



(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) **NO**

(11) **168472**

(13) **B**

(51) Int Cl⁵ C 07 C 255/61, C 07 C 255/43

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr 872326
(22) Inng. dag 03.06.87
(24) Løpedag 02.07.86
(41) Alm. tilgj. 05.01.87
(44) Utlegningsdag 18.11.91
(62) Avdelt fra 862676

(86) Int. inng. dag og søknadsnummer

(85) Videreføringsdag
(30) Prioritet 04.07.85, FR, 8510199

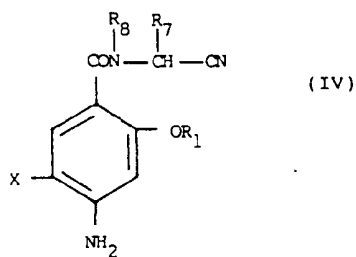
(71/73) Søker/Innehaver Laboratoires Delagrange, 1, avenue Pierre Brossolette, F-91380 Chilly-Mazarin, FR
(72) Oppfinner(e) Jacqueline Franceschini, L'Hay-les-Roses, FR
Renée Gardaix-Luthereau, Cachan, FR
Josette Margarit, Paris, FR
(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor AS, Oslo

(54) Benevnelse **Substituerte cyanomethylbenzamidforbindelser egnet for anvendelse som mellomprodukter ved fremstilling av terapeutisk virksomme benzamidforbindelser**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

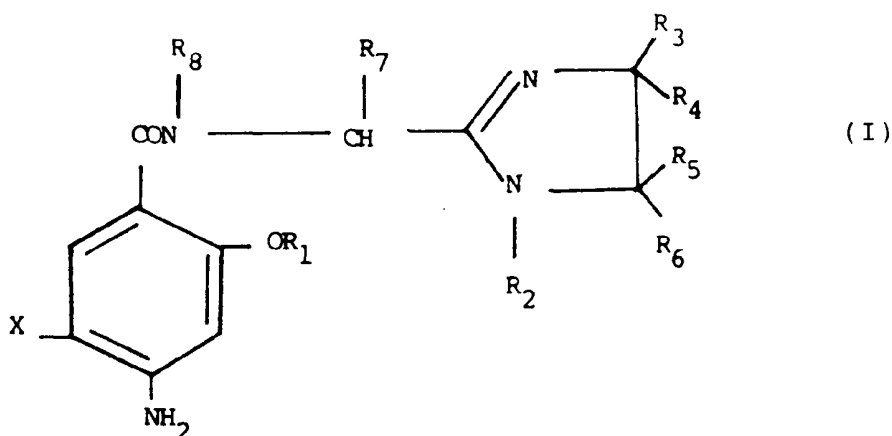
(57) Sammendrag

Substituerte cyanomethylbenzamidforbindelser med den generelle formel (IV):



hvor R_1 betegner et lavere alkylradikal, såsom methyl, lavere alkenyl, såsom allyl, eller et hydrogenatom, R_7 og R_8 betegner et lavere alkylradikal såsom methyl, eller et hydrogenatom, og X betegner et halogenatom såsom klor eller brom. Forbindelsene er egnede for anvendelse som mellomprodukter ved fremstilling av terapeutisk virksomme benzamidforbindelser.

Denne oppfinnelse angår nye, substituerte cyano-methylbenzamidforbindelser som egner seg for anvendelse som mellomprodukter ved fremstilling av terapeutisk virksomme benzamidforbindelser med den generelle formel (I):



hvor:

R_1 betegner et lavere alkylradikal, såsom methyl, lavere alkenyl, såsom allyl, eller et hydrogenatom,

R_2 betegner et lavere alkylradikal såsom methyl eller ethyl, et lavere alkenylradikal såsom allyl, benzyl, cyclo-lavere-alkyl-lavere-alkyl såsom cyclopropylmethyl eller cyclo-lavere-alkenyl-lavere-alkyl såsom cyclohexenylmethyl, eller et hydrogenatom,

R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 og R_8 betegner et lavere alkylradikal såsom methyl, eller et hydrogenatom, og

X betegner et halogenatom såsom klor eller brom.

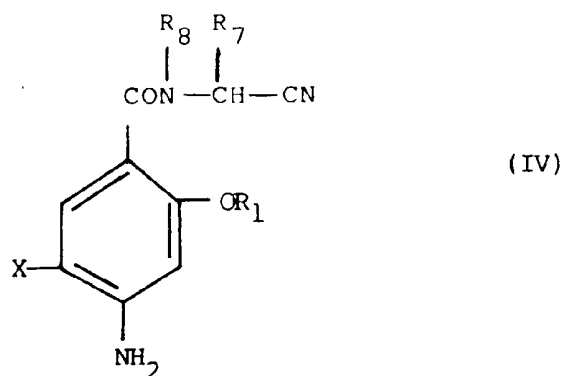
Benzamidforbindelsene med den generelle formel (I) oppviser gastromotorisk virkning, som kan være ledsaget av en antiemetiserende virkning når de strukturelle egenskaper bringer dem en antidopaminergisk virkning.

En analogifremgangsmåte for fremstilling av de terapeutisk virksomme benzamidforbindelser med formel (I) fra de nye, substituerte cyanomethylbenzamidforbindelser er beskyttet ved norsk patent nr. . (norsk patentsøknad nr. 862676).

De nye, substituerte cyanomethylbenzamidforbindelser ifølge oppfinnelsen har den generelle formel (IV):

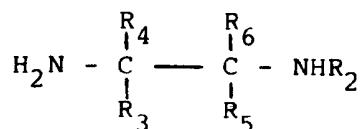
168472

2



hvor X, R₁, R₇ og R₈ er som ovenfor angitt.

Benzamidforbindelsene med formel (I) fremstilles fra de nye, substituerte cyanomethylbenzamidforbindelser med formel (IV) ved at en forbindelse med formel (IV) omsettes med et substituert diamin med formel:



hvor R₂, R₃, R₄, R₅ og R₆ har de betydninger som er angitt ovenfor. Nærmere enkeltheter om fremstillingen av de terapeutisk virksomme sluttforbindelser med formel (I) vil finnes i patentskriftet.

Fremstillingen av de substituerte cyanomethylbenzamidforbindelser med den generelle formel (IV) er illustrert i de nedenstående eksempler.

Eksempel 1

Fremstilling av N-(cyanomethyl)-2-methoxy-4-amino-5-klorbenzamid.

I en 3 liters rundkolbe utstyrt med et forseglet røreverk, en tilbakeløpskondensator, et termometer og en dråpetrakt innføres 100 g (0,5 mol) 2-methoxy-4-amino-5-klorbenzoesyre, 655 ml kloroform som er blitt tørret over CaCl₂ og 51 g (0,5 mol) triethylamin som er blitt tørret over kalilut. Etter at syren er blitt oppløst iakttas umiddelbart utfelning av det dannede salt. Den resulterende oppslemning

kjøles til 0-5°C, og 54 g (0,5 mol) ethylklorformiat tilføres dråpevis. Utfelningen oppløses etter hvert som tildryppingen skrider frem, og etter endt tilsetning er resultatet en oppløsning, som så omrøres ytterligere i 1 time ved 0°C.

5 En oppløsning av 51 g (0,5 mol + 10% overskudd) amino-acetonitrilhydroklorid i 150 ml kloroform og 56 g (0,5 mol) + 10% overskudd) triethylamin som er blitt tørret over kalilut, blir så tildryppet, mens temperaturen holdes mellom 5 og 10°C. Det danner seg en utfelning.

10 Etter endt tilsetning fortsettes omrøringen i ytterligere 1 time ved 10°C.

Mesteparten av kloroformen blir så fjernet, og residuets oppløses i vann og gjøres alkalisk ved tilsetning av 30% natronlut. Utfelningen frafiltreres, vaskes med vann
15 inntil vaskevannet er nøytralt og tørres ved 40°C i en ventilert ovn. Det oppnås 106 g produkt. Utbytte = 88,5%. Smeltepunkt = 196°C.

Eksempel 2

20 Fremstilling av N-(cyanomethyl)-2-allyloxy-4-amino-5-klorbenzamid.

Trinn 1: Ethyl-2-hydroxy-4-acetamino-5-klorbenzoat

25 258 g ethyl-2-hydroxy-4-acetamidobenzoat og 1150 ml eddiksyre innføres i en 3 l's rundkolbe utstyrt med et forseglet rørverk, en tilbakeløpskondensator og et termometer, og blandingen oppvarmes på et varmebad ved 40°C inntil alt er oppløst. Det tilsettes så 153,5 g N-klorsuccinimid, og
30 det foretaes oppvarmning ved 40-50°C inntil alt er oppløst. Oppløsningen holdes så i en tørkeovn ved 50°C i 48 timer. Det oppnås derved et krystallisert produkt, som oppløses i 8 l vann. Krystallene frafiltreres, vaskes med rikelige mengder vann inntil vaskevannet er nøytralt, og tørres ved
35 40°C i en ventilert ovn. Oppnådd mengde = 266 g. Utbytte = 89%. Smeltepunkt = 150°C.

De oppnådde 266 g produkt omkrystalliseres fra 300 ml eddiksyre. Oppnådd mengde 198 g. Utbytte ved omkrystalliseringen = 74,5%. Smeltepunkt = 159°C. Totalt utbytte = 66%.

168472

4

Trinn 2: Ethyl-2-allyloxy-4-acetamino-5-klorbenzoat

53 g kaliumcarbonat i pulverform, 5,5 g benzyltributyl-ammoniumklorid, 220 ml acetonitril og 46,5 g allylbromid, og deretter 99 g ethyl-2-hydroxy-4-acetamino-5-klorbenzoat, innføres i en 1 l's rundkolbe utstyrt med et forseglet røreverk, en tilbakeføpskondensator og et termometer. Den oppnådde suspensjon kokes med tilbakeføpskjøling i 3 timer og 30 minutter, inntil en prøve av den klare oppløsning, fortynnet med litt alkohol, ikke gir noen färvning med ferriklorid. En del av acetonitrilet blir så avdestillert, og residuet oppløses i vann. Mineralsyrene går i oppløsning. Allyloxy-esteren som faller ut, frafiltreres, vaskes med vann inntil Br⁻-ionene er blitt fjernet og tørres ved 35°C i en ventilert ovn. Oppnådd mengde = 130 g. Teoretisk mengde = 114 g.

Det erholdte produkt er halvkrystallinsk. Det oppløses i 260 ml 60%-ig kokende ethanol. Oppløsningen blir så filtrert med carbon black og avkjølt. Esteren som krystalliserer ut, frafiltreres, vaskes med 60% ethanol og tørres i en ventilert ovn ved 40°C. Oppnådd mengde = 70,5 g. Utbytte ved omkrystalliseringen = 62%. Smeltepunkt = 80°C. Totalt utbytte = 62%.

Trinn 3: 2-allyloxy-4-amino-5-klorbenzoesyre

25

68 g ethyl-2-allyloxy-4-acetamino-5-klorbenzoat, 172 ml ethanol og 50,5 ml 30%-ig natronlut innføres i en 1 l's rundkolbe utstyrt med en tilbakeføpskondensator, og det foretaes oppvarmning med tilbakeføpskjøling på et vannbad i 3 timer. Den erholdte oppløsning blir så oppløst i 2 l vann og filtrert med carbon black for å fjerne uklarhet, hvorefter den surgjøres ved tilsetning av 45 ml konsentrert salt-syre (färveskifte med kongorødt). Syren som utfelles, frafiltreres etter avkjøling, vaskes med vann inntil vaskevannet er nøytralt, og tørres ved 50°C. Oppnådd mengde = 50 g. Utbytte = 95%. Molvekt (0,1 N KOH, pententiometrisk) = 232. Smeltepunkt 142°C.

Trinn 4: N-(cyanomethyl)-2-allyloxy-4-amino-5-klorbenzamid

51 g 2-allyloxy-4-amino-5-klorbenzoesyre, 220 ml kloro-
form og 23 g triethylamin innføres i en 500 ml's rundkolbe
utstyrt med et forseglet røreverk, en tilbakeløpskondensator,
et termometer og en dråpetrakt. Den erholdte oppløsning kjø-
les til 0°C, hvorved triethylammoniumsalt utkrystalliseres.
24,5 g ethylklorformiat dryppes så til oppløsningen, mens
temperaturen holdes ved mellom 0 og 5°C ved kjøling i et
isbad. Utfelningen oppløses gradvis, og det oppnåes til slutt
en oppløsning, som omrøres i ytterligere 30 minutter. En
oppløsning av 21 g aminoacetonitril-hydroklorid i 220 ml
kloroform og 23 g triethylamin blir så tilsatt. Temperaturen
stiger til 32°C. Etter fullført tilsetning fortsettes omrørin-
gen i ytterligere 1 time. Mesteparten av kloroformen blir
så fjernet, og residuet oppløses i vann. Produktet som fåes,
fracfiltreres, vaskes med vann, med fortynnet natriumcarbonat
og deretter på ny med vann og tørres ved 40°C i en ventilert
ovn. Oppnådd mengde = 49,5 g. Utbytte = 83%. Smeltepunkt
= 149°C.

Eksempel 3Fremstilling av N-(cyanomethyl)-2-methoxy-4-amino-5-brom-
benzamid.

107 g 2-methoxy-4-amino-5-brombenzoesyre i findelt
form, 531 ml kloroform og 44 g triethylamin innføres i en
2 l's rundkolbe utstyrt med et forseglet røreverk, en tilbake-
løpskondensator, et termometer og dråpetrakt og oppvarmes
inntil alt er oppløst. Det foretaes så kjøling til 0°C, hvor-
etter 47 g ethylklorformiat dryppes inn i oppløsningen, idet
temperaturen holdes ved 0-5°C ved kjøling. Etter fullført
tilsetning foretaes omrøring i ytterligere 1 time ved 0-5°C.
På dette tidspunkt innføres 44 g aminoacetonitril-hydroklorid
og 531 ml kloroform i en 1 l's rundkolbe utstyrt med røre-
verk, og etter kjøling til 0°C tilsettes 48 g triethylamin.
Det dannes derved en meget fin utfelning. Den erholdte sus-

168472

6

pensjon settes gradvis til den ovenfor fremstilte kloroform-oppløsning av blandet anhydrid, mens temperaturen holdes ved 0-5°C. Etter fullført tilsetning foretaes omrøring i ytterligere 1 time ved 0-5°C, hvorefter temperaturen tillates
5 å stige.

Det oppnåes derved en grå, gelatinlignende utfelning oppslemmet i kloroformen. 1 l vann tilsettes, og all kloroform avdrives ved destillasjon.

Det foretaes så kjøling etterfulgt av tilsetning av
10 10 ml 10%-ig natronlut for å oppløse spor av uomsatt syre. Det tilbakeblivende produkt blir så frafiltrert, vasket med vann inntil Cl⁻-ionene er blitt fjernet, og tørret ved 50°C. Oppnådd mengde = 117 g. Utbytte 95%. Smeltepunkt = 200°C.

Produktet blir så oppslemmet i 1 l vann og 10 ml 10%-ig
15 natronlig, hvorefter det foretaes frafiltrering, vasking med vann inntil vaskevannet er nøytralt, og tørking ved 50°C. Oppnådd mengde = 108 g. Smeltepunkt = 206°C. Utbytte ved rensningen = 92%. Totalt utbytte = 88%.

20 Eksempel 4

Fremstilling av N-methyl-N-(cyanomethyl)-2-methoxy-4-amino-5-klorbenzamid.

101 g 2-methoxy-4-amino-5-klorbenzoesyre, 250 ml kloroform og 50,5 g triethylamin innføres i en 2 l's rundkolbe
25 utstyrt med et forseglet røreverk, en tilbakeløpskondensator, et termometer og en dråpetrakt og oppvarmes inntil alt er oppløst, hvorefter det foretaes kjøling til 0°C. Det dannede triethylammoniumsalt krystalliserer ut. Det tilsettes så 54,5 g ethylklorformiat dråpevis til den resulterende oppløsning, mens temperaturen holdes mellom 0 og 5°C. Etter
30 fullført tilsetning foretaes omrøring i ytterligere 1 time og 30 minutter ved 5°C. Samtidig innføres 400 ml kloroform og 55,5 g triethylamin i en 1 l's rundkolbe utstyrt med et røreverk, og det hele kjøles i et isbad. Det tilsettes så
35 gradvis 59 g methylaminoacetonitril-hydroklorid i findelt form.

Den erholdte oppløsning settes så gradvis til den ovenfor fremstilte oppløsning av blandet anhydrid, mens tem-

peraturen holdes ved 5-10°C. Etter endt tilsetning omrøres blandingen i ytterligere 1 time ved 5°C, hvorefter temperaturen tillates å stige og reaksjonsmediet tillates å stå i ro natten over.

⁵ Kloroformen blir så avdestillert under et svakt vakuum. Residuet oppløses i vann, og de siste spor av kloroform fjernes ved at de føres bort med vann. Det tilbakeblivende produkt krystalliserer ut.

¹⁰ Noen få dråper natronlut blir så tilsatt for å gjøre mediet svakt basisk, hvorefter det erholdte produkt frafiltreres, vaskes med vann inntil Cl⁻-ionene er blitt fjernet, og tørres ved 40°C. Oppnådd mengde = 92 g. Utbytte = 72,5%. Smeltepunkt = 128°C.

¹⁵ Eksempel 5

Fremstilling av N-(1-cyanoethyl)-2-methoxy-4-amino-5-klorbenzamid.

²⁰ 86,5 g 2-methoxy-4-amino-5-klorbenzoesyre i findelt form, 550 ml klorform og 43,5 g triethylamin innføres i en 2 l's rundkolbe utstyrt med et forseglet røreverk, en tilbakeløpskondensator, et termometer og en dråpetrakt og oppvarmes inntil all syren er blitt oppløst. Det foretaes kjøling til 0°C, hvorefter det tildryppes 46,5 g ethylklorformiat, mens temperaturen holdes ved 0-5°C ved kjøling i et isbad.

²⁵ Etter endt tilsetning foretaes omrøring i 1 time ved 5-10°C, og en oppløsning av 33 g 2-aminopropionitril i 99 ml kloroform tildryppes. Temperaturen tillates så å øke til 20°C, hvorefter det foretaes oppvarming i 2 timer ved 50°C.

³⁰ Det tilsettes så vann til den resulterende oppløsning, og all kloroform avdrives. Etter avkjøling gjøres mediet alkalisk for å oppløse eventuell syre som ikke har reagert, hvorefter den dannede utfelning frafiltreres, vaskes med vann inntil Cl⁻-ionene er blitt fjernet, og tørres ved 50°C. Oppnådd mengde = 80 g. Utbytte = 73,5%.

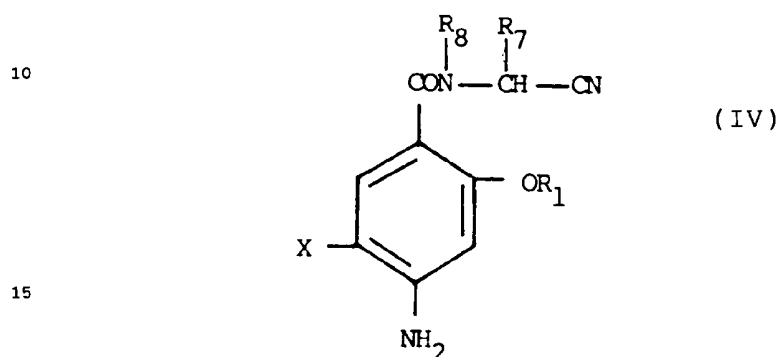
³⁵ De 80 g produkt omkrystalliseres fra 320 ml 2-ethoxyethanol. Oppnådd mengde = 43 g. Smeltepunkt 220°C. Utbytte ved omkrystalliseringen = 54%. Totalt utbytte = 39,5%.

168472

8

P a t e n t k r a v

Substituerte cyanomethylbenzamidforbindelser, egnet
for anvendelse som mellomprodukter ved fremstilling av
5 terapeutisk virksomme benzamidforbindelser,
k a r a k t e r i s e r t v e d at de har den generelle
formel (IV):



hvor:

20 R_1 betegner et lavere alkylradikal, såsom methyl,
lavere alkenyl, såsom allyl, eller et hydrogenatom,
 R_7 og R_8 betegner et lavere alkylradikal såsom methyl,
eller et hydrogenatom, og
X betegner et halogenatom såsom klor eller brom.

25

30

35