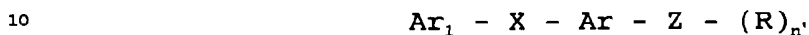


Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangs-
måte for fremstilling av nye kjemiske forbindelser som utviser
verdifull farmasøytisk aktivitet. Nærmere bestemt angår opp-
finnelsen fremstilling av nye lipoxxygenaseinhibitorforbind-
5 elser som utviser antiinflammatorisk og antiallergisk
aktivitet.

Ved foreliggende oppfinnelse fremstilles forbindelser
med den generelle formel:

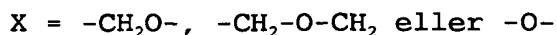


og farmasøytisk akseptable salter derav, hvori

Ar_1 er kinolyl, naftyl eller tetrahydronaftyl;

Ar er meta-fenylen eller para-fenylen; idet

15



Z er en alkylenkjede inneholdende opptil 10 carbon-
atomer i hovedkjeden og totalt opptil 12 carbonatomer, og med
20 fra 0-2 dobbeltbindinger, og hvor angitte alkylenkjede kan
være bundet til Ar gjennom et oxygenatom,

når $n' = 2$ eller 3 er R en substituent uavhengig
bundet til et av carbonatomene i Z , utvalgt fra gruppen $=\text{O}$,
 OR_3 , $\text{N}(\text{R}_2)_2$, $-\text{CH}_3$ og $-\text{COR}_4$; og

25 når $n' = 4$ til 7 er R en substituent uavhengig bundet
til et carbonatom i Z , utvalgt fra gruppen $=\text{O}$, OR_3 , $\text{N}(\text{R}_2)_2$,
 $-\text{CH}_3$, $-\text{COR}_4$ og halogen;

med det forbehold at et omegacarbon av Z ikke er
disubstituert med $=\text{O}$ og $-\text{OR}_3$, og med det forbehold at når n' er
30 2 og R er $-\text{CH}_3$, er $-\text{CH}_3$ ikke beliggende på Z -alkylenkjedens
terminale carbonatom;

R_2 er H , C_1 - C_6 -alkyl, fenyl eller benzyl;

R_3 er H , C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkanoyl, fenyl, benzyl
eller substituert fenyl, hvori substituenten er halogen, C_1 - C_6 -
35 alkyl eller C_1 - C_6 -alkoxy;

R_4 er OR_2 eller $\text{N}(\text{R}_2)_2$;

$n' = 2-7$.

Alkylenkjedene representert ved Z kan være normale eller forgrenede kjeder, hvori grenene er fortrinnsvis methyl eller ethyl og innbefatter de hvori to slike grupper, f.eks. methyl, er på samme carbonatom. Alkylenkjedene inne-
 5 holder fortrinnsvis opptil 8 carbonatomer, enten disse er forgrenede eller normale. Alkylenkjeden kan inneholde opp- til to dobbeltbindinger og kan være bundet direkte til A- ringen gjennom et oxygenatom.

Av gruppene som er representative for X i den foregå-
 10 ende formel, er spesielt gruppen $\text{-CH}_2\text{O-}$ foretrukket.

Analogifremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse for fremstilling av forbindelser med formel I er kjennetegnet ved

kondensering av en forbindelse av formel II med en
 15 forbindelse av formel III:



20 hvori

X' er $\text{-CH}_2\text{-Hal}$ og X'' er -OH ; eller
 X' er -OH og X'' er $\text{-CH}_2\text{Hal}$; eller
 X' er -Hal og X'' er $\text{-CH}_2\text{OH}$; eller
 X' er $\text{-CH}_2\text{OH}$ og X'' er -Hal ; eller
 25 X' er $\text{-CH}_2\text{OH}$ og X'' er $\text{-CH}_2\text{Hal}$; eller
 X' er $\text{-CH}_2\text{-Hal}$ og X'' er $\text{-CH}_2\text{OH}$; eller
 X' er -OH og X'' er -Hal ; eller
 X' er -Hal og X'' er -OH ;

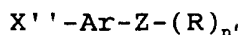
under substitusjonsreaksjonsbetingelser for dannelse av en
 30 forbindelse av formel I.

Således kan forbindelsene fremstilles ved for- skjellige syntesemetoder som eksemplifisert ved følgende:

1. Kondensasjon av en forbindelse med formel II



35 hvori X' er $\text{-CH}_2\text{Hal}$, -Hal , -OH eller $\text{-CH}_2\text{OH}$ med en forbindelse av formel III

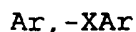


III

hvor X'' er $-\text{CH}_2\text{Hal}$, $-\text{Hal}$, $-\text{OH}$ eller $-\text{CH}_2\text{OH}$ via eliminering av X' og X'' med en rest Z gjenværende etter kondensasjon. Slike
 5 kondensasjonsreaksjoner er kjent og finner sted f.eks. mellom $-\text{CH}_2\text{Hal}$ og $-\text{OH}$ med eliminering av hydrogenhalogenid og dannelse av brogruppen $-\text{CH}_2\text{O}-$ mellom de to ringer av det resulterende produkt. Anvendelse av halogen i stedet for $-\text{CH}_2\text{Hal}$ resulterer i difenyletherstrukturen (hvor X er $-\text{O}-$). Denne
 10 reaksjon er kjent som Ullman-ethersyntese.

En variant av denne syntesemetode anvender Grignard-reagenset i stedet for den halogenholdige substituent.

2. Alternativt kan substituenten $-Z-(R)_n$ adderes til forbindelser av formel IV

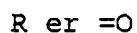


IV

under anvendelse av klassiske acylerings- eller alkyleringskondensasjonsreaksjoner, f.eks. et acylerende derivat av en
 20 syre



med en Friedl-Crafts-katalysator for å tilveiebringe forbindelser hvori



25 fra hvilke forbindelser, hvor R er forskjellig fra O , kan fremstilles ved kjente reaksjoner, f.eks. ved reduksjon av carbonyloxygenet til $-\text{OH}$ under anvendelse av lithiumaluminiumhydrid og liknende reduksjonsmidler.

De beskrevne reaksjoner utføres under anvendelse av
 30 klassiske organiske reaksjoner kjent innen faget. Selvsagt blokkeres fortrinnsvis reaktive grupper, hvis slike er til stede, etter kjente metoder for å unngå konkurrering eller bireaksjoner.

De ovenfor angitte reaksjoner utføres i et organisk
 35 løsningsmiddel for de reaktive utgangsmaterialer ved temperaturer varierende fra romtemperatur opp til reaksjonsblandings tilbakeløpstemperatur. I kondensasjonsreaksjoner, hvor hydrogenhalogenid dannes, er en hydrogenhalogenid-akseptor, dvs. vanligvis en basisk forbindelse slik som et

organisk amin, til stede for å lette reaksjonen. I de reaksjoner hvor en Friedl-Crafts-katalysator anvendes, er aluminiumklorid eller zinkklorid generelt anvendbare.

Sluttproduktene gjenvinnes fra reaksjonsblandingen og renses deretter etter kjente prosedyrer, f.eks. kolonne-
5 kromatografiske teknikker.

Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen inneholder basisk nitrogen, danner salter med syrer, både organiske og uorganiske. Av særlig verdi er salter med farmasøytisk
10 akseptable syrer, spesielt i doseringsformer basert på vandige systemer hvor den forøkte vannløselighet av saltene er mest fordelaktig. Salter dannet med farmasøytisk uakseptable syrer, er også anvendbare ved isolering og rensing av de basiske, nitrogenholdige nye forbindelser. Salter innbefatter de som
15 dannes med saltsyre, svovelsyre, salpetersyre, perklorisyre, benzensulfonsyre, toluensulfonsyre, fosforsyre, eddiksyre, epleisyre, malonsyre, vinsyre og liknende syrer.

Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen eksisterer også i stereoisomere former på grunn av nærvær av
20 asymmetriske sentra i molekylet, spesielt i gruppen $-Z(R)_n$ og i kjeden $-X-$ (hvor R_1 er forskjellig fra H), eller i andre deler av molekylet. Foreliggende oppfinnelse tar i betraktning stereoisomerer individuelt eller i blandinger, eller som den racemiske forbindelse. De individuelle stereoisomerer kan
25 erholdes ved standard oppløsningsprosedyrer kjent innen faget, eller ved stereospesifikke synteser.

Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen kan administreres til verten i et utall former tilpasset til den valgte administreringsmåte, dvs. oralt eller parenteralt.

30 De etterfølgende eksempler illustrerer oppfinnelsen.

Eksempel 1

2-[3-(1-hydroxy-2-methylhexyl)-fenoxymethyl]-kinolin

A. En løsning av ketonet 2-(3-hexanoylfenoxymethyl)-
35 kinolin (fremstilt fra 3-hexanoylfenol og 2-klormethylkinolin) (6 g, 0,018 mol) i 25 ml tørr THF ble langsomt tilsett til en svakt tilbaketrekende suspensjon av 1,3 g (0,054 mol) natriumhydrid i 75 ml tørr THF inneholdende overskudd av metyljodid (10,3 g, 0,073 mol). Etter at til-

setningen av ketonet var fullført (30 min.), ble reaksjonsblandingens kokt under tilbakeløpskjøling i 4 timer. Etter avkjøling av blandingen til romtemperatur ble overskudd av NaH ødelagt ved tilsetning av methanol. Alt flyktig materiale ble fjernet på rotasjonsfordamper, og residuet ble tatt opp i ethylacetat. Det organiske ekstrakt ble vasket med vann og med saltvann og ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Etter fjerning av alt løsningsmiddel ble det monomethylerte keton 2-[3-(2-methylhexanoyl)-fenoxyethyl]-kinolin beholdt som en gul olje som veide 8 g.

B. Dette keton (8 g) ble deretter redusert med 1,4 g (0,036 mol) natriumborhydrid i 100 ml ethanol ved romtemperatur i ca. 15 timer. Litt vann og methanol ble tilsatt til reaksjonsblandingens, og deretter ble mesteparten av de flyktige bestanddeler fjernet på rotasjonsfordamper. Residuet ble grundig ekstrahert med ethylacetat, og det organiske lag ble vasket med vann, saltvann og ble deretter tørket over vannfritt MgSO_4 . Alt løsningsmiddel ble fjernet under dannelse av 6 g av en gul olje som ble kromatografert på silicagel under anvendelse av 20% ethylacetat i hexan som elueringsmiddel. Den ønskede monomethylerte alkohol ble beholdt som et gult fast materiale (1,5 g) med sm.p. 64-67°C.

Eksempel 2

2-[3-(1-hydroxy-2,2-dimethylhexyl)-fenoxyethyl]-kinolin

A. Ketonet 2-(3-(2,2-dimethylhexanoyl)-fenoxyethyl)-kinolin (4 g) ble behandlet med 0,9 g natriumborhydrid i 70 ml ethanol ved romtemperatur i 15 timer. Løsningen ble avkjølt på et isbad, og overskuddet av borhydridet ble ødelagt ved tilsetning av kald fortynnet HCl-løsning dråpevis. Etter at alt av reduksjonsmiddelet var ødelagt, ble pH på løsningen justert til 5-6, hvorefter mesteparten av de flyktige bestanddeler ble fjernet. Residuet ble tatt opp i ethylacetat, og det organiske lag ble vasket med vann, saltvann og ble tørket over MgSO_4 . Den urene alkohol ble isolert ved fjerning av alle løsningsmidler. Den rene alkohol (1,6 g, 114-116°C) ble isolert ved kromatografi på silicagel under anvendelse av 20% ethylacetat i hexan som elueringsmiddel.

B. Fremstilling av 2-(3-(2,2-dimethylhexanoyl)-fenoxy-methylkinolin (utgangsforbindelse for prosedyre A):

En blanding av 12,1 g 2-klormethylkinolin, 15 g 3-(2,2-dimethylhexanoyl)-fenol, 20 g finpulverisert vannfritt kaliumcarbonat og 0,05 g kaliumjodid i 300 ml tørr aceton ble kokt under tilbakeløpskjøling over natten. Suspensjonen ble filtrert, og mesteparten av de flyktige bestanddeler ble fjernet på rotasjonsfordamperen. Residuet ble tatt opp i ethylacetat, ble vasket med 5% NaOH-løsning, vann, saltvann, og ekstraktet ble tørket. Etter fjerning av alt løsningsmiddel ble den urene ether erholdt som en gul olje. Denne olje ble rensset på HPLC (Prep. 500, Waters) under anvendelse av 10% ethylacetat i hexan som elueringsmiddel. Det rene materiale ble isolert i et utbytte på 48% (12 g) som en gul olje.

C. Syntese av 3-(2,2-dimethylhexanoyl)-fenol

26 g av benzyletheren av den ønskede fenol ble tatt opp i 150 ml methanol, og denne løsning ble hydrogenert i en Parr-apparatur under en hydrogenatmosfære (3,16-3,51 kg/cm²) i nærvær av 10 g 10% palladium på carbon. Etter 20-24 timer ble suspensjonen filtrert på celitt, all methanol ble fjernet under dannelse av den ønskede fenol i 83% utbytte (15,4 g) som en fargeløs væske.

Benzylether-utgangsforbindelsen ble fremstilt ved oxydasjon av 3-(1-hydroxyhexyl)-fenylbenzylether til det tilsvarende keton, etterfulgt av alkylering med metyljodid under dannelse av 2,2-dimethylforbindelsen.

Eksempel 3

30 2-(3-(2-(2-hydroxy)-heptyl)-fenoxyethyl)-kinolin-hydroklorid

En blanding av 3,1 g 2-klormethylkinolin-hydroklorid og 3 g 2-(3-hydroxyfenyl)-2-heptanol i 300 ml aceton, inneholdende 20 g kaliumcarbonat og 0,2 g kaliumjodid, ble kokt under tilbakeløpskjøling over natten. Reaksjonsblandingen ble avkjølt, og mesteparten av de flyktige bestanddeler ble fjernet på rotasjonsfordamper. Residuet ble tatt opp i ethylacetat og vasket med natriumhydroxydløsning (5%) og saltvann. Det organiske lag ble tørket over magnesium-

sulfat, og alt løsningsmiddel ble fjernet under dannelse av det urene produkt (som veide ca. 6 g), som ble renset ved kromatografi (silicagel, 20% ethylacetat i hexan). Den frie base, isolert som en olje, ble oppløst i tørr ether og behandlet med hydrogenkloridgass under dannelse av det rene ønskede salt som et hvitt fast materiale med sm.p. 125°C (spaltning).

Eksempel 4

10 2-[3-(2-hydroxy-2-heptyl)-fenoxy-methyl]-kinolin

Til en etherisk løsning av 3,2 g 2-(3-hexanoylfenoxy-methyl)-kinolin (fremstilt ved oksydasjon av den tilsvarende alkohol med pyridiniumklorkromat i CHCl_3) ble tilsatt langsomt et overskudd av en 3 M-løsning av 2,5 g metylmagnesiumbromid (7,0 ml) i ether, og blandingen ble omrørt over natten. En mettet løsning av ammoniumklorid ble dråpevis tilsatt til den godt omrørte reaksjonsblanding inntil løsningen ble klar, og et gråhvitt fast materiale koagulerte under dannelse av en hard kake. Væsken ble filtrert, og residuet ble vasket med mer ether. Etherlaget ble fraskilt fra det vandige lag, ble vasket med saltvann og tørket over magnesiumsulfat. Alle flyktige bestanddeler ble fjernet under dannelse av en olje, som ble renset ved kromatografi på silicagel (6% ethylacetat i hexan), under dannelse av den ønskede tertiære alkohol som en klar, fargeløs væske.

Eksempel 5

2-(3-(6-fenoxy-1,2,2-trimethyl-1-hydroxyhexyl)-fenoxy-methyl)-kinolin

30 Til en løsning av 3,6 g av ketonet 2-(3-(6-fenoxy-2,2-dimethylhexanoyl)-fenoxy-methyl)-kinolin i 100 ml tørr ether ved 0°C ble dråpevis tilsatt 7,7 ml (23,8 mmol, 3 ekvivalenter) av en etherisk løsning av metylmagnesiumbromid under nitrogenatmosfære. Den klare, orange løsning ble omrørt over natten ved romtemperatur. Til denne løsning ble tilsatt en mettet ammoniumkloridløsning når magnesiumsaltene ble utfelt. Etherlaget ble fraskilt, vasket med vann og saltvann og ble deretter tørket over MgSO_4 . Alle flyktige bestanddeler ble fjernet under dannelse av 4,2 g av

det urene produkt. Dette ble renset ved kromatografi på silicagel (25% ethylacetat i hexan, 20% ethylacetat i hexan og til slutt 10% ethylacetat i hexan), under dannelsen av 0,9 g av det rene produkt som en gul væske.

5

Eksempel 6

1-(3-(2-kinolinylmethoxy)-fenyl)-3-methyl-1,3-butandiol

En blanding av 10 g (47 mmol) 2-klormethylkinolinhydroklorid, 6,3 g (52 mmol) 3-hydroxybenzaldehyd, 14,5 g
10 (105 mmol) pulverformet kaliumcarbonat, 1,5 g cesiumcarbonat og 0,7 g natriumjodid i 150 ml tørr aceton ble kokt under tilbaketiløpsskjuling i 14 timer. Det faste residuum ble filtrert fra, og filtratet ble konsentrert og oppløst i ethylacetat. Den organiske løsning ble vasket suksessivt
15 med 10% NaOH-løsning, vann og saltvann og ble deretter tørket over magnesiumsulfat. Alle flyktige bestanddeler ble fjernet under dannelsen av et gult fast materiale som veide 14,8 g. Dette ble omkrystallisert fra hexan-ethanolblanding under dannelsen av 11,8 g 4-(3-(2-kinolinylmethoxy)-fenyl-4-
20 hydroxy-2-butanon med sm.p. 116-119°C.

Til en løsning av 2,5 g av det ovenfor angitte hydroxyketon i 150 ml tørr THF ble dråpevis tilsatt en eterisk
løsning av 17,1 mmol (2,2 ekvivalenter) metylmagnesiumbromid. Reaksjonsblandingen ble omrørt over natten, hvorpå
25 en mettet ammoniumkloridløsning ble tilsatt. De utfelte magnesiumsalter ble filtrert, og filtratet ble konsentrert i vakuum. Det ønskede materiale ble isolert etter rensing ved kromatografi på silicagel under anvendelse av 40% ethylacetat i hexan, som et gult, krystallinsk fast materiale med
30 sm.p. 117-124°C (1,2 g).

Eksempel 7

2-(3-(6,6,6-trifluorhexanoyl)-fenoxymetyl)-kinolin

En blanding av 6,8 g (27 mmol) 3-(5,5,5-trifluorhexanoyl)-fenol og 4,4 g (25 mmol) 2-klormethylkinolin i 75
35 ml DMSO, inneholdende 14 ml 2 N NaOH, ble omrørt ved romtemperatur over natten (13 timer). Den mørke reaksjonsblanding ble helt over i 200 ml vann, og den vandige løsning ble ekstrahert med 4 x 30 ml ethylacetat. Det organiske ekstrakt

ble vasket med 1 N NaOH-løsning, vann og saltvann og ble deretter tørket over magnesiumsulfat. Etter fjerning av alle flyktige bestanddeler ble det erholdt en mørk væske som stivnet ved henstand (7,2 g). Dette faste materiale ble kromatografert (3% ethanol i toluen på silicagel), under dannelsen av 4,5 g beigefarget fast materiale med sm.p. 83-4°C, som igjen ble kromatografert (15% aceton i hexan på silicagel), under dannelsen av 3,1 g av et hvitt fast materiale med sm.p. 86-87°C. Dette rene materiale ble omkrystallisert fra hexan-aceton (spor) under dannelsen av 2,4 g av den ønskede forbindelse som et fargeløst, krystallinsk fast materiale med sm.p. 88-88,5°C (første masse, andre masse sm.p. 87-88°C).

Eksempel 8

2-(3-(5,5,5-trifluorpentanoyl)-fenoxyethyl)-kinolin

Dette materiale ble syntetisert ved tilbakesløpskokning av en blanding av 2,6 g (14,5 mmol) 2-klormethylkinolin, 3,7 g (15,9 mmol) 3-(5,5,5-trifluorpentanoyl)-fenol, 6,0 g (43,5 mmol) pulverformet kaliumcarbonat og en katalytisk mengde kaliumjodid (0,1 g) i 50 ml tørr aceton i 14 timer. Etter dette tidsrom ble blandingen filtrert, og filtratet ble konsentrert. Residuet ble oppløst i ether, og etherløsningen ble vasket med saltvann, tørket over magnesiumsulfat og ble deretter konsentrert i vakuum. Det rene ønskede keton ble isolert ved kromatografi på silicagel under anvendelse av 20% ethylacetat i hexan som elueringsmiddel. Produktet ble erholdt i et utbytte på 62% (3,4 g), hadde et smeltepunkt på 80-82°C og var et gult fast materiale.

Eksempel 9

2-(3-(6-benzyloxy-1-hydroxyhexyl)-fenoxyethyl)-kinolin

3,6 g 2-klormethylkinolin ble kokt under tilbakesløpskjøling med 4,2 g 3-(6-benzyloxy-1-hydroxyhexyl)-fenol, 8 g pulverformet kaliumcarbonat og 0,2 g kaliumjodid i 150 ml tørr aceton over natten (16 timer). Suspensjonen ble filtrert, filtratet ble konsentrert i vakuum og ble deretter tatt opp i ethylacetat. Denne løsning ble vasket med 5%

NaOH-løsning, vann og saltvann og ble deretter tørket. Alt løsningsmiddel ble fjernet, under dannelsen av det urene produkt som ble renset ved kromatografi (silicagel, 30% ethylacetat i hexan). Den rene forbindelse ble oppløst i ether og ble utfelt som hydrokloridsaltet med tørr etherisk HCl-løsning. Det rene salt ble filtrert, vasket med kaldt vann og tørket i vakuum under dannelsen av 1,5 g av et brunfarget pulver med sm.p. 86-89°C.

10 Eksempel 10

Methyl-3-(3-(2-kinolinylmethoxy)-benzoyl)-propanoat

En blanding av 1,1 g rent 4-(3-(2-kinolinylmethoxy)-fenyl-4-hydroxybutyrat og 6,2 g aktivert mangandioxyd i 25 ml metylenklorid ble omrørt ved romtemperatur. Etter 20 timer ble ikke noe utgangsmateriale påvist ved tynnsjikt-kromatografi. Mangandioxydet ble filtrert gjennom celitt, og metylenkloridløsningen ble konsentrert i vakuum. Residuet ble renset ved kromatografi på silicagel under anvendelse av 15% ethylacetat i hexan inneholdende 1% eddiksyre som elueringsmiddel. 0,22 g av den ønskede ketoester ble erholdt som et off-white fast materiale med sm.p. 80-81°C.

Eksempel 11

25 Syntese av 5-fenoxypentylbromid

Til en godt omrørt suspensjon av 15,3 g (0,32 mol) natriumhydrid (50% oljedispersjon) i 500 ml tørr DMF, inneholdende 25 g (0,26 mol) fenol ble dråpevis tilsatt 122,2 g (0,53 mol) 1,5-dibrompentan. Etter at tilsetningen var fullført, ble reaksjonsblandingen omrørt ved 60-70°C i 4 timer. Mesteparten av DMF ble deretter fjernet under redusert trykk, og residuet ble oppløst i 250 ml ethylacetat. Det organiske ekstrakt ble vasket suksessivt med 5% natriumhydroxydløsning, vann og saltvann. Etter tørking av det organiske lag over vannfritt magnesiumsulfat ble alle flyktige bestanddeler fjernet. Den gjenværende gule væske ble deretter destillert under redusert trykk, og det rene produkt ble oppsamlet ved 118-125°C/1 mm som en klar, fargeløs væske (26 g, 40% utbytte).

Syntese av 3-(6-(fenoxy-1-hydroxyhexyl)-fenol

Til 70 ml forsiktig tilbakeløpskokende tetrahydrofuran, inneholdende 1,1 g (44 mmol) magnesiumringer og en liten jodkrystall, ble dråpevis tilsatt fra en dråpetrakt en
5 løsnings av 11,0 g (45 mmol) 5-fenoxypentylbromid i 50 ml tørr THF. Etter 5-7 min. ble Grignard-reaksjonen startet som indikert ved forsvinning av den brune jodfarge. Oppvarmingen ble justert slik at løsningen tilbakeløpskokte forsiktig. Etter at tilsetningen av halogenidet var full-
10 ført (ca. 30 min.), ble den klare løsning kokt under tilbakeløpskjøling i en time. Denne løsning av Grignard-reagenset ble avkjølt til romtemperatur.

En løsning av 5,0 g (41 mmol) 3-hydroxybenzaldehyd i 50 ml tørr THF ble dråpevis tilsatt til en godt omrørt suspensjon av 2,5 g (52 mmol) natriumhydrid (50% oljedispersjon) i 50 ml tørr THF ved romtemperatur. Temperaturen fikk
15 ikke stige over 40°C. Etter at tilsetningen av 3-hydroxybenzaldehyd var fullført (ca. 30 min.), ble den svakt blakke løsning oppvarmet til 45-50°C og ble omrørt i en time ved
20 denne temperatur. Den resulterende klare løsning av natrium-3-formylfenoxyd ble avkjølt til romtemperatur og ble dråpevis tilsatt under anvendelse av en kanyle til den godt omrørte løsning av Grignard-reagenset (hvis fremstilling er beskrevet ovenfor). Et tykt bunnfall ble umiddelbart
25 dannet. Denne blanding ble opprettholdt ved 40-45°C under tilsetning av natriumsaltet. Etter at tilsetningen var fullført (ca. 2 timer), ble reaksjonsblandingen omrørt ved denne temperatur i ytterligere en time og ble deretter avkjølt på et isbad. Overskuddet av reaktive materialer
30 (natriumhydrid, Grignard-reagens etc.) ble ødelagt langsomt ved forsiktig tilsetning av 30 ml metanol, hvorpå 350 ml av en mettet ammoniumkloridløsning ble tilsatt for å oppløse alt fast materiale. Det organiske lag ble fraskilt, og det vandige lag ble ekstrahert med 2 x 75 ml ether. De kombinerte organiske bestanddeler ble vasket med vann, saltvann
35 og ble deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Etter tørking av ekstraktet ble alle flyktige bestanddeler fjernet under dannelsen av en mørk væske. Denne olje ble trituret med en 1:1-blanding av ether og petroleumether (35-55°C),

under dannelse av 12 g av et off-white fast materiale. Dette ble krystallisert fra methanol-ethylacetat under dannelse av et hvitt fast materiale med sm.p. 148-9°C.

⁵ Syntese av 2-[3-(6-fenoxy-1-hydroxyhexyl)-fenoxymethyl]-kinolin

En blanding av 1,1 g (6,3 mmol) 2-klormethylkinolin, 1,8 g (6,3 mmol) 3-(6-fenoxy-1-hydroxyhexyl)-fenol og 1,74 g (12,6 mmol) finpulverisert, vannfritt kaliumcarbonat i 40 ml ¹⁰ aceton, inneholdende katalytiske mengder av finpulverisert, vannfritt cesiumcarbonat (0,4 g, 1,3 mmol) og 0,05 g (0,33 mmol) natriumjodid, ble kokt under tilbakeløpskjøling over natten (15 timer).

Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og ¹⁵ ble filtrert. Det faste residuum ble grundig vasket med 3 x 15 ml aceton, og alle filtratene ble kombinert. Alle flyktige bestanddeler ble fjernet fra det kombinerte acetonfiltrat, under dannelse av en lysegul viskøs væske som stivnet til et off-white fast materiale ved triturering med ²⁰ en 1:1-blanding av ether og petroleumether (35-55°C). Dette faste materiale ble kromatografert på silicagel med 35% ethylacetat i hexan, under dannelse av 1,6 g (60%) av det ønskede produkt som et hvitt, krystallinsk fast materiale, sm.p. 83-84,5 °C.

²⁵ Den etterfølgende protokoll beskriver en bestemmelse for å påvise inhibitorer for lipoxygenase. Slike inhibitorer er antatt å være i stand til å modulere biosyntesen av leukotriener, en egenskap som er antatt å være anvendbar ved behandling av astma og inflammatoriske sykdomstilstander.

³⁰

Protokoll for påvisning av inhibitorer av lipoxygenase

En suspensjon av rotneneutrofiler i buffer ble inkubert i 3 min. ved 30°C med [¹⁴C]-arachidonsyre (AA) og calciumjonofor A23187. 2 M sitronsyre ble anvendt for å ³⁵ stanse reaksjonen. Etter tilsetning av en spormengde av (³H)-5-HETE, sammen med et overskudd av umerket 5-HETE til hvert rør, ble blandingen ekstrahert med kloroform/methanol. Det organiske lag ble vasket med fortynnet syre, og en allikvot ble overført til glassrør og tørket. Residuet ble

oppløst i et lite volum kloroform, og en alikvot ble anbrakt på silicagel TLC-ark, som ble fremkalt med et ethylacetat/isooctan/vann/eddiksyreløsningsmiddelsystem. 5-HETE-flekkene ble synliggjort med jod, ble kuttet ut og anbrakt i scintillasjonsampuller for telling. Etter justering for ekstraksjonseffekten ble mengden (pmol) av [^{14}C] i hvert rør bestemt. Netto pmol av 5-HETE ble erholdt ved subtraksjon av pmol av 5-HETE i rørene inneholdende bare buffer (blindprøve) fra pmol av 5-HETE i rørene inneholdende buffer og celler (kontroll). Testforbindelsenes evne til å modulere aktiviteten av dette enzym, bestemmes ved en nedsettelse og økning i nettomengden av produsert 5-HETE.

Tabell I viser den nødvendige konsentrasjon for 50% inhibering av 5-lipxygenase (5-LOX/ $150\mu\text{M}$) for representative forbindelser fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse.

20

25

30

35

TABELL I

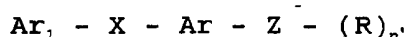
Ar_1	X	Ar	$Z(R)_n$	S-LOX 150 μ M
2-kinolyl	-CH ₂ O-	C ₆ H ₄	3-($\underset{\text{OH}}{\text{C}}(\text{CH}_3)\text{C}_5\text{H}_{11}$)	0,1
2-kinolyl	-CH ₂ O-	C ₆ H ₄ *	3-($\underset{\text{OH}}{\text{CH}}\text{C}_5\text{H}_{10}-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}^{**}$)	0,6
2-kinolyl	-CH ₂ O-	C ₆ H ₄	3-($\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{C}_5\text{H}_{10}-\text{OC}_6\text{H}_5$)	0,6
2-kinolyl	-CH ₂ O-	C ₆ H ₄	3-($\underset{\text{OH}}{\text{C}}(\text{CH}_3)\text{C}_5\text{H}_{10}-\text{OC}_6\text{H}_5$)	0,8
2-kinolyl	-CH ₂ O-	C ₆ H ₄	3-($\underset{\text{OH}}{\text{CHCH}}(\text{CH}_3)\text{C}_4\text{H}_9^{**}$)	0,2
2-kinolyl	-CH ₂ O-	C ₆ H ₄	3-($\underset{\text{OH}}{\text{CHC}}(\text{CH}_3)_2\text{C}_4\text{H}_9$)	0,27
2-kinolyl	-CH ₂ O-	C ₆ H ₄	3-($\underset{\text{OH}}{\text{C}}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}_4\text{H}_9$)	0,27
2-kinolyl	-CH ₂ O-	C ₆ H ₄	3-($\underset{\text{OH}}{\text{CHC}}\text{C}_2\text{CH}_3$)	0,18

* C₆H₄ er fenylene** C₄H₉ og C₅H₁₀ er lineære alkylgrupper

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser av generell formel

5

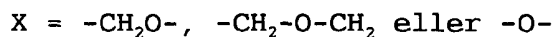


og farmasøytisk akseptable salter derav, hvori

Ar_1 er kinolyl, naftyl eller tetrahydronaftyl;

10

Ar er meta-fenylene eller para-fenylene; idet



Z er en alkylenkjede inneholdende opptil 10 carbon-
15 atomer i hovedkjeden og totalt opptil 12 carbonatomer, og med fra 0-2 dobbeltbindinger, og hvor angitte alkylenkjede kan være bundet til Ar gjennom et oxygenatom,

når $n' = 2$ eller 3 er R en substituent uavhengig bundet til et av carbonatomene i Z, utvalgt fra gruppen $=\text{O}$,

20 OR_3 , $\text{N}(\text{R}_2)_2$, $-\text{CH}_3$ og $-\text{COR}_4$; og

når $n' = 4$ til 7 er R en substituent uavhengig bundet til et carbonatom i Z, utvalgt fra gruppen $=\text{O}$, OR_3 , $\text{N}(\text{R}_2)_2$, $-\text{CH}_3$, $-\text{COR}_4$ og halogen;

med det forbehold at et omegacarbon av Z ikke er
25 disubstituert med $=\text{O}$ og $-\text{OR}_3$, og med det forbehold at når n' er 2 og R er $-\text{CH}_3$, er $-\text{CH}_3$ ikke beliggende på Z-alkylenkjedens terminale carbonatom;

R_2 er H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl, fenyl eller benzyl;

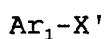
R_3 er H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkanoyl, fenyl, benzyl
30 eller substituert fenyl, hvori substituenten er halogen, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl eller $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkoxy;

R_4 er OR_2 eller $\text{N}(\text{R}_2)_2$;

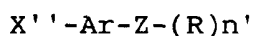
$n' = 2-7$; og

k a r a k t e r i s e r t v e d

35 kondensering av en forbindelse av formel II med en forbindelse av formel III:



II



III

hvor

X' er $-\text{CH}_2\text{-Hal}$ og X'' er $-\text{OH}$; eller
X' er $-\text{OH}$ og X'' er $-\text{CH}_2\text{Hal}$; eller
X' er $-\text{Hal}$ og X'' er $-\text{CH}_2\text{OH}$; eller
5 X' er $-\text{CH}_2\text{OH}$ og X'' er $-\text{Hal}$; eller
X' er $-\text{CH}_2\text{OH}$ og X'' er $-\text{CH}_2\text{Hal}$; eller
X' er $-\text{CH}_2\text{-Hal}$ og X'' er $-\text{CH}_2\text{OH}$; eller
X' er $-\text{OH}$ og X'' er $-\text{Hal}$; eller
X' er $-\text{Hal}$ og X'' er $-\text{OH}$;

10 under substitusjonsreaksjonsbetingelser for dannelse av en forbindelse av formel I.

2. Analogifremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av 2-[3-(1-metyl-1-hydroxyhexyl)fenoxymetyl]kinolin, eller
15 2-[3-(6-fenoksy-1-hydroxy-1-metylhexyl)fenoksy-metyl]kinolin, karakterisert ved at tilsvarende utgangsmaterialer anvendes.

20

25

30

35