



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) Nr. 166124

(51) Int. Cl.⁷ C 07 D 233/24

(83)

(21) Patentsøknad nr. 862676

(22) Inngivelsesdag 02.07.86

(24) Lopedag 02.07.86

(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(71)(73) Søker/Patenthaver LABORATOIRES DELAGRANGE SA,
1, avenue Pierre-Brossolette,
F-91380 Chilly Mazarin,
FR

(86) Internasjonal søknad nr. -

(86) Internasjonal inngivelsesdag -

(85) Videreforingsdag -

(41) Ailment tilgjengelig fra 05.01.87

(44) Utlegningsdag 25.02.91

(72) Oppfinner JACQUELINE FRANCESCHINI, L'Hay-Les-Roses,
RENEE GARDAIX-LUTHEREAU, Cachan,
JOSETTE MARGARIT, Paris,
FR

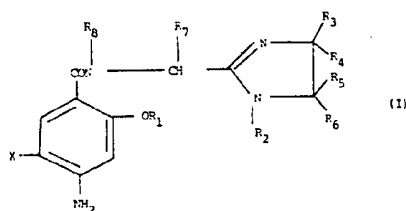
(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor A-S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 04.07.85, FR, nr 8510199.

(54) Oppfinnelsens benevnelse ANALOGIFREMGANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV TERAPEUTISK
VIRKSOMME BENZAMIDFORBINDELSER.

(57) Sammendrag

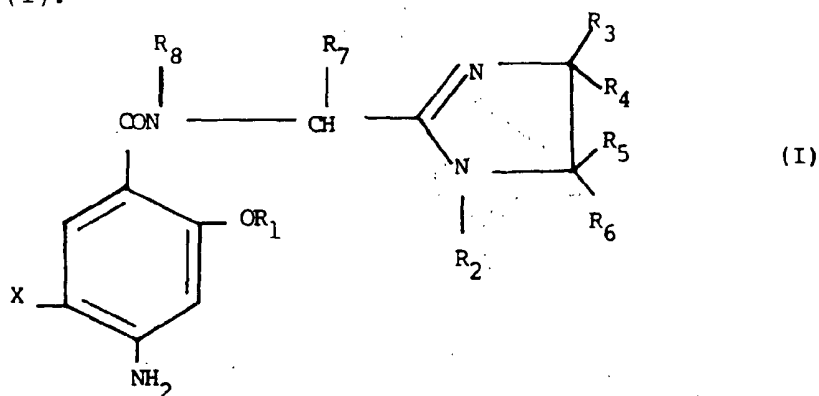
Nye benzamidforbindelser med
den generelle formel:



hvor R_1 betegner et lavere alkylradikal, lavere alkenyl eller et hydrogenatom, R_2 betegner et alkylradikal, et lavere alkenylradikal, benzyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenylalkyl eller et hydrogenatom, R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 og R_8 betegner et lavere alkylradikal eller et hydrogenatom, og X betegner et halogenatom, og i farmakologisk henseende aksepterbare salter derav. Forbindelsene har gastro-motorisk virkning. Fremstillingen av forbindelsene er beskrevet.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Denne oppfinnelse angår fremstilling av nye, terapeutisk virksomme benzamidforbindelser med den generelle formel (I):



hvor:

R_1 betegner et lavere alkylradikal, såsom methyl, lavere alkenyl, såsom allyl, eller et hydrogenatom,

R_2 betegner et lavere alkylradikal såsom methyl eller ethyl, et lavere alkenylradikal såsom allyl, benzyl, cyclo-lavere-alkyl-lavere-alkyl såsom cyclopropylmethyl, eller cyclo-lavere-alkenyl-lavere-alkyl såsom cyclohexenylmethyl, eller et hydrogenatom,

R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 og R_8 betegner et lavere alkylradikal såsom methyl, eller et hydrogenatom, og

X betegner et halogenatom såsom klor eller brom, og deres i farmakologisk henseende aksepterbare salter.

Benzamidforbindelsene med den ovenfor angitte struktur er bemerkelsesverdige ved at de oppviser gastromotorisk virkning, som kan være ledsaget av en antiemetiserende virkning når de strukturelle egenskaper bibringer dem en antidopaminergisk virkning.

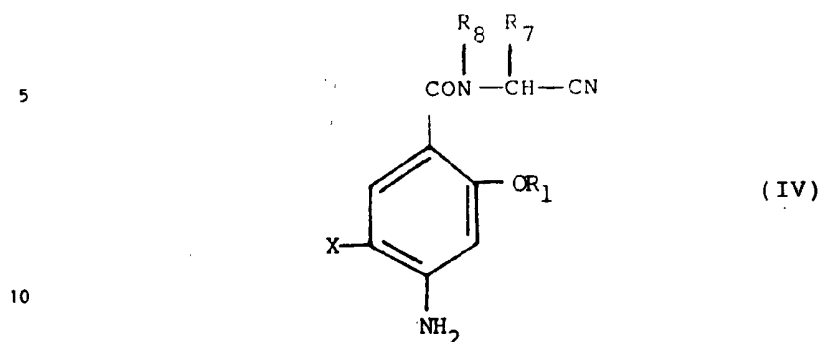
Videre er disse forbindelser bemerkelsesverdige ved at de i stor utstrekning skåner de sentrale dopaminergiske reseptorer og forårsaker få eller ingen neurologiske forstyrrelser som kan inntre ved bruk av visse kjente, kjemisk beslektede methoxybenzamidforbindelser.

De nye benzamidforbindelser fremstilles ved at et sub-

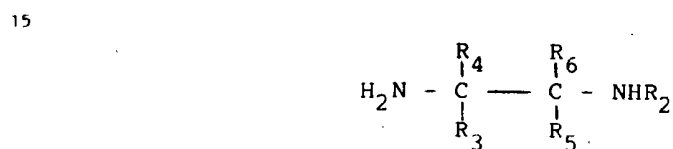
166124

2

stituert cyanomethylbenzamidderivat med den generelle formel (IV):



hvor X, R₁, R₇ og R₈ er som ovenfor angitt, omsettes med et substituert diamin med den generelle formel:



20 hvor R₂, R₃, R₄, R₅ og R₆ er som ovenfor angitt.

Forbindelsene med den generelle formel (IV), som anvendes som utgangsmaterialer ved fremstillingen av de nye benzamidforbindelser, er nye forbindelser som er søkt patentbeskyttet gjennom norsk patentsøknad nr. 872326.

25 De nye forbindelser ble underkastet en toksikologisk undersøkelse som gjorde det mulig å bestemme de lethale doser 50 (LD₅₀) for hannmus, idet forbindelsene ble administrert intravenøst.

De oppnådde LD₅₀-verdier er oppført i Tabell I.

30

35

TABELL I

Eksempel	LD ₅₀ i mg/kg (base) intravenøst
1	27,1 - 27,2
2	31,8
3	47,8 - 48,5
4	28 - 27,4
5	25,5 - 26,1
6	25,5 - 24,4
7	23,4 - 24,4
8	45,1 - 39,9
9	31,3 - 29
10	38,4 - 41,9
11	30,4
12	59,3
13	61,6
14	14,6
METOCLO- PRAMIDE	37,9

Det ble videre foretatt en farmakologisk undersøkelse med henblikk på å bestemme styrken av forbindelsenes gastro-motoriske virkning. Metoden som ble benyttet, besto i å måle, hos rotter, den mengde som uttømmes av et standardmåltid 60 minutter at dette er inntatt, idet dyret ble gitt forbindelsen som skulle undersøkes, intraperitonealt 30 minutter før måltidet. Prosedyren beskrevet av Droppleman et al J. Pharm. Meth. 1980, 4, 226-230 ble benyttet, og det ble anvendt tre forskjellige doser (1,3 og 9 mg/kg).

166124

4

Resultatene er oppført i tabell II, hvor virkningen av de nye forbindelser er sammenlignet med virkningen av "Metoclopramide", som altså benyttes som referanseforbindelse.

TABELL II

Tømming av magen

Forbindelse	Dose i mg/kg (IP) (base)	Vektmengde av mål- tiden som forblir i magen m ± esm (mg)	% variasjon
1	1 3 9	1816 ± 47 1690 ± 43 1346 ± 26 1202 ± 47	+ 7 + 26 + 34
2	- 1 3 9	1854 ± 87 1709 ± 60 1461 ± 66 1169 ± 103	+ 8 + 21 + 37
4	- 1 3 9	1765 ± 118 1865 ± 95 1648 ± 115 1482 ± 128	- 6 + 7 + 16
5	- 1 3 9	1879 ± 122 1716 ± 72 1639 ± 107 1350 ± 122	+ 9 + 13 + 28
6	- 1 3 9	1849 ± 54 1543 ± 73 1312 ± 43 1033 ± 48	+ 17 + 29 + 44
7	- 1 3 9	1891 ± 87 1619 ± 68 1566 ± 79 1566 ± 60	+ 14 + 17 + 18

Tabell II (forts.)

Forbindelse	Dose i mg/kg (IP) (base)	Vektmengde av mål- tidet som forblir i magen m ± esm (mg)	% variasjon
8	-	2061 ± 74	
	1	1764 ± 99	+ 14
	3	1525 ± 111	+ 26
	9	1325 ± 84	+ 36
9	-	2125 ± 122	
	1	1635 ± 71	+ 23
	3	1432 ± 46	+ 33
	9	1355 ± 71	+ 36
10	-	1680 ± 86	
	1	1502 ± 130	+ 11
	3	1259 ± 71	+ 25
	9	1413 ± 55	+ 16
14	-	1817 ± 98	
	1	1654 ± 77	+ 9
	3	1453 ± 69	+ 20
	9	1317 ± 141	+ 28
METOCLO PRAMIDE	-	2230 ± 65	
	1	1645 ± 74	+ 26
	3	1342 ± 48	+ 40
	9	1232 ± 28	+ 45

En annen farmakologisk undersøkelse angikk måling av de sentrale antidopaminergiske virkninger av de nye forbindelser. For dette formål målte man styrken av deres antagonistiske virkning med hensyn til de stereotype bevegelser som frembringes av apomorfin, som ble gitt i to forskjellige doser (1,25 mg/kg/IV og 0,5 mg/kg/SC) til rotter.

Tabell III viser at forbindelsene bare oppviser en ubetydelig antagonisme, mens "Metoclopramide", når det ble prøvet under de samme betingelser, oppviste en markert stereotypihemmende evne.

166124

TABELL III

Stereotypi med hensyn til apomorfin hos rotter

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

En annen påvisning av en sentral virkning av de nye forbindelser, som er forskjellig fra virkningen av "Metoclopramide", ble gjort gjennom bestemmelse av forbindelse-

nes cetaleptigeniske styrke, som viste seg å være praktisk talt lik null, som vist i tabell IV.

TABELL IV

Eksempel	Cataleptisk aktivitet subcutant
1	inaktiv ved 200 mg/kg
2	inaktiv ved 200 mg/kg
3	inaktiv ved 200 mg/kg
4	inaktiv ved 200 mg/kg
5	inaktiv ved 200 mg/kg
6	inaktiv ved 100 mg/kg
7	inaktiv ved 200 mg/kg
8	inaktiv ved 200 mg/kg
9	inaktiv ved 200 mg/kg
10	inaktiv ved 200 mg/kg
11	inaktiv ved 200 mg/kg
12	inaktiv ved 200 mg/kg
13	inaktiv ved 200 mg/kg
14	inaktiv ved 80 mg/kg
Metoccl.	ED ₅₀ SC = 30 - 38 mg/kg

Fraværet av eller den meget store grad av fravær av bivirkninger gjør det derfor mulig å utnytte de nye forbindelsers gastromotorvirkninger, med en forbedret grad av sikkerhet på det terapeutiske område.

De nedenstående eksempler illustrerer fremstillingen av de nye, terapeutisk virksomme benzamidforbindelser. I enkelte av eksemplene er også fremstillingen av den som utgangsmateriale benyttede benzamidforbindelse beskrevet.

Eksempel 1: N-[(1-ethyl-2-imidazolin-2-yl)-methyl]-2-methoxy-4-amino-5-klorbenzamid

Trinn 1: N-(cyanomethyl)-2-methoxy-4-amino-5-klorbenzamid

I en 3 liters rundkolbe utstyrt med et forseglet røre-

verk, en tilbakeløpskondensator, et termometer og en dråpe-trakt innføres 100 g (0,5 mol) 2-methoxy-4-amino-5-klor-benzoesyre, 655 ml kloroform som er blitt tørret over CaCl_2 og 51 g (0,5 mol) triethylamin som er blitt tørret over kalilut. Etter at syren er blitt oppløst iakttas umiddelbart
5 utfelning av det dannede salt. Den resulterende oppslemning kjøles til $0-5^\circ\text{C}$, og 54 g (0,5 mol) ethylklorformiat tilføres dråpevis. Utfelningen oppløses etter hvert som tildryppingen skrider frem, og etter endt tilsetning er resultatet en oppløsning, som så omrøres ytterligere i 1 time ved 0°C .

10 En oppløsning av 51 g (0,5 mol + 10% overskudd) amino-acetonitrilhydroklorid i 150 ml kloroform og 56 g (0,5 mol) + 10% overskudd) triethylamin som er blitt tørret over kalilut, blir så tildryppet, mens temperaturen holdes mellom 5 og 10°C . Det danner seg en utfelning.

15 Etter endt tilsetning fortsettes omrøringen i ytterligere 1 time ved 10°C .

Mesteparten av kloroformen blir så fjernet, og residu-
duet oppløses i vann og gjøres alkalisk ved tilsetning av
30% natronlut. Utfelningen frafiltreres, vaskes med vann
20 inntil vaskevannet er nøytralt og tørres ved 40°C i en ventiler-
t ovn. Det oppnås 106 g produkt. Utbytte = 88,5%. Smelte-
punkt = 196°C .

Trinn 2: N-[(1-ethyl-2-imidazolin-2-yl)-methyl]-2-methoxy-
25 4-amino-5-klorbenzamid

I 250 ml's rundkolbe utstyrt med et forseglet røre-
verk, en tilbakeløpskondensator og et termometer innføres
26 g (0,109 mol) N-(cyanomethyl)-2-methoxy-4-amino-5-klor-ben-
zamid, 19 g (2 x 0,109 mol) N-ethylethylendiamin og 5 dråper
30 carbondisulfid. Det oppnåes en tykk oppslemning som det er
vanskelig å omrøre, og som oppvarmes på et oljebad. Det fåes
en oppløsning ved 110°C , og ammoniakken som dannes, avdrives.
Oppvarmingen fortsettes til en temperatur på $120-130^\circ\text{C}$. Etter
12 minutter opphører gassutviklingen. Oljebadet blir da fjer-
35 net, og det foretaes avkjøling med omrøring til ca. 40°C .
Det tilsettes så 200 ml isvann. Utfelningen som dannes, fra-
filtreres, vaskes med vann og tørres ved 40°C i en ventilert

ovn. Det fåes 25 g produkt. Utbytte = 74%.

Det oppnådde produkt inneholder en liten mengde av det som utgangsmateriale benyttede nitril. Det oppløses på ny i den nødvendige mengde vann og eddiksyre. Uoppløselig stoff frafiltreres, og oppløsningen gjøres alkalisk ved tilsetning av 30% natronlut, inntil farveskiftet med fenolfthalein. Produktet som faller ut, frafiltreres, vaskes med vann inntil vaskevannet er nøytralt og tørres ved 40°C. Det oppnåes 20 g av den ønskede forbindelse. Rensningsutbytte = 80%.

Forbindelsen fåes i form av hvite krystaller som er oppløselige i fortynnet eddiksyre, og som er meget oppløselige i kloroform (smeltepunkt = 175-176°C Büchi).

Eksempel 2: N-[(1-allyl-2-imidazolin-2-yl)-methyl]-2-methoxy-4-amino-5-klorbenzamid

I en 500 ml's rundkolbe utstyrt med et forseglet røreverk, en tilbakekløpskondensator på hvilken det er montert en bobleteller inneholdende vaselinolje, et termometer og en dråpetrakt innføres 54 g N-(cyanomethyl)-2-methoxy-4-amino-5-klorbenzamid i finpulverisert form og 45 g N-allyl-ethylendiamin. Det fåes en meget tykk oppslemning som det er vanskelig å omrøre, og som oppvarmes ved 100°C ved hjelp av et oljebad. 15 dråper carbondisulfid blir så tilsatt. Det iakttas at temperaturen øker raskt til 110°C, og det avdrives en meget vesentlig mengde gass. Samtidig oppløses langsomt den opprinnelige oppslemning. Etter 10 minutter, hvorunder hastigheten med hvilken gassen utvikles reduseres, tilsettes ytterligere 12 dråper carbondisulfid. Ammoniakk begynner på ny å utvikles, og det opprinnelige produkt oppløses fullstendig, hvorefter det dannede derivat krystalliserer. Temperaturen stiger til 135°C. 5 minutter etter dette opphører gassutviklingen. Det foretaes straks avkjøling til 15-20°C, og reaksjonsblandingen oppløses i 1 l vann. Det resulterende produkt frafiltreres, vaskes med rikelige mengder vann og tørres ved 40°C i en ventilert ovn. Det oppnåes 63 g produkt. Utbytte = 87%.

De ovennevnte 63 g produkt oppløses så varmt i 126 ml 2-methoxyethanol. Den kokende oppløsning filtreres med

- carbon black og blir så avkjølt. Basen som krystalliserer ut, filtreres, vaskes med 2-methoxyethanol og tørres ved 40°C. Det oppnåes 46,5 g produkt. Utbytte = 74%. Totalt utbytte = 64%. Smeltepunkt 177-178°C.

5 Eksempel 3: N-[(1-benzyl-2-imidazolin-2-yl)-methyl]-2-methoxy-4-amino-5-klorbenzamid-hydroklorid

Trinn 1: N-[(1-benzyl-2-imidazolin-2-yl)-methyl]-2-methoxy-4-amino-5-klorbenzamid

- 10 81,5 g N-(cyanomethyl)-2-methoxy-4-amino-5-klorbenzamid og 102 g N-benzyl-ethylendiamin innføres i en 500 ml's rundkolbe forsynt med et forseglet røreverk, en tilbakeløps-kondensator på hvilken det er montert en bobleteller inneholdende vaselinolje, et termometer og en dråpetrakt, og det
- 15 foretaes oppvarmning til 105°C. Det inndryppes så 15 dråper carbondisulfid. Den opprinnelige suspensjon går hurtig over til en væske. Temperaturen øker til 125°C, samtidig som det utvikles en vesentlig mengde gass.

- Etter 10 minutter, hvorunder hastigheten med hvilken
- 20 gass utvikles reduseres, tilsettes ytterligere 15 dråper carbondisulfid. Gass begynner straks å utvikles på ny, temperaturen øker til 129°C, og alt går i oppløsning. Når gassutviklingen opphører, stoppes reaksjonen, og det foretaes avkjøling. Stoffet som krystalliserer ut, oppløses straks
- 25 i 500 ml ether, hvorefter det foretaes frafiltrering, vaskning med ether og tørring i luft og deretter ved 40°C. Det oppnåes 125 g stoff. Utbytte = 98%.

De 125 g stoff omkrystalliseres fra 125 ml 2-methoxyethanol. Oppnådd mengde = 84 g. Krystallisasjonsutbytte = 67%.

- 30 De 84 g base oppløses igjen i den mengde vann og eddiksyrer som er nødvendig for å innstille pH-verdien på 4. Den oppnådde oppløsning filtreres med carbon black og alkaliseres deretter ved tilsetning av 20% ammoniakk, inntil det oppnåes farveskifte med fenolfthalein. Basen som utfelles,
- 35 frafiltres, vaskes med vann inntil vaskevannet blir nøytralt, og tørres ved 40°C. Oppnådd mengde = 61 g. Rensningsutbytte = 73%. Smeltepunkt = 165-166°C.

Basen som fåes, er fortsatt farvet og inneholder fortsatt en liten mengde forurensninger. Den omkrystalliseres på ny fra en 60 ml 2-ethoxyethanol. Etter frafiltrering vaskes den med en blanding av is og 2-ethoxyethanol og deretter med vann for å fjerne alle spor av oppløsningsmiddel. Den tørres så ved 40°C. Oppnådd mengde = 57,5 g. Krystallisasjonsutbytte = 94%. Utbytte ved rensningsoperasjonene = 46%. Totalt utbytte = 45%.

Trinn 2: N-[(1-benzyl-2-imidazolin-2-yl)-methyl]-2-methoxy-4-amino-5-klorbenzamid-hydroklorid

57,5 g base oppløses varmt i 230 ml absolutt ethanol, og en oppløsning av 5,7 g saltsyre i 15 ml ethanol tilsettes inntil det oppnåes farveskifte med kongorødt.

Den oppnådde oppløsning blir så avkjølt, og hydrokloridet som dannes, krystalliserer langsomt ut.

Det frafiltreres etter flere timer, vaskes med absolutt ethanol og tørres ved 40°C.

Oppnådd vekt: første behandling = 60 g
annen behandling = 3 g

Total oppnådd mengde 63 g

Molvekt (0,1 N AgNO₃) = 413
Utbytte = 100%.

63 g av hydrokloridet omkrystalliseres fra 190 ml absolutt ethanol. Oppnådd mengde = 54 g. Utbytte ved omkrystallisasjonen = 86%.

Det oppnådde hydroklorid tilbakeholder spor av ethanol som ikke forsvinner selv etter lengre tids tørring under vakuum ved 45°C og deretter ved 70°C.

Til slutt oppløses produktet hurtig i vann, hvorefter det foretaes frafiltrering og tørring. Oppnådd mengde = 40 g. Utbytte ved rensningen = 74%. Molvekt (0,1 N AgNO₃) = 410,5. Smeltepunkt = 258°C. Totalt utbytte = 63%.

Eksempel 4: N-[(1-cyclopropylmethyl-2-imidazolin-2-yl)-methyl]-2-methoxy-4-amino-5-klorbenzamid

45 g N-(cyanomethyl)-2-methoxy-4-amino-5-klorbenzamid
5 i finpulverisert form og 43 g N-cyclopropylmethyl-ethylen-
diamin innføres i en 500 ml's rundkolbe utstyrt med et forse-
let røreverk, en tilbakeløpskondensator på hvilken det er
montert en bobleteller inneholdende vaselinolje, et termo-
meter og en dråpetrakt. Det fåes en tykk oppslemning som
10 oppvarmes i et oljebad ved 110°C. 20 dråper carbondisulfid
blir så gradvis tilsatt. Det iakttas umiddelbart utvikling
av en betydelig mengde ammoniakk, ledsaget av en hurtig økning
i temperaturen til 120°C. Samtidig forvæskes mediet, og alt
er oppløst etter 6 minutter.

15 Kort tid etter krystalliserer det dannede produkt
ut. Temperaturen faller så igjen, og hastigheten med hvilken
gass utvikles, avtar markert, før gassutviklingen stopper
helt.

Etter avkjøling oppløses utfelningen i ether. Det
20 foretaes så drenering, vasking med ether og tørking i luft
og deretter ved 50°C. Oppnådd mengde = 64 g. Utbytte = 100%.

De 64 g stoff oppløses så varmt i 225 ml absolutt
ethanol. Den kokende oppløsning filtreres med carbon black
og avkjøles deretter. Basen som så hurtig krystalliserer
25 ut, frafiltreres, vaskes med ethanol og deretter med ether
og tørres i luft og deretter ved 50°C. Oppnådd mengde = 29 g.
Utbytte ved omkrystalliseringen = 45,5%. Smeltepunkt = 184°C.

En andre operasjon gjør det mulig å utvinne 11 g stoff,
som straks omkrystalliseres fra 33 ml absolutt ethanol. Opp-
30 nådd mengde = 7 g. Total oppnådd mengde = 36 g. Totalt om-
krystallisasjonsutbytte = 56%.

De 36 g base omkrystalliseres fra 125 ml absolutt
ethanol, hvorefter de 29 g oppnådd produkt omkrystalliseres
fra 145 ml isopropanol. Oppnådd mengde = 27,5 g. Utbytte
35 ved omkrystalliseringen = 76,5%. Smeltepunkt = 182,5-184,5°C.
Totalt utbytte = 43%.

Eksempel 5: N-[(1-ethyl-2-imidazolin-2-yl)-methyl]-2-allyloxy-4-amino-5-klorbenzamid

Trinn 1: Ethyl-2-hydroxy-4-acetamino-5-klorbenzoat

258 g ethyl-2-hydroxy-4-acetamidobenzoat og 1150 ml eddiksyre innføres i en 3 l's rundkolbe utstyrt med et forseglet rørverk, en tilbakeløpskondensator og et termometer, og blandingen oppvarmes på et varmebad ved 40°C inntil alt er oppløst. Det tilsettes så 153,5 g N-klorsuccinimid, og det foretaes oppvarmning ved 40-50°C inntil alt er oppløst. Oppløsningen holdes så i en tørkeovn ved 50°C i 48 timer. Det oppnåes derved et krystallisert produkt, som oppløses i 8 l vann. Krystallene frafiltreres, vaskes med rikelige mengder vann inntil vaskevannet er nøytralt, og tørres ved 40°C i en ventilert ovn. Oppnådd mengde = 266 g. Utbytte = 89%. Smeltepunkt = 150°C.

De oppnådde 266 g produkt omkrystalliseres fra 300 ml eddiksyre. Oppnådd mengde 198 g. Utbytte ved omkrystalliseringen = 74,5%. Smeltepunkt = 159°C. Totalt utbytte = 66%.

Trinn 2: Ethyl-2-allyloxy-4-acetamino-5-klorbenzoat

53 g kaliumcarbonat i pulverform, 5,5 g benzyltributylammoniumklorid, 220 ml acetonitril og 46,5 g allylbromid, og deretter 99 g ethyl-2-hydroxy-4-acetamino-5-klorbenzoat, innføres i en 1 l's rundkolbe utstyrt med et forseglet rørverk, en tilbakeløpskondensator og et termometer. Den oppnådde suspensjon kokes med tilbakeløpskjøling i 3 timer og 30 minutter, inntil en prøve av den klare oppløsning, fortynnet med litt alkohol, ikke gir noen farvning med ferriklorid. En del av acetonitrilet blir så avdestillert, og residuet oppløses i vann. Mineralsyrene går i oppløsning. Allyloxyesteren som faller ut, frafiltreres, vaskes med vann inntil Br⁻-ionene er blitt fjernet og tørres ved 35°C i en ventilert ovn. Oppnådd mengde = 130 g. Teoretisk mengde = 114 g.

166124

14

Det erholdte produkt er halvkrystallinsk. Det oppløses i 260 ml 60%-ig kokende ethanol. Oppløsningen blir så filtrert med carbon black og avkjølt. Esteren som krystalliserer ut, frafiltreres, vaskes med 60% ethanol og tørres i en ventilerert ovn ved 40°C. Oppnådd mengde = 70,5 g. Utbytte ved omkrystalliseringen = 62%. Smeltepunkt = 80°C. Totalt utbytte = 62%.

Trinn 3: 2-allyloxy-4-amino-5-klorbenzoesyre

68 g ethyl-2-allyloxy-4-acetamino-5-klorbenzoat, 172 ml ethanol og 50,5 ml 30%-ig natronlut innføres i en 1 l's rundkolbe utstyrt med en tilbakeløpskondensator, og det foretaes oppvarmning med tilbakeløpskjøling på et vannbad i 3 timer. Den erholdte oppløsning blir så oppløst i 2 l vann og filtrert med carbon black for å fjerne uklarhet, hvorefter den surgjøres ved tilsetning av 45 ml konsentrert saltsyre (farveskifte med kongorødt). Syren som utfelles, frafiltreres etter avkjøling, vaskes med vann inntil vaskevannet er nøytralt, og tørres ved 50°C. Oppnådd mengde = 50 g. Utbytte = 95%. Molvekt (0,1 N KOH, pententiometrisk) = 232. Smeltepunkt 142°C.

Trinn 4: N-(cyanomethyl)-2-allyloxy-4-amino-5-klorbenzamid

51 g 2-allyloxy-4-amino-5-klorbenzoesyre, 220 ml kloroform og 23 g triethylamin innføres i en 500 ml's rundkolbe utstyrt med et forseglet røreverk, en tilbakeløpskondensator, et termometer og en dråpetrakt. Den erholdte oppløsning kjøles til 0°C, hvorved triethylammoniumsalt utkrystalliseres. 24,5 g ethylklorformiat dryppes så til oppløsningen, mens temperaturen holdes ved mellom 0 og 5°C ved kjøling i et isbad. Utfelningen oppløses gradvis, og det oppnåes til slutt en oppløsning, som omrøres i ytterligere 30 minutter. En oppløsning av 21 g aminoacetonitril-hydroklorid i 220 ml kloroform og 23 g triethylamin blir så tilsatt. Temperaturen stiger til 32°C. Etter fullført tilsetning fortsettes omrøringen i ytterligere 1 time. Mesteparten av kloroformen blir så fjernet, og residuet oppløses i vann. Produktet som fåes,

frafiltreres, vaskes med vann, med fortynnet natriumcarbonat og deretter på ny med vann og tørres ved 40°C i en ventilert ovn. Oppnådd mengde = 49,5 g. Utbytte = 83%. Smeltepunkt = 149°C.

Trinn 5: N-[(1-ethyl-2-imidazolin-2-yl)-methyl]-2-allyloxy-4-amino-5-klorbenzamid

49 g N-(cyanomethyl)-2-allyloxy-4-amino-5-klorbenzamid og 32,5 g N-ethylethyldiamin innføres i en 500 ml's rundkolbe utstyrt med et forseglet røreverk, entilbakeløpskondensator på hvilken det er montert et bobletellerør inneholdende vaselinolje, et termometer og en dråpetrakt, og det foretaes oppvarmning til 120°C ved hjelp av et oljebad som på forhånd er blitt oppvarmet til 120°C. Det fåes straks en oppløsning. 10 dråper carbondisulfid blir så tilsatt. Det iakttas straks dannelse av hvitaktige damper inne i rundkolben og det kan iakttas at det utvikles gass.

Oppvarmningen ved 120°C fortsettes, inntil gassutviklingen opphører, nemlig i 1 time og 30 minutter. Det foretaes så avkjøling til 40°C, hvorefter det tilsettes kloroform. Den oppnådde kloroformoppløsning vaskes med vann for fjerne overskuddet av amin. Den tørres så over natriumsulfat. Kloroformen avdampes under et svakt vakuum, og residuet oppløses i ethylacetat. Stoffet som krystalliserer ut, frafiltreres, vaskes med ethylacetat og tørres ved 40°C. Oppnådd mengde = 39 g. Utbytte = 63%.

De 39 g stoff oppløses varmt i 75 ml methylethylketon. Den kokende oppløsning filtreres med carbon black og blir så avkjølt. Basen som krystalliserer ut, frafiltreres, vaskes med methylethylketon og tørres ved 40°C. Oppnådd mengde = 31 g. Utbytte ved omkrystalliseringen = 80%.

De 31 g base omkrystalliseres fra 65 ml isopropanol. Etter frafiltrering vaskes det omkrystalliserte stoff med isopropanol og deretter med ether, hvorefter det tørres i luft og deretter ved 40°C. Oppnådd mengde = 27 g. Smeltepunkt = 136,5-137,5°C. Utbytte ved omkrystalliseringen = 87%. Utbytte ved omkrystalliseringsoperasjonene = 70%. Totalt utbytte = 44%.

Eksempel 6: N-[(1-ethyl-2-imidazolin-2-yl)-methyl]-2-methoxy-4-amino-5-brombenzamid

Trinn 1: N-(cyanomethyl)-2-methoxy-4-amino-5-brombenzamid

5

107 g 2-methoxy-4-amino-5-brombenzoesyre i findelt form, 531 ml kloroform og 44 g triethylamin innføres i en 2 l's rundkolbe utstyrt med et forseglet røreverk, en tilbake-løpskondensator, et termometer og dråpetrakt og oppvarmes
10 inntil alt er oppløst. Det foretaes så kjøling til 0°C, hvorefter 47 g ethylklorformiat dryppes inn i oppløsningen, idet temperaturen holdes ved 0-5°C ved kjøling. Etter fullført tilsetning foretaes omrøring i ytterligere 1 time ved 0-5°C. På dette tidspunkt innføres 44 g aminoacetonitril-hydroklorid
15 og 531 ml kloroform i en 1 l's rundkolbe utstyrt med røreverk, og etter kjøling til 0°C tilsettes 48 g triethylamin. Det dannes derved en meget fin utfelning. Den erholdte suspensjon settes gradvis til den ovenfor fremstilte kloroform-oppløsning av blandet anhydrid, mens temperaturen holdes
20 ved 0-5°C. Etter fullført tilsetning foretaes omrøring i ytterligere 1 time ved 0-5°C, hvorefter temperaturen tillates å stige.

Det oppnåes derved en grå, gelatinlignende utfelning oppslemmet i kloroformen. 1 l vann tilsettes, og all kloroform avdrives ved destillasjon.
25

Det foretaes så kjøling etterfulgt av tilsetning av 10 ml 10%-ig natronlut for å oppløse spor av uomsatt syre. Det tilbakeblivende produkt blir så frafiltrert, vasket med vann inntil Cl⁻-ionene er blitt fjernet, og tørret ved 50°C.
30 Oppnådd mengde = 117 g. Utbytte 95%. Smeltepunkt = 200°C.

Produktet blir så oppslemmet i 1 l vann og 10 ml 10%-ig natronlig, hvorefter det foretaes frafiltrering, vasking med vann inntil vaskevannet er nøytralt, og tørking ved 50°C. Oppnådd mengde = 108 g. Smeltepunkt = 206°C. Utbytte ved
35 rensningen = 92%. Totalt utbytte = 88%.

Trinn 2: N-[(1-ethyl-2-imidazolin-2-yl)-methyl]-2-methoxy-4-amino-5-brombenzamid

85 g N-(cyanomethyl)-2-methoxy-4-amino-5-bromben-

zamid i findelt form og 53 g N-ethyl-ethylendiamin innføres i en 500 ml's rundkolbe utstyrt med et forseglet røreverk, en tilbakeløpskondensator på hvilken det er montert en bobleteller inneholdende vaselinolje, et termometer og en dråpetrakt, og den erholdte tykke suspensjon oppvarmes ved hjelp av et oljebad til en temperatur på 105°C. 20 dråper carbon-disulfid blir så tilsatt. Reaksjonen begynner umiddelbart, under utvikling av ammoniakk. Mediet går over til å bli en væske og skifter hurtig til å bli en tykk væske. Kort tid deretter krystalliserer det dannede produkt ut. Det avkjøles straks og oppløses i ether.

Det erholdte produkt frafiltreres, vaskes med ether og tørres i luft. Oppnådd mengde = 102 g. Utbytte = 96%.

De 102 g produkt oppløses i 200 ml kloroform. En liten mengde uoppløselig materiale blir tilbake, og dette frafiltreres under vakuum. Kloroformen blir så fjernet fullstendig. Residuet som krystalliserer ut, oppløses straks i 153 ml kokende ethanol. Den erholdte oppløsning kjøles til ca. 10°C. Basen som krystalliserer ut, frafiltreres, vaskes med iskald ethanol og deretter med ether og tørres i luft og deretter ved 50°C og til slutt under vakuum ved 50°C.

Oppnådd mengde: første operasjon = 43 g Smeltepunkt 178°C
andre operasjon = 24 g Smeltepunkt 178°C

Total oppnådd mengde = 67 g

Molvekt (0,1 N HClO₄) = 355,5. Smeltepunkt = 176,5-178,5°C.
Utbytte ved rekrystalliseringen = 66%. Totalt utbytte = 63%.

Eksempel 7: N-methyl-N-[(1-ethyl-2-imidazolin-2-yl)-methyl]-2-methoxy-4-amino-5-klorbenzamid-methansulfonat

Trinn 1: N-methyl-N-(cyanomethyl)-2-methoxy-4-amino-5-klorbenzamid

101 g 2-methoxy-4-amino-5-klorbenzoesyre, 250 ml kloro-

form og 50,5 g triethylamin innføres i en 2 l's rundkolbe utstyrt med et forseglet røreverk, en tilbakeløpskondensator, et termometer og en dråpetrakt og oppvarmes inntil alt er oppløst, hvorefter det foretaes kjøling til 0°C. Det dannede triethylammoniumsalt krystalliserer ut. Det tilsettes så 54,5 g ethylklorformiat dråpevis til den resulterende oppløsning, mens temperaturen holdes mellom 0 og 5°C. Etter fullført tilsetning foretaes omrøring i ytterligere 1 time og 30 minutter ved 5°C. Samtidig innføres 400 ml kloroform og 55,5 g triethylamin i en 1 l's rundkolbe utstyrt med et røreverk, og det hele kjøles i et isbad. Det tilsettes så gradvis 59 g methylaminoacetonitril-hydroklorid i findelt form.

Den erholdte oppløsning settes så gradvis til den ovenfor fremstilte oppløsning av blandet anhydrid, mens temperaturen holdes ved 5-10°C. Etter endt tilsetning omrøres blandingen i ytterligere 1 time ved 5°C, hvorefter temperaturen tillates å stige og reaksjonsmediet tillates å stå i ro natten over.

Kloroformen blir så avdestillert under et svakt vakuum. Residuet oppløses i vann, og de siste spor av kloroform fjernes ved at de føres bort med vann. Det tilbakeblivende produkt krystalliserer ut.

Noen få dråper natronlut blir så tilsatt for å gjøre mediet svakt basisk, hvorefter det erholdte produkt frafiltres, vaskes med vann inntil Cl⁻-ionene er blitt fjernet, og tørres ved 40°C. Oppnådd mengde = 92 g. Utbytte = 72,5%. Smeltepunkt = 128°C.

Trinn 2: N-methyl-N-[(1-ethyl-2-imidazolin-2-yl)-methyl]-2-methoxy-4-amino-5-klorbenzamid

50 g N-methyl-N-(cyanomethyl)-2-methoxy-4-amino-5-klorbenzamid i findelt form innføres i en 250 ml's rundkolbe utstyrt med et forseglet røreverk, en tilbakeløpskondensator, et termometer og en dråpetrakt og oppvarmes til ca. 80°C. 35 g N-ethyl-ethylendiamin tilsettes, og den erholdte oppløsning oppvarmes til 120°C. Det tilsettes så 5 dråper carbon-

disulfid, og oppvarmningen fortsettes ved 125-130°C inntil utviklingen av ammoniakk opphører, hvilket vil si i ca. 2 timer. Oppløsningen oppløses så i isvann og surgjøres ved tilsetning av eddiksyre. Den filtreres straks med carbon black og gjøres alkalisk, under effektiv kjøling, under anvendelse av et vesentlig overskudd av 30%-ig natronlut. Oljen som skilles ut, tillates å bunnfelle og ekstraheres tre ganger med kloroform. Kloroformoppløsningen vaskes så to ganger med vann og tørres deretter over natriumsulfat. Kloroformen blir så avdestillert, idet destillasjonen avsluttes under vakuum, inntil konstant vekt er nådd. Oppnådd mengde = 73 g. Teoretisk mengde = 64 g.

Produktet som fåes på denne måte, inneholder 25% kloroform, hvilket svarer til 55 g av det ønskede produkt, hvilket igjen svarer til et utbytte på 86%.

Rensning:

129 g produkt (svarende til 96 g ren base) oppløses varmt i 200 ml ethanol og 26 g oxalsyre. Etter avkjøling utfelles oxalatet i form av en gelatinøs masse som til slutt størkner.

Produktet som fåes, frafiltreres, vaskes med ethanol og tørres ved 40°C. Oppnådd mengde = 110 g. Utbytte = 91,5%.

De 110 g fremstilt oxalat oppløses i 1 l vann. Det blir tilbake et uoppløselig materiale som frafiltreres på carbon black. Den erholdte oppløsning gjøres alkalisk, med ekstern kjøling i et isbad, ved tilsetning av 150 ml 30%-ig natronlut.

Oljen som utskilles, tillates å stå og bunnfelles og ekstraheres med kloroform. Kloroformoppløsningen vaskes to ganger med vann og tørres deretter over natriumsulfat. Kloroformen avdestilleres deretter under vakuum, inntil det er oppnådd konstant vekt. Oppnådd mengde = 93 g.

Det erholdte produkt inneholder fortsatt 19-20% kloroform, hvilket gir en mengde av egentlig base på 75 g. Utbytte ved rensning = 78%.

Trinn 3: N-methyl-N-[(1-ethyl-2-imidazolin-2-yl)-methyl]-2-methoxy-4-amino-5-klorbenzamid-methansulfonat

93 g produkt (svarende til 75 g ren base) oppløses i 220 ml isopropanol og 22,5 g methansulfonsyre. Det tilsettes kim for å igangsette krystallisasjon. Det dannede methansulfonat krystalliserer så langsomt ut, og blandingen tillates å stå natten over. Den blir så filtrert, og filtratet vaskes med isopropanol og tørres ved 40°C. Oppnådd mengde = 74 g. Utbytte 76%.

De 74 g methansulfonat omkrystalliseres fra 185 ml isopropanol. Etter frafiltrering, vasking og tørring fåes 70 g produkt. Utbytte ved omkrystalliseringen = 95%.

Produktet som fåes på denne måte, tilbakeholder isopropanol, som ikke lar seg fjerne ved lengre tids lagring ved 40°C under redusert trykk. Produktet oppløses derfor på ny i 45 ml vann. Oppløsningen overføres til en stor krystallisasjonsskål og det hele tillates å stå, først i fri luft og deretter i en ventilert ovn ved 20°C for å forårsake fordampning av en størst mulig mengde vann. Det resterende produkt tørres så grundig ved 40°C. Oppnådd mengde = 67 g. Molvekt (Cl⁻ etter mineralisering) = 421. Smeltepunkt = 163,5-164°C. Utbytte ved rensningen = 96%. Utbytte ved rensningsoperasjonene = 91%. Totalt utbytte ved reaksjonen = 69%.

Eksempel 8: N-[(1-methyl-2-imidazolin-2-yl)-methyl]-2-methoxy-4-amino-5-klorbenzamid-hydroklorid

Trinn 1: N-[(1-methyl-2-imidazolin-2-yl)-methyl]-2-methoxy-4-amino-5-klorbenzamid

48 g N-(cyanomethyl)-2-methoxy-4-amino-5-klorbenzamid og 30 g N-methyl-ethylendiamin innføres i en 250 ml's rundkolbe utstyrt med et forseglet røreverk, en tilbakeløpskondensator påhvilket det er montert en bobleteller inneholdende vaselinolje, et termometer og en dråpetrakt.

Det erholdte suspensjon oppvarmes ved 105°C i et olje-

bad, hvorefter 15 dråper carbondisulfid tilsettes. Ammoniakk begynner straks å utvikles, og den opprinnelige suspensjon går i oppløsning.

Det foretaes oppvarmning ved 105°C inntil gassutviklingen opphører, hvilket tar 25 minutter, hvorefter det foretaes avkjøling.

Produktet som begynner å krystallisere ut, oppløses i ether, og det foretaes fraskillelse av det faste stoff, vaskning med ether og deretter med ethanol og tørking. Oppnådd mengde = 45 g. Utbytte = 76%. Smeltepunkt = 228°C .

De 45 g produkt omkrystalliseres fra 180 ml 2-methoxyethanol. Produktet som krystalliserer ut under avkjøling fraskilles, vaskes med 2-methoxyethanol og tørres ved 50°C . Oppnådd mengde = 36,5 g. Utbytte ved omkrystalliseringen = 81%. Molvekt (0,1 N HClO_4 , potentiometrisk) = 229. Smeltepunkt (Büchi) = $216-219^{\circ}\text{C}$.

Trinn 2: N-[(1-methyl-2-imidazolin-2-yl)-methyl]-2-methoxy-4-amino-5-klorbenzamid-hydroklorid

En oppløsning av 5,5 g hydrogenkloridgass i 8 ml absolutt ethanol settes til 45 g base i findelt form oppslemmet i 90 ml ethanol. Etter oppløsning av basen utkrystalliserer det dannede hydroklorid. Det frafiltreres, vaskes med absolutt ethanol og tørres ved 50°C og deretter under vakuum ved 40°C for å fjerne alle spor av oppløsningsmiddel. Oppnådd mengde = 43 g.

Molvekt (0,1 N AgNO_3) = 344	} Svarende til et produkt
H_2O (Fischer) = 3%	

inneholdende ca. 0,5 mol vann

Smeltepunkt $207,5-210^{\circ}\text{C}$. Utbytte av hydratisert produkt = 84%.

Eksempel 9: N-[(1-ethyl-4-methyl-2-imidazolin-2-yl)-methyl]-2-methoxy-4-amino-5-klorbenzamid

35 g N-(cyanomethyl)-2-methoxy-4-amino-5-klorbenzamid og 26 g 1-ethylamino-2-amino-propan som på forhånd er blitt tørket, innføres i en 250 ml's rundkolbe utstyrt med et for-

seglet rørverk, en tilbakeløpskondensator på hvilken det er montert en bobleteller inneholdende vaselinolje, et termometer og en dråpetrakt, og den dannede oppløsning oppvarmes til ca. 130°C. Det tilsettes så 10 dråper carbondisulfid. En betydelig mengde ammoniakk utvikles umiddelbart, samtidig som mediet går over til å bli en væske.

Etter 45 minutter opphører gassutviklingen, og den opprinnelige suspensjon er blitt forvandlet til en tykk, kastanjefarvet oppløsning i hvilken det så kommer til syne en utfelning. Reaksjonsmediet tillates å avkjøles til 30°C, og den oppløses i ether.

Det erholdte produkt frafiltreres, vaskes med ether og tørres i luft. Oppnådd mengde = 49 g. Teoretisk mengde = 47 g.

Det kjernemagnetiske resonansspektrum viser tilstedeværelse av forurensninger (bl.a. diamid) og ca. 70% av den forventede forbindelse.

De 49 g produkt oppløses ved koking i 15 ml 2-ethoxyethanol. Den erholdte oppløsning filtreres med carbon black. Produktet krystalliserer ut meget hurtig. Det frafiltreres, vaskes med 2-ethoxyethanol og deretter med ether og tørres i luft og deretter ved 40°C. Oppnådd mengde = 25 g. Utbytte ved omkrystalliseringen = 51%.

De 25 g produkt omkrystalliseres fra 60 ml 2-ethoxyethanol. Produktet som fåes etter frafiltrering vasking og tørring, krystalliseres fra 26 ml 2-ethoxyethanol. Oppnådd mengde = 10 g. Smeltepunkt = 219-221°C. Utbytte ved omkrystalliseringen = 40%. Utbytte ved omkrystalliseringsoperasjonene = 20,5%. Totalt utbytte = 20,5%.

Eksempel 10: N-[(2-imidazolin-2-yl)-methyl]-2-methoxy-4-amino-5-klorbenzamid-nitrat

Trinn 1: N-[(2-imidazolin-2-yl)-methyl]-2-methoxy-4-amino-5-klorbenzamid

120 g N-(cyanomethyl)-2-methoxy-4-amino-5-klorbenzamid og 60 g ethylendiamin innføres i en 500 ml's rundkolbe utstyrt med et forseglet rørverk, en tilbakeløpskondensator

på hvilken det er montert en bobleteller inneholdende vaselin-
olje og et termometer, og den erholdet tykke suspensjon opp-
varmes med et oljebad.

5 Etter oppvarmning i 15 minutter er badtemperaturen
140°C. Det iakttas gassutvikling, og hastigheten med hvilken
gassen utvikles, avtar raskt. Samtidig forvæskes mediet,
slik at det til slutt fås en mørkebrun oppløsning.

Reaksjonsblandingen holdes ved 140°C, inntil gassut-
viklingen opphører, hvilket tar 1 time.

10 Etter avkjøling blir blandingen oppløst i tørr kloro-
form og omrørt i 30 minutter. Produktet som krystalliserer
ut, frafiltreres, vaskes med kloroform og tørres i luft og
deretter i en ovn. Oppnådd mengde = 135 g. Utbytte = 95%.

15 Trinn 2: N-[(2-imidazolin-2-yl)-methyl]-2-methoxy-4-amino-
5-klorbenzamid-nitrat

80 g base i findelt form oppslemmes i 120 ml vann,
20 og 27,5 ml saltpetersyre (d = 1,33) tilsettes i en porsjon.
Basen oppløses, og nitratet krystalliserer straks ut. Det
foretas kjøling, frafiltrering, vaskning med isvann inntil
vaskevannet er nøytralt, og tørking ved 50°C. Oppnådd mengde
= 35,5 g. Utbytte = 36%.

25 De 35,5 g oppløses varmt i 175 ml 2-methoxyethanol.
Den kokende oppløsning filtreres gjennom carbon black. Om-
krystalliseringen finner sted meget hurtig. Etter avkjøling
blir det omkrystalliserte produkt frafiltrert, vasket med
2-methoxyethanol og tørret ved 40°C. Oppnådd mengde = 26
g. Utbytte ved omkrystalliseringen = 73%.

30 De 26 g base omkrystalliseres fra 180 ml 2-methoxyetha-
nol. Omkrystalliseringen skjer meget hurtig. Etter kjøling,
frafiltring og tørking fås 21 g produkt. Utbytte ved om-
krystalliseringen = 81%.

35 De 21 g produkt omkrystalliseres fra 125 ml 2-methoxy-
ethanol. Oppnådd mengde = 18 g. Molvekt (0,1 N HClO₄) = 351,5.
Smeltepunkt 229-232°C. Utbytte ved omkrystalliseringen =
85%. Utbytte ved omkrystalliseringsoperasjonene = 50%. Totalt

utbytte = 18%.

NMR-spekteret for produktet er forlikelig med den forventede struktur.

Eksempel 11: N-[(1-ethyl-4-dimethyl-2-imidazolin-2-yl)-methyl]-2-methoxy-4-amino-5-klorbenzamid

78 g N-(cyanomethyl)-2-methoxy-4-amino-5-klorbenzamid
79 g (2-amino-2-methylpropyl)-ethylamin og 5 dråper carbondisulfid innføres i en 500 ml's rundkolbe utstyrt med et forseglet røreverk, en tilbakeløpskondensator på hvilken det er montert en bobleteller inneholdende vaselinolje, et termometer og en dråpetrakt. Oppslemningen som fåes, oppvarmes ved hjelp av et oljebad.

Ved en temperatur på 130°C tilsettes ytterligere 5 dråper carbondisulfid. Mediet forvæskes svakt, og det finner sted en svak utvikling av ammoniakk. Oppvarmningen ved 130°C fortsettes i 6 timer og 30 minutter, inntil det er dannet en tykk, klar oppløsning.

Denne oppløsning avkjøles deretter og oppløses i 320 ml kloroform. En del oppløses, mens en annen del krystalliserer ut. Krystallene fraskilles, vaskes med kloroform og tørres. På denne måte gjenvinnes 21 g av det som utgangsmateriale benyttede nitril.

Kloroformoppløsningen filtreres med carbon black og indampes under vakuum inntil det er oppnådd konstant vekt. Den tilbakeblivende olje blir så oppløst i ether og tillates å krystallisere. Krystallene fraskilles, vaskes med ether og tørres i luft. Oppnådd mengde = 52 g. Utbytte = 47%. Utbytte med hensyn til nitrilet som deltar i reaksjonen: 64%.

Produktet er et mørkt beigefarvet produkt, som omkrystalliserer fra 150 ml methylethylketon. Oppnådd mengde = 23 g. Utbytte ved omkrystalliseringen = 44%.

De 23 g produkt omkrystalliseres fra 92 ml methylethylketon. Oppnådd mengde = 20,5 g. Utbytte ved omkrystalliseringen = 89%.

De 20,5 g produkt oppløses varmt i 205 ml metylenklorid, og den erholdte oppløsning filtreres varmt med carbon

black. 90 ml metylenklorid blir så avdestillert under et svakt vakuum, og den tilbakeblivende oppløsning avkjøles. Basen som krystalliserer ut, frafiltreres, vaskes med ether og tørres i luft og deretter ved 40°C. Oppnådd mengde = 16 g. Molvekt (0,1 N HClO₄, potentiometrisk) = 337. Smeltepunkt = 185-186°C. Utbytte ved omkrystalliseringen = 77%. Utbytte ved omkrystalliseringsoperasjonen = 30%. Totalt utbytte = 14%.

Eksempel 12: N-[(1-ethyl-2-imidazolin-2-yl)-methyl]-2-hydroxy-4-amino-5-klorbenzamid-hydroklorid

Trinn 1: 2-acetoxy-4-acetamino-5-klorbenzoylchlorid

501 g thionylklorid og deretter 71,5 g 2-acetoxy-4-acetamino-5-klorbenzoesyre innføres i en 2 l's rundkolbe utstyrt med en tilbakeløpskondensator, og det foretaes oppvarming på et vannbad med tilbakeløpskjøling inntil oppløsning finner sted. Litt kjøling benyttes, og det tilsettes 71,5 g 2-acetoxy-4-acetamino-5-klorbenzoesyre. Det foretaes så koking med tilbakeløpskjøling i 1 time, uten at derved syren oppløses. Det tilsettes 63 g thionylklorid. Syren oppløses da straks, og det dannede syreklorid krystalliserer raskt i avkjølt tilstand.

En del av thionylkloridet avdestilleres under vakuum, og det krystalliserte residuum oppløses i petrolether.

Det erholdte syreklorid frafiltreres, vaskes hurtig med petrolether og tørres under vakuum over P₂O₅. Oppnådd mengde = 143 g. Utbytte = 93%. Molvekt (Cl⁻ etter mineralisering) = 144 x 2 = 288.

Trinn 2: N-(cyanomethyl)-2-acetoxy-4-acetamino-5-klorbenzamid

104 g triethylamin og 980 ml kloroform innføres i en 3 l's rundkolbe utstyrt med et forseglet røreverk, en tilbakeløpskondensator og et termometer, og det erholdte oppløsning kjøles til 5°C. 51 g aminoacetonitril-hydroklorid tilsettes så gradvis, idet temperaturen holdes mellom 5 og 10°C, hvorefter det i løpet av 30 minutter og ved en tempera-

tur mellom 0 og 5°C tilsettes porsjonsvis 143 g 2-acetoxy-4-acetamino-5-klorbenzoylchlorid i findelt form. Derved fåes en mørkfarvet oppløsning, som omrøres i ytterligere 2 timer ved 10°C og deretter i 2 timer ved omgivelsenes temperatur.

Kloroformen avdestilleres deretter under vakuum, og fremstillingen avsluttes ved at man fjerner de siste spor ved azeotropdestillasjon med vann. Triethylamin-hydrokloridet oppløses, og det dannede nitril krystalliserer ut. Dette frafiltreres, vaskes med rikelige mengder vann inntil Cl⁻-ionene er blitt fjernet, og tørres ved 50°C i en ventilert ovn. Oppnådd mengde = 143 g. Utbytte = 94%. Smeltepunkt = 201°C.

Trinn 3: N-[(1-ethyl-2-imidazolin-2-yl)-methyl]-2-hydroxy-4-acetamino-5-klorbenzamid

143 g N-(cyanomethyl)-2-acetoxy-4-acetamino-5-klorbenzamid innføres i en 1 l's rundkolbe utstyrt med et forseglet røreverk, en tilbakeløpskondensator på hvilken det er montert en bobleteller inneholdende vaselinolje, et termometer og en dråpetrakt, hvorefter det raskt tildryppes 123 g N-ethyl-ethylendiamin. Reaksjonen er eksoterm. Temperaturen stiger til 110°C og gassutviklingen er betydelig. Det dannes en tykk oppløsning. Oppløsningen oppvarmes til 120°C, og etter 25 minutters oppvarming tilsettes 5 dråper carbondisulfid, og temperaturen holdes deretter ved 120°C i ytterligere 20 minutter, inntil gassutviklingen opphører.

Den erholdte tykke oppløsning avkjøles noe, og oppløses i ca. 200 ml kloroform. Det dannes en meget fin utfelling som sedimenterer meget langsomt, og som følgelig er meget vanskelig å vaske. Den tørres i luft. Oppnådd mengde = 76 g. Utbytte = 43%. Molvekt (0,1 N HClO₄) = 298.

NMR-spekteret er forlikelig med en blanding av 25% av 4-aminoforbindelse og 75% 4-acetaminoforbindelse. Blandings beregnede molekulvekt er 291.

Trinn 4: N-[(1-ethyl-2-imidazolin-2-yl)-methyl]-2-hydroxy-4-amino-5-klorbenzamid-hydroklorid

5 76 g N-[(1-ethyl-2-(imidazolin-2-yl)-methyl)-2-hydroxy-4-acetamino-5-klorbenzamid og 380 ml methanol inneholdende 25 g hydrogenkloridgass innføres i en 1 l's rundkolbe utstyrt med en tilbakeløpskondensator. Den erholdte oppløsning kokes med tilbakeløpskjøling i 1 time, hvorefter den inndampes til et volum på 300 ml og avkjøles. Hydrokloridet som
10 krystalliserer ut, frafiltreres, vaskes med methanol og tørres ved 40°C. Oppnådd mengde = 29 g. Utbytte = 39%.

De 29 g hydroklorid oppløses varmt i 145 ml methanol.

Den kokende oppløsning filtreres med carbon black, men produktet omkrystalliserer meget hurtig og til dels på
15 filteret. Moderluten blir imidlertid avkjølt, og hydrokloridet som krystalliserer ut, frafiltreres, vaskes med methanol og tørres ved 40°C. Oppnådd mengde = 7 g. Molvekt (0,1 N AgNO₃) = 336.

20 NMR-spekteret bekrefter imidlertid stedevarelsen av en mindre mengde forurensninger.

Innholdet på filteret oppløses varmt i omkrystallisasjonsluten, og den erholdte oppløsning konsentreres, filtreres og avkjøles.

25 Etter frafiltrering, vasking og tørring fåes 8 g urent produkt. De 8 g produkt omkrystalliseres umiddelbart fra 56 ml methanol. Oppnådd mengde = 2,5 g. Molvekt (0,1 N AgNO₃) = 338.

NMR-spekteret er forlikelig med det forventede produkt, men fortsatt er der spormengder av forurensninger tilstede.
30 Total oppnådd mengde = 9,5 g. Utbytte ved omkrystalliseringen = 33%.

Enda to omkrystalliseringer fra methanol er påkrevet for å oppnå et rent produkt. Til slutt oppnåes 6 g endelig produkt. Molvekt (0,1 N AgNO₃) = 339. Smeltepunkt ca. 270°C.
35 Utbytte ved omkrystalliseringsoperasjonene = 21%. Totalt utbytte = 8%.

166124

28

NMR-spekteret er forlikelig med strukturen av det forventede produkt.

Eksempel 13: N-[(1-cyclohexen-1-yl-methyl)-2-(imidazolin-2-yl)-methyl]-2-methoxy-4-amino-5-klorbenzamid

38 g N-(cyanomethyl)-2-methoxy-4-amino-5-klorbenzamid og 54 g N-(cyclohexen-1-yl-methyl)-ethylendiamin innføres i en 500 ml's rundkolbe utstyrt med et forseglet røreverk, en tilbakeløpskondensator på hvilken det er montert en bobleteller inneholdende vaselinolje, et termometer og et dråpetrakt, og blandingen oppvarmes ved hjelp av et oljebad til 115-120°C. Det tilsettes så 5 dråper carbondisulfid, og oppvarmningen fortsettes inntil det begynner å utvikles ammoniakk, nemlig ved 130°C. Det foretaes så oppvarmning til 135-140°C i hele det tidsrom (65 minutter) hvorunder det finner sted gassutvikling, hvorefter ytterligere 3 dråper carbondisulfid tilsettes for å bringe reaksjonen til en avslutning.

Den opprinnelige oppslemning går gradvis over til en væske, inntil det til slutt fåes en kastanjefarvet oppløsning.

Etter endt reaksjon foretaes avkjøling til 50°C. Produktet som begynner å krystallisere ut, oppløses i en blanding av 50 ml ether og 25 ml aceton.

Produktet blir så frafiltrert, vasket med ether og tørret i luft. Oppnådd mengde = 42 g. Smeltepunkt = 158°C. Utbytte = 70%.

De 42 g produkt omkrystalliseres fra 65 ml absolutt ethanol. Etter kjøling blir det omkrystalliserte produkt frafiltrert, vasket med en kald blanding av ethanol og vann (50/50) og tørret ved 40°C.

Oppnådd mengde: første utvinning = 32,5 g Smeltepunkt = 154°C
andre utvinning = 4,5 g Smeltepunkt = 156°C
(svakt gult produkt)

Total mengde oppnådd = 37 g

Utbytte ved omkrystalliseringen = 88%.

De 37 g oppløses varmt i 148 ml absolutt ethanol. Den kokende oppløsning filtreres med carbon black, og 111 ml ethanol fjernes ved destillasjon under vakuum uten å overskride en temperatur på 30°C. Residuet oppløses i 37 ml isvann

5 Produktet som krystalliserer ut, frafiltreres, vaskes med isvann og tørres ved 40°C i en ventilert ovn. Oppnådd mengde = 33 g. Smeltepunkt 158°C. Utbytte ved omkrystalliseringsen = 89%.

10 32 g produkt oppløses i 96 ml kloroform. Oppløsningen filtreres med carbon black, og oppløsningsmidlet fjernet straks ved destillasjon under et svakt vakuum.

15 Den tilbakeblivende pasta oppløses så i 85 ml methyl-ethylketon. Produktet som krystalliserer ut, frafiltreres, vaskes med methylethylketon og tørres ved 40°C. Oppnådd mengde = 23,5 g. Utbytte ved omkrystalliseringen = 74%.

20 Til slutt oppløses 21 g produkt i 84 ml kloroform. Oppløsningen filtreres ved carbon black, og kloroformen fjernes ved destillasjon under et svakt vakuum, inntil det er oppnådd konstant vekt. Det tilbakeblivende faste stoff blir, etter at det er blitt pulverisert, hellet over i en Büchner-trakt, vasket med ether og tørret. Det oppløses så i vann, hvorefter det foretaes filtrering, vaskning med vann for å fjerne eventuelle spor av oppløsningsmiddel og tørring på ny ved 40°C i en ventilert ovn. Oppnådd mengde = 17 g.
25 Molvekt (0,1 N HClO₄; potentiometrisk) = 375. Smeltepunkt = 152-153°C. Utbytte ved omkrystalliseringsoperasjonene = 47%. Totalt utbytte = 33%.

30 Eksempel 14: N-[(1-ethyl-2-imidazolin-2-yl)-ethyl]-2-methoxy-4-amino-5-klorbenzamid

Trinn 1: N-(1-cyanoethyl)-2-methoxy-4-amino-5-klorbenzamid

35 86,5 g 2-methoxy-4-amino-5-klorbenzoesyre i findelt form, 550 ml klorform og 43,5 g triethylamin innføres i en 2 l's rundkolbe utstyrt med et forseglet røreverk, en tilbakeløpskondensator, et termometer og en dråpetrakt og opp-

varmes inntil all syren er blitt oppløst. Det foretaes kjøling til 0°C, hvorefter det tildryppes 46,5 g ethylklorformiat, mens temperaturen holdes ved 0-5°C ved kjøling i et isbad.

Etter endt tilsetning foretaes omrøring i 1 time ved 5-10°C, og en oppløsning av 33 g 2-aminopropionitril i 99 ml kloroform tildryppes. Temperaturen tillates så å øke til 20°C, hvorefter det foretaes oppvarmning i 2 timer ved 50°C.

Det tilsettes så vann til den resulterende oppløsning, og all kloroform avdrives. Etter avkjøling gjøres mediet alkalisk for å oppløse eventuell syre som ikke har reagert, hvorefter den dannede utfelning frafiltreres, vaskes med vann inntil Cl⁻-ionene er blitt fjernet, og tørres ved 50°C. Oppnådd mengde = 80 g. Utbytte = 73,5%.

De 80 g produkt omkrystalliseres fra 320 ml 2-ethoxyethanol. Oppnådd mengde = 43 g. Smeltepunkt 220°C. Utbytte ved omkrystalliseringen = 54%. Totalt utbytte = 39,5%.

Trinn 2: N-[1-ethyl-2-imidazolin-2-yl)-ethyl]-2-methoxy-4-amino-5-klorbenzamid

43 g N-(1-cyanoethyl)-2-methoxy-4-amino-5-klorbenzamid i findelt form og 30 g N-ethyl-ethylendiamin innføres i en 250 ml's rundkolbe utstyrt med et forseglet røreverk, en tilbakeløpskondensator på hvilken det er montert en bobleteller inneholdende vaselinolje, et termometer og en dråpetrakt, og den dannede oppslemming oppvarmes i et oljebad til 110°C. Det tilsettes så 10 dråper carbondisulfid. Det utvikles straks hvit røk, og det avgis ammoniakk, og mediet går gradvis i oppløsning og danner til slutt en tykk oppløsning.

Oppvarmningen fortsettes inntil gassutviklingen opphører, hvilket tar 1 time. Etter kjøling krystalliserer produktet ut. Det oppløses i ether, frafiltreres, vaskes med ether og tørres i luft og deretter ved 50°C. Oppnådd mengde = 50 g. Smeltepunkt = 162°C. Utbytte = 91%.

De 50 g produkt oppløses varmt i 200 ml acetonitril. Etter avkjøling krystalliserer produktet ut meget raskt. Det frafiltreres, vaskes med acetonitril og tørres ved 50°C. Oppnådd mengde = 42,5 g. Utbytte ved omkrystalliseringen = 85%.

De 42,5 g produkt oppløses i ca. 180 ml kloroform. Oppløsningen filtreres med carbon black og konsentreres i vakuum inntil kloroformen er blitt fjernet helt. Residuet oppløses i ether. Produktet som krystalliserer ut, frafiltreres, vaskes med ether og tørres i luft ved 50°C. Oppnådd mengde = 39 g. Smeltepunkt 180°C. Molvekt (0,1 N H₂SO₄, potensiometrisk) = 327. Utbytte av rensningsoperasjonene = 77%. Totalt utbytte = 70%.

Eksempel 15: N-[(1-ethyl-4,5-dimethyl-2-(imidazolin-2-yl)-metyl]-2-methoxy-4-amino-5-klorbenzamid

39 g N-(cyanomethyl)-2-methoxy-4-amino-5-klorbenzamid i findelt form og 38 g N-ethyl-2,3-butandiamin innføres i en 500 ml's rundkolbe utstyrt med et forseglet røreverk, en tilbakeløpskondensator på hvilken det er montert en bobleteller inneholdende vaselinolje, et termometer og en dråpetrakt, og den erholdte tykke suspensjon oppvarmes med et oljebad ved 130°C. Det tilsettes så 6 dråper carbondisulfid. Det begynner straks å utvikles gass, og mediet går gradvis over til å bli en væske. Etter oppvarmning i 1 time tilsettes 1 dråpe carbondisulfid, og etter ytterligere 1 time tilsettes ytterligere en dråpe. På dette tidspunkt er den opprinnelige oppslemming blitt omdannet til en tykk, kastanje-farvet oppløsning. Oppvarmingen fortsettes inntil gassutviklingen opphører, hvilket tar ytterligere 3 timer. Reaksjonsblandingen avkjøles deretter, hvorved det oppnåes et halvt krystallisert produkt, som oppløses i ether, frafiltreres, vaskes med ether og tørres i luft og deretter i en desikkator under vakuum. Oppnådd mengde = 56 g. Teoretisk mengde = 55 g.

De 56 g produkt oppløses i 160 ml tørret kloroform. Den erholdte oppløsning filtreres med carbon black, hvorefter

- kloroformen avdestilleres (idet det avsluttes under vakuum), inntil det er oppnådd konstant vekt. Residuet, som oppløses i ether, krystalliserer langsomt ut. De erholdte krystaller, frafiltreres, vaskes med ether og tørres deretter i luft.

5 Oppnådd mengde = 56 g. Smeltepunkt = ca. 130°C .

- Produktet oppløses i 250 ml vann og 10 ml konsentrert saltsyre. Den erholdte oppløsning filtreres med carbon black og kjøles deretter i et bad av is og salt. Den helles deretter over i en skilletrakt. Det tilsettes 250 ml kald kloroform og deretter 24 ml 20%-ig ammoniakk (fenolfthalein skifter til svakt rosa). Basen som utfelles, opptaes straks i kloroform. Etter at den organiske fase har skilt seg ut, blir den vandige oppløsning på ny ekstrahert to ganger med kloroform. De sammenslåtte kloroformfaser tørres over natriumsulfat og deretter over molekylsikt og filtreres med carbon black. Kloroform avdestilleres, idet destillasjonen avsluttes under vakuum, inntil det er oppnådd konstant vekt. Residuet, som oppløses i ether, krystalliserer straks ut. De erholdte krystaller frafiltreres, vaskes med ether og tørres i luft. Oppnådd mengde = 31 g. Smeltepunkt = ca. 144°C . Utbytte = 56%.
- 10
15
20

De 31 g base oppløses i 200 ml kokende aceton. En oppløsning av 3,35 g hydrogenkloridgass i 20 ml aceton tilsettes deretter.

- 25 Det dannede hydroklorid utfelles straks i form av en pasta, som krystalliserer ved kjøling. Det erholdte produkt frafiltreres, vaskes med aceton og tørres. Oppnådd mengde = 35 g.

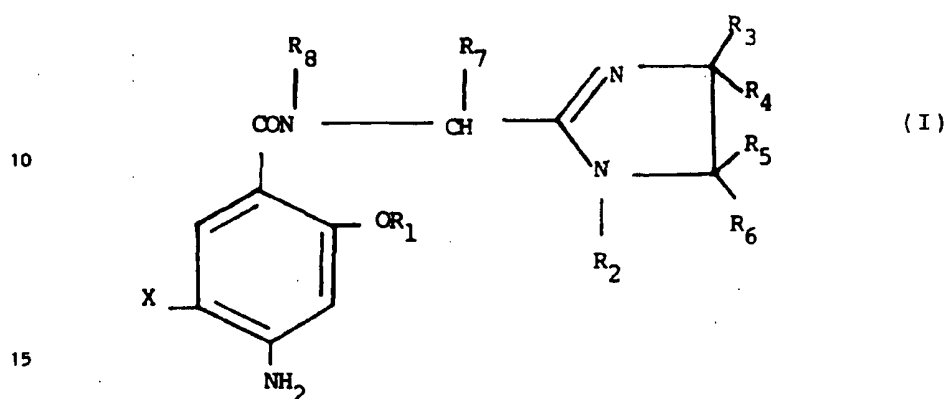
- 30 NMR-spekteret er forlikelig med den forventede struktur, men med et halvt mol vann. Utbytte av det hydratiserte produkt = 100%.

- De 35 g hydroklorid oppløses i 300 ml vann. Den erholdte oppløsning filtreres tre ganger med carbon black, hvorefter den gjøres alkalisk med 20%-ig ammoniakk. Derved oppnåes 22 g produkt. Smeltepunkt = $152-154^{\circ}\text{C}$. Utbytte ved rensningen = 71%. Totalt utbytte = 40%.
- 35

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk virksomme benzamidforbindelser med den generelle formel (I):

5



15

hvor:

20 R_1 betegner et lavere alkylradikal, såsom methyl, lavere alkenyl, såsom allyl, eller et hydrogenatom,

R_2 betegner et lavere alkylradikal såsom methyl eller ethyl, et lavere alkenylradikal såsom allyl, benzyl, cyclo-lavere-alkyl-lavere-alkyl såsom cyclopropylmethyl eller cyclo-lavere-alkenyl-lavere-alkyl såsom cyclohexenylmethyl, eller et hydrogenatom,

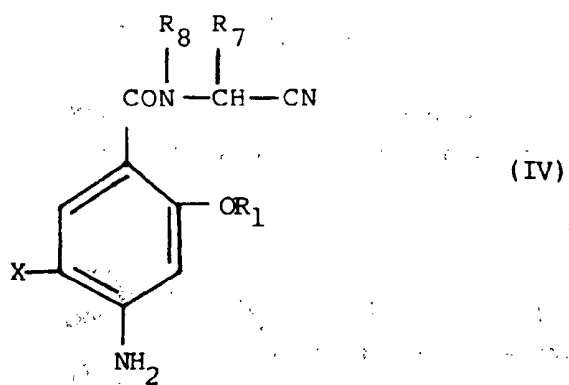
25

R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 og R_8 betegner et lavere alkylradikal såsom methyl, eller et hydrogenatom, og

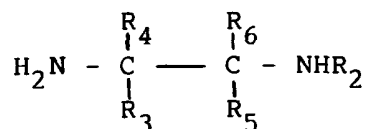
X betegner et halogenatom såsom klor eller brom, og deres i farmakologisk henseende akseptebare salter, karakterisert ved at et substituert cyano-methylbenzamidderivat med den generelle formel (IV):

30

35



15 hvor X, R₁, R₇ og R₈ er som ovenfor angitt,
omsettes med et substituert diamin med den generelle formel:



20 hvor R₂, R₃, R₄, R₅ og R₆ er som ovenfor angitt.

25

30

35