



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

266 313

(11)

(13) B2

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 207/09

(21) PV 927-H1

(22) Přihlášeno 08 03 82

(30) Právo přednosti od 11 03 81 SE (8101536-4)

(40) Zveřejněno 10 02 89

(45) Vydáno 13 09 90

(72) Autor vynálezu

FLORVALL GÖSTA LENNART, SÖDERTÄLJE,
LUNDSTRÖM JAN OLA GUSTAF, SOLLENTUNA, RÄMSBY STEN INGVAR,
SÖDERTÄLJE, ÖGREN SVEN OVE, NYKVARN (SE)

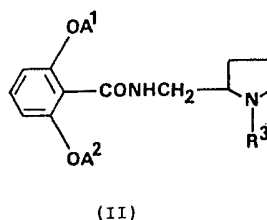
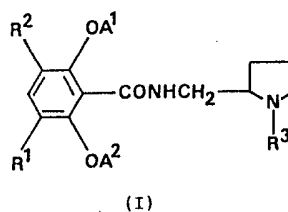
(73) Majitel patentu

ASTRA LÄKEMEDEL AKTIEBOLAG, SÖDERTÄLJE (SE)

(54)

Způsob výroby benzamidových derivátů

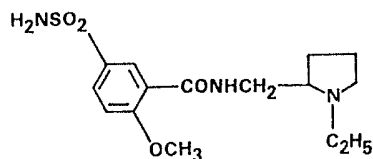
(57) Řešení se týká způsobu výroby benzamidových derivátů obecného vzorce I, kde R^1 a/nebo R^2 znamenají atom vodíku nebo atom halogenu, přičemž alespoň jeden z nich znamená atom halogenu, R^3 znamená alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku nebo benzyl, A^1 a A^2 stejné nebo různé, znamenají atom vodíku, alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku nebo acyl o 1 až 6 atomech uhlíku, jakož i soli těchto látek a jejich optických isomerů, tak, že se uvede v reakci s halogenem nebo komplexem halogenu a dioxanu sloučenina obecného vzorce II, kde R^3 , A^1 a A^2 mají shora uvedený význam, s následnou izolací produktu ve volné formě soli nebo optického isomeru.



Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů benzamidu, které mají farmakologický účinek a je možno je zpracovat běžným způsobem na farmaceutické prostředky.

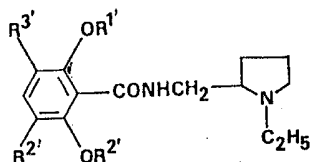
Benzamidové deriváty, vyrobené způsobem podle vynálezu, je možno použít k léčbě zvracení, psychosomatických onemocnění a psychiatrických poruch.

V US patentu č. 3 342 826 je popsán sulpirid jako sloučenina vzorce



Tato látka je v současné době na trhu jako antipsychotický prostředek. Tato sloučenina má velmi slabé extrapyramidové vedlejší účinky u lidí a působí slabou katalepsií u pokusných zvířat.

V US patentu č. 4 232 037 jsou popsány antipsychotické látky obecného vzorce

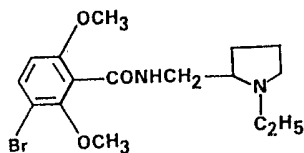


kde

$R^{1'}$ znamená alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

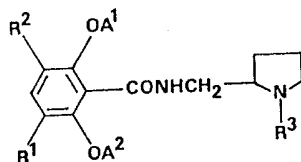
$R^{2'}$ a $R^{3'}$, stejné nebo různé znamenají atom vodíku, atom chloru nebo bromu.

Mezi těmito látkami je uvedena také sloučenina vzorce



s označením FLA 731. Sloučeniny podle US patentu č. 4 232 037 mají menší antipsychotické účinky než sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu.

Předmětem vynálezu je způsob výroby benzamidových derivátů obecného vzorce I



kde

R^1 a R^2 , stejné nebo různé, znamenají atom vodíku nebo atom halogenu, přičemž alespoň jeden z nich znamená atom halogenu,

- R^3 znamená alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku, nebo benzyl,
- A^1 a A^2 stejné nebo různé znamenají atom vodíku, alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku nebo acyl o 1 až 6 atomech uhlíku.

Vynález se rovněž týká způsobu výroby solí, přijatelných z fyziologického hlediska nebo optických isomerů svrchu uvedených látek.

Bylo prokázáno, že sloučeniny obecného vzorce I mají cenné terapeutické vlastnosti.

Předmětem vynálezu je tedy způsob výroby sloučenin a jejich solí, přijatelných z fyziologického hlediska, přičemž všechny tyto látky je možno užít k léčbě zvracení, psychosomatických onemocnění, například žaludečního a dvanáctníkového vředu a k léčbě psychiatrických onemocnění, například deprese, úzkosti a zvláště k léčbě psychóz, například schizofrenie.

Atomy halogenu v obecném vzorci I mohou být atomy chloru, bromu, jodu nebo fluoru.

Alkylovou skupinou v obecném vzorci I může být alkylová skupina s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 5 atomech uhlíku, například methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, s-butyl, isobutyl, terc.butyl, pentyl, 2-methylbutyl a 2,2-dimethylpropyl.

Acylové skupiny v obecném vzorci I je možno vyjádřit vzorcem alkyl-CO-, v němž alkylová skupina má svrchu uvedený význam.

První výhodnou podskupinou sloučenin obecného vzorce I jsou látky, v nichž R^1 a R^2 jsou stejné nebo různé a znamenají atom vodíku nebo atom halogenu, přičemž alespoň jeden z nich znamená atom halogenu, R^3 znamená alkyl nebo benzyl a jeden ze substituentů A^1 a A^2 znamená alkyl a druhý atom vodíku.

Z této první podskupiny sloučenin obecného vzorce I jsou výhodné ty látky, v nichž R^1 znamená atom bromu nebo atom chloru, R^2 znamená atom vodíku nebo atom bromu, R^3 znamená ethylovou skupinu a jeden ze substituentů A^1 a A^2 znamená methyl nebo ethyl a druhý atom vodíku.

Druhou výhodnou podskupinou sloučenin, které je možno získat způsobem podle vynálezu, jsou látky obecného vzorce I, v nichž R^1 a R^2 jsou stejné nebo různé a znamenají atom vodíku nebo atom halogenu, přičemž alespoň jeden z nich znamená atom halogenu, R^3 znamená alkyl nebo benzyl a jeden ze substituentů A^1 a A^2 znamená alkyl a druhý z těchto substituentů znamená acyl, ve svrchu uvedeném významu.

Z této druhé podskupiny sloučenin obecného vzorce I jsou výhodné ty sloučeniny, v nichž R^1 znamená atom bromu, R^2 znamená atom vodíku, R^3 znamená ethyl, A^1 znamená methyl a A^2 znamená acetyl.

Třetí výhodnou podskupinou sloučenin obecného vzorce I, které je možno získat způsobem podle vynálezu, jsou látky, v nichž R^1 a R^2 jsou stejné nebo různé a znamenají atom vodíku nebo atom halogenu, přičemž alespoň jeden z nich znamená atom halogenu, A^1 a A^2 jsou stejné nebo různé a znamenají atom vodíku, alkyl nebo acyl, a R^3 znamená alkylovou skupinu, odlišnou od ethylové skupiny, nebo benzyl.

V této třetí podskupině sloučenin obecného vzorce I jsou výhodnými sloučeninami ty látky, v nichž R^1 znamená atom chloru nebo bromu, R^2 znamená atom vodíku, A^1 znamená methyl, A^2 znamená methyl a R^3 znamená methyl, n-propyl, allyl nebo benzyl.

Nové sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu, je možno užít k léčbě svrchu uvedených onemocnění ve formě racemických směsí forem (+) a (-), které se obvykle získají při

syntéze. Tyto směsi je rovněž možno rozdělit na odpovídající enantiomery, které mohou být užity jako takové. Jednotlivé formy je také možno získat reakcí odpovídajících enantiomerů 2-(aminomethyl)-1-alkyl/alkenylpyrrolidinu se zbytkem kyseliny benzoové.

Sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu, je možno podávat ve volné formě nebo ve formě solí s netoxickými kyselinami. Typickým příkladem těchto solí jsou hydrobromidy, hydrochloridy, iosiáty, sirany, sulfonáty, soli kyseliny citrónové, mléčné, jablečné nebo vinné.

Sloučeniny, vyrobené podle vynálezu je možno podávat perorálně, rektálně nebo injekčně ve formě farmaceutických přípravků, které obsahují účinnou látku buď ve volné formě, nebo ve formě netoxické, z farmaceutického hlediska přijatelné adiční soli s kyselinou, jako je například hydrochlorid, hydrobromid, laktát, acetát, sulfát, sulfamát, a podobně spolu s nosičem, přijatelným z farmaceutického hlediska. Pod pojmem "sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu" se tedy vždy rozumí volné látky i adiční soli těchto látek s kyselinami v případě, že není uvedeno jinak.

Nosičem může být pevné, polotuhé nebo kapalné ředidlo nebo kapsle. Farmaceutické přípravky obsahují obvykle 0,1 až 99 hmotnostních % účinné látky, s výhodou 0,5 až 20 hmotnostních % pro injekční podání a 2 až 50 hmotnostních % pro perorální podání.

Farmaceutické přípravky s obsahem sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu pro perorální podání je možno vyrobit tak, že se zvolená sloučenina smísí s pevným práškovitým nosičem, například laktózou, sacharózou, sorbitolem, mannitolem, škrobem, například bramborovým škrobem, kukuřičným škrobem nebo amylopektinem, derivátem celulózy nebo želatinou a kluznou látkou, například stearanem hořečnatým, stearanem vápenatým, polyethylenglykolovým voskem a podobně, načež se výsledná směs lisuje na tablety. V případě, že jsou požadovány potahované tablety, je možno povlékat jádro, získané svrchu uvedeným způsobem koncentrovaným roztokem cukru, který může obsahovat například arabskou gumu, želatinu, mastek, kysličník titaničitý a podobně. Tabletě je možno také potahovat lakem, rozpuštěným ve snadno těkavém organickém rozpouštědle nebo ve směsi organických rozpouštědel. Do povlaků je možno přidat barvivo, zejména k odlišení tablet, které obsahují různé účinné látky nebo různé množství téže účinné látky.

Při výrobě kapslí z měkké želatiny, sestávající z želatiny a například glycerolu v uzavřené formě se účinná látka smísí například s rostlinným olejem. Kapsle z tvrdé želatiny mohou obsahovat granulát účinné látky ve směsi s pevným práškovitým nosičem, jako je například laktóza, sacharóza, sorbitol, mannitol, škroby, například bramborový škrob, kukuřičný škrob nebo amylopektin, deriváty celulózy nebo želatinu.

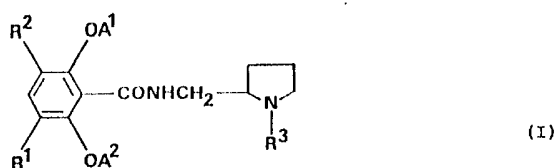
Jednotkové dávky pro rektální použití je možno připravit jako čípky, které obsahují účinnou látku ve směsi s neutrálním tukovitým základem, může také jít o želatinové rektální kapsle, které obsahují účinnou látku ve směsi s rostlinným olejem nebo s parafinovým olejem.

Kapalné přípravky pro perorální podání mohou mít formu sirupu nebo suspenze, může například jít o roztoky, které obsahují 0,2 až 20 hmotnostních % účinné látky, zbytek tvoří cukr a směs ethanolu, vody, glycerolu a propylenglykolu. Tyto kapalné přípravky mohou také obsahovat barevné látky, chuťové látky, sacharin a karboxymethylcelulózu jako zahušňovadla.

Roztoky pro parenterální injekční podání je možno získat jako vodné roztoky ve vodě rozpustné z farmaceutického hlediska přijatelné soli účinné látky s výhodou v koncentraci 0,5 až 10 hmotnostních %. Tyto roztoky mohou rovněž obsahovat stabilizátory a/nebo pufrů a je možno je připravit v různých jednotlivých dávkách.

Vhodnou dávkou sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu v případě perorálního podání je 100 až 500 mg, s výhodou 200 až 300 mg.

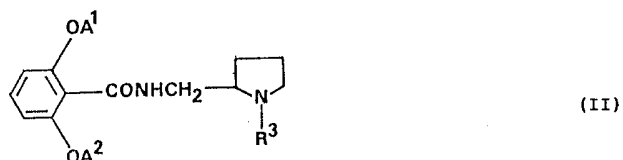
Předmětem vynálezu je způsob výroby benzamidových derivátů obecného vzorce I



kde

- R^1 a/nebo R^2 znamenají atom vodíku nebo atom halogenu, přičemž alespoň jeden z nich znamená atom halogenu,
- R^3 znamená alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku nebo benzyl,
- A^1 a A^2 stejné nebo různé, znamenají atom vodíku, alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku, nebo acyl o 1 až 6 atomech uhlíku,

jakož i soli těchto látek a jejich optických isomerů, vyznačující se tím, že se uvede v reakci s halogenem nebo komplexem halogenu a dioxanu sloučenina obecného vzorce II



kde

- R^3 , A^1 a A^2 mají svrchu uvedený význam,

s následnou izolací produktu ve volné formě, ve formě solí nebo optického isomeru.

Chlorace se provádí tak, že se výchozí látka zahřívá s chlorem za případné přítomnosti Lewisovy kyseliny jako katalyzátoru nebo s N-chloramidy kyseliny chlorné za přítomnosti kyselého katalyzátoru ve vhodném rozpouštědle, například chloroformu nebo nitrobenzenu.

Bromace se provádí bromem za případné přítomnosti Lewisovy kyseliny jako katalyzátoru nebo bromací v kyselině octové za přítomnosti zásady, například octanu sodného nebo při použití komplexu bromu a dioxanu. Je také možno použít další reakční činidla, například HOBr a N-bromamidy, zvláště N-bromsukcinimid při použití kyseliny jako katalyzátoru.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady.

P ř í k l a d 1

Následující příklady osvětlují způsob výroby farmaceutických prostředků s obsahem sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu. Pod pojmem "účinná látka", se rozumí sloučenina, vyrobená způsobem podle vynálezu nebo její sůl, s výhodou N-ethyl-2-(3-brom-2-hydroxy-6-methoxybenzamidomethyl)pyrrolidin nebo jeho 3-brom-6-hydroxy-2-methoxysubstituovaný isomer.

Forma A - Kapsle z měkké želatiny

500 g účinné látky se smísí s 500 g kukuřičného oleje a směs se plní do kapslí z měkké želatiny, každá kapsle obsahuje 100 mg směsi, to jest 50 mg účinné látky.

Forma B - Kapsle z měkké želatiny

500 g účinné látky se smísí se 750 g arašídového oleje a výsledná směs se plní do kapslí z měkké želatiny, každá kapsle obsahuje 125 mg směsí, to jest 50 mg účinné látky.

Forma C - Tablety

50 kg účinné látky se smísí s 20 kg kysličníku křemičitého (Aerosil). 45 kg bramborového škrobu a 50 kg laktózy se smísí s předem uvedenou směsí a směs se zvlhčí škrobovou patou, připravenou z 5 kg bramborového škrobu a destilované vody, načež se směs granuluje tak, že se protlačí sítím. Vzniklý granulát se suší a protlačí sítím, načež se ke granulátu přidají 2 kg stearanu hořečnatého. Takto získaná výsledná směs se lisuje na tablety, z nichž každá má hmotnost 172 mg.

Forma D - Šumivé tablety

100 g účinné látky, 140 g jemně rozptýlené kyseliny citrónové, 100 g jemně rozptýleného hydrogenuhličitanu sodného, 3,5 g stearanu hořečnatého a potřebné množství chuťových látek se smísí a výsledná směs se lisuje na tablety, z nichž každá obsahuje 100 mg účinné látky.

Forma E - Tablety se zpomaleným uvolňováním účinné látky

200 g účinné látky se roztaví spolu s 50 g kyseliny stearové a 50 g karnaubového vosku. Získaná směs se zchladí a mele se na částice s průměrem nejvýš 1 mm. Takto získaná směs se smísí s 5 g stearanu hořečnatého a lisuje se na tablety o hmotnosti 305 mg. Každá z těchto tablet obsahuje 200 mg účinné látky.

Forma F - Injekční roztok

Injekční roztok je možno připravit z následujících složek:

Složka	Množství
účinná látka	3,000 mg
pyrosiřičitan sodný	0,500 mg
edetát sodný	0,100 mg
chlorid sodný	8,500 mg
sterilní voda pro injekční použití do	1,00 ml

Farmakologické údaje

Celá řada prací se zmiňuje o tom, že antipsychotické působení neuroleptických látek je nějakým způsobem ve vztahu ke snížení přenosu katecholaminu v mozku, které je způsobeno těmito látkami a ještě specifitější je spojeno s centrální blokádou receptorů dopaminu, a to v kůře a v podkorových oblastech mozku. Většina látek s antipsychotickým účinkem ovlivňuje několik dopaminových systémů v mozku. Je možno prokázat, že antipsychotický účinek může být spojen s blokádou receptorů dopaminu v podkorových a korových limbických strukturách, jak bylo popsáno v J. Pharm. Pharmacol. 25, 346, 1973 a Lancet, 6. listopadu 1976, str. 1 027, kdežto dobře známé extrapyramidové vedlejší účinky, vyvolané neuroleptickými látkami jsou způsobeny blokádou receptorů dopaminu v nitro-neostriálním dopaminovém systému, jak bylo popsáno v publikaci Intern. J. Neurol. 6, 27 až 45, 1967.

Je zřejmé, že existuje několik způsobů jak studovat blokádou receptorů dopaminu v mozku in vivo. Jedna z těchto metod je založena na schopnosti antipsychotických látek blokovat chování, které je vyvolané apomorfinem u krys. Je totiž známo, že apomorfin do určité

míry působí stejně jako dopamin. Několik prací ukazuje dobrý soulad mezi bloádou receptorů dopaminu in vivo při apomorfinovém testu a mezi léčebným účinkem různých antipsychotických látek. Apomorfín vyvolává u kryš a jiných zvířat typický syndrom, který spočívá v opakovaných stereotypních pohybech a v hyperaktivitě, která je pravděpodobně způsobena aktivací postsynaptických receptorů dopaminu v mozku, jak bylo popsáno v publikacích J. Pharm. Pharmacol. 19, 627, 1967, J. Neurol. Transm. 40, 97 až 113, 1977. Stereotypní pohyby, například žvýkání, kousání nebo lízání jsou patrně vyvolány aktivací těchto receptorů dopaminu, které jsou spojeny s neostriálním dopaminovým systémem, jak bylo popsáno v publikaci J. Psychiat. Res., 11, 1, 1974, kdežto zvýšené množství pohybů a hyperaktivita je patrně způsobena aktivací receptorů dopaminu v mesolimbických strukturách, například v nucleus olfactorium, nucleus accumbens, to jest v mesolimbickém dopaminovém systému, jak bylo popsáno v publikaci J. Pharm. Pharmacol. 25, 1 003, 1973.

V řadě prací bylo prokázáno, že neuroleptické látky různé struktury blokují stereotypní pohyby po apomorfinu u kryš a tato blokáda je ve vztahu k blokáde přenosu dopaminu, kterou je možno měřit biochemicky nebo neurofyzilogickým způsobem. To znamená, že antiapomorfínový účinek je ve vztahu ke změnám metabolismu dopaminu, které jsou vyvolány neuroleptickými látkami, jak bylo popsáno v publikaci Eur. J. Pharmacol., 11, 303, 1970.

Práce, týkající se vazby dopaminu na receptory podle publikace Life Science, 17, 993 až 1 002, 1976 a rovněž práce, týkající se antipsychotického účinku, jako Nature, 263, 338 až 341, 1976, dospívají k týmž výsledkům.

Metody

Krysy Sprague-Dawley, a to samci o hmotnosti 225 až 275 g byli pozorováni v klecích o délce 40 cm, šířce 25 a výšce 30 cm a jejich chování bylo zaznamenáváno 5, 20, 40 a 60 minut po podání apomorfinu. Účinné látky byly podány 60 minut před podáním 1 mg/kg apomorfínhydrochloridu, který byl podán podkožně do krku zvířat. Tato dávka a forma podání vyvolává dobrou odpověď a malou variaci v odpovědi. Mimoto apomorfín při podkožním podání rovněž vyvolává reprodukovatelnou hyperaktivitu.

Těsně po injekčním podání byla zvířata uložena do klecí po jednom a stereotypní pohyby byly hodnoceny dvěma způsoby. Prvním způsobem byl modifikovaný způsob podle Costalla a Naylora (1973). Intenzita stereotypních pohybů byla hodnocena podle stupnice se stupni 0 až 3 následujícím způsobem:

- 0 Žádná změna v chování ve srovnání s kontrolními pokusy při použití chloridu sodného
- 1 Čas od času se dostaví stereotypní pohyby, zejména kýčání
- 2 Kýčání je kontinuální
- 3 Kýčání je kontinuální, mimoto se dostavuje žvýkání, kousání a lízání.

Podle druhého systému počet zvířat s hyperaktivitou je rozhodujícím hodnocením. Každá skupina obsahuje 6 až 8 zvířat. Kontrolní pokusy jsou prováděny s chloridem sodným. ED₅₀ je v prvním systému hodnocení dávka, která sníží stereotypní pohyby na 50 % po dobu 60 minut. Při druhém způsobu hodnocení je ED₅₀ dávka, která snižuje na 50 % počet zvířat s hyperaktivitou po dobu 60 minut. Hodnoty ED₅₀ se vypočítávají z křivek dávek a odpovědi metodou nejmenších čtverců ze čtyř až šesti užitých dávek při použití šesti až osmi zvířat na jednu dávku.

Výsledky

Sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu byly srovnávány s dříve známými látkami, jako jsou sulpirid (Life Science, 17, 1 551 až 1 556, 1975) a N-ethyl-2-(3-brom-3,6-dimethoxybenz-

amidomethyl)pyrrolidin, (racemický i levotočivý), označený FLA 731 a FLA 731 (-). Sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu jsou velmi účinnými inhibitory receptorů dopaminu v mozku. Vzhledem k jejich schopnosti antagonizovat jak stereotypní pohyby, tak hyperaktivitu po apomorfinu je možno soudit, že tyto látky pravděpodobně blokují receptory dopaminu jak ve striatální, tak v limbické oblasti, jak bylo popsáno v úvodu k farmakologickým zkouškám. Sloučeniny, vyrobené podle vynálezu jsou zřejmě účinnější než dříve známé sloučeniny FLA 731 a FLA 731 (-) při inhibici apomorfinových účinků. Mimoto jsou daleko účinnější než anti-psychotická látka sulpirid. Protože existuje vysoká statisticky významná korelace mezi bloádou účinku apomorfinu a klinickým antipsychotickým účinkem, jak bylo popsáno Nature, 263, 338 až 341, 1976, je velmi pravděpodobné, že sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu budou mít vysoký antipsychotický účinek i u lidí.

Příklad 2.

5-brom-N-(1-ethyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-hydroxy-6-methoxybenzamid (FLA 908)

K roztoku 2,4 g 0,008 6 molu N-(1-ethyl-2-pyrrolidinylmethyl)-6-methoxysalicylamidu v 50 ml kyseliny octové se přidá po kapkách při teplotě 20 °C celkem 0,46 ml (0,008 6 molu) bromu v 5 ml kyseliny octové. Po 15 hodinách se rozpouštědlo odpaří, plynová chromatografie odparku o hmotnosti 3 g prokazuje směs 80 % 3-bromisomeru a 20 % požadovaného isomeru. Po dělení vysokotlakou kapalinovou chromatografií v reversní fázi (Waters LC 500 G₈-sloupec 30x5 cm) při použití směsi methanolu, 0,5 M NH₄OAc a 14 M amoniaku v poměru 60:40:1 se získá 0,6 g čistého produktu o teplotě tání 62 až 63 °C po překrystalování z hexanu.

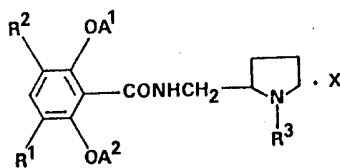
¹³C NMR (CDCl₃) δ ppm 169,08 CONH; 163,22 COH (posun-14,9 Hz po přidání D₂O); 156,03 COCH₃ (posun + 1,5 Hz); 136,95 p-CH; 116,31 m-CH; 109,68, 105,16 CBr; 62,03 CH₃O.

Analýza: pro C₁₅H₂₁BrN₂O₃
vypočteno 7,84, % N;
nalezeno 7,41 % N.

Obdobným způsobem jako v příkladu 2 je možno získat také sloučeniny, uvedené v tabulkách I a IA.

Některé ze solí, které jsou v tabulce označeny ¹⁾, byly hygroskopické a jejich čistota byla proto ověřena plynovou chromatografií. NMR těchto látek bylo v souladu s předpokládanou strukturou.

Tabulka I



Sloučenina č.	R ¹	R ²	R ³	A ¹	A ²	X	Teplota tání °C	[α] _D ^{20°}
1 rac	Br	H	C ₂ H ₅	H	H	-	166-68	
2 rac	Br	H	C ₂ H ₅	CH ₃	H	-	68-69	
3 (-)	Br	H	C ₂ H ₅	CH ₃	H	HCl	sinteruje ¹⁾	-45,5° (volná base)
4 (-)	Cl	H	C ₂ H ₅	CH ₃	H	HCl	sinteruje ¹⁾	-51,4° (volná base)
5 rac	Br	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	-	83-84	
6 (-)	Br	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	-	74-76	-66,7°

T a b u l k a I pokračování

A.

Sloučenina č.	R ¹	R ²	R ³	A ¹	A ²	X	Teplota tání °C	$[\alpha]_D^{20}$
7 (-)	Br	Br	C ₂ H ₅	CH ₃	H	HCl	sinteruje ¹	-8,6°
8 rac	Br	H	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃ CO-	HCl	156 (rozklad)	
9 rac	Br	H	C ₂ H ₅	H	CH ₃	-	62-63	
10 (-)	Br	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ -	CH ₃	CH ₃	-	103-104	-85,4° (volná base)
11 (-)	Cl	Cl	C ₂ H ₅	H	CH ₃	-	48-49	-64°
12 (-)	Br	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ -	CH ₃	H	HCl	140-141	-78°
13 (-)	Br	H	Ph-CH ₂	CH ₃	H	HCl	207-209	
14 (-)	Br	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ -	H	CH ₃	HCl	137-138	-68°

T a b u l k a I pokračování

B.

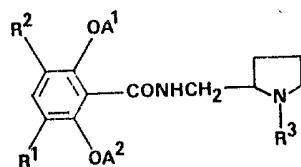
Vypočteno nalezeno		Analýza v %			
C	H	Br	Cl	N	O
48,99	5,58			8,16	13,89
48,0	5,53			7,68	14,1
50,43	5,92	22,37		7,84	13,44
50,4	5,99	22,4		7,87	13,6
45,76	5,63			7,12	12,19
45,76	5,63			7,12	12,19
			10,15	8,02	
			10,1	7,70	
51,76	6,24	21,52		7,55	12,93
51,7	6,09	21,4		7,36	13,0
51,76	6,24	21,52		7,55	12,93
51,7	6,02	21,9		7,31	13,1
38,12	4,48			5,93	10,16
37,9	4,51			6,13	9,96
46,86	5,55	18,34	8,13	6,43	
47,1	5,70	18,3	8,12	6,23	
51,73	6,08	20,36		8,04	
50,1	6,07	22,3		7,44	
52,99	6,54	20,74		7,27	
53,2	6,67	21,3		7,18	
51,88	5,80		20,42	8,07	13,82
51,74	5,70		20,50	8,07	13,99

T a b u l k a I pokračování

B.

Vypočteno nalezeno	Analýza v %				
	C	H	Br	Cl	N O
47,11	5,88	19,63	8,71	6,87	
47,11	5,97	19,42	8,68	6,89	
53,62	5,27	17,56	7,79	6,15	
53,65	5,14	17,43	7,70	6,06	
47,11	5,88	19,63	8,71	6,87	
47,09	6,02	19,50	8,65	6,89	

T a b u l k a IA



B.

Označení sloučeniny	R ¹	R ²	R ³	A ¹	A ²	Teplota tání °C	[α] _D ²⁰
FLA 925	Br	H	Ph-CH ₂ -	CH ₃	CH ₃		
FLA 981 (-)	H	H	C ₂ H ₅	H	CH ₃	141-142	
FLA 954 (-)	H	F	C ₂ H ₅	H	CH ₃	154-155	
FLA 961 (-)	H	I	C ₂ H ₅	H	CH ₃	olej	
FLA 968 (-)	Br	Cl	C ₂ H ₅	H	CH ₃	249-250	-52°
FLA 967 (-)	Cl	Br	C ₂ H ₅	H	CH ₃	61-63	-55°
FLA 950 (-)	F	Br	C ₂ H ₅	H	CH ₃	136-137	

T a b u l k a IA pokračování

B.

Vypočteno; nalezeno název sloučeniny	Analýza v %					
	C	H	Br	Cl	N	O F
FLA 981 (-)	55,64	7,74		10,95	8,65	
	55,92	7,24		10,93	8,60	
FLA 954 (-)	52,71	6,78		10,37	8,20	
	52,16	6,54		10,14	8,06	

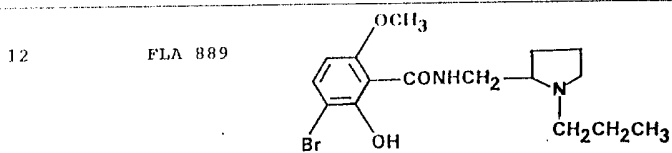
T a b u l k a II

Schopnost blokovat stereotypy a hyperaktivitu indukovanou apomorfinem

Sloučenina č.	Označení sloučeniny	Struktura	Blokáda účinku apomorfinu ED ₅₀ , μmol/kg i.p. stereotypy hyperaktivita	
	Sulpirid		203	50
3	FLA 797		1,1	0,22
	FLA 797 (-)		0,38	0,035
4	FLA 814		-	-
	FLA 814 (-)		1,1	0,14
7	FLA 659		-	-
	FLA 659 (-)		2,3	0,40
5 rac	FLA-901		3,4	1,1
9 rac	FLA 908		10	1,1
11	FLA 870			
	FLA 870 (-)		2,4	0,11
8	FLA 903		0,53	0,28

T a b u l k a II pokračování

Sloučenina č. Označení sloučeniny Struktura Blokáda účinku apomorfinu
ED₅₀, μmol/kg i.p.
stereotypy hyperaktivita



FLA 889 (-)

0,75

0,27

Sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu byly rovněž srovnávány se sulpiridem při stejných restech po perorálním podání. Výsledky jsou uvedeny v následující tabulce.

T a b u l k a

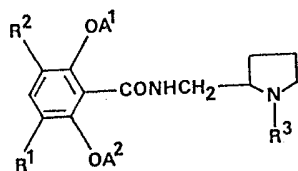
Schopnost blokovat účinky apomorfinu po perorálním podání u krysy

Sloučenina číslo	ED ₅₀ , μmol/kg p.o. stereotypie	hyperaktivita
797 (-)	22	3
814 (-)	25	4,4
901 (-)	34	3,0
659 (-)	12	3,2
Sulpirid	> 586	> 586

Je zřejmé, že sulpirid při perorálním podání ztrácí veškerou účinnost na rozdíl od sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu, které jsou i po perorálním podání u krysy vysoce účinné.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob výroby benzamidových derivátů obecného vzorce I



(I)

kde

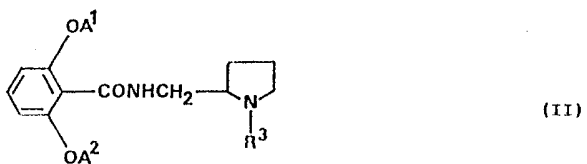
R¹ a/nebo R² znamenají atom vodíku nebo atom halogenu, přičemž alespoň jeden z nich znamená atom halogenu,

R³ znamená alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku nebo benzyl,

A¹ a A² stejné nebo různé, znamenají atom vodíku, alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku nebo acyl o 1 až 6 atomech uhlíku,

jakož i soli těchto látek a jejich optických isomerů, vyznačující se tím, že se uvede

v reakci s halogenem nebo komplexem halogenu a dioxanu sloučenina obecného vzorce II



kde

R^3 , A^1 a A^2 mají svrchu uvedený význam,

s následnou izolací produktu ve volné formě, ve formě solí nebo optického isoméru.