

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY 103512

**Patent dodatkowy
do patentu _____**

Zgłoszono: 27.03.76 (P. 188300)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 10.10.77

Opis patentowy opublikowano: 29.09.1979

Int. Cl². C07D 207/08

CZYTELNIA

Urzedu Patentowego
Polski Zjedn. Am. nr 3342826

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Alkaloida Vegyeszeti Gyar,
Tiszavasvari (Węgry)

Sposób wytwarzania 1-etylo-2-/2'-metoksy-5'-sulfonamidobenzoiło/- -aminometylopirolidyny

Przedmiotem wynalazku jest nowy sposób wytwarzania 1-etylo-2-/2'-metoksy-5'-sulfonamidobenzoiło/-aminometylo-pirolidyny o wzorze 1, oraz jej soli z terapeutycznie dopuszczalnymi kwasami.

Powyższy związek, znany pod nazwą Sulpirydu [Arch. Franc. Mal.Appar. Digest, 59, 50, (1970); Sem. Hop. 45, 3028 (1969)] wykazuje właściwości psychotropowe oraz hamujące w stosunku do wrzodów żołądka.

Znanych jest szereg sposobów wytwarzania związku o wzorze 1 oraz jego soli z kwasem chlorowodorowym.

Według węgierskiego opisu patentowego nr 153310 związek o wzorze 1 wytwarza się ogrzewając kwas 2-metoksy-5- sulfonamidobenzoesowy z nadmiarem chlorku tionylu i kondensując wytworzony chlorek kwasowy z 1-etylo-2-aminometylopirolidyną. Po dodaniu wody do mieszaniny reakcyjnej krystalizuje chlorowodorek związku o wzorze 1. Powyższy opis dotyczy wyłącznie wytwarzania chlorowodoru i nie podaje informacji na temat uzyskiwanych wydajności. Główną wadą tego sposobu jest mała ilość oraz niska czystość chlorowodoru otrzymywanego w toku kondensacji chlorku kwasowego z 1-etylo-2-aminometylopirolidyną; ponadto, następują straty przy oczyszczaniu i przekształcaniu powyższej soli w odpowiednią zasadę. Wady te mają duże znaczenie zwłaszcza przy stosowaniu sposobu w większej skali.

Według opisu patentowego St.Zjedn.Am. nr 3342826 związek o wzorze 1 wytwarza się następująco: z imidazolu i fosgenu w suchym benzenie wytwarza się karbonylodwuimidazol, chlorowodorek imidazolu oddziela się przez sączenie, roztwór odparowuje się do suchości, otrzymaną pozostałość rozpuszcza się w bezwodnym czterowodorofuranie i poddaje się reakcji z kwasem 2-metoksy-5- sulfonamidobenzoesowym. Związek o wzorze 1 otrzymuje się przez reakcję N-/2-metoksy-5- sulfonamidobenzoiło/- imidazolu, wytworzonego powyżej, z 1-etylo-2-aminometylopirolidyną. W opisie nie podano wydajności ani parametrów fizycznych zasady ani jej chlorowodoru. Sposób powyższy posiada szereg wad, a mianowicie: niezbędne są suche rozpuszczalniki w każdym etapie; pierwszy etap (wytwarzanie karbonylodwuimidazolu) trzeba prowadzić w atmosferze suchego azotu, a także przy użyciu nadzwyczaj toksycznego fosgenu; dwukrotnie w czasie trwania procesu trzeba usuwać rozpuszczalnik przez odparowanie pod próżnią, co powoduje nieuniknione straty; proces jest bardzo wrażliwy na wilgoć i tlen, w związku z czym nie nadaje się do prowadzenia w większych partiach.

Według belgijskiego opisu patentowego nr 787180 związek o wzorze 1 wytwarza się przez reakcję 1-etylo-2- aminometylopirolidyny i tlenochloru fosforu w roztworze pirydyny, przy czym powstaje tris-/1-etylo-pirolidyno- 2-metylo/- fosforoamid, który poddaje się reakcji z kwasem 2-metoksy-5-sulfonamidobenzoesowym. Po odparowaniu tworzy się chlorowodorek, z którego po oczyszczeniu otrzymuje się zasadową postać związku o wzorze 1. Wydajność w odniesieniu do 1-etyloaminometylopirolidyny wynosi 10,5%, a w odniesieniu do wyjściowego kwasu — 34,5%. Główną wadą tego sposobu jest jego niska wydajność, następnie fakt, że wymaga substancji (pirydyna razem z tlenochlorkiem fosforu), które, szczególnie w przypadku dużych partii, wywołują nadzwyczaj intensywne wydzielanie się ciepła. W związku z tym, a także ze względu na niską wydajność, sposób ten nie nadaje się do zastosowania przemysłowego.

Według belgijskiego opisu patentowego nr 787794 związek o wzorze 1 wytwarza się następująco: ester etylowy kwasu 2-metoksy-5- sulfonamidobenzoesowego przekształca się za pomocą wodzianu hydrazyny w hydrazyd kwasowy (wydajność 86%); a następnie z tego ostatniego wytwarza się azydek kwasowy za pomocą kwasu chlorowodorowego i azotynu sodowego; następnie azydek kwasowy poddaje się bezpośredniej reakcji z 1-etylo-2- aminometylopirolidyną w roztworze dioksanu. Po zadaniu kwasem chlorowodorowym otrzymuje się chlorowodorek związku o wzorze 1, który po wytrąceniu amoniakiem daje odpowiednią zasadę. Wydajność związku o wzorze 1 w odniesieniu do hydrazidu kwasu 2-metoksy-5- sulfonamidobenzoesowego wynosi 42,6%, w odniesieniu do 1-etylo-2- aminometylopirolidyny 21,3%, a w stosunku do substancji wyjściowej, estru etylowego kwasu 2-metylo-5- sulfonamidobenzoesowego, 36,6%. Jedną z głównych wad tego sposobu jest ogólna niska wydajność. Ponadto, łączenie końcowego składnika kwasowego ze składnikiem zasadowym przebiega w czterech etapach (ester, hydrazyd, azydek, produkt końcowy).

Celem wynalazku było opracowanie sposobu eliminującego wady znanych sposobów oraz zapewniającego możliwość wytworzenia związku o wzorze 1 w prosty sposób i z dużą wydajnością, nawet w skali przemysłowej.

Wynalazek opiera się na następujących stwierdzeniach:

— Atom chloru w związku o wzorze 2 daje się łatwo i z dobrą wydajnością wymieniać na grupę metoksyłową,

— Związek o wzorze 2 otrzymuje się w prosty sposób i z dobrą wydajnością przez reakcję kwasu 2-chlorobenzoesowego z kwasem chlorosulfonowym, amidowanie otrzymanego kwasu 2-chloro-5- chlorosulfonylobenzoesowego i reakcję reaktywnej pochodnej tak otrzymanego kwasu 2-chloro-5-sulfonamidobenzoesowego, np. jego estru alkilowego, w którym grupa alkilowa zawiera 1—4 atomy węgla lub chloru, z 1-etylo-2-aminometylopirolidyną.

Stwierdzenia te są nieoczekiwane z wielu powodów. Mianowicie, atomy chlorowców połączone z pierścieniem benzenowym, są, jak wiadomo z reguły słabo reaktywne, jeżeli nie ma grup zwiększających ich podatność do reakcji. Grupy sulfonamidowe i kwasów karboksylowych w pozycji orto- i para- w stosunku do atomu chlorowca wywołują tego rodzaju efekt zwiększający podatność do reakcji (tak zwane podstawniki ujemne). W związku z tym należałoby oczekiwać, że w toku reakcji atomu chloru ze związku o wzorze 2 z anionem metanolanowym, zwłaszcza w stosunkowo ostrych warunkach reakcyjnych, nastąpi reakcja również pomiędzy wspomnianym atomem chloru i trzeciorzędową grupą aminową, a więc np. z atomem azotu grupy etylopirolidynowej w związkach o wzorach 1 i 2, co w obu przypadkach mogłoby doprowadzić do wytworzenia znacznych ilości czwartorzędowych produktów ubocznych, a więc pogorszyć wydajność i czystość produktu o wzorze 1 otrzymywanego przez konwersję związku o wzorze 2 na związek o wzorze 1. Jednakże, w czasie wymiany atomu chloru na grupę metoksyłową otrzymuje się związek o wzorze 1 z dobrą wydajnością i o dużym stopniu czystości ze związku o wzorze 2; dowodzi to, że żadne związki czwartorzędowe nie tworzą się w znacznej ilości. Jak widać więc, wymiana atomu chloru na grupę metoksyłową jest procesem zaskakująco selektywnym, pomimo ostrych warunków reakcji.

Sposób wytwarzania 1-etylo-2-/2'- metoksy-5'- sulfonamidobenzoiolo/- aminometylopirolidyny o wzorze 1 oraz jej soli addycyjnych z kwasami, według wynalazku, polega na tym, że pochodną amidu kwasowego o wzorze 2 poddaje się reakcji z metanolanem metalu, a następnie otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przekształca się w sól za pomocą kwasu.

Związek wyjściowy o wzorze 2 wytwarza się w reakcji reaktywnej pochodnej kwasu 2-chloro-5- sulfonamidobenzoesowego z 1-etylo-2- aminometylopirolidyną.

Kwas 2-chloro-5-chlorosulfonylobenzoesowy jest związkiem znanym (Szwajcarski opis patentowy nr 351201). Wytwarza się go przez reakcję kwasu 2-chlorobenzoesowego z nadmiarem kwasu chlorosulfonowego, korzystnie przez ogrzewanie bez rozpuszczalnika. Następnie nadmiar kwasu chlorosulfonowego rozkłada się wodą i osad składający się z surowego kwasu 2-chloro-5-chlorosulfonylobenzoesowego stosuje się w następnym etapie.

Kwas 2-chloro-5- sulfonamidobenzoesowy jest również związkiem znanym [J. Pharm. Pharmacol. 14, 679, (1962)]. Można go otrzymać przez reakcję kwasu 2-chloro-5- chlorosulfonylobenzoesowego ze stężonym

roztworem amoniaku. Jako rozpuszczalnik stosuje się alkohol alifatyczny, korzystnie izopropanol. Na początku reakcji stosuje się niską temperaturę około 0°C , w celu utrzymania stężenia amoniaku, a kończy się reakcję w wyższej temperaturze np. pokojowej.

W celu przekształcenia kwasu 2-chloro-5- sulfonamidobenzoesowego w związek o wzorze 2, kwas ten najpierw przeprowadza się w jego bardziej reaktywną pochodną, korzystnie w ester, halogenek kwasowy lub mieszany bezwodnik. Z estrów najkorzystniejsze są estry z alkoholami alifatycznymi zawierającymi 1–4 atomów węgla. Z halogenków kwasowych najkorzystniejszy jest chlorek kwasowy.

Estry metylowy i etylowy kwasu 2-chloro-5- sulfonamidobenzoesowego są wzmiankowane w literaturze [J. Pharm. Pharmacol. 14, 679, (1962)], jednak nigdzie nie są podane ich parametry fizyczne ani chemiczne, ani też sposób ich wytwarzania. Inne estry kwasu 2-chloro-5-sulfonamidobenzoesowego nie są znane ani opisane w literaturze. Estry te można wytworzyć np. przez ogrzewanie kwasu z odpowiednim alkoholem w obecności katalizatora kwasowego, takiego jak kwas siarkowy lub chlorowodorowy. Korzystnie stosuje się nadmiar alkoholu w charakterze rozpuszczalnika. Reakcję estryfikacji można jednak prowadzić usuwając parę wodną, tworzącą się podczas estryfikacji, razem z parą alkoholu, stosowanego jako rozpuszczalnik.

Chlorek kwasowy korzystnie wytwarza się traktując kwas chlorkiem tionylu lub środkiem chlorowującym zawierającym fosfor, np. tróchlorkiem fosforu, tlenochlorkiem fosforu lub pięciochlorkiem fosforu. Korzystnie prowadzi się reakcję z chlorkiem tionylu, stosując nadmiar chlorku tionylu jako rozpuszczalnik w temperaturze wrzenia mieszaniny.

Ester kwasu 2-chloro-5- sulfonamidobenzoesowego można poddać reakcji z 1-etylo-2- aminometylopirolidyną ogrzewając oba składniki korzystnie w polarnym rozpuszczalniku, np. w alkoholu o 1–5 atomach węgla lub alkanodiolu, korzystnie w glikolu etylenowym. Ponadto, reakcję korzystnie prowadzi się z dodatkiem substancji o charakterze alkalicznym, np. pochodnej sodowej odpowiedniego alkoholu lub glikolu etylenowego lub zasady alkalicznej, np. imidazolu.

Reakcję między chlorkiem 2-chloro-5- sulfonamidobenzoiu a 1-etylo-2- aminometylopirolidyną korzystnie prowadzi się w rozpuszczalniku takim, jak woda lub jakiś obojętny rozpuszczalnik lub rozcieńczalnik, np. chlorowany węglowodór taki, jak chloroform. Można dodawać do mieszaniny reakcyjnej substancję zasadową w celu związania kwasu chlorowodorowego, wytwarzającego się w toku reakcji. W tym celu można zastosować nadmiar 1-etylo-2- aminometylopirolidyny lub inną aminę trzeciorzędową, np. trójetylową lub pirydynę, albo jakiś nieorganiczny środek wiążący kwas, np. sól lub węglan sodu.

Przekształcenie związku o wzorze 2 w związek o wzorze 1 następuje podczas reakcji związku o wzorze 2 z metanolanem metalu w odpowiednim rozpuszczalniku. Korzystnie stosuje się tu jako rozpuszczalnik – metanol, a jako metanolan metalu – metanolan metalu alkalicznego, zwłaszcza metanolan sodu. Reakcję korzystnie prowadzi się w temperaturze pomiędzy temperaturą wrzenia metanolu i 160°C , korzystnie w temperaturze pomiędzy 125°C i 130°C . Najlepiej jest prowadzić reakcję w temperaturze wrzenia metanolu, pod normalnym ciśnieniem; może być korzystne dodanie do mieszaniny reakcyjnej dwumetyloformamidu, w ilości paru procent w stosunku do ilości metanolu. Sole związku o wzorze 1 z terapeutycznie dopuszczalnymi kwasami korzystnie otrzymuje się rozpuszczając zasadę o wzorze 1 w odpowiednim rozpuszczalniku organicznym, z jednoczesnym ogrzewaniem i dodawaniem do roztworu albo samego kwasu albo stężonego roztworu tego kwasu w wodzie lub w rozpuszczalniku organicznym. Sole addycyjne z kwasami strąca się w wysokich temperaturach lub krystalizuje po ochłodzeniu roztworu. Zasadę korzystnie rozpuszcza się w alkoholu alifatyczny, najlepiej w etanolu lub izopropanolu, zaś kwasy w roztworze etanolowym lub izopropanolowym.

Główne zalety sposobu według wynalazku w porównaniu ze znanymi sposobami są następujące:

Związek o wzorze 1 wytwarza się, łącznie z etapami wytwarzania substratu o wzorze 2, w procesie zaledwie pięcioetapowym z ogólną wydajnością 42,9%, stosuje się przy tym łatwo dostępny kwas 2-chlorobenzoesowy w charakterze substancji wyjściowej. Wydajność 42,9% obliczona jest w stosunku do wyjściowego kwasu 2-chlorobenzoesowego (wydajność poszczególnych etapów wynoszą kolejno: 95, 79, 88, 91 i 71,5%). Synteza związków wyjściowych do wytwarzania związku o wzorze 1 rozpoczyna się od reakcji kwasu 2-chlorobenzoesowego z kwasem chlorosulfonowym. Znane z literatury sposoby wytwarzania związku o wzorze 1 wychodzą, jak już wspomniano, z kwasu 2-metoksy-5- sulfonamidobenzoesowego i odpowiednio, z jego estru. Zgodnie z opisami w literaturze, kwas ten można wytworzyć z kwasu salicylowego [J. Chem.Soc.London, 1986 (1923)] lub z nitrofenolu (opis patentowy W. Brytanii nr 1204406); oba sposoby polegają na reakcji substancji zawierającej grupę metoksyłową z kwasem chlorosulfonowym lub ze stężonym kwasem siarkowym (oleum), przy czym wytwarza się grupa sulfonamidowa w pozycji 5. W pierwszym przypadku kwas 2-metoksybenzoesowy musi przereagować z oleum, a w drugim 2-nitroanizol z kwasem chlorosulfonowym. Metyloeterowe pochodne fenoli podlegają jednak, jak wiadomo, rozkładowi przy reakcji z kwasem siarkowym lub chlorosulfonowym [J. Chem. Soc. London, 4963, (1961); Berichte 98, 2070 (1965); J.Org.Chem. 32, 1269 (1967)].

Szczególną zaletą sposobu według wynalazku jest fakt, że stosuje się substrat o wzorze 2, otrzymywany w kilkietapowym procesie rozpoczynającym się reakcją kwasu 2-chlorobenzoowego z kwasem chlorosulfonowym, która przebiega bez tworzenia produktów ubocznych i bez rozkładu, przez co żądany produkt otrzymuje się z doskonałą wydajnością. Grupę metoksyową w pozycji 2 wprowadza się dopiero w ostatnim etapie procesu, na drodze wymiany atomu chloru w pozycji 2. Dalszą zaletą procesu jest to, że konwersja związku 2 w związek o wzorze 1 zachodzi łatwo i daje dobrą wydajność. W konsekwencji, sposób nadaje się do wytwarzania dużych partii, czyli do celów przemysłowych. Reakcja ta jest jednokierunkowa i selektywna.

Sposób według wynalazku wyjaśniają bliżej następujące przykłady.

Przykład 1. Etap A: Wytwarzanie kwasu 2-chloro-5- chlorosulfonylobenzoowego.

93,6 g (0,06 mola) kwasu 2-chlorobenzoowego dodaje się w ciągu 90 minut, stale mieszając i chłodząc wodą z lodem, do 360 ml kwasu chlorosulfonowego w temperaturze pomiędzy 5°C – 8°C. Następnie, mieszaninę reakcyjną miesza się najpierw w kąpeli z wody z lodem, w ciągu 1 godziny, potem w temperaturze pokojowej w ciągu dalszej godziny i wreszcie w temperaturze 96°C w ciągu 6 godzin, po czym chłodzi się całość do temperatury pokojowej i wylewa na 1200 g lodu. Po godzinie odsysa się biały osad, przemywa wodą i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem nad pięciotlenkiem fosforu. Wydajność: 145 g (95%) kwasu 2-chloro-5- chlorosulfonylobenzoowego; temperatura topnienia 142–147°C.

Etap B: Wytwarzanie kwasu 2-chloro-5- sulfonamidobenzoowego.

750 ml izopropanolu nasyca się w 0–5°C suchym gazowym amoniakiem. Następnie dodaje się w tej samej temperaturze 75,3 g (0,295 mola) kwasu 2-chloro-5- chlorosulfonylobenzoowego wytworzonego w etapie A, ciągle mieszając w ciągu 1 godziny, po czym powoli wprowadza się w sposób ciągły amoniak, mieszając najpierw przy chłodzeniu wodą z lodem w ciągu 1 godziny i następnie w temperaturze pokojowej w ciągu 20 godzin. Osad odsysa się, a ług macierzysty odparowuje do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem w kąpeli wodnej w temperaturze 45°C. Pozostałość dodaje się do odessanego osadu, rozpuszcza się w 700 ml wody, oczyszcza na węglu drzewnym, filtruje, a filtrat zakwasza się stężonym kwasem chlorowodorowym. Mieszaninę z osadem odstawia się w temperaturze 4°C do następnego dnia, po czym odsysa się osad, przemywa wodą i suszy. Wydajność: 55 g (79%) kwasu 2-chloro-5- sulfonamidobenzoowego; temperatura topnienia 220–222°C. Substancję tę można rekrytalizować z wody bez zmiany jej punktu topnienia.

Etap C: Wytwarzanie estru metylowego kwasu 2-chloro-5- sulfonamidobenzoowego

Do mieszaniny 48 g (0,22 moli) kwasu 2-chloro-5-sulfonamidobenzoowego, wytworzonego w etapie B i 480 ml metanolu wkrapla się 22 ml stężonego kwasu siarkowego w temperaturze nie przekraczającej 40°C. Następnie mieszaninę gotuje się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 8 godzin, oczyszcza się na gorąco węglem drzewnym, filtruje i filtrat zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem. Następnie wkrapla się 10% roztwór sody do uzyskania wartości pH=7. Mieszaninę zawierającą osad utrzymuje się w temperaturze 4°C w ciągu kilku godzin, odsysa się, przemywa wodą i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem nad pięciotlenkiem fosforu. Wydajność: 48,2 g (94,5%) surowego estru etylowego kwasu 2-chloro-5- sulfonamidobenzoowego. Rekrytalizacja z 48 ml metanolu daje 44,6 g (88%) czystego estru. Temperatura topnienia 127–128°C.

Etap D. Wytwarzanie 1-etylo-2-N-/2'- chloro-5'- sulfonamidobenzoilo/-aminometylopirolidyny o wzorze 2

Do mieszaniny 43,7 g (0,175 mola) estru metylowego kwasu 2-chloro-5- sulfonamidobenzoowego, wytworzonego w etapie C, oraz 145 ml bezwodnego glikolu etylenowego dodaje się 11,6 g (0,17 mola) imidazolu, miesza się w ciągu 30 minut a następnie chłodzi do temperatury 10°C. Po wkropleniu 28,8 g (0,225 mola) 1-etylo-2- aminometylopirolidyny mieszaninę miesza się w 95°C w ciągu 8 godzin i utrzymuje się w temperaturze 4°C przez 2 dni. Następnie osad się odsysa, przemywa 50% wodnym roztworem metanolu, następnie wodą i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem nad pięciotlenkiem fosforu. Wydajność 55,1 g (91%) 1-etylo-2-N-/2'- chloro-5'- sulfonamidobenzoilo/-aminometylopirolidyny o wzorze 2, temperatura topnienia 180°C. Po rekrytalizacji z metanolu nie następuje zmiana w temperaturze topnienia.

Etap E: Wytwarzanie 1-etylo-2-N-/2'-metoksy-5'- sulfonamidobenzoilo/-aminometylopirolidyny o wzorze 1
Sposób 1.

2,4 g (0,0105 g atomu) sodu rozpuszcza się w 60 ml metanolu i do roztworu dodaje się 10,38 g (0,03 mola) 1-etylo-2-N-/2'-chloro-5'-sulfonamidobenzoilo/-aminometylopirolidyny o wzorze 2, wytworzonej w etapie D, oraz 6,3 ml bezwodnego dwumetyloformamidu. Mieszaninę gotuje się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 42 godzin, po czym odparowuje się do suchości w temperaturze 40°C. Pozostałość podestylacyjną miesza się ze 150 ml absolutnego etanolu, zakwasza 20% kwasem chlorowodorowym w etanolu do osiągnięcia wartości pH=5, miesza się z 80 ml acetonu i utrzymuje w temperaturze 4°C w ciągu 5–6 godzin. Wytworzony osad odsysa się, przemywa acetonem i suszy. Otrzymany krystaliczny proszek rozpuszcza się w 160 ml gorącej wody, wkrapla się 12 ml stężonego wodnego roztworu wodorotlenku amonu i mieszaninę pozostawia się na noc w temperaturze 4°C. Osad odsysa się, przemywa wodą i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem nad pięciotlenkiem fosforu.

Wydajność 7,4 g (71,5%) 1-etylo-2-N-/2'- metoksy-5'- sulfonamidobenzoiło/-aminometylopirolidyny o wzorze 1; temperatura topnienia 176°C. Po rekrytalizacji z etanolu nie następowała zmiana temperatury topnienia.

Sposób 2.

1,38 g (0,08 gatomów) sodu rozpuszcza się w 50 ml metanolu i dodaje się 3,46 g (0,01 mola) 1-etylo-2-N-/2'- chloro-5'- sulfonamidobenzoiło/- aminometylopirolidyny o wzorze 2, wytworzonej w etapie D. Otrzymaną mieszaninę ogrzewa się w rurze do pieca Carlusa w łaźni olejowej w 140°C w ciągu 12 godzin. Po oziębieniu i oczyszczeniu węglem drzewnym roztwór odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 40°C, pozostałość rozpuszcza się w 50 ml absolutnego etanolu, zakwasza do wartości pH=5 20%-owym roztworem kwasu chlorowodorowego w etanolu i po dodaniu 50 ml acetonu utrzymuje się w 4°C w ciągu 5–6 godzin. Osad odsysa się, przemywa acetonem i suszy. Otrzymany krystaliczny proszek rozpuszcza się w 50 ml gorącej wody, wkrapla się 4 ml stężonego wodnego roztworu wodorotlenku amonu i mieszaninę utrzymuje się przez noc w 4°C. Całość odsysa się, osad przemywa wodą i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem nad pięciotlenkiem fosforu. Wydajność: 2,36 g (69%) 1-etylo-2-N-/2'- metoksy-5'-sulfonamidobenzoiło/- aminometylopirolidyny o wzorze 1 i temperaturze topnienia 178°C.

Przykład II. Etap A: Wytwarzanie chlorku 2-chloro-5- sulfonamidobenzoiłu

Mieszaninę 23,68 g (0,1 mola) kwasu 2-chloro-5- sulfonamidobenzoesowego ze 140 ml chlorku tionylu gotuje się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1,5 godziny. Wytworzony przezroczysty roztwór pozostawia się na noc w temperaturze 4°C, odsysa się, osad przemywa benzenem i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze pokojowej w obecności pięciotlenku fosforu. Wydajność 22,45 g (88,5%) chlorku 2-chloro-5- sulfonamidobenzoiłu o temperaturze topnienia 141–143°C. Dalsze 3–6% chlorku kwasowego można otrzymać starannie odparowując ług macierzysty.

Etap B: Wytwarzanie 1-etylo-2-N-/2'- chloro-5'- sulfonamidobenzoiło/- amonometylopirolidyny o wzorze 2 Sposób 1.

Do mieszaniny 5,59 g (0,044 mola) 1-etylo-2- aminometylopirolidyny i 80 ml wody dodaje się 5,08 g (0,02 mola) chlorku 2-chloro-5- sulfonamidobenzoiłu wytworzonego w etapie A, stale mieszając i chłodząc wodą z lodem do 4–7°C. Następnie mieszaninę miesza się w tej temperaturze w ciągu dalszych 2 godzin, odsysa, osad przemywa wodą i suszy w 40°C. Wydajność 6,08 g (87,9%) 1-etylo-2-N-/2'- chloro-5- sulfonamidobenzoiło/-aminometylopirolidyny o wzorze 2 i temperaturze topnienia 178–180°C. Po rekrytalizacji z metanolu temperatura topnienia wynosiła 180°C.

Sposób 2.

Do mieszaniny 1,54 g (0,012 mola) 1-etylo-2- aminometylopirolidyny dodaje się 1,2 g (0,012 mola) trójetyleaminy i 50 ml wody, 2,54 g (0,01 mola) chlorku 2-chloro-5-sulfonamidobenzoiłu, stale mieszając i chłodząc wodą z lodem w temperaturze 4–7°C. Dalej stosuje się procedurę opisaną w etapie A Sposobu 1 w przykładzie 2. Wydajność: 2,90 g (85,6%) 1-etylo-2-N-/2'-chloro-5'-sulfonamidobenzoiło/aminometylopirolidyny o wzorze 2 i temperaturze topnienia 178°C.

Etap C: Wytwarzanie 1-etylo-2-N-/2'- metoksy-5'- sulfonamidobenzoiło/-aminometylopirolidyny o wzorze 1 (Sulpirydu)

Etap ten jest taki sam jak etap E w przykładzie I

Przykład III. Wytwarzanie chlorowodorku 1-etylo-2-N-/2'- metoksy-5'-sulfonamidobenzoiło/- aminometylopirolidyny o wzorze 1

Do gorącego roztworu 43,95 g (0,13 mola) 1-etylo-2-N-/2'- metoksy-5'- sulfonamidobenzoiło/- aminometylopirolidyny o wzorze 1 w 770 ml absolutnego etanolu wkrapla się 103 ml (0,29 mola) absolutnego etanolu zawierającego 10,28% gazowego chlorowodoru. Mieszaninę zawierającą osad gotuje się mieszając 10 minut po czym pozostawia na noc w temperaturze 4°C. Krystaliczny chlorowodorek oddziela się przez odsysanie, przemywa acetonem i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem nad pięciotlenkiem fosforu. Wydajność: 44,8 g (92,6%) chlorowodorku o temperaturze topnienia 233–237°C. Po rekrytalizacji z wodnego roztworu izopropanolu zawierającego kwas chlorowodorowy temperatura topnienia wynosiła 238–239°C.

Przykład IV. Wytwarzanie wodorosiarczuanu 1-etylo-2-N-/2'- metoksy-5'- sulfonamidobenzoiło/- aminometylopirolidyny o wzorze 1

Do gorącego roztworu 3,41 g (0,01 mola) 1-etylo-2-N-/2'- metoksy-5'- sulfonamidobenzoiło/- aminometylopirolidyny o wzorze 1 w 100 ml absolutnego etanolu wkrapla się 0,6 ml (0,012 mola) stężonego kwasu siarkowego. Mieszaninę zawierającą osad pozostawia się na noc w temperaturze 4°C. Osad oddziela się przez odessanie, przemywa absolutnym etanolem i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem nad pięciotlenkiem fosforu. Wydajność: 4,35 g (99%) soli kwasu siarkowego. temperatura topnienia po rekrytalizacji z etanolu: 198°C.

Przykład V. Wytwarzanie wodoromaleinianu 1-etylo-2-N-/2'- metoksy-5'- sulfonamidobenzoiło/- aminometylopirolidyny o wzorze 1.

1,3 g (0,11 mola) kwasu maleinowego dodaje się do gorącego roztworu 3,41 g (0,01 mola) 1-etylo-2-N-/2'-metoksy-5'-sulfonamidobenzoiło/-aminometylopirolidyny o wzorze 1 w 150 ml izopropanolu, a mieszaninę pozostawia się na noc w temperaturze 4°C. Osad oddziela się przez odessanie, przemywa izopropanolem i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem nad pięciotlenkiem fosforu. Wydajność: 3,34 g (73%) soli kwasu maleinowego; temperatura topnienia po rekrytalizacji z izopropanolu 132°C.

Przykład VI. Wytwarzanie fluorowodoru 1-etylo-2-N-/2'-metoksy-5'-sulfonamidobenzoiło/-aminometylopirolidyny o wzorze 1

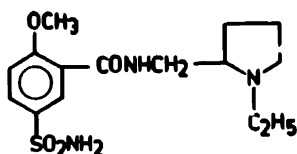
0,5 ml (0,029 mola) fluorowodoru w postaci 50% wodnego roztworu dodaje się do roztworu 1,13 g (0,0033 mola) 1-etylo-2-N-/2'-metoksy-5'-sulfonamidobenzoiło/-aminometylopirolidyny o wzorze 1 w 35 ml izopropanolu. Mieszaninę pozostawia się na noc w temperaturze 4°C. Osad odsysa się, przemywa się izopropanolem i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem nad pięciotlenkiem fosforu. Wydajność: 1,05 g (88%) fluorowodoru; temperatura topnienia po rekrytalizacji z etanolu 129–130°C.

Zastrzeżenia patentowe

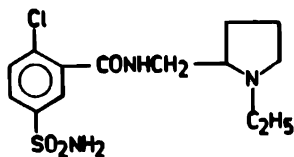
1. Sposób wytwarzania 1-etylo-2-/2'-metoksy-5'-sulfonamidobenzoiło/-aminometylopirolidyny o wzorze 1 oraz jej soli addycyjnych z kwasami, z n a m i e n n y t y m , że pochodną amidu kwasowego o wzorze 2 poddaje się reakcji z metalanem metalu, po czym otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przekształca się w sól przez dodanie kwasu.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m , że jako metanolan metalu stosuje się metanolan metalu alkalicznego, korzystnie metanolan sodowy.

3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m , że reakcję prowadzi się w temperaturze 60–160°C, korzystnie 125–130°C ewentualnie w obecności dwumetyloformamidu.



Wzór 1



Wzór 2