(19)

SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 925468 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS**
**PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG**
**PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE PUBLIC**

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 925468

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07D215/14

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **01.12.1992**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **01.12.1992**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **04.06.1993**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

03.12.1991 DE 4139750

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Bayer Aktiengesellschaft,** 51368 Leverkusen, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Raddatz, Siegfried,** Germany, SAKSA, (DE)
2 • **Mohrs, Klaus-Helmut,** Wuppertal, SAKSA, (DE)
3 • **Matzke, Michael,** Wuppertal, SAKSA, (DE)
4 • **Fruchtmann, Romanis,** Germany, SAKSA, (DE)
5 • **Hatzelmann, Armin,** Konstanz, SAKSA, (DE)
6 • **Müller-Peddinghaus, Reiner,** Germany, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

**Kolster Oy Ab,** Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
**Kinolyylimetoksifenyylietikkahappo-asyyliamidit ja -ureat**

**Kinolylmetoxifenylättiksyraacylamider och -ureor**

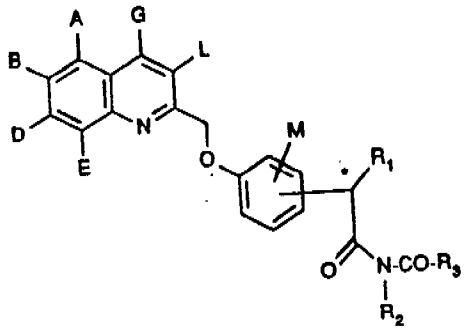
**Kinolyylimetoksifenyylietikkahappo-asyyliamidit ja -ureat**

Tämä keksintö koskee kinolyylimetoksifenyylietikkahappo-asyyliamideja ja -ureayhdisteitä, menetelmää niiden valmistamiseksi ja niiden käyttöä lääkeaineissa.

Substituoidut 4-(kinolin-2-yylimetoksi)fenyylietikkahappojohdannaiset ja α-substituoidut 4-(kinolin-2-yylimetoksi)fenyylietikkahappojohdannaiset ovat tunnettuja patenteista EP 344 519 (US 4 970 215) ja EP 339 416.

Lisäksi substituoidut (kinolin-2-yylimetoksi)fenyylikarbonyyliureat ovat tunnettuja EP-patentista 428 860.

Tämä keksintö koskee kinolyylimetoksifenyylietikkahappo-asyyliamideja ja -ureayhdisteitä, joilla on yleinen kaava (I)




(I),

jossa A, B, D, E, G, L ja M esittävät toisistaan riippumatta vetyä, hydroksia, halogeenia, syaania, karboksia, nitroa, trifluorimetyyliä, trifluorimetoksia tai suoraketjuista tai haaroittunutta, kulloinkin enintään 8 hiiliatomia sisältävää alkyyliä tai alkoksia, tai 6 - 10 hiiliatomia sisältävää aryyliä, joka on mahdollisesti substituoitu halogeenilla, hydroksilla, nitrolla tai syaanilla,

$R^1$ tarkoittaa 3 - 12 hiiliatomia sisältävää sykloalkyyliä, joka on substituoitu mahdollisesti enintään 8 hiiliatomia sisältävällä, suoraketjuisella tai haaroittuneella alkyylillä,

$R^2$ tarkoittaa vetyä tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jolla on enintään 6 hiiliatomia, tai bentsyyliä,

$R^3$ tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jolla on enintään 8 hiiliatomia, bentsyyliä, sykloalkyyliä, jolla on 3 - 12 hiiliatomia, tai fenyyliä, joka on mahdollisesti substituoitu halogeenilla, nitrolla, syaanilla tai hydroksilla, tai ryhmää, jolla on kaava $-NR^4R^5$, jossa $R^4$ ja $R^5$ ovat samanlaisia tai erilaisia, ja tarkoittavat vetyä, suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jolla on enintään 6 hiiliatomia, bentsyyliä tai fenyyliä; mahdollisesti isomeerimuodossa ja niiden suoloja.

Yllättäen keksinnön mukaiset, yleisen kaavan (I) mukaiset kinolyylimetoksifenyylietikkahappo-asyyliamidit ja -ureat osoittavat suurta aktiivisuutta in vitro leukotrieenin synteesin estäjinä.

Tämän keksinnön puitteissa fysiologisesti vaarattomat suolat ovat edullisia. Fysiologisesti vaarattomat kinolyylimetoksifenyylietikkahappo-asyyliamidien ja -ureoiden suolat voivat olla keksinnön mukaisten aineiden suoloja, jotka on muodostettu kivennäishappojen, karboksyylihappojen tai sulfonihappojen kanssa. Erityisen edullisia ovat esimerkiksi suolat, jotka on muodostettu suolahapon, bromivetyhapon, rikkihapon, fosforihapon, metaanisulfonihapon, etaanisulfonihapon, toluolisulfonihapon, bentseenisulfonihapon, naftaliinidisulfonihapon, etikkahapon, propionihapon, maitohapon, viinihapon, sitruunahapon, fumaarihapon, maleiinihapon tai bentsoehapon kanssa.

Tämän keksinnön puitteissa suolat ovat lisäksi yksiarvoisten metallien, kuten alkalimetallien, suoloja ja ammoniumsuoloja. Edullisia ovat natrium-, kalium- ja ammoniumsuolat.

Keksinnön mukaiset yhdisteet esiintyvät stereoisomeerisissa muodoissa (*), jotka ilmenevät, kuten kuva ja

peilikuva (enantiomeerit) tai eivät ilmene, kuten kuva ja peilikuva (diastereomeerit). Keksintö koskee sekä antipodeja että myös raseemisia muotoja sekä diastereomeeriseoksia. Raseemiset muodot voidaan erottaa samoin kuin diastereomeerit tunnetulla tavalla stereoisomeerisiksi aineosiksi (vrt. E. L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw Hill, 1962).

Edullisia ovat yhdisteet, joilla on yleinen kaava (I), jossa A, B, D, E, G, L ja M tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä, hydroksia, fluoria, klooria, bromia, karboksia, nitroa, trifluorimetyyliä, trifluorimetoksia, tai suoraketjuista tai haaroittunutta, kulloinkin enintään 6 hiiliatomia sisältävää alkyyliä tai alkoksia, tai fenyyliä, joka on mahdollisesti substituoitu fluorilla, kloorilla, bromilla, hydroksilla, nitrolla tai syaanilla,

$R^1$ tarkoittaa syklopropyyliä, syklobutyyliä, syklopentyyliä, sykloheksyyliä, sykloheptyyliä tai syklo-oktyyliä, jotka on mahdollisesti substituoitu suoraketjuisella tai haaroittuneella alkyylillä, jolla on enintään 6 hiiliatomia,

$R^2$ tarkoittaa vetyä tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jolla on enintään 4 hiiliatomia,

$R^3$ tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jolla on enintään 6 hiiliatomia, bentsyyliä, syklopropyyliä, syklopentyyliä, sykloheksyyliä, sykloheptyyliä tai fenyyliä, joka on substituoitu mahdollisesti fluorilla, kloorilla, bromilla tai hydroksilla, tai ryhmää $-NR^4R^5$, jossa $R^4$ ja $R^5$ ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jolla on enintään 4 hiiliatomia, tai bentsyyliä; mahdollisesti isomeerimuodossa ja niiden suolat.

Erityisen edullisia ovat yhdisteet, joilla on yleinen kaava (I), jossa

A, B, D, E, G, L ja M tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä, hydroksia, fluoria, klooria, bromia tai

suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jolla on enintään 4 hiiliatomia,

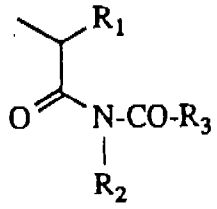
$R^1$ tarkoittaa syklopropyyliä, syklopentyyliä, sykloheksyyliä tai sykloheptyyliä, jotka on substituoitu mahdollisesti suoraketjuisella tai haaroittuneella alkyylillä, jolla on enintään 4 hiiliatomia,

$R^2$ tarkoittaa vetyä, metyyliä; etyyliä tai fenyyliä,

$R^3$ tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jolla on enintään 4 hiiliatomia, syklopropyyliä, syklopentyyliä tai sykloheksyyliä tai ryhmää, jolla on kaava $-NR^4R^5$, jossa $R^4$ ja $R^5$ ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, metyyliä, etyyliä tai bentsyyliä.

Aivan erityisen edullisia ovat yhdisteet, joilla on yleinen kaava (I), jossa A, B, D, E, G, L ja M tarkoittavat vetyä.

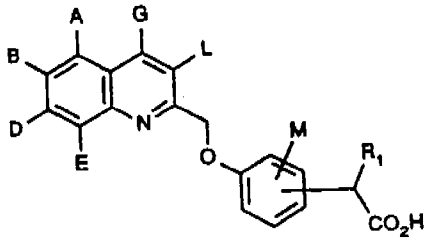
Samoin tällaisia erityisen edullisia ovat yhdisteet, joissa jäännös



on 4-asemassa kinolyylimetoksijäännökseen nähden.

Lisäksi keksittiin menetelmät keksinnön mukaisten, yleisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, menetelmien ollessa tunnetut siitä, että

(A) saatetaan reagoimaan karboksyylihapot, joilla on yleinen kaava (II)



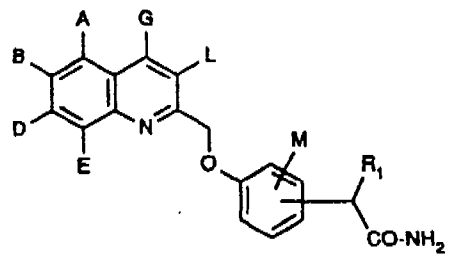
(II),

jossa radikaaleilla A, B, D, E, G, L, M ja $R^1$ on edellä annettu merkitys, mahdollisesti karboksyylihappotoiminnan aktivoimisen jälkeen, esimerkiksi happohalogenidien tai -anhydridien kautta, amidien kanssa, joilla on yleinen kaava (III)

$$H_2N\text{-}CO\text{-}R^3 \qquad (III),$$

jossa radikaalilla $R^3$ on edellä annettu merkitys, orgaanisissa liuottimissa, mahdollisesti emästen läsnä ollessa, tai

(B) siinä tapauksessa, että $R^3$ esittää ryhmää $-NR^4R^5$, kondensoidaan myös amidit, joilla on yleinen kaava (IV)




(IV),

jossa radikaaleilla A, B, D, E, G, L, M ja $R^1$ on edellä annettu merkitys, joko halogeenisulfonyyli-isosyanaattien avulla, joilla on yleinen kaava (V),

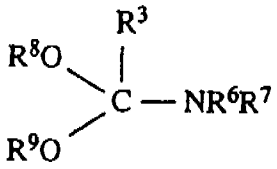
$$T\text{-}SO_2\text{-}N{=}C{=}O \qquad (V)$$

tai ureayhdisteiden avulla, joilla on yleinen kaava (VI)

$$H_2N\text{-}CO\text{-}NR^4R^5 \qquad (VI),$$

jolloin kaavoissa (V) ja (VI) radikaaleilla $R^4$ ja $R^5$ on edellä annettu merkitys ja T tarkoittaa halogeenia, edullisesti klooria, kohdassa (A) esitettyjen reaktio-olosuhteiden mukaan, tai

(C) saatetaan reagoimaan kaavan (IV) mukaiset yhdisteet asetaalien kanssa, joilla on yleinen kaava (VII)

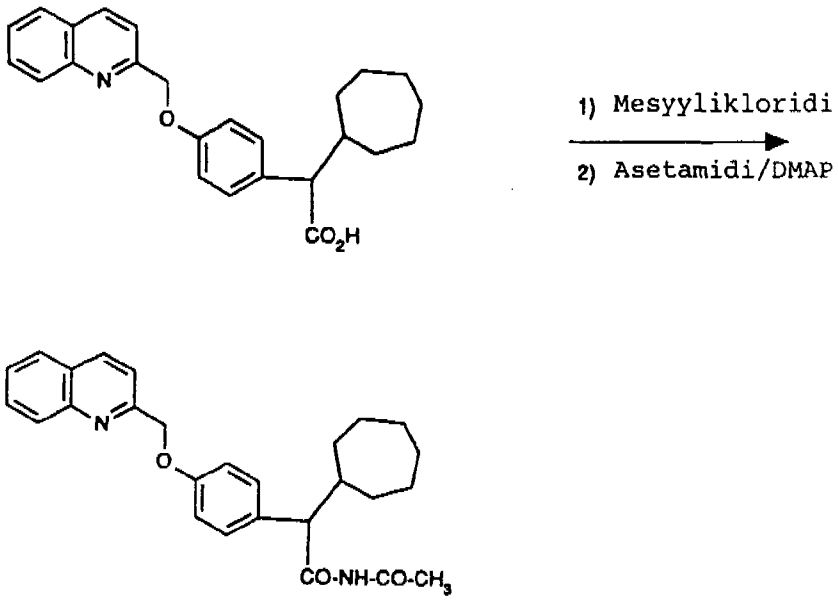


(VII),

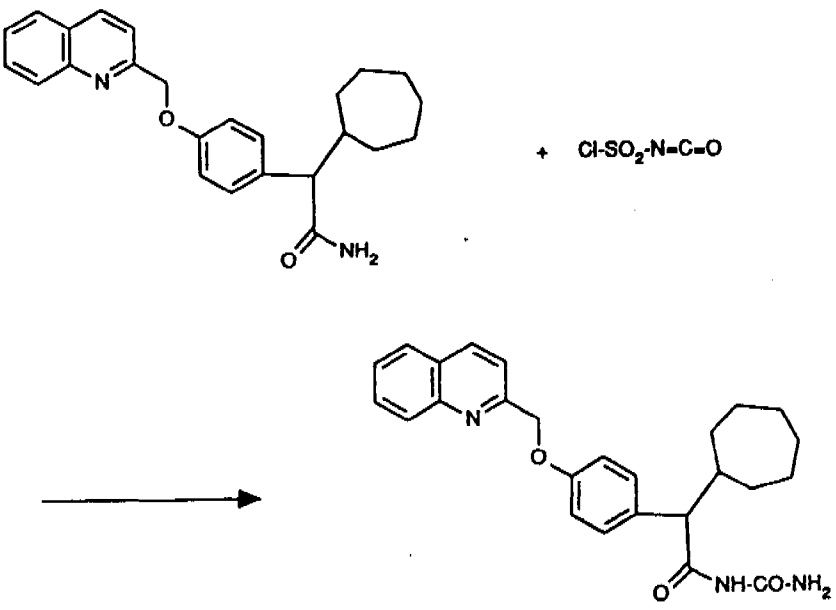
jossa radikaalilla $R^3$ on edellä annettu merkitys ja $R^6$, $R^7$, $R^8$ ja $R^9$ ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat $C_{1-6}$-alkyyliä, etikkahapon läsnä ollessa, ja siinä tapauksessa, että $R^2$, $R^4$ ja/tai $R^5$ eivät tarkoita vetyä, toteutetaan mahdollisesti myös alkyloiminen jälkikäteen tavanomaisten menetelmien mukaan ja substituentteja A, B, D, E, G, L, ja M vaihdetaan samoin tunnettujen menetelmien mukaisesti, ja enantiomeeripuhtaiden yhdisteiden tapauksessa vastaavat hapot erotetaan tavanomaisten menetelmien mukaisesti ja sen jälkeen ne saatetaan reagoimaan edelleen, kuten edellä on esitetty.

Keksinnön mukaista menetelmää voi kuvata esimerkiksi seuraava reaktiokaavio:

[A]



[B]




Tällöin liuottimiksi sopivat inertit orgaaniset liuottimet, jotka eivät muutu reaktio-olosuhteissa. Liuottimiin kuuluvat eetterit, kuten dietyylieetteri tai tetrahydrofuraani, halogeenihiilivedyt, kuten dikloorimetaani, trikloorimetaani, tetrakloorimetaani, 1,2-dikloorietaani, trikloorietaani, tetrakloorietaani, 1,2-dikloorietaani tai trikloorietyleeni, hiilivedyt, kuten bentseeni, ksyloli, toluoli, heksaani, sykloheksaani tai maaöljyfraktiot, nitrometaani, dimetyyliformamidi, asetoni, asetonitriili tai heksametyylifosforihappotriamidi. Samoin on mahdollista käyttää liuottimien seoksia. Erityisen edullinen on dikloorimetaani. Edullisia ovat tetrahydrofuraani, asetoni ja dimetyyliformamidi.

Yksittäisiä menetelmän vaiheita, erityisesti amidointia ja asylointia varten emäksiksi sopivat tavanomaiset emäksiset yhdisteet. Niihin kuuluvat edullisesti alkali- ja maa-alkalihydroksidit, kuten litiumhydroksidi, natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi tai bariumhydroksidi, alkalihydridit, kuten natriumhydridi, alkali- ja maa-alkalikarbonaatit, kuten natriumkarbonaatti, kaliumkarbonaatti

tai alkalialkoholaatit, kuten esimerkiksi natriummetanolaatti tai -etanolaatti, kaliummetanolaatti tai -etanolaatti tai kalium-tert-butylaatti tai orgaaniset amiinit, kuten bentsyylitrimetyyliammoniumhydroksidi, dimetyyliaminopyridiini, piperidiini, tetrabutyyliammoniumhydroksidi, pyridiini, trietyyliamiini, tai N-metyylipiperidiini. Edullisia ovat kaliumkarbonaatti, natriumhydridi, piperidiini, trietyyliamiini ja dimetyyliaminopyridoni.

Amidointi ja asylointi toteutetaan yleensä lämpötila-alueella, joka on 0 - 150 °C, edullisesti 25 - 100 °C.

Amidointi ja asylointi toteutetaan yleensä normaalipaineessa. On kuitenkin myös mahdollista, että menetelmä toteutetaan alipaineessa tai ylipaineessa (esimerkiksi 50 - 500 kPa:n paineessa).

Karboksyylihapon aktivoimiseksi sopivia ovat tavanomaiset reagenssit, kuten epäorgaaniset halogenidit, esimerkiksi tionyylikloridi, mesyylikloridi, fosforitrikloridi tai fosforipentakloridi, tai karbonyylidi-imidatsoli, karbodi-imidi, kuten sykloheksyylikarbodi-imidi tai 1-sykloheksyyli-3-[2-(N-metyylimorfolino)etyyli]karbodiimidi-p-toluolisulfonaatti tai N-hydroksiftaali-imidi tai N-hydroksibentstriatsoli.

Alkylointia varten liuottimiksi sopivat samoin tavanomaiset orgaaniset liuottimet, jotka eivät muutu reaktio-olosuhteissa. Niihin kuuluvat edullisesti eetterit, kuten dietyylieetteri, dioksaani, tetrahydrofuraani, glykolidimetyylieetteri, tai hiilivedyt, kuten bentseeni, toluoli, ksyloli, heksaani, sykloheksaani tai maaöljyfraktiot, tai halogeenihiilivedyt, kuten dikloorimetaani, trikloorimetaani, tetrakloorimetaani, dikloorietyleeni, trikloorietyleeni tai klooribentseeni, tai etikkaesteri, tai trietyyliamiini, pyridiini, dimetyylisulfoksidi, dimetyyliformamidi, heksametyylifosforihappotriamidi, asetonitriili, asetoni tai nitrometaani. Mainittujen liuottimien

seosten käyttö on samoin mahdollista. Dikloorimetaani on edullinen.

Yleensä halogeenisulfonyyli-isosyanaatin määrä on 1 - 3 moolia, edullisesti 1 - 2 moolia, erityisen edullisesti 1 mooli, suhteessa 1 mooliin amidia.

Yleisen kaavan (II) mukaiset yhdisteet ovat sinänsä tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa tavanomaisten menetelmien mukaisesti (vrt. DOS 3 818 443).

Yleisen kaavan (III) mukaiset amiinit ovat tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa tavanomaisten menetelmien mukaisesti (vrt. CA I 60-35-5).

Yleisen kaavan (V) mukaiset halogeenisulfonyyli-isosyanaatit ovat samoin tunnettuja.

Yleisen kaavan (VI) mukaiset ureat ovat samoin tunnettuja.

Yleisen kaavan (IV) mukaiset yhdisteet ovat uusia ja niitä voidaan valmistaa siten, että amidoidaan yleisen kaavan (II) mukaiset hapot samaten karboksyylihappotoiminnan aktivoimisen jälkeen, kuten edellä on kuvattu, yhden edellä esitetyn liuottimen avulla, joko ammoniakkivirrassa tai saattamalla ne reagoimaan vastaavien amiinien kanssa, tai pelkistetään vastaavat 2-alkyloidut 2-[4-(kinolin-2-yylimetoksi)fenyyli]asetonitriilit happojen, esimerkiksi suolahapon, avulla.

Menetelmä toteutetaan yleensä lämpötila-alueella, joka on -10 - 120 °C, edullisesti 25 - 100 °C, ja normaalipaineessa.

Kaavan (VII) esittämät yhdisteet ovat sinänsä tunnettuja (vrt. Beil. 4, 308).

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää vaikuttavina aineina lääkeaineissa. Aineet voivat toimia entsymaattisten reaktioiden estäjinä arakidonihappoaineenvaihdunnan, erityisesti 5-lipoksigenaasin, puitteissa.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet osoittavat yllättäen suurta aktiivisuutta in vitro leukotrieenin synteesin es-

täjinä ja voimakasta vaikutusta in vivo sen jälkeen, kun mainittuja yhdisteitä on annettu potilaalle suun kautta.

Ne ovat siten edullisesti sopivia hengitysteiden sairauksien, kuten allergioiden/astman, keuhkoputkentulehduksen, ilmapöhön (enfyseeman), shokkitilaan liittyvän keuhkovaurion, tromboembolioiden, iskemioiden (perifeeristen, kardiaalisten ja serebraalisten verenkiertohäiriöiden), sydän- ja aivoinfarktien, sydämen rytmihäiriöiden, rasitusrintakivun (angina pectoriksen) ja arterioskleroosin hoitamiseksi ja ennaltaehkäisemiseksi, kudoksen siirroissa, dermatoosien, kuten psoriasiksen, tulehduksellisten dermatoosien, esim. ihottuman, dermatofyytti-infektion, bakteerien aiheuttamien ihoinfektioiden ja etäpesäkkeiden hoitamiseksi ja ennaltaehkäisemiseksi ja gastrointestinaalisen alueen solujen suojaamiseksi.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää sekä ihmislääketieteessä että myös eläinlääketieteessä.

Keksinnön mukaisten aineiden farmakologiset vaikutukset määritetään seuraavien menetelmien avulla:

5-lipoksigenaasin estovaikutuksen mittana määritettiin leukotrieeni $B_4$:n ($LTB_4$) vapautuminen in vitro ihmisen polymorfonukleaarisista leukosyyteistä (PMN) lisäämällä tutkittavia aineita ja Ca-ionoforia käyttäen käänteisfaasi-HPLC:tä julkaisussa Borgeat, P. et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 76, 2148 - 2152 (1979) kuvatun menetelmän mukaisesti.

Tähän keksintöön kuuluvat myös farmaseuttiset valmisteet, jotka sisältävät inerttien, myrkyttömien, farmaseuttisesti sopivien apu- ja kantaja-aineiden ohella yhden tai useampia kaavan (I) mukaisia yhdisteitä tai jotka koostuvat yhdestä tai useammasta kaavan (I) mukaisesta vaikuttavasta aineesta, sekä menetelmä näiden valmisteiden valmistamiseksi.

Kaavan (I) mukaisten vaikuttavien aineiden pitoisuuden tulee olla näissä valmisteissa 0,1 - 99,5 paino-%, edullisesti 0,5 - 95 paino-% seoksen kokonaispainosta.

Kaavan (I) mukaisten vaikuttavien aineiden ohella farmaseuttiset valmisteet voivat sisältää myös muita farmaseuttisia vaikuttavia aineita.

Edellä esitettyjä farmaseuttisia valmisteita voidaan valmistaa tavanomaisesti tunnettujen menetelmien mukaisesti esimerkiksi käyttäen apuainetta/apuaineita tai kantaja-ainetta/kantaja-aineita.

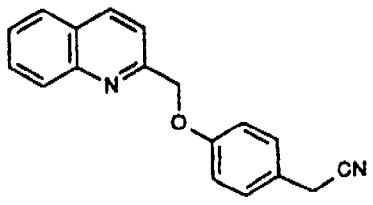
Yleensä on osoittautunut edulliseksi, että potilaalle annetaan kaavan (I) mukaista vaikuttavaa ainetta tai kaavan (I) mukaisia vaikuttavia aineita yhteensä noin 0,01 - 100 mg/kg, edullisesti yhteensä noin 1 - 50 mg/kehonpaino-kg 24 tuntia kohden, mahdollisesti useampien yksittäisannosten muodossa, toivottujen tulosten saavuttamiseksi.

Voi olla mahdollisesti edullista poiketa mainituista määristä riippuen hoidettavan kohteen lajista ja kehonpainosta, yksilöllisestä vasteesta lääkkeeseen, sairauden lajista ja vaikeudesta, valmisteen lajista ja käyttötavasta sekä ajankohdasta tai aikavälistä, jolloin lääkkeen antaminen tapahtuu.

**Lähtöyhdisteet**

**Esimerkki I**

**2-[4-(kinolin-2-yylimetoksi)fenyyli]asetonitriili**




Kuumennetaan keittäen 18 g:aa (0,101 mol) kinoliini-2-metyylikloridia, 13,3 g:aa (0,1 mol) 4-hydroksifenyyliasetonitriiliä ja 14 g:aa (0,1 mol) kaliumkarbonaattia

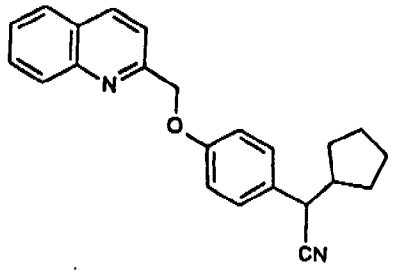
(jauhettu ja kuivattu 110 °C:ssa) 400 ml:ssa kuivaa asetonia 72 tunnin ajan. Sen jälkeen seoksen annetaan jäähtyä, kiinteä aine suodatetaan pois ja suodos haihdutetaan tyhjössä kuiviin. Jäännös sekoitetaan 250 ml:aan dikloorimetaania, pestään kahdesti 250 ml:lla 2 N natriumhydroksidia, sitten vedellä neutraaliksi, kuivataan natriumsulfaatin avulla ja haihdutetaan tyhjössä kuiviin. Tuote kiteytetään uudelleen di-isopropyylieetteristä/etikkaesteristä.

Saanto: 21,6 g (78,8 % teoreettisesta saannosta).

Sulamispiste: 104 - 105 °C (värittömiä kiteitä).

**Esimerkki II**

**2-[4-(kinolin-2-yylimetoksi)fenyyli]-2-syklopentyyliasetonitriili**




Suspendoidaan 0 °C:n lämpötilassa 0,6 g (80-%:ista) natriumhydridiä (0,02 mol) 40 ml:aan absoluuttista DMF:a ja suspensioon lisätään tipoittain 5,5 g (0,02 mol) esimerkin I yhdistettä 20 ml:ssa DMF:a. Tällöin alkaa vedyn kehittyminen. Lämpötila nousee tällöin huoneenlämpötilaan. Tuotetta sekoitetaan vielä 1 tunnin ajan huoneenlämpötilassa, se jäähdytetään 0 °C:n lämpötilaan ja siihen lisätään tipoittain 3 g (0,02 mol) syklopentyylibromidia. Seoksen annetaan reagoida vielä yön yli, se haihdutetaan sitten tyhjössä kuiviin ja jäännös sekoitetaan 180 ml:aan vettä/dikloorimetaania (1 : 1). Orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan, haihdutetaan pieneen tilavuuteen ja erotetaan pylväskromatografian avulla (Kieselgel 60 (piihappogeeli), eluentti: toluoli/etikkaesteri = 9 : 1).

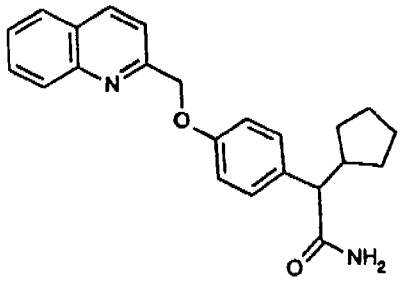
$R_f$ = 0,5

Saanto: 4 g (53 % teoreettisesta saannosta).

Sulamispiste: 87 °C (värittömät kiteet).

**Esimerkki III**

**2-[4-(kinolin-2-yylimetoksi)fenyyli]-2-syklopentyylietikkahappoamidi**



Suspendoidaan 2 g (5,8 mmol) esimerkistä II saatua yhdistettä 6 ml:aan väkevää suolahappoa ja saatua suspensiota sekoitetaan yön yli 40 °C:n lämpötilassa. Se jäähdytetään huoneenlämpötilaan, minkä jälkeen siihen lisätään THF:a, kunnes saadaan täydellinen liuos, joka neutraloidaan natriumvetykarbonaatilla. Orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan tyhjössä pieneen tilavuuteen. Erottaminen tapahtuu pylväskromatografian avulla (Kieselgel 60 (piihappogeeli), eluentti dikloorimetaani/etikkaesteri/jääetikka = 80/15/15.

$R_f$ = 0,35 (happo esiintyy $R_f$:n arvolla 0,68).

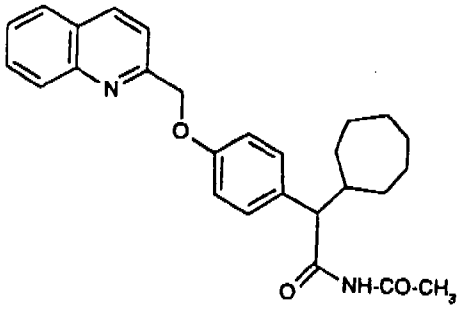
Saanto: 1,28 g (71,3 teoreettisesta saannosta).

Sulamispiste: 178 °C (värittömät kiteet).

**Valmistusesimerkit**

**Esimerkki 1**

**N-asetyyli-2-[4-(kinolin-2-yylimetoksi)fenyyli]-2-sykloheptyylietikkahappoamidi**



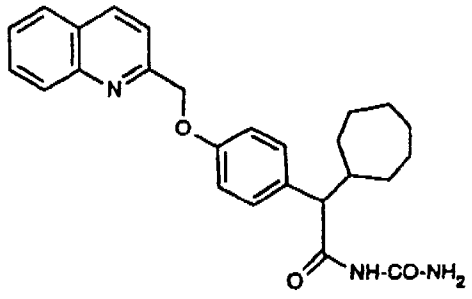
Liuotetaan 8,0 g (0,02 mol) 2-[4-(kinolin-2-yylimetoksi)fenyyli]-2-sykloheptyylietikkahappoa ja 4,0 g (5,6 ml/0,04 mol) trietyyliamiinia 80 ml:aan THF:a, saatu liuos jäähdytetään 0 °C:n lämpötilaan ja siihen lisätään 2,3 g (1,6 ml/0,02 mol) mesyylikloridia. Saatuun seokseen lisätään 0 °C:n lämpötilassa 2,4 g (0,04 mol) asetamidia ja 7,2 g (0,06 mol) dimetyyliaminopyridiinia (DMAP) liuotettuna 20 ml:aan THF:a. Seoksen annetaan reagoida 48 tunnin ajan huoneenlämpötilassa (sekoittaen), se haihdutetaan tyhjössä kuiviin ja jäännös sekoitetaan 50 ml:aan vettä ja 50 ml:aan dikloorimetaania. Orgaaninen faasi erotetaan pois, kuivataan, haihdutetaan pieneen tilavuuteen ja erotetaan pylväskromatografian avulla (Kieselgel 60 (piihappogeeli), eluentti toluoli/etikkaesteri/jääetikka = 8/1/1).

Saanto: 0,8 g (9 % teoreettisesta saannosta).

Sulamispiste: 148 °C (värittömät kiteet).

**Esimerkki 2**

**N-karbamoyyli-2-[4-(kinolin-2-yylimetoksi)fenyyli]-2-sykloheptyylietikkahappoamidi**




Suspendoidaan 10 g (0,0257 mol) esimerkistä III saatua yhdistettä 0 °C:n lämpötilassa 100 ml:aan THF:a ja saatuun suspensioon lisätään 2,5 ml (4 g/0,028 mol) kloorisulfonyyli-isosyanaattia kosteudelta suojatuissa olosuhteissa. Seoksen annetaan reagoida 15 minuutin ajan sekoittaen, siihen lisätään 120 ml jääetikkaa/vettä (2/1) ja lämpötilan annetaan nousta huoneenlämpötilaan. Reaktion

saattamiseksi täydellisesti päätökseen seosta kuumennetaan vielä 15 minuutin ajan 100 °C:n lämpötilassa, jolloin syntyy yhtenäinen liuos. Liuos haihdutetaan tyhjössä kuiviin, jäännöstä sekoitetaan 15 minuutin ajan 50 ml:n kanssa vettä ja jäännös kiteytetään uudelleen THF:sta/etyleenikloridista.

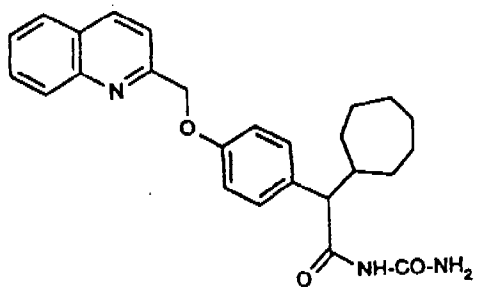
Saanto: 8,0 g (72 % teoreettisesta saannosta).

Sulamispiste: 222 °C (hajoaminen) (värittömät kiteet).

**Esimerkit 3 ja 4**

**(+)-N-karbamoyyli-2-[4-(kinolin-2-yylimetoksi)fenyyli]-2-sykloheptyylietikkahappoamidi (3)**

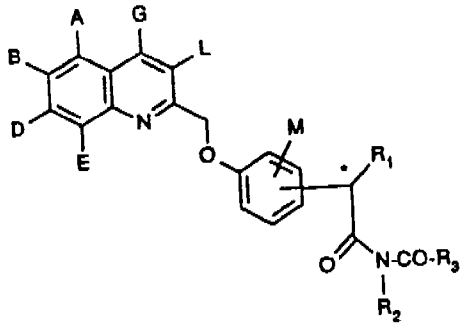
**(-)-N-karbamoyyli-2-[4-(kinolin-2-yylimetoksi)fenyyli]-2-sykloheptyylietikkahappoamidi (4)**




Vastaavalla tavalla kuten esimerkissä 2, (+)- ja (-)-enantiomeerit saadaan saattamalla enantiomeeripuhdas (+)- tai (-)-2-[4-(kinolin-2-yylimetoksi)fenyyli]-2-sykloheptyylietikkahappoamidi reagoimaan kloorisulfonyyli-isosyanaatin kanssa.

**Patenttivaatimukset:**

1. Kinolyylimetoksifenyylietikkahappo-asyyliamidit ja -ureat, t u n n e t u t siitä, että niillä on yleinen kaava



(I),

jossa A, B, D, E, G, L ja M esittävät toisistaan riippumatta vetyä, hydroksia, halogeenia, syaania, karboksia, nitroa, trifluorimetyyliä, trifluorimetoksia tai suoraketjuista tai haaroittunutta, kulloinkin enintään 8 hiiliatomia sisältävää alkyyliä tai alkoksia, tai 6 - 10 hiiliatomia sisältävää aryyliä, joka on mahdollisesti substituoitu halogeenilla, hydroksilla, nitrolla tai syaanilla,

$R^1$ tarkoittaa 3 - 12 hiiliatomia sisältävää sykloalkyyliä, joka on substituoitu mahdollisesti enintään 8 hiiliatomia sisältävällä, suoraketjuisella tai haaroittuneella alkyylillä,

$R^2$ tarkoittaa vetyä tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jolla on enintään 6 hiiliatomia, tai bentsyyliä,

$R^3$ tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jolla on enintään 8 hiiliatomia, bentsyyliä, sykloalkyyliä, jolla on 3 - 12 hiiliatomia, tai fenyyliä, joka on mahdollisesti substituoitu halogeenilla, nitrolla, syaanilla tai hydroksilla, tai ryhmää, jolla on kaava $-NR^4R^5$, jossa $R^4$ ja $R^5$ ovat samanlaisia tai erilaisia, ja tarkoittavat vetyä, suoraketjuista tai haaroittunutta al-

kyyliä, jolla on enintään 6 hiiliatomia, bentsyyliä tai fenyyliä; mahdollisesti isomeerimuodossa ja niiden suolat.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset kinolyylimetoksifenyylietikkahappo-asyyliamidit ja -ureat, t u n n e t u t siitä, että A, B, D, E, G, L ja M tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä, hydroksia, fluoria, klooria, bromia, karboksia, nitroa, trifluorimetyyliä, trifluorimetoksia tai suoraketjuista tai haaroittunutta, kulloinkin enintään 6 hiiliatomia sisältävää alkyyliä tai alkoksia, tai fenyyliä, joka on mahdollisesti substituoitu fluorilla, kloorilla, bromilla, hydroksilla, nitrolla tai syaanilla,

$R^1$ tarkoittaa syklopropyyliä, syklobutyyliä, syklopentyyliä, sykloheksyyliä, sykloheptyyliä tai syklo-oktyyliä, jotka on mahdollisesti substituoitu suoraketjuisella tai haaroittuneella alkyylillä, jolla on enintään 6 hiiliatomia,

$R^2$ tarkoittaa vetyä tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jolla on enintään 4 hiiliatomia,

$R^3$ tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jolla on enintään 6 hiiliatomia, bentsyyliä, syklopropyyliä, syklopentyyliä, sykloheksyyliä, sykloheptyyliä tai fenyyliä, joka on substituoitu mahdollisesti fluorilla, kloorilla, bromilla tai hydroksilla, tai ryhmää, jolla on kaava $-NR^4R^5$, jossa $R^4$ ja $R^5$ ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jolla on enintään 4 hiiliatomia, tai bentsyyliä; mahdollisesti isomeerimuodossa ja niiden suolat.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset kinolyylimetoksifenyylietikkahappo-asyyliamidit ja -ureat, t u n n e t u t siitä, että A, B, D, E, G, L ja M tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä, hydroksia, fluoria, klooria, bromia tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jolla on enintään 4 hiiliatomia,

$R^1$ tarkoittaa syklopropyyliä, syklopentyyliä, sykloheksyyliä tai sykloheptyyliä, jotka on substituoitu mahdollisesti suoraketjuisella tai haaroittuneella alkyylillä, jolla on enintään 4 hiiliatomia,

$R^2$ tarkoittaa vetyä, metyyliä, etyyliä tai fenyyliä,

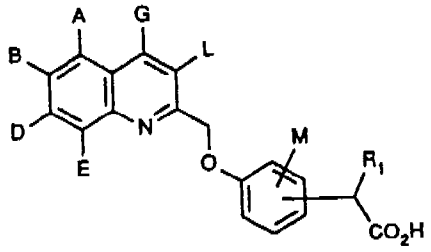
$R^3$ tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jolla on enintään 4 hiiliatomia, syklopropyyliä, syklopentyyliä tai sykloheksyyliä tai ryhmää, jolla on kaava $-NR^4R^5$, jossa $R^4$ ja $R^5$ samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, metyyliä, etyyliä tai bentsyyliä.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset kinolyylimetoksifenyylietikkahappo-asyyliamidit ja -ureat, t u n n e t u t siitä, että A, B, D, E, G, L ja M tarkoittavat vetyä.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset kinolyylimetoksifenyylietikkahappo-asyyliamidit ja -ureat terapeuttista käyttöä varten.

6. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisten kinolyylimetoksifenyylietikkahappo-asyyliamidien ja -ureayhdisteiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

(A) saatetaan reagoimaan karboksyylihapot, joilla on yleinen kaava (II)



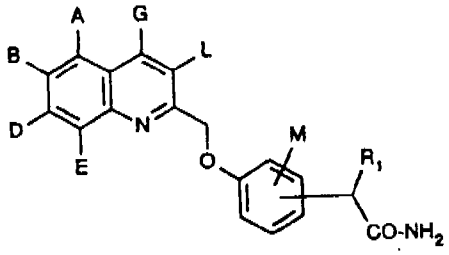

(II),

jossa radikaaleilla A, B, D, E, G, L, M ja $R^1$ on edellä annettu merkitys, mahdollisesti karboksyylihappotoiminnan aktivoimisen jälkeen, esimerkiksi happohalogenidien tai -anhydridien kautta, amidien kanssa, joilla on yleinen kaava (III)

$H_2N-CO-R^3$ (III),

jossa radikaalilla $R^3$ on edellä annettu merkitys, orgaanisissa liuottimissa, mahdollisesti emästen läsnä ollessa, tai

(B) siinä tapauksessa, että $R^3$ esittää ryhmää $-NR^4R^5$, kondensoidaan myös amidit, joilla on yleinen kaava (IV)




(IV),

jossa radikaaleilla A, B, D, E, G, L, M ja $R^1$ on edellä annettu merkitys, joko halogeenisulfonyyli-isosyanaattien avulla, joilla on yleinen kaava (V)

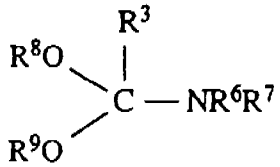
$T-SO_2-N=C=O$ (V)

tai ureayhdisteiden avulla, joilla on yleinen kaava (VI)

$H_2N-CO-NR^4R^5$ (VI),

jolloin mainituissa kaavoissa (V) ja (VI) radikaaleilla $R^4$ ja $R^5$ on edellä annettu merkitys ja T tarkoittaa halogeenia, edullisesti klooria, kohdassa (A) esitettyjen reaktio-olosuhteiden mukaan, tai

(C) saatetaan reagoimaan kaavan (IV) mukaiset yhdisteet asetaalien kanssa, joilla on yleinen kaava (VII)




(VII),

jossa radikaalilla $R^3$ on edellä annettu merkitys ja $R^6$, $R^7$, $R^8$ ja $R^9$ ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat $C_{1-6}$-alkyyliä, etikkahapon läsnä ollessa, ja siinä tapauksessa, että $R^2$, $R^4$ ja/tai $R^5$ eivät tarkoita vetyä, toteutetaan mahdollisesti myös alkylointi jälkikäteen tavanomaisten menetelmien mukaan ja substituentteja A, B, D, E, G, L, ja M vaihdetaan samoin tunnettujen menetelmien mukaisesti, ja enantiomeeripuhtaiden yhdisteiden tapauksessa vastaavat hapot erotetaan tunnettujen menetelmien mukaisesti ja sen jälkeen ne saatetaan reagoimaan edelleen, kuten edellä on esitetty.

7. Lääkeaine, t u n n e t t u siitä, että se sisältää ainakin yhden patenttivaatimuksen 1 mukaisen kinolyylimetoksifenyylietikkahappo-asyyliamidin tai -urean.

8. Menetelmä patenttivaatimuksen 7 mukaisen lääkeaineen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että kinolyylimetoksifenyylietikkahappo-asyyliamidit tai -ureat saatetaan mahdollisesti tavanomaisten apuaineiden ja kantaja-aineiden avulla sopivaan käyttömuotoon.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukaisten kinolyylimetoksifenyylietikkahappo-asyyliamidien ja -ureayhdisteiden käyttö lääkeaineiden valmistamiseksi.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukaisten kinolyylimetoksifenyylietikkahappo-asyyliamidien ja -ureayhdisteiden käyttö leukotrieenin synteesin estäjien valmistamiseksi.

Hak.n:o 925468

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

FI

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

Käännä Vänd

EP 344579, 339416, 414010, 428860

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

03.04.96

Allekirjoitus