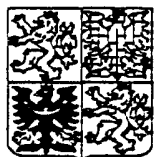


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLŮVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2520-90**

(22) Přihlášeno: 23. 05. 90

(30) Právo přednosti:

25. 05. 89 GB 89/8912071

04. 04. 90 GB 90/9007567

(40) Zveřejněno: 12. 06. 96

(47) Uděleno: 31. 07. 96

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 11. 09. 96

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 C 237/06

// **A 61 K 31/16**

(73) Majitel patentu:

FARMITALIA CARLO ERBA S. R. L., Milano,
IT;

(72) Původce vynálezu:

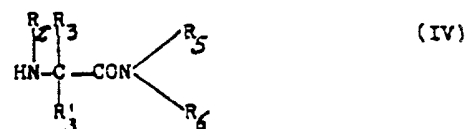
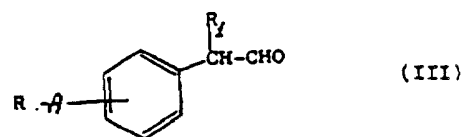
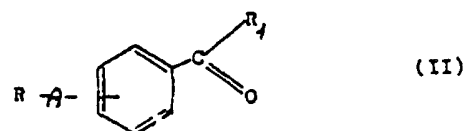
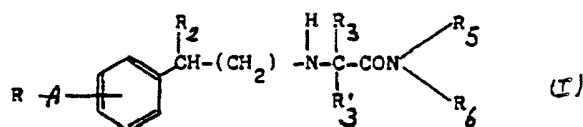
Dostert Philippe, Paris, FR;
Pevarello Paolo, Pavia, IT;
Heidempergher Franco, Milano, IT;
Varasi Mario, Milano, IT;
Bonsignori Alberto, Milano, IT;
Roncucci Romeo, Milano, IT;

(54) Název vynálezu:

**Způsob přípravy fenylalkylem
N-substituovaných
alfa-aminokarboxamidů**

(57) Anotace:

Je popsán způsob přípravy fenylalkylem N-substituovaných α -aminokarboxamidů obecného vzorce I, nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, reakcí sloučeniny obecného vzorce II nebo III se sloučeninou obecného vzorce IV, kde R je alkyl, cykloalkyl, furyl, thienyl nebo pyridyl; nebo nesubstituovaný nebo substituovaný fenyl, A je skupina $-(CH_2)_m-$ nebo $-(CH_2)_p-Y-(CH_2)_q-$, n je nula nebo 1; každý ze substituentů R_1 a R_2 jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkyl, R_3 je atom vodíku, alkyl, R'_3 je atom vodíku; nebo R_3 a R'_3 spolu dohromady s přilehlým atomem uhlíku tvoří cykloalkylový kruh, každý ze substituentů R_5 a R_6 jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkyl, které jsou účinné na centrální nervový systém a mohou být použity jako antiepileptická činidla, činidla proti Parkinsonově chorobě, neuroprotektivní činidla, antidepresanty, antispastická činidla a/nebo hypnotická činidla u savců.



Způsob přípravy fenylalkylem N-substituovaných alfa-aminokarboxamidů

Oblast techniky

Předložený vynález se týká způsobu přípravy fenylalkylem N-substituovaných α -aminokarboxamidů nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí.

Dosavadní stav techniky

Určité N-substituované α -aminokarboxamidy jsou známe například z britského patentu č. 1 140 748, kde jsou popsány i jejich farmakologické vlastnosti. V tomto patentu popsané sloučeniny lze použít k léčení a profylaxi takových onemocnění, jako jsou choroby koronárních tepen a aterosklerosy; dále jsou použitelné k léčení zánětlivých stavů, jako je revmatoidní artritida.

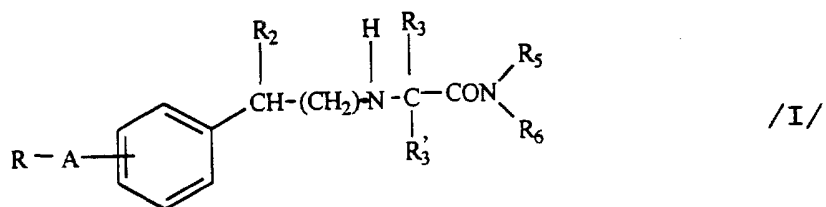
Další deriváty substituovaných aminokyselin jsou známe jako inhibitory enkefalinasy, analgetika a hypotensiva z evropské přihlášky vynálezu A-0038758.

V US patentu č. 4 049 663 jsou popsány deriváty substituovaného glycinu a alaninu. Tyto sloučeniny jsou použitelné jako orální analgetika.

Podstata vynálezu

Nyní bylo zjištěno, že fenylalkylem N-substituované α -aminokarboxamidy obecného vzorce I, uvedeného dále, a jejich farmaceuticky přijatelné soli jsou účinné jako antiepileptická činidla, činidla proti Parkinsonově chorobě, neuroprotektivní činidla, antidepresivní činidla, antispastická činidla a/nebo hypnotická činidla.

Podstatou navrhovaného řešení je způsob přípravy fenylalkylem N-substituovaných α -aminokarboxamidů obecného vzorce I



kde R je alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku, cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku, furyl, thienyl nebo pyridyl, nebo fenyl nesubstituovaný nebo substituovaný 1 až 4 substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující halogen, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy-skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a trifluormethyl, A je skupina $-\text{CH}_2/\text{m}-$ nebo $-\text{CH}_2/\text{p}-\text{X}-\text{CH}_2/\text{q}-$, kde m je celé číslo od 1 do 4, jeden z indexů p a q je nula a druhý je nula nebo celé číslo od 1 do 4 a X je $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ nebo $-\text{NR}_4-$, kde

R_4 je atom vodíku nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku;

n je nula nebo 1;

každý ze substituentů R_1 a R_2 jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku;

R_3 je atom vodíku, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nesubstituovaný nebo substituovaný hydroxyskupinou nebo fenylem popřípadě substituovaným 1 až 4 substituenty nezávisle vybranými z halogenu, alkyly s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku a trifluormethylu;

R'_3 je atom vodíku; nebo R_3 a R'_3 spolu s přilehlým atomem uhlíku tvoří cykloalkylový kruh obsahující 3 až 6 atomů uhlíku;

každý ze substituentů R_5 a R_6 jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku; a když R je alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku, potom A je skupina $-CH_2/p-X-CH_2/q-$, kde p a q jsou oba nula a X má shora uvedený význam.

Předložený vynález zahrnuje všechny možné optické isomery sloučenin obecného vzorce I a jejich směsi, jakož i metabolity sloučenin obecného vzorce I.

Farmaceuticky přijatelné soli sloučenin obecného vzorce I zahrnují soli s anorganickými kyselinami, například kyselinou dusičnou, chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou, chloristou a fosforečnou, nebo s organickými kyselinami, například s kyselinou octovou, propionovou, glykolovou, mléčnou, oxalovou, malonovou, jablečnou, vinnou, citrónovou, benzoovou, skořicovou, mandlovou, methansulfonovou a salicylovou.

Alkylové skupiny, alkylaminoskupiny, alkylthioskupiny a alkoxy skupiny mohou mít rozvětvený nebo přímý řetězec. Jsou-li R_5 a R_6 oba alkylové skupiny, alkylová skupina R_5 může být stejná nebo jiná než je alkylová skupina R_6 . Halogen je s výhodou fluor, chlor nebo brom, zejména fluor, nebo chlor. Alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku je s výhodou alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku. Alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku je s výhodou alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku. Alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku je například methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl nebo tercbutyl, s výhodou je to methyl nebo ethyl.

Alkoxy skupina s 1 až 6 atomy uhlíku je například methoxy skupina, ethoxy skupina, propoxy skupina, isopropoxy skupina, butoxy skupina nebo terc.butoxy skupina, s výhodou je to methoxy skupina nebo ethoxy skupina.

Cykloalkylová skupina s 3 až 8 atomy uhlíku je výhodně cyklopentyl, cyklohexyl nebo cykloheptyl. Cykloalkylová skupina s 3 až 6 atomy uhlíku je s výhodou cyklopropyl nebo cyklopentyl.

Thienylový kruh je například 2- nebo 3-thienyl.

Pyridylový kruh je například 2-, 3- nebo 4-pyridyl, zejména 3-pyridyl.

Furylový kruh je například 2- nebo 3-furyl.

Substituovaný fenyl je s výhodou substituován jedním nebo dvěma substituenty vybranými nezávisle z halogenu, alkyly s 1 až 4 atomy uhlíku a trifluormethylu.

Jestliže ve skupinách $-\text{CH}_2/\text{m}-$, $-\text{CH}_2/\text{p}-$ nebo $-\text{CH}_2/\text{q}-$ je m , p a/nebo q vyšší než 1, potom tyto skupiny mohou být rozvětvené nebo přímé alkylenové řetězce. Skupina $-\text{CH}_2/\text{m}-$ je například skupina $-\text{CH}/\text{R}_{14}/-$, kde R_{14} je atom vodíku nebo alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku nebo je to skupina $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

Alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku substituovaná hydroxyskupinou je s výhodou hydroxymethyl nebo 1-hydroxyethyl.

Alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku substituovaná fenylem je s výhodou benzyl nebo fenethyl.

Index m je s výhodou 1 nebo 2.

Každý z indexů p a q jsou celá čísla od 1 do 4, a s výhodou 1 nebo 2.

Výhodné sloučeniny podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde R je fenyl nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými z halogenu, alkyly s 1 až 4 atomy uhlíku a trifluormethylu; A je skupina $-\text{CH}_2/\text{m}-$ nebo $-\text{CH}_2/\text{p}-\text{X}-\text{CH}_2/\text{q}-$; kde m je 1 nebo 2, jeden z indexů p a q je nula a druhý je nula; 1 nebo 2 a X je $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ nebo $-\text{NH}-$; n je nula nebo 1, každý ze substituentů R_1 a R_2 jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku; R_3 je atom vodíku nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, popřípadě substituovaný hydroxyskupinou; R'_3 je atom vodíku; každý ze substituentů R_5 a R_6 jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku; a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodnější sloučeniny podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde R je fenyl nesubstituovaný nebo substituovaný halogenem; A je skupina $-\text{CH}_2/\text{m}-$ nebo $-\text{CH}_2/\text{p}-\text{X}-\text{CH}_2/\text{q}-$, kde m je 1 nebo 2; jeden z indexů p a q je nula a druhý je nula nebo 1 a X je $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ nebo $-\text{NH}-$; n je nula; R_1 je atom vodíku; R_2 je atom vodíku nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku; R_3 je atom vodíku nebo alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku, popřípadě substituovaný hydroxyskupinou; R'_3 je atom vodíku; každý ze substituentů R_5 a R_6 jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku; a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

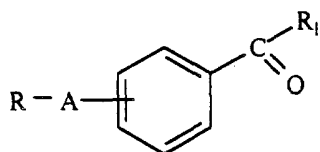
Příklady zvláště vhodných sloučenin podle vynálezu jsou:

2-/4-benzyloxybenzyl/aminopropionamid;
2-[4-/2-chlorbenzyl/oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N-methyl-propionamid;

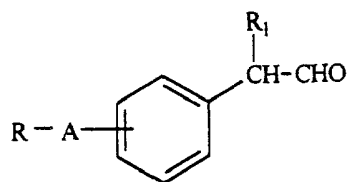
2-[4-/2-chlorbenzyl/oxybenzyl]aminopropionamid;
 2-[4-/3-fluorbenzyl/oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N-methyl-
 -propionamid;
 2-/4-benzylaminobenzyl/aminopropionamid;
 2-[4-/3-fluorbenzyl/oxybenzyl]aminopropionamid;
 2-[4-/2-fluorbenzyl/oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N-methyl-
 -propionamid;
 2-[N-/4-benzylbenzyl/-N-methyl]aminopropionamid;
 2-[4-/3-chlorbenzyl/oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N-methyl-
 -propionamid;
 2-/4-benzyloxybenzyl/amino-3-hydroxy-N-methyl-propionamid;
 2-[4-/3-chlorbenzyl/oxybenzyl]aminopropionamid;
 2-[N-[4-/3-chlorbenzyl/oxybenzyl]-N-methyl]aminoacetamid;
 2-[4-/3-chlorbenzyl/oxybenzyl]amino/N/methylacetamid;
 2-/4-fenyloxybenzyl/amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid;
 2-/4-benzylbenzyl/aminopropionamid;
 2-[4-/2-fenylethyl/benzyl]aminopropionamid;
 2-/4-fenyloxymethylbenzyl/aminopropionamid;
 2-/4-benzylthiobenzyl/aminopropionamid;
 2-[4-/2-chlorbenzyl/oxybenzyl]amino-N-methylpropionamid;
 2-/4-benzyloxybenzyl/amino-N-methylpropionamid;
 2-[4-/3-chlorbenzyl/oxybenzyl]aminoacetamid;

a to jako jednotlivé /S/ nebo /R/ isomery nebo jako jejich směsi;
 a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Fenylalkylem N-substituované aminokarboxamidy obecného vzor-
 ce I lze připravit způsobem, který zahrnuje reakci sloučeniny
 obecného vzorce II nebo III

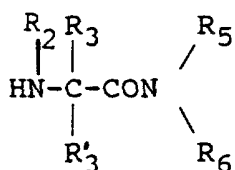


/II/



/III/

kde R, R₁ a A mají (shora uvedený význam,
 se sloučeninou obecného vzorce IV



/IV/

kde R₂; R₃ a R'₃ mají shora uvedený význam a R₅ a R₆ mají shora
 uvedený význam, ale nejsou oba alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, za
 vzniku sloučeniny podle vynálezu, kde v je nula nebo 1; a R₅
 a R₆ mají oba shora uvedený význam, ale nejsou oba alkyl s 1 až
 6 atomy uhlíku.

Reakce sloučeniny vzorce II nebo III se sloučeninou vzorce IV je reduktivní aminační reakce, kterou lze provádět dobře známými metodami. Podle výhodného provedení způsobu podle vynálezu se tato reakce provádí v atmosféře dusíku ve vhodném organickém rozpouštědle, jako je alkohol, například nižší alkanol, zejména methanol, nebo v acetonitrilu, při teplotě v rozmezí od asi 0 °C do asi 40 °C, v přítomnosti redukčního činidla, přičemž nejvhodnějším je kyanoborohydrid. Někdy lze k reakční směsi přidávat molekulární síta pro usnadnění reakce.

Sloučenina podle vynálezu může být převedena, jak již bylo shora uvedeno, na jinou sloučeninu spadající do rozsahu vynálezu nebo na sůl, jakož i převedení solí na volnou sloučeninu a rozdělování směsi isomerů na jednotlivé isomery se může provádět běžně známými způsoby.

Jestliže se ve sloučeninách podle vynálezu a v jejich meziproduktech vyskytují skupiny, které musí být chráněny, než jsou podrobeny shora uvedených reakcím, mohou být tyto skupiny chráněny před tím, než se uvedou v reakci a potom se chránící skupiny odštěpí, a to způsoby známými v organické chemii.

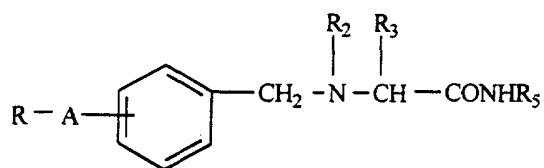
Meziprodukty sloučenin podle vynálezu mohou být při přípravě sloučenin podle vynálezu použity buď ve formě jednotlivého isomeru, nebo jako směs isomerů. Výhodná je však forma jednotlivého isomeru.

Farmakologie

Sloučeniny podle vynálezu jsou účinné na centrální nervový systém /CNS/ a lze je užít jako léčiva, například jako antiepileptika, při léčení Parkinsonovy choroby a jako neuroprotektivní činidla při degenerativních procesech doprovázejících normální vysoký věk nebo v patologických případech, jako je mozková ischemie. Sloučeniny mohou být také použity jako antidepresivní činidla, hypnotika a antispastická činidla.

Účinek sloučenin podle vynálezu na centrální nervový systém se vyhodnocuje na bázi farmakologických metod, jako je antagonismus vůči křečím a úmrtnost, vyvolané intravenózní injekcí bikukulinu myším /Antiepileptic Drug, D.M.Woodbury a j., 2. vyd.; Raven Press, New York, 1982/ nebo antagonismus vůči křečím vyvolaný u myší podkožní injekcí 3-merkaptopropionové kyseliny /W.Löscher, Biochem, Pharmacol., 28, 1397 až 1407, 1979/. V následujících tabulkách 1 a 2 jsou pro reprezentativní skupinu sloučenin podle vynálezu uvedeny dávky, které chrání 50 % myší/ t.j. ED₅₀ /od úmrtí a svalových křečí vyvolaných bikukulinem a 3-merkaptopropionovou kyselinou.

Tabulka 1 - antagonismus vůči úmrtnosti myši vyvolané bikukulinem, látky, jsou podávány orálně 1 hodinu před bikukulinem/ 0,6 mg/kg, intravenosně/



interní kód /FCE/	R - A -	R ₂	R ₃	R ₅	*	ED ₅₀ mg/kg, per os
25989	m-chlorbenzyloxy	H	H	H		190
26312	m-chlorbenzyloxy	H	CH ₃	H	R	50
26358	benzyloxy	H	CH ₂ OH	CH ₃	S	16
26359	m-chlorbenzyloxy	H	CH ₂ OH	CH ₃	S	29
26502	o-chlorbenzyloxy	H	CH ₂ OH	CH ₃	S	27
26550	benzyloxy	H	CH ₃	H	S	15
26649	o-fluorbenzyloxy	H	CH ₂ OH	CH ₃	S	12
26650	m-fluorbenzyloxy	H	CH ₂ OH	CH ₃	S	25
26700	o-chlorbenzyloxy	H	CH ₃	H	S	17
26723	benzyl	H	CH ₃	H	S	16
26743	m-fluorbenzyloxy	H	CH ₃	H	S	29
26749	benzylamino	H	CH ₃	H	S	9
26762	benzyl	CH ₃	CH ₃	H	S	54 ..
Valproát						401...

* absolutní konfigurace

Tabulka 2 - antagonismus vůči svalovým křečím u myši vyvolaným 3-merkaptopropionovou kyselinou /MPA/, látky jsou podávány orálně 1 hodinu před MPA /60 mg/kg, podkožně/

interní kód	ED ₅₀ /mg/kg, p.o./...
FCE 25989	28
FCE 26312	10
FCE 26358	43
FCE 26359	29
FCE 26502	16
FCE 26550	13
Valproát	302

Data ED₅₀ uvedená v tabulkách 1 a 2 ukazují, že sloučeniny podle vynálezu jsou velmi účinné jako antiepileptická činidla. Hodnoty ED₅₀ jsou pro sloučeniny podle vynálezu mnohem vyšší než pro Valproát, který je známým a velmi používaným antiepileptickým činidlem.

Interní kódy FCE v tabulkách 1 a 2 /uvedené v hranatých závorkách/ identifikují následující sloučeniny:

- [25989] 2-[4-/3-chlorbenzyl/oxybenzyl]aminoacetamid;
- [26550] /S/-2-/4-benzyloxybenzyl/aminopropionamid;
- [26502] /S/-2-[4-/2-chlorbenzyl/oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid;
- [26700] /S/-2-[4-/2-chlorbenzyl/oxybenzyl]aminopropionamid;
- [26650] /S/-2-[4-/3-fluorbenzyl/oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid;
- [26749] /S/-2-/4-benzylaminobenzyl/aminopropionamid;
- [26743] /S/-2-[4-/3-fluorbenzyl/oxybenzyl]aminopropionamid;
- [26649] /S/-2-[4-/2-fluorbenzyl/oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid;
- [26762] /S/-2-[N-/4-benzylbenzyl/-N-methyl]aminopropionamid;
- [26359] /S/-2-[4-/3-chlorbenzyl/oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid;
- [26358] /S/-2-/4-benzyloxybenzyl/amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid;
- [26312] /R/-2-[4-/3-chlorbenzyl/oxybenzyl]aminopropionamid; a
- [26723] /S/-2-/4-benzylbenzyl/aminopropionamid.

Sloučeniny podle vynálezu jsou také potencionálními inhibitory monoaminoxidasy MAO/. Jako příklad lze uvést hodnotu IC₅₀ pro sloučeninu FCE 25989 2×10^{-7} M vzhledem k MAO typ B, za použití mitochondrií z jater krysa jako zdroje MAO a 2-fenylethylaminu jako substrátu. Účinnost mozkové MAO-B se zvyšuje s postupujícím věkem, jakož i při degenerativních poruchách/ viz M. Strolin Benedetti a P. Dostert, Biochem. Pharmacol. 38, 555 až 561, 1988./ Ukázalo se také, že sloučeniny podle vynálezu zvyšují hladiny serotoninu /5-HT/ a jeho hlavního metabolitu, 5-hydroxyindol-3-octové kyseliny /5-HIAA/ v různých částech mozku. Jako příklad lze uvést, že podávání /200 mg/kg p.o/ sloučeniny FCE 25989 u myši vyvolá zvýšení 5-HT /48 %/ a 5-HIAA /37 %/ v čelní kůře mozkové. Podávání L-tryptofanu, přírodního biopreksoru 5-HT a 5-HIAA, se ukázalo být účinným při léčení emocionálních poruch a mírné nespavosti /viz B.Boman, Aust. New Zealand J. Psychiatry 22, 83 až 97, 1988/.

Toxicita sloučenin podle vynálezu je zanedbatelná, proto je lze bezpečně použít v terapii. Toxicita se vyhodnocuje následujícím způsobem: myším zbaveným potravy po dobu 9 hodin se podávají orálně jednotlivě zvyšující se dávky, potom se myši zavřou a normálně se krmí. Orientační akutní toxicita $/LD_{50}/$ se stanoví po 7 dnech po ošetření.

Sloučeniny podle vynálezu lze podávat v různých dávkových formách, například orálně ve formě tablet, kapslí, tablet potažených cukerným roztokem nebo filmem, kapalných roztoků, rektálně ve formě čípků; parenterálně, například intramuskulárně nebo intravenosní injekcí nebo infusí. Léčebný režim pro různé klinické syndromy musí být upraven podle typu choroby, přičemž je také třeba brát v úvahu způsob podávání, formu, ve které se sloučeniny podávají a věk, hmotnost a podmínky ošetřovaného pacienta.

Obecně se pro všechny stavy vyžadující podávání těchto sloučenin používá orální aplikace. Ve zvláštních případech se dává přednost intravenosním injekcím.

Sloučeniny podle vynálezu se podávají orálně v dávkách v rozmezí například od asi 50 do asi 1 500 mg/den. Samozřejmě, že režim dávkování může být upraven tak, aby se dosáhlo optimálního terapeutického působení.

Složení farmaceutických směsí obsahujících sloučeniny podle vynálezu spolu s farmaceuticky přijatelnými nosiči nebo ředidly samozřejmě závisí na požadovaném způsobu podávání.

Směsi se mohou připravovat obvyklým způsobem za použití běžných složek. Například se sloučeniny podle vynálezu mohou podávat ve formě vodných nebo olejových roztoků nebo suspensí, tablet, pilulek, želatinových kapslí, sirupů kapek nebo čípků.

Takže farmaceutické směsi, obsahující sloučeniny podle vynálezu, pro orální podávání jsou s výhodou tablety, pilulky nebo želatinové kapsle, které obsahují účinnou látku spolu s ředidly, jako je laktosa, dextrosa, sacharosa, mannit, sorbit, celuloza, s mazacími činidly, například s kysličníkem křemičitým, talcem, kyselinou stearovou, stearátem hořečnatým nebo vápenatým a/nebo polyethylenglykoly; nebo mohou také obsahovat pojidla, jako jsou škroby, želatina, methylcelulosa, karboxymethylcelulosa, arabská guma, tragakant, polyvinylpyrrolidon; desintegračními činidly, jako jsou škroby, kyselina alginová, algináty, sodné soli glykolátů škrobu; se šumivými směsmi, barvivy, sladidly; smáčecími činidly, jako je lecithin, polysorbáty, laurylsulfáty; a obecně s netoxickými a farmakologicky inaktivními látkami používanými ve farmaceutických přípravcích. Tyto farmaceutické přípravky lze připravovat známým způsobem, například mísením, granulováním, tabletováním, povlákáním cukerným roztokem nebo filmovým povlakem.

Kapalnými dispersemi pro orální aplikace mohou být například sirupy, emulze a suspenze.

Sirupy mohou obsahovat jako nosič například sacharosu nebo sacharosu s glycerinem a/nebo mannitem a/nebo sorbitem. Suspense a emulze mohou jako nosič obsahovat například přírodní gumu,

agar, alginát sodný, pektin, methylcelulosu, karboxymethylcelulosu nebo polyvinylalkohol. Suspense nebo roztoky pro intramuskulární injekce mohou obsahovat spolu s účinnou sloučeninou farmaceuticky přijatelný nosič, například sterilní vodu, olivový olej, ethyloléat, glykoly, například propylenglykol, a popřípadě vhodné množství lidokainhydrochloridu.

Roztoky pro intravenosní injekce nebo infuze mohou obsahovat jako nosič například sterilní vodu nebo mohou být s výhodou ve formě sterilních vodných isotonických solných roztoků.

Čípky mohou obsahovat spolu s účinnou látkou farmaceuticky přijatelný nosič, například kakaové máslo, polyethylenglykol, polyoxyethylenovaný ester mastné kyseliny se sorbitem nebo lecithin.

Následující příklady blíže osvětlují předložený vynález, aniž by jej jakýmkoliv způsobem omezovaly.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

22,4 g /0,203 mol/glycinamidhydrochloridu se suspenduje v 1 000 ml bezvodého methanolu a za míchání pod dusíkem se přidá 10,2 g /0,162 mol/ kyanoborohydridu sodného. Po rozpouštění směsi se v jedné dávce přidá 50 g /0,203 mol/ 3-chlorbenzyloxybenzaldehydu. Reakční směs se míchá 8 hodin při teplotě místnosti a potom se nechá stát 16 hodin. Roztok se prefiltruje a odpaří, vyjme se vodou a extrahuje se třikrát methylenchloridem. Po vysušení a odpaření se surový zbytek chromatografuje na silikagelu /eluční činidlo chloroform: methanol: koncentrovaný NH_4OH 97:3:0,3/ za vzniku 2-[4-/3-chlorbenzyl/oxybenzyl]aminoacetamidu, který se reakcí se stechiometrickým množstvím plynného chlorovodíku v ethanolu převede na hydrochlorid /32,1 g, 46,3 %, teplota tání 225 až 230 °C/.

Analogicky se připraví následující sloučeniny z odpovídajícího aldehydu nebo ketonu a příslušného α -aminoamidu a popřípadě vhodného kyselého činidla:

/4-benzyloxybenzyl/aminoacetamid-hydrochlorid, teplota tání 250 °C;

[4-/3-chlorbenzyloxy/- α -methylbenzyl]aminoacetamid-hydrochlorid, teplota tání 199,5 až 202 °C;

/R/-2-[4-/3-chlorbenzyl/oxybenzyl]amino-3-hydroxypropionamid, teplota tání 110 až 110,5 °C;

/S/-2-[4-/3-chlorbenzyl/oxybenzyl]amino-3-hydroxypropionamid, teplota tání 111 až 113 °C;

2-[4-/3-chlorbenzyl/oxybenzyl]amino-N-methylacetamid-hydrochlorid, teplota tání 226 až 228 °C;

/S/-2-[4-/3-chlorbenzyl/oxybenzyl]amino-N-methylpropionamid-hydrochlorid, teplota tání 176,5 až 178,5 °C;

/S/-2-[4-/3-chlorbenzyl/oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid, teplota tání 128 až 130 °C;

/S/-2-[4-/3-chlorbenzyl/oxybenzyl]aminopropionamid, teplota tání 198,5 °C;

/S/-2-/4-benzyloxybenzyl/amino-N-methylpropionamid, teplota tání 189 až 191,5 °C;

/S/-2-/4-benzyloxybenzyl/amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid, teplota tání 102 až 104 °C;

/R/-2-[4-/3-chlorbenzyl/oxybenzyl]aminopropionamid-hydrochlorid, teplota tání 198,5 až 200 °C;

/R/-2-/4-benzyloxybenzyl/amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid, teplota tání 100 až 103 °C;

/S/-2-[4-/3-methoxybenzyl/oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid, teplota tání 83 až 87 °C;

/S/-2-[4-/2-chlorbenzyl/oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid, teplota tání 131 až 134 °C;

/S/-2-[4-/4-chlorbenzyl/oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid, teplota tání 139 až 141 °C;

1-[/4-benzyloxybenzyl/amino]cyklopentan-1-N-methylkarboxamid-hydrochlorid, teplota tání 218 až 221 °C;

2-/4-benzyloxybenzyl/amino-N-methylacetamid-hydrochlorid, teplota tání 238 až 242 °C;

1-[/4-benzyloxybenzyl/amino]cyklopropan-1-N-methylkarboxamid-hydrochlorid, teplota tání 194 až 200 °C /rozk./;

1-[/4-benzyloxybenzyl/amino]cyklopentan-1-karboxamid-hydrochlorid, teplota tání 229 až 234 °C;

/S/-2-/4-benzyloxybenzyl/aminopropionamid, teplota tání 229 až 232 °C;

/S/-2-/4-benzyloxybenzyl/amino-3-methyl-N-methylbutanamid-hydrochlorid, teplota tání 160 až 163 °C;

/R/-2-/4-benzyloxybenzyl/amino-3-methyl-N-methylbutanamid-hydrochlorid, teplota tání 161 až 165 °C;

/R/-2-/4-benzyloxybenzyl/amino-3-fenyl-N-methylpropionamid, teplota tání 222,5 až 227,5 °C;

1-[/4-benzyloxybenzyl/amino]cyklopropan-1-karboxamid-methan-sulfonát, teplota tání 219 až 228 °C /rozk./;

/R/-2-/4-benzyloxybenzyl/aminopropionamid-hydrochlorid,
teplota tání 228 až 231 °C;

/2R,3S/-2-/4-benzyloxybenzyl/amino-3-hydroxy-N-methylbutanamid-
-hydrochlorid, teplota tání 187,5 až 191 °C;

/2S,3R/-2-/4-benzyloxybenzyl/amino-3-hydroxy-N-methylbutanamid-
-hydrochlorid, teplota tání 187 až 191 °C;

/S/-2-/4-benzyloxybenzyl/amino-4-methyl-N-methylpentanamid-
-hydrochlorid, teplota tání 141 až 144 °C;

/S/-2-/4-benzyloxybenzyl/amino-3-hydroxypropionamid,
teplota tání 128,5 až 130 °C;

/R/-2-/4-benzyloxybenzyl/amino-3-hydroxypropionamid,
teplota tání 117 až 122 °C;

/S/-2-[4-/2-methylbenzyl/oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N-
methylpropionamid-methansulfonát, teplota tání 170 až 172 °C;

/S/-2-[4-/3-methylbenzyl/oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N-methyl-
propionamid-methansulfonát, teplota tání 80 až 82 °C
/voda 0,57 %/;

/S/-2-[4-/3-trifluormethylbenzyl/oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N-
-methylpropionamid-methansulfonát, teplota tání 120,5 až 124 °C;

/S/-2-[4-/2-trifluormethylbenzyl/oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N-
-methylpropionamid-methansulfonát, teplota tání 60 až 70 °C
/voda 1,39 %/;

/S/-2-[4-/2-fluorbenzyl/oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N-methyl-
-propionamid-methansulfonát, teplota tání 137 až 140 °C;

/S/-2-[4-/3-fluorbenzyl/oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N-methyl-
-propionamid-methansulfonát, teplota tání 135 až 138 °C;

/S/-2-[4-/2-chlorbenzyl/oxybenzyl]aminopropionamid-methan-
sulfonát, teplota tání 219 až 220 °C;

/S/-2-[4-/2-chlorbenzyl/oxybenzyl]amino-N-methylpropionamid-
methansulfonát, teplota tání 80 až 83 °C /voda 1,21 %/;

/R/-2-[4-/2-chlorbenzyl/oxybenzyl]amino-N-methylpropionamid-
-methansulfonát, teplota tání 130 až 134 °C;

/R/-2-[4-/2-chlorbenzyl/oxybenzyl]aminopropionamid-methan-
sulfonát, teplota tání 218 až 221 °C;

/R/-2-/4-benzyloxybenzyl/amino-N-methylpropionamid-methan-
sulfonát, teplota tání 134,5 až 138,5 °C;

/S/-2-/4-fenylloxybenzyl/aminopropionamid-methansulfonát,
teplota tání 210 až 213 °C;

/S/-2-/4-fenylloxybenzyl/amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid-
methansulfonát, teplota tání 112 až 116 °C;

/S/-2-/4-benzylbenzyl/aminopropionamid-methansulfonát,
teplota tání 182 až 185 °C;

/S/-2-[4-/2-fenylethyl/benzyl]aminopropionamid-methansulfonát,
teplota tání 235 až 238 °C;

/S/-2-/4-benzylbenzyl/amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid-
methansulfonát, teplota tání 126 až 128 °C;

/S/-2-/4-fenylethyloxybenzyl/aminopropionamid-methansulfonát,
teplota tání 178 až 181 °C;

/S/-2-/4-benzylthiobenzyl/aminopropionamid-methansulfonát,
teplota tání 250 °C;

/S/-2-/4-benzylthiobenzyl/amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid-
methansulfonát, teplota tání 151 až 155 °C;

/S/-2-/4-fenylethylbenzyl/amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid-
methansulfonát, teplota tání 143 až 146 °C;

/S/-2-[4-/2-fenylethyl/oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N-methyl-
propionamid-methansulfonát, teplota tání 108 až 110 °C;

/S/-2-/4-fenyloxymethylbenzyl/aminopropionamid-methansulfonát,
teplota tání 212 až 217 °C;

/S/-2-[4-/2-fluorbenzyl/oxybenzyl]aminopropionamid,
teplota tání 237 až 241 °C;

/S/-2-[4-/3-fluorbenzyl/oxybenzyl]aminopropionamid,
teplota tání 208 až 212 °C;

/S/-+/-2-/4-fenyloxymethylbenzyl/amino-3-hydroxy-N-methyl-
propionamid-methansulfonát, teplota tání 125 až 128 °C;

/S/-2-/4-benzylaminobenzyl/amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid-
dihydrochlorid, teplota tání 193 až 195 °C;

/S/-2-/4-benzylaminobenzyl/aminopropionamid-dihydrochlorid,
teplota tání 173 °C;

/S/-2-/4-benzyloxyfenethyl/aminopropionamid-methansulfonát;

/S/-2-[4-/2-chlorbenzyl/oxyfenethyl]aminopropionamid-methan-
sulfonát;

2-[4-/3-chlorbenzyloxy/- α -methylbenzyl]aminopropionamid-
methansulfonát;

/S/-2-[4-/3-fenylpropyl/oxybenzyl]aminopropionamid-methansulfonát;

2-[4-benzyl/- α -methylbenzyl]aminopropionamid-methansulfonát;

/R/-2-/4-benzyloxybenzyl/aminobutanamid-methansulfonát;

/S/-2-/4-benzyloxybenzyl/aminobutanamid-methansulfonát;

/S/-2-/2-benzyloxybenzyl/aminopropionamid-methansulfonát;
 /S/-2-/3-benzyloxybenzyl/aminopropionamid-methansulfonát;
 /S/-2-/4-cyklohexylmethylaminobenzyl/aminopropionamid-di-
 hydrochlorid;
 /S/-2-/4-cyklopropylmethylaminobenzyl/aminopropionamid-di-
 hydrochlorid;
 /S/-2-/4-fenylaminomethylbenzyl/aminopropionamid-dihydrochlorid;
 /S/-2-/4-benzylaminomethylbenzyl/aminopropionamid-dihydrochlorid;
 /S/-2-[4-/3-furfuryl/oxybenzyl]aminopropionamid-methansulfonát;
 /S/-2-[4-/2-furfuryl/oxybenzyl]aminopropionamid-methansulfonát;
 /S/-2-[4-/3-pyridyl/methyloxybenzyl]aminopropionamid-methan-
 sulfonát;
 /S/-2-[4-/2-pyridyl/methyloxybenzyl]aminopropionamid-methan-
 sulfonát;
 /S/-2-[4-/4-pyridyl/methyloxybenzyl]aminopropionamid-methan-
 sulfonát;
 /S/-2-[4-/3-thienyl/oxybenzyl]aminopropionamid-methansulfonát;
 /S/-2-[4-/2-thienyl/oxybenzyl]aminopropionamid-methansulfonát.

Příklad 2

0,8 g /0,00298 mol/ /S/-/+/-2-/4-benzylbenzyl/aminopropion-
 amidu se pod proudem dusíku rozpustí v 45 ml acetonitrilu. K této
 směsi se při teplotě místnosti přidá 2,98 ml /0,0149 mol/ 37 %
 formaldehydu a 0,27 g /0,00432 mol/ kyanoborohydridu sodného.
 Po 40 minutách se přikapává ledová kyselina octová až do neutra-
 lity roztoku. Směs se odpaří k suchu a přidá se 40 ml 2N KOH. Po
 extrakci ethylacetátem, promytí 0,5N KOH a potom vodou a roztokem
 chloridu sodného se roztok vysuší síranem sodným, přefiltruje
 a odpaří. Získá se surový olej, který se chromatografuje na sili-
 kagelu /eluční činidlo chloroform : methanol : koncentrovaný
 NH₄OH 200 : 3 : 0,2/ a získá se 0,58 g/ 69 %/ bezbarvého oleje.
 Produkt se rozpustí v methanolu a nechá se reagovat s ekvimolár-
 ním množstvím kyseliny oxalové a získají se bílé krystaly /S/-2-
 -[N-/4-benzylbenzyl/-N-methyl]aminopropionamid-oxalátu, teplota
 tání 58 až 64 °C.

Analogicky se připraví následující sloučeniny, přičemž se
 vychází z odpovídajícího sekundárního aminu:

/R/-2-[N-/4-benzyloxybenzyl/-N-methyl]amino-3-hydroxy-N-methyl-
 propionamid, teplota tání 73 až 77 °C;

/S/-2-[N-/4-fenyloxymethylbenzyl/-N-methyl]aminopropionamid;

/S/-2-[N-/4-benzylethylbenzyl/N-methyl]aminopropionamid;

/S/-2-[N-/4-benzylbenzyl/-N-methyl]amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid;

/S/-2-[N-/4-benzylthiobenzyl/-N-methyl]aminopropionamid;

/S/-2-[N-/4-benzylaminobenzyl/-N-methyl]aminopropionamid;

/NMR; δ / CDCl_3 / : 1,05/ d, 3H, Me/ 2,02 / s, 3H, N-Me /3,55/ q, 1H, $\underline{\text{CH}}$ - CONH_2 /4,20/ s, 2H, $\text{Ar}\underline{\text{CH}_2}\text{NMe}$ / 4,28/ s, 2H, $\text{Ar}\underline{\text{CH}_2}\text{NHAr}$ / 6,55 - 7,30/ m, 11H, arom. + CONH_2 /;

/S/-2-[N-/4-/2-chlorbenzyl/oxybenzyl/-N-methyl]amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid-methansulfonát;

/S/-2-[N-/4-/3-fluorbenzyl/oxybenzyl/-N-methyl]amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid-methansulfonát;

/S/-2-[N-/4-/2-fluorbenzyl/oxybenzyl/-N-methyl]amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid-methansulfonát;

/S/-2-[N-/4-/3-fluorbenzyl/oxybenzyl/-N-methyl]aminopropionamid-methansulfonát; a

/S/-2-[N-/4-/2-chlorbenzyl/oxybenzyl/-N-methyl]aminopropionamid-methansulfonát.

Příklad 3

Ke směsi 4,45 g /0,193 mol/ sodíku v 400 ml bezvodého ethanolu se přidá 33,5 g /0,149 mol/ N-benzylidentyraminu. Po ochlazení na 0 až 5 °C se přikapává roztok 3-chlorbenzylchloridu (28,8 g, 0,193 mol/ v bezvodém ethanolu /150 ml/. Směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti a potom se udržuje 6 hodin ve varu. Horká směs se přefiltruje a roztok se zahustí k suchu. Zbytek se vyjme 10 % HCl /170 ml/ a zahřívá se 1 hodinu při 70 až 75 °C. Vysrážená bílá pevná látka se odfiltruje a promyje n-hexanem. Po rekrystalizaci z ethanolu se získá 31 g 4-/3-chlorbenzyl/oxyfenetylamin-hydrochloridu, teplota tání 195 až 200 °C /rozkl./.

31 g /0,104 mol/ 4-/3-chlorbenzyloxy/fenetylamin-hydrochloridu se suspenduje v 450 ml bezvodého ethanolu. K této směsi se přidá 9,7 g /0,104 mol/ chloracetamidu a 28,8 g /0,208 mol/ bezvodého uhličitanu draselného. Po zahřátí k varu se pokračuje 40 hodin v míchání. Horká směs se přefiltruje, potom se odpaří k suchu a surový zbytek se chromatografuje na silikagelu /eluční činidlo chloroform: methanol : koncentrovaný NH_4OH 97 : 3 : 0,3/.

Získá se volná sloučenina /20,2 g, 60,7 %/ a ta se nechá reagovat s plynným chlorovodíkem v ethanolu a získá se kvantitativní výtěžek odpovídajícího [4-/3-chlorbenzyl/oxyfenetyl]aminoacetamid-hydrochloridu, teplota tání 243 až 251 °C.

Analogicky se připraví následující sloučeniny, přičemž se vychází z odpovídajícího primárního aminu:

[4-/3-chlorbenzyloxy/- α -methylbenzyl]aminoacetamid-hydrochlorid, teplota tání 199,5 až 202 °C;

2-[/4-benzylfenetyl]aminoacetamid; a

2-[2-/4-benzylamino/fenylethyl]aminoacetamid.

Příklad 4

7,07 g /0,066 mol/hydrochloridu ethylesteru glycinu se zředí v 200 ml bezvodého methanolu a za míchání pod dusíkem se přidá 3,32 g /0,053 mol/ kyanoborohydridu sodného. K tomuto roztoku se v jedné dávce přidá 15 g /0,0608 mol/ 3-chlorbenzyloxybenzaldehydu. V míchání se pokračuje 18 hodin při teplotě místnosti, směs se odpaří k suchu a surový zbytek se chromatografuje na silikagelu /eluční činidlo cyklohexan: ethylacetát 60 : 40/. Získá se 6,8 g /34 %/ ethylesteru [4-/3-chlorbenzyl/oxybenzyl]aminooctové kyseliny, teplota tání 114 až 115 °C jako hydrochlorid.

3 g /0,0090 mol/tohoto esteru/ jako volná base/ se zahřívají v 70 ml dimethylaminu na 60 °C po dobu 7 hodin. Roztok se nechá stát přes noc při teplotě místnosti, potom se odpaří a zbytek se čistí na silikagelu /eluční činidlo chloroform : methanol : 30 % NH₄OH 95 : 5 : 0,5/ a získá se 0,7 g /23 %/ [4-/3-chlorbenzyl/oxybenzyl]amino-N,N-dimethylacetamid-hydrochloridu, teplota tání 120 až 125 °C.

Analogicky se připraví následující sloučeniny, přičemž se vychází z odpovídajících ethylesterů:

2-/4-benzyloxybenzyl/amino-N,N-dimethylacetamid;

2-/4-benzyloxybenzyl/amino-3-hydroxy-N,N-dimethylpropionamid;

2-/4-benzylbenzyl/amino-N,N-dimethylacetamid;

2-/4-benzylaminobenzyl/amino-N,N-dimethylacetamid;

/S/-2-[4-/2-chlorbenzyl/oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N,N-dimethylpropionamid-methansulfonát;

/S/-2-[4-/3-fluorbenzyl/oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N,N-dimethylpropionamid-methansulfonát;

/S/-2-[4-/2-fluorbenzyl/oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N,N-dimethylpropionamid-methansulfonát;

/S/-2-[4-/3-fluorbenzyl/oxybenzyl]amino-N,N-dimethylpropionamid-methansulfonát;

/S/-2-[4-/2-chlorbenzyl/oxybenzyl]amino-N,N-dimethylpropionamid-methansulfonát;

/S/-2-[4-/2-chlorbenzyl/oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N,N-dimethylpropionamid-methansulfonát; a

/S/-2-/4-benzyloxybenzyl/amino-N,N-dimethylpropionamid-methan-sulfonát.

Příklad 5

8 g /0,026 mol/ [4-/3-chlorbenzyl/oxybenzyl]aminoacetamidu se rozpustí v methanolu /100 ml/ a k roztoku se přidá 3,6 g /0,026 mol/ bezvodého uhličitanu draselného. Do této směsi se přikape methyljodid /3 ml, 0,050 mol/, směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti a potom se odpaří k suchu. Surový zbytek se chromatografuje na silikagelu /eluční činidlo chloroform : methanol 95 : 5/. Získá se 4,25 g /51,3 %/ 2-[N-/4-/3-chlorbenzyl/oxybenzyl/-N-methyl]aminoacetamidu, teplota tání 108 až 111 °C.

Analogicky se připraví následující sloučeniny a popřípadě se převedou na sůl s příslušnou kyselinou:

/S/-2-[N-/4-benzyloxybenzyl/-N-methyl]amino-N-methylpropionamid, teplota tání 80 až 82,5 °C;

/S/-2-[4-/3-chlorbenzyl/oxybenzyl/-N-methyl]amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid-fumarát, teplota tání 87,5 až 95 °C /rozkl./;

/S/-2-[N-/4-benzyloxybenzyl/-N-methyl]amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid, teplota tání 75 až 78 °C;

/S/-2-[N-/4-/3-chlorbenzyl/oxybenzyl/-N-methyl]amino-N-methylpropionamid-oxalát, teplota tání 75 až 85 °C, /voda 1,54 %/;

/S/-N-[/4-benzyloxybenzyl/-N-methyl]aminopropionamid, teplota tání 102 až 104 °C; a

/S/-2-[N-/4-/3-chlorbenzyl/oxybenzyl/-N-methyl]aminopropionamid, teplota tání 81 až 84 °C.

Příklad 6

Tablety o hmotnosti 300 mg a obsahující každá 100 mg účinné látky se připraví následujícím způsobem: Složení /pro 5 000 tablet/

[4-/3-chlorbenzyl/oxybenzyl]amino-	
acetamid-hydrochlorid	500 g
laktosa	710 g
kukuřičný škrob	237,5 g
práškový talek	37,5 g
stearát hořečnatý	15 g

Smísí se 2-[4-/3-chlorbenzyl/oxybenzyl]aminoacetamid hydrochlorid, laktosa a polovina kukuřičného škrobu. Směs se potom protlačí sítím o velikosti otvorů 0,5 mm. Kukuřičný škrob /18 g/ se suspenduje v teplé vodě /180 ml/. Vzniklá pasta se použije ke granulaci prášku. Granule se vysuší, přesejí přes síto s otvory 1,4 mm a potom se přidá zbylá část škrobu, talek a stearát hořečnatý, pečlivě se promísí a zpracuje se na tablety.

Příklad 7

Tablety o hmotnosti 300 mg a každá obsahující 100 mg účinné látky se připraví následujícím způsobem:

Složení /pro 5 000 tablet/

/S/-2-/4-benzylbenzyl/aminopropion-	
amid-methansulfonát	500 g
laktosa	710 g
kukuřičný škrob	237,5 g
práškový talek	37,5 g
stearát hořečnatý	15 g

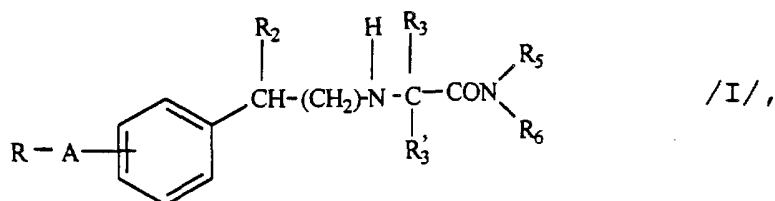
Smísí se /S/-2-/4-benzylbenzyl/aminopropionamid-methansulfonát, laktosa a polovina kukuřičného škrobu. Směs se protlačí sítem o velikosti otvorů 0,5 mm. Kukuřičný škrob /18 g/ se suspenduje v teplé vodě /180 ml/. Vzniklá pasta se použije ke granulaci prášku. Granule se vysuší, přesejí přes síto o velikosti otvorů 1,4 mm a potom se přidá zbylé množství škrobu, talek a stearát hořečnatý, pečlivě se promísí a zpracuje se na tablety.

Průmyslová využitelnost

Fenylalkylem N-substituované aminokarboxamidy jsou účinné na centrální nervový systém a mohou být použity jako antiepileptická činidla, činidla proti Parkinsonově chorobě, neuroprotektivní činidla, antidepresanty, antispastická činidla a také hypnotická činidla u savců.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob přípravy fenylalkylem N-substituovaných alfa-amino-karboxamidů obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí



kde

R je alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku; cykloalkyl s 3 až 8 atomy uhlíku, furyl, thienyl nebo pyridyl; nebo fenyl nesubstituovaný nebo substituovaný 1 až 4 substituenty nezávisle vybranými z halogenu, alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupiny s 1 až 6 atomy uhlíku a trifluormethylu;

A je skupina $-\text{CH}_2/\text{m}-$ nebo $-\text{CH}_2/\text{p}-\text{Y}-\text{CH}_2/\text{q}-$, kde m je celé číslo od 1 do 4, jeden z indexů p a q je nula druhý je nula nebo celé číslo od 1 do 4 a Y je $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ nebo $-\text{NR}_4-$, kde R_4 je atom vodíku nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku;

n je nula nebo 1;

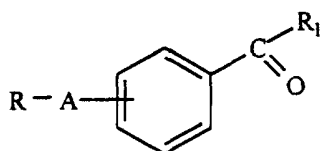
každý ze substituentů R_1 a R_2 jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku;

R_3 je atom vodíku, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nesubstituovaný nebo substituovaný hydroxykupinou nebo fenylem, popřípadě substituovaným 1 až 4 substituenty nezávisle vybranými z halogenu, alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupiny s 1 až 6 atomy uhlíku a trifluormethylu;

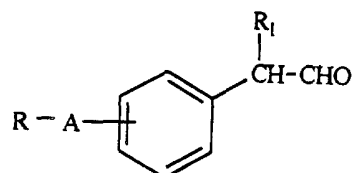
R_3 je atom vodíku; nebo R_3 a R_3 spolu dohromady s přilehlým atomem uhlíku tvoří cykloalkylový kruh s 3 až 6 atomy uhlíku;

každý ze substituentů R_5 a R_6 jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku;

a když R je alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku, potom A je skupina $-\text{CH}_2/\text{p}-\text{X}-\text{CH}_2/\text{q}-$, kde jak p, tak q jsou nuly a X má shora uvedený význam, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina, vybraná ze skupiny, zahrnující sloučeniny obecného vzorce II a III

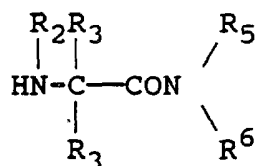


/II/



/III/,

kde R, R₁ a A mají shora uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce IV



/IV/,

kde R₂, R₃ a R'₃ mají shora uvedený význam a R₅ a R₆ mají shora uvedený význam, ale nejsou oba alkylem s 1 až 6 atomy uhlíku.

Konec dokumentu
