

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 750744 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **750744**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **14.03.1975**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **14.03.1975**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **19.09.1975**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

18.03.1974 DE 2412884

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Hoechst AG, Frankfurt/Main, BRD, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Sturm, Karl, BRD, SAKSA, (DE)

2 • Starey, Franz, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

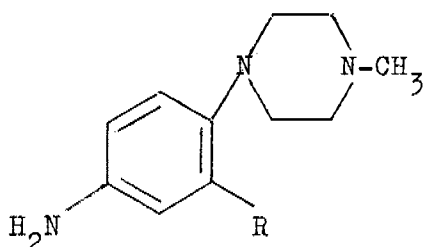
Emäksisen substituentin sisältäviä bentseenisulfoniamideja ja menetelmä niiden valmistamiseksi

Bensensulfonamider, som innehåller en basisk substituent, och förfarande för deras framställning

Hoechst Aktiengesellschaft, 6230 Frankfurt/Main 80, Länsi-Saksa

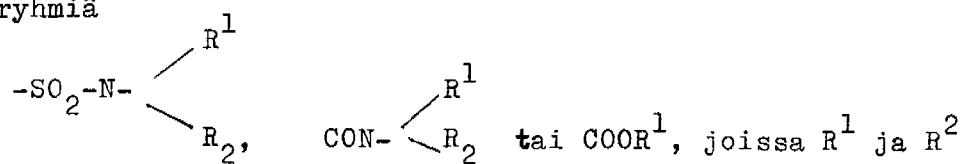
Emäksisen substituentin sisältäviä bentseenisulfonamideja ja menetelmä niiden valmistamiseksi - Bensensulfonamider, som innehåller en basisk substituent, och förfarande för deras framställning

Keksinnön kohteena ovat emäksisen substituentin sisältävät bentseenisulfonamidit, jotka vastaavat yleiskaavaa I



(I)

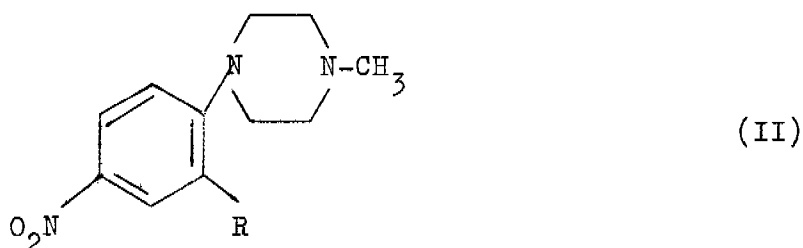
jossa R merkitsee ryhmiä



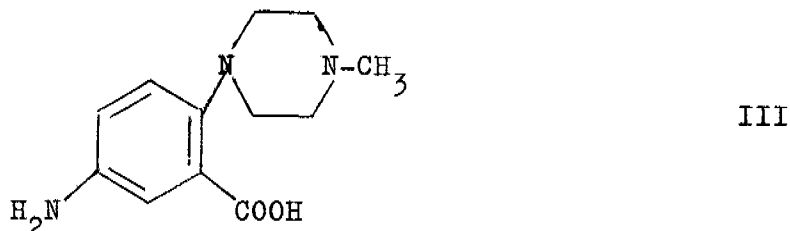
merkitsevät vetyä, mahdollisesti sivuketjuisia, tyydyttämättömiä, hapen tai rikin katkaisemia tai hydroksiryhmin substituoituja alkyyli-, sykloalkyyli-,

sykloalkyylialkyyli-, fenyylialkyyli- tai -tähdeitä, joiden fenyyli- tai -tähdeissä mahdollisesti on substituenttina pieni alkyyli, alkoksi tai halogeeni, tai heteroalkyyli- tai -tähdeitä, joissa on enintään 10 C-atomia, R_1 ja R_2 voivat myös olla liittyneet toisiinsa joko suoran hiilisiidoksen välityksellä tai O-, N- tai S-atomien välityksellä ja R_2 voi lisäksi merkitä mahdollisesti edellä esitetyllä tavalla substituotua fenyyli- tai -tähdeä, sekä näiden suolat fysiologisesti hyväksyttävien happojen kanssa.

Keksinnön kohteena on edelleen menetelmä yleiskaavaa I vastaavien yhdisteiden valmistamiseksi, joka menetelmä on tunnettu siitä, että siinä pelkistetään yhdisteitä, jotka vastaavat yleiskaavaa II

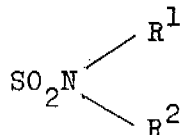


jossa R:llä on edellä mainittu merkitys, esteröidään tai amidoidaan kaavaa III



vastaava 5-amino-2-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-bentsoehappo tavalliseen tapaan, ja saatuja yleiskaavaa I vastaavia aminoyhdisteitä käsitellään mahdollisesti sen jälkeen happojen kanssa.

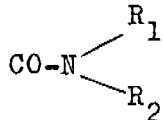
Kun R merkitsee sulfonamiditähdettä



tähteet R^1 ja R^2 voivat olla samoja tai erilaisia ja merkitä, paitsi vetyä, fenyyliä ja edellä mainittuja tähteitä, esimerkiksi 2-metoksietyyli-, 2-etoksietyyli-, 2-isopropoksietyyli-, 2-metoksiopropyyli-, 3-metoksiopropyyli-, 2-metyylimerkaptoetyyli-, 2-etyylimerkaptoetyyli-, syklopropyyli-, syklopentyyli-, sykloheksyyli-, 4-metyylisykloheksyyli-, sykloheksenyyli-, syklo-oktyyli-, 1-adamantyyli-, syklopentyyli-, sykloheksyyli-, tetrahydrofurfuryyli-, pyranilyyli-, bentsyyli-, 2-fenyyli-, 3-fenyyli-, 2-fenoksietyyli-, 2-fenylimerkaptoetyyli- tai kinnamyy-

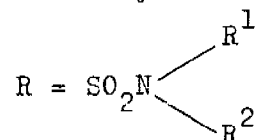
litähdettä. Ryhmä $N \begin{matrix} \nearrow R_2 \\ \searrow R_1 \end{matrix}$ voi edelleen merkitä esimerkiksi trimetyyleeni-imino-, pyrrolidiini-, piperidiini-, 4-metoksipiperidiini-, 4-metyylipiperidiini-, morfoliini-, tiomorfoliini-, heksametyyleeni-imino-, heptametyyleeni-imino-, 4-fenyylipiperidiini- tai isoindoliinitähdettä.

Karbonihappoesteriryhmänä COOR₁ (R yleiskaavassa I) tulevat kysymykseen esimerkiksi metyyliesteri, etyyliesteri, isomeeriset propyyli-, butyyli-, amyyli- ja heksyyliesterit, n-heptyyliesteri, n-oktyyliesteri, allyyliesteri, 2-metoksietyyliesteri, 2-etoksietyyliesteri, syklopentyyliesteri, sykloheksyyliesteri, sykloheptyyliesteri, isomeeriset metyyli- ja sykloheksyyliesterit, syklopentyylimetyyliesteri, sykloheksylimetyyliesteri, tetrahydrofuryyliesteri, pyranilylimetyyliesteri, isomeeriset pyridilylimetyyliesteri, bentsyyliesteri, isomeeriset kloori-, metoksi- tai metyylibentsyyliesterit, 1- tai 2-fenylylietyyliesteri, furfuryyliesteri, karboniamidiryhmänä



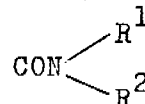
esimerkiksi metyyliamidi, dimetyyliamidi, etyyliamidi, dietyyliamidi, iso-
meeriset propyyli-, dipropyyli-, butyyli-, dibutyyli-, amyyli-, heksyyli-,
heptyyli- ja oktyyliamidit, allyyliamidi, diallyyliamidi, syklopentyyliamidi,
sykloheksyyliamidi, sykloheptyyliamidi, isomeeriset metyylisykloheksyyli-
amidit, N-metyylisykloheksyyliamidi, N-etyylisykloheksyyliamidi, syklopen-
tyyliamidi, sykloheksyylimetyyliamidi, N-metyylisykloheksyylimetyyliamidi,
tetrahydrofurfuryyliamidi, N-metyylitetrahydrofurfuryyliamidi, 2-metoksietyy-
liamidi, 2-etoksietyyliamidi, N-metyyli-2-etoksietyyliamidi, 2-metyylimere-
kaptoetyyliamidi, 2-etyylimerkaptoetyyliamidi, 2-propoksietyyliamidi, 2-
butoksietyyliamidi, 2-etoksipropyyliamidi, 3-etoksipropyyliamidi, 2-hyd-
roksietyyliamidi, 3-hydroksiipropyyliamidi, 2-hydroksiipropyyliamidi, N-
metyyli-2-hydroksietyyliamidi, tetrahydrofurfuryyliamidi, N-metyylitetra-
hydrofurfuryyliamidi, N-etyylitetrahydrofurfuryyliamidi, anilidi, N-metyy-
lianilidi, N-etyylanilidi, isomeeriset kloori-, metyyli- ja metoksianilidit
ja niiden N-metyyli johdannaiset, bentsyyliamidi, N-metyylibentsyyliamidi,
N-etyylibentsyyliamidi, isomeeriset kloori-, metyyli- ja metoksibentsyyli-
amidit, isomeeriset fenyylietyyli- ja fenyylipropyyliamidit, isomeeriset
pyridyylimettyli- ja N-metyylipyridyylimettyliamidit, furfuryyliamidi, N-
metyylifurfuryyliamidi, N-etyylifurfuryyliamidi, pyrrolididi, piperididi,
morfolidi, tiomorfolidi, heksametyleeni-imidi, 4-hydroksipiperididi, isoin-
dolidi, 1,2,3,4-tetrahydro-kinolidi ja -isokinolidi, N-metyylipiperatsidi,
N-etyylipiperatsidi, N-bentsyylipiperatsidi, N-fenyylipiperatsidi ja N-
asetyylipiperatsidi.

Lähtöaineita, jota vastaava yleiskaavaa II, jossa



voidaan yksinkertaisella tavalla valmistaa siten, että kirjallisuuden perusteella tunnetun 4-kloorinitrobenzotseeni-3-sulfokloridin annetaan reagoida ensimmäisessä vaiheessa 2 mooliekvivalentin kanssa amiinia, joka vastaa yleiskaavaa $\text{HN} \begin{array}{l} \nearrow \text{R}^1 \\ \searrow \text{R}^2 \end{array}$, 10°C:n ja 30°C:n välillä olevassa lämpötilassa ja saadun sulfoniamidin annetaan reagoida 80 - 120°C:n lämpötilassa 1,0 - 2,0 mooliekvivalentin kanssa piperatsiinia tai vastaavaa N-mono-substituoitua piperatsiinia.

Ensiksi mainitussa menetelmässä lähtöaineina käytettäviä nitroyhdisteitä, jotka vastaavat yleiskaavaa II, jossa R merkitsee ryhmää



tai COR^1 , ei ole vielä selostettu kirjallisuudessa.

Niiden valmistamiseksi lähtöaineena on edullista käyttää 2-kloori-5-nitrobenzotsoehappoa, tämä muutetaan ensimmäisessä vaiheessa, lähinnä kirjallisuudessa tunnetun happokloridin kautta kirjallisuuden osittain tuntemiksi estereiksi ja amideiksi ja näiden annetaan reagoida toisessa vaiheessa 80:n ja 120°C:n välillä olevassa lämpötilassa 1 - 3 mooliekvivalentin kanssa N-metyylipiperatsiinia. Eksotermisesti tapahtuva klooriatomin nukleofiilinen korvaaminen piperatsiinitähteellä suoritetaan edullisesti neutraalin, veden kanssa sekoittuvan laimentimen, kuten esimerkiksi etanolin, isopropanolin, glykolimonometyylieetterin, dietyleeniglykolidimetyylieetterin, dioksaanin tai dimetyyliformamidin läsnäollessa. Reaktiotuotteiden eristämiseksi reaktioliuokseen lisätään lähinnä tilavuudeltaan moninkertainen määrä vettä ja, mikäli N-metyylipiperatsiinia on lisätty vain mooliekvivalentti, pH säädetään NaOH:lla arvoon 9,5. Tällöin yleiskaavaa II vastaavat emäkset erottuvat yleensä kiteisinä. Huonosti kiteytyvät yleiskaavaa II vastaavat yhdisteet on edullista muuttaa lähinnä veteen suhteellisen huonosti liukeneviksi monohydroklorideiksi.

Keksinnön mukaisessa menetelmässä yleiskaavaa II vastaavat nitroyhdisteet pelkistetään vastaaviksi yleiskaavan I mukaisiksi aminoyhdisteiksi. Jos R:ssä ei ole olefiinista kaksoissidosta, tämä pelkistys on edullista suorittaa käyttämällä katalyyttistä hydrausta, jolloin työskentelyssä voidaan käyttää vedynluovuttajana sekä vetyä että myöskin hydratsiinia.

Suosittelava katalyysaattori on Raney-nikkeli, joskin voidaan käyttää myös muuta tavanomaista hydrauskatalyysaattoria, kuten esimerkiksi palladium- tai platinamustaa, platina-IV-oksidia tai hiilelle, bariumsulfaatille tai

kalsiumkarbonaatille saostettua palladiumia.

Yleiskaavaa II vastaavat nitroyhdisteet liuotetaan, mahdollisesti happosuolanaan, kuten esimerkiksi monohydrokloridina, lähinnä painoltaan 10 - 20 -kertaiseen määrään alkoholia, tetrahydrofuraania, dioksaania, etikkaesteriä tai dimetyyliformamidia tai myös näiden liuottimien seoksiin tai niiden ja veden seoksiin ja hydrataan huoneen lämpötilassa ravistuslaitteessa tai myös sekoitusautoklaavissa, jolloin vetypaine voi olla välillä 0,2 - 100 baaria.

Käytettäessä vedyn luovuttajana hydratsiinia nitroyhdiste liuotetaan lähinnä etanoliin, liuokseen lisätään 2,5 mooliekvivalenttia 80 - 100 - prosenttista hydratsiinihydraattia ja sen jälkeen lisätään 30 - 40°C:ssa sekoittaen annoksittain Raney-nikkelin etanolisuspensiota kunnes vedyn kehittyminen on lakannut.

Katalysaattorin eristämisen jälkeen liuos voidaan esimerkiksi haihduttaa täysin kuiviin ja jäännös voidaan kiteyttää uudelleen etanolista, isopropanolista, etikkaesteristä, nitrometaanista, di-isopropyylieetteristä tai petrolieetteristä, tai alkoholiliuoksia voidaan esimerkiksi haihduttaa kunnes kiteytyminen alkaa, tai lopputuote voidaan saostaa etikkaesteriliuoksesta lisäämällä petrolieetteriä tai di-isopropyylieetteriä, tai menetelmän mukainen tuote voidaan eroittaa vastaavana happosuolana esimerkiksi alkoholi- tai etikkaesteriliuoksesta lisäämällä 1 - 2 mooliekvivalenttia happoa.

Mikäli jossakin tähteistä R , R^1 ja R^2 on olefiininen kaksoissidos, jonka halutaan säilyvän, katalyyttinen hydraus ei ole sopiva menetelmä. Tässä tapauksessa nitroryhmä pelkistetään lähinnä tinalla tai rautajauheella happamassa vesiliuoksessa. Jatkokäsittelyä varten reaktioliuos tehdään vahvasti alkaliseksi, sakka eroitetaan ja tästä eristetään yleiskaavaa I vastaavat yhdisteet joka emäksinä kiteyttämällä uudelleen alkoholista tai happosuoloina kiteyttämällä uudelleen HCl:n tai muun sopivan hapon vesi- tai alkoholiliuoksesta.

Periaatteessa yleiskaavaa II vastaavien yhdisteiden nitroryhmä voidaan pelkistää myös elektrolyyttisesti tai ammoniumsulfidilla, natriumsulfidilla tai natriumditioniitilla.

Toisessa keksinnön mukaisten yleiskaavaa I vastaavien yhdisteiden valmistustavassa lähtöaineena käytetään kaavaa III vastaavaa 5-amino-2-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-bentsoehappoa. Tämän kirjallisuudessa selostamattoman yhdisteen valmistamiseksi esimerkiksi 2-kloori-5-nitrobentsoehapon voidaan antaa reagoida 100°C:ssa dimetyyliformamidissa 2 mooliekvivalentin kanssa N-metyylipiperatsiinia, reaktioliuoksen konsentroidin jälkeen piperatsini johdannainen voidaan saostaa vedellä ja sen jälkeen nitroryhmä voidaan hydrata katalyyttisesti tetrahydrofuraanissa Raney-nikkelin läsnäollessa ravistelulaitteessa.

Keksinnön mukaisessa menetelmässä kaavaa III vastaavan yhdisteen karboksyyliryhmä esteröidään tai amidoidaan sen jälkeen tavalliseen tapaan. Siten esimerkiksi yleiskaavaa I vastaavia esterihydroklorideja saadaan kyllästämällä yhdisteen III ja kyseessä olevan alkoholin liuos kloorivedyllä, minkä jälkeen kiehutetaan paluujäähdyttäjän alla muutamia tunteja ja sen jälkeen haihdutetaan kuiviin. Esteröinti voidaan suorittaa samalla tavalla myös käyttämällä 2 mooliekvivalenttia rikkihappoa.

Edelleen esterien, mutta ennen kaikkea myös amidien valmistamiseksi, yhdistettä III voidaan lähinnä dihydrokloridin muodossa, kuumentaa paluujäähdyttäjän alla tunnin ajan kiehattaen 1,2 - 2 mooliekvivalentin kanssa tionyylikloridia dioksaanin läsnäollessa, jolloin yhdisteen III happokloriditrihydrokloridi eroittuu huonosti liukenevassa muodossa.

Tämä yhdiste on edullista suodattaa ja muuttaa yleiskaavaa I vastavaksi karboniamidiksi lisäämällä annoksittain liuos, jossa on 6 - 10 mooliekvivalenttia kyseistä emästä liuotettuna metanoliin, etanoliin, asetoniin tai tetrahydrofuraaniin.

Kiehattamalla yhdisteen III happokloridi-hydrokloridia alkoholin kanssa saadaan kvantitatiivisin saannoin yleiskaavaa I vastaavia esterihydroklorideja.

Yleiskaavaa I vastaavat menetelmän mukaiset tuotteet ovat kolmihappoisia emäksiä ja liukenevat vapaina suhteellisen huonosti veteen. Mikäli ne saadaan edellä mainituissa valmistusmenetelmissä happosuoloina, ne voidaan yksinkertaisella tavalla muuttaa vapaiksi emäksiksi liuottamalla suolat metanoliin, etanoliin tai tetrahydrofuraaniin ja saostamalla tilavuudeltaan moninkertaisella määrällä 1n soodaliuosta.

Kun R merkitsee yleiskaavaa I vastaavissa yhdisteissä sulfoniamidiryhmää, erityisesti jos saatujen yleiskaavaa I vastaavien emästen kiteytymisominaisuudet ovat huonot, ne muutetaan hyvin kiteytyviksi mono- tai dihydroklorideiksi. Siten suorittamalla uusintakiteytys ylimäärin käytettävästä 1 - 2 normaalista HCl:n vesiliuoksesta saadaan dihydroklorideja. Trihydroklorideja näissä olosuhteissa ei saada, koska sulfoniamidiryhmään nähden ortoasemassa oleva typpi-atomi tuskin on luonteeltaan emäksinen. Vedestä, lisättäessä mooliekvivalentti HCl:a, yleiskaavaa I vastaavat yhdisteet kiteytyvät monohydroklorideina, jolloin suolan muodostuminen tapahtuu piperatsiinirenkään typpi-atomin kohdalla jossa on puhtaita hiilivety, substituentteja. Menetelmän mukaisten tuotteiden mono- tai dihydroklorideja voidaan saada myös esimerkiksi siten, että yleiskaavaa I vastaavan emäksen alkoholiliuokseen lisätään 1 tai 2 mooliekvivalenttia HCl:n alkoholiliuosta tai konsentroitua vesiliuosta tai tähän liuokseen johdetaan 1 - 2 mooliekv-

vivalenttia kaasumaista HCl:a, minkä jälkeen alkoholiin vaikeasti liukenevat suolat yleensä eroittuvat kiteisessä muodossa. Tällä tavalla voidaan valmistaa myös muita keksinnön mukaisten yhdisteiden fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja.

Käytettäessä keksinnön mukaisia tuotteita terapeuttisiin tarkoituksiin kysymykseen tulevat sekä vapaat emäkset että myös yhdisteiden suolat fysiologisesti hyväksyttävien happojen kanssa. Sopivina happosuoloina mainittakoon esimerkiksi hydrokloridi, sulfaatti, amidosulfaatti, metaanisulfonaatti, p-tolueenisulfonaatti, fosfaatti, sitraatti, tartraatti, maleinaatti, fumaatti, glukuronaatti ja embonaatti. Erittäin edullista on käyttää suoloja, joissa on yksi tai korkeintaan kaksi ekvivalenttia kyseistä happoa, koska nämä reagoivat vesiliuoksessa neutraalisti tai vain heikosti happamesti, esimerkiksi mono- tai dihydrokloridia, monosulfaattia ja hemisulfaattia.

Yleiskaavaa I vastaava emäs on edullista yhdistää lasketun määrän kanssa kyseisen hapon vesi-, metanoli-, etanoli- tai etikkaesteriliuosta. Ellei suola eroitu suoraan, se saostetaan joko alkoholi- tai etikkaesteriliuoksesta lisäämällä dietyylieetteriä, di-isopropyylieetteriä tai petroylieetteriä tai myös konsentroimalla liuos.

Esimerkeissä mainittujen menetelmän mukaisten tuotteiden lisäksi keksinnön mukaisesti voidaan valmistaa myös seuraavia yhdisteitä:

4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-metyyliamidi,
 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-etyyliamidi,
 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-isopropyyliamidi,
 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-isobutyyliamidi,
 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-2-metoksietyyliamidi,
 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-syklopropyyliamidi,
 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-syklobutyyliamidi,
 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-syklopentyyliamidi,
 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-syklopentyylimetyyliamidi,
 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-sykloheksyylimetyyliamidi,
 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-1-adamantyyliamidi,
 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-N-metyyli-etyyliamidi,
 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-N-metyyli-n-propyyliamidi,
 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-N-metyyli-isopropyyliamidi,
 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-N-metyyli-n-butyyliamidi,

4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-N-metyyli-2-hydroksi-
 ettyyliamidi,
 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-N-metyyli-2-metoksi-
 ettyyliamidi,
 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-N-metyyli-2-etoksi-
 ettyyliamidi,
 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-N-metyyli-2-metyyli-
 merkapttoettyyliamidi,
 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-N-metyyli-2-ettyyli-
 merkapttoettyyliamidi,
 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-dietyyliamidi,
 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo, di-n-propyyliamidi,
 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-di-isopropyyliamidi,
 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-di-n-butyliamidi,
 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-di-isobutyliamidi,
 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-N-metyyli-tetrahydro-
 furfuryyliamidi,
 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-N-ettyylitetrahydro-
 furfuryyliamidi,
 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-N-metyylisykloheksyy-
 liamidi,
 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-N-metyylisykloheksyy-
 limetyyliamidi,
 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-diallyyliamidi,
 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-N-metyylisyklopentyy-
 liamidi,
 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-trimetyleenimidi,
 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-piperididi,
 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-tiomorfolidi,
 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-heksametyleenimidi,
 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-4-hydroksipiperididi,
 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-4-etoksipiperididi,
 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-N-ettylianilidi,
 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-N-bentsyylianilidi,
 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-difenyliamidi,
 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-N-metyylibentsyyli-
 amidi,
 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-N-ettylibentsyyli-
 amidi,

4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-2-fenyylietyyliamidi,
 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-N-metyyli-2-fenyyli-
 etyyliamidi,
 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-dibentsyyliamidi,
 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-kinnamyliamidi,
 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-isoindolinidi ja
 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-dietanoliamidi.

Edelleen seuraavia karboniestereitä tai -amideja:

5-amino-2-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-bentsoehappo-allyyliesteri, -2-metok-
 sietyyliesteri, -2-etoksietyyliesteri, -tetrahydrofurfuryyliesteri, -iso-
 butyyliesteri, -t-butyliesteri, -n-amyliesteri, -sek.-amyliesteri, iso-
 amyliesteri, -n-heksyyliesteri, -n-heptyyliesteri, -n-oktyyliesteri, -n-
 dekyyliesteri, -but-1-en-3-yyliesteri, -dietyylimetyyliesteri, -sykloheptyy-
 liesteri, sykloheksyyliesteri, -4-metyylisykloheptyyliesteri, -3,5-dimetyy-
 lisykloheksyyliesteri, -4-metyylisykloheksyyliesteri, -isobornyyliesteri,
 -syklopentyylimetyyliesteri, -dekahydro- β -naftyyliesteri, -4-klooribentsyy-
 liesteri, -4-metyylibentsyyliesteri, -1-fenyylietyyliesteri, -2-fenyylietyy-
 liesteri, -metyyliamidi, -etyyliamidi, -n-propyyliamidi, -isopropyyliamidi,
 -di-n-propyyliamidi, di-isopropyyliamidi, -n-butyliamidi, -tert.-butyyli-
 amidi, -di-n-butyliamidi, -di-isopropyyliamidi, -n-heksyyliamidi, -2-etyyli-
 heksyyliamidi, -n-dekyyliamidi, -1,3-dimetyylibutyliamidi, -n-oktyyliamidi,
 -allyyliamidi, -diallyyliamidi, -2-hydroksietyyliamidi, 3-hydroksipropyyli-
 amidi, -2-hydroksipropyyliamidi, -dietanoliamidi, -syklopentyyliamidi,
 -sykloheksyyliamidi, -sykloheptyyliamidi, -N-metyylisykloheksyyliamidi, -N-
 metyyli-sykloheksyylimetyyliamidi, -disykloheksyyliamidi, -pyrrolididi,
 -4-hydroksipiperididi, -heksametyleeni-imidi, -morfolidi, -tiomorfolidi,
 -N-metyyli-piperatsidi, -N-fenyyli-piperatsidi, -N-bentsyyli-piperatsidi,
 -N-bentsoyyli-piperatsidi, 1,2,3,4-tetrahydro-isokinolidi, -anilidi, -2,4-
 dikloorianilidi, -4-metoksi-N-metyyli-anilidi, -3,5-dimetyyli-anilidi, -4-
 kloori-N-metyyli-anilidi, -N-bentsyyli-anilidi, -N-metyyli-bentsyyliamidi,
 -N-etyyli-bentsyyliamidi, -1-fenyyli-etyyliamidi, -2-fenyyli-etyyliamidi,
 -piperonyyliamidi, -2-kloori-bentsyyliamidi, -4-metyyli-bentsyyliamidi,
 -3,4,5-trimetoksibentsyyliamidi, furfuryyliamidi, -2-pyridyylimetyyliamidi,
 -3-pyridyylimetyyliamidi, -4-pyridyylimetyyliamidi, -N-metyyli-2-pyridyyli-
 metyyliamidi, -N-metyyli-3-pyridyylimetyyliamidi, -N-metyyli-4-pyridyyli-
 metyyliamidi ja 2-aniliinietyyliamidi.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on, kuten eläinkokein on todettu, erinomaisia verenpainetta alentavia ominaisuuksia sekä suun kautta että myös pohjukaissuoleen ja laskimoruiskeena annettaessa. Esimerkiksi annetta-

essa niitä yhtäjaksoisesti 50 - 100 mg/kg:n päiväannoksina suuren verenpaineen omaaville rotille ne alentavat jo muutaman päivän kuluttua merkittävästi valtimon verenpainetta, mikä vaikutus säilyy koko käsittelyajan. Myös koirilla, annostuksen oltua 1 - 10 mg/kg laskimoruiskeena annettuna tai 50 - 100 mg/kg pohjukaissuoleen annettuna, ne alentavat voimakkaasti ja pitkäksi ajaksi valtimon verenpainetta vaikuttamatta sydämen lyöntitiheyteen.

Koska keksinnön mukaisten yhdisteiden myrkyllisyys on hyvin alhainen, ne ovat erinomaisia aineita korkeasta verenpaineesta, erityisesti varsinaisesta verenpainetaudista kärsivien ihmisten hoitamiseksi.

Preparaattien valmistusmuotoina tulevat ihmisiä hoidettaessa kysymykseen lähinnä tabletit, drageet, kapselit ja peräpuikot, jotka annosyksikköä kohden voivat tavanomaisten täyte- ja kantaja-aineiden ohella sisältää 10 - 100 mg vaikutusainetta, joko vapaana emäksenä tai jonakin edellä mainittuna happosuolana.

Nämä valmisteet voivat sisältää vielä muitakin vaikutusaineita, jotka soveltuvat korkean verenpaineen hoitamiseen, kuten esimerkiksi rauhoittavia aineita tai barbituraatteja, ennen kaikkea kuitenkin salureettisia aineita.

Siten on esimerkiksi erityisen edullista käyttää hyvin kiteytyneitä keksinnön mukaisia suoloja mooliekvivalentin kanssa Furosemidia tai Hydrochlorothiazidia.

Laskimonsisäisesti annettaessa tulevat kysymykseen ennen kaikkea keksinnön mukaisten yhdisteiden happosuolojen, lähinnä monohydrokloridin vesiliuokset, ampullien muodossa, joiden vaikutusainepitoisuus on 2 - 50 mg.

Esimerkki 1

4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-dimetyyliamidi

165 g 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-nitrobentseeni-3-sulfonihappo-dimetyyliamidia (0,5 moolia) liuotetaan 0,5 litraan dimetyyliformamidia.

Liuos laimennetaan 2,0 l:lla etanolia ja hydrataan sekoitusautoklaavissa Raney-nikkelin läsnäollessa huoneen lämpötilassa ja 2 - 3 baarin paineessa kunnes vetyä ei enää sitoudu. Katalysaattorin poistamisen jälkeen suodos kondensoidaan vakuuimissa ja siirappiin lisätään 3,0 l vettä. Kiteisenä eroitettu hydraustuote suodatetaan erilleen, pestään hyvin vedellä ja kuivataan vesihauteella.

Raakasaalis 130 g (87 % teoreettisesta määrästä), sp. 193 - 195°C.

Hydrokloridiksi muuttamista varten raakatuotetta lämmitetään 0,5 l:n kanssa vettä vesihauteella ja sekoittaen lisätään annoksittain 2-norm. HCl:a kunnes liuoksen pH on 6. Vähäinen liukenematon keltainen hartsi sidotaan lisäämällä aktiivihiihtä, suodatetaan kuumana ja jäähdytetään huoneen lämpötilaan. Liuoksen oltua 2 tuntia huoneen lämpötilassa, kiteisenä eroitunut monohydrokloridi suodatetaan erilleen, pestään pienellä määrällä vettä ja kuivataan vesihauteella.

Saanto 121 g monohydrokloridia, haj.piste 280°C.

Emänsteen pH säädetään 2-norm. NaOH:lla arvoon 10, minkä jälkeen loput lopputuotteesta eroittuu vapaana emäksenä kiteisessä muodossa. Vedellä suoritettun pesun jälkeen kuivataan vesihauteella.

Saanto 47 g, sp. 197 - 199°C.

Esimerkki 2

4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-anilidi

190 g 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-nitrobentseeni-3-sulfonihappo-anilidia (0,5 moolia) hydrataan esimerkin 1 mukaisesti Raney-nikkelin läsnäollessa ja vedellä saostamalla kiteisenä eroittunut emäs kiteytetään uudelleen 2-norm. HCl:stä lisäämällä aktiivihiiltä.

Saanto 165 g dihydrokloridia (78 % teoreettisesta määrästä), haj.piste 270°C.

Esimerkki 3

4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-morfolidi

185 g 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-nitrobentseeni-3-sulfonihappo-morfolidia (0,5 moolia) hydrataan esimerkin 1 mukaisesti ja vedellä kiteisenä saostettu pelkistystuote kiteytetään suodatinmärkänä uudelleen etanolista.

Saanto 113 g (67 % teoreettisesta), sp. 217 - 218°C.

Esimerkki 4

4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-pyrrolididi

178 g 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-nitrobentseeni-3-sulfonihappo-pyrrolididia (0,5 moolia) hydrataan esimerkin 1 mukaisesti ja vedellä kiteisenä saostettu hydraustuote kiteytetään uudelleen etanolista ja kuivataan 80°C:ssa.

Saanto 112 g (69 % teoreettisesta), sp. 147 - 149°C.

Esimerkki 5

4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-n-butyylimidi

178 g 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-nitrobentseeni-3-sulfonihappo-n-butyylimidia (0,5 moolia) hydrataan esimerkin 1 mukaisesti 3 l:ssa metanolia. Katalysaattorin eristämisen jälkeen metanoli imetään pois täydellisesti ja jäännökseen lisätään 0,5 l 2,1-norm. hapon etanoliliuosta. Kirkkaasta liuoksesta kiteytyy hierrettäessä lopputuotteen dihydrokloridia. Tämä kiteytetään uudelleen etanolista ja kuivataan 80°C:ssa.

Saanto 163 g dihydrokloridia, jossa on mooliekvivalentti kide-etanolia. Hajaantuu 184°C:sta alkaen, jolloin kehittyy kaasua.

Esimerkki 6

4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-bentsyylimidi

196 g 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-nitrobentseeni-3-sulfonihappo-bentsyylimidia (0,5 moolia) hydrataan esimerkin 1 mukaisesti ja vedellä amorfisena saostettu hydraustuote dekantoidaan erilleen. Käsiteltäessä raaka-

tuotetta 0,5 l:n kanssa HCl:n 2-norm. etanoliliuosta kiteytyy dihydrokloridiksi, joka puhdistetaan kiteyttämällä uudelleen 90-prosenttisesti etanolista.

Saanto 145 g dihydrokloridiksi (67 % teoreettisesti), haj.piste 271°C.

Esimerkki 7

4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappoamidi

150 g 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-nitrobentseeni-3-sulfonihappoamidiksi (0,5 moolia) hydrataan esimerkin 1 mukaisesti 2,0 l:ssa tetrahydrofuraania. Sen jälkeen liuos haihdutetaan kuiviin ja kiteinen jäännös kiteytetään uudelleen etanolista.

Saanto 115 g (85 % teoreettisesti), sp. 242 - 243°C.

Esimerkki 8

4-(4-n-propyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-dimetyyliamidi

178 g 4-(4-n-propyylipiperatsin-1-yyli)-nitrobentseeni-3-sulfonihappo-dimetyyliamidiksi (0,5 moolia) hydrataan esimerkin 1 mukaisesti ja haihdutusjäännös kiteytetään uudelleen etanolista.

Saanto 95 g (58 % teoreettisesti), sp. 116 - 118°C, jolloin kehittyy kaasua.

Esimerkki 9

4-(4-etyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-dimetyyliamidi

172 g 4-(4-etyylipiperatsin-1-yyli)-nitrobentseeni-3-sulfonihappo-dimetyyliamidiksi (0,5 moolia) hydrataan esimerkin 1 mukaisesti ja haihdutusjäännös kiteytetään uudelleen etanolista.

Saanto 105 g (67 % teoreettisesti), sp. 160 - 161°C.

Esimerkki 10

4-(4-butyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-dimetyyliamidi

185 g 4-(4-butyylipiperatsin-1-yyli)-nitrobentseeni-3-sulfonihappo-dimetyyliamidiksi (0,5 moolia) hydrataan esimerkin 1 mukaisesti ja haihdutusjäännös kiteytetään uudelleen di-isopropyylieetteristä.

Saanto 118 g (64 % teoreettisesti), sp. 128 - 129°C.

Esimerkki 11

4-[4-(2-hydroksietyyli)-piperatsin-1-yyli]-aniliini-3-sulfonihappo-dimetyyliamidi

180 g 4-[4-(2-hydroksietyyli)-piperatsin-1-yyli]-nitrobentseeni-3-dimetyyliamidiksi (0,5 moolia) hydrataan esimerkin 1 mukaisesti ja haihdutusjäännös kiteytetään uudelleen etanolista.

Saanto: 95 g (57 % teoreettisesti), sp. 171 - 172°C.

Esimerkki 12

4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-sykloheksyyliamidi

192 g 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-nitrobentseeni-3-sulfonihappo-sykloheksyyliamidiksi (0,5 moolia) hydrataan esimerkin 1 mukaisesti. Vedellä amor-

fisena saostettu hydraustuote eroitetaan dekanttoimalla ja liuotetaan 0,3 litraan etanolia. Lisättäessä 0,6 l 2n HCl:n etanoliliuosta suola kiteytyy heti erilleen.

Saanto 200 g dihydrokloridia (96 % teoreettisesta), haj.piste 214°C.

Esimerkki 13

4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-tetrahydrofurfuryyliamidi

Yhdistettä saadaan hydraamalla 193 g 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-nitrobentseenitetrahydrofurfuryyliamidia (0,5 moolia) esimerkin 12 mukaisesti.

Saanto 195 g dihydrokloridia (91 % teoreettisesta), haj. piste 248°C.

Esimerkki 14

4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-dietyyliamidi

179 g 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-nitrobentseeni-dietyyliamidia (0,5 moolia) liuotetaan 2,0 litraan etanolia. Kun tähän on lisätty 80 g 80-prosenttista hydratsiinihydraattia lisätään 40°C:ssa sekoittaen annok-sittain Raney-nikkelin etanolisuspensiota kunnes typen kehittyminen on la-kannut. Sen jälkeen katalysaattori suodatetaan pois, liuos konsentroidaan väkeväksi ja hydraustuote saostetaan kiteisenä lisäämällä 2,0 l vettä. Ilmakuiva raakatuote kiteytetään uudelleen etikkaesteristä.

Saanto 123 g (75 % teoreettisesta), sp. 174 - 175°C.

Esimerkki 15

4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-allyyliamidi

165 g 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-nitrobentseeni-3-sulfonihappo-allyyliamidia (0,5 moolia) suspendoidaan 0,7 litraan 6n HCl:a. Kun tähän on lisätty 135 g tinajyväsia, seos lämmitetään sekoittaen hitaasti kiehu-vaksi ja sen jälkeen sekoitetaan vielä tunnin ajan lievästi kiehuttaen. Kun liuos on jäähdytetty huoneen lämpöiseksi sen pH säädetään väkevällä NaOH:lla arvoon 10 ja hienokiteisenä eroittunut reaktiotuote eristetään ravistelemalla 3 kertaa 1 l:n kanssa etikkaesteriä. Yhdistetyt liuokset kuivataan natrijmsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Amorfinen jäännös liuotetaan etanoliin ja suola saostetaan kiteisenä lisäämällä 0,5 l 2n HCl:n etanoliliuosta.

Saanto 118 g dihydrokloridia (61 % teoreettisesta), haj. piste 261°C.

Esimerkki 16

4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-N-metyyli-anilidi

Yhdistettä saadaan hydraamalla 196 g 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-nitrobentseeni-N-metyyli-anilidia (0,5 moolia) esimerkin 14 mukaisesti. Amor-finen pelkistystuote saostetaan etanolista HCl:lla kiteisenä dihydrokloridina ja tämä kiteytetään vielä kerran uudelleen 90-prosenttisesta etanolista.

Saanto 195 g (90 % teoreettisesta), haj. piste 265°C.

Esimerkki 17

4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-3-sulfonihappo-2-etoksietyyliamidi

Yhdistettä saadaan hydraamalla 187 g 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-nitrobentseeni-3-sulfonihappo-2-etoksietyyliamidia (0,5 moolia) esimerkin 14 mukaisesti. Amorfinen raakatuote saostetaan etanolista kiteisenä dihydrokloridina lisäämällä 0,6 l 2n HCl:n etanoliliuosta.

Saanto 187 g (89 % teoreettisesta), haj. piste 232°C.

Esimerkki 18

4-piperatsin-1-yylianiliini-3-sulfonihappo-dimetyyliamidi

158 g 4-piperatsin-1-yyli-nitrobentseeni-3-sulfonihappo-dimetyyliamidia (0,5 moolia) hydrataan esimerkin 1 mukaisesti. Katalysaattorin eristämisen jälkeen suodos haihdutetaan kuiviin ja jäännös kiteytetään ensin nitrometaanista ja sitten uudelleen etanoli-vesi-seoksesta.

Saanto 95 g (67 % teoreettisesta), sp. 237 - 238°C.

Yleisohje yleiskaavaa II vastaavien lähtöaineiden valmistamiseksi

(R = -SO₂NR₁R₂-)

Liukseen, jossa on 256 g 4-kloori-nitrobentseeni-3-sulfokloridia (1,0 moolia) 3 litrassa asetonia tiputetaan 10 - 15°C:ssa 2,1 moolia yleiskaavaa

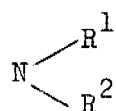
HN $\begin{matrix} \nearrow R^1 \\ \searrow R^2 \end{matrix}$ vastaavaa emästä, joko laimentamattomana tai liuotettuna aseto-

niin tai veteen, noin 30 minuutin kuluessa ja lisäyksen päätyttyä sekoitetaan vielä tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen reaktioliuos haihdutetaan rotaatiohaihduttimessa hyvin konsentroiduksi ja väkevöitteen lisätään 3 l 1-norm. HCl:a. Yleensä kiteisenä muodostuva sakka suodatetaan tai dekantoidaan erilleen ja pestään vedellä.

Kostea raakatuote liuotetaan 0,5 litraan dimetyyliformamidia, liukseen lisätään 160 g N-metyylipiperatsiinia tai piperatsiinia ja seosta lämmitetään sekoittaen tunnin ajan 100°C:ssa.

Sen jälkeen reaktioliuokseen lisätään 3 l vettä ja pH säädetään 5-norm. NaOH:a lisäämällä välille 9,5 - 10,0. Kiteisinä eroittuvat yleiskaavaa II vastaavat yhdisteet suodatetaan erilleen, pestään hyvin vedellä ja kuivataan vakuuissa 50°C:ssa KOH:n päällä. Amorfisina eroittuneet yleiskaavaa II vastaavat yhdisteet eristetään dekantoinnalla, liuotetaan etikkaesteriin, liuos kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan sen jälkeen kuiviin.

Tämän ohjeen mukaisesti valmistettiin seuraavia yleiskaavaa II vastaavia yhdisteitä:



Sulamispiste (°C)

amino	200 - 202
dimetyyliamino	171 - 173
aniliino	86
morfoliino	173 - 175
pyrrolidiino	148
n-butyyliamino	amorfinen
bentsyyliamino	amorfinen
dimetyyliamino	150 - 152
dimetyyliamino	118 - 121
dimetyyliamino	83 - 86
dimetyyliamino	164 - 172
sykloheksyyliamino	152 - 153
tetrahydrofurfuryyliamino	153 - 154
dietyyliamino	119 - 121
allyyliamino	84 - 86
2-etoksietyyliamino	116 - 118
N-metyylianiiliino	144 - 146

Esimerkki 195-amino-2-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-bentsoehappometyyliesteri-hydrokloridi

31,6 g 2-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-5-nitrobentsoehappometyyliesteri-hydrokloridia (0,1 moolia) hydrataan ravistelulaitteessa huoneen lämpötilassa 0,5 l:ssa metanolia Raney-nikkelin läsnäollessa. Kun vetyä on sitoutunut 6,7 litraa noin 2 tunnin kuluessa hydrautuminen lakkaa. Katalysaattori suodatetaan pois, suodos haihdutetaan kuiviin, kiteinen jäännös hajoitetaan 100 ml:aan etanolia ja etanoliin huonosti liukeneva lopputuote suodatetaan erilleen. Etanolilla suoritettun pesun jälkeen jäännös kuivataan vesihauteella.

Saanto 25,3 g (88 % teoreettisesta), sp. 207 - 209°C.

Lähtöainetta valmistettiin seuraavasti:

43,0 g 2-kloori-5-nitro-bentsoehappometyyliesteriä (0,2 moolia) liuotetaan 80 ml:aan dimetyyliformamidia, lisätään 22 ml N-metyyli-piperatsiinia ja seosta lämmitetään 2 tuntia sekoittaen vesihauteella. Sen jälkeen reaktioseokseen lisätään 150 ml etanolia kolmen tunnin huoneen lämpötilassa pitämisen jälkeen kiteisenä saostuva 2-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-5-nitro-

bentsoehappometyyliesteri-hydrokloridi suodatetaan erilleen, pestään etanolilla ja kuivataan vesihauteella.

Saanto: 46 g (72 % teoreettisesta), sp. 228 - 229°C.

Esimerkki 20

5-amino-2-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-bentsoehappoetyyliesteri-dihydrokloridi

29,4 g 2-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-5-nitrobentsoehappoetyyliesteriä (0,1 moolia) hydrataan katalyyttisesti esimerkin 1 mukaisesti 0,5 litrassa etanolia. Katalysaattorin poistamisen jälkeen liuos konsentroidaan 100 ml:ksi, konsentraattiin lisätään 100 ml 2n HCl:n etanoliliuosta ja lopputuotteen annetaan kiteytyä viikon ajan 10°C:ssa. Pienellä etanolimäärällä suoritettun pesun jälkeen kuivataan vesihauteella.

Saanto 28,5 g (85 % teoreettisesta), sp. 214 - 215°C, hajaantuen.

Lähtöainetta valmistettiin seuraavasti:

46 g 2-kloori-5-nitrobentsoehappoetyyliesteriä (0,2 moolia) kuumennetaan 4 tuntia kiehua 0,5 litran kanssa etanolia ja 40 ml:n kanssa N-metyylipiperatsiinia, ja sen jälkeen etanoli imetään pois vakuuissa. Aluksi amorfinen haihdutusjäännös kiteytyy hierrettäessä 0,2 litran kanssa vettä. Suodatetaan, pestään vedellä ja kuivataan 30°C:ssa vakuuissa.

Saanto 54 g (91 % teoreettisesta), sp. 71 - 73°C.

Esimerkki 21

5-amino-2-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-bentsoehappo-n-propyyliesteri-hydrokloridi

34,4 g 2-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-5-nitrobentsoehappo-n-propyyliesteri-hydrokloridia (0,1 moolia) ja 18 g 80-prosenttista hydratsiinihydraattia liuotetaan 0,6 litraan etanolia. 40°C:een esilämmitettyyn seokseen lisätään annoksittain Raney-nikkeliä kunnes lämmeten ja tyyneä luovuttaen tapahtuva pelkistyminen on päättynyt (noin 15 min.). Sen jälkeen katalysaattori eroitetaan, suodos haihdutetaan kuiviin ja jäännös kiteytetään uudelleen etanolista.

Saanto 21,5 g (68 % teoreettisesta), sp. 184 - 186°C.

Lähtöaineen valmistamiseksi seosta, jossa oli 49 g 2-kloori-5-nitrobentsoehappo-n-propyyliesteriä (0,2 moolia), 20,0 g N-metyylipiperatsiinia ja 150 ml dimetyyliformamidia lämmitettiin 2 tuntia 100°C:ssa, minkä jälkeen reaktioliuos haihdutettiin kuiviin vakuuissa ja jäännös kiteytettiin uudelleen etanolista.

Saanto 55 g (80 % teoreettisesta), sp. 120 - 122°C.

Esimerkki 22

5-amino-2-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-bentsoehappo-n-butyliesteri-
embonaatti

32,2 g amorfista, kromatografisesti yhtenäistä 2-(4-metyylipiperat-

sin-1-yyli)-5-nitrobentsoehappo-n-butyyliesteriä (0,1 moolia) hydrataan katalyyttisesti esimerkin 1 mukaisesti 0,5 l:ssa etanolia. Katalysaattorin eroittamisen jälkeen haihdutetaan kuiviin, jäännös liuotetaan 0,2 l:aan 1n HCl:aa ja tähän liuokseen lisätään yhtenä eränä liuos, jossa on 43,3 g embonihapon [4,4'-metyyleeni-bis-(3-hydroksi-2-naftoehappo)] dinatriumsuolaa. Embonaatti kiteytyy heti erilleen. Tunnin verran huoneen lämpötilassa pitämisen jälkeen suodatetaan, pestään vedellä ja kuivataan 40°C:ssa vakuumissa.

Saanto 62 g (92 % teoreettisesta), sp. 98 - 100°C.

Lähtöaineen valmistamiseksi 52 g 2-kloori-5-nitrobentsoehappo-n-butyyliesteriä (0,2 moolia) kuumennetaan 4 tuntia kiehattaen 0,5 l:n kanssa etanolia ja 45 g:n kanssa N-metyylipiperatsiinia reaktioliuos konsentroidaan sen jälkeen 0,15 l:n tilavuiseksi ja lopputuote saostetaan amorfisena lisäämällä 0,4 l vettä. Tuote eristetään dekantoimalla, liuotetaan 0,4 l:aan etikkaesteriä, liuos pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin. Haihdutusjäännös on kromatograafisesti yhtenäistä ja sitä voidaan käyttää sellaisenaan hydrauksessa.

Esimerkki 23

5-amino-2-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-bentsoehappo-bentsyyliesteri-dihydrokloridi

35,5 g 2-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-5-nitrobentsoehappo-bentsyyliesteriä (0,5 moolia) hydrataan katalyyttisesti esimerkin 1 mukaisesti 0,5 l:ssa etanolia. Katalysaattorin poistamisen jälkeen liuokseen lisätään 100 ml 2n HCl:n etanoliliuosta, seos konsentroidaan 0,25 l:ksi ja lopputuotteen annetaan kiteytyä yön ajan huoneen lämpötilassa.

Saanto 33,8 g (85 % teoreettisesta), sp. 255°C.

Lähtöaineen valmistamiseksi 58,4 g 2-kloori-5-nitrobentsoehappobentsyyliesteriä (0,2 moolia), jota on valmistettu lämmittämällä vastaavaa karbonihappoa dimetyyliformamidissa mooliekvivalentin kanssa kaliumkarbonaattia ja mooliekvivalentin kanssa bentsyylibromidia, kuumennetaan 0,5 l:n kanssa etanolia ja 44 ml:n kanssa N-metyylipiperatsiinia 4 tuntia kiehattaen. Sen jälkeen reaktioseokseen lisätään 0,5 l vettä, seoksen oltua paikoillaan tunnin ajan huoneen lämpötilassa kiteinen saostuma suodatetaan erilleen ja kiteytetään uudelleen etanolista.

Saanto 51,5 g (72 % teoreettisesta), sp. 131 - 133°C.

Esimerkki 24

5-amino-2-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-bentsoehappoamidi

16,4 g 2-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-5-nitrobentsoehappoamidia (0,1 moolia) hydrataan katalyyttisesti esimerkin 1 mukaisesti 0,5 l:ssa metanolia ja haihdutusjäännös kiteytetään uudelleen etikkaesteristä.

Saanto 21,2 g (91 % teoreettisesta), sp. 203 - 204°C.

Lähtöaineen valmistamiseksi kuumennetaan vesihauteella seosta, jossa on 40 g 2-kloori-5-nitrobentsoehappoamidia (0,2 moolia), 150 ml dimetyyliformamidia ja 40 ml N-metyylipiperatsiinia. Reaktio käynnistyy 80°C:ssa ja sisälämpötila kohoaa nopeasti noin 110°C:een. Niin pian kuin lämpötila on laskenut 100°C:een seos kaadetaan 0,7 litraan vettä, sakka suodatetaan erilleen ja kiteytetään uudelleen etanolista.

Saanto 37,5 g (70 % teoreettisesta), sp. 196°C.

Esimerkki 25

5-amino-2-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-bentsoehappo-dimetyyliamidi

29,3 g 2-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-5-nitrobentsoehappo-dimetyyliamidia hydrataan katalyyttisesti esimerkin 1 mukaisesti 0,5 l:ssa etanolia ja haihdutusjäännös kiteytetään uudelleen etikkaesteristä.

Saanto 16,2 g (62 % teoreettisesta), sp. 139 - 141°C.

Lähtöaineen valmistamiseksi vesihauteella lämmitetään 3 tuntia seosta, jossa on 46 g 2-kloori-5-nitrobentsoehappo-dimetyyliamidia (0,2 moolia), 0,4 l dimetyyliformamidia ja 50 ml N-metyylipiperatsiinia, minkä jälkeen seos haihdutetaan täysin kuiviin vakuuissa, jäännös liuotetaan 0,3 l:aan vettä ja liuoksen pH säädetään 40-prosenttisella NaOH:lla arvoon 10. Piperatsiinijohdannainen kiteytyy tästä liuoksesta viikon kuluessa 10°C:ssa.

Saanto 45 g (78 % teoreettisesta), sp. noin 120°C.

Esimerkki 26

5-amino-2-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-bentsoehappo-dietyyliamidi

Yhdistettä saadaan 32,1 g:sta 2-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-5-nitrobentsoehappo-dietyyliamidia, jonka sp. on 109 - 111°C (0,1 moolia) esimerkin 7 mukaisesti.

Saanto 25,5 g (88 % teoreettisesta), sp. 179 - 180°C.

Esimerkki 27

5-amino-2-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-bentsoehappo-piperididi

Yhdistettä saadaan esimerkin 7 mukaisesti 33,3 g:sta 2-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-5-nitrobentsoehappo-piperididistä, jonka sp. on 151 - 153°C (0,1 moolia). Loppupuhdistus suoritetaan kiteyttämällä uudelleen etikkaesteri-etanoliseoksesta (10:1).

Saanto 22,8 g (75 % teoreettisesta), sp. 169 - 171°C.

Esimerkki 28

5-amino-2-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-bentsoehappo-bentsyyliamidi

Yhdistettä saadaan esimerkin 7 mukaisesti 35,5 g:sta 2-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-5-nitrobentsoehappo-bentsyyliamidia (0,1 moolia), jonka sp. on 127 - 128°C (etikkaesteristä suoritettua uusintakiteytyksen jälkeen). Loppupuhdistus suoritetaan kiteyttämällä uudelleen etikkaesteri-etanoliseoksesta (1:1).

Saanto 25,5 g (78 % teoreettisesta), sp. 188°C.

Esimerkki 295-amino-2-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-bentsoehappo-isobutyylimidi

Yhdistettä saadaan esimerkin 7 mukaisesti 32,0 g:sta 2-(4-metyyli-piperatsin-1-yyli)-5-nitrobentsoehappo-isobutyylimidia, jonka sp. on 108 - 110°C (0,1 moolia).

Saanto 25,2 g (87 % teoreettisesta), sp. 117 - 118°C.

Esimerkki 305-amino-2-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-bentsoehappo-N-metyylifurfuryyliamidi

Yhdistettä saadaan esimerkin 7 mukaisesti 35,8 g:sta 2-(4-metyyli-piperatsin-1-yyli)-5-nitrobentsoehappo-N-metyylifurfuryylimidia (0,1 moolia), jonka sp. on 149 - 150°C (metanolista uudelleen kiteytettynä). Aluksi amorfinen haihdutusjäännös kiteytyy petrolieetterin kanssa hierrettäessä.

Saanto 28,0 g (85 % teoreettisesta), sp. 164 - 165°C.

Esimerkki 315-amino-2-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-bentsoehappo-isopropyliesteri

Yhdistettä saadaan esimerkin 7 mukaisesti 30,8 g:sta 2-(4-metyyli-piperatsin-1-yyli)-5-nitrobentsoehappo-isopropyliesteriä (0,1 moolia) jonka sp. on 103 - 105°C. Loppupuhdistus suoritetaan kiteyttämällä uudelleen eetteri-petrolieetteri-seoksesta.

Saanto 21,8 g (78 % teoreettisesta), sp. 99 - 100°C.

Esimerkki 325-amino-2-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-bentsoehappo-sykloheksyylimetyyliesteri

Yhdistettä saadaan esimerkin 7 mukaisesti 36,2 g:sta 2-(4-metyyli-piperatsin-1-yyli)-5-nitrobentsoehappo-sykloheksyylimetyyliesteriä (0,1 moolia), jonka sp. on 94 - 96°C. Loppupuhdistus suoritetaan kiteyttämällä uudelleen etikkaesteri-petrolieetteri-seoksesta.

Saanto 26,5 g (80 % teoreettisesta), sp. 106 - 107°C.

Esimerkki 335-amino-2-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-bentsoehappo-N-metyylanilidi

35,4 g 2-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-5-nitrobentsoehappo-N-metyylanilidia (0,1 moolia), jonka sp. on 165 - 166°C liuotetaan seokseen, jossa on 0,2 l tetrahydrofuraania ja 0,2 l metanolia, ja hydraus suoritetaan loppuun asti ravistelulaitteessa huoneen lämpötilassa ja Raney-nikkelin läsnäollessa. Sen jälkeen katalysaattori eroitetaan, liuos haihdutetaan kuiviin ja jäännös kiteytetään uudelleen dietylieetteristä.

Saanto 24,0 g (74 % teoreettisesta), sp. 147 - 149°C.

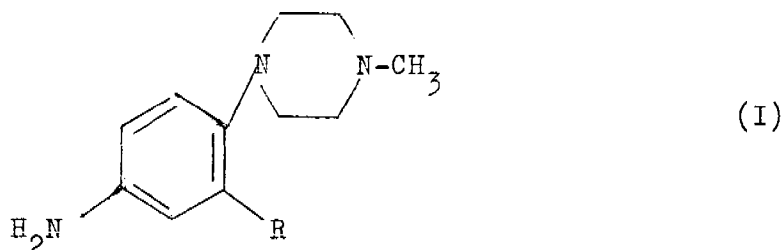
Esimerkki 345-amino-2-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-bentsoehappo-tetrahydrofurfuryyliamidi

Yhdistettä saadaan esimerkin 15 mukaisesti katalyyttisesti hydraamalla 34,8 g:sta 2-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-5-nitrobentsoehappo-tetrahydrofurfuryyliamidia (0,1 moolia), jonka sp. on 103°C . Loppupuhdistus suoritetaan kiteyttämällä uudelleen etanolista.

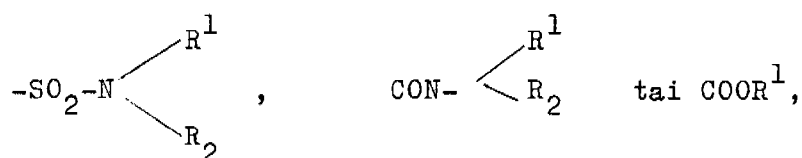
Saanto 17,5 g (55 % teoreettisesta), sp. $177 - 179^{\circ}\text{C}$.

Patenttivaatimukset

1. Emäksisen substituentin sisältävät bentseenisulfoniamidit, jotka vastaavat yleiskaavaa I



jossa R merkitsee ryhmiä

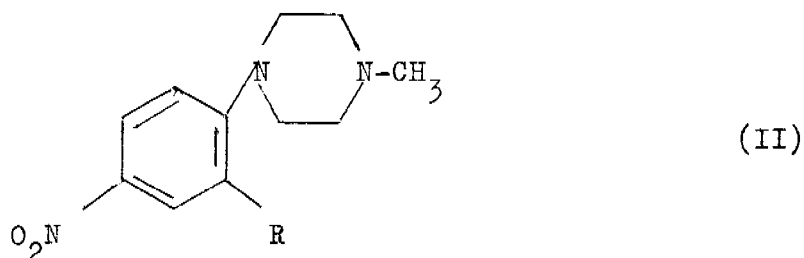


joissa R^1 ja R^2 merkitsevät vetyä, mahdollisesti sivuketjuisia, tyydyttämättömiä, hapen tai rikin katkaisemia tai hydroksiryhmien substituoituja alkyyli-, sykloalkyyli-, sykloalkyylialkyyli-, fenyylialkyyliähteitä, joiden fenyylirenkaassa mahdollisesti on substituenttina pieni alkyyli, alkoksi tai halogeeni, tai heteroalkyyliähteitä, joissa on enintään 10 C-atomia, R_1 ja R_2 voivat myös olla sitoutuneet toisiinsa joko suoran hiilisidoksen välityksellä tai O-, N- tai S-atomien välityksellä ja R_2 voi sen lisäksi merkitä mahdollisesti edellä esitetyllä tavalla substituoitua fenyylirenkasta, samoin kuin niiden suolat fysiologisesti hyväksyttävien happojen kanssa.

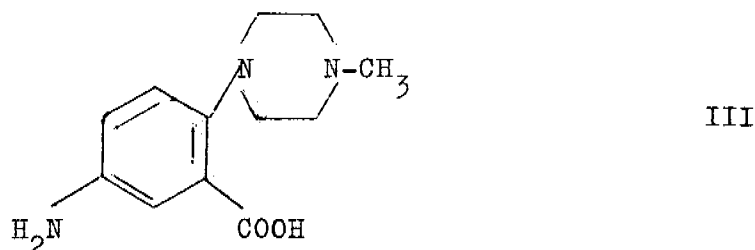
2. 5-amino-2-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-bentsoehappometyyliesteri.
3. 5-amino-2-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-bentsoehappoetyyliesteri.
4. 5-amino-2-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-bentsoehappo-n-propyyliesteri.
5. 5-amino-2-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-bentsoehappo-bentsyyliesteri.
6. 5-amino-2-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-bentsoehappoamidi.
7. 5-amino-2-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-bentsoehappo-dimetyyliamidi.
8. 5-amino-2-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-bentsoehappo-piperididi.
9. 5-amino-2-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-bentsoehappo-bentsyyliamidi
10. 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-dimetyyliamidi.
11. 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-dietyyliamidi.
12. 4-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-aniliini-pyrrolididi.

13. Menetelmä yhdisteiden valmistamiseksi, jotka vastaavat yleiskaavaa I, t u n n e t t u siitä, että menetelmässä pelkistetään yhdisteitä,

jotka vastaavat yleiskaavaa II



jossa R:llä on edellä mainittu merkitys, tai 5-amino-2-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-bentsoehappo, joka vastaa kaavaa III



esteröidään tai amidoidaan tavalliseen tapaan, ja saatuja yleiskaavaa I vastaavia aminoyhdisteitä käsitellään mahdollisesti sen jälkeen happojen kanssa.

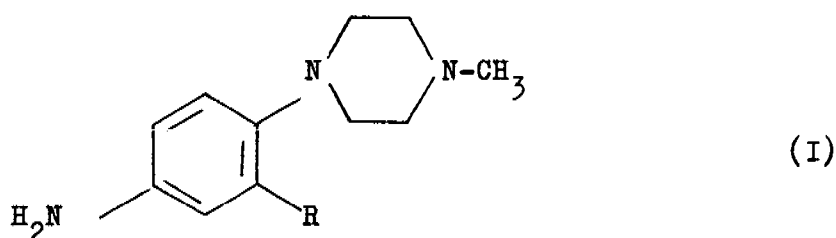
14. Menetelmä verenpainetta alentavia ominaisuuksia omaavien farmaseuttisten preparaattien valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että patenttivaatimuksen 1 mukaisia yhdisteitä yhdistetään farmaseuttisten tuotteiden yhteydessä yleensä käytettävien kantaja-aineiden ja/tai stabilisaattorien kanssa terapeuttisiin tarkoituksiin sopivaksi käyttömuodoksi.

15. Verenpainetta alentavia ominaisuuksia omaavat farmaseuttiset preparaatit, jotka ovat tai sisältävät patenttivaatimuksen 1 mukaisia yhdisteitä.

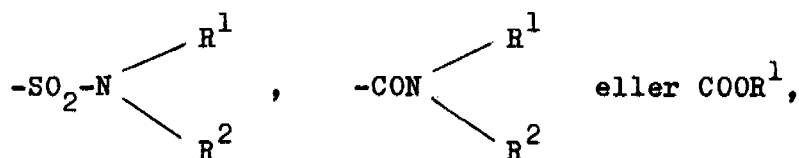
16. Patenttivaatimuksen 1 mukaisten yhdisteiden tai niiden suolojen käyttö verenpainetta alentavina lääkkeinä tai verenpainetta alentavissa lääkkeissä.

Patentkrav:

1. Basiskt substituerade bensensulfonamider med den allmänna formeln I:



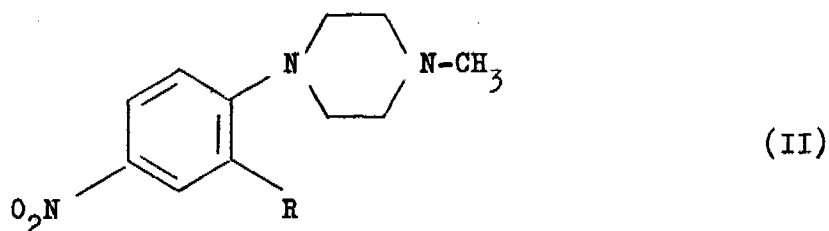
i vilken R betyder gruppen



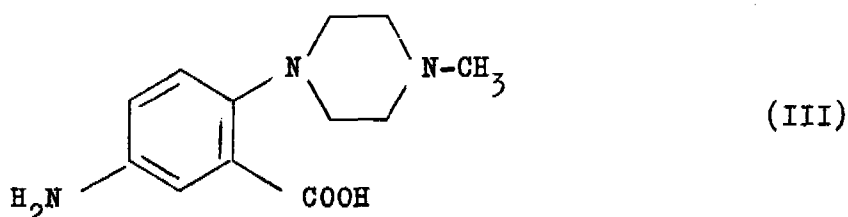
där R^1 och R^2 betyder väte, eventuellt grenade, omättade, med syre eller svavel avbrutna eller med hydroxigrupper substituerade alkyl-, cykloalkyl-, cykloalkylalkyl-, fenylalkylrester, vilkas fenylring eventuellt är substituerad med lägre alkyl, alkoxi eller halogen, eller heteroalkylrester med upp till 10 C-atomer, R_1 och R_2 även kan vara förbundna med varandra antingen genom en direkt kolbindning eller över O-, N- eller S-atomer och R^2 dessutom kan betyda en av. såsom ovan substituerad fenylring, samt salter därav med fysiologiskt fördragbara syror.

2. 5-amino-2-(4-metylpiperazin-1-yl)-bensoesyrametylester.
3. 5-amino-2-(4-metylpiperazin-1-yl)-bensoesyraetylester.
4. 5-amino-2-(4-metylpiperazin-1-yl)-bensoesyra-n-propylester.
5. 5-amino-2-(4-metylpiperazin-1-yl)-bensoesyrabensylester.
6. 5-amino-2-(4-metylpiperazin-1-yl)-bensoesyraamid.
7. 5-amino-2-(4-metylpiperazin-1-yl)-bensoesyradimetylamid.
8. 5-amino-2-(4-metylpiperazin-1-yl)-bensoesyrapiperidid.
9. 5-amino-2-(4-metylpiperazin-1-yl)-bensoesyrabensylamid.
10. 4-(4-metylpiperazin-1-yl)-anilindimetylamid.
11. 4-(4-metylpiperazin-1-yl)-anilindietylamid.
12. 4-(4-metylpiperazin-1-yl)-anilinpyrrolidid.

13. Förfarande för framställning av föreningarna med den allmänna formeln I, k ä n n e t e c k n a t därav, att man reducerar föreningar med den allmänna formeln II:



där R har ovan nämnda betydelse, eller förestrar eller amiderar 5-amino-2-(4-metylpiperazin-1-yl)-bensoesyra med formeln III:



på vanligt sätt och eventuellt därefter behandlar de erhållna aminoföreningarna med den allmänna formeln I med syror.

14. Förfarande för framställning av farmaceutiska preparat med blodtryckssänkande egenskaper, k ä n n e t e c k n a t därav, att man bringar föreningar enligt patentkravet 1 eventuellt med farmaceutiskt vanliga bärarsubstanser och/eller stabilisatorer i en för terapeutiska ändamål lämplig användningsform.

15. Farmaceutiska preparat med blodtryckssänkande egenskaper bestående av eller innehållande föreningar enligt patentkravet 1.

16. Användningen av föreningar enligt patentkravet 1 eller salter därav som eller i hypotensiva.