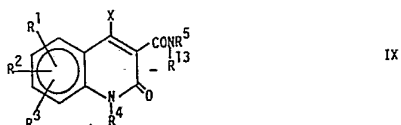


eller med en nitril med den almene formel VIII



hvor R<sup>5</sup> og R<sup>13</sup> har den ovenfor anførte betydning;

(d) en forbindelse med den almene formel IX



hvor R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> og R<sup>13</sup> har den ovenfor anførte betydning og hvori X er halogen, omsættes med en forbindelse R<sup>1</sup>H eller et reaktivt derivat heraf.

Disse forbindelser forøger aktiviteten af immunsystemet.

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af nye heterocycliske carboxamider, som forøger aktiviteten af immunsystemet. Kroppens immunsystem har længe været genstand for intense studier. Der er blevet søgt energisk efter lægemidler, som påvirker immunsystemet.

- 5 Der er blevet fundet mange lægemidler, som undertrykker immunsystemets aktivitet, og fornyligt har man fundet nogle forbindelser, som forøger aktiviteten i kroppens immunsystem. Nogle af disse ret nyopdagede forbindelser har vist sig i stand til at forøge aktiviteten af værtsorganismens celleformidlede immunitet. Studier af sådanne forbindelser til sådanne formål er en videnskabsgren, som stadig er i sin vorden, men som er af indlysende stor vigtighed, i lyset af muligheden af at forøge immuniteten i en værtsorganisme ved indgivelse af et lægemiddel. Den vidtrækkende effekt af en sådan forskning er åbenlys for enhver fagmand indenfor området.
- 10
- 15 Efter ansøgerens bedste vidende, er ingen forbindelser, end ikke forbindelser, der er strukturelt fjernt beslægtede med de aktive forbindelser fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, blevet foreslået som aktivatorer af celleformidlet immunitet. Den nærmestliggende kendte teknik kendt af ansøgerne er angivet i en artikel i
- 20 Indian Journal of Chemistry, 17B, maj 1979, side 488-490 (rapporteret i Chemical Abstracts, 93 (1980), side 667, indlæg nr. 2044220). Denne artikel beskriver forbindelser, der er strukturelt beslægtet med forbindelserne fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen. Disse tidligere kendte forbindelser udviser antiinflammatorisk aktivitet, hvilket fremgår af en reduktion i carrageenaninduceret ødem i
- 25 carrageenanødemtesten.

Forbindelserne fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, som anvendes med fundamentalt anderledes farmakologiske formål for øje, har helt uventet vist sig at øge omfanget af carrageenaninduceret ødem ved ovennævnte test (jvf. nedenstående samt beskrivelsens tabel

30 1), dvs. de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser udviser virkninger, der er modsat de virkninger, der er udvist af tidligere kendte forbindelser.

En anden type forbindelser er beskrevet i de schweiziske patentskrifter nr. 578.534, 578.535, 578.536 og 578.537, som angår forbindelser foreslået til forskellig farmakologisk brug, fx som antiinflammatoriske midler i lighed med forbindelserne beskrevet i Indian Journal of Chemistry. Disse forbindelser adskiller sig strukturelt fra de aktive forbindelser fremstillet ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse, ved at de alle har en cycloaliphatiske radikal som substituent på quinolinkernens benzenring, og ved at de hverken viser eller antyder de essentielle substituent i molekylets amid.

5

Endnu mere strukturelt fjernt beslægtede forbindelser, nemlig 2,4-dihydroxyquinolin-3-carboxylsyreamider, har været beskrevet i det japanske patentskrift nr. 6.823.948 (Cl. 16 E 432) fra omkring 16. oktober 1968, rapporteret i Chemical Abstracts, 70 (1969), side 355, indlæg nr. 57681x. De der beskrevne forbindelser anføres at være nyttige som bactericider, og der antydes ingen mulig anvendelse af disse forbindelser til aktivering af noget immunsystem.

10

15

En anden type quinolin-3-carboxylamid, hvori molekylets amid indeholder visse heterocycliske ringe, og som også kan omfatte 2,4-dihydroxysubstituerede forbindelser, har været beskrevet i den svenske patentansøgning nr. 7700804-3, rapporteret i Chemical Abstracts, 87 (1977), side 578, indlæg nr. 152042z. De beskrevne forbindelser anføres at være nyttige som analgetica, og der antydes ingen mulig anvendelse af disse forbindelser til aktivering af noget immunsystem.

20

I det følgende angives litteraturhenvisninger ved numre i parenteser. Numrene henviser til litteraturkilder anført bag i beskrivelsen.

25

Celleformidlet immunitet anses som værende et vigtigt forsvarssystem mod mange smitsomme stoffer og neoplasmer (1, 2). Sygdomme såsom reumatoid arthritis og autoimmune sygdomme såsom systemisk lupus erythematosus anses også at bero på nedsat celleformidlet immunitet. Midler, der kan stimulere nedsat celleformidlet immunitet er følgelig af stor potentiel værdi i behandlingen af de ovennævnte sygdomme. Et vigtigt udtryk for celleformidlet immunitet er den forsinkede overfølsomhedsreaktion (1). En forøgelse af denne reaktion indikerer derfor en forbedret celleformidlet immunitet i værtsorganismen (3).

30

35

En brugbar test til vurdering af kemiske forbindelsers effekt på immunsystemet, er kighostevaccinepleuritistesten på rotter. Forbindelser, som forstærker responsen ved denne forsinkede overfølsomhedsreaktion, anses at stimulere celleformidlet immunitet (4).

- 5 Adjuvansarthritistesten på rotter fremkalder en målelig grad af forsinket overfølsomhedsreaktion, og kan bruges til at bestemme variationer i graden af den forsinkede overfølsomhedsreaktion i værtsorganismen efter indgivelse af lægemidler. En forøgelse i graden af forsinket overfølsomhedsreaktion efter lægemiddelindgivelse, antyder  
10 følgelig en forstærket celleformidlet immunitet i værtsorganismen.

- En anden test, i hvilken effekten af et lægemiddel svarer til effekten opnået i ovennævnte test, og som derfor også kan anvendes, er den veletablerede carrageenanødemtest i rotter (5). Sammenlignende evaluering af forbindelser, fremstillet ved fremgangsmåder ifølge opfindelsen, ved hjælp af de tre nævnte tests, har vist, at forbindelser, der  
15 øger udstrækningen af den forsinkede overfølsomhedsreaktion i kighostevaccinepleuritistesten og i adjuvansarthritistesten, også øger udstrækningen af carrageenaninduceret ødem i carrageenanødemtesten, hvilket således giver endnu et værktøj til bestemmelse af forøgelsen af  
20 celleformidlet immunitet.

- En gruppe hidtil ukendte heterocycliske carboxamider, fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, har vist sig at være yderst aktiv i de tests, der påviser en forstærkende effekt på celleformidlet immunitet. Disse forbindelser har også vist sig at have en lav toxicitet,  
25 hvilket resulterer i et fordelagtigt terapeutisk indeks. Den potentielle betydning af den foreliggende opfindelse vil derfor være umiddelbart indlysende for fagfolk inden for området.

- De nye heterocycliske carboxamider, fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, har den almene formel I som defineret i det nedestående.  
30

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser har vist en forstærkende effekt ved carrageenanødemtesten i rotter,

ved adjuvansarthritis testen med hensyn til de sekundære symptomer, og i kighostevaccinepleuritis testen.

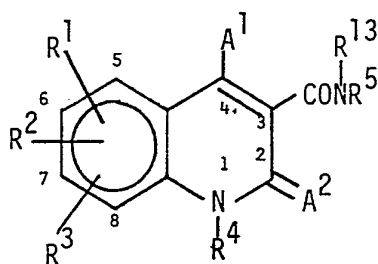
De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser kan anvendes mod sygdomme, der kan behandles med lægemidler, som forøger celleformidlet immunitet, enten som sådan eller kombineret med enten faste eller flydende bærere eller fortyndingsmidler, og de kan gøres tilgængelige i varierende mængder i sådanne farmaceutiske former som fx tabletter, piller, kapsler, pellets, pulvere, salver, suppositorier, vandige eller ikke-vandige suspensioner og opløsninger.

Opfindelsen tilvejebringer nye forbindelser med den almene formel I, som har den ovennævnte aktivitet og som fortrinsvis også har lav toxicitet.

Der tilvejebringes sådanne typer forbindelser, som kan anvendes mod sådanne sygdomme, som er følsomme overfor behandling med midler, der forøger celleformidlet immunitet, til lettelse eller lindring af disse sygdomme.

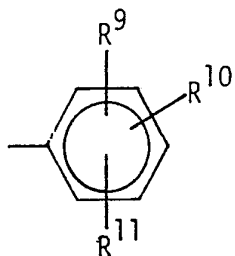
Opfindelsen tilvejebringer ligeledes fremgangsmåder til fremstilling af nye forbindelser med den almene formel I.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af forbindelser med den almene formel I



I

- eller tautomerer heraf,  
 i hvilken grupperne  $A^1$  og  $A^2$  har byttet plads, og hvor der er en  
 2,3- i stedet for en 3,4-dobbeltbinding;  
 hvor  $R^1$ ,  $R^2$  og  $R^3$  er ens eller forskellige og valgt fra klassen bestå-  
 5 ende af: hydrogen; lavere alkyl; lavere alkoxy; halogen;  $\text{NO}_2$ ; OH;  
 $\text{OCOR}^8$ ;  $\text{NR}^6\text{R}^7$ ; og  $\text{NR}^6\text{COR}^8$ ; og hvor  $R^1$  og  $R^2$  eller  $R^2$  og  $R^3$   
 tilsammen også kan være i form af en methyldioxygruppe;  
 hvor  $R^4$  er valgt fra klassen bestående af: lavere alkyl; lavere alken-  
 yl; lavere alkylen dannende en ring ved quinolinringsystemets kul-  
 10 stofatom i 8-stillingen; cycloalkyl, enten mono- eller disubstitueret  
 med substituerer valgt blandt gruppen bestående af lavere alkyl,  
 lavere alkoxy, OH, og  $\text{OCOR}^8$ ; og phenyl, enten mono- eller disubsti-  
 tueret med substituerer valgt fra klassen bestående af lavere alkyl,  
 lavere alkoxy og halogen, især F, Cl og Br; og hvor  $R^5$  er valgt fra  
 15 klassen bestående af: en fem- eller seksleddet heterocyclisk ring  
 indeholdende højst to heteroatomer valgt fra klassen bestående af S  
 og N, og som enten er mono- eller disubstitueret med substituerer  
 valgt blandt klassen bestående af lavere alkyl, lavere alkoxy og  
 halogen, især F og Cl; og gruppen med den almene formel II:



II

- 20 hvor  $R^9$ ,  $R^{10}$  og  $R^{11}$  er ens eller forskellige, og valgt fra klassen  
 bestående af: hydrogen; lavere alkyl; lavere alkenyl; lavere alkoxy;  
 lavere alkylthio; halogen; CN;  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ; OH;  $\text{OCOR}^8$ ;  $\text{NR}^6\text{R}^7$ ;  
 $\text{NR}^6\text{COR}^8$ ;  $\text{COOR}^{12}$ ;  $\text{OCH}_2\text{COOR}^{12}$ ;  $\text{CH}_2\text{COOR}^{12}$ ;  $\text{COR}^8$ ; og  
 $-\text{N}(\text{CH}_2)_m$ , hvor m er fire eller fem;  
 25 og hvor  $R^9$  og  $R^{10}$  eller  $R^{10}$  og  $R^{11}$  tilsammen også kan være i form  
 af en methyldioxygruppe;  
 hvor  $A^1$  er valgt fra klassen bestående af  $\text{OR}^{12}$ ,  $\text{OCOR}^8$ ,  $\text{NR}^6\text{R}^7$  og

$NR^6COR^8$ , og  $A^2$  er valgt fra klassen bestående af O og  $NR^6$ ; hvor  $R^6$  og  $R^7$  er valgt fra klassen bestående af hydrogen og lavere alkyl; hvor  $R^8$  er lavere alkyl; hvor  $R^{12}$  er valgt fra klassen bestående af lavere alkyl og M; og hvor M er valgt fra klassen bestående af hydrogen og farmaceutisk acceptable uorganiske og organiske kationer; og hvor  $R^{13}$  er valgt fra klassen bestående af hydrogen, lavere alkyl, eventuelt substitueret med en substituent valgt blandt klassen bestående af OH,  $OR^8$  og  $OCOR^8$ , og lavere alkenyl; forudsat at  $R^{13}$  er valgt fra klassen bestående af lavere alkyl, eventuelt substitueret med en substituent valgt fra klassen bestående af OH,  $OR^8$  og  $OCOR^8$ , og lavere alkenyl, når  $R^9$ ,  $R^{10}$  og  $R^{11}$  er valgt fra klassen bestående af lavere alkyl, lavere alkenyl og lavere alkoxy.

De af de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser, som indeholder saltdannende, basiske nitrogenatomer, kan også være i form af additionssalte med farmaceutisk acceptable uorganiske eller organiske syrer, hvor de således dannede salte kan være hydrochlorider, hydrobromider, phosphater, nitrater, sulfater, hydrogenoxalater, oxalater, succinater, tartrater, methansulfonater, og ethandisulfonater.

Den i beskrivelsen anvendte betegnelse "lavere" betyder, at den således betegnede gruppe indeholder fra 1 til og med 4 kulstofatomer. Således vil lavere alkyl, lavere alkenyl, lavere alkylen, lavere alkoxy og lavere alkanol omfatte fx: methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sekundært butyl, isobutyl, tert.butyl, vinyl, isopropenyl, 1-propenyl, allyl, ethylen, trimethylen, propylen, tetramethylen, 1,2-dimethylethylen, ethylethylen, 1-methyltrimethylen, 2-methyltrimethylen, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sekundært butoxy, tertiært butoxy, methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, sekundært butanol og tertiær butanol.

Som repræsentative farmaceutisk acceptable uorganiske og organiske kationer, ifølge den ovenstående definition af M, kan nævnes sådanne, som er afledt af de følgende metaller og aminer:

metaller: calcium, kalium og natrium;

aminer: monoethanolamin, diethanolamin, dimethylaminoethanol, N-methylglucamin, trihydroxymethylmethylamin, morpholin og lignende.

- 5 I forbindelserne med den almene formel I eller dens tautomerer vil fortrinsvis mindst én gruppe  $R^1$ ,  $R^2$  og  $R^3$  være hydrogen.

Substituenterne  $R^1$ ,  $R^2$  og  $R^3$  er fortrinsvis hydrogen, lavere alkyl, lavere alkoxy, halogen, OH,  $OCOR^8$ ,  $NR^6R^7$  og methylenedioxy.

Når  $R^1$ ,  $R^2$  og  $R^3$  er halogen eller  $NR^6R^7$ , vil fortrinsvis kun én af grupperne  $R^1$ ,  $R^2$  og  $R^3$  udgøres af én af disse substituerter.

- 10 Hvis  $R^1$ ,  $R^2$  eller  $R^3$  er valgt blandt halogener, vil de fortrinsvis være F, Cl eller Br, især F og Cl.

Andre grupper af foretrukne forbindelser er sådanne, hvor  $R^4$  betegner lavere alkyl. Når  $R^4$  er en lavere alkylgruppe, vil den fortrinsvis være en methylgruppe.

- 15 Når  $R^4$  er lavere alkyl, der danner en ring med quinolinringsystemets kulstofatom i 8-stillingen, vil sådanne forbindelser have en stabil konfiguration og er derfor af særlig interesse, hvorfor lavere alkylgruppen fortrinsvis vil være ethylen og trimethylen.

- 20 Når  $R^4$  er et substitueret phenyl, vil der fortrinsvis være tale om monosubstitution i parastillingen.

Når  $R^4$  er cycloalkyl, vil den fortrinsvis være cyclopentyl og cyclohexyl, og hvis cycloalkylringen er substitueret, vil der fortrinsvis være tale om monosubstitution.

- 25 Når  $R^5$  er gruppen med den almene formel II, vil fortrinsvis mindst én af substituenterne  $R^9$ ,  $R^{10}$  og  $R^{11}$  være hydrogen, og når to af disse substituerter er hydrogen, vil den tilbageværende substituent fortrinsvis sidde i parastillingen.

Hvis  $R^9$ ,  $R^{10}$  og  $R^{11}$  er valgt blandt gruppen bestående af lavere alkylthio, halogen, CN,  $SO_2CH_3$ , OH,  $OCOR^6$ ,  $NR^6R^7$ ,  $NR^6COR^8$ ,  $COOR^{12}$ ,  $OCH_2COOR^{12}$ ,  $CH_2COOR^{12}$ ,  $COR^8$ , eller  $N(CH_2)_m$ , vil fortrinsvis kun én af substituenterne  $R^9$ ,  $R^{10}$  og  $R^{11}$  kunne vælges  
5 fra denne klasse.

Hvis et par af substituenterne  $R^9$ ,  $R^{10}$  og  $R^{11}$  udgøres af en methylendioxygruppe, vil denne fortrinsvis sidde i meta- og parastillingerne.

Når  $R^5$  er en fem- eller seksleddet heterocyclisk ring, og når den  
10 heterocycliske ring indeholder 2 heteroatomer af samme slags, vil disse fortrinsvis være N.

Når  $R^5$  er en heterocyclisk ring, vil følgende heterocycliske ringsystemer være af særlig interesse: pyridin, pyrazol, imidazol, isothiazol, thiazol, pyridazin, pyrimidin og pyrazin, især pyridin, imidazol,  
15 thiazol og pyrazin.

Når  $R^5$  er en substitueret heterocyclisk ring, vil der fortrinsvis være tale om monosubstitutioner.

Når  $A^1$  er  $OR^{12}$  eller  $OCOR^8$ , vil  $A^2$  fortrinsvis være  $\bar{O}$ .

Når  $A^1$  er  $NR^6R^7$  eller  $NR^6COR^8$ , vil  $A^2$  fortrinsvis være O.

20 Når  $A^2$  er  $NR^6$ , vil  $A^1$  fortrinsvis være  $OR^{12}$  eller  $OCOR^8$ .

Når  $A^1$  er  $OR^{12}$ , vil  $R^{12}$  fortrinsvis være M.

Når  $R^{12}$  er en lavere alkylgruppe, vil den fortrinsvis være methyl eller ethyl.

Når M er en uorganisk kation, vil den fortrinsvis være en kalium- eller natriumion.  
25

Hvis én af grupperne  $A^1$  eller  $A^2$  er  $NR^6R^7$ ,  $NR^6COR^8$  eller  $NR^6$ , vil  $R^5$  fortrinsvis være den ovennævnte gruppe med den almene formel II.

En anden klasse foretrukne forbindelser, der har særlig interesse i forbindelse med den foreliggende opfindelse, er den gruppe hvor  $R^{13}$  er lavere alkyl, eventuelt substitueret med en substituent valgt blandt  $OH$ ,  $OR^8$  eller  $OCOR^8$ , eller lavere alkenyl, især lavere alkyl.

Når  $R^{13}$  er lavere alkyl, eventuelt substitueret med en substituent valgt blandt  $OH$ ,  $OR^8$  eller  $OCOR^8$ , eller lavere alkenyl, vil fortrinnsvis én af substituenterne  $R^9$ ,  $R^{10}$  og  $R^{11}$  være lavere alkyl, lavere alkoxy eller halogen, især  $F$  og  $Cl$ .

Når  $R^{13}$  er hydrogen, vil fortrinnsvis én af substituenterne  $R^9$ ,  $R^{10}$  og  $R^{11}$  være halogen,  $OH$ ,  $OCOR^8$ ,  $NR^6R^7$ ,  $NR^6COR^8$ ,  $COOR^{12}$ ,  $OCH_2COOR^{12}$ ,  $CH_2COOR^{12}$  eller  $-N(CH_2)_m$ .

Ligeledes vil én af substituenterne  $R^9$ ,  $R^{10}$  og  $R^{11}$ , når  $R^{13}$  er hydrogen, være en gruppe, der bibringer den herved opnåede forbindelse vandopløselighed.

Når  $R^{13}$  er lavere alkyl, eventuelt substitueret med en substituent valgt blandt  $OH$ ,  $OR^8$  eller  $OCOR^8$ , eller lavere alkenyl, vil  $A^1$  fortrinnsvis være  $OH$ ,  $A^2$  være  $O$ ,  $R^4$  være lavere alkyl og  $R^5$  være gruppen med den almene formel II.

Når  $R^{13}$  er hydrogen, vil  $R^4$  fortrinnsvis være lavere alkyl, og  $R^5$  være en heterocyclisk ring.

Når  $A^1$  er  $NR^6R^7$  eller  $NR^6COR^8$ , vil  $A^2$  fortrinnsvis være  $O$ ,  $R^4$  være lavere alkyl og  $R^5$  være gruppen med den almene formel II.

Følgende forbindelser foretrækkes:

- a) N-(4-dimethylaminophenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid;
- b) N-(4-carboxymethylphenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid;
- 5 c) N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid;
- d) N-phenyl-N-methyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid;
- 10 e) N-phenyl-1,2-dihydro-1,8-ethylen-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid;
- f) N-phenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-1,8-trimethylen-quinolin-3-carboxamid;
- g) N-(2-thiazolyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid;
- 15 h) N-methyl-N-phenyl-4-amino-1,2-dihydro-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid;
- i) N-methyl-N-(2-thiazolyl)-4-amino-1,2-dihydro-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid;
- 20 j) N-phenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-2-imino-1-methyl-quinolin-3-carboxamid;
- k) N-methyl-N-phenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-1,8-trimethylen-quinolin-3-carboxamid;
- l) N-methyl-N-phenyl-1,2-dihydro-6-dimethylamino-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid;
- 25 m) N-(2-imidazolyl)-N-methyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid;
- n) N-(4-methoxyphenyl)-N-methyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid;
- 30 o) N-methyl-N-(2-pyridyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid;
- p) N-(4-chlorphenyl)-N-methyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid;
- q) N-methyl-N-pyrazinyl-1,2-dihydro-1,8-ethylen-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid;
- 35 r) N-methyl-N-(2-thiazolyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid;

- s) N-methyl-N-pyrazinyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid;  
 t) N-methyl-N-(2-thiazolyl)-1,2-dihydro-1,8-ethylen-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid; og  
 5 u) N-(2-hydroxyphenyl)-N-methyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.

Om ønsket, kan de ovennævnte forbindelser også være i form af salte med farmaceutisk acceptable uorganiske eller organiske kationer eller additionssalte med farmaceutisk acceptable uorganiske eller organiske  
 10 syrer.

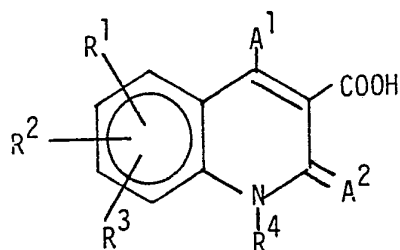
#### FREMSTILLINGSMETODER

Forbindelserne med den almene formel I kan fremstilles ved hjælp af konventionelle metoder.

En generel fremgangsmåde (variant 1 i det nedenstående) til fremstilling af forbindelser med den almene formel I er som følger:  
 15

#### FREMGANGSMÅDEVARIANT 1

Forbindelserne med den almene formel I fremstilles ved, at en carboxylsyre med den almene formel III



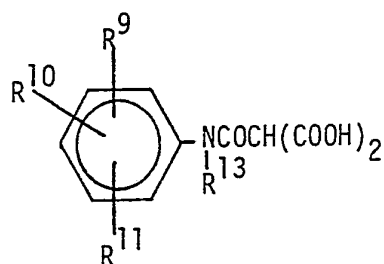
III

eller et reaktivt derivat deraf, omsættes med en amin  $R^5R^{13}NH$ , eller  
 20 et reaktivt derivat deraf.

Alternative fremgangsmåder til fremstilling af forbindelser med den almene formel I beskrives i det følgende.

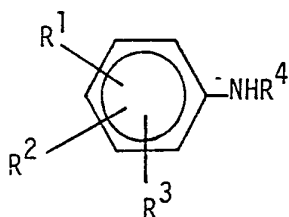
#### FREMGANGSMÅDEVARIANT 2

Et reaktivt derivat af en dicarboxylsyre med den almene formel IV



IV

5 omsættes med en amin med den almene formel V

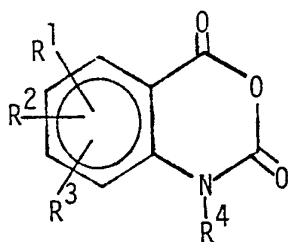


V

hvorved dannes forbindelser med den almene formel I, i hvilken A<sup>1</sup> er OH og A<sup>2</sup> er O.

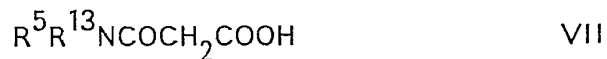
#### FREMGANGSMÅDEVARIANT 3

Et isatinsyreanhydridderivat med den almene formel VI



VI

omsættes med en lavere alkylester af en syre med den almene formel VII



5 hvorved dannes forbindelser med den almene formel I, hvori  $A^1$  er OH, og  $A^2$  er O,

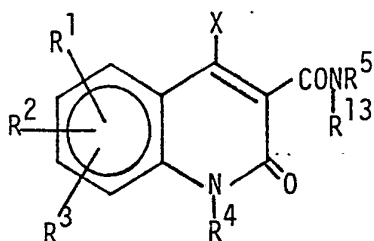
eller omsættes med en nitril med den almene formel VIII



hvorved dannes forbindelser med den almene formel I, hvori  $A^1$  er OH, og  $A^2$  er NH.

#### 10 FREMGANGSMÅDEVARIANT 4

En forbindelse med den almene formel IX



IX

hvori X er halogen, fortrinsvis Cl eller Br, omsættes med en forbindelse  $A^1H$  eller et reaktivt derivat deraf, hvorved dannes forbindelser med den almene formel I, hvori  $A^2$  er O.

15 Fremgangsmådevarianterne 1-4 i det ovenstående illustreres ved de følgende fremgangsmåder (a) - d)).

a) En fremgangsmåde ifølge fremgangsmådevariant 1, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at en carboxylsyre med den almene formel III eller et reaktivt derivat deraf omsættes med en amin med den almene formel  $R^5 R^{13} NH$  eller et reaktivt derivat heraf.

20

Når der haves et reaktivt derivat af carboxylsyren III, kan reaktionen udføres ved at blande reaktanterne i et inert opløsningsmiddel ved en temperatur mellem 0 og 200°C, afhængigt af reaktiviteten af det anvendte reaktive derivat af carboxylsyren III. Som eksempler på sådanne reaktive derivater kan følgende konventionelle typer nævnes: lavere alkylestere (fortrinsvis methyl- eller ethylestere), anhydrider, syrechlorider, blandede anhydrider med aliphatiske eller aromatiske sulfonsyrer samt reaktive derivater opnået ved hjælp af carbodiimider og lignende forbindelser.

10 Pyridin og quinolin er især hensigtsmæssige som inerte opløsningsmidler.

Carboxylsyrerne med den almene formel III samt reaktive derivater heraf, kan fremstilles ved konventionelle fremgangsmåder som beskrevet i (6).

15 Mere specifikt kan lavere alkylesterner af carboxylsyren med den almene formel III fremstilles ved fremgangsmåden beskrevet i (7).

Aminerne  $R^5R^{13}NH$  er velkendte forbindelser eller kan fremstilles ved konventionelle fremgangsmåder som beskrevet i (8).

20 Fremgangsmåden ifølge fremgangsmådevariant 1 kan også udføres ved at en carboxylsyre med den almene formel III omsættes med et reaktivt derivat af aminen  $R^5R^{13}NH$ .

Sådanne reaktive derivater kan være forbindelser dannet ved, at aminen  $R^5R^{13}NH$  blandes med en phosphorforbindelse, såsom phosphortrichlorid. Reaktionen kan udføres ved, at reaktanterne blandes i et inert opløsningsmiddel og opvarmes til en temperatur mellem 0°C og kogepunktet for reaktionsblandingen.

25 b) En fremgangsmåde ifølge fremgangsmådevariant 2, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at et reaktivt derivat af en dicarboxylsyre med den almene formel IV omsættes med en amin med den almene formel V. Reaktionen kan udføres ved, at reaktanterne blandes

i et inert opløsningsmiddel og opvarmes til en temperatur over 100°C, fortrinsvis mellem 150 og 250°C.

Som reaktive derivater af dicarboxylsyren IV kan man anvende methyl, ethyl eller phenylestere.

- 5 Diphenylether er et passende opløsningsmiddel for processen.

De reaktive derivater af dicarboxylsyren IV er kendte forbindelser eller kan fremstilles ifølge den generelle metode beskrevet i (9). Aminerne med den almene formel V er kendte forbindelser eller kan fremstilles ved konventionelle metoder som beskrevet i (8).

- 10 c) En fremgangsmåde ifølge fremgangsmådevariant 3, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at et isatinanhydridderivat med den almene formel VI omsættes med en lavere alkylester af en syre med den almene formel VII i nærværelse af en protonacceptor. Methyl- og ethylestere foretrækkes.
- 15 Som eksempler på protonacceptorer, der kan anvendes i denne reaktion, kan følgende nævnes: alkalialkoxider såsom natriummethoxid og natriumhydrid.

- Reaktionen udføres fortrinsvis i et inert opløsningsmiddel, såsom dimethylformamid, eller i et opløsningsmiddel, som i sig selv er en protonacceptor, såsom pyridin eller quinolin.
- 20

Reaktionen udføres fortrinsvis over stuetemperatur, fortrinsvis mellem 50 og 150°C.

Udgangsstofferne med den almene formel VI er kendte forbindelser eller kan fremstilles ved metoder beskrevet i (10).

- 25 Lavere alkylesterner af syren med den almene formel VII er kendte forbindelser eller kan fremstilles ved den generelle metode beskrevet i (11).

Når nitrilen med den almene formel VIII anvendes i denne proces, fås en forbindelse med den almene formel I, hvori  $A^1$  er OH og  $A^2$  er NH. Nitrilerne med den almene formel VIII er kendte forbindelser eller kan fremstilles ved kendte metoder.

- 5 d) En fremgangsmåde ifølge fremgangsmådevariant 4, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at omdannelsen af halogensubstituenten X i forbindelsen med den almene formel IX til en substituent  $A^1$  kan udføres ved hjælp af konventionelle metoder. Et eksempel på en sådan metode er omsætningen af forbindelsen IX med vandige opløsninger af natrium- eller kaliumhydroxid ved en temperatur mellem 10 stuetemperatur og reaktionsblandingsens kogepunkt. En anden metode er omsætningen af forbindelsen IX med et alkalimetalsalt af en alkan-syre, fortrinsvis i et aprot dipolært opløsningsmiddel såsom dimethylformamid, dimethylacetamid eller dimethylsulfoxid efterfulgt af hydro- 15 lyse. Begge disse metoder giver forbindelser med den almene formel I, hvori  $A^1$  er OH.

- Hvis der ønskes en forbindelse med den almene formel I, hvori  $A^1$  er  $OR^{12}$ , hvor  $R^{12}$  er lavere alkyl, kan denne fremstilles ved, at en forbindelse med den almene formel IX omsættes med en forbindelse 20 indeholdende en reaktiv alkoxidion, såsom et alkalilaverealkoxid. Reaktionen udføres fortrinsvis i et inert opløsningsmiddel ved en temperatur mellem stuetemperatur og reaktionsblandingsens kogepunkt.

- Hvis der ønskes en forbindelse I, hvori  $A^1$  er  $NR^6R^7$ , kan denne fremstilles ved, at en forbindelse med den almene formel IX omsættes 25 med en amin  $NR^6R^7H$ . Reaktionen udføres fortrinsvis i et inert opløsningsmiddel ved en temperatur mellem stuetemperatur og  $200^\circ\text{C}$ . Reaktionen kan om nødvendigt udføres under tryk.

Udgangsmaterialerne med den almene formel IX kan udføres ved den generelle metode illustreret i eksempel 4 i det nedenstående.

- 30 Alle de ovennævnte processer, a)-d), kan eventuelt udføres i nærværelse af en katalysator, der er kendt for at være nyttig i sådanne processer.

Det er også muligt ved en i og for sig kendt fremgangsmåde at fremstille forbindelser med den almene formel I ud fra andre forbindelser omfattet af definitionen af denne almene formel.

Som eksempel på sådanne transformationer kan nævnes følgende:

- 5 Frie hydroxygrupper kan fx opnås ved at fjerne acylgrupper fra carboxylestere eller ved at fjerne lavere alkylgrupper fra lavere alkoxygrupper. Frie aminogru-  
pper kan fx opnås ved at fjerne acyl-  
grupper fra carboxamider eller ved at reducere nitrogrupper. Frie  
carboxylsyrer kan fx opnås ved at hydrolysere ester-, amid- eller  
10 nitrilgrupper. På den anden side kan frie hydroxygrupper esterifi-  
ceres og etherificeres, primære og sekundære aminer acyleres til  
amider og carboxylsyrer esterificeres.

- Ved syntetisering af forbindelser med den almene formel I under  
anvendelse af en hvilken som helst af de ovennævnte fremgangsmåder,  
15 må hver gruppe i det anvendte udgangsstof være kompatibel med den  
aktuelle proces eller, om nødvendigt, være beskyttet gennem et eller  
flere reaktionstrin, og derefter omdannes til den ønskede gruppe.

- Relevante eksempler på grupper, der kan beskyttes, er hydroxy-,  
carboxyl- og primære og sekundære aminogru-  
per. Eksempler på  
20 sådanne beskyttelsesgrupper findes i (14).

- Forbindelserne fremstillet ifølge fremgangsmåden ifølge opfindelsen er  
generelt karakteriseret ved den farmakologiske aktivitet anført i det  
foregående, hvilket gør dem nyttige til at modvirke visse fysiologiske  
abnormaliteter i en levende dyrekrop. Effektive mængder af de farma-  
25 kologisk aktive forbindelser fremstillet ved fremgangsmåden ifølge  
opfindelsen kan indgives til en levende dyrekrop på flere måder, fx  
oralt som i kapsler eller tabletter, parenteralt i form af sterile opløs-  
ninger, suspensioner og ved implantering af pellets. Parenteral ind-  
givelse kan ske intravenøst, subcutant, intramuskulært, intraperi-  
30 tonealt, intraartikulært og intradermalt. Andre indgivelsesmetoder er  
vaginalt, rektalt og topisk fx som salver, suppositorier og pulvere.

Som eksempel på levende væsener, der kan behandles med forbindelser fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen og med præp-

arater indeholdende sådanne forbindelser til afhjælpning af de samme og/eller lignende tilstande som ovenfor beskrevet, kan der ud over homo sapiens nævnes følgende: kæle- og hobbydyr, såsom hunde og katte, og husdyr, såsom heste, køer, får og geder.

- 5 Farmaceutiske præparater fremstilles sædvanligvis ud fra en forudbestemt mængde af en eller flere af forbindelserne fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen. Sådanne præparater kan være i form af pulvere, sirupper, suppositorier, salver, opløsninger, piller, kapsler, pellets eller tabletter, suspensioner, emulsioner, olieopløsninger, etc., med eller uden, men fortrinsvis med, en hvilken som helst af en lang række af farmaceutisk acceptable vehikler eller bæremidler. Når den er i en blanding med et farmaceutisk vehikel eller bæremiddel, vil den aktive ingredient sædvanligvis udgøre fra ca. 0,01 til ca. 75 vægt%, normalt fra ca. 0,05 til ca. 15 vægt% af præparatet. Bæremidler såsom stivelse, sukker, talk, almindeligt anvendte syntetiske og naturlige gummier, vand og lignende kan anvendes i sådanne præparater. Bindemidler såsom polyvinylpyrrolidon og smøremidler såsom natriumstearat kan anvendes til at forme tabletter. Sprængmidler såsom natriumcarbonat kan også indgå i tabletter.
- 10
- 15
- 20 Selv om relativt små mængder, endog så lavt som 5,0 mg, af de aktive forbindelser fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, kan anvendes i tilfælde af indgivelse til patienter med en relativt lav kropsvægt, er doseringsenhederne fortrinsvis 5 mg eller derover og fortrinsvis 25, 50 eller 100 mg eller endnu højere, naturligvis afhængigt af patienten der behandles, og det aktuelle ønskede resultat, hvilket vil være indlysende for fagfolk. Større intervaller synes at være 1-1000 mg per doseringsenhed.
- 25

De aktive midler, fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, kan kombineres for indgivelse sammen med andre farmaceutisk aktive midler såsom analgetica, steroider eller hormoner eller lignende, eller med puffere, antacider eller lignende, og andelen af det aktive middel eller midler i præparatet kan variere indenfor vide grænser. Det er kun nødvendigt, at den aktive bestanddel fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, udgør en effektiv mængde, dvs. således

30

at en hensigtsmæssig effektiv dosis vil opnås i overensstemmelse med den anvendte doseringsform. Naturligvis kan flere doseringsformer administreres omtrent samtidig. Den præcise individuelle dosis kan, såvel som den daglige dosis i et givet tilfælde, bestemmes ifølge  
5 veletablerede medicinske og/eller veterinære principper under overvågning af den pågældende læge eller veterinær. De foreliggende forbindelser kan dog, når de anvendes terapeutisk, indgives i mængder på 1-1000 mg, fortrinsvis 5-250 mg pr. dag og per patient, delt i 1-4 eller flere doser over et hensigtsmæssigt tidsrum og afhængigt af  
10 patienten og typen af patient, der behandles.

De følgende eksempler er tænkt til at belyse opfindelsens omfang, selvom de angivne forbindelser er af særlig interesse for de tiltænkte formål. Disse forbindelser er betegnet med kursiverede tal i de eksempler, hvor deres fremstilling er beskrevet,  
15 og hvor deres systematiske navne er angivet. Der refereres senere hen til forbindelserne ved hjælp af en talkode, a:b, hvor a angiver nummeret på det eksempel, hvori fremstillingen af den aktuelle forbindelse er beskrevet, og b henfører til rækkefølgen af forbindelser fremstillet ifølge det eksempel. Således betegner præparat 1:2 det  
20 andet præparat fremstillet ifølge eksempel 1.

Strukturerne for forbindelserne ifølge eksemplerne 1-21 er bekræftet ved hjælp af NMR og elementaranalyse. De angivne NMR data er opnået ved hjælp af et 60 MHz instrument (Perkin-Elmer R 12). De fleste af følgende i nedenstående eksempler fremstillede forbindelser  
25 er blevet isoleret i fri form. Nogle af dem er blevet omdannet til deres salte med farmaceutisk acceptable kationer eller til syreadditionssalte ved hjælp af konventionelle metoder og hensigtsmæssige reagenser.

#### EKSEMPEL 1

30 En blanding af 10 dele 1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxylsyreethylester, 4 dele anilin, og 40 dele pyridin opvarmes til 125°C i 3 timer. Den dannede ethanol afdestilleres konti-

nuert. Det dannede produkt N-phenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid (1) udfældes ved afkøling til stuetemperatur, filtreres fra, og omkrystalliseres af pyridin. Smeltepunkt 199-200°C.

- 5 På principielt samme måde fremstilles følgende forbindelser ud fra de tilsvarende udgangsmaterialer:
2. N-phenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-6-methoxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 192-193°C.
  3. N-1-diphenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid,  
10 smeltepunkt 260°C.
  4. N-(3-hydroxyphenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
  5. N-phenyl-1,2-dihydro-6-dimethylamino-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 193°C.
  - 15 6. N-phenyl-1,2-dihydro-4,6-dihydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 252°C.
  7. N-(4-carboxymethylphenyl)-1,2-dihydro-6,7-dimethoxy-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
  8. N-[2-chlorphenyl]-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-  
20 3-carboxamid, smeltepunkt 211-213°C.
  9. N-[4-chlorphenyl]-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 212-213°C.
  10. N-phenyl-1,2-dihydro-1-ethyl-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 169-172°C.
  - 25 11. N-[4-dimethylaminophenyl]-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 190-192°C.
  12. N-[4-carboxymethylphenyl]-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 237-239°C.
  13. N-[4-hydroxyphenyl]-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-  
30 quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 233-234°C.
  14. N-phenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-isopropyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 155°C.
  - 15: N-phenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-isobutyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 143°C.

16. N-phenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-1-n-propyl-quinolin-3-carboxamid, smeltempunkt 149°C.
17. N-phenyl-7-chlor-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltempunkt 208°C.
- 5 18. N-phenyl-6-chlor-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltempunkt 200°C.
19. N-phenyl-1,2-dihydro-5-fluor-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltempunkt 175°C.
20. N-[4-nitrophenyl]-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltempunkt 300°C.
- 10 21. N-[4-methylaminophenyl]-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltempunkt 204°C.
22. N-phenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-8-methoxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltempunkt 163°C.
- 15 23. N-[4-diethylaminophenyl]-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltempunkt 140°C.
24. N-[4-pyrrolidinophenyl]-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltempunkt 253°C.
25. N-(4-carboxymethoxyphenyl)-6-n-butyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 20 26. N-(4-methoxycarbonylmethoxyphenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
27. N-(3-n-butylthiophenyl)-6-n-butoxy-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 25 28. N-(4-bromphenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
29. N-(3-cyanophenyl)-6-brom-1,2-dihydro-1-ethyl-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
30. N-(4-methylsulfonylphenyl)-1,2-dihydro-1-ethyl-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 30 31. N-[4-(N-n-butyl-N-n-propyl-amino)phenyl]-6-acetoxy-1,2-dihydro-1-ethyl-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
32. N-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-1,2-dihydro-6-dimethyl-amino-1-ethyl-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 35 33. N-(4-carboxyphenyl)-6-n-butylamino-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, natriumsalt.

34. N-(3-*i*-butyrylphenyl)-6-acetylamino-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
35. N-(3,4-methylenedioxyphenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 227°C.
- 5 36. N-(4-piperidinophenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-6,7-methylenedioxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, hydrochlorid.
37. N-(4-*n*-butylaminophenyl)-1,2-dihydro-4,6-dihydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
38. N-(4-ethoxycarbonylmethylphenyl)-1-cyclohexyl-1,2-dihydro-4-  
10 hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
39. N-phenyl-1-(4-chlorphenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
40. N-phenyl-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 15 41. N-(4-acetylamino-phenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 231-234°C.
42. N-phenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-5-nitro-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 260°C.
43. N-phenyl-N-methyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 200-204°C.
- 20 44. N-(4-allylphenyl)-N-methyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
45. N-(4-ethylaminophenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 25 46. N-phenyl-1,2-dihydro-1,6-dimethyl-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 201°C.
47. N-(4-dimethylaminophenyl)-1-allyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 170-173°C.
48. N-(4-acetylphenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 212°C.
- 30 49. N-(3-methylmercaptophenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 153°C.
50. N-phenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-(4-methylphenyl)-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 35 51. N-phenyl-1-allyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 168-171°C.

52. N-phenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-(4-methylcyclohexyl)-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
53. N-phenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-(4-methoxycyclohexyl)-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 5 54. N-(4-pivaloyloxyphenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.

## EKSEMPEL 2

En blanding af 14 dele N-phenylcarbamoyl-dimethylmalonat og 7 dele 4-methoxy-N-methyl-anilin opvarmes til 200°C i 3 timer. Den dannede  
10 methanol afdestilleres kontinuert. Reaktionsblandingen hældes ud i varm eddikesyre, og det dannede produkt N-phenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-6-methoxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid (1) (samme forbindelse som 1:2) udfældes og frafiltreres. Smeltepunkt 192-193°C.

15 På principielt samme måde fremstilles de følgende forbindelser ud fra N-phenylcarbamoyl-dimethylmalonat og indolin og 1,2,3,4-tetrahydro-quinolin:

2. N-phenyl-1,2-dihydro-1,8-ethylen-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 215-217°C, og
- 20 3. N-phenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-1,8-trimethylen-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 177-178°C.

## EKSEMPEL 3

En blanding af 27 dele N-phenylcarbamoyl-dikoesyreethylester i 75 dele dimethylformamid tilsættes 5,3 dele af en 60% suspension af  
25 natriumhydrid i mineralolie. Blandingen opvarmes til 80°C i 15 minutter. En opløsning af 22 dele N-methylisatinsyreanhydrid (= 1-methyl-2H-3,1-benzoxazin-2,4(1H)dion) i 125 dele dimethylformamid tilsættes. Reaktionsblandingen opvarmes derefter til 110°C i 30 minutter og afkøles til stuetemperatur. Det krystallinske bundfald filtreres fra, og

der tilsættes methylenchlorid og vandig saltsyre. Der rystes indtil faserne er klare, hvorefter methylenchloridfasen vaskes med vand og inddampes til tørhed i vakuum. Remanensen omkrystalliseres i pyridin, hvilket giver N-phenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid (1) (samme forbindelse som 1:1). Smeltepunkt 199-200°C.

## EKSEMPEL 4

En blanding af 46 dele 1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxylsyremethylester og 240 dele phosphoroxychlorid opvarmes til 80°C i 2 timer. Overskud af phosphoroxychlorid destilleres fra under vakuum. Remanensen afkøles til 0°C og opløses i methanol. Is og vand tilsættes. Det krystallinske bundfald af 1,2-dihydro-4-chlor-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxylsyremethylester filtreres fra og tørres. Smeltepunkt 108°C.

En blanding af 65 dele 1,2-dihydro-4-chlor-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxylsyremethylester, 17,3 dele 63% vandig brombrintesyre og 36,3 dele eddikesyreanhydrid opvarmes til 65°C i fire timer og lades derefter henstå natten over ved stuetemperatur. De dannede krystaller filtreres fra og opløses derefter i vandig natriumhydroxid og ekstraheres med methylenchlorid.

Den vandige fase gøres sur. Det krystallinske bundfald af 1,2-dihydro-4-chlor-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxylsyre filtreres fra og tørres. Smeltepunkt 228°C.

En blanding af 13,8 dele 1,2-dihydro-4-chlor-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxylsyre, 60 dele methylenchlorid og 12,4 dele triethylamin afkøles til -10°C, og der tilsættes dråbevis en opløsning af 7,3 dele thionylchlorid i 18 dele methylenchlorid, medens reaktionsblandingen omrøres. Omrøringen fortsættes ved 0°C i 1,5 time, hvorefter der dråbevis tilsættes 6,3 dele anilin ved -10°C, hvorefter temperaturen lades stige til stuetemperatur. Der tilsættes isvand, og krystallerne af N-phenyl-1,2-dihydro-4-chlor-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid filtreres fra og tørres. Smeltepunkt > 260°C.

En blanding af 1 del vandfri natriumacetat, 1 del dimethylformamid og 1 del N-phenyl-4-chlor-1,2-dihydro-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid opvarmes til 150°C i 3 timer. Reaktionsblandingen afkøles til stuetemperatur, tilsættes vandig saltsyre og ekstraheres derefter med ethylacetat. Fra ekstrakten fås, efter inddampning til tørhed og omkrystallisering i pyridin, N-phenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid (1) (samme forbindelse som 1:1). Smeltepunkt 199-200°C.

## EKSEMPEL 5

10 En blanding af 1 del N-phenyl-1,2-dihydro-4-methoxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid (fremstillet ifølge eksempel 6) og 5 dele 5 M vandig saltsyre tilbagesvales i 2,5 time, afkøles til stuetemperatur, og neutraliseres derefter med vandig natriumhydroxid. Det opnåede krystallinske produkt filtreres fra og omkrystalliseres i pyridin, hvorved fås N-phenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid (1) (samme forbindelse som 1:1). Smeltepunkt 199-200°C.

20 Det samme resultat opnås, hvis den i det ovenstående eksempel angivne 5 M vandige saltsyreopløsning erstattes af 63% vandig brombrintesyre.

25 Det samme resultat opnås også, hvis 1 del N-phenyl-1,2-dihydro-4-methoxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid tilbagesvales med 5 dele vandig 5 M natriumhydroxidopløsning i 1 time, og reaktionsblandingen neutraliseres med vandig saltsyre og oparbejdes som beskrevet ovenfor.

## EKSEMPEL 6

30 En blanding af 20 dele 1,2-dihydro-4-chlor-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxylsyremethylester (jvf. eksempel 4), 5,2 dele natriummethoxid og 200 dele methanol omrøres ved 40°C i 3 timer, tillades at afkøle til stuetemperatur og filtreres. Filtratet inddampes til tørhed under

vakuum og remanensen opløses i methylenchlorid og ekstraheres med vandig 2 M natriumhydroxidopløsning og med isvand. Methylenchloridopløsningen inddampes til tørhed under vakuum. Remanensen størkner og består af 1,2-dihydro-4-methoxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxylsyremethylester. Smeltepunkt 80°C.

En blanding bestående af 12,3 dele 1,2-dihydro-4-methoxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxylsyremethylester, 2 dele natriumhydroxid, 2,5 dele vand og 50 dele dioxan tilbagesvales i 2,5 time. Det dannede bundfald filtreres fra og opløses i vand. Den vandige opløsning vaskes med methylenchlorid, og gøres derefter sur med vandig salt-10 syre. Det dannede bundfald består af 1,2-dihydro-4-methoxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxylsyre. Smeltepunkt 177°C.

En opløsning af 4,7 dele 1,2-dihydro-4-methoxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxylsyre, og 4,2 dele triethylamin i 45 dele chloroform afkøles til -6°C, hvorefter der dråbevis og under omrøring tilsættes 15 en opløsning af 2,6 dele thionylchlorid i 9 dele chloroform. Temperaturen tillades at stige til 0°C, og efter 1 times forløb tilsættes 2,1 dele anilin dråbevis.

Reaktionsblandingen tillades at varme op til stuetemperatur og ekstraheres derefter med vand og vandig natriumhydrogencarbonatopløsning. Chloroformopløsningen inddampes til tørhed under vakuum, og remanensen omkrystalliseres i butanon, hvorved fås N-phenyl-1,2-dihydro-4-methoxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid (1). Smeltepunkt 232-234°C.

25 På principielt samme måde fremstilles de følgende forbindelser ud fra de tilsvarende udgangsmaterialer.

2. N-phenyl-4-n-butoxy-1,2-dihydro-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
3. N-(4-dimethylaminophenyl)-1,2-dihydro-4-methoxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 217°C.
- 30 4. N-methyl-N-phenyl-1,2-dihydro-4-methoxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 211°C.

5. N-methyl-N-(4-methylaminophenyl)-4-n-butoxy-1,2-dihydro-1-isobutyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
6. N-ethyl-N-2-pyridyl-1,2-dihydro-6-dimethylamino-4-methoxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.

## 5 EKSEMPEL 7

En blanding af 5 dele 1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxylsyremethylester, 2,5 dele 2-aminothiazol og 20 dele pyridin opvarmes til 125°C i 4 timer. Den dannede methanol afdestilleres kontinuert. Det dannede produkt, N-(2-thiazolyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid (1), fælder ud ved afkøling til stuetemperatur, filtreres fra og omkrystalliseres i pyridin. Smeltepunkt 251-253°C.

På principielt samme måde fremstilles de følgende forbindelser ud fra de tilsvarende udgangsmaterialer.

- 15 2. N-[2-pyridyl]-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 180-181°C.
3. N-[2-(4-methyl-thiazolyl)]-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 206°C.
4. N-pyrazinyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 218-220°C.
- 20 5. N-[2-pyrimidinyl]-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 220-222°C.
6. N-[2-pyridyl]-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-isopropyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 209°C.
- 25 7. N-[2-pyridyl]-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-isobutyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 167°C.
8. N-[2-thiazolyl]-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-isobutyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 239°C.
9. N-[2-thiazolyl]-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-isopropyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 231°C.
- 30

10. N-[2-pyridyl]-1,2-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-1-n-propyl-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 181°C.
11. N-[2-thiazolyl]-1,2-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-1-n-propyl-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 211°C.
- 5 12. N-(3-pyridyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 215°C.
13. N-(4-pyridyl)-6-n-butyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
14. N-(5-chlor-2-pyridyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 10 15. N-(2-methoxy-5-pyridyl)-6-n-butoxy-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
16. N-(4,6-dimethyl-2-pyridyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 15 17. N-(4-methyl-2-thiazolyl)-6-chlor-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
18. N-(5-chlor-2-thiazolyl)-1,2-dihydro-5-fluor-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
19. N-pyrazinyl-1-allyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 230-232°C.
- 20 20. N-(2-thiazolyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-5-nitro-quinolin-3-carboxamid.
21. N-(2-pyridyl)-1,2-dihydro-6-dimethylamino-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 25 22. N-(3-pyridazinyl)-6-n-butylamino-1,2-dihydro-1-ethyl-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
23. N-(2-thiazolyl)-6-acetylamino-1,2-dihydro-1-ethyl-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
24. N-(2-imidazolyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, hydrochlorid, smeltepunkt 287°C.
- 30 25. N-(3-methyl-5-isothiazolyl)-1,2-dihydro-1-(4-chlorphenyl)-4-hydroxy-6,7-methylenedioxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
26. N-(4-imidazolyl)-1,2-dihydro-1-(4-methoxyphenyl)-4,6-dihydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 35 27. N-(3-pyrazolyl)-1-cyclohexyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.

28. N-(3-methyl-5-isothiazolyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 274°C.
29. N-[4-(2,6-dimethylpyrimidyl)]-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 260°C.
- 5 30. N-[5-(2-methoxypyridyl)]-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 201°C.
31. N-[2-(4,5-dihydrothiazolyl)]-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.

## EKSEMPEL 8

- 10 En blanding bestående af 34,5 dele N-(4-nitrophenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid (1:20), 0,3 dele platinoxid og 330 dele toluen hydrogeneres ved 50°C og under 5 atm. tryk. Katalysatoren filtreres fra, og filtratet inddampes til tørhed under vakuum. Remanensen krystalliser, hvorved fås N-(4-aminophenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid
- 15 (1). Smeltepunkt 300°C.

2. N-phenyl-5-amino-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 219°C (ud fra forbindelse 1:42).

3. N-(4-aminophenyl)-N-methyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid (ud fra forbindelse 20:42).
- 20

4. N-methyl-N-phenyl-5-amino-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid (ud fra forbindelse 20:36).

5. N-(2-thiazolyl)-5-amino-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid (ud fra forbindelse 7:20).

- 25 6. N-methyl-N-(2-thiazolyl)-5-amino-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid (ud fra forbindelse 20:70).

## EKSEMPEL 9

- En blanding af 2 dele N-(4-aminophenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, 5 dele pyridin og 10 dele eddikesyreanhydrid lades henstå natten over ved stuetemperatur. Der til-
- 30

sættes vand, og bundfaldet filtreres fra og vaskes med 2 M vandig saltsyre, vand, methanol og ethylether, hvorved fås N-(4-acetylaminophenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid (1). Smeltepunkt 231-234°C. (Samme forbindelse som 1:41).

5 På principielt samme måde fremstilles de følgende forbindelser ud fra de tilsvarende udgangsmaterialer:

2. N-methyl-N-phenyl-4-acetylamino-1,2-dihydro-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid (ud fra forbindelse 10:5).
3. N-methyl-N-phenyl-4-(N-acetyl-N-methylamino)-1,2-dihydro-1-
- 10 methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid (ud fra forbindelse 10:6).
4. N-methyl-N-phenyl-4-acetoxy-1,2-dihydro-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 260°C (ud fra forbindelse 1:43).

#### EKSEMPEL 10

En reaktionsblanding bestående af 12 dele N-phenyl-4-chlor-1,2-dihydro-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, 25 dele koncentreret ammoniakvand og 60 dele methanol opvarmes i en autoclav ved 100°C i 48 timer. Efter afkøling til stuetemperatur filtreres det dannede bundfald fra, omkrystalliseres i pyridin og tørres, hvorved fås N-phenyl-4-amino-1,2-dihydro-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid (1).  
20 Smeltepunkt 248°C.

På principielt samme måde fremstilles de følgende forbindelser ud fra de tilsvarende udgangsmaterialer.

2. N-phenyl-1,2-dihydro-1-methyl-4-methylamino-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 25 3. N-phenyl-1,2-dihydro-4-dimethylamino-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
4. N-phenyl-4-n-butylamino-1,2-dihydro-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
5. N-methyl-N-phenyl-4-amino-1,2-dihydro-1-methyl-2-oxo-quinolin-
- 30 3-carboxamid, smeltepunkt 227°C.

6. N-methyl-N-phenyl-1,2-dihydro-1-methyl-4-methylamino-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltempunkt 250°C.
7. N-methyl-N-phenyl-1,2-dihydro-4-dimethylamino-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltempunkt 169°C.
- 5 8. N-methyl-N-phenyl-1,2-dihydro-6-methoxy-1-methyl-4-methylamino-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
9. N-methyl-N-phenyl-7-chlor-1,2-dihydro-1-methyl-4-methylamino-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 10 10. N-methyl-N-phenyl-1-allyl-4-amino-1,2-dihydro-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
11. N-methyl-N-phenyl-1,2-dihydro-1,6-dimethyl-4-dimethylamino-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
12. N-(4-methoxyphenyl)-N-methyl-4-amino-1,2-dihydro-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 15 13. N-(4-chlorphenyl)-N-methyl-4-amino-1,2-dihydro-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
14. N-(2-thiazolyl)-4-amino-1,2-dihydro-1,8-ethylen-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
15. N-pyrazinyl-1,2-dihydro-4-methylamino-2-oxo-1,8-trimethylen-quinolin-3-carboxamid.
- 20 16. N-(2-pyridyl)-1,2-dihydro-4-dimethylamino-1,8-ethylen-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
17. N-methyl-N-(2-thiazolyl)-4-amino-1,2-dihydro-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 25 18. N-methyl-N-(2-pyridyl)-1,2-dihydro-1-methyl-4-methylamino-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
19. N-methyl-N-pyrazinyl-1,2-dihydro-4-dimethylamino-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
20. N-phenyl-4-amino-1,2-dihydro-1,8-ethylen-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 30 21. N-phenyl-1,2-dihydro-4-methylamino-2-oxo-1,8-trimethylen-quinolin-3-carboxamid.
22. N-(4-dimethylaminophenyl)-1,2-dihydro-4-dimethylamino-1,8-ethylen-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.

## EKSEMPEL 11

En reaktionsblanding bestående af 18 dele N-methylisatinsyreanhydrid, 18 dele N-phenyl-cyanoacetamid, 100 dele pyridin og 10 dele triethylamin omrøres ved stuetemperatur i 5 dage. Der tilsættes vand, og det  
5 dannede bundfald fjernes ved filtrering. Filtratet gøres surt og ekstraheres med methylenchlorid. Efter tørring og inddampning til tørhed under vakuum giver ekstrakten en krystallinsk remanens bestående af N-phenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-2-imino-1-methyl-quinolin-3-carboxamid (1). Smeltepunkt 275-277°C.

10 På principielt samme måde fremstilles de følgende forbindelser ud fra de tilsvarende udgangsmaterialer.

2. N-phenyl-6-chlor-1,2-dihydro-4-hydroxy-2-imino-1-methyl-quinolin-3-carboxamid.

15 3. N-(4-chlorphenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-2-imino-1-methyl-quinolin-3-carboxamid.

## EKSEMPEL 12

En blanding af 10 dele 1,2-dihydro-1,8-ethylen-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxylsyreethylester, 5 dele anilin og 40 dele pyridin opvarmes til 125°C i 3 timer. Den dannede ethanol afdestilleres kon-  
20 tinuert. Produktet, N-phenyl-1,2-dihydro-1,8-ethylen-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid (1) (samme forbindelse som 2:2), fælder ud ved afkøling til stuetemperatur, filtreres fra og omkrystalliseres i pyridin. Smeltepunkt 215-217°C.

25 På principielt samme måde fremstilles de følgende forbindelser ud fra de tilsvarende udgangsmaterialer.

2. N-(4-chlorphenyl)-1,2-dihydro-1,8-ethylen-4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.

3. N-(4-dimethylaminophenyl)-1,2-dihydro-1,8-ethylen-4-hydroxy-6-methoxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.

4. N-(3-butylthiophenyl)-1,2-dihydro-6,7-dimethoxy-1,8-ethylen-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
5. N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dihydro-1,8-ethylen-6-fluor-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 5 6. N-(4-carboxymethylphenyl)-1,2-dihydro-1,8-ethylen-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, calciumsalt.
7. N-(4-pyrrolidinophenyl)-1,2-dihydro-1,8-ethylen-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, hydrochlorid.
8. N-(4-dimethylaminophenyl)-1,2-dihydro-1,8-ethylen-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 230°C.
- 10

## EKSEMPEL 13

En blanding af 10 dele 1,2-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-1,8-trimethylen-quinolin-3-carboxylsyreethylester, 5 dele anilin og 40 dele pyridin opvarmes til 125°C i 3 timer. Den dannede ethanol afdestilleres konti-

15 nuert. Produktet, N-phenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-1,8-trimethylen-quinolin-3-carboxamid (1) (samme forbindelse som 2:3), udfældes ved afkøling til stuetemperatur, filtreres fra og omkrystalliseres i pyridin. Smeltepunkt 177-178°C.

På principielt samme måde fremstilles de følgende forbindelser ud fra

20 de tilsvarende udgangsmaterialer.

2. N-(4-n-pentanoyloxyphenyl)-6-chlor-1,2-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-1,8-trimethylen-quinolin-3-carboxamid.
3. N-(4-dimethylaminophenyl)-1,2-dihydro-6-dimethylamino-4-hydroxy-2-oxo-1,8-trimethylen-quinolin-3-carboxamid.
- 25 4. N-(4-n-butylaminophenyl)-6-i-butyrylamino-1,2-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-1,8-trimethylen-quinolin-3-carboxamid.
5. N-(4-acetylaminophenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-6,7-methylendioxy-2-oxo-1,8-trimethylen-quinolin-3-carboxamid.
6. N-(4-carboxymethyloxyphenyl)-1,2-dihydro-4,6-dihydroxy-2-oxo-
- 30 1,8-trimethylen-quinolin-3-carboxamid, natriumsalt.
7. N-(4-dimethylaminophenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-1,8-trimethylen-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 208°C.

## EKSEMPEL 14

En blanding af 10 dele 1,2-dihydro-1,8-ethylen-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxylsyreethylester, 4 dele anilin og 40 dele pyridin opvarmes til 125°C i 3 timer. Den dannede ethanol afdestilleres kontinuert. Produktet, N-phenyl-1,2-dihydro-1,8-ethylen-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid (1) (samme forbindelse som 2:2), udfældes ved afkøling til stuetemperatur og filtreres fra. Smeltepunkt 215-217°C.

På principielt samme måde fremstilles de følgende forbindelser ud fra de tilsvarende udgangsmaterialer.

2. N-(3-pyridyl)-1,2-dihydro-1,8-ethylen-4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
3. N-(4-pyridyl)-6-n-butyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-1,8-trimethylen-quinolin-3-carboxamid.
- 15 4. N-(5-chlor-2-pyridyl)-1,2-dihydro-6,7-dimethoxy-1,8-ethylen-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
5. N-(2-methoxy-5-pyridyl)-1,2-dihydro-6-fluor-4-hydroxy-2-oxo-1,8-trimethylen-quinolin-3-carboxamid.
6. N-(4,6-dimethyl-2-pyridyl)-6-chlor-1,2-dihydro-1,8-ethylen-4-  
20 hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
7. N-(4-methyl-2-thiazolyl)-1,2-dihydro-6-dimethylamino-4-hydroxy-2-oxo-1,8-trimethylen-quinolin-3-carboxamid.
8. N-(5-chlor-2-thiazolyl)-1,2-dihydro-6-i-butyrylamino-1,8-ethylen-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 25 9. N-pyrazinyl-1,2-dihydro-1,8-ethylen-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 244°C.
10. N-(2-pyridyl)-1,2-dihydro-1,8-ethylen-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
11. N-(2-thiazolyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-1,8-trimethylen-  
30 quinolin-3-carboxamid.
12. N-(3-pyridazinyl)-1,2-dihydro-4,6-dihydroxy-1,8-ethylen-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
13. N-(2-pyrimidinyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-1,8-trimethylen-quinolin-3-carboxamid.

14. N-(2-imidazolyl)-1,2-dihydro-1,8-ethylen-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
15. N-(3-methyl-5-isothiazolyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-1,8-trimethylen-quinolin-3-carboxamid.
- 5 16. N-(4-imidazolyl)-1,2-dihydro-1,8-ethylen-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
17. N-pyrazinyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-1,8-trimethylen-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 243°C.

## EKSEMPEL 15

- 10 Til en blanding af 27 dele N-phenylcarbamoyleddikesyreethylester i 75 dele dimethylformamid sættes 5,3 dele af en 60% natriumhydridsuspension i mineralsk olie. Blandingen opvarmes til 80°C i 15 minutter. Der tilsættes en opløsning af 22 dele N-methylisatinsyreanhydrid (=1-methyl-2H-3,1-benzoxazin-2,4(1H)dion) i 125 dele dimethylformamid.
- 15 Reaktionsblandingen opvarmes derefter til 110°C i 30 minutter og afkøles til stuetemperatur. Det krystallinske bundfald filtreres fra og vaskes med vand, methanol og ethylether, og består af N-phenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamidnatrium-salt (1).

## 20 EKSEMPEL 16

Den generelle fremgangsmåde, beskrevet i eksempel 6 ovenfor, anvendes til fremstilling af de følgende forbindelser ud fra de tilsvarende udgangsmaterialer.

- 25 1. N-(2-thiazolyl)-1,2-dihydro-1,8-ethylen-4-methoxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
2. N-pyrazinyl-1,2-dihydro-4-methoxy-2-oxo-1,8-trimethylen-quinolin-3-carboxamid.
3. N-(2-pyridyl)-4-n-butoxy-1,2-dihydro-1,8-ethylen-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.

## EKSEMPEL 17

Den generelle fremgangsmåde, beskrevet i eksempel 6 ovenfor, anvendes til fremstilling af de følgende forbindelser ud fra de tilsvarende udgangsmaterialer.

- 5 1. N-(2-thiazolyl)-1,2-dihydro-4-methoxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
2. N-(2-pyridyl)-1,2-dihydro-4-i-butoxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.

## EKSEMPEL 18

- 10 Den generelle fremgangsmåde, beskrevet i eksempel 6 ovenfor, anvendes til fremstilling af de følgende forbindelser ud fra de tilsvarende udgangsmaterialer.

1. N-phenyl-1,2-dihydro-1,8-ethylen-4-methoxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 15 2. N-phenyl-1,2-dihydro-4-methoxy-2-oxo-1,8-trimethylen-quinolin-3-carboxamid.
3. N-(4-dimethylaminophenyl)-1,2-dihydro-4-ethoxy-1,8-ethylen-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.

## EKSEMPEL 19

- 20 En reaktionsblanding bestående af 13 dele N-methylmalonanilinsyre-methylester, 4,2 dele natriummethoxid og 62 dele dimethylformamid opvarmes til 100°C under vakuum i 40 minutter, hvorved den dannede methanol destilleres af, hvorefter 6,4 dele 1,8-trimethylenisatinsyre-anhydrid (=6,7-dihydro-1H,3H,5H-pyrido(3,2,1-ij)(3,1)-benzoxazin-  
25 1,3-dion) tilsættes ved 80°C. Reaktionsblandingen opvarmes derefter til 110°C under omrøring og under vakuum i 40 minutter. Efter afkøling til stuetemperatur tilsættes vand, og den fremkomne opløsning ekstraheres med ethylether. Den vandige fase gøres sur med saltsyre

og ekstraheres med methylenchlorid. Ekstrakten vaskes med vand, tørres og inddampes til tørhed. Den krystallinske remanens vaskes med acetone og tørres, hvorved fås N-methyl-N-phenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-1,8-trimethylen-quinolin-3-carboxamid (1). Smeltepunkt 234°C.

På principielt samme måde fremstilles de følgende forbindelser ud fra de tilsvarende udgangsmaterialer.

2. N-(4-fluorphenyl)-N-methyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-1,8-trimethylen-quinolin-3-carboxamid.
- 10 3. N-allyl-N-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-1,8-trimethylen-quinolin-3-carboxamid.

#### EKSEMPEL 20

1,73 dele phosphortrichlorid tilsættes dråbevis til en opløsning af 8,1 dele N-methylanilin i 40 dele tør toluen under omrøring. Omrøringen fortsættes ved stuetemperatur i 30 minutter, hvorefter der tilsættes 15 6,15 dele 1,2-dihydro-4-hydroxy-1-allyl-2-oxo-quinolin-3-carboxylsyre. Reaktionsblandingen opvarmes til 100°C i 2 timer, og køles derefter ned.

Reaktionsblandingen ekstraheres med en 2 M natriumhydroxidopløsning, og den fremkomne ekstrakt neutraliseres og gøres klar ved 20 filtrering.

Filtratet gøres surt, og det dannede bundfald filtreres fra og opløses i methylenchlorid, og den fremkomne opløsning gøres klar ved filtrering og inddampes til tørhed. Den krystallinske remanens vaskes med 25 acetone og tørres. Det fremkomne produkt består af N-methyl-N-phenyl-1,2-dihydro-1-allyl-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, (1). Smeltepunkt 204°C.

På principielt samme måde fremstilles de følgende forbindelser ud fra de tilsvarende udgangsmaterialer:

2. N-methyl-N-phenyl-7-chlor-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 193°C.
3. N-methyl-N-phenyl-1,2-dihydro-6-dimethylamino-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt >300°C.
- 5 4. N-(4-chlorphenyl)-N-methyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-6-methoxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 197°C.
5. N-methyl-N-phenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-6-methoxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 240°C.
6. N-(4-methoxyphenyl)-N-methyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-6-methoxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 220°C.
- 10 7. N-1-diphenyl-N-methyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
8. N-methyl-N-phenyl-1,2-dihydro-4,6-dihydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 15 9. N-(4-piperidinophenyl)-N-methyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
10. N-methyl-N-phenyl-1,2-dihydro-1-ethyl-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
11. N-[4-carboxymethylphenyl]-N-methyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 20 12. N-methyl-N-phenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-isopropyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
13. N-methyl-N-phenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-isobutyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 25 14. N-methyl-N-phenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-1-n-propyl-quinolin-3-carboxamid.
15. N-methyl-N-phenyl-6-chlor-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
16. N-methyl-N-phenyl-1,2-dihydro-5-fluor-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 30 17. N-methyl-N-phenyl-5-dimethylamino-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
18. N-methyl-N-[4-methylaminophenyl]-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 35 19. N-methyl-N-phenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-8-methoxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.

20. N-methyl-N-[4-diethylaminophenyl]-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
21. N-methyl-N-[4-pyrrolidinophenyl]-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 5 22. N-(3-n-butylthiophenyl)-N-methyl-6-n-butoxy-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
23. N-(4-bromphenyl)-N-methyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
24. N-(3-cyanophenyl)-N-methyl-6-brom-1,2-dihydro-1-ethyl-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 10 25. N-methyl-N-(4-methylsulfonylphenyl)-1,2-dihydro-1-ethyl-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
26. N-[4-(N-n-butyl-N-n-propyl-amino)phenyl]-N-methyl-6-acetoxy-1,2-dihydro-1-ethyl-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 15 27. N-(4-carboxyphenyl)-N-methyl-6-n-butylamino-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, natriumsalt.
28. N-(3-i-butyrylphenyl)-N-methyl-6-acetylamino-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
29. N-methyl-N-(3,4-methylendioxyphenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 20 30. N-methyl-N-(4-piperidinophenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-6,7-methylendioxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, hydrochlorid.
31. N-(4-n-butylaminophenyl)-N-methyl-1,2-dihydro-4,6-dihydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 25 32. N-(4-ethoxycarbonylmethylphenyl)-N-methyl-1-cyclohexyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
33. N-methyl-N-phenyl-1-(4-chlorphenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
34. N-methyl-N-phenyl-1-(4-methoxyphenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 30 35. N-(4-acetylaminophenyl)-N-methyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
36. N-methyl-N-phenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-5-nitro-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 35 37. N-phenyl-N-methyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltempunkt 200-204°C.

38. N-methyl-N-phenyl-1,2-dihydro-1,6-dimethyl-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
39. N-(4-dimethylaminophenyl)-N-methyl-1-allyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 5 40. N-(4-acetylphenyl)-N-methyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
41. N-methyl-N-(3-methylmercaptophenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
42. N-methyl-N-[4-nitrophenyl]-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 10 43. N-(3-hydroxyphenyl)-N-methyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
44. N-(4-carboxymethylphenyl)-N-methyl-1,2-dihydro-6,7-dimethoxy-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 15 45. N-(4-carboxymethoxyphenyl)-N-methyl-6-n-butyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
46. N-(4-methoxycarbonylmethoxyphenyl)-N-methyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
47. N-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-N-methyl-1,2-dihydro-6-dimethylamino-1-ethyl-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 20 48. N-(4-acetoxyphenyl)-N-methyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
49. N-(4-ethylaminophenyl)-N-methyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 25 50. N-methyl-N-(4-pivaloyloxyphenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
51. N-ethyl-N-(2-thiazolyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
52. N-propyl-N-(2-pyridyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 30 53. N-methyl-N-[2-(4-methyl-thiazolyl)]-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
54. N-(2-methoxy-ethyl)-N-pyrazinyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 35 55. N-allyl-N-(2-pyrimidinyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.

56. N-methyl-N-(2-pyridyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-isopropyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
57. N-methyl-N-(2-pyridyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-isobutyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 5 58. N-methyl-N-(2-thiazolyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-isobutyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
59. N-methyl-N-(2-thiazolyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-isopropyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
60. N-methyl-N-(2-pyridyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-1-n-propyl-quinolin-3-carboxamid.
- 10 61. N-methyl-N-(2-thiazolyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-1-n-propyl-quinolin-3-carboxamid.
62. N-methyl-N-(3-pyridyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 15 63. N-methyl-N-(4-pyridyl)-6-n-butyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
64. N-(5-chlor-2-pyridyl)-N-methyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
65. N-(2-methoxy-5-pyridyl)-N-methyl-6-n-butoxy-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 20 66. N-(4,6-dimethyl-2-pyridyl)-N-methyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
67. N-methyl-N-(4-methyl-2-thiazolyl)-6-chlor-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 25 68. N-(5-chlor-2-thiazolyl)-N-methyl-1,2-dihydro-5-fluor-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
69. N-methyl-N-pyrazinyl-1-allyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
70. N-methyl-N-(2-thiazolyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-5-nitro-quinolin-3-carboxamid.
- 30 71. N-methyl-N-(2-pyridyl)-1,2-dihydro-6-dimethylamino-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
72. N-methyl-N-(3-pyridazinyl)-6-n-butylamino-1,2-dihydro-1-ethyl-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 35 73. N-methyl-N-(2-thiazolyl)-6-acetylamino-1,2-dihydro-1-ethyl-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.

74. N-(2-imidazolyl)-N-methyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
75. N-methyl-N-(3-methyl-5-isothiazolyl)-1,2-dihydro-1-(4-chlorphenyl)-4-hydroxy-6,7-methylendioxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 5 76. N-(4-imidazolyl)-N-methyl-1,2-dihydro-1-(4-methoxyphenyl)-4,6-dihydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
77. N-methyl-N-(3-pyrazolyl)-1-cyclopentyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
78. N-methyl-N-(3-methyl-5-isothiazolyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-10 1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
79. N-[4-(2,6-dimethylpyrimidyl)]-N-methyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
80. N-[5-(2-methoxypyridyl)]-N-methyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.

15 EKSEMPEL 21

En blanding bestående af 19 dele indolin og 37 dele methantricarboxylsyretriethylester opvarmes til 100°C (under vakuum) i fem timer, mens den dannede ethanol destillerer af. Det dannede krystallinske bundfald filtreres fra og opløses i ethylether. Etheropløsningen ind-  
20 dampes til tørhed, og der tilsættes 25 dele diphenylether til remanensen, hvorefter den opnåede blanding opvarmes til 200°C i 8 timer. Efter afkøling til stuetemperatur hældes reaktionsblandingen i en vandig natriumhydroxidopløsning. Denne blanding vaskes med ethylether, og vandfasen gøres sur og ekstraheres med methylenchlorid.

25 Ekstrakten tørres og inddampes til tørhed. Remanensen oprenses ved hjælp af væskechromatografi, hvorved fås 1,2-dihydro-1,8-ethylen-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxylsyreethylester (1). Smeltepunkt 150°C.

3,4 dele af den ovenfor beskrevne ethylester (1) opløses i en op-  
30 løsnings blanding bestående af 14,3 dele eddikesyre og 5,8 dele 63% vandig brombrintesyre. Den fremkomne opløsning opvarmes til 120°C i 20

minutter. Efter henstand natten over ved stuetemperatur filtreres det dannede krystallinske bundfald fra. Krystallerne genudfældes ved opløsning i vandig base efterfulgt af syrning, hvorved fås 1,2-dihydro-1,8-ethylen-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxylsyre (2). Smeltepunkt 260°C.

Til en blanding bestående af 2,3 dele 1,2-dihydro-1,8-ethylen-4-hydroxy-2-oxo-3-carboxylsyre (2), 1,1 dele N-methylanilin og 20 dele tør toluen tilsættes 2,6 dele N,N-dicyclohexylcarbodiimid under omrøring. Herefter fortsættes omrøringen ved 90°C i 1 time. Reaktionsblandingen afkøles til stuetemperatur, og det dannede bundfald filtreres fra. Bundfaldet ekstraheres med en 2 M natriumhydroxidopløsning. Ekstrakten neutraliseres, gøres klar ved filtrering, gøres sur med saltsyre, og ekstraheres derefter med methylenchlorid. Methylenchloridekstrakten tørres og inddampes til tørhed i vakuum. Den krystallinske remanens vaskes med acetone og tørres, hvorved fås N-methyl-N-phenyl-1,2-dihydro-1,8-ethylen-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid (3). Smeltepunkt 260°C.

På principielt samme måde fremstilles de følgende forbindelser ud fra de tilsvarende udgangsmaterialer:

- 20 4. N-methyl-N-phenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 200-204°C.
5. N-ethyl-N-phenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 163°C.
6. N-(4-methoxyphenyl)-N-methyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 185°C.
- 25 7. N-methyl-N-(2-pyridyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 141°C.
8. N-(n-butyl)-N-phenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 185°C.
- 30 9. N-(4-chlorphenyl)-N-methyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 212°C.
10. N-(4-dimethylaminophenyl)-N-methyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, sønderdeling 195-200°C.

11. N-(4-hydroxyphenyl)-N-methyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltempunkt 258°C.
12. N-allyl-N-phenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltempunkt 186°C.
- 5 13. N-(4-carboxyphenyl)-N-methyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltempunkt 136°C.
14. N-(4-methoxyphenyl)-N-methyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-6-methoxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltempunkt 220°C.
15. N-(4-n-butylphenyl)-N-methyl-1,2-dihydro-6-dimethylamino-4-  
10 hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
16. N-(3,4-dimethoxyphenyl)-N-ethyl-1,2-dihydro-5-fluor-4-methoxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
17. N-(3-methoxyphenyl)-N-methyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-isopropyl-6-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 15 18. N-(4-methoxyphenyl)-N-methyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1,5-dimethyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
19. N-methyl-N-(4-pyrrolidinophenyl)-1-(4-fluorphenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
20. N-methyl-N-pyrazinyl-1,2-dihydro-1,8-ethylen-4-hydroxy-2-oxo-  
20 quinolin-3-carboxamid.
21. N-methyl-N-2-thiazolyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltempunkt 142°C.
22. N-methyl-N-2-pyrimidinyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, natriumsalt.
- 25 23. N-methyl-N-pyrazinyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltempunkt 176°C.
24. N-methyl-N-(3-methyl-5-isothiazolyl)-6-chlor-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
25. N-methyl-N-2-pyridyl-1-n-butyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-6-methoxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 30 26. N-ethyl-N-2-pyridyl-1,2-dihydro-6-dimethylamino-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
27. N-[5-(2-methoxypyridyl)]-N-methyl-1,2-dihydro-6-fluor-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 35 28. N-(4-methoxyphenyl)-N-methyl-1,2-dihydro-1,8-ethylen-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.

29. N-n-butyl-N-(4-chlorphenyl)-1,2-dihydro-1,8-ethylen-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
30. N-(4-dimethylaminophenyl)-N-methyl-1,2-dihydro-1,8-ethylen-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 5 31. N-methyl-N-2-thiazolyl-1,2-dihydro-1,8-ethylen-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
32. N-methyl-N-2-pyrimidinyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-1,8-trimethylen-quinolin-3-carboxamid.
33. N-ethyl-N-2-pyridyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-1,8-trimethylen-quinolin-3-carboxamid.
- 10 34. N-allyl-N-[5-(2-methoxypyridyl)]-1,2-dihydro-1,8-ethylen-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
35. N-(4-fluorphenyl)-N-methyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 197°C.
- 15 36. N-methyl-N-phenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, natriumsalt.
37. N-(2-hydroxyphenyl)-N-methyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 160°C.
38. N-(2-methoxycarbonylphenyl)-N-methyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 167°C.
- 20 39. N-(2-hydroxyethyl)-N-phenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 122°C.
40. N-(2-acetoxyethyl)-N-phenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 25 41. N-(4-methoxycarbonylphenyl)-N-methyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid, smeltepunkt 163°C.

## EKSEMPEL 22

Dette eksempel belyser effekten af forbindelserne med den almene formel I i carrageenanødemtesten på rotter.

- 30 Der anvendtes en modifikation af en metode beskrevet i (5). Der anvendtes hunrotter (Sprague-Dawley) med en vægt på 110-120 g. I hver eksperimentalgruppe anvendtes mindst 10 dyr. Fodødem induceredes ved injektion af carrageenan opløst i 0,9% NaCl i sålen på rotternes højre bagpote.

Stofferne, der var suspenderet i en vandig methocelopløsning (10 ml/kg), blev indgivet intraventrikulært 30 minutter før injektionen af carrageenan. Kontrolgruppen blev givet ren methocelopløsning (10 ml/kg).

- 5 3 timer efter carrageenaninjektionen blev dyrene aflivet. Bagbenene blev skåret af og vejede. Vægtforskellen mellem den injicerede højre pote og den uinjicerede venstre pote blev kaldt ødemvægt.

Nogle af de opnåede resultater er anført i tabel 1. Forbindelserne er betegnet ved en talkode, a:b, som beskrevet i eksempel 1.

- 10 Stoffernes effekt bedømtes ud fra ødemvægten, udtrykt i % efter sammenligning med kontrolgrupperne.

TABEL 1

Carrageenanødmetest i rotter - præliminære resultater  
Dosis 80 mg/kg peroralt

5	Forbindelse	Potentiering af carrageenanødem %
	1:1	40
	1:2	61
10	1:3	41
	1:5	28
	1:8	21
	1:9	48
	1:10	68
15	1:11	76
	1:12	29
	1:15	30
	1:17	43
	1:18	36
20	1:19	67
	1:21	22
	1:22	58
	1:23	29
	1:43	84
25	1:45	47
	1:46	32
	2:2	43
	2:3	61
	6:1	60
30	6:3	32
	7:1	84
	7:2	44
	7:3	47
	7:4	34
35	7:10	24

	Forbindelse	Potentiering af carrageenanødem %
5	10:1	36
	11:1	46
	12:8	51
	14:9	21
	21:6	38
10	21:9	52

De følgende yderligere forbindelser potentiører carrageenanødem i den foregående test signifikant i en dosis indenfor området 10-160 mg/kg p.o.:

- 15 8:1, 9:1, 12:7, 13:3, 14:7, 14:12, 16:1, 17:1, 18:1, 18:2, 18:3, 20:5, 20:9, 20:10, 20:16, 20:29, 20:34, 20:35, 20:39, 21:3, 21:5, 21:7, 21:8, 21:10, 21:12, 21:14, 21:16, 21:20, 21:21, 21:35.

#### EKSEMPEL 23

- 20 Dette eksempel illustrerer effekten af forbindelserne med den almene formel I i adjuvansarthritis testen i rotter.

- 25 Adjuvansarthritis testen i rotter fremkalder en forsinket overfølsomhedsreaktion og kan anvendes til at bestemme variationer i den forsinkede overfølsomhedsreaktion efter indgivelse af lægemidler til værtsorganismen. En forøgelse i omfanget af den forsinkede overfølsomhedsreaktion efter lægemiddelindgivelse tyder følgelig på forøget celleformidlet immunitet i værtsorganismen.

Der anvendtes en modifikation af en metode beskrevet i (12). Der anvendtes hanrotter (*Lister hooded*) med en vægt på 250-275 g. Der anvendtes mindst 9 dyr i hver eksperimentalgruppe.

- 5 En enkelt intradermal indsprøjtning af 0,5 mg/0,1 ml varmedræbt *Mycobacterium butyricum* suspenderet i sterilt flydende paraffin blev givet i højre bagpote på alle rotterne. Efter denne injektion, dag 0, blev rumfanget af den venstre bagpote fulgt, ved at man målte dens vandfortrængning, indtil eksperimentets afslutning.

- 10 Stofferne, som er suspenderede i vandig methocelopløsning (10 ml/kg) blev indgivet intraventrikulært. Kontrolgruppen blev givet methocelopløsning (10 ml/kg). De forskellige grupper dyr blev behandlet på denne måde én gang om dagen fra dag 4 til dag 14. Effekten af stofferne blev bedømt ud fra volumen af den venstre pote, udtrykt i % efter sammenligning med kontrolgrupperne.

- 15 Nogle af resultaterne er gengivet i tabel 2 i det nedenstående. Forbindelserne med den almene formel I sammenlignes med de kendte forbindelser levamisol og penicillamin, hvilke anses at have immunostimulerende aktivitet (3).

TABEL 2

Præliminære resultater fra adjuvansarthritis-test i rotter

	Forbindelse	Dosis, mg/kg p.o.	Forøgelse af venstre fods volumen %
5	1:1	40	41
	1:1	20	50
	7:1	40	35
10	7:1	20	44
	1:11	40	45
	1:43	10	48
	2:2	40	40
	2:3	40	39
15	6:1	40	34
	7:4	40	29
	21:6	10	41
	21:9	10	51
	Penicillamin	40	0
20	Levamisol	10	12
	Levamisol	5	4

De følgende yderligere forbindelser viser en signifikant potentierende effekt i adjuvansarthritis-testen på rotter i en dosis på 40 mg/kg p.o.:

1:2, 1:9, 1:10, 1:12, 1:19, 1:22, 13:3, 21:4, 21:5, 21:7, 21:11, 21:14, 21:17, 21:19, 21:23, 21:24, 21:26, 21:28, 21:30, 21:31, 21:33, 21:35.

Toxiciteten af forbindelserne med den almene formel I er lav. LD<sub>50</sub>-værdier, der har været målt i mus p.o., er højere end 1000 mg/kg.

Den akutte LD<sub>50</sub> for levamisol i mus er 285 mg/kg p.o. (13).

Dette eksempel viser, at de nye forbindelser forstærker celleformidlet immunitet (3).

#### EKSEMPEL 24

- 5 Dette eksempel illustrerer effekten af forbindelserne med den almene formel I i kighostevaccinepleuritistesten.

Kighostevaccinepleuritis er en nyttig test til vurdering af effekten af kemiske forbindelser på immunsystemet. Forbindelser, der forøger reaktionen i denne forsinkede overfølsomhedsreaktion, anses for at  
10 stimulere celleformidlet immunitet.

Der anvendtes modifikation af en metode beskrevet i (4). Der anvendtes hanrotter (Sprague-Dawley) med en vægt på 250-275 g. Der anvendtes mindst 10 dyr i hver gruppe.

- Lige rumfang af Freund's inkomplette adjuvant og en suspension af  
15 varmedræbte Bordetella pertussis organismer blandedes. For at sensibilisere dyrene injiceredes på dag 0 0,2 ml af en blanding indeholdende  $0,036 \times 10^{10}$  organismer/ml i oversiden på én bagpote og én forpote.

- Dyrene provokeredes på dag 12 med 0,1 ml af en blanding indeholdende  $0,25 \times 10^{10}$  organismer/ml, der injiceredes intrapleuralt. 48 timer  
20 efter provokationen, dag 14, målttes volumen af eksudatet i brysthulen.

- Stofferne, som var suspenderet i en vandig methocelopløsning (10 ml/kg), blev indgivet intraventrikulært én gang om dagen fra dag 10  
25 til dag 13. Kontrolgrupperne blev givet ren methocelopløsning (10 ml/kg).

Effekten af stofferne blev bedømt ud fra eksudatvolumenet, udtrykt i % efter sammenligning med kontrolgrupperne.

Nogle af resultaterne er gengivet i tabel 3 i det nedenstående. Forbindelserne med den almene formel I er sammenlignet med de kendte  
5 forbindelser levamisol og penicillamin (4).

TABEL 3  
Kighostevaccinepleuritistest i rotter - prælimerare resultater  
Dosis 10 mg/kg, p.o.

5	Forbindelse	Forøgelse af den forsinkede overfølsomhedsreaktion, bedømt ved exsudatets volumen %
10	1:1	55
	1:5	47
	1:8	27
	1:10	30
	1:11	37
	1:12	65
15	1:43	70
	1:50	46
	2:2	64
	2:3	66
	6:1	91
20	7:1	81
	7:4	27
	7:10	41
	7:28	61
	12:8	29
25	13:7	21
	14:17	27
	21:5	29
	21:6	90
	21:7	21
30	21:9	84
	21:11	34
	Penicillamin	17
	Levamisol	13

De følgende yderligere forbindelser har signifikant forøgende effekt i kighostevaccinepleuritistesten i rotter ved en dosis på 10 mg/kg p.o.:

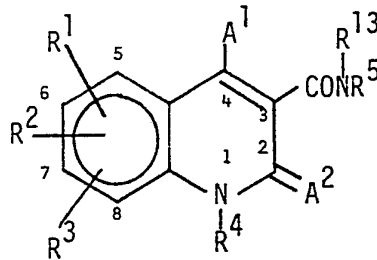
1:2, 1:9, 1:13, 1:19, 1:22, 9:1, 10:5, 10:6, 10:12, 10:13, 10:17,  
10:20, 12:7, 13:3, 19:1, 19:2, 20:1, 20:2, 20:3, 20:4, 20:5, 20:9,  
5 20:10, 20:16, 20:20, 20:21, 20:29, 20:34, 20:35, 20:39, 20:54, 20:74,  
20:78, 21:3, 21:8, 21:10, 21:12, 21:13, 21:14, 21:16, 21:17, 21:19,  
21:20, 21:21, 21:23, 21:24, 21:26, 21:28, 21:30, 21:31, 21:33, 21:35.

## REFERENCER

1. Rocklin, R.E., *Ann. Repts. Med. Chem.* **8** (1973) 284.
2. Eisen, H.N., *Immunology*, Harper & Row Publishers, Inc., p. 558-70 (1974).
- 5 3. Huskisson, E.C. et al, *Lancet*, **1** (1976) 393.
4. Dieppe, P.A. et al, *Agents and Actions* **6/5** (1976) 618.
5. Winter, C.A. et al, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **111** (1962) 544.
6. Jones, G. (Ed.), *Quinolines*, part 1, John Wiley and Sons (1977), p. 93-318.
- 10 7. Coppola, G.M. et al, *J. Org. Chem.* **41** (1976) 825.
8. Coffey, S. (Ed.), *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam, 2nd. Ed., vol III part B (1974) p. 219-44.
9. Dieckmann, W. et al, *Ber.* **37** (1904) 4627.
- 15 10. Hardtmann, G.E. et al, *J. Heterocycl. Chem.* **12** (1975) 563.
11. Rügheimer, L. et al, *Ber.* **17** (1884) 736.
12. Newbould, B.B., *Brit. J. Pharmacol.* **21** (1963) 127.
13. Renoux, G., *Pharmac. Ther.* **A 2** (1978) 397.
14. McOmie, J.F.W., *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, London 1977.
- 20

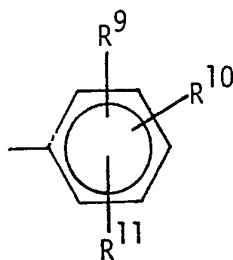
## PATENTKRAV

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af oxoquinolin-3-carboxamider med den almene formel I



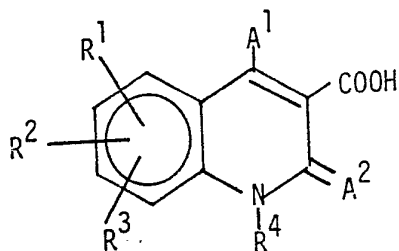
I

- eller tautomerer heraf,
- 5 i hvilken grupperne  $A^1$  og  $A^2$  har byttet plads, og hvor der er en 2,3- i stedet for en 3,4-dobbeltbinding;
- hvor  $R^1$ ,  $R^2$  og  $R^3$  er ens eller forskellige og valgt fra klassen bestående af: hydrogen; lavere alkyl; lavere alkoxy; halogen;  $\text{NO}_2$ ; OH;  $\text{OCOR}^8$ ;  $\text{NR}^6\text{R}^7$ ; og  $\text{NR}^6\text{COR}^8$ ; og hvor  $R^1$  og  $R^2$  eller  $R^2$  og  $R^3$
- 10 tilsammen også kan være i form af en methylenedioxygruppe;
- hvor  $R^4$  er valgt fra klassen bestående af: lavere alkyl; lavere alkenyl; lavere alkylen dannende en ring ved quinolinringsystemets carbonatom i 8-stillingen; cycloalkyl, enten mono- eller disubstitueret med substituenten valgt blandt gruppen bestående af lavere alkyl,
- 15 lavere alkoxy, OH og  $\text{OCOR}^8$ ; og phenyl, enten mono- eller disubstitueret med substituenten valgt fra klassen bestående af lavere alkyl, lavere alkoxy og halogen, især F, Cl og Br; og hvor  $R^5$  er valgt fra klassen bestående af: en fem- eller seksleddet heterocyclisk ring indeholdende højst to heteroatomer valgt fra klassen bestående af
- 20 S og N, og som enten er mono- eller disubstitueret med substituenten valgt blandt lavere alkyl, lavere alkoxy og halogen, især F og Cl; og gruppen med den almene formel II



II

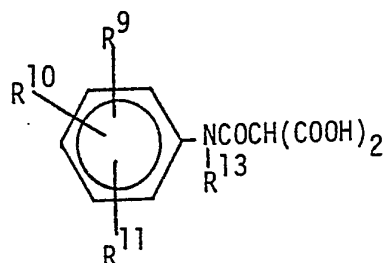
- hvor  $R^9$ ,  $R^{10}$  og  $R^{11}$  er ens eller forskellige, og valgt fra klassen bestående af: hydrogen; lavere alkyl; lavere alkenyl; lavere alkoxy; lavere alkylthio; halogen; CN;  $SO_2CH_3$ ; OH;  $OCOR^8$ ;  $NR^6R^7$ ;  $NR^6COR^8$ ;  $COOR^{12}$ ;  $OCH_2COOR^{12}$ ;  $CH_2COOR^{12}$ ;  $COR^8$ ; og
- 5  $-N(CH_2)_m$ , hvor m er fire eller fem;  
og hvor  $R^9$  og  $R^{10}$  eller  $R^{10}$  og  $R^{11}$  tilsammen også kan være i form af en methylenedioxygruppe;
- hvor  $A^1$  er valgt fra klassen bestående af  $OR^{12}$ ,  $OCOR^8$ ,  $NR^6R^7$  og  $NR^6COR^8$ , og  $A^2$  er valgt fra klassen bestående af O og  $NR^6$ ;
- 10  $R^6$  og  $R^7$  er valgt fra klassen bestående af hydrogen og lavere alkyl; hvor  $R^8$  er lavere alkyl; hvor  $R^{12}$  er valgt fra klassen bestående af lavere alkyl og M; og hvor M er valgt fra klassen bestående af hydrogen og farmaceutisk acceptable uorganiske og organiske kationer; og
- 15 hvor  $R^{13}$  er valgt fra klassen bestående af hydrogen, lavere alkyl, eventuelt substitueret med en substituent valgt blandt klassen bestående af OH,  $OR^8$  og  $OCOR^8$  og lavere alkenyl; forudsat at  $R^{13}$  er valgt fra klassen bestående af lavere alkyl, eventuelt substitueret med en substituent valgt fra klassen bestående af OH,  $OR^8$  og
- 20  $OCOR^8$  og lavere alkenyl, når  $R^9$ ,  $R^{10}$  og  $R^{11}$  er valgt fra klassen bestående af lavere alkyl, lavere alkenyl og lavere alkoxy, eller additionssalte med farmaceutisk acceptable uorganiske eller organiske syrer,
- kendetegnet ved, at
- 25 (a) en carboxylsyre med den almene formel III



III

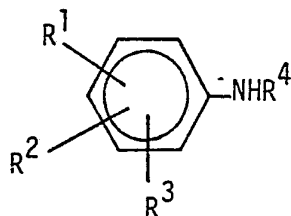
eller et reaktivt derivat heraf, omsættes med en amin  $R^5R^{13}NH$  eller et reaktivt derivat heraf;

(b) et reaktivt derivat af en dicarboxylsyre med den almene formel IV



IV

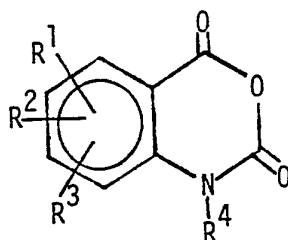
omsættes med en amin med den almene formel V



V

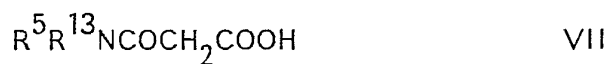
5 hvorved dannes forbindelser med den almene formel I, hvori  $A^1$  er OH, og  $A^2$  er O;

(c) et derivat af isatinsyreanhydrid med den almene formel VI



VI

omsættes med en lavere alkylester af en syre med den almene formel VII

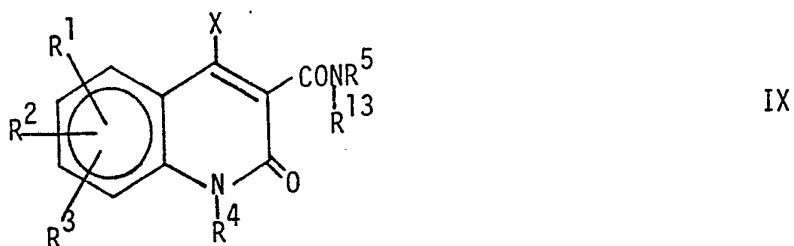


5 hvorved fås forbindelser med den almene formel I, hvor  $A^1$  er OH, og  $A^2$  er O eller omsættes med en nitril med den almene formel VIII



hvorved fås forbindelser med den almene formel I, hvor  $A^1$  er OH og  $A^2$  er NH;

(d) en forbindelse med den almene formel IX,



10 hvor X er halogen, omsættes med en forbindelse  $A^1\text{H}$  eller et reaktivt derivat heraf, hvorved fås forbindelser med den almene formel I, hvor  $A^2$  er O,

og grupper, der er følsomme overfor de anførte reaktioner (a)-(d), om nødvendigt er beskyttede ved konventionelle fremgangsmåder, og

15 derefter omdannet til de ønskede grupper, således at en forbindelse med den almene formel I opnås, hvor forbindelser med den almene formel I, fremstillet ved de ovennævnte fremgangsmåder, om ønsket omdannes til farmaceutisk acceptable additions-

20 salte, og

hvor alle ovennævnte reaktioner udføres i nærværelse af et opløsningsmiddel, der ikke reagerer med reaktanterne og reaktionsprodukterne ved reaktionsbetingelserne; eventuelt i nærværelse af en katalysator.

- 5 2. Fremgangsmåde ifølge krav 1,  
k e n d e t e g n e t ved, at  $R^{13}$  er valgt fra klassen bestående af lavere alkyl, substitueret lavere alkyl og lavere alkenyl,  $A^1$  er OH og  $A^2$  er O,  $R^4$  er lavere alkyl, og  $R^5$  er gruppen med den almene formel II som defineret ovenfor.
- 10 3. Fremgangsmåde ifølge krav 1,  
k e n d e t e g n e t ved, at  $R^{13}$  er hydrogen,  $R^4$  er lavere alkyl, og  $R^5$  er en heterocyclisk ring.
4. Fremgangsmåde ifølge krav 1,  
k e n d e t e g n e t ved, at  $A^1$  er valgt fra klassen bestående af  $NR^6R^7$  eller  $NR^6COR^8$ ,  $A^2$  er O,  $R^4$  er lavere alkyl, og  $R^5$  er gruppen med den almene formel II som defineret ovenfor, og hvor  $R^6$ ,  $R^7$  og  $R^8$  er som defineret ovenfor.
- 15 5. Fremgangsmåde ifølge krav 1,  
k e n d e t e g n e t ved, at  $R^{13}$  er hydrogen,  $R^5$  er gruppen med den almene formel II som defineret ovenfor og  $R^9$ ,  $R^{10}$  og  $R^{11}$  er valgt fra klassen bestående af halogen, OH,  $OCOR^8$ ,  $NR^6R^7$ ,  $NR^6COR^8$ ,  $-N(\text{CH}_2)_m$ ,  $COOR^{12}$ ,  $OCH_2COOR^{12}$  og  $CH_2COOR^{12}$ , hvor  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{12}$  og m er som defineret i det foregående.
- 20 6. Fremgangsmåde ifølge krav 1,  
k e n d e t e g n e t ved, at  $R^4$  er lavere alkyl, der danner en ring ved quinolinringsystemets carbonatom i 8-stillingen.
7. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 1, 3 eller 6  
k e n d e t e g n e t ved, at  $R^5$  er en heterocyclisk ring valgt fra klassen bestående af pyridin, pyrazol, imidazol, isothiazol, thiazol, pyridazin, pyrimidin, og pyrazin.
- 30

8. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 1-7,  
 k e n d e t e g n e t ved, at mindst to af substituenterne  $R^1$ ,  $R^2$   
 og  $R^3$  er hydrogen og, når  $R^5$  er gruppen med den almene formel II  
 som defineret ovenfor, mindst én af substituenterne  $R^9$ ,  $R^{10}$  og  $R^{11}$   
 5 er hydrogen.
9. Fremgangsmåde ifølge krav 1,  
 k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles følgende forbindelser:
- a) N-(4-dimethylaminophenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-  
 quinolin-3-carboxamid.
- 10 b) N-(4-carboxymethylphenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-  
 oxo-quinolin-3-carboxamid.
- c) N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-  
 quinolin-3-carboxamid.
- d) N-phenyl-N-methyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quin-  
 15 olin-3-carboxamid.
- e) N-phenyl-1,2-dihydro-1,8-ethylen-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-  
 carboxamid.
- f) N-phenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-1,8-trimethylen-quinolin-  
 3-carboxamid.
- 20 g) N-(2-thiazolyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-  
 3-carboxamid.
- h) N-methyl-N-phenyl-4-amino-1,2-dihydro-1-methyl-2-oxo-quinolin-  
 3-carboxamid.
- i) N-methyl-N-(2-thiazolyl)-4-amino-1,2-dihydro-1-methyl-2-oxo-quin-  
 25 olin-3-carboxamid.
- j) N-phenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-2-imino-1-methyl-quinolin-3-car-  
 boxamid.
- k) N-methyl-N-phenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-1,8-trimethylen-  
 quinolin-3-carboxamid.
- 30 l) N-methyl-N-phenyl-1,2-dihydro-6-dimethylamino-4-hydroxy-1-me-  
 thyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- m) N-(2-imidazolyl)-N-methyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-  
 quinolin-3-carboxamid.
- n) N-(4-methoxyphenyl)-N-methyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-  
 35 2-oxo-quinolin-3-carboxamid.

- o) N-methyl-N-(2-pyridyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- p) N-(4-chlorphenyl)-N-methyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 5 q) N-methyl-N-pyrazinyl-1,2-dihydro-1,8-ethylen-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- r) N-methyl-N-(2-thiazolyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- s) N-methyl-N-pyrazinyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 10 t) N-methyl-N-(2-thiazolyl)-1,2-dihydro-1,8-ethylen-4-hydroxy-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- u) N-(2-hydroxyphenyl)-N-methyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-quinolin-3-carboxamid.
- 15 hvor forbindelserne a)-u), om ønsket, også ved konventionelle metoder kan omdannes til salte med farmaceutisk acceptable uorganiske eller organiske kationer, eller additionssalte med farmaceutisk acceptable uorganiske eller organiske syrer.