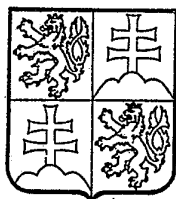


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

272 794

(11)

(13) B2

(51) Int. Cl.⁵
C 07 D 453/02,
C 07 D 451/04

(21) PV 5397-88.Q
(22) Přihlášeno 01 08 88
(30) Právo přednosti od 03 08 87
GB (8718345)

(40) Zveřejněno 13 06 90
(45) Vydáno 02 12 91

(72) Autor vynálezu

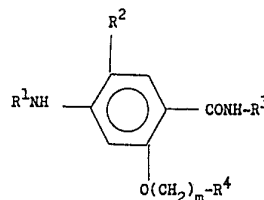
NOVEROLA ARMANDO VEGA,
SOTE JOSE MANUEL PRIETO,
NOGUERA FERNANDO PUJOL,
MAURI JACINTO MORAGUES,
SPICKETT ROBERT GEOFFREY WILLIAM, BARCELONA (ES)
FORDONAL S.A., MADRID (ES)

(73) Majitel patentu

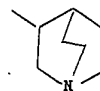
(54)

Způsob výroby N-substituovaných benzamidů

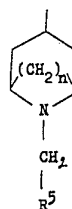
(57) Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, kde R^1 je vodík, C_{1-6} - alkyl nebo acetyl, R^2 je halogen, R^3 je zbytek vzorce II nebo III, kde R^5 je vodík, fenyl nebo nearomatický monocyklický etherový zbytek obsahující v kruhu 2 až 6 atomů uhlíku a 1 nebo 2 atomy kyslíku a n je číslo 2 nebo 3, R^4 znamená C_{3-6} -cykloalkyl, cyklohexenyl, C_{1-6} -alkoxyl, trifluormethyl, tetrahydrofuryl, 1,3-dioxolanyl nebo fenoxyl a m má hodnotu 0, 1, 2, 3 nebo 4 s tím, že má-li m hodnotu 0, pak R^4 je C_{3-6} -cykloalkyl nebo tetrahydrofuryl, jejich farmakologicky přijatelných adičních solí s kyselinami, kvarterních amoniových solí a N-oxidů, spočívající v reakci kyseliny obecného vzorce IV nebo jejího reaktivního derivátu s aminem obecného vzorce R^3NH_2 a v případném převedení produktu na sůl, N-oxid nebo kvarterní amoniovou sůl. Vyráběné sloučeniny je možno používat v medicíně jako antiemetická činidla s malými nežádoucími vedlejšími účinky.



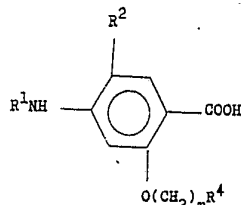
(I)



(II)



(III)



(IV)

Vynález se týká nových N-substituovaných benzamidů, způsobu jejich výroby, mezipro-
duktů používaných při tomto způsobu, farmaceutických prostředků obsahujících shora uvede-
né látky a jejich použití v medicíně.

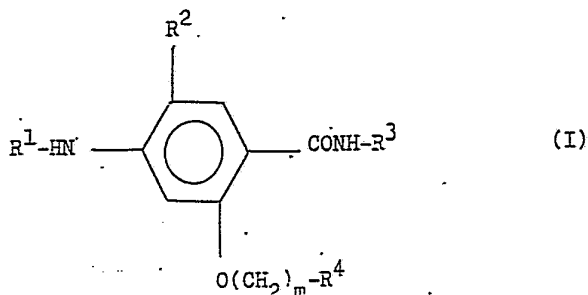
Bylo zjištěno, že N-substituované benzamidy mají řadu farmakologických vlastností,
z nichž většina souvisí s jejich schopností antagonizovat centrální a periferní účinky
dopaminu nebo/a usnadňovat uvolňování acetylcholinu na muskarinové receptory v hladkém
svalstvu gastrointestinálního traktu. Toto mělo za následek úspěšné klinické aplikace zmí-
něných látek jako antiemetik a k léčbě široké palety gastrointestinálních poruch somatic-
kého, psychosomatického a iatrogenního původu.

V evropské patentové přihlášce č. 099789 A₁ je popsána řada nových benzamidů, z nichž
nejdůležitější je N-(1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)-2-methoxy-4-amino-5-chlorbenzamid (INN,
zacoprid), který je účinným antiemetikem. Na rozdíl od jiných antiemeticky účinných slou-
čenin, jako je například Metoclopramid (N-[2-(diethylamino)ethyl]-2-methoxy-4-amino-5-
-chlorbenzamid), nemají sloučeniny popsané ve shora uvedené zveřejněné evropské patentové
přihlášce antidopaminergní účinky spojené s extrapyramidovými symptomy a vedlejší účinky
spojené se zvýšenou hladinou prolaktinu v krvi. Benzamidy popsané ve shora citované evrop-
ské patentové přihlášce však mají užší spektrum antiemetické účinnosti než Metoclopramid,
protože nejsou účinné při některých testech, jako je například test na psech, u nichž bylo
vyvoláno zvracení síranem měďnatým.

Nyní bylo zjištěno, že zavedením nových skupin do polohy 2 benzamidového kruhu se
získají nové sloučeniny, které nejen že mají široké spektrum antiemetické účinnosti, ale
rovněž nevykazují antidopaminergní vedlejší účinky.

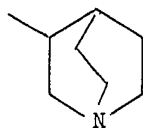
Z toho vyplývá, že nové N-substituované benzamidy podle vynálezu představují důleži-
tý pokrok oproti Metoclopramidu a příbuzným sloučeninám, jako jsou látky popsané ve shora
citované zveřejněné patentové přihlášce.

V souladu s tím popisuje vynález sloučeniny obecného vzorce I

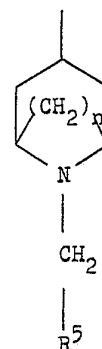


ve kterém

- R¹ představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo acetylo-
vou skupinu,
R² znamená atom halogenu, s výhodou chloru nebo bromu,
R³ představuje skupinu vzorce II nebo III



(II)



(III)

kde

R^5 znamená atom vodíku, fenylovou skupinu nebo nearomatickou monocyklickou etherovou skupinu obsahující v kruhu 2 až 6 atomů uhlíku a 1 nebo 2 atomy kyslíku, s výhodou skupinu tetrahydrofurylovou, tetrahydropyranylovou, 1,4-dioxanylovou nebo 1,3-dioxolanylovou a

n má hodnotu 2 nebo 3,

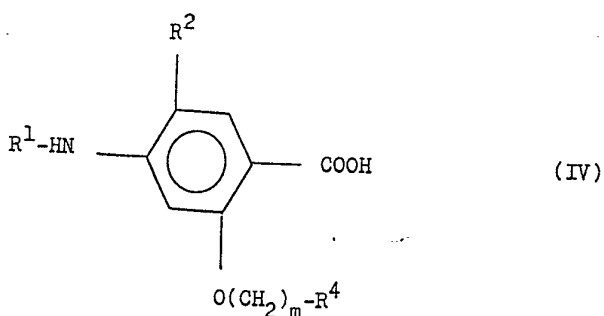
R^4 znamená cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, cyklohexenylovou skupinu, s výhodou 3-cyklohexenylovou skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu, tetrahydrofurylovou skupinu, 1,3-dioxolanylovou skupinu nebo fenoxyskupinu a

m je celé číslo o hodnotě 0 až 4 s tím omezením, že má-li m hodnotu 0, pak R^4 představuje pouze cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo tetrahydrofurylovou skupinu,

a jejich farmakologicky přijatelné adiční soli s kyselinami, N-oxidy a kvarterní amoniové soli.

Z N-substituovaných benzamidů obecného vzorce I jsou zvláště důležité ty sloučeniny, v nichž R^1 představuje atom vodíku, R^2 znamená atom chloru, R^3 představuje zbytek shora uvedeného vzorce II, R^4 znamená cyklopropylovou skupinu nebo alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a m má hodnotu 1 nebo 2. Výhodnými sloučeninami podle vynálezu pak jsou N-(1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)-2-cyklopropylmethoxy-4-amino-5-chlorbenzamid a N-(1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)-2-methoxyethoxy-4-amino-5-chlorbenzamid.

V souladu s vynálezem se sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I připravují tak, že se reaktivní derivát benzoové kyseliny obecného vzorce IV



(IV)

ve kterém

R^1 , R^2 , R^4 a m mají shora uvedený význam,

nechá reagovat s aminem obecného vzorce V



ve kterém

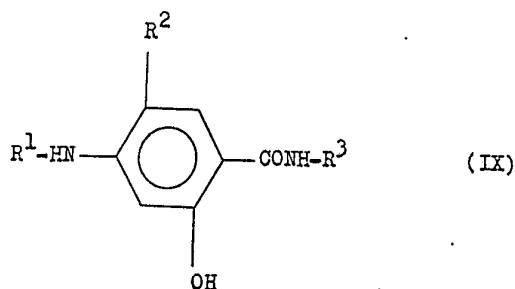
R^3 má shora uvedený význam.

Reaktivním derivátem shora zmíněné benzoové kyseliny může být například halogenid (s výhodou chlorid), alkylester (s výhodou methylester), anhydrid nebo smíšený anhydrid. Benzoové kyseliny shora uvedeného obecného vzorce IV, v němž R^4 představuje cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, jsou nové a spadají do rozsahu vynálezu. Tyto sloučeniny se připravují kondenzací nižšího alkylesteru odpovídající 2-hydroxykyseliny s příslušným halogenderivátem a následující hydrolýzou alkoxykarbonylové skupiny na skupinu karboxylovou, například alkalickou hydrolýzou.

Reakce sloučeniny obecného vzorce IV se sloučeninou obecného vzorce V se s výhodou provádí v přítomnosti inertního organického rozpouštědla, například benzenu, toluenu, chloroformu, tetrahydrofuranu, N,N-dimethylformamidu nebo dioxanu, při teplotě mezi -5°C a 120°C .

Halogenidy benzoových kyselin obecného vzorce IV je možno připravovat reakcí příslušné kyseliny s thionylchloridem nebo s halogenidem fosforu v přítomnosti inertního organického rozpouštědla, jako benzenu, toluenu nebo halogenovaného uhlovodíku. Smíšené anhydridy benzoových kyselin obecného vzorce IV je možno připravit reakcí této kyseliny například s alkyl-chlorformiátem v přítomnosti organické, dusík obsahující báze, jako triethylaminu, v inertním organickém rozpouštědle, například v tetrahydrofuranu, N,N-dimethylformamidu nebo methylenchloridu, při teplotě mezi -25°C a $+25^\circ\text{C}$. Estery a anhydridy benzoových kyselin obecného vzorce IV, které je možno při shora popsaném postupu používat jako výchozí látky, je možno připravovat z příslušných benzoových kyselin o sobě známými metodami.

Při výrobě těchto sloučenin obecného vzorce I, v nichž R^1 znamená atom vodíku, je někdy vhodné používat jako výchozí materiál odpovídající sloučeninu, v níž je aminoskupina chráněna acylovou skupinou, jíž je s výhodou skupina acetylová, chloracetylová, trifluoracetylová nebo ftaloylová. Po reakci se N-acylovaný meziproduct podrobí alkalické hydrolýze za vzniku odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, v němž R^1 představuje atom vodíku. Pokud R^5 neznámá nearomatickou cyklickou etherovou skupinu a R^4 představuje cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, cyklohexenylovou skupinu nebo nižší alkoxy skupinu, je možno N-acylovaný meziproduct podrobit rovněž kyselé hydrolýze. Alkalická hydrolýza N-acylovaných sloučenin se s výhodou provádí při teplotě mezi 20°C a 90°C působením hydroxidu sodného nebo hydroxidu draselného ve vodně alkoholickém roztoku, zatímco kyselé hydrolýza se s výhodou provádí zahřevem se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou na teplotu varu reakční směsi.



ve kterém

R^1 , R^2 a R^3 mají shora uvedený význam,
reakcí s halogenderivátem obecného vzorce X



ve kterém

Z představuje chlor, brom nebo jod a
 R^4 a m mají shora uvedený význam.

Tato reakce se s výhodou provádí v organickém rozpouštědle, jako v methylisobutylketonu, N,N-dimethylformamidu, dioxanu nebo toluenu, při teplotě mezi 40 °C a 140 °C, v přítomnosti organické nebo anorganické báze, jako uhličitanu sodného nebo draselného.

Intermediární aminy obecného vzorce V, v němž R^3 představuje zbytek vzorce III, mohou tvořit alfa- a beta-isomery podle toho, zda aminoskupina je v axiální nebo ekvatoriální poloze. Oba tyto isomery je možno připravit metodami popsány v Eur. J. Med. Chem. 1984, 19, str. 105 až 110 a J. Heterocyclic Chem. 19, 485 (1982).

Výchozí benzoové kyseliny obecného vzorce IV, ve kterém R^4 neznámá cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, používané při výrobě sloučenin podle vynálezu, se připravují za použití obecných postupů popsanych například v britských patentových spisech č. 1 507 462, 1 088 581 a 1 019 781.

N-substituované benzamidy obecného vzorce I je možno o sobě známými metodami převádět na adiční soli s kyselinami, a to například reakcí příslušné báze sloučeniny s kyselinou v příslušném rozpouštědle, jako je například alkohol, dialkylketon nebo ether. Vhodnými adičními solemi s kyselinami jsou soli odvozené od anorganických kyselin, například hydrochloridy a sulfáty, a od organických kyselin, například fumaráty, acetáty, sukcináty a citráty. Vynález zahrnuje rovněž N-oxidy a farmaceuticky přijatelné kvarterní amoniové soli N-substituovaných benzamidů obecného vzorce I, v nichž je dusíkový atom v kruhu kvarternizován například reakcí s alkylhalogenidem či -sulfátem obsahujícím 1 až 6 atomů uhlíku.

N-substituované benzamidy obecného vzorce I mají silné gastrokinetické a antiemetické vlastnosti a blokují 5-HT₃ receptory při absenci dopamin-antagonistických účinků.

Sloučeniny vykazující tyto účinky se vyhledávají za pomoci následujících testů:

- 1) Stimulace receptorů 5-HT₃ v aferentních vláknech vagu 5-HT u anestetizované krysy vede k poklesu srdeční frekvence a krevního tlaku (Bezold-Jarischův reflex) [Fozard J. R. a Host M. Br., J. Pharmacol. (1982), 77, 520].

- 2) Zvracení vyvolané u psa podáním cis-platinu (testované sloučeniny se aplikují orálně nebo intravenosně) [Gyls J. A., Doran K. M. a Buyniski J. P., Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol. (1979), 23, 61 - 68].
- 3) Zvracení vyvolané u psa podáním síranu měďnatého (testované sloučeniny se aplikují subkutánně nebo intravenosně [Kayashima N., Tanaka M., Iwasaki M. a Hayama T., Japan J. Pharmacol. (1978), 28, 775 - 781].
- 4) Zvracení vyvolané u psa apomorfinem (testované sloučeniny se podávají subkutánně nebo intravenosně [Prala J.J., High J. P., Hasses G. L., Burke J. C. a Craven B. N., J. Pharmac. Exp. Therap. 127, 55 - 65, 1959].
- 5) Vyprazdňování žaludku krys (testované sloučeniny se podávají orálně [Jacoby H. I. a Brodie D. A., Gastroenterol. 52, 676 - 684, 1967].

N-substituované benzamidy obecného vzorce I byly porovnávány s preparáty Metoclopramid (N-[2-(diethylamino)ethyl]-2-methoxy-4-amino-5-chlorbenzamid) a Zacoprid (N-(1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)-2-methoxy-4-amino-5-chlorbenzamid) a bylo zjištěno, že mají výhodné antiemetické vlastnosti v důsledku přítomnosti nových substituentů v poloze 2 benzamidového zbytku.

Jak vyplývá z níže uvedené tabulky I, sloučeniny obecného vzorce I účinně inhibují Bezold-Jarischův reflex u krys v dávce, která je stonásobně až osmsetnásobně nižší než stejně účinná dávka Metoclopramidu. Tato účinnost je v poslední době spojována se schopností antagonisovat zvracení vyvolané cytotoxicky účinnými léčivými. Všechny sloučeniny podle vynálezu inhibují cisplatinem vyvolané zvracení u psů a zejména sloučenina č. 1 vykazuje stejnou účinnost jako Zacoprid.

Metoclopramid snižuje počet záchvatů zvracení vyvolaných u psů síranem měďnatým. Nové sloučeniny podle vynálezu vykazují při tomto testu výraznou účinnost, zatímco Zacoprid je zcela neúčinný.

Stejně jako Zacoprid nevykazují nové sloučeniny podle vynálezu při testu na psech, u nichž bylo vyvoláno zvracení apomorfinem, antiemetickou účinnost, zatímco Metoclopramid je při tomto testu velmi účinný. Všechny sloučeniny podle vynálezu vykazují dobrou prokinetickou účinnost při testu vyvrhování skleněných kuliček z žaludku krys.

T a b u l k a I

testovaná látka	B-Z	C-Z		S-Z	A-Z	VŽ	
		(A)	(B)			0,01 mg/kg p.o.	1,0 mg/kg p.o.
Metoclopra- mid	330	69 (1 mg/kg i.v.)	85 (3 mg /kg p.o.)	60	100	0	42
Zacoprid	0,21	92	88	0	0	51	77
sloučenina 11	0,42	81	0	24	0	60	68
sloučenina 1	0,56	88	85	40	0	55	85
sloučenina 23	0,63	31	53	30	0	13	61
sloučenina 16	2,6	53	61	45	0	32	71

Legenda:

- B-Z Bezold-Jarischův reflex u krys (ID_{50} ; $\mu\text{g/kg}$ intravenosně)
- C-Z cisplatinem vyvolané zvracení u psů (A) = počet záchvatů zvracení ($0,03 \text{ mg/kg}$ intravenosně), (B) = inhibice v % ($0,1 \text{ mg/kg}$ per os)
- S-Z síranem měďnatým vyvolané zvracení u psů (1 mg/kg intravenosně; počet záchvatů zvracení - inhibice v %)
- A-Z apomorfínem vyvolané zvracení u psů (1 mg/kg intravenosně; procento zvířat ochráněných před zvracením)
- VŽ vyprazdňování žaludku u krys
- $$\frac{(\text{maximální vyprázdnění} - \text{vyprázdnění po aplikaci testované látky})}{(\text{maximální vyprázdnění} - \text{vyprázdnění po aplikaci nosného prostředí})} \times 100$$

sloučenina 11: N-(1-azabicyklo[2,2,2] okt-3-yl)-2-methoxyethoxy-4-amino-5-chlorbenzamid

sloučenina 1: N-(1-azabicyklo[2,2,2] okt-3-yl)-2-cyklopropylmethoxy-4-amino-5-chlorbenzamid

sloučenina 23: N-(8-methyl-8-azabicyklo [3,2,1] -okt-3beta-yl)-2-methoxyethoxy-4-amino-5-chlorbenzamid

sloučenina 16: N-(8-methyl-8-azabicyklo[3,2,1] -okt-3beta-yl)-2-cyklopropyl-methoxy-4-amino-5-chlorbenzamid

Z uvedených výsledků jasně vyplývá, že N-substituované benzamidy obecného vzorce I mají širší spektrum antiemetické účinnosti než Zacoprid bez toho, že by vykazovaly antagonistické účinky na dopamin, charakteristické pro Metoclopramid, takže u nich nevystává nebezpečí extrapyramidových vedlejších účinků.

N-substituované benzamidy obecného vzorce I mají rovněž analgetické, anxiolytické a antimigrénové účinky, což je důsledek jejich aktivity proti receptorům $5-HT_3$.

Vynález dále popisuje farmaceutické prostředky obsahující jako účinnou složku alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmakologicky přijatelnou sůl, v kombinaci s farmaceuticky upotřebitelným nosičem nebo ředidlem. Tyto prostředky mohou obsahovat $0,0001 \%$ až 99% hmotnostních účinné složky, s výhodou $0,001 \%$ až 90% hmotnostních, a to v závislosti na charakteru prostředku a na tom, zda se před aplikací prostředek dále ředí. S výhodou se vyrábějí lékové formy vhodné k orální, místní, perkutánní nebo parenterální aplikaci.

Farmaceuticky upotřebitelné nosiče nebo ředidla, s nimiž se při výrobě shora uvedených prostředků účinná látka, účinné látky nebo jejich soli mísí, jsou o sobě známé a volí se, stejně jako případně používané další pomocné látky, s ohledem na zamýšlený způsob podávání výsledného prostředku. S výhodou se vyrábějí prostředky podle vynálezu upravené pro orální aplikaci, například ve formě tablet, kapslí, pastilek, šumivých granulovaných preparátů nebo kapalných preparátů, jako jsou různé směsi, elixíry, sirupy nebo suspenze. Všechny tyto lékové formy mohou obsahovat jednu nebo několik sloučenin podle vynálezu a lze je vyrábět známými metodami.

Ředidla používaná k výrobě prostředků podle vynálezu zahrnují kapalná a pevná ředidla kompatibilní s účinnou složkou, která je možno popřípadě používat společně s barvivy nebo aromatickými látkami. Tablety nebo kapsle mohou účelně obsahovat $0,1$ až 20 mg účinné složky nebo ekvivalentní množství odpovídající adiční soli s kyselinou.

Kapalné prostředky určené k orální aplikaci mohou mít formu roztoků nebo suspenzí. Roztoky mohou být tvořeny vodnými roztoky rozpustných solí nebo jiných derivátů účinných

látek v kombinaci například se sacharosou tak, že výsledný preparát má formu sirupu. Suspenze mohou obsahovat nerozpustnou účinnou látku podle vynálezu nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl spolu s vodou a popřípadě se suspenzačním činidlem nebo/a s aromatickou látkou.

Prostředky k parenterální aplikaci injekční cestou je možno připravovat z rozpustných solí, které mohou být popřípadě lyofilizované a upravené pro následné rozpuštění ve vodě nebo jiné kapalině vhodné pro injekční aplikaci.

Dále vynález popisuje způsob léčby různých gastrointestinálních poruch, včetně zvracení, u savců včetně člověka, spočívající v aplikaci účinného množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její soli, účelně za použití shora popsanych prostředků a aplikačních cest. Účinná dávka se normálně pohybuje v rozmezí od 0,1 do 100 mg účinné složky za den.

Sloučeniny podle vynálezu je možno mísit s antacidy a antiulceračními činidly (s výjimkou anticholinergních látek) vhodnými k orální nebo, v příslušných případech, parenterální aplikaci.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

P ř í k l a d 1

K roztoku 3,2 g (0,0134 mol) 2-cyklopropyl-methoxy-4-amino-5-chlorbenzoové kyseliny v 15 ml pyridinu se přidá roztok 2,5 g (0,0125 mol) 3-amino-chinuklidin-dihydrochloridu a 0,5 g (0,0125 mol) hydroxidu sodného v 15 ml vody. K výslednému roztoku se přidá 3,1 g (0,0146 mol) N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu, směs se 20 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se přidá dalších 3,1 g (0,0146 mol) N, N'-dicyklohexylkarbodiimidu a reakční směs se míchá ještě 24 hodiny. Nerozpustný pevný materiál se odfiltruje, promyje se vodou a z filtrátu se při teplotě mezi 30 a 45 °C odpaří rozpouštědlo. Pevný zbytek se vyjme vodou, zalkalizuje se hydroxidem sodným, vyloučená pevná sraženina se odfiltruje a vysuší se. Získá se 4,1 g N-(1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)-2-cyklopropyl-methoxy-4-amino-5-chlorbenzamidů tajícího po překrystalování z acetonitrilu při 183 až 185 °C.

P ř í k l a d 2

K roztoku 2,8 g (0,0113 mol) 2-methoxyethoxy-4-amino-5-chlorbenzoové kyseliny ve 125 ml methylenchloridu se za míchání a udržování teploty mezi -5 °C a -10 °C postupně přidá 1,6 ml (0,0113 mol) triethylaminu a 1,15 ml (0,0113 mol) ethyl-chlor-formiátu. Směs se při shora uvedené teplotě míchá 2 hodiny, pak se k ní přidá roztok 1,6 g (0,0113 mol) 3 beta-amino-8-methyl-8-azabicyklo (3,2,1) oktanu v 10 ml methylenchloridu, výsledná směs se 1 hodinu chladí na -5 °C až -10 °C a pak se nechá přes noc ohřát na teplotu místnosti. Reakční směs se promyje vodou, vodným roztokem hydroxidu sodného a znovu vodou, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Olejovitý zbytek se rozpustí v ethanolu a nechá se reagovat se stechiometrickým množstvím kyseliny fumarové. Vroucí roztok se zředí isopropanolem a pak se ochladí, přičemž z vykrystaluje 1,1 g N-(8-methyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3 beta-yl)-2-(2-methoxyethoxy)-4-amino-5-chlorbenzamid-hydrogen-fumarátu tajícího za rozkladu při 211 až 213 °C.

P ř í k l a d 3

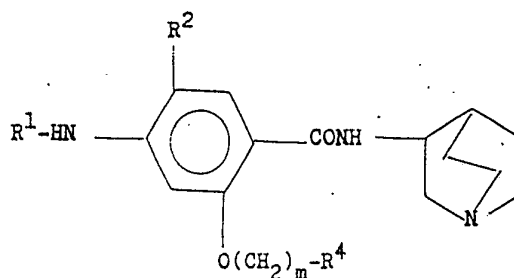
K roztoku 3,5 g (0,01 mol) N-(1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)-2-cyklopropylmethoxy-4-amino-5-chlorbenzamidů ve 200 ml acetonu se přidá 2,8 g (0,02 mol) jodmethanu a výsledná směs se 20 hodin míchá při teplotě místnosti. Vysrážený pevný materiál se shromáždí, promyje se acetonem a vysuší se. Získá se 3,9 g kvarterního derivátu N-(1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)-2-cyklopropylmethoxy-4-amino-5-chlorbenzamidů s methyljodidem, který po překrystalování ze směsi acetonitrilu a vody taje za rozkladu při 274 až 276 °C.

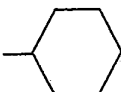
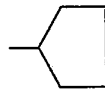
P ř í k l a d 4

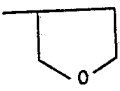
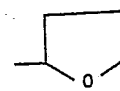
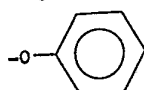
K roztoku 2,6 g (0,007 mol) N-(1-azabicyklo[2,2,2]-okt-3-yl)-2-cyklopropylmethoxy-4-acetamido-5-chlorbenzamidů ve 20 ml kyseliny octové se přidá 1,8 ml 30 % peroxidu vodíku a výsledný roztok se 15 hodin míchá při teplotě 80 °C. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, zbytek se rozmíchá s vodou, zalkalizuje se vodným roztokem hydroxidu sodného, nasytí se chloridem sodným a extrahuje se methylenchloridem. Organický roztok se vysuší síranem sodným, rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, pevný žlutý zbytek se rozmíchá s diethyletherem a shromáždí se. Po promytí acetonitrilem a diethyletherem se získá bílý pevný N-(1-azabicyklo [2,2,2]okt-3-yl)-2-cyklopropylmethoxy-4-acetamido-5-chlorbenzamid-N-oxid, který po vysušení při teplotě 50 °C poskytne 1,4 g produktu o teplotě tání 234 až 236 °C (rozklad).

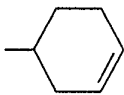
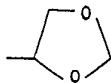
Způsobem popsaným výše v příkladech 1 až 4 se připraví rovněž sloučeniny obecného vzorce I, shrnuté do následujících tabulek II a III.

T a b u l k a II

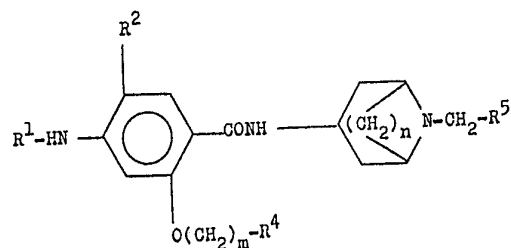


sloučenina číslo	R ¹	R ²	R ⁴	m	postup podle příkladu č.	forma (báze/sůl)	teplota tání (°C)
1	H	Cl		1	1	báze	183 - 185
2	CH ₃	"	"	"	1	HCl.H ₂ O	254 - 256 (rozklad)
3	COCH ₃	"	"	"	1	báze	211 - 213 (rozklad)
4	H	"		"	1	báze	165 - 167
5	"	"	"	2	1	HCl	283 - 285 (rozklad)
6	"	"		0	1	HCl.1/2H ₂ O	160 - 197

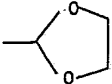
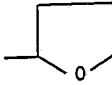
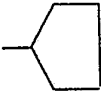
sloučenina číslo	R ¹	R ²	R ⁴	m	postup podle příkladu č.	forma (báze/sůl)	teplota tání (°C)
7	H	Cl		0	1	báze	189 - 191
8	"	"	"	1	1	báze	167 - 169
9	"	"		"	1	HCl.1/2H ₂ O	197 - 201
10	"	"	"	2	1	HCl	259 - 261 (rozklad)
11	"	"	OCH ₃	"	1	báze	166 - 168
12	"	"		"	1	HCl.1/2H ₂ O	232 - 234
13	"	"	CF ₃	1	1	HCl.H ₂ O	290 - 292 (rozklad)

sloučenina číslo	R ¹	R ²	R ⁴	<u>m</u>	postup podle příkladu č.	forma (báze/sůl)	teplota tání (°C)
14.	H	Cl		1	1	báze	173 - 175
15	"	"		"	1	báze	88 - 120

T a b u l k a III



sloučenina číslo	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	<u>m</u>	<u>n</u>	postup podle příkladu č.	forma báze/sůl	teplota tání (°C)
16	H	Cl		H	1	2	1	báze; β-isomer	195 - 197
17	"	"	"	C ₆ H ₅	"	"	1	báze; β-isomer	174 - 176

sloučenina číslo	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	<u>m</u>	<u>n</u>	postup podle příkladu č.	forma báze/sůl	teplota tání (°C)
18	H	Cl			1	2	1	báze; β-isomer	125 - 127
19	"	"	"	H	"	3	1	báze; β-isomer	198 - 203
20	"	"	"		"	2	1	C ₄ H ₄ O ₄ ^{*)} ; β-isomer	189 - 191
21	"	"		C ₆ H ₅	0	"	1	báze; β-isomer	191 - 193
22	"	"	OCH ₃	"	2	"	1	báze; β-isomer	196 - 198
23	"	"	"	H	"	"	1	C ₄ H ₄ O ₄ ; β-isomer	211 - 213
24	"	"	"	"	"	3	1	C ₄ H ₄ O ₄ ; β-isomer	171 - 173 (rozklad)

Legenda:

*) kyselina fumarová

Následující příklady ilustrují složení a přípravu farmaceutických prostředků obsahujících sloučeniny podle vynálezu.

P ř í k l a d 8

Z následujících složek se připraví 50000 tablet, z nichž každá obsahuje 1 mg N-(1-azabicyklo-[2,2,2]okt-3-yl)-2-cyklopropylmethoxy-4-amino-5-chlorbenzamidů:

N-(1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)-2-cyklopropylmethoxy-4-amino-5-chlorbenzamid	50 g
mikrokrystalická celulóza	950 g
sprejově vysušená laktóza	4950 g
karboxymethylškrob	200 g
natrium-stearyl-fumarát	50 g

koloidní oxid křemičitý

50 g

Postup:

Všechny práškové složky se prosijí sítem s velikostí ok 0,6 mm, 20 minut se mísí ve vhodné míchačce a ze směsi se vylisují ploché kruhové tablety se zkosenými hranami. Tablety mají průměr 6 mm a hmotnost 125 mg. Doba rozpadu tablet činí zhruba 60 sekund.

P ř í k l a d 9

Z následujících složek se připraví náplň pro 2000 lahviček o objemu 125 ml, z nichž každá obsahuje roztok 25 mg N-(1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)-2-cyklopropylmethoxy-4-amino-5-chlorbenzamidů:

N-(1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)-2-cyklopropylmethoxy-4-amino-5-chlorbenzamid	50 g
sorbitol	120000 g
kyselina sorbová	250 g
kyselina citronová	250 g
destilovaná voda - doplnit do	250 litrů
aromatická přísada	podle potřeby

Postup:

N-(1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)-2-cyklopropylmethoxy-4-amino-5-chlorbenzamid a kyselina sorbová se rozpustí ve 150 litrech vody, k roztoku se přidá sorbitol, kyselina citronová a aromatická přísada a směs se míchá až do úplného rozpuštění všech složek. Výsledná směs se zředí na finální objem 250 litrů a za použití vhodného plnicího zařízení se jí plní lahvičky o objemu 125 ml.

P ř í k l a d 10

Z následujících složek se připraví náplň pro 10000 ampulí, z nichž každá obsahuje 0,5 mg N-(1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)-2-cyklopropylmethoxy-4-amino-5-chlorbenzamidů:

N-(1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)-2-cyklopropylmethoxy-4-amino-5-chlorbenzamid	5 g
chlorid sodný	250 g
kyselina mléčná	7 g
1N vodný roztok hydroxidu sodného	do pH 3
voda pro injekce	doplnit do 50 l

Postup:

N-(1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)-2-cyklopropylmethoxy-4-amino-5-chlorbenzamid, kyselina mléčná a chlorid sodný se rozpustí ve 40 litrech vody, výsledný roztok se roztokem hydroxidu sodného upraví na pH 3, zředí se na objem 50 litrů, zfiltruje se přes bakteriální filtr a za sterilních podmínek se jím známým způsobem plní skleněné ampule o objemu 5 ml.

P ř í k l a d 11

Z následujících složek se připraví 5000 čípků, z nichž každý obsahuje 1 mg N-(1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)-2-cyklopropylmethoxy-4-amino-5-chlorbenzamidů:

N-(1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)-2-cyklopropylmethoxy-4-amino-
-5-chlorbenzamid

5 g

kakaové máslo

9995 g

Postup:

Kakaové máslo se roztaví a v tavenině se suspenduje účinná látka. Ze směsi se pak od-
lévají čípky o hmotnosti 2,0 g.

P ř í k l a d 12

Z následujících složek se připraví náplň pro 100 000 kapslí, z nichž každá obsahuje
1 mg N-(1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)-2-cyklopropylmethoxy-4-amino-5-chlorbenzamidu:

N-(1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)-2-cyklopropylmethoxy-4-amino-
-5-chlorbenzamid

100 g

laktóza

10 500 g

kukuřičný škrob

9 000 g

koloidní oxid křemičitý

200 g

stearát hořečnatý

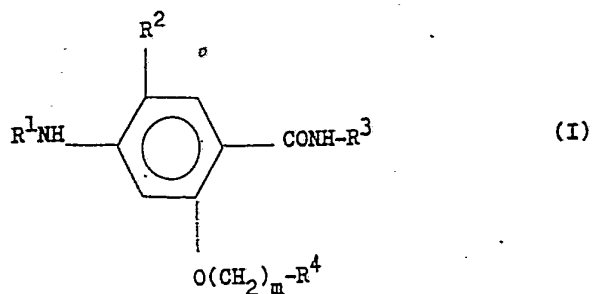
200 g

Postup:

Všechny práškové složky se prosijí sítem s velikostí ok 0,6 mm, 20 minut se mísí
a směs se za pomoci vhodného zařízení naplní 100 000 kapslí o příslušné velikosti.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby N-substituovaných benzamidů obecného vzorce I

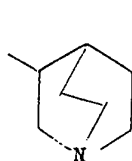


ve kterém

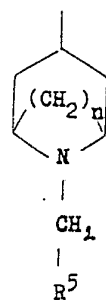
R¹ představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo
acetylovou skupinu,

R² znamená atom halogenu,

R³ představuje zbytek vzorce II nebo III



(II)



(III)

kde

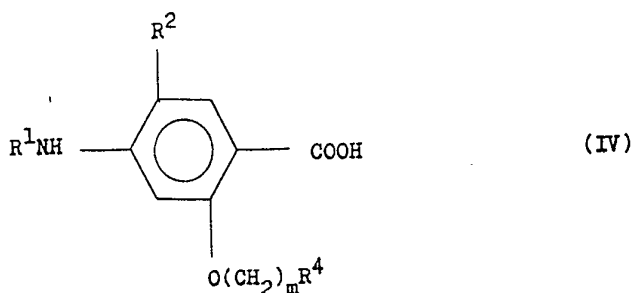
R^5 znamená atom vodíku, fenylovou skupinu nebo nearomatickou monocyklickou etherovou skupinu obsahující v kruhu 2 až 6 atomů uhlíku a 1 nebo 2 atomy kyslíku a

n má hodnotu 2 nebo 3,

R^4 představuje cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, cyklohexenylovou skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu, tetrahydrofurylovou skupinu, 1,3-dioxolanylovou skupinu nebo fenoxyskupinu a

m má hodnotu 0, 1, 2, 3 nebo 4 s tím omezením, že má-li m hodnotu 0, pak R^4 znamená pouze cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo tetrahydrofurylovou skupinu,

jejich farmakologicky přijatelných adičních solí s kyselinami; kvarterních amoniových solí, v nichž dusíkový atom v kruhu je kvarternizován alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, a N-oxidů, vyznačující se tím, že se benzoová kyselina obecného vzorce IV



(IV)

ve kterém

R^1 , R^2 , R^4 a m mají shora uvedený význam,

nebo její reaktivní derivát nechá reagovat s aminem obecného vzorce V



(V)

ve kterém

R^3 má shora uvedený význam,

načež se popřípadě výsledná sloučenina obecného vzorce I, rezultující ve formě volné báze, převede na svoji farmakologicky přijatelnou adiční sůl s kyselinou, N-oxid nebo reakcí s příslušným alkylhalogenidem či -sulfátem na shora definovanou kvarterní amoniovou sůl.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky a reakční podmínky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, R^4 znamená cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu, tetrahydrofurylovou skupinu, 1,3-dioxolanylovou skupinu nebo fenoxyskupinu a R^2 , R^3 a m mají význam jako v bodu 1, jejich farmakologicky přijatelných adičních solí s kyselinami, shora definovaných kvarterních amoniových solí nebo N-oxidů.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky a reakční podmínky, za vzniku sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená atom vodíku a zbývající obecné symboly mají význam jako v bodu 1 nebo 2, jejich farmakologicky přijatelných adičních solí s kyselinami, shora definovaných, kvarterních amoniových solí nebo N-oxidů.

4. Způsob podle libovolného z bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky a reakční podmínky, za vzniku sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém R^2 znamená atom chloru a zbývající obecné symboly mají význam jako v bodech 1 až 3, jejich farmakologicky přijatelných adičních solí s kyselinami, shora definovaných kvarterních amoniových solí nebo N-oxidů.

5. Způsob podle libovolného z bodů 1 až 4, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky a reakční podmínky, za vzniku sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém R^3 představuje zbytek shora uvedeného vzorce II a zbývající obecné symboly mají význam jako v bodech 1 až 4, jejich farmakologicky přijatelných adičních solí s kyselinami, shora definovaných kvarterních amoniových solí nebo N-oxidů.

6. Způsob podle libovolného z bodů 1 až 4, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky a reakční podmínky, za vzniku sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém R^3 představuje zbytek shora uvedeného vzorce III, kde n má hodnotu 2 a zbývající obecné symboly mají význam jako v bodech 1 až 4, jejich farmakologicky přijatelných adičních solí s kyselinami, shora definovaných kvarterních amoniových solí nebo N-oxidů.

7. Způsob podle bodu 6, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky a reakční podmínky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, definovaných v bodu 6, kde R^5 znamená atom vodíku, jejich farmakologicky přijatelných adičních solí s kyselinami, shora definovaných kvarterních amoniových solí nebo N-oxidů.

8. Způsob podle libovolného z bodů 1 až 7, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky a reakční podmínky, za vzniku sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém R^4 představuje cyklopropylovou skupinu, m má hodnotu 1 a zbývající obecné symboly mají význam jako v bodech 1 až 7, jejich farmakologicky přijatelných adičních solí s kyselinami, shora definovaných kvarterních amoniových solí nebo N-oxidů.

9. Způsob podle libovolného z bodů 1 až 6, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky a reakční podmínky, za vzniku sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém R^4 představuje methoxyskupinu, m má hodnotu 2 a zbývající obecné symboly mají význam jako v bodech 1 až 6, jejich farmakologicky přijatelných adičních solí s kyselinami, shora definovaných kvarterních amoniových solí nebo N-oxidů.

10. Způsob podle libovolného z bodů 1 až 7, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky a reakční podmínky, za vzniku sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém R^4 představuje tetrahydrofurylovou skupinu nebo 1,3-dioxolanylovou skupinu a zbývající obecné symboly mají význam jako v bodech 1 až 7, jejich farmakologicky přijatelných adičních solí s kyselinami, shora definovaných kvarterních amoniových solí nebo N-oxidů.

11. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky a reakční podmínky, za vzniku N-(1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)-2-cyklopropylmethoxy-4-amino-5-chlorbenzamidů.

12. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky a reakční podmínky, za vzniku N-(1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)-2-(2-methoxyethoxy)-4-amino-5-chlorbenzamidů.