



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

226189

(11) (B2)

(22) Přihlášeno 08 06 79
(21) (PV 3972-79)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 09 06 78
(68931/1978) Japonsko

(40) Zveřejněno 29 07 83

(45) Vydáno 15 03 86

(51) Int. Cl.³
C 07 C 103/24,
C 07 C 63/26

(72) Autor vynálezu

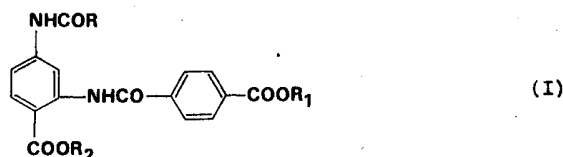
(73) Majitel patentu

TAKAKU SAKAE, AGEO, MORI TAKASHI, NERIMA, MURAKAMI YASUSHI, SUGINAMI, OHSUGI YOSHIYUKI, IZUMI, KATAOKA SHIGEYUKI, SAKADO, TAKEDA YASUHISA, YOKOHAMA, MATSUNO TAKASHI, OMIYA, IIDA YOSHIMITSU, WAKO, ARIGA AKIKO, NAGAREYAMA, OKAZAKI AKIRA, OYAMA, IGUSA KAZUO, TOKOROZAWA, OGASAWARA TOSHICHIKA, NAKANO, SHINDO MINORU, NERIMA (Japonsko)
CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA, KITA, TOKIO (Japonsko)

(54) Způsob přípravy monoamidového derivátu tereftalové kyseliny

1

Vynález se týká způsobu přípravy monoamidových derivátů kyseliny tereftalové obecného vzorce I:



ve kterém znamená R přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

R₁ a R₂ mohou být stejné nebo různé substituenty a představují atom vodíku nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

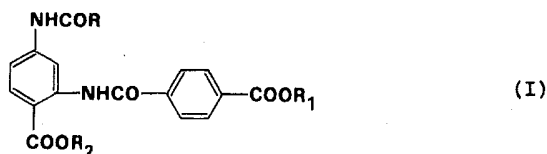
a farmaceuticky přijatelných solí těchto sloučenin. Sloučenin připravených postupem podle uvedeného vynálezu je možno použít jako anti-alergických přípravků, přičemž sloučeniny podle vynálezu tvoří účinné složky. Sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce I jsou použitelné jako činidla k zabránění nebo k léčení alergického astma průdušek, alergické dermatitidy a dalších alergických onemocnění.

Z řady četných bisamidů odvozených od kyseliny 2,4-disaminobenzoové, izovali autoři, kteří jsou rovněž autory uvedeného vynálezu, s úspěchem určité anti-alergické látky, které jsou použitelné jako léčiva, přičemž existuje několik patentů na tyto látky. Výsledkem

dalších studií a pokusů autorů uvedeného vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I uvedeného výše, ve kterém je amino-skupina ve druhé poloze ve vzorci kyseliny 2,4-diaminobenzoové acylována kyselinou tereftalovou nebo monoalkylovým esterem této tereftalové kyseliny, a amino skupina ve čtvrté poloze je převedena na nižší alifatický amid kyseliny, přičemž tyto sloučeniny projevují podstatně vyšší anti-alergickou účinnost než sloučeniny, které byly izolovány autory uvedeného vynálezu předtím, a z tohoto důvodu jsou sloučeniny podle uvedeného vynálezu schopné inhibovat různé alergické reakce způsobované různými druhy zvířat a typy protilátek.

Ještě zajímavější je zjištění, že analogické deriváty, ve kterých je amino-skupina kyseliny 2,4-diaminobenzoové ve druhé poloze acylována kyselinou ftalovou nebo izoftalovou, mají pouze slabou anti-alergickou účinnost.

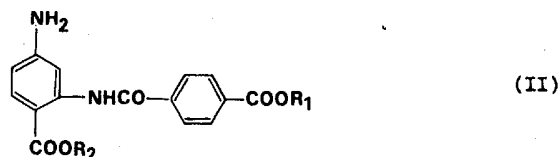
Podstata způsobu přípravy monoamidových derivátů tereftalové kyseliny obecného vzorce I:



ve kterém znamená R přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

R_1 a R_2 jsou stejné nebo různé substituenty, přičemž představují atom vodíku nebo rozvětvenou nebo přímou alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

nebo farmaceuticky přijatelných solí těchto sloučenin, spočívá podle uvedeného vynálezu v tom, že kondenzuje sloučenina obecného vzorce II:



ve kterém mají R_1 a R_2 již shora uvedený význam, s reaktivním derivátem na karboxylové skupině, sloučeniny obecného vzorce III:



ve kterém má R již shora uvedený význam,

v přítomnosti alkalického činidla v organickém rozpouštědle při teplotě pohybující se v rozmezí od -10 do 100 °C, přičemž molární poměr sloučeniny obecného vzorce II ke sloučenině obecného vzorce III se pohybuje v rozmezí 1:1 až 8.

Ve výhodném provedení postupu podle uvedeného vynálezu je uvedenou sloučeninou obecného vzorce III halogenid kyseliny, anhydrid kyseliny nebo směsný anhydrid kyseliny s kyselinou uhličitou, s kyselinou sírovou, s kyselinou fosforečnou nebo s kyselinou sulfonovou.

Rovněž je výhodné, jestliže se výše uvedená reakce provádí při teplotě v rozmezí od 0 do 70 °C. Dále je výhodné, jestliže sloučenina obecného vzorce II reaguje s 1,2 až 3násobným množstvím ekvivalentního množství reaktivního derivátu obecného vzorce III.

Rozpouštědlo se výhodně vybere ze skupiny zahrnující vodu, benzen, toluen, tetrahydrofuran, diethyléter, dioxan, dimethylformamid, chloroform, metylenchlorid, pyridin, acetonitril a směsi těchto rozpouštědel.

Výše uvedená reakce se výhodně provádí v přítomnosti hydroxidu alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy, anorganické bazické sloučeniny vybrané ze skupiny zahrnující uhličitany a acetáty, nebo v přítomnosti organické bazické sloučeniny vybrané ze skupiny zahrnující pyridin, trietylamín a pikolin.

K výhodám postupu podle uvedeného vynálezu patří to, že je jednoduše proveditelný, přičemž získané látky jsou účinným anti-alergickým činidlem, neboť při intravenózním nebo orálním podání těchto sloučenin zvířatům je možno použít pouze malé dávky k inhibování pasivní kožní anafylaxe, která se používá jako tradiční indikátor antialergického účinku látky.

Sloučeninu obecného vzorce II, který je uveden výše, a která se používá jako výchozí látka v postupu přípravy podle uvedeného vynálezu, je možno snadno získat kondenzací kyseliny 4-nitroantranilové nebo esteru této sloučeniny s deriváty kyseliny tereftalové, přičemž potom případně následuje hydrolyza uvedeného kondenzátoru, a redukce nitro skupiny běžně používanými a známými metodami.

Jako příklad vhodných reaktivních derivátů sloučeniny obecného vzorce III na karboxylové skupině je možno uvést halogenidy kyseliny, anhydridy kyseliny, smíšené anhydridy s kyselinou uhličitou, sírovou, fosforečnou, sulfonovou, a podobné další látky.

Výše uvedený postup podle vynálezu pro přípravu sloučenin obecného vzorce I se provádí za podmínek běžně používaných pro přípravu smolí. Konkrétně je možno uvést, jak již bylo uvedeno, že sloučenina obecného vzorce II se uvádí do reakce s ekvivalentním množstvím až osminásobným množstvím ekvivalentního množství, a ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu s 1,2 až trojnásobným množstvím ekvivalentního množství, reaktivního derivátu sloučeniny obecného vzorce III, při teplotě pohybující se v rozmezí od -10 do 100 °C, a ve výhodném provedení postupu podle uvedeného vynálezu od 0 do 70 °C, v přítomnosti vhodného rozpouštědla.

Jako příklad vhodných rozpouštědel je možno uvést, jak již bylo uvedeno, vodu, benzen, toluen, tetrahydrofuran, éter, dioxan, dimethylformamid, chloroform, metylenchlorid, pyridin, acetonitril a podobně, přičemž tato rozpouštědla mohou být použita samostatně nebo ve formě směsi.

V případě postupu podle uvedeného vynálezu je možno případně použít kondenzačních činidel, přičemž jako příklad těchto činidel může být uveden, jak již bylo zdůrazněno, hydroxid alkalického kovu, nebo hydroxid kovu alkalických zemin, dále anorganická bazická sloučenina, jako je například uhličitán nebo acetát, nebo organická bazická sloučenina, jako je například pyridin nebo trietylamín.

Sloučeniny podle uvedeného vynálezu obecného vzorce I mohou být podány v jakékoliv požadované dávkovací formě. Konkrétně je možno uvést, že je možno připravit tablety, prášky, kapsle nebo kapalně přípravy, přičemž se použije běžných metod, při kterých se přidá ke sloučenině obecného vzorce I pomocné činidlo, pojivo, rozpouštědlo nebo další jiné látky všeobecně používané pro přípravu farmaceutických prostředků, jako jsou například laktóza, škrob, krystalická celulóza, telek, uhličitán vápenatý, stearát hořečnatý, manit, sorbit, benzylalkohol a voda.

Jednotlivé používané dávky a způsob podávání sloučeniny obecného vzorce I podle uvedeného vynálezu, závisí na stavu pacienta, na stupni vážnosti onemocnění a na dalších faktorech, přičemž podávané množství se obvykle pohybuje v rozmezí od 10 do 2 000 mg/den, a ve výhodném provedení postupu léčení v rozmezí od 100 do 1 000 mg/den.

V případě orálního podávání sloučenin, připravených podle uvedeného vynálezu, se smísí 50 až 200 miligramů sloučeniny obecného vzorce I se vhodným pomocným prostředkem a potom se stlačí do formy tablety, a takto připravené tablety se podávají jednou až několikrát denně. Podobným způsobem mohou být připraveny i další dávkovací formy podle běžně používaných a známých postupů, a rovněž podávání těchto přípravků může být provedeno odpovídajícím vhodným způsobem.

Je samozřejmé, že je výhodné podávat inhalační prostředek, neboť umožňuje vnější podávání, přičemž účinná množství se pohybují v rozmezí od 1 do 200 miligramů/den na projevnutí antielergického účinku.

V následujícím budou uvedeny testy biologické účinnosti sloučenin připravených postupem podle vynálezu.

Protilátky u krys na vaječný albumin byly připraveny homologní senzitivací podle metody popsané v Immunology, Vol. 7. str. 681 (1964).

Jeden miligram vaječného albuminu a 10^{10} buněk *Haemophilus pertussis* bylo podáno krysám pomocí injekcí intramuskulárně a intraperitoneálně, a po 14 dnech po injekcích bylo izolováno sérum. Desetina mililitru šestnáctinásobně zředěného séra byla podána ve formě injekce krysám do kůže ve hřbetní části.

Po 48 hodinách bylo každé kryse intravenózně podáno ve formě injekce 0,5 mililitrů/100 gramů tělesné hmotnosti směsi obsahující ekvivalentní objemy 1% roztoku Evans Blue ve fyziologickém solném roztoku. Po třiceti minutách byla každé kryse odříznuta hlava a flebotomizována a poté jí byla stažena kůže, a zbarvení, které se vytvořilo na místě vstříknutí sera bylo kvantitativně zhodnoceno; párem nážek byla plocha zbarvená do modra rozřezána na kousky, které byly ponořeny přes noc v 5 mililitrech směsi obsahující 3 díly 0,5% vodného roztoku síranu sodného a 7 dílů acetonu, potom byla tato směs odstředěna při 3 000 ot/min po dobu 10 minut a kapalina nad usazeninou byla podrobena absorpčnímu zkoumání při 610 μm .

Sloučenina obecného vzorce I podle uvedeného vynálezu byla rozpuštěna ve fyziologickém solném roztoku v přítomnosti uhličitanu draselného, čímž byl připraven roztok o hodnotě pH v rozmezí od 7,5 do 8,5 a tento roztok byl podán buďto intravenózně krysám do ocasu těsně před podáním Evans Blue a vaječného albuminu ve formě injekce, nebo orálně ve formě suspenze ve vodném roztoku arabské gumy 30 minut před podáním roztoku Evans Blue a vaječného albuminu ve formě injekce.

Procentuální inhibice byla zhodnocena srovnáním absorpce roztoku Evans Blue prosáklého z místa vstříknutí u skupiny krys, kterým byla podána sloučenina obecného vzorce I s absorpcí barviva prosáklého z místa vstříknutí u kontrolních zvířat. Pro stanovení průměrné účinnosti inhibice byly vytvořeny skupiny po pěti krysách, u kterých byl stanoven průměr. Získané výsledky jsou uvedeny v tabulkách č. 1 a 2. V těchto tabulkách 1 a 2 znamená:

- ++++ inhibiční účinnost 90 % nebo více,
- +++ inhibiční účinnost 70 až 90 %,
- ++ inhibiční účinnost 50 až 70 %,
- + inhibiční účinnost 30 až 50 %, a
- ± inhibiční účinnost 0 až 30 %.

T a b u l k a 1

Inhibiční účinnost při intravenózním podávání

Sloučenina	Dávka (mg/kg)	Účinnost inhibice
Sloučenina podle příkladu 1	1	+++
Sloučenina podle příkladu 2	1	+++
Sloučenina podle příkladu 3	1	+++
Sloučenina podle příkladu 4	1	++++
Sloučenina podle příkladu 4	0,5	++++
Sloučenina podle příkladu 5	1	+++
Sloučenina podle příkladu 8	1	+++
Sloučenina podle příkladu 9	1	++++

T a b u l k a 2

Inhibiční účinnost při orálním podávání

Sloučeniny	Dávka (mg/kg)	Inhibiční účinnost
Sloučenina podle příkladu 6	300	+++
Sloučenina podle příkladu 8	100	+++
Sloučenina podle příkladu 9	200	++++
Sloučenina podle příkladu 10	200	++++

P ř í k l a d 1

Podle tohoto příkladu provedení se postupuje tak, že se roztok tvořený 1,5 gramem kyseliny 2-(4-karboxybenzamido)-4-aminobenzoové v 50 mililitrech pyridinu smíchá s 3,3 gremy izobutyroylchloridu a takto získaná směs se zahřívá při teplotě v rozmezí od 50 do 60 °C po dobu v rozmezí 2 hodin.

Takto vzniklá reakční směs se potom dále smíchá s roztokem tvořeným 4 gramy hydroxidu sodného ve 20 mililitrech vody, a zkoncentruje se za použití vakuu. Takto vzniklý zbytek se potom zředí vodou a kyselinou chlorovodíkovou, která se použije k úpravě hodnoty pH tohoto roztoku na rozmezí od 1 do 2.

Vysrážené krystalky se zfiltrují, promyjí se vodou a potom se rekrystalují z rozpouštědlové směsi tvořené metanolem a vodou, čímž se získá 1,1 gramu kyseliny 2-(4-karboxybenzamido)-4-izobutyramidobenzoové, přičemž teplota tání tohoto produktu se pohybuje v rozmezí od 312 do 314 °C (za rozkladu).

Elementární analýza pro $C_{19}H_{18}N_2O_6$:

Vypočteno: 61,6 % C, 4,9 % H, 7,6 % N

Nalezeno: 61,7 % C, 5,1 % H, 7,7 % N

P ř í k l a d 2

Podle tohoto příkladu provedení se postupuje stejným způsobem jako v příkladu 1, přičemž zde reaguje kyselina 2-(4-karboxybenzamido)-4-aminobenzoová s anhydridem kyseliny octové, a takto získaný reakční produkt se zpracuje stejným způsobem jako v příkladu 1, za vzniku kyseliny 2-(4-karboxybenzamido)-4-acetamidobenzoové, která se získá s výtěžkem 63 %, přičemž teplota tání takto získaného produktu se pohybuje v rozmezí od 302 do 304 °C (za rozkladu).

Elementární analýza pro $C_{17}H_{14}N_2O_6$

Vypočteno: 59,7 % C, 4,1 % H, 8,2 % N

Nalezeno: 59,7 % C, 4,2 % H, 8,2 % N

P ř í k l a d 3

Postup podle tohoto příkladu provedení se provede stejným způsobem jako v příkladu 1, přičemž zde reaguje kyselina 2-(4-karboxybenzamido)-4-aminobenzoová s n-butyrylchloridem, přičemž získaný reakční produkt se zpracuje stejným způsobem jako v příkladu 1. Výsledkem tohoto postupu je kyselina 2-(4-karboxybenzamido)-4-[n-butyramido]benzoová, která se získá se 70% výtěžkem, přičemž teplota tání takto získaného produktu se pohybuje v rozmezí od 297 do 299 °C (za rozkladu).

Elementární analýza pro $C_{19}H_{18}N_2O_6$

Vypočteno: 61,6 % C, 4,9 % H, 7,6 % N

Nalezeno: 61,5 % C, 5,0 % H, 7,7 % N

P ř í k l a d 4

Podle tohoto příkladu provedení se postupuje stejným způsobem jako v příkladu 1, přičemž zde reaguje kyselina 2-(4-karboxybenzamido)-4-aminobenzoová s propionylchloridem, a takto získaný reakční produkt se zpracuje stejným způsobem jako v příkladu 1, s tou výjimkou, že pro krystalizaci se v tomto postupu použije jako rozpouštědla izopropylalkoholu.

Výsledným produktem podle tohoto příkladu je kyselina 2-(4-karboxybenzamido)-4-propionamidobenzoová, přičemž teplota tání tohoto produktu se pohybuje v rozmezí od 284 do 286 °C (za rozkladu), a produkt se získá s výtěžkem 62 %.

Elementární analýza pro $C_{18}H_{16}N_2O_6$

Vypočteno:	60,7 % C,	4,5 % H,	7,9 % N
Nalezeno:	60,7 % C,	4,6 % H,	7,8 % N

P ř í k l a d 5

Podle tohoto provedení se postupuje stejným způsobem jako v postupu podle příkladu 1, přičemž zde reaguje kyselina 2-(4-karboxybenzamido)-4-aminobenzoová s izokaproylchloridem, a takto získaný reakční produkt se zpracuje stejným způsobem, jako je to uvedeno v příkladu 4. Výsledným produktem podle tohoto příkladu provedení je kyselina 2-(4-karboxybenzamido)-4-izokapronamidobenzoová, která se získá s výtěžkem 65 %, přičemž teplota tání takto získaného produktu se pohybuje v rozmezí od 297 do 300 °C (za rozkladu).

Elementární analýza pro $C_{21}H_{22}N_2O_6$

Vypočteno:	63,3 % C,	5,6 % H,	7,0 % N
Nalezeno:	63,4 % C,	5,6 % H,	7,0 % N

P ř í k l a d 6

Podle tohoto příkladu provedení se postupuje tak, že se roztok tvořený 3 gramy 2-(4-etoxykarbonylbenzamido)-4-aminobenzoátu etylnatého ve 30 mililitrech pyridinu, smísí s 5 gramy anhydridu kyseliny propionové, a takto získaná směs se zahřívá při teplotě pohybující se v rozmezí od 50 do 60 °C po dobu 2 hodin.

Po ochlazení tohoto roztoku se ke směsi přidá 200 mililitrů vody postupným způsobem. Tímto se vysrážejí krystalky, které se odfiltrují a potom se provede rekrystalizace ze směsi rozpouštědel etanolu a vody, čímž vznikne konečný produkt 2-(4-etoxykarbonylbenzamido)-4-propionamidobenzoát etylnatý v množství 2,2 gramy, přičemž teplota tání tohoto produktu se pohybuje v rozmezí od 172 do 173 °C.

Elementární analýza pro $C_{22}H_{24}N_2O_6$

Vypočteno:	64,1 % C,	5,9 % H,	6,8 % N
Nalezeno:	64,3 % C,	5,8 % H,	6,7 % N

P ř í k l a d 7

Podle tohoto příkladu provedení se postupuje tak, že se 1,6 gramu kyseliny 2-(4-metoxycarbonylbenzamido)-4-aminobenzoové ve 30 mililitrech pyridinu smísí se 2 gramy anhydridu kyseliny izomáselné, a takto získaná směs se zahřívá při teplotě pohybující se v rozmezí od 40 do 50 °C po dobu 2 hodin. V dalším postupu se potom k této reakční směsi postup-

ně přidá 10 mililitrů vody a potom se dále přidá 10 mililitrů triethylaminu a takto připravená směs se zahřeje na teplotu pohybující se v rozmezí od 70 do 80 °C. V dalším postupu se přidá 20 mililitrů vody a reakční směs se udržuje na výše uvedené reakční teplotě po dobu 10 minut a potom se ponechá ochladit.

V následujícím se upraví hodnota pH tohoto roztoku na hodnotu v rozmezí od 2 do 3, přičemž tato úprava se provede zředěným roztokem kyseliny chlorovodíkové, čímž se vysrážejí krystalky, které se zfiltrují a potom se provede jejich rekrystalizace z rozpouštědlové směsi tvořené metanolem a vodou, přičemž vznikne konečný produkt, kyselina 2-(4-metoxycarbonylbenzamido)-4-izobutyleminobenzoová v množství 2 gramy, přičemž teplota tání tohoto produktu se pohybuje v rozmezí od 244 do 247 °C (za rozkladu).

Elementární analýza pro $C_{20}H_{20}N_2O_6$

Vypočteno:	62,5 % C,	5,2 % H,	7,3 % N
Nalezeno:	62,4 % C,	5,4 % H,	7,2 % N

P ř í k l a d 8

Podle tohoto příkladu provedení se postupuje stejným způsobem, jako tomu bylo v postupu podle příkladu 7, přičemž zde reaguje kyselina 2-(4-etoxykarbonylbenzamido)-4-aminobenzoová s anhydridem kyseliny izomásečné, a takto získaný reakční produkt se zpracuje stejným způsobem jako v příkladu 7 s tou výjimkou, že se jako rozpouštědla pro rekrystalizaci použije směsi etanolu a vody.

Výsledným produktem podle tohoto příkladu provedení je kyselina 2-(4-etoxykarbonylbenzamido)-4-[izobutyramidobenzoová], která se získá se 62% výtěžkem, přičemž teplota tání takto připraveného produktu se pohybuje v rozmezí od 230 do 235 °C (za rozkladu).

Elementární analýza pro $C_{21}H_{22}N_2O_6$

Vypočteno:	63,3 % C,	5,6 % H,	7,0 % N
Nalezeno:	63,1 % C,	5,8 % H,	7,1 % N

P ř í k l a d 9

Podle tohoto příkladu se postupuje stejným způsobem jako v příkladu 10, přičemž zde reaguje kyselina 2-(4-etoxykarbonylbenzamido)-4-aminobenzoová s anhydridem kyseliny propionové, a takto získaný reakční produkt se zpracuje stejným způsobem, jako je uvedeno v příkladu 7 s tou výjimkou, že se jako rozpouštědla pro rekrystalizaci použije acetonitrilu. Takto získaným produktem je podle tohoto příkladu provedení kyselina 2-(4-etoxykarbonylbenzenamido)-4-propionamidobenzoová, získaná se 60% výtěžkem, přičemž teplota tání takto připraveného produktu se pohybuje v rozmezí od 240 do 243 °C.

Elementární analýza pro $C_{20}H_{20}N_2O_6$

Vypočteno:	62,5 % C,	5,2 % H,	7,3 % N
Nalezeno:	62,4 % C,	5,4 % H,	7,2 % N

P ř í k l a d 10

Podle tohoto příkladu provedení se postupuje tak, že se opakuje postup podle příkladu 7, přičemž zde reaguje kyselina 2-(4-propoxykarbonylbenzamido)-4-aminobenzoová s anhydridem kyseliny propionové, a získaný reakční produkt se zpracuje stejným způsobem, jako to bylo uvedeno v příkladu 7, s tím rozdílem, že jako rozpouštědla pro rekrystalizaci se v tomto případě použije etylesteru kyseliny octové. Konečným produktem podle tohoto příkladu

provedení je kyselina 2-(4-propoxykarbonylbenzamido)-4-propionamidobenzoová, která se získá se 64% výtěžkem, přičemž teplota tání takto připraveného produktu se pohybuje v rozmezí od 199 do 200 °C.

Elementární analýza pro $C_{21}H_{22}N_2O_6$

Vypočteno:	63,3 % C,	5,6 % H,	7,0 % N
Nalezeno:	63,3 % C,	5,8 % H,	7,1 % N

P ř í k l a d 11

Podle tohoto příkladu provedení se postupuje stejným způsobem jako v příkladu 7, přičemž zde reaguje kyselina 2-(4-butoxykarbonylbenzamido)-4-aminobenzoová s anhydridem kyseliny propionové, a takto získaný reakční produkt se zpracuje stejným způsobem jako v příkladu 7, s tím rozdílem, že jako rozpouštědlo pro rekrystalizaci se použije směs vody a dioxanu.

Konečným produktem podle tohoto příkladu provedení je kyselina 2-(4-butoxykarbonylbenzamido)-4-propionamidobenzoová, která se získá se 60% výtěžkem, přičemž teplota tání takto připraveného produktu se pohybuje v rozmezí od 184 do 187 °C.

Elementární analýza pro $C_{22}H_{24}N_2O_6$

Vypočteno:	64,1 % C,	5,9 % H,	6,8 % N
Nalezeno:	64,2 % C,	6,1 % H,	6,7 % N

P ř í k l a d 12

Podle tohoto příkladu provedení se postupuje tak, že se roztok tvořený 3 gramy 2-(4-karboxybenzamido)-4-aminobenzoátu etylnatého ve 30 mililitrech pyridinu smíchá se 3 gramy propionylchloridu, a takto připravená směs se udržuje při teplotě pohybující se v rozmezí od 40 do 50 °C po dobu 3 hodin. V dalším postupu podle tohoto příkladu se k této směsi postupně přidává 20 mililitrů vody, a tato směs se potom udržuje při shora uvedené teplotě po dobu jedné hodiny. Po dalším přidávku vody v množství 100 mililitrů se použije kyselina chlorovodíková k úpravě hodnoty pH v rozmezí od 1 do 2, načež dojde k vysrážení krystalků, které se odfiltrují, promyjí se vodou a rekrystalují se z rozpouštědlové směsi tvořené etanolem a vodou, čímž se získá konečný produkt, kterým je 2-(4-karboxybenzamido)-4-propionamidobenzoát etylnatý v množství 2,2 gramy, přičemž teplota tání takto připraveného produktu se pohybuje v rozmezí od 246 do 248 °C.

Elementární analýza pro $C_{20}H_{20}N_2O_6$

Vypočteno:	62,5 % C,	5,2 % H,	7,3 % N
Nalezeno:	62,4 % C,	5,5 % H,	7,4 % N

P ř í k l a d 13

V tomto provedení se postupuje stejným způsobem jako v příkladu 15, přičemž do reakce se uvádí 2-(4-karboxybenzamido)-4-aminobenzoát propylnatý s anhydridem kyseliny propionové, a takto získaný reakční produkt se zpracuje stejným způsobem jako v příkladu 12 s tou výjimkou, že se jako rozpouštědla pro rekrystalizaci použije v tomto případě směs dioxanu a vody. Konečným produktem podle tohoto příkladu provedení je 2-(4-karboxybenzamido)-4-propionamidobenzoát propylnatý, který se získá se 67% výtěžkem, přičemž teplota tání tohoto produktu se pohybuje v rozmezí od 233 do 235 °C.

Elementární analýza pro $C_{21}H_{22}N_2O_6$

Vypočteno:	63,3 % C,	5,6 % H,	7,0 % N
Nalezeno:	63,2 % C,	5,8 % H,	6,9 % N

P ř í k l a d 14

Podle tohoto příkladu provedení se postupuje stejným způsobem jako v příkladu 12, přičemž v tomto případě reaguje 2-(4-karboxybenzamido)-4-aminobenzoát butylnatý s anhydridem kyseliny propionové a takto získaný produkt se zpracuje stejným způsobem jako v příkladu 12, přičemž konečným produktem podle tohoto příkladu provedení je 2-(4-karboxybenzamido)-4-propionamidobenzoát butylnatý, který se získá se 65% výtěžkem, přičemž teplota tání takto připraveného produktu se pohybuje v rozmezí od 243 do 245 °C.

Elementární analýza pro $C_{22}H_{24}N_2O_6$

Vypočteno:	64,1 % C,	5,9 % H,	6,8 % N
Nalezeno:	64,0 % C,	5,9 % H,	6,9 % N

P ř í k l a d 15

Podle tohoto příkladu provedení se postupuje stejným způsobem jako v příkladu 7, přičemž v tomto případě reaguje 2-(4-izopropoxykarbonylbenzamido)-4-aminobenzoát s anhydridem kyseliny propionové, a takto získaný reakční produkt se zpracuje stejným způsobem jako v příkladu 7, přičemž výsledným produktem podle tohoto příkladu provedení je 2-(4-izopropoxykarbonylbenzamido)-4-propionamidobenzoát, který se získá se 65% výtěžkem, přičemž teplota tání takto připraveného produktu se pohybuje v rozmezí od 219 do 221 °C.

Elementární analýza pro $C_{21}H_{22}N_2O_6$

Vypočteno:	63,3 % C,	5,6 % H,	7,0 % N
Nalezeno:	63,1 % C,	5,8 % H,	7,0 % N

P ř í k l a d 16

a) Příprava tablet o hmotnosti 100 mg

Podle tohoto provedení se 100 gramů 2-(4-karboxybenzamido)-4-propionamidobenzoátu etylnatého intenzivně smísí se směsí 47 gramů laktózy, 100 gramů krystalické celulózy a 3 gramů stearátu hořečnatého, a tato směs se stlačí do formy tablet, přičemž každá tablety má průměr 9 milimetrů a hmotnost 300 miligramů.

b) Příprava inhalačního prostředku

Podle tohoto provedení se 10 gramů draselné soli 2-(4-karboxybenzamido)-4-propionamidobenzoátu etylnatého rozpustí v destilované vodě. K úpravě hodnoty pH na hodnotu 8,5 se použije tlumicího roztoku, a potom se celkový objem tohoto roztoku upraví na jeden litr. Potom se tento roztok zfiltruje přes 0,45 μ m membránový filtr, a tímto roztokem se potom naplní mililitrové hnědé ampulky (prázdný objem se vyčistí dusíkem), a potom se provede sterilizace při teplotě 121 °C po dobu 20 minut.

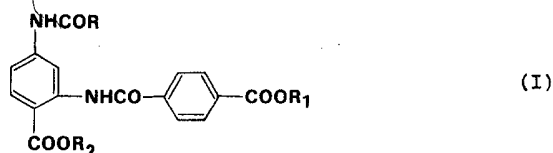
c) Příprava injekce

Podle tohoto provedení se 20 gramů sodné soli 2-(4-karboxybenzamido)-4-propionamidobenzoátu etylnatého rozpustí v destilované vodě pro injekce. K úpravě hodnoty pH tohoto roztoku se použije kyseliny octové a chloridu sodného, přičemž tato hodnota činí 8,0

a osmotický tlak je 280 mosm/kg, přičemž potom se celkový objem roztoku upraví na jeden litr. Potom se takto zpracovaný roztok zfiltruje 0,45 μ m membránovým filtrem, roztok se naplní do 2mililitrových hnědých ampulí (nezaplněný prostor se vyčistí dusíkem), a potom se provede sterilizace při teplotě 121 °C po dobu 20 minut.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

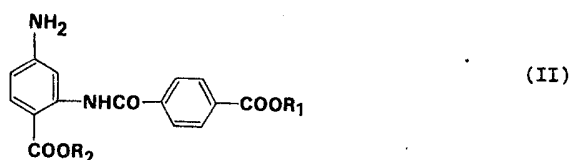
1. Způsob přípravy monoamidového derivátu tereftalové kyseliny obecného vzorce I



ve kterém znamená R přímý nebo rozvětvený alkylový řetězec obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

R_1 a R_2 mohou být stejné nebo různé substituenty, přičemž představují atom vodíku nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

nebo farmaceuticky přijatelné soli této látky, vyznačující se tím, že kondenzuje sloučenina obecného vzorce II



ve kterém mají substituenty R_1 a R_2 stejný význam, jako je uvedeno shora, s reaktivním derivátem na karboxylové skupině sloučeniny obecného vzorce III



ve kterém R má stejný význam, jako je uvedeno shora, v přítomnosti alkalického činidla, v organickém rozpouštědle, při teplotách pohybujících se v rozmezí od -10 do 100 °C, a při molárním poměru sloučeniny obecného vzorce II ke sloučenině obecného vzorce III v rozmezí od 1:1 až 8, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, která se popřípadě převede na farmaceuticky přijatelnou sůl.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že jako sloučeniny obecného vzorce III se použije halogenidu kyseliny, anhydridu kyseliny nebo směsného anhydridu kyseliny s kyselinou uhličitou, s kyselinou sírovou, s kyselinou fosforečnou nebo s kyselinou sulfonovou.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí při teplotě v rozmezí od 0 do 70 °C.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že sloučenina obecného vzorce II reaguje s 1,2 až 3násobným množstvím ekvivalentního množství reaktivního derivátu obecného vzorce III.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí v přítomnosti rozpouštědla vybraného ze skupiny zahrnující vodu, benzen, toluen, tetrahydrofuran, dietyléter, dioxan, dimethylformamid, chloroform, metylenchlorid, pyridin, acetonitril a směsi těchto rozpouštědel.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí v přítomnosti hydroxidu alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy, anorganické bazické sloučeniny vybrané ze skupiny zahrnující uhličitany a acetáty, anebo v přítomnosti organické bazické sloučeniny vybrané ze skupiny zahrnující pyridin, trietylemin a pikolin.