



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

257727

(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 207/09

(22) Přihlášeno 19 12 86

(21) PV 9611-86.Y

(40) Zveřejněno 15 10 87

(45) Vydáno 15 02 89

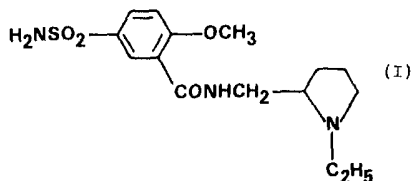
(75)

Autor vynálezu

VALENTA VLADIMÍR ing. CSC., PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., PRAHA

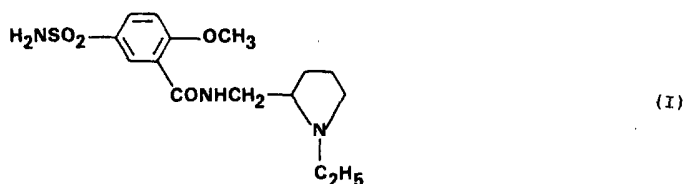
(54) **Způsob přípravy**
N-(1-ethyl-2-pyrrolidinylmethyl)-5-(aminosulfonyl)-2-methoxybenzamidu
a jeho methansulfonátu

Řešení spadá do oboru syntesisy léčiv.
Jeho předmětem je způsob přípravy N-(1-ethyl-2-pyrrolidinylmethyl)-5-(aminosulfonyl)-2-methoxybenzamidu vzorce I



a jeho methansulfonátu. Látka vzorce I a její methansulfonát jsou antidopaminergní neuroleptika nacházející použití v terapii schizofrenie. Způsob přípravy látky vzorce I spočívá v zahřívání ekvimolekulárních množství methylesteru kyseliny 5-(aminosulfonyl)-2-methoxybenzoové a 2-(aminomethyl)-1-ethylpyrrolidinu na teploty 90 až 110 °C bez použití jakýchkoliv rozpouštědel jako prostředí. Neutralizací base vzorce I kyselinou methansulfonovou se získá nový methansulfonát, který je výborně rozpustný ve vodě a vhodný pro přípravu kapalných léčkových forem.

Vynález se týká způsobu přípravy N-(1-ethyl-2-pyrrolidinylmethyl)-5-(aminosulfonyl)-2-methoxybenzamidu vzorce I



a jeho methansulfonátu.

Racemický N-(1-ethyl-2-pyrrolidinylmethyl)-5-(aminosulfonyl)-2-methoxybenzamid vzorce (I) je látka používaná v terapii, která se v testech na psech vyznačuje vysokým stupněm inhibiční účinnosti vůči emetickému účinku apomorfinu (Justin-Besancon L. et al.: C. R. Acad. Sci., D 265, 1 253, 1967) a v biochemicko-farmakologických testech vykazuje antidopaminergní aktivitu (Kato R. et al.: J. Pharmacol. 5 (Suppl. 2), 48, 48, 1974; O'Connor S. E., Brown R. A.: Gen. Pharmacol. 13, 185, 1982; Metýšová J., Valchář M.: Activ. Nerv. Super. 26, 27, 1984). Na základě toho našla použití ve farmakoterapii schizofrenie pod generickým jménem sulpyrid (Burchard J. M. et al.: Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 6, 266, 1972; Eckmann F.: Arzneim.-Forsch. 24, 993, 1974; Cassano G. B. et al.: Curr. Ther. Res. 17, 189, 1975). Je to látka mírných účinků, takže k dosažení léčebných efektů je zapotřebí poměrně vysokého dávkování. Naproti tomu je sulpyrid velmi málo toxický a téměř prostý vedlejších účinků, což je základem jeho značného rozšíření v terapii a oblíbenosti u pacientů i lékařů.

Substance sulpyridu vzorce (I) je přístupná mnoha synthetickými postupy. Z nich nejekonomičtější jsou ty, které používají jako výchozí látku methylester kyseliny 5-(aminosulfonyl)-2-methoxybenzoové vzorce (II)



(Yousef A. F. et al.: Acta Chim. Hung. 69, 81, 1971). Tak např. příprava látky vzorce I byla popsána zahříváním esteru vzorce II s 25% přebytkem 2-(aminomethyl)-1-ethylpyrrolidinu (Západoněmecký zveřejňovací spis 1 966 195) v pětinasobném objemu diethylen glykolu na 90 °C (Západoněmecký zveřejňovací spis 2 305 632). Jiný způsob spočívá v reakci obou uvedených komponent v dimethylformamidu za přítomnosti ethoxidu sodného při 4 °C po dobu 48 h (Západoněmecký zveřejňovací spis 2 613 394). Tentýž spis popisuje přípravu látky vzorce I zahříváním obou jmenovaných komponent v ethylen glykolu na 95 °C za přítomnosti malého množství imidazolu. Jiný spis (Západoněmecký zveřejňovací spis 2 459 221) popisuje přípravu sulpyridu vzorce I 24 h vařením methylesteru vzorce II s mírným přebytkem 2-(aminomethyl)-1-ethylpyrrolidinu v 2-methylpropanolu.

Nyní bylo zjištěno, že basi sulpyridu lze získat ve vysokém výtěžku prostým zahříváním směsi methylesteru vzorce II s 2-(aminomethyl)-1-ethylpyrrolidinem bez rozpouštědla na teploty 90 až 110 °C. Reakce je prakticky skončena již po 30 min, avšak pro úplné dokončení se směs zahřívá na uvedenou teplotu ještě 2,5 h. Tento velmi jednoduchý a ekonomicky výhodný postup je předmětem tohoto vynálezu. Způsob izolace produktu je podrobně popsán v příkladu, který má samozřejmě sloužit jen jako ilustrace možností vynálezu. Substance sulpyridu je vodě velmi málo rozpustná, což činí obtížným její farmakologické hodnocení a znemožňuje případné injekční použití. Z toho důvodu tento vynález zahrnuje způsob přípravy dosud nepopsaného methansulfonátu neutralisací base vzorce I kyselinou methansulfonovou. Tato nová sůl sulpyridu vzorce I je ve výborně rozpustná a umožňuje jak snadné provedení farmakologických a biofarmakologických testů, tak i výrobu injekčního preparátu sulpyridu.

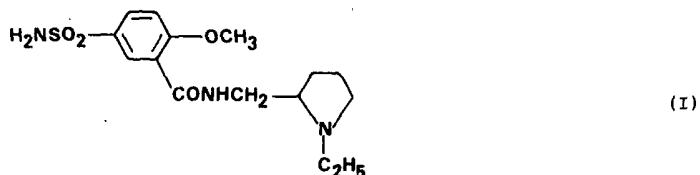
P ř í k l a d

Směs 12,8 g ($\pm$)-2-(aminomethyl)-1-ethylpyrrolidinu a 24,5 g methylesteru kyseliny 5-(aminosulfonyl)-2-methoxybenzoové se míchá a zahřívá 30 min na 100 °C. Po této době směs ztuhne, což znemožňuje další míchání. Ztuhlá tavenina se potom zahřívá na stejnou teplotu po dobu 2,5 h bez míchání. Ochladená tavenina se rozpustí ve 100 ml 1M-HCl, čirý roztok se ochladí na 2 °C, vyloučený hydrochlorid látky vzorce I se zfiltruje a promyje 50 ml 50% vodného ethanolu. Produkt se potom rozpustí ve 100 ml vody při 80 až 90 °C, roztok se za horka zfiltruje s aktivním uhlím, filtrát se ochladí na 20 °C a za míchání se k němu přidá 13,5 ml koncentrovaného vodného amoniaku (konečné pH směsi je 10). Vyloučená base vzorce I se po ochlazení na 10 °C zfiltruje, promyje se ledovou vodou a vysuší se ve vakuu. Takto se získá 30,7 g (90 %) prakticky čistého sulpyridu (I), t.t. 173,5 až 177 °C. Krystalizací z 50% vodného ethanolu se získá zcela čistý produkt tající při 178,5 až 179,5 °C.

K suspensi 34,1 g base vzorce I ve 200 ml ethanolu se za míchání přidá roztok 10,0 g kyseliny methansulfonové v 35 ml ethanolu. Směs se krátce zahřeje na 65 °C a získaný roztok se za míchání pozvolna ochlazuje až na +2 °C. Při této teplotě se ponechá v klidu 12 h, vyloučený methansulfonát se potom odsaje a promyje etherem. Po vysušení ve vakuu se získá 42,4 g (97 %) prakticky čistě látky tající při 161 až 164 °C. Rekrystalizace z ethanolu již nevede k dalšímu zvýšení teploty tání.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob přípravy N-(1-ethyl-2-pyrrolidinylmethyl)-5-(aminosulfonyl)-2-methoxybenzamidu vzorce I



a jeho methansulfonátu reakcí methylesteru kyseliny 5-(aminosulfonyl)-2-methoxybenzoové vzorce II



s 2-(aminomethyl)-1-ethylpyrrolidinem vyznačující se tím, že reakce ekvimolekulárních množství látky vzorce II a 2-(aminomethyl)-1-ethylpyrrolidinu se provádí 3 hodinovým zahříváním na teploty 90 až 110 °C bez použití rozpouštědel jako reakčního prostředí a získaná base se popřípadě neutralizuje kyselinou methansulfonovou v ethanolu za vzniku methansulfonátu.