

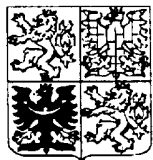
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

282 341

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1636-93**

(22) Přihlášeno: **10. 08. 93**

(30) Právo přednosti:
12. 08. 92 DE 92/4226649

(40) Zveřejněno: **16. 03. 94**
(Věstník č. 3/94)

(47) Uděleno: **05. 05. 97**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **16. 07. 97**
(Věstník č. 7/97)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:
C 07 D 215/14
A 61 K 31/47

(73) Majitel patentu:

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,
Leverkusen, DE;

(72) Původce vynálezu:

Raddatz Siegfried dr., Koeln, DE;
Mohrs Klaus-Helmut dr., Wuppertal, DE;
Matzke Michael dr., Wuppertal, DE;
Fruchtmann Romanis, Koeln, DE;
Müller-Peddinghaus Reiner prof. dr.,
Bergisch-Gladbach, DE;
Hatzelmann Armin dr., Konstanz, DE;

(74) Zástupce:

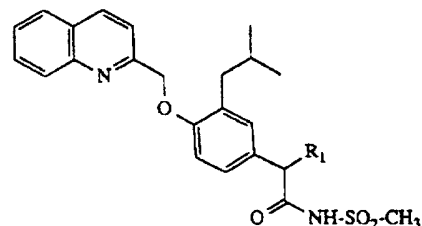
Všetečka Miloš JUDr. advokát, Hálkova 2,
Praha 2, 12000;

(54) Název vynálezu:

Amidy kyseliny
N-methansulfonyl-2-[3-isobutyl-4-(chinolin-
2-yl-methoxy)-fenyl]-2-cykloalkyloctové,
způsob jejich výroby, jejich použití a
farmaceutické prostředky tyto látky
obsahující

(57) Anotace:

Řešení se týká amidů kyseliny cykloalkyloctové obecného vzorce I, ve kterém značí R¹ cykloalkylovou skupinu. Uvedené sloučeniny se vyrobí reakcí odpovídajících racemických nebo enantiomerních kyselin s methansulfonamidem, přičemž racemické konečné produkty se mohou dělit na enantiomery pomocí obvyklých metod. Tyto sloučeniny se mohou použít jako účinné látky v léčivech.



(I)

CZ 282 341 B6

Amidy kyseliny N-methansulfonyl-2-[3-isobutyl-4-(chinolin-2-yl-methoxy)-fenyl]-2-cykloalkyloctové, způsob jejich výroby, jejich použití a farmaceutické prostředky tyto látky obsahující

5

Oblast techniky

Vynález se týká nových isobutylsubstituovaných amidů kyseliny methansulfonyl-chinolyl-methoxyfenyl-cykloalkyl octové, způsobu jejich výroby a jejich použití v léčivech.

10

Dosavadní stav techniky

Substituované deriváty kyseliny 4-(chinolin-2-yl-methoxy)fenyloctové a α -substituované deriváty kyseliny 4-(chinolin-2-yl-methoxy)fenyloctové jsou známy z EP 344519 (US 4 970 215) a z EP 339 416.

20

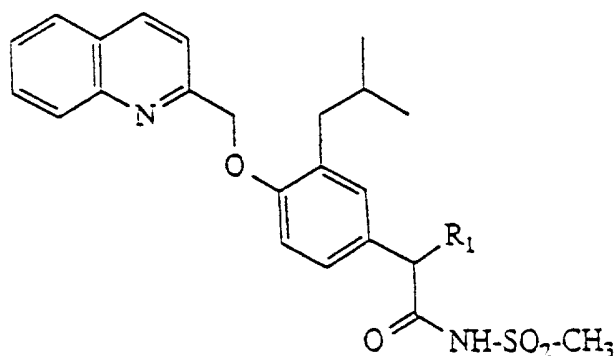
Podstata vynálezu

Předmětem předloženého vynálezu jsou nové isobutyl-substituované amidy kyseliny methansulfonyl-chinolylmethoxyfenyl-cykloalkyloctové obecného vzorce I

25

30

35



ve kterém

40

R^1 značí cyklohexylovou skupinu,

ve formě racemátu a enantiomerů,

45

jakož i obou enantiomerů sloučenin obecného vzorce I, ve kterém značí substituent R^1 cyklopentylovou skupinu nebo cykloheptylovou skupinu,

a jejich soli.

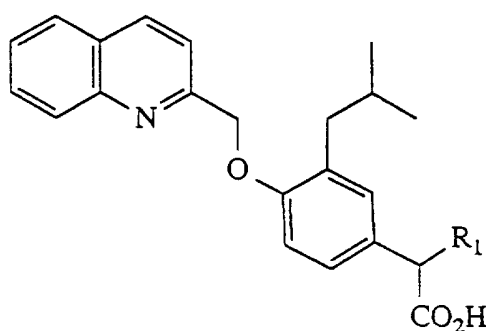
50

V rámci předloženého vynálezu jsou výhodné fyziologicky neškodné soli. Fyziologicky neškodné soli sloučenin podle předloženého vynálezu mohou být soli uvedených látek podle vynálezu s minerálními kyselinami, sulfonovými kyselinami nebo karboxylovými kyselinami. Obzvláště výhodné jsou například soli s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou,

kyselinou sírovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou methansulfonovou, kyselinou ethansulfonovou, kyselinou toluensulfonovou, kyselinou benzensulfonovou, kyselinou naftalendisulfonovou, kyselinou octovou, kyselinou propionovou, kyselinou mléčnou, kyselinou vinnou, kyselinou citrónovou, kyselinou fumarovou, kyselinou maleinovou nebo kyselinou benzoovou.

Jako fyziologicky neškodné soli je možno rovněž uvést kovové soli, výhodně soli s jednomocnými kovy, nebo amoniové soli sloučenin podle předloženého vynálezu. Obzvláště výhodné jsou například soli s alkalickými kovy, jako jsou sodné soli nebo draselné soli, jakož i amonné soli.

Sloučeniny obecného vzorce I podle předloženého vynálezu se vyrobí tak, že se karboxylové kyseliny obecného vzorce II



(II)

ve kterém má R¹ výše uvedený význam,

nechájí po případné předřazené aktivaci reagovat s methansulfonamidem vzorce III



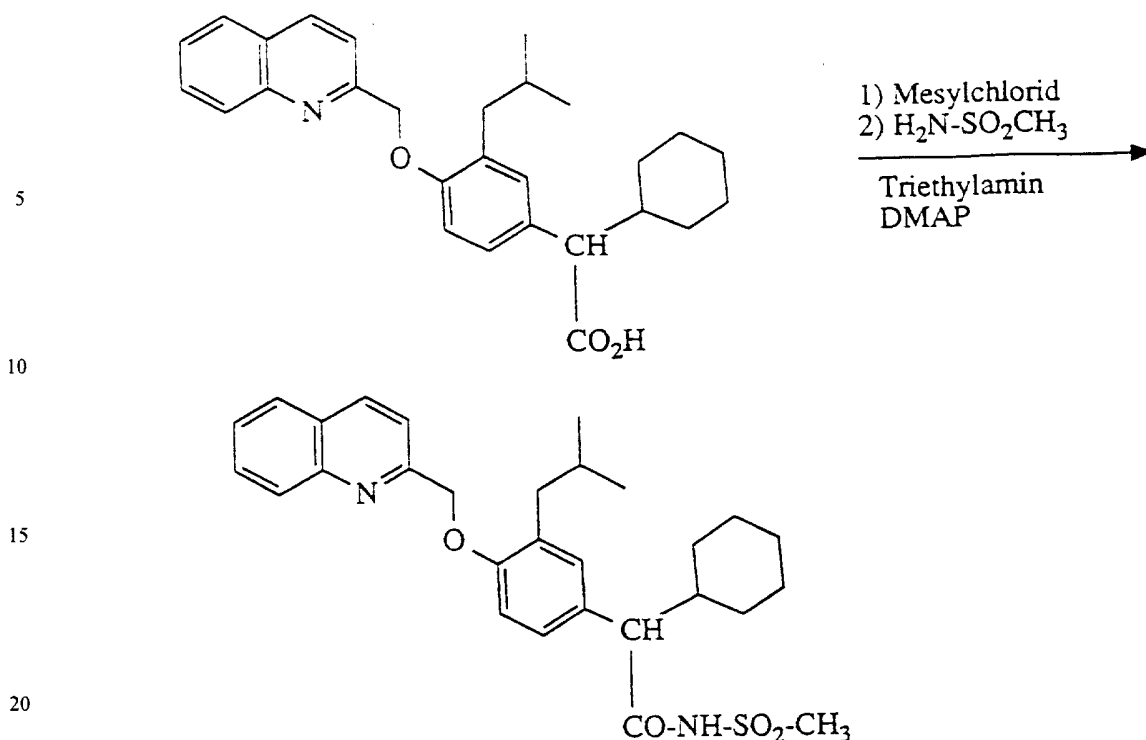
(III)

v inertních rozpouštědlech a za přítomnosti báze a/nebo katalysátoru,

a v případě enantiomerů se buď přímo použijí enantiomerní kyseliny vzorce I I, nebo se racemát vzorce I pomocí obvyklých metod rozdělí.

Dělení enantiomerů se výhodně provádí pomocí sloupcové chromatografie.

Způsob podle předloženého vynálezu je možno příkladně objasnit pomocí následující rovnice:



25 Sulfonamidace se provádí všeobecně v inertních rozpouštědlech za přítomnosti báze a dehydratačního činidla.

Jako rozpouštědla jsou zde vhodná obvyklá organická rozpouštědla, která se za daných reakčních podmínek nemění. K těmto patří výhodně halogenované uhlovodíky, jako je například
30 dichlormethan, trichlormethan, tetrachlormethan, 1,2-dichlorethan, trichlorethan, tetrachlorethan, 1,2-dichlorethylen nebo trichlorethylen, uhlovodíky, jako je například benzen, toluen, xylene, hexan, cyklohexan nebo ropné frakce, nebo také nitromethan, dimethylformamid, acetonitril nebo triamid kyseliny hexamethylfosforečné. Rovněž tak je možné použít směsí uvedených rozpouštědel. Obzvláště výhodný je dichlormethan.

35 Jako báze pro sulfoamidaci jsou vhodné obvyklé basické sloučeniny. K těmto patří obzvláště hydroxidy alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, jako je například hydroxid lithný, hydroxid sodný, hydroxid draselný nebo hydroxid barnatý, hydridy alkalických kovů, jako je například hydrid sodný, uhličitany alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, jako je
40 například uhličitán sodný nebo uhličitán draselný, nebo alkoholáty alkalických kovů, jako je například methanolát sodný, ethanolát sodný, methanolát draselný, ethanolát draselný nebo terc.-butylát draselný, nebo organické aminy, jako je například benzyltriamoniumhydroxid, tetrabutylamoniumhydroxid, dimethylaminopyridin, pyridin, triethylamin nebo N-methylpiperidin.

45 Jako dehydratační činidla jsou vhodné karbodiimidy, jako je například diisopropylkarbodiimid, dicyklohexylkarbodiimid nebo N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylkarbodiimid-hydrochlorid, nebo karbonylové sloučeniny, jako je například karbonyldiimidazol, nebo 1,2-oxazoliové sloučeniny, jako je například 2-ethyl-5-fenyl-1,2-oxazolium-3-sulfonát, nebo dále anhydrid
50 kyseliny propanfosfonové, isobutylchlorformát, benzotriazolyloxy-tris-(dimethylamino)fosfonium-hexafluorofosfát, difenylesteramid kyseliny fosfonové nebo chlorid kyseliny methanfosfonové, popřípadě za přítomnosti báze, jako je například triethylamin, N-ethylmorpholin, N-methylpiperidin nebo dicyklohexylkarbodiimid a N-hydroxysukcinimid.

Při provádění sulfoamidace se báze používají všeobecně v množství 1 mol až 3 mol, výhodně 1 mol až 1,5 mol, vztaženo na jeden mol odpovídající karboxylové kyseliny vzorce II.

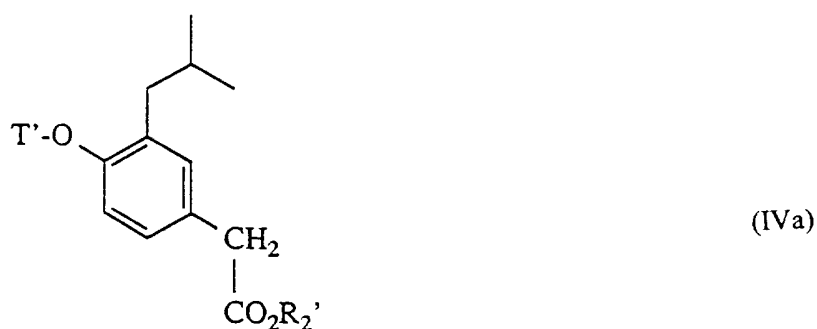
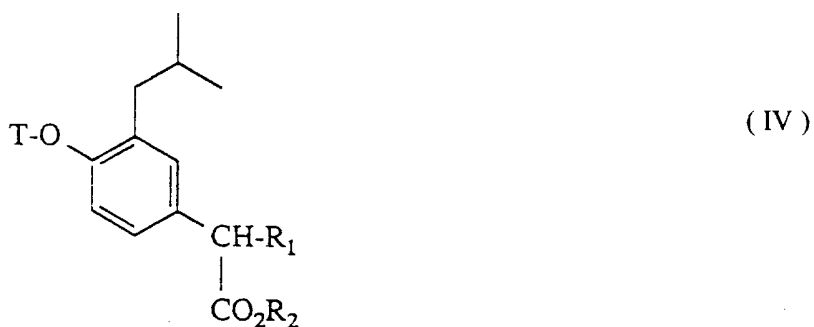
5 V případě reakce přes směsný anhydrid se jako katalysátor výhodně používá dimethylaminopyridin.

Katalysátor se všeobecně používá v katalytickém až ekvimolárním množství, výhodně v ekvimolárním množství.

10 Sulfoamidace se provádí všeobecně při teplotě v rozmezí 0 °C až 150 °C, výhodně 25 °C až 40 °C.

Sulfoamidace se všeobecně provádí za normálního tlaku je však ale také možné pracovat za sníženého nebo zvýšeného tlaku, například v rozmezí 0,05 až 0,5 MPa.

15 Karboxylové kyseliny obecného vzorce II jsou s výjimkou, kdy substituent R^1 značí cykloheptylovou skupinu, jako konkrétní zástupci látky, obzvláště v enantiomerní formě, nové a mohou se například vyrobit tak, že se buď převeďou sloučeniny obecných vzorců IV, nebo IVa



45 ve kterých má R^1 výše uvedený význam a

T a T' jsou stejné nebo různé a značí ochrannou skupinu hydroxyskupiny, jako je benzylová skupina nebo terc.-butylová skupina a

50 R^2 a $R^{2'}$ jsou stejné nebo různé a značí alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy,

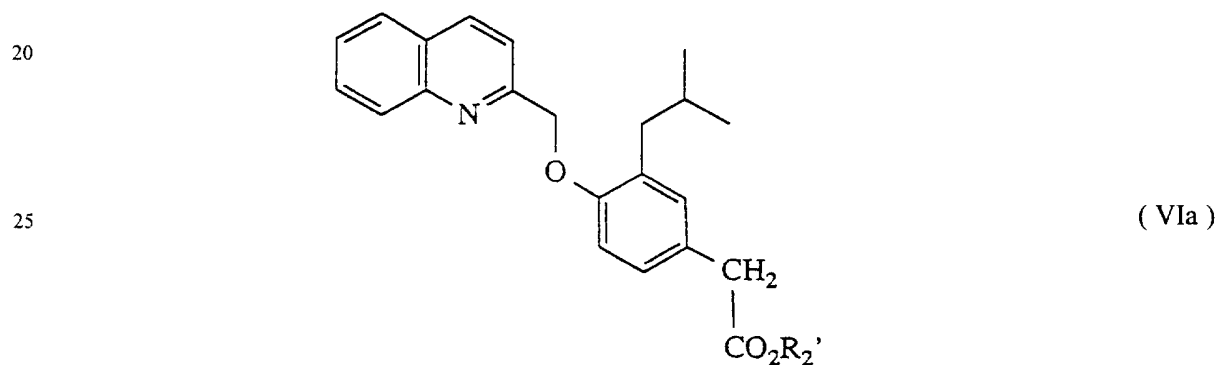
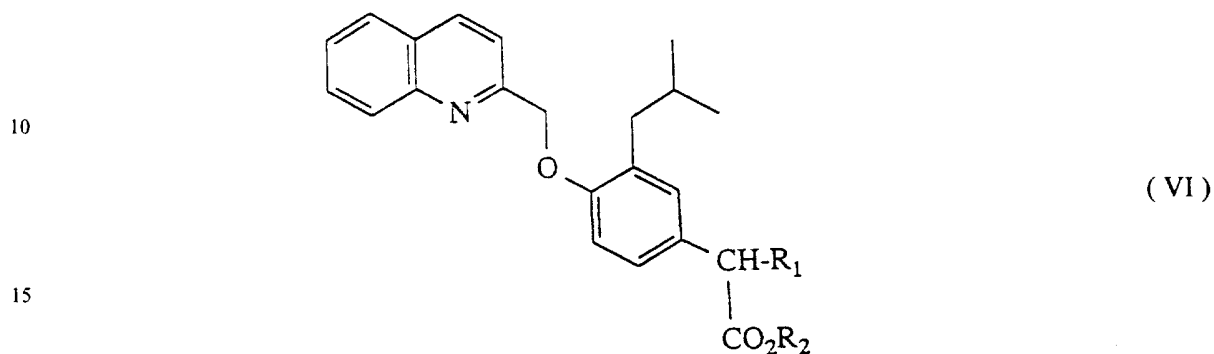
po odštěpení ochranné skupiny pomocí 2-halogenmethylchinolinu obecného vzorce V



ve kterém

V značí atom halogenu, výhodně chloru nebo bromu,

5 v inertních rozpouštědlech etherifikací na sloučeniny obecných vzorců VI nebo VIa



ve kterých mají R^1 , R^2 a $R^{2'}$ výše uvedený význam,

35 a v případě sloučenin obecného vzorce VIa se tyto ve druhém kroku podrobí v inertních rozpouštědlech alkylaci sloučeninami obecného vzorce VII



ve kterém má R^1 výše uvedený význam a

40 W značí atom chloru, bromu nebo jodu,

a potom se ester pomocí obvyklých metod zmýdelní,

45 a v případě enantiomerů se racemické kyseliny obvyklými metodami dělí na chirální kyseliny pomocí sloupcové chromatografie.

50 Odštěpení ochranných skupin z odpovídajících etherů obecného vzorce IV a IVa se provádí pomocí obvyklých metod, například pomocí hydrogenolytického štěpení benzyletheru ve výše uvedeném inertním rozpouštědle za přítomnosti katalysátoru pomocí plynného vodíku.

Etherifikace se může provádět v inertních organických rozpouštědlech, popřípadě za přítomnosti báze. Jako rozpouštědla pro etherifikaci je možno uvést inertní organická rozpouštědla, která se za daných reakčních podmínek nemění. K těmto patří především ethery, jako je například

dioxan, tetrahydrofuran nebo diethylether, halogenované uhlovodíky, jako je například dichlormethan, trichlormethan, tetrachlormethan, 1,2-dichlorethan nebo trichlorethylen, uhlovodíky, jako je například benzen, toluen, xylen, hexan, cyklohexan nebo ropné frakce a dále nitromethan, dimethylformamid, acetonitril, aceton nebo triamid kyseliny hexamethylfosforečné.

5 Rovněž tak je možno použít směsí uvedených rozpouštědel.

Jako báze pro etherifikaci je možno použít anorganické nebo organické báze. K těmto patří výhodně hydroxidy alkalických kovů, jako je například hydroxid sodný nebo hydroxid draselný, hydroxidy kovů alkalických zemin, jako je například hydroxid barnatý, uhličitany alkalických

10 kovů, jako je například uhličitán sodný nebo uhličitán draselný, uhličitany kovů alkalických zemin, jako je například uhličitán vápenatý nebo organické aminy (trialkyl/ C_1-C_6 -aminy), jako je například triethylamin, nebo heterocykly, jako je například pyridin, methylpiperidin, piperidin nebo morfolin.

15 Je také možné použít jako báze alkalické kovy, jako je například sodík, nebo jejich hydridy, jako je například hydrid sodný.

Etherifikace se provádí všeobecně při teplotě v rozmezí 0 °C až 150 °C, výhodně v rozmezí 10 °C až 100 °C.

20 Etherifikace se všeobecně provádí za normálního tlaku, je však ale také možné pracovat za sníženého nebo zvýšeného tlaku, například v rozmezí 0,05 až 0,5 MPa.

Všeobecně se používá 0,5 až 5 mol, výhodně 1 až 2 mol halogenidu obecného vzorce V, vztaženo na jeden mol reakčního partnera. Báze se všeobecně používá v množství 0,5 až 5 mol, výhodně 1 až 3 mol, vztaženo na halogenid.

25

Sloučeniny obecných vzorců IV a IVa jsou o sobě známe nebo se mohou pomocí obvyklých metod vyrobit.

30 Rovněž známe jsou sloučeniny obecného vzorce V a jejich příprava.

Jako rozpouštědla pro způsob podle předloženého vynálezu a pro alkylaci jsou vhodná inertní organická rozpouštědla, která se za daných reakčních podmínek nemění. K těmto patří především

35 ethery, jako je například dioxan, glykoldimethylether, tetrahydrofuran nebo diethylether, halogenované uhlovodíky, jako je například dichlormethan, trichlormethan, tetrachlormethan, dichlorethylen, trichlorethylen nebo chlorbenzen, uhlovodíky, jako je například benzen, toluen, xylen, hexan, cyklohexan nebo ropné frakce a dále nitromethan, dimethylformamid, acetonitril, aceton triamid kyseliny hexamethylfosforečné, ethylacetát, triethylamin, pyridin nebo

40 dimethylsulfoxid. Rovněž tak je možno použít směsí uvedených rozpouštědel. Jako výhodný je možno uvést dichlormethan.

Alkylace se provádí ve výše uvedených rozpouštědlech při teplotě v rozmezí 0 °C až 150 °C, výhodně při teplotě místnosti až 100 °C a za normálního tlaku.

45 Sloučeniny obecného vzorce III jsou o sobě známe.

Sloučeniny obecného vzorce VI jsou jako konkrétní látkoví zástupci nové a mohou se vyrobit jak je popsáno výše.

50 Dělení racemátů se provádí pomocí sloupcové chromatografie všeobecně na chirálních HPLC-sloupcích za použití směsí rozpouštědel, jako je například n-heptan/2-propanol, nebo přes diastereomerní estery. Nové amidy N-methansulfonyl-2-[3-isobutyl-3-(chinolin-2-yl-methoxy)fenyl]-2-cykloalkyloctové podle předloženého vynálezu se mohou použít jako účinné

látky v léčivech. Tyto látky mohou působit jako inhibitor enzymatických reakcí v rámci látkové výměny kyseliny arachidonové, obzvláště 5-lipoxygenasy.

Jsou tedy výhodné pro ošetření a zamezení onemocnění dýchacích cest, jako je například
5 alergické astma, bronchitida, emphysema, šoková plíce, pulmonální hypertonie, zánětlivé rheuma a edemy, dna, thrombocy a thromboembolie, ischemie (poruchy periferního, kardiálního a cerebrálního prokrvení), srdeční a mozkové infarkty, poruchy srdečního rytmu, angina pectoris, arteriosklerosa, při transplantacích tkání, dermatosy, jako je například psoriasis, zánětlivé dermatosy, například ekzémy, dermatophytové infekce kůže bakteriemi, metastasy a rovněž pro
10 cytoprotekci v gastrointestinálním traktu.

Fenylsubstituované chinoliny podle předloženého vynálezu se mohou použít jak v humánní, tak také ve veterinární medicíně.

15 Hodnoty farmakologického účinku látek podle předloženého vynálezu se stanovují následující metodou:

Jako míra pro inhibici 5-lipoxygenasy se stanovuje uvolňování leukotrienu B₄ (LTB₄) na polymorfně zrnitých lidských leukocytech (PMN) po přidavku substance a Ca-Ionophoru
20 A 23187 pomocí "reversní fázové HPLC" podle P. Borgeata a kol., Proc. Nat. Acad. Sci. 76, 2148-2152 (1979). Výsledky jsou uvedeny v následující tabulce.

Tabulka

25 Inhibice lipoxygenasy (humánní PMNL)

Příklad	IC ₅₀ (mol/l)
1	15,2 x 10 ⁻⁸
6	5,8 x 10 ⁻⁸
7	7,0 x 10 ⁻⁸

Předmětem předloženého vynálezu jsou také farmaceutické přípravky, které vedle inertních, netoxických a farmaceuticky vhodných nosičů nebo pomocných látek obsahují jednu nebo
30 několik sloučenin obecného vzorce I, nebo z jedné nebo několika účinných sloučenin obecného vzorce I sestávají. Dále je předmětem předloženého vynálezu také způsob výroby těchto přípravků.

Terapeuticky účinné sloučeniny obecného vzorce I mají být v těchto přípravcích přítomné
35 v koncentraci asi 0,1 až 99,5 % hmotnostních, výhodně 0,5 až 95 % hmotnostních celkové směsi. Vedle účinných látek obecného vzorce I mohou tyto farmaceutické přípravky obsahovat také jiné farmaceutické účinné látky.

Výše uvedené farmaceutické přípravky se mohou vyrobit běžnými způsoby podle známých
40 metod, například s nosičem nebo nosiči nebo pomocnou látkou nebo pomocnými látkami.

Všeobecně se ukázalo jako výhodně podávat při aplikaci pro docílení účinných výsledků účinnou látku nebo účinné látky obecného vzorce I v množství asi 0,01 až asi 100 mg/kg, výhodně asi 1 až 50 mg/kg tělesné hmotnosti za 24 hodin, popřípadě ve formě několika jednotlivých dávek.

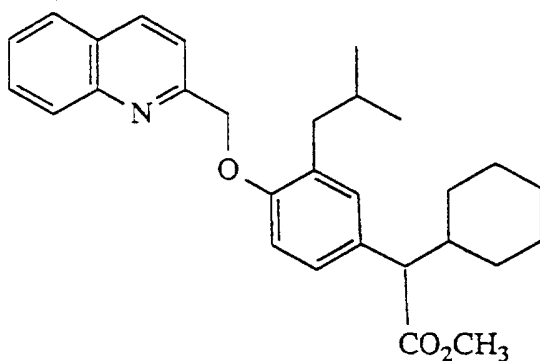
45 Může být ale případně potřebné od výše uváděných množství upustit, a sice v závislosti na tělesné hmotnosti popřípadě na typu aplikace, ale také na individuální snášenlivosti vůči medikamentu, popřípadě na druhu a typu přípravku a na okamžiku, popřípadě intervalu, při kterém aplikace probíhá.

Příklady provedení vynálezu

Výchozí sloučeniny

Příklad I

Methylester kyseliny 2-[3-isobutyl-4-(chinolin-2-yl-methoxy)fenyl]-2-cyklohexyl-octové

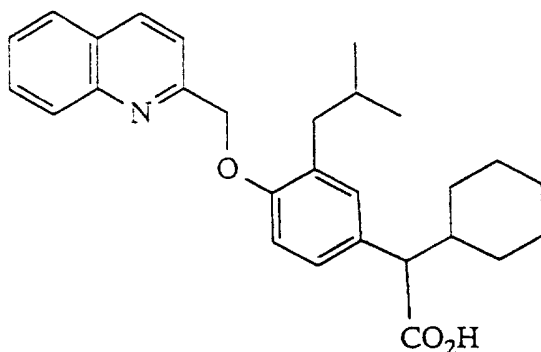


Pod argonovou atmosférou se rozpustí 12 g (0,033 mol) methylesteru kyseliny 2-[3-isobutyl-4-(chinolin-2-yl-methoxy)fenyl]octové a 6,52 g (0,04 mol) = 4,9 ml cyklohexylbromidu ve 36 ml dimethylformamidu a roztok se ochladí na teplotu 0 °C. Za míchání se k tomuto roztoku přikape 4,88 g (0,04 mol) terc.-butylátu draselného, rozpuštěného v 80 ml dimethylformamidu. Po asi 2 hodinách reakční doby se nechá teplota stoupnout na teplotu místnosti, okyselí se pomocí 2 n kyseliny chlorovodíkové a ve vakuu se zahustí do sucha. Získaný zbytek se rozmíchá se 100 ml dichlormethanu a 50 ml vody, organická fáze se oddělí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, zahustí se ve vakuu na malý objem a získaný zbytek se dělí pomocí sloupcové chromatografie (silikagel 60, pohyblivá fáze: dichlormethan/ethylacetát = 100/2).

Výtěžek: 13 g (88,4 % teorie) lehce žlutavé olejovité látky.

Příklad II

Kyselina 2-[3-isobutyl-4-(chinolin-2-yl-methoxy)fenyl]-2-cyklohexyl-octová



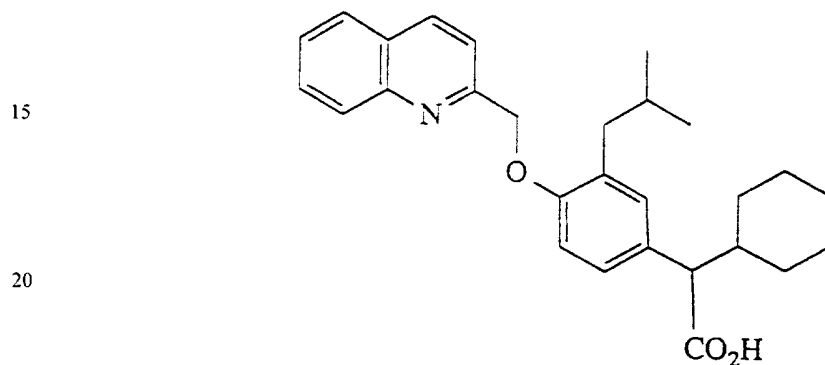
10,2 g (0,0236 mol) sloučeniny z příkladu I se vyjme do 70 ml 2-propanolu a zahřívá se přes noc k varu s 50 ml 1 n hydroxidu sodného. Po ochlazení se reakční směs zneutralisuje 50 ml 1 n kyseliny chlorovodíkové. Vypadlá sraženina se odsaje, promyje se a vysuší a potom se rekrystalisuje z diisopropyletheru.

Výtěžek: 9,5 g (96,3 % teorie) bezbarvých krystalů
teplota tání: 130 °C.

5 Příklad III a IV

Kyselina (+) 2-[3-isobutyl-4-(chinolin-2-yl-methoxy)fenyl]-2-cyklohexyl-octová
(příklad III)

10 Kyselina (-) 2-[3-isobutyl-4-(chinolin-2-yl-methoxy)fenyl]-2-cyklohexyl-octová
(příklad IV)



25 V názvu uvedená sloučenina se získá dělením racemátu (příklad II) chromatografií na chirálním
sloupci.

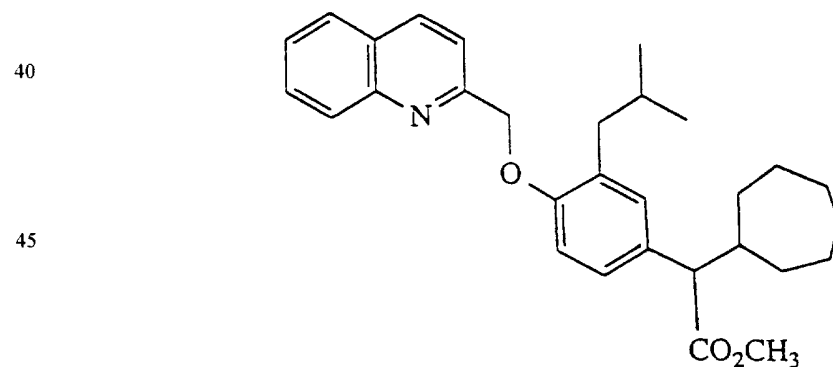
(+)-enantiomer: spec. otáčivost: 17,96 (CHCl₃)
mol. otáčivost: 77,41 (př. III)

30 (-)-enantiomer: spec. otáčivost: -18,86 (CHCl₃)
mol. otáčivost: -81,28 (př. IV).

Příklad V

35

Methylester kyseliny 2-[3-isobutyl-4-(chinolin-2-yl-methoxy)fenyl]-2-cykloheptyl-octové



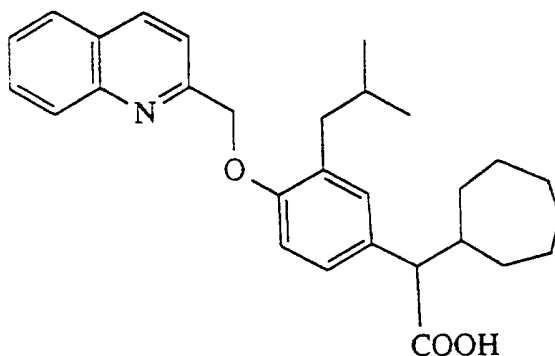
50

10 g (0,0275 mol) methylesteru kyseliny 2-[3-isobutyl-4-(chinolin-2-yl-methoxy)fenyl]octové se
analogicky jako je popsáno v příkladě I nechá reagovat s 10,04 g (0,055 mol)
cykloheptylbromidu a 6,17 g (0,055 mol) terc.-butylátu draselného za vzniku sloučeniny uvedené
v názvu.

Výtěžek: kvantitativní, žlutohnědá olejovitá kapalina.

Příklad VI

Kyselina 2-[3-isobutyl-4-(chinolin-2-yl-methoxy)fenyl]-2-cykloheptyl-octová

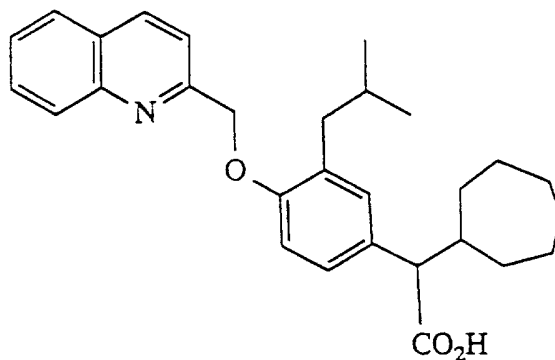


Analogicky jako je popsáno v příkladě II se v názvu uvedená sloučenina vyrobí ze sloučeniny z příkladu V a 30 ml 1 n hydroxidu sodného za následujícího okyselení.

Výtěžek: 11,3 g (92,3 % teorie) bezbarvých krystalů
teplota tání: 112 °C.

Příklad VII a VIII

Kyselina (+) 2-[3-isobutyl-4-(chinolin-2-yl-methoxy)fenyl]-2-cykloheptyl-octová (příklad VII)
Kyselina (-) 2-[3-isobutyl-4-(chinolin-2-yl-methoxy)fenyl]-2-cykloheptyl-octová (příklad VIII)



V názvu uvedené sloučeniny se vyrobí z racemátu (příklad VI) chromatografickým dělením na HPLC-H 1050-Chiralpak AS ve směsi rozpouštědel 96 % n-heptanu a 4 % směsi 2-propanolu, obsahující 1 % vody a 0,2 % kyseliny trifluoroctové.

(+)-enantiomer: spec. otáčivost: 15,72 (CHCl₃)
mol. otáčivost: 69,96 (př. VII)
(-)-enantiomer: spec. otáčivost: -18,7 (CHCl₃)
mol. otáčivost: -86,19 (př. VIII).

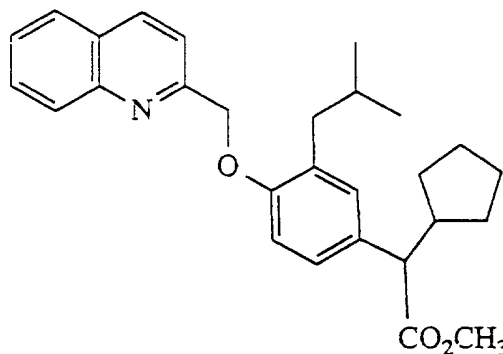
Příklad IX

Methylester kyseliny 2-[3-isobutyl-4-(chinolin-2-yl-methoxy)fenyl]-2-cyklopentyl-octové

5

10

15



20

Analogicky jako je popsáno v příkladech I a V se v názvu uvedená sloučenina vyrobí z 10 g (0,0275 mol) methylesteru kyseliny 2-[3-isobutyl-4-(chinolin-2-yl-methoxy)fenyl]octové, 8,2 g (0,055 mol) cyklopentylbromidu a 6,17 g (0,055 mol) terc.-butylátu draselného.

Výtěžek: kvantitativní, žlutohnědá olejovitá látka.

25

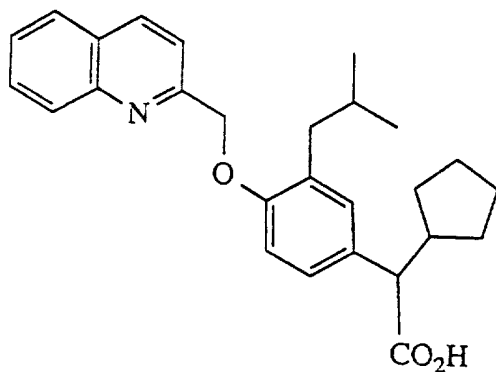
Příklad X

Kyselina 2-[3-isobutyl-4-(chinolin-2-yl-methoxy)fenyl]-2-cyklopentyl-octová

30

35

40



45

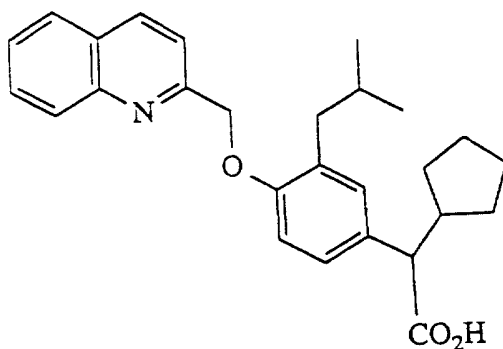
Analogicky jako je popsáno v příkladech II a VI se vyrobí v názvu uvedená sloučenina ze sloučeniny z příkladu IX zmýdlením pomocí 30 ml hydroxidu sodného a následujícím okyselením.

Výtěžek: 10,5 g (91,5 % teorie) lehce žlutavých krystalů
teplota tání: 120 °C.

50

Příklad XI a XII

Kyselina (+)-2-[3-isobutyl-4-(chinolin-2-yl-methoxy)fenyl]-2-cyklopentyl-octová (příklad XI)
Kyselina (-)-2-[3-isobutyl-4-(chinolin-2-yl-methoxy)fenyl]-2-cyklopentyl-octová (příklad XII)

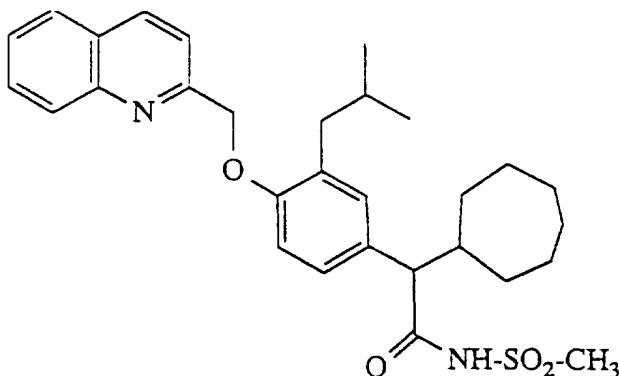


V názvu uvedené sloučeniny se získají analogicky jako je popsáno v příkladech VII a VIII chromatografickým dělením sloučeniny z příkladu X.

- (+)-enantiomer: spec. otáčivost: 44,56 (THF)
mol. otáčivost: 185,84 (př. XI)
(-)-enantiomer: spec. otáčivost: -41,07 (THF)
mol. otáčivost: -171,28 (př. XII).

Příklad IX

Amid kyseliny N-methansulfonyl-2-[3-isobutyl-4-(chinolin-2-yl-methoxy)fenyl]-2-cykloheptyl-octové

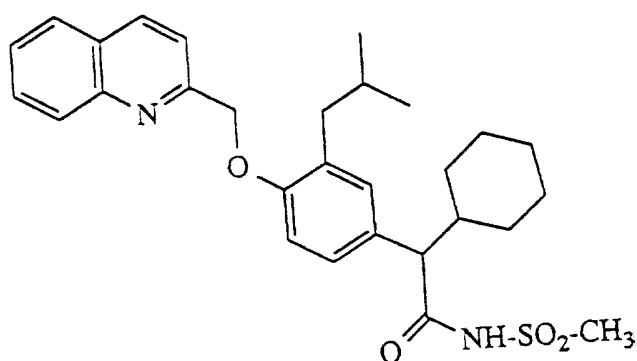


Pod argonovou atmosférou se rozmíchají 2 g (0,0045 mol) sloučeniny z příkladu VI ve 20 ml vysušeného tetrahydrofuranu a smísí se s 1,82 g (0,018 mol) triethylaminu ($d = 0,73$). Vznikne při tom čirý roztok. Za chlazení ledovou lázní se k tomuto roztoku přikape 1,14 g (0,01 mol) mesylchloridu ($d = 1,48$) a při této teplotě se reakční směs míchá ještě po dobu 15 minut a potom se za míchání přikape 1,52 g (0,016 mol) methansulfonamidu a 1,1 g (0,009 mol) dimethylaminopyridinu, rozpuštěných v 10 ml vysušeného tetrahydrofuranu. Reakční směs se ponechá přes noc doreagovat, přičemž teplota stoupne na teplotu místnosti. Vsázka se potom vlije do toluenu a extrahuje se vodou a zředěnou kyselinou octovou. Organická fáze se oddělí, vysuší se bezvodým síranem sodným, ve vakuu se zahustí na malý objem a získaný světle hnědý olejovitý zbytek (2,42 g) se dělí pomocí sloupcové chromatografie (silikagel 60, pohyblivá fáze: toluen/ethylacetát/led. kyselina octová = 8/2/1). Získá se takto 1,75 g (74,6 % teorie) bezbarvého produktu (amorfni).

Výrobní příklady

Příklad 1

Amid kyseliny N-methansulfonyl-2-[3-isobutyl-4-(chinolin-2-yl-methoxy)fenyl]-2-cyklohexyl-octové



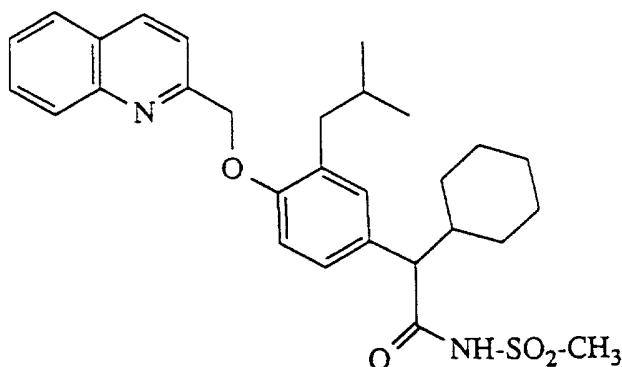
V názvu uvedená sloučenina se vyrobí analogicky jako je popsáno v příkladě XIII ze 3,5 g (0,008 mol) sloučeniny z příkladu II, 1 g (0,008 mol) mesylchloridu, 0,912 g methansulfonamidu, 1,62 g (0,016 mol) triethylaminu a 0,98 g (0,008 mol) dimethylaminopyridinu.

Výtěžek: 3,48 g (84,9 % teorie) bezbarvého amorfního prášku
teplota tání: 163 - 170 °C.

Příklad 2 a 3

Amid kyseliny (+)-N-methansulfonyl-2-[3-isobutyl-4-(chinolin-2-yl-methoxy)fenyl]-2-cyklohexyloctové
(příklad 2)

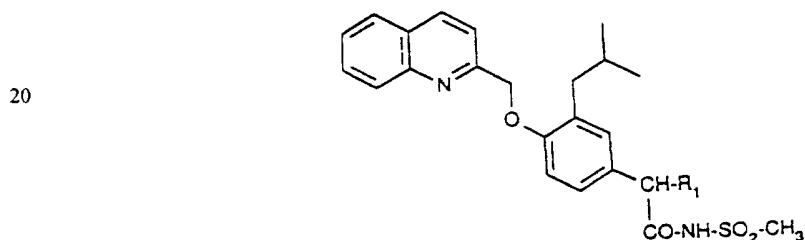
amid kyseliny (-)-N-methansulfonyl-2-[3-isobutyl-4-(chinolin-2-yl-methoxy)fenyl]-2-cyklohexyloctové
(příklad 3)



Oba enantiomery se získají dělením sloučeniny z příkladu 1 pomocí sloupcové chromatografie na HPLC-HP 1050 Chiracel OD ve směsi rozpouštědel 86 % n-heptanu a 14 % směsi 2-propanolu, obsahující 1 % vody a 0,2 % kyseliny trifluoroctové.

- 5 (+)-enantiomer: spec. otáčivost: 32,15 (CHCl_3)
mol. otáčivost: 163,32 (př. 2)
(-)-enantiomer: spec. otáčivost: -28,96 (CHCl_3)
mol. otáčivost: -147,12 (př. 3).
- 10 Čisté enantiomery, uvedené v následující tabulce 1, se mohou vyrobit analogicky jako je popsáno v příkladech 2 a 3 dělením racemátu, nebo za použití odpovídajících enantiomerně čistých karboxylových kyselin.

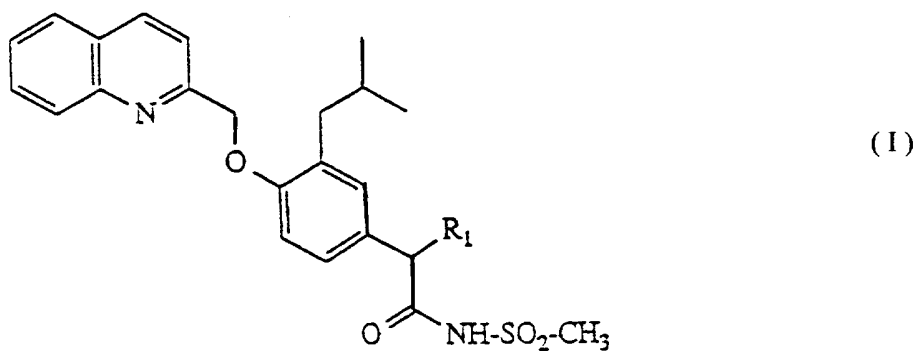
15 Tabulka 1



Příklad	R^1	enantiomer	mol. ot.	spec. ot.
4		(+)		
5		(-)		
6		(+)	+147,99° (CHCl_3)	+28,35° (CHCl_3)
7		(-)	-169,91° (CHCl_3)	-32,55° (CHCl_3)

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Amidy kyseliny N-methansulfonyl-2-[3-isobutyl-4-(chinolin-2-yl-methoxy)-fenyl]-2-cykloalkyloctové obecného vzorce I



ve kterém

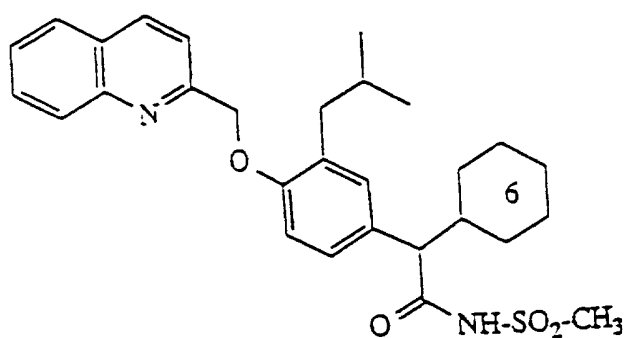
R^1 značí cyklohexylovou skupinu,

ve formě racemátu a enantiomerů,

jakož i obou enantiomerů sloučenin obecného vzorce I, ve kterém značí substituent R^1 cyklopentylovou skupinu nebo cykloheptylovou skupinu,

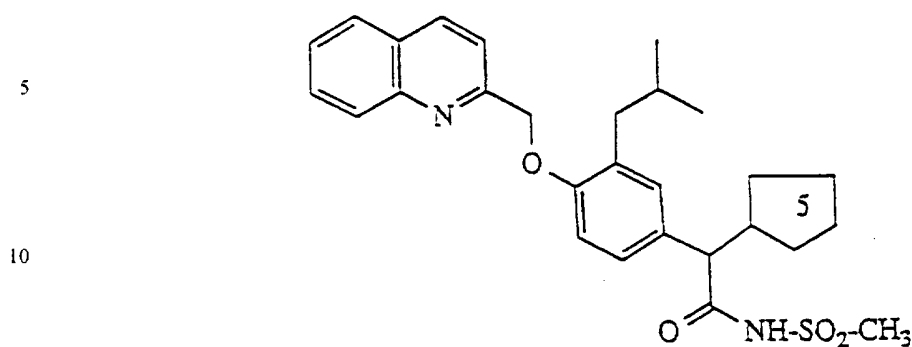
a jejich soli.

2. Amidy kyseliny cykloalkyloctové vzorce



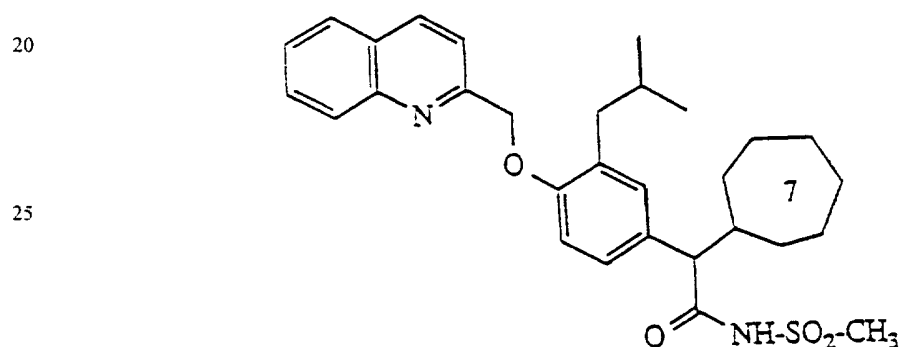
ve formě racemátu, (+)-enantiomeru a (-)-enantiomeru a jejich soli.

3. Amidy kyseliny cykloalkyloctové vzorce



15 ve formě (+)-enantiomeru a (-)-enantiomeru a jejich soli.

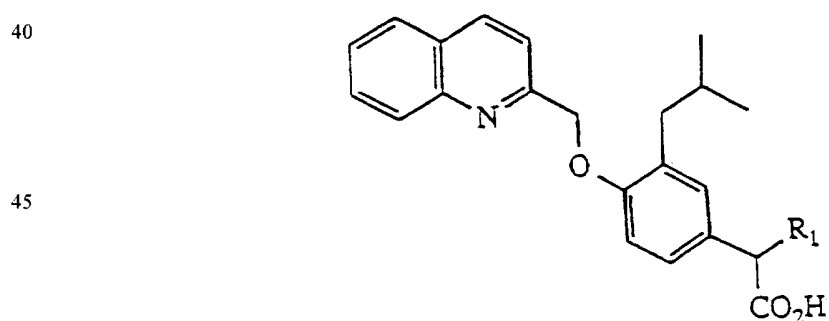
4. Amidy kyseliny cykloalkyloctové vzorce



30 ve formě (+)-enantiomeru a (-)-enantiomeru a jejich soli.

35 5. Amidy kyseliny cykloalkyloctové obecného vzorce I podle nároku 1 pro terapeutické použití.

40 6. Způsob výroby amidů kyseliny cykloalkyloctové obecného vzorce I podle nároku 1, vyznačující se tím, že se karboxylové kyseliny obecného vzorce II



(II)

ve kterém má R¹ výše uvedený význam,

nechají po případně předřazené aktivaci reagovat s methansulfonamidem vzorce III



5 v inertních rozpouštědlech a za přítomnosti báze a/nebo katalysátoru,

a v případě enantiomerů se buď přímo použijí enantiomerní kyseliny vzorce II, nebo se racemát vzorce I rozdělí.

10 7. Způsob podle nároku 6, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se enantiomery dělí pomocí sloupcové chromatografie.

15 8. Farmaceutický prostředek pro inhibici enzymatických reakcí v rámci látkové výměny kyseliny arachidonové, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako účinnou látku obsahuje alespoň jeden amid kyseliny N-methansulfonyl-2-[3-isobutyl-4-(chinolin-2-yl-methoxy)-fenyl]-2-cykloalkyloctové obecného vzorce I podle nároku 1.

20 9. Amidy kyseliny N-methansulfonyl-2-[3-isobutyl-4-(chinolin-2-yl-methoxy)-fenyl]-2-cykloalkyloctové obecného vzorce I podle nároku 1 pro výrobu léčiv.

10. Amidy kyseliny N-methansulfonyl-2-[3-isobutyl-4-(chinolin-2-yl-methoxy)-fenyl]-2-cykloalkyloctové obecného vzorce I podle nároku 1 pro výrobu léčiv, inhibujících lipoxigenasu.

25

Konec dokumentu
