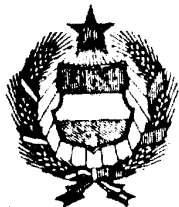


SZABADALMI LEÍRÁS

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTARSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLmányi
HIVATAL

(11)

198023

B
Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,

C 07 D 233/24

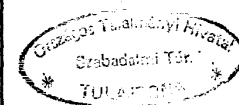
A 61 K 31/415

A bejelentés napja: (22) 1986. VII. 3. (21) 2806/86

A bejelentés elsőbbsége: (33) FR
(32) 1985. VII. 4.
(31) 85.10199

A közzététel napja: (41)(42) 1987. VII. 28.

Megjelent: (45) 1989. 10. 17.



Feltalálók: (72)

Franceschini Jaqueline, L Hay -Les-Roses,
Gardaix-Luthereau, Cachan, Margarit Josette,
Párizs, FR

Szabadalmas: (73)

Société d'Etudes Scientifiques et Industrielles de l'Ile-
de-France, Párizs, FR

(54)

Eljárás új benzamid-származékok és hatóanyagként ezeket tartalmazó
gyógyászati készítmények előállítására

(57)KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű új benzamid-származékok és gyógyászati célra alkalmas savaddíciós sóik előállítására – a képletben

– R_1 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, előnyösen metilcsoport, 2–5 szénatomos alkenilcsoport, előnyösen allilcsoport vagy hidrogénatom,

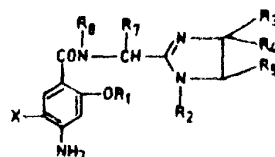
– R_2 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, előnyösen metil- vagy etilcsoport, 2–5 szénatomos alkenilcsoport, előnyösen allilcsoport, benzilcsoport, (3–5 szénatomos cikloalkil)-(1–4 szénatomos alkil-csoport), előnyösen ciklopropil-metil-csoport vagy (4–8 szénatomos cikloalkenil)-(1–4 szénatomos alkil)-csoport, előnyösen ciklohexenil-metil-csoport vagy hidrogénatom,

– R_3 , R_4 , R_5 , R_7 és R_8 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, előnyösen metilcsoport vagy hidrogénatom és

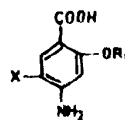
– X jelentése halogénatom, előnyösen klóratom vagy brómatom.

A találmány szerint egy (II) általános képletű savat – R_1 és X jelentése az előzőekben megadott – vagy reakcióképes származékát egy (III) általános képletű nitrilrel – amelyben R^a és R^b jelentése az előzőekben megadott – reagáltatnak, majd a kapott helyettesített (IV) általános képletű ciano-metil-benzamid-származékot $NH_2-C(R_3R_4)-CH(R_5)-NH-R_2$ általános képletű diaminnal reagáltatják – ahol R_2 , R_3 , R_4 , R_5 jelentése az előzőekben megadott.

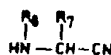
A találmány tárgyát képezi még az (I) általános képletű hatóanyagot tartalmazó gasztromotoros hatású gyógyászati készítmények előállítása is.



(I)



(II)



(III)

A találmány tárgya eljárás új (I) általános képletű benzamid-származékok és gyógyászati célra alkalmas savaddíciós sóik előállítására. Az (I) általános képletben

– R_1 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, például metilcsoport, 2–5 szénatomos alkenilcsoport, például allilcsoport vagy hidrogénatom,

– R_2 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, például metil- vagy etilcsoport, 2–5 szénatomos alkenilcsoport, például cikloalkil)-(1–4 szénatomos alkil)-csoport, például ciklopropil-metil-csoport vagy (4–8 szénatomos cikloalkenil)-(1–4 szénatomos alkil)-csoport, például ciklohexenil-metil-csoport vagy hidrogénatom,

– R_3, R_4, R_5, R_7 és R_8 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, például metilcsoport vagy hidrogénatom és

– X jelentése halogénatom, például klóratom vagy brómatom.

Az (I) általános képletű vegyületek jelentősége abban áll, hogy gasztromotoros hatással bírnak, amelyhez hányást gátló hatás is társulhat, ha a vegyület szerkezeti jellemzői antidopaminerg hatást adnak.

Az (I) általános képletű vegyületek nagy jelentősége továbbá abban áll, hogy kímélik a központi dopaminerg receptorokat, a kémiaailag rokon egyéb ismert metoxi-benzamid-származékokhoz viszonyítva kevés vagy semmi neurológiai zavart nem okoznak.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületekkel rokon szerkezetű vegyületeket ismertetnek a 76530 számú európai szabadalmi bejelentésben. Az ott ismertetett benzamid-származékoknál azonban az amidcsoporthoz hatagú, telített, egy nitrogénatomot tartalmazó gyűrű kapcsolódik, közvetlenül, míg a találmány szerint előállított vegyületekben az amidcsoporthoz egy metil- vagy helyettesített metil-csoporton át egy öttagú, telítetlen, 2 nitrogénatomot tartalmazó gyűrű kötődik. Eltérőek továbbá az említett gyűrűkhöz kapcsolódó helyettesítők is. A 2 335 439. számú német szövetségi köztársaságbeli közzétételi iratban ismertetett vegyületek az N-(dietyl-amino-etyl)-2-metoxi-4-amino-5-klór-benzamid és ezzel rokon heterogyűrűs benzamid-származékok, amelyekben a telített, egy nitrogénatomot tartalmazó heterogyűrű (pirrolidin vagy hexahidroazepin), amely nitrogénatomján egy etilcsoporton át a karboxamid csoporthoz kapcsolódik, vagy egy telített, két nitrogénatomot tartalmazó heterogyűrű (piperazin), amely a karboxamid-csoport nitrogénatomját is magában foglalja, míg a találmány szerint előállított vegyületekben a heterogyűrű öttagú, telítetlen két nitrogénatomot tartalmazó és a karboxamid csoporthoz a gyűrű egy szénatomján, metil- vagy helyettesített metilcsoporton át kapcsolódik.

Az utóbbi szakirodalmi helyen előforduló N-(dietyl-amino-etyl)-2-metoxi-4-amino-5-klór-benzamid a metoclopramide néven ismert és a 151 432, valamint a 153 674 számú magyar szabadalmak tárgyát is képezi. Ezt a vegyületet alkalmazzuk a találmány szerinti vegyületek hatásának vizsgálatánál referencia vegyületeként.

Az (I) általános képletű vegyületeket a találmány szerint úgy állítjuk elő, hogy egy (II) általános képletű savat – a képletben R_1 és X jelentése az előzőekben megadott – egy (III) általános képletű nitrillel

(IV) általános képletű cijano-metil-benzamid-származékká alakítunk, amely utóbbit $NH_2-C(R_3R_4)-CH(R_5)-NH-R_2$ általános képletű diaminnal reagáltatva nyerjük a kívánt (I) általános képletű vegyületeket.

Ennek a szintézisnek egy alternatív formája szerint előállíthatjuk egy (II) általános képletű savreakcióképes származékát, például az (V) általános képletű vegyes észtert vagy a (VI) általános képletű sav-kloridot – a képletekben R_1 és X jelentése az előzőekben megadott –, majd ezt reagáltatjuk a (III) általános képletű nitrillel, és az így kapott (IV) általános képletű cijano-metil-benzamid-származékot reagáltatjuk továbbá a kívánt (I) általános képletű vegyülettel.

A szintézis köztitermékeinek némelyike új vegyület, különösen újak a (IV) általános képletű nitrilek és az (V) általános képletű vegyes észterek.

A következőkben a találmányt példákban mutatjuk be. A példák nem korlátozó jellegűek.

- 20 1. példa
N-[(1-Etil-2-imidazolin-2-il)-metil]-2-metoxi-4-amino-5-klór-benzamid előállítása
- 1) Lépés
N-(Ciano-metil)-2-metoxi-4-amino-5-klór-benzamid előállítása
- 25 Tömített keverővel, visszafolyató hűtővel, hőmérővel és csepegtetővel ellátott 3 l-es gömblombikba 100 g, 0,5 mól 2-metoxi-4-amino-5-klór-benzoosavat, 655 ml, kalcium-kloridon szárított kloroformot és 51 g, 0,5 mól, kállumon szárított trietyl-amint adunk. A sav feloldódása után azonnal megindul a só kicsapódása. A kapott szuszpenziót 0–5 °C hőmérsékletre hűtjük és 54 g, 0,5 mól etil-klór-formiátot csepegtetünk hozzá. Az adagolás előrehaladtával a csapadék feloldódik, az adagolás befejezése után kapott tiszta oldatot 1 órán át 0 °C-on keverjük.
- 30 Ezután 150 ml kloroformban oldott 51 g, (0,5 mól + 10% felesleg) amino-acetonitril-hidrogén-kloridot és 56 g, (0,5 mól + 10% felesleg) kállumon szárított trietyl-amint csepegtetünk hozzá az elegy hőmérsékletét 5–10 °C-on tartva. Az adagolás során csapadék képződik.
- 40 Az adagolás befejezése után az elegyet 10 °C-on még egy órán át keverjük.
- 45 A kloroform nagy részét eltávolítjuk a reakcióelegyből, a visszamaradó anyagot vízben oldjuk, és 30%-os nátrium-karbonát-oldattal meglúgosítjuk. A visszamaradó csapadékot az oldattól elkülönítjük, vízzel semlegesre mossuk, majd levegőztetett szárítószekrényben 40 °C-on szárítjuk.
- Ily módon 88,5%-os hozammal 106 g cím szerinti terméket nyerünk.
- 50 A kapott termék olvadáspontja 196 °C.
- ii) Lépés
N-[(1-Etil-2-imidazolin-2-il)-metil]-2-metoxi-4-amino-5-klór-benzamid előállítása
- 55 Tömített keverővel, visszafolyató hűtővel és hőmérővel ellátott 250 ml-es gömblombikba 26 g, 0,109 mól N-(ciano-metil)-2-metoxi-4-amino-5-klór-benzamidot, 19 g, 2 x 0,109 mól N-etyl-etylén-diamint és 5 csepp szén-diszulfidot mérünk. A sűrű, nehezen keverhető zagyot olajfürdőn melegítjük. 110 °C hőmérsékleten oldatot nyerünk és a képződött ammónia eltávolítjuk. A melegítést 120–130 °C eléréséig folytatjuk. 12 perc elteltével a gázfejlődés megszűnik. Ekkor
- 60

az olajfűrdőt eltávolítjuk, és a reakcióelegyet keverés mellett 40 °C körüli hőmérsékletre hűtjük. Ezután az elegyhez 200 ml jeges vizet adunk. A képződött csapadékot elkülönítjük, vízzel mossuk, levegőztetett szárítószekrényben 40 °C-on szárítjuk. 74%-os hozammal 25 g terméket nyerünk. A kapott termék kevés kiindulási nitrillel szennyezett. A terméket vízben ecetsavval oldjuk. Az oldhatatlan anyagot kiszűrjük, az oldatot 30%-os nátrium-karbonáttal fenoltalcin indikátor átcsapásáig lúgosítjuk. A kicsapódott terméket elkülönítjük, vízzel semlegesre mossuk, majd 40 °C-on szárítjuk.

Ily módon 80%-os hozammal 20 g cím szerinti terméket nyerünk.

A termék fehér, kristályos, hig ecetsavban oldódó, kloroformban igen jól oldódó anyag. olvadáspontja 175–176 °C Büchi.

2. Példa

N-[(1-Allil-2-imidazolin-2-il)-metil]-2-metoxi-4-amino-5-klór-benzamid előállítása

Tömített keverővel, vazelinolajat tartalmazó buborékszámológóval ellátott visszafolyató hűtővel, hőmérővel és csepegtetőtölcsérrrel felszerelt 500 ml-es gömb lombikba 54 g finoman porított N-(ciano-metil)-2-metoxi-4-amino-5-klór-benzamidot és 45 g N-allil-(etilén-diamin)-t mérünk. A kapott sűrű, nehezen keverhető zagyot olajfűrdőn 100 °C-ra melegítjük, majd 15 csepp szén-diszulfidot adunk hozzá. A hőmérséklet gyorsan emelkedik 110 °C-ra, és jelentős mennyiségű gáz szabadul fel. Egyidejűleg a kezdetben sűrű zagy feloldódik. 10 perc elteltével, amikor a gázfejlődés sebessége csökken, további 12 csepp szén-diszulfidot adunk a reakcióelegyhez. Ismét megindul az ammónia felszabadulás, a kiindulási anyag teljesen feloldódik, majd a reakcióelegyből a termék kikristályosodik. A hőmérséklet 135 °C-ra emelkedik, 5 perc múlva a fázisfejlődés megszűnik. A reakcióelegyet azonnal 15–20 °C-ra hűtjük és 1 l vízben feloldjuk. A kapott terméket elkülönítjük, vízzel alaposan kimossuk, majd 40 °C-on levegőztetett szárítószekrényben szárítjuk. Ily módon 87%-os hozammal 63 g terméket nyerünk.

A kapott 63 g terméket 126 ml forró 2-metoxi-etanolban feloldjuk, a forrásban lévő oldatot szénnel szűrjük, majd lehűtjük. A kikristályosodó bázist elkülönítjük, 2-metoxi-etanolal mossuk, majd 40 °C-on szárítjuk.

Ily módon 74% hozammal, 64%-os össz-hozammal 46,5 g cím szerinti terméket nyerünk.

A kapott termék olvadáspontja 177–178 °C.

3. Példa

N-[(1-Benzil-2-imidazolin-2-il)-metil]-2-metoxi-4-amino-5-klór-benzamid-hidrogén-klorid előállítása

i) Lépés

N-[(1-Benzil-2-imidazolin-2-il)-metil]-2-metoxi-4-amino-5-klór-benzamid előállítása

81,5 g N-(ciano-metil)-2-metoxi-4-amino-5-klór-benzamidot és 102 g N-benzil-(etilén-diamin)-t tömített keverővel, vazelinolajat tartalmazó buborékszámológóval ellátott visszafolyató hűtővel, hőmérővel és csepegtetőtölcsérrrel felszerelt 500 ml-es gömb lombikba mérünk és 105 °C-ra melegítjük. Ezután a reakcióelegyhez 15 csepp szén-diszulfidot adunk. A szuszpenzió gyorsan elfolyósodik. A hőmérséklet 125 °C-ra

198 023

emelkedik és egyidejűleg jelentős gázfejlődés következik be.

5 10 perc elteltével, amikor a gázfejlődés sebessége csökken, további 15 csepp szén-diszulfidot adunk az elegyhez. Ismét megerősödik a gázfejlődés, a hőmérséklet 129 °C-ra emelkedik és a reakcióelegy oldattá válik. A gázfejlődés megszűnése után a reakciót leállítjuk, a reakcióelegyet lehűtjük, a kikristályosó terméket 500 ml éterben oldjuk, elkülönítjük, éterrel mossuk, szobahőmérsékleten levegőn, majd 40 °C-on szárítjuk. Ily módon 98%-os hozammal 125 g terméket nyerünk.

15 125 g fenti terméket 125 ml 2-metoxi-etanolból átkristályosítunk. A kristályosítás hozama 67%, 84 g terméket nyerünk.

A kapott 84 g bázist vízben újra oldjuk a pH-t ecetsavval 4,0-ra állítva. A kapott oldatot szénnel szűrjük, majd 20%-os ammóniával fenoltalcin indikátor átcsapásáig lúgosítjuk. A kicsapódó bázist elkülönítjük, vízzel semlegesre mossuk, majd 40 °C-on szárítjuk. Ily módon 61 g terméket nyerünk.

A tisztítási lépés hozama 73%.

A kapott termék olvadáspontja 165–166 °C.

25 A kapott bázis még színes és még tartalmaz némi szennyezést. Ezt az anyagot 61 ml 2-etoxi-etanolból átkristályosítjuk. A szilárd anyagot elkülönítjük, jeges 2-etoxi-etanolal mossuk, majd vízzel mosva eltávolítjuk belőle az oldószernyomokat, és 40 °C-on szárítjuk.

Igy 57,5 g terméket nyerünk.

30 A kristályosítás hozama 94%, a tisztítási művelet hozama 46%
össz-hozam 45%.

ii) Lépés

35 N-[(1-Benzil-2-imidazolin-2-il)-metil]-2-metoxi-4-amino-5-klór-benzamid-hidrogén-klorid előállítása
57,5 g bázist 230 ml forró abszolút etanolban oldunk és 15 ml etanolban elnyeletett 5,7 g hidrogén-klorid-gáz oldatot adagolunk hozzá kongóvörös indikátor átcsapásáig.

40 Ezután a kapott oldatot lehűtjük, a hidrogén-klorid kristályok lassan kiválnak. Néhány óra múlva a csapadékot elkülönítjük, abszolút etanolal mossuk, majd 40 °C-on szárítjuk.

Kapott termék:

45 első nyeredék 60 g
második nyeredék 3 g
össz-nyeredék 63 g

Hozam: 100%

Molekulatömeg (0,1 n AgNO₃) = 413.

50 A kapott 63 g hidrogén-kloridot 190 ml abszolút etanolból átkristályosítjuk.

54 g terméket nyerünk.

Az átkristályosítás hozama 86%.

55 A kapott hidrogén-klorid-só nyomokban etanol tartalmaz, amely még vákuumban 45 °C, majd 70 °C hőmérsékleten tartósan szárítva sem távolítható el. Végül a terméket gyorsan oldjuk vízzel, leszűrjük, majd szárítjuk.

Igy 40 g terméket nyerünk.

A tisztítási művelet hozama 74%.

Az össz-hozam 63%.

60 Molekulatömeg (0,1 n AgNO₃) = 410,5.
A kapott termék olvadáspontja 258 °C.

4. példa

N-[(1-Ciklopropil-metil-2-imidazolín-2-il)-metil]-2-metoxi-4-amino-5-klór-benzamid előállítás

Tömített keverővel, vazelinolajat tartalmazó buborékszámológóval ellátott visszafolyató hűtővel, hőmérővel és csepegtetőtölcsérrrel felszerelt 500 ml-es gömblombikba 45 g finoman porított N-(ciano-metil)-2-metoxi-4-amino-5-klór-benzamidot és 43 g N-ciklopropil-metil-(etilén-diamin)-t mérünk. A kapott sűrű zagyot olajfürdőn 110 °C-ra melegítjük, majd fokozatosan 20 csepp szén-diszulfidot adunk hozzá. Azonnal jelentős ammóniafejlődés észlelhető, miközben a hőmérséklet gyorsan emelkedik 120 °C-ig. Figydejlőleg a reakcióelegy elfolyósodik és 6 perc alatt teljesen oldattá válik.

Röviddel ezután a képződött termék kikristályosodik. A hőmérséklet ismét csökken és a gázfejlődés sebessége jelentősen csökken, majd a gázfejlődés teljesen megszűnik.

A reakcióelegy lehűtése során kiváló csapadékot éterben oldjuk, szűrjük, éterrel mossuk, levegőn, majd 50 °C-on szárítjuk.

Igy 100%-os hozammal 64 g terméket nyerünk.

A kapott 64 g anyagot 225 ml forró abszolút etanolban oldjuk, a forrásban lévő anyagot szénrel szűrjük, majd lehűtjük. A gyorsan kikristályosodó bázist az oldatból elkülönítjük, etanollal, majd éterrel mossuk, levegőn, majd 50 °C hőmérsékleten szárítjuk.

Igy 29 g terméket nyerünk.

Az átkristályosítás hozama 45,5%.

A kapott termék olvadáspontja 184 °C.

Egy második művelettel további 11 g anyagot nyerünk, amelyet azonnal átkristályosítunk 33 ml abszolút etanolból.

Igy még 7 g terméket nyerünk.

A termék össz-mennyisége: 36 g

Az átkristályosítás össz-hozama: 56%

A kapott 36 g bázist 125 ml abszolút etanolból átkristályosítjuk, majd az így kapott 29 g terméket 145 ml izopropanolból kristályosítjuk át.

Igy 27,5 g terméket nyerünk.

A kapott terméket olvadáspontja 182,5-184,5 °C.

Az átkristályosítás hozama: 76,5%

Össz-hozam: 43%.

5. Példa

N-[(1-Etil-2-imidazolín-2-il)-metil]-2-allil-oxi-4-amino-5-klór-benzamid előállítás

i) Lépés

2-Hidroxi-4-acetamino-5-klór-benzoészter előállítás

Tömített keverővel, visszafolyató hűtővel és hőmérővel ellátott 3 literes gömblombikba 258 g 2-hidroxi-4-acetamino-benzoészter és 1150 ml ecetsavat mérünk, majd az elegyet vízfürdőn 40 °C hőmérsékleten tartjuk oldódásig. Ezután 153,5 g N-klór-szukcinimidet adunk hozzá és teljes oldódásig 40-50 °C-on tartjuk. A kapott oldatot 50 °C-on 48 órán át száradni hagyjuk. Az oldatból kivált kristályos terméket 8 l vízben oldjuk, a kristályokat az elegyből elkülönítjük, bőséges vízzel semlegesre mossuk, majd 40 °C-on levegőztetett szárítószekrényben szárítjuk. Ily módon 89%-os hozammal 266 g terméket nyerünk.

A kapott termék olvadáspontja 150 °C.

A kapott 266 g terméket 300 ml ecetsavból átkris-

tályosítjuk.

Igy 198 g terméket nyerünk.

A kapott termék olvadáspontja 159 °C.

Az átkristályosítás hozama 74,5%

Össz-hozam 66%.

ii) Lépés

2-Allil-oxi-4-acetamino-5-klór-benzoészter előállítás

Tömített keverővel, visszafolyató hűtővel és hőmérővel ellátott 1 l-es gömblombikba 53 g porított kálium-karbonátot, 5,5 g benzil-tributil-ammónium-kloridot, 220 ml acetonitril és 46,5 g allil-bromidot, majd 99 g 2-hidroxi-4-acetamino-5-klór-benzoészter adunk. A kapott szuszpenziót visszafolyatás mellett 3 óra 30 percen át forraljuk, amíg a tiszta oldatból vett minta kevés alkohollal meghitva vas-(III)-kloriddal már nem ad elszíneződést. Ezután a reakcióelegyből az acetonitril egy részét kidesztilláljuk és a visszamaradó anyagot vízben oldjuk. Az ásványi sók így feloldódnak. A kapott allil-oxi-észter csapadékot elkülönítjük, vízzel a bromidionok teljes eltávolításáig mossuk, majd levegőztetett szárítószekrényben 35 °C-on szárítjuk.

Ily módon 130 g terméket nyerünk.

Az elméleti hozam 114.

A kapott termék félig kristályos. Ezt a terméket 260 ml 60%-os forró etanolban oldjuk. A kapott oldatot szénen szűrjük, majd lehűtjük. A kikristályosodott észtert leszűrjük, 60%-os etanollal mossuk, majd levegőztetett szárítószekrényben 40 °C-on szárítjuk.

Ily módon 70,5 g terméket nyerünk.

A kapott termék olvadáspontja 70 °C.

Az átkristályosítás hozama 62%.

Az össz-hozam 62%.

iii) Lépés

2-Allil-oxi-4-amino-5-klór-benzoészter előállítás

Visszafolyató hűtővel ellátott 1 l-es gömblombikba 68 g 2-allil-oxi-4-acetamino-5-klór-benzoészter, 172 ml etanolt és 50,5 ml 30%-os nátrium-karbonát-oldatot adunk és a reakcióelegyet vízfürdőn visszafolyatás mellett 3 órán át forraljuk. A kapott oldatot ezután 2 l vízhez adjuk, a zavarosság eltüntetésére szénrel szűrjük, majd a szűrletet 45 ml tömény hidrogén-kloriddal kongóvörös átcspásásig savanyítjuk. A csapadék formájában keletkező cím szerinti savat hűtés után elkülönítjük, vízzel semlegesre mossuk, majd 50 °C hőmérsékleten szárítjuk.

Igy 95%-os hozammal 50 g terméket nyerünk.

A kapott termék olvadáspontja 142 °C.

Molekulatömeg (0,1 n, KOH, potenciometriás) = 232.

iv) Lépés

N-(Ciano-metil)-2-allil-oxi-4-amino-5-klór-benzamid előállítás

Tömített keverővel, visszafolyató hűtővel, hőmérővel és csepegtetőtölcsérrrel ellátott 500 ml-es gömblombikba 51 g 2-allil-oxi-4-amino-5-klór-benzoészter, 220 ml kloroformot és 23 g trietil-amin mérünk. A kapott oldatot 0 °C hőmérsékletre hűtjük, a trietil-ammónium-só kikristályosodik. Ezután a reakcióelegyhez 24,5 g etil-klór-formilátot csepegtetünk hozzá, a hőmérsékletet eközben jégfürdőben való hűtéssel 0 és 5 °C között tartjuk. A csapadék fokozatosan

feloldódik, a kapott oldatot további 30 percig keverjük. Ezután a reakcióelegyhez 21 g amin-acetonitril-hidrogén-klorid 220 ml kloroformban készült oldatát és 23 g trietil-amint adunk. A hőmérséklet 32 °C-ra emelkedik. Az előbbi adagolási művelet befejezése után a reakcióelegyet további 1 órán át keverjük. Ezután a kloroform nagy részét eltávolítjuk a reakcióelegyből, és a visszamaradó anyagot vízben oldjuk. A kapott terméket elkülönítjük, vízzel, hig nátrium-karbonát-oldattal, majd ismét vízzel mossuk és levegőztetett szárítószekrényben 40 °C hőmérsékleten szárítjuk.

Ily módon 83%-os hozammal 49,5 g terméket nyerünk.

A kapott termék olvadáspontja 149 °C.

v) Lépés

N-[(1-Etil-2-imidazolin-2-il)-metil]-2-allil-oxi-4-amino-5-klór-benzamid előállítás

Tömített keverővel, vazelinolajat tartalmazó buborékszámológóval ellátott visszafolyató hűtővel, hőmérővel és csepegtető tölcserrel felszerelt 500 ml-es gömb lombikba 49 g N-(ciano-metil-2-allil-oxi-4-amino-5-klór-benzamidot és 32,5 g N-etil-etilén-diamint mérünk, majd a reakcióelegyet előzetesen 120 °C-ra fűtött olajfürdőben 120 °C-ra melegítjük. A reakcióelegy azonnal oldottá alakul. Az elegyhez ezután 10 csepp szén-diszulfidot adunk. A gömb lombikban azonnal fehéres gőzök jelennek meg és gázfejlődés észlelhető.

A hőmérsékletet a gázfejlődés megszűnéséig, azaz 1 óra 30 percen át 120 °C-on tartjuk, ezután a reakcióelegyet 40 °C-ra hűtjük, majd kloroformot adunk hozzá. A kapott kloroformos oldatot az aminfelesleg eltávolítására vízzel mossuk, ezután nátrium-szulfáton szárítjuk, majd a kloroformot enyhe vákuumban eltávolítjuk, és a visszamaradó anyagot etil-acetátban oldjuk. A kikristályosodó anyagot elkülönítjük, etil-acetáttal mossuk, majd 40 °C-on szárítjuk.

Ily módon 63%-os hozammal 39 g terméket nyerünk.

A kapott 39 g terméket 75 ml forró metil-etil-ketonban oldjuk. A forrásban lévő oldatot szénrel szűrjük, majd lehűtjük. A kikristályosodó bázist elkülönítjük, metil-etil-ketonnal mossuk, majd 40 °C-on szárítjuk.

Ily módon 31 g terméket nyerünk.

Az átkristályosítás hozama 80%.

A kapott 31 b g bázist 65 ml izopropanolból átkristályosítjuk. A kristályokat elkülönítjük izopropanollal, majd éterrel mossuk, szobahőmérsékleten, majd 40 °C-on szárítjuk. Így 27 g terméket nyerünk. A kapott termék olvadáspontja 136,5–137,5 °C.

Az átkristályosítás hozama 87%.

Az össz-átkristályosítási művelet hozama 70%.

Össz-hozam 44%.

6. Példa

N-[(1-Etil-2-imidazolin-2-il)-metil]-2-metoxi-4-amino-5-bróm-benzamid előállítás

1) Lépés

N-(Ciano-metil-2-metoxi-4-amino-5-bróm-benzamid előállítás

Tömített keverővel, visszafolyató hűtővel, hőmérővel és csepegtető tölcserrel ellátott 2 l-es gömb lombikba 107 g finoman porított 2-metoxi-4-amino-5-

5 -bróm-benzoésavat, 531 ml kloroformot és 44 g trietil-amint mérünk, és a reakcióelegyet oldódásig melegítjük. Ezután az elegyet 0 °C-ra hűtjük, majd 47 g etil-klór-formiátot csepegtetünk hozzá, miközben a hőmérsékletet hűtéssel 0 és 5 °C között tartjuk. Az adagolás befejeztével még egy órán át 0 és 5 °C közötti hőmérsékleten keverjük az elegyet. Egyidejűleg 10 44 g amino-acetonitril-hidrogén-kloridot és 531 ml kloroformot adunk egy 1 l-es, keverővel ellátott lombikba, majd az elegyet 0 °C-ra hűtve 48 g trietil-amint adunk hozzá. Igen finom csapadék képződik. Ezt a szuszpenziót lassan hozzáadjuk az előbb előállított kloroformos vegyes anhidrid oldathoz, miközben a hőmérsékletet 0 és 5 °C között tartjuk. Az adagolás befejezése után az elegyet még 1 órán át 0 és 5 °C közötti hőmérsékleten keverjük, majd az elegyet hagyjuk felmelegedni.

Ekkor szürke, zselatinszerű csapadékot nyerünk kloroformos szuszpenzióban. Ehhez a szuszpenzióhoz 1 l vizet adunk, majd a kloroformot desztillálással teljesen eltávolítjuk.

Ezután az elegyet lehűtjük, majd 10 ml 10%-os nátrium-karbonát-oldatot adunk hozzá, ezzel ez el nem reagált savnyomokat újra oldjuk. A visszamaradó terméket ezután elkülönítjük, vízzel kloridion mentesre mossuk, majd 50 °C-on szárítjuk.

Igy 95%-os hozammal 117 g terméket nyerünk.

A kapott termék olvadáspontja 200 °C.

A terméket 1 l víz és 10 ml 10%-os nátrium-karbonát elegyében újra szuszpendáljuk, a szilárd anyagot elkülönítjük, vízzel semlegesre mossuk, majd 50 °C-on szárítjuk.

Ily módon 108 g terméket nyerünk.

A kapott termék olvadáspontja 206 °C.

A tisztítási lépés hozama 92%.

Össz-hozam 88%.

ii) Lépés

N-[(1-Etil-2-imidazolin-2-il)-metil]-2-metoxi-4-amino-5-bróm-benzamid előállítás

Tömített keverővel, vazelinolajjal töltött buborékszámológóval ellátott visszafolyató hűtővel, hőmérővel és csepegtető tölcserrel felszerelt 500 ml-es gömb lombikba 85 g finoman porított N-(ciano-metil)-2-metoxi-4-amino-5-bróm-benzamidot és 53 g N-etil-etilén-diamint mérünk, és a kapott sűrű szuszpenziót 105 °C-ra melegítjük, majd az elegyhez 20 csepp szén-diszulfidot adunk. A reakció azonnal megindul, ammóniagáz fejlődik. A reakcióközeg elfolyósodik, gyorsan átalakul sűrű folyadékká. Röviddel ezután a képződött termék kikristályosodik. A terméket gyorsan lehűtjük és éterben oldjuk. A kapott terméket elkülönítjük, éterrel mossuk és szobahőmérsékleten szárítjuk.

Ily módon 96%-os hozammal 102 g terméket nyerünk.

A kapott 102 g terméket 200 ml kloroformban feloldjuk. A kevés visszamaradó szilárd anyagot vákuumban kiszűrjük, majd az oldathól a kloroformot teljesen eltávolítjuk. A visszamaradó, kikristályosodó anyagot azonnal feloldjuk 153 ml forrásban lévő etanolban. A kapott oldatot 10 °C körül hőmérsékletre hűtjük. Az ismét kikristályosodó bázist az oldatból elkülönítjük jeges etanollal, majd éterrel mossuk, szobahőmérsékleten, majd 50 °C-on, végül vákuumban 50 °C-on szárítjuk.

198.023

A kapott termék mennyisége olvadáspontja
 1. nyeredék 43 g 178 °C
 2. nyeredék 24 g 178 °C
 össz-nyeredék 67 g
 Az átkristályosítás hozama 66%.
 Össz-hozam 63%.
 A kapott termék olvadáspontja 176,5–178,5 °C.
 Molekulatömeg (0,1 n ClO₄H) = 355,5

7. Példa

N-Metil-N-[(1-etil-2-imidazolin-2-il)-metil]-2-metoxi-4-amino-5-klór-benzamid-metán-szulfonát előállítása

i) Lépés

N-Metil-N-(ciano-metil)-2-metoxi-4-amino-5-klór-benzamid előállítása

Tömített keverővel, visszafolyató hűtővel, hőmérővel és csepegtető tölcserrel ellátott 2 l-es gömbloblikba 101 g 2-metoxi-4-amino-5-klór-benzoosavat, 250 ml kloroformot és 50,5 g trietil-amint mérünk, a reakcióelegyet oldódásig melegítjük, majd 0 °C-ra hűtjük. A képződött trietil-ammónium-só kikristályosodik. Ezután a hőmérsékletet 0–5 °C-on tartva a reakcióelegyhez 54,5 g etil-klór-formiátot csepegtetünk. Az adagolás befejeztével az elegyet 5 °C-on még 30 percig keverjük. Egyidejűleg keverővel ellátott, jégfürdőbe merített 1 l-es gömbloblikba 400 ml kloroformot és 55,5 g trietil-amint mérünk, majd az elegyhez fokozatosan 59 g finoman porított metil-amino-acetonitril-hidrogén-kloridot adunk.

A kapott oldatot ezután fokozatosan hozzáadjuk az előbb előállított vegyes anhidrid oldathoz, miközben az elegy hőmérsékletét 5 és 10 °C között tartjuk. Az adagolás befejezése után az elegyet 5 °C-on még egy órán át keverjük, majd hagyjuk felmelegedni és éjszakán át állni hagyjuk.

Ezután az elegyből a kloroformot enyhe vákuumban kidesztilláljuk. A visszamaradó anyagot vízben oldjuk, a kloroform utolsó nyomaát a víz segítségével távolítjuk el. A visszamaradó anyag kikristályosodik.

A reakcióelegyet néhány csepp nátrium-karbonát-oldattal enyhén meglúgosítjuk, az elegyből a terméket elkülönítjük, vízzel klordion mentesre mossuk, majd 40 °C-on szárítjuk.

Ily módon 72,5%-os hozammal 92 g terméket nyerünk. A kapott termék olvadáspontja 128 °C.

ii) Lépés

N-Metil-N-[(1-etil-2-imidazolin-2-il)-metil]-2-metoxi-4-amino-5-klór-benzamid előállítása

Tömített keverővel, visszafolyató hűtővel, hőmérővel és csepegtetőtölcserrel ellátott 250 ml-es gömbloblikba 50 g finoman porított N-metil-N-(ciano-metil)-2-metoxi-4-amino-5-klór-benzamidot mérünk, és az elegyet 80 °C körüli hőmérsékletre melegítjük. Az elegyhez 35 g N-etil-etilén-diamint adunk, és a kapott oldatot 120 °C-ra melegítjük. Ezután 5 csepp szén-diszulfidot adunk az elegyhez és az elegy hőmérsékletét 125 és 130 °C között tartjuk amíg az ammóniafejlődés megszűnik, azaz körülbelül 2 órán át. Az oldatot ezután jeges vízzel oldjuk, majd ecetsavval megsavanyítjuk, szénnel azonnal szűrjük, a szűrletet erős hűtés mellett 30%-os nátrium-karbonát-oldat jelentős feleslegével meglúgosítjuk. Az elkülönülő olajat hagyjuk kiülepedni, majd kloroformmal háromszor extraháljuk. A kloroformos oldatot ezután vízzel kétszer

mossuk és nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldatról ezután a kloroformot ledesztilláljuk, a desztillálást vákuumban súlyállandóságig folytatjuk.

Ily módon 73 g terméket nyerünk.

Az elméleti hozam 64 g.

Az így kapott termék 25% kloroformot tartalmaz, valójában 55 g tiszta terméknek felel meg, a hozam ennek megfelelően 86%.

Tisztítás

129 g terméket amely 96 g tiszta bázisnak felel meg 200 ml forró etanollal és 26 g oxálsavval oldunk. Az elegyet lehűtjük, miközben az oxalát zselatinszerű anyag formájában kicsapódik, majd ez az anyag megszilárdul.

A kapott terméket a reakcióelegyből elkülönítjük, etanollal mossuk, majd 40 °C-on szárítjuk.

Ily módon 91,5%-os hozammal 110 g terméket nyerünk.

A kapott 110 g oxalátot 1 l vízben oldjuk, majd a visszamaradó oldhatatlan anyagot szénrel szűrjük. A kapott oldatot jégfürdőben való hűtés mellett 150 ml 30%-os szódaoldat adagolásával meglúgosítjuk.

Az elkülönülő olajat hagyjuk kiülepedni, majd kloroformmal extraháljuk. A kloroformos oldatot vízzel kétszer mossuk, majd nátrium-szulfáton szárítjuk. Ezután a reakcióelegyből a kloroformot vákuumban kidesztilláljuk. A műveletet súlyállandóságig folytatjuk.

Ily módon 93 g terméket nyerünk.

A kapott termék még 19–20% kloroformot tartalmaz a tiszta termék valós mennyisége 75 g.

A 75 g tiszta bázis-tartalom alapján a hozam 78%.

ii) Lépés

N-Metil-N-[(1-etil-2-imidazolin-2-il)-metil]-2-metoxi-4-amino-5-klór-benzamid-metán-szulfonát előállítása

93 g terméket, amely 75 g tiszta bázisnak felel meg 220 g izopropanollal és 22,5 g metán szulfonsavval oldunk. A kristályosodást oltókristállyal megindítjuk. Metánszulfonát képződik, majd ez a termék lassan kikristályosodik. A reakcióelegyet éjszakán át állni hagyjuk, majd a terméket a reakcióelegyből elkülönítjük, izopropanollal mossuk, majd 40 °C-on szárítjuk.

Ily módon 76%-os hozammal 74 g terméket nyerünk.

A kapott 74 g terméket 185 ml izopropanolból átkristályosítjuk, a kristályokat elkülönítjük, mossuk, majd szárítjuk.

Ily módon 70 g terméket nyerünk.

Az átkristályosítás hozama 95%.

Az így kapott termék még izopropanolt tartalmaz, ami 40 °C-on vákuumban tartósan végzett szárítással sem távolítható el. Az anyagot ezért 45 ml vízben oldjuk, az oldatot nagy kristályosítóalumba visszük, és először levegőn, majd levegőztetett szárítószekrényben állni hagyjuk, hogy a lehető legtöbb víz elpárologjon róla. A visszamaradó terméket 40 °C-on gondosan megszáritjuk.

Igy 67 g terméket nyerünk.

A kapott termék olvadáspontja 163,5–164 °C.

A tisztítás hozama 96%.

A tisztítási művelet hozama 91%.

A reakció össz-hozama 69%.

Molekulatömeg (Cl⁻ mineralizálás után) = 421.

8. Példa

N-[(1-Metil-2-imidazolin-2-il)-metil]-2-metoxi-4-amino-5-klór-benzamid-hidrogén-klorid előállítására

i) Lépés

N-[(1-Metil-2-imidazolin-2-il)-metil]-2-metoxi-4-amino-5-klór-benzamid előállítása

Tömített keverővel, vazelinolajjal töltött buborék-számlálóval ellátott visszafolyató hűtővel, hőmérővel és csepegtetőtölcséssel felszerelt 250 ml-es gömblombikba 48 g N-(ciano-metil)-2-metoxi-4-amino-5-klór-benzamidot és 30 g N-metil-etilén-diamint mérünk. A kapott szuszpenziót olajfürdőn 105 °C-ra melegítjük, majd 15 csepp szén-diszulfidot adunk hozzá. Azonnal ammóniafejlődés indul meg és a szuszpenzió oldatba megy.

Az elegy hőmérsékletét a gázfejlődés megszűnéséig 105 °C-on tartjuk – ez 25 percet vesz igénybe, majd az elegyet lehűtjük.

A kapott termék kristályosodni kezd. Az anyagot éterben oldjuk, a terméket elkülönítjük, éterrel, majd etanollal mossuk, majd szárítjuk.

Ily módon 76%-os hozammal 45 g terméket nyerünk.

Molekulatömeg (0,1 n AgNO_3) = 344 } az 1/2 mól
Víztartalom (Fischer) = 3% } víz tartalmú
A hidratált termék hozama 84%. } termékre vonatkozóan

9. Példa

N-[(1-Etil-4-metil-2-imidazolin-2-il)-metil]-2-metoxi-4-amino-5-klór-benzamid előállítása

Tömített keverővel, vazelinolajat tartalmazó buborék-számlálóval ellátott visszafolyató hűtővel, hőmérővel és csepegtetőtölcséssel felszerelt 250 ml-es gömblombikba 35 g N-(ciano-metil)-2-metoxi-4-amino-5-klór-benzamidot és 26 g előzetesen szárított 1-(etil-amino)-2-amino-propánt mérünk, és a kapott elegyet 130 °C körüli hőmérsékletre melegítjük. Az elegyhez 10 csepp szén-diszulfidot adunk. Azonnal jelentős ammóniafejlődés jelentkezik, egyidejűleg a reakciókeverék elfolyósodik.

45 perc múlva, amikor a gázfejlődés már megszűnt és a kezdetben szuszpenzióformájú reakcióelegy sűrű gesztenyaszínű oldattá alakult, amelyben csapadékképződés indul meg, a reakcióelegyet hagyjuk 30 °C-ra hűlni, majd éterben oldjuk.

A kapott terméket a reakcióelegyből elkülönítjük, éterrel mossuk és levegőn szárítjuk.

Ily módon 49 g terméket nyerünk.

Az elméleti hozam 47 g.

Az NMR spektrum alapján a kapott anyag 70% kívánt terméket és szennyeződések, többek között diamidot tartalmaz.

A kapott 49 g terméket 15 ml forrásban lévő 2-etoxi-etanolban oldjuk, és a kapott oldatot szénrel szűrjük. A termék igen gyorsan kikristályosodik. A kristályokat az elegyből elkülönítjük, 2-etoxi-etanollal, majd éterrel mossuk és levegőn, majd 40 °C-on szárítjuk.

Igy 25 g terméket nyerünk.

Az átkristályosítás hozama 51%.

A kapott 25 g terméket 60 ml 2-etoxi-etanolból átkristályosítjuk. A kapott kristályokat elkülönítjük,

198.023

5

A kapott termék olvadáspontja 228 °C.
A kapott 45 g terméket 180 ml 2-metoxi-etanolból átkristályosítjuk. A hűtés közben kikristályosodó terméket elkülönítjük, 2-metoxi-etanollal mossuk, majd 50 °C hőmérsékleten szárítjuk.

10

Igy 36,5 g terméket nyerünk. A kapott termék olvadáspontja (Büchli) 216–219 °C.
Az átkristályosítás hozama 81%.
Molekulatömeg (0,1 n HClO_4 potenciometrián) = 229.

ii) Lépés

15

N-[(1-Metil-2-imidazolin-2-il)-metil]-2-metoxi-4-amino-5-klór-benzamid-hidrogén-klorid előállítására
90 ml etanolban szuszpendált 45 g finoman porított bázishoz 5,5 g hidrogén-klorid-gáz 8 ml abszolút etanolban készült oldatát adjuk. A bázis oldódása után a hidrogén-klorid-só kikristályosodik. A kristályokat elkülönítjük, abszolút etanollal mossuk, 50 °C-on, majd vákuumban 40 °C-on szárítjuk az oldószeranyagok eltávolítására.

20

Ily módon 43 g terméket nyerünk.

A kapott termék olvadáspontja 207,5–210 °C.

30

mossuk és szárítjuk, majd 26 ml 2-etoxi-etanolból ismét átkristályosítjuk.

Ily módon 10 g terméket nyerünk.

35

A kapott termék olvadáspontja 219–221 °C.

Az átkristályosítás hozama 40%.

Az átkristályosítási műveletek hozama 20,5%.

Össz-hozam 20,5%.

40

10. Példa

N-[(2-Imidazolin-2-il)-metil]-2-metoxi-4-amino-5-klór-benzamid-nitrát előállítása

i) Lépés

45

N-[(2-Imidazolin-2-il)-metil]-2-metoxi-4-amino-5-klór-benzamid előállítása

Tömített keverővel, vazelinolajat tartalmazó buborék-számlálóval ellátott visszafolyató hűtővel és hőmérővel felszerelt 500 ml-es gömblombikba 120 g N-(ciano-metil)-2-metoxi-4-amino-5-klór-benzamidot és 60 g etilén-diamint mérünk, majd a kapott sűrű szuszpenziót olajfürdőn, 140 °C-os fürdőhőmérséklet mellett 15 percig melegítjük. Gázfejlődés indul meg, a gázfejlődés sebessége gyorsan nő. Egyidejűleg a reakciókeverék elfolyósodik, végül sötétbarna oldattá alakul.

50

A reakcióelegyet a gázfejlődés megszűnéséig, 1 óráig tartjuk 140 °C-on.

Lehűlés után az elegyet száraz kloroformban oldjuk és 30 percig keverjük. A kikristályosodó terméket elkülönítjük, kloroformmal mossuk, levegőn, majd szárítószekrényben szárítjuk.

55

Ily módon 95%-os hozammal 135 g terméket nyerünk.

60

ii) Lépés
 N-[(2-Imidazolin-2-il)-metil]-2-metoxi-4-amino-5-
 -klór-benzamid-nitrát előállítása
 120 ml víz és 27,5 ml salétromsav (d = 1,33) ele-
 gyében 80 g finoman porított bázist szuszpendálunk a
 bázist az elegybe egyszerre beleadva. A bázis oldódá-
 sakor a nitrát azonnal kikristályosodik. Az elegyet le-
 hűtjük, a kristályokat elkülönítjük, jeges vízzel semle-
 gesre mossuk, majd 50 °C-on szárítjuk.
 Ily módon 36%-os hozammal 35,5 g terméket nye-
 rünk.
 A kapott 35,5 g terméket 175 ml szénnel szűrjük.
 Az átkristályosodás igen gyors. Az elegyet hűtjük,
 majd a kristályokat elkülönítjük, 2-metoxi-etanollal
 mossuk és 40 °C-on szárítjuk.
 Ily módon 26 g terméket nyerünk.
 Az átkristályosítás hozama 73%.
 A kapott 26 g bázist 180 ml 2-metoxi-etanolból
 átkristályosítjuk. Az átkristályosodás igen gyors. Az
 elegyet hűtjük, a kristályokat elkülönítjük és szárít-
 juk.
 Így 21 g terméket nyerünk.
 Az átkristályosítás hozama 81%.
 A kapott 21 g terméket 125 ml 2-metoxi-etanolból
 átkristályosítjuk.
 Így 18 g terméket nyerünk.
 A kapott termék olvadáspontja 229 - 232 °C.
 Az átkristályosítás hozama 85%.
 Az átkristályosítási művelet sor hozama 50%.
 Az össz-hozam 18%.
 Molekulatömeg (0,1 n HClO₄) = 351,5.
 A termék NMR spektruma a várt szerkezetnek
 megfelelő.

11. példa
 N-[(1-Etil-4-dimetil-2-imidazolin-2-il)-metil]-2-met-
 oxi-4-amino-5-klór-benzamid előállítása
 Tömített keverővel, vazelinolajat tartalmazó bubo-
 rékszámológóval ellátott visszafolyató hűtővel, hőmérő-
 vel és csepegtetőtölcsérrel felszerelt 500 ml-es gömb-
 lombikba 78 g N-(ciano-metil)-2-metoxi-4-amino-5-
 -klór-benzamidot, 70 g (2-amino-2-metil-propil-etil-
 -amint és 5 csepp szén-diszulfidot adunk. A kapott
 szuszpenziót olajfürdőn melegítjük. 130 °C-on még
 5 csepp szén-diszulfidot adunk az elegyhez. Az elegy
 lassan elfolyosodik és lassú tempóban ammóniagáz
 fejlődik. Az elegyet még 6 óra 30 percen át 130 °C-
 on tartjuk, amíg sűrű tiszta oldatot nem nyerünk.
 Ezt az oldatot lehűtjük és 320 ml kloroformmal
 elegyítjük. Az anyag egy része oldódik, míg más ré-
 sze kikristályosodik. A kristályokat elkülönítjük, klo-
 roformmal mossuk és szárítjuk.
 Ily módon 21 g kiindulási nitrilt nyerünk.
 A kloroformos oldatot szénrel szűrjük, majd vá-
 kuumban tömegállandóságig bepároljuk. A visszama-
 radó olajat ezután éterben oldjuk és kristályosítjuk. A
 kristályokat elkülönítjük, éterrel mossuk, és levegőn
 szárítjuk.
 Ily módon 47%-os hozammal 52 g terméket nye-
 rünk.
 A hozam a reakcióban résztvevő nitrilre számít-
 va 64%.
 Az 52 g terméket 150 ml metil-etil-ketonból át-
 kristályosítva 23 g sötét bézsszínű terméket nyerünk.
 Az átkristályosítás hozama 44%.
 A kapott 23 g terméket 92 ml metil-etil-ketonból

átkristályosítva 20,5 g terméket nyerünk.
 Az átkristályosítás hozama 89%.
 A kapott 20,5 g terméket 205 ml forró metilén-
 -kloridban oldjuk, az oldatot forrón szénrel szűrjük,
 majd gyenge bákuumban 90 ml metilén-kloridot le-
 desztillálunk róla, és a visszamaradó oldatot lehűtjük.
 A kristályosuló bázist elkülönítjük, éterrel mossuk,
 levegőn, majd 40 °C-on szárítjuk.
 Ily módon 16 g terméket nyerünk. A kapott ter-
 mék olvadáspontja 185 - 186 °C.
 Molekulatömeg (0,1 n HClO₄, potenciometriásan)
 = 337.
 Az átkristályosítás hozama 77%.
 Az átkristályosítási művelet sor hozama 30%.
 Az össz-hozam 14%.

12 Példa
 N-[(1-Etil-2-imidazolin-2-il)-metil]-2-hidroxi-4-ami-
 no-5-klór-benzamid hidrogén-klorid előállítása
 i) Lépés
 2-Acetoxi-4-acetamido-5-klór-benzil-klorid
 előállítása
 Visszafolyató hűtővel ellátott 2 l-es gömbombikba
 501 g tionil-kloridot és 71,5 g 2-acetoxi-4-acetamino-
 -5-klór-benzooesavat mérünk és az elegyet vízfürdőben,
 visszafolyatás mellett oldódásig melegítjük. Ezután
 enyhe hűtés alkalmazásával 71,5 g 2-acetoxi-4-acet-
 amido-5-klór-benzooesavat adunk az elegybe. Az ele-
 gyet ezután 1 órán át ismét vízfürdőn forraljuk visz-
 szafolyatás mellett, a sav nem oldódik fel eközben.
 Ezután az elegyhez 63 g tionil-kloridot adunk, ekkor
 a sav azonnal feloldódik, majd hűtött állapotban
 gyorsan sav-klorid-kristályok képződnek. A tionil-
 -klorid egy részét vákuumban kidesztilláljuk, a kris-
 tályos maradékot pedig petroléterben oldjuk. A ka-
 pott sav-klorid elkülönítjük, petroléterrel gyorsan
 mossuk, majd vákuumban foszfo-pentoxidon szárít-
 juk.
 Ily módon 93%-os hozammal 143 g terméket nye-
 rünk
 Molekulatömeg (Cl⁻, mineralizálás után) 144x2 =
 = 288.

ii) Lépés
 N-(Ciano-metil)-2-acetoxi-4-acetamino-5-klór-benz-
 amid előállítása
 Tömített keverővel, visszafolyató hűtővel és hőmé-
 rővel ellátott 3 l-es gömbombikba 104 g trietil-amin
 és 980 ml kloroformot mérünk és a kapott oldatot 5
 °C-ra hűtjük. Ezután lassan hozzáadunk 51 g amino-
 -acetonitril-hidrogén-kloridot, miköben a hőmérsék-
 letet 5 és 10 °C között tartjuk, majd körülbelül 30
 perc alatt, 0 és 5 °C közötti hőmérsékleten, részletek-
 ben 143 g finoman porított 2-acetoxi-4-acetamino-5-
 -klór-benzil-kloridot adunk az elegyhez. Az így ka-
 pott sötét színű oldatot további 2 órán át 10 °C-on,
 majd 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük.
 Ezután a kloroformot vákuumban kidesztilláljuk
 az elegyből, az eljárás befejezéséül a kloroform-nyo-
 mokot vízzel alkotott azeotróp formájában távolítjuk
 el. A trietil-amin-hidrogén-klorid feloldódik, a képző-
 dott nitril kikristályosodik. A kapott kristályokat el-
 különítjük, a Cl⁻ ionok eltávolításáig vízzel bőségesen
 mossuk, majd 50 °C hőmérsékleten, levegőztetett szá-
 rítószekrényben szárítjuk.
 Ily módon 94%-os hozammal 143 g terméket nye-

rünk.

A kapott termék olvadáspontja 201 °C.

iii) Lépés

N-[(1-Etil-2-imidazolin-2-il)-metil]-2-hidroxi-4-acetamino-5-klór-benzamid előállítás

Tömített keverővel, vazelinolajat tartalmazó buborékszámológóval ellátott visszafolyató hűtővel, hőmérővel és csepegtetőtölcsérral felszerelt 1 l-es gömblombikba 143 g N-(ciano-metil)-2-acetoxi-4-acetamino-5-klór-benzamidot mérünk, majd gyorsan hozzácsepegtetünk 123 g N-etil-etilén-diamint. A reakció exoterm. Az elegy hőmérséklete 110 °C-ra emelkedik, jelentős mennyiségű gáz szabadul fel. Sűrű oldatot kapunk. Az oldatot 120 °C-ra melegítjük, 25 perc melegítés után 5 csepp szén-diszulfidot adunk az elegyhez, és a hőmérsékletet további 20 percig, a gázfejlődés megszűnéséig 120 °C-on tartjuk.

A kapott sűrű oldatot kissé lehűtjük és 200 ml kloroformmal oldjuk. Igen finom csapadék képződik, ami lassan szűrődik és ennek megfelelően nehezen mosható ki. A csapadékot levegőn szárítjuk.

Ily módon 43%-os hozammal 76 g terméket nyerünk.

Molekulatömeg (0,1 n HCl₄) = 298.

Az NMR spektrum 25% 4-amino- és 75% 4-acetamino-termékelegyének megfelelő. Az elegyre számított molekulatömeg 291.

iv) Lépés

N-[(1-Etil-2-imidazolin-2-il)-metil]-2-hidroxi-4-amino-5klór-benzamid-hidrogén-klorid előállítás

Visszafolyató hűtővel ellátott 1 l-es gömblombikba 76 g N-[(1-etil-2-(imidazolin-2-il)-metil]-2-hidroxi-4-acetamino-5-klór-benzamidot és 25 g hidrogén-klorid gázt tartalmazó 280 ml metanolt mérünk. A kapott oldatot visszafolyás mellett 1 órán át forrajuk, majd 300 ml térfogatra töményítjük és lehűtjük. A kikristályosodó hidrogén-klorid-sót leszűrjük, metanollal mossuk 40 °C-on szárítjuk.

Ily módon 39%-os hozammal 29 g terméket nyerünk.

A kapott 29 g hidrogén-klorid 145 ml forró metanolban oldjuk.

A forrásban lévő oldatot szénrel szűrjük, a termék igen gyorsan kristályosodik, egy része még a szűrőben. A szűrletet mégis lehűtjük és a kikristályosodó hidrogén-kloridot leszűrjük, metanollal mossuk és 40 °C-on szárítjuk.

Ily módon 7 g terméket nyerünk.

Molekulatömeg (0,1 n AgNO₃) = 336.

Az NMR spektrum azonban kevés szennyezés jelenlétét mutatja.

A szűrőn maradt anyagot forró anyalúgban újra feloldjuk, a kapott oldatot besűrítjük, szűrjük és a szűrletet lehűtjük.

A csapadékot kiszűrjük, mossuk, majd szárítjuk. 8 g szennyezett termék nyerünk. Ezt a 8 g terméket 56 ml metanolból azonnal átkristályosítjuk. 2,5 g terméket nyerünk.

Molekulatömeg (0,1 n AgNO₃) = 338.

Az NMR spektrum a vártnak megfelelő, szennyeződésmennyiség még vannak jelen.

A kapott össz-termék 9,5 g

Az átkristályosítás hozama 33%.

Két további metanolból végzett átkristályosítással

nyerünk tiszta terméket.

A végső termék hozam 6 g.

Az átkristályosítási műveletek hozama 21%.

Össz-hozam 8%.

Molekulatömeg (0,1 n AgNO₃) 339.

A termék olvadáspontja ~ 270 °C.

Az NMR spektrum a várt szerkezetnek megfelelő.

13. Példa

N-[1-Ciklohexen-1-il-metil]-2-imidazolin-2-il-metil]-2-metoxi-4-amino-5-klór-benzamid előállítás

Tömített keverővel, vazelinolajjal töltött buborékszámológóval ellátott visszafolyató hűtővel, hőmérővel és csepegtetőtölcsérral felszerelt 500 ml-es gömblombikba 38 g N-(ciano-metil)-2-metoxi-4-amino-5-klór-benzamidot és 54 g N-(ciklohexen-1-il-metil)-etilén-diamint mérünk, és a reakcióelegyet 115-120 °C-os olajfürdőn melegítjük. 5 csepp szén-diszulfidot adunk a reakcióelegyhez és a melegítést az ammóniafejlődés megindulásáig, azaz 130 °C-ig folytatjuk. 135-140 °C-on folytatjuk a melegítést a gázfejlődés befejeződéséig. (65 percig), majd még 3 csepp szén-diszulfid hozzáadásával befejezzük a reagáltatást.

A kezdetben szuszpenzió állapotú anyag fokozatosan elfolyosodik, végül gesztenyeszínű oldattá válik.

A reakció lejártszódása után az elegyet 50 °C-ra hűtjük. A terméket, amely kezd kikristályosodni, 50 ml éter és 25 ml acetonelegyében oldjuk.

A terméket ezután szűrjük, éterrel mossuk, levegőn szárítjuk.

Igy 70%-os hozammal 42 g terméket nyerünk.

A kapott termék olvadáspontja 158 °C.

Az előzőekben kapott 42 g terméket 65 ml abszolút etanolból átkristályosítjuk. Az oldatot lehűtjük, szűrjük, 50 : 50 arányú hideg etanol, víz eleggyel mossuk, 40 °C-on szárítjuk.

A kapott termék mennyisége:		olvadáspontja:
1. hozadék	32,5 g	154 °C,
2. hozadék	4,5 g	156 °C, halvány sárga termék

Össz-hozadék 37,0

Az átkristályosítás hozama 88%.

A kapott 36 g anyagot 148 ml forró abszolút etanolban oldjuk. A forrásban lévő anyagot szénrel szűrjük, a szűrletről vákuumban legfeljebb 30 °C hőmérsékleten 111 ml etanolt ledesztillálunk. A visszamaradó anyagot 37 ml jeges vízben oldjuk.

A kikristályosodó terméket leszűrjük, jeges vízzel mossuk, majd 40 °C-on, levegőztetett szárítószékényben szárítjuk.

Ily módon 33 g terméket nyerünk.

Az átkristályosítás hozama 89%.

A kapott termék olvadáspontja 158 °C.

32 g kapott terméket 96 ml kloroformban oldunk. Az oldatot szénrel szűrjük és a szűrletről az oldószert gyenge vákuumban azonnal eltávolítjuk.

A visszamaradó masszát 85 ml metil-etil-ketonban oldjuk, majd a kikristályosodó terméket szűrjük, metil-etil-ketonnal mossuk és 40 °C-on szárítjuk.

Igy 23,5 g terméket nyerünk.

Ag átkristályosítás hozama 74%.

Végül 21 g terméket 84 ml kloroformban oldunk, az oldatot szénrel szűrjük, majd a szűrletből a kloroformot enyhe vákuumban kidesztilláljuk a visszamaradó anyag tömegállandóságáig. A visszamaradó szilárd

anyagot porítjuk, Büchner tölcserre öntjük, éterrel mossuk és szárítjuk. A kapott anyagot vízben oldjuk, szűrjük az oldószeranyagok eltávolítására vízzel mossuk, majd 40 °C-os levegőztetett szárítószekrényben ismét szárítjuk.

Igy 17 g terméket nyerünk.

Az átkristályosítás hozama 81%.

Molekulatömeg (0,1 n HClO₄, potenciometriásan) = 375.

Olvadáspont 152–153 °C.

Az átkristályosítási műveletek hozama 47%.

Összehozam 33%.

14. Példa

N-[(1-Etil-2-midazolin-2-il)-etil]-2-metoxi-4-amino-5-klór-benzamid előállítása

i) Lépés

N-(1-ciano-etil)-2-metoxi-4-amino-5-klór-benzamid előállítása

Tömített keverővel, visszafolyató hűtővel, hőmérővel és csepegtetőtölcsérrel ellátott 2 l-es gömblobbikba 86,5 g finoman porított 2-metoxi-4-amino-5-klór-benzoosavat, 550 ml kloroformot és 43,5 g trietil-amint mérünk, és a reakcióelegyet a sav teljes oldódásáig melegítjük. Az elegyet ezután 0 °C-ra hűtjük, és az elegyet jégfürdőbe hűtve hőmérsékletét 0 és 5 °C között tartva 46,5 g etil-klór-formiátot csepegtetünk hozzá.

Az adagolás befejezése után az elegyet 5–10 °C-on még egy órán át keverjük, majd hozzácsepegtetjük 33 g 2-amino-propionitril 99 ml kloroformban készült oldatát. Ezután a hőmérsékletet hagyjuk 20 °C-ra emelkedni, majd az elegyet 2 órán át 50 °C-on tartjuk.

A kapott oldathoz ezután vizet adunk, majd a kloroformot teljes egészében eltávolítjuk. Az elegyet lehűtjük, a le nem reagált sav oldására meglúgosítjuk, a képződő csapadékot kiszűrjük, vízzel Cl⁻ ion mentesre mossuk és 50 °C-on szárítjuk.

Ily módon 73,5%-os hozammal 80 g terméket nyerünk.

A kapott 80 g anyagot 320 ml 2-etoxi-etanolból átkristályosítjuk.

Igy 43 g terméket nyerünk.

Az átkristályosítás hozama 54%.

Az össz-hozam 39,5%.

A kapott termék olvadáspontja 220 °C.

ii) Lépés

N-[(1-Etil-2-imidazolin-2-il)-etil]-2-metoxi-4-amino-5-klór-benzamid előállítása

Tömített keverővel, vazelinolajjal töltött buborék-számlálóval ellátott visszafolyató hűtővel, hőmérővel és csepegtetőtölcsérrel felszerelt 250 ml-es gömblobbikba 43 g finoman porított N-(1-ciano-etil)-2-metoxi-4-amino-5-klór-benzamidot és 30 g N-etil-etilén-diamint adunk és a kapott szuszpenziót olajfürdőn 100 °C-ra melegítjük, majd 10 csepp szén-diszulfidot adunk hozzá. Azonnal fehér füst képződik, ammóniagáz fejlődés indul meg, a közeg folyamatosan elfolyósodik, végül sűrű oldattá válik.

A melegítést a gázfejlődés megszűnéséig folytatjuk, ez 1 órát vesz igénybe. Az elegy lehűlése után a termék kikristályosodik. A kapott anyagot éterben oldjuk, szűrjük, éterrel mossuk, levegőn, majd 50 °C-on szárítjuk.

Ily módon 91%-os hozammal 50 g terméket nye-

rünk. A kapott termék olvadáspontja 162 °C.

A kapott terméket 200 ml forró acetonnitrilben oldjuk. Az oldat hűtéskor a termék igen gyorsan kikristályosodik. A kristályokat szűrjük, acetonnitrilrel mossuk, majd 50 °C-on szárítjuk.

Igy 42,5 g terméket nyerünk.

Az átkristályosítás hozama 85%.

A kapott 42,5 g terméket 180 ml kloroformban oldjuk. Az oldatot szénrel szűrjük, majd vákuumban bepároljuk a kloroform teljes eltávozásáig. A visszamaradó anyagot éterben oldjuk. Az oldatból kikristályosuló terméket leszűrjük, éterrel mossuk, levegőn 50 °C-on szárítjuk.

Igy 39 g terméket nyerünk.

A tisztítás hozama 91%.

A kapott termék olvadáspontja 180 °C.

Molekulatömeg (0,1 n H₂SO₄, potenciometriás) = 327.

A tisztítási műveletek hozama 77%.

Össz-hozam 70%.

15. példa

N-[(1-Etil-4,5-dimetil-2-imidazolin-2-il)-metil]-2-metoxi-4-amino-5-klór-benzamid előállítása

Tömített keverővel, vazelinolajjal töltött buborék-számlálóval ellátott visszafolyató hűtővel, hőmérővel és csepegtetőtölcsérrel felszerelt 500 ml-es gömblobbikba 39 g finoman porított N-(ciano-metil)-2-metoxi-4-amino-5-klór-benzamidot és 38 g N-etil-2,3-butan-diamint adunk, és a kapott sűrű szuszpenziót olajfürdőn 130 °C-ra melegítjük. Az elegyhez 6 csepp hidrogén-szulfidot adunk. A gázfejlődés azonnal megindul, a közeg folyamatosan elfolyósodik. Egy óras melegítés után 1 csepp szén-diszulfidot, majd 1 órával ezután még egy csepp szén-diszulfidot adunk az elegyhez, ekkor az eredetileg szuszpenzió állagú reakcióelegy sűrű, gesztenyeszínű oldattá alakul. A melegítés további 3 ótán át, a gázfejlődés megszűnéséig folytatjuk. A reakcióelegyet ezután lehűtjük, és a félig kikristályosodott terméket éterben oldjuk, szűrjük, éterrel mossuk, levegőn, majd vákuum-exszikkátorban szárítjuk.

Igy 56 g terméket nyerünk, az elméletileg előállítható mennyiség 55 g.

A kapott 56 g terméket 160 ml szárított kloroformban oldjuk. Az oldatot szénrel szűrjük, majd a kloroformot ledesztilláljuk róla, a desztillálást vákuumban fejezzük be és tömegállandósáig folytatjuk. A visszamaradó anyagot éterben oldjuk. A termék lassan kikristályosodik. A kapott kristályokat szűrjük, éterrel mossuk, majd levegőn szárítjuk.

Igy 56 g terméket nyerünk.

A kapott termék olvadáspontja ~ 130 °C.

A terméket 250 ml víz és 10 ml tömény hidrogén-klorid elegyében oldjuk. A kapott oldatot szénrel szűrjük, majd sós-jég fürdőbe hűtjük. Ezután az elegyet választótölcsérbe töltjük. 250 ml hideg kloroformot, majd 24 ml 20%-os ammóniát adunk hozzá (fenoltalein halvány rózsaszínre színeződéséig). A kicsapódó bázis azonnal átmeleg a kloroformba. A szerves fázis elkülönítése után a vizes oldatot még kétszer extraháljuk kloroformmal. Az egyesített kloroformos fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk, majd molekulaszitán átszűrve szárítjuk, ezután szénrel szűrjük. Az oldatról a kloroformot ledesztilláljuk, a desztillálást vákuumban fejezzük be, és tömegállandósáig folytat-

juk. A visszamaradó anyagot éterben oldjuk, a termék azonnal kikristályosodik. A kapott kristályokat kiszűrjük, éterrel mossuk, majd levegőn szárítjuk.

Igy 56%-os hozammal 31 g terméket nyerünk.

A kapott termék olvadáspontja ~ 144 °C.

A kapott 31 g bázist 200 ml forrácetonban oldjuk, majd 3,35 g hidrogén-klorid gáz 20 ml acetonos oldatát adjuk hozzá.

A képződő hidrogén-klorid-só paszta formájában azonnal kicsapódik, hűtéskor kristályosodik. A kapott terméket szűrjük, acetonnal mossuk, majd szárítjuk.

Igy 35 g terméket nyerünk.

A kapott termék NMR spektruma a várt szerkezetnek megfelelő, de 1/2 mól víztartalomra utal.

A hidratált termék hozama 100%.

A kapott hidrogén-klorid-sót 300 ml vízben oldjuk.

Az oldatot szénnel háromszor szűrjük, majd 20%-os ammóniával meglúgosítjuk.

Igy 22 g terméket nyerünk.

A tisztítás hozama 71%.

Az össz-hozam 40%.

Olvadáspont 152-154 °C.

A találmány szerint előállított vegyületeket toxikológiai vizsgálatoknak vetettük alá, meghatározzuk intravénás adagolás mellett him egereken az LD₅₀ értéket.

Az I. táblázatban az LD₅₀ értékeket ismertetjük.

I. Táblázat

Példa	LD ₅₀ mg/kg (bázis) intravénásan
1.	27,1-27,2
2.	31,8
3.	47,8-48,5
4.	28-27,4
5.	25,5-26,1
6.	25,5-24,4
7.	23,4-24,4
8.	4,51-39,9
9.	31,3-29
10.	38,4-41,9
11.	30,4
12.	59,3
13.	61,6
14.	14,6
METOCLO-PRAMIDE	37,9

Ezen kívül farmakológiai vizsgálatot végeztünk a találmány szerint előállított vegyületek gasztromotoros hatásának értékelésére. A vizsgálatot úgy végeztük, hogy patkányoknak megszabott táplálékot adva 60 perc múlva mértük az eltávozott táplálék mennyiségét. A vizsgálandó vegyületet intraperitoneálisan, a táplálék elfogyasztása előtt 30 perccel adtuk be három különböző dózisban (1, 3, ill. 9 mg/kg) Droppelman és munkatársai eljárásával (J. Pharm. Meth., 4, 227-230/1980/).

Eredményeinket a II. táblázatban ismertetjük. Összehasonlításként referenciaként Metoclopramidet alkalmaztunk.

II. Táblázat
Gyomor ürülés

	Vegyület	Dózis mg/kg (I) (bázis)	A gyomorban maradó táplálék tömege m ± esm (mg)	Variáció (%)
5				
10			1816 ± 47	
		1	1690 ± 43	+ 7
	1.	3	1346 ± 26	+ 26
		9	1202 ± 47	+ 34
15			1854 ± 87	
	2.	1	1709 ± 60	+ 21
		3	1461 ± 66	+ 21
		9	1169 ± 103	+ 37
20			1765 ± 118	
	4.	1	1865 ± 95	- 6
		3	1648 ± 115	+ 7
		9	1482 ± 128	+ 16
25			1879 ± 122	
	5.	1	1716 ± 72	+ 9
		3	1639 ± 107	+ 13
		9	1350 ± 122	+ 28
30			1849 ± 54	
	6.	1	1543 ± 73	+ 17
		3	1312 ± 43	+ 29
		9	1033 ± 48	+ 44
35			1891 ± 87	
	7.	1	1619 ± 68	+ 14
		3	1566 ± 79	+ 17
		9	1566 ± 60	+ 18
40			2061 ± 74	
	8.	1	1764 ± 99	+ 14
		3	1525 ± 111	+ 26
		9	1325 ± 84	+ 36
45			2125 ± 122	
	9.	1	1635 ± 71	+ 23
		3	1432 ± 46	+ 33
		9	1355 ± 71	+ 36
50			1680 ± 86	
	10.	1	1502 ± 130	+ 11
		3	1259 ± 71	+ 25
		9	1413 ± 55	+ 16
55			1817 ± 98	
	14.	1	1654 ± 77	+ 9
		3	1453 ± 69	+ 20
		9	1317 ± 141	+ 28
	Metoclopramide		2230 ± 65	
		1	1645 ± 74	+ 26
		3	1342 ± 48	+ 40
		9	1232 ± 28	+ 45
60				

198.023

A találmány szerint előállított vegyületek központi andidopaminerg hatását is megvizsgáltuk patkányon apomorfinnal (1,25 mg/kg iv. és 0,5 mg/kg sc.) kiváltott sztereotip mozgásra kifejtett antagonistá hatásuk vizsgálatával.

5

A III. táblázatban közölt eredményekből látható, hogy a találmány szerint előállított vegyületek antagonistá hatása elhanyagolható, míg azonos körülmények között vizsgálva a Metoclopramide jelentős sztereotipitát gátló hatást fejt ki.

III. Táblázat
Patkányok apomorfinnak kiváltott sztereotip mozgása

Példa	S.C.	I.P.
1.	inaktív 200 mg/kg-nál	inaktív 50 mg/kg-nál
3.	inaktív 200 mg/kg-nál	19% gátló hatás 64 mg/kg-nál
4.	inaktív 100 mg/kg-nál	26% gátló hatás 32 mg/kg-nál
5.	inaktív 200 mg/kg-nál	8% gátló hatás 32 mg/kg-nál
6.	inaktív 200 mg/kg-nál	20% gátló hatás 32 mg/kg-nál
7.	inaktív 200 mg/kg-nál	inaktív 64 mg/kg-nál
8.	inaktív 200 mg/kg-nál	8% gátló hatás 64 mg/kg-nál
9.	inaktív 100 mg/kg-nál	5% gátló hatás 64 mg/kg-nál
10.	inaktív 100 mg/kg-nál	4% gátló hatás 64 mg/kg-nál
11.	inaktív 200 mg/kg-nál	inaktív 64 mg/kg-nál
12.	inaktív 200 mg/kg-nál	2% gátló hatás 50 mg/kg-nál
13.	inaktív 200 mg/kg-nál	18% gátló hatás 64 mg/kg-nál
14.	inaktív 80 mg/kg-nál	inaktív 40 mg/kg-nál
MTC	ID ₅₀ = 15-15,2 mg/kg	ID ₅₀ = 2-2,6 mg/kg

A találmány szerint előállított vegyületek metoclopramidétől eltérő központi hatását bizonyítjuk e vegyületek katalapsziás hatásának meghatározásával, amely hatás gyakorlatilag nulla, amint az a IV. táblázatban látható.

IV. Táblázat

példa	Katalapsziás aktivitás (S. C.)
1.	inaktív 200 mg/kg-nál
2.	inaktív 200 mg/kg-nál
3.	inaktív 200 mg/kg-nál
4.	inaktív 200 mg/kg-nál
5.	inaktív 200 mg/kg-nál
6.	inaktív 100 mg/kg-nál
7.	inaktív 200 mg/kg-nál
8.	inaktív 200 mg/kg-nál
9.	inaktív 200 mg/kg-nál
10.	inaktív 200 mg/kg-nál
11.	inaktív 200 mg/kg-nál
12.	inaktív 200 mg/kg-nál
13.	inaktív 200 mg/kg-nál
14.	inaktív 80 mg/kg-nál
Metoclopramide	ED ₅₀ SC = 30-38 mg/kg

A mellékhatások hiánya vagy látszólagos hiánya lehetővé teszi, hogy a találmány szerint előállított vegyületeket terápiás célra fokozott biztonsággal alkalmazzuk gasztromotoros hatásuk alapján.

30

Szabadalmi igénypontok

35

40

45

50

55

60

1. Eljárás az (I) általános képletű új benzamid-származékok és gyógyászati célra alkalmas savaddíciós sók előállítására - a képletben

- R₁ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, előnyösen metilcsoport, 2-5 szénatomos alkenilcsoport, előnyösen allilcsoport vagy hidrogénatom,

- R₂ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, előnyösen metil- vagy etilcsoport, 2-5 szénatomos alkenilcsoport, előnyösen allilcsoport, benzilcsoport, (3-5 szénatomos cikloalkil)-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, előnyösen ciklopropil-metil-csoport vagy (4-8 szénatomos cikloalkenil)-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, ciklohexenil-metil-csoport vagy hidrogénatom,

R₃, R₄, R₅, R₇ és R₈ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, előnyösen metilcsoport, vagy hidrogénatom és

X jelentése halogénatom, előnyösen klóratom vagy brómatom -

a z z a l j e l l e m e z v e , hogy egy (II) általános képletű savat - R₁ és X jelentése a tárgyi körben megadott - vagy reakcióképes származékát egy (III) általános képletű nitrillel - amelyben R⁷ és R⁸ jelentése a tárgyi körben megadott - reagáltatunk, majd a kapott helyettesített (IV) általános képletű ciano-metil-benzamid-származékot helyettesített NH₂-C(R₃-R₄-CH(R₅)-NH₂) általános képletű diaminnal reagáltatjuk - ahol R₂, R₃, R₄ és R₅ jelentése a tárgyi körben megadott - és kívánt esetben a kapott vegyületet savaddíciós sóvá alakítjuk. Elsőbbsége: 1986. 07. 03.

2. Eljárás N-[(1-etil-2-imidazolin-2-il)-metil]-2-metoxi-4-amino-5-klór-benzamid előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az olyan (II) általános képle-

198.023

tű savat, amelyben R_1 jelentése metilcsoport és X jelentése klóratom vagy reakcióképes származékát egy olyan (III) általános képletű nitrillel, amelyben R^7 és R^8 jelentése hidrogénatom reagáltatjuk, majd a kapott (IV) általános képletű ciano-metil-benzamid-származékot N-etil-etiléndiaminnal reagáltatjuk és kívánt esetben a kapott vegyületet savaddíciós sóvá alakítjuk. (Elsőbbsége: 1985. 07. 04.)

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás N-[(1-allil-2-imidazolin-2-il)-metil]-2-metoxi-4-amino-5-klór-benzamid előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelő kiindulási reagenseket alkalmazzuk. Elsőbbsége: 1986. 07. 03.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás N-[(1-etil-2-imidazolin-2-il)-metil]-2-allil-oxi-4-amino-5-klór-benzamid előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelő kiindulási reagenseket alkalmazzuk. Elsőbbsége: 1986. 07. 03.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás N-[(1-etil-2-imidazolin-2-il)-metil]-2-metoxi-4-amino-5-bróm-benzamid előállítására, a z z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelő kiindulási reagenseket alkalmazzuk. Elsőbbsége: 1986. 07. 03.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás N-metil-N-[(1-etil-2-imidazolin-2-il)-metil]-2-metoxi-4-amino-5-klór-benzamid-metánszulfonát előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelő kiindulási reagenseket alkalmazzuk. Elsőbbsége: 1986. 07. 03.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás N-[(1-metil-2-

5

-imidazolin-2-il)-metil]-2-metoxi-4-amino-5-klór-benzamid-hidrogén-klorid előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelő kiindulási reagenseket alkalmazzuk. Elsőbbsége: 1986. 07. 03.

10

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás N-[(1-etil-4-metil-2-imidazolin-2-il)-metil]-2-metoxi-4-amino-5-klór-benzamid előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelő kiindulási reagenseket alkalmazzuk. Elsőbbsége: 1986. 07. 03.

15

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás N-[(1-etil-2-imidazolin-2-il)-etil]-2-metoxi-4-amino-5-klór-benzamid előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelő kiindulási reagenseket alkalmazzuk. Elsőbbsége: 1986. 07. 03.

20

10. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy legalább egy az 1., 3. 9. igénypontok bármelyike szerint előállított (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászati célra alkalmas savaddíciós sóját a helyettesítők jelentése az 1. 9. igénypontokban megadott gyógyászati célra alkalmas hordozó és/vagy segédanyagokkal összekeverve készítménnyé alakítunk. Elsőbbsége: 1986. 07. 03.

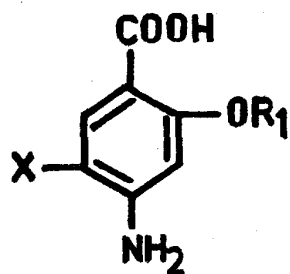
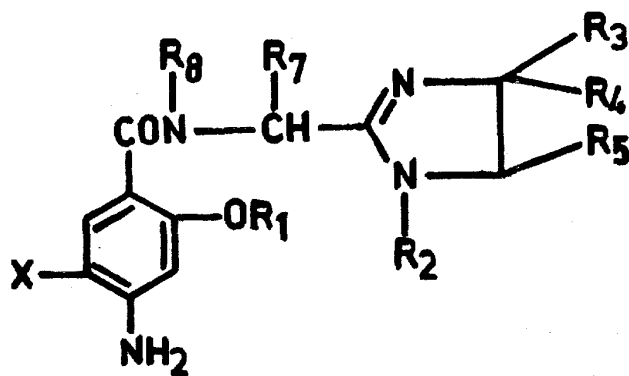
25

11. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a 2. igénypont szerint előállított vegyületet vagy gyógyászati célra alkalmas savaddíciós sóját gyógyászati célra alkalmas hordozó és/vagy segédanyagokkal összekeverve készítménnyé alakítjuk. Elsőbbsége: 1985. 07. 04.

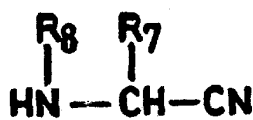
1 db rajz

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal
 Felelős Kiadó: Himer Zoltán o.v.

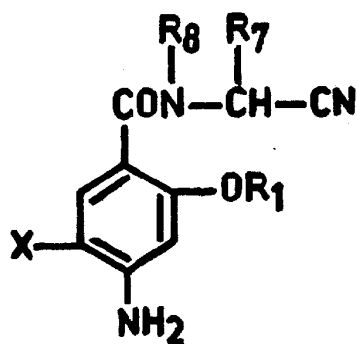
KÓDEX



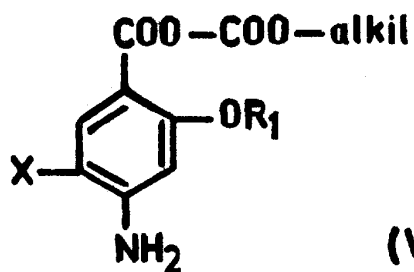
(II)



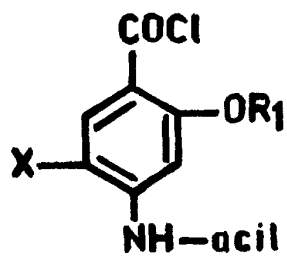
(III)



(IV)



(V)



(VI)