3813/92

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Kinolil-metoxi-fenil-ecetsav-acilamidok és karbamidok

BAYER AG., Leverkusen, NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A bejelentés napja: 1992. 12. 02.

Elsőbbsége: 1991. 12. 03. (P 41 39 750.9)

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

Kivonat

A találmány szerinti kinolil-metoxi-fenil-ecetsav-acil-amidok és -karbamidok (I) általános képletében

A, B, D, E, G, L és M jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, cianocsoport, karboxilcsoport, nitrocsoport, trifluor-metil-csoport, trifluor-metoxi-csoport, alkilcsoport, alkoxicsoport vagy adott esetben szubsztituált arilcsoport,

R^1 jelentése adott esetben alkilcsoporttal szubsztituált cikloalkilcsoport,

R^2 hidrogénatom, alkilcsoport vagy benzilcsoport,

R^3 jelentése alkilcsoport, benzilcsoport, cikloalkilcsoport, adott esetben szubsztituált fenilcsoport vagy $-NR^4R^5$ általános képletü csoport,

ahol

R^4 és R^5 jelentése azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, alkilcsoport, benzilcsoport vagy fenilcsoport.

67015 A

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Képviselő:

DANUBIA SZABADALMI ÉS VÉDJEGY IRODA KFT.

Budapest

NRC:

C07D 215/14

A61K 31/47

Kinolil-metoxi-fenil-ecetsav-acil-amidok és karbamidok

BAYER AG., Leverkusen, NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

Feltalálók:

Dr. RADDATZ Siegfried, Köln

Dr. MOHRS Klaus-Helmut, Wuppertal

Dr. MATZKE Michael, Wuppertal

FRUCHTMANN Romanis, Köln

Dr. HATZELMANN Armin, Konstanz

Dr. MÜLLER-PEDDINGHAUS Reiner, Bergisch-Gladbach

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A bejelentés napja: 1992. 12. 02.

Elsőbbsége: 1991. 12. 03. (P 41 39 750.9)

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

76103-1174/SL

A találmány kinolil-metoxi-fenil-ecetsav-acil-amidokra és -karbamidokra, ezek előállitására, és gyógyszerként történő alkalmazására vonatkozik.

Ismertek szubsztituált 4-(kinolin-2-il-metoxi)-fenil-ecetsav-származékok és α-szubsztituált 4-(kinolin-2-il-metoxi)-fenil-ecetsav-származékok (344 519 és 339 416 számu európai szabadalmi leirás), valamint szubsztituált (kinolin-2-il-metoxi)-fenil-karbonil-karbamidok (428 860 számu európai szabadalmi leirás).

A találmány (I) általános kinolil-metoxi-fenil-ecetsav-acil-amidokra és -karbamidokra, ezek izomer formáira és sóira vonatkozik, a képletben

A, B, D, E, G, L és M jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, ciano-csoport, karboxilcsoport, nitrocsoport, trifluor-metil-csoport, trifluor-metoxi-csoport, legfeljebb 8 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncu alkil-csoport vagy alkoxicsoport, valamint 6-10 szénatomos arilcsoport, amely adott esetben halogénatommal, hidroxilcsoporttal, nitrocsoporttal vagy cianocsoporttal szubsztituálva lehet,

R^1 jelentése 3-12 szénatomos cikloalkilcsoport, amely adott esetben legfeljebb 8 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncu alkilcsoporttal szubsztituálva lehet,

R^2 jelentése hidrogénatom, legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncu alkilcsoport vagy

benzilcsoport,

R^3 jelentése legfeljebb 8 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncu alkilcsoport, benzilcsoport, 3-12 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy fenilcsoport, amely adott esetben halogénatommal, nitrocsoporttal, cianocsoporttal vagy hidroxilcsoporttal szubsztituálva lehet, valamint $-NR^4R^5$ általános képletü csoport, ahol

R^4 és R^5 jelentése azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncu alkilcsoport, benzilcsoport vagy fenilcsoport,

Meglepő módon a találmány szerinti (I) általános képletü kinolil-metoxi-fenil-ecetsav-acil-amidok és -karbamidok leukotrién-szintézis gátlóként erős in vitro hatással rendelkeznek.

A találmány értelmében előnyösek a fiziológiailag alkalmazható sók. A kinolil-metoxi-fenil-ecetsav-acil-amidok és -karbamidok fiziológiailag alkalmazható sói ásványi savakkal, karbonsavakkal vagy szulfonsavakkal állithatók elő. Példaként emlithető a hidrogén-klorid, hidrogén-bromid, kénsav, foszforsav, metán-szulfonsav, etán-szulfonsav, toluol-szulfonsav, benzol-szulfonsav, naftalin-diszulfonsav, ecetsav, propionsav, tejsav, borkősav, citromsav, fumársav, maleinsav és benzoésav.

Az oltalmi körhöz tartoznak az (I) általános képletü vegyületek egyértékü fémekkel, igy alkálifémekkel képzett

sói, és ammóniumsói is. Előnyösek a nátrium-, kálium- és ammóniumsók.

A találmány szerinti vegyületek a csillaggal (*) megjelölt szénatomon sztereoizomer formákban fordulhatnak elő, amelyek lehetnek tükörképi izomerek (enantiomerek), vagy ettől eltérő izomerek (diasztereomerek). A találmány kiterjed az egyes antipódokra, valamint racém formákra, továbbá a diasztereomer elegyekre. A racém formák, valamint a diasztereomerek a szokásos módon az egységes sztereoizomerekre szétválaszthatók (lásd E.L. Eliel: Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw Hill (1962)).

Előnyösek azok az (I) általános képletü vegyületek, valamint izomer formái és sói, amelyek képletében

A, B, D, E, G, L és M jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxilcsoport, fluor-, klór- vagy brómatom, karboxilcsoport, nitrocsoport, trifluor--metil-csoport, trifluor-metoxi-csoport, legfeljebb 6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncu alkilcsoport vagy alkoxicsoport, vagy fenilcsoport,amely adott esetben fluor-, klór- vagy brómatommal, hidroxilcsoporttal, nitrocsoporttal vagy cianocsoporttal szubsztituálva lehet,

R^1 jelentése ciklopropilcsoport, ciklobutilcsoport, ciklopentilcsoport, ciklohexilcsoport, cikloheptilcsoport vagy ciklooktilcsoport, amelyek adott esetben legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncu alkilcsoporttal szubsztituálva lehetnek,

R^2 jelentése hidrogénatom vagy legfeljebb 4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncu alkilcsoport,

R^3 jelentése legfeljebb 6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncu alkilcsoport, benzilcsoport, ciklopropilcsoport, ciklopentilcsoport, ciklohexilcsoport, cikloheptilcsoport vagy fenilcsoport, amely adott esetben fluor-, klór- vagy brómatommal, vagy hidroxilcsoporttal szubsztituálva lehet, valamint $-NR^4R^5$ általános képletü csoport, ahol

R^4 és R^5 jelentése azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, legfeljebb 4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncu alkilcsoport vagy benzilcsoport.

Különösen előnyösek azok az (I) általános képletü vegyületek, valamint izomer formái és sói, amelyek képletében

A, B, D, E, G, L és M jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxilcsoport, fluor-, klór- vagy brómatom vagy legfeljebb 4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncu alkilcsoport,

R^1 jelentése ciklopropilcsoport, ciklopentilcsoport, ciklohexilcsoport vagy cikloheptilcsoport, amelyek adott esetben legfeljebb 4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncu alkilcsoporttal szubsztituálva lehetnek,

R^2 jelentése hidrogénatom, metilcsoport, etilcsoport, vagy fenilcsoport,

R^3 jelentése legfeljebb 4 szénatomos, egyenes vagy

elágazó szénláncu alkilcsoport, ciklopropilcsoport, ciklopentilcsoport, ciklohexilcsoport vagy

$-NR^4R^5$ általános képletü csoport, ahol

R^4 és R^5 jelentése azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, metilcsoport, etilcsoport vagy benzilcsoport.

Külön kiemeljük azokat az (I) általános képletü vegyületeket, amelyek képletében

A, B, D, E, G, L és M jelentése hidrogénatom vagy klóratom.

Külön kiemeljük továbbá azokat az (I) általános képletü vegyületeket, amelyekben az (a) általános képletü csoport a kinolil-metoxi-csoporthoz képest 4-helyzetben helyezkednek el.

A találmány értelmében az (I) általános képletü vegyületek előállithatók, ha

(A) egy (II) általános képletü karbonsavat, a képletben

A, B, D, E, G, L, M és R^1 jelentése a fenti,

adott esetben a karbonsav funkció aktiválása után, például sav-halogenid vagy sav-anhidrid formájában szerves oldószerben egy (III) általános képletü amiddal reagáltatunk, a képletben

R^3 jelentése a fenti,

adott esetben bázis jelenlétében, vagy

(B) R^3 helyén $-NR^4R^5$ általános képletü csoportot tartalmazó vegyületek előállitásához egy (IV) általános képletü amidot, a képletben

A, B, D, E, G, L, M és R^1 jelentése a fenti,

(V) általános képletü halogén-szulfonil-izocianáttal vagy

(VI) általános képletü karbamid-származékkal reagáltatunk, a képletekben

R^4 és R^5 jelentése a fenti,

T jelentése halogénatom, előnyösen klóratom,

az (A) eljárásban megadott reakciókörülmények között, vagy

(C) egy (IV) általános képletü vegyületet egy (VII) általános képletü acetállal reagáltatunk, a képletben

R^3 jelentése a fenti,

R^6, R^7, R^8 és R^9 jelentése azonos vagy különböző,

és lehet 1-6 szénatomos alkilcsoport,

ecetsav jelenlétében,

és R^2, R^4 és/vagy R^5 helyén hidrogénatomtól eltérő csoportot tartalmazó vegyületek előállitásához a kapott vegyületet a szokásos módon alkilezzük, és az A, B, D, E, G, L és M helyén álló csoportot kivánt esetben a szokásos módon más csoportra cseréljük,

és enantiomertiszta vegyületek előállitásához a megfelelő savat a szokásos módon elválasztjuk, és a fent leirt módon reagáltatjuk.

A találmány szerinti (A) eljárás az A reakcióvázlattal, a (B) eljárás a B reakcióvázlattal szemléltethető.

Az eljárás során oldószerként inert szerves oldószert alkalmazunk, amely a reakciókörülmények között nem lép reakcióba. Az ilyenekre példaként emlithetők az éterek, igy dietil-éter vagy tetrahidrofurán, a halogénezett szénhidrogének, igy diklór-metán, triklór-metán, tetraklór-metán,

1,2-diklór-etán, triklór-etán, tetraklór-etán, 1,2-diklór--etán vagy triklór-etilén, a szénhidrogének, igy benzol, xilol, toluol, hexán, ciklohexán és kőolaj frakciók, valamint a nitrometán, dimetil-formamid, aceton, acetonitril vagy hexametil-foszforsav-triamid. Alkalmazhatók továbbá a fenti oldószerek elegyei is. Különösen előnyös a diklór--metán, tetrahidrofurán, aceton és dimetil-formamid.

Az egyes eljárási lépésekben, elsősorban az amidálás és acilezés során bázisként a szokásos bázikus vegyületeket alkalmazzuk. Példaként emlithetők az alkálifém- és alkáliföldfém-hidroxidok, igy litium-hidroxid, nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, vagy bárium-hidroxid, az alkálifém-hidridek, igy nátrium-hidrid, az alkálifém- vagy alkáliföldfém-karbonátok, igy nátrium-karbonát, kálium-karbonát, vagy az alkálifém-alkoholátok, igy nátrium-metanolát vagy -etanolát, kálium-metanolát vagy -etanolát vagy kálium-terc-butilát; valamint szerves aminok, igy benzil-trimetil-ammónium-hidroxid, dimetil-amino-piridin, piperidin, tetrabutil-ammónium-hidroxid, piridin, trietilamin vagy N-metil-piperidin. Előnyösen alkalmazható a kálium-karbonát, nátrium-hidrid, piperidin, trietil-amin és dimetil-amino-piridin.

Az amidálást és acilezést általában 0-150 °C közötti, előnyösen 25-100 °C közötti hőmérsékleten végezzük.

Az amidálást és acilezést általában légköri nyomáson hajtjuk végre, de alkalmazhatunk ennél kisebb vagy nagyobb nyomásokat is (például 0,5-5 bar között).

A karbonsav aktiválásához a szokásos reagenseket, igy

szervetlen halogenideket, például tionil-kloridot, mezil--kloridot, foszfor-trikloridot, vagy foszfor-pentakloridot, valamint karbonil-diimidazolt, karbodiimidet, igy ciklohexil-karbodiimidet vagy 1-ciklohexil-3-[2-(N-metil--morfolino)-etil]-karbodiimid-p-toluol-szulfonátot vagy N--hidroxi-ftalimidet vagy N-hidroxi-benztriazolt alkalmazunk.

Az alkilezés során oldószerként szintén a szokásos szerves oldószereket alkalmazzuk, amelyek a reakciókörülmények között nem lépnek reakcióba. Példaként említhetők az éterek, igy dietil-éter, dioxán, tetrahidrofurán vagy glikol-dimetil-éter, a szénhidrogének, igy benzol, toluol, xilol, hexán, ciklohexán vagy kőolaj-frakciók, a halogénezett szénhidrogének, igy diklór-metán, triklór-metán, tetraklór-metán, diklór-etilén, triklór-etilén vagy klór--benzol, valamint etil-acetát, trietilamin, piridin, dimetil-szulfoxid, dimetil-formamid, hexametil-foszforsav--triamid, acetonitril, aceton vagy nitrometál, valamint ezek elegyei. Előnyösen alkalmazható a diklór-metán.

Az eljárás megvalósitása során 1 mól amid-származékot általában 1-3 mól, előnyösen 1-2 mól, különösen előnyösen 1 mól halogén-szulfonil-izocianáttal reagáltatunk.

A (II) általános képletü savak ismertek vagy ismert módszerrel (38 18 443 számu német közrebocsátási irat) előállithatók.

A (III) általános képletü vegyületek szintén ismertek vagy a szokásos módon előállithatók (CA I, 60-35-5).

Az (V) általános képletü vegyületek ismertek.

A (VI) általános képletü karbamid-származékok szintén ismertek.

A (IV) általános képletü vegyületek ujak és előállithatók, ha a (II) általános képletü savakat a karbonsav aktiválása után valamely fent emlitett oldószerben ammóniával vagy megfelelő aminnal amidálunk, vagy a megfelelő 2-alkilezett 2-[4-(kinolin-2-il-metoxi)-fenil]-acetonitrilt savval, például sósavval redukáljuk.

Az eljárást általában -10 °C és +120 °C közötti, előnyösen 25-100 °C közötti hőmérsékleten és légköri nyomáson valósitjuk meg.

A (VII) általános képletü vegyületek ismertek (Beilstein, 4, 308).

A találmány szerinti vegyületek hatóanyagként gyógyszerkészitményekben alkalmazhatók. A vegyületek az arachidonsav anyagcsere, elsősorban az 5-lipoxigenáz enzimatikus reakcióit gátolják.

Az (I) általános képletü vegyületek meglepő módon erős in vitro leukotrién szintézisgátló hatással és orális adagolás esetén erős in vivo hatással rendelkeznek.

Ezek a vegyületek tehát felhasználhatók léguti megbetegedések, igy allergia/asztma, bronchitisz, emfiszéma, sokkos tüdő tromboembólia, iskémia (perifériás, kardiális, cerebrális átvérzési zavarok), sziv- és agyinfarktus, szivritmus zavarok, Angina pectoris, arterioszklerozis kezelésére és megelőzésére, szövet transzplantációnál, valamint dermatózis, igy Psoriasis, gyulladásos dermatózis, igy

ekcéma, dermatofita fertőzés, valamint baktériumos bőrfertőzés, metasztázis és a gasztrointesztinális traktus rákos megbegedéseinek kezelésére és megelőzésére.

A találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók a humán gyógyászatban, valamint az állatgyógyászatban.

A találmány szerinti vegyületek farmakológiai hatását az alábbi eljárással határoztuk meg:

Az 5-lipoxigenáz gátlás in vitro méréséhez polimorf magvu humán leukocitáknál (PMN) meghatározzuk a leukotrién B_4 (LTB_4) felszabadulását a hatóanyag és Ca-ionofor hozzáadása után. A meghatározást Borgeat P. és munkatársai módszerével (Proc. Nat. Acad. Sci. 76, 2148-2152 (1979)) reverz fázisu HPLC analizis segitségével végezzük.

Az uj hatóanyagok tehát gyógyszerkészitménnyé alakithatók, amelyek a hatóanyag mellett inert, nem toxikus, gyógyászatban alkalmazható hordozóanyagokat és segédanyagokat tartalmaznak.

A gyógyszerkészitmények hatóanyag-tartalma általában 0,1-99,5 tömeg%, előnyösen 0,5-95 tömeg% a készitmény össz tömegére vonatkoztatva.

A találmány szerint előállitott gyógyszerkészitmények az (I) általános képletü vegyületeken kivül más gyógyászati hatóanyagokat is tartalmazhatnak.

A találmány értelmében a gyógyszerkészitményeket a szokásos módon állitjuk elő, amelynek során a hatóanyagot a kivánt hordozóanyaggal és/vagy segédanyaggal keverjük, és a keveréket gyógyszerkészitménnyé alakitjuk.

Az (I) általános képletü hatóanyagokat általában 0,01--100 mg/kg, előnyösen 1-50 mg/kg testtömeg napi dózisban adagoljuk kivánt esetben több dózisegység formájában.

A megadott dózisértékek csak tájékoztató jellegüek, és ettől az értéktől a kezelt beteg testtömegétől és korától, valamint egyedi viselkedésétől, továbbá a betegség fajtájától és sulyosságától, a kezelés módjától és időpontjától, valamint intervallumától függően el lehet térni.

A találmányt közelebbről az alábbi példákkal világitjuk meg anélkül, hogy az oldalmi kör a példákra korlátozódna.

A kiindulási vegyületek előállitása

I. példa

2-[4-(Kinolin-2-il-metoxi)-fenil]-acetonitril

18 g (0,101 mól) kinolin-2-il-metil-kloridot, 13,3 g (0,1 mól) 4-hidroxi-fenil-acetonitrilt és 14 g (0,1 mól) poritott és 110 °C hőmérsékleten száritott kálium-karbonátot 400 ml száraz acetonban 72 órán keresztül forralunk. Ezután hagyjuk lehülni, a szilárd anyagot kiszürjük, és a szürletet vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot 250 ml diklór-metánban felvesszük, kétszer 250 ml 2n nátrium-hidroxiddal mossuk, majd vizzel semlegesre mossuk, nátrium--szulfáton száritjuk, és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot diizopropil-éter/etil-acetát elegyből átkristályositjuk.

Kitermelés: 21,6 g (az elméleti 78,8 %-a).

Olvadáspont: 104-105 °C (szintelen kristály).

II. példa

2-[4-(Kinolin-2-il-metoxi)-fenil]-2-ciklopentil-aceto-nitril

0 °C hőmérsékleten 0,6 g 80 tömeg%-os (0,02 mól) nátrium-hidridet 40 ml abszolut dimetil-formamidban szuszpendálunk, és 5,5 g (0,02 mól) I. példa szerinti vegyület 20 ml dimetil-formamidban felvett elegyét csepegtetjük hozzá. Az adagolás során hidrogén-fejlődés figyelhető meg. Az elegy hőmérséklete szobahőmérsékletre emelkedik. Az elegyet egy órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd 0 °C hőmérsékletre hütjük, és 3 g (0,02 mól) ciklopentil-bromidot csepegtetünk hozzá. Egy éjszakán keresztül reagáltatjuk, majd vákuumban szárazra pároljuk, a maradékot 180 ml viz/diklór-metán 1:1 eleggyel elkeverjük, a szerves fázist elválasztjuk, száritjuk, kis térfogatra bepároljuk, és oszlopkromatográfiásan (Kieselgel 60, toluol/etil-acetát 9:1) tisztitjuk.

R_f: 0,5.

Kitermelés: 4 g (az elméleti 53 %-a)

Olvadáspont: 87 °C (szintelen kristály).

III. példa

2-[4-(Kinilin-2-il-metoxi)-fenil]-2-ciklopentil--ecetsav-amid

2 g (5,8 mmól) II. példa szerinti vegyületet 6 ml koncentrált sósavban szuszpendálunk, és egy éjszakán keresztül 40 °C hőmérsékleten kevertetjük. Szobahőmérsékletre történő lehülés után teljes oldódásig tetrahidrofuránnal elegyitjük, majd nátrium-hidrogén-karbonát oldattal semlegesitjük. A szerves fázist elválasztjuk, nátrium-szulfáton száritjuk, és vákuumban kis térfogatra bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiásan (Kieselgél 60, diklór-metán/etil-acetát/jégecet 80:15:15) tisztitjuk.

R_f = 0,35 (a sav mintegy R_f = 0,68 értéknél eluálódik.

Kitermelés: 1,28 g (az elméleti 71,3 %-a)

Olvadáspont: 178 °C (szintelen kristály).

Az (I) általános képletü vegyületek előállitása

1. példa

N-Acetil-2-[4-(kinolin-2-il-metoxi)-fenil]-2-ciklo-heptil-ecetsav-amid

8,0 g (0,02 mól) 2-[4-(kinolin-2-il-metoxi)-fenil]-2--cikloheptil-ecetsavat és 4,0 g (5,6 ml, 0,04 mól) trietil-amint 80 ml THF-ben oldunk, 0 °C hőmérsékletre hütjük, és 2,3 g (1,6 ml, 0,02 mól) mezil-kloriddal elegyitjük. Az

elegyhez 0 °C hőmérsékleten 2,4 g (0,04 mól) acetamid és 7,2 g (0,06 mól) dimetil-amino-piridin (DMAP) 20 ml THF-ben felvett elegyét adjuk. A reakcióelegyet 48 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd vákuumban szárazra pároljuk, a maradékot 50 ml viz és 50 ml diklór-metán elegyével elkeverjük, a szerves fázist elválasztjuk, szárítjuk, kis térfogatra bepároljuk, és oszlopkromatográfiásan (Kieselgél 60, toluol/etil-acetát/jégecet 8:1:1) tisztitjuk.

Kitermelés: 0,8 g (az elméleti 9 %-a).

Olvadáspont: 148 °C (szintelen kristály).

2. példa

N-Karbamoil-2-[4-(kinolin-2-il-metoxi)-fenil]-2-ciklo-heptil-ecetsav-amid

10 g (0,0257 mól) III. példa szerinti vegyületet 0 °C hőmérsékleten 100 ml THF-ben szuszpendálunk, és a nedvesség kizárása mellett 2,5 ml (4 g, 0,028 mól) klór-szulfonil-izocianáttal elegyitjük. 15 percen keresztül kevertetjük, majd 120 ml jégecet/viz 2:1 eleggyel higitjuk, és hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. A reakció teljessé tételéhez 15 percen keresztül 100 °C hőmérsékleten melegitjük, amelynek során tiszta oldat keletkezik. Az oldatot vákuumban szárazra pároljuk, 15 percen keresztül 50 ml vizzel kevertetjük, majd a maradékot THF/etilén-klorid elegyből átkristályositjuk.

Kitermelés: 8,0 g (az elméleti 72 %-a)

Olvadáspont: 222 °C (bomlik, szintelen kristály).

3. és 4. példa

(+)-N-Karbamoil-2-[4-(kinolin-2-il-metoxi)-fenil]-2--cikloheptil-ecetsav-amid (3)

(-)-N-Karbamoil-2-[4-(kinolin-2-il-metoxi)-fenil]-2--cikloheptil-ecetsav-amid (4)

A 2. példával analóg módon a (+)- és (-)-enantiomert enantiomertiszta (+)- illetve (-)-N-karbamoil-2-[4-(kinolin-2-il-metoxi)-fenil]-2-cikloheptil-ecetsav-amid és klór--szulfonil-izocianát reakciójával állitjuk elő.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletü kinolil-metoxi-fenil-ecetsav--acil-amidok és -karbamidok, ezek izomer formái és sói, a képletben

A, B, D, E, G, L és M jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, cianocsoport, karboxilcsoport, nitrocsoport, trifluor--metil-csoport, trifluor-metoxi-csoport, legfeljebb 8 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncu alkilcsoport vagy alkoxicsoport, valamint 6-10 szénatomos arilcsoport, amely adott esetben halogénatommal, hidroxilcsoporttal, nitrocsoporttal vagy cianocsoporttal szubsztituálva lehet,

R^1 jelentése 3-12 szénatomos cikloalkilcsoport, amely adott esetben legfeljebb 8 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncu alkilcsoporttal szubsztituálva lehet,

R^2 jelentése hidrogénatom, legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncu alkilcsoport vagy benzilcsoport,

R^3 jelentése legfeljebb 8 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncu alkilcsoport, benzilcsoport, 3-12 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy fenilcsoport, amely adott esetben halogénatommal, nitrocsoporttal, cianocsoporttal vagy hidroxilcsoporttal szubsztituálva lehet, valamint $-NR^4R^5$ általános képletü

csoport, ahol

R^4 és R^5 jelentése azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncu alkilcsoport, benzilcsoport vagy fenilcsoport,

2. 1. igénypont szerinti kinolil-metoxi-fenil-ecetsav--acil-amidok és -karbamidok, ennek izomer formái és sói, a képletben

A, B, D, E, G, L és M jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxilcsoport, fluor-, klór- vagy brómatom, karboxilcsoport, nitrocsoport, trifluor--metil-csoport, trifluor-metoxi-csoport, legfeljebb 6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncu alkilcsoport vagy alkoxicsoport, vagy fenilcsoport,amely adott esetben fluor-, klór- vagy brómatommal, hidroxilcsoporttal, nitrocsoporttal vagy cianocsoporttal szubsztituálva lehet,

R^1 jelentése ciklopropilcsoport, ciklobutilcsoport, ciklopentilcsoport, ciklohexilcsoport, cikloheptilcsoport vagy ciklooktilcsoport, amelyek adott esetben legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncu alkilcsoporttal szubsztituálva lehetnek,

R^2 jelentése hidrogénatom vagy legfeljebb 4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncu alkilcsoport,

R^3 jelentése legfeljebb 6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncu alkilcsoport, benzilcsoport, ciklopropilcsoport, ciklopentilcsoport, ciklohexilcso-

port, cikloheptilcsoport vagy fenilcsoport, amely adott esetben fluor-, klór- vagy brómatommal, vagy hidroxil-csoporttal szubsztituálva lehet, valamint $-NR^4R^5$ általános képletü csoport, ahol

R^4 és R^5 jelentése azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, legfeljebb 4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncu alkilcsoport vagy benzilcsoport.

3. 1. igénypont szerinti kinolil-metoxi-fenil-ecetsav--acil-amidok és -karbamidok, ennek izomer formái és sói, a képletben

A, B, D, E, G, L és M jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxilcsoport, fluor-, klór- vagy brómatom vagy legfeljebb 4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncu alkilcsoport,

R^1 jelentése ciklopropilcsoport, ciklopentilcsoport, ciklohexilcsoport vagy cikloheptilcsoport, amelyek adott esetben legfeljebb 4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncu alkilcsoporttal szubsztituálva lehetnek,

R^2 jelentése hidrogénatom, metilcsoport, etilcsoport, vagy fenilcsoport,

R^3 jelentése legfeljebb 4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncu alkilcsoport, ciklopropilcsoport, ciklopentilcsoport, ciklohexilcsoport vagy $-NR^4R^5$ általános képletü csoport, ahol

R^4 és R^5 jelentése azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, metilcsoport, etilcsoport vagy benzil-

csoport.

4. 1. igénypont szerinti kinolil-metoxi-fenil-ecetsav--acil-amidok és -karbamidok, a képletben
A, B, D, E, G, L és M jelentése hidrogénatom.

5. 1. igénypont szerinti kinolil-metoxi-fenil-ecetsav--acil-amidok és -karbamidok terápiás kezeléshez történő alkalmazása.

6. Eljárás 1. igénypont szerinti kinolil-metoxi-fenil-ecetsav-acil-amidok és -karbamidok előállitására, **azzal jellemezve,** hogy
(A) egy (II) általános képletü karbonsavat, a képletben
A, B, D, E, G, L, M és R^1 jelentése az 1. igénypontban megadott,
adott esetben a karbonsav funkció aktiválása után, például sav-halogenid vagy sav-anhidrid formájában szerves oldószerben egy (III) általános képletü amiddal reagáltatunk, a képletben
R^3 jelentése az 1. igénypontban megadott,
adott esetben bázis jelenlétében, vagy
(B) R^3 helyén $-NR^4R^5$ általános képletü csoportot tartalmazó vegyületek előállitásához egy (IV) általános képletü amidot, a képletben
A, B, D, E, G, L, M és R^1 jelentése az 1. igénypontban megadott,
(V) általános képletü halogén-szulfonil-izocianáttal vagy
(VI) általános képletü karbamid-származékkal reagáltatunk, a képletekben

R^4 és R^5 jelentése az 1. igénypontban megadott,

T jelentése halogénatom, előnyösen klóratom,

az (A) eljárásban megadott reakciókörülmények között, vagy

(C) egy (IV) általános képletü vegyületet egy (VII) általános képletü acetállal reagáltatunk, a képletben

R^3 jelentése az 1. igénypontban megadott,

R^6, R^7, R^8 és R^9 jelentése azonos vagy különböző,

és lehet 1-6 szénatomos alkilcsoport,

ecetsav jelenlétében,

és R^2, R^4 és/vagy R^5 helyén hidrogénatomtól eltérő csoportot tartalmazó vegyületek előállitásához a kapott vegyületet a szokásos módon alkilezzük, és az A, B, D, E, G, L és M helyén álló csoportot kivánt esetben a szokásos módon más csoportra cseréljük,

és enantiomertiszta vegyületek előállitásához a megfelelő savat a szokásos módon elválasztjuk, és a fent leirt módon reagáltatjuk.

7. Gyógyszerkészitmény, **azzal jellemezve,** hogy legalább egy 1. igénypont szerinti kinolil-metoxi-fenil-ecetsav--amidot tartalmaz.

8. Eljárás 7. igénypont szerinti gyógyszerkészitmények előállitására, **azzal jellemezve,** hogy a kinolil-metoxi--fenil-ecetsav-acil-amidot és -karbamidot adott esetben a szokásos segédanyagok és hordozóanyagok felhasználásával megfelelő gyógyszerkészitménnyé alakitjuk.

9. Az 1. igénypont szerinti kinolil-metoxi-fenil--ecetsav-acil-amidok és -karbamidok felhasználása gyógyszer-

készitmények előállitásához.

10. Az 1. igénypont szerinti kinolil-metoxi-fenil--acil-ecetsav-amidok és -karbamidok felhasználása leukotrién--szintézist gátló készitmények előállitásához.

+ 4 lap rajz

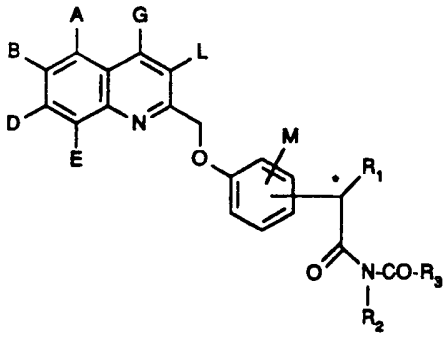
A meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
10.

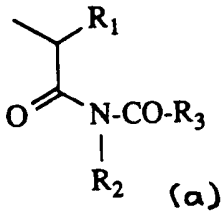
3813/82

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

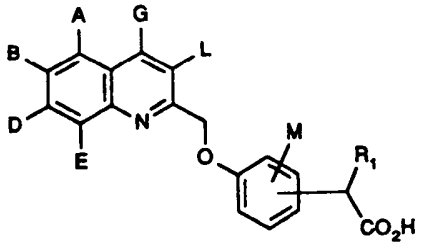
411 67015



(I)



(a)



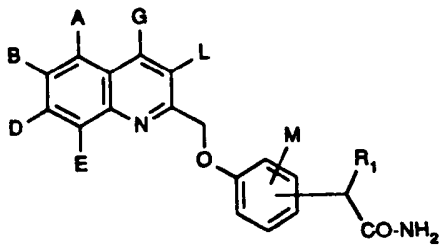
(II)

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

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
10.

3813/82

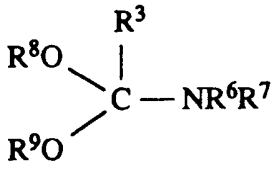
KÖZZÉTÉTELI 4/2
PÉLDÁNY



(IV)

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

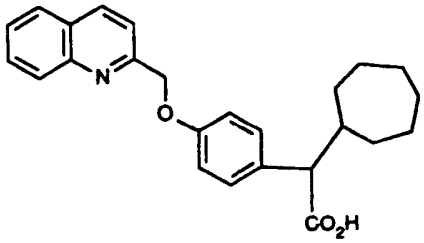
$H_2N\text{-}CO\text{-}NR^4R^5$ (VI)



(VII)

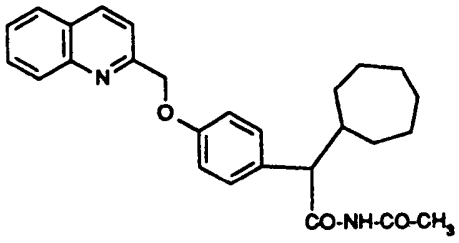
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
10.

A reakcióvázlat



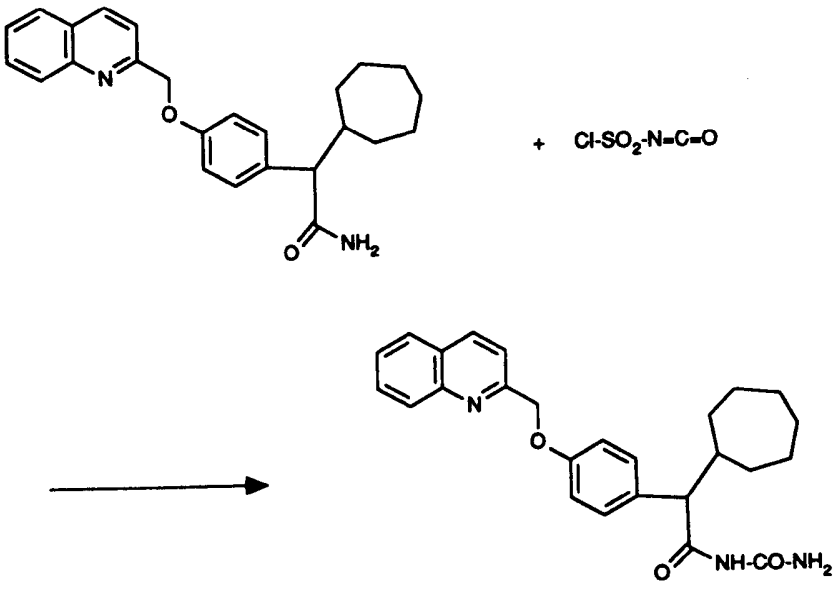
1) Mezilklorid

2) Acetamid / DMAP



DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
10.

8 reakcióvázlat



DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
10.