(19) DANMARK

(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **166382 B**

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: **1475/84**

(22) Indleveringsdag: **29 feb 1984**

(41) Alm. tilgængelig: **04 sep 1984**

(44) Fremlagt: **10 maj 1993**

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: **03 mar 1983 CH 1150/83**

(51) Int.Cl.5 **C 07 C 233/78**
C 07 C 255/57
C 07 D 317/68

(71) Ansøger: ***F. Hoffmann-La Roche AG; Grenzacherstrasse 124-184; 4002 Basel, CH**

(72) Opfinder: **Mose Da *Prada; CH, Renato *Joos; CH, Emilio *Kyburz; CH, Pierre Charles *Wyss; CH**

(74) Fuldmægtig: **Budde, Schou & Co. A/S**

(54) Benzamid-derivater, deres fremstilling og lægemidler indeholdende disse

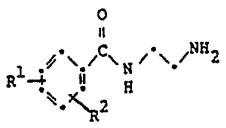
(56) Fremdragne publikationer

NO freml.skrift nr. 140496

(57) Sammendrag:

1475-84

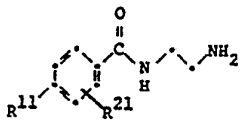
Benzamider med formlen



I

i hvilken R^1 og R^2 uafhængigt af hinanden hver for sig betyder hydrogen, halogen, lavere alkyl, lavere alkoxy, cyano, trifluormethyl, sulfamoyl, mono-lavere alkylsulfamoyl eller di-lavere alkylsulfamoyl eller, når de er nabostillet, tilsammen betyder en methylendioxygruppe, med det forbehold, at R^2, såfremt R^1 betyder brom i 3-stilling, afviger fra hydrogen, samt farmaceutisk anvendelige syreadditionssalte deraf har ved lav toksicitet interessante monoaminooxidase-hæmmende egenskaber og kan derfor anvendes til behandling af depressive tilstande og Parkinsonismus.

Benzamiderne med formlen

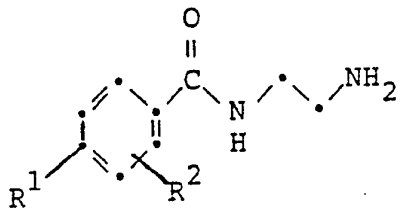


Ia

i hvilken R^{11} betyder halogen, cyano eller trifluormethyl, og R^{21} betyder hydrogen, eller R^{11} og R^{21} hver for sig betyder chlor eller, når de er nabostillet, tilsammen betyder en methylendioxygruppe, samt farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf er hidtil ukendte forbindelser og kan fremstilles ved en række forskellige fremgangsmåder.

DK 166382 B

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte benzamid-derivater, nærmere betegnet N-aminoethyl-substituerede benzamider, der er ejendommelige ved, at de har den almene formel



(I)

i hvilken R^1 betyder halogen, cyano eller trifluormethyl, og R^2 betyder hydrogen, eller R^1 og R^2 hver for sig betyder chlor eller, når de er nabostillet, tilsammen betyder en methylendioxygruppe, eller er farmaceutisk anvendelige syreadditionssalte deraf.

Det har ved dyreforsøg vist sig, at forbindelserne med den ovennævnte formel I samt deres farmaceutisk anvendelige syreadditionssalte har monoaminooxidase (MAO) - hæmmende egenskaber.

Den foreliggende opfindelse angår endvidere lægemidler indeholdende en forbindelse med den almene formel I eller et farmaceutisk anvendeligt syreadditionssalt deraf, et antidepressivt eller anti-Parkinson-middel indeholdende en forbindelse med den almene formel I eller et farmaceutisk anvendeligt syreadditionssalt deraf samt en fremgangsmåde til fremstilling af de her omhandlede forbindelser eller deres farmaceutisk anvendelige syreadditionssalte.

Det i den foreliggende beskrivelse anvendte udtryk "halogen" omfatter de fire halogener fluor, chlor, brom og iod. Udtrykket "fraspaltelig gruppe" betyder i den foreliggende opfindelses forstand kendte grupper eller substituenter, f.eks. halogen, fortrinsvis chlor eller brom, arylsulfonyloxy, f.eks. tosyloxy, og alkylsulfonyloxy, f.eks. mesyloxy.

Udtrykket "farmaceutisk anvendelige syreadditionssalte" omfatter salte med uorganiske og organiske syrer,

f.eks. saltsyre, hydrogenbromidsyre, salpetersyre, svovlsyre, phosphorsyre, citronsyre, myresyre, maleinsyre, eddikesyre, ravsyre, vinsyre, methansulfonsyre og p-toluensulfonsyre. Sådanne salte kan på baggrund af teknikkens stade og under hensyntagen til arten af den forbindelse, der skal omdannes til et salt, uden videre fremstilles af en hvilken som helst fagmand.

Foretrukne forbindelser med formlen I er sådanne, hvori R^1 betyder halogen, cyano eller trifluormethyl, og R^2 betyder hydrogen, eller R^1 og R^2 hver for sig betyder chlor.

Ganske særligt foretrukne forbindelser med formlen I er følgende:

N-(2-aminoethyl)-p-chlorbenzamid,

N-(2-aminoethyl)-p-fluorbenzamid,

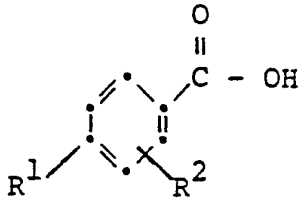
N-(2-aminoethyl)-p-brombenzamid,

N-(2-aminoethyl)-3,4-dichlorbenzamid og

N-(2-aminoethyl)-2,4-dichlorbenzamid.

Forbindelserne med formlen I eller deres farmaceutisk anvendelige syreadditionssalte kan ifølge opfindelsen fremstilles ved, at

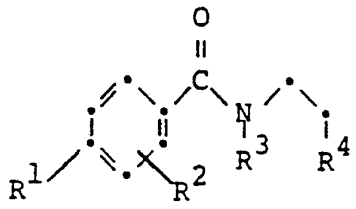
a) en forbindelse med den almene formel



(II)

i hvilken R^1 og R^2 har den ovennævnte betydning, i form af den frie syre eller i form af et reaktionsdygtigt funktionelt derivat deraf omsættes med ethylendiamin, eller at

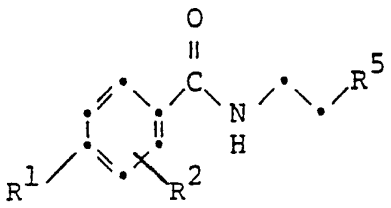
b) en forbindelse med den almene formel



(III)

i hvilken R^1 og R^2 har den ovennævnte betydning, R^3 betyder hydrogen, og R^4 betyder en fraspaltelig gruppe, eller R^3 og R^4 tilsammen udgør en yderligere binding, omsættes med ammoniak, eller at man

c) i en forbindelse med den almene formel



(IV)

i hvilken R^1 og R^2 har den ovennævnte betydning, og R^5 betyder en gruppe, som kan omdannes til en aminogruppe, omdanner gruppen R^5 til aminogruppen,

hvorefter en fremkommen forbindelse eventuelt omdannes til et farmaceutisk anvendeligt syreadditionssalt.

Som reaktionsdygtige funktionelle derivater af syrerne med formlen II kommer f.eks. halogenider, såsom chlorider, symmetriske eller blandede anhydrider, estere, f.eks. methylestere, p-nitrophenylestere eller N-hydroxysuccinimidestere, azider og amider, f.eks. imidazolider, eller succinimider i betragtning.

Omsætningen af en syre med formlen II eller af et reaktionsdygtigt funktionelt derivat deraf med ethylendiamin ifølge variant a) af den ovennævnte fremgangsmåde kan gennemføres ifølge gængse metoder. Således kan f.eks. en fri syre med formlen II omsættes med ethylendiamin i et indifferent opløsningsmiddel i nærværelse af et kondensationsmiddel. Såfremt der som kondensationsmiddel anvendes et carbodiimid, f.eks. dicyclohexylcarbodiimid, gennemføres omsætningen hensigtsmæssigt i en alkancarboxylsyreester, f.eks. ethylacetat, en ether, f.eks. tetrahydrofuran eller dioxan, et chloreret carbonhydrid, f.eks. methylenchlorid eller chloroform, et aromatisk carbonhydrid, f.eks. benzen, toluen eller xylen, acetonitril eller dimethylformamid ved en temperatur

mellem ca. -20°C og stuetemperatur, fortrinsvis ved ca. 0°C. Såfremt der som kondensationsmiddel anvendes phosphortrichlorid, gennemføres omsætningen hensigtsmæssigt i et opløsningsmiddel, f.eks. pyridin, ved en temperatur mellem ca. 0°C og reaktionsblandingens tilbagesvalingstemperatur, fortrinsvis ved ca. 90°C. Ved en anden udførelsesform for variant a) omsættes ethylendiamin med et af de yderligere ovennævnte reaktionsdygtige funktionelle derivater af en syre med formlen II. Således kan f.eks. et halogenid, f.eks. chloridet, af en syre med formlen II ved ca. 0°C omsættes med ethylendiamin i nærværelse af et opløsningsmiddel, f.eks. diethylether.

Forbindelserne med formlen III, i hvilken R^3 betyder hydrogen, og R^4 betyder en fraspaltelig gruppe, er eksempelvis N-(2-halogenethyl)-benzamider, f.eks. N-(2-chlorethyl)-benzamider, N-(2-methylsulfonylethyl)--benzamider eller N-(2-p-toluensulfonylethyl)-benzamider. Forbindelserne med formlen III, i hvilken R^3 og R^4 tilsammen udgør en yderligere binding, er benzoylaziridiner såsom p-chlorbenzoylaziridin.

Ifølge variant b) kan en forbindelse med formlen III på i og for sig kendt måde omsættes med ammoniak ved en temperatur mellem ca. -40°C og 50°C, eventuelt i nærværelse af et opløsningsmiddel, f.eks. dimethylformamid, dimethylacetamid eller dimethylsulfoxid. Der arbejdes hensigtsmæssigt i nærværelse af et opløsningsmiddel ved omkring stuetemperatur. Såfremt der anvendes en benzoylaziridin med formlen III, arbejdes der fortrinsvis i nærværelse af et indifferent opløsningsmiddel, f.eks. dimethylformamid, toluen eller benzen.

Omdannelsen af gruppen R^5 til en aminogruppe ifølge variant c) sker ligeledes på i og for sig kendt måde afhængigt af arten af gruppen R^5. Såfremt denne er et amid, sker omdannelsen hensigtsmæssigt ved sur eller basisk hydrolyse. Til den sure hydrolyse anvendes der fordelagtigt en opløsning af en mineralsyre, f.eks. saltsyre, vandigt hydrogenbromid,

svovlsyre eller phosphorsyre, i et indifferent opløsningsmiddel såsom en alkohol, f.eks. methanol eller ethanol, eller en ether, f.eks. tetrahydrofuran eller dioxan. Til den basiske hydrolyse kan der anvendes vandige opløsninger af alkalimetalhydroxider, f.eks. kalium- eller natriumhydroxidopløsning. Som opløsningshjælpemidler kan der tilsættes de indifferente organiske opløsningsmidler, der er nævnt ovenfor i forbindelse med den sure hydrolyse. Reaktionstemperaturen kan ved den sure og basiske hydrolyse varieres inden for et område fra omkring stuetemperatur til tilbagesvalingstemperatur, idet der fortrinsvis arbejdes ved reaktionsblandingens kogetemperatur eller lidt derunder. Såfremt R^5 er en phthalimidogruppe, kan der foruden den sure og den basiske hydrolyse også gennemføres en aminolyse med en vandig opløsning af en lavere alkylamin, f.eks. methylamin eller ethylamin. Som organisk opløsningsmiddel kan der anvendes en lavere alkanol, f.eks. ethanol. Denne reaktion gennemføres fortrinsvis ved stuetemperatur. En tredje metode til omdannelse af phthalimido til amino består i, at forbindelser med formlen IV omsættes med hydrazin i et indifferent opløsningsmiddel, f.eks. ethanol, en blanding af ethanol og chloroform, tetrahydrofuran eller vandig ethanol. Reaktionstemperaturen kan varieres inden for et område fra omkring stuetemperatur til ca. 100°C, idet der fortrinsvis arbejdes ved det valgte opløsningsmiddels kogetemperatur. Det fremkomne produkt kan udrystes med fortyndet mineralsyre og kan derefter opnås ved at gøre den sure opløsning basisk. t-Butoxycarbonylaminogruppen omdannes hensigtsmæssigt til aminogruppen med trifluoreddikesyre eller myresyre i nærværelse eller fraværelse af et indifferent opløsningsmiddel ved omkring stuetemperatur, medens omdannelsen af trichlorethoxycarbonylaminogruppen sker med zink eller cadmium under sure betingelser. De sure betingelser opnås hensigtsmæssigt ved, at omsætningen udføres i eddikesyre i nærværelse eller fraværelse af et yderligere indiffe-

rent opløsningsmiddel såsom en alkohol, f.eks. methanol. Benzyloxycarbonylaminogruppen kan omdannes til aminogruppen på kendt måde ved sur hydrolyse som beskrevet ovenfor eller hydrogenolytisk. En azidogruppe kan ifølge kendte metoder eksempelvis reduceres til aminogruppen med elementært hydrogen i nærværelse af en katalysator, f.eks. palladium/kul, Raney-nikkel eller platinoxid. En hexamethylentetraammoniumgruppe kan ifølge ligeledes kendte metoder ved sur hydrolyse omdannes til aminogruppen.

De i variant a) som udgangsstoffer anvendte forbindelser med formlen II eller deres reaktionsdygtige funktionelle derivater er kendte forbindelser eller kan opnås analogt med fremstillingen af de kendte forbindelser.

De i variant b) som udgangsstoffer anvendte forbindelser med formlen III er ligeledes kendt eller analoge med kendte forbindelser og kan fremstilles på i og for sig kendt måde. Således kan eksempelvis til fremstilling af forbindelser med formlen III, i hvilken R^3 betyder hydrogen, og R^4 betyder en fraspaltelig gruppe, en forbindelse med formlen II eller et reaktionsdygtigt funktionelt derivat deraf omsættes med ethanolamin under de for variant a) angivne reaktionsbetingelser, hvorefter det fremkomne N-(2-hydroxyethyl)-benzamid på i og for sig kendt måde, f.eks. ved omsætning med et halogeneringsmiddel, f.eks. phosphortrichlorid, phosphortribromid, phosphorpentachlorid eller phosphoroxychlorid, et arylsulfonylhalogenid, f.eks. tosylchlorid, eller et alkylsulfonylhalogenid, f.eks. mesylchlorid, omdannes til den ønskede forbindelse med formlen III. En forbindelse med formlen III, i hvilken R^3 og R^4 tilsammen betyder en yderligere binding, kan f.eks. opnås ved omsætning af et reaktionsdygtigt funktionelt derivat af en forbindelse med formlen II med ethylenimin. Omsætningen kan forløbe under de for variant a) angivne reaktionsbetingelser.

De i variant c) som udgangsstoffer anvendte forbindelser med formlen IV er ligeledes kendt eller analoge med kendte forbindelser og kan fremstilles på i og for sig kendt måde. Således kan eksempelvis en forbindelse med formlen II eller et reaktionsdygtigt funktionelt derivat deraf under de for variant a) angivne reaktionsbetingelser omsættes med en forbindelse med den almene formel

$$H_2N\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}R^5 \qquad V$$

i hvilken R^5 har den ovennævnte betydning. Forbindelserne med formlen V er kendte forbindelser eller kan opnås analogt med fremstillingen af de kendte forbindelser.

Ifølge en alternativ fremgangsmåde kan forbindelserne med formlen IV, i hvilken R^5 betyder phthalimido, azido eller hexamethylentetraammonium, også opnås ved omsætning af en forbindelse med formlen III med phthalimidkalium, et alkalimetalazid eller hexamethylentetramin. Omsætningen sker på i og for sig kendt måde under de for variant b) angivne reaktionsbetingelser.

Forbindelserne med formlen I og deres farmaceutisk anvendelige syreadditionssalte har - som allerede nævnt ovenfor - monoaminooxydase (MAO)-hæmmende aktivitet. På grund af denne aktivitet kan forbindelserne med formlen I og deres farmaceutisk anvendelige syreadditionssalte anvendes til behandling af depressive tilstande og Parkinsonismus.

De her omhandlede forbindelsers MAO-hæmmende aktivitet kan bestemmes under anvendelse af standardmetoder. Således indgives de præparater, der skal undersøges, peroralt til rotter. To timer efter dræbes dyrene, og den MAO-hæmmende aktivitet måles i homogenater af hjernen og leveren i henhold til den i Biochem. Pharmacol. 12 (1963) 1439-1441 beskrevne metode, men under anvendelse af phenethylamin ($2 \cdot 10^{-5}$ mol$\cdot$l^{-1}) som substrat i stedet for

tyramin. Den således opnåede aktivitet af nogle af de her omhandlede forbindelser samt deres toksicitet fremgår af de følgende ED_{50}-værdier (μmol/kg, p.o. på rotte) eller LD_{50}-værdier (mg/kg, p.o. på mus):

Forbindelse	ED_{50}	LD_{50}
N-(2-Aminoethyl)-p-chlorbenzamid	5,5	1000-2000
N-(2-Aminoethyl)-p-fluorbenzamid	4	>5000
N-(2-Aminoethyl)-p-brombenzamid	4	500-1000
N-(2-Aminoethyl)-3,4-dichlorbenzamid	10,3	1000-2000
N-(2-Aminoethyl)-2,4-dichlorbenzamid	1,5	625-1250

Forbindelserne med formlen I eller deres farmaceutisk anvendelige syreadditionssalte kan anvendes som lægemidler, f.eks. i form af farmaceutiske præparater. De farmaceutiske præparater kan indgives oralt, f.eks. i form af tabletter, laktabletter, dragéer, hård- og blødgelatinekapsler, opløsninger, emulsioner eller suspensioner. Indgivelsen kan imidlertid også ske rectalt, f.eks. i form af suppositorier, eller parenteralt, f.eks. i form af injektionsopløsninger.

Til fremstilling af tabletter, laktabletter, dragéer og hårdgelatinekapsler kan forbindelserne med formlen I eller deres farmaceutisk anvendelige syreadditionssalte forarbejdes med farmaceutisk indifferente, uorganiske eller organiske strækkemidler. Som sådanne strækkemidler kan der f.eks. til tabletter, dragéer og

hårdgelatinekapsler anvendes lactose, majsstivelse eller derivater deraf, talk, stearinsyre eller saltene deraf.

Til blødgelatinekapsler er som strækkemidler f.eks. vegetabilske olier, voksarter, fedt samt halvfaste og flydende polyoler egnede.

Til fremstilling af opløsninger og sirupper er f.eks. vand, polyoler, saccharose, invertsukker og glucose egnede som strækkemidler.

Til injektionsopløsninger er f.eks. vand, alkoholer, polyoler, glycerol og vegetabilske olier egnede som strækkemidler.

Til suppositorier er f.eks. naturlige eller hærdede olier, voksarter, fedt, halvflydende eller flydende polyoler egnede som strækkemidler.

De farmaceutiske præparater kan desuden også indeholde konserveringsmidler, opløsningshjælpestoffer, stabiliseringsmidler, fugtemidler, emulgeringsmidler, sødemidler, farvemidler, aromatiseringsmidler, salte til ændring af det osmotiske tryk, pufferstoffer, overtræksmidler eller antioxidanter. Præparaterne kan også indeholde andre terapeutisk værdifulde stoffer.

Forbindelser med den almene formel I eller deres farmaceutisk anvendelige syreadditionssalte kan som nævnt anvendes til bekæmpelse eller forebyggelse af depressive tilstande og Parkinsonismus. Doseringen kan varieres inden for vide grænser og må naturligvis i hvert enkelt tilfælde tilpasses efter de individuelle forhold. I almindelighed skulle en daglig dosis fra ca. 10 til 100 mg af en forbindelse med den almene formel I ved oral indgivelse være passende, idet dog den netop angivne øvre grænse også kan overskrides, såfremt dette skulle vise sig at være tilrådeligt.

De følgende eksempler illustrerer opfindelsen nærmere.

Eksempel 1

18,5 g 4-chlorbenzoesyreethylester og 24 g ethylendiamin omrøres i 17 timer ved 130°C. Reaktionsblandingen afkøles til stuetemperatur og inddampes, og der sættes 200 ml ethylacetat til remanensen. Det uopløselige N,N'-ethylenbis-(4-chlorbenzamid) (2,3 g), smp. 266-268°C, fraskilles ved Nutsch-filtrering, og filtratet vaskes tre gange med 50 ml vand hver gang og inddampes. Der sættes 100 ml 1 N saltsyre til remanensen, det uopløselige N,N'-ethylenbis-(4-chlorbenzamid) (1,0 g) fraskilles ved Nutsch-filtrering, og filtratet inddampes til tørhed. Remanensen inddampes derefter på ny to gange med 100 ml ethanol/benzen hver gang og omkrystalliseres fra en blanding af ethanol og ether. Der fås 13,7 g N-(2-aminoethyl)--4-chlorbenzamid-hydrochlorid med smp. 216-217°C.

Eksempel 2

9,25 g 4-chlorbenzoesyreethylester og 16,0 g N-(t-butoxycarbonyl)-ethylendiamin omrøres i 15 timer ved 130°C. Reaktionsblandingen afkøles til stuetemperatur, optages i 100 ml vand og ekstraheres tre gange med 50 ml ethylacetat hver gang. Ethylacetatekstrakten vaskes to gange med 50 ml vand hver gang, tørres over natriumsulfat og inddampes til tørhed. Den krystallinske remanens optages i isopropylether og fraskilles ved Nutsch--filtrering. Der fås 3,9 g t-butyl-[2-(4-chlorbenzamido)--ethyl]-carbamat med smp. 141-143°C.

En opløsning af 2,8 g t-butyl-[2-(4-chlorbenzamido)-ethyl]-carbamat i 50 ml myresyre får lov at henstå i 1,5 time ved stuetemperatur. Derefter inddampes reaktionsblandingen til tørhed, og remanensen opløses i 50 ml saltsyre (1:1; V/V). Opløsningen inddampes, hvorefter den på ny inddampes to gange med ethanol/benzen, og

remanensen omkrystalliseres fra ethanol. Der fås 2,1 g N-(2-aminoethyl)-4-chlorbenzamid-hydrochlorid, som er identisk med det i eksempel 1 opnåede produkt.

Eksempel 3

Til en suspension af 23,5 g (0,15 mol) 4-chlorbenzoesyre og 15 ml (0,16 mol) chlormyresyreethylester i 200 ml chloroform sættes der ved 0°C dråbevis 23 ml (0,17 mol) triethylamin. Efter at tilsætningen er afsluttet (1/2 time), sættes den fremkomne opløsning ved 0°C dråbevis til en opløsning af 50 ml (0,75 mol) ethylendiamin i 100 ml chloroform. Efter reaktionens afslutning tilsættes der ved 0°C dråbevis 115 ml koncentreret saltsyre. Den sure blanding filtreres, og de tilbageblevne neutrale bestanddele fjernes ved ekstraktion med chloroform. Den vandige fase gøres derefter alkalisk med natriumhydroxidopløsning og ekstraheres flere gange med chloroform. Chloroformekstrakterne tørres og inddampes. Remanensen omdannes til hydrochloridet og omkrystalliseres fra en blanding af ethanol og ether. Der fås 15,1 g N-(2-aminoethyl)-4-chlorbenzamid-hydrochlorid med smp. 212-214°C. Den frie base smelter ved 43-45°C.

Eksempel 4

19,1 g (0,1 mol) 2,4-dichlorbenzoesyre suspenderes i 200 ml methylenchlorid og opløses ved tilsætning af 15,3 ml (0,11 mol) triethylamin. Derefter tilsættes der ved 0°C dråbevis 10 ml (0,1 mol) chlormyresyreethylester. Efter at tilsætningen er afsluttet (1/2 time), hældes der i en blanding af is og vand. Methylenchloridfasen fraskilles, tørres over magnesiumsulfat og inddampes til ca. 30 ml. Denne opløsning sættes ved 0°C dråbevis til en opløsning af 20 ml (0,3 mol) ethylendiamin i 100 ml tetrahydrofuran. Efter at tilsætningen er afslut-

tet (1/2 time), filtreres der, og efter syrning af filtratet med fortyndet saltsyre fjernes de neutrale bestanddele ved ekstraktion med ethylacetat. Den vandige fase gøres alkalisk med natiumhydroxidopløsning og ekstraheres flere gange med chloroform. Efter tørring og inddampning af chloroformfaserne omdannes remanensen til hydrochloridet. Efter omkrystallisation fra en blanding af ethanol og ether fås der 7,1 g N-(2-aminoethyl)-2,4-dichlorbenzamid-hydrochlorid med smp. 179-182°C.

Eksempel 5

Til en suspension af 23,5 g (0,15 mol) 2-chlorbenzoesyre i 200 ml chloroform sættes der ved 10°C dråbevis 22,1 ml (0,16 mol) triethylamin. Derefter tilsættes der dråbevis ved samme temperatur 14,8 ml (0,155 mol) chlormyresyreethylester. Efter at tilsætningen er afsluttet (1 time), hældes reaktionsblandingen i en blanding af is og vand. Chloroformfasen fraskilles, tørres over magnesiumsulfat og inddampes forsigtigt til ca. 60 ml. Den således fremkomne opløsning sættes ved 10°C dråbevis til en opløsning af 40,1 ml (0,6 mol) ethylendiamin i 400 ml chloroform. Efter at tilsætningen er afsluttet, fraskilles de tungtopløselige neutrale bestanddele ved filtrering, og filtratet inddampes og befries i højvakuum for overskydende ethylendiamin. Den fremkomne remanens (31,5 g) omdannes til hydrochloridet og renses yderligere ved omkrystallisation fra en blanding af ethanol og ether. Der fås 19,2 g N-(2-aminoethyl)-2--chlorbenzamid-hydrochlorid (jfr. eksempel 6 i det tyske offentliggørelsesskrift nr. 2.362.568) med smp. 155-158°C. En analyseren prøve smelter ved 159-161°C.

På analog måde fås der ved at gå ud fra 23,5 g (0,15 mol) 3-chlorbenzoesyre 13,5 g N-(2-aminoethyl)-3--chlorbenzamid-hydrochlorid (jfr. eksempel 7 i tysk offent-

liggørelsesskrift nr. 2.616.486) med smp. 201-203°C. Den frie base smelter ved 69-71°C (fra en blanding af ethylacetat og n-hexan).

Eksempel 6

Til en suspension af 6,4 g (0,04 mol) 4-methoxybenzoesyre i 60 ml chloroform sættes der ved 10°C dråbevis 5,5 ml (0,04 mol) triethylamin og derefter 3,8 ml (0,04 mol) chlormyresyreethylester. Den fremkomne reaktionsopløsning sættes derefter ved 5°C dråbevis til en opløsning af 10,7 ml (0,16 mol) ethylendiamin i 100 ml chloroform. Efter to timers omrøring ved stuetemperatur filtreres der. Filtratet inddampes under formindsket tryk og befries derefter i højvakuum for overskydende ethylendiamin. Remanensen syrnes med fortyndet saltsyre og ekstraheres flere gange med ethylacetat. Den vandige fase gøres alkalisk med 28%'s natriumhydroxidopløsning og ekstraheres tre gange med chloroform. Efter tørring og inddampning af chloroformekstrakterne omdannes remanensen til hydrochloridet. Ved omkrystallisation fra en blanding af ethanol og ether fås der 3,4 g N-(2-aminoethyl)-4-anisamid-hydrochlorid (jfr. eksempel 7 i tysk offentliggørelsesskrift nr. 2.616.486) med smp. 186-189°C. Den frie base smelter ved 37-38°C.

På samme måde som beskrevet ovenfor fås der følgende forbindelser:

Ud fra 20,4 g (0,15 mol) 4-methylbenzoesyre: 8,7 g N-(2-aminoethyl)-4-toluamid-hydrochlorid (jfr. eksempel 7 i tysk offentliggørelsesskrift nr. 2.616.486) med smp. 164-166°C;

ud fra 17,2 g (0,09 mol) 3,4-dichlorbenzoesyre: 9,1 g N-(2-aminoethyl)-3,4-dichlorbenzamid-hydrochlorid med smp. 183-185°C; den frie base smelter ved 98-100°C;

ud fra 12,2 g (0,08 mol) 2-methoxybenzoesyre: 9,3 g N-(2-aminoethyl)-2-anisamid-hydrochlorid (jfr. eksempel 6 i tysk offentliggørelsesskrift nr. 2.362.568) med smp. 109-111°C;

ud fra 12,2 g (0,08 mol) 3-methoxybenzoesyre: 6,2 g N-(2-aminoethyl)-3-anisamid-hydrochlorid med smp. 96-98°C;

ud fra 3,9 g (0,015 mol) 5-(dimethylsulfamoyl)--2-methoxybenzoesyre: 1,4 g N-(2-aminoethyl)-5-(dimethylsulfamoyl)-2--anisamid-hydrochlorid med smp. 193-195°C (sønderdeling). Den frie base smelter ved 118-123°C.

Eksempel 7

11,8 g (0,08 mol) 4-cyanobenzoesyre omsættes og oparbejdes på samme måde som i eksempel 6 med triethylamin og chlormyresyreethylester, og sættes derefter dråbevis til en opløsning af 21,4 ml ethylendiamin i 350 ml chloroform. Reaktionsblandingen opvarmes efter tilsætning af 45 ml dimethylformamid i endnu 1 time til 60°C. Efter fraskillelse ved filtrering inddampes filtratet, og remanensen viderebehandles på samme måde som i eksempel 6. Der fås 3,5 g N-(2-aminoethyl)-4-cyanobenzamid-hydrochlorid med smp. 212-215°C (sønderdeling). Den frie base smelter ved 124-126°C.

Ved at gå ud fra 4,5 g (0,023 mol) 4-trifluormethylbenzoesyre fås der på samme måde 3,1 g N-(2-aminoethyl)-α,α,α-trifluor-4-toluamid-hydrochlorid med smp. 196-199°C. Den frie base smelter ved 66-68°C.

Eksempel 8

Til en opløsning af 10 ml (0,15 mol) ethylendiamin i 150 ml ether sættes der ved -10°C i løbet af en halv time dråbevis en opløsning af 6,2 ml (0,05 mol) 4-chlorbenzoylchlorid i 150 ml ether. Der opvarmes til stuetemperatur, der filtreres, og den hvide remanens eftervaskes to gange med ether. Efter inddampning af etheropløsningen syrnes remanensen med fortyndet saltsyre og ekstraheres flere gange med ethylacetat til fjernelse af de neutrale bestanddele. Den vandige fase gøres alkalisk med natriumhydroxidopløsning og ekstraheres flere gange med chloroform. Efter inddampning af chloroformen, omdannelse af remanensen til hydrochloridet og omkrystallisation fra en blanding af ethanol og ether fås der 1,8 g N-(2-aminoethyl)-4-chlorbenzamid-hydrochlorid, som er identisk med det i eksempel 1 opnåede produkt.

På samme måde fås der ud fra 7 ml (0,05 mol) 2,4-dichlorbenzoylchlorid 1,7 g N-(2-aminoethyl)-2,4--dichlorbenzamid-hydrochlorid med et smeltepunkt på 178-179°C, som er identisk med det i eksempel 4 opnåede produkt.

Eksempel 9

7 g (0,039 mol) 3,4-methylendioxybenzoesyremethylester og 8,5 ml (0,126 mol) ethylendiamin opvarmes i 2 1/2 time til 100°C (badtemperatur). Efter afkøling fjernes den overskydende ethylendiamin i højvakuum. Remanensen syrnes med fortyndet saltsyre og ekstraheres med chloroform. Den vandige fase gøres alkalisk med natriumhydroxidopløsning og ekstraheres derefter flere gange med chloroform. Efter inddampning af opløsningsmidlet og omkrystallisation af remanensen fra en blanding af chloroform og hexan fås der 3,4 g N-(2-aminoethyl)-

-1,3-benzdioxol-5-carboxamid med smp. 120-123°C. Hydrochloridet smelter ved 210-213°C.

Eksempel 10

10,7 g (0,05 mol) 4-brombenzoesyremethylester og 10,4 ml (0,15 mol) ethylendiamin opvarmes i 30 minutter til 130°C (badtemperatur). Efter samme oparbejdning som beskrevet i eksempel 9 fås der efter omkrystallisation fra en blanding af methanol og ether 6,5 g N-(2-aminoethyl)-4-brombenzamid-hydrochlorid med smp. 229-232°C.

Eksempel 11

7,7 g (0,05 mol) 4-fluorbenzoesyremethylester og 10 ml (0,15 mol) ethylendiamin opvarmes i 2 timer til 130°C (badtemperatur). Reaktionsblandingen hældes i en blanding af is og saltsyre og ekstraheres med ethylacetat til fjernelse af de neutrale bestanddele. Den vandige fase gøres alkalisk med natriumhydroxidopløsning og ekstraheres flere gange med chloroform. Efter tørring og inddampning af chloroformekstrakterne omkrystalliseres remanensen (7,6 g) fra en blanding af ethylacetat og hexan, hvorved der fås N-(2-aminoethyl)-4-fluorbenzamid med smp. 57-60°C. Hydrochloridet smelter ved 214-216°C.

Eksempel 12

Til en opløsning af 1,02 g (0,01 mol) acetylethylendiamin (jfr. J. Amer. Chem. Soc. 61, 822 (1939)) og 1,4 ml (0,01 mol) triethylamin i 25 ml chloroform sættes der ved 0°C dråbevis en opløsning af 1,3 ml (0,01 mol) 4-chlorbenzoylchlorid i 15 ml chloroform. Efter 15 minutters forløb fraskilles de fremkomne krystaller ved filtrering, vaskes med chloroform og tørres. Der fås 1,9 g N-(2-acetylaminoethyl)-4-chlorbenzamid med smp. 222-224°C.

Til spaltning af beskyttelsesgruppen opvarmes det fremkomne N-(2-acetylaminoethyl)-4-chlorbenzamid i en blanding af 24 ml 2 N saltsyre og 15 ml ethanol i 22 timer til tilbagesvaling. Efter inddampning af reaktionsopløsningen omkrystalliseres det rå produkt fra en blanding af ethanol og ether. Der fås 1,2 g (N-(2-aminoethyl)-4--chlorbenzamid-hydrochlorid med smp. 211-213°C, som er identisk med det i eksempel 1 fremkomne produkt.

Eksempel 13

Til en opløsning af 1,2 ml (0,02 mol) ethanolamin og 3 ml (~ 0,02 mol) triethylamin i 30 ml methylenchlorid sættes der ved 0°C dråbevis 2,6 ml (0,02 mol) 4-chlorbenzoylchlorid. Blandingen hældes derefter i fortyndet saltsyre og ekstraheres to gange med methylenchlorid. Methylenchloridekstrakterne tørres over magnesiumsulfat og inddampes. Efter rensning på kiselgel med chloroform og en blanding af chloroform og methanol i forholdet 9:1 som elueringsmiddel fås der 3,1 g N-(2-hydroxyethyl)--4-chlorbenzamid.

Til en opløsning af 1,5 g (0,0075 mol) N-(2-hydroxyethyl)-4-chlorbenzamid og 1 ml triethylamin i 15 ml methylenchlorid sættes der ved 0°C dråbevis en opløsning af 0,6 ml methansulfonsyrechlorid i 3 ml methylenchlorid. Efter 15 minutters forløb hældes reaktionsblandingen i en blanding af is og vand og ekstraheres. Der fås 2,1 g N-(2-methylsulfonyloxyethyl)-4-chlorbenzamid i krystallinsk form, som uden yderligere rensning anvendes i det næste trin.

Det fremkomne N-(2-methylsulfonyloxyethyl)-4--chlorbenzamid opløses i 5 ml dimethylformamid og sættes ved stuetemperatur dråbevis til en opløsning af ammoniak i dimethylformamid. Efter 2 timers omrøring oparbejdes der, og der fås N-(2-aminoethyl)-4-chlorbenzamid, som er identisk med det i eksempel 1 fremkomne produkt.

Eksempel A

Gelatinestikkapsel á 5 mg

Sammensætning

1.	N-(2-Aminoethyl)-2,4-dichlorbenzamid-hydrochlorid	5,78 mg *)
2.	Mælkesukker, pulveriseret	80,22 mg
3.	Majsstivelse	40,00 mg
4.	Talk	3,60 mg
5.	Magnesiumstearat	0,40 mg
6.	Mælkesukker, kryst.	110,00 mg
	Kapselfyldningsvægt	240,00 mg

Fremstillingsmetode:

1-5 blandes og sigtes gennem en sigte med en maskevidde på 0,5 mm. Derefter tilsættes 6, og der blandes. Denne påfyldningsfærdige blanding fyldes i gelatinestikkapsler af en passende størrelse (f.eks. nr. 2) med en enkelt fyldningsvægt på 240 mg.

---

*) svarer til 5 mg base

Eksempel B

Tablet á 5 mg

Sammensætning:

1.	N-(2-Aminoethyl)-2,4-dichlorbenzamid-hydrochlorid	5,78 mg *)
2.	Mælkesukker, pulveriseret	104,22 mg
3.	Majsstivelse	45,00 mg
4.	Polyvinylpyrrolidon K 30	15,00 mg
5.	Majsstivelse	25,00 mg
6.	Talk	4,50 mg
7.	Magnesiumstearat	0,50 mg
	Tabletvægt	200,00 mg

Fremgangsmåde:

1-3 blandes og sigtes gennem en sigte med en maskevidde på 0,5 mm. Denne pulverblanding fugtes med en alkoholisk opløsning af 4 og ældes. Den fugtige masse granuleres, tørres og forarbejdes til en passende kornstørrelse. 5, 6 og 7 sættes til det tørrede granulat i rækkefølge og blandes. Den til presning færdige blanding presses til tabletter af en passende størrelse med en beregnet vægt på 200 mg.

---

*) svarer til 5 mg base

Eksempel C

Gelatinestikkapsel á 10 mg

Sammensætning:

1.	N-(2-Aminoethyl)-p-chlorbenzamid-hydrochlorid	11,84 mg *)
2.	Mælkesukker, pulveriseret	74,16 mg
3.	Majsstivelse	40,00 mg
4.	Talk	3,60 mg
5.	Magnesiumstearat	0,40 mg
6.	Mælkesukker, kryst.	110,00 mg
	Kapselfyldningsvægt	240,00 mg

Fremstillingsmetode:

1-5 blandes og sigtes gennem en sigte med en maskevidde på 0,5 mm. Derefter tilsættes 6, og der blandes. Denne påfyldningsfærdige blanding fyldes i gelatinestikkapsler af en passende størrelse (f.eks. nr. 2) med en enkelt fyldningsvægt på 240 mg.

---

*) svarer til 10 mg base

Eksempel D

Tablet á 10 mg

Sammensætning:

1.	N-(2-Aminoethyl)-p-chlorbenzamid-hydrochlorid	11,84 mg *)
2.	Mælkesukker, pulveriseret	103,16 mg
3.	Majsstivelse	40,00 mg
4.	Polyvinylpyrrolidon K 30	15,00 mg
5.	Majsstivelse	25,00 mg
6.	Talk	4,50 mg
7.	Magnesiumstearat	0,50 mg
	Tabletvægt	200,00 mg

Fremgangsmåde:

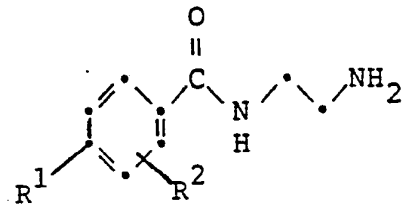
1-3 blandes og sigtes gennem en sigte med en maskevidde på 0,5 mm. Denne pulverblanding fugtes med en alkoholisk opløsning af 4 og ältes. Den fugtige masse granuleres, tørres og forarbejdes til en passende kornstørrelse. 5, 6 og 7 sættes i rækkefølge til det tørrede granulat og blandes. Den til presning færdige blanding presses til tabletter af en passende størrelse med en beregnet vægt på 200 mg.

---

*) svarer til 10 mg base

PATENTKRAV.

1. Benzamid-derivater, kendetegnet ved, at de har den almene formel



(I)

i hvilken R^1 betyder halogen, cyano eller trifluormethyl, og R^2 betyder hydrogen, eller R^1 og R^2 hver for sig betyder chlor eller, når de er nabostillet, tilsammen betyder en methylendioxygruppe, eller er farmaceutisk anvendelige syreadditionssalte deraf.

2. Forbindelser ifølge krav 1, kendetegnet ved, at R^1 betyder halogen, cyano eller trifluormethyl, og R^2 betyder hydrogen, eller R^1 og R^2 hver for sig betyder chlor.

3. Forbindelser ifølge krav 2, kendetegnet ved, at R^1 betyder halogen, og R^2 betyder hydrogen, eller R^1 og R^2 hver for sig betyder chlor.

4. Forbindelse ifølge krav 1, kendetegnet ved, at den er N-(2-aminoethyl)-p-chlorbenzamid eller et farmaceutisk anvendeligt syreadditionssalt deraf.

5. Forbindelse ifølge krav 1, kendetegnet ved, at den er N-(2-aminoethyl)-p-fluorbenzamid eller et farmaceutisk anvendeligt syreadditionssalt deraf.

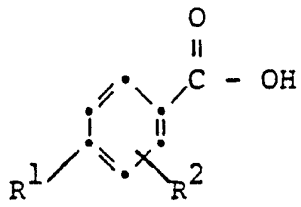
6. Forbindelse ifølge krav 1, kendetegnet ved, at den er N-(2-aminoethyl)-p-brombenzamid eller et farmaceutisk anvendeligt syreadditionssalt deraf.

7. Forbindelse ifølge krav 1, kendetegnet ved, at den er N-(2-aminoethyl)-3,4-dichlorbenzamid eller et farmaceutisk anvendeligt syreadditionssalt deraf.

8. Forbindelse ifølge krav 1, kendetegnet ved, at den er N-(2-aminoethyl)-2,4-dichlorbenzamid eller et farmaceutisk anvendeligt syreadditionssalt deraf.

9. Fremgangsmåde til fremstilling af forbindelser med den i krav 1 angivne almene formel I eller farmaceutisk anvendelige syreadditionssalte deraf, k e n d e t e g n e t ved, at

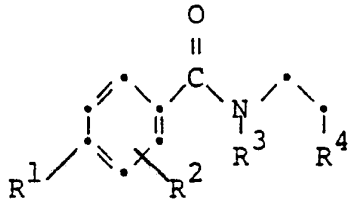
a) en forbindelse med den almene formel



(II)

i hvilken R^1 og R^2 har den ovennævnte betydning, i form af den frie syre eller i form af et reaktionsdygtigt funktionelt derivat deraf omsættes med ethylendiamin, eller at

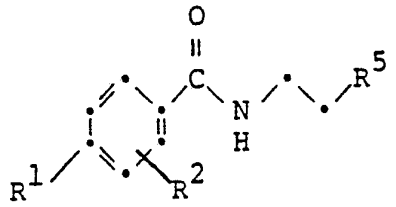
b) en forbindelse med den almene formel



(III)

i hvilken R^1 og R^2 har den ovennævnte betydning, R^3 betyder hydrogen, og R^4 betyder en fraspaltelig gruppe, eller R^3 og R^4 tilsammen udgør en yderligere binding, omsættes med ammoniak, eller at man

c) i en forbindelse med den almene formel



(IV)

i hvilken R^1 og R^2 har den ovennævnte betydning, og R^5 betyder en gruppe, som kan omdannes til en aminogruppe, omdanner gruppen R^5 til aminogruppen,

hvorefter en fremkommen forbindelse eventuelt omdannes til

et farmaceutisk anvendeligt syreadditionssalt.

10. Lægemiddel, k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder en i et hvilket som helst af kravene 1-8 defineret forbindelse.

11. Antidepressivt eller anti-Parkinson-middel, k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder en i et hvilket som helst af kravene 1-8 defineret forbindelse.