

ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

176613

Bejelentés napja: 1978. I. 26.

(SI—1614)

Nemzetközi osztályozás:

C 07 D 207/08

C 07 D 403/12

Elsőbbsége: Japán:

1977. I. 27. (8443/77); 1977. VIII. 8. (94 884/77)

Közzététel napja: 1980. IX. 27.

Megjelent: 1981. IX. 30.

Feltalálók:

Ogata Masaru vegyész, Kobe-shi, Hyogo,
Matsumoto Hiroshi vegyész, Takatsuki-shi, Osaka,
Japán

Szabadalmas:

Shionogi and Co., Ltd., Osaka,
Japán

Eljárás meta-szulfonamido-benzamid-származékok előállítására

1

A találmány tárgya eljárás I általános képletű meta-szulfonamido-benzamid-származékok és savaddíciós sóik előállítására — ahol a képletben

R jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú alkil-, ciano- vagy rövidszénláncú alkilszulfonil-csoport;

R¹ jelentése rövidszénláncú alkil-, fenil-, amino-, rövidszénláncú alkil-amino-, rövidszénláncú dialkil-amino- vagy 4—5 szénatomos alkilén-amino-csoport;

R² jelentése hidrogénatom, halogénatom, rövidszénláncú alkil-, rövidszénláncú dialkil-amino- vagy rövidszénláncú alkoxi-csoport;

R³ jelentése hidrogénatom, metil- vagy metoxi-csoport;

R⁴ jelentése hidrogénatom vagy halogénatom;

R⁵ jelentése rövidszénláncú alkil-, rövidszénláncú alkenil-, 3—6 szénatomos cikloalkil-, benzil- vagy halogénezett benzil-csoport;

és n jelentése 1 vagy 0.

A találmány leírása során a „rövidszénláncú alkil-csoport” kifejezés jelentése el nem ágazó láncú vagy elágazó láncú alkilcsoport, amely 1—4 szénatomot tartalmaz (például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, terc-butil-csoport és hasonló). A metilcsoport előnyös, kivéve ha R⁵ esetében az etilcsoport az előnyös rövidszénláncú alkilcsoport. A „rövidszénláncú alkoxi-csoport” kifejezés el nem ágazó láncú vagy elágazó láncú alkoxicsoportot jelent, amely előnyösen 1—4 szénatomot tartalmaz (például metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxi-csoport). A metoxicsoport az előnyös alkoxicsoport. A „rövidszénláncú alkilszulfonil-csoport” kifejezés el nem ágazó láncú vagy elágazó lán-

2

cú, előnyösen 1—4 szénatomot tartalmazó alkilszulfonil-csoportot jelent (például metánszulfonil-, etánszulfonil-, propánszulfonil-, butánszulfonil- és hasonló csoportokat). A metánszulfonil-csoport az előnyös rövidszénláncú alkilszulfonil-csoport. A „rövidszénláncú alkil-amino” kifejezés el nem ágazó láncú vagy elágazó láncú 1—6 szénatomos alkil-aminocsoportot jelent (például metil-amino-, etil-amino-, propil-amino-, izopropil-amino-, butil-amino-, pentil-amino- és hasonló csoportokat), és a metil-aminocsoport az előnyös. A „rövidszénláncú dialkil-amino” kifejezés 2—8 szénatomos dialkil-aminocsoportot jelent, amelyben a két alkil-csoport azonos vagy különböző (például dimetil-amino-, dietil-amino-, metil-etil-amino-, etil-propil-amino-, metil-butil-amino-, dibutil-amino- és hasonló csoportokat). A dimetil-aminocsoport az előnyös. A „rövidszénláncú alkenil” kifejezés el nem ágazó láncú vagy elágazó láncú, előnyösen 2—4 szénatomos alkenilcsoportot jelent (például vinil-, allil-, butenil- és hasonló csoportokat). A „halogénatom” kifejezés fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot jelent. Az előnyös halogénatom R² esetében klóratom vagy fluoratom. A „3—6 szénatomos cikloalkil” kifejezés ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexil-csoportot jelent. A ciklohexilcsoport az előnyös cikloalkilcsoport. A „4—5 szénatomos alkilén-aminocsoport” kifejezés pirrolidino- vagy piperidino-csoportot jelent, és a piperidino-csoport előnyös. A „halogénezett benzil” kifejezés az R⁵ szubsztituensnél valamilyen o-halogén-benzilcsoportot, így o-klór-benzil- vagy o-fluor-benzil-csoportot és valamilyen p-halo-

gén-benzil-csoportot, így a p-klór-benzil- vagy p-fluor-benzil-csoportot jelent.

Előnyös I általános képletű vegyületek eszerint az olyan Ia általános képletű vegyületek vagy ezek savaddíciós sói — ahol

R jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú alkil-, ciano- vagy rövidszénláncú alkilszulfonil-csoport;

R¹ jelentése rövidszénláncú alkil-, fenil-, amino-, rövidszénláncú alkil-amino- vagy rövidszénláncú dialkil-amino-csoport;

R² jelentése hidrogénatom, halogénatom, rövidszénláncú alkil-, rövidszénláncú dialkil-amino- vagy rövidszénláncú alkoxi-csoport;

R³ jelentése hidrogénatom, metil- vagy metoxi-csoport;

R⁴ jelentése hidrogénatom vagy halogénatom;

R⁵ jelentése rövidszénláncú alkil-, rövidszénláncú alkenil-, 3—6 szénatomos cikloalkil-, benzil- vagy halogénezett benzil-csoport.

Előnyösebb Ia általános képletű vegyületek azok — ahol

R, R³ és R⁴ jelentése hidrogénatom;

R¹ jelentése rövidszénláncú alkil-, fenil-, amino-, metil-amino- vagy dimetil-amino-csoport;

R² jelentése hidrogénatom, klóratom vagy metil-csoport;

R⁵ jelentése etil- vagy halogénezett benzil-csoport.

Az előbb említett I általános képletű vegyületekre példák a következők:

N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-4-klór-2-metoxi-5-metánszulfonamido-benzamid,

N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2-metoxi-5-metánszulfonamido-benzamid,

N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-5-benzolszulfonamido-2-metoxi-benzamid,

N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2-metoxi-5-(N-ciano-metánszulfonamido)-benzamid,

N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2-metoxi-5-(N-metil-etánszulfonamido)-benzamid,

N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-4-fluor-2-metoxi-5-metánszulfonamido-benzamid,

N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-4-klór-2-metoxi-5-etánszulfonamido-benzamid,

N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-4-klór-2-metoxi-5-propánszulfonamido-benzamid,

N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-4-(dimetil-amino)-2-metoxi-5-metánszulfonamido-benzamid,

N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2-metoxi-5-etánszulfonamido-benzamid,

N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2-metoxi-5-(dimetil-amino-szulfonamido)-benzamid,

N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2-metoxi-5-butánszulfonilamido-benzamid,

N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2,3-dimetoxi-5-metánszulfonamido-benzamid,

N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2,4-dimetoxi-5-metánszulfonamido-benzamid,

N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-4-metil-2-metoxi-5-etánszulfonamido-benzamid,

N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-4-metil-2-metoxi-5-metánszulfonamido-benzamid,

N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-4-etil-2-metoxi-5-metánszulfonamido-benzamid,

N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-3-metil-2-metoxi-5-etánszulfonamido-benzamid,

N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-4-etil-2-metoxi-5-etánszulfonamido-benzamid,

N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-3-metil-2-metoxi-5-metánszulfonamido-benzamid,

5 N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-4-metil-2-metoxi-5-[(dimetil-amino)-szulfonamido]-benzamid,

N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-6-klór-2-metoxi-5-metánszulfonamido-benzamid,

N-[(1-ciklohexil-3-pirrolidinil)-metil]-2-metoxi-5-metánszulfonamido-benzamid,

10 N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-4-klór-2-metoxi-5-(N-metil-metánszulfonamido)-benzamid,

N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-4-metil-2-metoxi-5-(terc-butyl-amino-szulfonamido)-benzamid,

15 N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-4-metil-2-metoxi-5-(amino-szulfonamido)-benzamid,

N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-4-klór-2-metoxi-5-(terc-butyl-amino-szulfonamido)-benzamid,

N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-4-klór-2-metoxi-5-(amino-szulfonamido)-benzamid,

20 N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-4-klór-2-metoxi-5-(piperidino-szulfonamido)-benzamid,

N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-4-metil-2-metoxi-5-(metil-amino-szulfonamido)-benzamid,

25 N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2-metoxi-5-(terc-butyl-amino-szulfonamido)-benzamid,

N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2-metoxi-5-(amino-szulfonamido)-benzamid,

N-[(1-allil-2-pirrolidinil)-metil]-4-metil-2-metoxi-5-metánszulfonamido-benzamid,

30 N-[(1-benzil-2-pirrolidinil)-metil]-4-metil-2-metoxi-5-metánszulfonamido-benzamid,

N-[(1-allil-2-pirrolidinil)-metil]-4-klór-2-metoxi-5-metánszulfonamido-benzamid és

35 N-[(1-(p-fluor-benzil)-2-pirrolidinil)-metil]-4-klór-2-metoxi-5-metánszulfonamido-benzamid.

A jelen találmányban javasolt eljárás szerint a metasulfonamido-benzamid-származékokat (azaz az I általános képletű vegyületeket és savaddíciós sóikat) úgy állítjuk elő, hogy

a) egy II általános képletű dihalogén-vegyületet — ahol

X és X¹ jelentése halogénatom;

R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ és n az előbb megadottal azonos jelentésűek —

egy III általános képletű aminnal reagáltatunk — ahol R⁵ az előbb megadott jelentésű;

b) egy IV általános képletű anilino-vegyületet — ahol R, R², R³, R⁴, R⁵ és n az előbbivel azonos jelentésűek —

egy

V általános képletű szulfonálószerrel reagáltatunk — ahol

A jelentése valamilyen reaktív csoport; és

R¹ az előbbivel azonos jelentésű; vagy

55 c) egy VI általános képletű benzoil-származékot — ahol

A¹ jelentése valamilyen reaktív csoport, és

R, R¹, R², R³, R⁴ és n az előbbivel azonos jelentésűek —

egy

60 VII általános képletű diamino-vegyülettel reagáltatunk — ahol

R⁵ és n az előbbivel azonos jelentésűek — és a kapott szabad bázist kívánt esetben savaddíciós sóvá alakítjuk,

vagy a kapott savaddíciós só szabad bázissá vagy más savaddíciós sóvá alakítjuk.

65

A II általános képletű dihalogén-vegyületnek a III általános képletű aminnal történő reagáltatását alkalmas oldószerben (például vízben, etanolban, diklór-metánban, piridinben vagy trietil-aminban) vagy anélkül, szobahőmérséklet feletti (például 15 °C-tól 100 °C-ig terjedő) hőmérsékleten végezzük. A III általános képletű amin lehet például metil-amin, etil-amin, propil-amin, butil-amin, allil-amin, butenil-amin, ciklopropil-amin, ciklohexil-amin, benzil-amin (o-klór-benzil)-amin és (p-fluor-benzil)-amin.

A IV általános képletű anilino-vegyületnek az V általános képletű szulfonálószerrel történő reagáltatását az általánosan ismert módszerek szerint végezzük. Az V általános képletű szulfonálószer lehet például egy R^1 csoportot [például (p-nitro-fenil)-észter, benzil-észter, tritil-észter] tartalmazó előbb említett szulfonsav valamilyen halogénidje és anhidridje (például metánszulfonsavval vagy etánszulfonsavval alkotott anhidrid). A szulfonálást valamilyen iners oldószerben (például diklór-metán, benzol, tetrahidrofuran vagy dioxán) bázis, így valamilyen szerves bázis (például trietil-amin vagy piridin) vagy szervesetlen bázis (például kálium-karbonát vagy nátrium-hidrogén-karbonát) jelenlétében, szobahőmérséklet alatti vagy feletti hőmérsékleten (például 0 °C-tól 100 °C-ig terjedő tartományban levő hőmérsékleten) végezzük. A szerves bázis használható egyúttal oldószernek is. A reakció általában jó kitermeléseket eredményez. Ha R jelentése rövidszénláncú alkil-, ciano- vagy rövidszénláncú alkilszulfonil-csoport, akkor csak 1 molekvalens $-SO_2R^1$ csoport vihető be a tálmány szerinti szulfonálással. Viszont akkor, ha R jelentése hidrogénatom, tetszés szerint 2 molekvalens $-SO_2R^1$ csoport vihető be, de a második csoport könnyen hidrogénatomra cserélhető, ha a kapott terméket valamilyen szervesetlen bázissal, így vizes alkáli-hidroxid oldattal (például vizes nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid oldattal) reagáltatjuk.

Az olyan I általános képletű vegyület, amelyben R jelentése hidrogénatom, ismert módszerekkel alkilezhető. Az olyan I általános képletű vegyületből, amelyben R jelentése rövidszénláncú alkilszulfonil-csoport, és R^1 jelentése rövidszénláncú dialkil-amino-csoport, kívánt esetben valamilyen szervesetlen bázissal, így vizes alkálifém-hidroxid oldattal (például vizes nátrium-hidroxid oldattal) kezelve eltávolítható a hidrolízisre érzékeny rövidszénláncú alkilszulfonil-csoport. Továbbá olyan I általános képletű terméket, amelyben R^1 jelentése terc-butil-amino-csoport, trifluor-ecetsavval kezelve, eltávolítható a terc-butil-csoport, s így olyan I általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R^1 jelentése aminocsoport.

A VI általános képletű benzoil-származéknak VII általános képletű diamino-vegyülettel történő reagáltatását a peptidkémiában ismert módszerek szerint végezzük, például a vegyes anhidrides, azidos, észteres vagy savkloridos módszerrel. Így például egy olyan VI általános képletű benzoil-származék, amelyben a reaktív csoport valamilyen észter-csoport (például rövidszénláncú alkil-, p-nitro-fenil- vagy 2,4-dinitro-fenil-észter) formájában van jelen, egy megfelelő VII általános képletű vegyülettel közönséges (például 15 °C-tól 25 °C-ig terjedő) hőmérsékleten kondenzálható. Másik módszerrel egy VI általános képletű megfelelő benzoil-származék, amelyben a reaktív csoport savklorid formájában van jelen, közönséges hőmérsékleten kondenzálható egy

VII általános képletű diamino-vegyülettel bázis, így valamilyen szerves bázis (például trietil-amin vagy piridin) vagy szervesetlen bázis (például nátrium-karbonát, kálium-hidrogén-karbonát vagy nátrium-hidroxid) jelenlétében.

A II általános képletű kiindulási anyagok úgy állíthatók elő például, hogy egy VIII általános képletű tetrahidrofurfuril-vegyületet — ahol R, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és n az előbb megadottakkal azonos jelentésűek — ismert módszerek szerint valamilyen halogénezőszerezrel (például tionil-kloriddal) reagáltatunk. A halogénezést valamilyen iners oldószerben (például kloroformban, benzolban, acetonitrilben, diklór-metánban vagy széntetrakloridban) végezzük szobahőmérséklet feletti (például körülbelül 25 °C-tól körülbelül 200 °C-ig terjedő) hőmérsékleten.

A VIII általános képletű tetrahidrofurfuril-vegyület úgy állítható elő, hogy egy IX általános képletű vegyületet — ahol A^2 jelentése valamilyen reaktív csoport, és R, R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése az előbbiekkal azonos — egy X általános képletű tetrahidrofuran-származékkal — ahol n jelentése az előbbivel azonos — reagáltatunk ismert módszerek szerint. A kondenzáció valamilyen iners oldószerben (például benzolban, toluolban, diklór-metánban, dimetil-formamidban vagy tetrahidrofuranban) végezhető szobahőmérsékletnél alacsonyabb vagy magasabb (például 0 °C-tól körülbelül 100 °C-ig terjedő) hőmérsékleten.

A IX általános képletű vegyület úgy állítható elő, hogy egy XI általános képletű vegyületet — ahol A^3 jelentése hidroxil-csoport vagy valamilyen reaktív csoport;

R^2 , R^3 és R^4 az előbb megadott jelentésűek — nitrálunk, a nitrocsoportot aminocsoporttá redukáljuk, bevisszük az R csoportot, és az előbb megadottak szerint megfelelő kombinációban szulfonáljuk.

A IV általános képletű kiindulási anyagokat például úgy állíthatjuk elő, hogy egy XII általános képletű nitro-vegyületet — ahol R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és n az előbb megadott jelentésűek — redukálunk a nitrocsoport aminocsoporttá történő átalakítására ismert módszerekkel; például palládiumosszén, platina-oxid vagy Raney-nikkel jelenlétében végzett katalitikus hidrogénezéssel, ón/sósavas vagy vas/sósavas redukcióval. Ha szükséges, akkor a kapott anilino-vegyületbe ismert módszerekkel bevisszük az R csoportot. Így például a rövidszénláncú alkilcsoportot jelentő R csoportot egy aromás primer amin monoalkilezésével visszük be a rövidszénláncú alkil-jodidos vagy rövidszénláncú dialkil-szulfátos módszerrel vagy N-acilezés és a karbonil-csoport redukációjának kombinációjával.

A rövidszénláncú alkilszulfonil-csoportot jelentő R csoportot a korábban az $-SO_2R^1$ csoport bevitelére megadott módszer szerint visszük be. A cianocsoport jelentésű R csoportot úgy visszük be, hogy például a megfelelő amino-vegyületet trietil-ortoformiáttal és nátrium-aziddal reagáltatjuk ecetsavban, és a kapott tetrazolil-vegyületet valamilyen bázissal (például vizes nátrium-hidroxid oldattal) kezeljük szobahőfok feletti (például körülbelül 15 °C-tól körülbelül 120 °C-ig terjedő) hőmérsékleten.

A XII általános képletű nitro-vegyület egy XI általános képletű vegyület ismert módszerekkel végzett nitrálásával, majd a kapott XIII általános képletű vegyület — ahol R^2 , R^3 , R^4 és A^3 az előbb megadottakkal azonos

jelentésűek — valamilyen VII általános képletű diaminnal az előbb a VI általános képletű benzoilszármazék VII általános képletű diaminnal történő kondenzálására megadott módszer szerint végzett kondenzálásával állítható elő.

Az előbbi VI általános képletű kiindulási anyagok úgy állíthatók elő például, hogy egy XIV általános képletű vegyületet — ahol R^1, R^2, R^3, R^4 és A az előbbivel azonos jelentésűek — egy V általános képletű szulfonálószerrel reagáltatunk az előbb egy IV általános képletű anilino-vegyületnek egy V általános képletű szulfonálószerrel történő kondenzálására megadott módszer szerint. A XIV általános képletű vegyület egy XIII általános képletű vegyületnek egy megfelelő anilino-vegyületté történő redukálásával, és kívánt esetben az R csoportnak az anilino-vegyület aminocsoportjára az előbb megadott módszer szerint történő felvitelével állítható elő.

Az I általános képletű vegyületek savaddíciós sókat képeznek szervetlen savakkal (például sósavval, hidrogén-bromiddal, kénsavval, foszforsavval, salétromsavval, tiociánsavval és hasonlókkal) és szerves savakkal (például ecetsavval, oxálsavval, borostyánkőssavval, maleinsavval, almasavval, ftálsavval, borkőssavval, citromsavval, metánszulfonsavval, toluolszulfonsavval és hasonlókkal). A savaddíciós sók jólismert módszerek szerint készíthetők; például egy I általános képletű bázist megfelelő savval reagáltatva. Egyik savaddíciós só másik savaddíciós sóvá ismert módszerekkel alakítható át. A savaddíciós sók közül a gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sók az előnyösek.

Az I általános képletű vegyületeknek és savaddíciós sóiknak hányáscsillapító és pszichotrop hatásuk van, így elsősorban gyomorfekély-ellenes szerekként és neuroleptikumokként használhatók.

Hányáscsillapító és pszichotrop hatású, heterociklusos aminoalkil-benzamid-származékokat ismertet a 3 342 826 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás. Ebben a nyomtatványban ismertetik például az 1-etil-2-(5-szulfamoil-2-metoxi-benzamido-etil)-pirrolidont, valamint 5-alkil-szulfamoil- és 5-dialkil-szulfamoil-származékait. Találmányunk alapja az a felismerés, hogy a pszichotrop hatás fokozódik, ha a benzolgyűrű és a szulfamoil-csoport között $=R-N$ csoport van. Ezt a felismerést igazolják a következő összehasonlító farmakológiai adatok.

A találmány szerinti meta-szulfonamido-benzamid-származékok hányáscsillapító hatását úgy vizsgáltuk, hogy előzetesen 0,1 mg/kg, szubkután beadott apomorfinnal kezelt 10—20 hónapos hím vizsláknak szájon át beadtuk a találmány szerinti vegyületeket, és utána 30 percig figyeltük a hányások számát. Azt az adagot, amely a hányás 50%-os csillapodását eredményezi, ED_{50} -ként (mg/kg) értékeltük [Janssen, P. A. J. és munkatársai, *Arzneimittel-Forschung* 18 (3), 261—279 (1968)].

A találmány szerinti vegyületek jellegzetes képviselőinek pszichotrop hatását a 3 342 826 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett vegyületek hatásával hasonlítottuk össze DS-egereken apomorfinnal kiváltott hiperaktivitás gátlása alapján.

A vizsgálatot adagongként 10—10 egérből álló csoportokkal végeztük. Az egereknek szubkután 1 mg/kg apomorfinat adtunk be, majd acéldróthálóbból készült,

10×10×20 cm-es ketrecekbe helyeztük az állatokat, ahol a ketrec oldalára igyekeztek felkapaszkodni. A vizsgálandó vegyületeket arabmézga szuszpenzióban perorálisan adtuk be egy órával az apomorfin beadása előtt. Az apomorfin beadás után 20 perccel az állatok viselkedését — kapaszkodási hajlamukat — 3 percig figyeltük, és kezeletlen kontrollcsoporttal hasonlítottuk össze. Az eredményeket ED_{50} -ben (mg/kg) adjuk meg [Protais és munkatársai, *Psychopharmacology* 50, 1—6 (1976)].

A vegyületek akut toxicitását 20—23 g-os hím DS-egereken perorális beadás útján határoztuk meg. Minden adagot 10—10 egéren vizsgáltunk. Az adag beadása után az állatokat 72 óra hosszat megfigyelés alatt tartottuk, és az elpusztult állatok számából Bliss módszerrel határoztuk meg az LD_{50} értékét (mg/kg-ban). [Bliss, *Ann. Appl. Biol.*, 22, 134—307 (1935); *Quart. J. Pharmacol.* 11, 192 (1938).]

Vizsgált vegyületek:

1. N-(1-etil-2-pirrolidinil-metil)-2-metoxi-5-szulfamoil-benzamid (sulpiride; ismert);
2. N-(1-etil-2-pirrolidinil-metil)-2-metoxi-5-etilszulfamoil-benzamid (ismert);
3. N-(1-etil-2-pirrolidinil-metil)-2-metoxi-5-dimetilszulfamoil-benzamid (ismert);
4. N-(1-etil-2-pirrolidinil-metil)-2-metoxi-4-klór-5-dimetilamino-szulfonamido-benzamid;
5. N-(1-etil-2-pirrolidinil-metil)-2-metoxi-4-metil-5-dimetilamino-szulfonamido-benzamid;
6. N-(1-etil-2-pirrolidinil-metil)-2-metoxi-4-klór-5-metánszulfonamido-benzamid;
7. N-(1-etil-2-pirrolidinil-metil)-2-metoxi-4-klór-5-(N-metilmetán-szulfonamido)-benzamid;
8. N-(1-metil-2-pirrolidinil-metil)-2-metoxi-5-metánszulfonamido-benzamid.

A farmakológiai vizsgálatok eredményét a következő táblázatban ismertetjük.

| Vegyület | Kapaszkodási hajlam (ED_{50} , mg/kg) | Akut toxicitás (LD_{50} , mg/kg) |
|----------|--|-------------------------------------|
| 1. | 135 | > 1000 |
| 2. | 31,2 | 750 |
| 3. | 15,1 | 750 |
| 4. | 9,7 | > 1000 |
| 5. | 14,5 | 1285 |
| 6. | 8,5 | 876 |
| 7. | 9,7 | > 500 |
| 8. | 11,1 | > 1000 |

A vizsgált 8 vegyület akut toxicitásban nincs lényeges különbség; a találmány szerinti vegyületek (4—8.) a pszichotrop hatás megállapítására alkalmas kapaszkodási hajlam gátlásában a 3 342 826 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett vegyületekhez (1—3.) képest körülbelül 2,0—3,6-szor hatásosabbak voltak.

Az I általános képletű vegyületek és gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sóik gyógyszerként használhatók; például olyan gyógyszerkészítmények formájában, amelyek ezeket valamilyen elfogadott gyógyszerészeti hordozóanyaggal kombinálva tartalmazzák. Ez a hordozóanyag valamilyen enterális vagy parenterális beadásra alkalmas szerves vagy szervetlen anyag lehet

(például víz, laktóz, zselatin, keményítő, magnézium-sztearát, talkum, növényi olajok, gumik, polialkilén-glikolok, vazelin stb.). A gyógyszerkészítmények szilárd formában (például tabletták, dragsék, kapszulák stb.) vagy folyékony formában (például oldatok, szuszpenziók vagy emulziók) készülhetnek. Az injekciós célokra szánt gyógyszerkészítményeket a szokásos gyógyszerészeti műveleteknek, például sterilizációnak vetik alá, és/vagy szokásos gyógyszerészeti adalékanyagokat, így konzerválószerkeket, stabilizátorokat, nedvesítőszereket, emulgeátorokat, pufferokat stb. tartalmaznak.

A dózis, amelyben az I általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sóik adhatók, a páciens igényeitől és az alkalmazó orvos utasításaitól függően változhat. Ajánlott napi dózis felnőtt embereknek körülbelül 30 mg-tól körülbelül 350 mg-ig terjedő mennyiség szájon át történő beadásra.

Az N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2-metoxi-5-szulfamoil-benzamidot (sulpiride) is képviselő benzamid származékok gyomorfekély ellenes szerekként vagy antidepresszánsként ismeretesek.

A találmány igen ajánlott és gyakorlati megvalósításait a következő példák szemléltetik.

1. példa

(1) 67,4 g 2,4-diklór-benzoésav, 135 ml vízmentes metanol és 3,37 g rézpor elegyét dimetil-amin gáz bevezetése közben 6—7 órán át visszaforraljuk. A reakcióelegyet nagymennyiségű vízzel elegyítjük, sósavval megsavanyítjuk, és éterrel extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A maradékot diizopropil-éterrel mossuk, és szűrjük, így 43,6 g 2-metoxi-4-klór-benzoésavat kapunk 139,5—141 °C-on olvadó kristályos anyagként.

(2) A fenti termék 3,25 g-ját —30 °C-on keverés közben apránként hozzáadjuk 10 ml füstölő salétromsavhoz (fajsúly: 1,52), és a keletkezett elegyet 10 percig kevertetjük. A reakcióelegyet jeges vízbe öntjük, és kloroform/metanol eleggyel rázzuk. A szerves fázist vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A maradékot diizopropil-éterrel mossuk, és így 2,85 g 4-klór-2-metoxi-5-nitro-benzoésavat kapunk 184—185 °C-on olvadó kristályos anyagként. [Helv. Chim. Acta., 40, 369 (1957).]

A magmágneses rezonanciaspektrum adatai:
 δ d₆—DMSO ppm 4,00 s. 3H, OCH₃; 7,48 s. 1H, H₃; 8,40 s. 1H, H₆; 12,3—15 br. 1H, COOH.

(3) 0,900 g 4-klór-2-metoxi-5-nitro-benzoésav és 5 ml tionil-klorid elegyét 30 percig visszaforraljuk, és a kapott elegyet bepárlással mentesítjük a tionil-kloridtól. A maradékot benzollal elegyítjük, majd eldesztilláljuk a benzolt. A maradékot 0,790 g trietil-aminnal és 9 ml vízmentes diklór-metánnal elegyítjük, majd jeges hűtés és keverés közben cseppenként hozzáadjuk 0,750 g 1-etil-2-(amino-metil)-pirrolidin 4 ml diklór-metánnal készült oldatát. A kapott elegyet szobahőmérsékleten 15 percig kevertetjük. A reakcióelegyet vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal elegyítjük, és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A maradékot éterrel elegyítjük, és híg sósavoldattal extraháljuk. A vizes réteget vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal meglúgosítjuk, és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves

fázist vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A maradékot etil-acetát/diizopropil-éter elegyből átkristályosítjuk, így 0,679 g N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-4-klór-2-metoxi-5-nitro-benzamidot kapunk 107—108 °C-on olvadó kristályos anyagként.

Az analízis eredménye a C₁₅H₂₀O₄N₃Cl összegképlet-re:

számított: C% 52,71; H% 5,90; N% 12,29; Cl% 10,37, talált: C% 52,90; H% 6,00; N% 12,28; Cl% 10,63.

(4) A fenti termék 7,33 g-ját 36,7 ml tömény sósavoldat és 73,3 ml víz elegyéhez adjuk, majd a kapott elegyet 50 °C-ra melegítjük, hozzáadunk 7,7 g ónforgácsot, és 50 °C-on 4 órát kevertetjük. Lehűtés után a reakcióelegyet vizes nátrium-hidroxid oldattal meglúgosítjuk, és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A maradékot alumínium-oxiddal töltött oszlopon kromatografáljuk eluálószerként diklór-metánt használva. Az eluátumot bepároljuk. A maradékot diizopropil-éter/petroléter eleggyel mossuk, így 5,38 g N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-4-klór-2-metoxi-5-amino-benzamidot kapunk. A terméket diizopropil-éter/petroléter elegyből átkristályosítva 85—86,5 °C-on olvadó kristályokat kapunk.

Az analízis eredménye a C₁₅H₂₂O₂N₃Cl összegképlet-re:

számított: C% 57,78; H% 7,11; N% 13,48; Cl% 11,37, talált: C% 57,63; H% 7,18; N% 13,55; Cl% 11,66.

(5) A fenti termék 4,1 g-jának és 2,93 g trietil-aminnak 41 ml diklór-metánnal készült oldatához jeges hűtés közben cseppenként hozzáadjuk 3,18 g metán-szulfonil-klorid és 8,2 ml vízmentes diklór-metán elegyét. A jeges fürdő eltávolítása után a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 45 percig kevertetjük. A reakcióelegyet utána vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal meglúgosítjuk, és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves réteget vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A maradékot etil-acetát/diizopropil-éter eleggyel mossuk, így 5,83 g N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-4-klór-2-metoxi-5-[N,N-bisz(metánszulfonil)-amino]-benzamidot kapunk 153—155 °C-on olvadó kristályos anyagként.

Az analízis eredménye a C₁₇H₂₆O₆N₃S₂Cl összegképlet-re:

számított: C% 43,63; H% 5,60; N% 8,98; S% 13,70; Cl% 7,58, talált: C% 43,37; H% 5,73; N% 8,98; S% 13,79; Cl% 7,72.

(6) 5,75 g fenti terméket 57,5 ml 10%-os nátrium-hidroxid oldatban szuszpendálunk, és 50 °C-ra melegítve 30 percig kevertetjük. Lehűtés után a reakcióelegyet tömény sósavoldattal megsavanyítjuk, utána vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal meglúgosítjuk, és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist telített nátrium-klorid oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és eldesztilláljuk a diklór-metánt. A maradékot alumínium-oxiddal töltött oszlopon kromatografáljuk, amelyet először csupán diklór-metánnal majd 2% metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluálunk, és az eluátumot bepároljuk. A maradékot etil-acetát/diizopropil-éter eleggyel mossuk, így 4,3 g N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-4-klór-2-metoxi-5-(metánszulfonil-amino)-benzamidot kapunk, amelyet etil-acetát/diizopropil-éter elegyből átkristályosítva 126—127,5 °C-on olvadó szintelen prizmás kristályokat kapunk.

Az analízis eredménye a $C_{16}H_{24}O_4N_3Cl$ összegképletre:

számított: C% 49,29; H% 6,20; N% 10,78; S% 8,22;

Cl% 9,09,

talált: C% 49,17; H% 6,22; N% 10,77; S% 8,28;

Cl% 9,26.

2. példa

0,700 g N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-5-amino-2-metoxi-benzamid, 1,02 g trietil-amin és 14 ml diklór-metán elegyéhez szobahőmérsékleten keverés közben cseppenként hozzáadunk 0,870 g metánszulfonil-kloridot, és a kapott elegyet szobahőmérsékleten 1 órát kevertetjük. A reakcióelegyet vízzel elegyítjük, vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal meglúgosítjuk, és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves réteget vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és a diklór-metánt eldesztilláljuk. A maradékot alumínium-oxiddal töltött oszlopon kromatografáljuk, amelyet diklór-metánnal eluálunk. Az oldószer eldesztillálása után a maradékot etil-acetát/diizopropil-éter elegyből átkristályosítjuk, így 0,582 g N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2-metoxi-5-[N,N-bisz(metánszulfonil)-amino]-benzamidot kapunk. A terméket etil-acetátból átkristályosítva 160—161 °C olvadáspontú kristályokat kapunk.

Az analízis eredményei a $C_{17}H_{27}O_6N_3S_2$ összegképletre:

számított: C% 47,00; H% 6,28; N% 9,69; S% 14,79,

talált: C% 47,25; H% 6,30; N% 9,55; S% 14,99.

Utána eluálószerként 3% metanolt tartalmazó diklór-metánt használunk, így N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2-metoxi-5-metánszulfonamido-benzamidot kapunk. Az eluátumot bepároljuk, és a maradékot etil-acetát/diizopropil-éter elegyből átkristályosítva 0,148 g terméket kapunk, amelyet etil-acetátból átkristályosítva 170—171,5 °C-on olvadó kristályokat kapunk.

Az analízis eredménye a $C_{16}H_{25}O_4N_3S$ összegképletre:

számított: C% 54,06; H% 7,09; N% 11,82; S% 9,02,

talált: C% 54,35; H% 7,18; N% 11,74; S% 9,29.

(2) 0,290 g N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2-metoxi-5-[N,N-bisz(metánszulfonil)-amino]-benzamid 2,9 ml 10%-os nátrium-hidroxid oldattal és 2,9 ml metanollal készült szuszpenzióját vízfürdőn 5 percig melegítjük, mire tiszta oldatot kapunk. Az oldószer eldesztillálása után a maradékot jeges vízzel elegyítjük, 6 n sósavoldattal megsavanyítjuk, majd vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal enyhén meglúgosítjuk, és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves réteget vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A maradékot etil-acetát/diizopropil-éter eleggyel mossuk, így 0,148 g N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2-metoxi-5-metánszulfonamido-benzamidot kapunk, amely etil-acetát/diizopropil-éter elegyből átkristályosítva 170—171,5 °C-on olvadó kristályokat eredményez.

3. példa

(1) 0,700 g N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2-metoxi-5-amino-benzamid, 14 ml diklór-metán és 1,03 g trietil-amin elegyéhez szobahőmérsékleten 1,35 g benzol-szulfonil-kloridot adunk, és a kapott elegyet szobahő-

mérsékleten állni hagyjuk. A reakcióelegyet vízzel elegyítjük, vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal meglúgosítjuk, és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves réteget vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A maradékot diklór-metánban oldjuk, és alumínium-oxiddal töltött oszlopon kromatografáljuk, amelyet diklór-metánnal eluálunk. Az eluátumból eldesztilláljuk a diklór-metánt, utána a maradékot etil-acetát/diizopropil-éter elegyből átkristályosítjuk, így 0,839 g N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2-metoxi-5-[N,N-bisz(benzolszulfonil)-amino]-benzamidot kapunk 166—170 °C-on olvadó kristályos anyagként.

Az analízis eredményei a $C_{27}H_{31}O_6N_3S_2 \cdot 1/2 H_2O$ összegképletre:

számított: C% 57,23; H% 5,69; N% 7,42; S% 11,32,

talált: C% 57,26; H% 5,69; N% 7,20; S% 11,50.

(2) Az előbbi termék 0,500 g-jának 7,5 ml 10%-os nátrium-hidroxid oldattal és 7,5 ml metanollal készült elegyét vízfürdőn 5 percig melegítjük. A metanolt eldesztilláljuk a reakcióelegyből, utána a maradékot vízzel elegyítjük, sósavval megsavanyítjuk, majd ismét meglúgosítjuk vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves réteget megszáritjuk, és az oldószer eldesztilláljuk. A maradékot etil-acetát/diizopropil-éter eleggyel mossuk, így 0,325 g N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2-metoxi-5-(benzolszulfonil-amino)-benzamidot kapunk. Ezt a terméket etil-acetátból átkristályosítva 177—178 °C-on olvadó kristályokat kapunk.

Az analízis eredményei a $C_{21}H_{27}O_4N_3S$ összegképletre:

számított: C% 60,41; H% 6,52; N% 10,06; S% 7,68,

talált: C% 60,40; H% 6,52; N% 9,95; S% 7,74.

4. példa

(1) 1,5 g N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2-metoxi-5-nitro-benzamid, 0,150 g platina-oxid és 30 ml metanol elegyét hidrogénáramban rázatjuk. A reakcióelegyet a szokásos módon feldolgozzuk, és eldesztilláljuk a metanolt. A maradékot 0,500 g nátrium-aziddal, 5 ml trietil-ortoformiáttal és 5 ml ecetsavval elegyítjük, és a kapott elegyet 1 órán át 80 °C-on melegítjük. A reakcióelegyet jeges vízzel elegyítjük, nátrium-hidrogén-karbonát oldattal meglúgosítjuk, és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves réteget vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és eldesztilláljuk az oldószerrel. A maradékot etil-acetát/diizopropil-éter elegyből átkristályosítjuk, így 1,3 g N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzamidot kapunk 171—174 °C-on olvadó kristályos anyagként.

Az analízis eredményei a $C_{16}H_{22}O_2N_6$ összegképletre:

számított: C% 58,16; H% 6,71; N% 25,44,

talált: C% 57,87; H% 6,71; N% 25,36.

(2) Az előbbi termék 1,3 g-ját 9,8 ml etanol, 3,3 ml víz és 6,5 ml 10%-os nátrium-hidroxid oldat elegyével 80 °C-on 40 percig melegítjük. Az etanol eldesztillálása után a maradékot 6 n sósavval megsavanyítjuk, trietil-amminnal meglúgosítjuk, nátrium-kloriddal kisózzuk és 5% metanolt tartalmazó diklór-metánnal extraháljuk. A szerves réteget nátrium-szulfáton szárítjuk, és eldesztilláljuk az oldószerrel. A maradékot etil-acetáttal mossuk, így 0,641 g N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2-metoxi-5-(ciano-amino)-benzamidot kapunk, amelyet etil-acetát-

ből átkristályosítva 134–139 °C-on olvadó kristályos anyagot kapunk.

Az analízis eredménye a $C_{16}H_{22}O_2N_4$ összegképletre: számított: C% 63,55; H% 7,30; N% 18,53, talált: C% 63,53; H% 7,41; N% 18,37.

(3) 0,300 g előbbi termék 1,5 ml piridinnel készült oldatát szobahőmérsékleten 0,340 g metánszulfonil-kloriddal elegyítjük, és a kapott elegyet szobahőmérsékleten 2 órát és 50 °C-on 30 percig kevertetjük. A reakcióelegyet vizes nátrium-karbonát oldattal elegyítjük, és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves réteget vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A maradékot diklór-metánban oldjuk, és alumínium-oxiddal töltött oszlopon kromatografáljuk, amelyet diklór-metánnal eluálunk. Az eluátumból eldesztilláljuk a diklór-metánt, utána a maradékot dietil-éter/diizopropil-éter eleggyel mossuk, és átkristályosítva 0,099 g N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2-metoxi-5-(N-ciano-N-metánszulfonil-amino)-benzamidot kapunk 50–54 °C-on olvadó kristályos anyagként.

Az analízis eredménye a $C_{17}H_{24}O_4N_4S$ összegképletre számított: C% 53,67; H% 6,36; N% 14,73; S% 8,43, talált: C% 53,27; H% 6,39; N% 14,40; S% 8,35.

5. példa

0,266 g N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2-metoxi-5-(etánszulfonil-amino)-benzamid 7 ml vízmentes acetonnal készült oldatához kálium-karbonátot és 0,100 g dimetil-szulfátot adunk, és a kapott elegyet 30 percig visszaforraljuk. Az acetont eldesztilláljuk, utána a maradékot vízzel elegyítjük, és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A maradékot diklór-metánban oldjuk, és a kapott elegyet alumínium-oxiddal töltött oszlopon kromatografáljuk diklór-metánnal eluálva. Az eluátumból eldesztilláljuk a diklór-metánt, a maradékot diizopropil-éterrel mossuk, és etil-acetát/diizopropil-éter elegyből átkristályosítjuk, így 0,074 g N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2-metoxi-5-(N-metil-N-etánszulfonil-amino)-benzamidot kapunk 85–87 °C-on olvadó kristályos anyagként.

Az analízis eredménye a $C_{18}H_{29}O_4N_3S$ összegképletre:

számított: C% 56,37; H% 7,62; N% 10,96; S% 8,36, talált: C% 56,55; H% 7,68; N% 10,80; S% 8,61.

6–23. példa

Az alábbi IV általános képletű kiindulási anyagokból kiindulva az 1. példa szerinti eljárással a következő I általános képletű termékeket kapjuk (n=1, R etil-csoport).

| Példa száma | IV | | | I | |
|-------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|
| | R ² | R ³ | R ⁴ | R ¹ | Olvadáspont (°C) |
| 6. | F | H | H | Me | 128,5–130,0 |
| 7. | Cl | H | H | Et | 138,0–139,0 |
| 8. | Cl | H | H | Pr | 131,0–132,0 |
| 9. | Da | H | H | Me | 119,0–120,5 |
| 10. | H | H | H | Et | 156,0–157,0 |

| Példa száma | IV | | | I | | |
|-------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|--------------|
| | R ² | R ³ | R ⁴ | R ¹ | Olvadáspont (°C) | |
| 5 | 11. | H | H | H | Da | 141,0–142,0 |
| | 12. | H | H | H | Bu | 130,0–131,5* |
| | 13. | H | Met | H | Me | 119,0–120,0 |
| 10 | 14. | Met | H | H | Me | 152,0–154,0 |
| | 15. | Me | H | H | Et | 140,0–141,0 |
| | 16. | Me | H | H | Me | 131,0–132,0 |
| | 17. | Et | H | H | Me | 135,0–136,0 |
| | 18. | H | Me | H | Et | 117,0–118,0 |
| 15 | 19. | Et | H | H | Et | 82,0–83,5 |
| | 20. | H | Me | H | Me | 111,5–112,5 |
| | 21. | Me | H | H | Da | 129,0–129,5 |
| | 22. | Cl | H | H | Me | 146,0–146,5 |
| | 23. | H | H | Cl | Me | 97,0–97,5 |

Megjegyzés: A rövidítések jelentése a következő:

Et=etil, Da=dimetil-amino, Bu=butil, Me=metil, Met=metoxi, F=fluor, H=hidrogén, Cl=klór, *A termék hidrokloridjának olvadáspontja 202–203 °C (bomlás).

20

24. példa

1,0 g N-(1-ciklohexil-3-pirrolidinil)-2-metoxi-5-amino-benzamid 5 ml piridinnel készült oldatához jeges hűtés közben 0,308 g metánszulfonil-kloridot adunk, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 20 percig kevertetjük. Utána az 1. példában leírtak szerint feldolgozzuk, így 0,731 g N-(1-ciklohexil-3-pirrolidinil)-2-metoxi-5-(metánszulfonil-amino)-benzamidot kapunk 170–171,5 °C-on olvadó kristályos anyagként.

Az analízis eredménye a $C_{19}H_{29}O_4N_3S$ összegképletre:

számított: C% 57,70; H% 7,39; N% 10,62; S% 8,11, talált: C% 57,89; H% 7,47; N% 10,45; S% 8,37.

40

25. példa

(1) 0,300 g 2-metoxi-5-amino-benzoészter, 6 ml vízmentes diklór-metán és 0,368 g trietil-amin elegyéhez jeges hűtés közben cseppenként hozzáadjuk 0,400 g metánszulfonil-klorid 1 ml diklór-metánnal készült oldatát, és a kapott elegyet szobahőmérsékleten 1 órát kevertetjük. A reakcióelegyet vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal meglúgosítjuk, és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves réteget vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot etil-acetát/diizopropil-éter eleggyel mossuk, így 0,520 g 2-metoxi-5-[N,N-bisz(metánszulfonil)-amino]-benzoészter kapunk, amelyet átkristályosítva 169–169,5 °C-on olvadó kristályokat kapunk.

Az analízis eredményei a $C_{11}H_{15}O_7NS_2$ összegképletre:

számított: C% 39,16; H% 4,48; N% 4,15; S% 19,01, talált: C% 39,04; H% 4,45; N% 4,04; S% 19,01.

(2) 3 ml tetrahydrofuran és 3 ml 10%-os vizes nátrium-hidroxid oldat elegyéhez 0,300 g fenti terméket adunk, és a kapott elegyet keverés közben 50 °C-on 1,25 órát melegítjük. A reakcióelegyből csökkentett nyomáson

eldesztilláljuk az oldószert, utána a maradékot 6 n sósavoldattal megsavanyítjuk, nátrium-kloriddal kiséjük, és kevés metanolt tartalmazó diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist telített nátrium-klorid oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot diizopropil-éterrel mossuk, így 0,175 g 2-metoxi-5-(metánszulfonil-amino)-benzoesavat kapunk 166–167,5 °C-on olvadó kristályokként.

(3) Az előbbi termék 0,150 g-ját és 3 ml tionil-kloridot 30 percen át visszaforralunk. A reakcióelegyből csökkentett nyomáson eldesztilláljuk a tionil-kloridot, utána a maradékot vízmentes benzollal elegyítjük, és csökkentett nyomáson újból bepároljuk. A maradékot 3 ml vízmentes diklór-metánban oldjuk. Az oldathoz 0,124 g trietil-amint adunk, majd jeges hűtés közben becsépegtetjük 0,090 g 1-etil-2-(amino-metil)-pirrolidin 1 ml diklór-metánnal készült oldatát, és a keletkezett elegyet szobahőmérsékleten 15 percig kevertetjük. A reakcióelegyet vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal megígósítjuk, nátrium-kloriddal kiséjük, és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves réteget telített nátrium-klorid oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és csökkentett nyomáson eldesztilláljuk a diklór-metánt. A maradékot alumínium-oxiddal töltött oszlopon kromatografáljuk 1% metanolt tartalmazó diklór-metánnal és 2% metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluálva. Az eluátumot bepároljuk, utána a maradékot etil-acetát/diizopropil-éter elegyből átkristályosítjuk, így 0,143 g N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2-metoxi-5-(metánszulfonil-amino)-benzamidot kapunk. A terméket etil-acetát/diizopropil-éter elegyből átkristályosítva 171–172 °C-on olvadó kristályokat kapunk.

26. példa

(1) 0,300 g 2-metoxi-5-amino-benzoesav-metilészter 3 ml vízmentes piridinnel készült oldatához jeges hűtés és keverés közben cseppenként hozzáadunk 0,210 g metánszulfonil-kloridot, és a kapott elegyet szobahőmérsékleten 1 óráig kevertetjük. A reakcióelegyet 6 n sósavoldattal megsavanyítjuk, és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves réteget vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk diklór-metán — 2% metanolt tartalmazó diklór-metán gradienssel eluálva, és az eluátumot bepároljuk. A maradékot etil-acetát/diizopropil-éter elegyből átkristályosítjuk, így 0,381 g 2-metoxi-5-(metánszulfonil-amino)-benzoesav-metilésztert kapunk 84–86 °C-on olvadó színtelen prizmákként.

Az analízis eredményei a $C_{10}H_{13}O_5NS \cdot 1/10 H_2O$ összegképletre:

számított: C% 46,32; H% 5,05; N% 5,40; S% 12,37, talált: C% 45,77; H% 5,14; N% 5,30; S% 12,32.

(2) 0,330 g előbbi termék és 0,245 g 1-etil-2-(amino-metil)-pirrolidin 7 ml n-propanollal készült oldatát 23 órán át visszaforraljuk. Lehűtés után a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot híg sósavoldatban oldjuk. A savas oldatot diklór-metánnal extraháljuk az elreagálatlan észter eltávolítása céljából. A sósavas fázist nátrium-hidrogén-karbonát oldattal megígósítjuk, nátrium-kloriddal kiséjük, és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves réteget telített nátrium-

-klorid oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és csökkentett nyomáson eldesztilláljuk a diklór-metánt. A maradékot alumínium-oxiddal töltött oszlopon kromatografáljuk 2% metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluálva. Az eluátumot bepároljuk. A maradékot etil-acetát/diizopropil-éter elegyből átkristályosítva 0,143 g N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2-metoxi-5-(metánszulfonil-amino)-benzamidot kapunk színtelen, 171–172 °C-on olvadó anyagként.

27. példa

N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-4-klor-2-metoxi-5-(metánszulfonil-amino)-benzamidból és dimetil-szulfátból az 5. példa szerinti reakcióval N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-4-klor-2-metoxi-5-(N-metil-N-metánszulfonil-amino)-benzamidot állítunk elő, amelynek olvadáspontja 140,5–142 °C.

28. példa

(1) 1,0 g N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2-metoxi-4-metil-5-amino-benzamid, 20 ml vízmentes diklór-metán és 0,693 g trietil-amin elegyéhez jeges hűtés és keverés közben cseppenként hozzáadunk 0,707 g t-butil-amino-szulfonil-klorid és 5 ml diklór-metán elegyét. A reakcióelegyet 15 perc keverés után vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal elegyítjük, és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves réteget vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A maradékot alumínium-oxiddal töltött oszlopon kromatografáljuk 0–2% metanol/diklór-metán eleggyel eluálva. Az eluátumot bepároljuk, átkristályosítjuk etil-acetát/diizopropil-éter elegyből, így 1,0 g N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2-metoxi-4-metil-5-[(terc-butil-amino)-szulfonil-amino]-benzamidot kapunk 167–168 °C-on olvadó kristályos anyagként.

Az analízis eredményei a $C_{20}H_{34}O_4N_4S$ összegképletre:

számított: C% 56,31; H% 8,03; N% 13,13; S% 7,52, talált: C% 56,23; H% 8,11; N% 12,84; S% 7,70.

(2) Az előbbi termék 0,700 g-ját 7 ml trifluor-ecetsavval elegyítjük, és szobahőmérsékleten 3 órát kevertetjük, majd eldesztilláljuk a trifluor-ecetsavat. A maradékot vizes ammónium-hidroxiddal elegyítjük, telített nátrium-klorid oldattal kiséjük, és klorofommal extraháljuk. A szerves réteget telített nátrium-klorid oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és etil-acetát/éter elegyből átkristályosítva 0,408 g N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2-metoxi-4-metil-5-(amino-szulfonil-amino)-benzamidot kapunk 140–141 °C-on olvadó kristályos anyagként.

Az analízis eredménye a $C_{15}H_{20}O_4N_4S$ összegképletre:

számított: C% 51,87; H% 7,07; N% 15,12; S% 8,65, talált: C% 51,87; H% 7,07; N% 14,81; S% 8,63.

29–32. példa

Az alábbi IV általános képletű kiindulási anyagokat alkalmazva a 28. példa szerint az [A] reakciósorozattal az alábbi I illetve Ib általános képletű vegyületeket állítottuk elő.

| Példa száma | IV | I | | Ib |
|-------------|----------------|----------------|------------------|------------------|
| | R ² | R ¹ | Olvadáspont (°C) | Olvadáspont (°C) |
| 29. | Cl | NH(t-Bu) | 141—142 | 158—159 |
| 30. | Cl | piperidino | 139—141 | — |
| 31. | Me | NH—Me | 157—158 | — |
| 32. | H | NH—(t-Bu) | — | 140—141 |

Megjegyzés: t=tercier.

33. példa

(1) 20 g 2-metoxi-4-metil-5-(metánszulfonil-amino)-benzoesav és 20 ml tionil-klorid elegyét 2,5 órán át visszaforraljuk, majd a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk a tionil-klorid eltávolítása céljából. A maradékot 10 ml vízmentes benzollal és 1,5 g trietil-aminnal elegyítjük, majd 0,870 g tetrahydrofurfuril-amin és 2 ml benzol elegyét adjuk hozzá jeges hűtés és keverés közben, és a kapott elegyet szobahőmérsékleten 15 percig kevertetjük. A reakcióelegyet nátrium-hidrogén-karbonát oldattal meglúgosítjuk, és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves réteget vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és eldesztilláljuk a diklór-metánt. A maradékot etil-acetát/diizopropil-éter eleggyel mosva 2,21 g N-tetrahydrofurfuril-2-metoxi-4-metil-5-(metánszulfonil-amino)-benzamidot kapunk 207—208,5 °C-on olvadó kristályos anyagként.

(2) 1,5 g fenti termék, 9 ml tionil-klorid és 30 ml kloroform elegyét 4 órán át visszaforraljuk. A reakcióelegyet jeges vízbe öntjük, és diklór-metánnal extraháljuk, majd a szerves réteget vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és vízzel mossuk, végül nátrium-szulfáton szárítjuk. A maradékot diklór-metánban oldjuk, és szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk, amelyet 1% metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluálunk. Az oldószert eldesztilláljuk az eluátumból, utána a maradékot etil-acetát/éter eleggyel mossuk, így 1,30 g N-(2,5-diklór-pentil)-2-metoxi-4-metil-5-(metánszulfonil-amino)-benzamidot kapunk 132—132,5 °C-on olvadó kristályos anyagként.

(3) 0,100 g előbbi termék 70%-os vizes etil-aminnal készült oldatát 60 °C-on 2,5 órát melegítjük. A reakcióelegyet jéggel lehűtjük, vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal elegyítjük, nátrium-kloriddal kisózzuk, és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves réteget telített nátrium-klorid oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk oldószermentesre. A maradékot alumínium-oxidral töltött oszlopon kromatografáljuk 1% metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluálva. Az eluátumot oldószermentesre pároljuk, utána a maradékot etil-acetát/diizopropil-éter eleggyel mossuk, így 0,042 g N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2-metoxi-4-metil-5-(metánszulfonil-amino)-benzamidot kapunk 131,5—133 °C-on olvadó kristályokként.

34. példa

(1) 4-Klór-2-metoxi-5-nitro-benzoesavból kiindulva a 33. példa (1) része szerinti reakcióval 3,85 g N-tetrahydrofurfuril-4-klór-2-metoxi-5-nitro-benzamidot kapunk 164—165 °C-on olvadó kristályokként.

vízzel elegyítjük, nátrium-hidroxiddal erősen meglúgosítjuk, és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist megsűrjük az oldatlan részekről, vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, bepároljuk, és etil-acetát/éter elegyből átkristályosítva N-tetrahydrofurfuril-4-klór-2-metoxi-5-amino-benzamidot kapunk 109—110 °C-on olvadó kristályos anyagként.

A fenti termék 3,6 g-ját 36 ml diklór-metán és 2,85 g trietil-amin elegyében oldjuk, majd jeges hűtés közben 3,08 g metánszulfonil-klorid 7,2 g diklór-metánnal készült oldatával elegyítjük, és a kapott elegyet az oldószert forráspontja körüli hőmérsékleten 30 percig kevertetjük. A reakcióelegyet utána vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal extraháljuk. A diklór-metános réteget vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A maradékot 61 ml 10%-os vizes nátrium-hidroxid oldattal és 10 ml tetrahydrofurránnal elegyítjük, és 50 °C-on 1,25 órán át kevertetjük. A kapott elegyet tömény sósavoldattal megsavanyítjuk, diklór-metánnal extraháljuk, vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A maradékot etil-acetát/éter eleggyel mossuk, és diklór-metán/etil-acetát elegyből átkristályosítva 2,82 g N-tetrahydrofurfuril-4-klór-2-metoxi-5-(metánszulfonil-amino)-benzamidot kapunk 159—160 °C-on olvadó kristályos anyagként.

(2) A 33. példa (2) része szerinti reakcióban a fenti terméket használva N-(2,5-diklór-pentil)-4-klór-2-metoxi-5-(metánszulfonil-amino)-benzamidot kapunk 105—106,5 °C-on olvadó kristályos anyagként.

(3) A fenti termék 1,3 g-ját és 26 ml 70%-os vizes etil-amin oldatot a 33. példa (3) része szerint reagáltatva 0,452 g N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-4-klór-2-metoxi-5-(metánszulfonil-amino)-benzamidot kapunk 126—127,5 °C-on olvadó kristályos anyagként.

35. példa

(1) 7,0 g 2-metoxi-4-metil-5-nitro-benzoil-klorid 35 ml diklór-metánnal és 7,68 g trietil-aminnal készült oldatához jeges hűtés és keverés közben 4,33 g tetrahydrofurfuril-amin és 11 ml benzol elegyét adjuk. A kapott elegyet 20 percig szobahőmérsékleten hagyjuk állni, vízzel elegyítjük, és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves réteget nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk oldószermentesre. A maradékot etil-acetát/diizopropil-éter eleggyel mossuk, és diklór-metán/etil-acetát elegyből átkristályosítjuk, így 7,1 g N-tetrahydrofurfuril-2-metoxi-4-metil-5-nitrobenzamidot kapunk 178—179,5 °C-on olvadó kristályos anyagként.

A fenti termék 8,1 g-ját 162 ml metanolban 0,810 g platina-oxid mellett a szokásos módon redukáljuk, így 7,81 g N-tetrahydrofurfuril-2-metoxi-4-metil-5-amino-benzamidot kapunk olajként.

0,500 g előbbi termék, 0,543 g dimetil-szulfamoil-klorid, 0,382 g trietil-amin és 10 ml vízmentes benzol elegyét 18 órán át visszaforraljuk. A reakcióelegyet oldószermentesre pároljuk, 10%-os vizes nátrium-hidroxid oldattal meglúgosítjuk, és éterrel extraháljuk. A lúgos oldatot 6 n sósavoldattal megsavanyítjuk, és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves réteget nátrium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert eldesztillálásával zselatinos termékhez jutunk, amelyet szilikagéllel töltött oszlopon kromatografálunk 2% metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluálva. Az eluátumot oldószermentes-

re pároljuk, és a maradékot etil-acetát/diizopropil-éter eleggyel mossuk, így 0,315 g N-tetrahydrofurfuril-2-metoxi-4-metil-5-[(dimetil-amino)-szulfonil-amino]-benzamidot kapunk 130—131 °C-on olvadó kristályos anyagként.

(2) 0,700 g fenti termék, 4,2 ml tionil-klorid és 14 ml kloroform elegyét a 33. példa (2) része szerint reagáltatva 0,618 g N-(2,5-diklór-pentil)-2-metoxi-4-metil-5-[(dimetil-amino)-szulfonil-amino]-benzamidot kapunk olajként.

(3) A fenti terméket és 3,1 ml 70%-os vizes etil-amin oldatot a 33. példa (3) része szerint reagáltatva 0,305 g N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2-metoxi-4-metil-5-[(dimetil-amino)-szulfonil-amino]-benzamidot kapunk 126—128 °C-on olvadó kristályokként.

36—39. példa

A XVI általános képletű kiindulási anyagokat (olyan II általános képletű vegyületek, ahol R¹ metilcsoport, R, R³, R⁴ hidrogénatom és X és X¹ klóratom) és a III általános képletű aminokat a 33. példa (3) részében leírtak szerint reagáltatva a [B] reakcióvázlat szerint az alábbi Id általános képletű vegyületeket kapjuk.

| Példa száma | Id | | |
|-------------|----------------|----------------|------------------|
| | R ² | R ⁵ | Olvadáspont (°C) |
| 36. | Me | allil | 141,5—143,0 |
| 37. | Me | benzil | 125,0—129,0 |
| 38. | Cl | allil | 118,0—118,5 |
| 39. | Cl | p-fluor-benzil | 138,0—142,0 |

40. példa

0,500 g N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2-metoxi-4-metil-5-(metánszulfonil-amino)-benzamid, 0,823 g trietil-amin, 1,17 g (dimetil-amino)-szulfonil-klorid és 20 ml diklór-metán elegyét 39 órán át visszaforraljuk. A reakcióelegyet vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk. A szerves réteget vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és oldószermentesre pároljuk. A maradékot alumínium-oxidral töltött oszlopon kromatografáljuk 0,5—1% metanol/diklór-metán eleggyel eluálva. Az eluátumot bepárolva 0,351 g N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2-metoxi-4-metil-5-[N-/dimetil-amino-szulfonil/-N-metánszulfonil-amino]-benzamidot kapunk olajként. A terméket 3 ml tetrahydrofuranral és 3 ml 10%-os vizes nátrium-hidroxid oldattal elegyítjük, és 80 °C-on 1 órát melegítjük. A reakcióelegyet bepároljuk tetrahydrofuranmentesre, sósavval megsavanyítjuk, majd nátrium-hidrogén-karbonáttal meglúgosítjuk, kisózzuk nátrium-kloriddal, és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves réteget telített nátrium-klorid oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és oldószermentesre pároljuk. A maradékot alumínium-oxidral töltött oszlopon kromatografáljuk 3% metanol tartalmazó diklór-metánnal eluálva. Az eluátumot oldószermentesre pároljuk. A maradékot etil-acetát/diizopropil-éter eleggyel mossuk, így 0,211 g N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2-

-metoxi-4-metil-5-[(dimetil-amino)-szulfonil-amino]-benzamidot kapunk. A terméket acetonnitril/diizopropil-éter elegyből átkristályosítva 129—129,5 °C-on olvadó kristályos anyagot nyerünk.

5

41. példa

| | |
|---|--------|
| N-[(1-Etil-2-pirrolidinil)-metil]-2-metoxi-4-metil-5-[(dimetil-amino)-szulfonil-amino]-benzamid | 100 g, |
| Laktóz | 192 g, |
| Búzakeményítő | 96 g, |
| Karboxi-metil-cellulóz-nátrium | 10 g, |
| Magnézium-sztearát | 2 g. |

A fenti összetevőket összekeverjük, vízzel összegyűrjük, és granulátorban a szokásos módon granuláljuk. A kapott granulátumot 20 mesh lyukméretű szitán megszitáljuk, 2000 darab egyenként 50 mg hatóanyagot tartalmazó és 200 mg súlyú tablettává préseljük. A tablettákat sziruppal bevonva cukorbevonatú tablettákat kapunk.

25

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás I általános képletű meta-szulfonamido-benzamid-származékok — ebben a képletben R jelentése hidrogénatom vagy rövidszénlancú alkil-, ciano- vagy rövidszénlancú alkilszulfonil-csoport, R¹ jelentése rövidszénlancú alkil-, fenil-, amino-, rövidszénlancú alkil-amino-, rövidszénlancú dialkil-amino- vagy 4—5 szénatomos alkilén-amino-csoport, R² jelentése hidrogénatom, halogénatom, rövidszénlancú alkil-, rövidszénlancú dialkil-amino- vagy rövidszénlancú alkoxi-csoport, R³ jelentése hidrogénatom, metil- vagy metoxi-csoport, R⁴ jelentése hidrogénatom vagy halogénatom, R⁵ jelentése rövidszénlancú alkil-, rövidszénlancú alkenil-, 3—6 szénatomos cikloalkil-, benzil- vagy halogénezett benzil-csoport, és n jelentése 1 vagy 0 —, valamint savaddíciós sóik előállítására, azzal jellemezve,

45

a) egy II általános képletű dihalogén-vegyületet, ahol X és X¹ jelentése halogénatom, és R, R¹, R², R³, R⁴ és n a fent megadott jelentésűek, egy III általános képletű aminnal, ahol R⁵ a fent megadott jelentésű, reagáltatunk, vagy

50

b) egy IV általános képletű anilino-vegyületet, ahol R, R², R³, R⁴, R⁵ és n a fent megadott jelentésűek, egy V általános képletű szulfonálószerrel, ahol A jelentése reakcióképes csoport, előnyösen halogénatom vagy szulfonsavészter-csoport, és R¹ a fent megadott jelentésű, reagáltatunk, vagy

55

c) egy VI általános képletű benzoészter-származékot, — ebben a képletben A¹ jelentése reakcióképes csoport, előnyösen halogénatom vagy szulfonsavészter-csoport, és R, R¹, R², R³, R⁴ és n a fent megadott jelentésűek — egy VII általános képletű aminovegyülettel — R⁵ és n a fent megadott jelentésűek — reagáltatunk, és

60

ha a kapott I általános képletű vegyületben R jelentése hidrogénatom, akkor kívánt esetben alkilezzük;

65

vagy ha a kapott I általános képletű vegyületben R jelentése rövidszénláncú alkilszulfonil-csoport és R¹ jelentése rövidszénláncú dialkil-amino-csoport, akkor kívánt esetben olyan I általános képletű vegyületté hidrolizáljuk, amelyben R jelentése hidrogénatom; és kívánt esetben egy kapott I általános képletű vegyületet savaddíciós sójává átalakítunk. (Elsőbbsége: 1978. január 26.)

2. Eljárás az I általános képletű meta-szulfonamidobenzamid-származékok — ebben a képletben

R jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú alkil-, ciano- vagy rövidszénláncú alkilszulfonil-csoport,

R¹ jelentése rövidszénláncú alkil-, fenil-, amino-, rövidszénláncú alkil-amino- vagy rövidszénláncú dialkil-amino-csoport,

R² jelentése hidrogén- vagy halogénatom, rövidszénláncú alkil-, rövidszénláncú dialkil-amino- vagy rövidszénláncú alkoxi-csoport,

R³ jelentése hidrogénatom, metil- vagy metoxi-csoport,

R⁴ jelentése hidrogén- vagy halogénatom,

R⁵ jelentése rövidszénláncú alkil-, 3—6 szénatomos cikloalkil- vagy halogén-benzilcsoport, és

n értéke 0 vagy 1 —,

valamint savaddíciós sóik előállítására azzal jellemezve, hogy

a) egy IV általános képletű anilino-vegyületet — ebben a képletben R, R², R³, R⁴, R⁵ és n a fenti jelentésűek — egy V általános képletű szulfonálószerrel — ebben a képletben R¹ a fenti jelentésű, és A reakcióképes csoportot, előnyösen halogénatomot vagy szulfonsavésztercsoportot jelent — reagáltatunk, vagy

b) egy VI általános képletű benzoészter-származékot — ebben a képletben R, R¹, R², R³, R⁴ és n a fenti jelentésűek, és A¹ jelentése reakcióképes csoport, előnyösen halogénatom vagy szulfonsavészter-csoport — egy VII általános képletű aminovegyülettel — ebben a képletben R⁵ és n a fenti jelentésűek — reagáltatunk, és

ha a kapott I általános képletű vegyületben R jelentése hidrogénatom, akkor kívánt esetben alkilezzük; vagy ha a kapott I általános képletű vegyületben R je-

lentése rövidszénláncú alkilszulfonil-csoport és R¹ jelentése rövidszénláncú dialkil-amino-csoport, akkor kívánt esetben olyan I általános képletű vegyületté hidrolizáljuk, amelyben R jelentése hidrogénatom; és kívánt esetben egy kapott I általános képletű vegyületet savaddíciós sójává átalakítunk. (Elsőbbsége: 1977. január 27.)

3. Eljárás az I általános képletű meta-szulfonamidobenzamid-származékok — ebben a képletben

R jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkil- vagy rövidszénláncú alkilszulfonil-csoport,

R¹ jelentése rövidszénláncú alkil-, amino-, rövidszénláncú alkil-amino- vagy rövidszénláncú dialkil-amino-csoport,

R² jelentése hidrogén- vagy halogénatom,

R³ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

R⁴ jelentése hidrogénatom,

R⁵ jelentése rövidszénláncú alkil-, rövidszénláncú alkenil- vagy benzilcsoport és

n értéke 1 —,

valamint savaddíciós sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy egy II általános képletű dihalogén-vegyületet — ebben a képletben X és X¹ jelentése halogénatom, és R, R¹, R², R³, R⁴ és n a fenti jelentésűek — egy III általános képletű aminnal — ebben a képletben R⁵ a fenti jelentésű — reagáltatunk, és a kapott I általános képletű vegyületet kívánt esetben savaddíciós sójává átalakítjuk. (Elsőbbsége: 1977. augusztus 8.)

4. Az 1. igénypont szerinti bármely eljárásváltozat továbbfejlesztése hatóanyagként I általános képletű metaszulfonamidobenzamid-származékot vagy gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sóját — ebben a képletben R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ és n az 1. igénypontban megadott jelentésűek — tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására azzal jellemezve, hogy a hatóanyagot a gyógyszerkészítmények szokásos hordozó-, hígító-, töltő- és/vagy egyéb segédanyagaival együtt kikészítjük. (Elsőbbsége: 1978. január 26.)

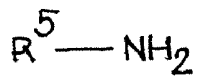
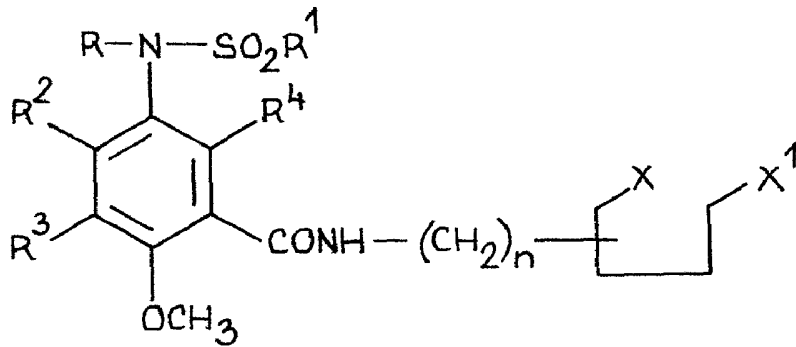
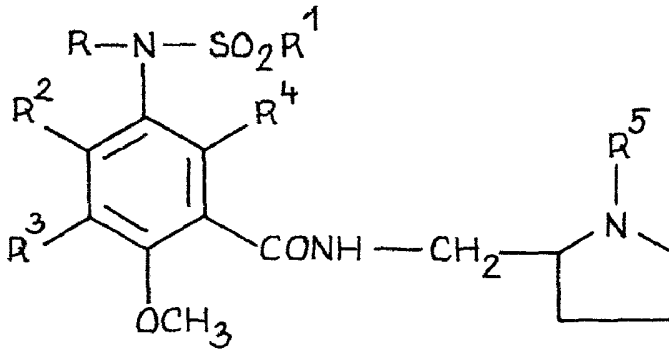
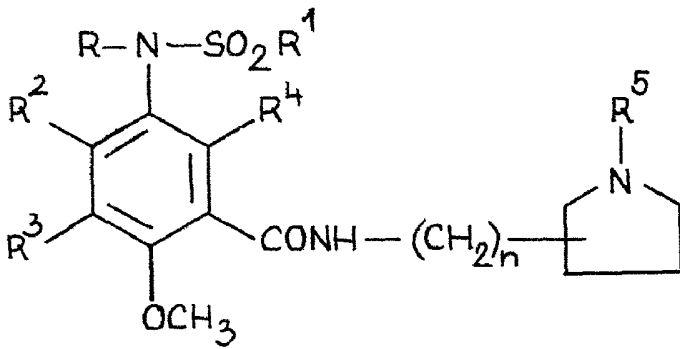
4 lap képletekkel

176613

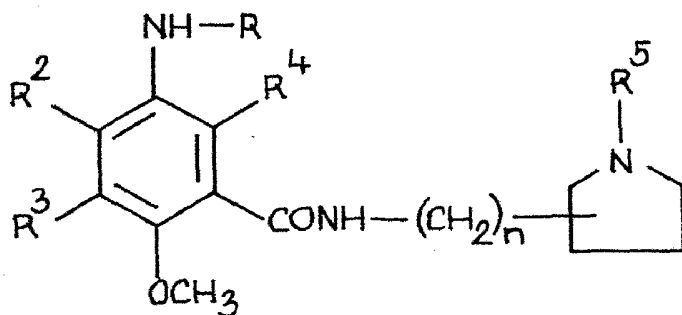
Nemzetközi osztályozás:

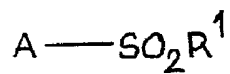
C 07 D 207/08

C 07 D 403/12



III





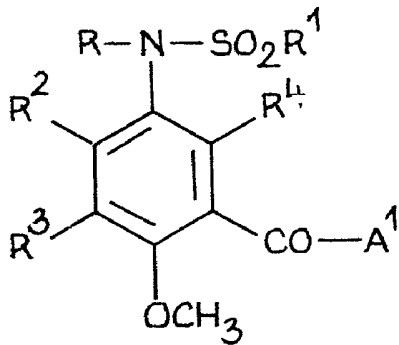
V

176613

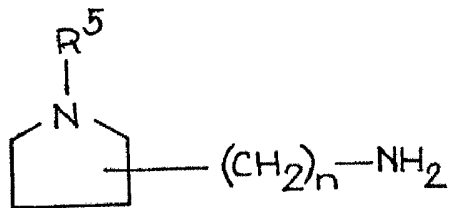
Nemzetközi osztályozás:

C 07 D 207/08

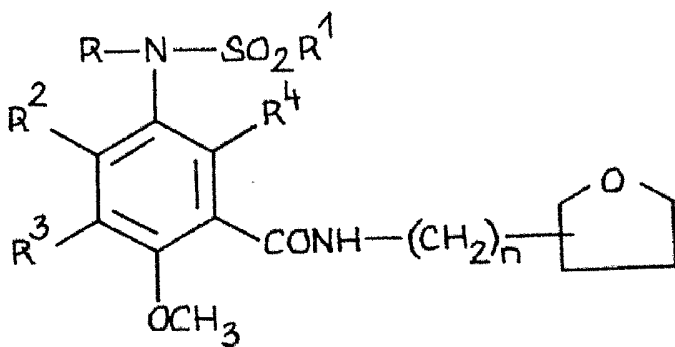
C 07 D 403/12



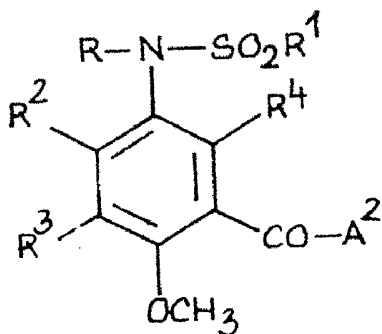
VI



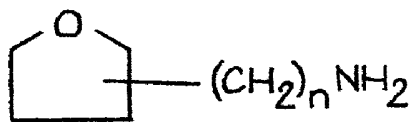
VII



VIII

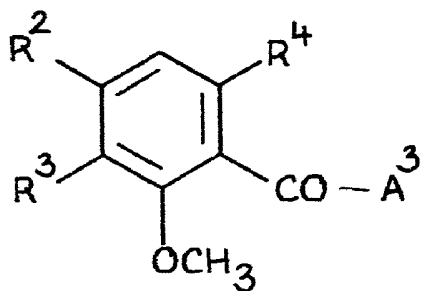


IX

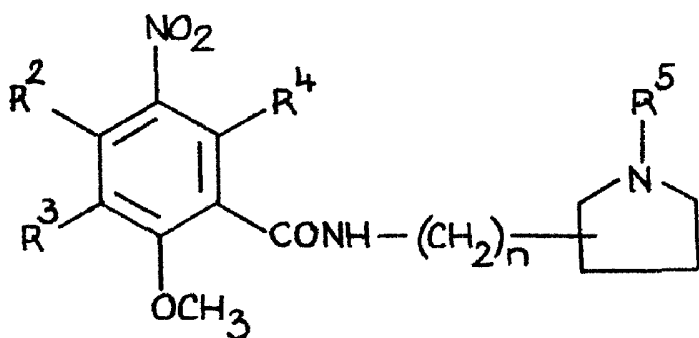


X

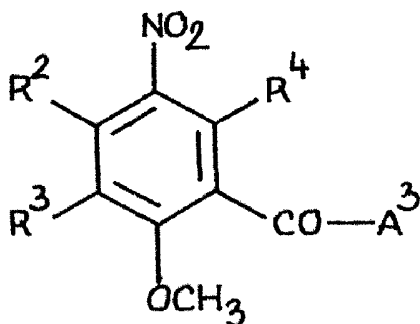
176613
 Nemzetközi osztályozás:
 C 07 D 207/08
 C 07 D 403/12



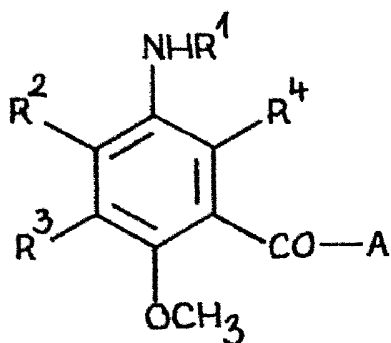
XI



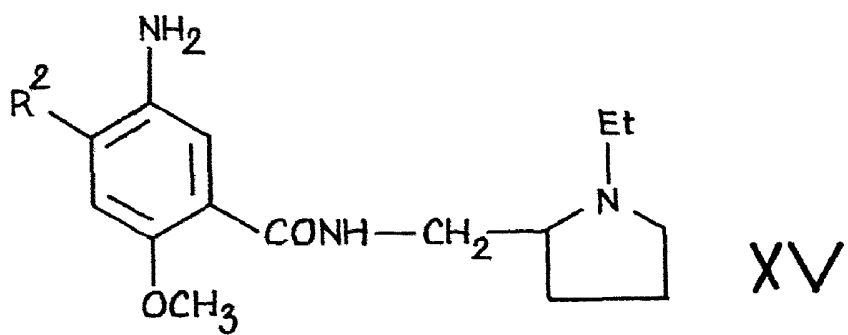
XII



XIII

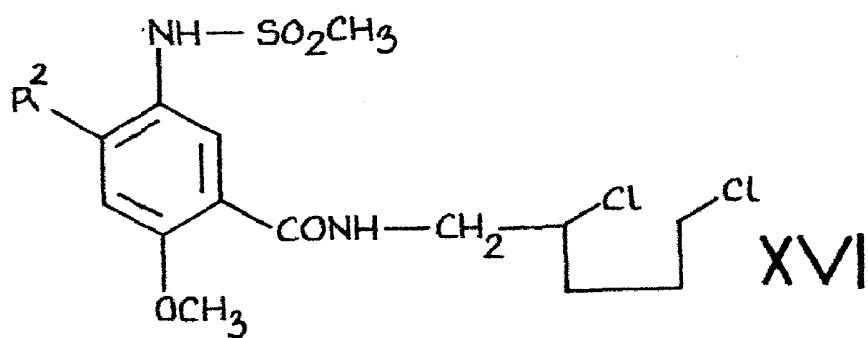
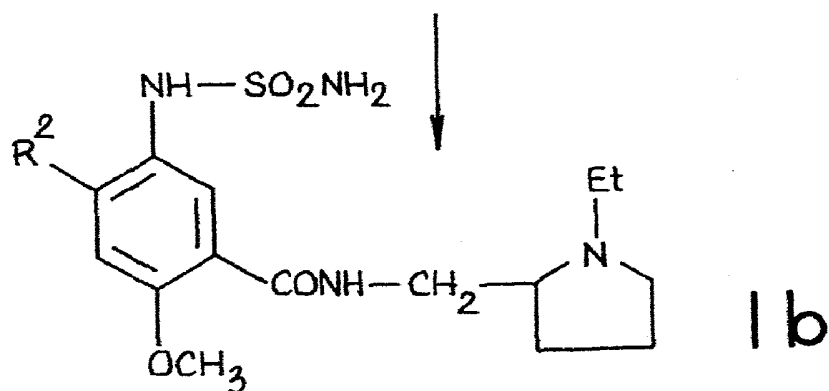
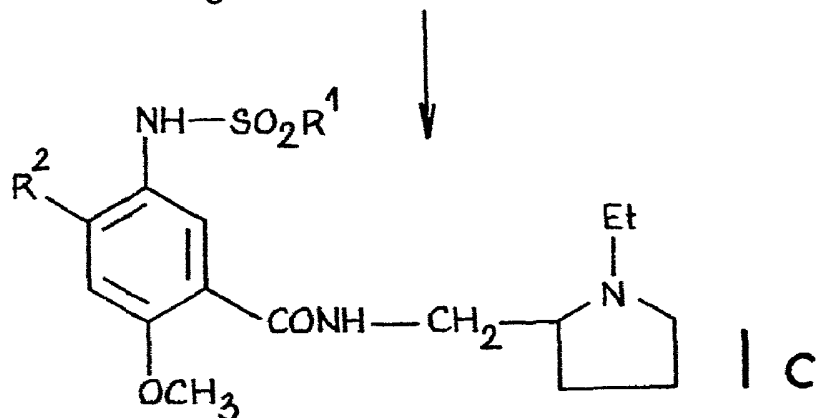


XIV



[A]

176613
 Nemzetközi osztályozás:
 C 07 D 207/08
 C 07 D 403/12



[B]

