

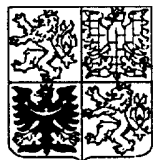
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

284 687

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLUVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2897-87**

(22) Přihlášeno: **24. 04. 87**

(30) Právo přednosti:

30. 04. 86 JP 86/101552

31. 12. 86 JP 86/315090

(40) Zveřejněno: **11. 11. 98**

(Věstník č. 11/98)

(47) Uděleno: **03. 12. 98**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **17. 02. 99**

(Věstník č. 2/99)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 265/30

C 07 D 267/08

C 07 D 413/12

C 07 D 409/12

A 61 K 31/535

A 61 K 31/55

(73) Majitel patentu:

DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.,
Osaka, JP;

(72) Původce vynálezu:

Kon Tatsuya, Ashiya-shi, JP;

Kato Shiro, Sakai-shi, JP;

Morie Toshiya, Matsubara-shi, JP;

Ohno Kazunori, Higashi-Osaka-shi, JP;

Hino Katsuhiko, Ikoma-gun, JP;

Karasawa Tadahiko, Toyonaka-shi, JP;

Yoshida Naoyuki, Matsubara-shi, JP;

(74) Zástupce:

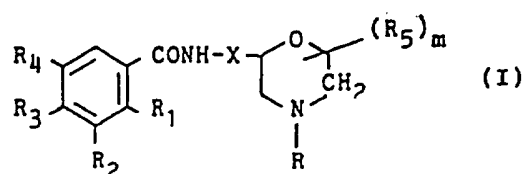
Hořejš Milan JUDr. ing., Národní třída 32,
Praha 1, 11666;

(54) Název vynálezu:

**Substituovaný benzamidový derivát,
způsob jeho výroby a farmaceutický
prostředek na jeho bázi**

(57) Anotace:

Substituovaný benzamidový derivát obecného vzorce I, kde substituenty mají specifický význam, a jeho farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami; způsob jeho výroby a farmaceutický prostředek na jeho bázi. Výše popsané deriváty zlepšují gastrointestinální motilitu.



Substituovaný benzamidový derivát, způsob jeho výroby a farmaceutický prostředek na jeho bázi

5 Oblast techniky

Vynález se týká substituovaného benzamidového derivátu, způsobu jeho výroby a farmaceutického prostředku na jeho bázi.

10

Dosavadní stav techniky

V japonské patentové publikaci č. 90274/1978 [Chem. Abstr. 90/23071 W /1979] je uvedeno, že určité N-[/4-nižší alkyl-2/ nebo 3/-morfolinyl/methyl]benzamidové deriváty mají anti-reserpinový účinek, analgetický účinek atd. a jsou například použitelné jako antidepresiva nebo analgetika.

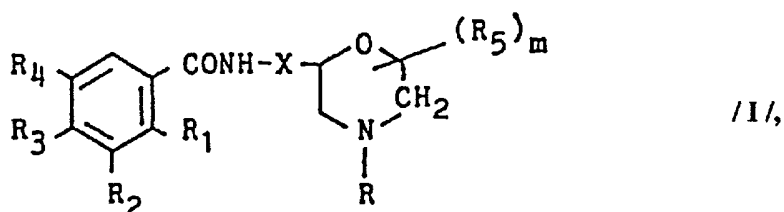
Na druhé straně byly syntetizovány různé benzamidové deriváty a jejich farmakologické vlastnosti byly zkoumány od poloviny šedesátých let, kdy byl vyvinut jako antiemetický prostředek nebo přípravek, zlepšující gastrointestinální motilitu, 4-amino-5-chlor-N-[/2-diethylamino/ethyl/-2-methoxybenzamid /obecný název: metoclopramid, Merck Index, 10. vyd. 6019/1983/]. Avšak nebyly dosud nalezeny žádné substituované benzamidové deriváty, mající lepší účinek jako přípravek, zlepšující gastrointestinální motilitu, než metoclopramid.

Vynálezci provedli rozsáhlé výzkumy, aby získali nové substituované benzamidové deriváty, mající vynikající účinek, zlepšující gastrointestinální motilitu, a zjistili, že určité substituované benzamidové deriváty, kde atom dusíku v amidové části je spojen v poloze 2 s atomem uhlíku morfolinu nebo hexahydro-1,4-oxazepinové skupiny pomocí alkylenové skupiny, projevují žádaný účinek a dále, že některé z těchto substituovaných benzamidových derivátů projevují 30 mocnější účinek, zlepšující gastrointestinální motilitu, avšak projevují méně nepříznivých účinků na centrální nervový systém, než metoclopramid.

Podstata vynálezu

35

Předmětem vynálezu je substituovaný benzamidový derivát obecného vzorce I



40 kde

R představuje ethoxykarbonylskupinu, heteroarylmethylskupinu, kde heteroarylem je furyl, thienyl, pyridyl nebo 1,2-benzisoxazolyl, cinnamylskupinu nebo skupinu -T-/Y/p-R₆, kde T představuje jednoduchou vazbu nebo alkylenskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, Y představuje 45 kyslík, síru nebo karbonylskupinu, R₆ představuje fenylskupinu, fenylskupinu substituovanou jedním členem, vybraným ze skupiny, zahrnující fluor, chlor, brom, methylskupinu, trifluormethylskupinu, methoxyskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu a aminoskupinu, pentafluorfenylskupinu, 2-nitro-4-chlorfenylskupinu, 3,4-dichlorfenylskupinu, 2,4,6-tri-

methylylfenylskupinu, naftylyskupinu nebo difenylmethylyskupinu a p je 0 nebo 1, s podmínkou, že když T je jednoduchá vazba, potom p je 0;

- 5 R₁ představuje fluor, chlor, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, cyklopentyloxy skupinu, alkenyloxy skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, 2-propinyloxy skupinu, /2-methoxyethoxy/methoxy skupinu, 2-oxopropoxy skupinu, ethylthio skupinu, aminoskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu, kde substituentem je alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku, benzylskupina nebo cyklopropylskupina, propoxy skupinu, jejíž atom uhlíku v kterékoliv jiné poloze než v poloze 1 je substituován jednou hydroxyskupinou nebo aminoskupinou, nebo substituovanou alkoxy skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, v níž substituentem je chlor, kyanoskupina, ethoxykarbonyl skupina, ftalimid skupina, cykloalkylskupina se 3 až 6 atomy uhlíku, fenylskupina, p-fluorfenoxyskupina, benzoyl skupina nebo p-fluorbenzoyl skupina;
- 10 R₂ představuje vodík;
- 15 R₃ představuje vodík, chlor, aminoskupinu, methylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, acetylaminoskupinu nebo nitroskupinu;
- 20 R₄ představuje vodík, chlor, brom, nitroskupinu, sulfamoyl skupinu nebo dimethylsulfamoyl skupinu;

nebo kterékoliv dvě sousední skupiny ze skupin R₁, R₂, R₃ a R₄ jsou spolu spojeny za vzniku methylenedioxy skupiny a zbývající dvě skupiny představují atomy vodíku,

- 25 R₅ představuje vodík nebo methylskupinu,

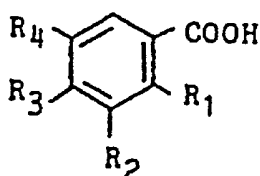
X představuje alkylenskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, a

- 30 m představuje číslo 1 nebo 2,

s podmínkou, že alespoň jedna ze skupin R₂, R₃ a R₄ nepředstavuje vodík;

a jeho farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami.

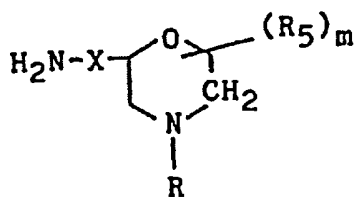
- 35 Dále je předmětem vynálezu způsob přípravy substituovaného benzamidového derivátu obecného vzorce I nebo jeho farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou, jehož podstata spočívá v tom, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



/ II /,

40

kde R₁, R₂, R₃ a R₄ mají význam uvedený v nároku 1, nebo její reaktivní derivát se sloučeninou obecného vzorce III



/ III /,

kde R, R₅, X a m mají význam uvedený v nároku 1, a získaný produkt se popřípadě převede na žádanou farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou.

5

Konečně je předmětem vynálezu také farmaceutický prostředek, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje substituovaný benzamidový derivát obecného vzorce I, definovaný výše, nebo jeho farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou a farmaceuticky vhodný nosič nebo ředidlo.

10 Farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou sloučeniny vzorce I zahrnují například adiční soli s anorganickou kyselinou /například hydrochlorid, hydrobromid, hydrojodid, síran, fosforečnan atd./ a adiční soli s organickou kyselinou /například oxalát, maleát, fumarát, laktát, malát, citrát, tartrát, benzoát, methansulfonát, atd./.

15 Sloučeniny vzorce I a adiční soli s kyselinou mohou být případně ve formě hydrátu nebo solvátu a hydráty a solváty jsou také zahrnuty do vynálezu.

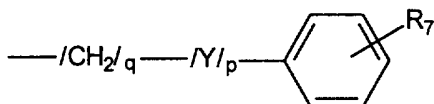
20 Sloučeniny vzorce I obsahují jeden nebo více asymetrických atomů uhlíku a mohou být proto ve formě různých stereoizomerů. Vynález zahrnuje také tyto stereoizomery a jejich směsi a racemické sloučeniny.

Termíny atomů nebo skupinu, použitých v přihlášce, mají následující význam.

25 Alkylová skupina, alkylová část, alkylenová skupina nebo alkylenová část zahrnují přímé nebo rozvětvené skupiny.

„Alkylen“ zahrnuje například methylen, ethylen, methylmethylen, trimethylen, propylen, dimethylmethylen, tetramethylen, pentamethylen, hexamethylen a pod. „Alkyl“ zahrnuje například methyl, ethyl, propyl, izopropyl, butyl, pentyl, hexyl a pod. „Alkoxy“ zahrnuje například methoxy, ethoxy, propoxy, izopropoxy, butoxy, izobutoxy, sek.butoxy, pentyloxy, izopentyloxy, hexyloxy, izohexyloxy, heptyloxy, oktyloxy, nonyloxy, decyloxy, a pod. „Cykloalkyl“ zahrnuje například cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl a pod. „Alkylenoxy“ znamená skupinu, která má jednu dvojnou vazbu v poloze jiné než atom uhlíku, přilehlý k atomu kyslíku, a zahrnuje například allyloxy, 2-butenyloxy, 3-butenyloxy, 3-methyl-2-butenyloxy, 3-nebo 4-pentyloxy a pod.

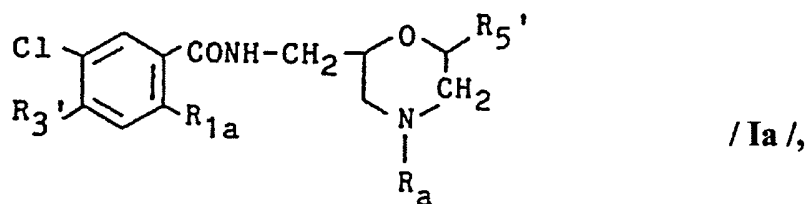
Ze sloučenin podle vynálezu jsou výhodné sloučeniny vzorce I, kde R je pyridylmethyl,



40 kde Y a p mají význam uvedený výše, R₇ je vodík, fluor, chlor, trifluormethyl, kyanoskupina, nebo nitroskupina a q je číslo 1 až 4, pentafluorbenzyl, 2-nitro-4-chlorbenzyl, 1-fenylethyl nebo naftylmethyl, R₁ je hydroxyskupina, alkoxyskupina s 1 až 10 atomy uhlíku, alkenyloxy-skupina se 3 až 5 atomy uhlíku nebo 2-propinyloxy-skupina, R₂ je vodík, R₃ je aminoskupina, dialkylaminoskupina s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části nebo acetylaminoskupina, R₄ je chlor, R₅ je vodík nebo methyl, X je methylen nebo ethylen, m je 1, nebo jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou.

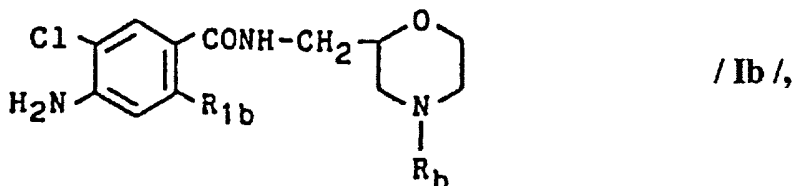
45

Výhodnější sloučeniny jsou sloučeniny vzorce Ia



kde R_a je pyridylmethyl, benzyl, fluorbenzyl, chlorbenzyl, trifluormethylbenzyl, kyanobenzyl nebo 3-/4-chlorfenoxy/propyl, R_{1a} je alkoxykupina s 1 až 7 atomy uhlíku, 3-butenyloxykupina nebo 3-methyl-2-butenyloxykupina, R_3' je aminoskupina, dimethylaminoskupina nebo acetylaminoskupina, R_5' je vodík nebo methyl, nebo jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou.

Zejména výhodné sloučeniny jsou sloučeniny vzorce Ib



kde R_b je pyridylmethyl, benzyl, fluorbenzyl, chlorbenzyl nebo 3-/4-chlorfenoxy/propyl a R_{1b} je methoxykupina, ethoxykupina, butoxykupina, izobutoxykupina, pentyloxykupina, izopentyloxykupina nebo 3-methyl-2-butenyloxykupina, nebo jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou.

Specifickými příklady zejména výhodných sloučenin jsou následující sloučeniny a jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou:

4-amino-5-chlor-2-ethoxy-N[[4-/4-fluorbenzyl/-2-morfolinyl]methyl]benzamid,

4-amino-5-chlor-2-ethoxy-N[[4-/3-pyridyl/methyl-2-morfolinyl]methyl]benzamid,

4-amino-N-[/4-benzyl-2-morfolinyl/methyl]-5-chlor-2-/3-methyl-2-butenyloxy/benzamid,

4-amino-N-[/4-benzyl-2-morfolinyl/methyl]-2-butoxy-5-chlorbenzamid,

4-amino-2-butoxy-5-chlor-N[[4-/4-fluorbenzyl/-2-morfolinyl]methyl]benzamid,

4-amino-N-[/4-benzyl-2-morfolinyl/methyl]-5-chlor-2-izopentyloxybenzamid,

4-amino-5-chlor-N[[4-/2-chlorbenzyl/-2-morfolinyl]-methyl]-2-ethoxybenzamid,

4-amino-N-[/4-benzyl-2-morfolinyl/methyl]-5-chlor-2-ethoxybenzamid,

4-amino-2-[/4-benzyl-2-morfolinyl/methyl]-5-chlor-2-methoxybenzamid,

4-amino-5-chlor-N[[4-/4-kyanobenzyl/-2-morfolinyl]-methyl]-2-methoxybenzamid, a

4-amino-5-chlor-N-[[4-/3-/4-chlorfenoxypropyl/-2-morfolinyl]methyl]-2-methoxybenzamid.

5 Reaktivní derivát sloučeniny vzorce II zahrnuje například aktivované estery, anhydridy kyseliny, halogenidy kyseliny /zejména chlorid kyseliny/ a nižší alkylestery. Vhodným příkladem aktivovaného esteru je p-nitrofenylester, 2,4,5-trichlorfenylester, pentachlorfenylester, kyanomethylester, N-hydroxysukcinimidester, N-hydroxyftalimidester, 1-hydroxybenzotriazolester, N-hydroxy-5-norbornen-2,3-dikarboximidester, N-hydroxypiperidinester, 8-hydroxychinolinester, 2-hydroxyfenylester, 2-hydroxy-4,5-dichlorfenylester, 2-hydroxypyridinester, 2-pyridylthiolester a pod. Anhydridy kyseliny zahrnují symetrické anhydridy a směsné anhydridy. Vhodným příkladem směsných anhydridů jsou směsné anhydridy kyseliny s alkylchlorformiátem /například ethylchlorformiátem, izobutylchlorformiátem, atd./, směsné anhydridy kyseliny s aralkylchlorformiátem /například benzylchlorformiátem, atd./, směsné anhydridy kyseliny s arylchlorformiátem /například fenylchlorformiátem, atd./, směsné anhydridy kyseliny s alkanovými kyselinami /například izovalerovou kyselinou, pivalovou kyselinou atd./ a pod.

Když se použijí sloučeniny vzorce II, může se reakce provádět za přítomnosti kondenzačního činidla, jako dicyklohexylkarbodiimidu, 1-ethyl-3-/3-dimethylaminopropyl/karbodiimid hydrochloridu, N,N'-karbonyldiimidazolu, 1-ethoxykarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolinu a pod. 20 Když se použije jako kondenzační činidlo dicyklohexylkarbodiimid nebo 1-ethyl-3-/3-dimethylaminopropyl/karbodiimid hydrochlorid, přidá se k reakčnímu systému činidlo jako N-hydroxysukcinimid, 1-hydroxybenzotriazol, 3-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin nebo N-hydroxy-5-norbornen-2,3-dikarboximid.

25 Reakce sloučeniny vzorce II nebo jejího reaktivního derivátu a sloučeniny vzorce III se provádí ve vhodném rozpouštědle nebo bez použití jakéhokoli rozpouštědla. Vhodné rozpouštědlo se zvolí podle druhu výchozí sloučeniny a zahrnuje například aromatické uhlovodíky /například benzen, toluen, xylén atd./, ethery /například diethylester, diizopropylether, tetrahydrofuran, dioxon, atd./, halogenované uhlovodíky /například dichlormethan, chloroform, atd./, ethylacetát, 30 acetonitril, dimethylformamid, dimethylsulfoxid, ethylenglykol, vodu a pod. Tato rozpouštědla se mohou použít samotná nebo v kombinaci dvou nebo více rozpouštědel. Když se během průběhu reakce uvolní kyselina, může se reakce případně provádět za přítomnosti báze. Vhodným příkladem báze je hydrogenuhlíčan alkalického kovu /například hydrogenuhlíčan sodný, hydrogenuhlíčan draselný, atd./, uhličitán alkalického kovu /například uhličitán sodný, uhličitán draselný, atd./, a organické báze /například triethylamin, tributylamin, diisopropylethylamin, N-methylmorfolin, atd./.

35 Sloučenina vzorce III se může použít v přebytku a slouží jako báze. Reakční teplota se může měnit podle druhu výchozích sloučenin, avšak obvykle je v rozmezí -30 až 200 °C, s výhodou -10 až 150 °C a reakční doba je obvykle v rozmezí 1 až 48 hodin.

40 Když má sloučenina vzorce II takovou funkční skupinu, která narušuje reakci, jako alifatickou aminoskupinu, je výhodné předem blokovat skupinu vhodnou ochrannou skupinou, jako nižším alkanoylem /například acetylen/. Ochranná skupina se může po reakci odstranit.

45 Když se získá ve výše uvedeném způsobu sloučenina vzorce I, kde R₃ je acetylaminoskupina, může se produkt dále podrobit hydrolyze za kyselých nebo alkalických podmínek a získá se sloučenina vzorce I, kde R₃ je aminoskupina. Acetylová skupina se může snadno odstranit. Například když reaguje nižší alkylester sloučeniny vzorce II, kde R₃ je acetylaminoskupina, se sloučeninou vzorce III při teplotě v rozmezí 120 až 150 °C, potom se může získat sloučenina 50 vzorce I, kde R je aminoskupina.

Většina výchozích sloučenin vzorce II je známa a může se snadno připravit metodami, uveřejněnými v literatuře, například ve francouzském patentu č. 1 307 995, USA patentu č. 3 177 252, 3 342 826 a 3 892 802, britském patentu č. 1 153 796, Evropském patentu č. 76 530 a 102 195

a J. Chem. Soc., 1963, 4666. Nové sloučeniny vzorce II se mohou také připravit těmito známými metodami nebo metodou, uvedenou ve srovnávacích příkladech 80, 81 a 83 až 87.

5 Výchozí sloučeniny vzorce III jsou nové a mohou se připravit například metodou, uvedenou ve srovnávacích příkladech 1, 3 až 6, 56, 58, 60 až 76 a 79.

Sloučeniny vzorce I, připravené výše uvedenými způsoby, se mohou izolovat a čistit běžnou technikou, jako chromatografií, překrystalováním nebo přesrážením.

10 Sloučeniny vzorce I se mohou získat ve formě volné báze, adiční soli s kyselinou, hydrátu nebo solvátu v závislosti na druhu výchozích sloučenin, reakcí a reakčních podmínkách a pod. Adiční sůl s kyselinou se může převést na volnou bázi reakcí s bází, jako hydroxidem alkalického kovu nebo uhličitánem alkalického kovu, obvyklým způsobem. Na druhé straně se může převést volná báze na adiční sůl s kyselinou reakcí s různými kyselinami obvyklým způsobem. Například, když
15 se nechá reagovat sloučenina vzorce I s vhodnou kyselinou v rozpouštědle a reakční produkt se čistí překrystalováním nebo přesrážením, získá se adiční sůl sloučeniny vzorce I s kyselinou. Rozpouštědlo zahrnuje například chloroform, aceton, methanol, ethanol, izopropylalkohol, vodu, nebo jejich směsi. Reakční teplota je obvykle v rozmezí 0 až 80 °C a reakční doba je obvykle v rozmezí 30 minut až 48 hodin.

20 Farmakologická účinnost sloučenin podle vynálezu je ilustrována výsledky následujících pokusů, které se prováděly s vybranými sloučeninami podle vynálezu.

Srovnávací sloučeniny, použité v pokusech, jsou následující:

25 A: Metoclopramid hydrochlorid monohydrát, a

B: N-[4-ethyl-2-morfolinyl/methyl]-2-methoxybenzamid fumarát, který je uveřejněn ve výše uvedené japonské patentové publikaci č. 90274/1978.

30 Test 1 Účinek zlepšující evakuaci žaludku

Test se provádí podle metody Scarpignato et al. [cf. Arch. int. Pharmacodyn., 246, 286-294 /1980/].

35 Samečci krys Wistar o hmotnosti 130 až 150 g se nechají před pokusem 18 hodin hladovět a žaludeční sondou se jim podá 1,5 ml zkušebního pokrmu /0,05 % hmotn. červený fenol v 1,5 % hmotn. vodném roztoku methylcelulózy/. 15 minut po podání potravy se žaludek odstraní a změří se množství červeného fenolu, zbylého v žaludku.

40 Zkoušené sloučeniny, rozpuštěné nebo suspendované v 0,5 % hmotn. roztoku tragantu se podají orálně 60 minut před podáním zkušební potravy. Podle množství červeného fenolu, zbylého v žaludku, se vypočítá rychlost evakuace žaludku a účinek zkoušených sloučenin se vyjádří v termínu zvýšení rychlosti evakuace oproti kontrole. Pro kontrolu a každou dávku metoclopramidu hydrochloridu monohydrátu se použilo 5 zvířat a pro každou dávku dalších zkoušených
45 sloučenin 4 zvířata. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1

Účinek zlepšení evakuace žaludku

Zkoušená sloučenina	Dávka /p.o./	Zvýšení /%/ hmotn.	Zkoušená sloučenina	Dávka /p.o./	Zvýšení /%/ hmotn.
1/1/*	0,2 mg/kg	39,5	86	2,0 mg/kg	55,0
"	2,0 mg/kg	49,8	88	0,2 mg/kg	32,8
6	2,0 mg/kg	49,2	"	0,5 mg/kg	42,9
8	2,0 mg/kg	44,9	"	2,0 mg/kg	53,7
14	2,0 mg/kg	47,5	89	2,0 mg/kg	49,9
16	2,0 mg/kg	47,3	90	2,0 mg/kg	55,4
18/2/	2,0 mg/kg	39,3	91	2,0 mg/kg	51,2
25	2,0 mg/kg	39,1	92	2,0 mg/kg	41,0
28	2,0 mg/kg	42,8	93	0,5 mg/kg	46,9
33	2,0 mg/kg	42,3	"	2,0 mg/kg	44,2
37	2,0 mg/kg	42,2	94	2,0 mg/kg	52,0
52	2,0 mg/kg	52,5	95	0,2 mg/kg	34,7
63/1/	0,5 mg/kg	33,9	"	2,0 mg/kg	61,6
"	2,0 mg/kg	54,4	97	2,0 mg/kg	43,8
64	2,0 mg/kg	59,9	101	2,0 mg/kg	46,4
65	2,0 mg/kg	54,1	102	2,0 mg/kg	46,8
66/1/	2,0 mg/kg	41,3	104	2,0 mg/kg	43,8
67	2,0 mg/kg	57,5	105	2,0 mg/kg	52,0
68/1/	2,0 mg/kg	62,7	111	2,0 mg/kg	48,7
70	2,0 mg/kg	57,8	115	2,0 mg/kg	45,6
73	0,5 mg/kg	44,2	116	0,5 mg/kg	41,4
"	2,0 mg/kg	46,2	"	2,0 mg/kg	52,4
74	2,0 mg/kg	46,7	119	2,0 mg/kg	48,4
76	2,0 mg/kg	47,1	120	2,0 mg/kg	40,6
77	2,0 mg/kg	43,8	130	2,0 mg/kg	51,8
79	2,0 mg/kg	51,0	132	2,0 mg/kg	50,6
80/1/	2,0 mg/kg	65,6	244	2,0 mg/kg	51,8
81	2,0 mg/kg	52,9	7	2,0 mg/kg	74,0
/Srovnávací sloučenina/					
A	2,0 mg/kg	20,7	B	2,0 mg/kg	3,8
"	5,0 mg/kg	25,7	"	5,0 mg/kg	-1,9
A	10,0 mg/kg	30,7	"	10,0 mg/kg	2,1

5

*/ Značí sloučeninu příkladu 1/1/ /v následujícím totéž/

10 Jak vyplývá z tabulky 1, projevuje sloučenina podle vynálezu silný účinek, zlepšující evakuaci žaludku, při dávce 2,0 mg/kg nebo méně. Účinek je silnější než účinek metoclopramidu hydrochloridu monohydrátu. Na druhé straně neprojevuje sloučenina B žádný účinek ani při dávce 10,0 mg/kg.

Test 2 Akutní toxicita

- 5 Samečci myší ddY o hmotnosti 18 až 25 g se použijí ve skupinách po 10 zvířatech. Zkoušené sloučeniny, rozpuštěné nebo suspendované v 0,5% hmotn. tragantovém roztoku, se podají zvířatům orálně v předepsané dávce. 7 dní po podání se pozoruje úmrtnost. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 2.

Test 3 Účinek na centrální nervový systém /CNS účinek/

- 10 Samečci myší ddY o hmotnosti 18 až 25 g se použijí ve skupinách po třech zvířatech. Podle metody Irwina /cf. Psychopharmacologia, 13, 222-257 /1968//, se provádí 2 hodiny po orálním podání 100 mg/kg zkoušené sloučeniny, rozpuštěné nebo suspendované v 0,5% hmotn. tragantovém roztoku, rozsáhlé pozorování chování a fyziologického stavu. Vliv zkoušených sloučenin na centrální nervový systém se vyjádří následujícími znaky podle celkového součtu účinnosti pro jednotlivé analyzované účinky, jako katalepsií, ptosou, hypolokomocí, atd.
- 15

- : Žádný účinek
 + : Slabý účinek
 ++ : Mírný účinek
 20 +++ : Pozorovaný účinek

Tabulka 2

CNS účinek a akutní toxicita

Zkoušená sloučenina	účinek /100 mg/kg, p.o./	akutní toxicita	
		dávka /p.o./	počet mrtvých/ počet celkem
1/1/*	–	1000 mg/kg	0/10
6	–	1000 mg/kg	2/10
8	–	1000 mg/kg	0/10
18/2/	–	1000 mg/kg	6/10
63/1/	–	1000 mg/kg	0/10
66/1/	–	1000 mg/kg	0/10
67	–	1000 mg/kg	5/10
68/1/	–	1000 mg/kg	0/10
70	–	1000 mg/kg	0/10
74	–	1000 mg/kg	0/10
80/1/	–	1000 mg/kg	4/10
81	–	1000 mg/kg	0/10
88	–	1000 mg/kg	2/10
89	+	1000 mg/kg	0/10
90	–	1000 mg/kg	0/10
91	–	1000 mg/kg	4/10
93	–	1000 mg/kg	0/10
94	–	1000 mg/kg	3/10
95	–	1000 mg/kg	0/10
97	–	1000 mg/kg	0/10
101	–	1000 mg/kg	2/10
104	–	1000 mg/kg	3/10
105	–	1000 mg/kg	0/10
116	–	1000 mg/kg	1/10
119	–	1000 mg/kg	5/10
/Srovnávací sloučenina/ A	+++	200 mg/kg	5/10

5

*/ Značí sloučeninu příkladu 1/1/ /v následujícím totéž/

10 Jak vyplývá z tabulky 2, je účinek na nervový centrální systém a akutní toxicita sloučenin pole vynálezu slabší než u metoclopramidu hydrochloridu monohydrátu. Z těchto údajů je zřejmé, že sloučeniny podle vynálezu dávkově dobře rozdělují účinky gastrointestinální a účinky na CNS.

15 Jak vyplývá z výše uvedených výsledků pokusů, mají sloučeniny vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou vynikající účinek, zlepšující gastrointestinální motilitu s menší toxicitou a jsou proto použitelné jako prostředek, zlepšující gastrointestinální motilitu. Mohou se použít při profylaxi a léčení nemocí, spojených s poruchou gastrointestinální funkce u savců včetně lidí, jako dyspepsie, jícnového refluxu, žaludeční stasy, anorexie, mořské nemoci, zvracení, a abdominální nevolnosti, která se pozoruje u akutní a chronické gastritidy, žaludečních a dvanáctníkových vředů, žaludeční neurózy, gastropatózy a pod. Mohou se také použít při profylaxi a léčení poruch a ucpání jícnu a žlučových cest. Dále se mohou také použít při

profylaxi a léčení mořské nemoci a zvracení, spojeného s podáváním emetogenních protinádorových chemoterapeutických přípravků, jako cisplatinu.

5 Sloučeniny vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou se mohou podávat orálním, parenterálním nebo intrarektálním způsobem. Klinická dávka sloučenin vzorce I a jejich farmaceuticky vhodných solí se může měnit podle druhu sloučenin, způsobu podání, závažnosti onemocnění, věku pacienta nebo podobně, avšak obvykle je v rozmezí 0,001 až 20 mg na kg tělesné hmotnosti na den, s výhodou 0,004 až 5 mg na kg tělesné hmotnosti na den u lidí. Dávka se může dělit a podávat dvakrát nebo několikrát za den.

10 Sloučeniny vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné soli se obvykle podávají pacientům ve formě farmaceutického přípravku, který obsahuje netoxické a účinné množství sloučenin. Farmaceutický přípravek se obvykle připraví smícháním účinné sloučeniny vzorce I nebo její soli s běžným farmaceutickým nosičem, který nereaguje s účinnou sloučeninou vzorce I nebo její soli. Vhodným příkladem nosiče je laktóza, glukóza, mannit, dextrin, cyklodextrin, škrob, sacharóza, hlinitokřemičitan hořečnatý tetrahydrát, syntetický křemičitan hlinitý, mikrokryсталická celulóza, sodná sůl karboxymethylcelulózy, hydroxypropyl-škrob, vápenatá sůl karboxymethylcelulózy, iontoměnič, methylcelulóza, želatina, arabská guma, pullulan, hydroxypropylcelulóza, nízkosubstituovaná hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, polyvinylpyrrolidon, polyvinylalkohol, slabě bezvodá kyselina křemičitá, stearat hořečnatý, talek, tragant, bentonit, veegum, karboxyvinylpolymer, oxid titaničitý, sorbitan ester mastné kyseliny, laurylsulfát sodný, kakaové máslo, glycerin, glyceridy nasycených mastných kyselin, bezvodý lanolin, glycerželatina, polysorbát, macrogel, rostlinné oleje, vosk, propylenglykol, voda nebo pod.

25 Farmaceutický přípravek může být v dávkové formě tablet, kapslí, granulí, jemných granulí, prášků, sirupu, suspenze, čípků, injekcí nebo pod. Tyto přípravky se mohou připravit obvyklými metodami. Kapalně přípravky se mohou připravit rozpuštěním nebo suspendováním účinné sloučeniny ve vodě nebo jiném vhodném vehikulu, jestliže se použije. Tablety, granule a jemné granule se mohou běžným způsobem potáhnout.

30 Farmaceutický přípravek může obsahovat jako účinnou složku sloučeninu vzorce I nebo její farmaceuticky vhodnou sůl v dávce 0,5 % hmotn. nebo více, s výhodou 1 až 70 % hmotn., vztaheno k celkové hmotnosti přípravku. Přípravek může dále obsahovat jednu nebo více dalších terapeuticky účinných sloučenin.

35 Vynález je objasněn v následujících příkladech a srovnávacích příkladech, aniž by byl omezen jeho rozsah. Identifikace sloučenin se provádí elementární analýzou, hmotovým spektrem, infračerveným spektrem, nukleárním magnetickým rezonančním spektrem a pod.

40 V příkladech a srovnávacích příkladech se používají následující zkratky.

Me: methyl
 et: ethyl
 Pr: propyl
 45 Ph: fenyl
 Ac: acetyl
 A: ethanol
 AC: aceton
 AE: ethylacetát
 50 CH: chloroform
 DO: dioxan
 DM: dichloromethan
 E: diethylether
 H: hexan

IP: izopropylalkohol
 M: methanol
 PE: diizopropylether
 T: toluen

5

Příklady provedení vynálezu

10 Příklad 1

Příprava 4-amino-5-chlor-2-ethoxy-N-[[4-/4-fluorbenzyl/-2-morfolinyl]methyl]benzamidu

15 /1/ K roztoku 2-aminomethyl-4-/4-fluorbenzyl/ morfolinu /2,5 g/ v 50 ml dichlormethanu se přidá 4-amino-5-chlor-2-ethoxybenzoová kyselina /2,7 g/ a 1-ethyl-3-/3-dimethylamino-propyl/ karboddimid hydrochlorid /2,4 g/ a směs se míchá 4 hodiny při 25 °C. Reakční směs se promyje postupně vodou, vodným roztokem hydroxidu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, suší se síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek se překrystaluje z ethanolu a získá se žádaná sloučenina /3,0 g/, t.t. 151 až 153 °C.

20

/2/ 2,0 g volné báze, získané v části /1/ tohoto příkladu, se rozpustí v 50 ml ethanolu a přidá se 5 ml 35% ethanolického roztoku chlorovodíku. Sraženina se shromáždí a překrystaluje se z ethanolu a získá se hydrochlorid /1,6 g/ žádané sloučeniny, t.t. 160 až 163 °C.

25 /3/ 7,0 g volné báze, získané stejným způsobem jako v části /1/ tohoto příkladu, se rozpustí v horkém ethanolu /100 ml/ a přidá se monohydrát kyseliny citronové /3,8 g/. Směs se zahřívá, až se získá čirý roztok, který se koncentruje na 20 ml a ochladí se. Sraženina se filtruje a překrystaluje se z ethanolu a získá se 8,6 g citrátu žádané sloučeniny, t.t. 143 až 145 °C.

30 /4/ 1,0 g volné báze, získané stejným způsobem jako v části /1/ tohoto příkladu, se rozpustí v horkém 10% vodném roztoku kyseliny citronové /40 ml/ a výsledný roztok se nechá zchladit. Sraženina se odfiltruje a získá se dihydrát citrátu žádané sloučeniny /1,1 g/, t.t. 110 až 113 °C.

35 Příklad 2

Příprava 4-amino-5-chlor-2-ethoxy-N-[[4-/4-fluorbenzyl/-2-morfolinyl]methyl]benzamidu /stejná sloučenina jako podle příkladu 1/

40 K míchané suspenzi 4-amino-5-chlor-2-ethoxybenzoové kyseliny /2,9 g/ v 50 ml dichlormethanu se přidá při 25 °C 1,6 g triethylaminu. Vzniklá směs se ochladí na -10 °C a pomalu se přidá 2,0 g izobutylchlorformiátu. Po hodinovém míchání směsi při stejné teplotě se přidá roztok 2-aminomethyl-4-/4-fluorbenzyl/ morfolinu /3,0 g/ v 10 ml dichlormethanu. Reakční směs se míchá 1 hodinu při teplotě v rozmezí -10 až -5 °C a potom při teplotě 25 °C přes noc. Směs se
 45 postupně promyje vodou, 10% vodným roztokem hydroxidu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, suší se síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek se překrystaluje z ethanolu a získá se 4,1 g žádané sloučeniny, t.t. 151 až 153 °C.

Příklad 3

Příprava 4-amino-N-[3-/4-benzyl-2-morfolinyl/propyl]-5-chlor-2-methoxybenzamidů

5 Ke směsi 2-/3-aminopropyl-/4-benzylmorfolinu /2,0 g/, 4-amino-5-chlor-2-methoxybenzoové kyseliny /1,7 g/ a 40 ml dichlormethanu se přidá 1-ethyl-3-/3-dimethylaminopropyl-/karbodiimid hydrochlorid /1,8 g/ a směs se míchá 4 hodiny při 25 °C. Reakční směs se postupně promyje vodou, 10% vodným roztokem hydroxidu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, suší se síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v chloroformu a chromatografuje se na silikagelu. Eluát s chloroformem se odstraní a následující eluáty se směsí methanol-chloroform /1:9/ se shromáždí a odpaří se a získá se žádaná sloučenina /2,5 g/ jako olej.

15 Takto získaná volná báze se rozpustí v 50 ml ethanolu a přidá se roztok kyseliny šťavelové /0,6 g/ v 10 ml ethanolu. Vzniklý roztok se koncentruje na 10 ml a přidá se diethylether, až se objeví zákal. Sraženina se shromáždí a překrystaluje se z ethanolu a získá se hemihydrát oxalátu žádané sloučeniny, t.t. 118 až 121 °C.

20 Příklad 4

Příprava 3,4-methylendioxy-N-[4-benzyl-2-morfolinyl/methyl]-benzamidů

25 Směs 3,4-methylendioxybenzoové kyseliny /2,0 g/, thionylchloridu /1,7 g/, dimethylformamidu /1 kapka/ a 25 ml chloroformu se míchá 1 hodinu pod zpětným chladičem. Po odstranění chloroformu za sníženého tlaku se přidá 20 ml toluenu a vzniklý roztok se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí ve 25 ml chloroformu a přidá se 10 ml triethylaminu. Ke směsi se přidá po kapkách při 0 °C roztok 2,5 g 2-aminomethyl-4-benzylmorfolinu ve 25 ml chloroformu. Reakční směs se míchá přes noc při 25 °C a potom se postupně promyje vodou, 1N vodným roztokem hydroxidu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku a získá se žádaná sloučenina /4,0 g/. Takto získaná báze se nechá reagovat v horkém izopropylalkoholu s kyselinou fumarovou. Sraženina se odfiltruje a překrystaluje z izopropylalkoholu a získá se 3/4 fumarátu žádané sloučeniny, t.t. 161 až 163 °C.

35

Příklad 5

Příprava 4-amino-5-chlor-N-[4-ethoxykarbonyl-2-morfolinyl-/methyl]-2-methoxybenzamidů

40

K roztoku 2-aminomethyl-4-ethoxykarbonylmorfolinu /5,8 g/ ve 100 ml dichlormethanu se přidá 4-amino-5-chlor-2-methoxybenzoová kyselina /5,0 g/ a 1-ethyl-3-/3-dimethylaminopropyl-/karbodiimid hydrochlorid /5,2 g/ a vzniklá směs se míchá 4 hodiny při 25 °C. Reakční směs se promyje postupně vodou, vodným roztokem hydroxidu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v chloroformu a chromatografuje se na silikagelu. Eluát s chloroformem se odstraní a následující eluáty se směsí methanol-chloroform /1:9/ se shromáždí a odpaří se a získá se žádaná sloučenina /7,5 g/ jako olej.

50 Takto získaná volná báze se nechá reagovat s kyselinou šťavelovou v podstatě stejným způsobem jako ve druhém odstavci příkladu 3 a získá se oxalát žádané sloučeniny, t.t. 140 až 151 °C /překrystalovaný ze směsi ethanol-diethylether/.

Příklad 6

Příprava 4-amino-5-chlor-N-[[4-/4-kyanobenzyl/-2-morfolinyl]methyl]-2-methoxybenz-amidu

5

/1/ K roztoku 2-aminomethyl-4-/4-kyanobenzyl/morfolinu /1,5 g/ v 40 ml dichlormethanu se přidá 4-amino-5-chlor-2-methoxybenzoová kyselina /1,2 g/ a 1-ethyl-3-/3-dimethylamino-propyl/ karbodiimid hydrochlorid /1,3 g/ a vzniklá směs se míchá 3 hodiny při 25 °C. Reakční směs se promyje postupně vodou, vodným roztokem hydroxidu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku a získá se žádaná sloučenina jako olej.

/2/ Volná báze, získaná v části /1/ tohoto příkladu, se rozpustí v malém množství ethanolu a přidá se roztok fumarové kyseliny /0,7 g/ ve 20 ml ethanolu. Vzniklý roztok se koncentruje na 10 ml a ochladí se. Sraženina se shromáždí a překrystaluje z ethanolu a získá se fumarát žádané sloučeniny, t.t. 163 až 167 °C.

Příklad 7

20

Příprava 4-acetylamino-5-chlor-2-ethoxy-N-[[4-/4-fluorbenzyl/-2-morfolinyl]methyl]benz-amidu

K míchané směsi 4-acetylamino-5-chlor-2-ethoxybenzoové kyseliny /2,0 g/, 2-aminomethyl-4-/4-fluorbenzyl/-morfolinu /1,6 g/ a dichlormethanu /20 ml/ se přidá 1-ethyl-3-/3-dimethylaminopropyl/ karbodiimid hydrochlorid /1,5 g/ a vzniklá směs se míchá 1,5 hod. při 25 °C. Reakční směs se promyje postupně vodou, vodným roztokem hydroxidu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, suší se síranem hořečnatým a odpaří se. Zbytek se překrystaluje z ethanolu a získá se žádaná sloučenina /2,1 g/, t.t. 161 až 163 °C.

30

Příklad 8

Příprava 4-amino-N-[2-/4-benzyl-2-morfolinyl/ethyl]-5-chlor-2-ethoxybenzamidu

35

Žádaná sloučenina se připraví v podstatě stejným způsobem jako v příkladu 1/1/ za použití 2-/2-aminoethyl/-4-benzylmorfolinu místo 2-aminomethyl-4-/4-fluorbenzyl/morfolinu v příkladu 1/1/, t.t. 149 až 151 °C /překrystalovaná z methanolu/.

40

Příklad 9

Příprava 4-amino-N-[2-/4-benzyl-2-morfolinyl/ethyl]-5-chlor-2-methoxybenzamidu

Žádaná sloučenina se připraví v podstatě stejným způsobem jako v příkladu 6/1/ za použití 2-/2-aminoethyl/-4-benzylmorfolinu místo 2-aminomethyl-4-/4-kyanobenzyl/-morfolinu v příkladu 6/1/. Takto získaná volná báze se upraví v podstatě stejným způsobem jako v příkladu 6/2/ a získá se hemifumarát 3/2 EtOH, t.t. 68 až 72 °C /překrystalovaný ze směsi ethanol-diethyl-ester/.

50

Příklad 10

Příprava 4-amino-N-[2-[4-/4-kyanobenzyl/-2-morfolinyl]-ethyl]-5-chlor-2-methoxybenz-
amidu

5

1/4 hydrát žádané sloučeniny se připraví v podstatě stejným způsobem jako v příkladu 6/1/ za použití 2-/2-aminoethyl/-4-/4-kyanobenzyl/morfolinu místo 2-aminomethyl-4-/4-kyanobenzyl/morfolinu v příkladu 6/1/, t.t. 180 až 182 °C /překrystalovaný z izopropylalkoholu/.

10

Příklad 11

Příprava 2,3-methyldioxy-N-[4-benzyl-2-morfolinyl/methyl]-benzamidu

15

Žádaná sloučenina se připraví v podstatě stejným způsobem jako v příkladu 6/1/ za použití 2-aminomethyl-4-benzylmorfolinu a 2,3-methyldioxybenzoové kyseliny místo 2-aminomethyl-4-/4-kyanobenzyl/morfolinu a 4-amino-5-chlor-2-methoxybenzoové kyseliny v příkladu 6/1/. Takto získaná volná báze se upraví v podstatě stejným způsobem jako v příkladu 6/2/ a získá se fumarát 1/4 hydrát žádané sloučeniny, t.t. 144 až 146 °C /překrystalovaný z ethanolu/.

20

Příklad 12

Příprava 5-chlor-N-[[4-[3-/4-chlorfenoxyl/-propyl]-2-morfolinyl]methyl]-4-dimethylamino-
2-methoxybenzamidu

25

Hemihydrát žádané sloučeniny se připraví v podstatě stejným způsobem jako v příkladu 6/1/ za použití 2-aminomethyl-4-/3-/4-chlorfenoxyl/propyl/morfolinu a 5-chlor-4-dimethylamino-2-methoxybenzoové kyseliny místo 2-aminomethyl-4-/4-kyanobenzyl/morfolinu a 4-amino-5-chlor-2-methoxybenzoové kyseliny v příkladu 6/1/, t.t. 128 až 130 °C /překrystalovaný z ethanolu/.

30

Příklad 13

35

Příprava 5-chlor-N-[[4-/4-kyanobenzyl/-2-morfolinyl]methyl]-4-dimethylamino-2-methoxybenzamidu

Žádaná sloučenina se připraví v podstatě stejným způsobem jako v příkladu 6/1/ za použití 5-chlor-4-dimethylamino-2-methoxybenzoové kyseliny místo 4-amino-5-chlor-2-methoxybenzoové kyseliny v příkladu 6/1/, t.t. 161 až 163 °C /překrystalovaná z ethanolu/.

40

Příklad 14

45

Příprava 4-amino-5-chlor-N-[[4-/2-chlorbenzyl/-6-methyl-2-morfolinyl]methyl]-2-ethoxybenzamidu

/1/ K roztoku 2-aminomethyl-4-/2-chlorbenzyl/-6-methylmorfolinu /2,2 g/ v 50 ml dichlormethanu se přidá 4-amino-5-chlor-2-ethoxybenzoová kyselina /1,9 g/ a 1-ethyl-3-/3-dimethylaminopropyl/ karbodiimid hydrochlorid /1,7 g/. Reakční směs se míchá 4 hodiny při 25 °C, promyje se postupně vodou, vodným roztokem hydroxidu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se oddestiluje za

50

sníženého tlaku a zbytek se chromatografuje na silikagelu směsí ethylacetát-hexan-chloroform /1:1:1/ a získá se žádaná sloučenina /2,6 g/ jako olej.

- 5 /2/ Volná báze /2,6 g/, získaná v části /1/ tohoto příkladu, se rozpustí v 50 ml ethanolu a přidá se roztok fumarové kyseliny /1,5 g/ ve 20 ml ethanolu. Vzniklý roztok se koncentruje na 10 ml. Sraženina se odfiltruje a překrystaluje z izopropylalkoholu a získá se difumarát žádané sloučeniny, t.t. 150 až 154 °C.

10 Příklad 15

Příprava 4-amino-5-chlor-N-[[4-/2-chlorbenzyl-/5,5-dimethyl-2-morfolinyl]methyl]-2-ethoxybenzamidu

- 15 Žádaná sloučenina se připraví v podstatě stejným způsobem jako v příkladu 14 /1/ za použití 2-aminomethyl-4-/2-chlorbenzyl-/5,5-dimethylmorfolinu místo 2-aminomethyl-4-/2-chlorbenzyl-/6-methylmorfolinu v příkladu 14/1/, t.t. 181 až 184 °C /překrystalovaná z ethanolu/.

20 Příklad 16

Příprava 4-amino-N-[/4-benzylhexahydro-1,4-oxazepin-2-yl/methyl]-5-chlor-2-ethoxybenzamidu

- 25 Žádaná sloučenina se připraví v podstatě stejným způsobem jako v příkladu 14/1/ za použití 2-aminomethyl-4-benzylhexahydro-1,4-oxazepinu místo 2-aminomethyl-4-/2-chlorbenzyl-/6-methylmorfolinu v příkladu 14/1/. Takto získaná volná báze se upraví v podstatě stejným způsobem jako v příkladu 14 /2/ a získá se fumarát žádané sloučeniny, t.t. 180 až 183 °C /překrystalovaný z izopropylalkoholu/.

30

Příklad 17

- 35 Příprava 4-amino-5-chlor-2-ethoxy-N-[[4-/4-fluorbenzyl-/2-morfolinyl]methyl]benzamidu /stejná sloučenina jako podle příkladu 1/

- 40 /1/ Směs methylesteru 4-acetylamino-5-chlor-2-ethoxybenzoové kyseliny /2,7 g/ a 2-aminomethyl-4-/4-fluorbenzyl/morfolinu /5,6 g/ se zahřívá 2 hodiny za míchání při 150 °C. Po ochlazení se reakční směs chromatografuje na silikagelu za použití chloroformu a získá se žádaná sloučenina, t.t. 151 až 153 °C /překrystalovaná z ethanolu/.

- 45 /2/ Žádaná sloučenina se také připraví v podstatě stejným způsobem jako v části /1/ tohoto příkladu za použití 4-methylesteru 4-amino-5-chlor-2-ethoxybenzoové kyseliny místo methylesteru 4-acetylamino-5-chlor-2-ethoxybenzoové kyseliny v části /1/ tohoto příkladu.

Příklad 18 až 155

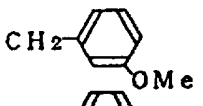
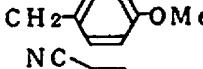
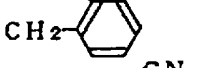
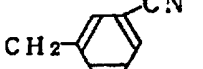
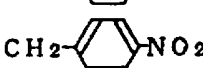
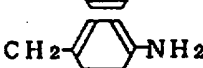
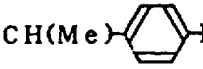
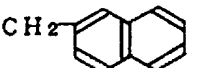
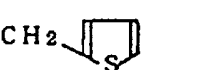
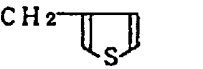
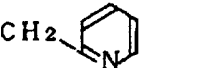
- 50 Různé sloučeniny, uvedené v následujících tabulkách 3 až 6, se připraví v podstatě stejným způsobem jako v příkladu 1 až 7, 14 a 17 za použití příslušných výchozích látek.

Tabulka 3

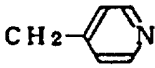
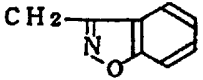
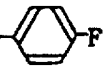
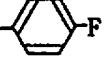
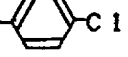
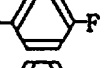
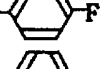
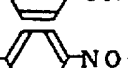
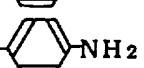
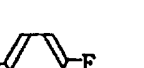
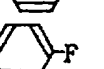
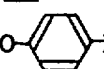


Př.	R	Q	t.t.(°C)	Překrys. Rozpoušť.
18(1)	CH ₂ Ph	—	148~150	AC-T
(2)	"	HCl	217~222	M
19		hemifumarát	138~141	A
20		difumarát	185~187	"
21(1)		—	172~185	"
(2)	"	5/4HCl . 7/4H ₂ O	144~147	IP
22		difumarát	175~181	A
23		fumarát	103~151	"
24		1/5H ₂ O	89~ 91	"
25		EtOH	39~103	"
26		—	79~ 82	"
27		seskvifumarát	192~194	"
28		seskvifumarát 1/2H ₂ O	96~ 99	"
29		seskvifumarát	150~167	"

Tabulka 3 (pokračování)

Př.	R	Q	t.t.(°C)	Překrys. Rozpoušt.
30		fumarát . 1/4H ₂ O	154~156	A
31		1/5H ₂ O	61~ 64	"
32		—	162~165	I P
33		oxalát . 4/5H ₂ O	168~172	A
34		—	97~ 99	M
35		2i-PrOH . 1/2H ₂ O	80~ 85	I P
36	(CH ₂) ₂ Ph	1/4i-PrOH . 1/5H ₂ O	175~176	"
37	CH(Me)Ph	fumarát . 1/2H ₂ O	171~175	A
38		oxalát . 1/4H ₂ O	228~231	"
39	CHPh ₂	1/4H ₂ O	184~186	"
40		fumarát . EtOH	155~158	A - E
41		3/4EtOH	128~131	A
42		hemifumarát . 1/4H ₂ O	166~168	A - E
43		hemifumarát . 1/4 EtOH . 1/5H ₂ O	158~160	"
44		1/5H ₂ O	146~147	I P - P E
45		seskvifumarát . H ₂ O	88~ 91	"
46		oxalát . 5/4EtOH . 3/10H ₂ O	124~135	A

Tabulka 3 (pokračování)

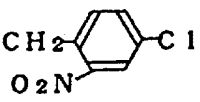
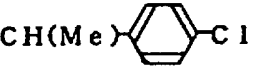
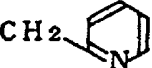
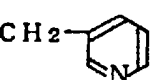
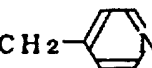
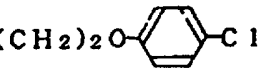
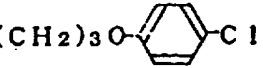
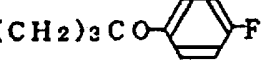
Př.	R	Q	t.t.(°C)	Překrys. Rozpoušť.
47		—	167~170	I P
48		hemifumarát . 1/2H ₂ O	127~129	A
49	CH ₂ CH(Me)OPh	oxalát	113~115	"
50	(CH ₂) ₂ O- 	1/4i-PrOH	148~150	I P
51	(CH ₂) ₃ O- 	1/2i-PrOH . 1/5H ₂ O	127~131	"
52	(CH ₂) ₃ O- 	—	123~126	"
53	(CH ₂) ₄ O- 	seskvifumarát	158~161	A - E
54	(CH ₂) ₅ O- 	oxalát . 1/4H ₂ O	164~166	A
55	(CH ₂) ₆ O- 	seskvifumarát	120~122	A - E
56	(CH ₂) ₃ O- 	1/4H ₂ O	170~172	I P
57	(CH ₂) ₃ O- 	1/5EtOH	149~153	A
58	(CH ₂) ₃ O- 	oxalát . 3/2EtOH . 1/2H ₂ O	212~216	"
59	(CH ₂) ₃ S- 	—	127~130	I P
60	CH ₂ CO- 	EtOH . 1/5H ₂ O	102~106	A
61	(CH ₂) ₃ CO- 	fumarát	148~155	"
62	CH ₂ CH=CHPh	seskvifumarát . 3/4H ₂ O	124~147	A - E

Tabulka 4



Př.	R	Q	t.t.(°C)	Překrys. Rozpoušť
63(1)	CH ₂ Ph	1/4H ₂ O	153~155	A
(2)	"	HCl . 3/4H ₂ O	200~203	"
64		difumarát	175~178	I P
65		fumarát	183~184	"
66(1)		—	144~147	A
(2)	"	HCl . 1/2H ₂ O	181~183	"
67		HCl . 1/2H ₂ O	155~158	"
68(1)		—	150~151	"
(2)	"	2HCl	216~223	"
69		1/4EtOH	162~164	"
70		—	146~149	"
71		3/10H ₂ O	154~158	I P
72		oxalát . 1/2 EtOH . H ₂ O	194~198	A
73		—	170~172	M

Tabulka 4 (pokračování)

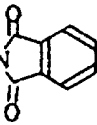
Př.	R	Q	t.t.(°C)	Překrys. Rozpoušť.
74		$1/10\text{CHCl}_3 \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$	202~205	CH
75	$(\text{CH}_2)_3\text{Ph}$	oxalát . $7/4\text{H}_2\text{O}$	138~141	A
76	$(\text{CH}_2)_4\text{Ph}$	oxalát . $3/2\text{H}_2\text{O}$	168~174	"
77	$\text{CH}(\text{Me})\text{Ph}$	oxalát . $3/4\text{H}_2\text{O}$	135~137	A - E
78		—	131~141	IP
79		fumarát	182~185	"
80(1)		fumarát . $1/2i\text{-PrOH}$	150~152	"
(2)	"	dimaléat . $1/2\text{H}_2\text{O}$	133~135	A
81		—	175~176	IP
82		oxalát . $1/2$ $\text{EtOH} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$	186~188	A
83		—	149~151	"
84		$3/4$ oxalát . $2\text{H}_2\text{O}$	135~138	M
85	Ph	$1/4\text{H}_2\text{O}$	163~165	IP

Tabulka 5

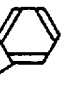


Př.	R ₁	R	Q	t.t. (°C) (Překrys. Rozpoušť.)
86	O(CH ₂) ₂ Me	CH ₂ Ph	fumarát . 1/4H ₂ O	192~195 (A)
87	OCHMe ₂	"	fumarát . 1/2H ₂ O	184~186 (A)
88	O(CH ₂) ₃ Me	"	fumarát . 1/2H ₂ O	188~190 (A)
89	"		HCl . 7/4H ₂ O	178~184 (A)
90	"		HCl . 1/2H ₂ O	196~201 (A)
91	OCH ₂ CHMe ₂	CH ₂ Ph	fumarát	172~174 (A)
92	O(CH ₂) ₄ Me	"	fumarát . 1/2H ₂ O	172~174 (A)
93	O(CH ₂) ₂ CHMe ₂	"	fumarát . 1/2H ₂ O	175~177 (A)
94	"		HCl . 2/5EtOH . 3/2H ₂ O	189~195 (A)
95	"		2HCl . EtOH	186~191 (A)
96	O(CH ₂) ₅ Me	CH ₂ Ph	seskvifumarát	188~190 (A)
97	O(CH ₂) ₆ Me	"	seskvifumarát . 1/2H ₂ O	190~193 (A)

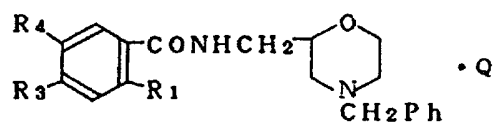
Tabulka 5 (pokračování)

Př.	R ₁	R	Q	t.t. (°C) (Překrys. Rozpouště.)
98	O(CH ₂) ₇ Me	CH ₂ Ph	seskvifumarát . 1/2H ₂ O	189~192 (A)
99	O(CH ₂) ₈ Me	"	7/4fumarát	170~172 (A)
100	O(CH ₂) ₉ Me	"	7/4fumarát	166~168 (A)
101		"	fumarát	194~197 (A)
102	O(CH ₂) ₂ Cl	"	1/10EtOH . 1/4H ₂ O	131~133 (A)
103	O(CH ₂) ₃ OH	"	1/4H ₂ O	154~156 (AE)
104	OCH ₂ COMe	"	fumarát . H ₂ O	133~135 (A)
105	OCH ₂ CH(OH)Me	"	hemifumarát . 3/4H ₂ O	94~ 97 (A)
106	OCH ₂ O(CH ₂) ₂ OMe	"	difumarát	153~156 (IP)
107	OCH ₂ CN	"	fumarát . 1/4H ₂ O	198~201 (A)
108	OCH ₂ CO ₂ Et	"	—	138~140 (IP)
109	O(CH ₂) ₃ N 	"	fumarát . 1/2H ₂ O	139~143 (M)
110	O(CH ₂) ₃ NH ₂	"	H ₂ O	77~ 79 (AE)
111	OCH ₂ 	"	fumarát . 1/4H ₂ O	201~204 (A)

Tabulka 5 (pokračování)

Př.	R ₁	R	Q	t.t. (°C) (Překrys. Rozpoušť.)
112	OCH_2 	CH_2Ph	trifumarát	144~146 (A)
113	OCH_2Ph	"	oxalát . H_2O	103~108 (A - E)
114	$\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{Ph}$	"	fumarát . H_2O	85~ 88 (A)
115	$\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	"	fumarát . $1/4\text{H}_2\text{O}$	177~180 (I P)
116	$\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CMe}_2$	"	$3/2$ fumarát $1/4\text{H}_2\text{O}$	155~159 (A - I P)
117	"	CH_2 	difumarát	170~172 (A)
118	"	CH_2  Cl	fumarát . $1/2\text{H}_2\text{O}$	138~141 (A - I P)
119	$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CH}_2$	CH_2Ph	fumarát . $1/4\text{H}_2\text{O}$	189~192 (A)
120	$\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$	"	difumarát . $1/2\text{H}_2\text{O}$	143~147 (A)
121	$\text{O}(\text{CH}_2)_5\text{O}$ 	"	fumarát . $3/2\text{H}_2\text{O}$	145~147 (A)
122	OCH_2COPh	"	fumarát . $1/2\text{H}_2\text{O}$	207~210 (A)
123	$\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CO}$ 	"	seskvifumarát . $3/4\text{H}_2\text{O}$	202~205 (A)

Tabulka 6



Př.	R ₁	R ₃	R ₄	Q	t.t. (°C) (Překrys. Rozpoušť.)
124	OH	NH ₂	Cl	H ₂ O	153~155 (IP)
125	"	NHAc	"	—	155~157 (IP)
126	OMe	"	NO ₂	1/4H ₂ O	143~146 (A)
127	"	NH ₂	"	1/4H ₂ O	188~194 (M)
128	"	"	Br	—	147~149 (AC-T)
129	"	NHMe	Cl	fumarát . 1/2H ₂ O	158~162 (A)
130	"	NMe ₂	"	3/4fumarát . 1/4H ₂ O	132~134 (IP)
131	"	NEt ₂	"	oxalát . H ₂ O	73~ 77 (A-E)
132	OEt	NMe ₂	"	oxalát . 1/2 EtOH . 3/4H ₂ O	188~191 (A)
133	OH	"	"	oxalát . 1/2H ₂ O	123~130 (A-E)
134	OMe	NHAc	H	H ₂ O	108~113 (IP)
135	"	NH ₂	"	—	119~122 (IP-H)

Tabulka 6 (pokračování)

Př.	R ₁	R ₃	R ₄	Q	t.t. (°C) (Překrys. Rozpoušť.)
136	OMe	Cl	NO ₂	—	156~159 (T)
137	"	H	SO ₂ NH ₂	—	170~173 (IP)
138	OEt	"	"	—	221~224 (DO-H ₂ O)
139	SEt	"	"	—	195~197 (DO-H ₂ O)
140	Cl	"	"	—	156~159 (IP)
141	OMe	Cl	H	HCl	176~180 (IP-AC)
142	NH ₂	"	"	—	124~125 (A)
143	"	NO ₂	"	fumarát. 1/2Me ₂ CO	146~151 (AC)
144	"	H	NO ₂	—	134 (A)
145	F	"	SO ₂ NH ₂	—	186~187 (A)
146	NH ₂	Cl	NO ₂	fumarát. 1/2Me ₂ CO	122~127 (AC)
147	NHMe	H	"	—	151~154 (A)
148	NHCH ₂ Ph	"	"	fumarát	189~195 (IP)
149	NH(CH ₂) ₅ Me	"	"	4/3fumarát	70~ 81 (PE)

Tabulka 6 (pokračování)

Př.	R ₁	R ₃	R ₄	Q	t.t. (°C) (Překrys. Rozpoušť.)
150	NH ₂	NHMe	NO ₂	1/4H ₂ O	94~105 (DM-H)
151	"	NMe ₂	"	HCl. 1/3i-PrOH	250~265 (IP)
152	"	H	Br	-	164~167 (A)
153	NHMe	"	SO ₂ NH ₂	-	89~94 (A)
154	NH 	"	"	3/4H ₂ O	104~107 (M)
155	NHMe	"	SO ₂ NMe ₂	-	145~146 (A)

5

Příklad 156

Příprava 4-amino-5-chlor-2-ethoxy-N-[[4-/4-fluorbenzyl/-2-morfolinyl]methyl]benzamidů /stejná sloučenina jako podle příkladu 1/

10

/1/ Směs 4-acetylamo-5-chlor-2-ethoxy-N-[[4-/4-fluorbenzyl/-2-morfolinyl]methyl]-benzamidů /2,0 g/ a 40 ml 10 % kyseliny chlorovodíkové se zahřívá 1 hodinu za míchání pod zpětným chladičem a ochladí se. Reakční směs se neutralizuje vodným roztokem hydroxidu sodného a extrahuje se chloroformem. Organická vrstva se suší síranem hořečnatým a odpaří se. Zbytek se překrystaluje z ethanolu a získá se žádaná sloučenina 1,4 g, t.t. 151 až 153 °C.

15

/2/ Volná báze /1,0 g/, získaná v části /1/ tohoto příkladu, se rozpustí ve 25 ml ethanolu a přidají se 3 ml 35% ethanolického chlorovodíku. Sraženina se odfiltruje a překrystaluje z ethanolu a získá se hydrochlorid /0,8 g/ žádané sloučeniny, t.t. 160 až 163 °C.

20

/3/ Volná báze /1,0 g/, získaná stejným způsobem jako v části /1/ tohoto příkladu, se rozpustí v horkém ethanolu /15 ml/ a přidá se monohydrát kyseliny citronové /0,53 g/. Směs se zahřívá až se dosáhne čirého roztoku, který se koncentruje na 3 ml a ochladí se. Sraženina se filtruje a překrystaluje z ethanolu a získá se citrát /1,2 g/ žádané sloučeniny, t.t. 143 až 145 °C.

25

/4/ Volná báze /1,0 g/, získaná stejným způsobem jako v části /1/ tohoto příkladu, se rozpustí v horkém 10% vodném roztoku kyseliny citronové /40 ml/ a vzniklý roztok se nechá ochladit. Sraženina se filtruje a získá se citrát dihydrát /1,1 g/ žádané sloučeniny, t.t. 110 až 113 °C.

30

Výchozí látky, použité v předchozích příkladech, se připraví následujícím způsobem.

Srovnávací příklad 1

Příprava 2-aminomethyl-4-benzylmorfolinu

5 /1/ Směs 4-benzyl-2-chlormethylmorfolinu /86,4 g/, draselné soli ftalimidu /78,0 g/ a dimethylformamidu /700 ml/ se zahřívá 5 hodin za míchání pod zpětným chladičem. Reakční směs se nalije do ledové vody. Vzniklá sraženina se filtruje a překrystaluje z izopropylalkoholu a získá se N-[4-benzyl-2-morfolinyl/methyl]ftalimid /107 g/, t.t. 136 až 139 °C. Výchozí látka, 4-benzyl-2-chlormethylmorfolin, se připraví podle metody F. Loftus [Syn. Commun., 10, 59-73 /1980/].

15 /2/ Směs výše uvedené ftalimidové sloučeniny /67,2 g/, 85% hydrazin hydrátu /20,0 g/ a ethanolu /180 ml/ se zahřívá 30 minut za míchání pod zpětným chladičem. Reakční směs se filtruje a filtrát se zředí vodou a extrahuje se chloroformem. Organická vrstva se promyje malým množstvím vody a potom nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku a získá se žádaná sloučenina /33,5 g/ jako olej. Reakcí volné báze s fumarovou kyselinou v horkém ethanolu se získá difumarát žádané sloučeniny, t.t. 166 až 170 °C.

20

Srovnávací příklad 2

Příprava 2-aminomethyl-4-fenylmorfolinu

25 Žádaná sloučenina se připraví v podstatě stejným způsobem jako ve srovnávacím příkladu /1/ a /2/ za použití 2-chlormethyl-4-fenylmorfolinu místo 4-benzyl-2-chlormethylmorfolinu ve srovnávacím příkladu 1/1/.

30

Srovnávací příklad 3

Příprava 2-aminomethyl-4-benzylmorfolinu

35 /1/ Směs 4-benzyl-2-chlormethylmorfolinu /15,0 g/, azidu sodného /8,6 g/ a 150 ml dimethylformamidu se míhá 2 hodiny při 130 °C. Reakční směs se zředí vodou a extrahuje se diethyletherem. Organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku a získá se 2-azidomethyl-4-benzylmorfolin /15 g/ jako olej.

40 /2/ Roztok 2-azidomethyl-4-benzylmorfolinu /15 g/ ve 40 ml toluenu se přidá po kapkách k míchanému roztoku 70% bis /2-methoxyethoxy/ aluminumhydridu sodného v toluenu /60 ml/, ochlazeném na -5 °C. Reakční směs se míhá 1,5 hodiny při 25 °C a ochladí se na 10 °C a přebytek redukčního činidla se rozloží opatrným přidáním 10% vodného roztoku hydroxidu sodného. Organická vrstva se oddělí, promyje postupně vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se síranem hořečnatým. Po odstranění rozpouštědla za sníženého tlaku se

45 získá žádaná sloučenina jako olej /11 g/.

50

Srovnávací příklad 4

Příprava 2-acetylaminomethyl-4-benzylmorfolinu

Směs N-[4-benzyl-2-morfolinyl/methyl]ftalimidu /162 g/, 85% hydrazin hydrátu /43,3 g/ a ethanolu /100 ml/ se zahřívá 20 minut za míchání pod zpětným chladičem. Reakční směs se

filtruje a filtrát se zředí vodou a extrahuje se chloroformem. Organická vrstva se oddělí, promyje se malým množstvím vody a potom nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, suší se síranem hořečnatým a filtruje se. K filtrátu se přidá pomalu acetanhydrid /98,3 g/ a vzniklá směs se míchá 2 hodiny při 25 °C. Reakční směs se promyje postupně vodným roztokem hydroxidu sodného, vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje z toluenu a získá se žádaná sloučenina /101 g/, t.t. 110 až 111 °C.

10 Srovnávací příklad 5

Příprava 2-acetylaminomethylmorfolinu

2-acetylaminomethyl-4-benzylmorfolin /120 g/ se rozpustí ve směsi ethanolu /1000 ml/ a kyseliny octové /30 ml/ a hydrogenuje se na 10% palladiu na uhlí /5 g/ při 60 °C. Po pohlčení vypočítaného množství vodíku se katalyzátor odfiltruje. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku a získá se žádaná sloučenina jako olej.

20 Srovnávací příklad 6

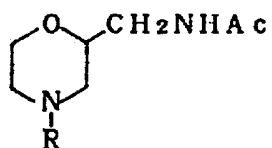
Příprava 2-acetylaminomethyl-4-/4-fluorbenzyl/morfolinu

Směs 2-acetylaminomethylmorfolinu /7,0 g/, 4-fluorbenzylchloridu /12 g/, uhličitanu draselného /56 g/, jodidu draselného /1 g/ a methylethylketonu /100 ml/ se zahřívá za míchání 17 hodin pod zpětným chladičem. Reakční směs se filtruje a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se zředí vodou a extrahuje se chloroformem. Organická vrstva se oddělí, promyje postupně vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje z toluenu a získá se žádaná sloučenina /9,3 g/, t.t. 120 až 122 °C.

Srovnávací příklad 7 až 55

Různé sloučeniny, uvedené v tabulce 7, se připraví v podstatě stejným způsobem jako ve srovnávacím příkladu 6 za použití vhodných alkylačních činidel místo 4-fluorbenzylchloridu ve srovnávacím příkladu 6.

Tabulka 7

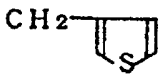
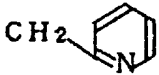
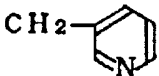
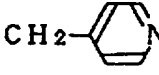
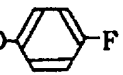
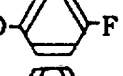
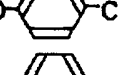
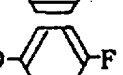
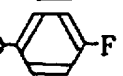
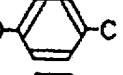
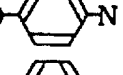
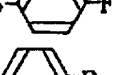
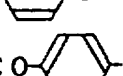
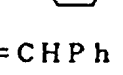
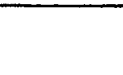


Srovn. př.	R	t.t. (°C)	Překrys. Rozpoušť.
7		111~112	T
8		108~109	"
9		107~109	"
10		79~ 82	"
11		93~ 96	T - E
12		92~ 94	T - H
13		89~ 90	PE - E
14		93~ 96	T
15		97~ 98	T - H
16		107~108	T
17		94~ 95	"
18		olej	
19		68~ 70	T

Tabulka 7 (pokračování)

Srovn. př.	R	t.t. (°C)	Překrys. Rozpoušť.
20		olej	
21		112~113	T
22		119~122	"
23		64~ 67	E
24		olej	
25		olej	
26	$(\text{CH}_2)_2 \text{Ph}$	olej	
27	$(\text{CH}_2)_3 \text{Ph}$	olej	
28	$(\text{CH}_2)_4 \text{Ph}$	olej	
29	$\text{CH}(\text{Me})\text{Ph}$	olej	
30		olej	
31		olej	
32	CHPh_2	155~157	T
33		92~ 94	"
34		65~ 68	"
35		101~103	"
36		88~ 92	"

Tabulka 7 (pokračování)

Srovn. př.	R	t.t. (°C)	Překrys. Rozpoušť.
37		112~113	T
38		88~ 89	T - E
39		105~107	T
40		97~101	"
41		olej	
42	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})\text{OPh}$	olej	
43	$(\text{CH}_2)_2\text{O}$ 	olej	
44	$(\text{CH}_2)_3\text{O}$ 	olej	
45	$(\text{CH}_2)_2\text{O}$ 	97~ 98	T
46	$(\text{CH}_2)_3\text{O}$ 	olej	
47	$(\text{CH}_2)_4\text{O}$ 	olej	
48	$(\text{CH}_2)_5\text{O}$ 	98~100	AC
49	$(\text{CH}_2)_8\text{O}$ 	olej	
50	$(\text{CH}_2)_3\text{O}$ 	olej	
51	$(\text{CH}_2)_3\text{O}$ 	olej	
52	$(\text{CH}_2)_3\text{S}$ 	olej	
53	CH_2CO 	olej	
54	$(\text{CH}_2)_3\text{CO}$ 	olej	
55	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHPh}$	olej	

Srovnávací příklad 56

Příprava 2-aminomethyl-4-/4-fluorbenzyl/-morfolinu

- 5 Roztok 2-acetylaminomethyl-4-/4-fluorbenzyl/morfolinu /3,0 g/ v 10% chlorovodíkové kyselině /50 ml/ se zahřívá za míchání 4 hodiny pod zpětným chladičem. Reakční směs se upraví vodným roztokem hydroxidu sodného na pH 11 a extrahuje se chloroformem. Organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se síranem hořečnatým. Odstraněním rozpouštědla za sníženého tlaku se získá žádaná sloučenina jako olej.

10

Srovnávací příklad 57

Příprava 2-aminomethyl-4-substituovaného morfolinu

15

Žádaná sloučenina se připraví v podstatě stejným způsobem jako ve srovnávacím příkladu 56 za použití produktů referenčních příkladů 4, 7 až 18, 21 až 33, 38 až 41 a 53 až 55 místo 2-acetylaminomethyl-4-/4-fluorbenzyl/-morfolinu ve srovnávacím příkladu 56.

20

Srovnávací příklad 58

Příprava 2-aminomethyl-4-[3-/4-chlorfenoxy/propyl]morfolinu

- 25 Směs 2-acetylaminomethyl-4-[3-/4-chlorfenoxy/propyl]-morfolinu /3,3 g/ a 10% vodného roztoku hydroxidu sodného /60 ml/ se zahřívá 20 hodin za míchání pod zpětným chladičem. Reakční směs se extrahuje chloroformem a organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se síranem hořečnatým. Odstraněním rozpouštědla za sníženého tlaku se získá žádaná sloučenina jako olej.

30

Srovnávací příklad 59

Příprava 2-aminomethyl-4-substituovaného morfolinu

35

Žádané sloučeniny se připraví v podstatě stejným způsobem jako ve srovnávacím příkladu 58 za použití produktů podle referenčních příkladů 19, 20, 34 až 37, 42 až 45, 47 až 52 a 55 místo 2-acetylaminomethyl-4-[3-/4-chlorfenoxy/-propyl]-morfolinu ve srovnávacím příkladu 58.

40

Srovnávací příklad 60

Příprava 2-aminomethyl-4-ethoxykarbonylmorfolinu

- 45 /1/ K míchanému roztoku N-[4-benzyl-2-morfolinyl/-methyl] ftalimidu /30,0 g/ ve 200 ml toluenu se přidá po kapkách při 60 °C ethylchlorformiát /19,4 g/ a směs se zahřívá za míchání 1 hodinu pod zpětným chladičem. Reakční směs se promyje postupně vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje ze směsi izopropylalkohol-diethylether a získá se N-[4-ethoxykarbonyl-2-morfolinyl/methyl] ftalimid /27,8 g/, t.t. 113 až 115 °C.

50

/2/ Směs N-[4-ethoxykarbonyl-2-morfolinyl/methyl] ftalimidu /10,0 g/, 85% hydrazin hydrátu /2,9 g/ a 10 ml ethanolu se zahřívá 10 minut za míchání pod zpětným chladičem.

Reakční směs se filtruje a filtrát se extrahuje chloroformem. Organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se síranem hořečnatým. Odstraněním rozpouštědla za sníženého tlaku se získá žádaná sloučenina /5,8 g/ jako olej.

5

Srovnávací příklad 61

Příprava 4-benzyl-2-kyanomethyl morfolinu

- 10 Směs 4-benzyl-2-chlormethylmorfolinu /22,5 g/, kyanidu draselného /13 g/, jodidu draselného /1 g/ a dimethylsulfoxidu /40 ml/ se zahřívá za míchání 5 hodin při 120 °C. Reakční směs se ochladí, zředí se vodou a extrahuje se diethyletherem. Organická vrstva se promyje vodou, suší se síranem sodným a odpaří se a získá se žádaná sloučenina /20 g/ jako olej.

15

Srovnávací příklad 62

Příprava 2-/2-aminoethyl/-4-benzylmorfolinu

- 20 Roztok 4-benzyl-2-kyanomethylmorfolinu /20 g/ ve směsi ethanolu /160 ml/ a 28% amoniakové vody /10 ml/ se hydrogenuje za použití Raneyova niklu /2 g, vlhký/ 2 hodiny při 25 °C. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Ke zbylému oleji /16,5 g/ se přidá roztok kyseliny maleinové v ethanolu a získá se maleát, který se překrystaluje ze směsi ethanol-ethylacetát a získá se seskvimaleát žádané sloučeniny, t.t. 123 až 125 °C.

25

Srovnávací příklad 63

Příprava 2-/2-hydroxyethyl/-4-benzylmorfolinu

- 30 Roztok 2-ethoxykarbonylmethyl-4-benzylmorfolinu /41 g/ ve 100 ml diethyletheru se přidá po kapkách k míchané suspenzi hydridu hlinitolithného /59,2 g/ v diethyletheru /150 ml/. Reakční směs se míchá 1 hodinu při 25 °C. Přebytek hydridu hlinitolithného se rozloží postupným přidáním ethylacetátu a vody. Nerozpustné látky se odfiltrují a filtrát se odpaří a získá se žádaná
35 sloučenina /34,4 g/ jako olej. Výchozí látka, 2-ethoxykarbonylmethyl-4-benzylmorfolin, se připraví podle metody F. Loftus /Syn. Commun., 10, 59 - 73 /1980//.

Srovnávací příklad 64

40

Příprava 2-/2-acetoxyethyl/-4-benzylmorfolinu

- Ke směsi 2-/2-hydroxyethyl/-4-benzylmorfolinu /27,7 g/, triethylaminu /28 ml/ a ethylacetátu /100 ml/ se přidá po kapkách acethydrid /17,8 ml/. Reakční směs se míchá 1 hodinu při 25 °C
45 a odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v chloroformu a chromatografuje se na silikagelu. Frakce, obsahující žádanou sloučeninu, se shromáždí a odpaří se a míchá se žádaná sloučenina /29,1 g/ jako olej.

Srovnávací příklad 65

Příprava 2-/2-acetoxyethyl/-4-benzyloxykarbonylmorfolinu

- 5 K roztoku 2-/2-acetoxyethyl/-4-benzylmorfolinu /29,1 g/ v acetonitrilu /200 ml/ se přidá po kapkách benzylchlorformiát /24,4 g/. Reakční směs se zahřívá 30 minut pod zpětným chladičem, ochladí se a odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na silikagelu. Eluát s hexanem se odstraní a následující eluáty se směsí hexan-chloroform /1:1/ se shromáždí a odpaří a získá se žádaná sloučenina /24,5 g/ jako olej.

10

Srovnávací příklad 66

Příprava 2-/2-hydroxyethyl/-4-benzyloxykarbonylmorfolinu

15

- Směs 2-/2-acetoxyethyl/-4-benzyloxykarbonylmorfolinu /24,5 g/, hydroxidu draselného /8,9 g/, 40 ml ethanolu a 40 ml vody se zahřívá 30 minut pod zpětným chladičem a koncentruje se za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá voda a směs se extrahuje diethyletherem. Organická vrstva se promyje vodou, suší se síranem sodným a odpaří se a získá se žádaná sloučenina /15 g/ jako olej.

20

Srovnávací příklad 67

Příprava 2-/2-chlorethyl/-4-benzyloxykarbonylmorfolinu

25

- Ke směsi 2-/2-hydroxyethyl/-4-benzyloxykarbonylmorfolinu /15 g/, dimethylformamidu /1 ml/ a chloroformu /50 ml/ se přidá po kapkách thionylchlorid /16,3 ml/. Směs se zahřívá 2 hodiny pod zpětným chladičem, nechá se ochladit a odpaří se za sníženého tlaku a získá se žádaná sloučenina /16 g/ jako olej.

30

Srovnávací příklad 68

Příprava 2-/2-kyanoethyl/-4-benzyloxykarbonylmorfolinu

35

- Směs 2-/2-chlorethyl/-4-benzyloxykarbonylmorfolinu /16 g/, kyanidu draselného /6,3 g/, jodidu draselného /1 g/ a dimethylformamidu /50 ml/ se zahřívá 5 hodin za míchání při 100 °C. Po ochlazení se reakční směs zředí vodou a extrahuje se diethyletherem. Organická vrstva se suší síranem sodným a odpaří se. Zbytek krystaluje ze směsi diethylether-hexan a získá se žádaná sloučenina /10,7 g/, t.t. 59 až 60 °C.

40

Srovnávací příklad 69

45

Příprava 2-/2-kyanoethyl/morfolinu

- Roztok 2-/2-kyanoethyl/-4-benzyloxykarbonylmorfolinu /10,7 g/ v 60 ml ethanolu se hydrogenuje za použití 5% palladia na uhlí /1 g/ při 25 °C. Po pohlčení vypočítaného množství vodíku se katalyzátor odfiltruje. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku a získá se žádaná sloučenina /5,4 g/ jako olej.

50

Srovnávací příklad 70

Příprava 2-/2-kyanoethyl/-4-benzylmorfolinu

- 5 Směs 2-/2-kyanoethyl/morfolinu /5,4 g/, benzylchloridu /5,4 g/, uhličitanu draselného /5,4 g/, jodidu draselného /0,5 g/ a methylethylketonu /30 ml/ se zahřívá 1 hodinu pod zpětným chladičem. Po ochlazení se reakční směs filtruje a filtrát se koncentruje. Zbytek se rozpustí v diethyletheru a roztok se extrahuje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou. Extrakt se zalkalizuje zředěným vodným roztokem hydroxidu sodného a extrahuje se chloroformem. Organická vrstva
10 se suší síranem sodným a odpaří se a získá se žádaná sloučenina /8 g/ jako olej.

Srovnávací příklad 71

- 15 Příprava 2-/3-aminopropyl/-4-benzylmorfolinu

- Roztok 2-/2-kyanoethyl/-4-benzylmorfolinu /8 g/ ve směsi ethanolu /60 ml/ a 28% amoniakové vody /4 ml/ se hydrogenuje za použití Raneyova niklu při 25 °C. Po pohlcení vypočítaného množství vodíku se katalyzátor odfiltruje. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku a získá se žádaná
20 sloučenina /7 g/ jako olej.

Srovnávací příklad 72

- 25 Příprava 2-/2-chlorbenzyl/amino-1-methylethanolu

- Směs 2-amino-1-methylethanolu /25,0 g/, 2-chlorbenzaldehydu /51,5 g/ hydrogenuhličitanu sodného /33,6 g/ a methanolu /1000 ml/ se zahřívá 4 hodiny za míchání pod zpětným chladičem. Po ochlazení reakční směsi na 10 °C se přidá v malých částech hydrid boritosodný /13,9 g/
30 a vzniklá směs se míchá 1 hodinu při 25 °C. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se zředí vodou a extrahuje se chloroformem. Organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku a získá se žádaná sloučenina /55,0 g/ jako olej.

35

Srovnávací příklad 73

Příprava 4-/2-chlorbenzyl/-2-chlormethyl-6-methylmorfolinu

- 40 Směs 2-/2-chlorbenzyl/amino-1-methylethanolu /20,0 g/ a epichlorhydrinu /9,7 g/ se míchá 24 hodiny při 25 °C. K reakční směsi se přidá 98% kyselina sírová /30 ml/ a vzniklá směs se míchá 30 minut při 150 °C. Po ochlazení se reakční směs nalije do ledové vody. Směs se zalkalizuje vodným roztokem hydroxidu sodného a extrahuje se toluenem. Organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se síranem
45 hořečnatým. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku a získá se žádaná sloučenina /19,7 g/ jako olej.

Srovnávací příklad 74

50

Příprava N-[[4-/2-chlorbenzyl/-6-methyl-2-morfolinyl]methyl]-ftalimidu

Směs 4-/2-chlorbenzyl/-2-chlormethyl-6-methylmorfolinu /19,7 g/, draselné soli ftalimidu /14,6 g/ a 150 ml dimethylformamidu se míchá 5 hodin při 150 °C. Reakční směs se nalije do

ledové vody a extrahuje se diethyletherem. Organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se oddestiluje a získá se žádaná sloučenina /26 g/ jako olej.

5

Srovnávací příklad 75

Příprava 2-acetylaminoethyl-4-/2-chlorbenzyl/-6-methylmorpholinu

- 10 Směs N-[[4-/2-chlorbenzyl/-6-methyl-2-morpholiny]-methyl] ftalimidu /26 g/, 100% hydrazin hydrátu /4,2 g/ a 20 ml ethanolu se zahřívá za míchání 15 minut pod zpětným chladičem. Po odfiltrování nerozpustných látek se filtrát zředí vodou a extrahuje se chloroformem. Organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, suší se síranem hořečnatým a filtruje se. K filtrátu se přidá acetanhydrid /14,7 g/ a směs se míchá
- 15 2 hodiny při 25 °C. Reakční směs se promyje postupně vodným roztokem hydroxidu sodného, vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se síranem hořečnatým. Po odstranění rozpouštědla za sníženého tlaku se zbytek chromatografuje na silikagelu ethylacetátem a získá se žádaná sloučenina /15 g/ jako olej.

20

Srovnávací příklad 76

Příprava 2-aminomethyl-4-/2-chlorbenzyl/-6-methylmorpholinu

- 25 Roztok 2-acetylaminoethyl-4-/2-chlorbenzyl/-6-methylmorpholinu /3,0 g/ v 10% kyselině chlorovodíkové /60 ml/ se zahřívá za míchání 2 hodiny pod zpětným chladičem. Reakční směs se zalkalizuje vodným roztokem hydroxidu sodného a extrahuje se chloroformem. Organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku a získá se žádaná sloučenina /2,2 g/
- 30 jako olej.

Srovnávací příklad 77

- 35 Příprava 2-aminomethyl-4-/2-chlorbenzyl/-5,5-dimethylmorpholinu

2-/2-chlorbenzyl/amino-2-methylpropanol se připraví v podstatě stejným způsobem jako ve srovnávacím příkladu 72 za použití 2-amino-2-methylpropanolu místo 2-amino-1-methylethanolu ve srovnávacím příkladu 72. Tento produkt se převede na olejovitou žádanou sloučeninu v podstatě stejným způsobem jako ve srovnávacím příkladu 73 až 76.

40

Srovnávací příklad 78

- 45 Příprava 2-aminomethyl-4-benzylhexahydro-1,4-oxazepinu

3-benzylaminopropanol se připraví v podstatě stejným způsobem jako ve srovnávacím příkladu 72 za použití 3-aminopropanolu a benzaldehydu místo 2-amino-1-methylethanolu a 2-chlorbenzaldehydu ve srovnávacím příkladu 72. Tento produkt se převede na olejovitou žádanou sloučeninu v podstatě stejným způsobem jako ve srovnávacím příkladu 73 až 76.

50

Srovnávací příklad 79

Příprava 2-acetylaminomethyl-4-/4-fluorbenzyl/morfolinu /stejná sloučenina jako podle srovnávacího příkladu 6/

- 5 Směs N-/4-fluorbenzyl/ethanolaminu /10,0 g/, N-/2,3-epoxypropyl/ftalimidu /12,3 g/ se míchá 3 hodiny při 80 °C. K reakční směsi se přidá postupně 98% kyselina sírová /31,9 g/ a směs se míchá 2 hodiny při 150 °C. Vzniklý hnědý roztok se ochladí na 25 °C a nalije se do ledové vody. Směs se zalkalizuje vodným roztokem hydroxidu sodného a extrahuje se chloroformem.
- 10 Organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, suší se síranem hořečnatým a filtruje se. K filtrátu se přidá acetanhydrid /6,0 g/. Po dvouhodinovém míchání vzniklé směsi při 25 °C se přidá ledová voda a potom vodný roztok hydroxidu sodného. Směs se míchá nějakou dobu při 25 °C. Organická vrstva se oddělí, promyje postupně vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se síranem hořečnatým. Roz-
- 15 pouštědlo se odpaří a zbytek se překrystaluje z toluenu a získá se žádaná sloučenina /8,8 g/, t.t. 120 až 122 °C.

Srovnávací příklad 80

- 20 Příprava 4-amino-5-chlor-2-hexyloxybenzoové kyseliny

/1/ Směs methylesteru p-acetylaminosalicylové kyseliny /5,0 g/, hexyljodidu /7,6 g/, uhličitanu draselného /9,9 g/ a 20 ml dimethylformamidu se míchá 30 hodin při 70 °C. Reakční směs se

25 nalije do ledové vody a extrahuje se diethyletherem. Organická vrstva se promyje postupně vodným roztokem hydroxidu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, suší se síranem hořečnatým a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu směsí chloroform-methanol /20:1/ a získá se methylester 4-acetylamo-2-hexyloxybenzoové kyseliny /4,9 g/ jako olej.

30 /2/ K míchanému roztoku methylesteru 4-acetylamo-2-hexyloxybenzoové kyseliny /2,6 g/ ve 20 ml dimethylformamidu se přidá N-chlorsukcinimid /1,4 g/ a vzniklá směs se míchá 1 hodinu při 70 °C. Reakční směs se nalije do ledové vody a extrahuje se diethyletherem. Organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, suší se síranem hořeč-

35 natým a odpaří se a získá se methylester 4-acetylamo-5-chlor-2-hexyloxybenzoové kyseliny /2,1 g/ jako olej.

/3/ Směs methylesteru 4-acetylamo-5-chlor-2-hexyloxybenzoové kyseliny /2,1 g/, ethanolu /10 ml/ a vody /30 ml/, obsahující hydroxid sodný /2,6 g/ se zahřívá 4 hodiny pod zpětným chladičem. Ethanol se oddestiluje za sníženého tlaku a vzniklý roztok se okyselí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se chloroformem. Organická vrstva se upraví stejným způsobem jako v části /2/ tohoto srovnávacího příkladu za vzniku žádané sloučeniny.

45 Různé sloučeniny, použité jako výchozí látky v příkladech 86 až 95 a 97 až 123, se připraví v podstatě stejným způsobem jako v tomto srovnávacím příkladu za použití vhodným činidel místo hexyljodidu.

Srovnávací příklad 81

- 50 Příprava 2-benzylamino-5-nitrobenzoové kyseliny

Roztok 2-chlor-5-nitrobenzoové kyseliny /5,0 g/ a benzylaminu /15,0 g/ ve 40 ml ethanolu se zahřívá 10 hodin pod zpětným chladičem a potom se koncentruje za sníženého tlaku. Ke zbytku

se přidá 10 ml vody a vzniklý roztok se upraví kyselinou octovou na pH 4 a míchá se 1 hodinu. Sraženina se filtruje a překrystaluje z ethanolu za vzniku žádané sloučeniny /4,8 g/, t.t. 238 až 248 °C.

5

Srovnávací příklad 82

Příprava 2-hexylamino-5-nitrobenzoové kyseliny

- 10 Žádaná sloučenina se připraví v podstatě stejným způsobem jako ve srovnávacím příkladu 81 za použití hexylaminu místo benzylaminu ve srovnávacím příkladu 81, t.t. 161 až 163 °C /překrystalovaná ze směsi diizopropylether-hexan/.

- 15 Srovnávací příklad 83

Příprava 2-acetylamino-4-dimethylamino-5-nitrobenzoové kyseliny

- 20 2-acetylamino-4-chlorbenzoová kyselina /33,0 g/ se nitruje podle metody G. E. Keyser a N. J. Leonard /J. Org. Chem., 44, 2989-2994 /1979//, a získá se 2-acetylamino-4-chlor-5-nitrobenzoová kyselina /30,0 g/. Roztok nitrované kyseliny /11,3 g/ a 40% vodný roztok dimethylaminu /40 ml/ v ethanolu /100 ml/ se zahřívá 5 hodin pod zpětným chladičem a potom se odpaří za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá 100 ml vody a vzniklý roztok se upraví kyselinou octovou na pH 4. Sraženina se filtruje a překrystaluje z ethanolu za vzniku žádané sloučeniny /8,6 g/, t.t. 230 až 255 °C.
- 25

Srovnávací příklad 84

- 30 Příprava 2-amino-4-dimethylamino-5-nitrobenzoové kyseliny

- Směs 2-acetylamino-4-dimethylamino-5-nitrobenzoové kyseliny /6,5 g/, koncentrované kyseliny chlorovodíkové /20 ml/ a 80 ml vody se míchá 30 minut při 100 °C. Po ochlazení se přidá pevný hydroxid sodný /5 g/ a potom 10% vodný roztok hydroxidu sodného, až směs přejde v čirý roztok. Vzniklý roztok se upraví kyselinou octovou na pH 4. Sraženina se filtruje a překrystaluje z methanolu a získá se žádaná sloučenina /4,8 g/, t.t. 240 až 250 °C.
- 35

Srovnávací příklad 85

40

Příprava 2-amino-4-methylamino-5-nitrobenzoové kyseliny

- Směs 2-acetylamino-4-chlor-5-nitrobenzoové kyseliny /10,0 g/ a 40% vodného roztoku methylaminu /60 ml/ se míchá 10 hodin při 80 °C a potom se odpaří za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá 40% vodný roztok methylaminu /100 ml/ a vzniklý roztok se míchá 20 hodin při 80 °C. Po ochlazení se směs zředí vodou /50 ml/ a potom se upraví kyselinou octovou na pH 4. Sraženina se filtruje a překrystaluje z acetonitrilu za vzniku žádané sloučeniny /7,6 g/, t.t. 260 až 272 °C.
- 45

Srovnávací příklad 86

Příprava 2-fluor-5-sulfamoylbenzoové kyseliny

5 Roztok 5-chlorsulfonyl-2-fluorbenzoové kyseliny /7,0 g/ a 28% amoniakové vody /20 ml/ v tetrahydrofuranu /70 ml/ se míchá 1,5 hodiny při 0 °C. Reakční směs se nalije do vody /200 ml/, okyselí se koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se chloroformem. Extrakt se promyje vodou, suší se síranem sodným a odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek se promyje diethyletherem a získá se žádaná sloučenina /5,0 g/.

10

Srovnávací příklad 87

Příprava 2-methylamino-5-dimethylsulfamoylbenzoové kyseliny

15

Směs 5-dimethylsulfamoyl-2-fluorbenzoové kyseliny a 40% vodného roztoku methylamino /85 ml/ se zahřívá 24 hodiny pod zpětným chladičem a potom se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se upraví kyselinou octovou na pH 4. Sraženina se filtruje, promyje vodou a suší se a získá se žádaná sloučenina /6,0 g/.

20

Srovnávací příklad 88

Příprava 2-cyklopropylamino-5-sulfamoylbenzoové kyseliny

25

Žádaná sloučenina se připraví z 2-fluor-5-sulfamoylbenzoové kyseliny a cyklopropylaminu v podstatě stejným způsobem jako ve srovnávacím příkladu 87.

30

Příklad 157

na 1000 tablet

4-amino-5-chlor-2-ethoxy-N-[[4-/4-fluorbenzyl/-	
2-morfolinyl]methyl]benzamid citrát	2 g
35 kukuřičný škrob	28 g
laktóza	55 g
mikrokrystalická celulóza	11 g
hydroxypropylcelulóza	3 g
slabě bezvodá kyselina křemičitá	0,5 g
40 stearát hořečnatý	0,5 g

Výše uvedené složky se smíchají, granulují a běžným způsobem se zpracují na 1000 tablet o hmotnosti tablety 100 mg.

45

Příklad 158

na 1000 kapslí

4-amino-5-chlor-2-ethoxy-N-[[4-/3-pyridyl/methyl-2-	
50 morfolinyl]methyl]benzamid fumarát	5 g
kukuřičný škrob	103 g
laktóza	65 g
hydroxypropylcelulóza	5 g

slabě bezvodá kyselina křemičitá	1 g
stearát hořečnatý	1 g

Výše uvedené složky se smíchají, granulují a plní běžným způsobem do 1000 kapslí.

5

Příklad 159

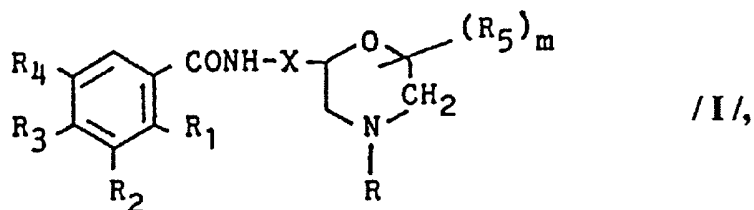
		jemné granule
10	4-amino-N-[4-benzyl-2-morfolinyl/methyl]-2-butoxy- 5-chlorbenzamid fumarát hemihydrát	10 g
	kukuřičný škrob	220 g
	laktóza	730 g
	hydroxypropylcelulóza	30 g
15	slabě bezvodá kyselina křemičitá	10 g

Výše uvedené složky se smísí a zpracují běžným způsobem na jemné granule.

20

PATENTOVÉ NÁROKY

- 25 1. Substituovaný benzamidový derivát obecného vzorce I



kde

30

- R představuje ethoxykarbonylskupinu, heteroarylmethylskupinu, kde heteroarylem je furyl, thienyl, pyridyl nebo 1,2-benzisoxazolyl, cinnamylskupinu nebo skupinu $-T-/Y/p-R_6$, kde T představuje jednoduchou vazbu nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, Y představuje kyslík, síru nebo karbonylskupinu, R_6 představuje fenylskupinu, fenylskupinu substituovanou jedním členem, vybraným ze skupiny, zahrnující fluor, chlor, brom, methylskupinu, trifluormethylskupinu, methoxyskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu a aminoskupinu, pentafluorfenylskupinu, 2-nitro-4-chlorfenylskupinu, 3,4-dichlorfenylskupinu, 2,4,6-trimethylfenylskupinu, naftylskupinu nebo difenylmethylskupinu a p je 0 nebo 1, s podmínkou, že když T je jednoduchá vazba, potom p je 0;

40

- R_1 představuje fluor, chlor, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, cyklopentyloxyskupinu, alkenyloxyskupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, 2-propinyloxyskupinu, /2-methoxyethoxy/methoxyskupinu, 2-oxopropoxyskupinu, ethylthioskupinu, aminoskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu, kde substituentem je alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku, benzylskupina nebo cyklopropylskupina, propoxyskupinu, jejíž atom uhlíku v kterékoliv jiné poloze než v poloze 1 je substituován jednou hydroxyskupinou nebo aminoskupinou, nebo substituovanou alkoxyskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, v níž substituentem je chlor, kyanoskupina, ethoxykarbonylskupina, ftalimidoskupina, cykloalkyl-

45

skupina se 3 až 6 atomy uhlíku, fenylskupina, p-fluorfenoxyskupina, benzoylskupina nebo p-fluorbenzoylskupina;

R₂ představuje vodík;

R₃ představuje vodík, chlor, aminoskupinu, methylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, acetylaminoskupinu nebo nitroskupinu;

R₄ představuje vodík, chlor, brom, nitroskupinu, sulfamoylskupinu nebo dimethylsulfamoylskupinu;

nebo kterékoliv dvě sousední skupiny ze skupin R₁, R₂, R₃ a R₄ jsou spolu spojeny za vzniku methyldioxyskupiny a zbývající dvě skupiny představují atomy vodíku,

R₅ představuje vodík nebo methylskupinu,

X představuje alkylenskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, a

m představuje číslo 1 nebo 2,

s podmínkou, že alespoň jedna ze skupin R₂, R₃ a R₄ nepředstavuje vodík;

a jeho farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami.

2. Substituovaný benzamidový derivát podle nároku 1 obecného vzorce I, kde

R₁ představuje fluor, chlor, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, alkenyloxyskupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, 2-propinyloxyskupinu, /2-methoxyethoxy/methoxyskupinu, ethylthioskupinu, aminoskupinu, monosubstituovanou aminoskupinu, v níž je substituentem alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku, benzylskupina nebo cyklopropylskupina;

R₂ představuje vodík;

R₃ představuje vodík, chlor, aminoskupinu, methylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, acetylaminoskupinu nebo nitroskupinu;

R₄ představuje vodík, chlor, brom, nitroskupinu, sulfamoylskupinu nebo dimethylsulfamoylskupinu;

a jeho farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami.

3. Substituovaný benzamidový derivát podle nároku 1 obecného vzorce I, kde

R₁ představuje cyklopentyloxyskupinu, 2-oxopropoxyskupinu, propoxyskupinu, jejíž atom uhlíku v kterékoliv jiné poloze než poloze 1 je substituován jednou hydroxyskupinou nebo aminoskupinou, nebo substituovanou alkoxyskupinu 1 až 5 atomy uhlíku, v níž je substituentem chlor, kyanoskupina, ethoxykarbonylskupina, ftalimidoskupina, cykloalkylskupina se 3 až 6 atomy uhlíku, fenylskupina, p-fluorfenoxyskupina, benzoylskupina nebo p-fluorbenzylskupina;

R₂ představuje vodík;

R₃ představuje vodík, chlor, aminoskupinu, methylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, acetylaminoskupinu nebo nitroskupinu;

5 R₄ představuje vodík, chlor, brom, nitroskupinu, sulfamoylskupinu nebo dimethylsulfamoylskupinu;

nebo kterékoliv dvě sousední skupiny ze skupin R₁, R₂, R₃ a R₄ jsou spolu spojeny za vzniku methylenedioxykupiny a zbývající dvě skupiny představují atomy vodíku;

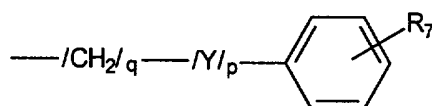
10

a jeho farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami.

4. Substituovaný benzamidový derivát podle nároku 2 obecného vzorce I, kde

15

R představuje pyridylmethylskupinu, skupinu vzorce



20

kde Y a p mají význam uvedený v nároku 1, R⁷ představuje vodík, fluor, chlor, trifluor-methylskupinu, kyanoskupinu nebo nitroskupinu a q je celé číslo 1 až 4, pentafluorbenzylskupinu, 2-nitro-4-chlorbenzylskupinu, 1-fenylethylskupinu nebo naftylmethylskupinu;

25

R₁ představuje hydroxyskupinu, alkoxykupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, alkenyloxykupinu se 3 až 5 atomy uhlíku nebo 2-propinyloxykupinu;

R₂ představuje vodík;

30

R₃ představuje aminoskupinu, dialkylaminoskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku v každé z alkylových částí nebo acetylaminoskupinu;

R₄ představuje chlor;

R₅ představuje vodík nebo methylskupinu;

35

X představuje methylenkupinu nebo ethylenskupinu a

m představuje číslo 1;

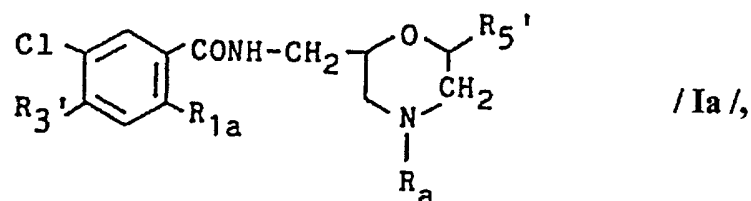
40

a jeho farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami.

5. Substituovaný benzamidový derivát podle nároku 3 obecného vzorce I, kde R, R₂, R₃, R₄, R₅, X a m mají význam uvedený v nároku 4 a R₁ představuje cyklopentyloxykupinu, 2-oxopropoxykupinu, propoxykupinu, jejíž atom uhlíku v kterékoliv jiné poloze než poloze 1 je substituován jednou hydroxyskupinou, nebo substituovanou alkoxykupinou s 1 až 5 atomy uhlíku, v níž je substituentem chlor, kyanoskupina, ethoxykarbonylskupina, cykloalkylskupina se 3 až 5 atomy uhlíku, fenylskupina, p-fluorfenoxykupina, benzoylskupina nebo p-fluorbenzoylskupina; a jeho farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami.

50

6. Substituovaný benzamidový derivát podle nároku 4 obecného vzorce Ia,



5 kde

R_a představuje pyridylmethylskupinu, benzylskupinu, fluorbenzylskupinu, chlorbenzylskupinu, trifluormethylbenzylskupinu, kyanobenzylskupinu nebo 3-/4-chlorfenoxypropylskupinu,

10 R_{1a} představuje alkoxykupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, 3-butenyloxykupinu nebo 3-methyl-2-butenyloxykupinu,

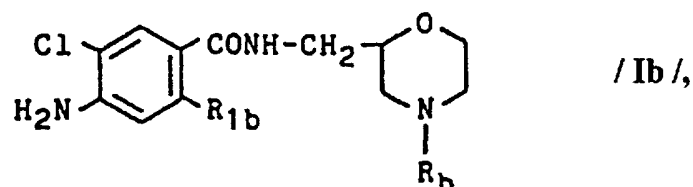
R_{3'} představuje aminoskupinu, dimethylaminoskupinu nebo acetylaminoskupinu, a

15 R_{5'} představuje vodík nebo methylskupinu;

a jeho farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami.

20 7. Substituovaný benzamidový derivát podle nároku 5 obecného vzorce Ia, kde R_a, R_{3'} a R_{5'} mají význam uvedený v nároku 6 a R_{1a} představuje cyklopentyloxykupinu, 2-oxopropoxykupinu, 2-hydroxypropoxykupinu nebo 2-chlorethoxykupinu; a jeho farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami.

25 8. Substituovaný benzamidový derivát podle nároku 5 obecného vzorce Ib



kde

30

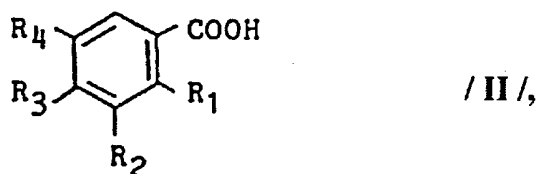
R_b představuje pyridylmethylskupinu, benzylskupinu, fluorbenzylskupinu, chlorbenzylskupinu nebo 3-/4-chlorfenoxypropylskupinu, a

35 R_{1b} představuje methoxykupinu, ethoxykupinu, butoxykupinu, izobutoxykupinu, pentyloxykupinu, izopentyloxykupinu nebo 3-methyl-2-butenyloxykupinu;

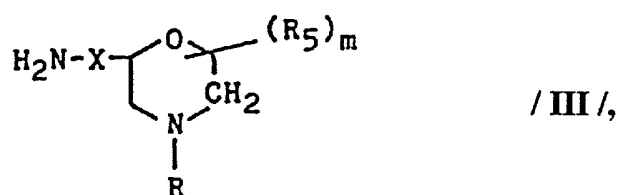
a jeho farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami.

40 9. Substituovaný benzamidový derivát podle nároku 7 obecného vzorce Ib, kde R_b má význam uvedený v nároku 8 a R_{1b} představuje 2-hydroxypropoxykupinu, a jeho farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami.

10. Substituovaný benzamidový derivát podle nároku 8, kterým je 4-amino-5-chlor-2-ethoxy-N-[[4-/4-fluorbenzyl/-2-morfolinyl]methyl]benzamid nebo jeho farmaceuticky vhodná adiční sůl s kyselinou.
- 5 11. Substituovaný benzamidový derivát podle nároku 8, kterým je 4-amino-5-chlor-2-ethoxy-N-[[4-/3-pyridyl/-methyl-2-morfolinyl]methyl]benzamid nebo jeho farmaceuticky vhodná adiční sůl s kyselinou.
- 10 12. Substituovaný benzamidový derivát podle nároku 8, kterým je 4-amino-N-[/4-benzyl-2-morfolinyl/methyl]-2-butoxy-5-chlorbenzamid nebo jeho farmaceuticky vhodná adiční sůl s kyselinou.
- 15 13. Substituovaný benzamidový derivát podle nároku 8, kterým je 4-amino-2-butoxy-5-chlor-N-[[4-/4-fluorbenzyl/-2-morfolinyl]methyl]benzamid nebo jeho farmaceuticky vhodná adiční sůl s kyselinou.
- 20 14. Substituovaný benzamidový derivát podle nároku 8, kterým je 4-amino-N-[/4-benzyl-2-morfolinyl/methyl]-5-chlor-2-/3-methyl-2-butenyloxy/benzamid nebo jeho farmaceuticky vhodná adiční sůl s kyselinou.
15. Způsob přípravy substituovaného benzamidového derivátu podle nároku 1 obecného vzorce I nebo jeho farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



kde R₁, R₂, R₃ a R₄ mají význam uvedený v nároku 1, nebo její reaktivní derivát se sloučeninou obecného vzorce III



kde R, R₅, X a m mají význam uvedený v nároku 1, a získaný produkt se popřípadě převede na žádanou farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou.

- 35 16. Způsob podle nároku 15 pro přípravu substituovaného benzamidového derivátu podle nároku 2 nebo jeho farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II, kde R₁, R₂, R₃ a R₄ mají význam uvedený v nároku 2, nebo její reaktivní derivát se sloučeninou obecného vzorce III, kde R, R₅, X a m mají význam uvedený v nároku 2, a získaný produkt se popřípadě převede na žádanou farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou.
- 40 17. Způsob podle nároku 15 pro přípravu substituovaného benzamidového derivátu podle nároku 3 nebo jeho farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou, **v y z n a č u j í c í s e t í m**,

že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II, kde R_1 , R_2 , R_3 a R_4 mají význam uvedený v nároku 3, nebo její reaktivní derivát se sloučeninou obecného vzorce III, kde R , R_5 , a X a m mají význam uvedený v nároku 3, a získaný produkt se popřípadě převede na žádanou farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou.

5

18. Způsob podle nároku 16 pro přípravu substituovaného benzamidového derivátu podle nároku 4 nebo jeho farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II, kde R_1 , R_2 , R_3 a R_4 mají význam uvedený v nároku 4, nebo její reaktivní derivát se sloučeninou obecného vzorce III, kde R , R_5 , X a m mají význam, uvedený v nároku 4, a získaný produkt se popřípadě převede na žádanou farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou.

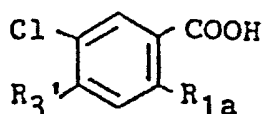
10

19. Způsob podle nároku 17 pro přípravu substituovaného benzamidového derivátu podle nároku 5 nebo jeho farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II, kde R_1 , R_2 , R_3 a R_4 mají význam uvedený v nároku 5, nebo její reaktivní derivát se sloučeninou obecného vzorce III, kde R , R_5 , X a m mají význam, uvedený v nároku 5, a získaný produkt se popřípadě převede na žádanou farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou.

15

20. Způsob podle nároku 18 pro přípravu substituovaného benzamidového derivátu podle nároku 6 nebo jeho farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IIa

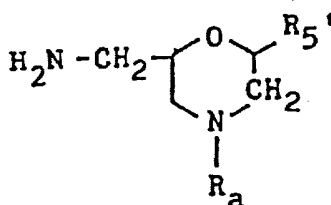
20



/ IIa /,

25

kde R_{1a} a $R_{3'}$ mají význam uvedený v nároku 6, nebo její reaktivní derivát se sloučeninou obecného vzorce IIIa,



/ IIIa /,

30

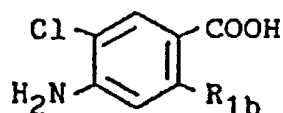
kde R_a a $R_{5'}$ mají význam uvedený v nároku 6, a získaný produkt se popřípadě převede na žádanou farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou.

21. Způsob podle nároku 19 pro přípravu substituovaného benzamidového derivátu podle nároku 7 nebo jeho farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IIa, kde R_{1a} a $R_{3'}$ mají význam uvedený v nároku 7, nebo její reaktivní derivát se sloučeninou obecného vzorce IIIa, kde R_a a $R_{5'}$ mají význam uvedený v nároku 7, a získaný produkt se popřípadě převede na žádanou farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou.

40

22. Způsob podle nároku 20 pro přípravu substituovaného benzamidového derivátu podle nároku 8 nebo jeho farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IIb

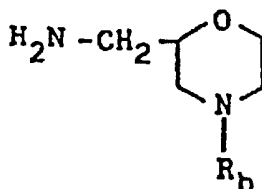
45



/ IIb /,

kde R_{1b} má význam uvedený v nároku 8, nebo její reaktivní derivát se sloučeninou obecného vzorce IIIb

5



/ IIIb /,

kde R_b má význam uvedený v nároku 8, a získaný produkt se popřípadě převede na žádanou farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou.

10

23. Způsob podle nároku 21 pro přípravu substituovaného benzamidového derivátu podle nároku 9 nebo jeho farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou, **vyznačující se tím**, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IIb, kde R_{1b} má význam uvedený v nároku 9, nebo její reaktivní derivát se sloučeninou obecného vzorce IIIb, kde R_b má význam uvedený v nároku 9, a získaný produkt se popřípadě převede na žádanou farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou.

24. Způsob podle nároku 22 pro přípravu 4-amino-5-chlor-2-ethoxy-N-[[4-/4-fluorbenzyl/-2-morfolinyl]methyl]benzamidů nebo jeho farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou, **vyznačující se tím**, že se nechá reagovat 4-amino-5-chlor-2-ethoxybenzoová kyselina nebo její reaktivní derivát s 2-aminomethyl-4-/4-fluorbenzyl/morfolinem a získaný produkt se popřípadě převede na žádanou farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou.

25. Způsob podle nároku 22 pro přípravu 4-amino-5-chlor-2-ethoxy-N-[[4-/3-pyridyl/-methyl-2-morfolinyl]methyl]benzamidů nebo jeho farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou, **vyznačující se tím**, že se nechá reagovat 4-amino-5-chlor-2-ethoxybenzoová kyselina nebo její reaktivní derivát s 2-aminomethyl-4-/3-pyridyl/morfolinem a získaný produkt se popřípadě převede na žádanou farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou.

26. Způsob podle nároku 22 pro přípravu 4-amino-N-[/4-benzyl-2-morfolinyl/methyl]-2-butoxy-5-chlorbenzamidů nebo jeho farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou, **vyznačující se tím**, že se nechá reagovat 4-amino-2-butoxy-5-chlorbenzoová kyselina nebo její reaktivní derivát s 2-aminomethyl-4-benzylmorfolinem a získaný produkt se popřípadě převede na žádanou farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou.

27. Způsob podle nároku 22 pro přípravu 4-amino-2-butoxy-5-chlor-N-[[4-/4-fluorbenzyl/-2-morfolinyl]methyl]benzamidů nebo jeho farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou, **vyznačující se tím**, že se nechá reagovat 4-amino-2-butoxy-5-chlorbenzoová kyselina nebo její reaktivní derivát s 2-aminomethyl-4-/4-fluorbenzyl/morfolinem a získaný produkt se popřípadě převede na žádanou farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou.

28. Způsob podle nároku 22 pro přípravu 4-amino-N-[/4-benzyl-2-morfolinyl/methyl]-5-chlor-2-/3-methyl-2-butenyloxy/benzamidů nebo jeho farmaceuticky vhodné adiční soli

s kyselinou, **vyznačující se tím**, že se nechá reagovat 4-aminochlor-2-/3-methyl-2-butenyloxy/benzoová kyselina nebo její reaktivní derivát s 2-aminomethyl-4-benzyl-morfolinem a získaný produkt se popřípadě převede na žádanou farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou.

5

29. Farmaceutický prostředek, **vyznačující se tím**, že obsahuje substituovaný benzamidový derivát podle nároku 1 nebo jeho farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou a farmaceuticky vhodný nosič nebo ředidlo.

10

30. Farmaceutický prostředek podle nároku 29, **vyznačující se tím**, že jako substituovaný benzamidový derivát obsahuje sloučeninu podle nároku 8.

31. Farmaceutický prostředek podle nároku 29, **vyznačující se tím**, že jako substituovaný benzamidový derivát obsahuje sloučeninu podle nároku 10.

15

20

Konec dokumentu
