

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 165741 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 3761/83

(51) Int.Cl.5

C 07 D 205/04

(22) Indleveringsdag: 17 aug 1983

(41) Alm. tilgængelig: 20 feb 1984

(44) Fremlagt: 11 jan 1993

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 19 aug 1982 US 409476

(71) Ansøger: *A.H. ROBINS COMPANY, INCORPORATED; 1407 Cummings Drive; Richmond; Virginia 23220, US

(72) Opfinder: Lina Chen *Teng; US

(74) Fuldmægtig: Budde, Schou & Co. A/S

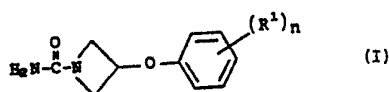
(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 3-phenoxy-1-azetidincarboxamider

(56) Fremdragne publikationer

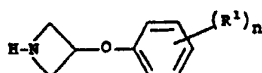
(57) Sammen drag:

3761-83

3-Phenoxy-1-azetidincarboxamider med formlen



hvor R^1 betyder hydrogen, fluor, alkyl, alkoxy, trifluor-methyl, acetyl eller aminocarbonyl, og n betyder 1-3, fremstilles ved, at forbindelser med formlen



omsættes med nitrouinstof.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 3-phenoxy-1-azetidincarboxamider, som udviser antikonvulsiv virkning hos dyr, og som er virksomme ved behandling af epilepsi hos mennesker.

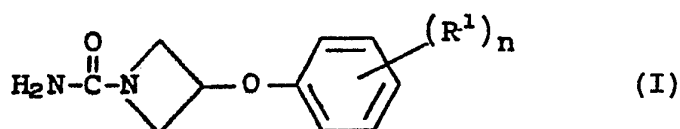
I US patentskrift nr. 4.226.861 beskrives N-lavere-alkyl-3-phenoxy-1-azetidincarboxamider, som har antikonvulsiv virkning, og som er nyttige ved behandling af epilepsi.

De her omhandlede forbindelser har vist sig at være metaboliter i blodstrømmen hos dyr behandlet med de ovennævnte N-lavere-alkyl-analogue og har vist sig at have en længere levetid i blodstrømmen og en mere vedvarende antikonvulsiv virkning end de tilsvarende N-lavere-alkyl-analogue.

De her omhandlede forbindelser er endvidere fri for muskelafslappende bivirkninger ved en virksom antikonvulsiv dosis sammenlignet med de N-lavere-alkyl-analogue, som udviser muskelafslappende egenskaber ved en virksom antikonvulsiv dosis.

Opfindelsen angår således en analogifremgangsmåde til fremstilling af 3-phenoxy-1-azetidincarboxamider med formlen I

25



hvor i R¹ er valgt blandt fluor, lavere alkyl, lavere alkoxy, trifluormethyl, acetyl og aminocarbonyl, og n betyder 0-3, hvorved R¹ kan være ens eller forskellige, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del angivne.

Ved den yderligere definition af symboler i formlen I og hvor de ellers forekommer i beskrivelsen og i kravene, har udtrykkene den følgende betydning.

Udtrykket "lavere alkyl" omfatter ligekædede og forgrenede carbonhydridgrupper med op til 8 carbonatomer inkl. Som eksempler skal nævnes sådanne grupper som methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert.butyl, amyl, iso-
5 amyl, hexyl, heptyl og octyl.

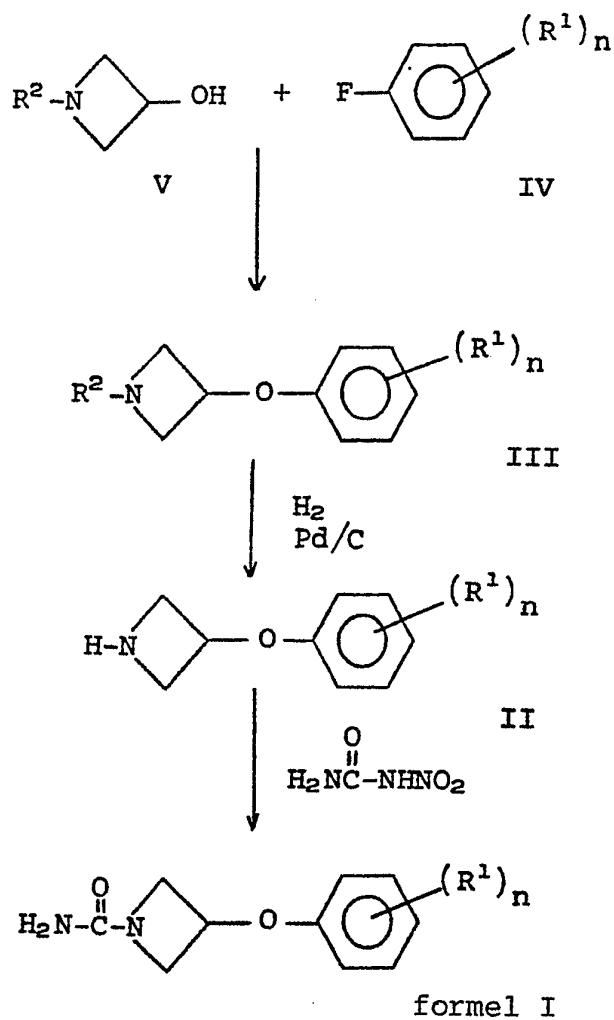
Udtrykket "lavere alkoxy" har formelen O-lavere alkyl.

Forbindelserne med formlen I er nyttige på grund af deres farmakologiske virkning på centralnervesystemet.

Fremgangsmåden til afprøvning af forbindelserne for
10 deres antikonvulsive virkning og sammenligning med kendte forbindelser er baseret på vurderingsmetoder beskrevet af E.A. Swinyard i *EPILEPSIA* 10: s. 107-119 (1969) og i J. PHARMAC. EXPTL. THERAP. 106: s. 319-330 (1952) som forklaret mere detaljeret nedenfor. Observationer for muskel-
15 afslappende virkning hos forbindelserne foretages ved begyndelsen af forsøget før indgift af det konvulsive middel.

Reaktionsrækkefølgen ved fremstillingen af forbindelserne med formlen I er vist i reaktionsskema I. Forbindelser med formlen III, hvori R^2 er α -methylbenzyl eller
20 diphenylmethyl, fremstilles ved omsætning af forbindelser med formlen IV og V ved temperaturer på op til ca. 80-100°C i 2-5 timer i dimethylformamid. Forbindelser med formlen II fremstilles ved hydrogenolyse af forbindelser med formlen III, sædvanligvis i nærværelse af et lavere alkanolopløsningsmiddel, hvor ethanol foretrækkes. Hydrogenolysehas-
25 tigheden afhænger noget af tid og temperatur, idet en højere temperatur sædvanligvis nedsætter den tid, der er nødvendig til fuldstændig hydrogenolyse. Typiske tider varierer fra ca. 3 timer til ca. 24 timer ved temperaturer på 50-90°C.

30

Reaktionsskema I

R^2 = α -methylbenzyl eller diphenylmethyl.

R^1 = lavere alkyl, lavere alkoxy, fluor, trifluor-methyl, acetyl eller aminocarbonyl.

n er 0-3, hvorved R^1 kan være ens eller forskellige.

0

I det sidste trin omsættes forbindelser med formlen II med nitrourestof i opløsning til dannelsen af produkterne (I), f.eks. hensigtsmæssigt i en blanding af ethanol og methylenchlorid eller acetone ved stuetemperatur, indtil analysen viser, at reaktionen hovedsagelig har fundet sted. Produkterne isoleres ved inddampning af reaktionsopløsningen, fordeling med vand og et organisk opløsningsmiddel for produktet og inddampning af det organiske opløsningsmiddellag og omkrystallisation.

5

10

15

Når forbindelser med formlen II eller III isoleres som et syreadditionssalt ved en syntesefremgangsmåde, og det er ønskeligt at opnå den frie base, fordeles saltene i en fortyndet, vandig, basisk opløsning og et egnet organisk opløsningsmiddel for den frie base, hvorpå den frie base isoleres ved tørring og fordampning af det organiske opløsningsmiddel.

20

Fremstillingerne 1-18 illustrerer fremstillingen af forbindelserne med formlen II og deres forløberforbindelser, og eksemplerne illustrerer den endelige omdannelse til forbindelser med formlen I.

Fremstilling 1

3-(3-Chlorphenoxy)-1-(α -methylbenzyl)-azetidin-oxalat

25

30

35

393 g (1,3 mol) 1-(α -methylbenzyl)-3-hydroxyazetidinmaleat fordeles i fortyndet kaliumhydroxid/benzen. Den fraskilte tørrede benzenopløsning koncentrerer, og olie-resten opløses i 250 ml dimethylformamid og sættes dråbevis til en omrørt suspension af 53 g (1,1 mol) 50%'s natriumhydrid i 750 ml dimethylformamid ved 90°C. Blandingen opvarmes ved 90°C i 1 time, og der tilsættes dråbevis ved 90°C 130,5 g (1 mol) 3-chlorfluorbenzen. Blandingen tilbagesvales i 3 timer, afkøles og fordeles mellem isopropylether og fortyndet natriumhydroxid. Isopropyletheropløsningen tørres og koncentrerer, og remanensen sættes til 1200 ml isopropylalkohol indeholdende 90 g (1

0

mol) oxalsyre. Oxalatsaltet omkrystalliseres fra ethanol.
Udbytte: 263 g (69%), smp. 141-144°C.

Analyse for $C_{19}H_{20}ClNO_5$:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
5 Beregnet:	60,40	5,34	3,71
Fundet:	60,19	5,55	3,60

Fremstilling 2

1-(α -Methylbenzyl)-3-(4-trifluormethylphenoxy)-azetidin

10 Maleatsaltet af 1-(α -methylbenzyl)-3-hydroxy-azetidin (78,6 g, 0,20 mol) fordeles mellem benzen og fortyndet natriumhydroxid, og benzenlaget tørres, filtreres og koncentrerer ved formindsket tryk. Remanensen opløses i 100 ml tør dimethylformamid og sættes dråbevis i et hurtigt tempo til en omrørt suspension af 10,1 g (0,22 mol) na-
15 triumhydrid (50%'s i mineralolie) i 150 ml tør dimethylformamid ved 90°C. Opløsningen opvarmes ved 90°C i 1 time, hvorpå den behandles dråbevis med 32,0 g (0,20 mol) 4-trifluormethylfluorbenzen. Opløsningen tilbagesvales i 3
20 timer. Den afkølede opløsning fordeles mellem vand og isopropylether, og etherlaget ekstraheres med fortyndet salt-syre. Det vandige syrelag gøres basisk med koncentreret natriumhydroxid og is og ekstraheres med isopropylether. Etherlaget koncentrerer, og remanensen destillerer ved
25 150-160°C/0,2 mm, hvorved fås 25,6 g af produktet.

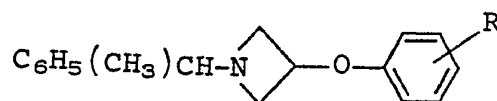
Analyse for $C_{18}H_{18}F_3NO$:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	67,28	5,65	4,36
Fundet:	67,27	5,84	4,34

30

Fremstilling 3-7 foretages i overensstemmelse med fremgangsmåderne, som er nærmere beskrevet i fremstilling 1 og 2, ved omsætning af 1-(α -methylbenzyl)-3-azetidinol med det passende substituerede fluorbenzen. De fysiske kon-
35 stanter er vist i tabel I.

Tabel I



Smp.

(kp.)

 $^{\circ}\text{C}$

Fremstilling	R	$^{\circ}\text{C}$	Salt
3	2-CONH ₂	148-152	-
4	4-CN	65-68	-
5	3-CF ₃	150-153	(COOH) ₂
6	2-CF ₃	162-163	(COOH) ₂
7	3-CN	(185-190) ¹	-

¹ = ved 0,2 mm.

De analytiske data for fremstilling 3-7 er vist i tabel II.

Tabel II

Analytiske data for fremstilling 3-7

Fremstilling	Empirisk formel	Beregnet			Fundet		
		C	H	N	C	H	N
3	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₂	72,95	6,80	9,45	72,56	6,78	9,32
4	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O	77,67	6,52	10,06	77,61	6,53	10,01
5	C ₂₀ H ₂₀ F ₃ NO ₅	58,39	4,90	3,41	57,99	4,97	3,39
6	C ₂₀ H ₂₀ F ₃ NO ₅	58,39	4,90	3,41	58,15	4,89	3,37
7	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O	77,67	6,52	10,06	77,32	6,54	9,87

0

Fremstilling 83-[1-(α -Methylbenzyl)-3-azetidinyloxy]-benzamid-oxalat

50,0 g (0,18 mol) 3-[1-(α -methylbenzyl)-3-azetidinyloxy]-benzonitril i 500 ml tert.butylalkohol behandles med
 5 50,0 g fint formalet kaliumhydroxid. Blandingen omrøres ved tilbagesvaling i 30 minutter. Der sættes is og vand til reaktionsblandingen, og det organiske lag isoleres og tørres over natriumsulfat. Den tørrede filtrerede opløsning koncentrerer ved reduceret tryk. Remanensen opløses
 10 i methanol og behandles med et ækvivalent oxalsyre, og oxalatsaltet omkrystalliseres fra ethanol, hvorved fås 11,4 g (16%) produkt, smp. 145°C.

Analyse for $C_{20}H_{22}N_2O_6$:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
15 Beregnet:	62,17	5,74	7,25
Fundet:	62,17	5,80	7,20

Fremstilling 94-[1-(α -Methylbenzyl)-3-azetidinyloxy]-benzamid

20 Til 45,0 g (0,16 mol) 3-[1-(α -methylbenzyl)-3-azetidinyloxy]-benzonitril i 500 ml tert.butylalkohol sættes 45,0 g fint formalet kaliumhydroxid. Blandingen omrøres og tilbagesvales i 30 minutter. Der tilsættes is og vand, og derudskiller et tykt, hvidt, fast stof. Det faste stof om-
 25 krystalliseres fra toluen, hvorved fås 30,0 g (63%) produkt, smp. 174-178°C.

Analyse for $C_{18}H_{20}N_2O_2$:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	72,05	6,80	9,45
30 Fundet:	73,06	6,79	9,44

0

Fremstilling 101-Diphenylmethyl-3-phenoxyazetidin

Til en omrørt suspension af 8,6 g (0,22 mol) natrium-
amid i 100 ml tør toluen sættes 18,2 g (0,2 mol) phenol i
5 50 ml tør toluen. Efter omrøring i 2 timer ved 60°C
forhøjes temperaturen til 80°C, og der tilsættes dråbe-
vis en opløsning af 63,4 g (0,2 mol) 1-diphenylmethyl-3-
-methylsulfonyloxyazetidin i 200 ml tør toluen. Efter yder-
ligere 2 timer ved 80°C behandles den afkølede blanding
10 med vand, og toluenlaget ekstraheres med fortyndet natrium-
hydroxidopløsning, tørres og koncentrerer ved reduceret
tryk. Remanensen krystalliseres to gange fra en vand-iso-
propanol-blanding. Den frie base smelter ved 83-85°C.

Analyse for $C_{22}H_{21}NO$:

15		<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
	Beregnet:	83,78	6,71	4,44
	Fundet:	83,69	6,81	4,41

Fremstilling 1120 3-(Phenoxy)-azetidin-methansulfonat

En 200 ml opløsning af 7,8 g (0,025 mol) 1-diphenyl-
methyl-3-phenoxyazetidin i ethanol behandles med 20%'s
Pd (OH)₂ på carbon og hydrogeneres i 23 timer ved ca. 3,16
kg/cm² og 80°C. Blandingen filtreres, og filtratet koncen-
25 treres. Remanensen fortyndes til 30 ml med ethanol, og der
tilsættes 2,5 g methansulfonsyre. Det isolerede methansul-
fonatsalt omkrystalliseres fra ethanol. Saltet vejer 2,3
g (37,5%) og smelter ved 128-130°C.

Analyse for $C_{10}H_{15}NO_4S$:

30		<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
	Beregnet:	48,97	6,16	5,71
	Fundet:	48,40	6,19	5,63

Forbindelsen fremstilles også ved hydrogenolyse af
1-(α-methylbenzyl)-3-(3-chlorphenoxy)-azetidin i isopropyl-
35 alkohol ved anvendelse af den samme type katalysator og
betingelser.

0

Fremstilling 123-[4-(Trifluormethyl)-phenoxy]-azetidin-oxalat

Til 24,0 g (0,075 mol) 3-[4-(trifluormethyl)-phenoxy]-
 -1-(α -methylbenzyl)-azetidin i 150 ml ethanol sættes 0,5
 5 g 20%'s Pd(OH)₂ på carbon, og blandingen hydrogeneres i
 5 timer ved 80°C og 3,16 kg/cm². Blandingen afkøles og
 filtreres, og filtratet koncentrerer ved reduceret tryk.
 Remanensen opløses i ethanol og behandles med oxalsyre, og
 oxalatsaltet omkrystalliseres tre gange fra ethanol. Ud-
 10 byttet er 3,0 g (13%), og saltet smelter ved 176-178°C.

Analyse for C₁₂H₁₂F₃NO₃:

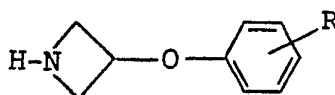
	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	46,91	3,94	4,56
Fundet:	47,07	3,96	4,59

15

Forbindelserne i fremstilling 13-17 fremstilles i
 overensstemmelse med fremgangsmåden, som er nærmere beskrevet
 i fremstilling 11 og 12, ved hydrogenolyse af α -me-
 thylbenzylgruppen knyttet til azetidinnitrogenet. De fysis-
 20 ke konstanter er vist i tabel III og IV.

Tabel III

25



30

<u>Fremstilling</u>	<u>R</u>	<u>Smp.,</u> <u>°C</u>	<u>Salt</u>
13	2-CONH ₂	173-175	CH ₃ SO ₃ H
14	3-CF ₃	123-125	C ₆ H ₁₁ NHSO ₃ H ¹
15	2-CF ₃	154-156	HCl
16	3-CONH ₂	160-163	-
17	4-CONH ₂	187-188	(COOH) ₂

35

¹ = N-cyclohexylsulfamat.

De analytiske data for fremstilling 13-17 er vist i tabel IV.

Tabel IV

Frem- stilling	Empirisk formel	Beregnet			Fundet		
		C	H	N	C	H	N
13	$C_{11}H_{16}N_2O_5S$	45,42	5,59	9,72	45,48	5,65	9,45
14	$C_{16}H_{23}F_3N_2O_4S$	48,48	5,85	7,07	48,08	5,94	6,97
15	$C_{10}H_{11}ClF_3NO$	47,35	4,37	5,52	47,12	4,32	5,45
16	$C_{10}H_{12}N_2O_2$	62,49	6,29	14,57	62,06	6,13	13,98
17	$C_{12}H_{14}N_2O_6$	51,07	5,00	9,93	51,39	5,22	9,56

Fremstilling 18

Når ved fremgangsmåden ifølge fremstilling 2 3-[4-(trifluormethyl)-phenoxy]-1-(α -methylbenzyl)-azetidin erstattes af følgende forbindelser:

- 20 3-[4-(methyl)-phenoxy]-1-(α -methylbenzyl)-azetidin,
 3-[4-(methoxy)-phenoxy]-1-(α -methylbenzyl)-azetidin,
 3-[3,5-(dimethoxy)-phenoxy]-1-(α -methylbenzyl)-aze-
 tidin,
 3-[3-(fluor)-phenoxy]-1-(α -methylbenzyl)-azetidin og
 25 3-[4-(acetyl)-phenoxy]-1-(α -methylbenzyl)-azetidin
 fås:
- 30 3-[4-(methyl)-phenoxy]-azetidin-oxalat,
 3-[4-(methoxy)-phenoxy]-azetidin-oxalat,
 3-[3,5-(dimethoxy)-phenoxy]-azetidin-oxalat,
 3-[3-(fluor)-phenoxy]-azetidin-oxalat og
 3-[4-(acetyl)-phenoxy]-azetidin-oxalat.

0

Eksempel 13-[3-(Trifluormethyl)-phenoxy]-l-azetidincarboxamid

Til en opløsning af 2,2 g (0,01 mol) 3-[3-(trifluor-
methyl)-phenoxy]-azetidin i 45 ml methylenchlorid og 45
5 ml absolut ethylalkohol sættes 7 g (0,066 mol) nitrourin-
stof, og blandingen omrøres ved stuetemperatur i 48 timer.
Blandingen filtreres. Filtratet indampes til tørhed, og
remanensen fordeles mellem 75 ml methylenchlorid og 75 ml
vand. Vandlaget ekstraheres tre gange med 50 ml methylen-
10 chlorid. Methylenchloridekstrakterne kombineres og indam-
pes til tørhed. Remanensen behandles (vaskes) med en blan-
ding af 1 ml methylenchlorid og 20 ml toluen og filtreres.
Bundfaldet omkrystalliseres fra ethanol-vand, hvorved fås
blegt gule krystaller. Krystallerne blandes med 2 ml me-
15 thylenchlorid og 20 ml toluen, og blandingen opvarmes på
et dampbad i 2 timer. Blandingen opbevares i et køleskab
i ca. 72 timer og filtreres, hvorved fås 1,2 g af produkt-
et som hvide krystallinske nåle, smp. 151-152°C.

Analyse for $C_{11}H_{11}N_2O_2F_3$:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
20 Beregnet:	50,77	4,26	10,77
Fundet:	50,72	4,25	10,74

Eksempel 225 3-[3-(Trifluormethyl)-phenoxy]-l-azetidincarboxamid

En blanding af 30,6 g (0,141 mol) 3-[3-(trifluorme-
thyl)-phenoxy]-azetidin og 42 g (0,321 mol) nitrourin-
stof (80%) i 500 ml acetone omrøres i 5 dage (5 dage er ikke
nødvendigt, men hensigtsmæssigt) ved stuetemperatur. Blan-
30 dingen filtreres, og filtratet koncentrerer i vakuum. Re-
manensen fordeles mellem 150 ml vand og 100 ml ethylace-
tat, og lagene adskilles. Det vandige lag vaskes med 100
ml ethylacetat. Ethylacetatlagene vaskes med 75 ml 5%'s
vandig natriumhydroxidopløsning efterfulgt af 75 ml vand,
35 tørres over natriumsulfat og koncentrerer i vakuum. Olie-
resten krystalliseres fra ethylalkohol-ethylacetat, hvor-
ved fås 22 g (60%) af hovedsagelig den ønskede forbindelse.
Omkrystallisation to gange fra ethylalkohol giver 9,9 g

0

af et hvidt, krystallinsk, fast stof, smp. 151-152,5°C.

Analyse for $C_{11}H_{11}N_2O_2F_3$:

	C%	H%	N%
Beregnet:	50,77	4,26	10,76
5 Fundet:	50,90	4,29	10,71.

Eksempel 3

Når ved fremgangsmåden ifølge eksempel 2 3-[3-(tri-
fluormethyl)-phenoxy]-azetidin erstattes af følgende for-
10 bindelser:

- 3-(phenoxy)-azetidin,
- 3-[4-(trifluormethyl)-phenoxy]-azetidin,
- 3-[2-(trifluormethyl)-phenoxy]-azetidin,
- 3-[4-(methyl)-phenoxy]-azetidin,
- 15 3-[4-(methoxy)-phenoxy]-azetidin,
- 3-[3,5-(dimethoxy)-phenoxy]-azetidin,
- 3-[3-(fluor)-phenoxy]-azetidin,
- 2-(3-azetidinyloxy)-benzamid,
- 3-(3-azetidinyloxy)-benzamid,
- 20 4-(3-azetidinyloxy)-benzamid og
- 3-[4-(acetyl)-phenoxy]-azetidin

fås:

- 3-(phenoxy)-l-azetidincarboxamid,
- 3-[4-(trifluormethyl)-phenoxy]-l-azetidincarboxamid,
- 25 3-[2-(trifluormethyl)-phenoxy]-l-azetidincarboxamid,
- 3-[4-(methyl)-phenoxy]-l-azetidincarboxamid,
- 3-[3,5-(dimethoxy)-phenoxy]-l-azetidincarboxamid,
- 3-[3-(fluor)-phenoxy]-l-azetidincarboxamid,
- 3-[2-(carboxamido)-phenoxy]-l-azetidincarboxamid,
- 30 3-[3-(carboxamido)-phenoxy]-l-azetidincarboxamid,
- 3-[4-(carboxamido)-phenoxy]-l-azetidincarboxamid og
- 3-[4-(aceto)-phenoxy]-l-azetidincarboxamid.

Eksempel 4.3-[4-(Trifluormethyl)-phenoxy]-1-azetidincarboxamid

En opløsning af 9,6 g (0,025 mol) 3-(4-trifluormethyl-
 phenoxy)-azetidin (56,66%, indeholder diphenylmethan) i 50
 5 ml acetone behandles med 4,22 g (0,045 mol) nitrouinstof
 og 5 ml vand. Blandingen opvarmes på en varmeplade, indtil
 der fås en klar opløsning, og får derefter lov at afkøle
 til stuetemperatur i de næste 4 timer. Reaktionsblandingen
 fortyndes med 200 ml isvand, og der udskilles en olie (di-
 10 phenylmethan). Blandingen opløses i 30/60-petroleumsether
 og separerer. Ved henstand dannes et fint hvidt bundfald i
 den vandige opløsning. Filtrering giver 3,6 g fine hvide
 krystaller, smp. 176-178°C. Efter tørring under formindsket
 tryk (0,5 mm Hg) ved 80°C er produktets vægt reduceret til
 15 3,1 g, smp. 178-179°C. Udbyttet er 47,7%.

Analyse for $C_{11}H_{11}N_2O_2$:

Beregnet:	50,74% C	4,26% H	10,77% N
Fundet:	50,72% C	4,24% H	10,72% N.

20 Farmakologisk sammenligning

Der foretages en sammenligning af den antikonvulsive
 virkning af forbindelsen ifølge eksempel 1 og den kendte
 methylanaloge (jf. US patentskrift nr. 4.226.861, eksempel
 4) ved anvendelse af "metrazol" som konvulsivt middel ved fremgangs-
 25 måden ifølge Swinyard (jf. den ovennævnte reference). Ob-
 servation for muskelafslappende egenskab som beskrevet af
 S. Irwin (1962), Science 136: s. 123 (tab af evne til at
 stå oprejst) foretages også efter indgift af forbindelserne
 men før indgiften af "metrazol".

30 96 Voksne hunmus, som vejer 24-32 g, fordeles vil-
 kårligt i dosisgrupper i overensstemmelse med metoden
 ifølge R.G.D. Steel og J.H. Torrie (1960) i "Principles
 and Procedures of Statistics", McGraw-Hill Book Company,
 Inc., s. 99-100, s. 428-431. Hver mus identificeres
 35 med en farvekode på halen. Forsøgsforbindelserne ind-
 gives som suspensioner i 10 ml/kg legemsvægt 0,5%'s van-

0

dig methylcellulose inden for 15 minutter fra fremstillingen af suspensionen. "Metrazol" (pentylentetrazol) fremstilles som en opløsning i fysiologisk saltopløsning. Musene faster ikke før forsøget. 8 Mus testes ved hvert dosis-

5

Hver mus modtager én intraperitoneal dosis af forsøgsforbindelsen i 0,5%'s vandig methylcellulose eller kontrolvæskens (0,5%'s vandig methylcellulose alene). Observation for tab af evne til at stå oprejst foretages 0,5 time efter indgift af forsøgsforbindelsen. Jf. tabel A. Derpå gives der "metrazol" (80 mg/kg, s.c.) i en løs hudfold bag på halsen, dvs. 0,5 time efter indgiften af forsøgsforbindelsen eller kontrolvæskens. Injektioner gives med en 1-ml glastuberkulinsprøjte, som har en passende kanylestørrelse (27 guage til opløsninger, 23 guage til suspensioner). Alle injektioner gives i en mængde på 10 ml/kg legemsvægt. Hver mus observeres i 30 minutter efter "metrazol"-injektionen. Manglende forekomst hos dyrene af et tærskel-anfald (en enkelt episode af kloniske spasmer med en varighed på mindst 5 sekunder) defineres som beskyttelse. Antikonvulsive data anføres som procent beskyttelse, dvs.

25

$$\frac{\text{Antal beskyttede mus}}{\text{Antal testede mus}} \times 100$$

30

ED₅₀-Værdien (95% konfidensgrænser) og styrkeforholdet konstateres ved den computer-baserede probitanalyse ifølge D.J. Finney (1964), Statistical Method in Biological Assay, 2. udg., New York, Hafner Publishing Co. Resultaterne er anført i tabel B. Statistisk analyse af de fremkomne data viser ingen signifikant forskel i den antikonvulsive styrke mellem de to forbindelser. Den her omhandlede forbindelse fra eksempel 1 fremkalder ikke tab af evne til at stå oprejst ved nogen som helst dosis op til 225 mg/kg, i.p. (selv om lemsvaghed ses ved denne do-

35

0

sis), og den har derfor ingen iagttagelig muskelafslappende egenskab ved den virksomme antikonvulsive dosis ($ED_{50} = 99,2$). Dette står i modsætning til den kendte forbindelse, som fremkalder væsentligt tab af evne til at stå oprejst (muskelafslappelse) ved dens virksomme antikonvulsive

5

dosis.

10

15

20

25

30

35

Tabel A
Muskelafslappende virkning hos mus

Forsøgsforbindelse (a)		Antal med tab af evne til at stå oprejst	
(i methylcellulose- suspension)	i.p. dosis, mg/kg	Testet antal	(b)
Navn			
Kontrol: methylcellulose alene	ingen	0/24	
3-[3-(Trifluormethyl)-phenoxy]- -l-azetidincaboxamid (eksempel 1)	45 67 100 150 225	0/8 0/8 0/8 0/8 0/8	
		0/8 - (nogen lem- svaghed)	
Kendt forbindelse:			
N-methyl-3-(3-trifluormethyl- -phenoxy-l-azetidincaboxamid (eksempel 4 i US patentskrift nr. 4.226.861)	45 67 100 150	0/8 0/8 3/8 5/8	

Fodnote:

- a) Alle mus injiceres intraperitonealt med 10 ml/kg 0,5% vandig methylcellulose, hvori forsøgsforbindelsen suspenderes, hvis den er til stede.
- b) Efter 30 minutter.

Tabel B
Antikonvulsiv virkning hos mus (b)

Forsøgsforbindelse (a)		i.p. dosis,		Beskyttet antal		ED ₅₀ og		Styrke og	
(i methylcellulose-		mg/kg		Testet antal		(konfidensgrænser)		95% konfidens-	
suspension)								grænser	
Navn						mg/kg			
Kontrol: methylcellulose alene		ingen		0/24		-			
3-[3-(Trifluormethyl)-phenoxy]-		45		1/8		99,2		0,92	
-1-azetidincaboxamid		67		2/8		(66,7-147,5)		(0,62-1,38)	
(eksempel 1)		100		4/8					
		150		5/8					
		225		8/8					
Kendt forbindelse:									
N-Methyl-3-(3-trifluormethyl-		45		1/8		90,9		1,0	
-phenoxy)-1-azetidincarboxa-		67		2/8		(61,7-137,9)			
mid (eksempel 4 i US patent-		100		3/8					
skrift nr. 4.226.861)		150		8/8					

Fodnote:

a) Alle mus injiceres først intraperitonealt med 10 ml/kg 0,5% vandig methylcellulose, hvori forsøgsforbindelsen suspenderes, hvis den er til stede.

b) 80 mg/kg "Metrazol" i 10 ml saltopløsning, beregnet på musenes legansvægt, indgives subcutant til alle mus i en løs hudfold bag på nakken 0,5 time efter indgift af forsøgsforbindelsen.

Der gennemføres endvidere forsøg til sammenligning af den tilsyneladende halveringstid for eliminering af forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen fra blodstrømmen hos dyr med den af de tilsvarende kendte forbindelser, hvoraf
5 de er metaboliter.

En tosidet "cross-over"-undersøgelse gennemføres med voksne bastardhunde af begge køn. Efter faste natten over modtager hver hund en enkelt oral eller intravenøs dosis på 10 mg/kg af den undersøgte forbindelse i 75% PEG i vand og
10 i en sådan koncentration, at hver hund modtager 1 ml opløsning pr. kg kropsvægt. Orale doser indgives ved anvendelse af en glassprøjte forbundet til en "Levin"-slange, som tjener som mavesonde. Intravenøse doser indgives via en "Intracath Placement Unit" indført i cefalvenen i forpoten. Blodprøver
15 opsamles som følger: I hver undersøgelsesperiode udtages 6 ml's prøver af helblod fra hver hund før indgivelsen af dosen, dvs. på tidspunktet 0, og disse prøver tjener som kontroller. 5 ml's prøver af helblod udtages derefter på tidspunkterne 1/4, 1/2, 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 6,0, 8,0, 10,0
20 12,0 og 24 timer efter indgivelsen af den undersøgte forbindelse. Blodprøverne centrifugeres, og plasmaet overføres til opbevaringsrør og bibeholdes i disse til analyse. Plasma-niveauerne af den undersøgte forbindelse i prøverne bestemmes ved den HPLC-metode, der beskrives af M.A. Osman, F.M.
25 Pinchbeck, L.K. Cheng og G.J. Wright i Journal of Chromatography, 336 (1981). Der anvendes UV-detektion ved 220 nm ved proceduren. Indre standard sættes til plasmaet. Den undersøgte forbindelse, som er målt, og den indre standard ekstraheres derefter fra plasmaet med en blanding af hexan, methylenchlorid og butanol. Det organiske lag fjernes og
30 inddampes, og remanensen opløses i en mobil fase bestående af 8% tetrahydrofuran, 27% acetonitril og 65% fosfatpuffer (0,05 molær, pH-værdi 4,2). Den færdige opløsning chromatograferes på en "Waters" C₁₈-revers-fase-kolonne, og prøverne
35 analyseres i rækkefølge, idet man starter med prøven ved tidspunktet 0 og fortsætter til 24-timers prøven for samme

dyr. Der gennemføres dobbelte forsøg for hver prøve, og middelværdien noteres. Hvis området for to individuelle forsøg overskrider middelværdien med $\pm 12\%$, undersøges prøven på ny, og middelværdien noteres.

- 5 Den gennemsnitlige tilsyneladende halveringstid for eliminering af forbindelsen ifølge eksempel 1 fra et gennemsnit af oral og intravenøs indgivelse ved den ovennævnte procedure findes at være $2,4 \pm 0,4$ timer, hvilket skal sammenlignes med en værdi på $1,3 \pm 0,4$ timer, som findes for
10 den tilsvarende kendte forbindelse N-methyl-3-(3-trifluor-methyl)-phenoxy-1-azetidincarboxamid (US patentskrift nr. 4.226.861, eksempel 4).

Formulering og indgift

- 15 De her omhandlede, farmakologisk aktive 3-phenoxy-1-azetidin-carboxamider er virksomme ved behandlingen af både petit mal epilepsi og grand mal epilepsi. Virksomme mængder af disse forbindelser kan indgives til dyr oralt, f.eks. i kapsler, tabletter eller eliksirer. Det er kun
20 nødvendigt, at den aktive bestanddel udgør en virksom mængde, dvs. sådan at der opnås en egnet virksom dosis, som er forenelig med den anvendte dosisform. Den nøjagtige individuelle dosis samt daglige doser bestemmes naturligvis ifølge medicinske standardprincipper under ledelse
25 af en læge eller dyrlæge.

- Baseret på en sammenligning med kendte antikonvulsive forbindelser ligger daglige doser fortrinsvis fra ca. 0,5 til 1,5 mg/kg legemsvægt ved behandling af petit mal epilepsi og fra ca. 25 til 35 mg/kg legemsvægt ved
30 behandling af grand mal epilepsi. Meget små mængder af de her omhandlede aktive forbindelser, selv så lave som 0,1 mg, er virksomme, når der er tale om mindre omfattende behandling. Enhedsdoser er sædvanligvis 5 mg eller derover og fortrinsvis 25, 50 eller 100 mg pr. enhedsdosis. De
35 her omhandlede aktive bestanddele kan kombineres med andre farmakologisk aktive midler som tidligere anført eller med puffere, antacider eller lign. til indgift, og mængden af det aktive middel i præparatet kan variere vidt.

0

Kapsler

Der fremstilles kapsler indeholdende 5 mg, 25 mg og 50 mg aktiv bestanddel pr. kapsel, idet med større mængder bestanddel mængden af laktose kan reduceres.

5	<u>Typisk blanding til indkapsling</u>	<u>Pr. kapsel, mg</u>
	Aktiv bestanddel	5,0
	Laktose	296,7
	Stivelse	129,0
	Magnesiumstearat	<u>4,3</u>
10	I alt	435,0 mg

Den valgte aktive bestanddel blandes ensartet med laktose, stivelse og magnesiumstearat, og blandingen ind-

15

kapsles.
Yderligere kapselformuleringer indeholder fortrinsvis en højere dosis aktiv bestanddel og har følgende sammensætning:

		100 mg pr.	250 mg pr.	500 mg pr.
20	<u>Bestanddele</u>	<u>kapsel</u>	<u>kapsel</u>	<u>kapsel</u>
	Aktiv bestanddel	100,0	250,0	500,0
	Laktose	231,5	126,5	31,1
	Stivelse	99,2	54,2	13,4
	Magnesiumstearat	<u>4,3</u>	<u>4,3</u>	<u>5,5</u>
25	I alt, mg	435,0	435,0	550,0

Tabletter

En typisk formulering til en tablet indeholdende 5,0 mg aktiv bestanddel pr. tablet er anført nedenfor. Formuleringen kan anvendes til andre styrker af aktiv bestanddel ved tilpasning af vægten af dicalciumphosphat.

35

0

<u>Bestanddele</u>	<u>Pr. tablet, mg</u>
(1) Aktiv bestanddel	5,0
(2) Majsstivelse	13,6
(3) Majsstivelse (pasta)	3,4
5 (4) Laktose	79,2
(5) Dicalciumphosphat	68,0
(6) Calciumstearat	<u>0,9</u>
I alt	170,1 mg

10 1, 2, 4 og 5 blandes ensartet. 3 Fremstilles som en 10% pasta i vand. Blandingen granuleres med stivelses-
 pastaen, og den våde masse ledes gennem en nr. 8 mesh
 sigte. Det våde granulat tørres og ledes gennem en nr. 12
 mesh sigte. Det tørrede granulat blandes med calciumstea-
 15 rat og komprimeres.

Yderligere tabletformuleringer indeholder fortrinsvis
 en større mængde af den aktive bestanddel og har følgende
 sammensætning:

50 mg Tablet

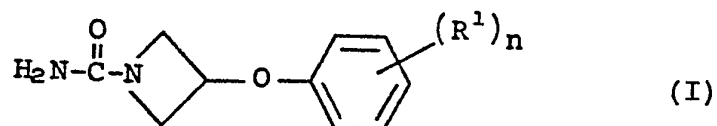
20	<u>Bestanddele</u>	<u>Pr. tablet, mg</u>
	Aktiv bestanddel	50,0
	Laktose	90,0
	Milo-stivelse	20,0
	Majsstivelse	38,0
25	Calciumstearat	<u>2,0</u>
	I alt	200,0

Den aktive bestanddel, laktose, milo-stivelse og
 majsstivelse blandes ensartet. Blandingen granuleres ved
 30 anvendelse af vand som granuleringsmedium. Det våde gra-
 nulat ledes gennem en 8 mesh sigte og tørres ved 60-71°C
 natten over. Det tørrede granulat ledes gennem en 10
 mesh sigte og blandes med den passende mængde calciumstea-
 rat, og denne blanding omdannes derpå til tabletter på
 35 en egnet tabletpresse.

P A T E N T K R A V.

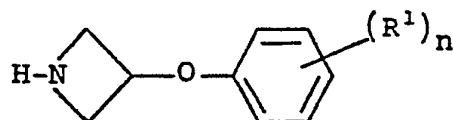
Analogifremgangsmåde til fremstilling af 3-phenoxy-
-1-azetidincarboxamider med formlen I

5



hvor R^1 er valgt blandt fluor, lavere alkyl, lavere alkoxy,
10 trifluormethyl, acetyl og aminocarbonyl, og n betyder
0-3, hvorved R^1 kan være ens eller forskellige, k e n d e -
t e g n e t ved, at en forbindelse med formlen

15



hvor R^1 og n har den ovennævnte betydning, omsættes med
nitrouinstof.

20