



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

241016
(11) (B2)

- (22) Přihlášeno 19 01 79
(21) (PV 444-79)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 20 01 78
(78/01633) a od 07 11 78 (78/31458)
Francie
(40) Zveřejněno 13 06 85
(45) Vydáno 15 08 87

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 207/14
C 07 C 103/76
//A 61 K 31/40
(A 61 K 31/40,
31/165)

(72)
Autor vynálezu

THOMINET MICHEL ing., PAŘÍŽ; ACHER JACQUES ing., ITTEVILLE;
MONIER JEAN-CLAUDE ing., LARDY (Francie)

(73)
Majitel patentu

SOCIÉTÉ D'ÉTUDES SCIENTIFIQUES ET INDUSTRIELLES DE L'ÎLE
DE FRANCE, PAŘÍŽ (Francie)

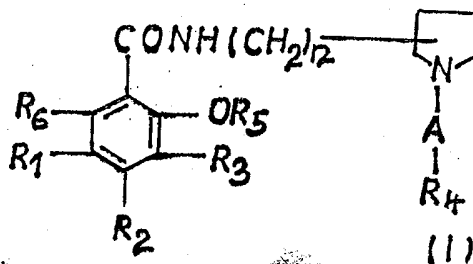
[54] Způsob výroby nových N-[2- (nebo 3-)pyrrolidinyl(nebo
pyrrolidinylmethyl)]benzamidů, substituovaných v poloze 2, 3, 4, 5, 6

1

Předmětem vynálezu je způsob výroby nových N-[2-(nebo 3-)pyrrolidinyl(nebo pyr-

2

rolidinylmethyl)]benzamidů, substituovaných v poloze 2, 3, 4, 5, 6 obecného vzorce I



kde

R₁ znamená cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku, cykloalkenyl o 5 až 8 atomech uhlíku, norbornyl nebo adamantyl,

A je jednoduchá chemická vazba nebo alkylenový zbytek o 1 až 3 atomech uhlíku, n znamená celé číslo 0 nebo 1,

R₅ znamená alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo alkynyl o 2 až 3 atomech uhlíku,

R₁, R₂, R₃, R₆ znamenají atom vodíku, atom halogenu, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, alkoxykupinu o 1 až 3 atomech uhlíku, aminoskupinu, sulfamoylovou skupinu, alkylsulfamoylovou skupinu o 1 až 3 atomech

uhlíku, dialkylsulfamoylovou skupinu o 1 až 3 atomech uhlíku v každé alkylové části, alkylsulfonylovou skupinu o 1 až 3 atomech uhlíku nebo alkylsulfinylovou skupinu o 1 až 3 atomech uhlíku nebo spolu tyto substituenty tvoří azaimidoskupinu

za předpokladu, že v případě, že

R_1 znamená cykloalkylovou skupinu o 3 až 8 atomech uhlíku,

R_5 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu o 1 až 3 atomech uhlíku,

A znamená jednoduchou chemickou vazbu a

n znamená 0,

znamená alespoň jeden ze substituentů

R_1 , R_2 , R_3 , R_6 alkylsulfonylovou nebo alkylsulfinylovou skupinu vždy o 1 až 3 atomech uhlíku nebo tvoří dva z těchto substituentů společně azaimidoskupinu, v případě, že

R_1 znamená cykloalkylovou skupinu o 3 až 8 atomech uhlíku,

R_5 znamená methylovou skupinu a

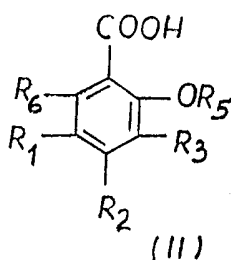
A znamená alkylenovou skupinu o 1 až 3 atomech uhlíku,

n je celé číslo 1 a

amidový řetězec je vázán v poloze 2 pyrrolidinového zbytku,

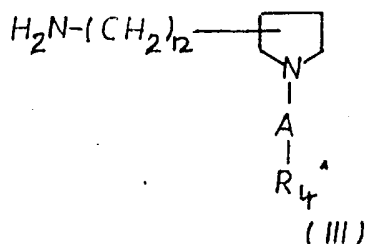
R_1 může znamenat atom halogenu nebo sulfamoylovou, alkylsulfamoylovou, dialkylsulfamoylovou nebo alkylsulfonylovou skupinu vždy o 1 až 3 atomech uhlíku pouze v případě, že

R_2 , R_3 a R_6 neznamenaají současně vodíkové atomy, jakož i adičních solí s farmaceuticky přijatelnými kyselinami, kvartérních amoniových solí, oxidů a levotočivých a pravotočivých isomerů sloučenin obecného vzorce I, který se provádí tak, že se uvede v reakci kyselina obecného vzorce II



kde

R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 mají svrchu uvedený význam, nebo některý z jejích reaktivních derivátů, s aminem obecného vzorce III



kde

A , R_1 a n mají svrchu uvedený význam, nebo s některým z jeho reaktivních derivátů, načež se popřípadě takto získaný výsledný produkt rozdělí na pravotočivý a levotočivý isomer, nebo se převede na adiční sůl s farmaceuticky přijatelnou kyselinou, kvartérní amoniovou sůl nebo na oxid.

Amidifikační reakci je možno provést in situ nebo je možno meziproduct také izolovat.

Je také možno uvádět v reakci volnou kyselinu a volný amin za přítomnosti kondenzačního činidla, například tetrachloridu křemíku, trichlorfenylsilanu, kyslíčnicku fosforečného, karbodiimidu nebo alkoxyacetyleny.

Amidifikace se může provádět v rozpouštědle nebo v nepřítomnosti rozpouštědla.

Příkladem rozpouštědel, inertních vzhledem k amidifikační reakci mohou být alkoholy, polyoly, ketony, benzen, toluen, dioxan, chloroform a diethylenglykoldimethylether. Je také možno použít přebytek aminu, který je výchozím materiálem. V průběhu reakce se reakční směs s výhodou zahřívá, například na teplotu varu svrchu uvedeným rozpouštědlem.

Sloučeniny získané způsobem podle vynálezu je v případě potřeby možno uvést v reakci s anorganickými nebo organickými kyselinami, přijatelnými z farmaceutického hlediska, jako jsou kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová, fosforečná, šťavelová, octová, vinná, citrónová nebo metansulfonová za vzniku adičních solí s těmito kyselinami.

Tyto látky je rovněž možno uvést v reakci s alkylsíránem nebo halogenidy za vzniku kvartérních amoniových solí.

Sloučeniny je rovněž možno podrobit oxidaci známým způsobem, například peroxidem vodíku a kyslíčnickem manganičitým za vzniku odpovídajících N-oxidů.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady.

Příklad 1

N-(1-cyklohexyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-amino-5-chlorbenzamid

240 g kyseliny 2-methoxy-4-acetamido-5-chlorbenzoové (0,985 molu), 960 ml acetonu a 99,5 g (0,985 molu) trimethylaminu se vloží do baňky o obsahu 3 litry, opatřené míchadlem, teploměrem a kapací nálevkou. Kyselina se téměř úplně rozpustí. Reakční směs se zchladí na teplotu 0°C, čímž dojde k vykrystalizování soli triethylaminu s kyselinou.

107 g (0,985 molu) ethylchlormravenčanu se pak po kapkách přidá ke vzniklé suspenzi, přičemž teplota se udržuje v rozmezí 0 až 5°C. Toto chlazení trvá 1,5 hodiny. Pak se směs míchá dalších 30 minut, načež se po kapkách v průběhu 1 hodiny přidá 188

gramů 1-cyklohexyl-2-aminomethylpyrrolidinu, přičemž se teplota udržuje v rozmezí 10 až 15 °C. Po přidání veškerého pyrrolidinu se směs dále míchá ještě 1/2 hodiny při teplotě 10 °C a pak hodinu při teplotě místnosti. Zásada vykřystalizuje, oddělí se filtrací a promyje acetone. Sraženina se okamžitě rozpustí v 1 litru vody k rozpuštění triethylaminhydrochloridu, pak se oddělí filtrací, promyje se vodou až do úplného odstranění chloridových iontů a pak se suší při teplotě 50 °C. Tímto způsobem se získá 262 g produktu.

Acetonový matečný louh se odpaří ve vakuu do stálé hmotnosti. Získá se 161 g výsledného produktu (teoretické množství 139 g).

790 ml 2,5 N alkoholového roztoku uhlíčitanu draselného (2 × 0,985 molu) a 423 g surové acetylované zásady se vloží do baňky o obsahu 2 litrů, opatřené zpětným chladičem. Reakční směs se pak zahřívá 2 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem. Roztok se zfiltruje za přidání aktivního uhlí, načež se zředí 6 litry vody. Deacetylovaná zásada se vysráží a nechá se vykřystalizovat stáním přes noc. Pak se oddělí filtrací, promyje se vodou a suší nejprve na vzduchu a pak při teplotě 40 °C. Tímto způsobem se získá 324 g výsledného produktu o teplotě tání 115 až 116 °C.

324 g zásady se za horka rozpustí v 625 mililitrech acetonitrilu. Zakalený roztok se zfiltruje za varu s přísadou aktivního uhlí a pak se zchladí. Dojde k překrystalování zásady, která se oddělí filtrací, promyje se acetonitrilem a pak se suší. Získá se 290 g béžově zbarvené látky. Získaná zásada se nechá podruhé překrystalovat z 580 ml acetonitrilu s následnou filtrací s přísadou aktivního uhlí.

Tímto způsobem se získá 271 g výsledného produktu, který má stále ještě béžové zbarvení.

271 g zásady se rozpustí ve 2,7 litrech vody za přísady nutného množství kyseliny chlorovodíkové. Roztok se zfiltruje s přísadou aktivního uhlí a pak se zásada vysráží přidáním 20% amoniaku. Směs je nejprve kapalná, ke krystalizaci dojde po 24 hodinách.

Získané krystalky se oddělí filtrací, promyjí se vodou a suší v sušicí peci při teplotě 40 °C. Získá se 256 g materiálu, který se nechá překrystalovat z 510 ml acetonitrilu. Vroucí roztok se zfiltruje. Po zchlazení se překrystalovaná zásada oddělí filtrací, promyje acetonitrilem a suší nejprve na vzduchu a pak při teplotě 50 °C.

Tímto způsobem se ve výtěžku 65 % získá 235 g N-(1-cyklohexyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-amino-5-chlorbenzamidů o teplotě tání 123 až 124 °C.

Příklad 2

N-(1-cyklopentyl-2-pyrrolidinylmethyl)-

-2-methoxy-4-chlor-5-ethylsulfonylbenzamid

Kyselina 2-methoxy-4-chlor-5-chlorsulfonylbenzoová

4 litry kyseliny chlorsulfonové se uloží do baňky o obsahu 6 litrů, opatřené třemi hrdly s míchadlem a teploměrem a zchladí se na 15 °C.

563 g (3,01 molu) kyseliny 2-methoxy-4-chlorbenzoové se přidá po částech a teplota se nechá stoupnout. Přidávání kyseliny benzoové trvá 20 minut, teplota stoupne na 50 °C. Pak se směs okamžitě zahřívá dále na 80 °C, načež se nechá zchladnout na 40 °C.

Reakční směs se pak vlije do 30 kg ledu, výsledná sraženina se oddělí filtrací, promyje se vodou a usuší při teplotě 50 °C. Ve výtěžku 89 % se tímto způsobem získá 764 gramů produktu o teplotě tání 179 °C.

Kyselina 2-methoxy-4-chlor-5-ethylsulfonylbenzoová

3 litry vody, 740 g siřičitanu sodného a 535 g hydrogenuhličitanu sodného se uloží do baňky o obsahu 10 litrů se třemi hrdly, opatřené míchadlem, teploměrem a zpětným chladičem. Směs se zahřívá na 70 °C, načež se přidá 903 g kyseliny 2-methoxy-4-chlor-sulfonylbenzoové po částech při udržování teploty na hodnotě 70 až 75 °C.

Teplota se udržuje na hodnotě 75 °C 2 hodiny a pak se sníží na 25 °C. Přidá se 750 ml ethanolu a pak se opatrně přidá ještě 950 g hydrogenuhličitanu sodného. Nakonec se přidá ještě 1 270 g ethyljodidu a 2 250 ml ethanolu. Reakční směs se opatrně zahřívá na teplotu varu 35 °C pod zpětným chladičem a pak se var udržuje ještě 17 hodin (82 °C).

3 litry směsi alkoholu, vody a ethyljodidu se destilují ve vakuu a ke koncentrátu se přidají 3 litry vody. Směs se okyslí na pH 1 přidáním asi 1 100 ml kyseliny chlorovodíkové a zchladí na teplotu 10 °C, načež se zfiltruje a promyje 3 litry vody. Produkt se rozpustí ve 3 litrech vody s obsahem 300 g hydrogenuhličitanu sodného. Roztok se míchá 2 hodiny a nerozpustný podíl se oddělí filtrací. K filtrátu se přidá 100 g rostlinného uhlí, po důkladném promíchání se čern oddělí filtrací. Produkt se vysráží okyselením 300 ml kyseliny chlorovodíkové o hustotě 1,18. Produkt se oddělí filtrací, několikrát se promyje vodou a suší v sušicí peci při teplotě 60 °C.

Tímto způsobem se ve výtěžku 62,5 % získá 550 g kyseliny o teplotě tání 180 °C.

2-methoxy-4-chlor-5-ethylsulfonylbenzoylchlorid

139 g kyseliny 2-methoxy-4-chlor-5-ethyl-

sulfonylbenzoové, 200 ml thionylchloridu a 0,5 ml dimethylformamidu se vloží do baňky opatřené míchadlem, teploměrem a chladičem.

Směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem, nechá se stát a pak se roztok odpaří do sucha.

Odparek se smísí s 200 ml toluenu, krystalky se promyjí toluenem a vysuší ve vakuu.

117 g 2-methoxy-4-chlor-5-ethylsulfonylbenzoylchloridu se získá ve výtěžku 79 %. Teplota tání je 115 až 117 °C.

N-(1-cyklopentyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-chlor-5-ethylsulfonylbenzamid

54 g (0,32 molu) 1-cyklopentyl-2-aminomethylpyrrolidinu a 300 ml methylethylketonu se uloží do baňky o obsahu 1 litr, opatřené míchadlem a teploměrem. Roztok se zchladí na 10 °C, načež se po částech přidá 89 g (0,30 molu) 2-methoxy-4-chlor-5-ethylsulfonylbenzoylchloridu. Reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti a pak se nechá stát přes noc. Vzniklé krystalky se oddělí filtrací, třikrát se promyjí 100 ml methylethylketonu a pak se suší v sušicí peci při teplotě 60 °C.

Získá se 85 g produktu o teplotě tání 165 až 170 °C.

Hydrochlorid se nechá překrystalovat ze 400 ml methylethylketonu. Produkt se oddělí filtrací, promyje malým množstvím rozpouštědla a suší při teplotě 50 °C.

Ve výtěžku 49,5 % se získá 69 g produktu o teplotě tání 160 °C za rozkladu.

Příklad 3

N-(1-cyklopropylmethyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2,3-dimethoxy-5-sulfamoylbenzamid

2,3-dimethoxy-5-sulfamoylbenzoylchlorid

419 g (1,6 molu) kyseliny 2,3-dimethoxy-5-sulfamoylbenzoové a 1351 g (11,35 molu) thionylchloridu se uloží do baňky o obsahu 2 litry, opatřené míchadlem, teploměrem a chladičem. Směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem 1 hodinu, načež se přebytek thionylchloridu oddestiluje ve vakuu. Odparek se rozpustí v 1000 mililitrech hexanu, odfiltruje, dvakrát promyje 500 ml petroletheru a vysuší v exsikatoru ve vakuu. Ve výtěžku 94,8 % se tímto způsobem získá 424 g 2,3-dimethoxy-5-sulfamoylbenzoylchloridu o teplotě tání 153 °C.

N-(1-cyklopropylmethyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2,3-dimethoxy-5-sulfamoylbenzamid

20 g (0,13 molu) 1-cyklopropylmethyl-2-

-aminomethylpyrrolidinu a 150 ml methylethylketonu se vloží do baňky o obsahu 500 ml, opatřené míchadlem, teploměrem a chladičem. Pak se postupně přidává 36,3 g (0,13 molu) 2,3-dimethoxy-5-sulfamoylbenzoylchloridu, přičemž se teplota udržuje v rozmezí 15 až 20 °C. Získá se pastovitý produkt, který se zředí 170 ml vody a pak se směs nechá hodinu stát při teplotě místnosti. Po této době se reakční směs odpaří do sucha a odparek se rozpustí ve 200 ml vody a roztok se alkalizuje přebytkem amoniaku. Zásada se vysráží a pomalu krystalizuje. Krystalky se oddělí filtrací, promyjí se vodou a suší v sušicí peci při teplotě 50 °C. Ve výtěžku 97 % se tímto způsobem získá 50 g N-(1-cyklopropylmethyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2,3-dimethoxy-5-sulfamoylbenzamid. Tento produkt se nechá třikrát překrystalovat z butylacetátu, čímž se ve výtěžku 50,5 % získá 25 g krystalů. Tyto krystalky se rozpustí v kyselině chlorovodíkové o koncentraci 1 N, oddělí se filtrací, alkalizují roztokem uhličitanu sodného o koncentraci 1 N a směs se znovu zfiltruje. Pak se krystalky promývají vodou tak dlouho, až se úplně vymyjí chloridové ionty a suší se v sušicí peci při teplotě 50 °C, čímž se ve výtěžku 46,6 % získá 24 g krystalů o teplotě tání 136 °C. Tyto krystalky jsou nerozpustné ve vodě.

Analýza:

Nalezeno 8,06 % S. Vypočteno 8,13 % S.

Příklad 4

N-(1-cyklopropylmethyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-amino-5-ethylsulfonylbenzamid

2-methoxy-4-amino-5-ethylthiobenzoová kyselina

159 g kyseliny 2-methoxy-4-amino-5-mercaptobenzoové, 355 ml vody a 160 ml nasyceného roztoku uhličitanu sodného se vloží do baňky, opatřené zpětným chladičem. Směs se zahřívá až do rozpuštění pevného podílu, načež se přidá ještě 123 g ethylsulfátu. Směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem, současně se přidá 10 ml 30% roztoku uhličitanu sodného a pak se směs dále zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem ještě hodinu. Po zchlazení směsi se přidá 800 ml vody a roztok se zfiltruje. Sraženina, která vznikne přidáním 100 mililitrů koncentrované kyseliny chlorovodíkové za přítomnosti etheru se oddělí filtrací za odsávání, promyje se vodou a suší.

Tímto způsobem se ve výtěžku 88 % získá 162 g kyseliny 2-methoxy-4-amino-5-ethylthiobenzoové.

Kyselina 2-methoxy-4-amino-5-ethylsulfonylbenzoová

123 g kyseliny 2-methoxy-4-amino-5-ethylthiobenzoové se za horka rozpustí v 542 ml kyseliny octové. Vzniklý roztok se zchladí na teplotu 35 °C a pak se přidá 185 ml roztoku peroxidu vodíku o koncentraci 131 % po malých dávkách za současného zvyšování teploty až na 80 °C.

Pak se směs zchladí na teplotu 40 °C a na této teplotě se udržuje několik hodin, načež se zchladí na 10 °C.

Vzniklá sraženina se oddělí filtrací za odsávání, promyje se kyselinou octovou a suší, načež se rozpustí ve směsi 600 ml vody a 100 ml 20% amoniaku.

Sraženina, která vznikne po přidání 70 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové, se oddělí filtrací za odsávání, promyje se vodou a suší.

Tímto způsobem se ve výtěžku 42 % získá 61,5 g hydratované kyseliny 2-methoxy-4-amino-5-ethylsulfonylbenzoové o teplotě tání 95 až 100 °C.

N-(1-cyklopropylmethyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-amino-5-ethylsulfonylbenzamid

31,3 g (0,31 molu) triethylaminu, 400 ml tetrahydrofuranu a 80,3 g (0,31 molu) kyseliny 2-methoxy-4-amino-5-ethylsulfonylbenzoové se vloží do baňky o obsahu 1 litr, opatřené míchadlem, teploměrem, zpětným chladičem a kapací nálevkou, vytvoří se pryzovitá sraženina, která se postupně mění na granulát. Po 30 minutách stání při teplotě místnosti se směs zchladí na teplotu 0 °C a po kapkách se přidá 33,6 g (0,31 molu) ethylchlormravenčanu.

Směs se hodinu míchá při teplotě 0 až 5 °C a pak se při udržování téže teploty po kapkách přidá 62 g (0,40 molu) 1-(cyklopropylmethyl)-2-aminomethylpyrrolidinu.

Vznikne masivní sraženina. Směs se míchá ještě 2 hodiny při teplotě místnosti a pak se nechá stát přes noc. Vzniklé krystalky se oddělí filtrací, dvakrát se promyjí 100 ml tetrahydrofuranu a suší v sušicí peci při teplotě 50 °C. Získá se 137 g produktu, který se rozpustí ve vroucí vodě. Po filtraci a sušení se ve výtěžku 74,3 % získá 91 g krystalů. Tyto krystaly se nechají překrystalovat ze 600 ml 90% alkoholu. Po filtraci se krystaly dvakrát promyjí 50 ml alkoholu a suší v sušicí peci při teplotě 40 °C. Tímto způsobem se ve výtěžku 66,5 % získá 81,5 g N-(1-cyklopropylmethyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-amino-5-ethylsulfonylbenzamid o teplotě tání 181 °C.

Analýza:

Nalezeno 8,11 % S. Vypočteno 8,06 % S.

Příklad 5

N-(1-cyklopropyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-amino-5-dimethylsulfamoylbenzamid

2-methoxy-4-amino-5-dimethylsulfamoylbenzoová kyselina

V baňce o obsahu 4 litry, opatřené zpětným chladičem se rozpustí 300 g (1,22 molu) kyseliny 2-methoxy-4-amino-5-sulfamoylbenzoové ve směsi 735 ml vody a 365 ml hydroxidu sodného o koncentraci 3× 1,22 molu. Pak se přidá ještě 308 g methylsulfátu (2× 1,22 molu) a reakční směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Po zchlazení se methylace opakuje, poprvé při použití 122 ml hydroxidu sodného a 154 g methylsulfátu a podruhé při použití 61 ml hydroxidu sodného a 77 g methylsulfátu. Reakční směs se pak znovu zahřívá na 1/4 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem. Po ukončení reakce se přidá ještě 22 mililitrů hydroxidu sodného a reakční směs se zahřívá ještě 1/2 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem, pak se zchladí a filtruje s přísadou aktivního uhlí. Kyselina se vysráží přidáním 140 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Sraženina se oddělí filtrací za odsávání, promyje se vodou a suší při teplotě 50 °C. Tímto způsobem se získá 304,5 g výsledného produktu o teplotě tání 150 °C, po překrystalování taje tento produkt při teplotě 176 až 178 °C.

Produkt se nechá překrystalovat ze 609 ml kyseliny octové, krystalky se oddělí filtrací za odsávání, promyjí se 60 ml kyseliny octové a pak vodou a suší se při teplotě 50 °C. Tímto způsobem se ve výtěžku 71 % získá 239 g výsledného produktu ve formě pevné bílé látky o teplotě tání 187 až 189 °C.

N-(1-cyklopropyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-amino-5-dimethylsulfamoylbenzamid

68,5 g (0,25 molu) kyseliny 2-methoxy-4-amino-5-dimethylsulfamoylbenzoové, 740 ml vody a 25,4 g (0,025 molu) triethylaminu se vloží do baňky o obsahu 2 litry, opatřené míchadlem, teploměrem, chladičem a kapací nálevkou. Roztok se zchladí na 0 °C, načež se po kapkách přidá 34,1 g (0,25 molu) isobutylchlormravenčanu. Směs se nechá reagovat 40 minut při teplotě místnosti, pak se zchladí a po kapkách se přidá 42 g 1-cyklopropyl-2-aminomethylpyrrolidinu, teplota se udržuje v rozmezí 0 až 5 °C. Reakční směs se nechá stát 3 hodiny při teplotě místnosti a pak se odpaří do sucha ve vakuu. Odparek se rozpustí ve směsi 250 ml vody a 50 ml kyseliny chlorovodíkové. Roztok se dvakrát extrahuje 125 ml methylenchloridu, extrakt se odloží a vodná fáze se alkalizuje 70 ml hydroxidu sodného.

Vyloučí se olejovitá kapalina, která pomalu krystalizuje. Krystalky se oddělí filtrací za odsávání, promyjí se vodou a suší v sušicí peci při teplotě 50 °C.

Získá se 79 g produktu, který se nechá

překrystalovat z 1 975 ml ethylacetátu. Tímto způsobem se získá 38,2 g amidu o teplotě tání 170 °C.

Příklad 6

N-(1-cyklohexyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4,5-azimidobenzamid

117 g (0,565 molu) 5-karbomethoxy-6-methoxybenzotriazolu, 52 ml vody a 154 g (0,565 molu) 1-cyklohexyl-2-aminomethylpyrrolidinu (50% přebytek) se vloží do baňky o obsahu 500 ml opatřené zpětným chladičem. Suspenze se zahřívá na vodní lázni, čímž dojde k rozpuštění pevných složek. Pak se směs zahřívá 8,5 hodiny, vzorek, který se po této době odebere, je rozpustný ve zředěných kyselinách.

Roztok se zředí 500 ml vody, čímž dojde k rychlému vykrystalizování zásady. Krystalky se oddělí filtrací za odsávání, promyjí se vodou a suší v sušicí peci při teplotě 50 °Celsia. Tímto způsobem se získá 143 g výsledného produktu, který taje při teplotě 115 až 118 °C.

140 g zásady se uvede v suspenzi ve 450 mililitrech vody. Přidá se 33 ml kyseliny chlorovodíkové o hustotě 1,18. Okamžitě se vytvoří hydrochlorid. Směs se povaří, vzniklý roztok se zfiltruje a pak se zchladí. Dojde k vykrystalizování hydrochloridu, který se oddělí za odsávání, promyje se 50 ml ledové vody a suší. Filtrace trvá dlouho a produkt si podrží velké množství vody. Získá se 144 g produktu o teplotě tání 153 až 155 °C, 144 g tohoto hydrochloridu se rozpustí v 700 ml horké vody a roztok se zfiltruje s přísadou aktivního uhlí, načež se vysráží zásada přidáním 40 ml 20% amoniaku. Produkt je nejprve kapalný, avšak rychle krystalizuje. Krystaly se oddělí filtrací za odsávání, promyjí se vodou a suší při teplotě 50 °C. Získá se 126 g produktu, který taje při teplotě 110 až 115 °C.

Tato zásada se rozpustí ve 250 ml isopropylalkoholu a roztok se zahřívá. Vzniklá suspenze se zchladí, zfiltruje, sraženina se promyje 30 ml isopropylalkoholu a suší na vzduchu a pak při 50 °C.

Ve výtěžku 56 % se získá 114 g N-(1-cyklohexyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4,5-azimidobenzamidu o teplotě tání 173 až 174 °C.

Příklad 7

N-(1-cyklopropylmethyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-3-isopropyl-5-sulfamoyl-6-methylbenzamid

2-methoxy-3-isopropyl-6-methylbenzoová kyselina

262 g (1,35 molu) kyseliny O-thymolové, 270 ml 40% hydroxidu sodného, 400 ml vody se vloží do baňky o obsahu 3 litry, opa-

třené míchadlem, teploměrem, chladičem a kapací nálevkou. Roztok se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem, přičemž se po kapkách přidává 255 ml dimethylsulfátu. Pak se směs zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem ještě 30 minut, přidá se 70 ml hydroxidu sodného a 65 ml dimethylsulfátu. Reakce se nechá probíhat 15 minut, pak se pH upraví na hodnotu 8 až 9 přidáním 20 ml uhličitanu sodného a suspenze se zchladí na 10 °C, načež se okyslí 80 ml kyseliny chlorovodíkové a 3× se extrahuje 200 ml etheru. Organická fáze se pak odpaří do sucha ve vakuu.

Olejovitý zbytek se přidá k roztoku 180 g uhličitanu draselného v 675 ml ethanolu při 95 °C. Směs se hodinu zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem, pak se zchladí, suspenze se odpaří a odparek se rozpustí ve vodě. Kapalina se okyslí na pH 1 kyselinou chlorovodíkovou a vzniklá suspenze se 3× extrahuje 300 ml etheru. Organická fáze se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a zfiltruje, rozpouštědlo se odpaří ve vakuu.

Odparek se nechá překrystalovat z 250 ml petroletheru, krystaly se oddělí filtrací a 3× promyjí 100 ml petroletheru, načež se suší v sušicí peci při teplotě 40 °C.

Ve výtěžku 77 % se tímto způsobem získá 217 g produktu o teplotě tání 68 °C.

Kyselina 2-methoxy-3-isopropyl-5-sulfamoyl-6-methylbenzoová

1 200 ml kyseliny chlórsulfonové se vloží do baňky o obsahu 4 litry, opatřené míchadlem a teploměrem. Při teplotě 10 až 15 °C se pak po částech přidá 250 (1,20 molu) kyseliny 2-methoxy-3-isopropyl-6-methylbenzoové. Směs se míchá 9 hodin při teplotě místnosti, pak se nechá stát a roztok se po kapkách vlije do 20litrového reaktoru s obsahem drceného ledu. Vzniklá směs se energeticky míchá a její teplota se udržuje pod 5 °C přidáváním dalšího ledu. Celkem je nutno použít 10 až 11 kg ledu.

Vzniklá sraženina se oddělí filtrací, promyje se vodou a pak po částech přidá do 800 ml 23% amoniaku, udržovaného na teplotě -5 až +5 °C.

Po úplném rozpuštění pevných látek se roztok nechá stát a pak se zfiltruje za přítomnosti uhlíkové černi. Filtrát se okyslí 500 ml kyseliny chlorovodíkové o hustotě 1,18 pak se nechá krystalizovat v lednici, zfiltruje a krystaly se promyjí vodou. Bílé krystaly se pak suší v sušicí peci při teplotě 50 °C. Ve výtěžku 84 % se tímto způsobem získá 291 g produktu o teplotě tání 198 °Celsia.

2-methoxy-3-isopropyl-5-sulfamoyl-6-methylbenzoylchlorid

72 g (0,25 molu) kyseliny 2-methoxy-3-

-isopropyl-5-sulfamoyl-6-methylbenzoové, 250 ml chloroformu, 23 ml thionylchloridu a 3 kapky dimethylformamidu se vloží do baňky o obsahu 1 litr, opatřené míchadlem a chladičem. Směs se zahřívá 1,5 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem, pak se přidá 18 ml thionylchloridu a směs se znovu zahřívá ještě 1,5 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem, čímž dojde k úplnému rozpuštění pevných látek.

Roztok se zchladí a odpaří do sucha ve vakuu, přidá se 100 ml chloroformu a roztok se znovu odpaří. Tímto způsobem se získá výsledný produkt ve formě olejovité kapaliny.

N-(1-cyklopropylmethyl-2-pyrrolidinyl-methyl)-2-methoxy-3-isopropyl-5-sulfamoyl-6-methylbenzamid

4,3 g (0,028 molu) 1-cyklopropylmethyl-2-aminomethylpyrrolidinu a 40 ml methylethylketonu se vloží do baňky o obsahu 250 mililitrů opatřené míchadlem, teploměrem a kapací nálevkou. Směs se zchladí na 10 °C a po kapkách se přidá roztok 7,6 g (0,025 molu) 2-methoxy-3-isopropyl-5-sulfamoyl-6-methylbenzoylchloridu v 50 ml methylethylketonu. Směs se nechá reagovat hodinu při teplotě místnosti, pak se odpaří do sucha ve vakuu a odparek se rozpustí ve směsi 100 ml vody a 10 ml kyseliny chlorovodíkové o hustotě 1,18. Roztok se destiluje ve vakuu po odstranění posledních stop rozpouštědla, nerozpustný podíl se oddělí filtrací a filtrát se alkalizuje 15 ml amoniaku o hustotě 0,91. Vznikne sraženina, která se oddělí filtrací, promyje se vodou a za vlhka se nechá překrystalovat z 50 ml ethylacetátu. Ve výtěžku 24 % se tímto způsobem získá 2,5 g výsledného produktu o teplotě tání 125 °C.

Příklad 8

N-(1-cyklopentyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-3-isopropyl-5-sulfamoyl-6-methylbenzamid

3,4 g (0,020 molu) 1-cyklopentyl-2-aminomethylpyrrolidinu a 40 ml methylethylketonu se vloží do baňky o objemu 250 ml, opatřené míchadlem, teploměrem a kapací nálevkou. Směs se zchladí na 10 °C, načež se po kapkách přidá roztok 5,5 g (0,018 molu) 2-methoxy-3-isopropyl-5-sulfamoyl-6-methylbenzoylchloridu ve 40 ml methylethylketonu. Směs se nechá reagovat hodinu při teplotě místnosti, pak se rozpouštědlo odpaří ve vakuu a odparek se rozpustí ve 100 mililitrech kyseliny chlorovodíkové o hustotě 1,18. Filtrací se oddělí nerozpustný pryzovitý produkt a filtrát se alkalizuje 15 ml amoniaku o hustotě 0,91. Vzniklá sraženina se oddělí filtrací, promyje se vodou a nechá překrystalovat ze 30 ml ethylacetátu. Krystaly se odfiltrují, promyjí rozpouštědlem a

suší při 50 °C. Ve výtěžku 17 % se získá 1,3 g produktu o teplotě tání 196 °C.

Příklad 9

N-(1-cyklohexylmethyl-2-pyrrolidinyl-methyl)-2-methoxy-3-isopropyl-5-sulfamoyl-6-methylbenzamid

4,4 g (0,022 molu) 1-cyklohexylmethyl-2-aminomethylpyrrolidinu a 40 ml methylethylketonu se vloží do baňky o objemu 250 ml, opatřené míchadlem, teploměrem a kapací nálevkou. Směs se zchladí na 10 °C a po kapkách se přidá roztok 6,1 g (0,020 molu) 2-methoxy-3-isopropyl-5-sulfamoyl-6-methylbenzoylchloridu ve 40 ml methylethylketonu. Reakční směs se hodinu míchá při teplotě místnosti, načež se odpaří ve vakuu. Odparek se rozpustí ve 100 ml vody a 10 ml kyseliny chlorovodíkové o hustotě 1,18. Filtrací se oddělí nerozpustný viskózní produkt. Filtrát se alkalizuje 15 ml amoniaku o hustotě 0,91. Vyloučí se olejovitá kapalina, která pomalu krystalizuje. Krystaly se oddělí filtrací, promyjí se vodou a za vlhka se nechají překrystalovat z 50 ml isopropyletheru. Získá se 1,4 g produktu.

Tento produkt se rozpustí v 50 ml vody, 1 ml kyseliny chlorovodíkové o hustotě 1,18 a 30 ml acetonu. Přidá se 50 ml vody a aceton se oddestiluje ve vakuu. Vodný roztok se alkalizuje 2 ml amoniaku o hustotě 0,91. Vzniklá sraženina se oddělí filtrací, promyje se vodou a suší v sušicí peci při teplotě 50 °C.

Ve výtěžku 13 % se získá 1,2 g produktu, který taje na viskózní kapalinu při teplotě 90 °C. NMR-spektrum a spektrum v infračerveném světle odpovídají předpokládané struktuře produktu.

Příklad 10

N-(1-norbornyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-5-methylsulfonylbenzamid

69 g (0,30 molu) kyseliny 2-methoxy-5-methylsulfonylbenzoové, 360 ml acetonu, 120 ml vody a 30,3 g (0,30 molu) triethylaminu se vloží do baňky o obsahu 1 litr, opatřené míchadlem, teploměrem a kapací nálevkou. Roztok se zchladí na 0 °C a pak se po kapkách přidá 40,8 g (0,30 molu) isobutylchlormravenčanu. Směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti, pak se znovu zchladí na 0 °C a po kapkách se přidá 58,2 gramu (0,30 molu) 1-norbornyl-2-aminomethylpyrrolidinu. Pak se reakční směs 3 hodiny míchá při teplotě místnosti, načež se odpaří do sucha. Odparek se rozpustí v 500 ml vody a 80 ml kyseliny chlorovodíkové o hustotě 1,18. Roztok se zfiltruje s přísadou aktivního uhlí a filtrát se alkalizuje 120 ml hydroxidu sodného. Vznikne hustá olejovitá kapalina, která se slije, promyje se 500 ml

vody, pak se rozpustí při teplotě 60 °C v 90 mililitrech ethylacetátu. Dojde ke vzniku krystalické sraženiny. Směs se zchladí, krystaly se oddělí filtrací, promyjí se vodou a suší v sušicí peci při teplotě 60 °C. Získá se 72 g produktu o teplotě tání 125 °C. Tento produkt se nechá překrystalovat ze 150 ml isopropylalkoholu, čímž se ve výtěžku 51 % získá 62 g amidu o teplotě tání 132 °C.

Příklad 11

N-[[1-(2'-norbornyl)-2-pyrrolidinyl]-methyl]-2-methoxy-4-amino-5-ethylsulfonylbenzamid

26 g (0,1 molu) kyseliny 2-methoxy-4-amino-5-ethylsulfonylbenzoové, 100 ml acetonu, 26 ml vody a 10 g (0,1 molu) triethylamidu se vloží do baňky o obsahu 500 ml opatřené míchadlem, teploměrem, chladičem a kapací nálevkou. Po rozpuštění kyseliny se roztok zchladí na 5 °C a po kapkách se přidá 14 g (0,102 molu) isobutylmravenčanu. Reakční prostředí se míchá 30 minut v teplotním rozmezí 5 až 10 °C a pak se zchladí na 5 °C. Po kapkách se přidá 20 g (0,103 molu) 1-(2'-norbornyl)-2-aminomethylpyrrolidinu a směs se nechá reagovat další 2 hodiny při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a viskózní kapalina, která zbude po odpaření, se rozpustí ve směsi 200 ml vody a 50 ml kyseliny octové. Roztok se zfiltruje a filtrát se alkalizuje 500 ml hydroxidu sodného. Produkt se nechá krystalizovat v lednici, krystaly se oddělí filtrací, promyjí vodou, vysuší a nechají překrystalovat z 200 ml methanolu. Bílé krystaly se oddělí filtrací, promyjí se malým množstvím zchlazeného methanolu a vysuší v sušicí peci při teplotě 50 °C. Ve výtěžku 57 % se získá 25 g produktu o teplotě tání 175 °C.

Příklad 12

N-(1-norbornyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-brom-5-sulfamoylbenzamid

Kyselina 2-methoxy-4-brom-5-chlorsulfonylbenzoová

300 ml kyseliny chlorsulfonové (4,55 molu) o hustotě 1,766 se vloží do baňky o obsahu 1 litr, opatřené míchadlem, teploměrem a chladičem a po částech se přidá 69,3 g (0,30 molu) kyseliny 2-methoxy-4-brombenzoové. Reakce je mírně exotermní a teplota stoupne na 40 °C po přidání posledního podílu kyseliny benzoové. Reakční směs se zahřeje na 80 °C a pak se nechá zchladnout na teplotu místnosti. Vzniklý hnědý roztok se pak pomalu vlije do 2 kg ledové drti.

Vzniklá sraženina se oddělí filtrací, promyje se vodou a suší v sušicí peci při tep-

lotě 50 °C 4 hodiny. Získá se 94 g produktu o teplotě tání 194 °C.

Kyselina 2-methoxy-4-brom-5-sulfamoylbenzoová

1290 ml amoniaku (hustota = 0,92) se vloží do baňky o obsahu 3 litry, opatřené míchadlem a teploměrem. Po zchlazení se po částech přidá 805 g kyseliny 2-methoxy-4-brom-5-chlorsulfonylbenzoové, přičemž se teplota udržuje v rozmezí 0 až 10 °C. Reakční směs se hodinu míchá při teplotě 10° Celsia, načež se zfiltruje s přísadou aktivního uhlí. Filtrát se zředí 300 ml vody, kyselina se znovu vysráží přidáním kyseliny chlorovodíkové o hustotě 1,18. Vzniklá sraženina se oddělí filtrací, promyje se vodou a suší při teplotě 50 °C. Ve výtěžku 85 procent se získá 645 g produktu o teplotě tání 256 °C.

2-methoxy-4-brom-5-sulfamoylbenzoylchlorid

183 ml thionylchloridu o hustotě 1,64, 61 gramů (0,197 molu) kyseliny 2-methoxy-4-brom-5-sulfamoylbenzoové a 2 kapky dimethylformamidu se vloží do baňky o obsahu 500 ml, opatřené míchadlem, chladičem a teploměrem, načež se směs pomalu zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se směs vaří pod zpětným chladičem 2 hodiny, načež se přebytek sulfonylchloridu odstraní destilací ve vakuu. Odparek se rozpustí ve 100 ml toluenu, který se pak také odstraní destilací ve vakuu. Získaný produkt se rozpustí ve 180 ml hexanu, sraženina, vzniklá stáním, se oddělí filtrací, promyje 40 ml hexanu a suší v sušicí peci 2 hodiny.

Ve výtěžku 96 % se tímto způsobem získá 62 g výsledného produktu o teplotě tání 185 °C za rozkladu.

N-(1-norbornyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-brom-5-sulfamoylbenzamid

65 g (0,335 molu) 1-norbornyl-2-aminomethylpyrrolidinu a 500 ml methylethylketonu se vloží do baňky o obsahu 3 litry, opatřené míchadlem, teploměrem a kapací nálevkou. Roztok se zchladí na 5 °C, načež se po kapkách přidá zfiltrovaný roztok 109 g 2-methoxy-4-brom-5-sulfamoylbenzoylchloridu ve 2000 ml methylethylketonu. Reakční směs se nechá zteplat na teplotu místnosti a pak se nechá stát 24 hod. Vzniklá sraženina se oddělí filtrací, promyje se vodou a vysuší v sušicí peci při teplotě 60° Celsia. Získá se 146 g produktu s teplotou tání nad 250 °C. Produkt se uvede v suspenzi ve 4 litrech vroucí vody, přidá se 200 ml amoniaku a suspenze se míchá hodinu při teplotě 80 °C. Pak se zchladí na 40 °C a zfiltr-

ruje. Bílé krystalky se promyjí vodou a znovu se uvedou v suspenzi ve 200 ml vody. Přidá se 100 ml kyseliny octové, roztok se zfiltruje s přísadou aktivního uhlí a zásada se vysráží přidáním 350 ml amoniaku. Krystalky se oddělí filtrací, promyjí se vodou a vysuší v sušicí peci při teplotě 60 °C. Ve výtěžku 71 % se tímto způsobem získá 115 g amidu o teplotě tání 202 °C.

Příklad 13

N-(1-cykloheptyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-chlor-5-ethylsulfonylbenzamid

39 g (0,200 molu) 1-cykloheptyl-2-amino-methylpyrrolidinu a 150 ml methylethylketonu se vloží do baňky o obsahu 1 litr, opatřené míchadlem, teploměrem, chladičem a kapací nálevkou. Roztok se zchladí na 10 °C a po částech se přidá 55 g 2-methoxy-4-chlor-5-ethylsulfonylbenzoylchloridu. Reakční směs se míchá 8 hodin při teplotě místnosti a pak se nechá stát.

Vzniklá sraženina se oddělí filtrací, promyje se malým množstvím ethanolu a suší v sušicí peci. Ve výtěžku 85,5 % se tímto způsobem získá 78 g produktu o teplotě tání 160 až 170 °C za rozkladu.

Hydrochlorid se za horka rozpustí v 500 mililitrech vody. Roztok se zfiltruje za přítomnosti uhlíkové černi 3S, filtrát se alkalizuje 60 ml hydroxidu sodného, čímž dojde k vyloučení olejovité kapaliny. Po 2 dnech stání směsi v lednici se vytvořené krystaly oddělí filtrací, promyjí se vodou a suší v sušicí peci při teplotě 40 °C. Získá se 52,5 g produktu, který se rozpustí ve 200 ml vody a 7 g kyseliny octové. Roztok se zředí na koncentraci 10 % a zfiltruje s přísadou uhlíkové černi. Pak se produkt znovu vysráží tak, že se roztok alkalizuje 130 ml hydroxidu sodného o koncentraci 1 N. Vyloučená olejovitá kapalina postupně krystalizuje, krystalky se oddělí filtrací, promyjí se vodou a suší v sušicí peci. Produkt se nechá překrystalovat ze 100 ml isopropylalkoholu. Ve výtěžku 51 % se tímto způsobem získá 43 g výsledného produktu o teplotě tání 110 °C.

Příklad 14

N-(1-cyklohexylmethyl-3-pyrrolidinyl)-2-methoxy-4-amino-5-chlorbenzamid

8 g (0,040 molu) 2-methoxy-4-amino-5-chlorbenzoové kyseliny, 50 ml acetonu a 4 g (0,040 molu) triethylaminu se vloží do baňky o obsahu 250 ml, opatřené míchadlem, teploměrem a kapací nálevkou. Suspenze se zchladí a po kapkách se přidá 5,5 g (0,040 molu) isobutylchlormravenčanu, přičemž teplota se udržuje v rozmezí 0 až 5 °C. Reakční směs se míchá 45 minut při teplotě 0 až +5 °C, načež se po kapkách přidá 8 g

(0,044 molu) 1-cyklohexylmethyl-3-amino-pyrrolidinu. Reakce se nechá probíhat 2 hodiny při teplotě místnosti, pak se přidá 80 ml vody a aceton se oddestiluje. Ve zbývajících vodě dochází ke krystalizaci výsledného produktu, který se oddělí filtrací a znovu se rozpustí ve směsi 150 ml vody a 5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Roztok se zfiltruje s přísadou aktivního uhlí a filtrát se alkalizuje 10 ml amoniaku o hustotě 0,91. Viskózní sraženina se slije a rozpustí v 80 ml vody a 5 ml kyseliny chlorovodíkové. Získaný produkt se rozpustí a vzniklý hydrochlorid se velmi rychle vysráží. Tento produkt se oddělí filtrací za odsávání, promyje se vodou a suší při teplotě 50 °C. Získá se 10,4 g produktu, který se za horka rozpustí ve 100 ml vody. Vzniklý roztok se alkalizuje přidáním 10 ml hydroxidu sodného. Vyloučí se olejovitý produkt, který ochlazením krystalizuje. Vzniklé krystaly se oddělí filtrací za odsávání, promyjí se vodou a pak se suší v sušicí peci při teplotě 50 °C.

Získaný produkt se nechá překrystalovat z 50 ml diethylkarbamátu. Ve výtěžku 53 % se tímto způsobem získá 7,7 g výsledného produktu o teplotě tání 110 °C.

Příklad 15

N-(1-cyklopropylmethyl-3-pyrrolidinyl)-2-methoxy-4-brom-5-methylsulfonylbenzamid

Kyselina 2-methoxy-4-brom-5-methylsulfonylbenzoová

66 g siřičitanu sodného, 80 g hydrogenuhlíčitanu sodného a 280 ml vody se vloží do baňky, opatřené míchadlem, teploměrem, chladičem a kapací nálevkou. Směs se zahřeje na 60 °C a pak se po částech přidá 92,4 g kyseliny 2-methoxy-4-brom-5-chlor-sulfonylbenzoové.

Po zahřátí reakční směsi na teplotu 60 až 70 °C na 3 hodiny se přidá 60 g hydrogenuhlíčitanu sodného a pak pomalu 106 g dimethylsulfátu. Směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem, pak se zchladí a okyselí kyselinou chlorovodíkovou. Vzniklá sraženina se oddělí filtrací a suší v sušicí peci při teplotě 50 °C, načež se vlije do 250 ml vroucí vody. Vzniklá suspenze se míchá za současného varu, za horka se zfiltruje a krystalky se suší v sušicí peci při teplotě 50 °C. Ve výtěžku 39,3 % se tímto způsobem získá 34 g kyseliny 2-methoxy-4-brom-5-methylsulfonylbenzoové o teplotě 225 až 258 °C.

N-(1-cyklopropylmethyl-2-pyrrolidinyl)-2-methoxy-4-brom-5-methylsulfonylbenzamid

9,3 g (0,030 molu) kyseliny 2-methoxy-4-brom-5-methylsulfonylbenzoové, 70 ml ace-

tonu, 10 ml vody a 4,2 ml triethylaminu (0,030 molu) o hustotě 0,72 se vloží do baňky o obsahu 250 ml, opatřené míchadlem, teploměrem a kapací nálevkou. Vzniklý roztok se zchladí na teplotu 0 °C. Pak se po kapkách přidá 4,2 g (0,030 molu) isobutylchlorormravenčanu, reakční směs se míchá 30 minut při teplotě 0 až 5 °C, načež se po kapkách přidá 4,7 g (0,033 molu) 1-cyklopropylmethyl-3-aminopyrrolidinu. Reakce se nechá probíhat 2 hodiny při teplotě místnosti a pak se přidá 50 ml vody a 5 ml hydroxidu sodného. Aceton se odpaří ve vakuu a vzniklá olejovitá kapalina, která je nerozpustná ve vodě se dvakrát extrahuje, po každé 50 ml methylenchloridu. Organický roztok se vysuší síranem hořečnatým, pak se zfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu. Viskózní zbytek se za horka rozpustí v 90 ml isopropylalkoholu. Roztok se okyslí 7 ml ethanolového roztoku kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 6 N. V lednici dojde ke krystalizaci hydrochloridu, krystalky se oddělí filtrací, promyjí se malým množstvím isopropylalkoholu a suší v sušicí peci při teplotě 50 °C.

Produkt se rozpustí ve 400 ml vlažné vody, roztok se zfiltruje a alkalizuje 5 ml hydroxidu sodného. Zásada se vysráží ve formě olejovité kapaliny. Vodná fáze se slijí a zbytek se za horka rozpustí ve 100 ml methylisobutylketonu. Pak se směs uloží do lednice, kde dojde ke krystalizaci. Produkt se oddělí filtrací, promyje se malým množstvím methylisobutylketonu a pak vodou a suší se v sušicí peci při teplotě 50 °C. Ve výtěžku 42 % se získá 5,4 g produktu o teplotě tání 147 °C.

Příklad 16

N-[1-(cyklohexenyl)methyl-2-pyrrolidinylmethyl]-2,3-dimethoxy-5-sulfamoylbenzamid

13 g (0,05 molu) kyseliny 2,3-dimethoxy-5-sulfamoylbenzoové, 150 ml acetonu, 35 ml vody a 5 g (0,05 molu) triethylaminu se vloží do baňky o obsahu 500 ml opatřené míchadlem, teploměrem, chladičem a kapací nálevkou. Směs se zchladí na teplotu 0 až 5 °C a po kapkách se přidá 5,5 g (0,05 molu) ethylchlorormravenčanu. Reakční směs se míchá do úplného rozpuštění sraženiny, pak se znovu zchladí na 0 °C a po kapkách se přidá 9,7 g (0,05 molu) 1-(1-cyklohexyl)-methyl-2-aminomethylpyrrolidinu.

Reakční směs se nechá stát 5 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a odparek se rozpustí ve 150 ml kyseliny chlorovodíkové o hustotě 1,18. Vyloučí se nerozpustná olejovitá kapalina, vodný roztok se alkalizuje 13 ml amoniaku o hustotě 0,91. Vzniklá sraženina se oddělí filtrací, promyje se vodou a nechá se překrystalovat ze 120 ml isopropylalkoholu. Získá se 6,1 g produktu, který se nechá pře-

krystalovat z 250 ml isopropylalkoholu. Ve výtěžku 21 % se tímto způsobem získá 4,5 g produktu o teplotě tání 169 °C.

Příklad 17

N-(1-cyklohexyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-propargyloxy-3,5-dichlorbenzamid

Methyl-2-propargyloxy-3,5-dichlorbenzoát

Použije se baňka o obsahu 5 litrů, opatřená utěsněným míchadlem, chladičem a teploměrem. Do baňky se vloží 320 g (1,45 molu) methyl-3,5-dichlorsalicylátu, 1280 ml methylethylketonu a 177 g (1,45 molu) propargylbromidu (3% přebytek), pak se přidá ještě 200 g (1,45 molu) uhličitane draselného a 21,5 g (0,145 molu) jodidu sodného. Získá se hustá sraženina, která zkapalní při varu pod zpětným chladičem. Směs se vaří pod zpětným chladičem 8 hodin.

Část methylethylketonu se oddestiluje, zbytek se rozpustí ve 2,8 litru vody k rozpuštění anorganických solí.

Vzniklá sraženina se oddělí filtrací za od-sávání, promyje se vodou do neutrální reakce a suší se na vzduchu. Ve výtěžku 99 % se získá 372 g esteru o teplotě tání 79 až 79 °C.

Kyselina 2-propargyloxy-3,5-dichlorbenzoová

372 g (1,45 molu) methyl-2-propargyloxy-3,5-dichlorbenzoátu se rozpustí při teplotě 95 °C v 720 ml ethanolu v baňce o objemu 2 litry, opatřené zpětným chladičem. Pak se přidá 145 ml (1,45 molu) 30% roztoku hydroxidu sodného a roztok se zahřívá 1,5 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se přidá 1 litr vody k ukončení reakce, roztok se zchladí, vlije se do 6,2 litru vody a pak se zfiltruje s přísadou aktivního uhlí. Kyselina se vysráží přidáním 170 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Vzniklá sraženina se oddělí filtrací, promyje vodou a suší při 60 °C.

Ve výtěžku 95,5 % se tímto způsobem získá 340 g kyseliny 2-propargyloxy-3,5-dichlorbenzoové o teplotě tání 163 až 164 °C.

2-propargyloxy-3,5-dichlorbenzoylchlorid

Jako výchozí látka se použije 86 g (0,35 molu) kyseliny 2-propargyloxy-3,5-dichlorbenzoové.

83,5 g (2 × 0,35 molu) thionylchloridu se vloží do baňky o obsahu 500 ml, opatřené zpětným chladičem a pak se přidá přibližně polovina svrchu uvedené kyseliny a vzniklá suspenze se opatrně míchá na vodní lázni. Za hodinu jsou pevné látky rozpuštěny. Roztok se zchladí a přidá se druhá část kyseliny. Pak se směs znovu zahřívá až do rozpuštění této kyseliny, což trvá 45 minut.

Přebytek thionylchloridu se oddestiluje ve vakuu, čímž se získá ve výtěžku 97 % 90 g produktu o teplotě tání 63 až 64 °C.

N-[1-(1-cyklohexyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-propargyloxy-3,5-dichlorbenzamid

64 g (0,35 molu) 1-cyklohexyl-2-aminomethylpyrrolidinu se rozpustí ve 190 ml chloroformu v baňce o obsahu 500 ml, opatřené míchadlem a teploměrem. Roztok se zchladí na 5 °C, pak se postupně v průběhu 1 hodiny přidá 92 g (0,35 molu) jemně práškovatého 2-propargyloxy-3,5-dichlorbenzoylchloridu, přičemž se teplota udržuje v rozmezí 5 až 10 °C. V průběhu přidávání se chlorid postupně rozpouští. Teplota se pak zvýší k ukončení reakce. Reakční směs se rozpustí v 1 litru vody a chloroform se oddestiluje. Vodný roztok se zfiltruje s přísadou aktivního uhlí a zásada se vysráží přidáním 20% amoniaku. Dojde k pomalé krystalizaci produktu. Krystaly se oddělí filtrací za odsávání, promyjí se vodou a suší v sušicí peci při teplotě 40 °C. Získá se 137 g produktu o teplotě tání 79 až 80 °C.

137 g zásady se nechá překrystalovat z 275 ml isopropylalkoholu. Získá se 106 g produktu o teplotě tání 84 až 85 °C.

Produkt se čistí rozpuštěním v 1,5 litru vody s 29 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové, roztok se zfiltruje s přísadou aktivního uhlí a pak se přidá 20% amoniak. Dojde k pomalé krystalizaci zásady. Tento produkt se oddělí filtrací za odsávání, promývá se vodou tak dlouho, až se vymyjí chloridové ionty a pak se suší v sušicí peci při teplotě 40 °C.

Tímto způsobem se získá 104 g N-[1-cyklohexyl-2-pyrrolidinylmethyl]-2-propargyloxy-3,5-dichlorbenzamid ve formě pevné bílé látky o teplotě tání 84 až 85 °C.

Příklad 18

N-[1-(1'-adamantyl)-2-pyrrolidinylmethyl]-2-methoxy-5-sulfamoylbenzamid

59 g (0,235 molu) 1-(1'-adamantyl)-2-aminomethylpyrrolidinu, 300 ml methylethylketonu a 100 ml vody se vloží do baňky o obsahu 2 litry, opatřené míchadlem, teploměrem, chladičem a kapací nálevkou.

Pak se po kapkách přidá zfiltrovaný roztok 58 g (0,23 molu) 2-methoxy-5-sulfamoylbenzoylchloridu v 700 ml methylethylketonu, přičemž teplota se udržuje na 20 °C.

Reakční směs se hodinu míchá a pak se zfiltruje. Krystaly se vymyjí vodou a suší při teplotě 50 °C. Tímto způsobem se získá 60 g produktu o teplotě tání 250 až 270 °C.

Tento produkt se rozpustí v 1 litru vody s obsahem 80 ml ledové kyseliny octové. Malý nerozpustný podíl se oddělí filtrací a produkt se vysráží přidáním amoniaku do pH 8 až 9.

Tímto způsobem se získá 52 g výsledného

produktu o teplotě tání 245 °C. Po překrystalování ze 700 ml methylacetoacetátu a pak z dioxanu se získá 28 g produktu o teplotě tání 250 °C.

Příklad 19

N-[1-(1'-adamantyl)-2-pyrrolidinylmethyl]-2-methoxy-5-methylsulfonylbenzamid

46 g (0,2 molu) 1-(1'-adamantyl)-2-aminomethylpyrrolidinu, 300 ml methylethylketonu a 50 ml vody se vloží do baňky o obsahu 1 litr, opatřené míchadlem, teploměrem a chladičem, načež se po částech přidá 41 g (0,16 molu) 2-methoxy-4-methylsulfonylbenzoylchloridu.

Reakční směs se nechá stát 2 hodiny při teplotě 20 °C a pak se odpaří ve vakuu. K odparku se přidá 300 ml vody a 30 ml 40% hydroxidu sodného. Supernatant se slije a viskózní látka se rozpustí v 500 ml vroucího ethanolu. Produkt se zfiltruje a zchlazením krystalizuje.

Produkt se nechá dvakrát překrystalovat z 500 ml ethanolu. Tímto způsobem se ve výtěžku 49 % získá 35 g bílých krystalů o teplotě tání 174 °C.

Příklad 20

N-[1-(1'-adamantyl)-2-pyrrolidinylmethyl]-2-methoxy-4,5-azimidobenzamid

56,5 g (0,27 molu) methyl-2-methoxy-4,5-azimidobenzoátu ve 400 ml butanolu s obsahem 70 g (0,3 molu) 1-(1'-adamantyl)-2-aminomethylpyrrolidinu se vloží při teplotě 80 °C do baňky o obsahu 1 litr, opatřené teploměrem a směs se nechá reagovat 60 hodin při teplotě 70 °C.

Malý nerozpustný podíl se odfiltruje za horka a filtrát se zchladí a odpaří dosucha. Odparek se za horka rozpustí ve směsi 600 mililitrů vody a 60 ml kyseliny chlorovodíkové o hustotě 1,18. Roztok se zfiltruje s přísadou uhlíkové černi a pak se uloží do mrazicího zařízení. Sraženina hydrochloridu se oddělí filtrací a usuší. Získá se 87 g produktu, který se rozpustí v 800 ml horké vody, roztok se zfiltruje s přísadou aktivního uhlí a zásada se vysráží přidáním 195 mililitrů hydroxidu sodného o koncentraci 1 N. Po zchlazení se přidá 500 ml chloroformu. Směs se zfiltruje, promyje vodou a malým množstvím chloroformu a isopropylalkoholu a sraženina se suší při 50 °C.

Tímto způsobem se získá 53 g zásady, která se za horka rozpustí v 500 ml vody s 20 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Hydrochlorid se vysráží zchlazením. Produkt se oddělí filtrací, promyje se vodou a suší v sušicí peci při teplotě 50 °C. Získá se 48 g produktu, který se znovu rozpustí v 500 ml horké vody. Přidá se 107 ml 1 N

uhlíčitánu sodného. Směs se zchladí, přidá se 500 ml chloroformu a bílá sraženina se oddělí filtrací. Tato sraženina se pak promyje vodou a malým množstvím isopropylalkoholu. Získá se 40 g produktu. Převodní hydrochloridu na zásadu se opakuje znovu, čímž se ve výtěžku 28,6 % získá 31,5 g zásady o teplotě tání 251 °C.

Příklad 21

N-[1-(1'-adamantyl)-2-pyrrolidinylmethyl]-2-methoxy-5-ethylsulfonylbenzamid

70 g (0,3 molu) 1-(1'-adamantyl)-2-aminomethylpyrrolidinu, 400 ml methylethylketonu a 150 ml vody se vloží do baňky o obsahu 1 litr opatřené míchadlem a teploměrem.

Po částech se přidá 78 g 2-methoxy-5-ethylsulfonylbenzoylchloridu. Reakce je exothermní a teplota stoupne na 40 °C. Reakční směs se nechá stát 3 hodiny, načež se odpaří dosucha a odparek se rozpustí v 500 ml methylenchloridu. Organický roztok se promyje 200 ml 10% uhlíčitánu sodného a pak se suší síranem hořečnatým. Rostok se zfiltruje a methylenchlorid se odpaří. Viskózní zbytek se rozpustí v 500 ml vroucího methanolu. Produkt zchlazením krystalizuje, krystalky se oddělí filtrací a nechají se překrystalovat ze 400 ml methanolu.

Ve výtěžku 37,7 % se tímto způsobem získá 51,5 g produktu o teplotě tání 103 °C.

Příklad 22

N-(1-cyklopentyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-5-sulfamoylbenzamid

23 g (0,09 molu) methyl-2-methoxy-5-sulfamoylbenzoátu se za horka rozpustí při teplotě přibližně 90 °C ve 115 ml glykolu v baňce o obsahu 500 ml opatřené míchadlem a teploměrem. Rostok se zchladí na 50 °Celsia, čímž ester překrystaluje. Pak se přidá 19 g 1-cyklopentyl-2-aminomethylpyrrolidinu. Získaná suspenze se udržuje na teplotě 50 °C. Po 30 hodinách se ester úplně rozpustí. Rostok se zahřívá tak dlouho, až odebraný vzorek je úplně rozpustný v kyselině octové. Pak se roztok zchladí a benzamid se nechá pomalu vykristalizovat. Přidá se 150 ml vody, sraženina se oddělí filtrací za odsávání, promyje se vodou a suší. Ve výtěžku 68 % se získá 23 g benzamidu o teplotě tání 147 až 148 °C. Protože benzamidhydrochlorid je poměrně rozpustný ve vodě, čistí se rozpuštěním zásady ve vroucí vodě s kyselinou chlorovodíkovou s následnou filtrací vzniklého roztoku s přísadou 1 g aktivního uhlí.

Hydrochlorid zchlazením vytvoří sraženinu, která se oddělí filtrací za odsávání, promyje se 25 ml chladné vody a pak se suší. Ve výtěžku 84 % se získá 21 g hydrochlo-

ridu o teplotě tání 237 až 238 °C. Hydrochlorid se rozpustí ve 150 ml horké vody, roztok se zfiltruje s přísadou 3 g aktivního uhlí a přidá se 6 ml amoniaku. Zásada se vysráží nejprve jako viskózní látka, která postupně tuhne. Pevná látka se oddělí filtrací za odsávání, promyje se vodou a suší. Tímto způsobem se v celkovém výtěžku 53 proc. získá 18 g bílého krystalického produktu o teplotě tání 156 až 157 °C.

Příklad 23

N-(1-cyklohexyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-5-sulfamoylbenzamid

118 g ethyl-2-methoxy-5-sulfamoylbenzoátu, 41 ml vody a 100 g 1-cyklohexyl-2-aminomethylpyrrolidinu se vloží do baňky o obsahu 500 ml, opatřené chladičem. Získaná suspenze se zahřívá na vodní lázni na teplotu 90 až 95 °C. Ester se postupně rozpustí a po 2,5 hodinách je téměř úplně rozpuštěn. Vytvořená zásada krystalizuje. Směs se dále zahřívá tak dlouho, až je odebraný vzorek úplně rozpustný ve zředěných kyselinách. Získaný produkt se rozpustí ve zředěné kyselině octové, roztok se zfiltruje s přísadou aktivního uhlí a zásada se vysráží 20% amoniakem. Sraženina má nejprve viskózní formu a postupně tuhne. Tato sraženina se oddělí filtrací za odsávání, promyje se vodou do neutrální reakce a suší při teplotě 45 °C. Ve výtěžku 85 % se tímto způsobem získá 152,5 g výsledného produktu o teplotě tání 191 až 193 °C.

148,5 g zásady se uvede v suspenzi v 1 200 ml vody, přidá se 33 ml kyseliny chlorovodíkové o hustotě 1,18 a reakční směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem až do úplného rozpuštění všech složek. Rostok se zfiltruje s přísadou aktivního uhlí. Zchlazením rychle krystalizuje hydrochlorid. Tento produkt se oddělí filtrací, promyje 150 ml ledové vody a pak se suší při teplotě 45 °C.

Získá se 150 g hydrochloridu o teplotě tání 245 až 250 °C.

Tento výsledný produkt se znovu rozpustí za horka v 1 200 ml vody, roztok se zfiltruje s přísadou aktivního uhlí a zásada se vysráží přidáním 40 ml 20% amoniaku. Zásada je nejprve v kapalném stavu a postupně tuhne. Tento produkt se oddělí filtrací za odsávání, promyje se vodou a suší při teplotě 50 °C. Jde o bílou pevnou látku s obsahem chloridových iontů.

Tento produkt se zpracovává následujícím způsobem:

119 g zásady se rozpustí ve 480 ml vody s přísadou nutného množství kyseliny octové. Vzniklý roztok se zfiltruje s přísadou aktivního uhlí a zásada se znovu vysráží přidáním 20% amoniaku. Produkt se oddělí filtrací za odsávání, promyje vodou a suší při teplotě 45 °C.

Tímto způsobem se v celkovém výtěžku 70 % získá 111 g N-(1-cyklohexyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-5-sulfamoylbenzamidu o teplotě tání 194 až 195 °C.

Spektrum v infračerveném světle prokazuje, že produkt je směsí dvou polymorfních forem.

Příklad 24

N-(1-cyklohexyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-amino-5-ethylsulfonylbenzamid

Použije se baňka o obsahu 1 litr, opatřená míchadlem, teploměrem a kapací nálevkou, v této baňce se rozpustí 98 g (0,378 molu) kyseliny 2-methoxy-4-amino-5-ethylsulfonylbenzové ve 392 ml acetonu a pak se přidá 38 g (0,378 molu) triethylaminu. Okamžitě dochází ke krystalizaci soli organické kyseliny s triethylaminem.

Suspenze se zchladí na 0 °C a pak se po kapkách přidá 41 g (0,378 molu) ethylchloromravenčanu, přičemž teplota se udržuje na hodnotě 0 až 5 °C. Sól se postupně rozpouští a triethylaminhydrochlorid se sráží ve formě jemných bílých krystalů.

Po skončeném přidávání se reakční směs míchá 1/2 hodiny při teplotě 5 °C a pak se po kapkách přidá 72 g 1-cyklohexyl-2-aminomethylpyrrolidinu, přičemž teplota se udržuje v rozmezí 5 až 10 °C. Směs se ještě hodinu míchá, přičemž se teplota nechá stoupnout. Pak se suspenze zchladí, triethylaminhydrochlorid se oddělí filtrací za odsávání a promyje se acetonem.

Filtrát se destiluje ve vakuu do stále hmotnosti. Výsledný odparek se rozpustí ve směsi 800 ml vody a 35 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Roztok se zfiltruje s přísadou aktivního uhlí a pak se alkalizuje přidáním 40 ml 20% amoniaku. Zásada se vysráží ve formě oleje, který se slijí a extrahuje methylenchloridem. Získaný organický roztok se několikrát promyje vodou a vysuší uhlíčitánem draselným. Pak se methylenchlorid odpaří ve vakuu do konstantní hmotnosti; 151 g odparku se rozpustí ve 300 ml horkého isopropylalkoholu. Zchlazením zásada krystalizuje. Tento produkt se oddělí filtrací za odsávání, promyje se isopropylalkoholem a suší při teplotě 45 °C. Získá se 125 g produktu o teplotě tání 162 až 163 °C. Tento produkt se znovu rozpustí v 1 litru vody a 38 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Získaný roztok se zfiltruje s přísadou aktivního uhlí a pak se alkalizuje přidáním 20% amoniaku. Vysrážená zásada je zpočátku viskózní a pak krystalická. Krystalky se oddělí filtrací za odsávání, promyjí se vodou a suší v sušicí peci při teplotě 50 °C.

Získá se 123 g produktu, který obsahuje ještě malé množství vody. Tato zásada se nechá překrystalovat z 355 ml methanolu, čímž se získá 100 g N-(1-cyklohexyl-2-pyr-

rolidinylmethyl)-2-methoxy-4-amino-5-ethylsulfonylbenzamid.

Příklad 25

N-(1-cyklohexylmethyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2,3-dimethoxy-5-sulfamoylbenzamid

26,1 g (0,10 molu) 2,3-dimethoxy-5-sulfamoylbenzové kyseliny, 40 ml vody, 200 ml acetonu a 101,1 g (0,10 molu) triethylaminu se vloží do baňky o obsahu 500 ml, opatřené míchadlem, teploměrem a kapací nálevkou. Roztok se zchladí na teplotu 0 až 5 °C a pak se po kapkách přidá 10,9 g (0,10 molu) ethylchloromravenčanu. Směs se míchá ještě 1,5 hodiny při teplotě 5 °C, načež se po kapkách přidá 19,6 g (0,10 molu) 1-cyklohexylmethyl-2-aminomethylpyrrolidinu. Vytvoří se sraženina, která se mění na masivní sraženinu v průběhu přidávání. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti a pak se nechá stát.

Krystaly se oddělí filtrací, 3× se promyjí vodou a pak ještě 100 ml 10% amoniaku a vysuší se při teplotě 50 °C. Získá se 50 g krystalů.

Tento produkt se rozpustí ve 300 ml vody a 10 ml kyseliny octové, roztok se zfiltruje a filtrát alkalizuje 20 ml amoniaku o hustotě 0,91. Po krystalizaci v lednici se krystaly odfiltrují, promyjí vodou a suší při 50 °C. Ve výtěžku 65 % se získá 28,5 g produktu o teplotě tání 189 °C.

Příklad 26

N-(1-cyklohexyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2,3-dimethoxy-5-methylsulfamoylbenzamid

125,5 g (0,434 molu) methyl-2,3-dimethoxy-5-methylsulfamoylbenzoátu a 500 ml ethylenglykolu se vloží do baňky o obsahu 1 litr, načež se směs zahřeje na 90 °C k rozpouštění složek a pak se zchladí na 50 °C. Přidá se 95 g 1-cyklohexyl-2-aminomethylpyrrolidinu. Reakční směs se udržuje na teplotě 50 °C po dobu 106 hodin. V průběhu reakce se vysráží zásada, vzniklá suspenze se rozpustí v 1,7 litrech vody s 52 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové o hustotě 1,18. Roztok se zfiltruje s přísadou aktivního uhlí a zásada se vysráží přidáním 60 ml 20% amoniaku. Zásada je nejprve kapalná a pak tuhne. Tento produkt se oddělí filtrací za odsávání, promyje se vodou a suší při teplotě 40 °C. Získá se 176,5 g výsledného produktu o teplotě tání 161 až 162 °C.

Získaná zásada se uvede v suspenzi ve 2 litrech vroucí vody, načež se přidá roztok 43 g 85% kyseliny fosforečné a 200 ml vody. Výsledný roztok se zfiltruje s přísadou aktivního uhlí a pak se zchladí. Vykrytalizovaný fosforečnan se oddělí filtrací za

odsávání, promyje se 200 ml ledové vody a suší při teplotě 45 °C. Tímto způsobem se získá 151 g produktu ve formě pevné bílé látky.

Fosfát se za horka rozpustí v 1 800 ml vody a zásada se vysráží přidáním 42 ml hydroxidu sodného. Vzniklá suspenze se zchladí a zfiltruje. Sraženina se promyje vodou a suší při teplotě 45 °C.

Tímto způsobem se ve výtěžku 61 % získá 121 g benzamidu o teplotě tání 162 až 163 °C.

Příklad 27

N-[1-cyklohexyl-2-pyrrolidinylmethyl]-2,3-dimethoxy-5-methylsulfamoylbenzamid

55 g kyseliny 2,3-dimethoxy-5-methylsulfamoylbenzoové, 300 ml tetrahydrofuranu a 20,2 g triethylaminu se vloží do baňky o obsahu 1 l, opatřené míchadlem, teploměrem a kapací nálevkou. Suspenze se míchá 30 minut a pak se zchladí. Při teplotě 0 až 5 °C se po kapkách přidá 27,3 g isopropylchlormravenčanu a pak se směs nechá reagovat 45 minut při téže teplotě. Pak se po kapkách při teplotě 0 až 5 °C přidá 40 g 1-cyklohexyl-2-aminomethylpyrrolidinu, směs se při téže teplotě míchá ještě 30 minut a pak se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Po určité době stání se vzniklá sraženina oddělí filtrací, promyje se 100 ml zchlazeného tetrahydrofuranu a suší se v sušicí peci při teplotě 40 °C; 91 g takto získaného produktu se uvede v suspenzi v 50 mililitrech vroucí vody, směs se míchá ještě hodinu, pak se produkt za horka odfiltruje a suší při teplotě 60 °C.

Získá se 60 g produktu. Tento produkt se rozpustí ve 290 ml 0,5 N kyseliny chlorovodíkové a pak se zfiltruje s přísadou aktivního uhlí 3S.

Filtrát se alkalizuje přidáním 20% amoniaku. Sraženina se oddělí filtrací za odsávání, promyje se vodou a pak se znovu za horka rozpustí ve 420 ml 90% ethanolu. Pak se produkt nechá překrystalovat v lednici, oddělí se filtrací, promyje se vodou a suší v sušicí peci při teplotě 50 °C.

Tímto způsobem se ve výtěžku 63 % získá 55 g výsledného produktu o teplotě tání 166 °C.

Příklad 28

N-[1-cyklohexyl-2-pyrrolidinylmethyl]-2-methoxy-5-methylsulfamoylbenzamid

123 g ethyl-2-methoxy-5-methylsulfamoylbenzoátu, 40 ml vody a 98 g 1-cyklohexyl-2-aminomethylpyrrolidinu se vloží do baňky o obsahu 500 ml, opatřené zpětným chladičem. Suspenze se zahřívá na vodní lázni na teplotu 90 až 95 °C. Po 10 minutách je ester úplně rozpuštěn. Směs se pak zahřívá

ještě 8 hodin, načež se zchladí, čímž dojde k vykrystalizování zásady. Tato zásada se znovu rozpustí v 800 ml vody s přísadou nutného množství kyseliny octové. Roztok se zfiltruje s přísadou aktivního uhlí a zásada se vysráží přidáním 20% amoniaku, současně je přítomen ether k usnadnění krystalizace.

Vzniklá sraženina se oddělí filtrací za odsávání, promyje se vodou a suší v sušicí peci při teplotě 45 °C. Získá se 153 g produktu o teplotě tání 142 až 145 °C.

Zásada se nechá překrystalovat po filtraci sloupcem aktivního uhlí ze 310 ml absolutního ethanolu. Získá se 118 g výsledného produktu o teplotě tání 149 až 151 °C.

Druhé překrystalování se provádí ze 240 mililitrů absolutního ethanolu po filtraci s přísadou aktivního uhlí; N-[1-cyklohexyl-2-pyrrolidinylmethyl]-2-methoxy-5-methylsulfamoylbenzamid se získá ve výtěžku 57 proc. ve formě žlutavě bílých krystalů o teplotě tání 149 až 151 °C.

Spektrum v infračerveném světle prokazuje, že výsledný produkt je směsí dvou krystalických forem.

Příklad 29

N-[1-cyklopropyl-2-pyrrolidinylmethyl]-2-methoxy-5-methylsulfamoylbenzamid

53,5 g kyseliny 2-methoxy-5-sulfinylbenzoové, 740 ml acetonu, 140 ml vody a 35 ml triethylaminu o hustotě 0,726 se vloží do baňky o obsahu 2 litry, opatřené míchadlem, teploměrem a kapací nálevkou. Roztok se zchladí na teplotu 0 až 100 °C a po kapkách se přidá 34,1 g isobutylchlormravenčanu. Směs se míchá 45 minut při teplotě 20 °C, pak se zchladí na 0 °C, po kapkách se přidá 42 g 1-cyklopropyl-2-aminomethylpyrrolidinu. Směs se nechá reagovat při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, olejovitý odparek se rozpustí ve směsi 250 ml vody a 50 ml kyseliny chlorovodíkové o hustotě 1,18 a pak se dvakrát extrahuje 125 ml methylenchloridu. Vodná fáze se pak alkalizuje 70 ml hydroxidu sodného. Vyloučí se žlutá olejovitá kapalina, která se třikrát extrahuje 250 ml methylenchloridu, organická fáze se promyje 3× 100 ml vody a vysuší síranem hořečnatým. Roztok se zfiltruje a rozpouštědlo se odpaří. Získá se olejovitý zbytek, který se rozpustí v 500 ml ethanolu, načež se přidá ekvimolární množství kyseliny citrónové. Směs se odpaří ve vakuu a odparek se rozpustí v 1 000 ml vroucího isopropylalkoholu. Roztok se zchladí, supernatant se slijí a pastovitý produkt se rozpustí v 600 ml vody. Roztok se zfiltruje s přísadou aktivního uhlí a filtrát se odpaří ve vakuu.

Získá se hygroskopický odparek o teplotě tání 70 °C. NMR-spektrum odpovídá předpokládané struktuře.

Příklad 30

N-[1-cyklopentyl-2-pyrrolidinylmethyl]-
-2-methoxy-4-amino-5-sulfamoylbenzamid

104 g (0,40 molu) methyl-2-methoxy-4-amino-5-sulfamoylbenzoátu, 100,8 g (0,60 molu) 1-cyklopentyl-2-aminomethylpyrrolidinu a 36 g vody se vloží do baňky o obsahu 1 litr, opatřené míchadlem, teploměrem a chladičem. Směs se zahřeje na 90 až 95 °C, nechá se stát, pak se znovu zahřeje na 95 °C a vytvořený methanol se oddestiluje. Vzorek reakční směsi v tomto stadiu je úplně rozpustný ve zředěné kyselině octové. Přidá se 500 ml vody, suspenze se zchladí a zfiltruje. Sraženina se promyje vodou, znovu se uvede v suspenzi v 500 ml vody a okyslí 50 ml kyseliny octové. Získaný roztok se zfiltruje za přítomnosti uhlíkové černi, filtrát se alkalizuje 150 ml amoniaku. Sraženina se oddělí filtrací za odsávání, promyje se vodou a vysuší. Získá se 123 g výsledného produktu o teplotě tání 225 °C. Tento produkt se nechá dvakrát překrystalovat ze směsi 600 ml dimethylformamidu a 210 ml vody.

Získá se 93 g výsledného produktu, který obsahuje malé množství rozpouštědla. Tyto krystaly se znovu rozpustí v 500 ml vody a 30 ml kyseliny octové a zfiltrují se s přísadou aktivního uhlí. Zásada se vysráží přidáním 100 ml amoniaku k filtrátu. Vzniklá bílá sraženina se oddělí filtrací za odsávání, promyje se vodou a vysuší v sušicí peci při teplotě 60 °C.

Získá se 80 g amidu o teplotě tání 232 °C. Výtěžek je 50,5 %.

Příklad 31

N-[1-cyklohexyl-2-pyrrolidinylmethyl]-
-2-methoxy-4-amino-5-methylsulfamoyl-
benzamid

58,5 g kyseliny 2-methoxy-4-amino-5-methylsulfamoylbenzoové a 585 ml acetonu se vloží do baňky o obsahu 2 litry, opatřené míchadlem, teploměrem a kapací nálevkou. Směs se míchá za současného přidávání 22,7 g triethylaminu. Vytvoří se pryžovitá sraženina, která pomalu krystalizuje. Po 45 minutách míchání se suspenze zchladí na 0 °C a po kapkách se při teplotě 0 až 5 °C přidá 24,4 g ethylchlormravenčanu. Směs se míchá 45 minut při teplotě 0 až 5 °C a pak se po kapkách přidá 45,5 g 1-cyklohexyl-2-aminomethylpyrrolidinu. Reakční směs se nechá 30 minut chladit a pak se nechá stát při teplotě místnosti. Sraženina triethylaminhydrochloridu se oddělí filtrací a promyje se 100 ml acetonu. Organický roztok se odpaří dosucha ve vakuu. Odparek se rozpustí v 500 ml vody a 50 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Vodná fáze se extrahuje 250 ml methylenchloridu a methylenchlorid se oddestiluje. Vodná fáze se

alkalizuje 70 ml hydroxidu sodného a suspenze se dvakrát extrahuje 250 ml methylenchloridu. Organická fáze se dvakrát promyje 250 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým a pak se odpaří dosucha ve vakuu. Odparek se rozpustí ve 400 ml isopropylalkoholu, přidá se 100 ml isopropylalkoholu s obsahem kyseliny chlorovodíkové přibližně do 5 N a hydrochlorid se nechá vykrystalizovat v lednici. Sraženina se oddělí filtrací a změně na pastovitý produkt přidáním 300 ml acetonu, načež se suší při teplotě 50 °C.

Tímto způsobem se získá 76 g výsledného produktu o teplotě tání 200 °C za rozkladu.

Tento produkt se nechá překrystalovat z 500 ml ethanolu. Uloží se pak do lednice na 3 dny, načež se bílé krystaly oddělí filtrací za odsávání, dvakrát se promyjí 60 mililitry zchlazeného ethanolu a suší při teplotě 30 °C a pak při teplotě 60 °C.

Tímto způsobem se získá 64 g hydrochloridu o teplotě tání 208 °C za rozkladu.

Příklad 32

N-[1-cyklohexylmethyl-2-pyrrolidinyl-
methyl]-2-methoxy-4-amino-5-ethyl-
sulfonfylbenzamid

25,9 g kyseliny 2-methoxy-4-amino-5-ethylsulfonfylbenzoové, 40 ml vody, 200 ml acetonu a 13,9 ml triethylaminu o hustotě 0,726 se vloží do baňky o obsahu 500 ml, opatřené míchadlem, teploměrem a kapací nálevkou. Roztok se zchladí na 0 až 5 °C a po kapkách se přidá 10,9 g ethylchlormravenčanu. Směs se míchá 40 minut při teplotě 0 °C, načež se po kapkách přidá 19,6 g 1-cyklohexylmethyl-2-aminomethylpyrrolidinu. Pak se směs míchá 2 hodiny při teplotě místnosti, načež se nechá stát. Aceton se odpaří ve vakuu a odparek se rozpustí ve 100 ml vody a 25 ml kyseliny octové a zfiltruje za přítomnosti rostlinné černi. Filtrát se alkalizuje 100 ml 40% hydroxidu sodného. Vytvoří se sraženina, která se oddělí filtrací, promyje se velkým množstvím vody a za vlhka se rozpustí ve 230 ml vroucího acetonu. Roztok se za horka zfiltruje za přítomnosti rostlinné černi a filtrát se nechá krystalizovat. Produkt se oddělí filtrací za odsávání, promyje se malým množstvím acetonu a suší v sušicí peci při teplotě 50 °C.

Ve výtěžku 57 % se tímto způsobem získá 25 g produktu o teplotě tání 155 °C.

Příklad 33

N-[1-cyklohexyl-2-pyrrolidinylmethyl]-2-
-methoxy-4-amino-5-methylsulfinyl-
benzamid

Kyselina 2-methoxy-4-amino-5-methyl-
thiobenzoová

3 600 ml methanolu se vloží do baňky o obsahu 6 litrů, opatřené míchadlem, teploměrem, chladičem a kapací nálevkou a po částech se přidá 495 g uhlíčitanu draselného (84 % v peletované formě). Teplota se zvýší na 60 °C, přičemž se uhlíčitan draselný úplně rozpustí. Pak se přidá 357 g methyl-2-methoxy-4-amino-5-thiokyanobenzoátu a 280 ml methyljodidu o hustotě 2,28 opatrně po kapkách při udržování teploty na hodnotě 55 až 60 °C. Pak se směs zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem, zchladí se na 15 °C a vyloučené anorganické soli se oddělí filtrací. Filtrát se odpaří dosucha ve vakuu. Pevný odparek se rozpustí v 1 500 ml vody. Roztok se zfiltruje za přítomnosti rostlinné černi, načež se filtrát okyslí na pH 2 až 3 přidáním kyseliny chlorovodíkové. Vzniklá sraženina se oddělí filtrací za odsávání, promyje se vodou a suší v sušicí peci při teplotě 50 °C. Ve výtěžku 81 % se získá 260 g výsledného produktu o teplotě tání 143 °C.

Kyselina 2-methoxy-4-acetamino-5-methylthiobenzoová

260 g kyseliny 2-methoxy-4-amino-5-methylthiobenzoové a 520 ml kyseliny octové se vloží do baňky o obsahu 2 litry, opatřené míchadlem, teploměrem, chladičem a kapací nálevkou. Pomalu se přidá 123 ml anhydridu kyseliny octové o hustotě 1,082. Teplota se zvýší na 40 °C a reakční směs se pak 1,5 hodiny zahřívá na 85 °C, načež se zchladí a vlije se do směsi 1 000 g ledu a 1 000 ml vody. Vzniklá sraženina se oddělí filtrací a promyje se vodou a suší v sušicí peci při teplotě 50 °C.

Ve výtěžku 89 % se získá 278 g výsledného produktu o teplotě tání 165 °C.

Kyselina 2-methoxy-4-acetamino-5-methylsulfinylbenzoová

127,5 g kyseliny 2-methoxy-4-acetamino-5-methylthiobenzoové a 203 ml kyseliny octové se vloží do baňky o obsahu 500 ml opatřené míchadlem, teploměrem, chladičem a kapací nálevkou. Pak se po kapkách do získané suspenze přidá roztok 50 ml peroxidu vodíku o koncentraci 110 % obj. ve 100 ml kyseliny octové. Dojde k exotermní reakci, teplota se chlazením udržuje na hodnotě 20 až 30 °C; 30 minut po skončení přidávání se roztok vyčeří a pak se udržuje na teplotě 25 až 30 °C další 2 hodiny, načež se rozpouštědlo odpaří dosucha ve vakuu a viskózní odparek se rozpustí ve 250 mililitrech acetonu. Vytvořené krystalky se oddělí filtrací, promyjí se malým množstvím acetonu a suší v sušicí peci při teplotě 50 °C.

Ve výtěžku 81 % se získá 110 g produktu o teplotě tání 196 °C.

N-(1-cyklohexyl-2-pyrrolidinylmethyl)-

-2-methoxy-4-amino-5-methylsulfinylbenzamid

81,3 g (0,30 molu) kyseliny 2-methoxy-4-acetamino-5-methylsulfinylbenzoové, 600 mililitrů acetonu, 120 ml vody a 41,7 ml (0,30 molu) triethylaminu o hustotě 0,726 se vloží do baňky o obsahu 1 litr, opatřené míchadlem, teploměrem, chladičem a kapací nálevkou. Směs se zchladí na 0 °C a po kapkách se přidá 40,8 g (0,30 molu) isobutylchlormravenčanu. Pak se směs míchá 30 minut při odstranění chladicí lázně, pak se znovu zchladí na 0 °C a po kapkách se přidá 54,6 g (0,30 molu) 1-cyklohexyl-2-aminomethylpyrrolidinu. Směs se nechá reagovat hodinu při teplotě místnosti za stálého míchání, načež se nechá stát. Pak se roztok odpaří dosucha. Získá se pastovitý produkt, který se rozpustí ve 200 ml uhlíčitanu sodného a 400 ml vody. Tento roztok se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem 2 hodiny, pak se oddestiluje 50 ml této směsi při nižší teplotě, načež se směs znovu zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Vzniklá suspenze se čtyřikrát extrahuje 200 ml methylenchloridu. Organická fáze se dvakrát promyje 300 ml 10% kyseliny chlorovodíkové, vodná fáze se zfiltruje s přísadou uhlíkové černi a filtrát se alkalizuje 300 ml 40% uhlíčitanu sodného. Suspenze se třikrát extrahuje, pokaždé 300 ml methylenchloridu. Organický roztok se promyje vodou a suší síranem hořečnatým. Roztok se zfiltruje a odpaří dosucha. Získá se 42,5 g benzamidu ve výtěžku 36 %. Tato látka nekrystalizuje.

Produkt se rozpustí ve 150 ml isopropylalkoholu a za borka se přidá roztok 22,7 g hydratované kyseliny citrónové ve 200 ml isopropylalkoholu. Směs se odpaří dosucha, rozpustí v 500 ml vody a zfiltruje za přítomnosti uhlíkové černi 3S a filtrát se odpaří dosucha ve vakuu.

Ve výtěžku 29 % se získá 50,3 g produktu o teplotě tání 125 °C.

NMR-spektrum a spektrum v infračerveném světle souhlasí s předpokládanou strukturou produktu.

Příklad 34

N-(1-cyklopentyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-amino-5-ethylsulfinylbenzamid

Kyselina 2-methoxy-4-acetamino-5-ethylsulfinylbenzoová

123,7 g kyseliny 2-methoxy-4-acetamino-5-ethylthiobenzoové a 184 ml kyseliny octové se vloží do baňky o obsahu 1 litr, opatřené míchadlem, teploměrem, chladičem a kapací nálevkou. Pak se po kapkách přidá roztok 46,5 ml peroxidu vodíku o koncentraci 110 % obj. ve 103 ml kyseliny octové.

Reakce je exotermní a teplota při ní se udržuje na 30 °C. Produkt se nejprve úplně rozpustí a pak vznikne bílá sraženina. Směs se míchá ještě hodinu a pak se zchladí na 10 °C. Sraženina se odfiltruje, promyje kyselinou octovou a suší při 50 °C.

Ve výtěžku 69 % se získá 90 g produktu o teplotě tání 199 °C.

N-(1-cyklopentyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-amino-5-ethylsulfinylbenzamid

85,5 g kyseliny 2-methoxy-4-acetamino-5-ethylsulfinylbenzoové, 85 ml vody, 342 ml acetonu a 31 g triethylaminu se vloží do baňky o obsahu 1 litr, opatřené míchadlem, teploměrem a kapací nálevkou. Směs se míchá do rozpuštění všech složek a pak se po kapkách přidá 32,5 g ethylchlormravenčanu, přičemž teplota se udržuje na 10 °Celsia. Reakční prostředí se míchá 30 minut při teplotě místnosti, pak se zchladí na 5 až 10 °C a v průběhu 1 hodiny se po kapkách přidá 50,4 g 1-cyklopentyl-2-aminomethylpyrrolidinu. Směs se míchá ještě 2 hodiny při teplotě místnosti, načež se odpaří dosucha ve vakuu. Odparek se rozpustí ve 300 mililitrech vody a vzniklá suspenze se extrahuje 500 ml methylenchloridu a pak ještě dvakrát 300 ml methylenchloridu. Organická fáze se dvakrát promyje 200 ml vody a odpaří ve vakuu. Odparek je olejovitá kapalina, která se za horka rozpustí ve 300 ml vody. Přidá se 90 ml hydroxidu sodného a reakční směs se zahřívá 2,5 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem. Vznikne vrstva olejovité kapaliny. Směs se zchladí a extrahuje se dvakrát 250 ml methylenchloridu, načež se organický roztok promyje 3 × 200 ml vody. Pak se organický roztok suší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří dosucha ve vakuu. Odparek se rozpustí ve 320 ml ethylacetátu a výsledný produkt se nechá krystalizovat v lednici. Získané krystaly se oddělí filtrací a suší v sušící peci při teplotě 50 °C.

Tímto způsobem se získá 65 g produktu o teplotě tání 168 °C. Tento produkt se nechá překrystalovat ze směsi 200 ml isopropylalkoholu a 10 ml vody. Roztok se chladí 24 hodin, krystaly se oddělí filtrací a usuší.

Tímto způsobem se ve výtěžku 28 % získá 33 g výsledného produktu o teplotě tání 183 °C.

Příklad 35

N-(1-cyklopentyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2,4-dimethoxy-5-ethylsulfonylbenzamid

Kyselina 2,4-dimethoxy-5-chlorsulfonylbenzoová

1 800 ml kyseliny chlorsulfonové se vloží do baňky o obsahu 4 litry, opatřené míchad-

lem a teploměrem a směs se zchladí na 10 °C. V průběhu 45 minut se pak při teplotním rozmezí 10 až 15 °C po částech přidává 328 g jemně práškové kyseliny 2,4-dimethoxybenzoové. Kyselina se postupně rozpouští v průběhu přidávání. Po přidání veškeré kyseliny se roztok postupně zahřívá na teplotu 55 °C a na této teplotě se udržuje 5 hodin. Roztok se nechá stát přes noc a pak se po částech vlije za stálého míchání a za zevního chlazení do 17 kg ledu. Vysrážená kyselina se oddělí filtrací za odsávání, promyje vodou a suší na vzduchu.

Ve výtěžku 90 % se získá 436 g kyseliny.

Kyselina 2,4-dimethoxy-5-merkaptobenzoová

145 g kyseliny 2,4-dimethoxy-5-chlorsulfonylbenzoové, 393 ml kyseliny octové a 230,5 gramu cínu se vloží do baňky o obsahu 6 litrů opatřené míchadlem, teploměrem a kapací nálevkou a hustá suspenze se zahřívá na teplotu 40 °C. Pak se po kapkách přidá 1 009 ml kyseliny chlorovodíkové o hustotě 1,18, přičemž se směs zchladí tak, aby se teplota pohybovala v rozmezí 40 až 45 °C. Reakce je exotermní. Suspenze se postupně při přidávání kyseliny rozpouští, po přidání polovičního množství kyseliny se však počínají srážet soli cínu. Po přidání celého množství kyseliny se směs zahřívá na vodní lázni na teplotu 55 až 60 °C tak dlouho, až se soli cínu rozpustí. Pak se přidají 2 litry vody a vysrážená kyselina se oddělí filtrací za odsávání a promyje se nejprve 460 ml 10% kyseliny chlorovodíkové a pak vodou. Pak se kyselina okamžitě znovu rozpustí ve vodě s nutným množstvím hydroxidu sodného, roztok se zfiltruje s přísadou aktivního uhlí a kyselina se znovu vysráží přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Vzniklá sraženina se oddělí filtrací za odsávání, promyje se vodou a suší se v sušící peci při teplotě 40 °C.

Tímto způsobem se ve výtěžku 78 % získá 86,5 g kyseliny.

Kyselina 2,4-dimethoxy-5-ethylthiobenzoová

V baňce o obsahu 2 litry, opatřené zpětným chladičem se rozpustí 173 g kyseliny 2,4-dimethoxy-5-merkaptobenzoové v 525 ml vody a 162 ml hydroxidu sodného a přidá se 135 g ethylsulfátu. Vzniklý roztok se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem, pak se zchladí a provádí se ethylace přidáním 40,5 ml hydroxidu sodného a 76 g ethylsulfátu, načež se reakční směs zahřívá tímto způsobem tak dlouho, až je její alkalita velmi nízká.

Pak se přidá 40 ml hydroxidu sodného a směs se zahřívá 1/2 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se roztok zředí 1,4 litry vody a zfiltruje aktivním uhlím.

Kyselina se vysráží přidáním kyseliny chlorovodíkové, oddělí filtrací za odsávání a promyje se vodou. Získaná kyselina se okamžitě znovu rozpustí ve vodě s přísadou uhlíkatu sodného, roztok se zfiltruje přes aktivní uhlí k odstranění nerozpustného podílu a kyselina se znovu vysráží přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Sraženina se oddělí filtrací za odsávání, promyje se vodou a suší v sušicí peci při teplotě 40 °C.

Ve výtěžku 74 % se tímto způsobem získá 144 g výsledného produktu o teplotě tání 94 až 96 °C.

Kyselina 2,4-dimethoxy-5-ethylsulfonfylbenzoová

124 g kyseliny 2,4-dimethoxy-5-ethylthiobenzoové a 765 ml kyseliny octové se vloží do baňky o obsahu 3 litry opatřené zpětným chladičem a směs se mírně zahřívá k rozpuštění všech pevných látek. Pak se přidá 306 ml peroxidu vodíku o koncentraci 112 proc. obj. Roztok se okamžitě vyčeří. Pak se roztok opatrně vaří 3 hodiny a nakonec se zahřívá hodinu přímo na plameni k rozkladu přebytečného peroxidu vodíku.

Zchlazením vykrytalizuje kyselina 2,4-dimethoxy-5-ethylsulfonfylbenzoová. Krystalky se oddělí filtrací, promyjí se 120 ml kyseliny octové a pak vodou a suší se při teplotě 40 °C.

Tímto způsobem se ve výtěžku 70 % získá 99 g výsledného produktu o teplotě tání 207 až 208 °C.

2,4-dimethoxy-5 ethylsulfonfylbenzoylchlorid

82,2 g kyseliny 2,4-dimethoxy-5-ethylsulfonfylbenzoové, 165 ml thionylchloridu a 3 kapky dimethylformamidu se vloží do baňky o obsahu 500 ml, opatřené míchadlem, zpětným chladičem a teploměrem.

Suspenze se pomalu zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Po 1,5 hodině se teplota ustálí na hodnotě 78 až 79 °C. Pak se směs zahřívá další 2 hodiny, pak se opatrně zchladí a přebytek thionylchloridu se odstraní destilací ve vakuu. Pevný odparek se rozpustí ve 125 ml isopropyletheru a krystaly se oddělí filtrací. Pak se krystaly promyjí 125 ml isopropyletheru, hodinu se suší v sušicí peci při teplotě 45 až 50 °C a pak se uloží v exikátoru ve vakuu.

Ve výtěžku 98 % se tímto způsobem získá 86 g chloridu kyseliny o teplotě tání 186 °C.

N-(1-cyklopentyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2,4-dimethoxy-5-ethylsulfonfylbenzamid

33,6 g 1-cyklopentyl-2-aminomethylpyrrolidinu a 200 ml methylethylketonu se vloží do baňky o obsahu 1 litr, opatřené míchad-

lem, teploměrem a chladičem. Roztok se zchladí a po částech se v průběhu 45 minut přidá 58,5 g (0,2 molu) 2,4-dimethoxy-5-ethylsulfonfylbenzoylchloridu, přičemž teplota se udržuje v rozmezí 0 až 5 °C. Pak se získaný roztok udržuje ještě 30 minut při teplotě 5 °C a pak 2,5 hodiny při teplotě místnosti. Po hodinovém míchání při teplotě místnosti se vytvoří sraženina. Krystaly hydrochloridu se oddělí filtrací, promyjí se 50 ml methylethylketonu a suší v sušicí peci při teplotě 50 až 60 °C.

Tímto způsobem se získá 82 g hydrochloridu o teplotě tání 186 °C.

Tento produkt se rozpustí ve 400 ml vody a zfiltruje za přítomnosti aktivního uhlí. Filtrát se alkalizuje 25 ml hydroxidu sodného a zředí 75 ml vody. Sraženina velmi rychle krystalizuje. Krystaly se oddělí filtrací za odsávání, promyjí se vodou a suší v sušicí peci při teplotě 50 až 60 °C.

Tímto způsobem se získá 69 g výsledného produktu o teplotě tání 113 °C.

Zásada se nechá překrystalovat z 210 ml 90% ethanolu. Krystaly se chladí přes noc, pak se oddělí filtrací za odsávání, promyjí se 70 ml 90% ethanolu a pak 100 ml vody. Pak se krystaly suší v sušicí peci při teplotě 50 °C.

Ve výtěžku 73 % se získá 62 g benzamidu o teplotě tání 162 °C.

Příklad 36

N-(1-cykloheptyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-5-methylsulfonfylbenzamid

52 g 1-cykloheptyl-2-aminomethylpyrrolidinu a 240 ml vody se vloží do baňky o obsahu 500 ml, opatřené míchadlem, chladičem a teploměrem. Směs se zchladí na 0 °C a pak se po částech přidá 62,1 g (0,250 molu) 2-methoxy-5-methylsulfonfylbenzoylchloridu, přičemž teplota se udržuje v rozmezí 0 až 5 °C. Pak se teplota nechá stoupnout, přibližně při teplotě 20 °C dojde k exotermní reakci a teplota stoupne na 30 °C. Po hodinovém míchání jsou všechny pevné látky rozpuštěny. Reakce se nechá probíhat ještě 30 minut a pak se roztok zfiltruje za přítomnosti přípravku antikarbon 3S. Filtrát se alkalizuje 20 ml hydroxidu sodného, zředěného 80 ml vody. Vznikne prýžovitá sraženina, která postupně krystalizuje. Krystaly se oddělí filtrací za odsávání, promyjí se vodou a suší v sušicí peci při teplotě 50 °C.

Získá se 90,5 g produktu o teplotě tání 112 až 113 °C.

Zásada se nechá dvakrát překrystalovat, a to z 225 ml a pak z 200 ml methanolu s obsahem 30 % vody. Bílé krystaly se oddělí filtrací za odsávání a suší v sušicí peci při teplotě 40 °C.

Ve výtěžku 53 % se tímto způsobem získá 54 g výsledného produktu o teplotě tání 118 °C.

Příklad 37

N-(1-cykloheptylmethyl-2-pyrrolidinyl-methyl)-2-methoxy-4-amino-5-methyl-sulfamoylbenzamid

6,5 g kyseliny 2-methoxy-4-amino-5-methylsulfamoylbenzoové, 75 ml acetonu, 14 ml vody a 3,5 ml triethylaminu o hustotě 0,726 se vloží do baňky o obsahu 250 ml, opatřené míchadlem, teploměrem, chladičem a kapací nálevkou. Roztok se zchladí na teplotu 0 až 5 °C a po kapkách se přidá 2,7 g ethylchlormravenčanu. Pak se reakční směs míchá 45 minut při teplotě místnosti, načež se znovu zchladí na 0 °C. Po kapkách se přidá 6,8 g 1-cykloheptylmethyl-2-aminomethylpyrrolidinu a reakční směs se nechá reagovat 2 hodiny a pak se nechá stát. Rozpouštědlo se oddestiluje a pevný odparek se rozpustí ve směsi 50 ml vody a 20 ml kyseliny chlorovodíkové o hustotě 1,18. Získaná suspenze se alkalizuje amoniakem, načež se třikrát extrahuje 50 ml methylenchloridu. Organická fáze se dvakrát promyje 50 ml vody, vysuší síranem hořečnatým a filtruje. Filtrát se odpaří dosucha ve vakuu. Odparek se rozpustí ve směsi 80 ml vody a 20 ml kyseliny chlorovodíkové o hustotě 1,18. Dojde k vykryštalizování hydrochloridu, který se oddělí filtrací za odsávání, promyje se vodou a suší v sušicí peci při teplotě 50 °C.

Získá se 7 g produktu o teplotě tání 230 °Celsia.

Tento produkt se nechá překrystalovat z 300 ml ethanolu.

Ve výtěžku 35 % se získá 4,3 g benzamidhydrochloridu o teplotě tání 228 °C.

Příklad 38

N-(1-cykloheptylmethyl-2-pyrrolidinyl-methyl)-2-methoxy-4-amino-5-ethylsulfonylbenzamid

4,9 g kyseliny 2-methoxy-4-amino-5-ethylsulfonylbenzoové, 57 ml acetonu, 10 ml vody a 2,6 ml triethylaminu o hustotě 0,726 se vloží do baňky o obsahu 250 ml, opatřené míchadlem, teploměrem, chladičem a kapací nálevkou. Roztok se zchladí na teplotu 0 až 5 °C a po kapkách se přidá 2,1 g ethylchlormravenčanu. Reakční směs se míchá 45 minut při teplotě místnosti a pak se zchladí na 0 °C a po kapkách se přidá 5,3 g 1-cykloheptylmethyl-2-aminomethylpyrrolidinu. Pak se reakční směs míchá 4 hodiny, načež se nechá stát přes noc. Rozpouštědlo se odpaří dosucha a odparek se rozpustí ve směsi 60 ml vody a 15 ml kyseliny chlorovodíkové o hustotě 1,18. Směs se třikrát extrahuje 50 ml methylenchloridu, organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a zfiltruje a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Odparek se rozpustí ve 100 ml vody. Roztok se zfiltruje za přítomnosti uhlíkové

černí a filtrát se alkalizuje 7 ml amoniaku o hustotě 0,91. Dojde k vysrážení pryžovitého produktu. Tento produkt se třikrát extrahuje 50 ml methylenchloridu. Organická fáze se dvakrát promyje 50 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým a zfiltruje se. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a odparek se nechá překrystalovat ze 100 ml isopropylalkoholu.

Ve výtěžku 52 % se tímto způsobem získá 4,5 g výsledného produktu o teplotě tání 156 °C.

Příklad 39

N-(1-cyklopropylmethyl-2-pyrrolidinyl-methyl)-2,4-dimethoxy-5-methylsulfonylbenzamid

Kyselina 2,4-dimethoxy-5-methylsulfonylbenzoová

930 ml vody, 208 g siřičitanu sodného a 277 g hydrogenuhličitanu sodného se vloží do baňky o obsahu 6 litrů, opatřené utěsněným míchadlem, zpětným chladičem a teploměrem. Směs se zahřívá na teplotu 70 až 80 °C a postupně se přidává 309 g kyseliny 2,4-dimethoxy-5-chlorsulfonylbenzoové.

Při rozpouštění kyseliny se současně vyvine velké množství kysličníku uhličitého. Přidávání kyseliny trvá 45 minut. Směs se zahřívá další 2 hodiny na teplotu 70 až 80 °Celsia po ukončení reakce. Výsledný roztok má pH 7.

Pak se k reakční směsi přidá 220 ml 30% hydroxidu sodného, 1120 ml absolutního alkoholu a 470 g methyljodidu a roztok se opatrně zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Po 3,5 hodinách dojde ke ztrátě hmotnosti roztoku o 50 g a při zkoušce fenoltaleinem je roztok pouze slabě alkalický.

Pak se přidá 50 g methyljodidu a 110 ml hydroxidu sodného a reakční směs se znovu zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Teplota varu se postupně zvyšuje ze 65 na 75 °C. Znovu dojde ke ztrátě hmotnosti, avšak roztok zůstává alkalický. Zahřívání se provádí celkem 8 hodin.

Oddestiluje se 500 ml alkoholu a zbytek se rozpustí ve 2 litrech vody, čímž dojde k rozpuštění anorganických solí. Získaný roztok, který je slabě zakalený, se zfiltruje přes aktivní uhlí. Kyselina 2,4-dimethoxy-5-methylsulfonylbenzoová se sráží přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové tak dlouho, až je pozitivní reakce na Kongo červeně. Pak se produkt oddělí filtrací za odsávání, promyje se vodou a suší při teplotě 60 °C.

Ve výtěžku 89 % se tímto způsobem získá 255 g produktu.

2,4-dimethoxy-5-methylsulfonylbenzoylchlorid

Jako výchozí látka se použije 161 g kyseliny 2,4-dimethoxy-5-methylsulfonylbenzoové; 590 g thionylchloridu, 5 kapek dimethylformamidu a přibližně polovina svrchu uvedené kyseliny se vloží do baňky o obsahu 2 litry, opatřené zpětným chladičem. Vzniklá suspenze se zahřívá na vodní lázni na teplotu 53 °C přibližně 5 minut. Pak se přidá druhá polovina organické kyseliny a směs se zahřívá 20 minut na teplotu 60 až 65 °C a pak 45 minut na teplotu 70 až 75 °C. Barva kapalného prostředí se změní na žlutou. Kyselina se pomalu rozpouští a současně začíná krystalizovat chlorid této kyseliny. Jakmile je reakce ukončena, oddestiluje se přebytečný thionylchlorid do konstantní hmotnosti ve vakuu.

Ve výtěžku 98 % se tímto způsobem získá 169 g chloridu svrchu uvedené kyseliny o teplotě tání 203 °C za rozkladu.

N-(1-cyklopropylmethyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2,4-dimethoxy-5-methylsulfonylbenzamid

74 g 1-cyklopropylmethyl-2-aminomethylpyrrolidinu a 460 ml chloroformu se vloží do baňky o obsahu 1 litr, opatřené míchadlem a teploměrem. Postupně se přidá 134 g jemně práškovatého 2,4-dimethoxy-5-methylsulfonylbenzoylchloridu. Teplota se udržuje v rozmezí 5 až 10 °C chlazením v ledové lázni. Každý podíl chloridu se okamžitě rozpustí, přidávání chloridu trvá 1 hodinu. Směs se míchá ještě hodinu při 5 °C a pak další hodinu při teplotě místnosti.

Získaný roztok se rozpustí v 1 litru vody a chloroform se oddestiluje. Zbývá suspenze s obsahem sraženiny, která se oddělí filtrací za odsávání, promyje a suší. Tímto způsobem se získá 6 g kyseliny 2,4-dimethoxy-5-methylsulfonylbenzoové o teplotě tání 208 až 210 °C.

Vodný roztok se alkalizuje přidáním 20% amoniaku tak dlouho, až reakce na fenolftalein je alkalická. Přidá se ether k usnadnění krystalizace zásady. Produkt se oddělí filtrací, promyje vodou a suší při teplotě 45 °C.

Ve výtěžku 81 % se získá 153 g produktu o teplotě tání 193 až 196 °C.

Po překrystalování z 900 ml acetonitrilu se získá v celkovém výtěžku 70 % 133 g benzamidu o teplotě tání 190 až 191 °C.

Příklad 40

N-(1-cykloooktylmethyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2,3-dimethoxy-5-sulfamoylbenzamid

13 g 2,3-dimethoxy-5-sulfamoylbenzoové kyseliny, 130 ml acetonu, 28 ml vody a 7 ml triethylaminu o hustotě 0,726 se vloží do baňky o obsahu 250 ml, opatřené míchadlem, teploměrem, chladičem a kapací nálevkou. Výsledná suspenze se zchladí na

0 °C, načež se po kapkách přidá 5,4 g ethylchloromravenčanu a reakční směs se nechá reagovat při teplotě místnosti. Pak se směs znovu zchladí na 0 °C a po kapkách se přidá 13,8 g 1-cykloooktyl-2-aminomethylpyrrolidinu. Reakční směs se nechá znovu zteplat na teplotu místnosti a nechá se stát.

Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a odparek se rozpustí ve směsi 100 ml vody a 20 mililitrech kyseliny chlorovodíkové o hustotě 1,18. Roztok se třikrát extrahuje 25 ml methylenchloridu. Získají se 3 fáze. Vodný roztok a střední fáze se alkalizují přidáním 25 ml amoniaku o hustotě 0,91. Vysráží se pryzgovitý produkt, který pomalu krystalizuje. Tento produkt se oddělí filtrací, promyje se vodou a suší v sušicí peci při teplotě 40 °C. Pak se nechá produkt překrystalovat ze 100 ml isopropylalkoholu. Krystalky se oddělí filtrací, promyjí malým množstvím isopropylalkoholu a suší při teplotě 50 °C.

Ve výtěžku 38 % se tímto způsobem získá 3,6 g produktu o teplotě tání 164 °C.

Příklad 41

N-(1-cykloheptylmethyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2,3-dimethoxy-5-sulfamoylbenzamid

13 g kyseliny 2,3-dimethoxy-5-sulfamoylbenzoové, 150 ml acetonu, 28 ml vody a 7 ml triethylaminu o hustotě 0,726 se vloží do baňky o obsahu 250 ml, opatřené míchadlem, teploměrem, chladičem a kapací nálevkou. Výsledný roztok se zchladí na teplotu 0 až 5 °C. Po kapkách se přidá 5,4 g ethylchloromravenčanu a reakční směs se míchá 45 minut při teplotě místnosti a pak se znovu zchladí na teplotu 0 °C. Po kapkách se přidá 13,7 g 1-cykloheptylmethyl-2-aminomethylpyrrolidinu. Pak se reakční směs hodinu míchá při teplotě místnosti, načež se nechá stát. Vzniklé krystalky se oddělí filtrací za odsávání, promyjí se vodou a suší v sušicí peci při teplotě 30 °C.

Ve výtěžku 98 % se tímto způsobem získá 22,3 g výsledného produktu o teplotě tání 180 °C.

Tento produkt se nechá překrystalovat ze 400 ml isopropylalkoholu.

Ve výtěžku 63 % se tímto způsobem získá 14,3 g výsledného amidu o teplotě tání 180 °C.

Příklad 42

N-(1-cyklopropylmethyl-3-pyrrolidinyl)-2-methoxy-5-sulfamoylbenzamid

30 g 1-cyklopropylmethyl-3-aminopyrrolidinu a 300 ml vody se vloží do baňky o obsahu 1 litr, opatřené míchadlem, teploměrem a chladičem. Směs se zchladí na teplotu 10 °C a po částech se přidá 50 g 2-methoxy-5-sulfamoylbenzoylchloridu. Tep-

lota výsledné suspenze stoupne na 20 °C a pak se směs hodinu zahřívá na teplotu 30 °C. Roztok se zfiltruje s přísadou aktivního uhlí a pak se alkalizuje 20% amoniakem. Vytvoří se pryžovitá sraženina, která postupně krystalizuje. Krystalky se oddělí filtrací, promyjí se vodou a suší se v sušicí peci při teplotě 50 °C. Tímto způsobem se získá 66 g produktu o teplotě tání 142 °C.

Tento produkt se nechá překrystalizovat ze 400 ml ethanolu.

Ve výtěžku 64 % se získá 45 g N-(1-cyklopropylmethyl-3-pyrrolidinyl)-2-methoxy-5-sulfamoylbenzamid o teplotě tání 150° Celsia.

Příklad 43

N-(1-cyklohexylmethyl-3-pyrrolidinyl)-2-methoxy-5-methylsulfonylbenzamid

36,4 g 1-cyklohexylmethyl-3-aminopyrrolidinu a 200 ml vody se vloží do baňky o obsahu 500 ml opatřené míchadlem a teplo-
měrem. Roztok se zchladí na 5 °C a pak se po částech přidá 47,4 g 2-methoxy-5-methylsulfonylbenzoylchloridu. Suspenze se míchá 2 hodiny při teplotě 20 °C a pak ještě hodinu při teplotě 30 °C. Pak se reakční směs nechá stát, načež se silně okyslí přidáním 30 ml kyseliny chlorovodíkové o hustotě 1,18. Malý nerozpustný podíl se odfiltruje a zásada se vysráží alkalizací přidáním 60 ml hydroxidu sodného. Zásada je zpočátku olejovitá, postupně však krystalizuje. Bílé krystaly se oddělí filtrací, promyjí se vodou a suší se v sušicí peci při teplotě 50 °C. Tímto způsobem se získá 57,2 g výsledného produktu o teplotě tání 152 °C.

Tento produkt se nechá za horka překrystalizovat po filtraci ze 600 ml methanolu. Produkt krystalizuje přes noc v lednici. Vzniklé krystaly se oddělí filtrací, promyjí se malým množstvím methanolu a suší se v sušicí peci při teplotě 60 °C.

Tímto způsobem se získá ve výtěžku 68 procent 51 g N-(1-cyklohexylmethyl-2-pyrrolidinyl)-2-methoxy-5-methylsulfonylbenzamid o teplotě tání 157 °C.

Příklad 44

N-(1-cyklopropylmethyl-3-pyrrolidinyl)-2-methoxy-4-amino-5-methylsulfonylbenzamid

7,8 g kyseliny 2-methoxy-4-amino-5-methylsulfonylbenzoové, 70 ml acetonu, 10 ml vody a 3 g triethylaminu se vloží do baňky o obsahu 250 ml, opatřené míchadlem, teplo-
měrem a kapací nálevkou. Roztok se zchladí na teplotu 0 °C a po kapkách se přidá 4,3 g isobutylchlormravenčanu. Pak se směs míchá ještě 45 minut při teplotě 0 až 5 °C, načež se po kapkách přidá 4,6 g 1-cyklopropylmethyl-3-aminopyrrolidinu. Reakční směs se nechá reagovat 2 hodiny při tep-

lotě místnosti, načež se přidá 70 ml vody a 7 ml hydroxidu sodného. Aceton se odpaří ve vakuu a vodná fáze se okyslí přidáním 10 ml kyseliny chlorovodíkové o hustotě 1,18.

Vodná fáze se alkalizuje přidáním 15 ml amoniaku. Vysráží se pryžovitý produkt, který se oddělí slitím, a pak se promyje třikrát 30 ml vody. Viskózní zbytek se za horka rozpustí ve směsi 90 ml isopropylalkoholu a 10 ml vody. Roztok se za horka zfiltruje a pak se nechá krystalizovat v lednici. Získané krystaly se oddělí filtrací, promyjí se vodou a suší v sušicí peci při teplotě 50 °C.

Ve výtěžku 50 % se tímto způsobem získá 5,8 g výsledného produktu o teplotě tání 177 °C.

Příklad 45

N-(1-cyklopropylmethyl-3-pyrrolidinyl)-2-methoxy-4-amino-5-ethylsulfonylbenzamid

64,8 g kyseliny 2-methoxy-4-amino-5-ethylsulfonylbenzoové, 650 ml acetonu a 25,2 g triethylaminu se vloží do baňky o obsahu 1 litr, opatřené míchadlem, teplo-
měrem a kapací nálevkou. Dojde k úplnému rozpuštění pevných látek, načež se počne rychle srážet sůl s triethylaminem. Reakční směs se zchladí na teplotu 0 °C a pak se po kapkách přidá 35 g isobutylchlormravenčanu. Pak se reakční směs míchá ještě 45 minut při teplotě 0 až 5 °C, načež se po kapkách přidá ještě 37 g 1-cyklopropylmethyl-3-aminopyrrolidinu. Reakční směs se nechá reagovat 2 hodiny při teplotě místnosti, po této době se přidá ještě 500 ml vody a aceton se odstraní odpařením ve vakuu. Zbývá olejovitá kapalina, která se extrahuje methylenchloridem. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří do sucha ve vakuu. Odparek se za horka rozpustí v 500 ml diethylkarbonátu a produkt se nechá krystalizovat v lednici. Krystaly se oddělí filtrací, promyjí se malým množstvím etheru a suší v sušicí peci při teplotě 40 °C.

Získá se 78 g produktu o teplotě tání 71 až 72 °C.

Příklad 46

N-(1-cyklohexylmethyl-3-pyrrolidinyl)-2-methoxy-4-amino-5-ethylsulfonylbenzamid

7,8 g kyseliny 2-methoxy-4-amino-5-ethylsulfonylbenzoové, 70 ml acetonu, 10 ml vody a 3 g triethylaminu se vloží do baňky o obsahu 250 ml, opatřené míchadlem, teplo-
měrem a kapací nálevkou. Směs se zchladí na 0 °C a pak se po kapkách přidá 4,1 g isobutylchlormravenčanu. Pak se směs míchá ještě 45 minut při teplotě 0 °C, načež se

přidá 6 g 1-cyklohexylmethyl-3-aminopyrrolidinu. Reakce trvá 2 hodiny při teplotě místnosti, pak se přidá 80 ml vody a 5 ml hydroxidu sodného, načež se aceton odpaří ve vakuu. Získaná olejovitá kapalina se dvakrát promyje 100 ml vody a pak se za horka rozpustí v 50 ml ethylacetátu. Směs se zchladí v lednici, krystaly se oddělí filtrací, promyjí se malým množstvím ethylacetátu a pak se suší v sušicí peci při teplotě 50 °C.

Ve výtěžku 74 % se tímto způsobem získá 9,4 g benzamidu o teplotě tání 146 °C.

Příklad 47

N-(1-cyklohexyl-3-pyrrolidinyl)-
-2-methoxy-4-amino-5-ethylsulfinyl-
benzamid

8,5 g kyseliny 2-methoxy-4-acetamido-5-ethylsulfinylbenzoové, 70 ml acetonu, 10 ml vody a 3 g triethylaminu se vloží do baňky o obsahu 250 ml, opatřené míchadlem, teploměrem a kapací nálevkou. Roztok se zchladí na teplotu 0 °C a pak se po kapkách přidá 4,2 g isobutylchlormravenčanu. Směs se míchá ještě 45 minut při teplotě 0 °C, načež se přidá 6 g 1-cyklohexylmethyl-3-aminopyrrolidinu. Směs se nechá reagovat 2 hodiny při teplotě místnosti a pak se přidá 50 ml vody a aceton se odpaří ve vakuu. K vodnému zbytku se přidá 10 ml roztoku uhličitanu sodného a 50 ml vody a směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem 5 hodin a pak se zchladí. Suspenze se dvakrát extrahuje 50 ml methylenchloridu, organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a zfiltruje. Filtrát se odpaří do sucha ve vakuu a odparek se rozpustí v 70 mililitrech horkého ethylacetátu. Produkt se nechá překrystalovat zchlazením, zfiltruje se, promyje se malým množstvím etheru a pak se suší v sušicí peci při teplotě 50 °C.

Tímto způsobem se získá 8,2 g výsledného produktu o teplotě tání 143 °C. Tento produkt se nechá podruhé překrystalovat z 90 ml ethylacetátu. Získá se 6,8 g amidu o teplotě tání 146 °C.

Příklad 48

N-(1-cyklopropylmethyl-3-pyrrolidinyl)-
-2,4-dimethoxy-5-ethylsulfonyl-
benzamid

8,2 g kyseliny 2,4-dimethoxy-5-ethylsulfonylbenzoové, 70 ml acetonu, 10 ml vody a 4,2 ml triethylaminu o hustotě 0,726 se vloží do baňky o obsahu 250 ml, opatřené míchadlem, teploměrem a kapací nálevkou. Získaný roztok se zchladí a po kapkách se přidá 4,2 g isobutylchlormravenčanu, přičemž teplota se udržuje na hodnotě 0 °C. Reakční směs se nechá reagovat při této teplotě 45 minut a pak se po kapkách přidá 4,6 g 1-cyklopropylmethyl-3-aminopyrrolidi-

nu. Pak se směs míchá ještě 2 hodiny při teplotě místnosti, načež se přidá 50 ml vody a 5 ml hydroxidu sodného. Aceton se odpaří ve vakuu a nerozpustný olej se třikrát extrahuje 50 ml methylenchloridu. Organická fáze se dvakrát promyje 50 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří do sucha. Olejovitý zbytek se za horka rozpustí v 80 ml butylacetátu. Roztok se zfiltruje a pak se nechá krystalizovat v lednici. Jednotlivé krystalky se oddělí filtrací za odsávání, promyjí se malým množstvím etheru a suší se v sušicí peci při teplotě 50 °C.

Ve výtěžku 67 % se získá 8 g produktu o teplotě tání 106 °C.

Příklad 49

N-(1-cyklopropylmethyl-3-pyrrolidinyl-
methyl)-2,3-dimethoxy-5-sulfamoyl-
benzamid

6,6 g kyseliny 2,3-dimethoxy-5-sulfamoylbenzoové, 50 ml acetonu, 10 ml vody a 3,6 mililitra triethylaminu o hustotě 0,726 se vloží do baňky o obsahu 250 ml, opatřené míchadlem, teploměrem a kapací nálevkou. Roztok se zchladí na teplotu 0 až 5 °C a po kapkách se přidá 3,6 g isobutylchlormravenčanu. Směs se nechá reagovat 30 minut při téže teplotě a pak se po kapkách přidá 4,8 g 1-cyklopropylmethyl-3-aminomethylpyrrolidinu. Reakční směs se hodinu míchá při teplotě místnosti, pak se přidá 50 ml vody a aceton se odpaří ve vakuu. Pak se přidá ještě 50 ml vody a roztok se alkalizuje přidáním 5 ml amoniaku o hustotě 0,91. Vysráží se olejovitá kapalina a suspenze se pak extrahuje 3 × 50 ml methylenchloridu. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a pak odpaří ve vakuu. Odparek se rozpustí ve vroucím ethylacetátu. Roztok se nechá za horka krystalizovat. Vytvořené krystaly se zchladí, oddělí filtrací a suší v sušicí peci při teplotě 50 °C.

Ve výtěžku 27 % se tímto způsobem získá 2,7 g výsledného produktu o teplotě tání 146 °C.

Příklad 50

N-(1-cyklohexylmethyl-3-pyrrolidinyl)-
-2,3-dimethoxy-5-sulfamoylbenzamid

7,85 g kyseliny 2,3-dimethoxy-5-sulfamoylbenzoové, 50 ml acetonu, 10 ml vody a 3 g triethylaminu se vloží do baňky o obsahu 250 ml, opatřené míchadlem, teploměrem a kapací nálevkou. Směs se zchladí na teplotu 0 °C a po kapkách se přidá 4,2 g isobutylchlormravenčanu. Pak se směs míchá 45 minut při teplotě 0 °C, načež se přidá 6 g 1-cyklohexylmethyl-3-aminopyrrolidinu. Směs se míchá ještě 2 hodiny při teplotě místnosti, pak se přidá 80 ml vody

a aceton se odpaří ve vakuu. Dojde ke krystalizaci produktu, který se oddělí filtrací a promyje vodou, načež se znovu rozpustí ve směsi 150 ml vody a 20 ml kyseliny chlorovodíkové. Roztok se zfiltruje s přísadou aktivního uhlí a filtrát se alkalizuje amoniakem. Vysráží se olejovitá kapalina, která pomalu krystalizuje. Krystaly se oddělí filtrací za odsávání, promyjí se vodou a suší v sušicí peci při teplotě 50 °C.

Ve výtěžku 53 % se tímto způsobem získá 6,8 g výsledného produktu o teplotě tání 167 °C.

Příklad 51

N-(1-cyklopropylmethyl-3-pyrrolidinyl)-2-methoxy-5-ethylsulfonylbenzamid

7,3 g kyseliny 2-methoxy-5-ethylsulfonylbenzoové, 70 ml acetonu, 10 ml vody a 4 g triethylaminu se vloží do baňky o obsahu 250 ml, opatřené míchadlem, teploměrem a kapací nálevkou. Roztok se zchladí na teplotu 0 °C a po kapkách se přidá 4,2 g isobutylchlormravenčanu. Pak se reakční směs míchá ještě 45 minut při teplotě 0 až 5 °C a pak se po kapkách přidá 4,6 g (0,033 molu) 1-cyklopropylmethyl-3-aminopyrrolidinu. Reakční směs se pak nechá stát 2 hodiny.

Přidá se 50 ml vody a 5 ml 40% hydroxidu sodného, aceton se odpaří ve vakuu a výsledná suspenze se dvakrát extrahuje 50 mililitry methylenchloridu. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a filtruje a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Olejovitá kapalina se rozpustí v 80 ml isopropylalkoholu a okyslí se 7 ml ethanolového roztoku kyseliny chlorovodíkové o koncentraci přibližně 4,7 N, načež se nechá stát v lednici.

Krystaly se oddělí filtrací a suší v sušicí peci při teplotě 50 °C.

Ve výtěžku 46 % se tímto způsobem získá 5,5 g hydrochloridu o teplotě tání 170 °C.

Příklad 52

N-(1-cyklopropylmethyl-3-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-5-sulfamoylbenzamid

5,8 g kyseliny 2-methoxy-5-sulfamoylbenzoové, 50 ml acetonu, 10 ml vody a 3,6 mililitru triethylaminu o hustotě 0,726 se vloží do baňky o obsahu 250 ml, opatřené míchadlem, teploměrem a kapací nálevkou. Roztok se zchladí na teplotu 10 °C a pak se po kapkách přidá 3,6 g isobutylchlormravenčanu. Směs se nechá reagovat 30 minut při teplotě 0 °C a pak se po kapkách přidá 4,5 g 1-cyklopropylmethyl-2-aminomethylpyrrolidinu. Reakční směs se nechá reagovat hodinu při teplotě místnosti. Pak se přidá 50 ml vody a aceton se odpaří ve vakuu. Reakční směs se zředí ještě 50 ml vo-

dy a pak se alkalizuje 10 ml amoniaku o hustotě 0,91. Viskózní produkt, který se tímto způsobem vysráží, pomalu krystalizuje. Pevný podíl se oddělí filtrací, promyje se vodou a nechá se překrystalovat z 50 ml ethanolu.

Ve výtěžku 41 % se tímto způsobem získá 3,8 g výsledného benzamidu o teplotě tání 177 °C.

Příklad 53

N-(1-cyklooktyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2,4-dimethoxy-5-methylsulfonylbenzamid

13 g kyseliny 2,4-dimethoxy-5-methylsulfonylbenzoové, 150 ml acetonu, 28 ml vody a 7 ml triethylaminu o hustotě 0,726 se vloží do baňky o obsahu 250 ml, opatřené míchadlem, teploměrem, chladičem a kapací nálevkou. Suspenze se zchladí na teplotu 0 až 5 °C, načež se po kapkách přidá 5,4 g ethylchlormravenčanu. Směs se míchá ještě 45 minut při teplotě místnosti, pak se zchladí na teplotu 0 °C a po kapkách se přidá 13,8 g 1-cyklooktyl-2-aminopyrrolidinu.

Všechny složky se úplně rozpustí. Reakční směs se ještě míchá při teplotě místnosti a pak se nechá stát. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a odparek se rozpustí ve 100 ml vody a 20 ml kyseliny chlorovodíkové o hustotě 1,18. Organická fáze se třikrát extrahuje 50 ml methylenchloridu, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří do sucha ve vakuu. Odparek se rozpustí ve 100 ml vody. Roztok se zfiltruje za přítomnosti uhlíkové černi a filtrát se alkalizuje 10 ml amoniaku. Vysráží se prýžovitý produkt, který se třikrát extrahuje 50 ml methylenchloridu, organický roztok se dvakrát promyje 50 ml vody a vysuší se síranem hořečnatým. Po filtraci se rozpouštědlo odpaří ve vakuu a odparek se nechá překrystalovat z 200 ml isopropylalkoholu. Krystaly se oddělí filtrací, dvakrát se promyjí malým množstvím zchlazeného isopropylalkoholu a suší v sušicí peci při teplotě 50 °C.

Ve výtěžku 63 % se získá 14,2 g produktu o teplotě tání 158 až 159 °C.

Příklad 54

N-(1-cyklopentyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2,4-dimethoxy-5-methylsulfonylbenzamid

91 g kyseliny 2,4-dimethoxy-5-methylsulfonylbenzoové, 400 ml acetonu, 130 ml vody a 48,6 ml triethylaminu se vloží do baňky o obsahu 1 litr, opatřené míchadlem, teploměrem a kapací nálevkou. Do získaného roztoku se vlije při teplotě 10 °C 47,6 g isobutylchlormravenčanu. Pak se směs míchá ještě 40 minut, načež se po kapkách při

teplotě 0 °C přidá 58,8 g 1-cyklopentyl-2-aminomethylpyrrolidinu. Po 30minutovém míchání při teplotě místnosti vznikne sraženina. Směs se nechá stát, pak se sraženina oddělí filtrací, promyje se vodou a suší. Tímto způsobem se získá 74 g surového produktu o teplotě tání 198 °C.

Filtrát se odpaří do sucha ve vakuu. Odparek se rozpustí ve 200 ml vody a 20 ml hydroxidu sodného. Nerozpustný produkt se odfiltruje, promyje vodou a suší. Získá se 47 g výsledného produktu.

Směs prvního a druhého produktu se rozpustí v 1300 ml vody s obsahem 40 ml kyseliny chlorovodíkové o hustotě 1,18. Roztok se zfiltruje za přítomnosti 5 g aktivního uhlí a produkt se znovu vysráží přidáním 45 ml hydroxidu sodného. Vytvoří se pryzgovitý produkt, který pomalu krystalizuje. Tento produkt se oddělí filtrací, promyje se vodou a vysuší se v sušicí peci při teplotě 60 °C.

Tímto způsobem se získá 95 g amidu.

Získané krystaly se rozpustí ve 2500 ml vroucího acetonitrilu. Roztok se zfiltruje a zchladí se v lednici. Sraženina se oddělí filtrací za odsávání, promyje se malým množstvím acetonitrilu a pak vodou, načež se suší v sušicí peci při teplotě 50 °C.

Ve výtěžku 51 % se tímto způsobem získá 73 g výsledného produktu o teplotě tání 212 °C.

Výsledné produkty, získané způsobem podle vynálezu, je možno použít ve formě kapslí, tablet, pilulek, v granulované formě nebo ve formě injekčních roztoků. Příprava těchto lékových forem je sama o sobě známa. Při jejich výrobě je možno použít inertních nosičů, jako jsou například laktóza, stearan hořečnatý, škrob, mastek, celulóza, levilit, laurylsírany alkalických kovů, sacharóza a další nosiče, běžně používané při výrobě léků.

Sloučeniny získané způsobem podle vynálezu je možno podávat v dávkách 50 až 750 mg denně najednou nebo v několika dílčích dávkách.

V následujících příkladech budou uvedeny základní směsi, vhodné pro výrobu léků, které obsahují jako účinnou látku některou ze sloučenin podle vynálezu.

Příklad 55

Tablety

N-(1-cyklopropylmethyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2,3-dimethoxy-5-sulfamoylbenzamid	100	mg
sušený škrob	20	mg
laktóza	100	mg
methylcelulóza (1,5 Pa.s)	1,5	mg
levilit	10	mg
stearanhořečnatý	4	mg

Z uvedené směsi je možno vyrobit jednu tabletu.

Příklad 56

Kapsle

N-(1-cyklopropylmethyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-amino-5-ethylsulfonfylbenzamid	50	mg
mikrokryсталická celulóza	50	mg
methylcelulóza (1,5 Pa.s)	1	mg
stearan hořečnatý	5	mg
mastek	2	mg

Z uvedené směsi je možno vyrobit jednu kapsli.

Příklad 57

Injekční roztok

N-(1-cyklopropylmethyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2,3 dimethoxy-5-sulfamoylbenzamid	40	mg
1 N kyselina chlorovodíková	0,10	ml
chlorid sodný	14	mg

Z uvedené směsi je možno vyrobit 2 ml injekčního roztoku.

Příklad 58

Injekční roztok

N-(1-cyklopropylmethyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-amino-5-ethylsulfonfylbenzamid	100	mg
1 N kyselina chlorovodíková	0,250	ml
chlorid sodný	8	mg

Z uvedené směsi je možno vyrobit 2 ml injekčního roztoku.

Při přípravě tablet se zvolená účinná látka smísí se škrobem a laktózou a vzniklá směs se granuluje s přísadou methylcelulózy. Před lisováním na tablety se ke granulátu přidá levilit, stearan hořečnatý a mastek.

Methylcelulózu je možno nahradit jakýmkoli dalším vhodným granulačním činidlem, jako je ethylcelulóza, polyvinylpyrrolidon nebo škrobová pasta. Stearát hořečnatý je možno nahradit kyselinou stearovou.

Při přípravě injekčních roztoků je možno účinnou látku rozpustit v následujících kyselinách: kyselina chlorovodíková, levulová, glukonová nebo glukohexonová.

Roztok se připravuje za sterilních podmínek a jeho isotonicita se zajistí chloridem alkalického kovu, například chloridem sodným, pak se přidá konzervační činidlo. Je

také možno vyrobit tentýž roztok bez přidání konzervačního činidla, pak je nutno ampuli plnit pod dusíkem a sterilizovat 1/2 hodiny při teplotě 100 °C.

Farmakodynamické zkoušky, prováděné se sloučeninami podle vynálezu a zvláště zkoušky na antiemetický účinek (antagonismus vzhledem k apomorfinu, podanému podkožně u psů je 5- až 20× větší, než je tomu u známých sloučenin téhož typu) vedly k úvahám, že účinné látky podle vynálezu mají velmi silný účinek na ústřední nervovou soustavu.

Sloučeniny podle vynálezu jsou cenné zvláště proto, že nemají nežádoucí vedlejší účinky jako katalepsii, která běžně doprovází účinek sloučenin tohoto typu a mimoto jsou málo toxické.

Akutní toxicita sloučenin byla sledována u myši. Dávky LD₅₀ pro myši samce jsou uvedeny v následující tabulce:

LD₅₀ u myších samců v mg/kg

Sloučenina	Nitrožilně	Intraperitoneálně	Podkožně	Perorálně
1	60 až 64,5	372 až 403	930	2 280
2	52,5 až 54,6	203,5 až 220	380 až 396	1 260 až 1 325
3	152 až 155		555	
4	48		725	
5	48 až 52,5	264 až 280	924	3 600 až 3 630
6	51 až 51,75	96 až 108	170 až 186	
7	72 až 73,8	159,5 až 172	290 až 319	600 až 682
8	23,5 až 25,8	70 až 72,5	90 až 93	256
9	84 až 87,5	172,5 až 188,5	450	1 020 až 1 080
10	26,4 až 28,7	77,5 až 78	85 až 86	198 až 210
11	15,3 až 15,6	79,2 až 81,6	180 až 184	300 až 320
12	55,9 až 56,4	132 až 133	407 až 420	510 až 546
13	40,8 až 41			
14	31,2 až 32	82 až 87	128 až 138	259 až 270
15	28,8 až 29			
16	61,5 až 62	175 až 180	430 až 444	400 až 414
17	96 až 105	159,2 až 162		
18	26,4 až 27	103 až 106	120 až 126	599 až 626
19	62,5 až 68,2	258 až 280	703	
20	64,5 až 70	221	590 až 614	514 až 516
21	41,8 až 45,6	147 až 152		
22	37 až 40,8	133 až 145,2	336 až 342	348 až 380
23	51,8 až 52,8	185		560 až 572

- 1: N-(1-cyklopropylmethyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2,3-dimethoxy-5-sulfamoylbenzamid
- 2: N-(1-cyklopropylmethyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-amino-5-ethylsulfonylbenzamid
- 3: N-(1-cyklopropyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-5-sulfamoylbenzamid
- 4: N-(1-cyklopentyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-5-sulfamoylbenzamid
- 5: N-(1-cyklohexyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-5-sulfamoylbenzamid
- 6: N-(1-cyklohexyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-amino-5-ethylsulfonylbenzamid
- 7: N-(1-cyklohexyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2,3-dimethoxy-5-methylsulfamoylbenzamid
- 8: N-(1-cyklohexyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-amino-5-chlorbenzamid
- 9: N-(1-cyklohexyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-5-methylsulfamoylbenzamid
- 10: N-(1-cyklohexyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4,5-azimidobenzamid

- 11: N-(1-cyklohexyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-propargyloxy-3,5-dichlorbenzamid
- 12: N-(1-(1'-adamantyl)-2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-5-methylsulfonylbenzamid
- 13: N-(1-(1'-adamantyl)-2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-5-sulfamoylbenzamid
- 14: 2-[1-(1'-adamantyl)-2-pyrrolidinylmethyl]-2-methoxy-5-ethylsulfonylbenzamid
- 15: N-[1-(1'-adamantyl)-2-pyrrolidinylmethyl]-2-methoxy-4,5-azimidobenzamid
- 16: N-(1-cykloheptyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-5-methylsulfonylbenzamid
- 17: N-(1-cyklohexylmethyl-3-pyrrolidinyl)-2-methoxy-5-methylsulfonylbenzamid
- 18: N-(1-cyklohexyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-imino-5-methylsulfamoylbenzamid
- 19: N-(1-cyklopropylmethyl-3-pyrrolidinyl)-2-methoxy-5-sulfamoylbenzamid

- 20: N-(1-cyklopentyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-chlor-5-ethylsulfonylbenzamid
 21: N-(1-cyklopentyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-amino-5-ethylsulfinylbenzamid
 22: N-(1-cyklohexylmethyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-amino-5-ethylsulfonylbenzamid
 23: N-[1-(2'-norbornyl)-2-pyrrolidinylmethyl]-2-methoxy-4-amino-5-ethylsulfonylbenzamid.

Sloučenina	1	2	3	12	16	17	22
ED ₅₀	2,2	0,4	8	9,5	2	1,75	89% účinek v dávce 10 µg/kg

Sloučeniny podle vynálezu nemají téměř žádný kataleptický účinek.

Benzamidy podle vynálezu byly podkožně podány krysím samcům. Kritériem pro vznik kataleptického stavu byla skutečnost, že zvíře zůstalo nehybné po dobu 30 s s roztaženými zadními končetinami při opatrném položení na dřevěnou krychli o výšce 4 cm, což pro zvíře znamená nezvyklou a nepohodlnou polohu. Uvedený kataleptický úči-

Antiemetický účinek proti apomorfinu byl měřen na psech způsobem podle Chena a Ensora.

Sloučeniny podle vynálezu byly podány podkožně 30 minut před apomorfinem, který byl podán rovněž podkožně v dávce 100 µg/kg.

Výsledky jsou uvedeny v následující tabulce:

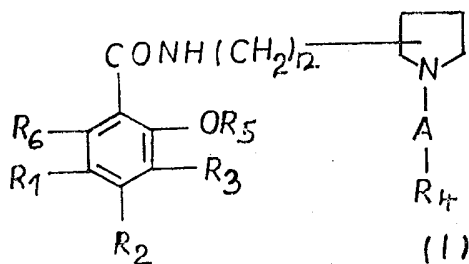
ED₅₀ při podkožním podání u psa v µg/kg

nek byl změřen ve svém maximu, tj. 5 až 6 hodin po podání účinné látky podle vynálezu.

Bylo prokázáno, že v dávce 100 mg/kg jsou sloučeniny č. 2, 5, 6, 9, 10, 13, 15, 18, 19, 20, 21 a 23 úplně prosté jakéhokoli kataleptického účinku, kdežto v dávkách 200 mg/kg vyvolávaly sloučeniny č. 1, 7, 12 a 14 vznik kataleptického účinku u 10 % pokusných zvířat.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových N-(2-(nebo 3)-pyrrolidinyl(nebo pyrrolidinylmethyl))-benzamidů, substituovaných v poloze 2, 3, 4, 5, 6 obecného vzorce I



kde

R₁ znamená cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku, cykloalkyl o 5 až 8 atomech uhlíku, norbornyl nebo adamantyl,

A je jednoduchá chemická vazba nebo alkylenový zbytek o 1 až 3 atomech uhlíku, n znamená celé číslo 0 nebo 1,

R₅ znamená alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo alkinyl o 2 až 3 atomech uhlíku,

R₁, R₂, R₃, R₆ znamenají atom vodíku, atom halogenu, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, alkoxy skupinu o 1 až 3 atomech uhlíku, aminoskupinu, sulfamoylovou skupinu, alkylsulfamoylovou skupinu o 1 až 3 atomech uhlíku, dialkylsulfamoylovou skupinu o 1 až 3 atomech uhlíku v každé alkylové části, alkylsulfonylovou skupinu o 1 až 3 atomech uhlíku nebo alkylsulfinylovou skupinu o 1 až 3 atomech uhlíku nebo spo-

lu tyto substituenty tvoří azaimidoskupinu za předpokladu, že v případě, že

R₁ znamená cykloalkylovou skupinu o 3 až 8 atomech uhlíku,

R₅ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu o 1 až 3 atomech uhlíku,

A znamená jednoduchou chemickou vazbu a

n je 0, znamená alespoň jeden ze substituentů

R₁, R₂, R₃, R₆ alkylsulfonylovou nebo alkylsulfinylovou skupinu vždy o 1 až 3 atomech uhlíku nebo tvoří dva z těchto substituentů společně azaimidoskupinu,

v případě, že

R₁ znamená cykloalkylovou skupinu o 3 až 8 atomech uhlíku,

R₅ methylenovou skupinu a

A alkylenovou skupinu o 1 až 3 atomech uhlíku,

n je celé číslo 1 a

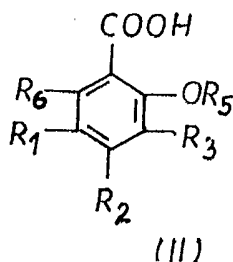
amidový řetězec je vázán v poloze 2 pyrrolidinového zbytku,

R₁ může znamenat atom halogenu nebo sulfamoylovou, alkylsulfamoylovou, dialkylsulfamoylovou nebo alkylsulfonylovou skupinu s alkylovými skupinami vždy o 1 až 3 atomech uhlíku pouze v případě, že

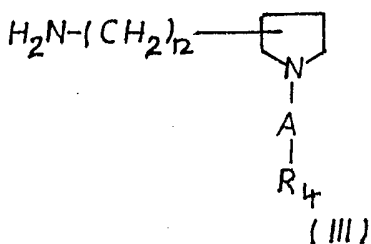
R₂, R₃ a R₆ neznamenají současně vodíkové atomy,

jakož i adičních solí s farmaceuticky přijatelnými kyselinami, kvartérních amoniových solí, oxidů a levotočivých a pravoto-

čivých isomerů sloučenin obecného vzorce I, vyznačující se tím, že se uvede v reakci kyselina obecného vzorce II



kde R₁, R₂, R₃, R₅ a R₆ mají svrchu uvedený význam, nebo některý z jejích reaktivních derivátů, s aminem obecného vzorce III



kde

A, R₁ a n mají svrchu uvedený význam, nebo s některým z jeho reaktivních derivátů, načež se popřípadě takto získaný výsledný produkt rozdělí na pravotočivý a levotočivý isomer, nebo se převede na adiční sůl s farmaceuticky přijatelnou kyselinou, kvartérní amoniovou sůl nebo na oxid.

2. Způsob podle bodu 1 pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, v němž R₁ znamená cykloalkylový zbytek o 3 až 8 atomech uhlíku, A znamená jednoduchou chemickou vazbu nebo alkylenový zbytek o 1 až 3 ato-

měch uhlíku, R₅ znamená methylový zbytek, R₆ znamená atom vodíku, n znamená celé číslo 0 nebo 1 a R₁, R₂ a R₃ znamenají atom vodíku, alkoxy skupinu o 1 až 3 atomech uhlíku, aminoskupinu, sulfamoylovou skupinu, alkylsulfamoylovou skupinu o 1 až 3 atomech uhlíku v alkylové části, alkylsulfonylovou skupinu o 1 až 3 atomech uhlíku v alkylové části nebo alkylsulfinylovou skupinu o 1 až 3 atomech uhlíku v alkylové části za předpokladu, že v případě, že n znamená 0, je amidová skupina vázána v poloze 3 pyrrolidinového jádra, v případě, že n = 0 a A znamená jednoduchou chemickou vazbu, znamená alespoň jeden ze substituentů R₁, R₂ a R₃ alkylsulfonylovou nebo alkylsulfinylovou skupinu ve svrchu uvedeném významu a v případě, že A znamená alkylenovou skupinu o 1 až 3 atomech uhlíku, n = 1 a amidová skupina je vázána v poloze 2 pyrrolidinového kruhu, může znamenat R₁ sulfamoylovou skupinu, alkylsulfamoylovou skupinu nebo alkylsulfonylovou skupinu vždy ve svrchu uvedeném významu pouze v tom případě, že R₂ a R₃ neznamenaají současně atomy vodíku, vyznačující se tím, že se uvede v reakci kyselina obecného vzorce II s aminem obecného vzorce III, přičemž v uvedených vzorcích mají jednotlivé substituenty svrchu uvedený význam.

3. Způsob podle bodu 1 pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, v němž jednotlivé substituenty mají význam, uvedený v bodu 1 s výjimkou sloučenin, uvedených v bodu 2, vyznačující se tím, že se uvede v reakci kyselina obecného vzorce II s aminem obecného vzorce III, přičemž v uvedených vzorcích mají jednotlivé substituenty svrchu uvedený význam.