



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 05.03.75 (P. 178533)

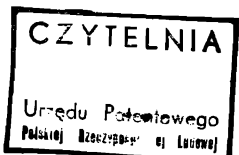
Pierwszeństwo: 05.03.74 dla zastrz. 2
07.02.75 dla zastrz. 1
Francja

Zgłoszenie ogłoszono: 28.02.76

Opis patentowy opublikowano: 15.07.1978

MKP C07d 27/04

Int. Cl.²
C07D 207/08



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Société d'Etudes Scientifiques et Industrielles De
L'île-de-France, Paryż (Francja)

Sposób wytwarzania nowych podstawionych N-/2-pirolidynyloalkilo/benzamidów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych podstawionych N-/2-pirolidynyloalkilo/benzamidów o wzorze 1, w którym A oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—5 atomach węgla, grupę alkenylową o 2—5 atomach węgla, X oznacza atom wodoru, grupę alkoksylową o 1—5 atomach węgla, grupę alkilową o 1—5 atomach węgla, alkenyloksylową o 2—5 atomach węgla lub alkenylową o 2—5 atomach węgla, Y oznacza atom wodoru, atom chlorowca, grupę alkilową o 1—5 atomach węgla, grupę alkoksylową o 1—5 atomach węgla, ewentualnie podstawioną grupę aminową, taką jak alkiloaminową, acyloaminową, benzyloaminową lub alkoksykarbonyloaminową, Z oznacza atom wodoru, atom chlorowca, grupę alkoksylową o 1—5 atomach węgla, grupę alkilosulfonilową o 1—5 atomach węgla lub grupę o wzorze $SO_2NR_1R_2$, w którym R_1 i R_2 są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru, niższą grupę alkilową o 1—5 atomach węgla lub razem z atomem azotu, do którego są przyłączone tworzą grupę heterocykliczną ewentualnie zawierającą inny heteroatom, W oznacza grupę alkilenową o 1—4 atomach węgla i o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, a m oznacza liczbę 1, albo ich farmakologicznie dopuszczalnej soli addycyjnej z kwasem, czwartorzędowej soli amonowej i ich prawo i lewoskrętnych izomerów.

Sposób według wynalazku polega na tym, że związek o wzorze 2, w którym B oznacza atom

2

chlorowca, grupę hydroksylową lub resztę ograniczoną, a A, X, Y i Z mają wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z lewoskrętną, prawoskrętną lub racemiczną aminą o wzorze 3, w którym W i m mają wyżej podane znaczenie, a R_3 oznacza grupę benzyloową lub atom wodoru albo reakcji poddaje się reaktywne pochodne tych związków.

Oznaczona symbolami Y ewentualnie podstawiona grupa aminowa stanowi grupę alkiloaminową, taką jak jedno- lub dwualkiloaminową o 1—5 atomach węgla i acyloamidową, taką jak acetamidową, formamidową, propionamidową, butyroamidową, ftalimidową itp.

W przypadku gdy R_3 oznacza grupę benzyloową, można ją przeprowadzić w atom wodoru na drodze katalitycznej redukcji za pomocą wodoru w obecności katalizatora, takiego jak nikiel Raney'a, pallad na węglu drzewnym, platyna itp. Podczas uwodornienia stosuje się ciśnienie od atmosferycznego do 200 atmosfer.

W związku o wzorze 2 reszta organiczna oznacza grupy zdolne do tworzenia reaktywnych pochodnych kwasowych. Mogą nimi być estry karboksylowe, takie jak metylowy, etylowy, propylowy, masłowy, izomasłowy, pentanowy itp. estry reaktywne kwasów, takie jak cyjanometylowy lub metoksymetylowy, estry N-hydroksyimidowe albo podstawione lub niepodstawione estry aromatyczne, hydrazydy kwasowe, azydy kwasowe, symetryczne bezwodniki, mieszane bezwodniki, na przykład wy-

tworzone z niższych alkiloforamidów, azolidy, takie jak triazolidy, tetrazolidy lub imidazolidy lub imidazolidy albo kwaśne izocyjaniany. Jednakże sposób według wynalazku nie ogranicza się do zastosowania wyżej wymienionych pochodnych.

Jako reaktywne pochodne aminy o wzorze 3 stosuje się produkty reakcji aminy z chlorkiem fosforu, tlenochlorkiem fosforu, chlorofosforowi dwu-alkilowe, dwuarylowe lub ortofenyłowe, dwuchlorofosforowi alkilowe lub aryłowe albo izocyjanian aminy. Wyżej wymienione reaktywne pochodne mogą reagować z kwasem *in situ* lub być wyodrębniane.

Ewentualnie reakcję wolnego kwasu i wolnej aminy prowadzi się w obecności czynnika kondensującego, takiego jak czterochlorek krzemu, bezwodnik fosforowy lub karbodwuimid, taki jak dwucycloheksylokarbodwuimid.

Reakcję amidowania można prowadzić w obecności lub pod nieobecność rozpuszczalnika. Jako rozpuszczalnik stosuje się substancje obojętne w stosunku do reakcji amidowania, na przykład, alkohole, poliole, benzen, toluen, dioksan, chloroform, glikol dwuetylenowy, eter metylowy glikolu dwuetylenowego. Ewentualnie jako rozpuszczalnik stosuje się nadmiar aminy, stosowanej jako substrat. Korzystnie podczas amidowania mieszaninę reakcyjną ogrzewa się, na przykład do temperatury wrzenia rozpuszczalnika.

W celu otrzymania soli addycyjnych z kwasami, związki wytworzone sposobem według wynalazku poddaje się reakcji z farmakologicznie dopuszczalnym kwasem organicznym lub mineralnym, takim jak kwas solny, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy, octowy, winowy, cytrynowy lub metanosulfonowy. W celu otrzymania czwartorzędowej soli amonowej wytworzony sposobem według wynalazku związek poddaje się reakcji z siarczanami lub halogenkami alkilowymi.

Benzamidy wytworzone sposobem według wynalazku mają atrakcyjne właściwości terapeutyczne zwłaszcza przeciwwymiotowe, przeciwrzodowe i wpływające na centralny układ nerwowy. Niska toksyczność tych związków jest szczególnie użyteczna przy leczeniu ludzi bez niebezpieczeństwa wpływu ubocznego.

Przykład I. Chlorowodorek N-/2'-pirolidynylometylo/-2-metoksy-4-amino-5-chlorobenzamidu.

Do kolby zaopatrzonej w mieszadło, termometr i kondensator wprowadza się 51,5 g 2-metoksy-4-acetamido-5-benzoesanu metylu, 20 ml wody i 40 g 2-aminometylopirolidyny. Mieszaninę ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, następnie chłodzi. Wytworzone podczas chłodzenia kryształy przemywa się wodą i suszy w temperaturze 50°C. Otrzymuje się 32 g benzamidu w postaci zasady.

Chlorowodorek wytwarza się przez rozpuszczenie zasady w alkoholu w temperaturze wrzenia, sączenie w stanie gorącym i dodanie kwasu solnego ($d=1,18$). Kryształy wytworzone przez chłodzenie odsąca się, przemywa etanolem i suszy w temperaturze 50°C. Otrzymuje się 24,2 g chlorowodoru N-/2'-pirolidynylometylo/-2-metoksy-4-amino-5-chlorobenzamidu o temperaturze 167°C.

Przykład II. N-/2'-pirolidynylometylo/-2-metoksy-4-amino-5-sulfamoylobenzamid.

Do 1 litrowej kolby zaopatrzonej w chłodnicę wprowadza się 140 g 2-metoksy-4-amino-5-sulfamoylobenzoesanu metylu, 48,5 ml wody i 80 g 2-aminometylopirolidyny. Otrzymaną zawiesinę ogrzewa się na łaźni wodnej. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się 540 ml wody. Wytworzoną stałą substancję suszy się, przemywa wodą i suszy w temperaturze 45°C.

Wytworzoną zasadę oczyszcza się przez przeprowadzenie w chlorowodorek i powtórne wytrącenie 20% amoniakiem, następnie suszy, przemywa i suszy w temperaturze 50°C. Otrzymuje się 97 g N-/2'-pirolidynylometylo/-2-metoksy-4-amino-5-sulfamoylobenzamidu o temperaturze 205–206°C z wydajnością 54,8%.

Przykład III. N-/2'-pirolidynylometylo/-2-metoksy-5-etylosulfobenzamid.

Do 2 litrowej kolby zaopatrzonej w mieszadło, chłodnicę i termometr wprowadza się 130 g N-benzyl-2-amino-metylopirolidyny, 620 ml metyloetyloketonu, a następnie w temperaturze 5–10°C dodaje 162,6 g chlorku 2-metoksy-5-etylosulfonylobenzoylu. Mieszaninę miesza się w ciągu 1 godziny bez ogrzewania. Wytworzoną substancję stałą odsąca się, przemywa małą ilością metyloetyloketonu, a następnie rozpuszcza w gorącym etanolu. Otrzymane po ochłodzeniu kryształy odsąca się, przemywa wodą, suszy po czym wprowadza do 1 litrowego autoklawu razem z 500 ml wody, 150 g niklu Raney'a, po czym wprowadza się wodór do uzyskania ciśnienia 150. kG.

Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 4 godzin w temperaturze 100°C, następnie chłodzi, odsąca nikiel i przemywa wodą. Rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość traktuje się mieszaniną 25 ml 36% kwasu solnego i wody, aż do otrzymania 500 ml roztworu. Po ogrzaniu w temperaturze 80°C i przesączeniu mieszaninę alkaliczuje się 40% roztworem wodorotlenku sodu. Po ochłodzeniu otrzymane kryształy sączy się, przemywa wodą, i suszy. Otrzymuje się 111,5 g N-/2'-pirolidynylometylo/-2-metoksy-5-etylosulfonylobenzamidu o temperaturze topnienia 150°C, z wydajnością 70,3%.

Przykład IV. N-/2'-pirolidynylometylo/-2-metoksy-4-aminobenzamid.

Do roztworu 2 g 2-aminometylopirolidyny w pirydynie wkrapla się podczas mieszania roztwór 1,4 g trójdychloru fosforu w 8 ml pirydyny, przy czym utrzymuje się temperaturę 5°C. Mieszanie kontynuuje się w temperaturze 0–5°C, a następnie w temperaturze otoczenia. Po dodaniu 1,6 g kwasu 2-metoksy-4-aminobenzoesowego mieszaninę ogrzewa się podczas mieszania w ciągu kilku godzin.

Po ochłodzeniu mieszaniny oddziela się rozpuszczalnik, a pozostałość rozpuszcza się w chloroformie. Roztwór przemywa się wodnym roztworem węgla sodu i suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu. Po zateżeniu pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się 1,5 g N-/2'-pirolidynylometylo/-2-metoksy-4-aminobenzamidu o temperaturze topnienia 98°C, z wydajnością 62,8%.

Przykład V. N-/2'-pirolidynylometylo/-2-metoksy-5-metylosulfonylobenzamid.

Do kolby zaopatrzonej w mechaniczne mieszadło i termometr wprowadza się 750 ml metyloetyloketonu, 103 g N-benzyl-2-aminometylopirolidyny i w temperaturze 15–20°C 133 g chlorku 2-metoksy-5-metylosulfonylobenzoilu. Mieszaninę miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze otoczenia. Otrzymaną substancję stałą traktuje się mieszaniną lód — zimny metyloetyloketon, a następnie rozpuszcza w gorącym metanolu. Po ochłodzeniu kryształy odsąca się, przemywa, suszy i wprowadza do 5 litrowego autoklawu zawierającego 1 litr wody i 20 g niklu Raney'a. Po oczyszczeniu wprowadza się wodór do ciśnienia 130 kg i mieszaninę ogrzewa się w temperaturze 100°C w ciągu 4 godzin.

Po ochłodzeniu odsąca się nikiel i przemywa. Rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość traktuje się wodą i kwasem solnym aż do uzyskania objętości 500 ml. Otrzymany roztwór ogrzewa się w temperaturze 80°C, odsąca i alkalizuje wodorotlenkiem sodu. Otrzymuje się 98% N-/2'-pirolidynylometylo/-2-metoksy-5-metylosulfonylobenzimidu o temperaturze topnienia 152,5°C z wydajnością 68,9%.

Przykład VI. N-/2'-pirolidynylometylo/-2-metoksy-5-etylosulfonylobenzamid.

Do kolby zaopatrzonej w mieszadło i chłodnicę wprowadza się 7,3 g kwasu 2-metoksy-5-etylosulfonylobenzoesowego, 200 ml czterowodorofuranu i 7,3 g karbonylodwuimidazolu.

Następnie mieszaninę miesza się w ciągu 30 minut w temperaturze otoczenia, po czym dodaje 4,8 g 2-aminometylopirolidyny. Mieszanie kontynuuje się w temperaturze otoczenia, po czym odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w kwasie solnym i otrzymany roztwór sący się, traktuje wodorotlenkiem sodu aż do otrzymania wartości pH 12–13. Mieszaninę ekstrahuje się chloroformem. Po osuszeniu i przesączeniu, rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Po oczyszczeniu w etanolu otrzymuje się 6,5 g N-/2'-pirolidynylometylo/-2-metoksy-5-etylosulfonylobenzamid o temperaturze topnienia 150°C, z wydajnością 66,5%.

Przykład VII. Chlorowodorek N-/2'-pirolidynylometylo/-2,3-dwumetoksy-5-sulfamyllobenzamidu.

Do 4 litrowej kolby zaopatrzonej w mechaniczne mieszadło i termometr wprowadza się 1 litr acetonu i 200 g N-benzyl-2-aminometylopirolidyny. Mieszaninę chłodzi się do temperatury 0°C i dodaje 280 g chlorku 2,3-dwumetoksy-5-sulfamilo-benzoilu, przy czym mieszaninę reakcyjną utrzymuje się poniżej temperatury 10°C.

Mieszaninę miesza się w ciągu 4 godzin. Wytworzony osad suszy się, przemywa na sączku acetonem, a następnie wprowadza się do autoklawu zawierającego 1200 ml wody, 40 ml kwasu solnego ($d=1,18$) i 5 pełnych łyżek niklu Raney'a.

Po oczyszczeniu do autoklawu wprowadza się wodór, aż do otrzymania ciśnienia 140 kG. Mieszaninę ogrzewa się w temperaturze 100°C w ciągu 4 godzin. Po ochłodzeniu odsąca się nikiel, a

mieszaninę alkalizuje się 150 ml amoniaku. Otrzymany osad odsąca się i suszy, a następnie rozpuszcza w temperaturze wrzenia w 150 ml absolutnego etanolu i zakwasza 40 ml etanolowego roztworu kwasu solnego. Kryształy otrzymane przez ochłodzenie sący się, przemywa i suszy w temperaturze 50°C. Otrzymuje się 95 g chlorowodoru 2,3-dwumetoksy-5-sulfamilo-benzamidu o temperaturze topnienia 195–198°C.

Przykład VIII. N-/2'-pirolidynylometylo/-2-metoksy-5-sulfamilo-benzamid.

Do 1 litrowej kolby wprowadza się 51,8 g 2-metoksy-5-sulfamilo-benzoesanu etylu, 24 g 2-aminometylopirolidyny i 200 ml butanolu.

Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 7 godzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu i odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rekrystalizuje się z dwumetyloformamidem. Otrzymuje się 51 g benzamidu z wydajnością 73%.

Po drugiej rekrystalizacji otrzymuje się 43 g N-/2'-pirolidynylometylo/-2-metoksy-5-sulfamilo-benzamidu o temperaturze 185°C z wydajnością 61,5%.

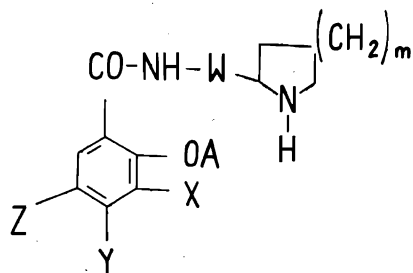
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych podstawionych N-/2'-pirolidynylometylo/-benzamidów o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1 do 5 atomach węgla lub grupę alkenylową, X oznacza atom wodoru, grupę alkoksylową o 1 do 5 atomach węgla, alkilową o 1 do 5 atomach węgla, alkenyloksylową o 2 do 5 atomach węgla lub alkenylową o 2 do 5 atomach węgla, Y oznacza atom wodoru, chlorowca lub grupę alkilową o 1 do 5 atomach węgla, alkoksylową o 1 do 5 atomach węgla, aminową, grupę aminopodstawioną, taką jak grupa alkiloaminowa, acyloaminowa, benzyloaminowa lub alkoksykarbonyloaminowa, Z oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę alkoksylową o 1 do 5 atomach węgla, alkilosulfonylową o 1 do 5 atomach węgla, grupę $SO_2NR_1R_2$, w której R_1 i R_2 stanowią takie same lub różne grupy i oznaczają atom wodoru lub niższą grupę alkilową o 1 do 5 atomach węgla albo łącznie z atomem azotu, do którego są przyłączone tworzą grupę heterocykliczną zawierającą ewentualnie inny heteroatom, z tym, że jeśli R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru to X i Y nie mogą jednocześnie oznaczać atomu wodoru, W oznacza grupę alkilenową o 1 do 4 atomach węgla o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym a m oznacza liczbę całkowitą 1, ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami czwartorzędowych soli amoniowych oraz prawo- i lewoskrętnych izomerów, **znamienny** tym, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym B oznacza atom chlorowca, grupę hydroksylową lub grupę organiczną oraz A, X, Y i Z mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z racemiczną, prawoskrętną lub lewoskrętną aminą o ogólnym wzorze 3, w którym W i m mają powyżej podane znaczenia, a R_3 oznacza grupę benzylową lub atom wodoru,

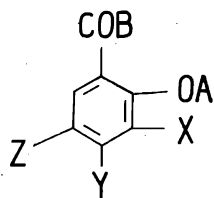
albo z jej reaktywną pochodną i ewentualnie redukuje się grupę benzylową.

2. Sposób wytwarzania N-(2-pirolidynylometylo/-2-metoksy-5-sulfamoiłobenzamidu o wzorze 4 oraz jego farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami mineralnymi lub organicznymi oraz prawo- i lewoskrętnych izomerów, **znamienny tym**, że reaktywną pochodną kwasu 2-metoksy-5-sulfamoiłobenzoesowego o ogólnym wzorze 5, w którym B oznacza grupę alkoksylową o 1 do 4 atomach węgla, atom chlorowca lub resztę kwasu organicznego o wzorze R_1COO- , w którym R_1 mo-

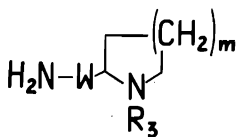
że oznaczać grupę alkilową, taką jak grupa metylowa, etylowa, propylowa, izopropylowa, butylowa lub izobutylowa albo grupę alkoksylową, taką jak grupa metoksylowa, etoksylowa, propoksylowa, izopropoksylowa, butoksylowa lub izobutoksylowa albo podstawioną lub niepodstawioną grupę fenyłową, poddaje się reakcji z aminą o ogólnym wzorze 6, w którym R_3 oznacza grupę benzyłową lub atom wodoru do uzyskania benzamidu o wzorze 7, który w przypadku gdy R_3 oznacza grupę benzyłową redukuje się do związku o wzorze 4.



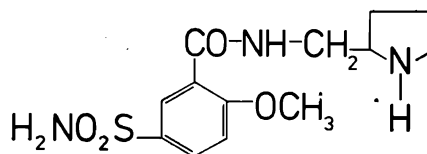
Wzór 1



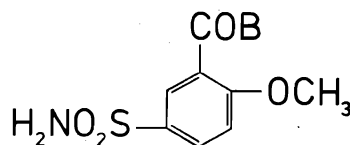
Wzór 2



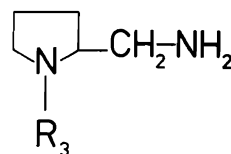
Wzór 3



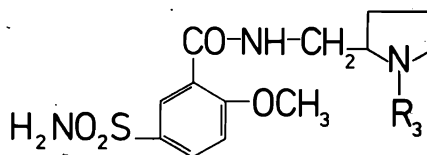
Wzór 4



Wzór 5



Wzór 6



Wzór 7