



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

241064

(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
(C 07 D 213/89)
(C 07 D 491/12)

(22) Přihlášeno 10 08 83

(21) (PV 5376-83)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 13 08 82
(82-14.128) a od 22 04 83 (83-06.681)
Francie

(40) Zveřejněno 16 07 85

(45) Vydáno 15 08 87

(72)

Autor vynálezu

NISATO DINO, PAVIA, BOVERI SERGIO, TORTONA (Itálie)

(73)

Majitel patentu

SANOFI S. A., PARIŽ (Francie)

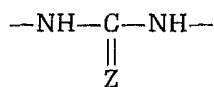
(54) Způsob výroby N-substituovaného 1-oxidu nikotinamidu a jeho soli

1

Vynález se týká způsobu výroby N-substituovaného 1-oxidu nikotinamidu a jeho soli.

Po rozdělení receptorů histaminu na receptory H₁ (Ash a Schild, Br. J. Pharmacol. Chemother. 1966, 27, 427) a receptory H₂ (Black a kol., Nature 1972, 236, 385) a po zjištění, že selektivní blokování receptorů H₂ vyvolává inhibici gastrické sekrece, byly navrženy četné produkty jako antagonistující činidla receptorů H₂ histaminu, které budou dále označovány jako „H₂-blokátory“. Tyto sloučeniny dostaly společně mezinárodní označení burimamid, metiamid, cimetidin, ranitidin, tiotidin, etintidin a oxmetidin a jsou předmětem četných vědeckých publikací.

Všechny výše uvedené produkty jsou typické tím, že se v jejich molekule nachází následující struktura obecného vzorce II



(II)

ve kterém

Z znamená atom kyslíku nebo síry, nebo také skupiny N—CN, N—CO— nebo CH—NO₂, přičemž uvedená struktura je lineární a je

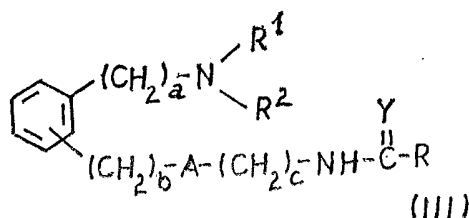
241064

2

připojena ke dvěma alifatickým skupinám nebo je včleněna do kruhu, jako je tomu v případě oxmetidinu.

Cimetidin, což je 2-kyano-1-methyl-3-[2-[(5-methylimidazol-4-yl)methyl]thio]ethylguanidin, obsahuje strukturu obecného vzorce II, kde Z znamená skupinu N—CN; ranitidin, což je N-[2-[(5-(dimethylamino)methyl)-furfuryl]thio]ethyl-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethendiamin, obsahuje strukturu obecného vzorce II, kde Z znamená skupinu CH—NO₂. Obě tyto látky jsou již v terapii používány pro léčení žaludečních vředů.

Evropská patentová přihláška 23 578 popisuje deriváty aminoalkylbenzenu obecného vzorce III



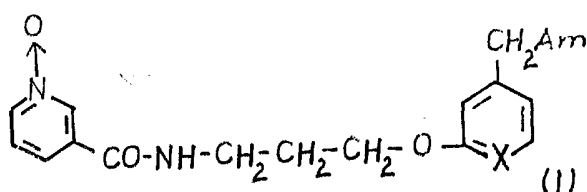
(III)

které jsou použitelné jako H₂-blokátory. Obzvláště se v uvedené patentové přihláš-

ce uvádí, že sloučeniny obecného vzorce III, které jsou disubstituované v poloze 1,3 benzenového jádra, a ve kterých NR^1R^2 znamená pyrrolidinovou skupinu, a je rovno 1, b je rovno 0, A znamená kyslík, c je rovno 3, Y znamená kyslík a R znamená 3-pyridylovou skupinu (dále uvedené sloučeniny IV a V), mají ED_{50} rovnou 0,84, resp. 1,25 mg/kg pro intravenózní aplikaci při gastricko-hypersekrečním testu podle Ghoshe a Schilda.

Nyní bylo zjištěno, že je možné připravit další sloučeniny, které mají mimořádně vysokou a relativně dlouhodobou H_2 -blokační účinnost.

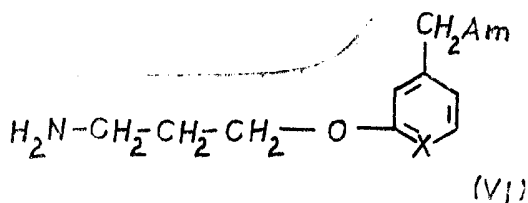
Předmětem vynálezu je způsob výroby N-substituovaného 1-oxidu nikotinamidu obecného vzorce I



ve kterém

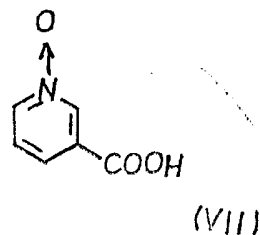
X znamená atom dusíku nebo skupinu CH_a

Am znamená dialkylaminovou skupinu, ve které alkylové skupiny mají 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylaminovou skupinu, ve které alkylové skupiny mají 1 až 4 atomy uhlíku, substituovanou fenyllovou skupinou, pyrrolidinovou skupinu, morfolinovou skupinu, hexamethyleniminovou skupinu, piperidinovou skupinu, piperidinovou skupinu substituovanou methylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, hydroxymethylovou skupinou nebo dvěma methylovými skupinami nebo piperazinovou skupinu substituovanou v poloze 4 alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku a jeho farmaceuticky přijatelných solí, jehož podstata spočívá v tom, že se uvede v reakci amin obecného vzorce VI

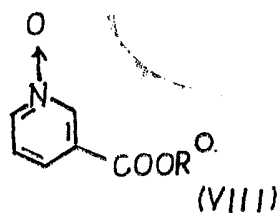


ve kterém

X a Am mají výše uvedený význam, s funkčním derivátem karboxylové kyseliny vzorce VII



zvoleného ze skupiny zahrnující aktivovanou volnou kyselinu, anhydrid kyseliny, smíšený anhydrid kyseliny, chlorid kyseliny a aktivní ester, v organickém rozpouštědle, jakým je například methanol, methylenchlorid, dichlorethan nebo chloroform, při teplotě od 0 °C do teploty varu reakční směsi, načež se takto získaný produkt případně převede na farmaceuticky přijatelnou sůl působením roztoku farmaceuticky přijatelné kyseliny v organickém rozpouštědle. Jako uvedeného funkčního derivátu lze s výhodou použít chloridu ve formě chlorhydrátu nebo sloučeniny obecného vzorce VIII



ve kterém

R' znamená nitrofenylovou skupinu.

Dále lze jako funkční derivát kyseliny vzorce VII použít například anhydrid nebo smíšený anhydrid uvedené kyseliny anebo aktivovanou volnou kyselinu.

Reakční teplota se může pohybovat mezi 0 °C a teplotou varu reakční směsi, přičemž se zpravidla pracuje při teplotě 30 až 50 °C. V případě, že je reakce exotermní, například jestliže se jako funkčního derivátu kyseliny vzorce VII použije chloridu kyseliny, potom je výhodné provádět tuto reakci za chlazení.

Jakožto reakční rozpouštědlo je možné s výhodou použít alkohol, jako například methanol, nebo halogenované rozpouštědlo, jako například methylenchlorid, dichlorethan nebo chloroform; nicméně je rovněž možné použít i ostatní organická rozpouštědla, která jsou kompatibilní s použitelnými reakčními složkami, jako například acetonitril, dioxan, tetrahydrofuran nebo uhlovodíkové rozpouštědlo, jako například hexan.

Reakce může být prováděna v přítomnosti akceptoru protonů, například v přítomnosti uhličitanu alkalického kovu nebo terciárního aminu, a to v tom případě, kdy se během

reakce uvolňuje kyselina chlorovodíková nebo jiná kyselina; pro získání finálního produktu však přítomnost tohoto akceptoru protonů není nezbytná.

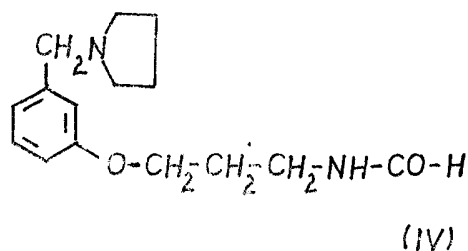
Reakce probíhá poměrně rychle; zpravidla je reakce při teplotě místnosti nebo při teplotě 30 až 50 °C ukončena během 1 až 4 hodin, načež se získaná sloučenina obecného vzorce I izoluje obvyklými postupy ve formě volné báze nebo ve formě některé z jejích solí. Volná báze může být převedena na některou z jejích solí, které jsou farmaceuticky přijatelné, působením roztoku vhodné kyseliny v organickém rozpouštědle. V případě, že se sloučenina obecného vzorce I izoluje ve formě soli, potom je možné z této soli uvolnit volnou bázi pomocí hydroxidu nebo uhličitanu alkalického kovu.

Výrazy „pyrrolidinová skupina“, „piperidinová skupina“ a „piperazinová skupina“, uvedené v popisu a definici předmětu vynálezu, nahrazují zde doporučenou nomenklaturu IUPAC pro 1-pyrrolidinylovou skupinu, 1-piperidinylovou skupinu a 1-piperazinylovou skupinu. Výraz „hexamethyleniminová skupina“ zde označuje 1H-hexahydroazepin-1-ylovou skupinu.

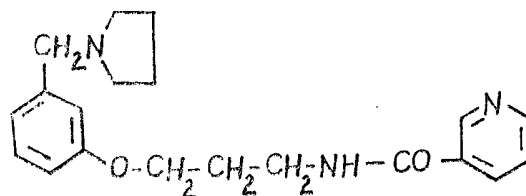
Selektivita uvedeně blokační účinnosti sloučenin podle vynálezu pouze vůči receptorům histaminu typu H_2 byla prokázána nezpůsobností uvedených sloučenin realizovat blokování receptorů histaminu typu H_1 při testu sledujícím kontrakci kyčelníku izolovaného z morčete vyvolanou histaminem.

Antagonizující účinnost sloučenin podle vynálezu vůči gastrickým receptorům histaminu H_2 byla prokázána testem sledujícím antisekreční účinnost sloučenin podle vynálezu na bázi antagonismu při hypersekreci vyvolané histaminem u atropinizované myši metodou Ghoshe a Schilda (Br. J. Pharmacol. Chemother. 1958, 13 54), modifikovanou Blackem (Nature 1972, 236, 385). Při tomto testu se vyvolá kyselá gastrická sekrece intravenózní infúzí submaximální dávky histaminu, ekvivalentní 15 $\mu\text{mol/kg/h}$, přičemž se měří gastrická sekrece perfúzí fyziologického roztoku do žaludku pokusného zvířete konstantní rychlostí.

Jakožto srovnávací sloučeniny se použijí cimetidin a ranitidin, které tvoří standardní sloučeniny, stejně jako sloučenina vzorce IV



ve formě oxalátu a sloučenina vzorce



ve formě di-oxalátu, popsanou v evropské patentové přihlášce 23 578.

Jako sloučenin podle vynálezu bylo použito sloučenin z níže uvedených příkladů 1, 2, 6 až 10 a 20, označených jim přidělenými kódy CM 57 891, SR 580 17, SR 580 62, SR 580 37, SR 58 042, SR 580 67, SR 580 52, respektive SR 580 65.

V následující tabulce I je pro každý z uvedených produktů uvedena dávka (v $\mu\text{mol/kg}$ pro intravenózní aplikaci v jediné dávce), která inhibuje 50 % hypersekrece vyvolané histaminem (DI_{50}), jakož i relativní účinnost vůči cimetidinu.

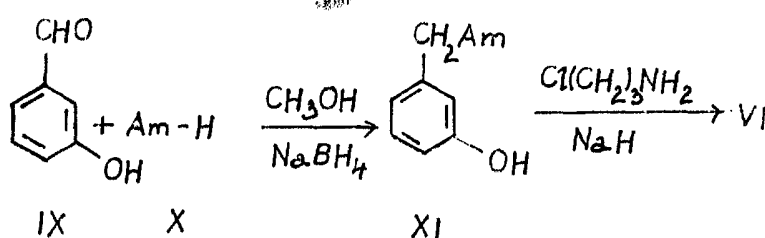
Tabulka I

Sloučenina	DI_{50} ($\mu\text{mol/kg}$)	Relativní účinnost (účinnost cimetidinu = 1)
Cimetidin	0,95	1,00
Ranitidin	0,25	3,80
Sloučenina IV	2,01	0,47
Sloučenina V	2,22	0,43
CM 57 891	0,39	2,43
SR 580 17A	0,11	8,64
SR 580 62	0,80	1,19
SR 580 37	0,13	7,31
SR 580 42	0,14	6,78
SR 580 67	0,71	1,34
SR 580 52	0,25	3,80
SR 580 65	0,64	1,48

Z tabulky I vyplývá, že vybrané sloučeniny podle vynálezu mají extrémně vysokou účinnost, která v případě dvou produktů činí téměř dvojnásobek účinnosti ranitidinu. Vzhledem ke sloučeninám IV a V, popsaným v evropské patentové přihlášce 23 578, mají uvedené sloučeniny podle vynálezu až 20-násobnou antisekreční účinnost.

Výchozí sloučeniny obecného vzorce VI, ve kterém X znamená skupinu CH, jsou z od-

borné literatury známé nebo mohou být připraveny z 3-hydroxybenzaldehydu (IX) redukční aminací působením aminu Am-H (X) za použití borohydridu sodného v methanolu, jakožto redukčního činidla a reakcí takto získaného aminofenolu (XI) s chlorhydrátem 3-chlorpropylaminu v přítomnosti hydridu sodného v dimethylformamidu podle následujícího reakčního schématu:

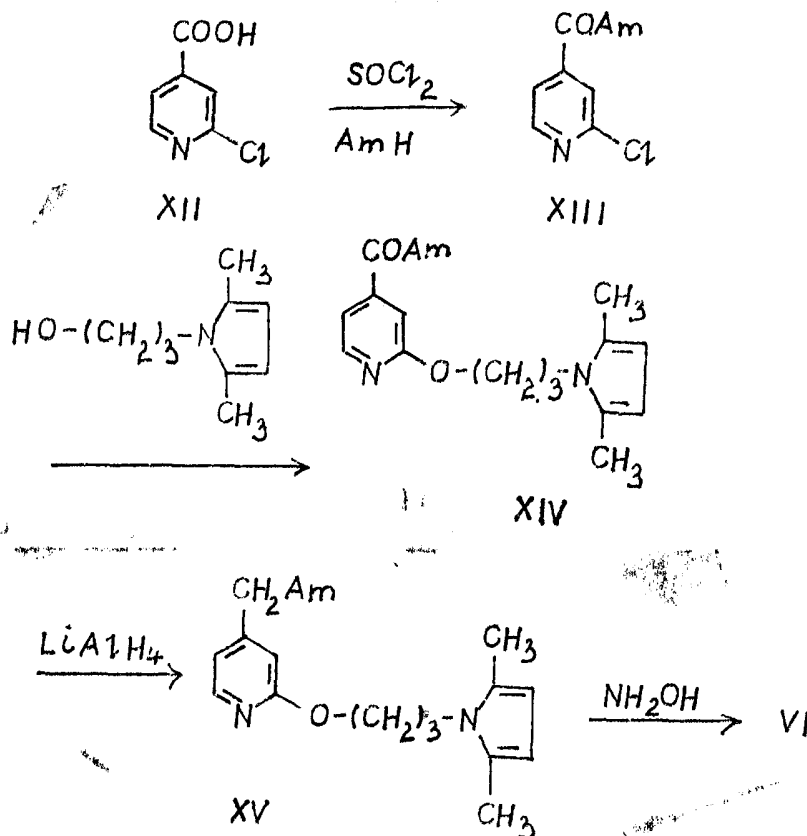


ve kterém

Am má výše uvedený význam.

Výchozí sloučeniny obecného vzorce VI, ve kterém X znamená N, jsou známé nebo mohou být připraveny z kyseliny 2-chlorisonikotinové (XII) tak, že se tato kyselina nejdříve převede na chlorid kyseliny působením thionylchloridu a potom se tento chlorid převede na substituovaný amid (XIII)

reakcí s aminem Am-H (X), načež se takto získaný amid (XIII) uvede v reakci s 3-hydroxypropyl-2,5-dimethylpyrrolem a takto získaný blokovaný amin (XIV) se redukuje lithiemaluminiumhydridem a získaný aminomethylpyridyloxypropylpyrrol (XV) se uvede v reakci s chlorhydrátem hydroxylaminu k získání produktu obecného vzorce VI podle následujícího reakčního schématu:



Sloučeniny obecného vzorce VIII jsou z literatury známé nebo mohou být snadno připraveny reakcí kyseliny VII s vhodným alkoholem nebo fenolem v přítomnosti kondenzačního činidla, jakým je například dicyklohexylkarbodiimid v rozpouštědle, jakým je například methylenchlorid.

Sloučeniny podle vynálezu jsou málo toxické a jsou použitelné jakožto účinné látky léčiv. Tyto účinné látky se podávají ve formě farmaceutických přípravků.

V uvedených farmaceutických přípravcích pro perorální, sublingvální, subkutánní, intramuskulární, intravenózní, transdermální nebo rektální aplikaci mohou být účinné látky obecného vzorce I podávány v jednotkových aplikačních dávkách společně klasickými farmaceutickými nosiči zvířatům nebo lidem za účelem léčení gastrické hypersekrece a vředovitých onemocnění. Jakožto příklady těchto přípravků je možné uvést perorální přípravky, jakými jsou například želatínové tobolky, tablety, pudry, granule a orální roztoky nebo suspenze, sublingvální přípravky, stejně jako parenterální přípravky, vhodné pro subkutánní, intramuskulární nebo intravenózní aplikaci a perrektální přípravky.

Aby se dosáhlo požadovaného antisekrecního účinku, je třeba podat na jeden kg hmotnosti pacienta a den dávku 0,1 až 100 miligramů uvedené antisekrecně účinné látky.

Každá jednotková aplikační dávka může obsahovat 10 až 1 000 mg, s výhodou 50 až 500 mg, účinné látky v kombinaci s farmaceutickým nosičem. Tato dávka může být podávána 1 až 4krát denně k dosažení požadovaného účinku při léčení gastrické hypersekrece a vředovitého onemocnění.

V následující části popisu bude vynález blíže objasněn konkrétními příklady provedení způsobu podle vynálezu. Tyto příklady mají pouze ilustrativní charakter a rozsah vynálezu nikterak neomezuje.

Přípravná syntéza 1

a) 3-morfolinomethylfenol

K roztoku 0,2 molu 3-hydroxybenzaldehydu ve 100 ml methanolu se přidá při teplotě asi 20 °C roztok 0,4 molu morfolinu ve 40 ml methanolu. Do takto získané směsi se potom po částech, za míchání a při teplotě 20 až 25 °C zavede během asi 90 minut 0,2 molu borohydridu sodného, načež se získaná reakční směs míchá po dobu 3 hodin při teplotě okolí; potom se rozpouštědlo odpaří k suchu za sníženého tlaku. Zbytek se vyjme ledem, okyslí kyselinou chlorovodíkovou, načež se získaný kyselý roztok dvakrát promyje 40 ml ethylacetátu a potom se k němu přidá koncentrovaný hydroxid amonný až k dosažení bazické reakce roztoku. Roztok se potom 4krát extrahuje 80 ml ethylacetátu a rozpouštědlo se odpaří. Takto získaný

produkt taje při teplotě 113 až 116 °C. Výtěžek: 67 %.

b) 3-(3-morfolinomethylfenoxy)propylamin

K suspenzi 0,23 molu hydridu sodného (80 procent) v dimethylformamidu se po částech, za míchání a při teplotě asi 20 °C přidá 0,06 molu 3-morfolinomethylfenolu, načež se reakční směs míchá po dobu 15 minut při okolní teplotě; po tom se k reakční směsi přidá při teplotě 5 až 10 °C roztok 0,08 molu chlorhydrátu 3-chlorpropylaminu ve 20 ml dimethylformamidu. Reakční směs se míchá po dobu 24 hodin při okolní teplotě, načež se k ní přidá 400 ml ledové vody a 4krát se extrahuje 100 ml ethylacetátu. Organický roztok se dvakrát promyje 30 ml 10% roztoku hydroxidu sodného a potom třikrát 20 ml vody. Roztok se potom vysuší nad bezvodým síranem sodným a odpaří k suchu za sníženého tlaku. Tímto způsobem se získá 3-(3-morfolinomethylfenoxy)propylamin ve formě žlutého oleje. Výtěžek: 64 %.

Přípravná syntéza 2

3-(3-thiomorfolinomethylenoxy)propylamin

Postupuje se stejně jako při přípravě syntéze 1a), přičemž se reakcí 0,2 molu 3-hydroxybenzaldehydu s 0,4 molu thiomorfolinu v přítomnosti 0,2 molu borohydridu sodného získá 3-thiomorfolinomethylfenol, který reakcí s přebytkem chlorhydrátu 3-chlorpropylaminu v přítomnosti hydridu sodného (stejně jako při přípravě syntézy 1b)) poskytne 3-(3-thiomorfolinomethylfenoxy)propylamin ve formě oleje.

Přípravná syntéza 3

a) 3-(4-hydroxypiperidinomethyl)fenol

K roztoku 0,2 molu 3-hydroxybenzaldehydu ve 100 ml methanolu se přidá při teplotě asi 20 °C roztok 0,4 molu 4-hydroxypiperidinu v 80 ml methanolu. Do takto získané směsi se potom po částech, za míchání a při teplotě 20 až 25 °C zavede během 90 minut 0,2 molu borohydridu sodného, načež se reakční směs míchá po dobu 4 hodin při okolní teplotě a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku k suchu. Zbytek se vyjme ledem, okyslí kyselinou chlorovodíkovou a získaný kyselý roztok se dvakrát promyje 40 ml ethylacetátu, načež se k němu přidá koncentrovaný hydroxid amonný k dosažení bazické reakce roztoku. Vyšrážený produkt se odfiltruje a nechá vykrystalizovat ze 400 mililitrů vody. Takto získaný produkt taje při teplotě 156 až 158 °C. Výtěžek: 66,8 %.

b) 3-[3-(4-hydroxypiperidinomethyl)fenoxy]propylamin

K suspenzi 0,36 molu hydridu sodného (50 %) ve 180 ml dimethylformamidu se po částech, za míchání a při teplotě okolo 20 °C přidá 0,14 molu 3-(4-hydroxypiperidinomethyl)fenolu, načež se reakční směs míchá při teplotě 40 °C po dobu 15 minut; potom se k reakční směsi přidá při teplotě 5 až 10 stupňů Celsia roztok 0,18 molu chlorhydrátu 3-chlorpropylaminu v 80 ml dimethylformamidu. Reakční směs se potom míchá při okolní teplotě po dobu 24 hodin, načež se k ní přidá 400 ml ledové vody obsahující kyseliny chlorovodíkovou a pH roztoku se nastaví na hodnotu 6. Takto získaný roztok se dvakrát promyje 100 ml ethylacetátu a potom zalkalizuje koncentrovaným hydroxidem sodným. Roztok se potom 4krát extrahuje 80 ml ethylacetátu, organická fáze se vysuší nad bezvodým síranem sodným a odpaří k suchu za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje ve formě oleje methanolem, načež se po odpaření čisté frakce izoluje po-

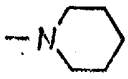
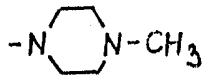
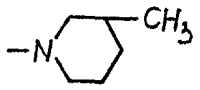
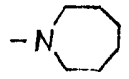
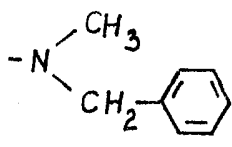
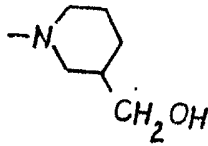
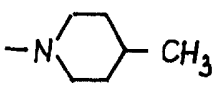
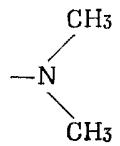
žadovaný produkt ve formě žlutého oleje. Výtěžek: 16 %.

Přípravné syntézy 4 až 13

Postupuje se stejně jako v přípravné syntéze 3a, přičemž se reakcí 0,2 molu 3-hydroxybenzaldehydu s 0,4 molu piperidinu, 4-methylpiperidinu, 3-methylpiperidinu, hexamethyleniminu, methylbenzylaminu, 3-hydroxymethylpiperidinu, 4-methylpiperazinu, dimethylaminu, di-n-propylaminu, resp. di-n-butylaminu v přítomnosti 0,2 molu boro-hydridu sodného získá odpovídající aminomethylfenol, který reakcí s přebytkem chlorhydrátu 3-chlorpropylaminu v přítomnosti hydridu sodného (jako v přípravné syntéze 3b) poskytne odpovídající sloučeninu obecného vzorce VI.

Vlastnosti takto získaných aminomethylfenolů XI a meziproduktů VI jsou uvedeny v následující tabulce II.

Tabulka II

Přípravná syntéza	Am	Fyzikálně chemické vlastnosti	
		Sloučenina XI	Sloučenina VI
4		t. t. 128 až 130 °C	t. t. 202 až 205 °C (dichlorhydrát)
5		bleděžlutý olej	t. t. 148 až 151 °C (dioxalát)
6		t. t. 155 až 157 °C	žlutý olej
7		t. t. 116 až 118 °C	žlutý olej
8		t. t. 206 až 211 °C (chlorhydrát)	t. t. 147 až 149 °C (chlorhydrát)
9		olej	olej
10		t. t. 255 až 258 °C (chlorhydrát)	t. t. 253 až 255 °C chlorhydrát
11		t. t. 106 až 109 °C	t. t. 213 až 216 °C (dichlorhydrát)

Tabulka II (pokračování)

Přípravná syntéza	Am	Fyzikálně chemické vlastnosti	
		Sloučenina XI	Sloučenina VI
12	$\begin{array}{c} \text{nC}_3\text{H}_7 \\ \\ \text{—N—} \\ \\ \text{nC}_3\text{H}_7 \end{array}$	t. t. 184 až 186 °C (chlorhydrát)	t. t. 204 až 206 °C (dichlorhydrát)
13	$\begin{array}{c} \text{nC}_4\text{H}_9 \\ \\ \text{—N—} \\ \\ \text{nC}_4\text{H}_9 \end{array}$	t. t. 50 až 55 °C	olej

Přípravná syntéza 14

a)

2-chlor-4-piperidinokarbonylpyridin

Směs 0,13 molu kyseliny 2-chlorisonikotinové a 70 ml thionylchloridu se zahřívá po dobu dvou hodin k varu pod zpětným chladičem, načež se reakční směs zahustí za sníženého tlaku a zbytek se vyjme bezvodým toluenem. Rozpouštědlo se odpaří a takto získaný chlorid kyseliny 2-chlorisonikotinové v surovém stavu ve formě žlutého pevného produktu se suspenduje v 50 ml methylenchloridu. Suspenze se ochladí na teplotu v rozmezí 0 až 5 °C, načež se k ní pomalu přidá 0,3 molu piperidinu v 50 ml methylenchloridu. Směs se míchá při okolní teplotě po dobu dvou hodin, načež se důkladně promyje vodou a organická fáze se odpaří k suchu. Tímto způsobem se získá 19 g 2-chlor-4-piperidinokarbonylpyridinu, který se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití elučního činidla tvořeného ethylacetátem. Získá se 10 g čistého produktu ve formě žlutého oleje.

b)

2-[3-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)propoxy]-4-piperidinokarbonylpyridin

K suspenzi 0,047 molu 2,5-dimethyl-1-(3-hydroxypropyl)pyrrolu a 0,059 molu 80% hydridu sodného ve 150 ml 1,2-dimethoxyethanu, zahříváné po dobu 15 minut k varu pod zpětným chladičem a potom ochlazené na okolní teplotu, se přidá 0,044 molu 2-chlor-4-piperidinokarbonylpyridinu, načež se takto získaná reakční směs zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin a potom se odpaří k suchu. Zbytek se vyjme vodou, extrahuje ethylacetátem a organická fáze se oddělí a odpaří k suchu. Tímto způsobem se získá 15,4 g olejovitého produktu.

c)

2-[3-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)propoxy]-4-piperidinomethylpyridin

Směs 15,4 g výše uvedeným způsobem získaného produktu, 2 g lithiualuminiumhydridu a 150 ml 1,2-dimethoxyethanu se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu jedné hodiny, načež se ochladí a k ochlazené směsi se pomalu přidá voda. Směs se zfiltruje, získaný roztok se odpaří k suchu, zbytek se vyjme vodou a roztok se okyslí 1N kyselinou chlorovodíkovou, načež se dvakrát promyje 30 ml ethylacetátu; k roztoku se potom přidá hydroxid sodný k dosažení zásadité reakce a roztok se potom extrahuje čtyřikrát 30 ml ethylacetátu. Organická fáze se vysuší nad síranem sodným a odpaří k suchu. Tímto způsobem se získá 8,7 g olejovitého produktu.

d)

3-(4-piperidinomethylpyrid-2-yloxy)propylamin

K roztoku 8,6 g chlorhydrátu hydroxylaminu ve 26 ml ethanolu se za míchání při okolní teplotě přidá během 30 minut 2,8 g hydroxidu draselného (85%) v 10 ml 50% ethanolu, načež se reakční směs míchá ještě 10 minut a potom se k ní přidá 8,7 g 2-[3-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)propoxy]-4-piperidinomethylpyridin. Získaná směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 6 hodin, načež se zfiltruje, promyje ethanolem, okyslí 1N kyselinou chlorovodíkovou a dvakrát promyje 30 ml ethylacetátu. pH vodného roztoku se nastaví na hodnotu 8, roztok se ještě dvakrát promyje 30 mililitry ethylacetátu a potom se zalkalizuje přidávkou koncentrovaného roztoku hydroxidu draselného. Roztok se extrahuje ethylacetátem, organická fáze se vysuší bezvodým síranem sodným a potom odpaří. Tímto způsobem se získá 5,3 g [3-(4-piperidinomethylpyrid-2-yloxy)propylamin ve formě oleje.

Přípravná syntéza 15

Kyselina 2-chlorisonikotinová se uvede v reakci s thionylchloridem a tímto způsobem vzniklý chlorid kyseliny se zase nechá reagovat s dimethylaminem (jak to bylo popsáno v přípravné syntéze 14a) k získání dimethylamidu kyseliny 2-chlorisonikotinové, která kondenzací s 2,5-dimethyl-1-(3-hydroxypropyl)pyrrolem v přítomnosti hydridu sodného (jak to bylo popsáno v přípravné syntéze 14b) dává N,N-dimethyl-2-[3-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)propoxy]-isonikotinamid (olej). Takto získaný produkt se redukuje lithiualuminiumhydridem (jako to bylo popsáno v přípravné syntéze 14c) a 2-[3-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)propoxy]-4-dimethylaminomethylpyridin se zbaví blokujících skupin působením hydroxylaminu (jako to bylo popsáno v přípravné syntéze 14d), načež se izoluje 3-(4-dimethylaminomethylpyrid-2-yloxy)propylamin ve formě oleje.

Přípravné syntézy 16 až 33

Postupuje se stejně jako v přípravné syntéze 1, přičemž se reakcí 0,2 molu 3-hydroxybenzaldehydu s 0,2 molu vhodného aminu v přítomnosti 0,2 molu borohydridu sodného a reakcí takto vzniklého produktu s chlorhydrátem 3-chlorpropylaminu v přítomnosti hydridu sodného získá:

3-(3-butylaminomethylfenoxy)-propylamin (16),

3-(3-allylaminomethylfenoxy)-propylamin (17),

3-(3-propargylaminomethylfenoxy)-propylamin (18),

3-[(2-hydroxyethyl)aminomethylfenoxy]-propylamin (19),

3-(3-benzylaminomethylfenoxy)-propylamin (20),

3-(3-cyklopropylmethylaminomethylfenoxy)propylamin (21),
3-(3-fenylaminomethylfenoxy)-propylamin (22),

3-(3-cyklopentylaminomethylfenoxy)-propylamin (23),

3-(3-diallylaminomethylfenoxy)-propylamin (24),

3-(3-dipropargylaminomethylfenoxy)-propylamin (25),

3-[3-di(2-hydroxyethyl)aminomethylfenoxy]propylamin (26),

3-[3-di(2-methoxyethyl)aminomethylfenoxy]propylamin (27),

3-[(methyl-cyklopropylmethyl)aminomethylfenoxy]propylamin (28),

3-[4-(2-hydroxyethylpiperazino)-methylfenoxy]propylamin (29),

3-(3,4,5-trimethylpiperazinomethylfenoxy)propylamin (30),

3-(3,4-dimethylpiperazinomethylfenoxy)propylamin (31),

3-(3,5-dimethylpiperidinomethylfenoxy)propylamin (32) a

3-[4-(2-hydroxyethyl)-3-methylpiperazinofenoxi]propylamin (33).

Příklad 1

Ke směsi 0,3 molu 3-(3-pyrrolidinomethylfenoxi)propylaminu a 0,095 molu pyridinu ve 100 ml methylenchloridu, míchané při teplotě 0 °C, se přidá po částech 0,047 molu chlorhydrátu chloridu kyseliny nikotinové ve formě 1-oxidu a získaná směs se míchá při teplotě místnosti po dobu jedné hodiny, načež se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se vyjme 1 N kyselinou chlorovodíkovou, filtrací se odstraní získané soli, provede se trojnásobná extrakce vždy 100 ml ethylacetátu a přidá se hydroxid sodný k dosažení zásadité reakce. Roztok se potom čtyřikrát extrahuje 100 ml ethylacetátu, organická fáze se vysuší nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Získaný olej se chromatografuje na silikagelu za použití methanolu jako elučního činidla, načež se spojí frakce s obsahem čistého produktu; takto získaný roztok se uvede do styku s kyselinou oxalovou v ethanolu a vzniklá sraženina se rekrystalizuje z ethanolu. Tímto způsobem se získá 3,5 g seskvioxalátu 1-oxidu N-[3-(3-pyrrolidinomethylfenoxi)propyl]-3-pyridinkarboxamidu (CM 57891A).

Teplota tání produktu: 115–116 °C.

Výtěžek: 30 % teorie.

Analýza:

$C_{20}H_{25}N_3O_3$, 1,5 $C_2H_2O_4$:

Vypočteno:

56,32 % C, 5,75 % H, 8,57 % N

Nalezeno:

55,98 % C, 5,58 % H, 8,38 % N

1 g takto získaného produktu se suspen-

duje v koncentrovaném roztoku hydroxidu sodného, načež se suspenze extrahuje ethylacetátem a organický roztok se odpaří k suchu za sníženého tlaku. Zbytek po 24–48 hodinách vykryštalizuje k získání 1-oxidu N-[3-(3-pyrrolidinomethylfenoxy)propyl]-3-pyridinkarboxamidu (CM 57891).

Teplota tání: 101–103 °C.

Výtěžek: 90 % teorie.

Analýza:

$C_{20}H_{25}N_3O_5$:

Vypočteno:

67,58 % C, 7,09 % H, 11,82 % N

Nalezeno:

67,01 % C, 7,02 % H, 11,68 % N

Příklady 2 až 6

Postupuje se jako v příkladě 1, přičemž se reakcí 0,03 molu

3-(3-piperidinomethylfenoxy)-propylaminu,

3-(3-morfolinomethylfenoxy)-propylaminu,

3-(3-dimethylaminomethylfenoxy)-propylaminu,

3-(3-di-n-propylaminomethylfenoxy)-propylaminu nebo

3-(3-di-n-butylaminomethylfenoxy)-propylaminu

s 0,047 molu chlorhydrátu chloridu 1-oxidu kyseliny nikotinové získá:

seskvioxalát 1-oxidu N-[3-(3-piperidinomethylfenoxy)propyl]-3-pyridinkarboxamid (SR 58017A).

Teplota tání: 115–118 °C (příklad 2).

Výtěžek: 30 % teorie.

Analýza:

$C_{21}H_{27}N_3O_5$, 1,5 $C_2H_5O_4$:

Vypočteno:

57,13 % C, 5,99 % H, 8,33 % N

Nalezeno:

57,00 % C, 5,93 % H, 8,27 % N

seskvioxalát 1-oxidu N-[3-(3-morfolinomethylfenoxy)propyl]-3-pyridinkarboxamidu (SR 58016A).

Teplota tání: 152–155 °C (příklad 3).

Výtěžek: 32 % teorie.

Analýza:

$C_{20}H_{25}N_3O_4$, 1, 5 $C_2H_5O_4$:

Vypočteno:

54,54 % C, 5,57 % H, 8,30 % N

Nalezeno:

54,26 % C, 5,66 % H, 8,18 % N

oxalát 1-oxidu N-[3-(3-dimethylaminomethylfenoxy)propyl]-3-pyridinkarboxamidu.

Teplota tání: 148–151 °C (příklad 4).

Výtěžek: 35 % teorie.

Analýza:

$C_{18}H_{23}N_3O_5$, $C_2H_5O_4$:

Vypočteno:

57,27 % C, 6,00 % H, 10,02 % N

Nalezeno:

56,83 % C, 6,04 % H, 9,97 % N

oxalát 1-oxidu N-[3-(3-di-n-propylaminomethylfenoxy)propyl]-3-pyridinkarboxamidu (SR 58030A).

Teplota tání: 168–170 °C (příklad 5).

Výtěžek: 30 % teorie.

Analýza:

$C_{22}H_{31}N_3O_5$, $C_2H_5O_4$:

Vypočteno:

60,62 % C, 6,92 % H, 8,83 % N

Nalezeno:

60,83 % C, 7,13 % H, 8,91 % N

a 1-oxid N-[3-(3-di-n-butylaminomethylfenoxy)propyl]-3-pyridinkarboxamid (SR 58062) ve formě oleje (příklad 6).

Výtěžek: 33 % teorie.

Analýza:

$C_{24}H_{35}N_3O_5$:

Vypočteno:

69,70 % C, 8,53 % H, 10,16 % N

Nalezeno:

69,20 % C, 8,10 % H, 9,90 % N

Příklad 7

Ke směsi 0,023 molu 3-[3-(4-methylpiperidinomethylfenoxy)propylaminu a 30 ml pyridinu, míchané při teplotě 0 °C, se po čas-

tech přidá 0,047 molu chlorhydrátu chloridu 1-oxidu kyseliny nikotinové, načež se reakční směs míchá při okolní teplotě po dobu jedné hodiny a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se vyjme 1N kyselinou chlorovodíkovou, filtrací se odstraní získané soli, provede se trojnásobná extrakce vždy 100 ml ethylacetátu a přidá se hydroxid sodný až do zásadité reakce. Proveďte se extrakce ethylacetátem obsahujícím 10 % ethanolu, organická fáze se vysuší nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Získá se olej, který pomalu krystaluje. Získaný produkt se roztře s diethyletherem a zfiltruje. Získá se 4,5 g surového produktu, který se chromatografuje na silikagelu za použití chromatografické soustavy tvořené směsí methanolu a chloroformu v poměru 15:35 a krystalizuje z ethylacetátu. Tímto způsobem se získá 2,7 g 1-oxidu N-[3-[(4-methylpiperidinomethyl)-fenoxy]propyl]-3-pyridinkarboxamidu (SR 58037).

Teplota tání: 109—111 °C.

Výtěžek: 35 % teorie.

Analýza:

$C_{22}H_{29}N_3O_5$:

Vypočteno:

68,90 % C, 7,62 % H, 10,96 % N

Nalezeno:

68,69 % C, 7,58 % H, 11,11 % N

Příklady 8 a 9

Postupuje se jako v příkladě 7, přičemž se reakcí 0,03 molu 3-[3-(3-methylpiperidinomethyl)fenoxy]propylaminu a 3-[3-(4-hydroxypiperidinomethyl)fenoxy]-propylaminu s 0,047 molu chlorhydrátu chloridu 1-oxidu kyseliny nikotinové získá:

1-oxid N-[3-[(3-methylpiperidinomethyl)-fenoxy]propyl]-3-pyridinkarboxamidu (SR 58042).

Teplota tání: 108—110 °C (příklad 8).

Výtěžek: 35 % teorie.

Analýza:

$C_{22}H_{29}N_3O_5$:

Vypočteno:

68,90 % C, 7,62 % H, 10,96 % N

Nalezeno:

68,72 % C, 7,81 % H, 10,91 % N

a

1-oxid N-[3-[3-(4-hydroxypiperidinomethyl)-fenoxy]propyl]-3-pyridinkarboxamidu (SR 58067).

Teplota tání: 113—116 °C (příklad 9).

Výtěžek: 30 % teorie.

Analýza:

$C_{21}H_{26}N_3O_4$:

Vypočteno:

65,44 % C, 7,06 % H, 10,90 % N

Nalezeno:

65,14 % C, 7,11 % H, 10,77 % N

Příklad 10

Ke směsi 0,03 molu 3-(3-hexamethyleniminomethylfenoxy)propylaminu a 0,095 molu pyridinu ve 100 ml methylenchloridu, míchané při 0 °C, se přidá po částech 0,047 molu chlorhydrátu chloridu 1-oxidu kyseliny nikotinové, načež se reakční směs míchá po dobu 90 minut při okolní teplotě a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Jestliže se potom postupuje jako v příkladě 7, získá se 1-oxid N-[3-(3-hexamethyleniminomethylfenoxy)puropyl]-3-pyridinkarboxamidu (SR 58052).

Teplota tání: 91—93 °C.

Výtěžek: 33 % teorie.

Analýza:

$C_{22}H_{29}N_3O_5$:

Vypočteno:

68,90 % C, 7,62 % H, 10,96 % N

Nalezeno:

69,00 % C, 7,89 % H, 11,06 % N

Příklady 11 až 13

Postupuje se stejně jako v příkladě 7, přičemž se reakcí 0,03 molu

3-(3-benzylmethylaminomethylfenoxy)-propylaminu,

3-[3-(3-hydroxymethyl)piperidinomethylfenoxy]propylaminu nebo

3-[3-(4-methylpiperazinomethyl)-fenoxy]propylaminu

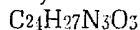
s 0,047 molu chlorhydrátu chloridu 1-oxidu kyseliny nikotinové v methylenchloridu získá:

1-oxid N-[3-(3-benzylmethylaminomethylfenoxy)propyl]-3-pyridinkarboxamidu (SR 58083).

Teplota tání: 94—96 °C.

Výtěžek: 30 % teorie.

Analýza:



Vypočteno:

71,09 % C, 6,71 % H, 10,36 % N

Nalezeno:

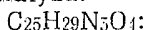
70,87 % C, 6,75 % H, 10,19 % N

a

1-oxid N-[3-[3-(3-hydroxymethyl)piperidinomethyl]fenoxylpropyl]-3-pyridinkarboxamidu (SR 580 58087) ve formě sklovitého produktu; (příklad 12).

Výtěžek: 20 % teorie.

Analýza:



Vypočteno:

68,94 % C, 6,71 % H, 9,65 % N

Nalezeno:

68,56 % C, 6,81 % H, 9,47 % N

nukleární magnetické rezonanční spektrum (DMSO- d_6):

3,2 ppm (m, CH_2);4,0 ppm (~t, ArOCH_2);

8,55 ppm (~t, 2CH pyridinu);

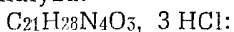
a

1-oxid N-[3-[3-(4-methylpiperazinomethyl)-fenoxylpropyl]-3-pyridinkarboxamidu ve formě trichlorhydrátu (SR 58 084A);

teplota tání: 200 až 205 °C (příklad 13);

výtěžek: 45 % teorie;

Analýza:



Vypočteno:

51,07 % C, 6,33 % H, 8,51 % N

Nalezeno:

50,85 % C, 6,35 % H, 8,44 % N.

Příklad 14

K roztoku 0,04 molu 3-[3-(3-methylpiperidinomethyl)fenoxylpropyl]aminu ve 40 ml acetonitrilu se přidá 0,04 molu anhydridu 1-oxidu kyseliny nikotinové (Synthesis, 1981, 618) a reakční směs se míchá při teplotě 50 až 60 °C po dobu dvou hodin a potom se odpaří k suchu za sníženého tlaku. Zbytek se vyjme 20 ml koncentrovaného hydroxidu sodného a produkt se extrahuje 30 ml ethylacetátu. Organická fáze se vysuší nad bezvodým síranem sodným, rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a takto získaný pro-

dukt se vyčistí chromatograficky na silikagelu způsobem popsaným v příkladu 7. Tímto způsobem se získá 1-oxid N-[3-[3-(3-methylpiperidinomethyl)fenoxylpropyl]-3-pyridinkarboxamidu, který je identický s produktem z příkladu 8;

teplota tání: 108 — 110 °C.

Příklad 15

K roztoku 0,03 molu 1-oxidu kyseliny nikotinové ve 40 ml methylenchloridu obsahujícího 10 ml triethylaminu se přidá při teplotě 0 až 5 °C během asi 10 minut 0,03 molu chlormravenčanu isobutylnatého rozpuštěného v 15 ml methylenchloridu, načež se reakční směs míchá při téže teplotě po dobu 30 minut. K téže směsi se při téže teplotě přidá 0,03 molu 3-[3-(3-methylpiperidinomethyl)fenoxylpropyl]aminu rozpuštěného v 15 ml methylenchloridu a vzniklá směs se míchá po dobu 2 hodin při teplotě místnosti, načež se reakční směs promyje 10 ml vody. Organická fáze se zfiltruje, vysuší nad bezvodým síranem sodným a odpaří k suchu za sníženého tlaku, načež se zbytek vyčistí chromatograficky na silikagelu způsobem, popsaným v příkladě 7. Tímto způsobem se získá 1-oxid N-[3-[3-(3-methylpiperidinomethyl)fenoxylpropyl]-3-pyridinkarboxamidu, který je identický s produktem z příkladu 8.

Příklad 16

K roztoku 11,6 g 1-oxidu kyseliny nikotinové, 11,2 g 4-nitrofenolu a 8,2 g triethylaminu ve 160 ml methylenchloridu se přidá 17,6 g benzotriazoloxyl-tris-[dimethylamino]fosfoniumhexafluorofosfátu. Teplota směsi se zvýší a získá se roztok, ze kterého se oddělí aktivní ester. Směs se míchá ještě 30 minut, načež se vyloučená sraženina odfiltruje a promyje nejdříve methylenchloridem a potom diethyletherem. Tímto způsobem se získá 1-oxid 4-nitrofenyl-3-pyridinkarboxylátu.

Teplota tání: 234 až 236 °C (za rozkladu).

Takto získaný aktivní ester se přidá k roztoku 3,8 g 3-[3-(3-methylpiperidinomethyl)fenoxylpropyl]aminu v 70 ml methanolu a získaná směs se míchá po dobu 3 hodin při teplotě 50 °C. Rozpouštědlo se odpaří, zbytek se vyjme 30 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a roztok se třikrát promyje 20 ml ethylacetátu. Potom se pH roztoku nastaví na hodnotu 7,8, roztok se vysolí chloridem sodným a šestkrát extrahuje 30 ml ethylacetátu. Spojené organické extrakty se vysuší nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří k suchu. Produkt se potom vyčistí chromatografií na silikagelu způsobem popsaným v příkladu 7. Tímto způsobem se získá 1-oxid N-[3-[3-(3-methylpiperidinome-

thyl)fenoxy]propyl]-3-pyridinkarboxamidu, který je identický s produktem z příkladu 8.

Příklad 17

K roztoku 5 g 4-dimethylaminopyridinu v 80 ml acetonitrilu se přidá 5,6 g 1-oxidu kyseliny nikotinové. Směs se míchá po dobu 10 minut při okolní teplotě, načež se k ní přidá 9,2 g dicyklohexylkarbodiimidu. Po 5 minutách při teplotě místnosti se přidá 10 g 3-[3-(methylpiperidinomethyl)fenoxy]propylaminu, rozpuštěného ve 20 ml acetonitrilu. Probíhá mírně exotermní reakce (20 až 25 °C), přičemž dochází k rozpouštění, které je ukončeno téměř úplně po pěti minutách. Směs se potom míchá 4 hodiny při teplotě 40 °C, načež se vytvořená dicyklohexylmočovina odfiltruje a promyje acetonitrilem. Filtrát se odpaří k suchu za sníženého tlaku a zbytek se vyčistí chromatografií na silikagelu způsobem popsaným v příkladu 7. Tímto způsobem se získá 1-oxid N-[3-[3-(3-methylpiperidinomethyl)fenoxy]propyl]-3-pyridinkarboxamidu, který je identický s produktem z příkladu 8.

Teplota tání: 108 až 110 °C.

Příklad 18

K suspenzi 2,8 g 1-oxidu kyseliny nikotinové, 2,5 g dimethylaminopyridinu, 8,8 g benzotriazolylloxy-tris-(dimethylamino)fosfoniumhexafluorofosfátu ve 40 ml acetonitrilu se přidá při teplotě 20 °C a za míchání 5 g 3-[3-(3-methylpiperidinomethyl)fenoxy]propylaminu rozpuštěného v 10 ml acetonitrilu. Lze pozorovat zvýšení teploty až na 30 °C a vytvoření roztoku, který se potom míchá po dobu 2 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku, ke zbytku se přidá 20 ml koncentrovaného roztoku hydroxidu sodného a směs se extrahuje 4krát 40 ml ethylacetátu. Po odpaření organických extraktů se zbytek vyčistí chromatografií na silikagelu způsobem popsaným v příkladu 7. Tímto způsobem se získá 1-oxid N-[3-[3-(3-methylpiperidinomethyl)fenoxy]propyl]-3-pyridinkarboxamidu, který je identický s produktem z příkladu 8.

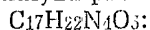
Příklad 19

Ke směsi 0,03 molu 3-[4-dimethylaminomethylpyrid-2-yloxy]propylaminu a 0,095 molu pyridinu ve 100 ml methylenchloridu, míchané při teplotě 0 °C, se přidá po částech 0,047 molu chlorhydrátu chloridu kyseliny nikotinové ve formě 1-oxidu, načež se směs míchá po dobu 90 minut při okolní teplotě a potom se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku. Dále se postupuje, jako je to uvedeno v příkladu 1, přičemž se získá seskvioxalát 1-oxidu N-[3-[4-dimethylaminomethylpyrid-2-yloxy]propyl]-3-pyridinkarboxami-

du.

Neutralizací takto získaného produktu hydroxidem sodným se získá 1-oxid N-[3-[4-dimethylaminomethylpyrid-2-yloxy]propyl]-3-pyridinkarboxamidu (SR 58 098); teplota tání: 103 až 106 °C.

Analýza pro:



Vypočteno:

61,80 % C, 6,71 % H, 17,04 % N

Nalezeno:

61,21 % C, 6,73 % H, 16,97 % N

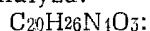
Příklady 20 a 21

Postupuje se stejně jako v příkladu 7, přičemž se reakcí 0,03 molu 3-(4-piperidinomethylpyrid-2-yloxy)propylaminu a 3-(4-dimethylaminomethylpyrid-2-yloxy)propylaminu s 0,047 molu chlorhydrátu chloridu kyseliny nikotinové ve formě 1-oxidu získá:

1-oxid N-[3-(4-piperidinomethylpyrid-2-yloxy)propyl]-3-pyridinkarboxamidu (SR 58 065);

teplota tání: 87 až 89 °C (příklad 20);
výtěžek: 35 % teorie;

analýza:



Vypočteno:

64,84 % C, 7,07 % H, 15,12 % N

Nalezeno:

64,98 % C, 7,16 % H, 15,14 % N

a

1-oxid N-[3-(4-dimethylaminomethylpyrid-2-yloxy)propyl]-3-pyridinkarboxamidu (SR 58 098);

teplota tání: 103 až 106 °C (příklad 21);

výtěžek: 35 % teorie;

tento produkt je identický s produktem 19.

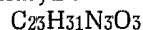
Příklad 22

Postupuje se jako v příkladu 16, přičemž se reakcí 0,03 molu 3-[3,5-dimethylpiperidinomethylfenoxy]propylaminu s 0,03 molu 1-oxidu 4-nitrofenyl-3-pyridinkarboxylátu získá 1-oxid N-[3-[3,5-dimethylpiperidinomethylfenoxy]propyl]-3-pyridin karboxamidu;

teplota tání: 102 až 105 °C;

výtěžek: 30 %;

analýza:



Vypočteno:

69,49 % C, 7,86 % H, 10,57 % N

Nalezeno:

69,24 % C, 7,95 % H, 10,66 % N

Příklad 23

Tablety s obsahem sloučenin, popsanych v příkladech 1 až 12 a 18 až 22 mají následující složení:

účinná látka	150 mg
mikrokrystalická celulóza	75 mg
talek	15 mg
polyvinylpyrrolidon	30 mg
vysrážený oxid křemičitý	25 mg
stearát hořečnatý	5 mg.

Výše uvedené složky se s výjimkou lubrikačního prostředku mísí po dobu 15 minut v hnětací mísičce, načež se v hnětení pokračuje za postupného přidávání vody. Potom se vzniklá směs nechá projít skrze síto s velikostí otvorů 1,25 mm. Získané granule se vysuší v sušárně s nuceným prouděním vzduchu až k dosažení relativně nízké reziduální vlhkosti (okolo 2 %). Potom se ke granulím přidá lubrikační prostředek a z granulátu se vylišují tablety.

Hmotnost jedné tablety: 300 mg.

Stejným způsobem se připraví tablety s obsahem 250 mg účinné látky.

Příklad 24

K teplému roztoku 0,003 molu 1-oxidu N-[3-[3-(3-methylpiperidinomethyl)fenoxyl]propyl]-3-pyridinkarboxamidu ve 30 ml etha-

nolu se přidá teplý roztok 0,003 molu kyseliny fumarové ve 20 ml ethanolu. Získaný roztok se potom odpaří k suchu a zbytek se vyjme acetone. Vykrytalizovaný produkt se odfiltruje a vysuší, načež se rozmělní a znovu suspenduje v teplém acetonu po dobu 5 minut. Po vychladnutí, filtraci a vysušení se získá monofumarát 1-oxidu N-[3-[3-(3-methylpiperidinomethyl)fenoxyl]propyl]-3-pyridinkarboxamidu;

teplota tání: 138 až 140 °C;

výtěžek: 90 %;

analýza:

$C_{22}H_{19}N_3O_5$, $C_4H_4O_4$

Vypočteno:

62,51 % C, 6,66 % H, 8,41 % N

Nalezeno:

62,14 % C, 6,44 % H, 8,19 % N

Stejným způsobem se za použití kyseliny maleinové získá monomaleát 1-oxidu N-[3-[3-(3-methylpiperidinomethyl)fenoxyl]propyl]-3-pyridinkarboxamidu;

teplota tání: 120 až 122 °C;

výtěžek: 92 %;

analýza:

$C_{22}H_{19}N_3O_5$, $C_4H_4O_4$

Vypočteno:

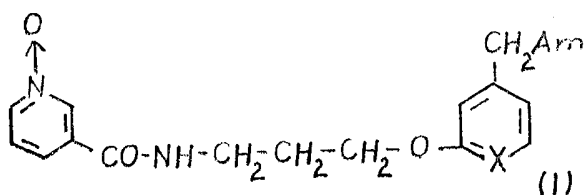
62,51 % C, 6,66 % H, 8,41 % N

Nalezeno:

62,29 % C, 6,47 % H, 8,28 % N

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby N-substituovaného 1-oxidu nikotinamidu obecného vzorce I

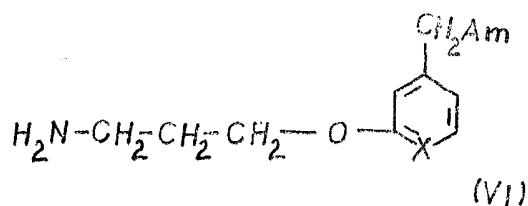


ve kterém

X znamená atom dusíku nebo skupinu CH_a

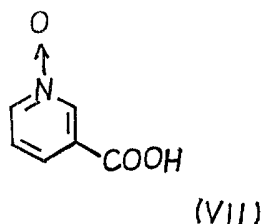
Am znamená dialkylaminovou skupinu, ve které alkylové skupiny mají 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylaminovou skupinu, ve které alkylové skupiny mají 1 až 4 atomy uhlíku, substituovanou fenylovou skupinou, pyrroli-

dínovou skupinu, morfolinovou skupinu, hexamethyleniminovou skupinu, piperidinovou skupinu, piperidinovou skupinu substituovanou methylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, hydroxymethylovou skupinou nebo dvěma methylovými skupinami nebo piperazinovou skupinu substituovanou v poloze 4 alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, a jeho farmaceuticky přijatelných solí, vyznačený tím, že se uvede v reakci amin obecného vzorce VI



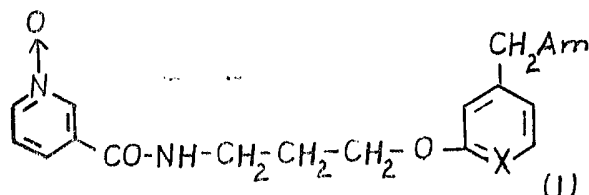
ve kterém

X a Am mají výše uvedený význam, s funkčním derivátem karboxylové kyseliny vzorce VII



zvoleného ze skupiny zahrnující aktivovanou volnou kyselinu, anhydrid kyseliny, smíšený anhydrid kyseliny, chlorid kyseliny a aktivní ester, v organickém rozpouštědle, jakým je například methanol, methylenchlorid, dichlorethan nebo chloroform, při teplotě od 0 °C do teploty varu reakční směsi, načež se takto získaný produkt případně převede na farmaceuticky přijatelnou sůl působením roztoku farmaceuticky přijatelné kyseliny v organickém rozpouštědle.

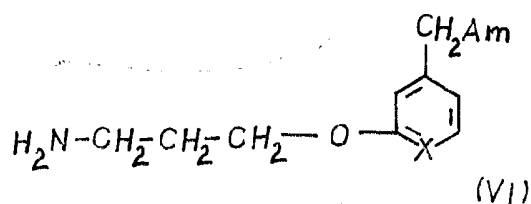
2. Způsob podle bodu 1 výroby N-substituovaného 1-oxidu nikotinamidu obecného vzorce I



ve kterém

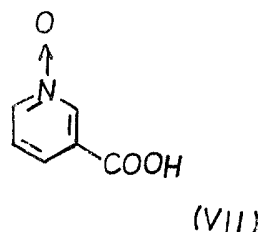
X znamená atom dusíku nebo skupinu CH a

Am znamená dialkylaminovou skupinu, ve které alkylové skupiny mají 1 až 4 atomy uhlíku, pyrrolidinovou skupinu, morfolinovou skupinu a piperidinovou skupinu, a jeho farmaceuticky přijatelných solí, vyznačený tím, že se uvede v reakci amin obecného vzorce VI



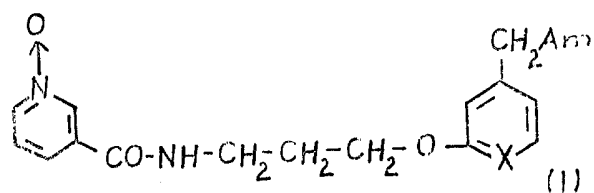
ve kterém

X a Am mají výše uvedený význam, s funkčním derivátem karboxylové kyseliny vzorce VII



zvoleného ze skupiny zahrnující aktivovanou volnou kyselinu, anhydrid kyseliny, smíšený anhydrid kyseliny, chlorid kyseliny a aktivní ester, v organickém rozpouštědle, jakým je například methanol, methylenchlorid, dichlorethan nebo chloroform, při teplotě od 0 °C do teploty varu reakční směsi, načež se takto získaný produkt případně převede na farmaceuticky přijatelnou sůl působením roztoku farmaceuticky přijatelné kyseliny v organickém rozpouštědle.

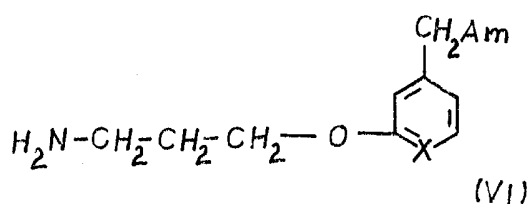
3. Způsob podle bodu 1 výroby N-substituovaného 1-oxidu nikotinamidu obecného vzorce I



ve kterém

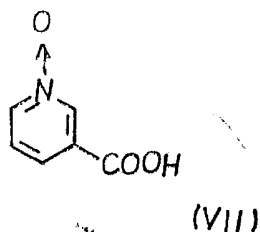
X znamená skupinu CH a

Am znamená dialkylaminovou skupinu, ve které alkylové skupiny mají 1 až 4 atomy uhlíku, substituovanou fenylovou skupinou, hexamethyleniminovou skupinu, piperidinovou skupinu substituovanou methylovou skupinou, hydroxylovou skupinou nebo hydroxymethylovou skupinou nebo piperazinovou skupinu substituovanou v poloze 4 alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, a jeho farmaceuticky přijatelných solí, vyznačený tím, že se uvede v reakci amin obecného vzorce VI



ve kterém

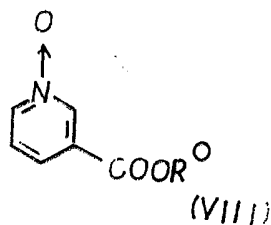
X a Am mají výše uvedený význam, s funkčním derivátem karboxylové kyseliny vzorce VII



zvoleného ze skupiny zahrnující aktivovanou volnou kyselinu, anhydrid kyseliny, smíšený anhydrid kyseliny, chlorid kyseliny a aktivní ester, v organickém rozpouštědle, jakým je například methanol, methylenchlorid, dichlorethan nebo chloroform, při teplotě od teploty 0°C do teploty varu reakční směsi, načež se takto získaný produkt případně převede na farmaceuticky přijatelnou sůl působením roztoku farmaceuticky přijatelné kyseliny v organickém rozpouštědle.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako funkčního derivátu karboxylové kyseliny vzorce VII použije chloridu ve formě chlorhydrátu.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako funkčního derivátu karboxylové kyseliny vzorce VII použije sloučeniny obecného vzorce VIII



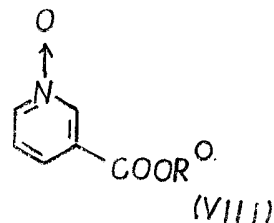
ve kterém

R^o znamená nitrofenylovou skupinu.

6. Způsob podle bodu 2, vyznačený tím,

že se jako funkčního derivátu karboxylové kyseliny vzorce VII použije chloridu ve formě chlorhydrátu.

7. Způsob podle bodu 2, vyznačený tím, že se jako funkčního derivátu karboxylové kyseliny vzorce VII použije sloučeniny obecného vzorce VIII

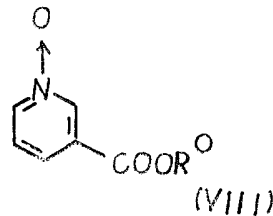


ve kterém

R^o znamená nitrofenylovou skupinu.

8. Způsob podle bodu 3, vyznačený tím, že se jako funkčního derivátu karboxylové kyseliny vzorce VII použije chloridu ve formě chlorhydrátu.

9. Způsob podle bodu 3, vyznačený tím, že se jako funkčního derivátu karboxylové kyseliny vzorce VII použije sloučeniny obecného vzorce VIII



ve kterém

R^o znamená nitrofenylovou skupinu.