

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 154136 B



(21) Patentansøgning nr.: 4057/80

(51) Int.Cl.⁴ C 07 C 103/28

(22) Indleveringsdag: 25 sep 1980

(41) Alm. tilgængelig: 27 mar 1981

(44) Fremlagt: 17 okt 1988

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 26 sep 1979 US 078860

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

(72) Opfinder: James Robert *Shanklin; US, Dwight Allen *Shamblee; US, David Allan *Walsh; US

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 2-amino-3-benzoylphenylacetamider

(56) Fremdragne publikationer

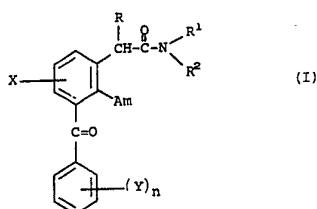
gruppe, X er H, alkyl, alkoxy, halogen eller trifluormethyl, Y er H, alkyl, alkoxy, halogen, trifluormethyl, alkylthio, alkyloxythio eller alkylidioxythio, Am er NH₂, NHCH₃ eller N(CH₃)₂, og n er 1-3 inkl., fremstilles ved forskellige fremgangsmåder.

(57) Sammen drag:

Forbindelserne med formelen I udviser antiinflammatorisk, antipyretisk, antiblodpladeaggregering og analgetisk aktivitet, der gør dem anvendelige som aktivt stof i farmaceutika.

4057-80

2-Amino-3-benzoylphenylacetamider med den almene formel



hvor R er H eller alkyl, R¹ og R² er H, alkyl, cycloalkyl, phenyl, der eventuelt er substitueret med alkyl, alkoxy, halogen, nitro og/eller trifluormethyl, eller R¹ og R² sammen med det tilstødende nitrogen kan danne en heterocyclisk

154136 B

0

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af visse hidtil ukendte 2-amino-3-benzoylphenylacetamider med farmakologiske egenskaber. Forbindelserne er antiinflammatoriske, antipyretiske, analgetiske og blodpladeaggregeringsinhiberende og udviser samtidig minimale uønskkelige bivirkninger med hensyn til irritation af maveslimhinder efter oral indgivelse til levende dyr, herunder mennesker.

2-Amino-3-benzoylphenyleddikesyrer, estere og metal-salte deraf med antiinflammatorisk aktivitet og blodpladeaggregeringsinhiberende egenskaber er kendt fra USA-patentskrift nr. 4.045.576.

Fra Sydafrikansk patentskrift nr. 68/4682 kendes generisk benzoylphenylacetamider med flere forskellige substituentter i ikke-bestemte stillinger på phenylkernen. Ingen af de deri specifikt beskrevne forbindelser er dog amino-phenylacetamider.

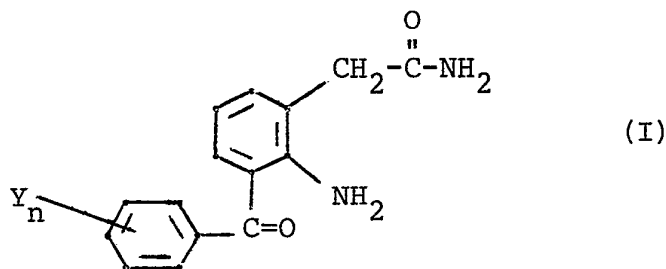
Generelt har stærkt antiinflammatoriske medikamenter hidtil vist sig at frembringe alvorlige bivirkninger i retning af maveblødning og fremkaldelse af mavesår, når de indgives oralt til dyr inden for det effektive doseringsinterval. Det må derfor regnes for overraskende, når det med de ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse fremstillede forbindelser nu har vist sig, at disse indebærer den særlige fordel at frembyde ekstremt lav forekomst af irritation i maven, når de indgives inden for det interval, som er effektivt til at nedbringe eller formindske inflammation, sammenlignet med indomethacin (1-(4-chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methylindol-3-eddikesyre) og de i USA-patentskrift nr. 4.045.576 beskrevne noget mindre irriterende 2-amino-3-benzoylphenyleddikesyrer.

I overensstemmelse hermed angår den foreliggende opfindelse en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 2-amino-3-benzoylphenylacetamider med den almene formel

35

0

5



hvor Y er hydrogen eller halogen, og n er et helt tal
frå 1 til 3 inklusive.

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstil-
lede hidtil ukendte forbindelser med formlen (I) har værdi-
fulde farmakologiske egenskaber og kan ved indgivelse in-
ternt i effektiv mængde lindre eller formindske inflamma-
tion, lindre smerte i dyr, som lider deraf, inhibere blod-
pladeaggregering og bekæmpe temperaturforøgelse i levende
dyrs legemer, samtidig med, at de udviser minimale bivirk-
ninger sammenlignet med visse andre stærke, antiinflamma-
toriske midler. Som illustration af den antiinflammatoriske
aktivitet, der opnås samtidig med minimale bivirkninger, kan
henføres til den ifølge nedenstående eksempel 3 fremstillede
forbindelse, nemlig 2-amino-3-(4-chlorbenzoyl)phenylacet-
amid, der har vist sig at frembyde nogenlunde samme kraft
eller styrke som indomethacin, men kun at fremkalde ca.
1/100 så meget irritation i maven som indomethacin.

Den maveirriterende virkning er bestemt ved en modi-
fikation af den af Tsukada m.fl. i *Arzneim.Forsch.* 28, 428-
-438 (1978) beskrevne metode. Der anvendes hanrotter, der
vejer mellem 200 og 350 g. Doserne er udtrykt som fri syre
eller fri base. Efter aflivning af rotterne undersøges deres
maver for ulcera. Resultaterne er anført i tabel I under
anvendelse af følgende værdiskala:

35

0

Værdital

Beskrivelse

0

Ingen læsioner

1

Få (1-3) små ulcera med
diameter < 3 mm

5

2

Mange små ulcera

3

Få (2-3) store ulcera med
diameter > 3 mm eller
længde > 4-5 mm

4

Mange store ulcera

10

Af resultaterne i tabel I fremgår det, at forbindelse
B kun er ca. 0,16 gange så maveirriterende som indomethacin,
og at forbindelse D er omtrent lige så irriterende som B,
medens forbindelse A kun er ca. 1/10 så irriterende som den
tilsvarende ethylester, forbindelse C.

15

20

25

30

35

TABEL I
Gastrisk irritation

Forbindelse	Dosis (mg/kg)	N	Sum af værdital	Værdi	Toksisk virkning (95% pålidelig- hedsniveau)
Kontrol	0	8	0/8	0	0
Indomethacin	1,0	8	2/8	0,38 ± 0,74	1,0
	3,0	8	1/8	0,25 ± 0,71	
	6,0	8	7/8	1,38 ± 0,74	
	9,0	8	7/8	1,88 ± 0,84	
Forb. B	15,0	8	2/8	0,63 ± 1,41	0,16 (omtrentligt)
	45,0	8	1/8	0,13 ± 0,35	
	135,0	8	3/8	0,50 ± 0,76	
Kontrol	0	8	0/8	0	0
Indomethacin	1,0	8	1/8	0,13 ± 0,35	1,0
	3,0	8	5/8	1,00 ± 0,93	
	6,0	8	5/8	0,88 ± 0,84	
	9,0	8	6/8	1,50 ± 1,20	
Forb. D	3,0	8	4/8	0,63 ± 0,74	0,93 (0,47 - 2,41)
	9,0	8	7/8	1,15 ± 0,71	
	27,0	8	8/8	2,50 ± 1,07	
Kontrol	0	7	0/7	0	0
Forb. A	6,0	7	0/7	0	1,0
	15,0	7	1/7	0,14 ± 0,38	
	45,0	7	3/7	1,14 ± 1,68	
	135,0	7	7/7	3,57 ± 0,79	
Forb. C	1,0	7	0/7	0	9,99 (6,37 - 16,11)
	3,0	7	4/7	1,29 ± 1,25	
	6,0	7	6/7	1,71 ± 1,11	
	9,0	7	7/7	3,14 ± 0,90	

Forbindelse A: 2-Amino-3-benzoyl-phenylacetamid

Forbindelse B: 2-Amino-3-(4-chlorbenzoyl)phenylacetamid

Forbindelse C: Ethyl-2-amino-3-benzoylphenylacetat

Forbindelse D: Natrium-2-amino-3-(4-chlorbenzoyl)phenylacetat

Endvidere har forbindelsen ifølge eksempel 1, 2-amino-3-benzoyl-phenylacetamid vist sig at være ca. 8 gange mere effektiv som anti-inflammatorisk middel end det tilsvarende 4-amino-3-benzoyl-phenylacetamid, medens den samtidig kun
5 udviser 1/10 så meget irritation af maven som den tilsvarende fra USA-patentskrift nr. 4.045.576 kendte forbindelse, ethyl-2-amino-3-benzoylphenylacetat.

Den antiinflammatoriske aktivitet er demonstreret på laboratoriedyr under anvendelse af modifikation af udtrædning
10 eller udsivning i lungehindevæv af Evans blå farvestof i carrageen således som beskrevet af L.F. Sancilio i J. Pharmacol. Exp. Ther. 168, side 199-204 (1969).

Forsøgsresultaterne fremgår af den nedenstående tabel
II:

TABEL II
Udsivning i lungehindevæv

Forbindelse	Dosis (mg/kg)	N	Lungevæske (ml ± SD)	Styrke
Kontrol	0	6	5,82 ± 0,35	0
Indomethacin	0,16	5	5,84 ± 0,73	1,0
	0,80	6	5,33 ± 0,53	
	4,0	6	3,97 ± 0,38	
Forb. B	0,8	6	5,12 ± 0,50	0,79
	4,0	6	4,25 ± 0,53	(0,41 - 1,82)
	20,0	6	3,60 ± 0,30	
Kontrol	0	6	7,7 ± 0,53	0
Phenylbutazon	4,0	6	7,2 ± 0,77	1,0
	20,0	6	6,7 ± 0,60	
	100,0	6	5,1 ± 0,43	
Forb. D	0,16	6	6,5 ± 0,40	94,5
	0,80	6	5,5 ± 0,49	(49,7 - 209,9)
	4,0	6	4,7 ± 0,42	
Kontrol	0	6	6,9 ± 0,22	0
Phenylbutazon	10,0	6	6,5 ± 0,49	1
	31,6	6	4,9 ± 0,30	
	100,0	6	3,5 ± 0,17	
Indomethacin	0,31	6	6,5 ± 0,44	26,9
	1,00	6	5,3 ± 0,35	(15,3 - 43,5)
	3,16	6	4,6 ± 0,30	

Forbindelse B: 2-Amino-3-(4-chlorbenzoyl)phenylacetamid

Forbindelse D: Natrium-2-amino-3-(4-chlorbenzoyl)phenylacetat

0

Forbindelserne med formlen (I) viser sig at inhibere blodpladeaggregering ved den af Born i Journal of Physiology 162, side 67-68 (1962) og Evans m.fl. i

5

Journal of Expt. Med 128 side 877-894 (1968) beskrevne prøvemethode. De afprøvede medikamenter indgives til rotter, og efter 2 timer tappes blod fra rotterne, og der opnås pladerig plasma. Collagen sættes til den pladerige plasma til fremkaldelse af pladeaggregering, og der foretages sammenligninger mellem en ubehandlet kontrol og prøver opnået fra de medicinbehandlede dyr.

10

Forbindelserne med formlen (I) virker også som analgetika således som bestemt ved Bradykinin analgesiprøve-metoden ifølge Dickerson m.fl. i Life Sci. bind 4, side 2063-2069 (1965) således som modificeret af Sancilio og Cheung i Fed. Proc. 35, side 774 (1976).

15

Forbindelsernes antipyretiske aktivitet demonstreres ved sænkningen af febrilresponset i hypertermiske dyr uden indvirkning på rektaltemperaturen hos normotermiske dyr. Hypertermisk respons frembragt ved subcutan injektion af ølgær hos rotter overvindes ved oral indgivelse af kun så lidt som 4-8 mg/kg af forbindelserne med formlen (I), og ingen signifikant ændring i rektaltemperaturen hos normotermiske rotter konstateres.

20

25

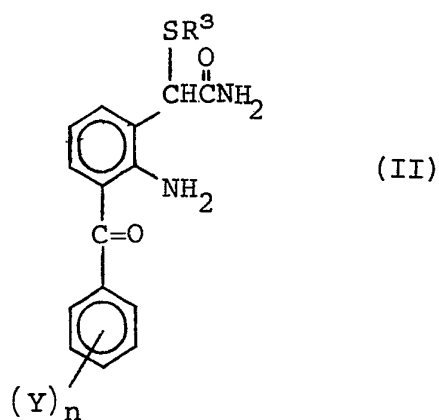
I overensstemmelse hermed tjener de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede hidtil ukendte forbindelser specielt til behandling af levende dyr og især pattedyr ved indgivelse af medikamenter med indhold af disse aktive forbindelser med det formål at lindre betændelsestilstand og smerte, at inhibere blodpladeaggregering og at behandle feber med et minimum af uønskelige bivirkninger i mave-tarmområdet.

30

Udtrykket "halogen" således som her benyttet indbefatter fluor, chlor, brom og iod, fortrinsvis fluor, chlor og brom.

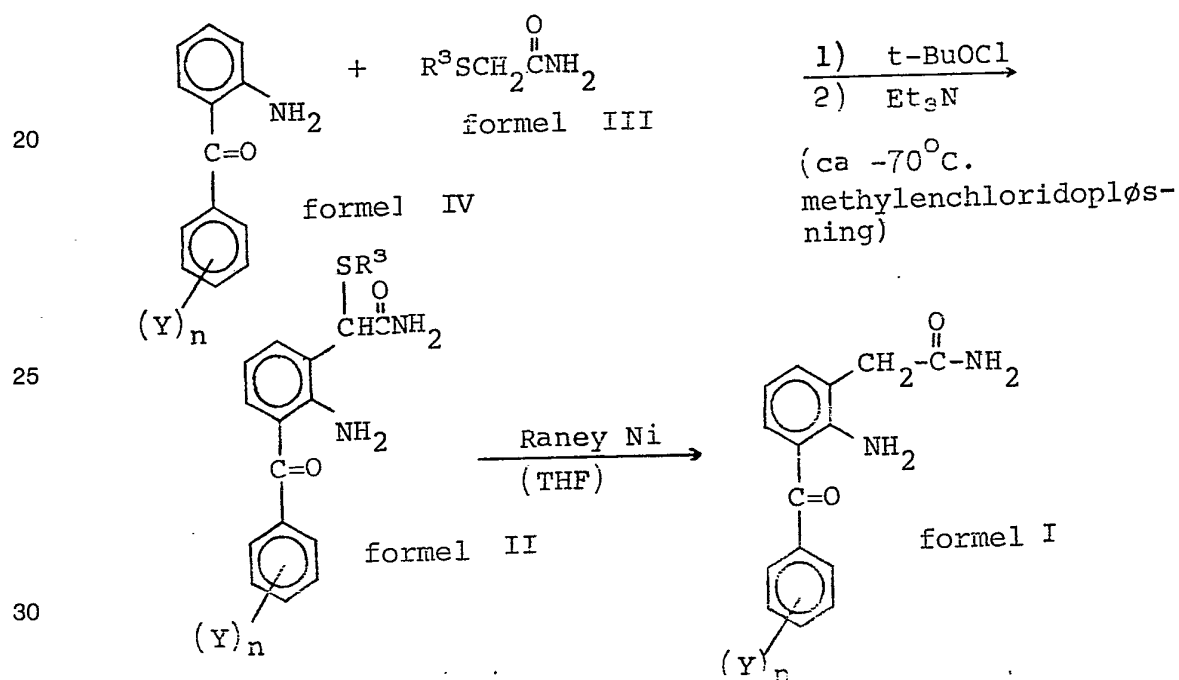
35

Forbindelserne med formlen (I) fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, som er ejendommelig ved, at et 2-amino-3-benzoyl- α -(alkyl- eller phenylthio)-phenylacetamid med formlen



hvor n og Y har de ovenfor angivne betydninger, og R^3 er C_{1-8} -alkyl eller phenyl, reduceres.

Til illustration af fremstillingen af forbindelser med formel (I) tjener følgende reaktionsskema, hvori ovenstående omsætning indgår:



hvor Y og n er som ovenfor defineret, og R^3 er C_{1-8} -alkyl eller phenyl.

0

Fremstillingen af de som mellemprodukt anvendte forbindelser med formlen (II) illustreres mere detaljeret nedenfor. Generelt sagt fremstilles disse mellemprodukter ved først at omsætte en passende 2-aminobenzophenon med

5 tert.butylhypochlorit og et passende thioacetamid i kulden (-60°C til -70°C) efterfulgt af tilsætning af triethylamin.

Mellemprodukterne med formlen (II) reduceres med Raney-nikkel til forbindelser med formlen (I) i opløsningsmiddel såsom tetrahydrofuran og isoleres ved at fjerne opløsningsmidlet og foretage krystallisation.

10

Fremstilling 1

2-(2-Propylthio)acetamid

15 Til en blanding af 46,7 g (0,5 mol) 2-chloracetamid i 200 ml absolut ethylalkohol tilsættes i en langsom strøm en opløsning af 38,1 g (0,5 mol) 2-propanthiol i 100 ml absolut ethylalkohol og 40 g 50%'s vandig natriumhydroxid. Blandingen opvarmes til tilbagesvaling i 1 time,

20 hvorefter den filtreres. Filtratet koncentrerer under nedsat tryk, remanensen opløses i methylenchlorid, og opløsningen tørres med magnesiumsulfat. Blandingen filtreres, og filtratet koncentrerer igen. Efter henstand krystalliserer den sirupsagtige rest ud. Omkrystallisation fra isopropylether

25 giver 59,0 g (89%) hvide plader, der smelter ved $52-54^{\circ}\text{C}$.

Analyse: beregnet for $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NOS}$: C = 45,08%, H = 8,32%

N = 10,51%

fundet:

C = 45,05%, H = 8,32%

N = 10,55%

30

35

0

Fremstilling 22-(1-Propylthio)acetamid

Under anvendelse af den under fremstilling 1 anførte metode, men idet man benytter en lige så stor molær
5 mængde 1-propanthiol i stedet for 2-propanthiol, fås 61,2 g (92%) af den i overskriften nævnte forbindelse. De hvide krystaller smelter ved 49,5-51,0°C.

10 Analyse: beregnet for $C_5H_{11}NOS$: C = 45,08%, H = 8,32%
N = 10,51%
fundet: C = 44,97%, H = 8,24%
N = 10,40%

Fremstilling 315 2-Amino-3-benzoyl- α -(methylthio)phenylacetamid

Til en kold (-70°C) opløsning af 19,7 g (0,10 mol) 2-amino-benzophenon i 300 ml methylenchlorid under nitrogen-atmosfære tilsættes en opløsning af 11,5 g (0,10 mol) 95%'s
20 tert.butylhypochlorit i 30 ml methylenchlorid, der 10 minutter efter følges af en opløsning af 10,5 g (0,1 mol) methylthioacetamid i 300 ml tetrahydrofuran. Temperaturen holdes ved eller under -55°C i løbet af disse tilsætninger. Efter yderligere 1 time ved -60°C tillades blandingen at opvarme
25 til stuetemperatur, og bundfaldet indsamles ved filtrering. Bundfaldet opslæmmes i 200 ml methylenchlorid, og der tilsættes 11 g (0,11 mol) triethylamin. Blandingen omrøres i 5 minutter. Opløsningen vaskes to gange med 100 ml vand, og den organiske fase tørres med magnesiumsulfat og kon-
30 centreres under nedsat tryk. Remanensen vaskes med diethylether og tørres, hvilket giver 13,0 g (43%) af et lysegult pulver med smeltepunkt 153-155°C.

35 Analyse: beregnet for $C_{16}H_{16}N_2O_2S$: C = 63,98%, H = 5,37%
N = 9,33%
fundet: C = 63,64%, H = 5,39%
N = 9,25%

Fremstilling 4

Til en kold (-70°C) opløsning af 34,6 g (0,15 mol) 2-amino-4'-chlorbenzophenon i 500 ml methylenchlorid tilsættes 17,3 g (0,15 mol) 95%'s tert.butylhypochlorit, der 10 minutter efter følges af tilsætning af en opløsning af 25,0 g (0,15 mol) phenylthioacetamid i 400 ml tetrahydrofuran, der tilsættes i løbet af et tidsrum på 20 minutter. Temperaturen holdes ved -64°C eller derunder i løbet af disse tilsætninger. Efter 2 timer tilsættes 20 g (0,2 mol) triethylamin og blandingen tillades at opvarme til stuetemperatur. Blandingens koncentrerer, og remanensen opdeles mellem vand og methylenchlorid. Materiale som er uopløseligt i nogen af disse to faser, indsamles ved filtrering, vaskes med 20%'s vandig ethanolopløsning og tørres, hvilket giver 36 g (61%) af et lysegult pulver med smeltepunkt $189-191^{\circ}\text{C}$.
Analyse: beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{SCl}$: C = 63,55%, H = 4,32%
N = 7,06%
fundet: C = 63,73%, H = 4,36%
N = 7,16%

Fremstilling 5

25 2-Amino-3-benzoyl- α -(phenylthio)phenylacetamid

Til en kold (-70°C) opløsning af 68,75 g (0,349 mol) 2-aminobenzophenon i 1,5 ml methylenchlorid under nitrogenatmosfære tilsættes 39,1 g (0,360 mol) tert.butylhypochlorit i 100 ml methylenchlorid. Efter omrøring i 10 minutter tilsættes en opløsning af 59,1 g (0,354 mol) α -(phenylthio)acetamid i 1,5 liter tetrahydrofuran. Blandingen omrøres i 1,25 timer ved -65°C , 37,5 g (0,371 mol) triethylamin tilsættes, og opløsningen tillades at opvarme til stuetemperatur. Reaktionsblandingen ekstraheres med flere portioner vand, og det organiske lag tørres

0

med vandfrit natriumsulfat. Udbytte 57% af det teoretiske.
OmkrySTALLiseret fra methylenchlorid/diethylether/hexan
smelter forbindelsen ved 153-154°C.

5

Analyse: beregnet for $C_{21}H_{18}N_2O_2S$: C = 69,59%, H = 5,01%

N = 7,73%

fundet:

C = 69,33%, H = 5,00%

N = 7,76%

10

Fremstilling 6

2-Amino-3-(4-fluorbenzoyl)- α -(n-propylthio)phenylacetamid

15

En opløsning af 21,5 g (0,1 mol) 4'-fluor-2-amino-benzophenon i 400 ml methylenchlorid afkøles til -70°C,
og der tilsættes 11,5 g (0,1 mol) 95%'s tert.butylhypochlorit over et tidsrum på 15 minutter, idet temperaturen holdes under -66°C. Til denne opløsning tilsættes en opløsning af 13,3 g 2-n-propylthioacetamid i 50 ml methylenchlorid over et tidsrum på 10 minutter. Opløsningen omrøres i 1 time ved -65 til -70°C, hvorefter den tillades at opvarme til 0°C, på hvilket tidspunkt der tilsættes 10,2 g (0,1 mol) triethylamin. Opløsningen omrøres i 10 minutter og vaskes derefter med ether. Den organiske opløsning tørres med magnesiumsulfat. Efter koncentrering under nedsat tryk krystalliserer remanensen ud fra isopropylalkohol og tørres, hvilket giver 19,5 g (56%) gule krystaller, der smelter ved 140-142°C.

20

25

Analyse: beregnet for $C_{18}H_{19}N_2O_2SF$: C = 62,41%, H = 5,53%

N = 8,09%

30

fundet:

C = 62,34%, H = 5,58%

N = 8,04%

35

0

Fremstilling 7

På samme måde som anført ovenfor under fremstilling 4 fremstilles

2-amino-3-(2-fluorbenzoyl)- α -(phenylthio)phenylacetamid,

5 2-amino-3-(2,4-dichlorbenzoyl)- α -(phenylthio)phenylacetamid
og

2-amino-3-(2,4-difluorbenzoyl)- α -(phenylthio)phenylacetamid,
ud fra phenylthioacetamid, tert.butylhypochlorit og

2-amino-2'-fluorbenzophenon,

10 2-amino-2',4'-dichlorbenzophenon og

2-amino-2',4'-difluorbenzophenon.

Fremstilling 82-Amino-3-(2,4-dichlorbenzoyl)- α -(propylthio)phenylacetamid

15 Til en til -70°C afkølet blanding af 13,3 g (0,05 mol) 2-amino-2',4'-dichlorbenzophenon, 6,7 g (0,05 mol) 2-(1-propylthio)acetamid og 300 ml methylenchlorid dryppes i løbet af 40 minutter 5,8 g (0,05 mol) 95%'s tert.butylhypochlorit. Blandingen holdes i yderligere 2 timer ved -70°C ,
20 og derpå tildryppes 5,1 g (0,05 mol) triethylamin. Blandingen får lov at varme op til stuetemperatur og vaskes med vand. Det organiske lag inddampes til en gul, krystallinsk remanens. Remanensen vaskes med isopropylether og omkrystalliseres fra isopropylalkohol, hvilket giver 12,8 g (65%)
25 gult pulver med smeltepunkt $195,0-197,5^{\circ}\text{C}$.

Analyse: beregnet for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{SCl}_2$: C = 54,41%, H = 4,57%

N = 7,05%

fundet:

C = 54,33%, H = 4,56%

N = 7,11%

30

Fremstilling 92-Amino-3-(2-fluorbenzoyl)- α -(propylthio)phenylacetamid

Ved fremgangsmåden ifølge eksempel 8 omsættes 16,1 g (0,075 mol) 2-amino-2'-fluorbenzophenon, 0,075 mol 2-(1-propylthio)acetamid og 10,0 g (0,075 mol) 95%'s tert.butylhypochlorit i methylenchlorid. Der tilsættes 8,0 g (0,08

35

0

mol) triethylamin, og blandingen vaskes og inddampes. Remanensen omkrystalliseres fra isopropylalkohol, hvilket giver 10,6 g (41%) gult fast stof med smeltepunkt 157-159°C.

Analyse beregnet for $C_{18}H_{19}N_2O_2SF$: C = 62,41%, H = 5,53%

5

N = 8,09%

fundet

C = 62,62%, H = 5,53%

N = 8,19%

10

Eksempel 12-Amino-3-benzoyl-phenylacetamid

15

Til en omrørt opløsning af 9,7 g (0,032 mol) 2-amino-3-benzoyl- α -(methylthio)-phenylacetamid i 100 ml tetrahydrofuran tilsættes 80 g våd Raney-nikkel (vasket tre gange med vand og tre gange med tetrahydrofuran). Efter 10 minutter filtreres blandingen for at fjerne Raney-nikkel, og filtratet koncentrerer under vakuum. Remanensen krystalliseres fra isopropylalkohol, hvilket giver 6,0 g (73%) gule nåle med et smeltepunkt 178,5-180,0°C.

20

Analyse: beregnet for $C_{15}H_{14}N_2O_2$: C = 70,85%, H = 5,55%

N = 11,02%

fundet:

C = 70,53%, H = 5,53%

25

N = 11,04%

Eksempel 22-Amino-3-(4-chlorbenzoyl)phenylacetamid

30

Til en omrørt opløsning af 28,5 g (0,077 mol) 2-amino-3-(4-chlorbenzoyl)- α -(phenylthio)phenylacetamid i 1 liter tetrahydrofuran tilsættes 230 g våd Raney-nikkel (vasket tre gange med vand og tre gange med tetrahydrofuran). Efter 15 minutter filtreres blandingen, og filtratet koncentrerer under nedsat tryk, hvilket

35

0

giver 17,4 g (84%) gult, krystallinsk, fast stof. Omkrystallisation fra isopropylalkohol efterfulgt af omkrystallisation to gange fra absolut ethanol giver gule nåle med et smeltepunkt 212-215°C.

5

Analyse: beregnet for $C_{15}H_{13}N_2O_2Cl$: C = 62,40%, H = 4,54%

N = 9,70%

fundet:

C = 62,76%, H = 4,58%

N = 9,83%

10

Eksempel 3

2-Amino-3-(4-fluorbenzoyl)-phenylacetamid

15

En opløsning af 24,2 g (0,07 mol) 2-amino-3-(4-fluorbenzoyl)- α -(n-propylthio)phenylacetamid i 300 ml tetrahydrofuran behandles med 250 g våd Raney-nikkel (vasket tre gange med vand og tre gange med tetrahydrofuran). Blandingen omrøres i 1 time og filtreres så.

20

Filtratet koncentrerer under vakuum, og remanensen omkrystalliseres fra 95%'s ethylalkohol, hvilket giver 14,8 g (78%) gule nåle, der smelter ved 184-186°C.

Analyse: beregnet for $C_{15}H_{13}N_2O_2F$: C = 66,17%, H = 4,81%

N = 10,29%

fundet:

C = 66,32%, H = 4,81%

N = 10,48%

25

Eksempel 4

2-Amino-3-(2,4-dichlorbenzoyl)phenylacetamid

30

En opslæmning af 8,0 g (0,02 mol) 2-amino-3-(2,4-dichlorbenzoyl)- α -(propylthio)phenylacetamid i 300 ml tetrahydrofuran behandles med 60 g vådt Raney-nikkel (vasket med vand og titreret til konstant pH 7 med eddikesyre, vasket

35

0

med vand igen og derpå vasket derpå 3 gange med tetrahydrofuran) i 20 minutter. Blandingen filtreres, og filtratet indampes til en gul, krystallinsk remanens. Remanensen tritureres med varm isopropylether, og det faste stof opsamles og tørres, hvilket giver 5,8 g (89%) gult pulver med smeltepunkt 219-220,5°C.

5

Analyse beregnet for $C_{15}H_{12}N_2O_2Cl_2$: C = 55,75%, H = 3,74%,

N = 8,67%

fundet

C = 55,90%, H = 3,79%

10

N = 8,72%

Eksempel 5

2-Amino-3-(2-fluorbenzoyl)phenylacetamid

Ved anvendelse af fremgangsmåden fra eksempel 4 behandles 8,0 g (0,023 mol) 2-amino-3-(2-fluorbenzoyl)- α -(propylthio)phenylacetamid med 65 g vådt Raney-nikkel i 150 ml tetrahydrofuran. Efter filtrering og indampning af filtratet omkrystalliseres remanensen fra isopropylether, hvilket giver 4,6 g (73%) gule krystaller med smeltepunkt 199,0 til 200,0°C.

20

Analyse beregnet for $C_{15}H_{13}N_2O_2F$: C = 66,17%, H = 4,81%

N = 10,29%

fundet

C = 66,16%, H = 4,81%

N = 10,42%

25

30

35

0

Præparatfremstilling og indgivelse.

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstil-
lede hidtil ukendte aktive forbindelser tilberedes i for-
5 skellige præparatformer. Effektive mængder af en hvilken
som helst af de ovenfor anførte farmakologisk aktive for-
bindelser kan indgives til levende dyr på en hvilken som
helst af en række forskellige måder, f.eks. oral såsom
i form af kapsler eller tabletter, parenteralt såsom i
10 form af sterile opløsninger eller suspensioner og i nogle
tilfælde intravenøst i form af sterile opløsninger. Ved
tilberedning af sådanne midler inkorporeres en ved frem-
gangsmåden ifølge opfindelsen fremstillet forbindelse som
aktiv bestanddel i en hensigtsmæssig bærer, der til illu-
15 stration kan være en farmaceutisk bærer. Hensigtsmæssige
farmaceutiske bærere, der kan anvendes ved opbygningen af
sådanne præparater, indbefatter stivelse, gelatine, gluco-
se, magnesiumcarbonat, lactose, malt og lignende. Flydende
midler kan også benyttes ved fremstillingen af sådanne
20 præparatformer med indhold af aktiv forbindelse fremstillet
ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, og hensigtsmæssige
flydende farmaceutiske bærere indbefatter f.eks. ethyl-
alkohol, propylenglycol, glycerol, glucosesirup og lignende.

De farmakologisk aktive forbindelser kan med fordel
25 benyttes i enhedsdosisform indeholdende fra 0,1 til 250 mg
eller endog mere af den aktive forbindelse, hvilket afhænger
af dyrets størrelse. Hvis der f.eks. er tale om et stort dyr
såsom en hest, kan det være nødvendigt med tabletter inde-
holdende 500-1000 mg aktiv bestanddel. Enhedsdosen kan ind-
30 gives et hensigtsmæssigt antal gange dagligt, således at
den daglige dosering kan variere fra 0,3 til 450 mg. Det
ser ud til, at 5-25 mg er optimalt pr. enhedsdosis.

Det er kun nødvendigt, at den aktive bestanddel ud-
gør en effektiv mængde, dvs. en sådan, at der fås en hen-
35 sigtsmæssig effektiv dosering i overensstemmelse med den
anvendte doseringsform. De nøjagtige individuelle doser
såvel som de daglige doseringer vil naturligvis bestemmes
i henhold til standardmedicinske principper under vej-
ledning af en kyndig læge eller veterinær.

0

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser til brug som aktive midler kan kombineres med andre farmakologisk aktive midler eller med puffere, antacider eller lignende til indgivelse i hensigtsmæssig form, og andelen af aktiv bestanddel i sådanne midler kan varieres bredt.

5

Følgende eksempler tjener til illustration af de forskellige præparatformer, hvori de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser hensigtsmæssigt kan indgå.

10

1. Kapsler

Der fremstilles kapsler indeholdende henholdsvis 5 mg, 25 mg og 50 mg aktiv bestanddel pr. kapsel. Med de højere mængder aktiv bestanddel, kan der foretages justeringer af mængden af aktivt stof ved regulering af lactosemængden.

15

<u>Typisk blanding til kapsler</u>	<u>Pr. kapsel mg</u>
Aktiv ingredient	5,0
Lactose	296,7
Stivelse	129,0
Magnesiumstearat	<u>4,3</u>
Totalt	435,0 mg

20

25

Yderligere kapselpræparater indeholder fortrinsvis en højere dosering af aktiv bestanddel og er som følger:

<u>Ingredienser</u>	<u>Pr. kapsel mg</u>
Aktivt stof	25,0
Lactose	306,5
Stivelse	99,2
Magnesiumstearat	<u>4,3</u>
Totalt	435,0 mg

30

35

0

I hvert enkelt tilfælde foretages ensartet sammenblanding af det udvalgte aktive stof med lactose, stivelse og magnesiumstearat, hvorpå blandingen fyldes på kapsel.

2. Tabletter

5

Et typisk præparat til en tablet indeholdende 5 mg aktivt stof pr. tablet er som følger. Præparatet kan anvendes ved andre styrker med hensyn til aktivt stof ved at indstille vægten af dicalciumphosphat i overensstemmelse hermed.

10

Pr. tablet, mg

(1) Aktivt stof	5,0
(2) Majsstivelse	13,6
(3) Majsstivelse (pasta)	3,4
(4) Lactose	79,2
15 (5) Dicalciumphosphat	68,0
(6) Calciumstearat	0,9
	170,1 mg

20

Komponenterne 1, 2, 4 og 5 blandes ensartet. Komponent nr. 3 tilberedes som en 10%'s pasta i vand. Blandingens granuleres med stivelsesepastaen, og den våde masse sendes gennem en sigte med maskevidde 8 mesh (US-sigteserie). Det våde granulat tørres og sigtes gennem en sigtemaskevidde 12 mesh (US-sigteserie). De tørrede granuler med calciumstearatet og presses til tabletter.

25

3. Injicerbare 2%'s sterile opløsninger.

30

Pr. cm³

Aktivt stof	20 mg
Konserveringsmiddel, f.eks. chlorbutanol	0,5 % vægt/volumen
Vand til injektion	

35

0

Opløsningen fremstilles, klares ved filtrering og fyldes på hætteglas, som forsegles og autoklaveres.

5

10

15

20

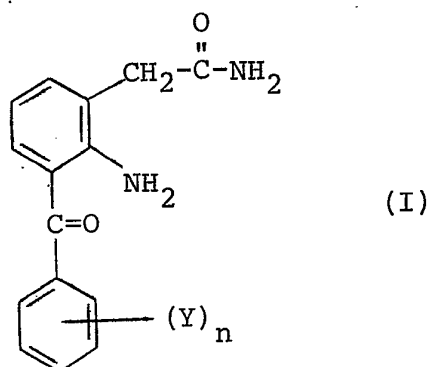
25

30

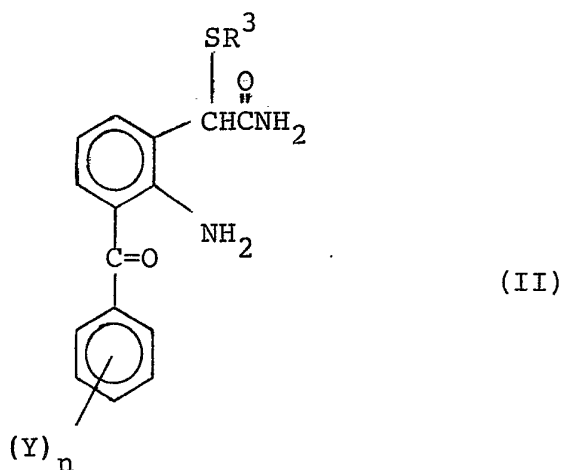
35

P a t e n t k r a v.

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af 2-amino-3-benzoylphenylacetamider med den almene formel



hvor i Y er hydrogen eller halogen, og n er 1, 2 eller 3, k e n d e t e g n e t ved, at et 2-amino-3-benzoyl- α -(alkyl- eller phenylthio)phenylacetamid med den almene formel



hvor i n og Y har de ovenfor angivne betydninger, og R^3 er C_{1-8} -alkyl eller phenyl, reduceres.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles 2-amino-3-benzoylphenylacetamid.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles 2-amino-3-(4-chlorbenzoyl)phenylacetamid.

0

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles 2-amino-3-(4-fluorbenzoyl)phenylacetamid.

5

10

15

20

25

30

35