

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGESESSKRIFT

(11) 156646 B



(21) Patentansøgning nr.: 3263/77

(51) Int.Cl.⁴ C 07 D 207/09

(22) Indleveringsdag: 18 jul 1977

(41) Alm. tilgængelig: 20 jan 1978

(44) Fremlagt: 18 sep 1989

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 19 jul 1976 FR 7622180

(71) Ansøger: SOCIETE D'ETUDES SCIENTIFIQUES ET INDUSTRIELLES DE L'ILE-DE-FRANCE; 46, boulevard de Latour-Maubourg;
75340 Paris Cedex 07, FR

(72) Opfinder: Michel Leon *Thominet; FR, Jacques *Perrot; FR

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af N-(1'-allyl-2'-pyrrolidylmethyl)-2,3-dimethoxy-5-sulfamoyl-benzamid eller syreadditionssalte, kvaternære ammoniumsalte, N-oxider eller optisk aktive isomere deraf

(56) Fremdragne publikationer

DK 156646 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af den hidtil ukendte forbindelse N-(1'-allyl-2'-pyrrolidylmethyl)-2,3-dimethoxy-5-sulfamoyl-benzamid med den i kravets indledning angivne formel
5 eller syreadditionssalte, kvaternære ammoniumsalte, N-oxider eller optisk aktive isomere deraf. Fremgangsmåden er ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del anførte.

10 Det omhandlede substituerede benzamid er omfattet af den almene formel for forbindelserne fremstillet ifølge NO-patentskrift nr. 119.533, jfr. CA-patentskrift nr. 801.043, men er hverken specifikt beskrevet eller identificeret ved fysiske eller biologiske data.

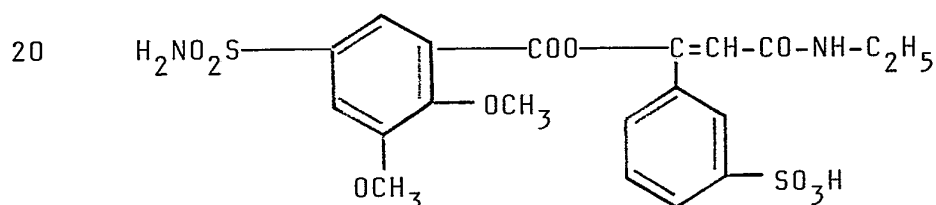
15 Såvidt vides er forbindelsen heller ikke beskrevet andetsteds i litteraturen og må derfor anses for hidtil ukendt.

De i ovennævnte patenter beskrevne substituerede benzamider udviser en høj aktivitet ved blokering af betinget afværgereaktion, ligesom de har en betydelig antiemetisk virkning.

20 Det samme gælder for en lang række strukturelt nærtstående benzamider, der er beskrevet i den nyere patentlitteratur, mens andre udviser betydelige lokalanæstetiske virkninger, jfr. f.eks. DK-patentskrift nr. 124.944 og DK-patent nr. 144.063

25 Det er på denne baggrund særdeles overraskende, at det ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede benzamid og de ovennævnte derivater deraf har vist sig særdeles effektive ved behandling af det psycho-neuro-vegetative syndrom under den naturlige eller kirurgisk fremkaldte
30 menopause, idet en sådan virkning ikke er erkendt for nogen af de kendte forbindelser. De omhandlede forbindelser fremstilles ved omsætning af et 2,3-dimethoxy-5-

sulfamoyl-benzoesyrederivat med den i kravets kendeteg-
nende del anførte formel, hvori X betegner hydroxyl,
halogen eller en organisk gruppe, der er i stand til
at danne reaktive syrederivater, såsom lavere alkylestere,
5 f.eks. methyl-, ethyl-, propyl-, butyl-, isobutyl-,
pentyl- eller isopentylestere; reaktive sure estere,
såsom methoxymethylestere, eller cyanomethylestere,
evt. substituerede aromatiske estere eller N-hydroxyimid-
estere; syreazider, syrehydrazider, symmetriske anhydri-
10 der, blandede anhydrider, f.eks. dannet af estere af
carbonsyre og halogenmyresyreestere; azolider, såsom
triazolider, tetrazolider og især imidazolider; substi-
tuerede ω -trihalogenacetophenoner, substituerede α -oxo-
benzenacetonitriler, benzamider, der er substitueret
15 i kernen, eller andre ækvivalente forbindelser, såsom
den ved omsætning af 2,3-dimethoxy-5-sulfamoylbenzoesyre
og et isoxazoliumsalt dannede forbindelse med formlen



25 med en optisk aktiv eller racemisk 1-allyl-2-aminomethyl-
pyrrolidin eller et reaktivt derivat deraf, såsom reak-
tionsprodukterne af pyrrolidinen med phosphorchloriderne,
phosphoroxychlorid, dialkyl-, diaryl- eller o-phenylen-
chlorphosphiter, alkyl- eller aryldichlorphosphiter
30 eller isothiocyanatet af 1-allyl-2-aminomethylpyrrolidin,
eller symmetriske eller asymmetriske N-(1-allyl-2-pyrro-
lidylmethyl)-sulfamider, N,N'-bis-(1-allyl-2-pyrrolidyl-
methyl)-urinstof eller N-(1-allyl-2-pyrrolidylmethyl)-
enamin eller dermed ækvivalente forbindelser, idet omsæt-
35 ningen, når der anvendes fri syre og fri amin om ønsket
udføres i nærvær af et kondenseringsmiddel, såsom sili-

- ciumtetrachlorid, phosphorsyreanhydrid eller et carbo-
diimid, såsom dicyclohexylcarbodiimid, eller alkoxyace-
5 tylener, såsom ethoxy- eller ethoxyacetylen, og idet
amideringsreaktionen om ønsket gennemføres i nærvær
af et opløsningsmiddel eller en blanding af opløsnings-
midler, der er inerte over for amideringsreaktionen,
såsom alkoholer, polyoler, benzen, toluen, dioxan, chloro-
10 form eller diethylenglycol-dimethylether, eller i nærvær
af et overskud af den som udgangsmateriale anvendte
amin som opløsningsmiddel, idet reaktionsblandingen
fortrinsvis opvarmes under amideringen, f.eks. til op-
løsningsmidlernes kogepunkt, hvorpå man om ønsket omsætter
15 den opnåede forbindelse med en farmaceutisk acceptabel
uorganisk eller organisk syre, såsom saltsyre, hydrogen-
bromidsyre, phosphorsyre, oxalsyre, eddikesyre, vinsyre,
citronsyre eller methansulfonsyre til dannelse af et
syreadditionssalt deraf, eller om ønsket omsætter den
20 opnåede forbindelse med et C_1 - C_4 alkylhalogenid eller
-sulfat til dannelse af et kvaternært ammoniumsalt deraf,
eller om ønsket oxiderer en opnået forbindelse til det
korresponderende oxid, eller om ønsket opløser en dannet
racemisk blanding i de optisk aktive antipoder.
- 25
- Den omhandlede forbindelse kan anvendes i form af kapsler,
tabletter, sukkerovertrukne piller, granulater, injicer-
bare opløsninger, hvis fremstilling er i og for sig
kendt. Der kan anvendes stoffer, der ikke reagerer med
30 den omhandlede forbindelse, såsom lactose, magnesium-
stearat, stivelse, talcum, cellulose, levilit, alkali-
metallaurylsulfater, saccharose og de sædvanlige bærere
til medicinske præparater.
- 35 Forbindelsen kan indgives i doser på 50 - 300 mg/dag,
idet den foretrukne daglige dosis er ca. 100 mg.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen illustreres nærmere ved nedenstående eksempler 1-9, mens eksemplerne 10-17 illustrerer farmaceutiske præparater på basis af den omhandlede forbindelse.

5

EKSEMPEL 1

7,8 g (0,03 mol) 2,3-dimethoxy-5-sulfamoylbenzoesyre, 200 ml tetrahydrofuran og 7,3 g (0,045 mol) carbonyl-
10 diimidazol anbragtes i en 500 ml kolbe forsynet med omrører, termometer og køler.

Blandingen omrørtes i 30 minutter ved normal temperatur, hvorpå der tilsattes 6,7 g (0,048 mol) 1-allyl-2-amino-
15 methylpyrrolidin. Blandingen henstod under omrøring i 5 timer ved 20°C, hvorpå opløsningsmidlet afdampedes under vacuum, og remanensen behandledes med 150 ml vand. De opnåede krystaller vaskedes og tørredes.

20 Der opnåedes 6,9 g N-(1'-allyl-2'-pyrrolidylmethyl)-2,3-dimethoxy-5-sulfamoylbenzamid. (Udbytte: 60%, smt. 113 - 114°C).

EKSEMPEL 2

25

Der anvendtes en 250 ml kolbe forsynet med omrører, termometer og skilleteragt. I denne flaske anbragtes 10,15 g (0,04 mol) N-ethyl-5-phenyl-isoxazolium-3'-sulfonat, 100 ml acetonitril, og i små mængder tilsattes
30 ved 0°C en blanding af 10,4 g (0,04 mol) 2,3-dimethoxy-5-sulfamoylbenzoesyre, 4,1 g (0,04 mol) triethylamin og 80 ml acetonitril.

Blandingen henstod i 1 time ved 0°C og derpå i 2 timer
35 ved omgivelsestemperaturen. 11,2 g (0,08 mol) 1-allyl-2-aminomethylpyrrolidin tilsattes dråbevis ved 20°C, og

blandingen henstod under omrøring ved omgivelsestemperaturen i 3 timer. De dannede krystaller filtreredes fra, udvaskedes med vand og tørredes i en ovn ved 50°C.

- 5 Efter omkrystallisation fra ethylacetat opnåedes 9,3 g N-(1'-allyl-2'-pyrrolidylmethyl)-2,3-dimethoxy-5-sulfamoylbenzamid. (Udbytte: 61%, smp. 117 - 118°C).

EKSEMPEL 3

10

- 55 g (0,2 mol) methyl-2,3-dimethoxy-5-sulfamoylbenzoat og 275 ml glycol anbragtes i en 500 ml kolbe med omrører og termometer. Produktet var opløst ved ca. 85°C, hvorpå blandingen afkøledes til 50°C. Der tilsattes 35 g 1-allyl-
15 2-aminomethylpyrrolidin, og reaktionsblandingen opvarmedes til 50°C, indtil en prøve er totalt opløselig i fortyndet saltsyre.

- Da reaktionen var til ende, tilsattes 1 liter vand,
20 og blandingen ekstraheredes med methylenchlorid. Da opløsningsmidlet var afdampet frasugedes det opnåede faste stof, udvaskedes med vand og omkrystalliseredes fra 50% alkohol. Der opnåedes 50,5 g N-(1'-allyl-2'-pyrrolidylmethyl)-2,3-dimethoxy-5-sulfamoylbenzamid. (Udbytte:
25 66%, smp. 108 - 110°C).

EKSEMPEL 4

- N-oxidet af N-(1'-allyl-2'-pyrrolidylmethyl)-
30 2,3-dimethoxy-5-sulfamoylbenzamid

- 200 ml acetone og 28 g 1-allyl-2-aminomethylpyrrolidin anbragtes i en 500 ml kolbe med termometer og omrører. 50 g 2,3-dimethoxy-5-sulfamoylbenzoylchlorid tilsattes
35 under omrøring, idet temperaturen holdtes ved 10-15°C. Omrøringen af blandingen fortsattes i 1 time ved 10°C

hvorpå der tilsattes 10 ml ethanolisk saltsyre (30 g/100 ml). Når omrøringen var til ende, dekanteredes acetonen fra, og der tilsattes 100 ml absolut ethanol. Blandingen henstod i 1 time, de opnåede krystaller filtreredes
5 fra, udvaskedes med 20 ml absolut ethanol og tørredes ved 50°C.

Der opnåedes 56,3 g N-(1'-allyl-2'-pyrrolidylmethyl)-2,3-dimethoxy-5-sulfamoylbenzamid,hydrochlorid. (Udbytte:
10 75%). Dette opløstes i 170 ml vand. Blandingen opvarmedes til ca. 40°C, og der tilsattes 600 g aktiv carbon. Omrøring af blandingen fortsattes i 10 minutter, hvorpå der efter filtrering tilsattes 110 ml ethanol. Opløsningen behandlede med 25 ml ammoniak med massefylde 0,89.

15 Det ved afkøling til 10°C dannede faste stof filtreredes fra, udvaskedes med vand og tørredes i en ovn ved 50°C. Efter omkrystallisation fra absolut ethanol opnåedes 45 g N-(1'-allyl-2'-pyrrolidylmethyl)-2,3-dimethoxy-5-
20 sulfamoylbenzamid. (Udbytte: 65,6%, smp. 112 - 114,5°C).

Det opnåede benzamid sættes under omrøring til 150 ml absolut ethanol, hvorpå der tilsattes 25 ml hydrogenperoxid med en styrke på 10 mol H_2O_2 /l. Blandingen op-
25 varmedes til 30°C i 20 timer, hvorpå der tilsattes 1 g mangandioxid i små portioner, idet blandingen samtidig afkøledes. Blandingen holdtes under omrøring i 30 minutter og filtreredes efter tilsætning af 4 g aktivt carbon.

30 Efter tilsætning af 250 ml acetone krystalliserede forbindelsen ud ved omgivelsestemperaturen. Efter omkrystallisation fra vand opnåedes 27,5 g af N-oxidet af N-(1'allyl-2'-pyrrolidylmethyl)-2,3-dimethoxy-5-sulfamoylbenzamid. (Udbytte: 59%, smp. 170°C (dek.)).

35

EKSEMPEL 5

7,2 g succinimid-2,3-dimethoxy-5-sulfamoylbenzoat og
50 ml dimethylformamid anbragtes i en 250 ml kolbe med
5 omrører, termometer og skilleteragt, og der tildryppedes
3,7 g 1-allyl-2-aminomethylpyrrolidin. Blandingens tem-
peratur steg og nåede 36°C på det tidspunkt, hvor aminen
var tilsat. Efter 1 times reaktion afdampedes opløsnings-
midlet under vacuum, og remanensen opløstes varmt i
10 50 ml 1N saltsyre. Opløsningen blev gjort basisk med
12 ml 33% NaOH. De ved afkøling opnåede krystaller fil-
treredes fra, udvaskedes med vand og tørredes i en ovn
ved 50°C. Efter omkrystallisation fra absolut ethanol
opnåedes 4,4 g N-(1'-allyl-2-pyrrolidylmethyl)-2,3-
15 dimethoxy-5-sulfamoylbenzamid. (Udbytte: 57,4%, smp.
128°C).

EKSEMPEL 6

20 20,3 g phthalimid-2,3-dimethoxy-5-sulfamoylbenzoat og
110 ml dimethylformamid anbragtes i en 500 ml kolbe
med omrører, termometer og skilleteragt, og der tilsattes
dråbevis 9,1 g 1-allyl-2-aminomethylpyrrolidin. Efter
1 times reaktion afdampedes opløsningsmidlet under vacuum,
25 og remanensen opløstes i 100 ml 1N saltsyre ved kogning.
Opløsningen filtreredes varmt, og filtratet gjordes
basisk med 23% ammoniak (pH: 9-10). De ved afkøling
dannede krystaller filtreredes fra, udvaskedes med vand
og tørredes i en ovn ved 50°C. Efter omkrystallisation
30 fra absolut ethanol opnåedes 13,3 g N-(1'-allyl-2'-
pyrrolidylmethyl)-2,3-dimethoxy-5-sulfamoylbenzamid.
(Udbytte: 69,4%, smp. 128°C).

EKSEMPEL 7N-(1'-allyl-2'-pyrrolidylmethyl)-2,3-dimethoxy-5-sulfamoylbenzamid-brommethyлат

5

30 g cyanomethylester af 2,3-dimethoxy-5-sulfamoyl-benzoesyre, 140 ml xylen og 28 g 1-allyl-2-aminomethylpyrrolidin anbragtes i en 250 ml kolbe forsynet med omrører, termometer og tilbagesvaler. Blandingen opvarmedes i 10 15 minutter til tilbagesvalingstemperaturen, og efter afkøling til stuetemperatur ekstraheredes den organiske fase tre gange med 100 ml 20% saltsyre. Produktet, der udfældede ved tilsætning af 23% ammoniak til den vandige fase, filtreredes fra, udvaskedes med vand og tørredes 15 i en ovn ved 50°C. Efter omkrystallisation fra ethylacetat opnåedes 27,9 g N-(1'-allyl-2'-pyrrolidylmethyl)-2,3-dimethoxy-5-sulfamoylbenzamid. (Udbytte: 72,8%, smp. 117 - 118°C).

20 Benzamidet opløstes i 110 ml acetone. Efter afkøling til 15°C tilsattes en opløsning af 7,5 g methylbromid i 20 ml acetone. Blandingen henstod ved stuetemperatur. De dannede krystaller sugedes fra, udvaskedes med acetone og tørredes ved 50°C, hvorpå de genopløstes i 20 ml 25 varm methanol, behandledes med carbonblack og filtreredes fra.

De efter tilsætning af acetone dannede krystaller sugedes fra, udvaskedes med acetone og tørredes i en ovn ved 30 50°C.

Der opnåedes 20 g af brommethyлатet af N-(1'-allyl-2'-pyrrolidylmethyl)-2,3-dimethoxy-5-sulfamoylbenzamid. (Udbytte: 57,3%, smp. 125°C).

35

EKSEMPEL 8Dextrorotatorisk N-(1'-allyl-2'-pyrrolidylmethyl)-
2,3-dimethoxy-5-sulfamoylbenzamid

5

135 g methyl-2,3-dimethoxy-5-sulfamoylbenzoat og 670 ml ethylenglycol anbragtes i en 2 liters kolbe. Produktet var opløst ved ca. 85°C, hvorpå blandingen afkøledes til ca. 55°C.

10

Der tilsattes 82,5 g dextrorotatorisk 1-allyl-2-amino-methylpyrrolidin, og reaktionsblandingen opvarmedes til 50°C, indtil en prøve var fuldstændigt opløselig i fortyndet saltsyre.

15

Da reaktionen var til ende, tilsattes 3,5 liter vand, og blandingen ekstraheredes med methylenchlorid. Da opløsningsmidlet var afdampet, sugedes det faste stof fra, udvaskedes med vand, omkrystalliseredes fra absolut

20 alkohol og tørredes ved 40°C.

Der opnåedes 128 g dextrorotatorisk N-(1'-allyl-2'-pyrrolidylmethyl)-2,3-dimethoxy-5-sulfamoylbenzamid. (Udbytte: 68%, smp. 144 - 145°C) $(\alpha)_D^{20} +63^\circ$ (opløsning indeholdende 5% dimethylformamid).

25

EKSEMPEL 9Lævorotatorisk N-(1'-allyl-2'-pyrrolidylmethyl)-
2,3-dimethoxy-5-sulfamoylbenzamid

30

135 g methyl-2,3-dimethoxy-5-sulfamoylbenzoat og 675 ml ethylenglycol anbragtes i en 2 liters kolbe. Ved 85°C var produktet opløst, og blandingen afkøledes til ca.

35 55°C.

83 g lævorotatorisk 1-allyl-2-aminomethylpyrrolidin tilsættes, og reaktionsblandingen opvarmedes til 50°C, indtil en prøve var fuldstændig opløselig i fortyndet saltsyre.

5

Da reaktionen var til ende, tilsættes 3,5 liter vand, og blandingen ekstraheres med methylenchlorid. Da opløsningsmidlet var afdampet, sugedes det dannede faste stof fra, udvaskedes med vand, omkrystalliseredes fra absolut ethanol og tørredes ved 40°C.

10

Der opnåedes 120 g lævorotatorisk N-(1'-allyl-2'-pyrrolidylmethyl)-2,3- dimethoxy-5-sulfamoylbenzamid. (Udbytte: 54%, smp. 144 - 145°C) ($\alpha_D^{20} = -62,8^\circ$ (opløsning indeholdende 5% dimethylformamid)).

15

I de følgende eksempler er angivet farmaceutiske præparater, der er fremstillet på konventionel måde under anvendelse af den omhandlede forbindelse.

20

EKSEMPEL 10

Kapsler

25	N-(1'-allyl-2'-pyrrolidylmethyl)-2,3-dimethoxy-5-sulfamoylbenzamid	100,00 mg
	lactose	60,00 mg
	stivelse	29,00 mg
	mikrokrystallinsk cellulose	46,00 mg
30	natriumlaurylsulfat	1,00 mg
	methylcellulose 1500 cPs	
	(viskositet af 2% opl.)	1,00 mg
	talcum	6,40 mg
	magnesiumstearat	6,60 mg

35

EKSEMPEL 11Injicerbar opløsning

- 5 N-(1'-allyl-2'-pyrrolidylmethyl)-2,3-
dimethoxy-5-sulfamoylbenzamid 100,00 mg
isopropylether af propylenglycol q.s. 2 ml

EKSEMPEL 12

10

Injicerbar opløsning

- N-(1'-allyl-2'-pyrrolidylmethyl)-2,3-
dimethoxy-5-sulfamoylbenzamid 100,00 mg
15 triethylenglycol q.s. 2 ml

EKSEMPEL 13Injicerbar opløsning

20

- N-(1'-allyl-2'-pyrrolidylmethyl)-2,3-
dimethoxy-5-sulfamoylbenzamid 100,00 mg
propylenglycol q.s. 2 ml
- 25 Til fremstilling af injicerbare opløsninger er det også
muligt at opløse den omhandlede forbindelse i følgende
syre: saltsyre, levulinsyre, gluconsyre eller glucohepton-
syre. Den sterilt fremstillede opløsning gøres isotonisk
ved tilsætning af et alkalimetaltchlorid, såsom natrium-
30 chlorid, hvorpå der tilsættes konserveringsmidler.

- Det er ligeledes muligt at fremstille den samme opløsning
uden tilsætning af præserveringsmidler, idet man fylder
ampullen under nitrogen atmosfære og steriliserer den
35 en halv time ved 100°C.

EKSEMPEL 14Kapsler

5	N-(1'-allyl-2'-pyrrolidylmethyl)-2,3-dimethoxy-5-sulfamoylbenzamid	50,00 mg
	lactose	30,00 mg
	stivelse	14,50 mg
	mikrokrystallinsk cellulose	23,00 mg
10	natriumlaurylsulfat	0,50 mg
	methylcellulose 1500 cPs	0,50 mg
	talcum	3,20 mg
	magnesiumstearat	3,30 mg

15 EKSEMPEL 15Tabletter

	N-(1'-allyl-2'-pyrrolidylmethyl)-2,3-dimethoxy-5-sulfamoylbenzamid	100,00 mg
20	tørret stivelse	26,68 mg
	lactose	11,50 mg
	magnesiumstearat	2,00 mg
	talcum	1,00 mg
	silica	7,50 mg
25	methylcellulose 1500 cPs	1,32 mg

Til fremstilling af tabletter blandedes N-(1'-allyl-2'-pyrrolidylmethyl)-2,3-dimethoxy-5-sulfamoylbenzamidet med den tørrede stivelse og lactosen ved den successive
 30 fortyndingsmetode. Blandingen granuleredes med methylcellulose. Levilit, magnesiumstearat og talcum sættes til granulatet, før det komprimeredes.

Det er også muligt at anvende ethvert andet passende
 35 resuleringsmiddel i stedet for methylcellulose, f.eks. ethylcellulose, polyvinylpyrrolidon, stivelsespasta,

gummi arabicum, etc. Stivelsen kan også erstattes af forskellige desintegreringsmidler, såsom majsstivelse, carboxymethylstivelse, alginater, mikrokrySTALLINSK cellulose, etc.

5

EKSEMPEL 16Tabletter

10	N-(1'-allyl-2'-pyrrolidylmethyl)-2,3-dimethoxy-5-sulfamoylbenzamid	100,00 mg
	mikrokrySTALLINSK cellulose	180,00 mg
	25% vandig opløsning af tørret mikrokrySTALLINSK cellulose	46,31 mg
15	talcum	7,50 mg
	levilit	17,50 mg
	magnesiumstearat	8,69 mg

EKSEMPEL 17

20

Granulater

	N-(1'-allyl-2'-pyrrolidylmethyl)-2,3-dimethoxy-5-sulfamoylbenzamid	100,00 mg
25	tørret stivelse	26,68 mg
	lactose	11,50 mg
	methylcellulose 1500 cPs	1,32 mg
	magnesiumstearat	2,00 mg
	talcum	1,00 mg
30	levilit	7,50 mg

Det er også muligt at anvende andre gummiarter eller fortykkelsesmidler i stedet for mikrokrySTALLINSK cellulose.

35 Den omhandlede forbindelse har vist sig at eksistere i fem allotrope former, der er karakteriseret ved deres

IR-spektrum og smeltepunkt:

	<u>Krystallinsk form</u>	<u>Smp.</u>
5	α	117 - 118°C
	β	102 - 114°C
	γ	128,5 - 129,5°C
	δ	112,5 - 115°C
	ϵ	96,5 - 99°C

- 10 Smeltepunkterne var bestemt på et BUCHI SMP-20 apparat, hvor temperaturstigningen var programmeret til 1°C/min. og foropvarmningstemperaturen til 100 - 105°C.

- 15 Det omhandlede benzamid udviser bemærkelsesværdige farmakologiske egenskaber inden for det endocrine område, hvilket kan udnyttes takket være forbindelsens meget lave toxicitet.

- 20 Forbindelsens akutte toxicitet er studeret på schweizermus ved parenteral og oral indgivelse og på Wistar-rotter ved oral indgivelse. LD₅₀ for mus er anført i følgende tabel:

25	LD ₅₀ (mus)	
	Indgivet intravenøst	124-129 mg/kg
	Indgivet intraperitonealt	320 mg/kg
	Indgivet subcutant	465-518 mg/kg
	Indgivet oralt	1300 mg/kg

30

- Hos rotter var forbindelsens toxicitet så lav, at en bestemmelse af LD₅₀ ikke var mulig. En dosis på 4 g/kg, der er den maximale dosis, der kan indgives oralt til dyr, viste sig at være under LD₁₀₀. Imidlertid kan LD₀ siges at være ca. 1,5 g/kg.
- 35

Forbindelsens semikroniske toxicitet er studeret på Wistar-rotter og Beagle-hunde ved oral indgivelse i løbet af fire uger.

- 5 Hos rotter blev forbindelsen indgivet i doser på 0,5, 1 og 2 g/kg/24 timer. Den viste sig at være relativt eller fuldstændig ikke-toxisk op til 1 g/kg/24 timer.

- 10 Hos Beagle-hunde tolereredes behandlingen med doser på 50 og 100 mg/kg/24 timer godt.

Disse resultater viser, at den omhandlede forbindelses toxicitet er bemærkelsesværdig lav.

- 15 Det omhandlede benzamid udviser endvidere praktisk talt ingen kataleptisk virkning. Forbindelsen blev indgivet subcutant i hanrotter. Kriteriet for kataleptisk tilstand var immobilitet hos dyret i 30 sek. med forbenene spredt og anbragt omhyggeligt på trætrænerne af en højde på
20 4 cm, hvorved dyret blev anbragt i en uvant og ubekvem stilling.

- 25 Den kataleptiske virkning blev undersøgt på det tidspunkt, hvor virkningen var kraftigst, d.v.s. 5 - 6 timer efter indgivelsen af produktet. Det viste sig, at en dosis så høj som 200 mg/kg indgivet subcutant kun gjorde ca. 30% af dyrene kataleptiske efter 6 timer.

- 30 Denne egenskab muliggør en klinisk anvendelse af det omhandlede benzamid med god tolerance over for det extra-pyramidale system.

- 35 Forsøg gennemført på adskillige dyrearter med de omhandlede forbindelser har henledt opmærksomheden på egenskaber, der gør dem velegnede til terapeutisk anvendelse inden for de endocrino-genitale områder.

Man har udført forsøg på hunrotter og hunhamstere. De forandringer af den ovarielle og vaginale cytologi, som fremkaldes af den omhandlede forbindelse, gør det muligt at forudsige et angrebepunkt placeret på niveauet
5 for hypothalamus-hypophyse-ovarie-aksen.

Indgivelse af den omhandlede forbindelse ved subcutan injektion i doser på 3,5 og 10 mg/kg i hunrotter og hunhamstere forårsager en bevarelse af corpora lutea
10 i ovarierne. De således bevarede corpora lutea secernerer forøgede mængder af progesteron.

Hos hunrotter blokeres den vaginale cyclus i diøstrus, selv om der kun er ringe forandring af uterus. Det vagi-
15 nale epithelium er prismatisk, hvilket indicerer en dominans af progesteron i forhold til østrogenene.

Hos rotter og hamstere bemærkes en udvikling af brystkirtlerne, med tegn på secretorisk aktivitet ved de
20 højeste doser. Rotten synes at være mere påvirkelig end hamsteren.

Den interesse, der vakt ved laboratorieforsøgene med dyr har vist sig særdeles berettiget, når den omhandlede
25 forbindelse undersøgtes inden for den humane medicin.

Op mod 300 observationer har gjort det muligt at fastslå forbindelsens kliniske tolerance og de væsentligste kliniske indikationer.

30

På 286 patienter var den kliniske og biologiske tolerance fremragende. Bivirkninger (mammary congestion, galactorrhea, sløvhed, etc.) observeredes i mindre end 8% af tilfældene.

35 Omkring tyve langvarige behandlinger (100-200 mg/24 timer), af hvilke over halvdelen varede mere end 6 måneder,

bekræftede den gode langtidstolerance.

Otte patienter fik indgivet doser på 300 - 600 mg/dag
i 7 - 8 måneder. I intet tilfælde gjorde bivirkningerne
5 det nødvendigt at stoppe terapien.

Præliminære forsøg har vist den omhandlede forbindelses
betydning for det psycho-neuro-vegetative syndrom under
menopausen, især hedeture, pruritus vulvae og vaginale
10 gener (84% af de behandlede tilfælde).

Virkningen af den omhandlede forbindelse af de psycho-
neuro-vegetative forstyrrelser i forbindelse med meno-
pausen er undersøgt med dobbelt blindprøve i forhold
15 til en placebo. 40 observationer var tilstrækkelige
til at dokumentere den omhandlede forbindelses overlegen-
hed i forhold til placebo-prøven på grund af den meget
signifikante forskel mellem dem, idet sandsynligheden
for, at denne overlegenhed skyldtes en tilfældighed, kun
20 var fra 1/100 til 1/1000.

Et eksempel på et sådant tilfælde var en patient på
51 år, der led af betragtelige neuro-vegetative forstyr-
relser i den naturlige menopause, især i form af anfald
25 af sveden og hedeture (30 - 40 pr. dag). Patienten blev
behandlet oralt med den omhandlede forbindelse i en
dosis på 100 mg/dag.

Fra behandlingens begyndelse observeredes der i løbet
30 af to dage en meget markant nedgang i hedeturene og
svedanfaldene (8 pr. dag). Disse symptomer forsvandt
i løbet af otte dages behandling.

De funktionelle forstyrrelser nummereredes som følger:
35
(0 - 3 = ingen - svag - middel - kraftig).

		<u>Før behandling</u>	<u>Ved behandling</u>
	Hedeture : hyppighed (0-3)	3	0
	intensitet (0-3)	3	0
	hovedpine (0-3)	2	0
5	angst (0-3)	1	0
	irritabilitet (0-3)	3	1

10 Patienten blev behandlet med den omhandlede forbindelse i 20 dage. Tolerancen var perfekt, og der observeredes ingen bivirkninger.

En 53 år gammel patient havde et menopausalt neuro-vegetativt syndrom, især med hedeture der satte ind efter en hysterectomi på grund af en enorm fibrom ledsaget af hæmorrhagier og salpingo-oophoritis.

15 Ved oralt behandling af patienten med den omhandlede forbindelse i en dosis på 100 mg/dag var det opnåede resultat fremragende efter otte dages behandling. Tolerancen var perfekt, og der observeredes ingen bivirkninger. De funktionelle forstyrrelser nummereredes som følger:

		<u>Før behandling</u>	<u>Ved behandling</u>
	Hedeture : hyppighed (0-3)	3	0
	intensitet (0-3)	3	0
	hovedpine (0-3)	3	1
	angst (0-3)	2	1
25	irritabilitet (0-3)	3	1

En 45 år gammel patient havde betragtelige neuro-vegetative forstyrrelser under den naturlige menopause, der ytrede sig som hedetur og hovedpine. Patienten behandle-
des oralt med den omhandlede forbindelse i en dosis på
30 100 mg pr. dag i 20 dage. Hedeturene viste sig at for-

svinde fuldstændigt i løbet af 8 dages behandling. Tolerancen var perfekt og resultatet af behandlingen fremragende. De funktionelle forstyrrelser nummereredes som følger:

5		<u>Før behandling</u>	<u>Ved behandling</u>
	Hedeture : hyppighed (0-3)	3	0
	intensitet (0-3)	3	0
	hovedpine (0-3)	2	0
	irritabilitet (0-3)	3	1

- 10 En 55 år gammel patient havde et menopausal neuro-vegetativt syndrom, der især ytrede sig som hedeture efter en operation for menopausal monometrorrhagia.

- 15 Patienten blev behandlet oralt med den omhandlede forbindelse i en dosis på 100 mg/dag i 20 dage. Hedeturene viste sig at forsvinde i løbet af 5 dages behandling. Tolerancen var perfekt, og der observeredes ingen bivirkninger. De funktionelle forstyrrelser nummereredes som følger:

(0 - 3 = ingen - svag - middel - kraftig)

- 20 0 eller 1 = ja eller nej.

		<u>Før behandling</u>	<u>Ved behandling</u>
	Hedeture : hyppighed (0-3)	3	0
	intensitet (0-3)	3	0
	angst (0 eller 1)	1	1
25	abdominal meteorisme (0 eller 1)	1	0

Hedeture og svedeanfald viste sig igen fire dage efter behandlingens afslutning. Forstyrrelserne var lige så ubehagelige som før den første behandling. Patienten

behandledes atter oralt med den omhandlede forbindelse
i en dosis på 100 mg/dag i 20 dage. Virkningen var lige
så god som ved den første behandling. Den kliniske tole-
rance var den samme. Der observeredes ingen bivirkninger
5 og resultatet af behandlingen var fremragende.

En 39 år gammel patient led af neuro-vegetative forstyr-
relser ved en kirurgisk fremkaldt menopause, især i
form af hedeture, der satte ind efter en hysterectomi
på grund af en fibrom. Når patienten behandledes oralt
10 med den omhandlede forbindelse i en dosis på 100 mg/dag
forsvandt forstyrrelserne efter 3 dages behandling.
Patienten behandledes i 20 dage. Tolerancen var perfekt,
der observeredes ingen bivirkninger, og resultatet var
fremragende.

15 De funktionelle forstyrrelser bestemtes som følger:

	<u>Før behandling</u>	<u>Ved behandling</u>
Hedeture : hyppighed (0-3)	2	0
intensitet (0-3)	2	0
angst (0 eller 1)	1	0
20 irriterabilitet (0 eller 1)	1	0

En 58 år gammel patient havde et naturligt menopausalt
neurovegetativt syndrom, der især ytrede sig som hedeture,
depression og svedanfald. Patientens behandledes oralt
med den omhandlede forbindelse i en dosis på 100 mg/dag
25 i løbet af 20 dage. De funktionelle forstyrrelser bestem-
tes som følger:

		<u>Før behandling</u>	<u>Ved behandling</u>
	Hedeture : hyppighed (0-3)	3	1
	intensitet (0-3)	3	1
	angst (0 eller 1)	1	0
5	irritabilitet (0 eller 1)	1	1
	depression (0 eller 1)	1	0
	libidoændring (0 eller 1)	1	1

- De opnåede resultater var gode, eftersom de opsummerede talværdier før behandlingen var 10 og efter behandlingen var 4. Forskellen er følgelig 6. Hedeture og svedanfald viste sig igen 3 dage efter afslutningen af den første behandling, hvorpå patienten behandledes med den omhandlede forbindelse i en dosis på 100 mg/dag i 20 dage. Virkningen var lige så god som ved den første behandling.
- 15 Forstyrrelserne viste sig igen 5 dage efter afslutningen af den anden behandling. Patienten behandledes atter med samme dosis i samme tidsrum. Effektiviteten af behandlingen var fremragende. Tolerancen var perfekt, og der observeredes ingen bivirkninger.
- 20 Den nedenstående tabel sammenfatter resultaterne for en del af ovenstående symptomer opnået med den omhandlede forbindelse ved 243 observationer.

Symptom	Antal tilfælde	<u>Resultater</u>		% meget god og god
		Meget god + god	Middel god og nul	
Hedeture	211	156	55	73,9%
Irritation af vulva	32	27	5	84%

- På baggrund af ovenstående redegørelse ses det, at den omhandlede forbindelse har særdeles bemærkelsesværdige egenskaber, eftersom den ved behandling af det psycho-neuro-vegetative syndrom ved den naturlige eller kirur-
- 25

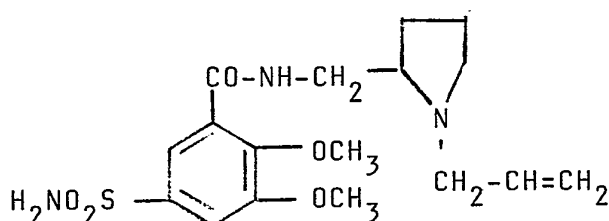
giske menopause ud af mere end 200 observationer har en fremragende eller god virkning i 74% af tilfældene for hedetures vedkommende, mens irritation af vulva fjernes ved 84% af tilfældene og en parallel forbedring af patientens mentale tilstand iagttages.

Endelig synes behandlingens perfekte accepterbarhed, der lettes af dens orale indgivelse og den fremragende almene tolerance, at give en yderligere garanti for succes. I intet tilfælde blev behandlingsforløbet afbrudt for tidligt, fordi patienten udviklede en aversion mod behandlingen, eller fordi besværlige bivirkninger viste sig.

Endelig synes disse virkninger konstante reproducerbare natur i høj grad at være ny, eftersom den omhandlede forbindelses struktur er fundamentalt forskellig fra østrogen-steroiderne eller de kendte syntetiske østrogener. Den omhandlede forbindelse kan derfor anvendes uden fare for kontraindikationer med hensyn til risiko for cancer, som vides at være til stede, når der anvendes østrogener og forbindelser med en østrogen virkning.

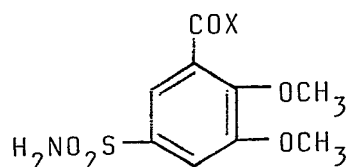
P A T E N T K R A V

Analogifremgangsmåde til fremstilling af N-(1'-allyl-2'-pyrrolidylmethyl)-2,3-dimethoxy-5-sulfamoylbenzamid med formlen



eller syreadditionssalte, kvaternære ammoniumsalte med C_1-C_4 alkylhalogenider eller -sulfater, N-oxider eller

optisk aktive isomere deraf, k e n d e t e g n e t
ved, at man omsætter et 2,3-dimethoxy-5-sulfamoyl-
benzoesyrederivat med den almene formel



hvor X betegner hydroxyl, halogen eller en organisk
5 gruppe, der er i stand til at danne reaktive syrederivater,
med en optisk aktiv eller racemisk 1-allyl-2-aminomethyl-
pyrrolidin eller et reaktivt derivat deraf,

idet omsætningen, når der anvendes fri syre og fri amin
om ønsket udføres i nærvær af et kondenseringsmiddel,
10 og idet amidierungsreaktionen gennemføres i nærvær af
et opløsningsmiddel eller en blanding af opløsningsmidler,
fortrinsvis sådanne, som er inerte over for amidierungs-
reaktionen, eller i nærvær af et overskud af den som
udgangsmateriale anvendte amin som opløsningsmiddel, og
15 reaktionsblandingen fortrinsvis opvarmes under amide-
ringen, hvorpå man om ønsket omsætter den opnåede for-
bindelse med en farmaceutisk acceptabel uorganisk eller
organisk syre til dannelse af et syreadditionssalt deraf,
eller om ønsket omsætter den opnåede forbindelse med
20 et alkylhalogenid eller -sulfat med 1-4 carbonatomer
til dannelse af et kvaternært ammoniumsalt deraf, eller
om ønsket oxiderer en opnået forbindelse til det korre-
sponderende oxid, eller om ønsket opløser en dannet
racemisk blanding i de optisk aktive antipoder.