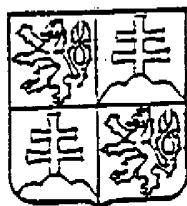


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 00838-92

(13) A3

5(51) C 07 D 223/16,
215/224,
243/12,
//A 61 K 31/395,
31/47,
31/55

(22) 19.03.92

(32) 21.03.91

(31) 91/00863

(33) CH

(40) 14.10.92

(71) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, Basle, CH

(72) Klaus Michael, Weil/Rhein, DE
Mohr Petr, Basle, CH

(54) Nové amidy karboxylových kyselin, způsob jejich
výroby a farmaceutické přípravky na jejich bázi

(57) Nové amidy karboxylových kyselin a anilidy
obecného vzorce I, kde R_2 představuje vodík,
nižší alkyl nebo kation; R^2 představuje vodík,
nižší alkyl, nižší alkoxy nebo halogen; M
představuje skupinu -CONH- nebo -NHCO-; X a Y

představuje skupinu $-CR^3R^4$ nebo -CONR⁵-; Z

představuje $-CR^6R^7$; R^3 , R^4 , R^6 a R^7 představují
vodík nebo nižší alkyl; R^5 představuje alkyl a n
číslo 0, 1 nebo 2; přičemž alespoň jeden ze
zbytků X a Y představuje skupinu obecného vzorce
-CONR⁵, kterýto zbytek je vázán k fenylvému
kruhu prostřednictvím atomu vodíku; jsou
užitečné při léčení a profylaxi neoplasií,
dermatóz a keratosis senilis.

1535
9. III 9 2
URAD
VYNÁLEZ
A OBJEVY

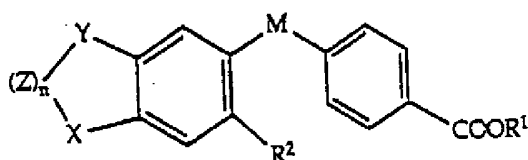
Nové amidy karboxylových kyselin, způsob jejich výroby a farmaceutické přípravky na jejich bázi

Oblast techniky

Vynález se týká nových amidů karboxylových kyselin, způsobu jejich výroby a farmaceutických přípravků na jejich bázi.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou nové amidy a anilidy karboxylových kyselin obecného vzorce I



(I)

kde

R^1 představuje atom vodíku, nižší alkylskupinu nebo kation;

R^2 představuje atom vodíku, nižší alkylskupinu, nižší alkoxy-skupinu nebo halogen;

M představuje skupinu $-CONH-$ nebo $-NHCO-$;

X a Y představují skupinu obecného vzorce $>CR^3R^4$ nebo $-CONR^5-$;

Z představuje skupinu obecného vzorce $>CR^6R^7$;

R^3 , R^4 , R^6 a R^7 představují atom vodíku nebo nižší alkylskupinu;

R^5 představuje alkylskupinu a

n představuje číslo 0, 1 nebo 2;

příčemž alespoň jeden ze zbytků X nebo Y představuje skupinu obecného vzorce $-CONR^5-$, kterýžto zbytek je prostřednictvím atomu dusíku vázán k fenylovému kruhu.

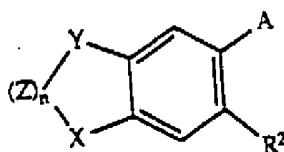
Předmětem vynálezu je dále způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, farmaceutické přípravky na bázi sloučenin obecného vzorce I, použití sloučenin obecného vzorce I jako léčiva pro potlačování a profylaxi neoplasií, dermatóz a keratosis senilis, jakož i použití sloučenin obecného vzorce I při výrobě farmaceutických přípravků pro léčení a profylaxi těchto chorob.

Výrazem "nižší" se rozumí skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku. Alkyl- a alkoxy skupiny mohou mít řetězec přímý nebo rozvětvený. Takovou skupinou je například methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, sek.butyl nebo terc.butyl; nebo methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, n-butoxy, sek. nebo terc.butoxyskupina. Výraz "halogen" označuje fluor, chlor nebo jod.

Karboxylové kyseliny obecného vzorce I tvoří s bázemi, zejména hydroxidy alkalických kovů, soli. Takovými hydroxidy jsou přednostně hydroxid sodný nebo hydroxid draselný. Tyto sole rovněž spadají do rozsahu vynálezu.

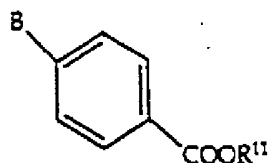
Přednostní skupinou sloučenin obecného vzorce I jsou sloučeniny, v nichž n znamená číslo 1 nebo 2, přednostně 2. Dále se dává přednost sloučeninám obecného vzorce I, v nichž jeden ze zbytků X a Y představuje skupinu obecného vzorce $-\text{CONR}^5$ a druhý skupinu obecného vzorce $>\text{CR}^3\text{R}^4$. R^1 a R^2 představují přednostně vodík; R^3 a R^4 představují přednostně nižší alkylskupinu; R^5 představuje přednostně methyl; R^6 a R^7 mají přednostně význam vodíku.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno vyrábět tak, že se sloučenina obecného vzorce II



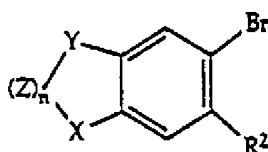
(II)

nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



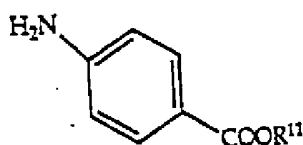
(III)

nebo že se sloučenina obecného vzorce IV



(IV)

nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce V



(V)

a oxidem uhelnatým za přítomnosti přechodového kovu a aminu;

příčemž.

- a) symbol A představuje karboxylovou skupinu nebo její reaktivní derivát a B představuje aminoskupinu; nebo
- b) symbol A představuje aminoskupinu a B představuje karboxylovou skupinu nebo její reaktivní derivát;

a R¹¹ představuje nižší alkylskupinu;

a je-li to žádoucí, zmýdelní se esterskupina COOR¹¹ a vytvořená kyselina se izoluje jako ~~taková~~ nebo ve formě své soli.

Reakce sloučeniny obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce III se provádí o sobě známými postupy acylace aminů. Přednostně se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II, v níž A představuje skupinu halogenidu karboxylové kyseliny, např. -COCl, se sloučeninou obecného vzorce III v níž B představuje

skupinu $-NH_2$, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I v níž M představuje skupinu vzorce $-CONH-$; nebo se nechá reagovat amin obecného vzorce II s acylhalogenidem obecného vzorce III, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, v níž M představuje skupinu vzorce $-NHCO-$.

Shora popsaná acylace se provádí účelně za přítomnosti báze, například organické báze, jako je pyridin.

Jako katalyzátor při reakci sloučeniny obecného vzorce IV se sloučeninou obecného vzorce V a oxidem uhelnatým přichází v úvahu například nikl a zejména platina. Jako aminy přicházejí v úvahu zejména terciární aminy, jako je tributylamin a triethylamin, které mohou zároveň sloužit jako rozpouštědla pro reakční složky. Je-li to žádoucí, může se použít přídatného inertního rozpouštědla, jako je dimethylformamid nebo dimethylacetamid. Reakce se provádí účelně za zvýšených teplot, například při 50 až 100°C a za zvýšeného tlaku CO, například 0,5 až 2 MPa.

Ester karboxylové kyseliny obecného vzorce I se může hydrolyzovat na karboxylovou kyselinu o sobě známými způsoby, například působením alkálií, zejména působením vodného alkoholického hydroxidu sodného nebo hydroxidu draselného, za teplot ležících v rozmezí od teploty místnosti do teploty varu reakční směsi. Karboxylovou kyselinu obecného vzorce I je možno izolovat jako volnou kyselinu nebo ji převést na farmaceuticky vhodnou sůl, například sodnou nebo draselnou sůl.

Sloučeniny použité při výrobě sloučenin obecného vzorce I jako výchozí látky, pokud se nejedná o známé nebo výše popsané sloučeniny, je možno připravovat analogicky se známými nebo dále popsanými způsoby výroby.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky vhodné soli jsou farmakodynamicky cenné sloučeniny. Je možno jich použít při topické a systemické terapii benigních a maligních

neoplasíí, premaligních lézí a také při systemické a topické profylaxi uvedených afekcí.

Dále jsou tyto sloučeniny vhodné pro topickou a systemickou terapii akné, proriasis a jiných progresivních dermatóz se zvýšenou nebo patologickou keratinizací, a také zánětlivých a alergických dermatologických afekcí a rovněž při keratosis senilis. Sloučeniny podle vynálezu se mohou dále použít při léčbě onemocnění sliznic, která jsou provázena zánětlivými, degenerativními nebo metaplastickými změnami.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou používat také k léčbě zánětlivých alergických, reumatických a imunologických onemocnění různých orgánů. Takovými chorobami jsou například primární chronická polyarthrititis, spondylarthrititis ancylopoetica, osteoarthritis, arthritidy a arthrosy; ekzémy, atopická dermatitis, rhinitis allergica, asthma bronchiale; autoimunitní choroby, jako například lupus erythematosus a Reiterův syndrom. Na rozdíl od retinoidů, u sloučenin podle vynálezu nebylo možno stanovit žádný teratogenní účinek na kulturu buněk embryonálních základů dolních končetin (Arch. Toxicol. /1987/, 60 : 403).

Účinnost sloučenin obecného vzorce I při léčení akné lze stanovit například "in vitro" podle antiproliferačního účinku na lidské sebocyty (J. Invest. Dermatol. 90 /1988/, 554) nebo jako vliv na mazovou ušní žlázu samců syrských zlatých křečků (J. Invest. Dermatol. 81 /1983/, 43 a 68 /1977/, 171). Při inhibici sebocytární proliferace vykázaly zkoušené sloučeniny obecného vzorce I inhibiční účinnost (ED_{50}) v koncentraci 0,1 až 1 μ mol.

Při zkoušce na modelu křeččího ucha bylo při dávkách zkoušené sloučeniny obecného vzorce I v rozmezí 0,5 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti pozorováno zmenšení průměrného průřezu žlázy o asi 20 až 40 %.

Sloučenin obecného vzorce I a jejich solí je proto možno používat jako léčiv, například ve formě farmaceutických přípravků.

Tyto přípravky je možno podávat enterálně, parenterálně nebo topicky. Pro enterální aplikaci jsou vhodné přípravky ve formě tablet, kapslí, dražé, sirupů, suspenzí, roztoků a čípků. Pro parenterální aplikaci se hodí přípravky ve formě infúzních nebo injekčních roztoků.

Dávky, v nichž je přípravek podáván, je možno měnit v závislosti na druhu a způsobu podávání a podle potřeb pacienta.

~~Při orálním podávání sloučenin podle vynálezu přicházejí~~
v úvahu u dospělých dávky asi 0,1 až 100 mg/kg, přednostně 0,5 až 50 mg/kg tělesné hmotnosti denně.

Přípravky lze podávat v jedné nebo více dávkách. Přednostní aplikační formou jsou kapsle s obsahem účinné látky 5 až 500 mg.

Přípravky mohou obsahovat inertní a nebo také farmakodynamicky aktivní přísady. Tablety nebo granuláty mohou například obsahovat pojiva, plniva, nosiče nebo ředidla. Kapalně připravené se mohou nacházet například ve formě sterilních roztoků mísitelných s vodou. Kapsle mohou vedle účinné látky obsahovat plnivo nebo zahušťovadlo. Dále mohou být přítomny přísady zlepšující chuť a také obvyklé látky, jako konzervační a stabilizační prostředky, smáčedla a emulgátory, jakož i soli pro úpravu osmotického tlaku, pufrů a jiné přísady.

Výše uvedenými nosiči mohou být organické i anorganické látky, například voda, želatina, mléčný cukr, škroby, stearan hořečnatý, mastek, arabská guma, polyalkylenglykoly atd. Předpokladem je, že všechny pomocné látky použité při výrobě přípravků jsou netoxické.

Při topické aplikaci se účinné látky podávají účelně ve formě mastí, tinktur, krémů, roztoků, lotionů, sprejů, suspenzí atd. Přednost se dává mastím a krémům a také roztokům. Přípravky vhodné pro topické podávání je možno vyrobit tak, že se sloučenina podle vynálezu jako účinný podíl smísí s netoxickými, inertními, pro topické podávání vhodnými a pro takové přípravky obvyklými pevnými nebo kapalnými nosiči.

Pro topické podávání jsou vhodné roztoky asi 0,1 až 5%, přednostně 0,3 až 2%, jakož i masti a krémy asi 0,1 až 5%, přednostně 0,3 až 2%.

Přípravky mohou popřípadě obsahovat také antioxidační činidla, například tokoferol, N-methyl- α -tokoferamin a také t-butylhydroxyanisol nebo t-butylhydroxytoluen.

Příklady provedení vynálezu

P ř í k l a d 1

A. Roztok 25,0 g 4,4-dimethyltetralonu ve 180 ml ledové kyseliny octové se smísí s 15,8 g azidu sodného. Získaný roztok se zahřeje na 80°C a v průběhu jedné hodiny se k němu přidá 25 ml koncentrované kyseliny sírové. Poté se reakční směs míchá ještě 30 minut, načež se nalije na směs ledu a koncentrovaného hydroxidu sodného. Potom se směs extrahuje octanem sodným, extrakt se promyje chloridem sodným, vysuší a odpaří. Tak se získá 32 g surového produktu, který se bez dalšího použije pro další reakci.

B. 8,85 g natriumhydridu (asi 55%) se pod atmosférou argonu suspenduje ve 100 ml dimethylformamidu. K této suspenzi se za chlazení na 0°C přidá roztok 32 g surového produktu získaného způsobem podle odstavce A ve 100 ml dimethylformamidu a směs se jednu hodinu míchá. Potom se k ní přidá 15,8 methyljodidu a chladicí lázeň se odstaví. Po odeznění

silně exotermické reakce se směs nalije na led a extrahuje diethyletherem. Extrakt se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší a odpaří. Flash chromatografií na silikagelu (petrolether/ethylacetát, 7 : 3) se získá 16,0 g čistého 2,3,4,5-tetrahydro-1,5,5-trimethyl-2-oxo-1H-1-benzazepinu ve formě bezbarvého oleje.

B. K 7,1 ml acetanhydridu se při 0°C opatrně přikapou 2,0 ml 65% kyseliny dusičné. Tento roztok se přidá k roztoku 3,14 g 2,3,4,5-tetrahydro-1,5,5-trimethyl-2-oxo-1H-1-benzazepinu v 9,0 ml acetanhydridu a 2,8 ml ledové kyseliny octové. Reakční směs se nechá 3 dny stát při teplotě místnosti a poté ~~se nalije na led. Potom se tato směs promyje postupně vodou,~~ roztokem uhličitanu sodného a znovu vodou, vysuší a odpaří. Zbytek se překrystaluje ze směsi ethylacetátu a hexanu, a tak se získá 3,39 g 2,3,4,5-tetrahydro-1,5,5-trimethyl-7-nitro-2-oxo-1H-1-benzazepinu o teplotě tání 113 až 115°C.

C. 3,33 g nitrosloučeniny získané podle odstavce B se rozpustí ve 190 ml abs. ethanolu a získaný roztok se hydrogenuje za normálního tlaku a za přítomnosti 230 mg 5% palladia na uhlí při teplotě místnosti. Po 1,5 hodiny se katalyzátor odfiltruje a za sníženého tlaku se odstraní rozpouštědlo. Získá se 2,92 g 7-amino-2,3,4,5-tetrahydro-1,5,5-trimethyl-2-oxo-1H-1-benzazepinu o teplotě tání 119 až 122°C.

D. Zahřátím 2,86 g monoethylesteru teteftalové kyseliny s 1,94 ml SOCl_2 na teplotu zpětného toku se získá odpovídající chlorid kyseliny, který se pečlivě vysuší a rozpustí ve 25 ml pyridinu. Získaný roztok se při 0°C pod atmosférou argonu po kapkách smísí s roztokem 2,91 sloučeniny získané v odstavci C ve 12 ml pyridinu. Po 30 minutách se reakční směs za teploty místnosti nalije na směs ledu a koncentrované kyseliny chlorovodíkové a poté extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje postupně vodou, roztokem uhličitanu sodného a znovu vodou, vysuší se a odpaří. Získá se 4,24 g ethyl-p-(2,3,4,5-tetrahydro-1,5,5-trimethyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-7-yl)karbamoylbenzoátu ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 224 až 226°C (z ethylacetátu).

P ř í k l a d 2

- A. K roztoku lithiumdiisopropylaminu, získanému při 0°C z 26,4 ml diisopropylaminu a 116 ml 1,6M n-butyllithia v hexanu, ve 220 ml absolutního tetrahydrofuranu se po jeho ochlazení na -78°C přikape roztok 27,8 g 2,3,4,5-tetrahydro-1-methyl-2-oxo-1H-1-benzazepinu v 50 ml absolutního tetrahydrofuranu. Reakční směs se ohřeje na teplotu místnosti a poté se za chlazení na -78°C smísí s 19,4 ml methyljodidu. Potom se odstaví chladicí lázeň. Reakční směs se míchá ještě 30 minut a pak se nalije na směs ledu a koncentrované kyseliny chlorovodíkové a extrahuje diethyletherem. Extrakt se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší a odpaří. Získá se 28,7 g surového produktu, který se shora popsaným způsobem znovu alkyluje. Takto získaný surový produkt se přečistí flash chromatografií na silikagelu (pětrolether/ethylacetát, 85 : 15), a tak se získá 18,1 g čistého 2,3,4,5-tetrahydro-1,3,3-trimethyl-2-oxo-1H-1-benzazepinu ve formě bezbarvého oleje.
- B. Roztok 18,0 g 2,3,4,5-tetrahydro-1,3,3-trimethyl-2-oxo-1H-1-benzazepinu ve 250 ml methylenchloridu se smísí s 2,0 g práškového železa. Tato směs se po kapkách smísí s 5,83 ml bromu ve 30 ml methylenchloridu. Reakční směs se přes noc zahřívá na teplotu zpětného toku a potom nalije na led a extrahuje diethyletherem. Extrakt se promyje roztokem pyrosiřičitanu sodného, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší a odpaří. Zbytek se překrystaluje ze směsi ethylacetátu a hexanu, a tak se získá 21,4 g čistého 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1,3,3-trimethyl-2-oxo-1H-1-benzazepinu.
- C. Roztok 3,7 g sloučeniny bromu získané podle odstavce C v 80 ml absolutního tetrahydrofuranu se pod atmosférou argonu po kapkách smísí s 9,5 ml 1,6M n-butyllithia v hexanu při -78°C . Po patnáctiminutové reakci se reakční směs po dobu 10 minut vede silný proud CO_2 . Potom se reakční směs nalije

na směs ledu a koncentrované kyseliny chlorovodíkové a extrahuje ethylacetátem. Extrakt se pro další přečištění extrahuje 1N hydroxidem sodným. Hodnota pH vodné fáze se přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové nastaví na méně než 1 a znovu se extrahuje ethylacetátem. Organický extrakt se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší a odpaří. Získá se 2,50 g 2,3,4,5-tetrahydro-1,3,3-trimethyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-7-yl-karboxylové kyseliny o teplotě tání 240 až 241°C (z ethylacetátu).

D. 2,38 g 2,3,4,5-tetrahydro-1,3,3-trimethyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-7-ylkarboxylové kyseliny se zahřívá 30 minut s 1,75 ml thionylchloridu na teplotu zpětného toku. Takto získaný odpovídající chlorid kyseliny se pečlivě vysuší a rozpustí ve 20 ml absolutního pyridinu. Získaný roztok se při 0°C přikápe k roztoku 1,50 g ethylesteru 4-aminobenzoové kyseliny ve 20 ml absolutního pyridinu. Reakce se nechá probíhat 1 hodinu při teplotě místnosti. Poté se reakční směs nalije na směs ledu a koncentrované kyseliny chlorovodíkové a extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se promyje postupně vodou, 0,5N hydroxidem sodným a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší a odpaří. Tak se získá 2,95 g čistého ethyl-p-(2,3,4,5-tetrahydro-1,3,3-trimethyl-2-oxo-1H-1-benzazepinu-7-karboxamido)-benzoátu o teplotě tání 169 až 170°C (z ethylacetátu).

P ř í k l a d 3

A. K roztoku ethoxidu sodného, čerstvě připravenému z 10,5 g sodíku a 400 ml absolutního ethanolu pod atmosférou argonu, se přidá 43,0 g diethylesteru dimethylmalonové kyseliny a poté 24,7 g o-fenylendiaminu. Reakční směs se v průběhu 2 hodin kontinuálně zahřívá na 180°C, přičemž se plynule destiluje ethanol. Suchý zbytek se po ochlazení rozetře s koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou, vytvořená sraženina se odfiltruje a promyje vodou a ethanol. Po vysušení za vysokého vakua se získá 30,2 g 2,3,4,5-tetrahydro-3,3-

-dimethyl-2,4-dioxo-1H-1,5-benzodiazepin ve formě hnědavého prášku, o teplotě tání vyšší než 270°C . Tento produkt se postupně pod atmosférou argonu, za teploty 0°C přidá k 17,0 g natriumhydridu (asi 55%) v 300 ml absolutního dimethylformamidu. Po odeznění exotermické reakce se ke směsi přidá 27,6 ml methyljodidu. Reakční směs se zahřeje na teplotu místnosti, nalije na led a extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší a zkoncentruje do krystalizace. Získá se 29,5 g 2,3,4,5-tetrahydro-1,3,3,5-tetramethyl-2,4-dioxo-1H-1,5-benzodiazepinu o teplotě tání 159 až 160°C .

- B. K 15 g benzodiazepindionu získanému v předchozím stupni v 200 ml methylenchloridu se pod atmosférou argonu přidá 1,0 g práškového železa a přikape se 6,65 ml bromu. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti a poté se smísí ještě jednou s 3,33 ml bromu a 0,50 g práškového železa. Reakce se nechá probíhat další 3 hodiny. Reakční směs se poté nalije na led a extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje roztokem pyrosiřičitanu, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší a zkoncentruje do krystalizace. Získá se 10,9 g 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1,3,3,5-tetramethyl-2,4-dioxo-1H-1,5-benzodiazepinu o teplotě tání $194,5$ až 195°C .
- C. Roztok 5,00 g bromidu, získaného shora popsáním způsobem, v 200 ml absolutního tetrahydrofuranu se pod atmosférou argonu, při -78°C po kapkách smísí s 12,1 ml 1,6M n-butyllithia v hexanu. Po 30 minutách se odstaví chladicí lázeň a směs se 10 minut vede silný proud CO_2 . Poté se reakční směs nalije na směs ledu a koncentrované kyseliny chlorovodíkové a extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou, vysuší a odpaří. Získá se 2,71 g 2,3,4,5-tetrahydro-1,3,3,5-tetramethyl-2,4-dioxo-1H-1,5-benzodiazepin-7-ylkarboxylové kyseliny o teplotě tání vyšší než 275°C .

D. 3,17 g karboxylové kyseliny získané podle odstavce C se 30 minut zahřívá na teplotu zpětného toku s 2,6 ml thionylchloridu. Tak se získá odpovídající chlorid kyseliny, který se po pečlivém vysušení rozpustí v 30 ml absolutního pyridinu. K získanému roztoku se pod atmosférou argonu při 0°C přikape roztok 1,98 g ethylesteru 4-aminobenzoové kyseliny v 15 ml absolutního pyridinu. Reakční směs se nechá 30 minut reagovat při teplotě místnosti, potom se nalije na směs ledu a koncentrované kyseliny chlorovodíkové a několikrát extrahuje větším množstvím ethylacetátu. Extrakt se promyje vodou, vysuší a odpaří. Získá se 3,98 ethyl-p-(2,3,4,5-tetrahydro-1,3,3,5-tetramethyl-2,4-dioxo-1H-1,5-benzodiazepin-7-karbox-mido)benzoátu o teplotě tání 278 až 279°C.

P ř í k l a d 4

A. K 5,1 ml acetanhydridu se při 0°C opatrně přikape 1,3 ml kyseliny dusičné (65%). Získaný roztok se přidá k roztoku 3,00 g 2,3,4,5-tetrahydro-1,3,3,5-tetramethyl-2,4-dioxo-1H-1,5-benzodiazepinu v 6,5 ml acetanhydridu a 2,1 ml ledové kyseliny octové. Reakční směs se nechá 3 dny stát při teplotě místnosti a poté přefiltruje. Zbytek se důkladně promyje vodou, vysuší a překrystaluje z ethanolu. Získá se 2,11 g 2,3,4,5-tetrahydro-1,3,3,5-tetramethyl-7-nitro-2,4-dioxo-1H-1,5-benzodiazepinu o teplotě tání 224 až 225°C.

B. Suspenze 2,35 g nitrosloučeniny získané v odstavci A v 100 ml ethanolu se za přítomnosti 0,5 g 5% palladia na uhlí hydrogenuje přes noc za normálního tlaku a při teplotě místnosti. Poté se směs přefiltruje přes pomocnou filtrační látku. Filtrát se promyje vodou a odpaří. Zbytek se digeruje v diethyletheru. Tak se získá 2,12 g 7-amino-2,3,4,5-tetrahydro-1,3,3,5-tetramethyl-2,4-dioxo-1H-1,5-benzodiazepinu o teplotě tání 221 až 222°C.

C. 1,58 g monoethylesteru tereftalové kyseliny se zahřátím s 1,5 ml thionylchloridu na teplotu zpětného toku převede na odpovídající chlorid kyseliny, který se po pečlivém vysušení rozpustí v 10 ml absolutního pyridinu. Získaný roztok se přikape k roztoku 2,01 g aminosloučeniny získané podle odstavce B v 15 ml absolutního methanolu při teplotě 0°C. Po 30 minutách se reakční směs za teploty místnosti nalije na směs ledu a koncentrované kyseliny chlorovodíkové a extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší a odpaří. Zbytek se překrystaluje z ethylacetátu a tak se získá 2,89 g ethyl-p-/(2,3,4,5-tetrahydro-1,3,3,5-tetramethyl-2,4-dioxo-1H-1,5-benzodiazepin-7-yl)-karbamoyl/benzoátu o teplotě tání vyšší než 270°C.

P ř í k l a d 5

Podobně jako v příkladu 1 se ze 7-amino-2,3,4,5-tetrahydro-1,5,5-trimethyl-2-oxo-1H-1-benzazepinu a p-ethoxykarbonylbenzoylchloridu získá ethyl-p-/(2,3,4,5-tetrahydro-1,3,3-trimethyl-2-oxo-1-benzazepin-7-yl)karbamoyl/benzoát o teplotě tání 183 až 184°C.

P ř í k l a d 6

Podobně jako v příkladu 1 se ze 7-amino-2,3,4,5-tetrahydro-1-methyl-2-oxo-1H-1-benzazepinu a p-ethoxykarbonylbenzoylchloridu získá ethyl-p-/(2,3,4,5-tetrahydro-1-methyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-7-yl)karbamoyl/benzoát o teplotě tání 184,5 až 185°C.

P ř í k l a d 7

1,00 g ethyl-p-/(2,3,4,5-tetrahydro-1,5,5-trimethyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-7-yl)karbamoyl/benzoátu v 75 ml směsi ethanolu a vody (2 : 1) se smísí s 0,40 g hydroxidu sodného. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti, potom se nalije na směs

ledu a koncentrované kyseliny chlorovodíkové a extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší. Zbytek se zkoncentruje až do krystalizace. Získá se 0,79 g p-(2,3,4,5-tetrahydro-1,5,5-trimethyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-7-yl)karbamoyl/benzoové kyselina o teplotě tání vyšší než 275°C.

P ř í k l a d 8

Podobně jako v příkladu 7 se připraví:

p-(2,3,4,5-tetrahydro-1,3,3-trimethyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-7-yl)karbamoyl/benzoová kyselina o teplotě tání 272 až 273°C;

~~p-(2,3,4,5-tetrahydro-1-methyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-7-yl)karbamoyl/benzoová kyselina o teplotě tání vyšší než 270°C;~~

rac-p-(2,3,4,5-tetrahydro-1,3,5,5-tetramethyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-7-yl)karbamoyl/benzoová kyselina o teplotě tání vyšší než 250°C a

p-(2,3,4,5-tetrahydro-1,3,3,5-tetramethyl-2,4-dioxo-1H-1,5-benzodiazepin-7-yl)karbamoyl/benzoová kyselina o teplotě tání vyšší než 270°C.

P ř í k l a d 9

K 1,00 g ethyl-p-(2,3,4,5-tetrahydro-1,5,5-trimethyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-7-karboxamido)benzoátu v 10 ml směsi ethanolu a tetrahydrofuranu (1 : 1) se přidá 1,69 ml 3N hydroxidu sodného. Reakční směs se míchá 3 dny při teplotě místnosti, poté nalije na směs ledu a koncentrované kyseliny chlorovodíkové a extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší a odpaří. Zbytek se překrystaluje z ethylacetátu, čímž se získá 0,81 g p-(2,3,4,5-tetrahydro-1,5,5-trimethyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-7-karboxamido)benzoové kyseliny o teplotě tání vyšší než 275°C.

P ř í k l a d 1 0

Podobně jako v příkladu 9 se připraví:

p-(2,3,4,5-tetrahydro-1,3,3,5-tetramethyl-2,4-dioxo-1H-1,5-benzodiazepin-7-karboxamido)benzoová kyselina o teplotě tání vyšší než 270°C;

p-(2,3,4,5-tetrahydro-1,3,3-trimethyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-7-karboxamido)benzoová kyselina o teplotě tání 265 až 266°C;

p-(2,3,4,5-tetrahydro-1-methyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-7-karboxamido)benzoová kyselina o teplotě tání vyšší než 270°C;

rac-p-(2,3,4,5-tetrahydro-1,3-dimethyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-7-karboxamido)benzoová kyselina o teplotě tání vyšší než 280°C;

rac-p-(2,3,4,5-tetrahydro-1,3-dimethyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-8-karboxamido)benzoová kyselina o teplotě tání vyšší než 260°C a

rac-p-(2,3,4,5-tetrahydro-1,3,5,5-tetramethyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-7-karboxamido)benzoová kyselina o teplotě tání vyšší než 250°C.

P ř í k l a d 1 1

5 g 7-brom-3,4-dihydro-4,4-dimethyl-1-propyl-2(1H)chinolinonu se rozpustí v 40 ml tributylaminu a zahřívá 64 hodin v autoklávu za přítomnosti 15 g ethylesteru p-aminobezoové kyseliny a 1 g dichloridu bis(trifenylfosfin)palládnatého v atmosféře oxidu uhelného za tlaku 1,5 MPa na teplotu 110°C. Po ochlazení se ze směsi odfiltruje katalyzátor a směs se zředí ethylacetátem, promyje ledově chladnou 3N kyselinou chlorovodíkovou a vodou a poté odpaří. Chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu (2:1) se oddělí přebytečný ethylester p-aminobezoové kyseliny. Po překrystalování ze směsi ethylacetátu a hexanu se získá 5,2 g ethylesteru p-(1-propyl-1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimethyl-2-oxo-7-chinolinkarboxamido)benzoové kyseliny o teplotě tání 142 až 144°C.

7-brom-3,4-dihydro-4,4-dimethyl-1-propyl-2(1H)-chinolinon, který byl použit jako výchozí látka, je možno připravit následujícím způsobem:

44,3 g práškového hydroxidu draselného se suspenduje ve 200 ml dimethylsulfoxidu. K suspenzi se přikape roztok 50 g amidu N-(3-bromfenyl)-3,3-dimethylakrylové kyseliny ve 300 ml DMSO. Směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti a poté se k ní přikape roztok 50,3 g propyljodidu v 200 ml DMSO. Po 2 hodinách se reakční směs nalije do ledové vody a 3x extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se několikrát promyje vodou, vysuší a odpaří. Získá se surový produkt, který se přefiltruje na sloupci silikagelu (eluční činidlo hexan/ethylacetát, 9 : 1), čímž se získá 58 g N-propyl-N-(3-bromfenyl)-3,3-dimethylakrylamidu ve formě žlutého oleje. Tento produkt se rozpustí v 1,5 litru vysokovroucího petroletheru. K roztoku se postupně přidá 52,3 g chloridu hlinitého a směs se zahřívá 2,5 hodiny na teplotu zpětného toku. Poté se směs ochladí na 0 až 5°C a přidá se 500 ml ledově chladné 1N kyseliny chlorovodíkové. Směs se zředí vodou a několikrát extrahuje etherem. Extrakt se vysuší a odpaří se rozpouštědlo. Získá se směs 7-brom- a 5-brom-3,4-dihydro-4,4-dimethyl-1-propyl-2(1H)-chinolinonu (6 : 4) ve formě žlutého oleje, která se přefiltruje na sloupci silikagelu za použití směsi hexanu a 5% ethylacetátu, jako elučního činidla a vyjme do malého množství hexanu. Po naočkování 7-bromsloučeninou zachlazení vykristaluje 12,2 g čistého 7-brom-3,4-dihydro-4,4-dimethyl-1-propyl-2(1H)-chinolinonu ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 50 až 51°C.

P ř í k l a d 1 2

37,2 g 6-amino-3,4-dihydro-1,4,4-trimethyl-2(1H)-chinolinonu se rozpustí v 600 ml pyridinu. Získaný roztok se za teploty místnosti po kapkách smísí s roztokem 43 g 4-ethoxykarbonylbenzoylchloridu v 80 ml tetrahydrofuranu. Po 20 hodinách míchání za teploty místnosti se reakční směs nalije do ledové vody a extrahuje několikrát ethylacetátem. Organická fáze se promyje chladnou

2N kyselinou chlorovodíkovou a vodou, vysuší a odpaří. Získá se surový produkt, který se chromatografuje na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu (2 : 1) a poté ethylacetátu, jako elučních činidel. Překrystalováním ze směsi ethylacetátu a hexanu se získá 45,5 g ethylesteru p-/(1,2,3,4-tetrahydro-1,4,4-trimethyl-2-oxo-6-chinolyl)karbamoyl)benzoové kyseliny o teplotě tání 197 až 199°C.

Aminosloučeninu, použitou jako výchozí látka, je možno připravit následujícím způsobem:

Směs 50 g 3,4-dihydro-1,4,4-trimethyl-2(1H)-chinolinonu a 130 ml acetanhydridu se rozpustí ve 42 ml kyseliny octové. Při teplotě 0 až 5°C se k roztoku opatrně přikape směs 105 ml acetanhydridu a 29 ml kyseliny dusičné (kterou lze získat pomalým přikapáním kyseliny dusičné k acetanhydridu při teplotě 0°C). Reakční směs se míchá 3 dny při teplotě místnosti, poté nalije do ledové vody a extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se promyje chladným zředěným roztokem uhličitanu sodného a vodou, vysuší se a odpaří. Získá se slabě hnědavý olej, který vykrystaluje po rozetření s malým množstvím etheru. Získá se 42 g 3,4-dihydro-1,4,4-trimethyl-6-nitro-2(1H)-chinolinonu o teplotě tání 125 až 127°C (ze směsi ethylacetátu a hexanu). Tento produkt se rozpustí ve 2,5 litru ethanolu a hydrogenuje za přítomnosti 5% palladia na uhlí, za normálního tlaku při teplotě místnosti. Surový produkt se překrystaluje ze směsi ethylacetátu a hexanu, a tak se získá 34 g 6-amino-3,4-dihydro-1,4,4-trimethyl-2(1H)-chinolinonu o teplotě tání 126 až 128°C.

P ř í k l a d 1 3

Suspenze 40 g ethylesteru p-/(1,2,3,4-tetrahydro-1,4,4-trimethyl-2-oxo-6-chinolyl)karbamoyl)benzoové kyseliny v 800 ml ethanolu se smísí s roztokem 60 g hydroxidu draselného v 500 ml vody. Směs se míchá 3 hodiny při teplotě 50°C, a tak se získá světle žlutý roztok. Reakční směs se odpaří na polovinu,

zředí ledovou vodou a chladnou 2N kyselinou chlorovodíkovou. Vyloučená karboxylová kyselina se odsaje, promyje ledovou vodou a vysuší za vysokého vakua při 80°C. Zbytek se překrystaluje ze 300 ml octové kyseliny. Získá se 31,5 g p-(1,2,3,4-tetrahydro-1,4,4-trimethyl-2-oxo-6-chinolyl)karbamoyl/benzoové kyseliny o teplotě tání 285 až 287°C.

P ř í k l a d 1 4

6 g 3,4-dihydro-1,4,4-trimethyl-2-oxo-6-chinolinkarboxylové kyseliny se smísí s 20 ml thionylchloridu a směs se 2 hodiny zahřívá na teplotu zpětného toku. Po odpaření přebytečného thionylchloridu se získá olejovitý zbytek, který se rozpustí v 10 ml tetrahydrofuranu. Roztok se pomalu přikape k roztoku 3,9 g ethylesteru 4-aminobenzoové kyseliny ve 40 ml pyridinu a směs se 20 hodin míchá při teplotě místnosti, nalije do ledové vody a několikrát extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se promyje 2N kyselinou chlorovodíkovou, vysuší a odpaří. Získaný olejovitý surový produkt se přečistí chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu (2 : 1), jako elučního činidla a překrystaluje ze směsi hexanu a ethylacetátu. Získá se 4,9 g ethylesteru p-(1,2,3,4-tetrahydro-1,4,4-trimethyl-2-oxo-6-chinolinkarboxamido)benzoové kyseliny o teplotě tání 175 až 177°C.

3,4-dihydro-1,4,4-trimethyl-2-oxo-6-chinolinkarboxylovou kyselinu, která byla použita jako výchozí látka, lze připravit následujícím způsobem:

Roztok 19,7 g 6-acetyl-3,4-dihydro-1,4,4-trimethyl-2(1H)-chinolinonu v 100 ml dioxanu se při 0°C přikape k vodnému roztoku bromnanu sodného, který lze připravit přikapáním 17,2 g bromu k roztoku 34,4 g hydroxidu sodného v 170 ml vody při 0°C. Po hodinovém míchání se vytvoří dvoufázová reakční směs.

Vrchní fáze se zahodí. Ke spodní fázi se přidá 20 ml 10% roztoku hydrosulfidu sodného, směs se silně okyselí přidávkem koncentrované kyseliny chlorovodíkové, několikrát extrahuje ethylacetátem, vysuší a odpaří. Získá se 17,9 g 3,4-dihydro-1,4,4-trimethyl-2-oxo-6-chinolinkarboxylové kyseliny o teplotě tání 195 až 197°C (ze směsi methylenchloridu a hexanu).

P ř í k l a d 1 5

Podobně jako v příkladu 13 se zmýdelněním 2,6 g ethylesteru p-(1,2,3,4-tetrahydro-1,4,4-trimethyl-2-oxo-6-chinolinkarboxamidobenzoové kyseliny) reakcí s vodným roztokem hydroxidu draselného a překrystalováním z kyseliny octové získá 1,8 g p-(1,2,3,4-tetrahydro-1,4,4-trimethyl-2-oxo-6-chinolinkarboxamido)benzoové kyseliny o teplotě tání nad 315°C (za rozkladu).

P ř í k l a d 1 6

Podobně jako v příkladu 11 se připraví:

ethyl-p-(2,3,4,5-tetrahydro-1,5,5-trimethyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-7-karboxamido)benzoát o teplotě tání 179 až 180°C;

ethyl-p-(2,3,4,5-tetrahydro-1-methyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-7-karboxamido)benzoát o teplotě tání 169 až 170°C;

ethyl-rac-p-(2,3,4,5-tetrahydro-1,3-dimethyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-8-karboxamido)benzoát o teplotě tání 223 až 224°C a

ethyl-rac-p-(2,3,4,5-tetrahydro-1,3,5,5-tetramethyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-7-karboxamido)benzoát o teplotě tání 185 až 187°C.

P ř í k l a d 1 7

Podobně jako v příkladu 13 se zmýdelněním 4 g ethylesteru p-(1-propyl-1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimethyl-2-oxo-7-chinolinkarboxamido)benzoové kyseliny po překrystalování ze směsi

ethylacetátu a hexanu získá 2,7 g p-(1-propyl-1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimethyl-2-oxo-7-chinolinkarboxamido)benzoové kyseliny o teplotě tání 215 až 217°C.

P ř í k l a d 1 8

Podobně jako v příkladu 11 se karboxylací 7-brom-1-decyl-3,4-dihydro-4,4-dimethyl-2(1H)-chinolinonu katalyzovanou palladiem a reakcí s ethylesterem p-aminobenzoové kyseliny získá po překrystalování z diisopropyleteru ethylester p-(1-decyl-1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimethyl-2-oxo-chinolinkarboxamido)benzoové kyseliny o teplotě tání 95 až 96°C.

Sloučenina bromu, použitá jako výchozí látka, se připraví, podobně jako v příkladu 11, tak, že se amid N-(3-bromfenyl)-3,3-dimethylakrylové kyseliny alkyluje reakcí s decylbromidem a poté cyklizuje za přítomnosti chloridu hlinitého. Isomerní sloučeniny bromu získané cyklizační reakcí se v tomto případě rozdělí středotlakou chromatografií na sloupci Merck (eluční činidlo: směs hexanu a ethylacetátu, 9 : 1). 7-bromchinolinsloučenina má nižší hodnotu R_F a získá se ve formě žlutého oleje.

P ř í k l a d 1 9

Podobně jako v příkladu 13 se zmydlením ethylesteru p-(1-decyl-1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimethyl-2-oxo-chinolinkarboxamido)benzoové kyseliny a po překrystalování ze směsi ethylacetátu a hexanu získá p-(1-decyl-1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimethyl-2-oxochinilinkarboxamido)benzoová kyselina ve formě bílých krystalů o teplotě tání 161 až 163°C.

P ř í k l a d 2 0

Podobně jako v příkladu 11 se karboxylací 7-brom-3,4-dihydro-1,4,4-trimethyl-2(1H)-chinolinonu (o teplotě tání 92 až 94°C) která je katalyzovaná palladiem,

a reakcí s ethylesterem p-aminobenzoové kyseliny a po překrystalování ze směsi methylenchloridu a etheru získá ethylester p-(1,2,3,4-tetrahydro-1,4,4-trimethyl-2-oxo-7-chinolinkarboxamido)benzoové kyseliny o teplotě tání 129 až 130°C.

P ř í k l a d 2 1

Podobně jako v příkladu 13 se zmydelněním ethylesteru p-(1,2,3,4-tetrahydro-1,4,4-trimethyl-2-oxo-7-chinolinkarboxamido)benzoové kyseliny a po překrystalování ze směsi ethylacetátu a hexanu získá p-(1,2,3,4-tetrahydro-1,4,4-trimethyl-2-oxo-7-chinolinkarboxamido)benzoová kyselina o teplotě tání 290 až 292°C.

P ř í k l a d 2.2

A. 14,62 g 1-tetralonu ve 45 ml methylenchloridu se za chlazení směsí ledu a chloridu sodného smísí s 29,3 ml anhydridu kyseliny trifluoroctové a 8,40 g dusičnanu amonného. Po 18 hodinách se směs opatrně nalije na směs ledu a koncentrovaného hydroxidu sodného a extrahuje diethyletherem. Organická fáze se postupně promyje roztokem uhličitanu sodného a roztokem chloridu sodného, vysuší a odpaří. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu (hexan/ethylacetát, 9 : 2) a poté překrystaluje ze směsi hexanu a ethylacetátu (1 : 1). Získá se 7,87 g 7-nitro-1-tetralon ve formě hnědavých krystalů o teplotě tání 104 až 105°C.

B. 7,87 g 7-nitro-1-tetralonu se předloží do 55 ml AcOH, přidá se 7,0 g NaN_3 a směs se zahřívá na 60°C. Poté se pomalu přikapává 10,3 ml koncentrované kyseliny sírové. Začne se vyvíjet dusík a teplota směsi stoupne na 90°C. Reakční směs se 0,5 hodiny ponechá při této teplotě, poté ochladí, opatrně nalije na směs ledu a 28% hydroxidu sodného a extrahuje ethylacetátem. Exktrakt se promyje malým množstvím vody, vysuší a odpaří. Flash chromatografií na oxidu křemičitém (hexan/

/ethylacetát (1 : 1) až čistý ethylacetát) se získá 2,58 g 2,3,4,5-tetrahydro-8-nitro-2-oxo-1H-1-benzazepinu ve formě hnědých krystalů o teplotě tání 224 až 226°C, kromě toho také regioisomerní laktam a nezreagovaná výchozí látka.

C. K 650 mg 55% natriumhydridu ve 20 ml absolutního dimethylformamidu se přidá 2,58 g 2,3,4,5-tetrahydro-8-nitro-2-oxo-1H-1-benzazepinu a takto získaná směs se rozpustí ve 30 ml absolutního dimethylformamidu. Roztok se míchá 1 hodinu, ochladí se na 0°C. Poté se k němu pomalu přikape 1,35 ml methyljodidu. Po 45 minutách se reakční směs nalije na led a extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší a odpaří. Flash chromatografií na oxidu křemičitém (hexan/ethylacetát, 1 : 1) se získá 2,46 g 2,3,4,5-tetrahydro-1-methyl-8-nitro-2-oxo-1H-1-benzazepinu ve formě oranžových krystalů, o teplotě tání 151 až 152°C.

D. 1,34 g 2,3,4,5-tetrahydro-1-methyl-8-nitro-2-oxo-1H-1-benzazepinu se rozpustí v 90 ml absolutního ethanolu. Získaný roztok se hydrogenuje přes noc za přítomnosti 150 mg 5% palladia na uhlí, při teplotě místnosti a atmosférickém tlaku. Získaný produkt se přefiltruje přes skleněnou nuč a odpaří. Získá se 1,20 g 8-amino-2,3,4,5-tetrahydro-1-methyl-2-oxo-1H-1-benzazepinu ve formě světle růžové pevné látky.

E. Z 1,37 g monoethylesteru kyseliny tereftalové se zahříváním s 2,50 ml SOCl₂ na teplotu zpětného toku získá odpovídající chlorid. Tento acylchlorid se pečlivě vysuší za vysokého vakua a rozpustí v 5 ml absolutního pyridinu. Roztok se při 0°C přikape k 1,22 g 8-amino-2,3,4,5-tetrahydro-1-methyl-2-oxo-1H-1-benzazepinu předloženému v 5 ml absolutního pyridinu. Reakce se nechá probíhat 0,5 hodiny při teplotě místnosti. Poté se reakční směs nalije na směs ledu a koncentrované kyseliny chlorovodíkové a extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje postupně roztokem uhličitanu sodného a roztokem chloridu sodného, vysuší se a zkoncentruje

za vakua na asi 15ml objem, přičemž se začne srážet konečný produkt. Přímou krystalizací se získá 1,90 g ethyl p-(2,3,4,5-tetrahydro-1-methyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-8-yl)karbamoyl/benzoátu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 194,5 až 195,5°C.

P ř í k l a d 2 3

Roztok 850 g ethyl p-(2,3,4,5-tetrahydro-1-methyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-8-yl)karbamoyl/benzoátu ve 20 ml tetrahydrofuranu a 10 ml ethanolu se smísí s 10 ml 1,2N hydroxidu sodného. Zprvu dvoufázová směs se intenzivně míchá při 35°C, po 8 hodinách nalije na směs ledu a koncentrované kyseliny chlorovodíkové a bohatě extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje malým množstvím roztoku chloridu sodného, vysuší, zkoncentruje, opětovně refluxuje v ethylacetátu a vysuší. Získá se 400 mg p-(2,3,4,5-tetrahydro-1-methyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-8-yl)karbamoyl/benzoové kyseliny ve formě béžových krystalů o teplotě tání nad 270°C.

P ř í k l a d 2 4

Podobně jako v příkladu 22 se z 4,4-dimethyl-1-tetralonu, jako výchozí látky, získá ethyl p-(2,3,4,5-tetrahydro-1,5,5-trimethyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-8-yl)karbamoyl/benzoát ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 174 až 175°C.

P ř í k l a d 2 5

Podobně jako v příkladu 23 se z ethyl p-(2,3,4,5-tetrahydro-1,5,5-trimethyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-8-yl)karbamoyl/benzoátu, jako výchozí látky, získá p-(2,3,4,5-tetrahydro-1,5,5-trimethyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-8-yl)karbamoyl/benzoová kyselina ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání nad 250°C.

P ř í k l a d 2 6

Podobně jako v příkladu 11 se z 7-brom-3,4-dihydro-4,4-dimethyl-1-butyl-2(1H)-chinolinonu, jako výchozí látky, získá amidací katalyzovanou palladiem ethyl p-(1-butyl-2,3,4,5-tetrahydro-5,5-dimethyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-7-karboxamido)benzoát ve formě béžových krystalů o teplotě tání 137 až 138°C.

P ř í k l a d 2 7

Podobně jako v příkladu 9 se z ethyl p-(1-butyl-2,3,4,5-tetrahydro-5,5-dimethyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-7-karboxamido)-benázotu, jako výchozí látky, získá p-(1-butyl-2,3,4,5-tetrahydro-5,5-dimethyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-7-karboxamido)benzoová kyselina ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 269 až 270°C.

P ř í k l a d 2 8

Podobně jako v předcházejících příkladech lze vyrobit následující sloučeniny:

ethyl-p/(1,2,3,4-tetrahydro-1,4,4-trimethyl-2-oxo-7-chinolyl)-karbamoyl/benzoát;

p/(1,2,3,4-tetrahydro-1,4,4-trimethyl-2-oxo-7-chinolyl)karbamoyl/-benzoovou kyselinu;

ethyl p/(1,2,3,4-tetrahydro-1-propyl-4,4-dimethyl-2-oxo-7-chinolyl)karbamoyl/benzoát;

p/(1,2,3,4-tetrahydro-1-propyl-4,4-dimethyl-2-oxo-7-chinolyl)-karbamoyl)benzoovou kyselinu;

ethyl p-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-5-indolinkarboxamido)benzoát;

ethyl p-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-5-indoliny1)karbamoyl/benzoát;

ethyl p-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-6-indolinkarboxamido)benzoát;

ethyl p-(1,3,3-trimethyl-2-oxo-6-indoliny1)karbamoyl/benzoát;

ethyl p-(2,3,4,5-tetrahydro-1,3,3-trimethyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-8-yl)karbamoyl/benzoát;

ethyl p-(2,3,4,5-tetrahydro-1-methyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-8-karboxamido)benzoát;

p-(2,3,4,5-tetrahydro-1-methyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-8-karboxamido)benzoovou kyselinu;

ethyl p-(2,3,4,5-tetrahydro-1-n-butyl-5,5-dimethyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-7-yl)karbamoyl/benzoát;

p-(2,3,4,5-tetrahydro-1-n-butyl-5,5-dimethyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-7-yl)karbamoyl/benzoovou kyselinu.

P ř í k l a d A

Tvrdé želatinové kapsle je možno vyrobit následujícím způsobem:

<u>Složka</u>	<u>mg/kapsle</u>
1. prášek, získaný rozprašovacím sušením, obsahující 75 % sloučeniny obecného vzorce I	200
2. natriumdioktylsulfosukcinát	0,2
3. natriumkarboxymethylcelulóza	4,8
4. mikrokryсталická celulóza	86,0
5. mastek	8,0
6. stearan hořečnatý	1,0

C e l k e m	300

Rozprašovacím sušením se získá prášek, jehož základem je účinná látka, želatina a mikrokryсталická celulóza a který vykazuje střední velikost zrn pod 1μ (podle autokorelační spektroskopie). Takto získaný prášek se navlhčí vodným roztokem natriumkarboxymethylcelulózy a natriumdioktylsulfosukcinátu a prohněte. Získaná masa se granuluje. Granulát se vysuší, prosije a smísí s mikrokryсталickou celulózą, mastkem a stearanem hořečnatým. Práškem se plní kapsle velikosti 0.

p ř í k l a d B

Tablety je možno vyrobit následujícím způsobem:

<u>Složka</u>	<u>mg/tableta</u>
1. Sloučenina obecného vzorce I ve formě jemně mletého prášku	500
2. práškový mléčný cukr	100
3. bílý kukuřičný škrob	60
4. Povidone K30	8
5. bílý kukuřičný škrob	112
6. mastek	16
7. stearan hořečnatý	4

C e l k e m	800

Jemně mletá účinná látka se smísí s mléčným cukrem a jedním dílem kukuřičného škrobu. Směs se navlhčí vodným roztokem Povidone K30 a prohněte. Získaná masa se granuluje, granulát se vysuší, prosije a smísí se zbývajícím kukuřičným škrobem, mastkem a stearanem hořečnatým a lisuje na tablety vhodné velikosti.

p ř í k l a d C

Měkké želatinové kapsle je možno vyrobit následujícím způsobem:

<u>Složka</u>	<u>mg/kapsle</u>
1. sloučenina obecného vzorce I	50
2. triglycerid	450

C e l k e m	500

10 g sloučeniny obecného vzorce I se za míchání, v atmosféře inertního plynu, bez přístupu světla rozpustí v 90 g triglyceridu se středně dlouhým řetězcem. Tento roztok se zpracuje na měkké želatinové kapsle obsahující po 50 mg účinné látky.

P ř í k l a d D

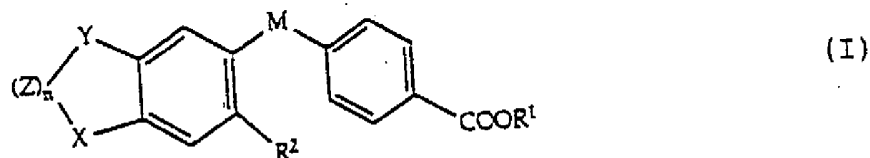
Lotion je možno vyrobit následujícím způsobem:

<u>Složka</u>	
1. sloučenina obecného vzorce I, jemně mletá	3,0 g
2. Carbopol 934	0,6 g
3. hydroxid sodný	q.s. do pH = 6
4. ethanol, 94 %	50,0 g
5. demineralizovaná voda	do 100,0 g

Bez přístupu světla se smísí účinná látka se směsí 94% ethanolu a vody. Do směsi se za míchání přidává Carbopol 934, dokud nedojde k plnému zželírování. Poté se pH směsi upraví přidáním hydroxidu sodného.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Amidy karboxylových kyselin obecného vzorce I



kde

R^1 představuje atom vodíku, nižší alkylskupinu nebo kation;

R^2 představuje atom vodíku, nižší alkylskupinu, nižší alkoxy-
skupinu, nebo atom halogenu;

M představuje skupinu -CONH- nebo -NHCO-;

X a Y představuje skupinu obecného vzorce $>CR^3R^4$ nebo $-CONR^5-$;

R^3 , R^4 , R^6 a R^7 představuje vždy atom vodíku nebo nižší alkylskupinu;

Z představuje skupinu obecného vzorce $>CR^6R^7$;

R^5 představuje alkylskupinu a

n představuje číslo 0, 1 nebo 2;

příčemž alespoň jeden ze zbytků X a Y představuje skupinu obecného vzorce $-CONR^5-$, kterýžto zbytek je vázán k fenylovému kruhu prostřednictvím atomu dusíku;

a farmaceuticky vhodné soli karboxylových kyselin obecného vzorce I

2. Amidy podle nároku 1, v nichž n představuje číslo 1 nebo 2.

3. Amidy podle nároku 1 nebo 2, v nichž X představuje skupinu obecného vzorce $-OCNR^5-$ a Y představuje skupinu obecného vzorce $>CR^6R^7$.

4. Amid podle nároku 3, kterým je p-(1,2,3,4-tetrahydro-1,4,4-trimethyl-2-oxo-6-chinolyl)karbamoyl/benzoová kyselina.

5. Amidy podle nároku 3, zvolené ze souboru zahrnujícího

ethyl p-(2,3,4,5-tetrahydro-1,5,5-trimethyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-7-yl)karbamoyl/benzoát;

ethyl p-(2,3,4,5-tetrahydro-1,3,3-trimethyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-7-karboxamido)benzoát;

ethyl p-(2,3,4,5-tetrahydro-1,3,3-trimethyl-2-oxo-1-benzazepin-7-yl)karbamoyl/benzoát;

ethyl p-(2,3,4,5-tetrahydro-1-methyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-7-yl)karbamoyl/benzoát;

p-(2,3,4,5-tetrahydro-1,5,5-trimethyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-7-yl)karbamoyl/benzoová kyselinu

p-(2,3,4,5-tetrahydro-1,3,3-trimethyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-7-yl)karbamoyl/benzoovou kyselinu;

p-(2,3,4,5-tetrahydro-1-methyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-7-yl)karbamoyl/benzoovou kyselinu;

rac-p-(2,3,4,5-tetrahydro-1,3,5,5-tetramethyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-7-yl)karbamoyl/benzoovou kyselinu;

p-(2,3,4,5-tetrahydro-1,5,5-trimethyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-7-karboxamido)benzoovou kyselinu;

p-(2,3,4,5-tetrahydro-1,3,3-trimethyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-7-karboxamido)benzoovou kyselinu;

p-(2,3,4,5-tetrahydro-1-methyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-7-karboxamido)benzoovou kyselinu;

rac-p-(2,3,4,5-tetrahydro-1,3-dimethyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-7-karboxamido)benzoovou kyselinu;

rac-p-(2,3,4,5-tetrahydro-1,3-dimethyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-8-karboxamido)benzoovou kyselinu;

ethylester p-(1,2,3,4-tetrahydro-1,4,4-trimethyl-6-chinoly1)-karbamoyl/benzoové kyseliny;

ethylester p-(1,2,3,4-tetrahydro-1,4,4-trimethyl-2-oxo-6-chinolinkarboxamido)benzoové kyseliny;

p-(1,2,3,4-tetrahydro-1,4,4-trimethyl-2-oxo-6-chinolinkarboxamido)benzoovou kyselinu;

ethyl p-(2,3,4,5-tetrahydro-1,5,5-trimethyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-7-karboxamido)benzoát;

ethyl p-(2,3,4,5-tetrahydro-1-methyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-7-karboxamido)benzoát;

ethyl rac-p-(2,3,4,5-tetrahydro-1,3,5,5-tetramethyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-7-karboxamido)benzoát;

ethyl p-(1-butyl-2,3,4,5-tetrahydro-5,5-dimethyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-7-karboxamido)benzoát a

p-(1-butyl-2,3,4,5-tetrahydro-5,5-dimethyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-7-karboxamido)benzoovou kyselinu.

6. Amidy podle nároku 1, v nichž Y představuje skupinu obecného vzorce $-\text{CONR}^5$ a X představuje skupinu obecného vzorce $>\text{CR}^6\text{R}^7$.

7. Amidy podle nároku 6, zvolené ze souboru zahrnujícího

rac-p-(2,3,4,5-tetrahydro-1,3,5,5-tetramethyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-7-karboxamido)benzoovou kyselinu;

ethylester p-(1-propyl-1,2,3,5-tetrahydro-4,4-dimethyl-2-oxo-7-chinolinkarboxamido)benzoové kyseliny;

ethyl rac-p-(2,3,4,5-tetrahydro-1,3-dimethyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-8-karboxamido)benzoát;

p-(1-propyl-1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimethyl-2-oxo-7-chinolinkarboxamido)benzoovou kyselinu;

ethylester p-(1-decyl-1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimethyl-2-oxochinolinkarboxamido)benzoové kyseliny;

p-(1-decyl-1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimethyl-2-oxochinolinkarboxamido)benzoovou kyselinu;

ethylester p-(1,2,3,4-tetrahydro-1,4,4-trimethyl-2-oxo-7-chinolinkarboxamido)benzoové kyseliny;

p-(1,2,3,4-tetrahydro-1,4,4-trimethyl-2-oxo-7-chinolinkarboxamido)benzoovou kyselinu;

ethyl p-(2,3,4,5-tetrahydro-1-methyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-8-yl) karbamoyl/benzoát;

p-(2,3,4,5-tetrahydro-1-methyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-8-yl) karbamoyl/benzoovou kyselinu;

ethyl p-(2,3,4,5-tetrahydro-1,5,5-trimethyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-8-yl) karbamoyl/benzoát a

p-(2,3,4,5-tetrahydro-1,5,5-trimethyl-2-oxo-1H-1-benzazepin-8-yl) karbamoyl/benzoovou kyselinu.

8. Amidy podle nároku 1 nebo 2, v nichž X a Y představuje skupinu obecného vzorce CONR^5 .

9. Amidy podle nároku 8, zvolené ze souboru zahrnujícího

ethyl p-(2,3,4,5-tetrahydro-1,3,3,5-tetramethyl-2,4-dioxo-1H-1,5-benzodiazepin-7-karboxamido)benzoát;

ethyl p-(2,3,4,5-tetrahydro-1,3,3,5-tetramethyl-2,4-dioxo-1H-1,5-benzodiazepin-7-yl) karbamoyl/benzoát;

p-(2,3,4,5-tetrahydro-1,3,3,5-tetramethyl-2,4-dioxo-1H-1,5-benzodiazepin-7-yl) karbamoyl) benzoovou kyselinu a

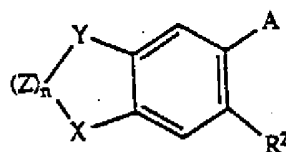
p-(2,3,4,5-tetrahydro-1,3,3,5-tetramethyl-2,4-dioxo-1H-1,5-benzodiazepin-7-karboxamido)benzoovou kyselinu.

10. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 až 9 pro použití jako léčiva.

11. Farmaceutický přípravek, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I a obvyklé farmaceutické pomocné látky.

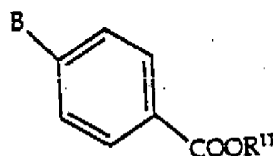
12. Použití sloučeniny obecného vzorce I pro výrobu farmaceutického přípravku pro léčení a profylaxi zánětlivých, alergických, rheumatických a imunologických onemocnění, zejména akné a psoriasis; jakož i keratosis senilis.

13. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, v y z n a č u j í c í s e t í m , se že sloučenina obecného vzorce II



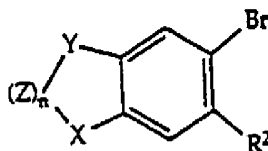
(II)

nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



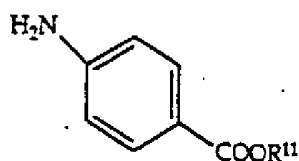
(III)

nebo se sloučenina obecného vzorce IV



(IV)

nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce V



(V)

a oxidem uhelnatým za přítomnosti přechodového kovu a aminu;
příčemž

- a) symbol A představuje karboxylovou skupinu nebo její reaktivní derivát a B představuje aminoskupinu; nebo
- b) symbol A představuje aminoskupinu a B představuje karboxylovou skupinu nebo její reaktivní derivát;

a R^{11} představuje nižší alkylskupinu; a
ostatní symboly mají shora uvedený význam; a

a je-li to žádoucí, zmýdelní se esterskupina obecného vzorce COOR^{11} a vytvořená kyselina se izoluje jako taková nebo ve formě své soli.