

# PATENTSCHRIFT 143 605

Ausschlusspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

		Int. Cl. <sup>3</sup>			
(11)	143 605	(44)	03.09.80	3(51)	C 07 D 207/09
(21)	AP C 07 D / 211 750	(22)	22.03.79		
(31)	78.03411-3	(32)	23.03.78	(33)	SE

---

(71) siehe (73)  
(72) Florvall, Gösta L.; Ögren, Sven O., SE  
(73) Astra Läkemedel Aktiebolag, Södertälje, SE  
(74) Internationales Patentbüro Berlin, 1020 Berlin, Wallstraße 23/24

---

(54) Verfahren zur Herstellung von 2,6-Dialkoxybenzamid

---

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2,6-Dialkoxybenzamid, die für die Verwendung in der Humanmedizin und Veterinärmedizin für therapeutische Zwecke zu Präparaten verarbeitet werden. Durch das erfindungsgemäße Verfahren werden 2,6-Dialkoxybenzamide der allgemeinen Formel oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze hergestellt, worin R<sup>1</sup> eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeutet und R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> gleich oder verschieden sind und jeweils ein Wasserstoffatom, Chloratom oder Bromatom bedeuten. - Formel -

-1- 21 17 50

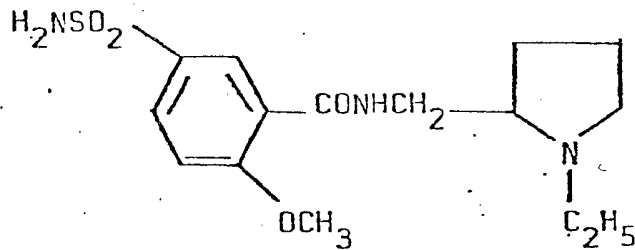
Anwendungsgebiet der Erfindung

15 Die durch das erfindungsgemäße Verfahren hergestellten 2,6-Dialkoxybenzamide können für die Verwendung in der Humanmedizin und Veterinärmedizin zu antipsychotisch wirkenden Präparaten verarbeitet werden.

20 Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Sulpiride (US-Patentschrift 3 342 826) der Formel

1



5

10 ist ein seit einiger Zeit auf dem Markt befindliches anti-  
psychotisches Mittel. Sulpiride erzeugt jedoch schwache ex-  
trapyramidale Nebenwirkungen bei Menschen und schwache Ka-  
talepsie bei Versuchstieren.

#### 15 Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Herstellung neuer besserer Verbin-  
dungen mit antipsychotischer Wirksamkeit.

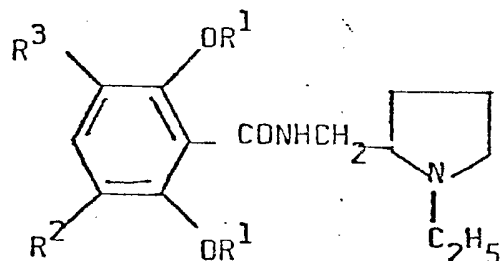
#### 20 Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung  
von Verbindungen mit erhöhter antipsychotischer Wirkung, be-  
sonders nach oraler Verabreichung.

25

Diese Verbindungen sind 2,6-Dialkoxybenzamide der allgemei-  
nen Formel

30



I

35

worin  $R^1$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen be-  
deutet und  $R^2$  und  $R^3$  gleich oder verschieden sind und jeweils  
ein Wasserstoffatom, Chloratom oder Bromatom bedeuten, sowie

1 die pharmazeutisch verträglichen Salze dieser Verbindungen.

Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen sind Methyl-, Äthyl-, n-Propyl- und Isopropylgruppen.

5

Die neuen Verbindungen nach der Erfindung können therapeutisch als die racemischen Gemische der (+)- und (-)-Form, die durch Synthese erhalten werden, verwendet werden. Sie können auch in die entsprechenden Enantiomeren aufgetrennt  
10 werden, die gleichermaßen in der Therapie verwendet werden können. Die (+)- und (-)-Formen können auch durch Umsetzung eines optisch aktiven Salzes von 2-(Aminomethyl)-1-äthylpyrrolidin mit dem Dialkoxybenzamidrest erhalten werden.

15

Innerhalb des Erfindungsgedankens liegen auch jene Verbindungen, die strukturell von der Formel I abweichen, nach Verabreichung an einen lebenden Organismus aber in diesem in eine Verbindung der Formel I umgewandelt werden und in die-  
20 ser strukturellen Form ihre Wirkungen zeigen.

Die Verbindungen nach der Erfindung können in der Form ihrer freien Basen oder ihrer Salze mit ungiftigen Säuren verabreicht werden. Einige typische Beispiele dieser Salze sind  
25 die Hydrobromide, Hydrochloride, Phosphate, Sulfate, Zitate und Tartrate.

In der klinischen Praxis werden die Verbindungen nach der Erfindung normalerweise oral, rektal oder durch Injektion in  
30 der Form pharmazeutischer Präparate verabreicht, die den aktiven Bestandteil entweder als freie Base oder als pharmazeutisch verträgliches, nicht giftiges Säureadditionssalz, wie als Hydrochlorid, Hydrobromid, Lactat, Acetat, Sulfat, Sulfamat oder dergleichen, in Verbindung mit einem pharma-  
35 zeutisch verträglichen Trägermaterial enthalten. Wenn demnach hier in der Beschreibung von den neuen Verbindungen nach der Erfindung allgemein oder im Speziellen die Rede ist, soll dies sowohl die freie Aminbase als auch deren Säureaddi-

tionssalze meinen, es sei denn, daß der Kontext, beispielsweise in den speziellen Ausführungsbeispielen, mit dieser allgemeineren Bedeutung nicht übereinstimmen sollte.

5 Das Trägermaterial kann ein festes, halbfestes oder flüssiges Verdünnungsmittel oder eine Kapsel sein. Gewöhnlich macht die aktive Substanz 0,1 bis 99 Gew.-% des Präparates aus, spezieller 0,5 bis 20 Gew.-% bei Präparaten für Injektionen und 2 bis 50 Gew.-% bei Präparaten für orale Verab-  
10 reichung.

Um pharmazeutische Präparate, die eine Verbindung nach der Erfindung enthalten, in der Form von Dosierungseinheiten für orale Verabreichung zu bekommen, kann die ausgewählte Ver-  
15 bindung mit einem festen pulverförmigen Trägermaterial, wie Lactose, Saccharose, Sorbit, Mannit, Stärkesorten, wie Kartoffelstärke, Getreidestärke oder Amylopectin, Cellulosederivaten oder Gelatine, und mit einem Schmiermittel, wie Magnesiumstearat, Calciumstearat, Polyäthylenglycolwachsen  
20 und dergleichen, vermischt und dann zu Tabletten verpreßt werden. Wenn überzogene Tabletten oder Dragees erforderlich sind, können die wie oben hergestellten Tablettenkerne mit einer konzentrierten Zuckerlösung überzogen werden, die beispielsweise Gummi arabicum, Gelatine, Talkum, Titan-  
25 dioxid und dergleichen enthalten kann. Alternativ kann die Tablette mit einem Lack, der in einem leicht flüchtigen organischen Lösungsmittel oder einem Gemisch solcher organischer Lösungsmittel gelöst ist, überzogen werden. Farbstoffe können diesen Überzügen zugesetzt werden, um leicht zwischen  
30 Tabletten mit unterschiedlichen Aktivsubstanzen oder unterschiedlichen Mengen der aktiven Verbindung zu unterscheiden.

Für die Herstellung weicher Gelatine-Kapseln (perlförmiger geschlossener Kapseln), die aus Gelatine und beispielsweise  
35 Glycerin bestehen, oder zur Herstellung ähnlicher geschlossener Kapseln kann die aktive Substanz mit einem Pflanzenöl vermischt werden. Harte Gelatine-Kapseln können Granulate der aktiven Substanz in Kombination mit festen pulverför-

1migen Trägern, wie Lactose, Saccharose, Sorbit, Mannit, Stärken (wie Kartoffelstärke, Getreidestärke oder Amylopectin), Cellulosederivaten oder Gelatine, enthalten.

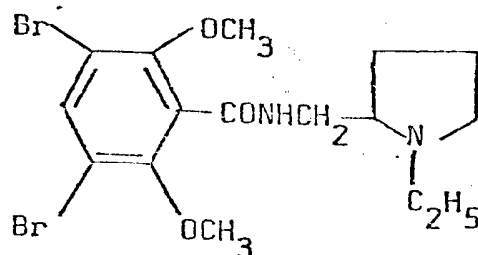
5 Dosierungseinheiten für rektale Anwendung können in der Form von Suppositorien hergestellt werden, die die aktive Substanz im Gemisch mit einer neutralen Fettbase enthalten, oder sie können als Gelatinerektalkapseln hergestellt werden, die die aktive Substanz im Gemisch mit Pflanzenöl  
10 oder Paraffinöl enthalten.

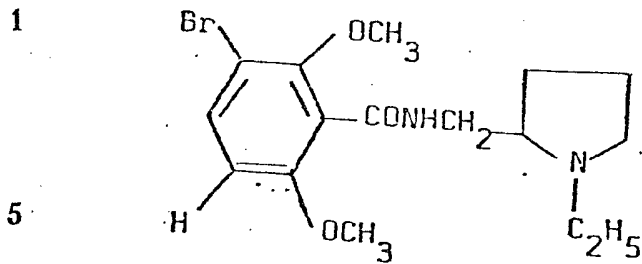
Flüssige Präparate für orale Verabreichung können in der Form von Sirupen oder Suspensionen vorliegen, beispielsweise als Lösungen mit einem Gehalt von etwa 0,2 bis 20 Gew.-%  
15 der hier beschriebenen aktiven Substanz, wobei der Rest aus Zucker und einem Gemisch von Äthanol, Wasser, Glycerin und Propylenglycol besteht. Gegebenenfalls können solche flüssigen Präparate Färbemittel, Geschmacksstoffe, Saccharin und Carboxymethylcellulose als Verdickungsmittel enthalten.

20 Lösungen für parenterale Anwendungen durch Injektion können in einer wäßrigen Lösung eines wasserlöslichen pharmazeutisch verträglichen Salzes der aktiven Substanz, vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 10 Gew.-%,  
25 hergestellt werden. Diese Lösungen können auch Stabilisierungsmittel und/oder Puffersubstanzen enthalten und bequemerweise in Ampullen mit verschiedenen Dosierungseinheiten abgefüllt werden. Geeignete perorale Tagesdosen der Verbindungen nach der Erfindung sind 100 bis 500 mg, vorzugsweise  
30 200 bis 300 mg.

Die bevorzugten Verbindungen nach der Erfindung haben die Formeln

35



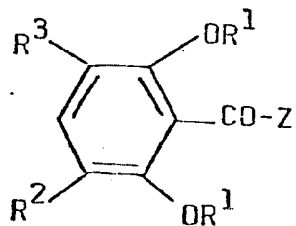


Besonders die (-)-Formen der obigen Verbindungen sind bevorzugt.

10

Die Verbindungen der Formel I nach der Erfindung können durch Umsetzung eines Derivates einer 2,6-Dialkoxybenzoesäure der allgemeinen Formel

15



II

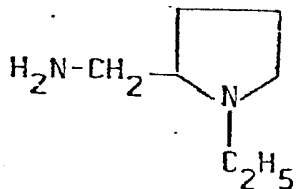
20

worin  $R^1$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,  $R^2$  und  $R^3$  gleich oder verschieden sind und jeweils ein Wasserstoffatom, Chloratom oder Bromatom bedeuten und -CO-Z eine reaktive Gruppe bedeutet, die mit einer Aminogruppe unter Bildung eines Amidrestes reagieren kann, mit

25

2-(Äminomethyl)-1-äthylpyrrolidin der Formel

30



hergestellt werden. Die Umsetzung erfolgt in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Diäthyläther, Aceton oder Methyl-

35

äthylketon. Das resultierende Aminhydrochloridsalz wird leicht, beispielsweise durch Filtration, gewonnen. Alternativ wird das erhaltene Salz in Wasser aufgelöst und unter Verwendung herkömmlicher Methoden, wie durch Zugabe von Na-

<sup>1</sup> triumhydroxidlösung, in die freie Base umgewandelt.

Die acylierende Gruppe -CO-Z in der Formel II kann eine Säurechloridgruppe oder eine auf gleiche Weise funktionierende Gruppe, wie eine Säurebromidgruppe, eine Säureazidgruppe, eine Anhydridgruppe oder eine gemischte Anhydridgruppe, die mit einer anorganischen Säure oder einer organischen Säure oder einer organischen Säure, wie einer Alkylcarbonsäure, gebildet wurde, oder eine Carbonsäuregruppe sein. Alternativ wird das Säurederivat (vorzugsweise ein Säurechlorid) mit dem Amin in Gegenwart einer Base, wie beispielsweise Triäthylamin, umgesetzt. Die Gruppe -CO-Z kann auch eine Estergruppe, wie eine Alkylestergruppe, beispielsweise eine Methylestergruppe, sein.

<sup>15</sup>

Die freie Carbonsäure, die dem Derivat der Formel II entspricht, wird durch Halogenierung einer 2,6-Dialkoxybenzoesäure mit einem geeigneten Halogenierungsmittel, wie freiem Halogen oder Sulfurylchlorid, hergestellt. Die Herstellungswege sind nachfolgend erläutert.

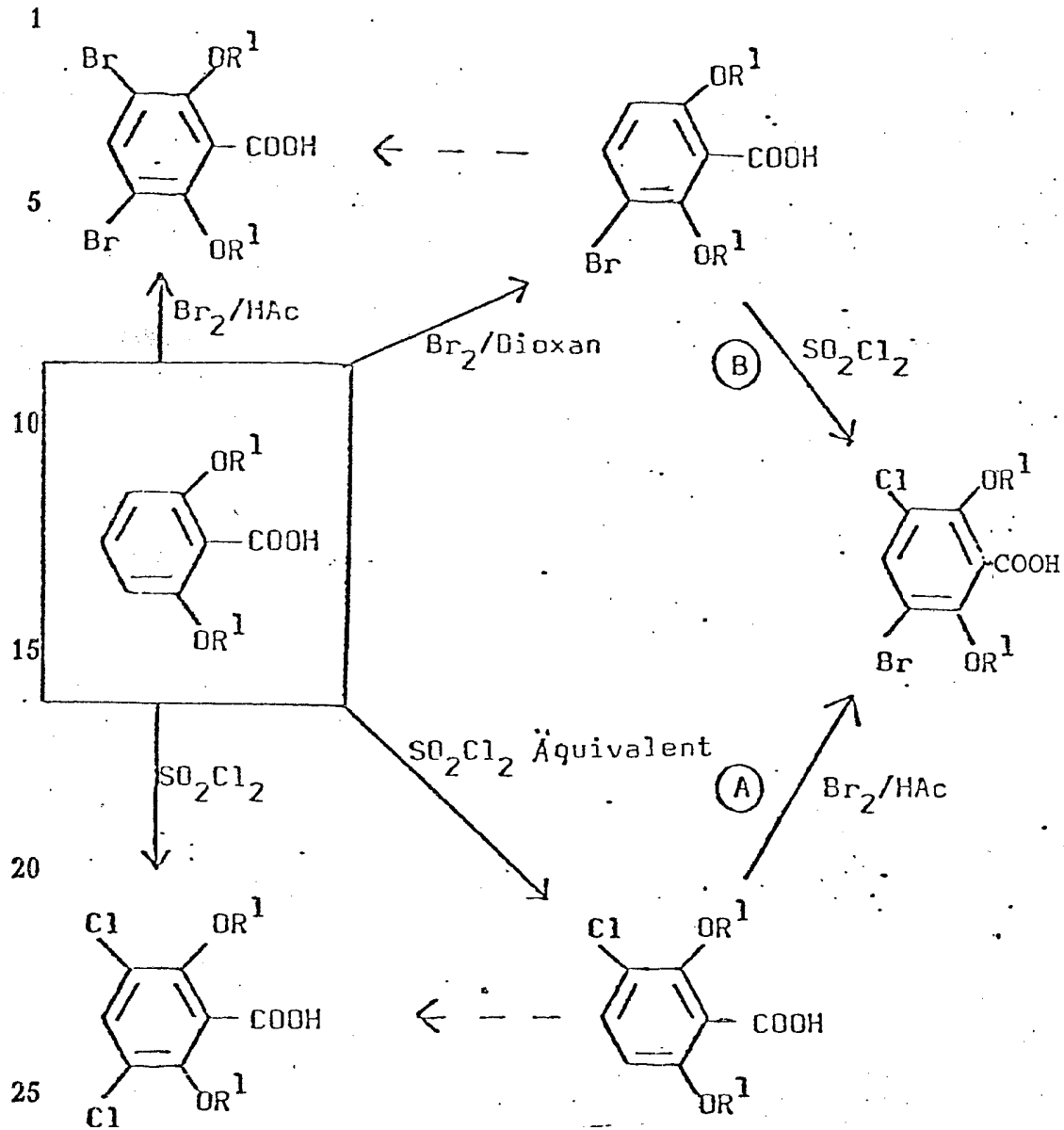
<sup>20</sup>

<sup>25</sup>

<sup>30</sup>

<sup>35</sup>



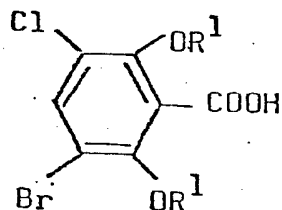


Die freie Carbonsäure wird dann mit herkömmlichen Mitteln in das entsprechende Derivat der Formel II umgewandelt.

30

Die Verbindung der Formel

35



wurde bisher in der Literatur nicht beschrieben.

### <sup>1</sup>Pharmakologische Versuche

Eine Fülle von Untersuchungen ergab, daß die antipsychotische Wirkung von Neuroleptica einigermaßen der Abnahme der Katecholaminübertragung im Gehirn entspricht, welche durch diese Mittel und spezieller infolge der zentralen Dopamin (DA)-Rezeptorblockade verursacht wird, wie ursprünglich von Carlsson (Acta Pharmacol. 20, Seiten 140 bis 144, 1963, J. Neur. Transmission, 34, Seiten 125 bis 132, 1973) vorgeschlagen wurde.

Die meisten Verbindungen mit einer antipsychotischen Wirkung beeinträchtigen einige DA-Systeme im Gehirn. Es wurde die Hypothese aufgestellt, daß die antipsychotische Wirkung mit der Blockade von DA-Rezeptoren in den subcordicalen und cordicalen limbischen Strukturen (J. Pharm. Pharmacol. 25, Seite 346, 1973, Lancet, Nov. 6, Seite 1027, 1976) oder mit der Blockade von DA-Rezeptoren im Nigroneostriatal-DA-System (Intern. J. Neurol. 6, Seiten 27 bis 45, 1967) verbunden werden kann.

Es sind verschiedene Methoden verfügbar, um die DA-Rezeptorblockade im Gehirn zu untersuchen. Eine Methode beruht auf der Fähigkeit von Antipsychotica, die Verhaltenswirkungen zu blockieren, welche durch den DA-Agonisten Apomorphin induziert werden. Apomorphin erzeugt bei Ratten und anderen Tierarten ein charakteristisches Syndrom, das aus sich wiederholenden Bewegungen (stereotypen Bewegungen) und Hyperaktivität besteht, die auf eine Aktivierung von postsynaptischen DA-Rezeptoren im Gehirn zurückzuführen zu sein scheint (J. Pharm. Pharmacol. 19, Seite 627, 1967, J. Neurol. Transm. 40, Seiten 97 bis 113, 1977). Die stereotypen Bewegungen (Kauen, Lecken und Beißen) scheinen hauptsächlich eine Wirkung auf DA-Rezeptoren des Neostriatalsystems zu reflektieren (J. Psychiat. Res., 11, Seite 1, 1974), während die erhöhte Lokomotion (Hyperaktivität) hauptsächlich auf die Aktivierung von DA-Rezeptoren in mesolimbischen Strukturen (Nucleus olfactorium, Nucleus accumbens) zurückzuführen zu

1 sein scheint (J. Pharm. Pharmacol. 25, Seite 1003, 1973).

Eine Reihe von Studien demonstrierte, daß Neuroleptica Apomorphin-Stereotypien blockieren und daß diese Blockade in  
 5 guter Beziehung zu der Blockade von DA-Übertragung steht, die nach anderen Methoden gemessen wird. So steht der Antiapomorphineffekt in Korrelation zu Veränderungen in DA-Wechseln (Eur. J. Pharmacol., 11, Seite 303, 1970), DA-Rezeptorbindungsstudien (Life Science, 17, Seiten 993 bis  
 10 1002, 1976) und am wichtigsten mit antipsychotischer Wirksamkeit (Nature, 263, Seiten 388 bis 341, 1976).

Männliche Sprague-Dawley-Ratten mit einem Gewicht von 225 bis 275 g wurden verwendet. Die Ratten wurden in Plexi-  
 15 glaskäfigen (Länge 40 cm, Breite 25 cm, Höhe 30 cm) beobachtet, und das Verhalten wurde 5, 20, 40 und 60 min nach Apomorphingabe vermerkt. Die Verbindungen wurden 60 min vor Apomorphinhydrochlorid (1 mg/kg) injiziert, und letzteres wurde subkutan in den Hals injiziert. Diese Dosis und Ver-  
 20 abreichungsform ergeben eine sehr gleichbleibende Reaktion und sehr geringe Variation in der Reaktionsstärke. Außerdem ergibt subkutan verabreichtes Apomorphin auch eine sehr gleichbleibende Hyperaktivität.

25 Direkt nach der Injektion wurden die Tiere in die Käfige gesetzt, eines in jeden Käfig. Das Notieren der Stereotypien erfolgte nach zwei getrennten Methoden. Das erste Notierungssystem war eine modifizierte Version des Systems, welches von Costall und Naylor (1973) eingeführt wurde. Die Stärke  
 30 der Stereotypie wurde auf einer Skala von 0 bis 3 folgendermaßen bewertet:

<u>Bewertung</u>	<u>Beschreibung des stereotypen Verhaltens</u>
0	Keine Veränderung im Verhalten gegenüber Kochsalzlösung oder sediirtetes Verhalten
1	Diskontinuierliches Schnuppern
2	Kontinuierliches Schnuppern
3	Kontinuierliches Schnuppern, Kauen, Beißen

1

und Lecken

In dem zweiten System wurde die Zahl der Tiere, die durch Apomorphin erzeugte Hyperaktivität zeigten, ausgezählt.

- 5 Jede Gruppe bestand aus 6 bis 8 Tieren. Kochsalzlösungen als Kontrollproben wurden jeweils gleichzeitig gegeben. Die  $ED_{50}$ -Werte in dem ersten Bewertungssystem (Skala mit 0 bis 3) sind jene Dosen, die die Stärke der Stereotypien um 50% während der Beobachtungsperiode von 60 min senken. Die
- 10  $ED_{50}$ -Werte des zweiten Bewertungssystems sind die Dosen, die die Zahl der Tiere, welche Hyperaktivität zeigen, um 50% während der Beobachtungsperiode von 60 min senken. Die  $ED_{50}$ -Werte wurden aus Kurven, in denen der Logarithmus der Dosis gegen die Reaktion aufgetragen wurde, nach der Methode
- 15 kleinster Quadrate von vier bis sechs Dosiswerten mit 6 bis 8 Tieren je Dosiswert errechnet.

Die Ergebnisse sind in der Tabelle I aufgeführt. Die Verbindungen nach der Erfindung wurden mit dem antipsychotischen

20 Mittel Sulpiride (Life Science, 17, Seiten 1551 bis 1556, 1975) verglichen. Die in der Tabelle aufgeführten Ergebnisse zeigen, daß die Verbindungen nach der Erfindung potente Inhibitoren von DA-Rezeptoren im Gehirn sind. Infolge ihrer Fähigkeit, sowohl Apomorphinstereotypien als auch Hyperakti-

25 vität zu antagonisieren, blockieren sie wahrscheinlich DA-Rezeptoren sowohl im Striatalbereich als auch im limbischen Bereich. Außerdem sind sie wesentlich stärker aktiv als das antipsychotische Mittel Sulpiride. Da es eine sehr wichtige

30 Korrelation zwischen der Blockade von Apomorphin und der klinischen antipsychotischen Wirksamkeit gibt (Natur, 263, Seite 388 bis 341, 1976), ist es sehr wahrscheinlich, daß die Verbindungen nach der Erfindung beim Menschen eine sehr starke antipsychotische Wirkung zeigen.

35

1

Tabelle I

Fähigkeit, durch Apomorphin induzierte Stereotypien und  
Hyperaktivität zu blockieren

5

<u>Verbindung ge- mäß Beispiel</u>	<u>Stereotypien, ED<sub>50</sub> / uMol/kg i.p.</u>	<u>Hyperaktivität, ED<sub>50</sub>/uMol/kg i.p.</u>
6	122	70
7	23	11
10 8	47	30
9	5,3	1,8
10	5,8	3,0
11	6,2	3,9
12	> 178	~11
15 13	3,3	0,33
14	5,6	0,83
15	> 196	~ 123
Sulpiride	293	50

20 Die Verbindungen nach der Erfindung wurden auch mit Sulpiride in dem gleichen Testsystem nach oraler Verabreichung verglichen. Die Ergebnisse finden sich in der nachfolgenden Tabelle II.

25

Tabelle II

<u>Verbindung ge- mäß Beispiel</u>	<u>Stereotypien, ED<sub>50</sub>/uMol/kg p.o.</u>	<u>Hyperaktivität, ED<sub>50</sub>/uMol/kg p.o.</u>
7	47 (19 mg/kg)	17 (7 mg/kg)
30 9	8,2 (4,0 mg/kg)	5,5 (2,7 mg/kg)
Sulpiride	>586 (> 200 mg/kg)	>586 (> 200 mg/kg)

Wie ersichtlich ist, hat Sulpiride alle Aktivität verloren. Dies steht im Gegensatz zu den getesteten Verbindungen nach  
35 der Erfindung, die noch nach oraler Verabreichung wirksam sind.

1 AusführungsbeispieleHerstellung von AusgangsmaterialienBeispiel 1.5 3-Brom-2,6-dimethoxybenzoesäure

Eine Lösung von 15 ml Brom (0,3 Mol) in 50 ml Chloroform wurde tropfenweise unter Rühren und Kühlen in Eis zu 54,9 g (0,3 Mol) 2,6-Dimethoxybenzoesäure in 150 ml Dioxan zuge-  
10setzt. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur über Nacht stehen gelassen. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand aus wäbrigem Äthanol umkristallisiert. Ausbeute: 59,3 g, F. = 144 bis 145°C.

15 Beispiel 23-Chlor-2,6-dimethoxybenzoesäure

Eine Lösung von 16,2 ml (0,2 Mol) Sulfurylchlorid in 100 ml  
20Chloroform wurde tropfenweise unter Rühren zu einer Lösung von 36,4 g (0,2 Mol) 2,6-Dimethoxybenzoesäure in 300 ml Chloroform zugesetzt. Das Gemisch wurde 0,5 Stunden auf 50°C erhitzt und über Nacht bei Raumtemperatur stehen ge-  
lassen. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand  
25aus einem Gemisch von Isopropyläther und leichtem Petroläther umkristallisiert. Ausbeute: 35,4 g, F. = 132 bis 133°C.

Beispiel 330 3,5-Dibrom-2,6-dimethoxybenzoesäure

Eine Lösung von 12 ml (0,23 Mol) Brom in 50 ml Essigsäure wurde tropfenweise unter Rühren zu einem Gemisch von 18,2 g (0,1 Mol) 2,6-Dimethoxybenzoesäure und 21 g (0,25 Mol) trok-  
35kenem Natriumacetat in 150 ml Essigsäure zugesetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann in 1 l Eiswasser gegossen. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die rohe Ver-

1 bindung wurde durch Umkristallisation aus leichtem Petrol-  
äther gereinigt. Ausbeute: 14,1 g, F. = 108 bis 110°C.

Beispiel 4

5

3,5-Dichlor-2,6-dimethoxybenzoesäure

Eine Lösung von 20 ml (0,25 Mol) Sulfurylchlorid in 50 ml  
Chloroform wurde tropfenweise zu einer Lösung von 15,0  
10 (0,08 Mol) 2,6-Dimethoxybenzoesäure in 100 ml Chloroform  
zugesetzt. Die Lösung ließ man über Nacht bei Raumtempera-  
tur stehen, dann wurde sie 0,5 Stunden unter Rückfluß er-  
hitzt. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand  
zweimal aus leichtem Petroläther umkristallisiert. Ausbeu-  
15 te: 17,0 g, F. = 98 bis 100°C (erste Umkristallisation),  
Ausbeute: 12,0 g, F. = 102 bis 103°C (zweite Umkristallisa-  
tion).

Beispiel 5

20

3-Brom-5-chlor-2,6-dimethoxybenzoesäure

A. Aus 3-Chlor-2,6-dimethoxybenzoesäure

Eine Lösung von 1,5 ml (0,03 Mol) Brom in Essigsäure wur-  
25 de zu einem Gemisch von 2,7 g (0,01 Mol) 3-Chlor-2,6-  
dimethoxybenzoesäure und 3,0 g wasserfreiem Natriumacetat  
in 50 ml Essigsäure zugesetzt. Das Gemisch ließ man bei  
Raumtemperatur über Nacht stehen, dann wurde es in 300 ml  
Eiswasser gegossen. Der Niederschlag wurde abfiltriert,  
30 mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus einem Gemisch  
von Isopropyläther und leichtem Petroläther umkristalli-  
siert. Ausbeute: 0,5 g, F. = 99 bis 100°C.

Analyse für  $C_9H_8BrClO_4$ :

35 Berechnet: C 36,58 H 2,73 Br 27,04 Cl 12,00 O 21,65  
Gefunden: C 36,6 H 2,51 Cl 11,8

1 B. Aus 3-Brom-2,6-dimethoxybenzoesäure

Eine Lösung von 40 ml (0,5 Mol) Sulfurylchlorid in 100 ml Chloroform wurde tropfenweise zu einer Lösung von 26,1 g (0,1 Mol) 3-Brom-2,6-dimethoxybenzoesäure in 150 ml Chloroform zugesetzt. Nach einer Nacht bei Raumtemperatur wurde die Lösung 45 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand aus einem Gemisch von Isopropyläther und leichtem Petroläther umkristallisiert. Ausbeute: 23,5 g, F. = 98,5 bis 100°C.

10

### Herstellung von Endprodukten

#### Beispiel 6

15 N-Äthyl-2-(2,6-dimethoxybenzamidomethyl)-pyrrolidinhydrochlorid

30 ml Thionylchlorid wurden zu 18,2 g (0,1 Mol) 2,6-Dimethoxybenzoesäure zugesetzt. Das Gemisch wurde auf einem Wasserdampfbad 30 min erhitzt. Zu der Lösung wurden 50 ml Toluol zugesetzt. Das Lösungsmittel und überschüssiges Thionylchlorid wurden bei vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wurde in 50 ml trockenem Methyläthylketon gelöst. Die Lösung wurde tropfenweise unter Rühren zu 12,8 g (0,1 Mol) 2-(Aminomethyl)-1-äthylpyrrolidin in 50 ml Methyläthylketon zugesetzt. Nach der Zugabe wurde das Gemisch 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Der erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert, mit Äther gewaschen und aus Äthanol/Isopropyläther umkristallisiert. Ausbeute: 26,7 g, F. = 182 bis 184°C.

#### Beispiel 7

35 N-Äthyl-2-(3-brom-2,6-dimethoxybenzamidomethyl)-pyrrolidinhydrochlorid

30 ml Thionylchlorid wurden zu 17,6 g (0,067 Mol) 3-Brom-2,6-dimethoxybenzoesäure zugesetzt. Das Gemisch wurde auf



1 einem Dampfbad 30 min erhitzt. Zu der Lösung wurden 50 ml Toluol zugegeben. Das Lösungsmittel und überschüssiges Thionylchlorid wurden bei vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wurde in 50 ml trockenem Methyläthylketon gelöst. Die Lösung wurde tropfenweise unter Rühren zu 9,23 g (0,072 Mol) 2-(Aminomethyl)-1-äthylpyrrolidin in 50 ml Methyläthylketon zugesetzt. Nach 30-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wurden 150 ml Äthyläther zugegeben. Der erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert, mit Äther gewaschen und zweimal aus einem Gemisch von Äthanol und Isopropyläther umkristallisiert. Ausbeute: 21,0 g, F. = 182 bis 184°C (erste Umkristallisation), F. = 184 bis 185°C (zweite Umkristallisation).

#### 15 Beispiel 8

N-Äthyl-2-(3-chlor-2,6-dimethoxybenzamidomethyl)-pyrrolidinhydrochlorid

20 30 ml Thionylchlorid wurden zu 17,0 g (0,078 Mol) 3-Chlor-2,6-dimethoxybenzoesäure zugesetzt. Das Gemisch wurde auf einem Dampfbad 30 min erhitzt. Zu der Lösung wurden 50 ml Toluol zugegeben. Das Lösungsmittel und überschüssiges Thionylchlorid wurden bei vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wurde in 50 ml trockenem Methyläthylketon gelöst. Die Lösung wurde tropfenweise unter Rühren zu 10,0 g (0,078 Mol) 2-(Aminomethyl)-1-äthylpyrrolidin in 50 ml Methyläthylketon zugegeben. Nach 30-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wurden 150 ml Äther zugesetzt. Der erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert, mit Äther gewaschen und zweimal aus einem Gemisch von Äthanol und Isopropyläther umkristallisiert. Ausbeute: 21,3 g, F. = 175 bis 177°C (erste Umkristallisation), F. = 179 bis 180°C (zweite Umkristallisation).

#### 35 Beispiel 9

N-Äthyl-2-(3,5-dibrom-2,6-dimethoxybenzamidomethyl)-pyrrolidinhydrochlorid

1 Unter Anwendung der gleichen Methode wie für die Verbindung des Beispiels 8 wurde diese Verbindung aus 20,4 g (0,06 Mol) 3,5-Dibrom-2,6-dimethoxybenzoesäure, 50 ml Thionylchlorid und 7,7 g (0,06 Mol) 2-(Aminomethyl)-1-äthylpyrrolidin hergestellt. Das erhaltene Produkt wurde aus Äthanol/Äthyläther umkristallisiert. Ausbeute: 20,2 g, F. = 164 bis 165°C. Die freie Base wurde aus der Wasserlösung des Hydrochloridsalzes durch Zugabe von Natriumhydroxid ausgefällt. F. = 133 bis 134°C.

10

Beispiel 10

N-Äthyl-3-(3,5-dichlor-2,6-dimethoxybenzamidomethyl)-pyrrolidin

---

15

20 ml Thionylchlorid wurden zu 11,9 g (0,047 Mol) 3,5-Dichlor-2,6-dimethoxybenzoesäure zugesetzt. Das Gemisch wurde auf einem Dampfbad 30 min erhitzt. Zu der Lösung wurden 50 ml Toluol zugesetzt. Das Lösungsmittel und überschüssiges Thionylchlorid wurden bei vermindertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde in 50 ml trockenem Äthyläther gelöst. Zu der erhaltenen Lösung wurden tropfenweise unter Rühren 6,0 g (0,047 Mol) 2-(Aminomethyl)-1-äthylpyrrolidin in 50 ml Äthyläther zugesetzt. Nach 30 min bei Raumtemperatur wurden unter Rühren 300 ml Wasser zugesetzt. Die Wasserschicht wurde abgetrennt und mit Natriumhydroxidlösung, die tropfenweise unter Rühren und Kühlen in Eis zugegeben wurde, alkalisch gemacht. Der Niederschlag wurde gesammelt und mit Wasser gewaschen. Ausbeute: 9,0 g, F. = 120 bis 121°C.

30

Beispiel 11

N-Äthyl-2-(3-brom-5-chlor-2,6-dimethoxybenzamidomethyl)-pyrrolidin

---

35

20 ml Thionylchlorid wurden zu 11,82 g (0,04 Mol) 3-Brom-5-chlor-2,6-dimethoxybenzoesäure zugesetzt. Das Gemisch wurde auf einem Dampfbad 1 Stunde erhitzt. Zu der Lösung wurden

150 ml Toluol zugegeben. Das Lösungsmittel und überschüssiges Thionylchlorid wurden bei vermindertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde in 50 ml trockenem Methyläthylketon aufgelöst. Die Lösung wurde tropfenweise unter Rühren zu 55,13 g (0,04 Mol) 2-(Aminomethyl)-1-äthylpyrrolidin in 50 ml Methyläthylketon zugesetzt. Nach 30-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wurden 300 ml Äther zugegeben. Das erhaltene halb feste Produkt wurde abgetrennt und in 300 ml Wasser gelöst. Natriumhydroxidlösung wurde unter Rühren und Kühlen in Eis zugesetzt. Der Niederschlag wurde gesammelt und mit Wasser gewaschen. Ausbeute: 12,0 g, F. = 124 bis 125°C.

### Beispiel 12

15 N-Äthyl-2-(3,5-dibrom-2,6-dimethoxybenzamidomethyl)-pyrrolidin

20 ml Thionylchlorid wurden zu 12,2 g (0,036 Mol) 3,5-Dibrom-2,6-dimethoxybenzoesäure zugesetzt. Das Gemisch wurde auf einem Dampfbad 30 min erhitzt. Zu der Lösung wurde Toluol zugesetzt, und das Lösungsmittel und überschüssiges Thionylchlorid wurden bei vermindertem Druck abgedampft. Zu dem Rückstand wurde tropfenweise unter Rühren ein Chloroformextrakt zugesetzt, der folgendermaßen hergestellt worden war: 75 ml 30-prozentiger Natriumhydroxidlösung wurden zu 10,0 g (0,036 Mol) (+)-2-(Aminomethyl)-1-äthylpyrrolidind-tartrat zugesetzt. Das Gemisch wurde mit 100 ml Chloroform extrahiert, und der Extrakt wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet.

30

Nach der Zugabe des Chloroformextraktes wurde die erhaltene Lösung auf einem Dampfbad 10 min erhitzt. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand in 150 ml Wasser aufgelöst, mit Salzsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Die Wasserschicht wurde mit Natriumhydroxidlösung alkalisch gemacht, und der erhaltene Niederschlag wurde gesammelt und mit Wasser gewaschen. Ausbeute: 7,0 g, F. = 161 bis 162°C,

35

$[\alpha]_D^{20} = +53,4^\circ$  (1% in Aceton).

D

1 Beispiel 13N-Äthyl-2-(3,5-dibrom-2,6-dimethoxybenzamidomethyl)-pyrrolidinhydrochlorid

5

Unter Anwendung der gleichen Methode wie für die Verbindung im Beispiel 12 wurde diese Verbindung aus 19,8 g (0,056 Mol) 3,5-Dibrom-2,6-dimethoxybenzoesäure, 30 ml Thionylchlorid und 15,58 g (0,056 Mol) (-)-2-(Aminomethyl)-1-äthylpyrrolidin-1-tartrat hergestellt. Ausbeute: 14,3 g, F. = 161 bis 162°C,  $[\alpha]_D^{20} = -56,4^\circ$  (0,4% in Aceton). Das freie Amin wurde in das Hydrochlorid durch Behandlung von 13,0 g der Base in 50 ml Aceton mit Chlorwasserstoffsäure in Äther umgewandelt. Ausbeute: 13,5 g, F. = 159 bis 160°C.

15

Beispiel 14N-Äthyl-2-(3-brom-2,6-dimethoxybenzamidomethyl)-pyrrolidinhydrochlorid

20

23,8 g (0,09 Mol) 3-Brom-2,6-dimethoxybenzoesäure wurden mit 35 ml Thionylchlorid auf einem Dampfbad 30 min erhitzt. Nach der Zugabe von Toluol wurde das überschüssige Thionylchlorid bei vermindertem Druck verdampft. Zu dem Rückstand wurde tropfenweise unter Rühren ein Gemisch von 12,6 g (0,09 Mol) Triäthylamin und ein Chloroformextrakt zugesetzt, der folgendermaßen hergestellt worden war: 100 ml einer 30-prozentigen Natronlauge wurden zu 25,0 g (0,09 Mol) (-)-2-(Amino-methyl)-1-äthylpyrrolidin-1-tartrat zugesetzt. Das Gemisch wurde mit 150 ml Chloroform extrahiert und der Extrakt mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der Zugabe des Chloroformextraktes wurde die erhaltene Lösung auf einem Dampfbad 10 min erhitzt. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand in Wasser gelöst, mit Chlorwasserstoffsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Die Wasserschicht wurde mit Natriumhydroxid alkalisch gemacht und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel verdampft. Das

35

1 zurückbleibende Öl wurde in Äther gelöst und mit Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Der erhaltene Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt. Ausbeute: 20,3 g, F. = 166 bis 168°C,  $[\alpha]_D^{20} = -11,1^\circ$  (0,5% in Wasser).

5

Beispiel 15

N-Äthyl-2-(3-brom-2,6-dimethoxybenzamidomethyl)-pyrrolidinhydrochlorid

10

Unter Verwendung der gleichen Methode wie für die Verbindung in Beispiel 14, mit Ausnahme des Zusatzes von Triäthylamin, wurde diese Verbindung aus 8,4 g (0,032 Mol) 3-Brom-2,6-dimethoxybenzoesäure, 20 ml Thionylchlorid und 15 9,0 g (0,032 Mol) (+)-2-(Aminomethyl)-1-äthylpyrrolidin-d-tartrat hergestellt. Ausbeute: 7,5 g, F. = 166 bis 168°C,  $[\alpha]_D^{20} = +10,7^\circ$ , (0,5 % in Wasser).

10 In der Tabelle III sind die physikalischen Kennwerte für 20 die Verbindungen zusammengestellt, die gemäß den Beispielen 6 bis 15 hergestellt wurden.

25

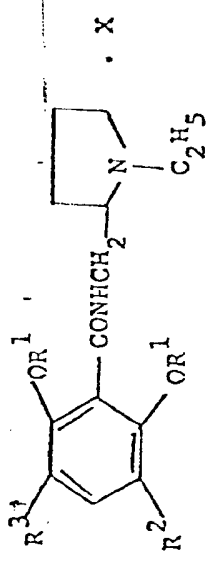
30

35

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35

Tabelle III

N-Äthyl-2-(2,6-dialkoxybenzamidomethyl)-pyrrolidine

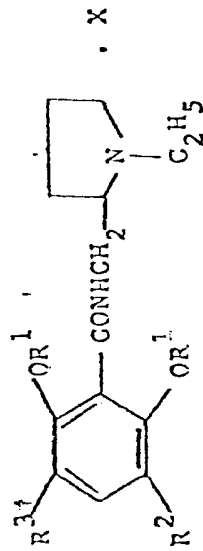


Verbin- dung ge- mäß Bei- spiel	R¹	R²	R³	X	M.p. °C	Analyse:					Ber. %		
						C	H	N	O	Cl	Cl	Cl + Cl	Br
6 Racemat CH₃	H	H	H	HCl	182-84	58.44	7.66	8.52	10.78				
						58.7	7.82	8.54	10.8				
7 Racemat CH₃	Br	H	H	HCl	184-85	47.13	5.93	6.87	11.77				
						46.8	5.97	6.75	11.6				
8 Racemat CH₃	Cl	H	H	HCl	179-80	52.90	6.66	7.71	13.21		9.76		
						52.9	6.9	7.64	13.2		10.0		
9 Racemat CH₃	Br	Br	Br	HCl	164-65	39.49	4.76	5.76	9.86				32.84
						39.5	4.73	5.47	9.88				32.7
10 Racemat CH₃	Cl	Cl	Cl	-	120-21	53.19	6.14	7.76	13.29	19.63			
						53.4	6.29	7.55	13.1	19.6			
11 Racemat CH₃	Br	Cl	Cl	-	124-25	47.36	5.47	6.91	11.83	8.74			
						47.3	5.69	6.79	11.6	8.52			

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35

Tabelle III (Fortsetzung)

N-Xthyl-2-(2,6-dialkoxybenzamidomethyl)-pyrrolidine



Verbin- dung ge- mäß Bei- spiel	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	M.p. °C	Analyse:				Ber. Gef.	%	Cl <sup>-</sup>	Cl <sup>-</sup>	Cl <sup>-</sup> + Cl <sup>-</sup>	Br
						C	H	N	O						
12 (+)	CH <sub>3</sub>	Br	Br	-	161-62	42.69 42.7	4.93 4.83	6.22 6.06	10.66 10.8						35.50 35.3
13 (-)	CH <sub>3</sub>	Br	Br	HCl	159-60	39.49 39.39	4.76 4.73	5.76 5.88			7.29 7.15				
14 (-)	CH <sub>3</sub>	Br	H	HCl	166-68	47.13 47.07	5.93 5.91	6.87 6.87			8.70 8.85				
15 (+)	CH <sub>3</sub>	Br	H	HCl	166-68	47.13 47.0	5.93 6.00	6.87 6.71			8.70 8.77				

1 Die folgenden Beispiele erläutern, wie die Verbindungen nach der Erfindung in pharmazeutische Präparate eingearbeitet werden können.

5 Beispiel 16

Weiche Gelatine kapseln

500 g aktive Substanz wurden mit 500 g Maisöl vermischt, worauf das Gemisch in weiche Gelatine kapseln gefüllt wurde, von denen jede 100 mg des Gemisches (d. h. 50 mg aktive Substanz) enthielt.

Beispiel 17

15

Weiche Gelatine kapseln

500 g aktive Substanz wurden mit 750 g Erdnußöl vermischt, worauf das Gemisch in weiche Gelatine kapseln gefüllt wurde, von denen jede 125mg des Gemisches (d. h. 50 mg aktive Substanz) enthielt.

Beispiel 18

25 Tabletten

50 kg aktive Substanz wurden mit 20 kg Kieselsäure der Handelsbezeichnung Aerosil vermischt. 45 kg Kartoffelstärke und 50 kg Lactose wurden damit vermischt, und das Gemisch wurde mit einer Stärkepaste befeuchtet, die aus 5 kg Kartoffelstärke und destilliertem Wasser hergestellt worden war, worauf das Gemisch durch ein Sieb granuliert wurde. Das Granulat wurde getrocknet und gesiebt, worauf 2 kg Magnesiumstearat eingemischt wurden. Schließlich wurde das Gemisch zu Tabletten gepreßt, von denen jede 172 mg wog.



1 Beispiel 19

Brausetabletten

5 100 g aktive Substanz, 140 g feinteilige Zitronensäure, 100 g feinteiliges Natriumhydrogencarbonat, 3,5 g Magnesiumstearat und Geschmacksstoffe (q. s. ) wurden miteinander vermischt, und das Gemisch wurde zu Tabletten verpreßt, von denen jede 100 mg aktive Substanz enthielt.

10

Beispiel 20

Tabletten mit verzögerter Wirkstoffabgabe

15 200 g aktive Substanz wurden mit 50 g Stearinsäure und 50 g Carnaubawachs zusammengesmolzen. Das so erhaltene Gemisch wurde gekühlt und auf eine Teilchengröße von höchstens 1 mm Durchmesser vermahlen. Das so erhaltene Gemisch wurde mit 5 g Magnesiumstearat vermenzt und zu Tabletten  
20 gepreßt, von denen jede 305 mg wog. Jede Tablette enthielt somit 200 mg aktive Substanz.

25

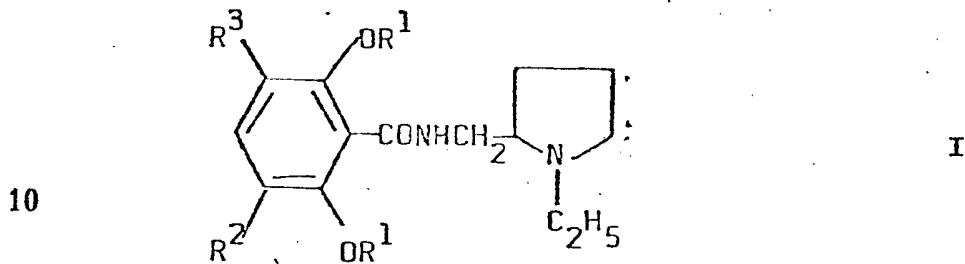
30

35

1 Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von 2,6-Dialkoxybenzamidin der allgemeinen Formel

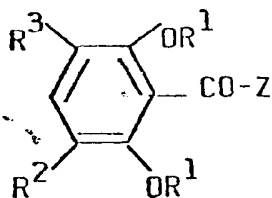
5



10

oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes derselben, worin  $R^1$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeutet und  $R^2$  und  $R^3$  gleich oder verschieden sind und jeweils ein Wasserstoffatom, Chloratom oder Bromatom bedeuten, gekennzeichnet dadurch, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel

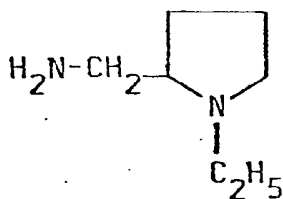
20



25

worin  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  die obige Bedeutung haben und  $-CO-Z$  eine reaktive Gruppe ist, die mit einer Aminogruppe unter Bildung eines Amidrestes reagieren kann, mit einer Verbindung der Formel

30



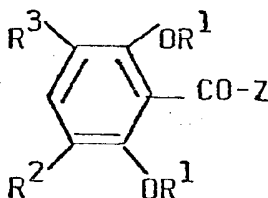
35

umsetzt und die so erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ein pharmazeutisch verträgliches Salz derselben über-

1 führt und/oder in ein im wesentlichen reines Stereoisome-  
res derselben umwandelt.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man  
5 eine Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel

10

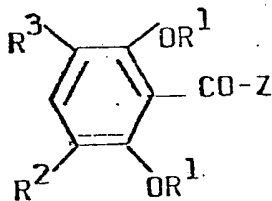


15

verwendet, worin R<sup>1</sup> eine Methylgruppe bedeutet und R<sup>2</sup>  
und R<sup>3</sup> gleich oder verschieden sind und jeweils ein  
Chloratom oder Bromatom bedeuten.

3. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man  
eine Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel

20



25

verwendet, worin R<sup>2</sup> ein Chloratom oder Bromatom bedeutet,  
wenn R<sup>3</sup> ein Wasserstoffatom ist.

30

35