



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

266 312

(11)

(13) B2

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 207/09

(21) PV 926-83

(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)

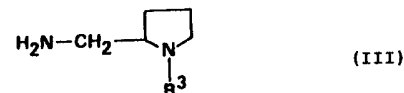
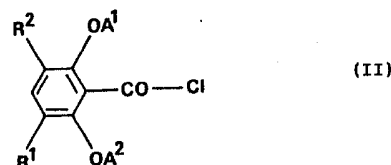
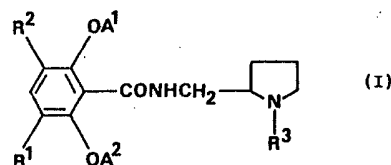
(73) Majitel patentu

ASTRA LÄKEMEDEL AKTIEBOLAG, SÖDERTÄLJE (SE)

(54)

Způsob výroby benzamidových derivátů

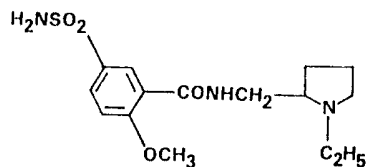
(57) Způsob výroby benzamidových derivátů obecného vzorce I, kde R^1 a R^2 , stejné nebo různé, znamenají atom vodíku, halogenu nebo C_{1-5} alkyl, R^3 znamená C_{1-5} alkyl nebo benzyl, popřípadě substituovaný atomy fluoru, A^1 a A^2 , stejné nebo různé znamenají vodík, C_{1-5} alkyl nebo C_{1-6} acyl, a soli těchto sloučenin, spočívá v tom, že se uvádí do reakce sloučenina obecného vzorce II, kde R^1 , R^2 , A^1 a A^2 mají shora uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce III, kde R^3 má shora uvedený význam, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, která se popřípadě převede na svou sůl. Deriváty je možné používat k léčbě zvracení, psychosomatických onemocnění a psychiatrických poruch.



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

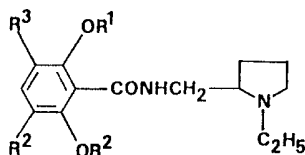
Benzamidové deriváty, vyrobené způsobem podle vynálezu je možno použít k léčbě zvracení, psychosomatických onemocnění a psychiatrických poruch.

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

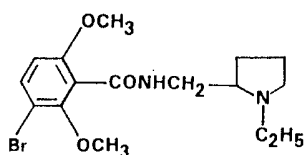


kde

R^1 znamená alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

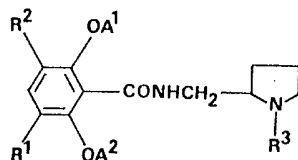
R^2 a R^3 , stejné nebo různé znamenají atom vodíku, atom chloru nebo bromu.

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



(I)

kde

R^1 a R^2 stejné nebo různé znamenají atom vodíku, atom halogenu nebo alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku,

R^3 znamená alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku nebo benzyl, popřípadě substituovaný atomy fluoru,

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,

za předpokladu, že v případě, že A^1 a A^2 znamenají současně alkyl ve svrchu uvedeném významu a R^3 znamená ethyl, volí se R^1 nebo R^2 nebo oba tyto substituenty z alkylových zbytků ve svrchu uvedeném významu. 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, atom halogenu nebo alkyl, R^3 znamená alkyl nebo benzyl, popřípadě substituovaný atomy fluoru 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, atom halogenu nebo alkylovou skupinu, R^3 znamená alkyl, nebo benzyl, popřípadě substituovaný a jeden ze substituentů A^1 a A^2 znamená alkyl a druhý z těchto substituentů znamená acyl.

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, atom halogenu nebo alkyl, A^1 a A^2 jsou stejné nebo různé a znamenají atom vodíku nebo acyl a R^3 znamená alkylovou skupinu odlišnou od ethylové skupiny nebo benzyl, případně substituovaný.

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 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-(amino-methyl)-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, fosfáty, sírany, sulfonáty, soli kyseliny citronové, 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 s 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. Tabletu 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.

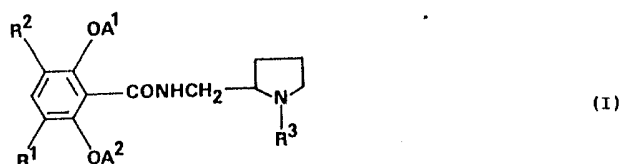
Jednotkové dávky pro rektální použití je možno připravit jako čípky, které obsahují účinnou látku ve směsi s neutrálním tukovitým základem, může také jít o želatinové rektální kapsle, které obsahují účinnou látku ve směsi s rostlinným olejem nebo s parafinovým olejem.

Kapalné přípravy 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 zahušťovadlo.

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 pufrý 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 tedy způsob výroby benzamidových derivátů obecného vzorce I



kde

R^1 a R^2 , stejné nebo různé znamenají atom vodíku, atom halogenu nebo alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku,

R^3 znamená alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku nebo benzyl, popřípadě substituovaný atomy fluoru,

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,

za předpokladu, že v případě, že A^1 a A^2 znamenají současně alkyl ve svrchu uvedených významech a R^3 znamená ethyl, volí se R^1 nebo R^2 nebo oba tyto substituenty z alkylových zbytků ve svrchu uvedeném významu, jakož i soli těchto sloučenin, přijatelných z fyziologického hlediska, vyznačující se tím, že se uvede v reakci sloučenina obecného vzorce II



kde

R^1 , R^2 , A^1 a A^2 mají svrchu uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce III



kde

R^3 má svrchu uvedený význam,

za vzniku sloučeniny obecného vzorce I.

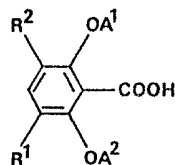
Reakce se provádí ve vhodném rozpouštědle, například v diethyletheru, acetonu, methyl-ethylketonu, chloroformu nebo toluenu při teplotě 0 °C až teplotě varu reakční směsi. Výsledný hydrochlorid aminu se snadno izoluje například filtrací. Je také možno postupovat tak, že se získaná sůl rozpustí ve vodě a převede se na volnou látku běžným způsobem, například přidáním roztoku hydroxidu sodného.

Při provádění způsobu podle vynálezu je možno užít jako reaktivní deriváty aminu obecného vzorce III následující sloučeniny: Reakční produkty aminu s chloridem fosforečným, s oxychloridem fosforečným, s dialkylchlorfosfity, diarylchlorfosfity nebo alfa-fenylen-chlorfosfity nebo alkyldichlorfosfity nebo aryldichlorfosfity nebo isothiokyanáty aminu. Svrchu uvedené reaktivní deriváty je možno užít v reakci s kyselinou přímo v reakční směsi nebo po předchozí izolaci.

Je také možno postupovat tak, že se uvede v reakci volná kyselina a volný amin za přítomnosti kondenzačního činidla, například tetrachloridu křemíku, difosfopentoxidu nebo karbodiimidu jako dicyklohexylkarbodiimidu, N,N'-karbonyldiimidazolu, N,N'-thionyl-diimidazolu nebo diethyldiazodikarboxylátu.

Meziprodukty

Cennými meziprodukty pro výrobu sloučenin obecného vzorce I jsou sloučeniny obecného vzorce



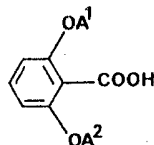
kde

R^1 a R^2 stejné nebo různé znamenají atom vodíku, atom halogenu, nebo alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku,

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,

za předpokladu, že v případě, že A^1 i A^2 znamenají alkyl, volí se R^1 a R^2 ze skupiny alkylových zbytků a za předpokladu, že R^1/R^2 znamená atom vodíku, atom chloru nebo bromu a A^1/A^2 znamená atom vodíku nebo methyl, je substituent R^1 odlišný od substituentu R^2 a současně je substituent A^1 odlišný od substituentu A^2 .

Meziprodukty, odvozené od kyseliny benzoové je možno získat tak, že se uvede v reakci sloučenina obecného vzorce



následujícím způsobem:

- v případě, že R^1 a/nebo R^2 znamená atom chloru nebo bromu, provádí se chlorace nebo bromace,
- v případě, že R^1 a/nebo R^2 znamená atom fluoru, provádí se fluorace,
- v případě, že R^1 a/nebo R^2 znamená alkyl, provádí se reakce s alkylhalogenidem.

Jakoukoli volnou kyselinu je možno převést na sloučeninu vzorce II esterifikací například acylhalogenidem, anhydridem kyseliny, esterem kyseliny halogenmravenčí nebo dialkylkarbamoylhalogenidem.

Zvláště výhodnými meziprodukty jsou následující dvě sloučeniny



Vynález bude osvětlen následujícími příklady.

P ř í k l a d 1

N-ethyl-2-(2-acetoxy-3-brom-6-methoxybenzamidomethyl)pyrrolidin

K suspenzi 80 g (0,44 molu) kyseliny 2,6-dimethoxybenzoové v 1,5 litrech bezvodého chloroformu se po kapkách přidá za stálého míchání roztok 70,4 g bromu ve 100 ml bezvodého chloroformu v průběhu 3 hodin při teplotě 0 °C. Roztok se nechá zteplat na teplotu místnosti pomalu v průběhu 20 hodin. Pak se rozpouštědlo odpaří ve vakuu a výsledná krystalická hmota se nechá překrystalovat z methanolu, čímž se ve výtěžku 76 % získá 82 g kyseliny 3-brom-2-hydroxy-6-methoxybenzoové o teplotě tání 143 až 144 °C.

24,6 g (0,1 molu) 3-brom-2-hydroxy-6-methoxybenzoové kyseliny se rozpustí v 50 ml anhydridu kyseliny octové. Přidá se několik kapek koncentrované kyseliny sírové a směs se 20 hodin zahřívá na teplotu 60 °C. Po zchlazení se přidá 100 mg hydrogenuhlčitanu sodného a pak směs vody a ledové drti. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se nechá krystalizovat z diisopropyletheru, čímž se ve výtěžku 85 % získá 34,5 g požadované acetoxykyseliny o teplotě tání 146 až 147 °C.

5,8 g (20 mmolů) této acetoxykyseliny se rozpustí ve 30 ml thionylchloridu. Roztok se míchá 20 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří a odparek se dvakrát smísí s bezvodým toluenem, který se oddestiluje. 6 g výsledného chloridu se užije v následujícím stupni bez dalšího čištění.

Surový chlorid kyseliny se rozpustí v 50 ml bezvodého toluenu a k roztoku se přidá 2,6 g (20 mmolů) 1-ethyl-2-(aminomethyl)pyrrolidinu v 10 ml bezvodého toluenu při teplotě místnosti. Směs se míchá přes noc, vzniklá sraženina se odfiltruje a promyje se bezvodým toluenem a vysuší. Surový aminhydrochlorid se nechá překrystalovat z acetonu, čímž se ve výtěžku 83 % získá 7,2 g požadované soli aminu ve formě bílých krystalů. Teplota tání je 156 °C za rozkladu.

P ř í k l a d 2

(-)-N-n-propyl-2-(3-brom-2,6-dimethoxybenzamidomethyl)pyrrolidin.

Výsledná látka se připravuje z kyseliny 3-brom-2,6-dimethoxybenzoové přes chlorid kyseliny a (-)-1-n-propyl-2-(aminomethyl)pyrrolidin. Tímto způsobem se ve výtěžku 79 % získá výsledná látka o teplotě tání 103 až 104 °C. Optická otáčivost $[\alpha]_D^{20} = -85,4$ °C (c = 0,5, chloroform).

P ř í k l a d 3

S-(-)-5-brom-3-ethyl-N-(1-ethyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-hydroxy-6-methoxybenzamid (FLA 966)

K roztoku 12,8 g (0,065 molu) kyseliny 3-ethyl-2-hydroxy-6-methoxybenzoové, připravené demethylací odpovídající kyseliny 2,6-dimethoxybenzoové působením bromovodíku způsobem podle publikace Robinson a další, J. Chem. Soc. 1934, 1 491), v 60 ml kyseliny octové se přidá roztok 6,4 g (0,078 molu) octanu sodného a roztok 10,5 g (0,065 molu) bromu ve 40 ml kyseliny octové. Teplota stoupne na 38 °C. Po 15 minutách se přidá voda a vzniklá směs se extrahuje dvakrát 100 ml chloroformu. Po usušení a odpaření se získá 16 g odparku. Po krystalizaci z 50 ml 80% methanolu se ve výtěžku 92 % získá 12,3 g kyseliny 5-brom-3-ethyl-2-hydroxy-6-methoxybenzoové o teplotě tání 109 až 111 °C.

10 g (0,036 molu) této kyseliny se rozpustí ve 300 ml toluenu. Přidá se 8 ml (0,10 molu) thionylchloridu a 0,3 ml dimethylformamidu. Směs se zahřeje hodinu na teplotu 70 °C. Rozpouštědlo se odpaří a odparek se rozpustí ve 200 ml chloroformu. Pak se pomalu přidá při teplotě 25 °C roztok 6,1 g (0,047 molu) S-(-)-aminomethyl-N-ethylpyrrolidinu ve 100 ml chloroformu. Po 30 minutách stání se rozpouštědlo odpaří a odparek se extrahuje dvakrát 100 ml kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 1 N a pak se promyje dvakrát 75 ml etheru. Po neutralizaci koncentrovaným hydroxidem amonným a extrakci methylenchloridem se získá 14 g olejovitého výsledného produktu.

Vinnan se získá tak, že se volná látka rozpustí ve 100 ml ethanolu a přidá se roztok kyseliny (+)-vinné, 5 g ve 150 ml 96% ethanolu. Po vysrážení se ve výtěžku 72 % získá 14 g soli o teplotě tání 143 až 154 °C.

Analýza pro $C_{21}H_{32}N_2O_{9,5}$
 vypočteno: C: 46,33, H: 5,92, Br: 14,68, N: 5,14, O: 27,92 %,
 nalezeno: C: 46,15, H: 5,91, Br: 14,76, N: 5,02, O: 27,72 %.

P ř í k l a d 4

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 směsi, to jest 50 mg účinné látky.

Forma G - 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 pastou, 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 citronové, 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. Ztavená hmota 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 - 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 specifičtější je spojeno s centrální bloádou 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 bloádou 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 bloádou receptorů dopaminu v nigroneostriálním dopaminovým systémem, jak bylo popsáno v publikaci Intern. J. Neurol. 6, 27 až 45, 1967).

Je zřejmé, že existuje několik způsobů jak studovat bloádu receptorů dopaminu v mozku in vivo. Jedna z těchto metod je založena na schopnosti antipsychotických látek blokovat chování, které je vyvolané apomorfínem u krys. Je totiž známo, že apomorfín do určité míry působí stejně jako dopamin. Několik prací ukazuje dobrý soulad mezi bloádou receptorů dopaminu in vivo při apomorfínovém testu a mezi léčebným účinkem různých antipsychotických látek. Apomorfín vyvolává u krys 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. Psychist. 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 apomorfínu u krys a tato bloáda je ve vztahu k bloádě 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 receptorech 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

Krasy 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 apomorfínu. 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 apomorfin 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 Naylor (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 odpovědí 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-2,6-dimethoxybenzamidomethyl)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 apomorfínu 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 apomorfínových účinků. Mimoto jsou daleko účinnější než antipsychotická látka sulpirid. Protože existuje vysoká statisticky významná korelace mezi bloádou účinku apomorfínu a klinickým antipsychotickým účinkem, jak bylo popsáno v Nature, 263, 338 až 341, 1976, je velmi pravděpodobné, že sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu budou mít vysoký antipsychotický účinek i u lidí.

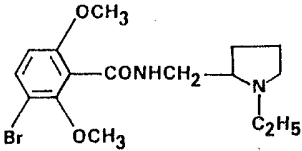
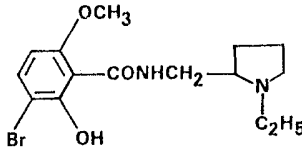
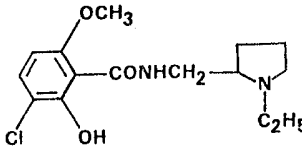
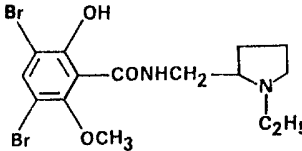
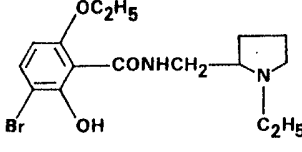
T a b u l k a I

Schopnost blokovat apomorfínem indukované stereotypy a hyperaktivitu

Sloučenina	Struktura	Blokáda účinku apomorfínu	
		ED ₅₀ , μmol/kg i.p.	
		stereotypy	hyperaktivita
Sulpirid		203	50

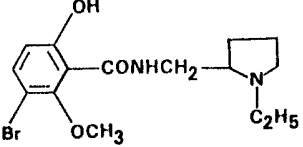
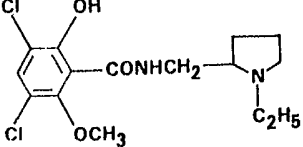
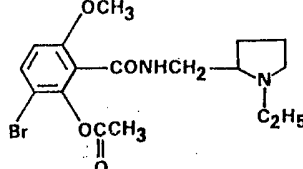
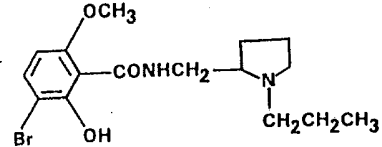
T a b u l k a I pokračování

Schopnost blokovat apomorfinem indukované stereotypy a hyperaktivitu

Sloučenina	Struktura	Blokáda účinku apomorfinu ED ₅₀ , $\mu\text{mol/kg i.p.}$	
		stereotypy	hyperaktivita
FLA 731		23	11
FLA 731 (-)		5,6	0,83
FLA 797		1,1	0,22
FLA 797 (-)		0,38	0,035
FLA 814		-	-
FLA 814 (-)		1,1	0,14
FLA 659		-	-
FLA 659 (-)		2,3	0,40
FLA 901		3,4	1,1

T a b u l k a I pokračování

Schopnost blokovat apomorfinem indukované stereotypy a hyperaktivitu

Sloučenina	Struktura	Blokáda účinku apomorfinu ED ₅₀ , μmol/kg i.p.	
		stereotypy	hyperaktivita
FLA 908		10	1,1
FLA 870		2,4	0,11
FLA 870 (-)		0,53	0,28
FLA 903			
FLA 889			
FLA 889 (-)		0,75	0,27

Sloučeniny vyrobené způsobem podle tohoto vynálezu byly také srovnávány se sulpiridem při stejných testech po perorálním podání. Výsledky jsou uvedeny v tabulce II dále.

T a b u l k a II

Schopnost blokovat účinky apomorfinu po perorálním podání u krysy

Sloučenina č.	ED ₅₀ , μmol/kg p.o.	
	stereotypy	hyperaktivita
797 (-)	22	3
814 (-)	25	4,4

T a b u l k a II pokračování

Schopnost blokovat účinky apomorfinu po perorálním podání u krysy

Sloučenina č.	ED ₅₀ , $\mu\text{mol/kg}$ p.o.	
	stereotypy	hyperaktivita
901 (-)	34	3,0
659 (-)	12	3,2
Sulpirid	>586	>586

Jak je z tabulky II zřejmé, sulpirid ztrácí veškerý účinek. To je v protikladu s testovanými sloučeninami vyrobenými způsobem podle tohoto vynálezu, které jsou stále vysoce účinné i po orálním podání u krysy.

P ř í k l a d 5

Způsob výroby R(+)-3-brom-N-[(1-(4-fluorfenyl)methyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-2-hydroxy-6-methoxybenzamidů (FLB 481)

0,67 g 0,002 7 molu kyseliny 3-brom-6-methoxysalicylové se rozpustí ve 25 ml toluenu spolu s 0,2 ml dimethylformamidu a pak se přidá 0,96 g 0,008 1 molu thionylchloridu a směs se míchá 45 minut při teplotě 65 °C. Odpařením rozpouštědla ve vakuu při teplotě 50 °C se získá příslušný chlorid kyseliny jako olejovitá kapalina, která se rozpustí v 10 ml chloroformu a roztok se po kapkách přidá k roztoku R(+)-1-(4-fluorbenzyl)-2-aminomethylpyrrolidinu v 15 ml chloroformu. Směs se hodinu míchá při teplotě 45 °C, pak se rozpouštědlo odpaří a odparek se smísí s 50 ml 0,2 M amoniaku a produkt se extrahuje dvakrát 100 ml etheru. Po vysušení extraktu síranem sodným a odpaření rozpouštědla se získá 1,23 g surového benzamidu ve formě oleje. Hydrochlorid se vysráží z etheru a nechá se překrystalovat z ethanolu. Tímto způsobem se ve výtěžku 77 % získá 0,80 g výsledného produktu o teplotě tání 219 °C za rozkladu.

Optická otáčivost: $[\alpha]_D^{20} = -93^\circ \text{C}$ ($c = 0,59$, CHCl_3)

Analýza: pro $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{BrClFN}_2\text{O}_3$

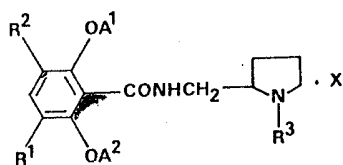
vypočteno 50,7 % C, 4,85 % H, 16,86 % Br, 7,48 % Cl, 5,91 % N;

nalezeno 50,59 % C, 4,91 % H, 16,82 % Br, 7,41 % Cl, 5,89 % N.

Obdobným způsobem jako v příkladech je možno získat také sloučeniny, uvedené v tabulkách I a I A.

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.

T a b u l k a I



T a b u l k a 1 pokračování

A.

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 až 68	
2 rac	Br	H	C ₂ H ₅	CH ₃	H	-	68 až 69	
3 (-)	Br	H	C ₂ H ₅	CH ₃	H	HCl	sintruje ¹	-45,5° (volná base)
4 (-)	Cl	H	C ₂ H ₅	CH ₃	H	HCl	sintruje ¹	-51,4° (volná base)
5 rac	Br	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	-	83 až 84	
6 (-)	Br	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	-	74 až 76	-66,7°
7 (-)	Br	Br	C ₂ H ₅	CH ₃	H	HCl	sintruje 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 až 63	
10 (-)	Br	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ -	CH ₃	CH ₃	-	103 až 104	-85,4° (volná base)
11 (-)	Cl	Cl	C ₂ H ₅	H	CH ₃	-	48 až 49	-64°
12 (-)	Br	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ -	CH ₃	H	HCl	140 až 141	-78°
13 (-)	Br	H	Ph-CH ₂ -	CH ₃	H	HCl	207 až 209	
14 (-)	Br	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ -	H	CH ₃	HCl	137 až 138	-68°

B.

Vypočteno
nalezeno

analýza v %

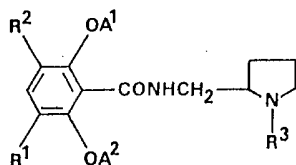
C	H	Br	Cl	N	O
48,99	5,58			8,16	13,89
48,0	5,53			7,68	14,1
50,43	5,92	22,37		7,84	13,44
50,4	5,99	22,4		7,87	13,6
45,76	5,63			7,12	12,19
45,76	5,63			7,12	12,19
			10,15	8,02	
			10,1	7,70	
51,76	6,24	21,52		7,55	12,93
51,7	6,09	21,4		7,36	13,0
51,76	6,24	21,52		7,55	12,93
51,7	6,02	21,9		7,31	13,1
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	

T a b u l k a I pokračování

B.

Vypočteno nalezeno	analýza v %				
C	H	Br	Cl	N	O
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
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 I A



A.

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 957 (-)	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	99 až 100	-72°
FLA 985 (-)	CH ₃ (CH ₂) ₂	H	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	105 až 6	
FLB 130 (-)	Cl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	104 až 105	
FLA 964 (-)	Br	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	115 až 116	
FLA 987 (-)	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	83 až 84	
FLB 189 (-)	CH ₃ CO	H	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	olej	
FLB 194 (-)	CH ₃ (CH ₂) ₂	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	olej	
FLB 167 (-)	CH ₃ (CH ₂) ₂	Cl	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	olej	

T a b u l k a I A pokračování

A.

označení sloučeniny	R ¹	R ²	R ³	Λ^1	Λ^2	Teplota tání °C	$[\alpha]_D^{20}$
FLA 981 (-)	H	H	C ₂ H ₅	H	CH ₃	141 až 142	
FLA 954 (-)	H	F	C ₂ H ₅	H	CH ₃	154 až 155	
FLA 961 (-)	H	I	C ₂ H ₅	H	CH ₃	olej	
FLA 965 (-)	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	CH ₃	101 až 102 (HCl)	-72°
FLA 986 (-)	H	CH ₃ (CH ₂)	C ₂ H ₅	H	CH ₃	170 až 171	-73°
FLA 968 (-)	Br	Cl	C ₂ H ₅	H	CH ₃	249 až 250	-52°
FLA 967 (-)	Cl	Br	C ₂ H ₅	H	CH ₃	61 až 63	-55°
FLA 950 (-)	F	Br	C ₂ H ₅	H	CH ₃	136 až 137	
FLA 988 (-)	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	CH ₃	145 až 146	-65°
FLA 966 (-)	Br	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	CH ₃	143 až 145	
FLA 974 (-)	C ₂ H ₅	Br	C ₂ H ₅	H	CH ₃	59 až 60	
FLB 110 (-)	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	H	CH ₃	olej	
FLB 131 (-)	Cl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	CH ₃	144 až 146	
FLB 132 (-)	C ₂ H ₅	Cl	C ₂ H ₅	H	CH ₃	170 až 171	

T a b u l k a I A pokračování

B.

Vypočteno

analýza v %

nalezeno

název sloučeniny

	C	H	Br	Cl	N	O	F
FLA 925					8,74	14,90	
FLA 957 (-)	67,47	8,81			8,70	15,22	
	67,63	8,85			8,38		
FLA 985 (-)	68,23	9,04			8,27		
	68,12	8,87			7,89		
FLB 130 (-)	60,92	7,67		9,99	8,02		
	60,74	7,54		9,86			
FLA 964 (-)					8,04		
FLA 987 (-)	68,96	9,19			7,92		
	69,04	9,12					
FLB 189 (-)							
FLB 194 (-)							
FLB 167 (-)				10,95	8,65		
FLA 981 (-)	55,64	7,74		10,93	8,60		
	55,92	7,24		10,37	8,20		
FLA 954 (-)	52,71	6,78		10,14	8,06		
	52,16	6,54					
FLA 961 (-)				10,34	8,17	14,00	
FLA 965 (-)	59,55	7,94		10,28	8,06	14,02	
	59,47	7,93		9,93	7,85		
FLA 986 (-)	60,58	8,19		9,74	7,77		
	60,56	8,21					
FLA 968 (-)							
FLA 967 (-)			19,44	8,62	6,80		4,61
FLA 950 (-)	43,74	5,10	19,53	8,63	6,78		4,70
	43,82	5,20			6,60		
FLA 988 (-)	59,43	7,55			6,53		
	59,27	7,55					

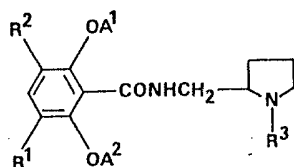
T a b u l k a I A pokračování

B.

Vypočteno nalezeno	Analýza v %						
název sloučeniny	C	H	Br	Cl	N	O	F
FLA 966 (-)	46,33 46,15	5,92 5,91	14,68 14,76		5,14 5,02	14,68 14,76	
FLA 974 (-)	48,41 48,31	6,21 6,21	18,94 19,09	8,41 8,45	6,64 6,54	11,38 11,52	HCl
FLB 110 (-)							
FLB 131 (-)	54,12 54,20	6,94 7,04		18,79 18,75	7,42 7,36		
FLB 132 (-)	54,12 54,35	6,94 6,94		18,79 18,85	7,42 7,30		

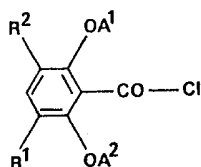
P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob výroby benzamidových derivátů obecného vzorce I



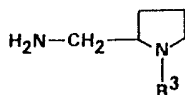
(I)

kde R^1 a R^2 , stejné nebo různé znamenají atom vodíku, atom halogenu nebo alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku, R^3 znamená alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku nebo benzyl, popřípadě substituovaný atomy fluoru, 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, za předpokladu, že v případě že A^1 a A^2 znamenají současně alkyl ve svrchu uvedeném významu a R^3 znamená ethyl, volí se R^1 nebo R^2 nebo oba tyto substituenty z alkylových zbytků ve svrchu uvedeném významu, jakož i soli těchto sloučenin, přijatelných z fyziologického hlediska, vyznačující se tím, že se uvede v reakci sloučenina obecného vzorce II



(II)

kde R^1 , R^2 , A^1 a A^2 mají svrchu uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce III



(III)

kde R^3 má svrchu uvedený význam, za vzniku sloučeniny obecného vzorce.