

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 925467 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentsökan - Patent application **925467**

(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) Etuokeus - Prioritet - Priority

03.12.1991 DE 4139749

(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

**Kinolyylietoksifenyylietikkahappoamidit**

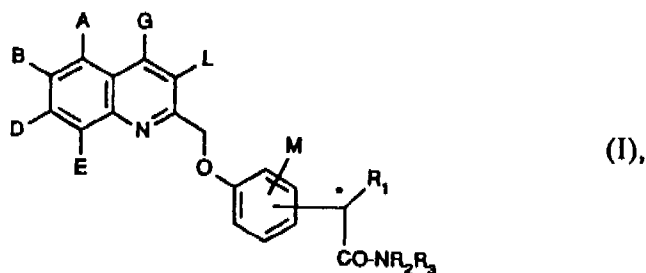
**Kinolylmetoxifenylättiksyraamider**

## Kinolyyylimetoksifenyylietikkahappoamidit

Keksintö koskee kinolyyylimetoksifenyylietikkahappoamideja, menetelmää niiden valmistamiseksi ja niiden käyttöä lääkeaineissa.

On jo tunnettua, että substituoiduilla 4-(kinolin-2-yylimetoksi)fenyylietikkahappojohdannaisilla ja substituoiduilla (kinolin-2-yylimetoksi)fenyyliasyylisulfonamideilla on lipoksigenaasia estävä vaikutus [vrt. EP 344 519 A ja EP 399 291 A].

Tämä keksintö koskee kinolyyylimetoksifenyylietikkahappoamideja, joilla on yleinen kaava (I)



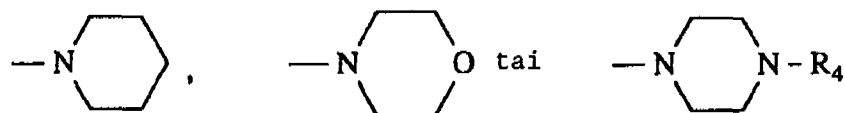
jossa A, B, D, E, G, L ja M esittävät toisistaan riippumatta vetyä, hydroksia, halogeenia, syaania, karboksia, nitroa, trifluorimetyyliä, trifluorimetoksia tai suoraketjuista tai haaroittunutta, kulloinkin enintään 8 hiiliatomia sisältävää alkyyliä tai alkoksia, tai 6 - 10 hiiliatomia sisältävää aryyliä,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

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

$R^2$  ja  $R^3$  ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jolla on enintään 8 hiiliatomia, tai bentsyyliä, tai

3 - 12 hiiliatomia sisältävää sykloalkyyliä, joka on mahdollisesti substituoitu suoraketjuisella tai haaroittuneella alkyyylillä, jolla on enintään 8 hiiliatomia, tai

5  $R^2$  ja  $R^3$  muodostavat yhdessä typpiä atomin kanssa heterosyklisen renkaan, jolla on kaava



10

jolloin  $R^4$  tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta, kulloinkin enintään 8 hiiliatomia sisältävää alkyyliä tai alkenyyliä, jotka on substituoitu mahdollisesti fenyyylillä, tai fenyyliä, joka on mahdollisesti substituoitu halogeenilla tai trifluorimetyylillä; mahdollisesti isomeerimuodossa ja niiden suoloja.

Yllättäen keksinnön mukaiset, yleisen kaavan (I) mukaiset kinolyylietoksifenyylietikkahappoamidit osoittavat suurta aktiivisuutta in vitro leukotrieenin synteesin estäjinä.

Tämän keksinnön puitteissa fysiologisesti vaarattomat suolat ovat edullisia. Fysiologisesti vaarattomat kinolyylietoksifenyylietikkahappoamidien 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

35

ammoniumsuoloja. Edullisia ovat natrium-, kalium- ja ammoniumsuolat.

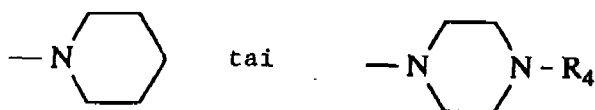
Keksinnön mukaiset yhdisteet esiintyvät stereoisomeerisissa muodoissa (\*), jotka ilmenevät kuten kuva ja  
 5 peilikuva (enantiomeerit) tai eivät ilmene kuten kuva ja peilikuva (diastereomeerit). Keksintö koskee sekä antipodeja että myös raseemisia muotoja sekä diastereomeeriseoksia. Raseemiset muodot voidaan erottaa kuten diastereomeerit tunnetulla tavalla stereoisomeerisiksi aineosiksi  
 10 (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,  
 15 karboksia, nitroa, trifluorimetyyliä, trifluorimetoksia tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä tai alkoksia, joilla on kulloinkin enintään 6 hiiliatomia, tai fenyyliä, joka on mahdollisesti substituoitu fluorilla, kloorilla, bromilla, hydroksilla, nitrolla tai syaanilla,

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

25  $R^2$  ja  $R^3$  ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jolla on enintään 6 hiiliatomia, tai bentsyyliä, tai syklopropyyliä, syklobutyyliä, syklopentyyliä, sykloheksyyliä, sykloheptyyliä tai syklo-oktyyliä, jotka on mahdollisesti substituoitu suoraketjuisella tai haaroittuneella alkyylillä, jolla on enintään 6 hiiliatomia, tai  
 30

$R^2$  ja  $R^3$  muodostavat yhdessä typpiätoimin kanssa heterosyklisen renkaan, jolla on kaava



5

jolloin R<sup>4</sup> tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä tai alkenyyliä, joilla on kulloinkin enintään 6 hiiliatomia ja jotka on mahdollisesti substituoitu fenyyllillä, tai fenyyliä, joka on mahdollisesti substituoitu fluorilla, kloorilla tai trifluorimetyyllillä; mahdollisesti isomeerimuodossa ja niiden suolat.

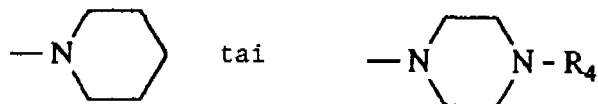
Erityisen edullisia ovat yhdisteet, joilla on kaava (I), jossa A, B, D, E, G, L ja M tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä, hydroksia, fluoria, klooria, bromia tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jolla on enintään 4 hiiliatomia,

R<sup>1</sup> tarkoittaa syklopropyyliä, syklopentyyliä, sykloheksyyliä tai sykloheptyyliä, jotka on mahdollisesti substituoitu suoraketjuisella tai haaroittuneella alkyyllillä, jolla on enintään 4 hiiliatomia,

R<sup>2</sup> ja R<sup>3</sup> ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jolla on enintään 4 hiiliatomia, tai bentsyyliä, tai syklopropyyliä, syklopentyyliä, sykloheksyyliä tai sykloheptyyliä, jotka on mahdollisesti substituoitu suoraketjuisella tai haaroittuneella alkyyllillä, jolla on enintään 4 hiiliatomia, tai

R<sup>2</sup> ja R<sup>3</sup> muodostavat yhdessä typpiä atomin kanssa heterosyklisen renkaan, jolla on kaava

30



jolloin R<sup>4</sup> tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta, kulloinkin enintään 4 hiiliatomia sisältävää alkyy-

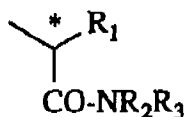
35

liä tai alkenyyliä, jotka on mahdollisesti substituoitu fenyylillä, tai fenyylillä, joka on mahdollisesti substituoitu fluorilla, kloorilla tai trifluorimetyylillä; mahdollisesti isomeerimuodossa ja niiden suolat.

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

Samoin tällaisia erityisen edullisia ovat yhdisteet, joissa jäännös

10



15

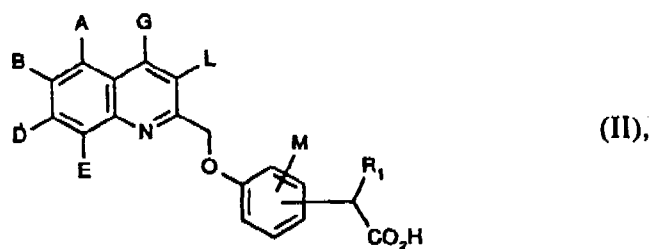
on 4-asemassa kinolyylimetoksijäännökseen nähden.

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

20

(A) amidoidaan hapot, joilla on yleinen kaava (II)

25



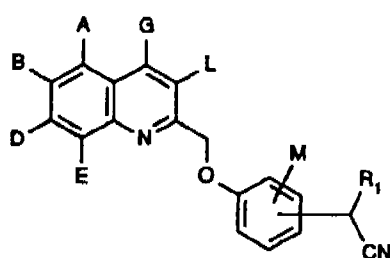
30

jossa radikaaleilla A, B, D, E, G, L, M ja R<sup>1</sup> on edellä annettu merkitys, karboksyylihappotoiminnan aktivoiminnan jälkeen, esimerkiksi happohalogenidien, anhydridien tai imidatsolidien kautta, orgaanisissa liuottimissa amiinien avulla, joilla on yleinen kaava (III)



jossa radikaaleilla  $R^2$  ja  $R^3$  on edellä radikaaleille  $R^2$  ja  $R^3$  annettu merkitys, mutta ne eivät esitä samanaikaisesti vetyä, inerteissä liuottimissa, mahdollisesti emäksen läsnäollessa, tai ne saatetaan reagoimaan ammoniakkin/ammoniumkloridin kanssa, tai

(B) saatetaan reagoimaan syaniyhdisteet, joilla on yleinen kaava (IV)



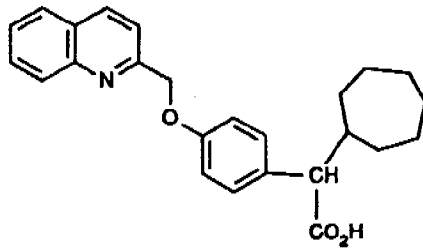
(IV),

jossa radikaaleilla A, B, D, E, G, L, M ja  $R^1$  on edellä annettu merkitys, happojen, edullisesti suolahapon, kanssa ja siinä tapauksessa, että  $R^2$  ja/tai  $R^3$  eivät tarkoita vetyä, toteutetaan myös mahdollisesti aminoryhmän alkylointi, ja mahdollisesti vaihdetaan substituentteja A, B, D, E, G, L ja M tavanomaisten menetelmien mukaan.

Keksinnön mukaista menetelmää voidaan kuvata esimerkiksi seuraavan kaavion avulla:

[A]

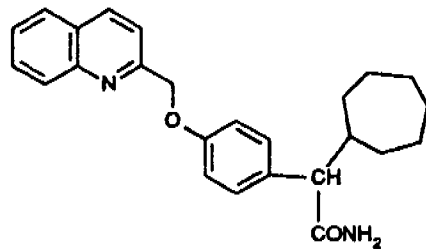
5



1) tionyylikloridi

2)  $\text{NH}_3$  -kaasu

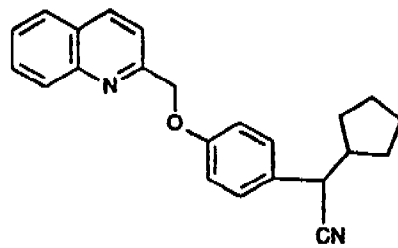
10



15

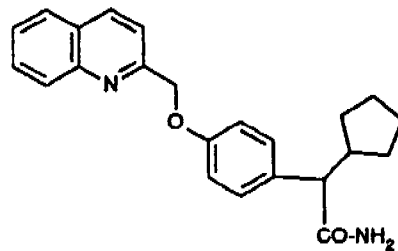
[B]

20



Väkevä HCl

25



30

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 edullisia ovat dikloorimetaani, tetrahydrofuraani, asetoni ja dimetyyliformamidi.

Yksittäisiä menetelmän vaiheita, erityisesti amidointia, 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 kaliumtert-butylaatti tai orgaaniset amiinit, kuten bentsyyli-trimetyyliammoniumhydroksidi, tetrabutyyliammoniumhydroksidi, pyridiini, trietyyliamiini, piperidiini tai N-metyylipiperidiini. Edullisia ovat kaliumkarbonaatti, natriumhydridi, natriumvetykarbonaatti ja piperidiini.

Amidointi toteutetaan yleensä lämpötila-alueella, joka on 0 - 150 °C, edullisesti 25 - 40 °C.

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

Erityisesti kun  $R^2$  ja  $R^3$  tarkoittavat vetyä, on osoittautunut tarkoituksenmukaisesti toteuttaa reaktio ammoniakkivirrassa kevyen ylipaineen olosuhteissa.

Karboksyylihapon aktivoimiseksi sopivia ovat tavanomaiset reagenssit, kuten epäorgaaniset halogenidit, esimerkiksi tionyylikloridi, mesyylikloridi, fosforitrikloridi tai fosforipentakloridi, tai karbonyylidi-imidatsooli, karbodi-imidi, kuten sykloheksyylikarbodi-imidi tai 1-sykloheksyyli-3-[2-(N-metyylimorfolino)etyyli]karbodi-imidi-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, asetoni-triili, asetoni tai nitrometaani. Mainittujen liuottimien seosten käyttö on samoin mahdollista. Dikloorimetaani on edullinen.

Yleisen kaavan (IV) mukaisissa yhdisteissä CN-ryhmän muuttamiseksi amidiryhmäksi happoina sopivia ovat esimerkiksi suolahappo, suolahappo/vesi,  $BF_3$ /etikkahappo, suolahappo/muurahaishappo tai vetyperoksidi/natriumhydroksidi/etanoli/vesi. Suolahappo on edullinen.

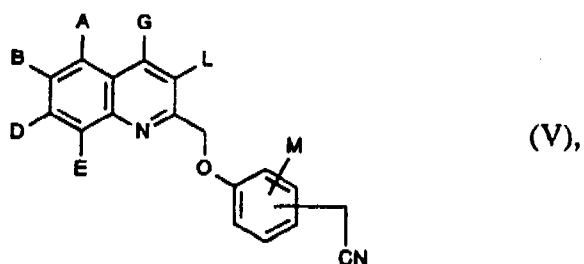
Keksinnön mukaisten, yleisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden puhtaita enantiomeereja voidaan valmistaa esimerkiksi siten, että vastaavat substituoimattomat enantiomeeripuhtaat hapot erotetaan tavanomaisten menetelmien

mukaisesti ja sen jälkeen ne saatetaan reagoimaan, kuten edellä on esitetty.

Yleisen kaavan (II) mukaiset hapot ovat sinänsä tunnettuja ( $M = H$ ) tai niitä voidaan valmistaa tavanomaisten menetelmien mukaisesti (vrt. DOS 3 818 443). Siinä tapauksessa, että  $M$  ei tarkoita vetyä, yhdisteet ovat todellisina aineen edustajina osittain uusia ja niitä voidaan valmistaa saippuomalla vastaavista estereistä tavanomaisten menetelmien mukaisesti.

Yleisen kaavan (III) mukaiset amiinit ovat samoin tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa tavanomaisten menetelmien mukaisesti.

Yhdisteet, joilla on yleinen kaava (IV), jossa radikaalilla  $R^1$  on edellä annettu merkitys, ovat uusia ja niitä voidaan valmistaa siten, että syaaniyhdisteet, joilla on yleinen kaava (V)



jossa radikaaleilla  $A, B, D, E, G, L$  ja  $M$  on edellä annettu merkitys, alkyloidaan yhdisteiden avulla, joilla on yleinen kaava (VI)

$R^1-Z$  (VI),

jossa radikaalilla  $R^1$  on edellä annettu merkitys ja  $Z$  tarkoittaa halogeenia, edullisesti klooria tai bromia, yhdessä edellä mainituista liuottimista, edullisesti dime-

tyyliformamidissa, emäksen, kuten natriumhydroksidin, läsnäollessa.

Kaavan (V) mukaiset yhdisteet ovat välituotteina osittain tunnettuja patentista PCT WO 87/05510.

5 Samoin yleisen kaavan (VI) mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa tavanomaisten menetelmien mukaisesti (vrt. esimerkiksi Beilstein, 5, 19).

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

Kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä on yllättäen suuri aktiivisuus in vitro leukotrieenin synteesin estäjinä ja voimakas vaikutus in vivo sen jälkeen, kun mainittu  
15 yhdiste on annettu potilaalle suun kautta.

Ne ovat siten edullisesti sopivia tulehdusten, erityisesti hengitysteiden sairauksien, kuten allergioiden/astman, keuhkoputkentulehduksen, ilmapöhön (enfyseeman), shokkitilaan liittyvän keuhkovaurion, keuhkovaltimoiden kohonneen verenpaineen, tulehdusten/reuman ja vesipöhön (edeeman), verisuonitukosten ja 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, kuten ihottuman, dermatofyytti-infektion, bakteerien aiheuttamien ihoinfektioiden ja etäpesäkkeiden hoitamiseksi ja ennaltaehkäisemiseksi ja gastrointestinaalisen alueen solujen suo-  
20 jaamiseksi.  
25  
30

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää sekä ihmislääketieteessä että myös eläinlääketieteessä.

Keksinnön mukaisten aineiden farmakologiset vaikutukset määritetään seuraavien menetelmien avulla:  
35

5-lipoksigenaasin estovaikutuksen mittana määritettiin leukotrieeni  $B_4:n$  ( $LTB_4$ ) vapautuminen in vitro ihmisen polymorfonukleaarista leukosyyteistä (PMN) lisäämällä tutkittavia aineita ja Ca-ionoforia käyttäen käänteisfaasi-HPLC:tä julkaisussa Borgeat, P. et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 76, 2 148 - 2 152 (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, valmisteiden lajista ja käyttötavas-

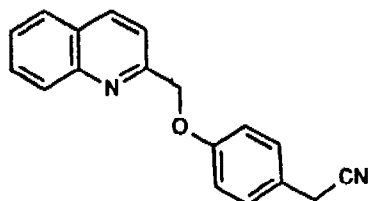
ta sekä ajankohdasta tai aikavälistä, jolloin lääkkeen antaminen tapahtuu.

#### Lähtöyhdisteet

#### Esimerkki I

5 4-(kinolin-2-yylimetoksi)fenyyliasetonitriili

10



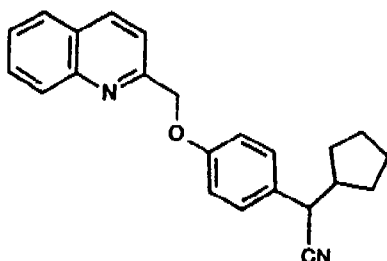
15 Kuumennetaan keittäen 18 g:aa (0,101 moolia) kinolin-2-yylimetyyli-  
 13,3 g:aa (0,1 moolia) 4-hydroksifenyyliasetonitriiliä ja 14 g:aa (0,1 moolia) kalium-  
 karbonaattia (jauhettu ja kuivattu 110 °C:ssa) 400 ml:ssa  
 kuivaa asetonia 72 tunnin ajan. Sen jälkeen seoksen annetaan  
 jäähtyä, kiinteä aine suodatetaan pois ja suodos  
 20 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-isopropyylieetteri-  
 25 ristä/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



10

Suspendoidaan 0 °C:n lämpötilassa 0,6 g:aa (80-:ista) natriumhydridiä (0,02 moolia) 40 ml:aan abso-  
luuttista DMF:a ja suspensioon lisätään tipoittain 5,5 g  
(0,02 moolia) esimerkin I yhdistettä 20 ml:ssa DMF:a. Täl-  
löin alkaa vedyn kehittyminen. Lämpötila nousee tällöin  
huoneenlämpötilaan. Tuotetta sekoitetaan vielä 1 tunnin  
ajan huoneenlämpötilassa, se jäädytetään 0 °C:n lämpöti-  
laan ja siihen lisätään tipoittain 3 g (0,02 moolia) syk-  
lopentyylibromidia. 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 pie-  
neen tilavuuteen ja erotetaan pylväskromatografian avulla  
(Kieselgel60 (piihiappogeeli), eluentti: toluoli/etikkaes-  
teri = 9 : 1).

25

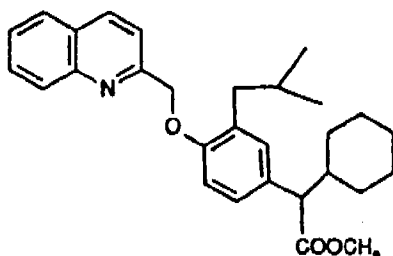
$$R_f = 0,5$$

Saanto: 4 g (53 % teoreettisesta saannosta).

Sulamispiste: 87 °C (värittömiä kiteitä).

## Esimerkki III

2-[3-isobutyyli-4-(kinolin-2-yyliimetoksi)fenyyli]-  
2-sykloheksyylietikkahappometyyliesteri

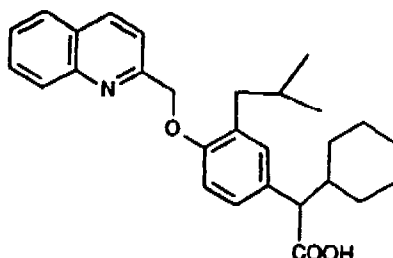


Argonilmakehässä 12 g (0,033 moolia) 2-[3-isobutyyli-4-(kinolin-2-yyliimetoksi)fenyylietikkahappometyyliesteriä ja 6,52 g (0,04 moolia)  $\approx$  4,0 ml sykloheksyylibromidia liuotetaan 36 ml:aan DMF:a ja saatu liuos jäähdytetään 0 °C:n lämpötilaan. Liuokseen lisätään sekoittaen 4,88 g (0,04 ml) kaliumtert-butylaattia liuotettuna 80 ml:aan DMF:a. Noin 2 tunnin reaktioajan jälkeen lämpötilan annetaan nousta huoneenlämpötilaan, se tehdään happamaksi 2 N suolahapolla ja haihdutetaan tyhjössä kuiviin. Jäljelle jäävä jäännös sekoitetaan 100 ml:aan dikloorimetaania ja 50 ml:aan vettä, orgaaninen faasi erotetaan pois, kuivataan  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ :n avulla, haihdutetaan tyhjössä pieneen tilavuuteen ja jäljelle jäänyt jäännös erotetaan pylväskromatografian avulla (Kieselgel 60 (piihappogeeli), eluentti: dikloorimetaani/etikkaesteri = 100/2).

Vaaleankeltainen öljy, saanto: 13 g (88,4 % teoreettisesta saannosta).

## Esimerkki IV

2-[3-isobutyryyli-4-(kinolin-2-yyliimetoksi)fenyyli]-  
2-sykloheksyylietikkahappo



Sekoitetaan 10,2 g (0,0236 moolia) esimerkistä III  
saatua yhdistettä 70 ml:aan 2-propanolia ja saatua seosta  
kuumennetaan keittäen 50 ml:n kanssa 1 N natriumhydroksi-  
dia yön yli. Jäähdyttämisen jälkeen seos neutraloidaan  
50 ml:lla 1 N suolahappoa. Saostunut väritön sakka imetään  
pois, pestään ja kuivataan ja sen jälkeen kiteytetään  
uudelleen di-isopropyylieetteristä.

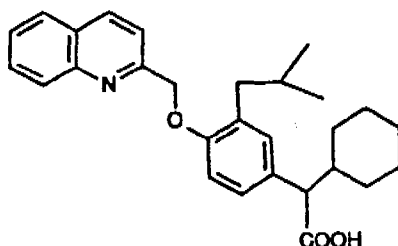
Värittömät kiteet, sulamispiste: 130 °C.

Saanto: 9,5 g (96,3 % teoreettisesta saannosta).

Esimerkit V ja VI

(+)-2-[3-isobutyryyli-4-(kinolin-2-yyliimetoksi)fenyyli]-  
2-sykloheksyylietikkahappo (V)

(-)-2-[3-isobutyryyli-4-(kinolin-2-yyliimetoksi)fenyyli]-  
2-sykloheksyylietikkahappo (VI)



Otsikon yhdisteet saadaan erottamalla rasemaatit  
(esimerkki IV) kromatografian avulla käyttäen kiraalisia  
pylväitä.

(+)-enantiomeeri: spesifinen kierto 17,96,  $\text{CHCl}_3$ ,  
(V), molaarinen kierto 77,41.

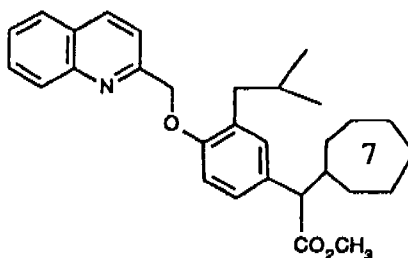
(-)-enantiomeeri: spesifinen kierto -18,86,  $\text{CHCl}_3$ ,  
(VI), molaarinen kierto -81,28.

5

#### Esimerkki VII

2-[3-isobutyyli-4-(kinolin-2-yylimetoksi)fenyyli]-  
2-sykloheptyylietikkahappometyyliesteri

10



15

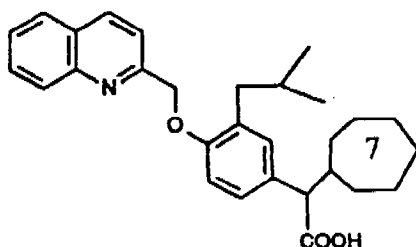
Vastaavalla tavalla kuten esimerkissä III, saate-  
taan reagoimaan 10 g (0,0275 moolia) 2-[3-isobutyyli-4-  
(kinolin-2-yylimetoksi)fenyylietikkahappometyyliesteriä  
10,04 g:n (0,055 moolia) kanssa sykloheptyylibromidia ja  
6,17 g:n kanssa (0,055 moolia) kalium-tert-butylaattia ot-  
sikon yhdisteen saamiseksi.

20

#### Esimerkki VIII

2-[3-isobutyyli-4-(kinolin-2-yylimetoksi)fenyyli]-  
2-sykloheptyylietikkahappo

25



30

Vastaavalla tavalla kuten esimerkissä IV, otsikon yhdiste valmistetaan edellä esitetystä yhdisteestä 50 ml:ssa 1 N natriumhydroksidia ja tuote tehdään happamaksi.

5 Värittömät kiteet: sulamispiste 112 °C.

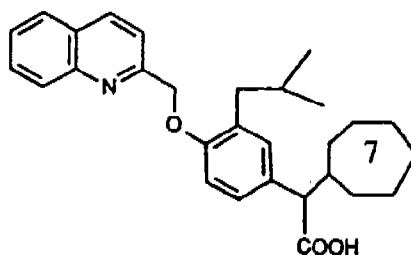
Saanto: 11,3 g.

Esimerkit IX - X

(+)-2-[3-isobutyryli-4-(kinolin-2-yyli)metoksi]fenyyli-2-sykloheptylietikkahappo (IX)

10 (-)-2-[3-isobutyryli-4-(kinolin-2-yyli)metoksi]fenyyli-2-sykloheptylietikkahappo (X)

15



20

(+)-enantiomeeri: spesifinen kierto 15,72, liuotin  $\text{CHCl}_3$ , molaarinen kierto 69,96 (esimerkki IX).

(-)-enantiomeeri: spesifinen kierto -18,7, liuotin  $\text{CHCl}_3$ , molaarinen kierto -89,19 (esimerkki X).

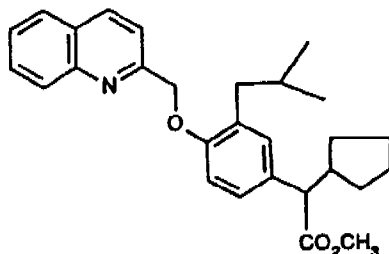
25

Otsikon yhdisteet saadaan rasemaatista (esimerkki VIII) erottamalla kromatografian avulla käyttäen kiraalisia pylväitä.

**Esimerkki XI**

2-[3-isobutyyli-4-(kinolin-2-yyliimetoksi)fenyyli]-  
2-syklopentyylietikkahappometyyliesteri

5



10

Vastaavalla tavalla kuten esimerkeissä III ja VII,  
otsikon yhdiste valmistetaan 10 g:sta (0,0275 moolia) 2-  
[3-isobutyyli-4-(kinolin-2-yyliimetoksi)fenyylietikkahappo-  
metyyliesteriä, 8,2 g:sta (0,55 moolia) syklopentyylibro-  
midia ja 6,17 g:sta (0,055 moolia) kalium-tert-butylaat-  
tia.

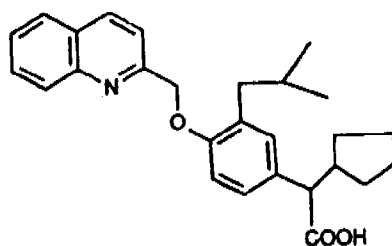
Kellanruskea öljy. Saanto kvantitatiivinen.

**Esimerkki XII**

20

2-[3-isobutyyli-4-(kinolin-2-yyliimetoksi)fenyyli]-  
2-syklopentyylietikkahappo

25



30

Vastaavalla tavalla kuten esimerkeissä IV ja VIII,  
otsikon yhdiste valmistetaan esimerkin XI yhdisteestä  
saippuoimalla se 30 ml:lla natriumhydroksidia ja tekemällä  
tuote sitten happamaksi.

Vaaleankeltaiset kiteet, sulamispiste 120 °C.

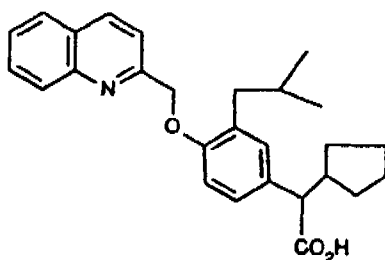
35

Saanto: 10,5 g (91,5 % teoreettisesta saannosta).

## Esimerkit XIII ja XIV

(+)-2-[3-isobutyyli-4-(kinolin-2-yylimetoksi)fenyyli]-2-syklopentyylietikkahappo (XIII)

(-)-2-[3-isobutyyli-4-(kinolin-2-yylimetoksi)fenyyli]-2-syklopentyylietikkahappo (XIV)



Otsikon yhdisteet valmistetaan erottamalla esimerkkinä XII yhdiste kromatografian avulla käyttäen kiraalisia pylväitä.

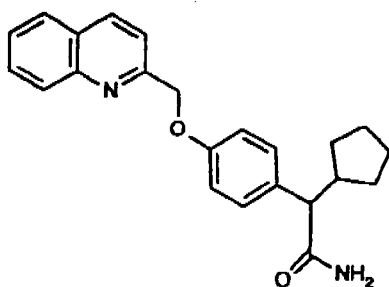
(+)-enantiomeeri: spesifinen kierto 44,56 (THF), molaarinen kierto 185,84 (esimerkki XIII).

(-)-enantiomeeri: spesifinen kierto -41,07 (THF), molaarinen kierto -171,28 (esimerkki IV).

## Valmistusesimerkit

## Esimerkki 1

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

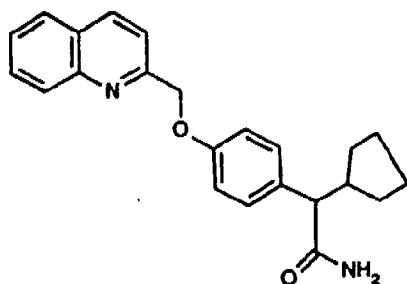


Suspendoidaan 2 g (5,8 mmol) esimerkistä II saatua yhdistettä 6 ml:aan väkevää suolahappoa ja saatua suspen-

siota sekoitetaan yön yli 40 °C:n lämpötilassa. Se jäädytetään huoneenlämpötilaan, minkä jälkeen siihen lisätään THF:a, kunnes saadaan täydellinen liuos, joka neutraloidaan natriumvetykarbonaatilla. Orgaaninen faasi erotetaan pois, kuivataan natriumsulfaatin avulla ja haihdutetaan tyhjiössä pienempään tilavuuteen. Erottaminen tapahtuu pylväskromatografian avulla (Kieselgel 60 (piihappogeeli), eluentti dikloorimetaani/etikkaesteri/jääetikka = 80/15/15).

- 10  $R_f = 0,35$  (happo esiintyy  $R_f$ -arvolla noin 0,68).  
 Saanto: 1,28 g (71,3 % teoreettisesta saannosta).  
 Sulamispiste: 178 °C (värittömät kiteet).  
 Esimerkit 2 ja 3  
 (+)-2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-syklopentyylietikkahappoamidi (2)  
 15 (-)-2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-syklopentyylietikkahappoamidi (3)

20



25

Esimerkit (2) ja (3) valmistetaan vastaavalla tavalla kuten esimerkissä 1 enantiomeeripuhtaista hapoista.

$[\alpha]_D = +30,5$  (THF), esimerkki (2).

30

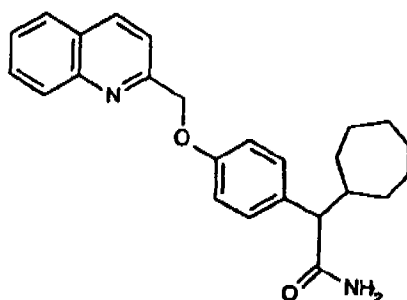
$[\alpha]_D = -40,2$  (THF), esimerkki (3).

## Esimerkki 4

## 2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-sykloheptyylietikkahappoamidi

5

10



Suspendoidaan 10 g (0,0257 moolia) 2-[4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-sykloheptyylietikkahappoa argonin alla 100 ml:aan kuivattua dikloorimetaania, saatuun suspensioon lisätään tipoittain 8,3 g (5,1 ml) (0,07 moolia) tionyylikloridia (juuri tislattua) ja saatua seosta kuumennetaan palautusjäähdyttään 2 tunnin ajan. Tuote haihdutetaan sen jälkeen tyhjöissä pieneen tilavuuteen, sekoitetaan nopeasti 20 ml:aan kuivattua dikloorimetaania, jäähdytetään -20 °C:n lämpötilaan ja liuoksen läpi johdetaan kuivaa ammoniakivirtaa kyllästykseen saakka. Saostuu väritön sakka. Suspensiota sekoitetaan vielä yön yli huoneenlämpötilassa, se sekoitetaan veden kanssa, suodatetaan, pestään vedellä ja suodatinkakku kiteytetään uudelleen THF:sta.

Saanto: 9,7 g (97 % teoreettisesta saannosta).

Sulamispiste: 178 °C (värittömiä kiteitä).

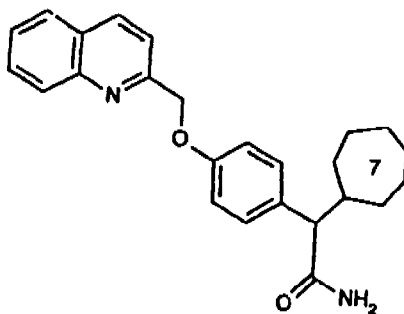
## Esimerkit 5 ja 6

(+)-2-[4-(4-kinolin-2-yylimetoksi)fenyyli]-2-sykloheptyylietikkahappoamidi (5)

(-)-2-[4-(kinolin-2-yylimetoksi)fenyyli]-2-sykloheptyylietikkahappoamidi (6)

5

10



15

Yhdisteet (5) ja (6) valmistetaan vastaavalla tavalla kuin esimerkissä 4 enantiomeeripuhdasta hapoista.

$[\alpha]_D = +23,5$  (THF), esimerkki (5).

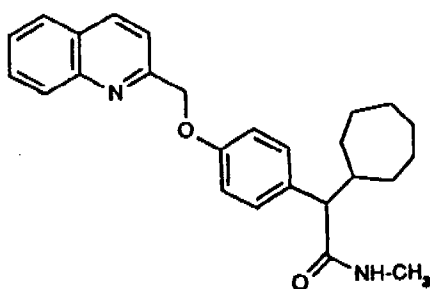
$[\alpha]_D = -21,9$  (THF), esimerkki (6).

## Esimerkki 7

20

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

25



30

Liuotetaan 6 g 2-[4-(kinolin-2-yylimetoksi)fenyyli]-2-sykloheptyylietikkahappoa (0,015 moolia) ja 2,67 g (0,0165 moolia) karbonyylidiimidatsolia 60 ml:aan THF:ä. Tähän liuokseen johdetaan 40 °C:n lämpötilassa kuivattua (NaOH-hiutaleet) metyyliamiinivirtaa. Sen jälkeen tuote

35

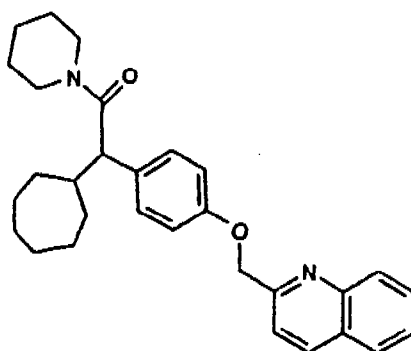
haihdutetaan tyhjöissä kuiviin, jäännös sekoitetaan 50 ml:aan vettä ja 50 ml:aan toluolia, orgaaniset faasit erotetaan pois, kuivataan natriumsulfaatilla, haihdutetaan pieneen tilavuuteen ja seos erotetaan pylväskromatografian avulla (Kieselgel 60 (piihappogeeli), eluentti toluoli/etikkaesteri/jääetikka = 7/2/1). Eristetty näyte kiteytetään uudelleen di-isopropyylieetteristä.

Saanto: 3,66 g (58,8 % teoreettisesta saannosta).

Sulamispiste: 131 °C (värittömät kiteet).

Esimerkki 8

2-[4-(kinolin-2-yyli)metoksi]fenyyli]-2-sykloheptyylietikkahappopiperididi



Vastaavalla tavalla kuten esimerkissä 7, otsikon yhdiste saadaan 6 g:sta (0,015 moolia) 2-[4-(kinolin-2-yyli)metoksi]fenyyli]-2-sykloheptyylietikkahappoa, 5,34 g:sta (0,033 moolia) karbonyylidi-imidatsolia ja 170 g:sta (2 moolia) piperidiinia. Kromatografinen erottaminen tapahtuu käyttäen Kieselgel 60:ntä (piihappogeeliä) ja eluoiden dikloorimetaanilla/metanolilla suhteessa 100/5.

Saanto: 0,8 g (11,7 % teoreettisesta saannosta).

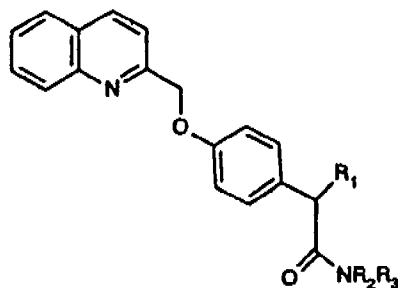
Sulamispiste: 125 °C (värittömät kiteet).

Vastaavalla tavalla kuten edellä esitetyissä valmistusmenetelmän ohjeissa voidaan valmistaa taulukoissa 1, 2 ja 3 esitetyt yhdisteet:

Taulukko 1

5

10



15

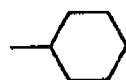
Esimerkki  
nroR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>Saanto  
(% teo-  
reetti-  
sesta  
saannos-  
ta)Sulamis-  
piste (°C)

9

-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

20

10



H

11



6

-CH<sub>2</sub>

H

75

138

25

12



5

-CH<sub>2</sub>

H

73

137

13



5

-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

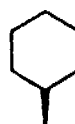
H

63

145

30

14

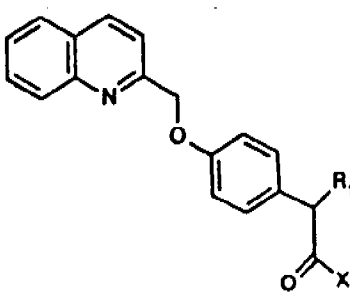
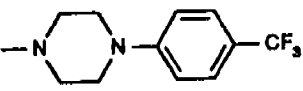
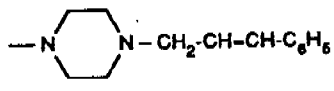
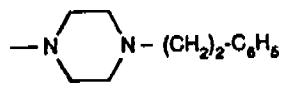
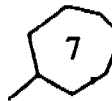
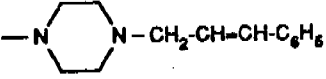
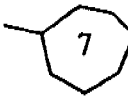
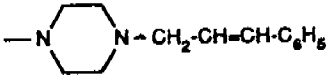
-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

H

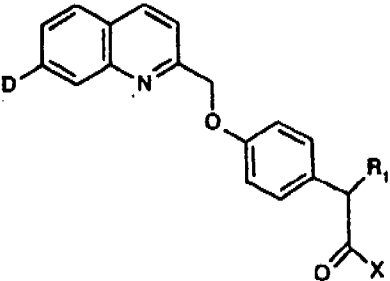
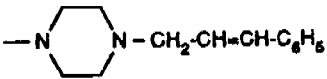
75

144

Taulukko 2

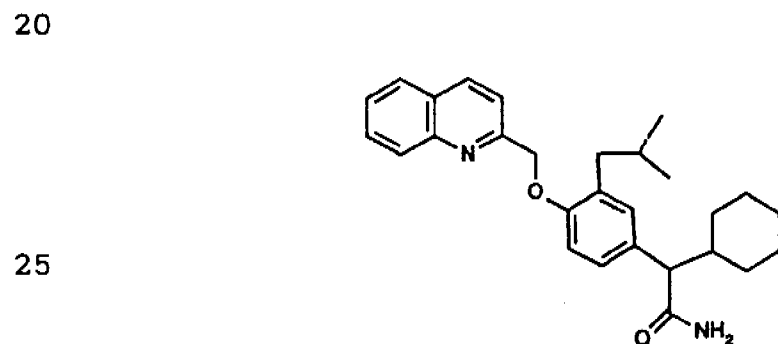
|    |                                                                                   |                                                                                     |                                                                                      |                            |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| 5  |  |                                                                                     |                                                                                      |                            |
| 10 | Esimerkki<br>nro                                                                  | R <sup>1</sup>                                                                      | X                                                                                    | Suola<br>Enantio-<br>meeri |
| 15 | 15                                                                                |    |    |                            |
| 15 | 16                                                                                |  |  |                            |
| 20 | 17                                                                                |  |  | HCl                        |
| 25 | 18                                                                                |  |  | (+)                        |
| 30 | 19                                                                                |  |  | (-)                        |

Taulukko 3

|    |                  |    |                                                                                   |                                                                                    |
|----|------------------|----|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 5  |                  |    |                                                                                   |  |
| 10 | Esimerkki<br>nro | D  | R <sup>1</sup>                                                                    | X                                                                                  |
| 15 | 20               | Cl |  |  |

## Esimerkki 21

2-[3-isobutyryli-4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-  
2-sykloheksyyliasetamidi



30

35

Liutetaan 1,8 g (0,004 moolia) 2-[3-isobutyryli-4-(kinolin-2-yyli-metoksi)fenyyli]-2-sykloheksyylietikkahappoa ja 9,65 g (0,004 moolia) N,N'-karbonyylidi-imidatsolia 30 ml:aan absoluuttista THF:a ja saatua liuosta sekoitetaan yön yli 50 °C:n lämpötilassa. Liuos haihdutetaan tyhjiössä kuiviin, jäännös sekoitetaan 50 ml:aan etikkaesteriä ja saatua seosta ravistellaan kahdesti 50 ml:n kanssa vettä. Orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:n avulla

ja haihdutetaan tyhjössä kuiviin. Tuote kiteytetään uudelleen di-isopropyylieetteristä.

Saanto: 1,45 g (76,3 % teoreettisesta saannosta) värittömiä kiteitä.

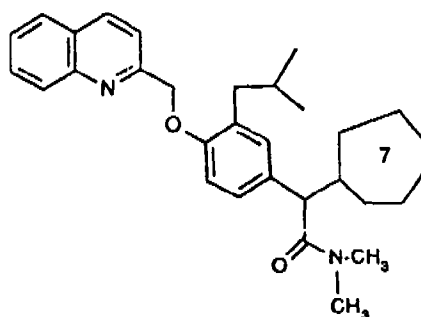
5           Liuotetaan 1,55 g (0,003 moolia) näin valmistettua imidatsolia 20 ml:aan absoluuttista THF:a, liuokseen lisätään spaattelin kärjellinen ammoniumkloridia ja saatuun seokseen johdetaan 50 °C:n lämpötilassa kuivaa ammoniakki-  
10       virtaa (noin 5 h). Kyllästetyn seoksen annetaan seistä yön yli. Saostuu väritön sakka. Tuote haihdutetaan kokonaisuudessaan kuiviin ja jäännös kiteytetään di-isopropyylieetteristä.

Saanto: 0,7 g (54,3 % teoreettisesta saannosta) värittömiä kiteitä; sulamispiste 193 - 195 °C.

15       **Esimerkki 22**

**N,N-dimetyyli-2-[3-isobutyryli-4-(kinolin-2-yylimetoksi)fenyyli]-2-sykloheptyliasetamidi**

20



25

Vastaavalla tavalla kuten esimerkissä 21, otsikon yhdiste valmistetaan 4,0 g:sta (0,0091 moolia) 2-[3-isobutyryli-4-(kinolin-2-yylimetoksi)fenyyli]-2-sykloheptyli-  
30       etikkahappoa (esimerkki VIII), 1,8 g:sta (0,0111 moolia) N,N'-karbonyylidi-imidatsolia ja dimetyyliamiinikaasusta. Reaktioseoksen erottaminen tapahtuu pylväskromatografian avulla (Kieselgel 60 (piihappogeeli), toluoli/etikkaeste-  
ri/jäätikka = 8/1/1;  $R_f$  = 0,4).

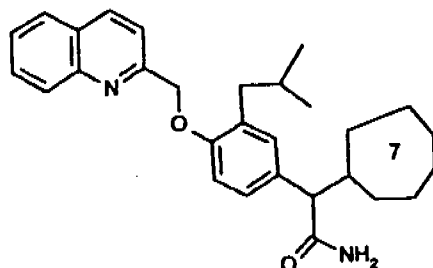
35       Saanto: 0,8 g (21 % teoreettisesta saannosta) värittömiä kiteitä; sulamispiste 114 °C.

**Esimerkki 23**

2-[3-isobutyyli-4-(kinolin-2-yylimetoksi)fenyyli]-  
2-sykloheptyyliasetamidi

5

10



15

Vastaavalla tavalla kuten esimerkissä 21, otsikon yhdiste valmistetaan 4,6 g:sta (0,0104 moolia) 2-[3-isobutyyli-4-(kinolin-2-yylimetoksi)fenyyli]-2-sykloheptyylietikkahappoa (esimerkki VIII), 2,2 g:sta (0,013 moolia) N,N'-karbonyylidi-imidatsolia ja ammoniakista. Tuote kiteytetään uudelleen toluolista; värittömiä kiteitä, sulamispiste 193 °C.

20

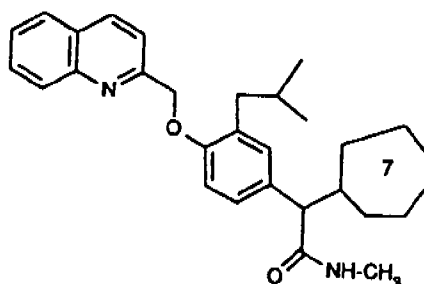
Saanto: 2,9 g (63 % teoreettisesta saannosta).

**Esimerkki 24**

N-metyyli-2-[3-isobutyyli-4-(kinolin-2-yylimetoksi)fenyyli]-2-sykloheptyyliasetamidi

25

30



Vastaavalla tavalla kuten esimerkissä 21, otsikon yhdiste valmistetaan 3,0 g:sta (0,00674 moolia) 2-[3-isobutyyli-4-(kinolin-2-yylimetoksi)fenyyli]-2-sykloheptyylietikka-

35

happoa, 1,4 g:sta (0,0082 moolia) N,N'-karbonyylidi-imidatsolia ja metyyliamiinikaasusta (50 - 60 °C, 5 h). Tuote kiteytetään uudelleen di-isopropyylieetteristä; värittömiä kiteitä, sulamispiste 141 °C.

5

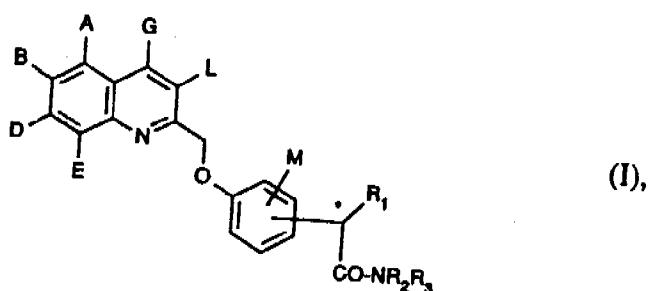
Saanto: 2,5 g (81 % teoreettisesta saannosta).

## Patenttivaatimukset:

1. Kinolyyylimetoksifenyylietikkahappoamidit,  
tunnetaan siitä, että niillä on yleinen kaava

5

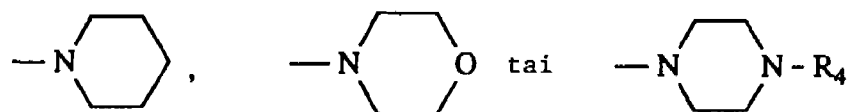
10



jossa A, B, D, E, G, L ja M esittävät toisistaan  
riippumatta vetyä, hydroksia, halogeenia, syaania, karbok-  
sia, nitroa, trifluorimetyyliä, trifluorimetoksia tai suo-  
raketjuista tai haaroittunutta, kulloinkin enintään 8 hii-  
liatomia sisältävää alkyyliä tai alkoksia, tai 6 - 10 hii-  
liatomia sisältävää aryyliä, joka on mahdollisesti substi-  
tuoitu halogeenilla, hydroksilla, nitrolla tai syaanilla,  
R<sup>1</sup> tarkoittaa 3 - 12 hiiliatomia sisältävää sykloal-  
kyyliä, joka on substituoitu mahdollisesti suoraketjuisel-  
la tai haaroittuneella alkyyllillä, jolla on enintään  
8 hiiliatomia,

R<sup>2</sup> ja R<sup>3</sup> ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoit-  
tavat vetyä tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyy-  
liä, jolla on enintään 8 hiiliatomia, tai bentsyyliä, tai  
3 - 12 hiiliatomia sisältävää sykloalkyyliä, joka on mah-  
dollisesti substituoitu suoraketjuisella tai haaroittu-  
neella alkyyllillä, jolla on enintään 8 hiiliatomia, tai

R<sup>2</sup> ja R<sup>3</sup> muodostavat yhdessä typpiatomin kanssa he-  
terosyklisen renkaan, jolla on kaava



5

jolloin  $\text{R}^4$  tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta, kulloinkin enintään 8 hiiliatomia sisältävää alkyyliä tai alkenyyliä, jotka on substituoitu mahdollisesti fenyyllillä, tai fenyyliä, joka on mahdollisesti substituoitu halogeenilla tai trifluorimetyyllillä; mahdollisesti isomeerimuodossa ja niiden suolat.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset kinolyylimetoksi-fenyylietikkahappoamidit, 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,

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

$\text{R}^2$  ja  $\text{R}^3$  ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jolla on enintään 6 hiiliatomia, tai bentsyyliä, tai syklopropyyliä, syklobutyyliä, syklopentyyliä, sykloheksyyliä, sykloheptyyliä tai syklo-oktyyliä, jotka on mahdollisesti substituoitu suoraketjuisella tai haaroittuneella alkyyllillä, jolla on enintään 6 hiiliatomia, tai

$\text{R}^2$  ja  $\text{R}^3$  muodostavat yhdessä typpi-atomin kanssa heterosyklisen renkaan, jolla on kaava

35



5

jolloin  $R^4$  tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta, kulloinkin enintään 6 hiiliatomia sisältävää alkyylia tai alkenyyliä, jotka on mahdollisesti substituoitu fenyyllil-  
 10 lla, tai fenyyliä, joka on mahdollisesti substituoitu fluo-  
 rilla, kloorilla tai trifluorimetyylillä; mahdollisesti isomeerimuodossa ja niiden suolat.

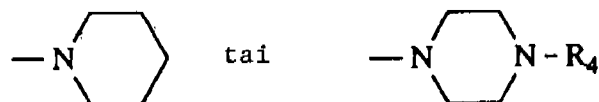
3. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset kinolyylimetoksi-  
 fenyylietikkahappoamidit, t u n n e t u t siitä, että  
 15 A, B, D, E, G, L ja M tarkoittavat toisistaan riippumatta  
 vetyä, hydroksia, fluoria, klooria, bromia tai suoraket-  
 juista tai haaroittunutta alkyylia, jolla on enintään 4  
 hiiliatomia,

$R^1$  tarkoittaa syklopropyyliä, syklopentyyliä, syklo-  
 20 heksyyliä tai sykloheptyyliä, jotka on mahdollisesti subs-  
 tituoitu suoraketjuisella tai haaroittuneella alkyyllillä,  
 jolla on enintään 4 hiiliatomia,

$R^2$  ja  $R^3$  ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoit-  
 tavat vetyä tai suoraketjuista tai haaroittunutta, enin-  
 25 tään 4 hiiliatomia sisältävää alkyylia, tai bentsyyliä,  
 tai syklopropyyliä, syklopentyyliä, sykloheksyyliä tai  
 sykloheptyyliä, jotka on mahdollisesti substituoitu suo-  
 raketjuisella tai haaroittuneella alkyyllillä, jolla on  
 enintään 4 hiiliatomia, tai

30  $R^2$  ja  $R^3$  muodostavat yhdessä typpiä atomin kanssa he-  
 terosyklisen renkaan, jolla on kaava

5



10

jolloin  $R^4$  tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta, kulloinkin enintään 4 hiiliatomia sisältävää alkyyliä tai alkenyyliä, jotka on mahdollisesti substituoitu fenyyllillä, tai fenyyliä, joka on mahdollisesti substituoitu fluorilla, kloorilla tai trifluorimetyylillä; mahdollisesti isomeerimuodossa ja niiden suolat.

15

4. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset kinolyyylimetoksifenyylietikkahappoamidit, tunnetut siitä, että A, B, D, E ja G tarkoittavat vetyä.

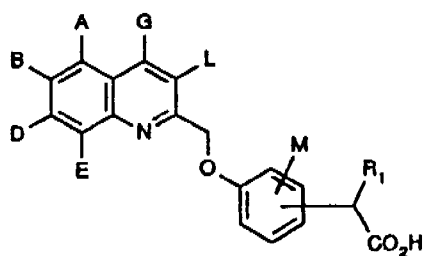
5. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset kinolyyylimetoksifenyylietikkahappoamidit terapeuttista käsittelyä varten.

20

6. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisten kinolyyylimetoksifenyylietikkahappoamidien valmistamiseksi, tunnettu siitä, että

(A) amidoidaan hapot, joilla on yleinen kaava (II)

25



(II).

30

jossa radikaaleilla A, B, D, E, G, L, M ja  $R^1$  on edellä annettu merkitys, karboksyylihappotoiminnan aktivoinnin jälkeen, esimerkiksi happohalogenidien, anhydridien tai imi-

datsolidien kautta, orgaanisissa liuottimissa amiinien avulla, joilla on yleinen kaava (III)



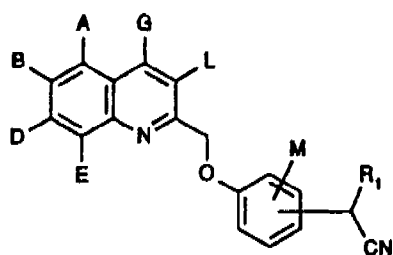
5

jossa radikaaleilla  $\text{R}^2$  ja  $\text{R}^3$  on patenttivaatimuksessa 1 radikaaleille  $\text{R}^2$  ja  $\text{R}^3$  annettu merkitys, mutta ne eivät esitä samanaikaisesti vetyä, inerteissä liuottimissa mahdollisesti emäksen läsnäollessa, tai ne saatetaan reagoi-

10

maan ammoniakkin/ammoniumkloridin kanssa, tai  
(B) saatetaan reagoimaan syaaniyhdisteet, joilla on yleinen kaava (IV)

15



(IV),

20

jossa radikaaleilla A, B, D, E, G, L, M ja  $\text{R}^1$  on patenttivaatimuksessa 1 annettu merkitys, happojen, edullisesti suolahapon, kanssa ja siinä tapauksessa, että  $\text{R}^2$  ja/tai  $\text{R}^3$  eivät tarkoita vetyä, toteutetaan myös mahdollisesti aminoryhmän alkylointi, ja mahdollisesti vaihdetaan substituentteja A, B, D, E, G, L ja M tavanomaisten menetelmien mukaan.

25

7. Lääkeaineet, tunnetut siitä, että ne sisältävät vähintään yhden patenttivaatimuksen 1 mukaisen kinolyylietoksifenyylietikkahappoamidin.

30

8. Menetelmä patenttivaatimuksen 7 mukaisten lääkeaineiden valmistamiseksi, tunnettu siitä, että kinolyylietoksifenyylietikkahappoamidi saatetaan mahdollisesti tavanomaisten apuaineiden ja kantaja-aineiden avulla sopivaan käyttömuotoon.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukaisten kinolyyylimetoksifenyylietikkahappoamidien käyttö lääkeaineiden valmistamiseksi.

5 10. Patenttivaatimuksen 1 mukaisten kinolyyylimetoksifenyylietikkahappoamidien käyttö leukotrieenin synteesin estäjien valmistamiseksi.