



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

220569

(11) (B1)

(22) Přihlášeno 01 09 81
(21) (PV 6459-81)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 109/10
C 07 C 143/56

(40) Zveřejněno 27 08 82

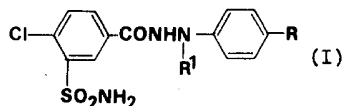
(45) Vydáno 15 04 85

(75)
Autor vynálezu

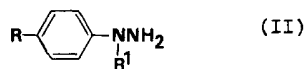
UHLOVÁ OTILIE ing., RAJŠNER MIROSLAV ing. CSc.,
TRČKA VÁCLAV doc. dr. DrSc., MACHOVÁ ALENA dr. CSc.,
MÁCOVÁ SVĚTLUŠE dr., PRAHA

(54) Substituované N-anilino-4-chlor-3-sulfamoylbenzamidy
a způsob jejich přípravy

Vynález se týká substituovaných N-anilino-4-chlor-3-sulfamoylbenzamidů obecného vzorce I

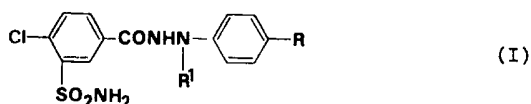


v němž R značí atom vodíku nebo methyl a R¹ methyl, ethyl, isopropyl, 2-hydroxyethyl nebo fenyl a způsobu jejich přípravy, spočívající v acylaci substituovaných hydrazinů obecného vzorce II



4-chlor-3-sulfamoylbenzoylchloridem. Látky obecného vzorce I mají diuretickou a saluretickou aktivitu a význačnou antihypertenzní účinnost.

Vynález se týká substituovaných N-anilino-4-chlor-3-sulfamoylbenzamidů obecného vzorce I



v němž R značí atom vodíku nebo methyl a R¹ methyl, ethyl, isopropyl, 2-hydroxyethyl nebo fenylyl a způsobu jejich přípravy.

V literatuře byla popsána řada substituovaných hydrazidů kyseliny 4-chlor-3-sulfamoylbenzoové, které vykazují diuretickou a saluretickou aktivitu. Tak například v USA pat. spise č. 3 119 847 byly popsány fenylylhydrazidy kyseliny 4-chlor-3-sulfamoylbenzoové s různými substituenty na benzenovém jádře fenylylhydrazinoskupiny, které vykazovaly diuretickou a saluretickou aktivitu. Táž aktivita byla nalezena v případě dialkylhydrazidů kyseliny 4-chlor-3-sulfamoylbenzoové, které byly popsány v USA pat. spise č. 3 043 874.

Nyní bylo nalezeno, že nové hydrazidy obecného vzorce I vykazují kromě vysoké diuretické a saluretické aktivity též významnou antihypertenzní účinnost. Zvláště výhodnou látkou podle vynálezu v tomto směru je látka vzorce I, v němž R značí atom vodíku a R¹ značí methylskupinu.

Diuretická a saluretická aktivita této látky v dávce 0,2 mg, aplikované perorálně kryse, se vyrovná účinku perorální dávky 0,5 mg/krysa známého a klinicky užívaného diuretika klopamidu.

Antihypertenzní aktivita této látky byla zjištěna jednak na krysách s experimentální hypertenzí vyvolanou podkožní implantací DOCA pelety po jednostranné nefrektomii, jednak na opicích *Macacus rhesus*. Účinek byl srovnáván s aktivitou známého, klinicky užívaného diuretika indapamidu. V dávce 10 mg/kg p. o. u krys snížila uvedená látka krevní tlak o 10 až 15 %, přičemž k maximu poklesu došlo ve 3. h po podání. V tomto testu byla přinejmenším stejně účinná jako zmíněný indapamid. Na opicích byl porovnán účinek látky podle vynálezu s indapamidem v dávce 2 x 25 mg/kg p. o. Došlo přibližně ke stejnému poklesu tlaku v obou případech.

Látka je navíc málo toxická. V dávce 2,5 g/kg nevyvolává u myši žádné známky toxicity. Má tedy předpoklady pro klinické použití při léčení hypertenzní choroby.

Vynález se týká způsobu přípravy látek obecného vzorce I. Mohou se připravit acylací substituovaných hydrozinů obecného vzorce II



v němž R a R¹ značí totéž jako ve vzorci I, halogenidem, s výhodou chloridem kyseliny 4-chlor-3-sulfamoylbenzoové /britský pat. spis č. 915 259/.

Substituované hydraziny obecného vzorce II jsou vesměs látky známé.

Acylace substituovaných hydrazinů obecného vzorce II se může provádět přidáním 4-chlor-

-3-sulfamoylbenzoylchloridu nebo jeho roztoku v tetrahydrofuranu k roztoku substituovaného hydrazinu obecného vzorce II ve vhodném inertním rozpouštědle, např. chloroformu nebo tetrahydrofuranu bez chlazení nebo za chlazení ledovou vodou. Reakce se pak dokončí stáním reakční směsi při teplotě místnosti 2 až 16 h. Použitá rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku a odparek se rozmíchá mezi vodu a rozpouštědlo nemísitelné s vodou, například octan ethylnatý. Oddělený organický roztok se vysuší bezvodým uhlíčitánem draselným nebo bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Odparek se buď přímo krystalizuje z organického rozpouštědla nebo směsi rozpouštědel nebo se napřed čistí chromatografií na sloupci kyslíčnicku hlinitého, při čemž se oddělí méně polární nečistoty elucí benzenem. Látky obecného vzorce I se pak eluují směsí chloroformu a methanolu.

Podrobnosti způsobu přípravy podle vynálezu jsou uvedeny v příkladech provedení, které jsou ovšem jen ilustrací možností vynálezu, aniž by všechny tyto možnosti vyčerpávaly.

P ř í k l a d 1

N-/N-methylanilino/-4-chlor-3-sulfamoylbenzamid

K roztoku 8,7 g 1-methyl-1-fenylhydrazinu a 7,1 g triethylaminu ve 100 ml chloroformu se přidá za míchání 18 g 4-chlor-3-sulfamoylbenzoylchloridu po částech tak, aby teplota reakční směsi při vnějším chlazení vodou nepřestoupila 20 °C. Reakční směs se ponechá v klidu při teplotě místnosti 16 h. Chloroform se oddestiluje za sníženého tlaku a odparek se rozmíchá mezi 100 ml octanu ethylnatého a 50 ml vody. Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se vytřepe 50 ml octanu ethylnatého. Spojené organické roztoky se vysuší bezvodým síranem sodným a octan ethylnatý se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se překrystaluje z malého množství směsi methanolu a etheru. Získá se 12,3 g /52 % teorie/ produktu s teplotou tání 224 až 225 °C. Analyticky čistá látka překrystalovaná z methanolu má t. t. 225 až 226 °C.

P ř í k l a d 2

N-/N-ethylanilino/-4-chlor-3-sulfamoylbenzamid

Analogickým postupem jako v příkladu 1 se z 6,8 g 1-ethyl-1-fenylhydrazinu a 12,7 g 4-chlor-3-sulfamoylchloridu v 80 ml chloroformu za přítomnosti 5,1 g triethylaminu získá 16,3 g surového nekrystalického odparu, který se čistí chromatografií na sloupci 500 g kyslíčnicku hlinitého. Elucí benzenem se odstraní méně polární nečistoty a produkt se získá elucí směsí chloroformu a methanolu /9 : 1/. Získá se 6,4 g /36 % teorie/ produktu s t. t. 155 až 159 °C. Čistá látka má t. t. 160 až 161 °C /methanol - ether/.

Stejným postupem jako v příkladu 2 byly připraveny následující látky:

N-/N-isopropylanilino/-4-chlor-3-sulfamoylbenzamid, t. t. 117 až 119 °C /methanol - ether/.

N-/N-methyl-p-toluidino/-4-chlor-3-sulfamoylbenzamid, t. t. 201 až 203 °C /ethanol/.

N-/difenylamino/-4-chlor-3-sulfamoylbenzamid, hemihydrát, t. t. 200 až 202 °C /methanol/.

P ř í k l a d 3

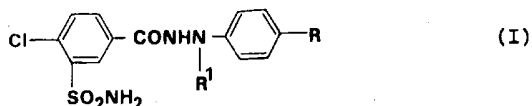
N-[N-2-hydroxyethyl/anilino]-4-chlor-3-sulfamoylbenzamid

K roztoku 6,1 g 1-/2-hydroxyethyl/-1-fenylhydrazinu a 4 g triethylaminu ve 120 ml tetrahydrofuranu se za míchání přikape roztok 10,1 g 4-chlor-3-sulfamoylbenzoylchloridu v 80 ml tetrahydrofuranu během 1 h za vnějšího chlazení na 10 °C. Reakční směs se ponechá v klidu při teplotě místnosti 16 h, vyloučený hydrochlorid triethylaminu se odsaje a filtrát

se odpaří za sníženého tlaku. Odparek /16 g/ se čistí chromatografií na sloupci 480 g kysličníku hlinitého. Elucí benzenem se oddělí méně polární nečistoty. Produkt se získá elucí směsí chloroformu a methanolu /9 : 1/. Po krystalizaci z methanolu za přídavku etheru se získá 5,8 g /40 % teorie/ čistého produktu s t. t. 140 až 141 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Substituované N-anilino-4-chlor-3-sulfamoylbenzamidy obecného vzorce I



v němž R značí atom vodíku nebo methyl a R¹ methyl, ethyl, isopropyl, 2-hydroxyethyl nebo fenyl.

2. N-/N-methylanilino/-4-chlor-3-sulfamoylbenzamid.

3. Způsob přípravy substituovaných N-anilino-4-chlor-3-sulfamoylbenzamidů obecného vzorce I podle bodu 1, vyznačující se tím, že se acyluje substituovaný hydrazin obecného vzorce II



ve kterém R a R¹ mají stejný význam jako ve vzorci I, halogenidem kyseliny 4-chlor-3-sulfamoylbenzoové v inertním organickém rozpouštědle za přítomnosti činidla schopného vázat při reakci vznikající halogenvodík při teplotě 10 až 30 °C.

4. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že se acylace provádí 4-chlor-3-sulfamoylbenzoylchloridem v chloroformu nebo tetrahydrofuranu za přítomnosti triethylaminu.