

# SZABADALMI LEÍRÁS

(19) HU

MAGYAR  
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

(11)

**198014**

B  
Nemzetközi  
osztályjelzet:  
(51) NSZO,

C 07 D 209/14  
C 07 D 209/46  
C 07 D 215/12  
C 07 D 217/12  
C 07 D 217/08  
C 07 D 237/26  
C 07 D 239/80  
C 07 D 263/58  
A 61 K 31/33

A bejelentés napja: (22) 87.04.15 (21) (1675/87)

A bejelentés elsőbbsége: (33) GB:  
(32) 86.04.16.  
(31) (8609331)

A közzététel napja: (41)(42) 88.03.28.

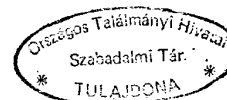
Megjelent: (45) 1989. 10. 17.

Feltaláló(k): (72)

Cross Peter Edward, Canterbury, Arrowsmith John Edmund,  
Deal, Thomas Geoffrey Noel, Sandwich, Kent, GB

Szabadalmaz: (73)

Pfizer Ltd., Sandwich, Kent, GB



(54)

Eljárás antiaritmiás hatású szulfonamid-származékok és a  
vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények  
előállítására

(57) KIVONAT

A találmány az antiaritmiás hatású új (I) általános  
képletű szulfonamid-származékok – a képletben

R<sup>1</sup> jelentése 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcso-  
port,

R jelentése 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcso-  
port,

X jelentése metilén-, karbonil- vagy -CH(OH)-  
csoport,

n értéke 2, 3 vagy 4, és

Het jelentése

(XI) általános képletű csoport, amelyben R<sup>3</sup>  
1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport,

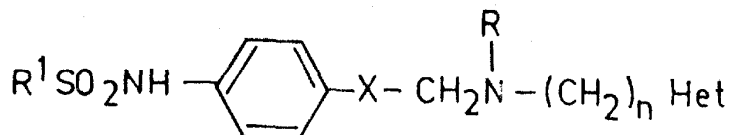
(XII) általános képletű csoport, amelyben R<sup>4</sup>  
halogénatom,

(XIII) általános képletű csoport,

(XIV) általános képletű csoport,

(XV) általános képletű csoport, amelyben R<sup>5</sup> és  
R<sup>6</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom  
vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, és az  
utóbbi két képletben a szaggatott vonal adott eset-  
ben meglévő kötésre utal,

(XVI), (XVII), (XVIII), (XIX) vagy (XX) kép-  
letű csoport – előállítására vonatkozik.



( I )

A találmány tárgya eljárás új, antiaritmiás hatású szulfonamid-típusú vegyületek előállítására.

A 008653. számú európai közrebocsátási iratból a találmány szerinti vegyületekhez hasonló szerkezetű, azonban teljesen eltérő gyógyhatású vegyületek váltak ismertté. A 2.343.731., 2.363.564. és 2.302.733. számú francia szabadalmi leírásokból és a 645.628. számú svájci szabadalmi leírásból kardiovaszkuláris megbetegedések kezelésére használható, de eltérő szerkezetű vegyületek ismeretesek. A 2.135.883. számú nagy-britanniai közrebocsátási iratból hasonló szerkezetű, de gyulladásgátló hatású vegyületek váltak ismertté.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek a szívizomzatban és az impulzusvezető szövetekben az akciós potenciál időtartamát megnövelik, miáltal növelik a túl korai (prematális) ingerekkel szembeni ellenállóképességet. Így tehát ezek a vegyületek a Vaughan Williams által ismertetett osztályozás (Anti-Arrhythmic Action, F.M. Vaughan Williams, Academic Press, 1980) szerint úgynevezett III. osztálybeli antiaritmiás hatóanyagok. Hatékonyak mind in vitro, mind in vivo a szívpitvarban, a szívkamrában és az impulzusvezető szövetekben, így felhasználhatók a legkülönbözőbb típusú ventrikuláris és szupraventrikuláris aritmiák, beleértve a pitvari és kamrai fibrillációt is, megelőzésére és kezelésére. Tekintettel arra, hogy nem változtatják az impulzusvezetés sebességét, a jelenleg hasonló célra ismert hatóanyagoknál (többnyire I. osztályba tartoznak) kevésbé hajlamosak aritmiát kiváltani vagy súlyosbítani, és kevesebb neurológiai mellékhatást okoznak. A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek közül néhány bizonyos mértékű pozitív inotróp aktivitást is mutat és így különösen előnyösen használható olyan betegeknek, akiknél a szív keringtetési funkciója nem tökéletes.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek tehát az (I) általános képletű szulfonamid-származékok és gyógyászati lag elfogadható sóik. Az (I) általános képletben

R<sup>1</sup> jelentése 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport,

R jelentése 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport,

X jelentése metilén-, karbonil- vagy -CH(OH)-csoport,

n értéke 2, 3 vagy 4 és

Het jelentése

(XI) általános képletű csoport, amelyben R<sup>1</sup> 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport,

(XII) általános képletű csoport, amelyben R<sup>4</sup> halogénatom,

(XIII) általános képletű csoport,

(XIV) általános képletű csoport,

(XV) általános képletű csoport, amelyben R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, és az utóbbi két képletben a szaggatott vonal adott esetben meglévő kötésre utal,

(XVI), (XVII), (XVIII), (XIX) vagy (XX) képletű csoport.

A „halogénatom” alatt a fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot értjük, míg a három vagy négy szénatomot tartalmazó alkilcsoportok láncja egyenes vagy elágazó lehet.

Előnyösen R<sup>1</sup> jelentése metilcsoport, R jelentése metil- vagy etilcsoport (különösen előnyösen metilcsoport) és n értéke 2 vagy 3 (különösen előnyösen 3).

X jelentése előnyösen metilén- vagy -CH(OH)-csoport.

Előnyös vegyület a (XXXV) képletű vegyület.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászati lag elfogadható sói közé tartoznak olyan savakkal képzett savaddíciós sóik, amelyek gyógyászati lag elfogadható aniont tartalmazó, nem-mérgező savaddíciós sókat képeznek. Az ilyen sókra példaképpen megemlíthetjük a hidrokloridokat, hidrobromidokat, hidrojodidokat, szulfátokat, hidrogén-szulfátokat, foszfátokat, hidrogén-foszfátokat, acetátokat, maleátokat, fumarátokat, laktátokat, tartarátokat, citrátokat, glükonátokat, benzoátokat, metánszulfonátokat, benzilátokat és a p-toluolszulfonátokat. Bármelyik említett só hagyományos módon előállítható.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületeknek a szívpitvar ellenállóképességére kifejtett hatása tanulmányozása céljából fiziológias sóoldatot tartalmazó fürdőben tengeri malac jobboldali félpitvarát (hemiatría) helyezük el, és az egyik végét erőátalakító berendezéshez kapcsoljuk. A szöveteket 1 Hz-nél ingereljük elektromos erőteret létrehozó elektródot (field electrode) használva. Az úgynevezett effektív ellenállóképességi időszakot (ERP) úgy határozzuk meg, hogy minden nyolcadik alapinger (S<sub>1</sub>) után időelőtti ingert (S<sub>2</sub>) vezetünk át a szövetekbe. Az S<sub>1</sub> és S<sub>2</sub> közötti intervallumot fokozatosan növeljük, míg S<sub>2</sub> reprodukálhatóan megnyúlt választ vált ki. Ezt nevezzük ERP-nek. Ezután meghatározzuk a kísérleti vegyületnek azt a koncentrációját, amely az ERP 25%-kal való növeléséhez (ED<sub>25</sub>) szükséges. ERP-t mérünk továbbá tengeri malac jobboldali papilláris izmain is, amelyeket fiziológias sóoldatban inkubálunk. Bipoláris elektródokat használva az izmokat egyik végükön ingereljük, és a felerősödött elektromos aktivitást (elektrogramm) unipoláris felületi elektróddal az ellenkező végükön elvezetjük. Az ERP-t az előbb ismertetett módon, extraingeres módszerrel határozzuk meg. A vezetési időt digitális tárolású oszcilloszkópot használva úgy határozzuk meg, hogy mérjük a mesterségesen előidézett inger és az elektrogramm csúcsa közötti intervallumot, azaz azt az időt, amelyre az impulzusnak szüksége van ahhoz, hogy az izom hosszában végighaladjon.

Elaltatott vagy öntudaton lévő kutyáknál is mérjük a pitvari és kamrai ERP-értékeket a fentiekben ismertetett extraingeres módszerrel, miközben a pitvart vagy a jobboldali szívkamrát állandó ütemben ingereljük.

Az antiaritmiás hatású (I) általános képletű vegyületeket ugyan beadhatjuk önmagukban, de rendszert olyan hordozó- és/vagy segédanyagokkal alkotott gyógyászati készítmények formájában használjuk, amelyeket a beadás tervezett módjától és a szokásos gyógyszerigényeltől függően választunk meg. Ezeket a gyógyászati készítményeket beadhatjuk mind aritmiában szenvedő betegeknek, mind profilaktikusan olyanoknak, akiknél valószínű az aritmia jelentkezése. Így például beadhatók orálisan gyógy-szerkészítmény-kötőanyagként keményítőt vagy lak-

tózt tartalmazó tabletták formájában, vagy kapszulákban önmagukban vagy gyógyszerkészítmény-kötőanyagokkal kombinációban, vagy pedig ízesítő- vagy színezőszereket tartalmazó elixírek vagy szuszpenziók formájában. Injektálhatók továbbá parenterálisan, így például intravénásan, intramuszkulárisan vagy szubkután. Parenterális beadás céljából a legcélszerűbben steril oldat formájában használhatók, mely oldat tartalmazhat más oldott anyagot, például az oldatot izotóniássá tevő mennyiségben sókat vagy glükózt.

Embereknél olyan szívpanaszok, mint például a ventrikuláris és szupraventrikuláris aritmia (beleértve a pitvari és kamrai fibrillációt) gyógyító vagy megelőző kezelése céljából várhatóan az (I) általános képletű vegyületek orális dózisa egy átlagos testsúlyú felnőtt esetében (70 kg) napi 2–150 mg, legfeljebb négyszeri beadással. Az intravénás beadásnál a dózis várhatóan 1.0–20 mg egyszeri beadással. Súlyos mértekkü szívaritmiát előnyös intravénásan kezelni, hogy a normál ritmusra gyors legyen a visszatérés. Tipikus felnőtt paciens számára készült tabletták vagy kapszulák egyenként 2–50 mg hatóanyagot tartalmaznak, alkalmas hordozóanyaggal együtt. Miként ez az orvos számára jól ismert, a kezelt személy súlyától és állapottól függően a megadott értékektől való eltérések elképzelhetők.

A találmány tehát eljárást ad gyógyászati készítmények előállítására is, amely eljárás abban áll, hogy valamely (I) általános képletű antiaritmiás hatású vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható sóját a gyógyszergyártásban használt hordozó- és/vagy segédanyagokkal összekeverve gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

Az (I) általános képletű vegyületeket a következőkben ismertetett eljárások valamelyikével állítjuk elő:

(1) Ezt a módszert az A reakcióvázlatban bemutatott módon hajthatjuk végre. Az A reakcióvázlatban R, R<sup>1</sup>, Het és n jelentése az (I) általános képletnél megadott, X metilén-csoportot vagy karbonil-csoportot jelent, míg Q jelentése kilépő csoport, például bróm-, jód- vagy klóratom vagy metánszulfonil-oxi-, fenil-szulfonil-oxi- vagy p-toluolszulfonil-oxi-csoport.

A reagáltatást jellegzetes módon egy alkalmas szerves oldószerben, például etanolban vagy acetonban szobahőmérsékleten hajtjuk végre. Célszerű lehet egy további bázis (savmegkötőanyag), például trietil-amin vagy nátrium-hidrogén-karbonát jelenléte. A reakció befejeződése után a terméket ismert módon különíthetjük el és tisztíthatjuk.

A (II) általános képletű kiindulási vegyületek ismert vegyületek vagy ismert módon állíthatók elő.

A (III) általános képletű vegyületek ismert vegyületek vagy ismert módon állíthatók elő. Így például a szomszédos szénatomhoz a nitrogénatomon át kapcsolódó „Het” csoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületek a B vagy C reakcióvázlatban bemutatott módon állíthatók elő. A B és C reakcióvázlat szerinti reagáltatásokat a kísérleti részben részletesen ismertetni fogjuk.

(2) Az X helyén -CH<sub>2</sub>- vagy -CH(OH)-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek a D reakcióvázlatban bemutatott módon állíthatók elő. A D reakcióvázlatban Q jelentése az (I) módszernél említett és előnyösen brómatom, R, R<sup>1</sup>, Het és n jelen-

tése az (I) általános képletnél megadott és X jelentése -CH<sub>2</sub>- vagy CH(OH)-csoport.

A reagáltatást jellegzetes módon egy alkalmas szerves oldószerben, például etanolban vagy bázis (savmegkötőanyag), például trietil-amin, nátrium-hidrogén-karbonát, kálium-karbonát vagy piridin jelenlétében, célszerűen 50–90 °C-on, előnyösen visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett forralás közben hajtjuk végre. A kapott terméket szokásos módon különíthetjük el és tisztíthatjuk.

Az (V) általános képletű kiindulási vegyületek ismert vegyületek vagy ismert módon állíthatók elő, például a fenti (1) módszernél említett C reakcióvázlat 1. lépésénél bemutatott módon.

A (IV) általános képletű vegyületek is hagyományos módon, például az E reakcióvázlatban bemutatott módon állíthatók elő. Ha a debenzilezéshez hidrogén-gázt használunk szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében, akkor az X helyén lévő karbonil-csoport -CH(OH)-csoporttá redukálódik.

(3) Az X helyén metilén-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek az F reakcióvázlatban bemutatott módon a megfelelő (VI) általános képletű vegyületek acilezésével állíthatók elő.

Az acilezést hagyományos módon, például valamely R<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>Cl vagy R<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>Br általános képletű savkloriddal vagy -bromiddal vagy valamely (R<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O általános képletű anhidriddel hajthatjuk végre. A reagáltatást jellegzetesen egy alkalmas szerves oldószerben, például metilén-kloridban szobahőmérsékleten végezzük. A reagáltatáshoz adott esetben savmegkötőanyagot, például trietil-amin, piridint, nátrium-hidrogén-karbonátot vagy kálium-karbonátot használunk. A savmegkötőanyag jelenléte előnyös, ha acilezőszerként egy szulfonil-kloridot vagy -bromidot használunk. Ilyenkor oldószerként előnyös piridint használni. A kapott terméket ismert módon különíthetjük el és tisztíthatjuk.

A (VI) általános képletű vegyületek lényegében a fenti (1) és (2) módszereknél ismertetett, például a G reakcióvázlatban bemutatott módon állíthatók elő.

Az X helyén -CH(OH)-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállíthatók a H reakcióvázlatban bemutatott módon is.

Az amino-védőcsoport jelenléte előnyös.

Jellegzetes amino-védőcsoportként említhetjük a benzil- és a terc-butilcsoportot, amelyek hidrogén-gázzal szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében, illetve trifluor-ecetsavval végzett kezelés útján távolíthatók el.

A benzilcsoport az előnyösen amino-védőcsoport.

A (IX) általános képletű oxiránokat a (III) általános képletű vegyületekkel való reagáltatását bázis, például trietil-amin és egy alkalmas szerves oldószer, például izopropanol jelenlétében, jellegzetesen 50–90 °C-on előnyösen visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett forralás közben hajtjuk végre. A (X) általános képletű terméket ismert módon különíthetjük el és tisztíthatjuk. Bármely amino-védőcsoportot ezután hagyományos módon távolíthatunk el. Így például a benzil-védőcsoportot szokásos módon hidrogénezéssel távolíthatjuk el, egy alkalmas szerves oldószerben, például etanolban, szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében, 344 kPa nyomáson és 40–70 °C-on. A végterméket ezután szokásos módon különíthetjük el és tisztíthatjuk.

198.014

A kiindulási (IX) általános képletű vegyületeket szokásos módon, például az 1. reakcióvázlatban bemutatott módon állíthatjuk elő.

(5) Az X helyén  $\text{-CH(OH)-}$  csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket azonban a leginkább célszerűen a megfelelő karbonilvegyületek, azaz X helyén karbonilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek redukálásával állíthatjuk elő. E célra az előnyös redukálószer a nátrium-bór-hidrid. A reagáltatást jellegzetesen etanolban, szobahőmérsékleten hajtjuk végre. Természetesen használhatunk más redukálószerket, például hidrogénázt katalizátor (például szénhordozós palládiumkatalizátor) jelenlétében, nátrium-ciano-bór-hidridet vagy lítium-alumínium-hidridet.

(6) A savaddíciós sokat hagyományos módon állíthatjuk elő, például úgy, hogy a szabad bázis oldalát például hidrogén-kloriddal vagy citromsavval reagáltatjuk, majd a söt szűrés vagy az oldat bepárlása útján elkülönítjük.

A találmányt közelebbről a következő kiviteli példákkal kívánjuk megvilágítani.

#### 1. Példa

##### (A) N-4-(metánszulfonamido)-fenil/-N-metil-benzil-amin (J reakcióvázlat)

Szobahőmérsékleten 22,43 g N-metil-benzil-amin, 50 g, a J. Med. Chem., 9. 88 (1966) szakirodalmi helyen ismertetett módon előállítható 4-(metánszulfonamido)-fenil-bromid és 17 g trietil-amin 500 ml etanollal készült keverékét 18 órán át keverjük, majd az oldószert eltávolítjuk. A maradékot híg sósavoldattal felvesszük, majd a kapott oldatot etil-acetáttal mossuk és a szerves fázist elöntjük. A vizes fázist nátrium-hidrogén-karbonáttal semlegesítjük, majd etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumot bepároljuk, majd a maradékot szilikagélén (a Merck cég által „Kieselgel 60” márkánéven forgalmazott termék) kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként hexán és etil-acetát elegyeit használva, mégpedig az utóbbi komponens térfogatarányát 0%-ról 100%-ra növelve. A megfelelő frakciók elkülönítése, majd bepárlása útján a cím szerinti vegyületet kapjuk olaj formájában. Az olaj megszilárdul dietil-éterrel végzett eldörzsöléskor. Így 32 g mennyiségben kapjuk a cím szerinti vegyületet.

NMR-spektrum ( $\text{CDCl}_3$ , delta, ppm): 8,0 (d, 2H, 7,4–7,2 (m, 7H), 3,75 (s, 2H), 3,7' (s, 2H), 3,1 (s, 3H) és 2,4 (s, 3H).

##### (B) 2-Hidroxi-N-metil-2-/4-(metánszulfonamido)-fenil/-etil-amin (K reakcióvázlat)

14,5 g N-4-(metánszulfonamido)-fenil/-N-metil-benzil-amin és 2,0 g 10 tömeg% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátor 300 ml etanollal készült keverékét szobahőmérsékleten 344 kPa hidrogéngáz-nyomáson 18 órán át keverjük, majd további 1,0 g katalizátort adagolunk hozzá és a hidrogénezést még 18 órán át folytatjuk. Ezt követően a reakcióelegyet szűrjük, majd a szűrletet bepároljuk. A kapott olajat (az előző lépésben ismertetett minőségű) szilikagélén kromatográfiásan tisztítjuk, az eluálást metilén-klorid és metanol elegyével végezve

úgy, hogy az utóbbi térfogataránya 0%-tól 20%-ig változik. A megfelelő frakciók elkülönítése, majd bepárlása után a cím szerinti vegyületet kapjuk 5 g mennyiségben, csapadék formájában. Ha az oszlopot metilén-klorid, metanol és ecetsav 8:20:0,25 térfogatarányú elegyével mossuk, akkor további 4 g termék különíthető el acetátsó formájában.

A cím szerinti vegyület egy kisebb mennyiségét átkristályosítva acetonitrilből 150–151 °C olvadáspontú kristályokat kapunk.

Elemzési eredmények a  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  képlet alapján:

számított: C: 49,2, H: 6,6, N: 11,5%,

talált: C: 48,8, H: 6,6, N: 11,1%.

NMR-spektrum ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , delta, ppm): 7,3 (q, 4H), 4,75 (dd, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

##### (C) 2-Hidroxi-2-/4-(metánszulfonamido)-fenil/-N-metil-N-2-(5-fenil-2H-piridazin-3-on-3-il)-etil/-etil-amin (L reakcióvázlat)

0,28 g 2-(5-fenil-2H-piridazin-3-on-2-il)-etil-bromid, 0,24 g 2-hidroxi-N-metil-2-/4-(metánszulfonamido)-fenil/-etil-amin és 0,22 g trietil-amin 30 ml etanollal készült elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával 4 órán át forraljuk, majd az oldószert eltávolítjuk és a maradékot mossuk, bepároljuk és a maradékot (az előzőekben említett minőségű) szilikagélén kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként etil-acetátot használva. A megfelelő frakciók elkülönítése, majd bepárlása után a cím szerinti vegyületet kapjuk csapadék formájában, melyet azután diizopropil-éterből átkristályosítunk. Így 0,1 g mennyiségben 108 °C olvadáspontú terméket kapunk.

Elemzési eredmények a  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$  képlet alapján:

számított: C: 52,0, H: 3,6, N: 10,0%,

talált: C: 51,6, H: 4,0, N: 10,0%.

#### 2. Példa

##### 2-Hidroxi-2-/4-(metánszulfonamid)-fenil/-N-metil-N-2-(5-benzil-2H-piridazin-3-on-2-il)-etil/-etil-amin-hidroklorid (M reakcióvázlat)

0,58 g, a későbbiekben ismertetendő 3. példa (A) lépése szerinti eljárással analóg módon előállított 2-(5-benzil-2H-piridazin-3-on-2-il)-etil-bromid, 0,48 g 2-hidroxi-N-metil-2-/4-(metánszulfonamido)-fenil/-etil-amin és 0,22 g trietil-amin etanollal készült elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával 2 órán át forraljuk, majd az oldószert eltávolítjuk és a maradékot metilén-kloriddal mossuk. A kapott oldatot vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, majd a szerves frakciót bepároljuk és a maradékot (a korábban említett minőségű) szilikagélén kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként metilén-klorid és metanol olyan elegyét használva, amelyben az utóbbi oldószert mennyisége 0%-tól 2%-ig változik. A megfelelő frakciók elkülönítése, majd bepárlása után olajat kapunk, amelyt etanolban feloldunk. A kapott oldatot dietil-éteres hidrogén-klorid-oldattal hígítjuk, majd szárazra pároljuk. A maradékot dietil-éterrel eldörzsölve 0,18 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

Elemzési eredmények a  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \times \text{HCl}$

képlet alapján:

számított: C: 56,0, H: 6,0, N: 11,4%,  
talált: C: 55,8, H: 5,7, N: 11,1%.

### 3. Példa

#### (A) 1-(4-Metil-2H-ftalazin-1-on-2-il)-etil-bromid (N reakcióvázlat)

Szobahőmérsékleten 6 g 4-metil-(2H)-ftalazin-1-on és 1,5 g 60%-os ásványolajos nátrium-hidrid-diszperzió dimetil-formammiddal készült szuszpenzióját addig keverjük, míg a hidrogénfejlődés alábbhagy. A szuszpenzióhoz ezután ötszörös térfogatmennyiségben vett 1,2-dibrom-etánt (25 ml) adunk, majd a keverést további 2 órán át folytatjuk. Ezt követően az oldószert eltávolítjuk, majd a maradékot etil-acetáttal felvesszük. A kapott oldatot telített vizes nátrium-klorid-oldattal kétszer mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. Szilikagélén (a korábban említett minőség) végzett kromatográfiás tisztítással (eluálószerként metilén-klorid és metanol olyan elegyét használva, amelyben az utóbbi oldószert mennyisége 0%-tól 5%-ig változik), a megfelelő frakciók elkülönítése és bepárlása után csapadékot kapunk, amelyet etanolból átkristályosítva 6,25 g mennyiségben a 102–103 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk, melyet a következő lépésben felhasználunk.

#### (B) 2-(4-Metil-2H-ftalazin-1-on-2-il)-N-metil- etil-amin-hidrobromid (O reakcióvázlat)

6,1 g 2-(4-metil-2H-ftalazin-1-on-2-il)-etil-bromid és 20 ml 30%-os etanos metil-amin-oldat 150 ml etanollal készült elegyét reakcióbombában 100 °C-on tartjuk 2 órán át, majd az oldószert eltávolítjuk és a maradékot etil-acetáttal eldörzsöljük. Az ekkor kapott sárga csapadékot etanolból átkristályosítjuk, amikor 5,03 g mennyiségben a 219–221 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

Elemzési eredmények a  $C_{12}H_{15}N_3O \times HBr$  képlet alapján:  
számított: C: 48,3, H: 5,4, N: 14,1%,  
talált: C: 48,2, H: 5,3, N: 14,1%.

#### (C) N-/4-(Metánszulfonamido)-fenacil/-N-metil- 2-(4-metil-2H-ftalazin-1-on-2-il)-etil-amin- -hemihidrát (P reakcióvázlat)

Szobahőmérsékleten 2 g 2-(4-metil-2H-ftalazin-2-on-2-il)-N-metil-etil-amin-hidrobromid, 1,8 g 4-(metánszulfonamido)-fenacil-bromid és 1,5 g trietil-amin 50 ml etanollal készült elegyét 2 órán át keverjük, majd az oldószert eltávolítjuk. A maradékot 100 ml metilén-kloridban feloldjuk, majd az oldatot vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélén (a korábban említett minőség) kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként metilén-klorid és metanol olyan elegyét használva, amelyben az utóbbi mennyisége 0%-tól 5%-ig változik. A megfelelő frakciók elkülönítése, majd bepárlása után olajat kapunk, amelyet etanollal eldörzsölve 1,63 g mennyiségben a 176–179 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

Elemzési eredmények a  $C_{21}H_{24}N_4O_4S \times 1/2 H_2O$  képlet alapján:

5 számított: C: 57,6, H: 5,8, N: 12,8%,  
talált: C: 58,0, H: 5,6, N: 12,6%.

A 4–17. példákban ismertetett vegyületeket a 3. példa (C) lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon állítjuk elő, az R reakcióvázlatban bemutatott eljárás szerint. A 4. 16. példákban n értéke 2, míg a 17. példában n értéke 3.

### 4. Példa

#### 15 N-/4-(Metánszulfonamido)-fenacil/-N-metil- 2-(2H-ftalazin-1-on-2-il)-etil-amin-hidroklorid /Het= (XXII) képletű csoport/

3,0 g 2-(2H-ftalazin-1-on-2-il)-N-metil-etil-amin, 4,3 g 4-(metánszulfonamido)-fenacil-bromid és 2,2 g trietil-amin etanollal készült elegyét szobahőmérsékleten 16 órán át reagáltatva 1,3 g mennyiségben a 251 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

20 Elemzési eredmények a  $C_{20}H_{22}N_4O_4S \times HCl$  képlet alapján:  
számított: C: 53,3, H: 5,1, N: 12,4%,  
talált: C: 53,4, H: 5,2, N: 12,9%.

### 5. Példa

#### 30 N-/4-(Metánszulfonamido)-fenacil/-N-metil-2- (6-klór-2H-izindolin-1-on-2-il)-etil- amin-hidroklorid /Het= (XXIII) képletű csoport/

35 1,7 g 2-(6-klór-2H-izindolin-1-on-2-il)-N-metil-etil-amin, 2,0 g 4-(metánszulfonamido)-fenacil-bromid és 1,45 g trietil-amin etanollal készült elegyét szobahőmérsékleten 16 órán át reagáltatva 0,7 g mennyiségben sárga csapadék formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR ( $CDCl_3$ , delta, ppm): 7,0–8,0 (m, 7H), 4,4 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,85 (t, 2H), 2,50 (s, 3H).

40

### 6. Példa

#### 45 N-/4-(Metánszulfonamido)-fenacil/-N-metil-2- (2H-izindolin-1-on-2-il)-etil-amin /Het= (XXIV) képletű csoport/

50 2,0 g 2-(2H-izindolin-1-on-2-il)-N-metil-etil-amin, 2,92 g 4-(metánszulfonamido)-fenacil-bromid és 1,45 g trietil-amin etanollal készült elegyét szobahőmérsékleten 16 órán át reagáltatva 2,3 g mennyiségben sárga olaj formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum ( $CDCl_3$ , delta, ppm): 7,06–8,06 (m, 8H), 4,45 (s, 2H), 3,9 (s, 2H), 3,85 (t, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,91 (t, 2H), 2,55 (s, 3H).

55

### 7. Példa

#### 60 N-/4-(Metánszulfonamido)-fenacil/-N-metil-2- (3H-kinazolin-4-on-3-il)-etil-amin /Het= (XXV) képletű csoport/

2,03 g 2-(3H-kinazolin-4-on-3-il)-N-metil-etil-

-amin, 2,92 g (4-metánszulfonamido)-fenacil-bromid és 1,1 g trietil-amin etanollal készült elegyét szobahőmérsékleten 16 órán át reagáltatva 2,0 g mennyiségben színtelen csapadék formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum ( $\text{CDCl}_3$ , delta, ppm): 7,02–8,3 (m, 9H), 4,12 (t, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,97 (t, 2H), 2,50 (s, 3H).

#### 8. Példa

N-/4-(Metánszulfonamido)-fenacil/-N-metil-2-(2H-3,4-dihidro-izokinol-1-on-2-il)-etil-amin  
/Het= (XXVI) képletű csoport/

1,5 g 2-(2H-3,4-dihidro-izokinol-1-on-2-il)-N-metil-etil-amin, 2,1 g 4-(metánszulfonamido)-fenacil-bromid és 2 g trietil-amin etanollal készült elegyét szobahőmérsékleten 18 órán át reagáltatva 1,7 g mennyiségben olaj formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum ( $\text{CDCl}_3$ , delta, ppm): 8,3 (d, 1H), 7,9–6,95 (m, 8H), 6,35 (d, 1H), 4,1 (t, 2H), 3,8 (s, 2H), 2,95 (m, 5H), 2,4 (s, 3H).

#### 9. Példa

N-/4-(Metánszulfonamido)-fenacil/-N-metil-2-(2H-izokinol-1-on-2-il)-etil-amin  
/Het= (XXVII) képletű csoport/

0,5 g 2-(2H-izokinol-1-on-2-il)-N-metil-etil-amin, 0,75 g 4-(metánszulfonamido)-fenacil-bromid és 0,8 g trietil-amin etanollal készült elegyét szobahőmérsékleten 18 órán át reagáltatva 0,75 g mennyiségben sárga hab formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum ( $\text{CDCl}_3$ , delta, ppm): 8,45 (d, 1H), 7,95–7,0 (m, 8H), 6,5 (d, 1H), 4,2 (t, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,95 (t, 2H), 2,5 (s, 3H).

#### 10. Példa

N-/4-(Metánszulfonamido)-fenacil/-N-metil-2-(1H-1,3-dihidro-kinol-2-on-1-il)-etil-amin  
/Het= (XVIII) képletű csoport/

0,93 g 2-(1H-3,4-dihidro-kinol-2-on-1-il)-etil-amin, 1,33 g 4-(metánszulfonamido)-fenacil-bromid és 1,36 g trietil-amin etanollal készült elegyét szobahőmérsékleten 18 órán át reagáltatva 0,96 g mennyiségben sárga hab formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

Elemzési eredmények a  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{S} \times 1/3 \text{ EtOAc}$  képlet alapján  
számított: C: 60,3, H: 6,3, N: 9,45%  
talált: C: 60,0, H: 6,2, N: 9,6 %.

NMR-spektrum ( $\text{CDCl}_3$ , delta, ppm): 8,05 (d, 2H), 7,4–7,0 (m, 4H), 4,15 (t, 2H), 3,9 (s, 2H), 3,1 (s, 3H), 2,8 (m, 6H), 2,5 (s, 3H).

#### 11. Példa

N-/4-(Metánszulfonamido)-fenacil/-N-metil-2-(1H-3,4-dihidro-8-metil-kinol-2-on-1-il)-etil-amin és citrátsója /Het= (XXX) képletű csoport/

(A) 0,9 g 2-(1H-3,4-dihidro-8-metil-kinol-2-on-1-il)-etil-amin, 1,2 g 4-(metánszulfonamido)-fenacil-bromid és 1,25 g trietil-amin elegyét szobahőmérsékleten 16 órán át reagáltatva a cím szerinti vegyületet kapjuk 0,43 g mennyiségben hab formájában.

NMR-spektrum ( $\text{CDCl}_3$ , delta, ppm): 7,9 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,0 (m, 3H), 4,15 (t, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,1 (s, 3H), 2,8 (m, 2H), 2,6 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

(B) Az (A) lépésben kapott termék egy részét di-etil éteres citromsav-oldattal kezelve a megfelelő citrátsót kapjuk dihidrát formájában.

Elemzési eredmények a  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{S} \times \text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 \times 2 \text{ H}_2\text{O}$  képlet alapján:

számított: C: 51,1, H: 6,0, N: 6,4%,  
talált: C: 51,5, H: 5,6, N: 6,0%.

#### 12. Példa

N-/4-(Metánszulfonamido)-fenacil/-N-metil-2-(1H-3,4-dihidro-4-metil-kinol-1-il)-etil-amin  
/Het= (XXXI) képletű csoport/

1,47 g 2-(1H-3,4-dihidro-4-metil-kinol-2-on-1-il)-N-metil-etil-amin, 1,97 g 4-(metánszulfonamido)-fenacil-bromid és 1,95 g trietil-amin elegyét szobahőmérsékleten 18 órán át reagáltatva 1,3 g mennyiségben hab formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum ( $\text{CDCl}_3$ , delta, ppm): 8,05 (d, 2H), 7,4–7,0 (m, 6H), 4,2 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,1 (m, 5H), 2,8 (m, 3H), 2,5 (s, 3H), 1,3 (d, 3H).

#### 13. Példa

N-/4-(Metánszulfonamido)-fenacil/-N-metil-2-(benzoxazol-2-on-3-il)-etil-amin  
/Het= (XVI) képletű csoport/

1,0 g 2-(benzoxazol-2-on-3-il)-N-metil-etil-amin, 1,52 g 4-(metánszulfonamido)-fenacil-bromid és 0,5 g nátrium-hidrogén-karbonát 50 ml acetonitrilrel készült elegyét szobahőmérsékleten 18 órán át reagáltatva 0,2 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum ( $\text{CDCl}_3$ , delta, ppm): 7,65, (d, 2H), 6,8–7,2 (m, 7H), 3,6–4,0 (m, 4H), 2,8–3,1 (m, 5H), 2,5 (s, 3H).

#### 14. Példa

N-/4-(Metánszulfonamido)-fenacil/-N-metil-2-(kinol-2-on-1-il)-etil-amin  
/Het= (XXIX) képletű csoport/

0,15 g 2-(kinol-2-on-1-il)-N-metil-etil-amin, 0,22 g 4-(metánszulfonamido)-fenacil-bromid és 0,2 g trietil-amin elegyét szobahőmérsékleten 18 órán át reagáltatva 0,16 g mennyiségben hab formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum ( $\text{CDCl}_3$ , delta, ppm): 7,95 (d, 2H), 7,15–7,7 (m, 7H), 6,65 (d, 1H), 4,5 (t, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,1 (s, 3H), 2,85 (t, 2H), 2,55 (s, 3H).

## 15. Példa

N-/4-(Metánszulfonamido)-fenacil/-N-metil-2-(kinol-2-il)-etil-amin  
/Het= XVII) képletű csoport/

0,37 g 2-(kinol-2-il)-N-metil-etil-amin, 0,58 g 4-(metánszulfonamido)-fenacil-bromid és 0,22 g trietil-amin elegyét szobahőmérsékleten 18 órán át reagáltatva 0,3 g mennyiségben sűrű olaj formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

## 16. Példa

N-/4-(Metánszulfonamido)-fenacil/-N-metil-2-(indol-2-il)-etil-amin  
/Het= XVIII) képletű csoport/

1,0 g 2-(indol-2-il)-N-metil-etil-amin, 1,83 g 4-(metánszulfonamido)-fenacil-bromid és 1,9 g trietil-amin elegyét szobahőmérsékleten 16 órán át reagáltatva 0,76 g mennyiségben hab formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum ( $\text{CDCl}_3$ , delta, ppm): 8,10-7,00 (m, 10H), 3,8 (s, 2H), 2,9 (m, 7H), 2,5 (s, 3H).

## 17. Példa

N-/4-(Metánszulfonamido)-fenacil/-N-metil-3-(2H-ftalazin-1-on-2-il)-propil-amin  
/Het= XXII) képletű csoport/

0,75 g 3-(2H-ftalazin-1-on-2-il)-N-metil-propil-amin, 1,0 g 4-(metánszulfonamido)-fenacil-bromid és 1,0 g trietil-amin elegyét szobahőmérsékleten 16 órán át reagáltatva 0,57 g mennyiségben, hab formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum ( $\text{CDCl}_3$ , delta, ppm): 8,4 (d, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,1 (d, 2H), 7,8 (m, 3H), 7,25 (d, 2H), 4,3 (t, 2H), 3,8 (s, 2H), 3,1 (s, 3H), 2,65 (t, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,1 (kvintett, 2H).

A 4. példában kiindulási anyagként alkalmazott heterociklusos etil-amin-származékot a következő képpen állítjuk elő.

## 1. Referenciapélda

(A) 2-(2H-ftalazin-1-on-2-il)-N-metil-N-benzil-etil-amin-hidroklorid (S reakcióvázat)

50 °C-on keverés közben 14,6 g 2H-ftalazin-1-on vízmentes dietil-formamiddal készült oldatához kis adagokban hozzáadunk 4,5 g 60%-os ásványolajos nátrium-hidrid-diszperziót. 4 óra elteltével a reakcióelegyhez 18,35 g N-benzil-N-metil-2-klór-etil-amin adunk, majd a keverést 50 °C-on 18 órán át folytatjuk. Ezután az oldószert eltávolítjuk, majd a maradékot víz és metilén-klorid között megosztjuk. A vizes fázist metilén-kloriddal még kétszer extraháljuk, majd az egyesített szerves fázisokat bepároljuk. Az ekkor kapott olajat (a korábban említett minőségű) szilikagélén kromatográfián tisztítjuk, eluálószerként metilén-kloridot használva. A megfelelő frakciók elkülönítése, majd bepárlása után a cím szerinti vegyületnek megfelelő szabad bázist kapjuk 23,8 g mennyiségben, sárga olaj formájában. Ebből

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

az olajból 0,5 g-ot feloldunk dietil-éterben, majd a kapott oldathoz dietil-éteres hidrogén-klorid-oldatot adunk. A kivált csapadékot elkülönítjük, majd etil-acetát és metanol elegyből átkristályosítjuk. Így 0,45 g mennyiségben a 198-200 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

Elemzési eredmények a  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O} \times \text{HCl}$  képlet alapján.

számított: C: 56,55, H: 6,1, N: 12,7%,

talált: C: 65,15, H: 6,0, N: 12,7%.

(B) 2-(2H-ftalazin-1-on-2-il)-N-metil-etil-amin-hidroklorid (T reakcióvázat)

41,5 g 2-(2H-ftalazin-1-on-2-il)-N-metil-benzil-etil-amin és 4,1 g 5 tömeg% fém tartalmú szénhidrogén-palládiumkatalizátor 1000 ml etanol és 50 ml tömény sósavoldat elegyével készült szuszpenzióját szobahőmérsékleten és 344 kPa hidrogéngáz-nyomáson 18 órán át keverjük, majd a reakcióelegyet szűrjük és bepároljuk. A kapott csapadékot izopropanolból átkristályosítva 22,5 g mennyiségben a 200-201 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

Elemzési eredmények a  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O} \times \text{HCl}$  képlet alapján.

számított: C: 55,1, H: 5,9, N: 17,5%,

talált: C: 55,0, H: 5,8, N: 17,3%.

Az 5, 7 és 10-14. példákban kiindulási anyagként használt heterociklusos etil-amin-származékokat, továbbá a 17. példában kiindulási anyagként használt heterociklusos propil-amin-származékot mind-mind az 1. referenciapélda (A) és (B) lépéseiben ismertetett módszerrel analóg módon állítjuk elő.

A 8. példában használt 2-(2H-3,4-dihidro-izokinol-1-on-2-il)-N-metil-etil-amin az 1. referenciapélda és (B) lépéseiben ismertetett módszerhez hasonló módon állíthatjuk elő, azzal a különbséggel, hogy izokinol-1-ont használunk, illetve a (B) hidrogénezési lépésben az izokinolonil-csoportot 3,4-dihidro-izokinolonil-csoporttá alakítjuk.

A 9. példában kiindulási anyagként használt heterociklusos etil-amin-származékot a 3. példa (A) és (B) lépéseiben ismertetett módszerrel analóg módon állíthatjuk elő.

A 15. és 16. példákban kiindulási anyagként használt heterociklusos etil-amin-származékok ismert vegyületek. Az indol kereskedelmi forgalomban kapható, míg a kinolint a Monatsch. Chem., 83. 926 (1952) szakirodalmi helyen ismertetik.

## 18. Példa

(A) N-Metil-N-(4-nitro-fenil)-2-(2H-ftalazin-1-on-2-il)-etil-amin-hidroklorid  
(U reakcióvázat)

9,21 g 4-nitro-fenil-bromid, 7,4 g, az 1. referenciapéldaiban ismertetett módon előállítható (2H-ftalazin-1-on-2-il)-N-metil-etil-amin és 5,54 g kálium-karbonát 200 ml acetonnitrilrel készült elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett forralás közben 48 órán át keverjük, majd szárazra pároljuk. A maradékot víz és metilén-klorid között meosztjuk, majd a vizes fázist metilén-kloriddal kétszer extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és

bepároljuk, 12,8 g mennyiségben sötétbarna olajat kapva. Ezt az olajat feloldjuk vízmentes dietil-éterben, majd a kapott oldathoz hozzáadunk dietil-éteres hidrogén-klorid-oldatot mindaddig, míg a csapadékkiválás teljessé nem válik. A képződött halványbarna csapadékot etil-acetát és metanol elegyből kristályosítva 7,56 g mennyiségben 204–205 °C olvadáspontú fehér kristályok alakjában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR-spektrum ( $\text{CDCl}_3$ , delta, ppm): 7,8–8,5 (m, 9H), 4,4 (t, 2H), 3,0–3,7 (m, 7H).

(B) N-(4-Amino-fenetil)-N-metil-2-(2H-ftálazin-1-on-2-il)-etil-amin  
(V) reakcióvázlat)

13,05 g 6n(II)-klorid-dihidrát tömény sósavoldattal készült oldatát 55 °C-on keverjük, és 1 óra leforgása alatt kis adagokban hozzáadunk 7,5 g N-metil-N-(4-nitro-fenetil)-2-(2H-ftálazin-1-on-2-il)-etil-amin-hidrokloridot. Az adagolás befejezése után a kapott oldatot 100 °C-on tartjuk 4 órán át, majd a vízben lehűtött oldatot tört jég és 500 ml 20%-os vizes nátrium-hidroxid-oldat elegyébe öntjük. A kapott vizes elegyet metilén-kloriddal háromszor extraháljuk, majd az egyesített szerves extraktumot magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A kapott 6,0 g halványsárga olajat (a korábban megadott minőségű) szilikagélén kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként metilén-kloridot használva. A megfelelő frakciók elkülönítése, majd bepárlása után 3,5 g mennyiségben halványsárga olaj formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk, amelyet további tisztítás nélkül felhasználunk a példa (C) lépésében.

(C) N-/4-(Metánszulfonamido)-fenetil/-N-metil-2-(2H-ftálazin-1-on-2-il)-etil-amin-hidroklorid  
(W reakcióvázlat)

2,0 g N-(4-amino-fenetil)-N-metil-2-(2H-ftálazin-1-on-2-il)-etil-amin 15 ml metilén-kloriddal készült oldatához keverés közben cseppenként hozzáadunk 0,7 g metánszulfonil-kloridot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 16 órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet szárazra pároljuk, amikor 2,8 g mennyiségben fehér csapadékot kapunk. A csapadékhoz nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk, majd az így kapott elegyet metilén-kloriddal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumot magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és bepároljuk, 2,3 g mennyiségben sárga olajat kapva. Ezt az olajat ezután (a korábban megadott minőségű) szilikagélén kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként etil-acetátot használva. A megfelelő frakciók elkülönítése, majd bepárlása után színtelen olajat kapunk, amelyet vízmentes dietil-éterben feloldunk. Ezután az oldathoz fölöslegben dietil-éteres hidrogén-klorid-oldatot adunk. A kivált csapadék szárítás után 1,6 g mennyiségben a 158–160 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet adja.

Elemzési eredmények a  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} \times \text{HCl}$  képlet alapján:

számított: C: 54,98, H: 5,77, N: 12,82%,  
talált: C: 54,77, H: 6,06, N: 12,42%.

19. és 20. Példák

- 5 A következő vegyületeket a 18. példa (C) lépésében ismertetett módszerhez hasonló módszerrel állíthatjuk elő, metánszulfonil-klorid helyett metánszulfonsavanhidridet használva.

19. Példa

- 10 N-Etil-N-/4-(metánszulfonamido)-fenetil/-2-(2H-ftálazin-1-on-2-il)-etil-amin

- 15 320 mg N-(4-amino-fenetil)-N-etil-2-(2H-ftálazin-1-on-2-il)-etil-amin és 166 mg metánszulfonsavanhidrid 10 ml metilén-kloriddal készült elegyét szobahőmérsékleten 16 órán át reagáltatva 140 mg mennyiségben a 101–103 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

- 20 NMR-spektrum ( $\text{CDCl}_3$ , delta, ppm): 8,45 (d, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,8 (m, 3H), 7,15 (q, 4H), 4,35 (t, 2H), 3,0–3,02 (m, 5H), 2,75 (m, 6H), 1,05 (t, 3H).

20. Példa

- 25 N-/4-(Metánszulfonamido)-fenetil/-N-metil-2-(1H-3,4-dihidro-kinol-2-on-1-il)-etil-amin-citrát

- 30 520 mg N-(4-amino-fenetil)-N-metil-2-(1H-3,4-dihidro-kinol-2-on-1-il)-etil-amin és 280 mg metánszulfonsavanhidrid 150 ml metilén-kloriddal készült elegyét szobahőmérsékleten 16 órán át reagáltatva színtelen olajat kapunk, amelyet dietil-éteres citromsav-oldattal kezelve a cím szerinti vegyületet kapjuk.

- 35 NMR-spektrum ( $\text{CDCl}_3$ , delta, ppm): 7,0–7,4 (m, 8H), 4,3–4,45 (t, 2H), 3,3–3,5 (m, 4H), 2,6–3,2 (m, 16H).

- 40 Az N-etil-2-(2H-ftálazin-1-on-2-il)-etil-amin az 1. referenciapélda (A) és (B) lépéseiben ismertetett módszerhez hasonló módon állítható elő, N-benzil-N-etil-2-klór-etil-amin, 2H-ftálazin-1-ont és nátrium-hidridet használva dimetil-formamidban.

- 45 A 19. példában kiindulási anyagként használt N-(4-amino-fenetil)-N-etil-2-(2H-ftálazin-1-on-2-il)-etil-amin a 18. példa (A) és (B) lépéseiben ismertetett módszerhez hasonló módon állíthatjuk elő, kiindulási anyagként N-etil-2-(2H-ftálazin-1-on-2-il)-etil-amin, 4-nitro-fenetil-bromidot és kálium-karbonáttal használva.

- 50 Az N-metil-2-(1H-3,4-dihidro-kinol-2-on-1-il)-etil-amin előállítható az 1. referenciapélda (A) és (B) lépéseiben ismertetett módszerhez hasonló módon, N-benzil-N-metil-2-klór-etil-aminból, 1H-3,4-dihidro-kinol-2-on-ból és nátrium-hidridből kiindulva. A 20. példában kiindulási anyagként használt N-(4-amino-fenetil)-N-metil-2-(1H-3,4-dihidro-kinol-2-on-1-il)-etil-amin a 18. példa (A) és (B) lépéseiben ismertetett módszerhez hasonló módon állítható elő, N-metil-2-(1H-3,4-dihidro-kinol-2-on-1-il)-etil-aminból, 4-nitro-fenetil-bromidból és kálium-karbonáttól kiindulva.

21. Példa

- 60 N-(2-Hidroxi-2-/4-(metánszulfonamido)-fenil-etil)-N-metil-2-(4-metil-2H-ftálazin-1-on-2-il)-etil-amin-hidroklorid-hemihidrát

## (X reakcióvázlat)

1,5 g, a 3. példa (C) lépésében ismertetett módon előállítható N-4-(metánszulfonamido)-fenacil/-N-metil-2-(4-metil-2H-ftalazin-1-on-2-il)-etil-amin-hemihidrát és kétszer 200 mg mennyiségű szemcse formájában felhasznált nátrium-bór-hidrid 50 ml etanollal készült szuszpenzióját szobahőmérsékleten 1 éjszakán át keverjük, majd az oldószert eltávolítjuk és a maradékot 100 ml metilén-kloriddal felvesszük. A kapott oldatot 25 ml 2 mólós sósavoldattal hígítjuk, majd nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal semlegesítjük és a szerves fázist elválasztjuk. A vizes fázist 100 ml metilén-kloriddal extraháljuk, majd a két szerves fázist összeöntjük, nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A kapott sárga színű olajat (a korábban említett minőségű) szilikagélén kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként metilén-klorid és metanol olyan elegyét használva, amelyben az utóbbi oldószer mennyisége 0%-tól 5%-ig változik. A megfelelő frakciók elkülönítése, majd bepárlása út-

ján az előállítani kívánt terméket kapjuk olaj formájában, amelyet etil-acetáttal felvesszünk. A kapott oldathoz dietil-éteres hidrogén-klorid-oldatot adva a cím szerinti vegyületet kapjuk, amelyet szűrés útján elkülönítünk és vákuumban szárítunk. Így 1,35 g mennyiségben 154–157 °C olvadáspontú terméket kapunk.

Elemzési eredmények a  $C_{21}H_{26}N_4O_4S \times 1/2H_2O$  képlet alapján:  
számított: C: 53,0, H: 5,9, N: 11,8%,  
talált: C: 53,0, H: 5,8, N: 11,7%.

## 22–34. Példák

A következőkben ismertetett vegyületek az előző példákban ismertetett módszerhez hasonló módon állíthatók elő, az Y reakcióvázlatban bemutatott módon. A 22–33. példákban n értéke 2, míg a 34. példában n értéke 3. Ezekben a termékekben az oldószer-tartalmat nagy térfelbontású NMR-módszerrel határozzuk meg.

| A példa<br>sorszáma | Het képletének<br>száma | n | Elkülönített<br>forma                                                  | o.p. (°C)                     | Elemzési eredmények %-ban<br>(számított értékek zárójelben) |              |                |
|---------------------|-------------------------|---|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------|----------------|
|                     |                         |   |                                                                        |                               | C                                                           | H            | N              |
| 22.                 | (XXII)                  | 2 | hidroklorid                                                            | 174                           | 51,25<br>(51,0)                                             | 5,8<br>(5,8) | 11,6<br>(11,9) |
| 23.                 | (XXIV)                  | 2 | hidroklorid                                                            | 104                           | 54,1<br>(54,6)                                              | 5,8<br>6,0   | 9,6<br>9,55)   |
| 24.                 | (XXIII)                 | 2 | hidroklorid                                                            | 138                           | 50,4<br>(50,6)                                              | 5,4<br>5,3   | 8,7<br>8,9)    |
| 25.                 | (XXV)                   | 2 | szabad bázis                                                           | 174                           | 57,2<br>(57,7)                                              | 5,8<br>5,8   | 13,2<br>13,45) |
| 26.                 | (XXVI)                  | 2 | hidroklorid-hidrát                                                     | Hab formájában<br>elkülönítve | 53,7<br>(53,4)                                              | 6,1<br>6,4   | 8,8<br>8,9)    |
| 27.                 | (XXVII)                 | 2 | szabad bázis (1/8 mól<br>CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -t tartalmaz) | "                             | 59,1<br>(59,5)                                              | 6,1<br>6,15  | 10,1<br>9,9)   |
| 28.                 | (XXVIII)                | 2 | citrát-szeszkuhidrát<br>(1/5 mól etil-acetátot<br>tartalmaz)           | "                             | 51,6<br>(51,85)                                             | 6,0<br>6,3   | 6,15<br>6,4)   |
| 29.                 | (XXXI)                  | 2 | szabad bázis<br>hemihidrát                                             | hab formájában<br>elkülönítve | 59,5<br>(59,1)                                              | 7,2<br>6,8   | 9,4<br>9,4)    |
| 30.                 | (XXX)                   | 2 | szabad bázis hemihid-<br>rát 1/4 mól acetátot<br>tartalmaz             | "                             | 59,7<br>(60,4)                                              | 7,0<br>6,8   | 9,1<br>9,0)    |
| 31.                 | (XXXIII)                | 2 | hidroklorid-hidrát                                                     | 150–151                       | 51,1<br>(51,4)                                              | 5,7<br>6,0   | 8,6<br>8,6)    |
| 32.                 | (XXXII)                 | 2 | szabad bázis 1/4 mól<br>CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -t tartalmaz   | hab formájában<br>elkülönítve | 53,1<br>(53,2)                                              | 5,6<br>5,55  | 10,2<br>9,85)  |
| 33.                 | (XXXIV)                 | 2 | szabad bázis 1/2 mól<br>CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -t tartalmaz   | "                             | 59,6<br>(59,5)                                              | 6,0<br>6,3   | 10,0<br>10,3)  |
| 34.                 | (XXII)                  | 3 | szabad bázis 1/8 mól<br>CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -t tartalmaz   | "                             | 58,0<br>(57,5)                                              | 5,95<br>6,00 | 12,6<br>12,7)  |

198.014

## 35. Példa

(A) 4-(N-Benzil-metánszulfonamido)-acetofenon  
(Z reakcióvázat)

50 g 4-(metánszulfonamido)-acetofenon, 40,1 g benzil-bromid és 32,5 g kálium-karbonát metil-etil-ketonnal készült elegyét keverés közben visszafolyatósító hűtő alkalmazásával 4 órán át forraljuk, majd lehűtjük, az oldószert elpárologtatjuk és a maradékot metilén-kloriddal felvesszük. Az így kapott oldatot kétszer vízzel, háromszor 2 mólos nátrium-hidroxid-oldattal és kétszer telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. Az ekkor kapott csapadékot dietil-éterrel eldörzsöljük, majd etil-acetátból átkristályosítjuk. Így 62 g mennyiségben a 122–123 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

Elemzési eredmények a  $C_{16}H_{17}NO_3S$  képlet alapján:

számított: C: 63,3, H: 5,65, N: 4,6%,  
talált: C: 63,7, H: 5,6, N: 4,7%.

## (B) 4-(N-Benzil-metánszulfonamido)-fenacil-bromid (AA reakcióvázat)

Szobahőmérsékleten keverés közben 10 g 4-(N-benzil-metánszulfonamido)-acetofenon 200 ml dioxánnal készült szuszpenziójához cseppenként hozzáadjuk 8,18 g dioxán-dibromid 50 ml dioxán és 30 ml dietil-éter elegyével készült oldatát, majd az adagolás befejezése után a keverést még 2 órán át folytatjuk. Ezt követően az oldószert eltávolítjuk, majd a visszamaradó olajat dietil-éterrel eldörzsöljük, lehűtjük és a kivált szintelen csapadékot kiszűrjük. Ennek a csapadéknak etil-acetát és hexán elegyéből végzett átkristályosításakor 7,3 g mennyiségben a 101–103 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

Elemzési eredmények a  $C_{16}H_{16}BrNO_3S$  képlet alapján:

számított: C: 50,3, H: 4,2, N: 3,7%,  
talált: C: 50,6, H: 4,1, N: 3,5%.

## (C) 2-/4-(N-benzil-metánszulfonamido)-fenil/-oxirán (AB reakcióvázat)

Szobahőmérsékleten 30 g 4-(N-benzil-metánszulfonamido)-fenacil-bromid és 4 g nátrium-bór-hidrid 500 ml etanollal készült oldatát 18 órán át keverjük, majd az oldószert eltávolítjuk és a maradékot etil-acetáttal felvesszük. A kapott oldatot nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal háromszor és telített nátrium-klorid-oldattal szintén háromszor mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A kapott olajat (a korábban említett minőségű) szilikagélén kromatográfiásan tisztítjuk, metilén-kloriddal eluálva. A terméket tartalmazó frakciókat összeöntjük, majd bepároljuk. Az ekkor kapott csapadékot hexánnal eldörzsöljük. A kivált anyagot elkülönítve 13 g mennyiségben a 89–92 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

Elemzési eredmények a  $C_{16}H_{17}NO_3S$  képlet alapján:

számított: C: 63,3, H: 5,65, N: 4,6%,  
talált: C: 63,1, H: 5,4, N: 4,5%.

## (D) N-[2-/4-(N-Benzil-metánszulfonamido)-fenil]-2-hidroxi-etil-N-metil-2-(ftalazin-1-on-2-il)-etil-amin (AC reakcióvázat)

Visszafolyatósító hűtő alkalmazásával végzett forralás közben 1,5 g 2-/4-(N-benzil-metánszulfonamido)-fenil/-oxirán, 1,4 g N-metil-2-(ftalazin-1-on-2-il)-etil-amin és 1,4 g trietil-amin 50 ml izopropanollal készült elegyét 5 órán át keverjük, majd az oldószert elpárologtatjuk és a maradékot metilén-kloridban feloldjuk. Az így kapott oldatot nátrium-karbonát-oldattal háromszor és telített nátrium-klorid-oldattal ugyancsak háromszor mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A kapott olajat szilikagélén (a korábban említett minőségű) oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként metilén-klorid és metanol olyan elegyét használva, amelyben az utóbbi oldószert mennyisége 0%-tól 2%-ig változik. A megfelelő frakciók kombinálása, majd bepárlása után habot kapunk, amelyet (a korábban említett minőségű) szilikagélén másodszor is kromatografálásnak vetünk alá, ez alkalommal eluálószerként metil-izobutil-keton és acetone olyan elegyét használva, amelyben az utóbbi mennyisége 0%-tól 20%-ig változik. A megfelelő frakciókat összeöntjük, majd bepároljuk. A maradékot dietil-éterből újból bepárolva a cím szerinti vegyületet kapjuk 450 mg mennyiségben hab formájában.

Elemzési eredmények a  $C_{27}H_{30}N_4O_4S$  + oldószert alapján:

számított: C: 63,7, H: 6,1, N: 10,7%,  
talált: C: 63,6, H: 6,0, N: 10,45%.

<sup>1</sup>H-NMR vizsgálat tanúsága szerint oldószerként 1/12 mól metil-izobutil-ketont, 1/20 mól metilén-kloridot és 1/20 mól dietil-étert tartalmaz.

## (E) N-[2-/4-(Metánszulfonamido)-fenil]-2-hidroxi-etil-N-metil-2-(ftalazin-1-on-2-il)-etil-amin (AD reakcióvázat)

50 °C-on és 344 kPa hidrogéngáz-nyomáson 0,4 g a fenti (D) lépésben szolvát formájában kapott N-[2-/4-(N-benzil-metánszulfonamido)-fenil]-2-hidroxi-etil-N-metil-2-(ftalazin-1-on-2-il)-etil-amin és 0,1 g 5 tömeg% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátor 50 ml etanollal készült elegyét 18 órán át keverjük, majd szűrjük és az etanolt eltávolítjuk. A maradékot metilén-kloridban feloldjuk, majd háromszor nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, és háromszor telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A kapott olajat (a korábban megadott minőségű) szilikagélén oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként metilén-klorid és metanol olyan elegyét használva, amelyben az utóbbi oldószert mennyisége 0%-tól 2%-ig változik. A megfelelő frakciókat kombináljuk, majd bepároljuk. A kapott olaj dietil-éterben 14 órán át végzett keverés után megszilárdul. Szűrőssel 0,11 g mennyiségben a 134–137 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

Elemzési eredmények a  $C_{26}H_{24}N_4O_4S \times 1/6 Et_2O$  képlet (<sup>1</sup>H-NMR vizsgálat tanúsága szerint szolvát) alapján:

számított: C: 57,9, H: 6,03, N: 13,1%,  
talált: C: 57,8, H: 5,9, N: 13,3%.

## 36. Példa

## (A) O-(Metánszulfonil)-4-(metánszulfonamido)-fenetilalkohol (AE reakcióvázat)

Keverés közben 41,15 g (0,3 mól) 4-amino-fenetil-alkohol 350 ml piridinnel készült oldatához cseppenként hozzáadunk 73,3 g (0,64 mól) metánszulfonil-kloridot, az adagolás közben a reakcióelegy hőmérsékletét 0 °C és 5 °C között tartva. Az adagolás befejezése után a keverést 0 °C-on 30 percen át, majd szobahőmérsékleten 2 órán át folytatjuk. Ezt követően a reakcióelegyet vízbe öntjük, a kivált csapadékot szűrjük, vízzel mossuk és ezután etil-acetátból átkristályosítjuk. Így 55,9 g mennyiségben a 135–137 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

Elemzési eredmények a  $C_{10}H_{15}N_2S_2$  képlet alapján:

számított: C: 40,9, H: 5,15, N: 4,8%,  
talált: C: 40,6, H: 5,2, N: 4,9%.

## (B) N-Metil-n-4-(metánszulfonamido)-fenetil-2-(kinol-2-il)-etil-amin-dihidroklorid (AF reakcióvázat)

1,47 g O-(metánszulfonil)-4-(metánszulfonamido)-fenetilalkohol, 0,94 g N-metil-2-(kinol-2-il)-etil-amin, 1,6 g kálium-karbonát és 0,74 g nátrium-jodid 35 ml acetonitrilrel készült elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával 17 órán át forraljuk, majd lehűtjük, szűrjük és a szűrletet vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot etil-acetátban feloldjuk, majd a kapott oldatot vízzel és ezután 2 mólos sósavoldattal mossuk. A savas fázist nátrium-karbonát-oldattal pH = 8 értékig meglúgosítjuk, majd etil-acetáttal extraháljuk. Az ekkor kapott szerves fázist vákuumban bepároljuk, majd a visszamaradó olajat szilikagélén oszlop-kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként metilén-klorid és metanol olyan elegyét használva, amelyben az utóbbi oldószer mennyisége 3%-tól 5%-ig változik. A terméket tartalmazó frakciókat kombináljuk, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetáttal felvesszük, majd a kapott oldatot dietil-éteres hidrogén-klorid-oldattal hígítjuk. A képződött csapadékot szűrőszel elkülönítjük, dietil-éterrel mossuk és szárítjuk. Így 0,27 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk. Minthogy a termék higroszkópos, nem állapítható meg pontos olvadáspont.

Elemzési eredmények a  $C_{21}H_{25}N_3O_2S \times 2HCl$  képlet alapján:

számított: C: 55,3, H: 6,0, N: 9,2%,  
talált: C: 54,8, H: 6,0, N: 8,8%.

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az új (I) általános képletű szulfonamid-származékok – a képletben

$R^1$  jelentése 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport,

$R$  jelentése 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport,

$X$  jelentése metilén-, karbonil- vagy  $-CH(OH)$ -csoport,

$n$  értéke 2, 3 vagy 4, és

Het jelentése

(XI) általános képletű csoport, amelyben  $R^3$  1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport,

(XII) általános képletű csoport, amelyben  $R^4$  halogénatom,

(XIII) általános képletű csoport,

(XIV) általános képletű csoport,

(XV) általános képletű csoport, amelyben  $R^5$  és  $R^6$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, és az utóbbi két képletben a szaggatott vonal adott esetben meglévő kötésre utal,

(XVI), (XVII), (XVIII), (XIX) vagy (XX) képletű csoport –, valamint gyógyászati lag elfogadható sóik előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy

a) valamely (IIA) általános képletű vegyületet valamely (IIIA) általános képletű vegyülettel – a képletekben  $R$ ,  $R^1$ , Het és  $n$  jelentése az (I) általános képletnél megadott, A és B közül az egyik -NHR általános képletű csoportot és a másik kilépő csoportot jelent, X jelentése  $-CH_2-$  vagy  $-CO-$ csoport, ha A kilépő csoport és  $-CH_2-$  vagy  $-CH(OH)-$ csoport, ha A jelentése -NHR általános képletű csoport – reagáltatunk, vagy

b) X helyén  $-CH_2-$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek – a képletben Het,  $R$ ,  $R^1$  és  $n$  jelentése a korábban megadott – előállítására valamely (VI) általános képletű vegyületet – a képletben  $R$ ,  $n$  és Het jelentése a korábban megadott – valamely  $R^1SO_2Cl$ ,  $R^2SO_2Br$  vagy  $(R^3SO_2)_2O$  általános képletű vegyülettel – a képletben  $R^1$  jelentése a korábban megadott – acilezünk, vagy

c) X helyén  $-CH(OH)-$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek – a képletben Het,  $R$ ,  $R^1$  és  $n$  jelentése a korábban megadott – előállítására valamely (IX) általános képletű vegyületet – a képletben  $R^1$  jelentése a korábban megadott és Y jelentése hidrogénatom vagy amino-védőcsoport, előnyösen benzil- vagy terc-butilcsoport – valamely (III) általános képletű vegyülettel – a képletben  $R$ , Het és  $n$  jelentése a korábban megadott reagáltatunk, és ezután adott esetben a védőcsoportot eltávolítjuk, és

kívánt esetben X helyén  $-CH(OH)-$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek – a képletben Het,  $R$ ,  $R^1$  és  $n$  jelentése a korábban megadott – előállítására, egy, X helyén  $-CO-$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet redukálunk és/vagy egy kapott (I) általános képletű terméket gyógyászati lag elfogadható sóvá alakítunk.

2. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy olyan (IIA) vagy (IIIA) általános képletű vegyületet használunk, amelyben a kilépő csoport klór-, bróm- vagy jódatom, vagy metán-szulfoniloxi-, benzol-szulfoniloxi- vagy toluol-szulfoniloxicsoport.

3. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a reagáltatást savmegkötőanyag jelenlétében hajtjuk végre.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy savmegkötőanyagként trietil-amin, nátrium-hidrogén-karbonátot, kálium-karbonátot vagy piridint használunk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a kívánt esetben végzett redukáláshoz redukálószerként nátrium-bór-hidridet,

193.014

nátrium-ciano-bór-hidridet, lítium-alumínium-hidridet vagy hidrogéngázt katalizátor jelenlétében használunk.

6. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan kiindulási anyagokat használunk, amelyekben R jelentése metilcsoport, R<sup>1</sup> jelentése metil- vagy etilcsoport és n értéke 2 vagy 3.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás N-[2-hidroxi-2-(4-(metánszulfonamido)-fenil)-etil]-N-metil-2-(6-klór-2H-izoin-dolin-1-on-2-il)-etil-amin előállítására, azzal jellemezve, hogy N-[4-(metánszulfonamido)-fenil]-N-metil-2-(6-klór-2H-izoin-dol-1-on-

-2-il)-etil-amin-t redukálunk.

5

8. A 7. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a redukálást nátrium-bór-hidrid-del végezzük.

10

9. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű szulfonamid-származékot – a képletben a helyettesítők jelentése az 1. igénypontban megadott – vagy gyógyászatilag elfogadható sóját a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó-és/vagy segédanyagokkal összekeverve gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

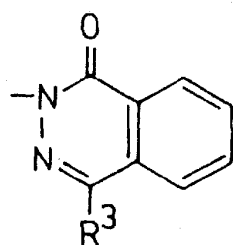
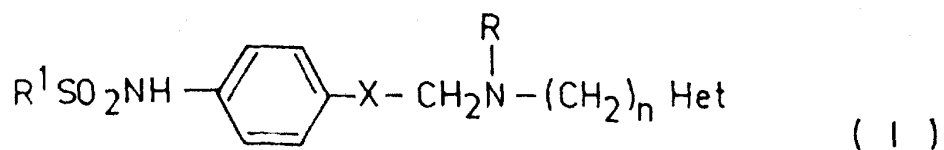
15

20. lb rajz

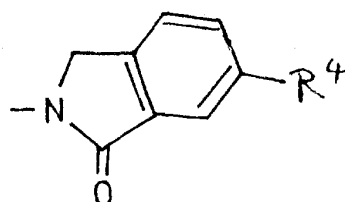
Kiadja: Országos Találmányi Hivatal  
Felelős Kiadó: Hímer Zoltán o.v.

KÓDEX

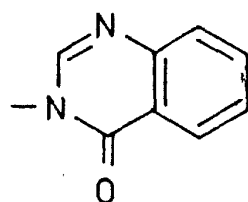
198.014  
 Nemzetközi osztályozás: C 07 D 209/14,  
 C 07 D 209/46, C 07 D 215/12, C 07 D 217/08,  
 C 07 D 237/14, C 07 D 237/26, C 07 D 239/80,  
 C 07 D 263/58, A 61 K 31/33



( XI )

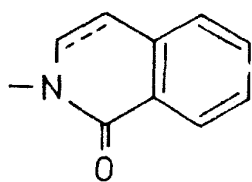


( XII )

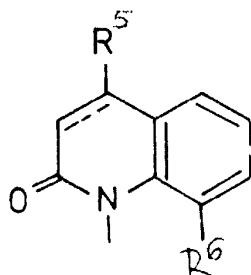


( XIII )

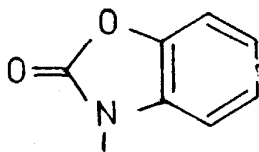
198.014  
 Nemzetközi osztályozás: C 07 D 209/14,  
 C 07 D 209/46, C 07 D 215/12, C 07 D 217/08,  
 C 07 D 237/14, C 07 D 237/26, C 07 D 239/80,  
 C 07 D 263/58, A 61 K 31/33



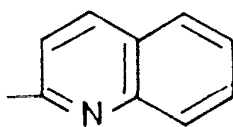
( XIV )



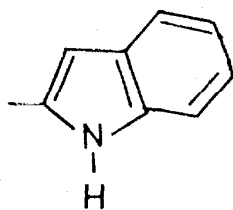
( XV )



( XVI )



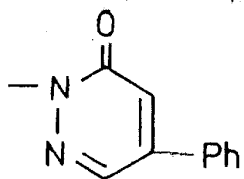
( XVII )



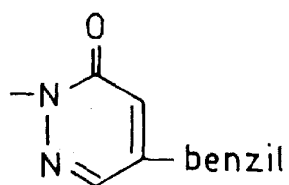
( XVIII )

198.014

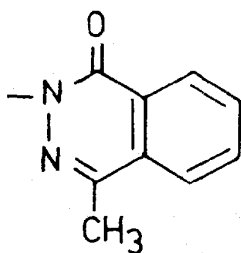
Nemzetközi osztályozás: C 07 D 209/14,  
C 07 D 209/46, C 07 D 215/12, C 07 D 217/08,  
C 07 D 237/14, C 07 D 237/26, C 07 D 239/80,  
C 07 D 263/58, A 61 K 31/33



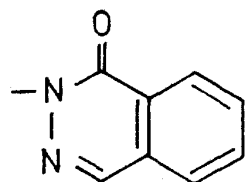
( XIX )



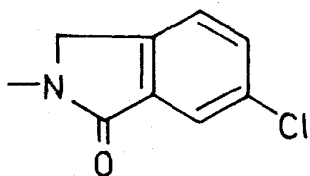
( XX )



( XXI )

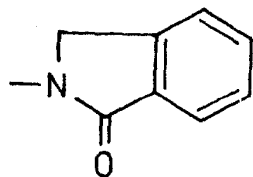


( XXII )

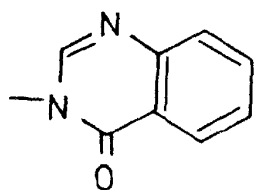


( XXIII )

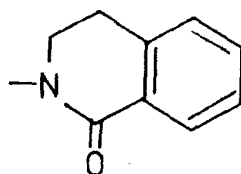
198.0:4  
Nemzetközi osztályozás: C 07 D 209/14,  
C 07 D 209/46, C 07 D 215/12, C 07 D 217/08,  
C 07 D 237/14, C 07 D 237/26, C 07 D 239/80,  
C 07 D 263/58, A 61 K 31/33



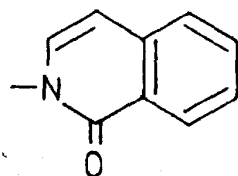
( XXIV )



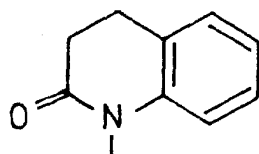
( XXV )



( XXVI )

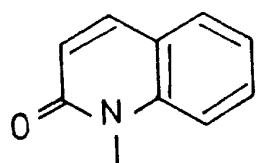


( XXVII )

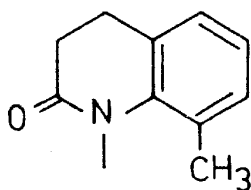


( XXVIII )

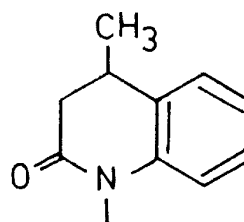
198.014  
 Nemzetközi osztályozás: C 07 D 209/14,  
 C 07 D 209/46, C 07 D 215/12, C 07 D 217/08,  
 C 07 D 237/14, C 07 D 237/26, C 07 D 239/80,  
 C 07 D 263/58, A 61 K 31/33



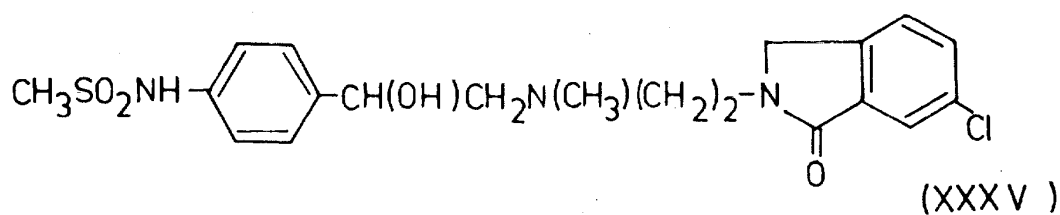
( XXIX )



( XXX )

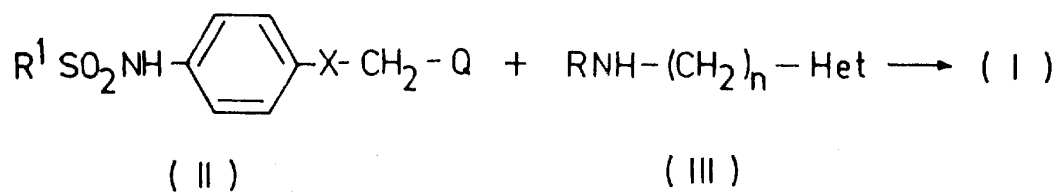


( XXXI )

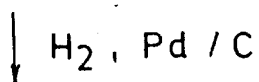
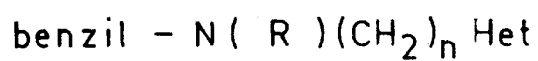
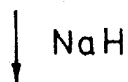
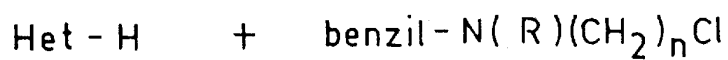


(XXXV )

A , reakcióvázlat

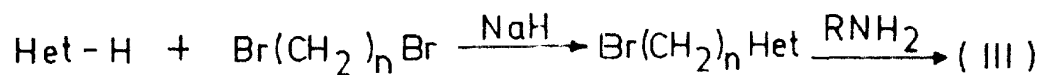


B , reakcióvázlat

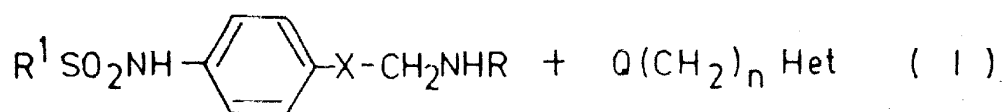


( III )

C) reakcióvázlat



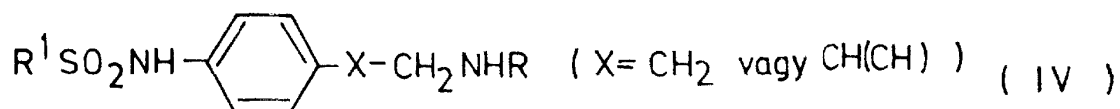
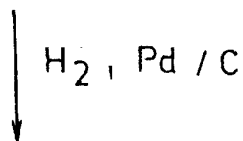
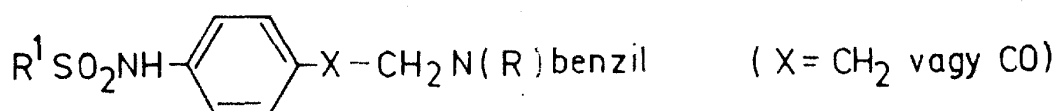
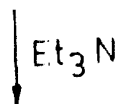
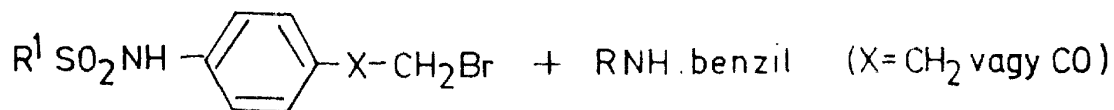
D) reakcióvázlat

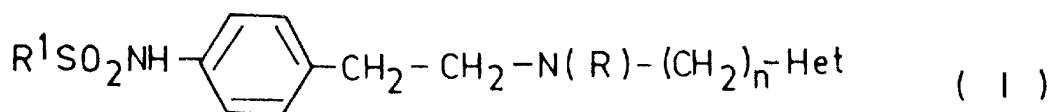
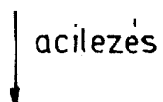


(IV)

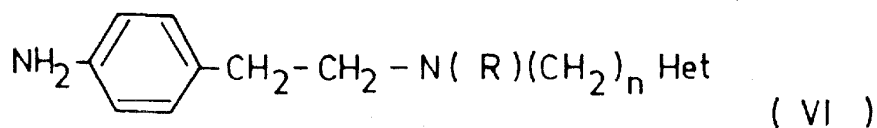
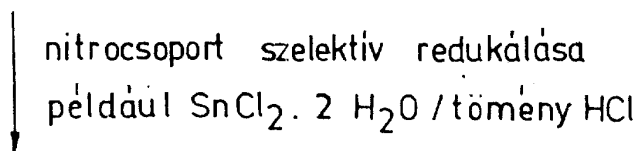
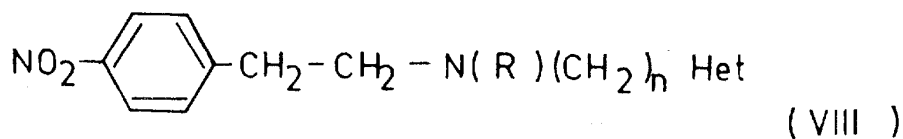
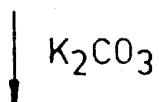
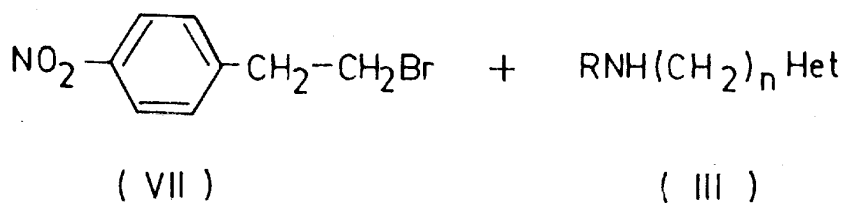
(V)

E) reakcióvázlat

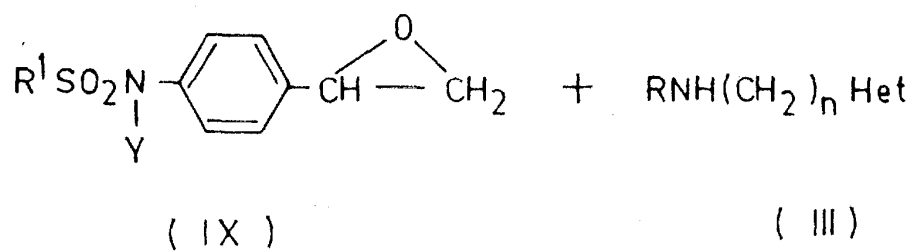




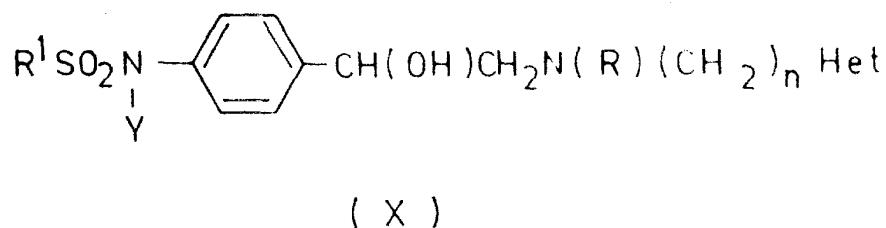
G) reakcióvázlát



# H<sub>1</sub> reakcióvázlat



Y = H vagy amino-védőcso-  
port

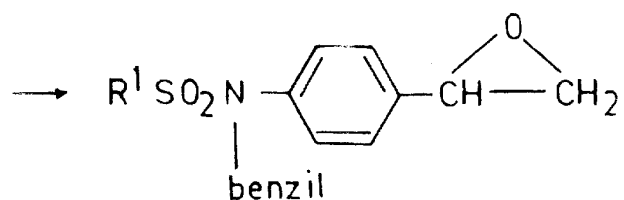
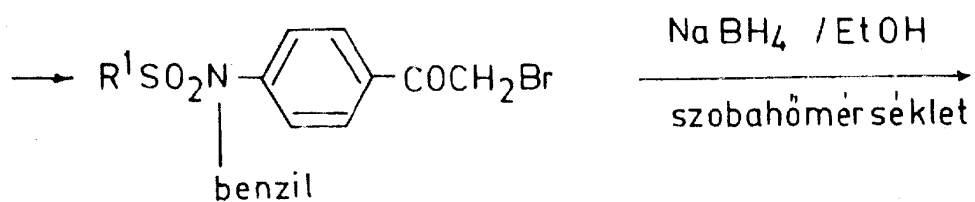
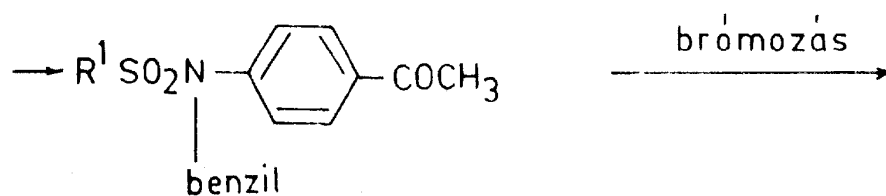
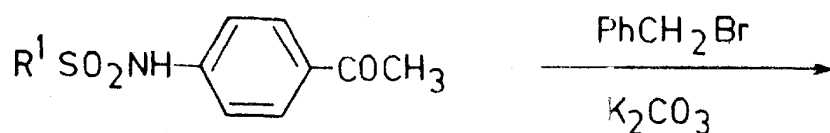


adott esetben amino-védőcso-  
port eltávolítása

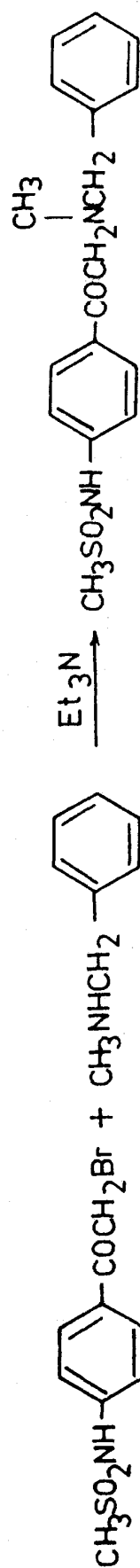


( I ) , X = --CH(OH)--

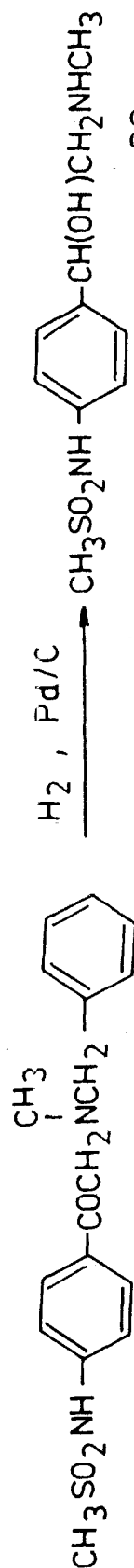
# 1, reakcióvázlat



# J<sub>1</sub> reakcióvázlat

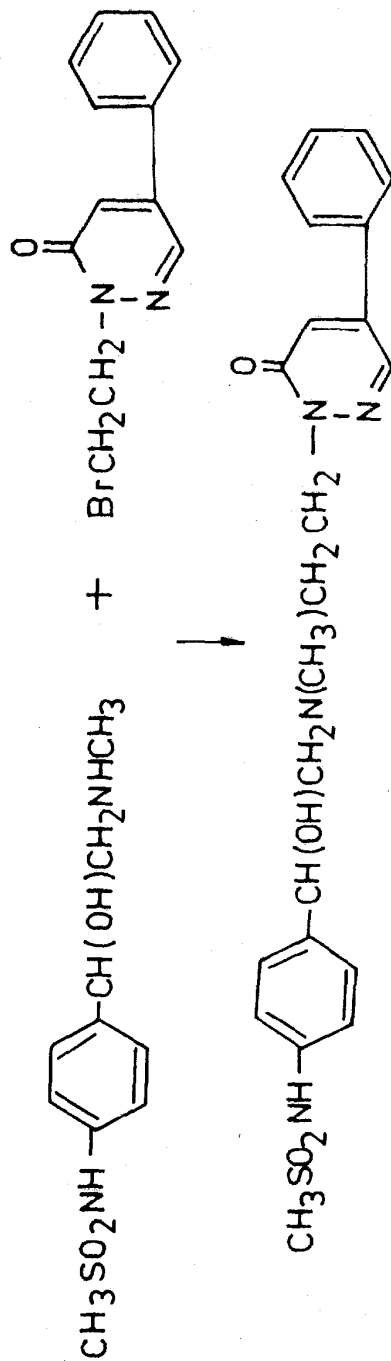


# K<sub>1</sub> reakcióvázlat

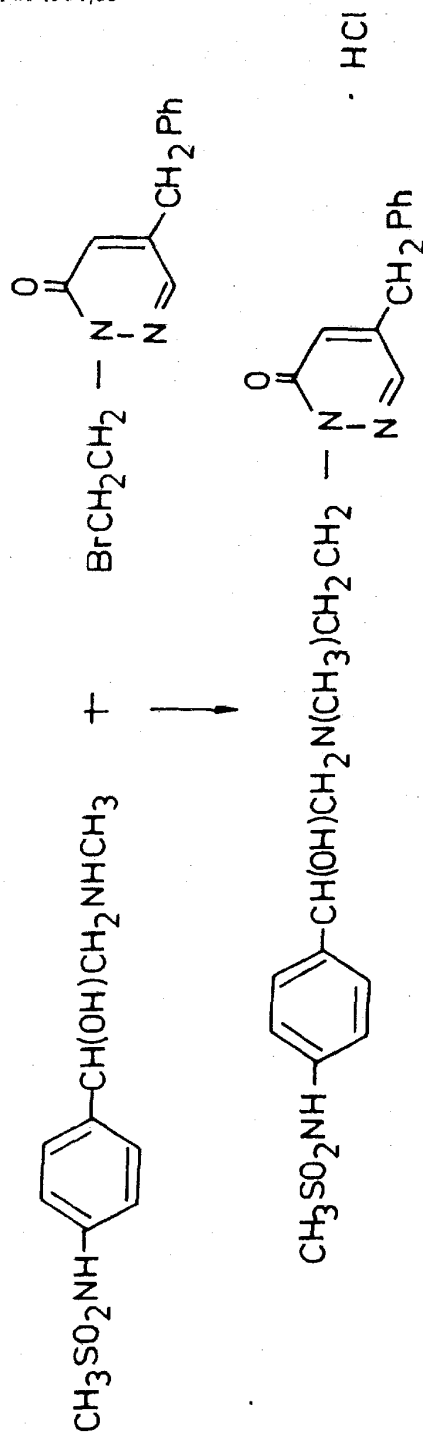


198.014  
Nemzetközi osztályozás: C 07 D 209/14,  
C 07 D 209/46, C 07 D 215/12, C 07 D 217/08,  
C 07 D 237/14, C 07 D 237/26, C 07 D 239/80,  
C 07 D 263/58, A 61 K 31/33

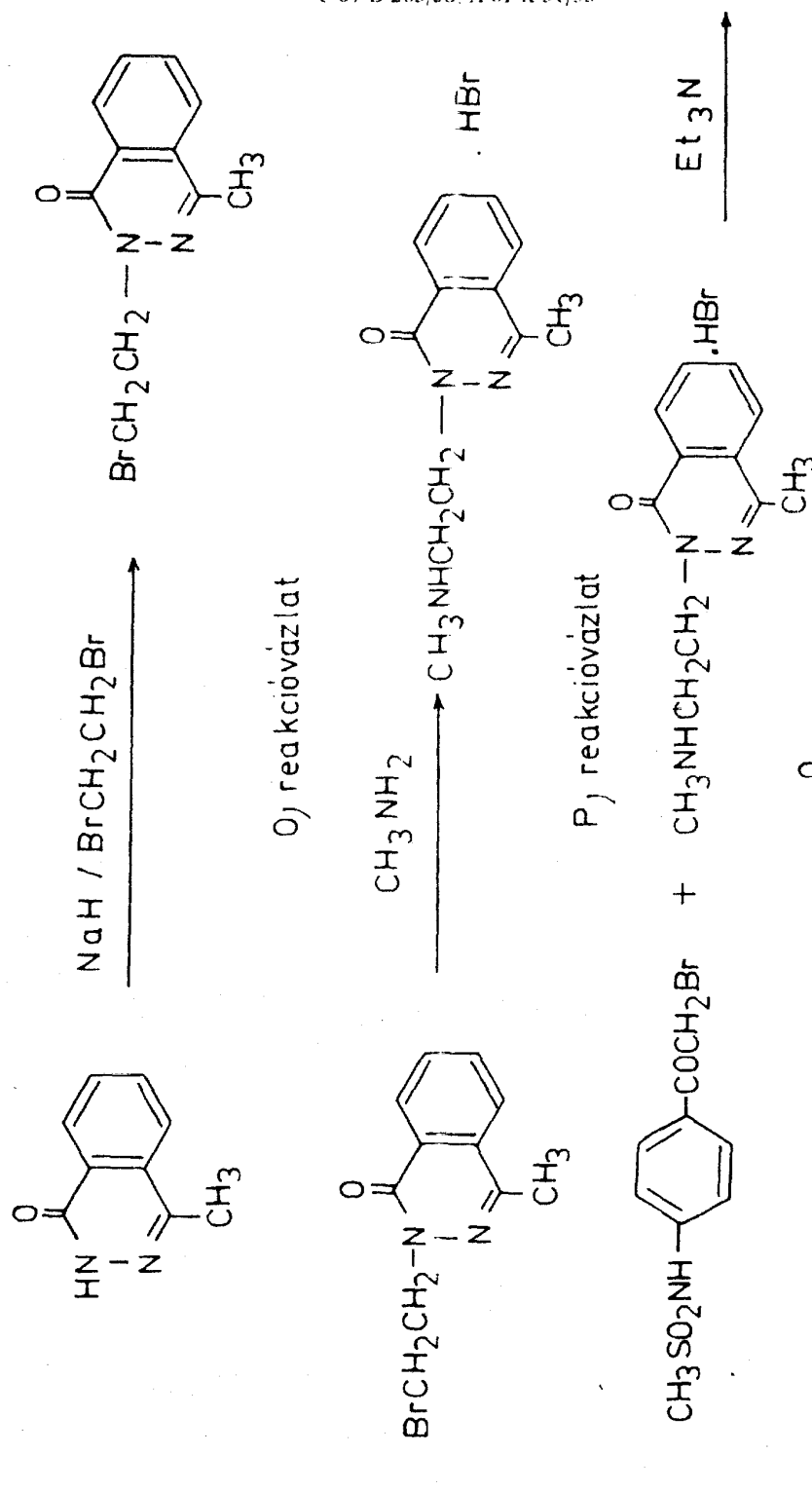
L<sub>1</sub> reakcióvázlat



M<sub>1</sub> reakcióvázlat

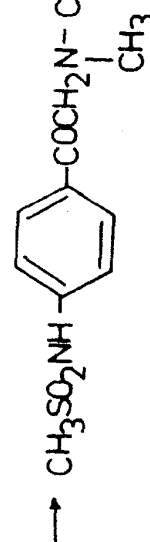
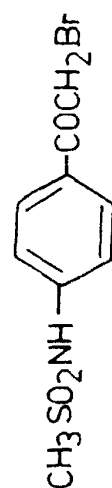
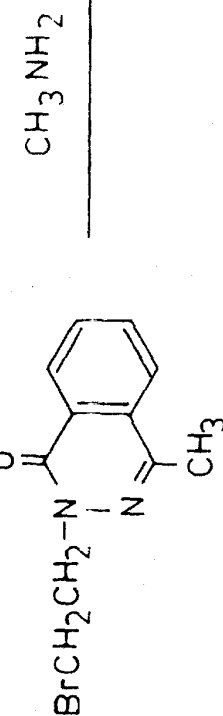


N<sub>j</sub> reakcióvázlat



O<sub>j</sub> reakcióvázlat

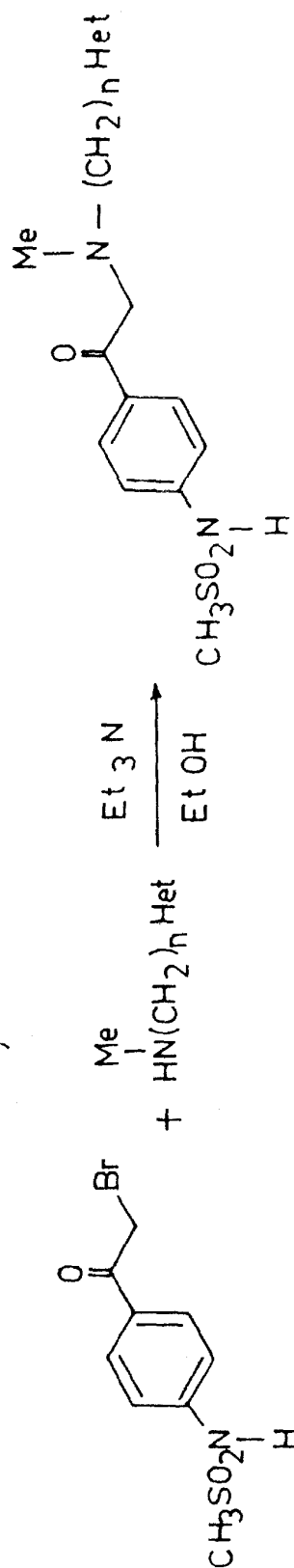
P<sub>j</sub> reakcióvázlat



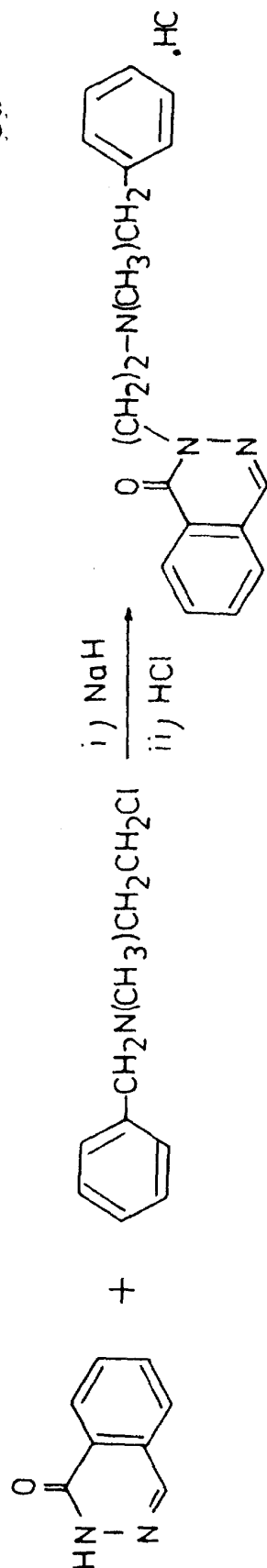
198.014

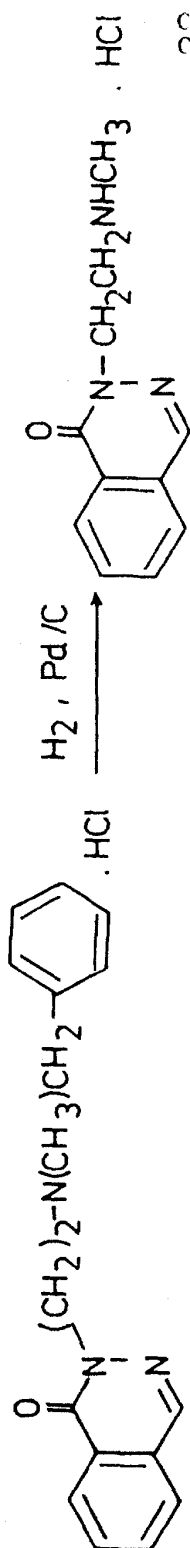
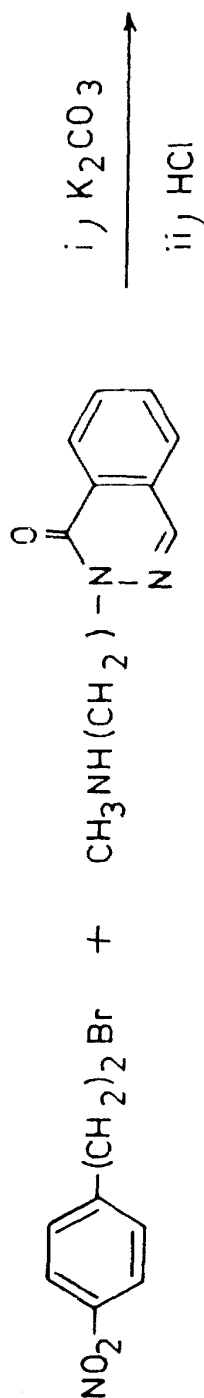
Nemzetközi osztályozás: C 07 D 209/14,  
C 07 D 209/46, C 07 D 215/12, C 07 D 217/08,  
C 07 D 237/14, C 07 D 237/26, C 07 D 239/80,  
C 07 D 263/58, A 61 K 31/33

R<sub>j</sub> reakcióvázlat



S<sub>j</sub> reakcióvázlat

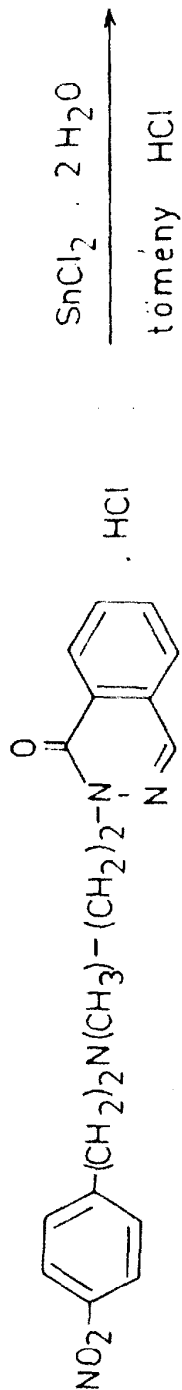


T<sub>1</sub> reakcióvázlatU<sub>1</sub> reakcióvázlat

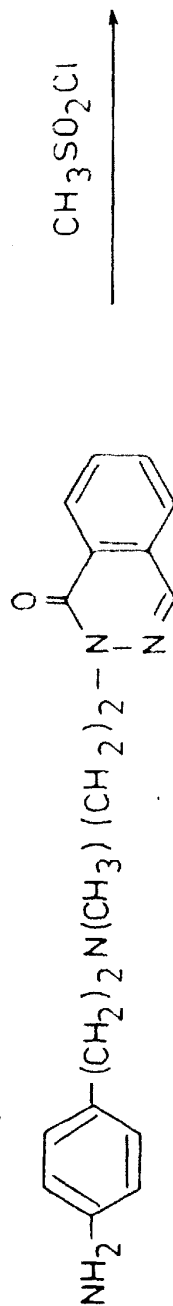
198 014

Nemzetközi osztályozás: C 07 D 209/14,  
C 07 D 209/46, C 07 D 215/12, C 07 D 217/08,  
C 07 D 237/14, C 07 D 237/26, C 07 D 239/80,  
C 07 D 263/58, A 61 K 31/33

# V<sub>j</sub> reakcióvázlat

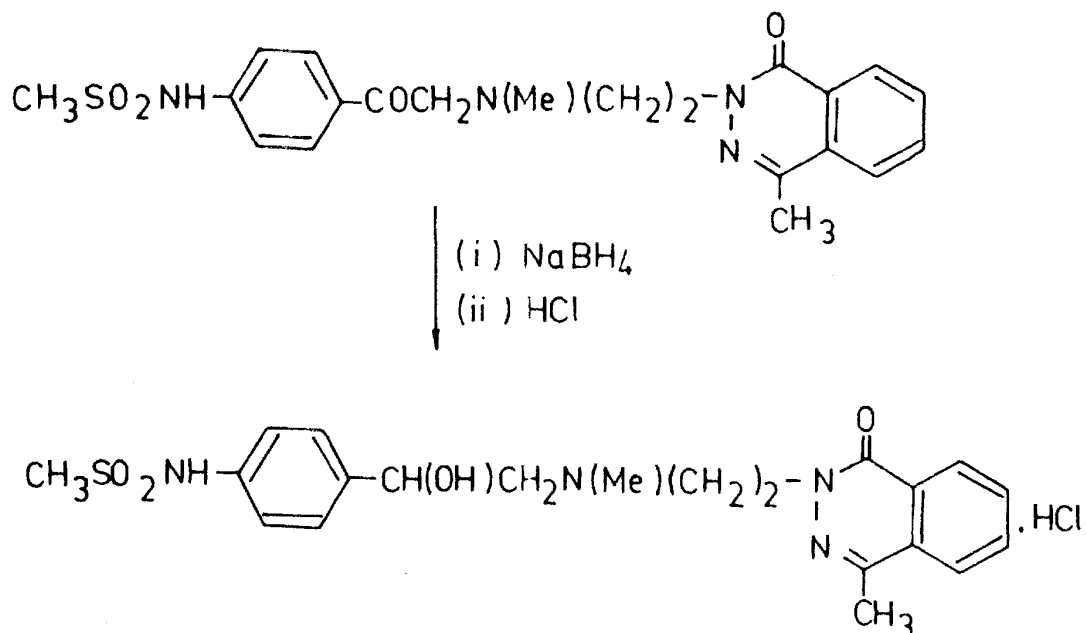


## W<sub>j</sub> reakcióvázlat

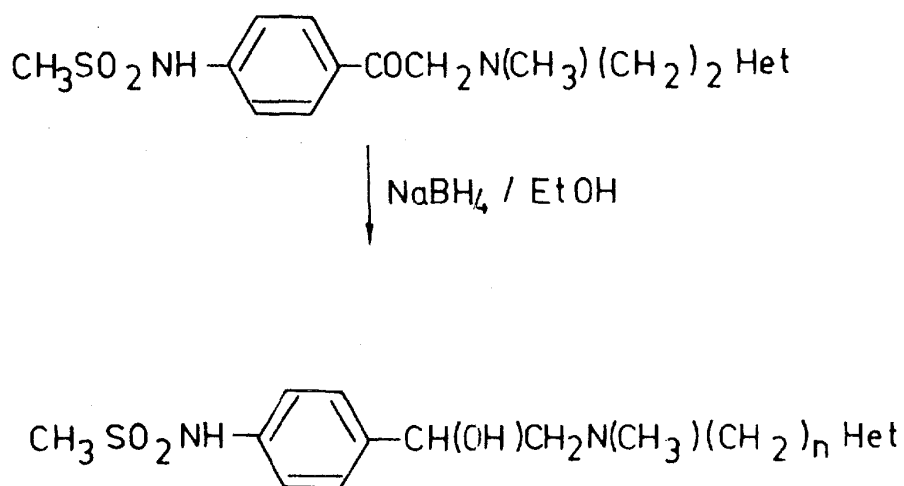


198.014  
 Nemzetközi osztályozás: C 07 D 209/14,  
 C 07 D 209/46, C 07 D 215/12, C 07 D 217/08,  
 C 07 D 237/14, C 07 D 237/26, C 07 D 239/80,  
 C 07 D 263/58, A 61 K 31/33

### X<sub>j</sub> reakcióvázlat

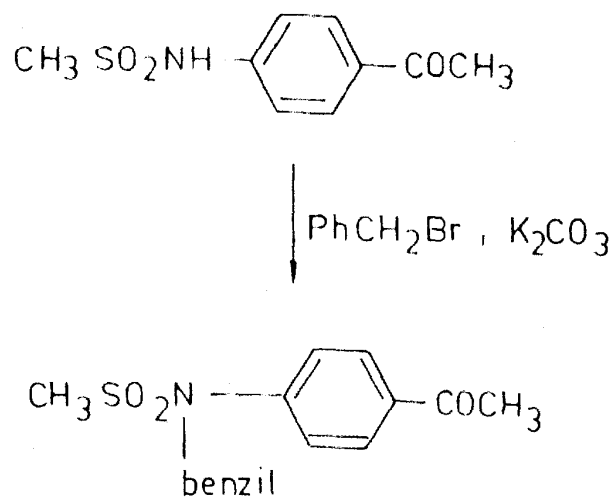


### Y<sub>j</sub> reakcióvázlat

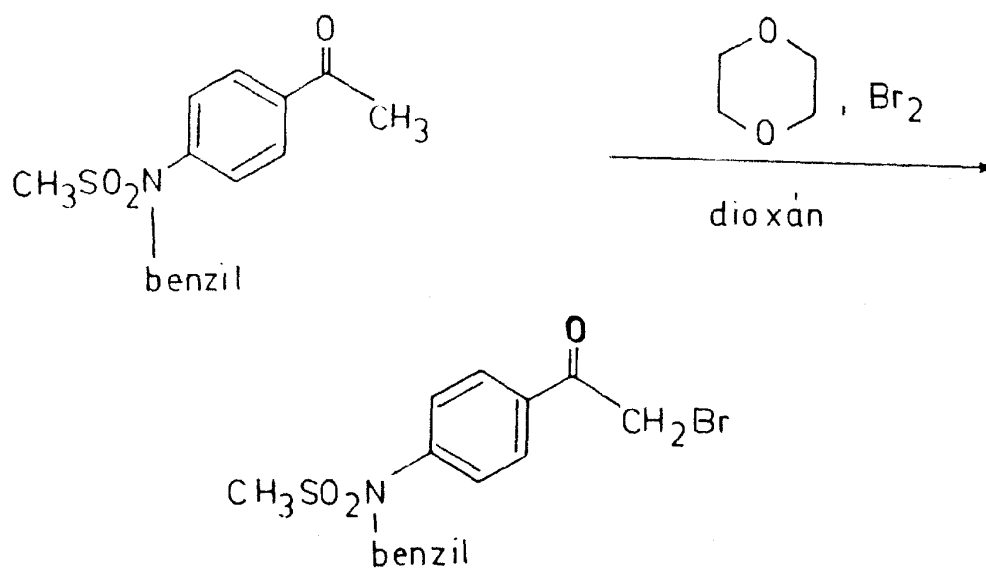


198 014  
 Nemzetközi osztályozás: C 07 D 209/14,  
 C 07 D 209/46, C 07 D 215/12, C 07 D 217/08,  
 C 07 D 237/14, C 07 D 237/26, C 07 D 239/80,  
 C 07 D 263/58, A 61 K 31/33

# Z<sub>j</sub> reakcióvázlat

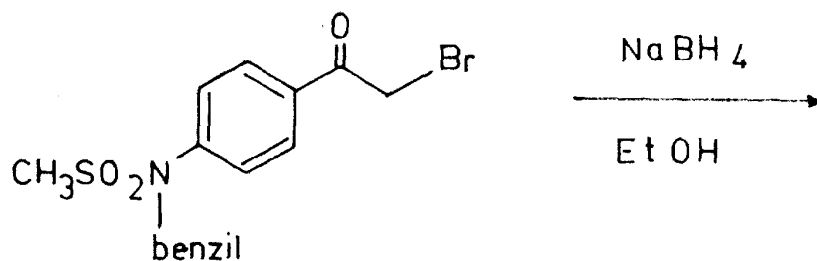


# A A<sub>j</sub> reakcióvázlat

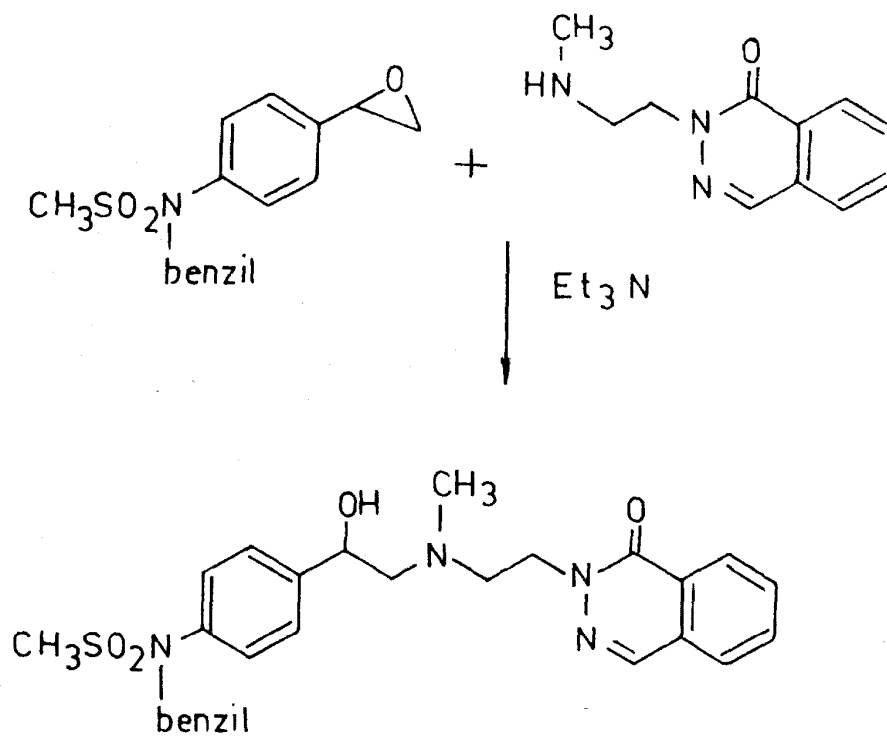


198.014  
 Nemzetközi osztályozás: C 07 D 209/14,  
 C 07 D 209/46, C 07 D 215/12, C 07 D 217/08,  
 C 07 D 237/14, C 07 D 237/26, C 07 D 239/80,  
 C 07 D 263/58, A 61 K 31/33

### AB<sub>j</sub> reakcióvázlat

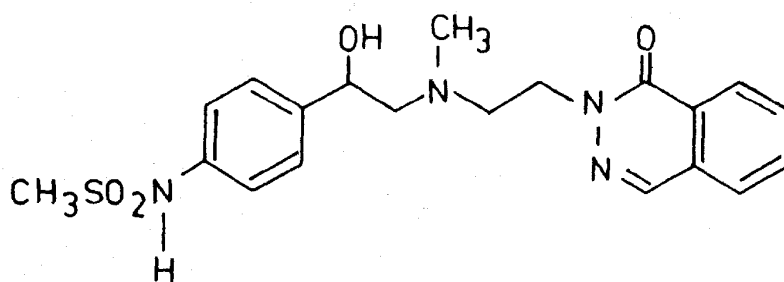
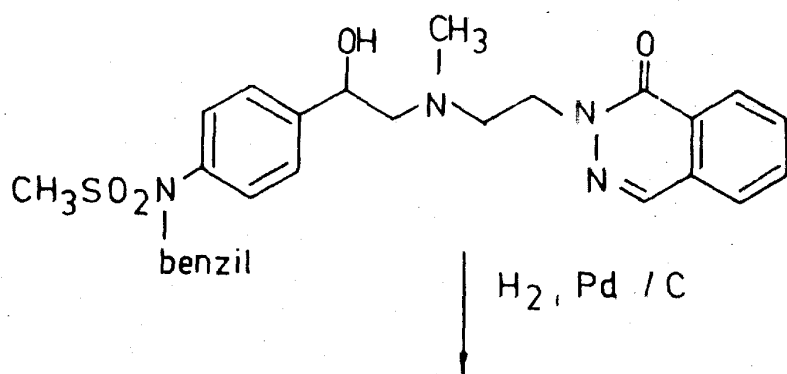


### AC<sub>j</sub> reakcióvázlat

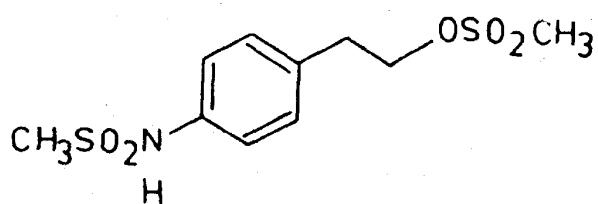
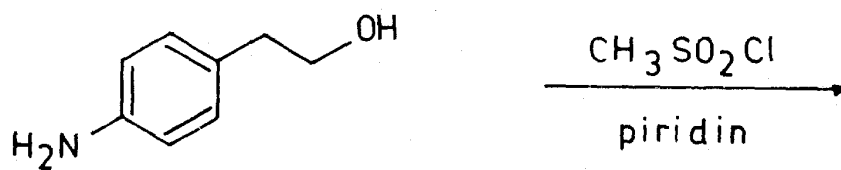


198.014  
 Nemzetközi osztályozás: C 07 D 209/14,  
 C 07 D 209/46, C 07 D 215/12, C 07 D 217/08,  
 C 07 D 237/14, C 07 D 237/26, C 07 D 239/80,  
 C 07 D 263/58, A 61 K 31/33

### AD<sub>j</sub> reakcióvázlat



### AE<sub>j</sub> reakcióvázlat



198.014  
 Nemzetközi osztályozás: C 07 D 209/14,  
 C 07 D 209/46, C 07 D 215/12, C 07 D 217/08,  
 C 07 D 237/14, C 07 D 237/26, C 07 D 239/80,  
 C 07 D 263/58, A 61 K 31/33

# A F<sub>1</sub> reakcióvázlat

