

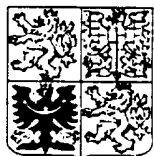
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

280 228

ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **4808-90**

(22) Přihlášeno: 03. 10. 90

(30) Právo přednosti:
07. 10. 89 GB 89/8922622

(40) Zveřejněno: 12. 07. 95

(47) Uděleno: 29. 09. 95

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 13. 12. 95

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:
C 07 D 451/04
A 61 K 31/46

(73) Majitel patentu:
JOHN WYETH AND BROTHER LIMITED,
Maidenhead, GB;

(72) Původce vynálezu:
Ward Terence James, Maidenhead, GB;
White Janet Christine, Wokingham, GB;
Bradley Gerald, Weybridge, GB;

(54) Název vynálezu:
(Endo)-N-/(8-methyl-8-azabicyklo/3.2.1/oktan-3-yl)-amino/-karbonyl/-2-(cyklopropylmethoxy)benzamid, způsob výroby a farmaceutické prostředky s jeho obsahem

(57) Anotace:
(Endo)-N-/(8-methyl-8-azabicyklo/3.2.1/oktan-3-yl) amino/ karbonyl/-2-(cyklo- propylmethoxy)benzamid a jeho adiční soli s kyselinami, přijatelné z farmaceutického hlediska, způsob výroby této látky a jejích adičních soli s kyselinami, přijatelných z farmaceutického hlediska, a farmaceutické prostředky, které uvedené látky obsahují. Sloučeniny podle vynálezu jsou inhibitory 5-HT₃ a zejména mají protl-úzkostný účinek.

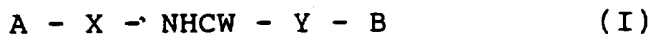
(Endo)-N-///(8-methyl-8-azabicyklo/3.2.1/oktan-3-yl)-amino/karbonyl/-2-(cyklopropylmethoxy)benzamid, způsob výroby a farmaceutické prostředky s jeho obsahem

Oblast techniky

Vynález se týká (endo)-N-///(8-methyl-8-azabicyklo/3.2.1/oktan-3-yl)amino/karbonyl/-2-(cyklopropylmethoxy)benzamidu, způsobu výroby a farmaceutických prostředků s jeho obsahem.

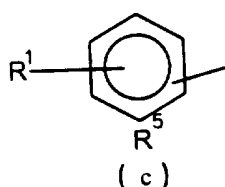
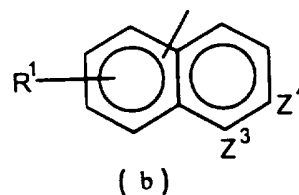
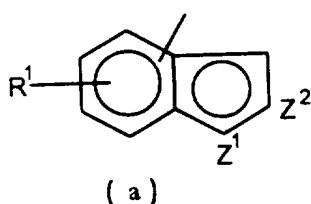
Dosavadní stav techniky

V britském patentovém spisu 2 213 816A se popisuje skupina derivátů močoviny a kyseliny karbaminové a odpovídající thioanalogy obecného vzorce I

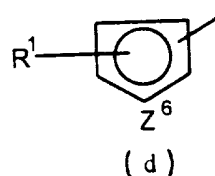


kde

A znamená aromatický zbytek obecného vzorce



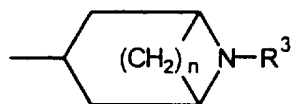
nebo



kde volná valence je spojena s kterýmkoliv z kruhů (a) nebo (b),

R^1 znamená atom vodíku nebo jeden nebo větší počet stejných nebo různých substituentů ze skupiny nižší alkyl, nižší alkoxykupina, hydroxykupina, atom halogenu, nižší halogenalkyl, aminoskupina, nitroskupina, karboxamidoskupina, nižší fenylalkoxykupina, v níž je fenyllový zbytek popřípadě substituován jedním nebo větším počtem nižších alkyllových skupin nebo nižších alkoxykupina nebo atomy halogenu, dále znamená R^1 nižší alkylaminoskupinu, nižší dialkylaminoskupinu nebo acylaminoskupinu,

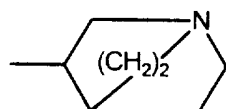
- z^1-z^2 znamenají skupiny CH_2-CH , NR^2-CH , $O-CH$, $S-CH$, CH_2-N , $O-N$, $S-N$, NR^2-N , $CH-NR^2$ nebo $N-NR^2$, kde R^2 znamená atom vodíku, nižší alkyl nebo fenyl nebo nižší fenylakyl, kde fenylové skupiny jsou popřípadě substituovány jedním nebo větším počtem nižších alkylových nebo alkoxylových zbytků nebo atomů halogenu,
- z^3-z^4 znamenají $CH=CH$, $O-CH_2$ nebo $N=CH$,
- z^5 znamená N nebo CH,
- z^6 znamená O, S nebo NH,
- X znamená přímou vazbu nebo skupinu CO,
- W znamená atom kyslíku nebo síry,
- Y znamená NH nebo O,
- B znamená nasycený azacyklický kruh obecného vzorce II



(II)

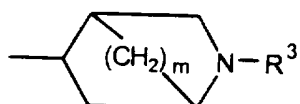
kde

- n znamená celé číslo 2,3 nebo 4 a
- R^3 znamená atom vodíku nebo nižší alkyl, nebo kruh obecného vzorce III



(III)

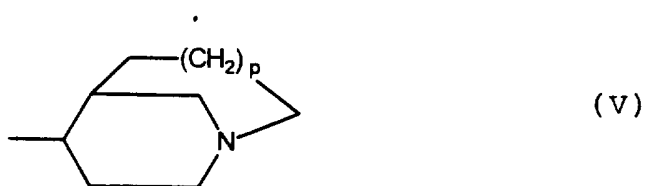
nebo jeho N-oxid,
nebo kruh obecného vzorce IV



(IV)

kde

- m znamená 1,2 nebo 3 a
- R^3 má shora uvedený význam, nebo kruh obecného vzorce V



kde

p znamená 0, 1 nebo 2,
nebo kruh obecného vzorce VI



kde

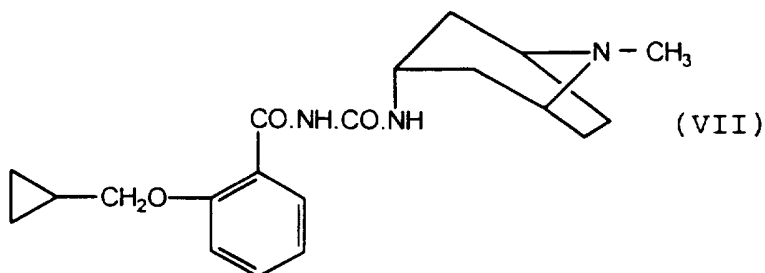
R^4 a R^5 znamenají atom vodíku nebo nižší alkyl, za předpokladu, že v případě, že X znamená přímou vazbu je A skupina obecného vzorce c) nebo d) a W znamená atom kyslíku, potom kruh c) nebo b) neobsahuje substituent v poloze orto vzhledem k postrannímu řetězci -X-NHCW-Y-B.

Sloučeniny, uvedené v britském patentovém spisu č. 2 213 816A mají farmakologickou účinnost, zvláště se uvádí, že u teplokrevných živočichů antagonistují receptory 5-HT₃ a je tedy možno je užít v případě, kdy je zapotřebí potlačit činnost těchto receptorů. Uvedené látky mají zejména protiúzkostný účinek.

Podstata vynálezu

Nyní bylo prokázáno, že specifická látka, která spadá do uvedeného obecného vzorce, avšak není specificky uvedena v uvedeném patentovém spisu a také její z farmaceutického hlediska přijatelné soli s kyselinami mají výjimečně vysokou účinnost shora uvedeného typu při standardních farmakologických testech a také při specifických zkouškách na anxiolytickou účinnost.

Podstata vynálezu tedy tvoří (endo)-N-//(8-methyl-8-azabicyklo/3.2.1/oktan-3-yl)-amino/karboxyl/-2-(cyklopropylmethoxy)-benzamid a soli této látky s kyselinami, přijatelnými z farmaceutického hlediska. Volnou bází je možno vyjádřit vzorcem VII



Podstatu vynálezu tvoří také adiční soli této látky s kyselinami a farmaceutické prostředky, které tyto látky obsahují.

Bylo prokázáno, že tato látka má daleko vyšší účinek na receptory 5-HT₃ a vyšší anxiolytický účinek než sloučeniny vzorce I z uvedeného spisu.

Sloučeniny, získané způsobem podle vynálezu a sloučeniny z britského patentového spisu č. 2 213 816A byly zkoušeny na uvedenou účinnost na vagu krysy následujícím způsobem:

Bylo užito podobného postupu jako v publikaci Ireland a Tyers, Br. J. Pharmac., 1987, 90, 229 až 238, postupně závislý na schopnosti 5-HT depolarizovat vagus in vitro.

Segmenty vagu z krys kmene Sprague-Dawley byly uloženy do lázně z perspexu a promývány Krebsovým roztokem. Elektrody, uložené na koncích úseku nervů byly užity k zaznamenání rozdílů potenického, vznikajících po přidání různých koncentrací 5-HT na jeden konec úseku nervu. Tímto způsobem byly získány křivky závislosti odpovědi na koncentraci 5-HT před a po dosažení rovnovážného stavu úseku nervu s Krebsovým roztokem, obsahujícím zkoumanou látku. Výsledky byly podrobeny analýze podle Schilda, čímž bylo možno získat antagonistickou účinnost, která byla vyjádřena jako pA₂.

Výsledky těchto zkoušek jsou uvedeny v následující tabulce:

Tabulka A

sloučenina	pA ₂
Podle vynálezu	8,8
z GB 2 213 816A :	
z příkladu 1	8,5
2	<6,5
5	8,0
7	7,9
12	8,5
13	7,4
14	<6,5
15	<6,5
16	<6,5
17	<6,5
18	<6,5
19	6,9
20	<6,5
21	8,35
22	8,7
23	7,8
24	<6,5
25	8,6
26	6,6
27	8,1
28	7,25
29	8,15
30	7,6

Z tabulky je zřejmé, že sloučenina podle vynálezu je daleko účinnější než ostatní uvedené látky, zvláště proto, že výsledky jsou vyjádřeny v logaritmickém měřítku.

Sloučeniny podle vynálezu a některé sloučeniny z britského patentového spisu č. 2 213 816A s vysokými hodnotami pA_2 byly podrobeny zkouškám při testech na antagonismus proti 5-HT₃, zejména na anxiolytický účinek na myších, uložených v klecích se dvěma odděleními, světlym a tmavým způsobem podle publikace B. Costall a další, *Neuropharmacology*, 1987, 26, 195 až 200 a J. N. Crawley a další, *Pharmac. Biochem. Behav.*, 1980, 13, 167 až 170. Pokus spočívá v tom, že se pozorují myši, uložené v krabici bez víka, přičemž třetina krabice je uvnitř namalována černou barvou a osvětlena slabým červeným světlem a je oddělena od zbytku krabice, který je nalakován bílou barvou a silně osvětlen. Oba díly krabice spojuje otvor ve středu přepážky. Skupiny myší se ošetří nosným prostředím nebo zkoumanou látkou a potom se měří různé parametry jejich chování, včetně pokusů, kdy myši překročí příčné čáry, které jsou provedeny na dně každého úseku. Pro každou skupinu se vyhodnocuje průměrný počet překročených příčných čar a také průměrný počet pokusů vniknout do tmavého oddílu. Potom se vyhodnotí rozdíly mezi ošetřenými a kontrolními skupinami při použití nepárového Studentova t-testu. Standardní anxiolytické látky podstatně zvyšují pohyblivost a pokusy vniknout z tmavého do světlého oddílu. Zkoumané látky se považují za účinné, v případě, že způsobí statisticky významný vzestup ($p < 0,05$) počtu pokusů proniknout do světlého úseku krabice.

V následující tabulce B jsou uvedeny minimální účinné dávky (MED) v mg/kg.

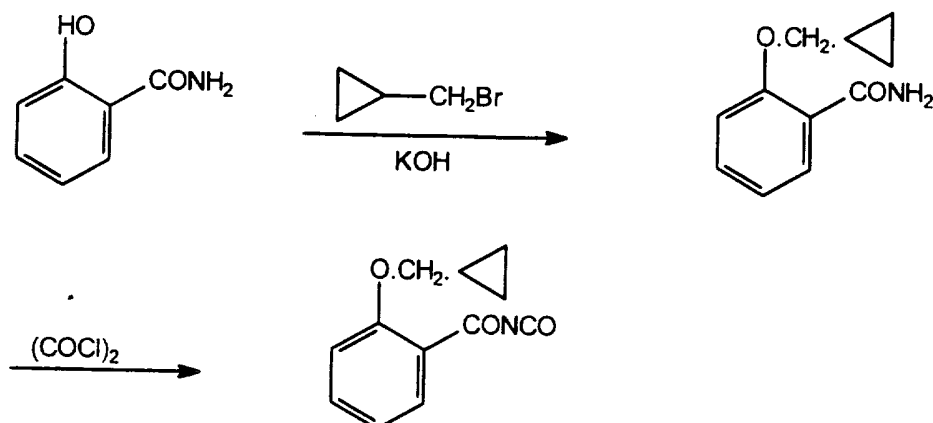
Tabulka B

sloučenina	MED, mg/kg	
	s.c.	p.o.
podle vynálezu	0,1	0,1
z GB 2 213 816A:		
z příkladu 1	0,1	
5	0,1	
13	1	
21	1	
22	1	10
25	1	10

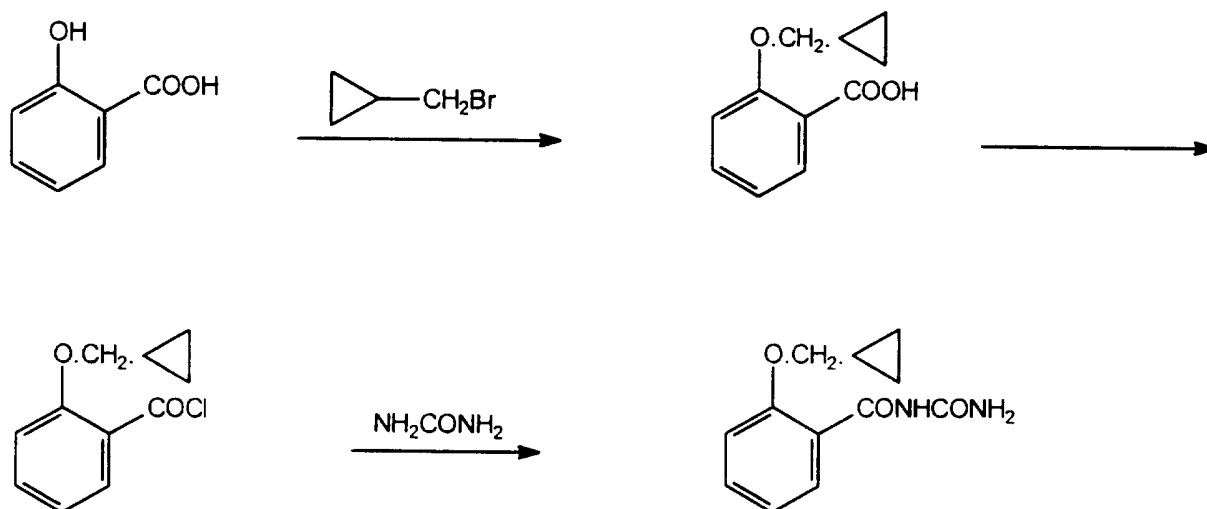
Sloučenina, získaná způsobem podle vynálezu má zřetelně vyšší účinek než všechny ostatní zkoumané látky.

Sloučeniny podle vynálezu je možno získat tak, že se uvede do reakce 2-cyklopropylmethoxybenzoylisokyanát s (endo)-8-methyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-aminem, tj. 3-aminotropanem. Reakci je možno provádět například při teplotě místnosti v organickém

rozpouštědle. Výchozí látky je možno získat známým způsobem, například podle následujícího reakčního schématu:



Tutáž látku je možno získat také tak, že se uvede do reakce 2-cyklopropylmethoxybenzoylmočovina s (endo)-8-methyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-aminem. Reakce se s výhodou provádí při zahřátí reakčních složek například na teplotu varu pod zpětným chladičem v inertním organickém rozpouštědle, například toluenu, pyridinu, xylenu, chlorbenzenu, dimethylformamidu nebo dioxanu. Výchozí látku je možno připravit postupy, které jsou v oboru známe, například podle následujícího reakčního schématu:



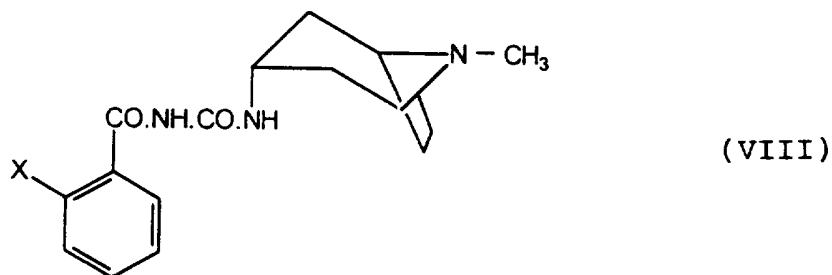
Stejnou látku je možno získat také tak, že se uvede do reakce 2-(cyklopropylmethoxy)benzamid s (endo)-8-methyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-isokyanátem. Tento isokyanát je možno získat například reakcí (endo)-8-methyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-aminu s fosgenem. Je však výhodnější připravit tento isokyanát in situ reakcí 2-(cyklopropylmethoxy)benzamidu s (endo)-3-trichloracetamid-8-methyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktanem za přítomnosti base,

například hydroxidu sodného. Výchozí trichloracetamid je možno získat například reakcí (endo)-8-methyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-aminu s trichloracetylchloridem nebo hexachloracetonem.

Tutéž látku je možno získat také acylací 1-[(endo)-8-methyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-yl]močoviny s kyselinou 2-(cyklopropylmethoxy)benzoovou nebo jejím acylačním derivátem, jako halogenidem kyseliny, například chloridem nebo anhydridem.

Dalším možným postupem je cyklopropylmethylace (endo)-N-[[[(8-methyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-yl)amino]karbonyl]-2-hydroxybenzamidů. Tuto reakci je možno provádět například působením cyklopropylmethylhalogenidu, například cyklopropylmethylbromidu za přítomnosti base jako hydroxidu draselného. Substituovaný benzamid je možno připravit obdobně jako shora.

Tutéž látku je možno získat také reakcí cyklopropylmethanolu se sloučeninou obecného vzorce VIII

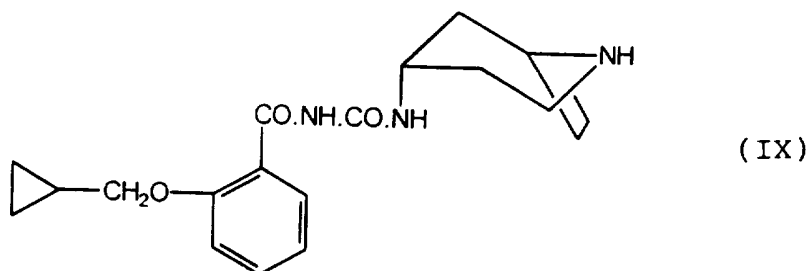


kde

X znamená snadno odštěpitelnou skupinu, například atom chlóru nebo fluoru, alkyl nebo arylsulfonyloxyskupinu.

Reakci je možno provádět za přítomnosti silné base, například dipolárního aprotického rozpouštědla. Výchozí látku obecného vzorce VIII je možno připravit obdobně jako shora.

Konečně je tutéž látku možno získat také methylací sloučeniny vzorce IX



Methylaci je možno provádět například reakcí sloučeniny vzorce IX s methylhalogenidem. Sloučeninu vzorce IX je možno získat obdobně jako shora, v případě potřeby je možno chránit

aminokyselinu v azabicyklokruhu například benzylovou skupinou a po provedení reakce ji odstranit.

V případě, že postup vede k získání adiční soli výsledného produktu s kyselinou, je možno získat volnou bazi alkalizací roztoku adiční soli s kyselinou. Obráceně v případě, že se získá volná база, je možno vytvořit adiční sůl s kyselinou, zejména přijatelnou z farmaceutického hlediska rozpouštěním volné baze ve vhodném organickém rozpouštědle s následným působením kyseliny obvyklým způsobem.

Příkladem adičních solí s kyselinami mohou být soli s anorganickými nebo organickými kyselinami, například s kyselinou sírovou, chlorovodíkovou, bromovodíkovou, fosforečnou, vinnou, fumarovou, maleinovou, citronovou, octovou, mravenčí, methansulfonovou, p-toluensulfonovou, šťavelou a jantarovou.

Vynález se dále týká farmaceutických prostředků pro použití k antagonizaci 5-HT₃ receptorů u savců.

Tyto látky je možno užít k léčbě neuropsychiatrických poruch, jako jsou úzkost, psychotické poruchy, například schizofrenie, závislost na drogách nebo jiných látkách, poruchy poznání. Dále je tyto látky možno užít při léčbě žaludečních a střevních poruch, jako jsou nevolnost a zvracení a při léčbě migrény. Látku je možno užít k léčbě jedné nebo většího počtu poruch současně. Léčení spočívá v tom, že se podá účinné množství shora uvedené látky.

Uvedenou látku je možno užít k účelům profylaktickým i k léčbě již vzniklých akutních příznaků.

Sloučeniny podle vynálezu jsou zvláště vhodné k léčbě úzkostných stavů.

Ve farmaceutických prostředcích podle vynálezu může být obsažena účinná látka spolu s vhodným nosičem. Je možno užít jakýkoliv nosič, obvykle užívaný k farmaceutickým účelům. Tento nosič může být pevný nebo kapalný nebo může jít o směs pevného a kapalného nosiče.

Pevné prostředky jsou například prášky, granule, tablety, kapsle, například z tvrdé nebo měkké želatiny, čípky a pesary. Pevným nosičem může být například také chuťová látka, kluzná látka, látky, usnadňující vznik suspenze nebo roztoku, plniva, pojiva nebo látky, usnadňující lisování tablet nebo jejich rozpad, může jít také o materiál, tvořící povlak nebo obal. V případě prášků jde obvykle o prášky s velmi malými částicemi, které se mísí s jemně práškovou účinnou složkou. Při výrobě tablet se účinná látka mísí se stlačitelným nosičem ve vhodném poměru a potom se směs lisuje na požadovanou velikost a tvar. Prášky a tablety mohou obsahovat až 99 %, například 0,03 až 99, s výhodou 1 až 80 % hmot. účinné složky. Vhodným nosičem je například fosforečnan vápenatý, stearan hořečnatý, mastek, cukry, laktóza, dextrin, škrob, želatina, celulóza, methylcelulóza, sodná sůl karboxymethylcelulózy, polyvinylpyrrolidon, vosky s nízkou teplotou tání a iontoměničové pryskyřice.

Pod pojem farmaceutického prostředku spadají také takové prostředky, v nichž je účinná látka jako taková nebo spolu s nosičem obklopená dalším množstvím nosiče, takže vznikají menší nebo větší kapsle.

Kapalné prostředky jsou například roztoky, suspenze, emulze, sirupy, elixíry a prostředky pod tlakem. Účinné složky je možno rozpustit nebo uvést do suspenze v kapalném nosiči, vhodném pro farmaceutické účely, jako je voda, organické rozpouštědlo a směsi těchto látek a také oleje nebo tuky. Nosič může obsahovat další přísady jako solubilizační látky, emulgátory, pufrы, konzervační prostředky, sladidla, chuťové látky, látky napomáhající vzniku suspenze, zahušťovadla, barviva, regulátory viskozity a osmotického tlaku a stabilizátory. Vhodným příkladem kapalného nosiče pro perorální a parenterální podání je voda, zvláště s přísadami jako deriváty celulózy, výhodný je vodný roztok sodné soli karboxymethylcelulózy, dále alkoholy, a to jednosytné i vícesytné, jako glycerol a glykoly a jejich deriváty a také oleje, jako frakcionovaný kokosový nebo arašidový olej. Pro parenterální podání je možno užít také estery alifatických kyselin, jako ethyloléat a isopropylmyristát. Pro parenterální podání je nutno užít sterilní kapalného nosiče.

Kapalné farmaceutické prostředky, a to sterilní roztoky nebo suspenze je možno užít například intramuskulární, intraperitoneální nebo podkožní injekce. Sterilní roztoky je možno podávat také nitrožilně. V případě, že sloučenina je účinná při perorálním podání, je možno ji podávat ve formě pevného nebo kapalného prostředku.

Sloučeniny podle vynálezu je možno podávat také nosní sliznicí. V případě tohoto podání může prostředek obsahovat sloučeninu podle vynálezu v kapalném nosiči, například pro aplikaci ve formě spreje nebo kapek. Kapalným nosičem může být voda, popřípadě se složkami pro úpravu viskozity a isotonicity. Prostředek může také obsahovat další složky, jako konzervační činidla, smáčedla a podobně. Prostředek je možno uložit do nádoby, umožňující podání ve formě kapek nebo spreje. V případě aerosolu musí prostředek obsahovat také hnací plyn.

Prostředky pro léčbu a/nebo prevenci nausey a zvracení mohou obsahovat navíc inhibitor cyklooxygenázy. Příkladem těchto inhibitorů může být například indomethacin nebo piroxicam.

Antiemetické vlastnosti uvedených látek jsou zvláště výhodné v případech, kdy nausea a zvracení jsou vyvolány protinádorovými látkami nebo zářením. Tyto látky je tedy možno užít současně s protinádorovými látkami, jako jsou cytotoxické nebo cytostatické sloučeniny, jako cisplatina, doxorubicin a cyklofosfamid a při nutnosti záření. Chemoterapeutické látky proti nádorům je možno podávat současně se sloučeninou podle vynálezu v kombinovaném prostředku nebo odděleně nebo také v časovém odstupu.

Farmaceutický prostředek má s výhodou tvar lékové formy, jako tablety nebo kapsle. Tyto lékové formy mají obsahovat jednotlivou dávku nebo její podíl. Může také jít o balené prášky, lékovky, ampule, předem naplněné injekční stříkačky nebo polštářky z plastické hmoty s obsahem kapaliny.

Množství účinné látky pro jednotlivé podání se může měnit v rozmezí 0,5 mg i méně až do 750 mg nebo ještě více podle potřeby a podle účinnosti sloučeniny.

Vynález také zahrnuje prostředky, které obsahují účinnou látku bez nosiče.

Praktické provedení vynálezu bude osvětleno následujícími příklady.

Příklad 1

(endo)-N-[[[(8-methyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-yl)-amino]karbonyl]-2-(cyklopropylmethoxy)benzamid

17,4 g 2-(cyklopropylmethoxy)benzamidů, 12,1 ml oxalylchloridu a 190 ml 1,2-dichlorethanu se zahřívá 19 hodin na 80 °C. Zchlazený roztok se odpaří za sníženého tlaku na olej, který se dále odpařuje s 2 x 150 ml toluenu k odstranění zbytku oxalylchloridu. Zbývajících surových 2-(cyklopropylmethoxy)benzoylisokyanát se rozpustí ve 230 ml bezvodého tetrahydrofuranu (THF).

K 220 ml tohoto roztoku se přidá pod argonem 11,5 g ledového roztoku endo-3-aminopropanu v 660 ml bezvodého THF pomocí kanyly. Směs se nechá zteplát přes noc pod argonem na teplotu místnosti, reakce se zastaví přidáním 100 ml methanolu, směs se 3 hodiny míchá a potom se za sníženého tlaku odpaří na olej.

Tento olej se dělí mezi 200 ml 6N kyseliny chlorovodíkové a 3 x 100 ml etheru. Kyselá fáze se alkalizuje hydroxidem sodným na pH 10 za chlazení ledem a vysrážená base se extrahuje 5 x 100 ml chloroformu. Extrakty se vysuší síranem sodným a odpaří, čímž se ve výtěžku 88 % získá olej, z něhož spontánně vykrystalizuje 25,5 g výsledného produktu.

Tato base se převede na svou adiční sůl s kyselinou maleinovou v poměru 1 : 1 v propan-2-olu a nechá se za přítomnosti aktivního uhlí z tohoto rozpouštědla dvakrát krystalizovat, čímž se získá 24,91 g této soli s teplotou tání 162 až 164 °C.

Analýza pro $C_{20}H_{27}N_3O_3 \cdot C_4H_4O_4$

vypočteno C 60,88, H 6,60, N 8,87 %

nalezeno C 60,91, H 6,66, N 8,83 %.

Příklad 2

(endo)-N-[[[(8-methyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-yl)-amino]karbonyl]-2-(cyklopropylmethoxy)benzamid

a) (endo)-N-(8-methyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-yl)-2,2,2-trichloracetamidhydrochlorid

7,0 g 50 mmol endo-3-amino-8-methyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktanu ve 25 ml chloroformu se smísí s roztokem 15,885 g, 60 mmol hexachloracetonu ve 35 ml chloroformu. Směs se vaří 5,5 hodin pod

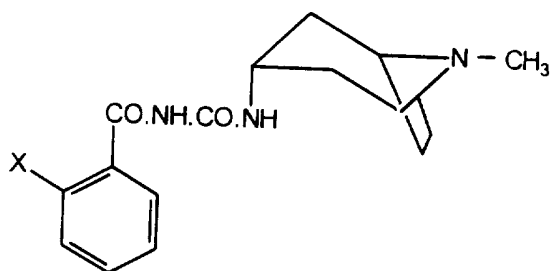
zpětným chladičem. Potom se přidá ještě 3,5 g, 13,2 mmol hexachloracetonu a směs se znovu zahřívá ještě 3 hodiny. Po zchlazení se odpařováním reakční směsi získá několik podílů výsledné soli. Zbývajících olej se potom zředí propan-2-olem na 50 ml a směs se smísí s přebytkem etherového roztoku kyseliny chlorovodíkové. Vysrážený surový hydrochlorid se nechá překrystalovat ze směsi propan-2-olu a methanolu a potom ze směsi ethylacetátu a methanolu, čímž se získá 7,42 g výsledné látky ve formě téměř bezbarvých krystalků, které sublimují a rozkládají se bez tání při teplotě nad 220 °C.

b) (endo)-N-[[(8-methyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-yl)-amino]karbonyl]-2-(cyklopropyl)methoxybenzamid

2,745 g, 9,6 mmol endo-N-(8-methyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-yl)-2,2,2-trichloracetamidu v 10 ml DMSO se pod argonem přidá ke směsi 1,4 g, 35 mmol práškového hydroxidu sodného a 1,91 g, 10 mmol 2-(cyklopropylmethoxy)benzamid. Směs se zahřívá 1/2 hodiny na teplotu 80 °C. Potom se zchlazená směs vlije do 50 ml vody a roztok se okyslí na pH 1 přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Potom se směs extrahuje 4 x 25 ml etheru a potom se kyselá fáze alkalizuje na pH 10 přidáním 2N hydroxidu sodného. Vzniklý olej se extrahuje 4 x 25 ml chloroformu, extrakty se slíjí, promyjí se 20 ml nasyceného vodného roztoku hydroxidu sodného a potom ještě 5 ml 2N vodného roztoku hydroxidu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. Získaný olej státním samovolně krystalizuje, získané krystalky se nechají překrystalovat z acetonitrilu, čímž se získá 1,535 g výsledného produktu jako hnědavé krystalky s teplotou tání 153 až 156 °C.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. (Endo)-N-//(8-methyl-8-azabicyklo/3.2.1/oktan-3-yl)-amino/karbonyl/-2-(cyklopropylmethoxy)benzamid a jeho adiční soli s kyselinami, přijatelné z farmaceutického hlediska.
2. Způsob výroby (endo)-N-//(8-methyl-8-azabicyklo/3.2.1/oktan-3-yl)-amino/karbonyl/-2-(cyklopropylmethoxy)benzamidu podle nároku 1, nebo jeho adičních solí s kyselinami, přijatelných z farmaceutického hlediska, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se
 - a) uvede do reakce 2-cyklopropylmethoxybenzoylisokyanát s (endo)-8-methyl-8-azabicyklo/3.2.1/oktan-3-aminem, nebo se
 - b) uvede do reakce 2-cyklopropylmethoxybenzoylmočovina s (endo)-8-methyl-8-azabicyklo/3.2.1/oktan-3-aminem, nebo se
 - h) převede takto získaná volná base na adiční sůl s kyselinou, přijatelnou z farmaceutického hlediska, nebo se získaná adiční sůl převede na volnou bazi.
3. Způsob výroby (endo)-N-//(8-methyl-8-azabicyklo/3.2.1/oktan-3-yl)-amino/karbonyl/-2-(cyklopropylmethoxy)benzamidu podle nároku 1, nebo jeho adičních solí s kyselinami, přijatelných z farmaceutického hlediska, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se
 - c) uvede do reakce 2-(cyklopropylmethoxy)benzamid s (endo)-8-methyl-8-azabicyklo/3.2.1/oktan-3-isokyanátem, nebo se
 - d) acyluje 1-/(endo)-8-methyl-8-azabicyklo/3.2.1/oktan-3-yl/-močovina působením kyseliny 2-(cyklopropylmethoxy)benzoové nebo jejího acylačního derivátu, nebo se
 - e) podrobí cyklopropylmethylaci (endo)-N-//(8-methyl-8-azabicyklo/3.2.1/oktan-3-yl)-amino/karbonyl/-2-hydroxybenzamid, nebo se
 - f) uvede do reakce cyklopropylmethanol se sloučeninou obecného vzorce VIII

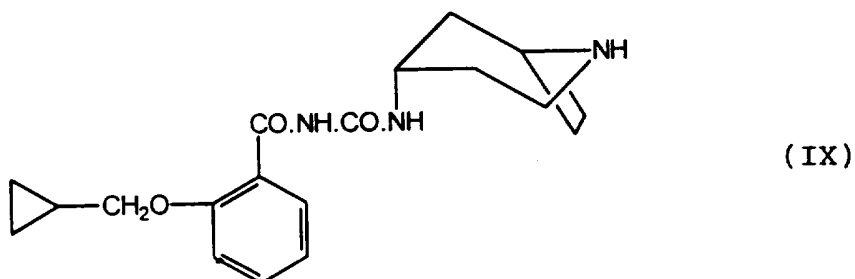


(VIII)

kde

X znamená snadno odštěpitelnou skupinu, nebo se

g) methyluje sloučenina vzorce IX



4. Farmaceutický prostředek s antagonistickým účinkem na receptory 5-HT₃, zejména s protiúzkostným účinkem, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako svou účinnou složku obsahuje (endo)-N-///(8-methyl-8-azabicyklo/3.2.1/oktan-3-yl)-amino/karbonyl/-2-(cyklopropylmethoxy)benzamid nebo jeho adiční sůl s kyselinou, přijatelnou z farmaceutického hlediska spolu s nosičem přijatelným z farmaceutického hlediska.
5. Farmaceutický prostředek podle nároku 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje ještě inhibitor cyklooxygenázy.
6. Farmaceutický prostředek podle nároků 4 nebo 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje účinnou látku nebo její adiční sůl s kyselinou, přijatelnou z farmaceutického hlediska, získanou způsobem podle nároku 2.

Konec dokumentu
