



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

209847
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 28 03 75
(21) (PV 2611-80)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 01 04 74
(45 7099) Spojené státy americké
(40) Zveřejněno 31 03 81
(45) Vydáno 15 05 84

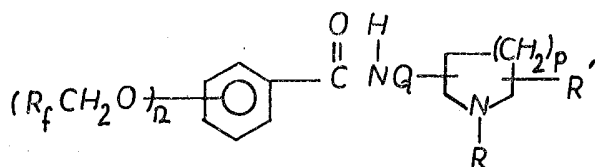
(51) Int. Cl.³
C 07 D 207/09
C 07 D 211/26
C 07 C 103/30
(C 07 C 103/30,
103/78)
//A 61 K 31/165
(A 61 K 31/165,
31/40, 31/445)

[72] Autor vynálezu BANITT ELDEN H. a BRONN WILLIAM R., SAINT PAUL, MINNESOTA
(Sp. st. a.)
[73] Majitel patentu RIKER LABORATORIES INC., NORTHRIDGE (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby derivátů benzamidu obsahujících pyrrolidinové nebo piperidinové jádro

1

Vynález se týká způsobu výroby derivátů benzamidu obsahujících pyrrolidinové nebo piperidinové jádro, obecného vzorce I



(I)

kde

R_f znamená perfluoralkylový zbytek s 1 až 3 atomy uhlíku,

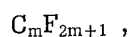
n znamená 1 až 3,

p znamená 1 nebo 2,

Q znamená vazbu uhlík—dusík, methylenovou skupinu nebo methylenmethylenovou skupinu a každý ze substituentů

R a R' znamená vodík, methylovou nebo ethylovou skupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodných solí.

Perfluoralkylový zbytek značící skupinu R_f má vzorec



2

kde symbol

m znamená 1 až 3.

Methylenovou skupinu vyjadřuje vzorec —CH₂— a methylenmethylenovou skupinu vzorec —CH(CH₃)—.

Vynález rovněž popisuje farmaceutické prostředky obsahující výše uvedené sloučeniny a nové meziproducty, použitelné při způsobu podle vynálezu. Sloučeniny, které lze získat způsobem podle vynálezu a jejich farmaceuticky vhodné soli jsou účinnými prostředky proti srdeční arytmií. Vynález rovněž popisuje způsoby přípravy některých z nových meziproductů.

V americkém patentu č. 3 719 687 jsou popsány některé amidy kyseliny benzoové, substituované na aromatickém kruhu 1,1-dihydroperfluoralkoxylovými substituenty. Nové sloučeniny připravené způsobem podle vynálezu se strukturně liší od sloučenin popsaných ve výše uvedeném americkém patentu tím, že

1. benzamidový atom dusíku je vázán k atomu uhlíku pyrrolidinového nebo piperidinového kruhu přes methylenovou skupinu nebo přímou vazbou dusík—uhlík,

2. tyto sloučeniny mohou být buď sekundárními, nebo terciárními aminy a

3. ve sloučeninách získaných způsobem podle vynálezu je benzamidový atom dusíku

vázán k pyrrolidinovému nebo piperidinovému kruhu pouze přes jediný atom uhlíku nebo přímo bez prostřednictví atomu uhlíku.

Sloučeniny, které lze získat způsobem podle vynálezu, mají s výhodou a ve většině případů asymetrický atom uhlíku.

Výhodnými sloučeninami získanými způsobem podle vynálezu jsou ty sloučeniny vzorce I, u nichž Q znamená 1. vazbu dusík—uhlík směřující do polohy 3 pyrrolidinového nebo piperidinového kruhu, nebo 2. methylenovou nebo methylenmethylenovou spojovací skupinu vázanou do polohy 2 pyrrolidinového nebo piperidinového kruhu. Tyto sloučeniny jsou výhodné proto, že mají obecně větší antiarytmický účinek, jak bylo zjištěno pokusy na zvířatech. U některých z nich bylo rovněž zjištěno, že se vyznačují nižšími vedlejšími účinky ve srovnání se známými příslušnými sloučeninami. Také některé soli těchto volných bází mají nižší vedlejší účinky.

Rovněž výhodnými jsou sloučeniny obecného vzorce I, které lze získat způsobem podle vynálezu, u nichž n je 2, R₁ znamená trifluormethylovou skupinu a dihydroperfluorethoxyskupiny jsou vázány v polohách 2 a 3.

Sloučeniny, které lze získat způsobem podle vynálezu a které mají alespoň jeden asymetrický uhlík, tj. atom uhlíku pyrrolidinového nebo piperidinového kruhu, na nějž je vázána skupina Q, se mohou známými způsoby rozdělit na opticky aktivní enantiomery (antipody) známými způsoby. Kromě toho jsou možná i jiná asymetrická centra, například znamená-li Q alkylmethylenovou skupinu nebo R' znamená methylovou nebo ethylovou skupinu. Všechny tyto opticky aktivní isomery spadají do rozsahu vynálezu.

Sloučeniny získané způsobem podle vynálezu se mohou používat přímo nebo ve formě farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami, zejména jako rozpustné soli s kyselinami octové, chlorovodíkové, sírové nebo fosforečné. Jiné takové soli zahrnují kombinace s kyselinou bromovodíkovou, sulfamovou, methansulfonovou, benzensulfonovou, ethandisulfonovou, citrónovou, maleinovou, šťavelovou, jantarovou, jablečnou, fumarovou a vinnou. Rovněž je možno použít farmaceuticky vhodných kvartérních amoniových solí, například alkyljodidových a bromidových solí.

Antiarytmická účinnost těchto sloučenin se projevuje jejich schopností blokovat chloroformem vyvolanou ventrikulární fibrilaci u myši, jak se to projevuje při testu, který podrobně popsal J. W. Lawson v časopisu J. Pharmacol. Exp. Therap. 160, 22—31, 1968.

Výhodnými sloučeninami, které se mohou získat způsobem podle vynálezu a které mají vysokou antiarytmickou účinnost, jsou benzamidové sloučeniny, báze, odpovídající hydrochloridovým solím z příkladů 1, 2 a 6 a benzamidové sloučeniny z příkladů 7,

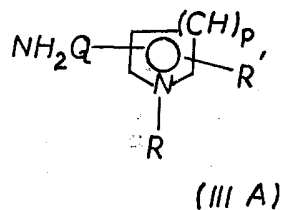
19, 20 a 21, jakož i farmaceuticky vhodné soli těchto sedmi sloučenin.

Při klinické praxi se sloučeniny, které se mohou získat způsobem podle vynálezu, obvykle podávají jako antiarytmické prostředky orálně nebo injekcemi ve formě farmaceutických preparátů, obsahujících aktivní složku jakožto volnou bázi nebo jako obvyklou některou terapeuticky vhodnou sůl, například octan nebo hydrochlorid ve spojení s farmaceuticky vhodným nosičem. Nosičem může být pevná látka, pastovitá látka nebo kapalina nebo stravitelná kapsle.

Pro parenterální použití injekcemi obsahují preparáty s výhodou vodný, obvykle solný, roztok ve vodě rozpustné, farmaceuticky vhodné soli aktivní látky a popřípadě také stabilizátor a/nebo pufr, například octan sodný.

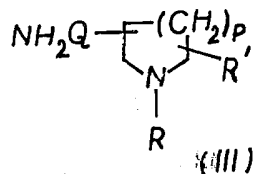
Kromě toho se některé ze sloučenin, které lze získat způsobem podle vynálezu, vyznačují lokálním anestetickým účinkem, například při místní nebo injekční aplikaci. Lokální anestetická účinnost se zkouší reflexním testem na rohovce králíků jako pokusných zvířat. Tato pokusná metoda je popsána F. P. Luduenou a J. O. Hoppem v časopisu J. Pharmacol. Exp. Therap., 104, 40, 1952.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou připravit redukcí sloučeniny obecného vzorce IIIA



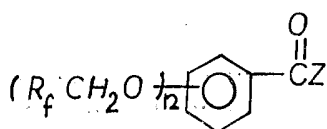
kde

Q, p, R a R' mají výše uvedený význam, vodíkem v přítomnosti katalyzátoru a vzniklá sloučenina obecného vzorce III



kde

Q, p, R a R' mají výše uvedený význam, se nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce II



(II)

kde

Z znamená chlor nebo 1,1-dihydroperfluoralkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a R_f a n mají výše uvedený význam.

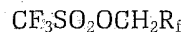
Reakce se provádí v inertním rozpouštědle, jako je benzen, monomethylglyoxim, toluen nebo diethylether. S výhodou R znamená vodík. Znamená-li Z halogen, používá se obvykle akceptor kyseliny, například terciární amin. Znamená-li Z 1,1-dihydroperfluoralkoxyskupinu, provádí se reakce obvykle zahříváním reakčních složek pod zpětným chladičem bez rozpouštědla nebo s inertním rozpouštědlem, jako je monomethylglyoxim, s následnou izolací mezi produktu.

Výhodným katalyzátorem pro katalytickou redukci vodíkem je kysličník platiny. Redukce se obvykle provádí za kyselých podmínek, například v kyselině octové jako rozpouštědle v přítomnosti chlorovodíku.

Sloučeniny obecného vzorce II se mohou s výhodou připravit z příslušných kyselin (tedy sloučenin obecného vzorce II, kde Z znamená skupinu OH), kteréžto kyseliny jsou známy (například z amerického patentu č. 3 655 728). Sloučeniny obecného vzorce II, u nichž Z znamená halogen, například chlor, se mohou připravit zahříváním příslušných kyselin pod zpětným chladičem s nadbytkem thionylhalogenidu, například thionylchloridu, v přítomnosti malého množství dimethylformamidu. Nadbytek thionylhalogenidu se potom odstraní destilací.

Sloučeniny obecného vzorce II, u nichž Z znamená 1,1-dihydroperfluoralkoxyskupinu, jsou popsány v americkém patentu číslo

3 655 728 a mohou se získat reakcí hydroxy- a polyhydroxyaromatických kyselin s alkylačními činidly obecného vzorce V



(V),

kde

R_f má výše uvedený význam, v přítomnosti hydrogenuhlčitanu sodného, hydrogenuhlčitanu draselného nebo hydrogenuhlčitanu jiného kovu v inertním rozpouštědle, jako je aceton. Výsledný 1,1-dihydroperfluoralkoxyskupinou substituovaný aromatický ester se potom může hydrolyzovat na volnou kyselinu (sloučeninu obecného vzorce II, kde Z znamená hydroxyskupinu).

Sloučeniny obecných vzorců III a IIIA jsou známy nebo se mohou vhodně připravit známými postupy. Přitom se účelně vychází z příslušných oximů, které se připravují z příslušných aldehydů reakcí s hydroxylaminhydrochloridem.

V dále uvedených příkladech jsou všechny teplotní údaje vyjádřeny ve stupních Celsia.

Příklad 1

Směs 3,9 g (0,01 molu) 2,5-bis(2,2,2-trifluorethoxy)-N-(3-pyridyl)benzamidů, 8,4 N chlorovodíku v 2,4 ml (0,02 molu) isopropylalkoholu, 0,2 g kysličníku platiny a 100 ml kyseliny octové se protřepává v Parrově hydrogenačním přístroji 4 hodiny při teplotě přibližně 25 °C. Poté se směs filtruje a filtrát se zahustí odpařením za sníženého tlaku. Zbytek se po odbarvení aktivním uhlím překrystaluje ze směsi ethanolu a isopropylalkoholu. Jako produkt se získá hydrochlorid 2,5-bis(2,2,2-trifluorethoxy)-N-(3-piperidyl)benzamidů ve formě bílých jehliček o teplotě tání 224 až 225 °C.

Postupem popsaným v příkladě 1 se připraví sloučeniny z příkladů 2 až 7 uvedené v tabulce 1.

TABULKA 1

Příklad číslo	Sloučenina	Teplota tání (°C)
2	hydrochlorid 2,5-bis(2,2,2-trifluorethoxy)-N-(2-piperidylmethyl)benzamidů	228 až 229
3	3/4 hydrát hydrochloridu 2,5-bis(2,2,2-trifluorethoxy)-N-(2-piperidyl)benzamidů	sklovitý produkt s přijatelnou analýzou
4	hydrochlorid 2,5-bis(2,2,2-trifluorethoxy)-N-(3-piperidylmethyl)benzamidů	189 až 191,5
5	hydrochlorid 2,5-bis(2,2,2-trifluorethoxy)-N-(4-piperidyl)benzamidů	193,5 až 195
6	hydrochlorid 2,5-bis(2,2,2-trifluorethoxy)-N-[(6-methyl-2-piperidyl)methyl]benzamidů	215 až 222
7	2,5-bis(2,2,2-trifluorethoxy)-N-[1-(2-piperidyl)ethyl]benzamid	95 až 97,5

Příklad 8

V atmosféře dusíku se k 28,4 g (0,249 molu) 2-aminomethylpiperidinu přikape během 25 minut 10 g (0,0249 molu) 2,2,2-trifluorethyl-[2,5-bis(2,2,2-trifluorethoxy)-benzoátu]. Po 3 hodinách se přidá 50 ml benzenu a směs se míchá při teplotě 45 °C po dobu 40 hodin. Potom se směs odpaří za sníženého tlaku. Ochlazením odparek ztuhne, předestiluje se vodní párou, oddělí filtrací a extrahuje dichlormethanem, promyje nasyceným roztokem chloridu sodného a organická vrstva se vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Síran hořečnatý se odfiltruje a k dichlormethanovému roztoku se za míchání přidá 8,4 N roztok chlorovodíku ve 4 ml isopropylalkoholu. Po 2 hodinách se směs ochladí na teplotu přibližně 0 °C a surový produkt se izoluje filtrací, promyje

diethyletherem a vysuší ve vakuové sušárně. Po odbarvení aktivním uhlím a po překrystalování ze směsi stejných objemů isopropylalkoholu a methanolu se získá jako produkt hydrochlorid 2,5-bis(2,2,2-trifluorethoxy)-N-(2-piperidylmethyl)benzamid o teplotě tání 228 až 229 °C.

Příklad 9

Postupuje se přibližně jako v příkladu 8 s tím rozdílem, že se místo benzenu použije monomethylglyoximu a amin se přidá k esteru; výsledným produktem je hydrochlorid 2,5-bis(2,2,2-trifluorethoxy)-N-(4-piperidylmethyl)benzamid o teplotě tání 179 až 180 °C.

Postupem podle příkladu 1 nebo 8 se připraví sloučeniny z příkladů 10 až 17, které jsou uvedeny v tabulce 2.

TABULKA 2

Příklad číslo	Sloučenina	Teplota tání (°C)
10	3-(2,2,2-trifluorethoxy)-N-(2-piperidylmethyl)benzamid	107,5 až 109
11	hydrochlorid 3,4-bis(2,2,2-trifluorethoxy)-N-(2-piperidylmethyl)benzamid	157,5 až 159,5
12	hydrochlorid 2,4,6-tri(2,2,2-trifluorethoxy)-N-(2-piperidylmethyl)benzamid	264 až 265
13	hydrochlorid 2-(2,2,2-trifluorethoxy)-N-(2-piperidylmethyl)benzamid	196 až 197,5
14	hydrochlorid 3,5-bis(2,2,2-trifluorethoxy)-N-(2-piperidylmethyl)benzamid	202 až 204
15	hydrochlorid 2,4-bis(2,2,2-trifluorethoxy)-N-(2-piperidylmethyl)benzamid	271 až 272
16	hydrochlorid 2,3-bis(2,2,2-trifluorethoxy)-N-(2-piperidylmethyl)benzamid	199 až 201
17	hydrochlorid 2,6-bis(2,2,2-trifluorethoxy)-N-(2-piperidylmethyl)benzamid	266 až 268

Příklad 18

Za použití 2,2,2-trifluorethyl-[2,5-bis(2,2,2-trifluorethoxy)benzoátu] a 2-(1-aminoethyl)piperidinu jako výchozích látek se postupem podle příkladu 8 získá jako produkt se získá 2,5-bis(2,2,2-trifluorethoxy)-N-(piperidyl)ethylbenzamid ve formě bílých jehliček o teplotě tání 95 až 97 °C.

govat 1-ethyl-2-aminomethylpiperidin s 2,2,2-trifluorethyl-[2,5-bis(2,2,2-trifluorethoxy)benzoátem] v monomethylglyoximu, čímž se získá volná báze, 2,5-bis(2,2,2-trifluorethoxy)-N-[(1-ethyl-2-piperidyl)methyl]benzamid, ve formě smetanově bílých jehliček o teplotě tání 95 až 97 °C.

Příklad 21

Postupem podle příkladu 8 se 1-ethyl-2-aminomethylpyrolidin nechá reagovat s 2,2,2-trifluorethyl-[2,5-bis(2,2,2-trifluorethoxy)benzoátem], čímž se získá 2,5-bis(2,2,2-trifluorethoxy)-N-[(1-ethyl-2-pyrrolidyl)methyl]benzamid ve formě pevné bílé látky o teplotě tání 78 až 80 °C.

Příklad 22

V 10 ml isopropylalkoholu se rozpustí 2,07 g (0,005 molu) 2,5-bis(2,2,2-trifluorethoxy)-N1(2-piperidylmethyl)benzamid a k získanému roztoku se přidá roztok 1 ekvivalentu kyseliny octové v 1 ml isopropylalko-

Příklad 19

2,5-bis(2,2,2-trifluorethoxy)-N-(2-piperidylmethyl)benzamid se nechá reagovat podle Escheiwer-Clarkovy reakce. Jako produkt se získá 2,5-bis(2,2,2-trifluorethoxy)-N-[(1-methyl-2-piperidyl)methyl]benzamid ve formě pevné bílé látky o teplotě tání 99 až 102 °C.

Příklad 20

Postupem podle příkladu 8 se nechá re-aminomethylpyrrolidin nechá reagovat s

holu. Ochlazením se získá pevný produkt, který se oddělí filtrací. Produkt se překrystaluje z isopropylalkoholu, čímž se získá acetátová sůl o teplotě tání 145 až 147 °C.

Postupem popsáním v příkladu 22 se při-

praví řada farmaceuticky vhodných solí 2,5-bis(2,2,2-trifluorethoxy)-N-(2-piperidylmethyl)benzamidů, které jsou uvedeny v tabulce 3.

TABULKA 3

Příklad číslo	Kyselina	Rozpustnost v horké vodě	Teplota tání (°C)
23	H ₂ SO ₄	> 2 %	100
24	H ₃ PO ₄	> 5 %	210
25	CH=CH	> 5 %	122 až 124
	$\begin{array}{c} \text{HOOC} \quad \text{COOH} \\ \quad \\ \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H} \end{array}$	> 10 %	115 až 121
26	HCOOH	> 10 %	171 až 172
27	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{COOH} \end{array}$	nerozpustný	—
28	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ COOH	nerozpustný	—
29	CH ₃ CH ₂ COOH	> 10 %	—
30	CH ₂ CH ₂ COOH	> 5 %	—
31	COOH		

Příklad 32

V uzavřené trubici se asi po 90 minut zahřívá při teplotě 56 až 57 °C směs 2,7 g (0,0063 molu) jemně práškového 2,5-bis(2,2,2-trifluorethoxy)-N-[(1-methyl-2-piperidyl)methyl]benzamidů a 6 ml methyljodidu. Poté se směs extrahuje methanolem. Methanolvé extrakty se zahustí a získá se krystalická pevná látka, která se po odbarvení aktivním uhlím překrystaluje z 50 ml ethylacetátu a asi 2 ml isopropylalkoholu. Výsledný produkt se vysuší. Získá se 2-[2,5-bis(2,2,2-trifluorethoxy)benzamidomethyl]-1,1-dimethylpiperidiniumjodid ve for-

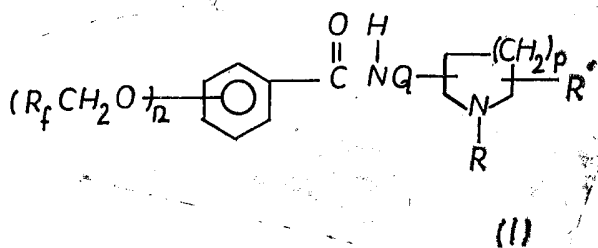
mě bílé pevné látky o teplotě tání 170 až 172,5 °C.

Příklad 33

Použitím postupu z příkladu 32 se 2,5-bis(2,2,2-trifluorethoxy)-N-[(1-ethyl-2-piperidyl)methyl]benzamid nechá reagovat s methyljodidem, čímž se získá 2-[2,5-bis(2,2,2-trifluorethoxy)benzamidomethyl]-1-ethyl-1-methylpiperidiniumjodid ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 162 až 165 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

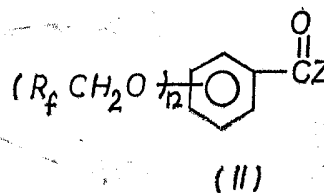
1. Způsob výroby derivátů benzamidů obsahujících pyrrolidinové nebo piperidinové jádro, obecného vzorce I



kde

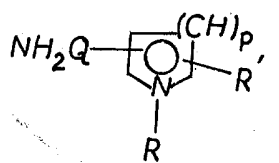
R_f znamená perfluoralkylový zbytek s 1 až 3 atomy uhlíku,
n znamená 1 až 3,
p znamená 1 nebo 2,

Q znamená vazbu dusík—uhlík, methylenovou nebo methylmethylenovou skupinu a každý ze substituentů R a R' znamená vodík, methylovou nebo ethylovou skupinu, a jejich farmaceuticky vhodných solí, ze sloučeniny obecného vzorce II



kde

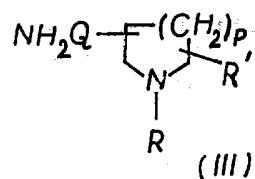
Z znamená chlor nebo 1,1-dihydroperfluoralkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
R_f a n mají výše uvedený význam,
a sloučeniny obecného vzorce IIIA



(III A)

kde

Q, p, R a R' mají výše uvedený význam, vyznačující se tím, že se redukuje sloučenina výše uvedeného obecného vzorce IIIA vodíkem v přítomnosti katalyzátoru a vzniklá sloučenina obecného vzorce III



(III)

kde

Q, p, R a R' mají výše uvedený význam, se nechá reagovat se sloučeninou výše uvedeného obecného vzorce II, a popřípadě se vzniklá bazická sloučenina obecného vzorce I nechá reagovat s kyselinou nebo bází za vzniku příslušné farmaceuticky vhodné adiční soli sloučeniny obecného vzorce I.