

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT



(11) 157845 B

- (21) Patentansøgning nr.: 3830/81
 (22) Indleveringsdag: 28 aug 1981
 (41) Alm. tilgængelig: 01 mar 1982
 (44) Fremlagt: 26 feb 1990
 (86) International ansøgning nr.: -
 (30) Prioritet: 28 aug 1980 FR 8018635

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 207/09

- (71) Ansøger: SOCIETE D'ETUDES SCIENTIFIQUES ET INDUSTRIELLES DE L'ILE-DE-FRANCE; 46, boulevard del Latour-Maubourg;
75340 Paris Cedex 07, FR
 (72) Opfinder: Jacques *Perrot; FR, Michel *Thominet; FR

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

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af racemisk eller optisk aktiv N-(1'-allyl-2'-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-amino-5-methylsulfamoyl-benzamid eller syreadditionssalte deraf

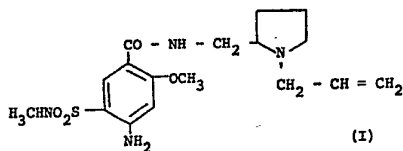
(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 209/79

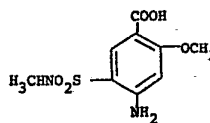
(57) Sammen drag:

3830-81

N-(1'-allyl-2'-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-amino-5-methylsulfamoylbenzamid med formlen I



optisk aktive isomere, salte og N-oxider deraf fremstilles ved en række forskellige fremgangsmåder, f.eks. ud fra mellemproduktet 2-methoxy-4-amino-5-methylsulfamoylbenzoesyre II



ved omsætning med 1-allyl-2-aminomethyl-pyrrolidin eller med en 2,5-dihalogenpentylamin og påfølgende ring-slutning med allylamin.

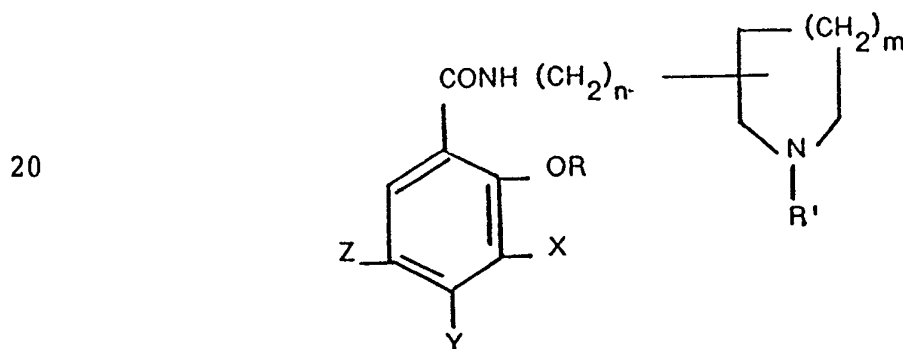
Forbindelsen I har hypotensiv virkning og kombinerer anti-serotoninegenskaber med lav toxicitet og ingen katalptisk virkning. Den er særligt egnet til behandling af migræne.

DK 157845 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangs-
 måde til fremstilling af racemisk eller optisk aktiv N-
 (1'-allyl-2'-pyrrolidinymethyl)-2-methoxy-4-amino-5-me-
 5 thylsulfamoyl-benzamid med den i krav 1's indledning an-
 givne formel eller syreadditionssalte deraf.

Det omhandlede substituerede benzamid er omfattet af den
 følgende almene formel for forbindelserne fremstillet
 10 ifølge norsk patentskrift nr. 119 533 jfr. det canadiske
 patentskrift nr. 801 043, men er hverken specifikt be-
 skrevet eller identificeret ved fysiske eller biologiske
 data.

15 Disse forbindelser har den almene formel



25

hvor:

R er lavere alkyl og

R' er lavere alkyl eller allyl, m og n er 0 eller 1, og

30 X, Y, Z betegner hydrogen, halogen, alkoxy, nitro, ami-
 no, alkylamino, dialkylamino, acyl, alkanoylamino, cy-
 ano, sulfamoyl, alkylsulfamoyl, dialkylsulfamoyl, triha-
 logenmethyl, alkylthio, alkylsulfonyl, polyfluoralkyl-
 thio og polyfluoralkylsulfonyl.

35

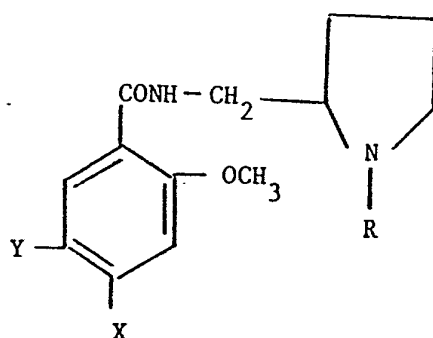
Såvidt vides er den omhandlede forbindelse heller ikke
 beskrevet andetsteds i litteraturen og må derfor anses

for hidtil ukendt.

De viste forbindelser, der også er beskrevet i det tilsvarende DK patentskrift 124 402 viser en høj neuroleptisk virkning, ligesom de har en betydelig antiemetisk virkning.

Det samme gælder for en lang række strukturelt nærstående benzamider, der er beskrevet i den nyere patentlitteratur, såsom DK-fremlæggeskrift nr. 142 844, der omhandler forbindelser med den almene formel:

15

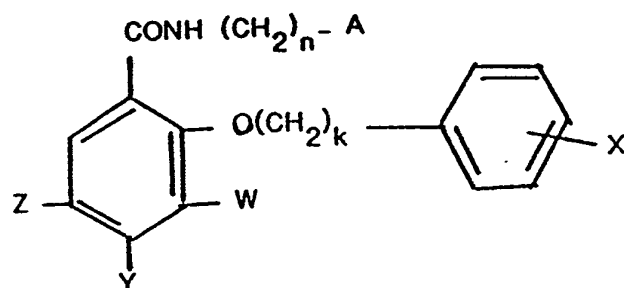


20

hvor:

R er alkyl, X er methyl eller hydroxy og Y er chlor eller brom, mens andre udviser betydelige lokalanæstetiske virkninger, jfr. f. eks. DK patentskrift nr. 124 944, der omhandler forbindelser med den almene formel:

30



35

hvor:

A betegner dialkylamino, morpholino, piperidino, pyrrolidyl eller N-alkylpyrrolidyl,

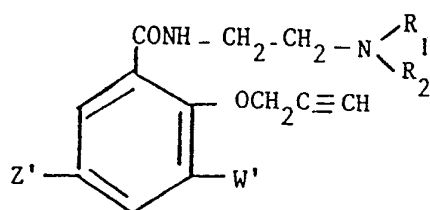
X, W og Z er hydrogen eller halogen,

Y er hydrogen eller amino og

5 n og k er 1 eller 2, og

dettes tillægspatentskrift nr. 144 063, der omhandler

10



15

hvor:

W' og Z' er halogen og

R₁ og R₂ betegner alkyl eller sammen med N-atomet betegner en morpholino- eller piperidinogruppe.

20

Fra DK patentansøgning nr. 3263/77 er det endvidere kendt, at det strukturelt nærstående N-(1'-allyl-2'-pyrrolidinylmethyl)-2,3-dimethoxy-5-sulfamoyl-benzamid er særdeles effektivt ved behandling af det psycho-neurovegetative syndrom under den naturlige eller kirurgisk fremkaldte menopause.

25

Fra DK patentansøgning nr. 209/79 er det kendt, at N-(1'-alkyl eller allyl)-2'-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-amino-5-alkylsulfonyl-benzamider har kraftige psychotrope virkninger og er særligt egnede til behandling af schizofreni, autisme, delirium eller alkohol- eller narkotika-afhængighed og migræne.

30

Fra DK patentansøgning nr. 4228/79 er det endvidere kendt, at det ligeledes strukturelt nærstående N-(1'-

35

methyl-2'-pyrrolidinylmethyl)-2,3-dimethoxy-5-methyl-sulfamoyl-benzamid er virksomt ved behandling af urinvejslidelser.

5 Nærstående forbindelser fremstillet ifølge ovennævnte patentlitteratur er undersøgt nedenfor, og det kan sammenfattende på baggrund af ovenstående kendte teknik fastslås, at selv minimale ændringer af substituenterne på benzenringen eller på N-atomet i amidgruppen i
10 benzamider af den beskrevne art kan medføre store og uforudsigelige ændringer i både arten og styrken i forbindelsernes farmakologiske virkning.

Det må på denne baggrund anses for overraskende, at den
15 omhandlede forbindelse som påvist nedenfor udviser en særdeles effektiv virkning ved forebyggende behandling af migræne, hvilket tilskrives en kraftig antiserotonin-virkning i kombination af en kraftig virkning på det
20 kardiovaskulære system, idet forbindelsen reducerer arterietrykket samt reducerer provokeret hypertension. Denne kombination genfindes ikke i tilnærmelsesvis samme udstrækning hos de ovennævnte kendte forbindelser.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved
25 det i krav 1's kendetegnende del angivne.

Den omhandlede forbindelse og dens syreadditionssalte fremstilles således ved en række forskellige fremgangsmåder, således som det er illustreret ved alternativ a)
30 - e) og de efterfølgende fakultative omsætninger i kravets kendetegnende del.

De anvendelige udgangsmaterialer og reaktionsbetingelser udviser store principielle lighedspunkter med dem, der
35 er beskrevet i DK ansøgninger nr. 3263/77, nr. 0209/79 og nr. 4228/79.

De i forbindelse med alternativ a) anvendelige reaktive derivater af benzoesyren og aminopyrrolidinen og omsætningsbetingelser er således nærmere illustreret i DK ansøgning nr. 3263/77 og nr. 4228/79, hvor de fakultative omdannelser til syreadditionssalte og mulighederne for opnåelse af optisk aktive isomere, især ved anvendelse af optisk aktive aminopyrrolidiner ligeledes er beskrevet, idet der i øvrigt henvises til nedenstående eksempel 1.

De i forbindelse med alternativ b) anvendelige reaktionsbetingelser er nærmere illustreret i DK ansøgning nr. 0209/79, idet der i øvrigt henvises til nedenstående eksempel 2.

Vedrørende alternativ c) gælder det, at det som udgangsmateriale anvendte 4-nitrobenzamid kan fremstilles analogt med alternativ a) eller b), mens selve reaktionen sker på i og for sig kendt måde, f. eks. med hydrogen i nærvær af Raney-nikkel, jfr. også DK ansøgning nr. 0209/79, eller med tin og saltsyre, jvf. eksempel 3 nedenfor.

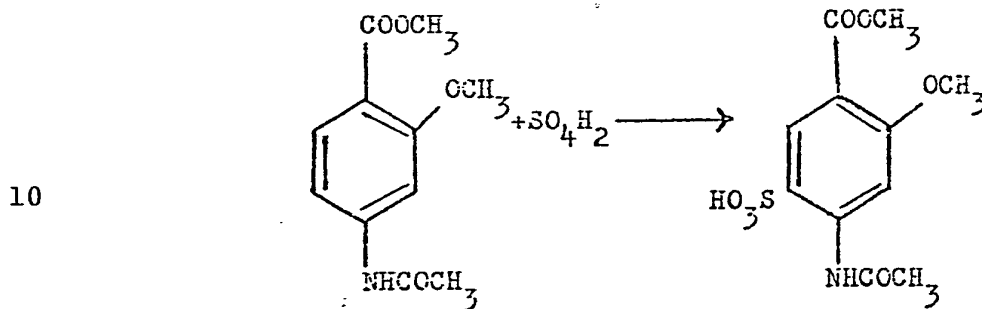
Vedrørende alternativ d) gælder det, at hydrolysen (deacetyleringen) foregår på i og for sig kendt måde, f. eks. i nærvær af methanol eller saltsur ethanol, jvf. eksempel 4.

Den som alternativ e) anførte omsætning mellem 5-halogen-sulfonylbenzamidet, der fortrinsvis er 5-chlorsulfonylbenzamidet, og methylamin kan gennemføres analogt med eksempel 1, trin 3 nedenfor.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen illustreres nærmere ved nedenstående eksempler.

EKSEMPEL 1 (alternativ a)1. 2-methoxy-4-acetamino-5-sulfobenzoesyremethylester

5



15

I en reaktor på 100 liter anbringes 45 liter eddikesyre. Der omrøres og tilsættes 22,5 kg 2-methoxy-4-acetamino-benzoesyremethylester, hvorpå der tilsættes 30 liter eddikesyreanhydrid. I løbet af 15 minutter tilsættes

20 5,730 liter svovlsyre (d=1,84). Temperaturen stiger spontant til 50°C. Esteren opløses. Derpå hæves temperaturen gradvist til 70°C. Sulfonsyren udkrystalliserer; når temperaturen 70°C er nået, køles reaktionsblandingen øjeblikkeligt til 20°C, og der tørres i en centrifuge.

25

Reaktionsproduktet vaskes to gange, hver gang med 8 liter acetone, hvorpå det tørres i ovn ved 50°C.

Karakteristika for det opnåede produkt:

30

Vægt: 24,5 kg

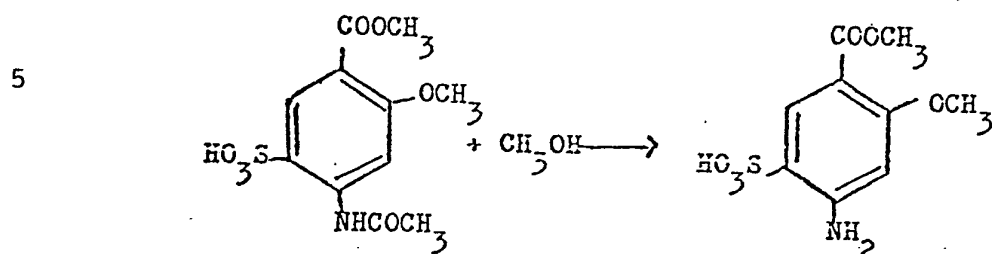
Udbytte: 81,5%

Smeltepunkt: 240°C med dekomponering

S%: (teoretisk: 10,57%) 10,56%

35

Hvide krystaller

2. 2-methoxy-4-amino-5-sulfobenzoesyremethylester

I en reaktor på 100 liter anbringes 75 liter methanol. Der omrøres, og man tilsætter 24,5 kg fint formalet 2-methoxy-4-acetamino-5-sulfobenzoesyremethylester. Sul-

15 fonsyren opløses, og det desacetylerede derivat udkrystalliserer kort tid derefter. Reaktionsblandingen får lov at henstå ved stuetemperatur i 24 timer under omrøring, således at alt udfældes. Reaktionsproduktet tørres i en centrifuge, vaskes to gange med 6 liter

20 methylalkohol hver gang og tørres i en ventileret ovn ved 50°C; det udviser følgende karakteristika:

Vægt: 20,5 kg - udbytte 98%

Smeltepunkt: 240°C med dekomponering

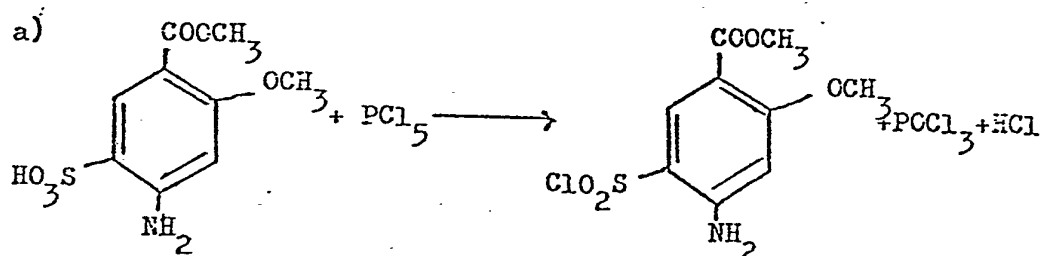
25 S%: 12,10% - teoretisk 12,26%

30

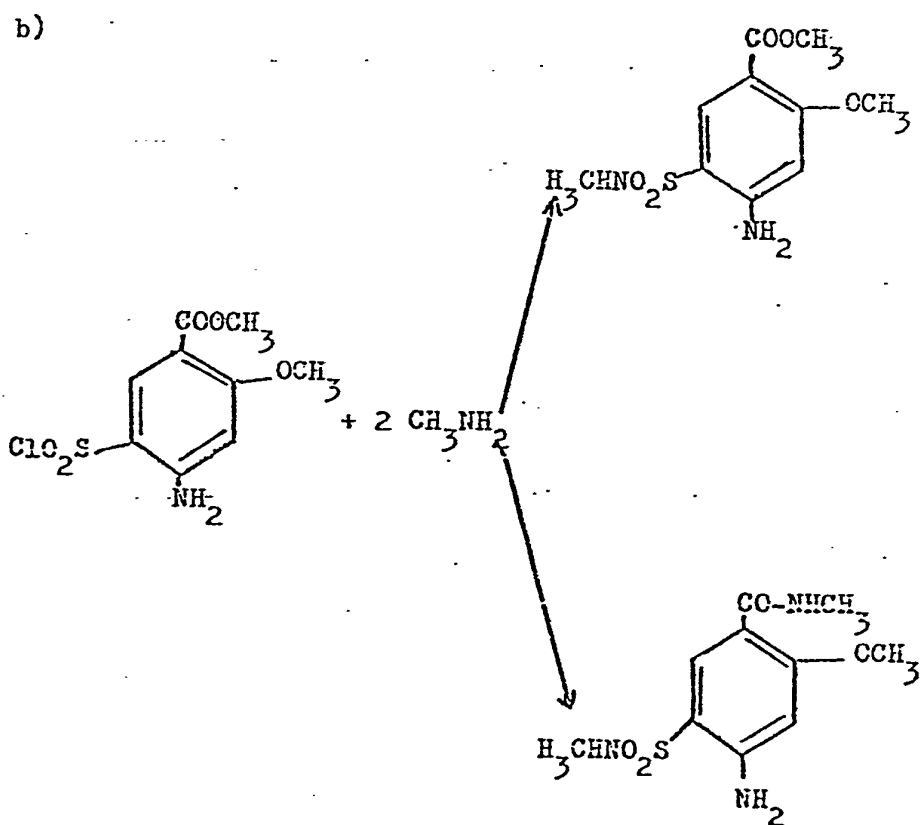
35

3. 2-methoxy-4-amino-5-methylsulfonylbenzoic acid
methylester

5



15



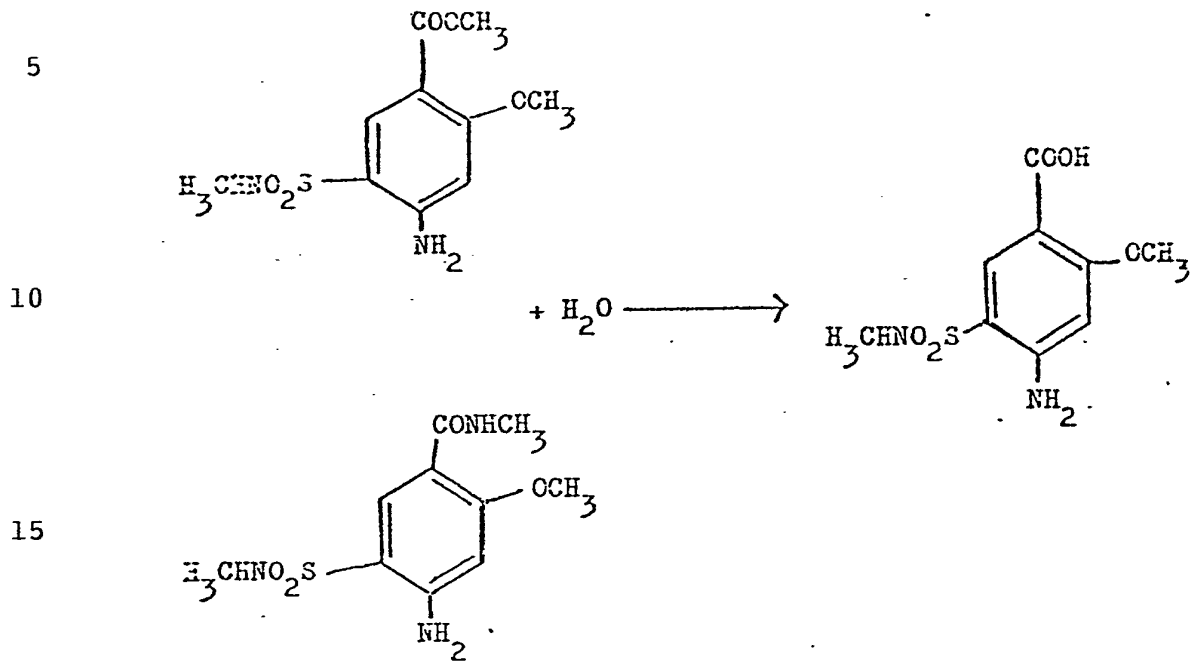
35

a) I en reaktor på 100 liter anbringes 33,5 liter acetopnitril. Der omrøres, og man tilsætter 16,8 kg 2-methoxy-4-amino-5-sulfobenzoesyremethylester; man tilsætter ligeledes i portioner over ca. 15 minutter 17,5 kg phosphorpentachlorid. Reaktionsblandingen opvarmes gradvis til en tilbagesvalingstemperatur på ca. 80-85°C. Reaktionen begynder ved ca. 30°C, og på dette tidspunkt iagttager man afgivelse af en stor mængde gas. På 2 timer når temperaturen 80 °C. Tilbagesvalingen opretholdes i 1 time og 30 minutter. Opløsningen køles til 55°C.

b) I en reaktor på 200 liter anbringes 95 liter af en vandig opløsning indeholdende 35% methylamin. Der omrøres og køles til -15°C. Den i trin A) opnåede sulfochloridopløsning indhældes derpå langsomt og i portioner, og temperaturen holdes under 10-15°C. Tilsætningen af opløsningen tager 4 timer, hvorpå temperaturen får lov til at stige til 20°C. Opløsningen fortyndes med 300 liter vand og filtreres derpå gennem 2 kg vegetabilsk aktivkul. Filtratet gøres surt ved at omrøre det med 70 liter saltsyre (d=1,18). Reaktionsproduktet udkrySTALLISERER gradvis. Det får lov at henstå i 120 timer. Derpå tørres det, vaskes med vand og tørres endelig i ovn ved 50°C. Man opnår på denne måde 15 kg af reaktionsproduktet.

30

35

4. 2-methoxy-4-amino-5-methylsulfamoylbenzoesyre

25 I en reaktor på 100 liter anbringes 22 liter vand og 22 liter natriumhydroxidopløsning, og der indrøres 15 kg af det ovenfor opnåede reaktionsprodukt. Reaktionsblandingen bringes op til fuldstændig tilbagesvaling i løbet af 20 timer. Man iagttager afgivelse af en stor mængde methylamin under omsætningens første få timer. Reaktionsblandingen afkøles til 20°C, og opløsningen hældes ud i en bundfældningstank. Der tilsættes 12 liter vand. Opløsningen omrøres og gøres sur til pH 1 med 17 liter saltsyre (d=1,18). Det er nødvendigt at køle opløsningen, mens syren indhældes. Syren udkrystalliserer; den tørres ved 20°C, vaskes med vand og tørres i en ovn ved 60°C. Den udviser følgende karakteristika:

35

Vægt: 12,100 kg

Smeltepunkt: 205°C

Syretal (AI): teoretisk 215,4 - fundet 212

S%: teoretisk 12,3% - fundet 12,23%

5

I fældetanken anbringes 40 liter vand og 2,600 kg natriumhydrogencarbonat. Der omrøres, og man tilsætter 12,100 kg 2-methoxy-4-amino-5-methylsulfamoylbenzoesyre i portioner. Syren opløses under en stor del skumdannelse. Der bliver tilbage en lille mængde uopløseligt gelatineagtigt materiale, der fjernes ved vacuumfiltrering. Filtratet gøres surt med 5,6 liter saltsyre.

Reaktionsproduktet udkrystalliserer; det tørres, vaskes med vand og tørres i en ovn ved 60°C. Den rensede syres karakteristika er derpå:

15 Vægt: 11,9 kg

Smeltepunkt: 202°C

20 Syretal: teoretisk 215,4 - fundet 215

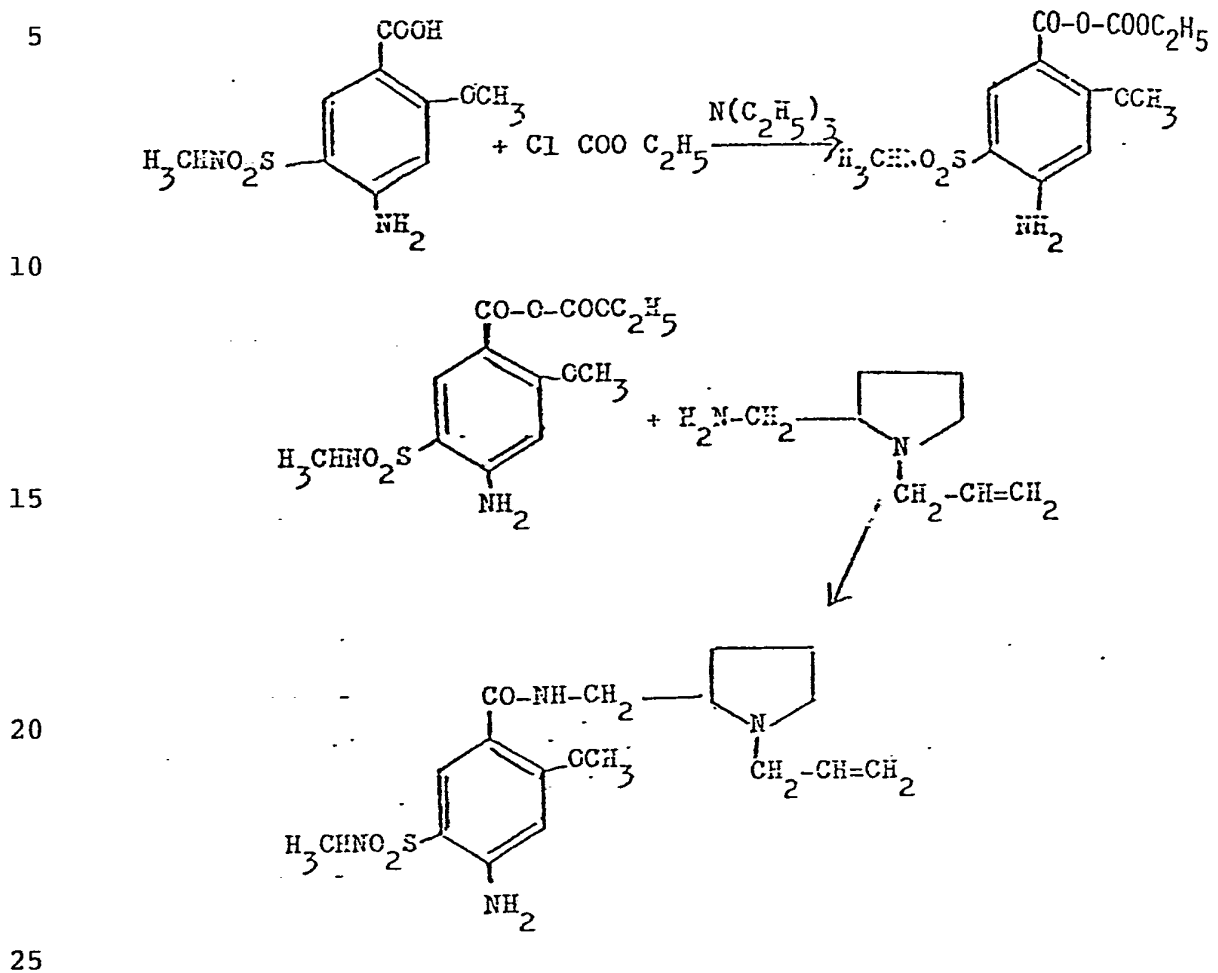
S%: teoretisk 12,31% - fundet 12,37%

25

30

35

5. N-(1'-allyl-2'-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-amino-5-methylsulfamoylbenzamid



I en reaktor på 100 liter anbringes 10 liter ionbyttet vand. Der omrøres, og man tilsætter 5.300 cm³ triethylamin og 10 kg 2-methoxy-4-amino-5-methylsulfamoylbenzoesyre. Suspensionen opvarmes til ca. 45°C til opløsning af alle komponenter, hvorpå der køles til 5°C ved hjælp af en strøm af saltvand, og der tilsættes 25 liter acetone.

35

Derpå indhældes langsomt 3.670 cm³ ethylchlorformiat (i

løbet af 15 minutter), uden at man overstiger temperatu-
ren 10°C. Omrøringen fortsættes i 30 minutter ved denne
temperatur. Derpå indhældes langsomt 6,4 kg N-allyl-2-
aminomethylpyrrolidin (i løbet af 30 minutter), uden at
5 man overstiger 15°C.

Temperaturen får lov til at stige til 20°C, og reak-
tionsblandingen omrøres i 1 time ved denne temperatur.
Acetonen afdestilleres ved normalt tryk og derpå under
10 vacuum, uden at man overskrider 60°C i massen.

Der tilsættes 55 liter vand, reaktionsblandingen gøres
sur til pH 3-4 med 7 liter kemisk ren saltsyre, og der
tilsættes 1 kg aktivkul nr. 3S. Opløsningen filtreres.
15 Filtratet gøres alkalisk med 5 liter ammoniakvand under
kraftig omrøring. Der tilsættes 10 kg is, og omrøringen
fortsættes i 1 time. Benzamidet udkrystalliserer først i
flydende form. Det får lov til at henstå natten over.

20 Benzamidet centrifugerørres ved 20°C, vaskes med vand og
tørres i en ovn ved 60°C. Det udviser følgende karakte-
ristika:

Vægt: 9 kg
25 Udbytte: 61%
Smeltepunkt: 166-167°C

Idet man anvender en reaktor på 50 liter, opløser man
ved kogning 9 kg af det ovenfor fremstillede benzamid-
derivat i 18 liter absolut ethylalkohol. Opløsningen
30 filtreres med 1 kg vegetabilsk aktivkul i et trykfilter.
Filteret vaskes med 2 liter kogende alkohol og filtratet
køles derpå til 10°C. Benzamidet udkrystalliserer. Det
centrifugerørres, vaskes med kold alkohol og tørres i en
35 ovn ved 60°C. Der udviser følgende karakteristika:

Hvide krystaller - vægt: 8 kg

Udbytte ved omkrystallisationen: 89%

5 Eftersom en chromatografisk undersøgelse afslører flere store pletter, vil det være nødendigt at gennemføre yderligere to omkrystallisationer fra absolut ethylalkohol for at nå til et rensset produkt, der udviser følgende karakteristika:

10 Hvide krystaller - vægt: 6 kg

Udbytte af omkrystallisationerne: 67%

15 Den i det foregående beskrevne fremstillingsproces fører til det omhandlede benzamidderivat i et totalt udbytte på 41%. Analyse af det således opnåede benzamidderivat fører til følgende resultater:

Smeltepunkt: 168,5-169°C

Indhold: 99,8% %H₂O: 0,1

20 %C: teoretisk 53,38 - fundet: 53,13

%H: teoretisk 6,85 - fundet: 6,88

%N: teoretisk 14,65 - fundet: 14,65

%S: teoretisk 8,58 - fundet: 8,54

25 Forbindelsens struktur er bekræftet ved spektralanalyse.

Chromatografisk undersøgelse afslører tilstedeværelsen af en sekundær plet, der anslås til at være på 0,2 til 05%.

30

35

EKSEMPEL 2 (alternativ b)

Trin 1) 2-methoxy-4-amino-5-methylsulfamoyl-carbethoxy-
benzoat.

5

I en 1 liter kolbe forsynet med omrører, termometer, svaler og skilletragt indføres 78 g 2-methoxy-4-amino-5-methylsulfamoyl-benzoesyre, 500 ml dioxan og 41,7 ml triethylamin, og derpå tilsættes dråbevis 28,7 ml ethylchlorformiat, idet temperaturen holdes på 15-20°C.

10

Blandingen omrøres 4 timer ved omgivelsestemperaturen, hvorpå de dannede krystaller filtreres fra, og filtratet inddampes til tørhed i vacuum. Remanensen behandles derpå med 200 ml carbontetrachlorid. Det faste stof filtreres fra, udvaskes 3 gange med 100 ml carbontetrachlorid og tørres i en ekssicator under vacuum.

15

Det opnåede produkt findeles og suspenderes i 600 ml 10% natriumbicarbonatopløsning og omrøres i 15 minutter ved omgivelsestemperaturen.

20

Det faste stof filtreres fra, udvaskes med vand og tørres i en ekssicator under vacuum i nærvær af phosphor-pentaoxid.

25

Der opnås 76,3 g produkt (smp. = 178°C - udbytte = 77%).

30

Trin 2) N-(2,5-dichlorpentyl)-2-methoxy-4-amino-5-
methylsulfamoyl-benzamid

I en 1 liter kolbe forsynet med omrører, termometer, svaler og skilletragt indføres 19,2 g 2,5 dichlorpentylaminhydrochlorid og 170 ml dimethylformamid.

35

Opløsningen afkøles til 10°C, og der tilsættes succes-

sivt 10,1 g triethylamin og 33,2 g af det i det foregående trin opnåede blandede anhydrid.

5 Efter 45 minutters reaktion ved omgivelsestemperaturen tilsættes 100 ml vand til blandingen, og derpå 40 ml saltsyre ($d=1,18$), idet temperaturen holdes under 25°C . Opløsningsmidlerne fjernes i vacuum ved 30°C , hvorpå der tilsættes 500 ml vand til remanensen. Det dannede faste stof udvaskes med vand, frasuges og tørres i ovn ved
10 40°C .

Der opnås 28 g produkt (smp. = 158°C - udbytte = 70%).

15 Trin 3) N-(1'-allyl-2'-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-amino-5-methylsulfamoyl-benzamid

I en 250 ml kolbe forsynet med omrører, termometer og svaler indføres 19,9 g N-(2,5-dichlorpentyl)-2-methoxy-4-amino-5-methylsulfamoyl-benzamid og 25 ml allylamin.
20

Suspensionen henstår i 8 timer ved omgivelsestemperaturen og derpå i 7 dage ved 40°C , hvorpå den udhældes i 500 ml vand.

25 Det uopløselige stof filtreres fra, udvaskes med vand og tørres i ovn ved 40°C .

Efter omkrystallisation fra 100 ml isopropanol opnås 10,4 g produkt (smp. = 169°C - udbytte = 54%).
30

EKSEMPEL 3 (alternativ c)

Trin 1) 2-methoxy-4-nitro-5-chlorsulfonylbenzoesyre

35 I en kolbe på 3 liter forsynet med omrører, termometer, tilbagesvaler samt en indhældningstragt anbringer man

400 ml saltsyre ($d=1,18$). Man køler til 0°C , tilsætter portionsvis 212 g 2-methoxy-4-nitro-5-aminobenzoesyre, hvorpå man dråbe for dråbe indhælder en opløsning af 76 g natriumnitrit i 250 ml vand. Blandingen omrøres derpå
5 2 timer ved $0 - 5^{\circ}\text{C}$.

I en kolbe på 6 liter forsynet med omrører, termometer, tilbagesvaler og et neddykket rør anbringer man 2 liter eddikesyre og tilsætter derpå, idet man opretholder
10 temperaturen ved ca. 20°C , 507 g svovldioxid. Derpå tilsættes en opløsning af 50 g cuprichlorid, dihydrat i 50 ml vand. Blandingen køles til 15°C , hvorpå den ovenfor fremstillede suspension af diazoniumsalt langsomt indhældes.

15

Blandingen omrøres i 2 timer ved stuetemperatur, hvorpå de dannede krystaller frasuges og vaskes med vand.

En prøve tørres under vacuum (smeltepunkt = 226°C).

20

Trin 2) 2-methoxy-4-nitro-5-methylsulfamoylbenzosyre

I en kolbe på 2 liter forsynet med omrører, termometer og tilbagesvaler anbringer man 703 g af en vandig, 33% methylaminopløsning, man køler til ca. 0°C og tilsætter
25 portionsvis det i forudgående trin opnåede fugtige sulfochlorid.

Man lader blandingen henstå natten over ved stuetemperatur, hvorpå der tilsættes 1 liter vand.
30

Efter tilsætning af 1 liter saltsyre ($d=1,18$) ved mellem 10 og 15°C frasuges det dannede bundfald, udvaskes med vand og ovntørres ved 50°C .

35

Det således opnåede reaktionsprodukt omkrystalliseres

fra n-butanol.

Man opnår 124 g 2-methoxy-4-nitro-5-methylsulfamoylbenzoesyre (smeltepunkt = 187°C; udbytte = 43%).

5

Trin 3) 2-methoxy-4-nitro-5-methylsulfamoylbenzoesyrechlorid

I en kolbe på 250 ml forsynet med omrører, termometer og tilbagesvaler anbringes 82 g thionylchlorid, 29 g 2-methoxy-4-nitro-5-methylsulfamoylbenzoesyre samt nogle dråber dimethylformamid. Den således opnåede suspension opvarmes langsomt indtil 76°C. Blandingen holdes ved denne temperatur i 30 minutter, hvorpå den køles.

15

De dannede krystaller suges fra, vaskes fire gange med 30 ml hexan og tørres under vacuum i nærvær af calciumchlorid.

20

Man opnår 26,7 g 2-methoxy-4-nitro-5-methylsulfamoylbenzoesyrechlorid (smeltepunkt = 176°C, udbytte = 87%).

Trin 4) N-(1'-allyl-2'-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-nitro-5-methylsulfamoylbenzamid

25

I en kolbe på 500 ml forsynet med omrører, termometer, tilbagesvaler samt en indhældningstragt anbringer man 12 g 1-allyl-2-aminomethylpyrrolidin og 40 ml methylethylketon.

30

Man køler til 5°C, hvorpå man dråbe for dråbe indhælder en opløsning af 21,6 g 2-methoxy-4-nitro-5-methylsulfamoylbenzoesyrechlorid i 300 ml methylethylketon.

35

Man lader blandingen henstå ved stuetemperatur, hvorpå opløsningen dekanteres og inddampes til tørhed under

vacuum.

Inddampningsresten opløses i 150 ml 5% saltsyre, hvorpå den således opnåede opløsning filtreres og behandles med ammoniakvand ($d=0,91$) indtil $pH = 9-10$. De dannede krystaller frasuges, vaskes med vand og tørres.

Man opnår 28,4 g N-(1'-allyl-2'-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-nitro-5-methylsulfamoylbenzamid. (Smeltepunkt = $129^{\circ}C$; udbytte = 99%).

Trin 5) N-(1'-allyl-2'-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-amino-5-methylsulfamoylbenzamid

I en kolbe på 250 ml forsynet med omrører, termometer, tilbagesvaler og en indhældningstragt anbringer man 4,1 g N-(1'-allyl-2'-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-nitro-5-methylsulfamoylbenzamid, 4,5 ml vand og 1 ml saltsyre ($d=1,18$). Man opvarmer blandingen til $40^{\circ}C$, tilsætter 5,7 g tin, hvorpå man dråbe for dråbe indhælder 25 ml saltsyre ($d=1,18$).

Blandingen holdes ved $60^{\circ}C$ i 45 minutter, hvorpå den køles og gøres alkalisk ved hjælp af ammoniakvand ($d=0,91$). Man ekstraherer 3 gange med 120 ml methylenchlorid og vasker den organiske opløsning 3 gange med 60 ml vand.

Blandingen tørres derpå over magnesiumsulfat, filtreres og inddampes til tørhed under vacuum.

Inddampningsresten opløses i 30 ml 5% saltsyreopløsning. Opløsningen filtreres, gøres alkalisk med ammoniakvand ($d=0,91$), hvorpå det dannede bundfald frasuges, vaskes med vand og tørres ved $50^{\circ}C$.

Man opnår 2,8 g N-(1'-allyl-2'-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-amino-5-methylsulfamoylbenzamid. (Smeltepunkt = 167°C, udbytte = 74%).

5 EKSEMPEL 4 (alternativ d)

Trin 1) 2-methoxy-4-acetamino-5-
methylsulfamoylbenzoesyre

10 I en kolbe på 4 liter forsynet med omrører, termometer, tilbagesvaler og indhældningstragt anbringer man 52 g 2-methoxy-4-amino-5-methylsulfamoylbenzoesyre og 3 liter methylethylketon. Man omrører blandingen, hvorpå den køles til 10°C, og man indhælder langsomt 42,6 ml
15 acetylchlorid.

Man lader blandingen henstå ved stuetemperatur, hvorpå den opkoncentreres under vacuum til 250 ml og køles.

20 De dannede krystaller tørres ved afsugning, vaskes 3 gange med 40 ml methylethylketon og ovntørres ved 50°C.

Man opnår 48 g 2-methoxy-4-acetamino-5-methylsulfamoylbenzoesyre (smeltepunkt = 203°C, udbytte = 79%).

25

Trin 2) 2-methoxy-4-acetamino-5-
methylsulfamoylbenzoesyrechlorid

I en kolbe på 500 ml forsynet med omrører, termometer og
30 tilbagesvaler anbringer man 14,5 ml thionylchlorid, 2 g dimethylformamid og 15,1 g 2-methoxy-4-acetamino-5-methylsulfamoylbenzoesyre. Man lader blandingen henstå ved stuetemperatur, hvorpå man tilsætter 100 ml petroleumsether og frasuger krystallerne. Krystallerne vaskes 4
35 gange med 50 ml petroleumsether, hvorpå de tørres i vacuumeekssikator.

Man opnår 15,1 g 2-methoxy-4-acetamino-5-methylsulfa-
moylbenzoesyrechlorid (smeltepunkt = 170°C, udbytte =
94%).

- 5 Trin 3) N-(1'-allyl-2'-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-
acetamino-5-methylsulfamoylbenzamid,
hydrochlorid

10 I en kolbe på 500 ml forsynet med omrører, termometer,
tilbagesvaler og en indhældningstragt anbringer man 30
ml methylethylketon og 2,8 g 1-allyl-2-aminomethyl-
pyrrolidin.

15 Man køler til 10°C, hvorpå man dråbe for dråbe indhælder
en opløsning af 6,4 g 2-methoxy-4-acetamino-5-methyl-
sulfamoylbenzosyrechlorid i 400 ml methylethylketon.

20 Man lader derpå blandingen henstå ved stuetemperatur,
hvorpå de dannede krystaller frasuges, vaskes 3 gange
med 15 ml methylethylketon og ovntørres ved 50°C.

Man opnår 5,8 g reaktionsprodukt.

25 Filtratet fra sugefiltreringen inddampes til tørhed un-
der vacuum, og inddampningsresten opløses i varmen i 15
ml methylethylketon. De ved afkøling dannede krystaller
frasuges og ovntørres ved 50°C.

Man opnår 1,1 g reaktionsprodukt.

30

På denne måde opnås 6,9 g N-(1'-allyl-2'-pyrrolidinyl-
methyl)-2-methoxy-4-acetamino-5-methylsulfamoylbenzamid,
hydrochlorid (smeltepunkt = 198°C, udbytte = 75%).

35

Trin 4) N-(1'-allyl-2'-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-amino-5-methylsulfamoylbenzamid

I en kolbe på 250 ml forsynet med omrører, termometer og tilbagesvaler anbringes 6,45 g N-(1'-allyl-2'-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-acetamino-5-methylsulfamoylbenzamid, hydrochlorid og 65 ml ethanolisk saltsyre (5,75 N).

Blandingen opvarmes under tilbagesvaling i 2 1/2 time, hvorpå opløsningsmidlet afdampes under vacuum, og indampningsresten opløses ved 50°C i 30 ml vand. Der gøres alkalisk med ammoniakvand indtil pH = 9 - 10, hvorpå man lader henstå.

De dannede krystaller frasuges, vaskes med vand og tørres ved 50°C.

Man opnår 4,8 g N-(1'-allyl-2'-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-amino-5-methylsulfamoylbenzamid (smeltepunkt = 169°C, udbytte - 90%).

EKSEMPEL 5 (alternativ e)

Trin 1) N-(1'-allyl-2'-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-acetaminobenzamid

I en kolbe på 2 liter forsynet med omrører, termometer, tilbagesvaler og en indhældningstragt anbringes 670 ml acetone og 104,5 g 2-methoxy-4-acetaminobenzoesyre. Man køler til -10°C, hvorpå man tilsætter 54,2 g ethylchlorformiat og dråbe for dråbe indholder 50,5 g triethylamin.

Man lader temperaturen stige til 0°C, hvorpå man frafiltrerer bundfaldet.

Filtratet køles til -10°C , hvorpå man dråbe for dråbe tilsætter 70 g 1-allyl-2-aminomethylpyrrolidin. Man lader blandingen henstå ved stuetemperatur, hvorpå den inddampes til tørhed under vacuum. Inddampningsresten opløses i 305 ml vand og 75 ml saltsyre ($d=1,18$).

Man ekstraherer 4 gange med 150 ml methylenchlorid, hvorpå den vandige fase behandles med 110 ml natriumhydroxidopløsning.

Den derved udskilte olie ekstraheres 3 gange med 200 ml methylenchlorid, hvorpå methylenchloridopløsningen vaskes 3 gange med vand, tørres over magnesiumsulfat, filtreres og inddampes til tørhed under vacuum.

Det således opnåede produkt omkrystalliseres fra 150 ml ethylacetat. De dannede krystaller frasuges. Man opnår 71 g reaktionsprodukt.

Filtratet koncentrerer til halvt rumfang, hvorpå det køles. Man opnår 18,5 g reaktionsprodukt.

På denne måde opnås 89,5 g N-(1'-allyl-2'-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-acetaminobenzamid (smeltepunkt = 142°C , udbytte = 54%).

Trin 2) N-(1'-allyl-2'-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-amino-5-sulfobenzamid

I en kolbe på 1 liter forsynet med omrører, termometer, tilbagesvaler og en indhældningstragt anbringer man 55,4 g N-(1'-allyl-2'-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-acetaminobenzamid, 167 ml 1,2-dichlorethan og 22,5 g eddikesyreanhydrid.

Derpå indhældes dråbe for dråbe 34,5 g svovlsyre

($d=1,83$), hvorpå blandingen opvarmes under tilbagesvaling i 2 timer.

5 Opløsningsmidlet afdampes under vacuum, hvorpå inddampningsresten behandles med 334 ml 25% ethanol.

Blandingen opvarmes til kogning igennem 4 timer, hvorpå man lader den henstå.

10 Alkoholen afdampes under vacuum, hvorpå inddampningsresten opløses i 500 ml vand og gøres alkalisk til $\text{pH} = 9 - 10$ med 20 ml ammoniakvand ($d=0,91$).

15 Man ekstraherer 3 gange med 200 ml methylenchlorid og inddamper den vandig fase under vacuum. Den således opnåede inddampningsrest behandles med 250 ml absolut ethanol, hvorpå blandingen bringes op til kogning og filtreres i varm tilstand.

20 Filtratet køles, behandles med 600 ml absolut ethanol, hvorpå man lader det henstå i et køleskab.

De således dannede krystaller frasuges og ovntørres ved 50°C .

25

Man opnår 46,4 g N-(1'-allyl-2'-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-amino-5-sulfobenzamid (smeltepunkt = 200°C , udbytte = 75%).

30 Trin 3 N-(1'-allyl-2'-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-amino-5-methylsulfamoylbenzamid

35 I en kolbe på 250 ml forsynet med omrører anbringer man 3,7 g N-(1'-allyl-2'-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-amino-5-sulfobenzamid, 10 ml acetonitril og derpå 1,66 g phosphorpentachlorid. Man opvarmer 3 timer til mellem 40

og 45°C, hvorpå man køler til 10°C og hælder blandingen ind i 15 ml af en vandig, 34,6% methylaminopløsning. Man lader blandingen henstå i 2 timer, hvorpå overskydende amin og en del af vandet afdampes under vacuum. Den således dannede olieagtige masse ekstraheres med 100 ml methylenchlorid, hvorpå den organiske opløsning tørres over magnesiumsulfat og inddampes til tørhed under vacuum.

10 Inddampningsresten opløses i 20 ml vand og 10 ml saltsyre (d=1,18). Opløsningen filtreres i nærvær af aktivkul, hvorpå filtratet gøres alkalisk ved hjælp af 10% ammoniakvand. Det dannede bundfald tørres ved afsugning, hvorpå det opløses i 10 ml ethanol. Opløsningen filteres, hvorpå filtratet inddampes under vacuum til 3 ml rumfang og køles. De dannede krystaller tørres ved afsugning og ovntørres ved 50°C.

Man opnår 0,65 g N-(1'-allyl-2'-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-amino-5-methylsulfamoylbenzamid (smeltepunkt = 168°C, udbytte = 17%).

Man har gennemført farmakologiske undersøgelser af det omhandlede benzamidderivat N-(1'-allyl-2'-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-amino-5-methylsulfamoyl-benzamid, i det følgende benævnt "Forbindelse A". I det følgende er endvidere optaget sammenligningsdata for en række strukturelt nærstående forbindelser omhandlet af den i indledningen nævnte patentlitteratur, nemlig

30 Forbindelse B: (DK patentskrift nr. 124 402, eksempel 2)
N-(1-ethyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-amino-5-chlor-benzamid.

35 Forbindelse C: (DK patentskrift nr. 142 844, eksempel 1)
N-(1-ethyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-methyl-5-

chlor-benzamid.

Forbindelse D: (DK patentskrift nr. 142 844, eksempel 2)
N-(1-ethyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-hydroxy-5-
5 chlor-benzamid.

Forbindelse E: (DK patentansøgning nr. 3263/77)
N-(1-allyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2,3-dimethoxy-5-sulfa-
10 moyl-benzamid.

Forbindelse F: (DK patentansøgning nr. 4228/79)
N-(1-methyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2,3-dimethoxy-5-methyl-
sulfamoyl-benzamid.

Forbindelse G: (DK patentansøgning nr. 0209/79, eksempel
3)
N-(1-allyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-amino-5-
ethylsulfonfyl-benzamid.

20 Først bestemtes den akutte toxicitet; i det følgende er
anført lethaldosis 50 ved forskellige indgivningsmeto-
der:

<u>Materiale</u>	<u>Indgivningsmetode</u>	<u>LD50 hanmus mg/kg (basis)</u>
25 Forbin-	Intravenøs	44
delse A	Intraperitoneal	184
	Subcutan	204
	Per os	3600

30 Man undersøgte for Forbindelse A virkninger på central-
nervesystemet og især for en neuroleptisk virkning. Af-
prøvning viste, at forbindelsen kun havde meget beskedne
depressiv virkning, således:

35 reducerer den kun i ringe udstrækning spontan bevægelig-

hed hos mus, selv ved høje doseringer (tabel 1), og den forlænger ikke varigheden af barbiturat-induceret hypnose (tabel 2).

5

Tabel 1

		Spontan motilitet for mus: inhiberende virkning iagttaget ved maximal indgivet dosis	
10	<u>Materiale</u>	<u>Indgift</u>	<u>WINTER & FLATAKER "Activograph"</u>
		<u>metode</u>	<u>metode</u>
	Forbin-	I.P.	26 % virkning ved
	delse A		80 mg/kg
15		P.O.	20 % virkning ved
			300 mg/kg
			22 % ved
			80 mg/kg
			25 % ved
			300 mg/kg

Tabel 2

20

		Dosis	<u>Hypnosetid, behandlede mus</u>
<u>Materiale</u>	<u>Indgift</u>	<u>mg/kg</u>	<u>Hypnosetid kontrolmus</u>
Forbin-			
delse A	I.P.	80	1,6

25

NB. Det anvendte barbiturat er pentobarbital i en dosis på 60 mg/kg givet intraperitonealt.

30

I modsætning til de konventionelle neuroleptika forårsager forbindelse A ikke katalepsi hos rotter, selv ved dosering på 200 mg/kg indgivet subcutant, og den modvirker ikke stereotype bevægelser hos rotter forårsaget af dopaminerge agonister, såsom apomorfin eller amfetamin.

35

Forbindelse A udviser ingen anticonvulsiv virkning, når convulsionerne er forårsaget af elektrisk chok, af et

kemisk middel (pentetrazol, nikotin) eller en auditiv stimulering.

5 Forbindelse A's analgetiske virkning i en enkelt dosering er svag med hensyn til smerte, der forårsages hos mus ved mekanisk, kemisk eller varme-stimulering.

10 Forbindelse A's og sammenligningsforbindelserne B-G's virkninger på det kardiovaskulære system blev undersøgt hos en hund, der var anaestetiseret med chloralose, idet man opnåede følgende resultater:

- 15 - Forbindelse A forårsager et fald i arterietrykket, der er proportionalt med den indgivne dosis (tabel 3). Ved sammenlignelige doser er forbindelse A væsentligt aktivere end de kendte forbindelser.
- 20 - Forbindelse A ændrer ikke den hypotensive respons på acetylcholin eller på parring af vagusnerven. Den kendsgerning, at Forbindelse A ikke har nogen anticholinerg virkning blev bekræftet ved en afprøvning in vitro på isoleret ileum fra marsvin.
- 25 - Forbindelse A reducerer i højere grad end de kendte forbindelser de hypertensive responsa, der forårsages af catecholaminer (adrenalin og noradrenalin), ved at blokere carotid-arterierne og ved små doseringer af nikotin (tabel 4).
- 30 - Forbindelse A reducerer den hypertensive respons på serotonin hos hunde, der er anaestetiserede og yderligere behandlet med et ganglioplegisk middel, chlorisondamin, der stabiliserer responsen (tabel 5).

Tabel 3

	Kumulativ dosis af undersøgt Forbin- delse (mg/kg/I.V.)	% reduktion af arterietryk i forhold til begyndelses- trykket					
		A	B	C	E	F	G
5	0,5	21					
	1	32					
10	2	36					
	4	48	29	28	27		28
	8	54					
	16	59					
15	32	58				15	
20							
25							
30							
35							

Tabel 4

5	Metoder	Kumulativ dosis af undersøgt forbin- delse (mg/kg/I.V.)	% reduktion af hypertensiv respons				
			A	B	C	D	G
	<u>Blokering af ca- rotid arterierne</u>	0,5	0				
		1	30				
10	(i 30 sekunder)	2	43				
		4	48	10	10		
	% reduktion i for- hold til kontrol	8	86			21	81
		16	90				
		32	100				
15	<u>Adrenalin</u> (1µg/kg)	0,5	5				
		1	3				
	% reduktion i for- hold til kontrol	2	4				
		4	21				4
20		8	40				
		16	68				
		32	84				
	<u>Noradrenalin</u> (1µg/kg)	0,5	21				
25		1	13				
	% reduktion i for- hold til kontrol	2	30				
		4	30				18
		8	40				
		16	49				
30		32	66				

Tabel 4 (fortsat)

Metoder	Kumulativ dosis af undersøgt forbin- delse A (mg/kg/I.V.)	% reduktion af orthosympatisk komponent				
		A	B	C	D	G
5						
	<u>Nikotin</u> (5µg/kg)	0,5	0			
		1	0			
		2	0			
10		4	0			
		8	0			
		16	49			
		32	79			
15						

Tabel 5

Produkt	Dosis i mg/kg I.V.	Serotonin i µg/kg I.V.	% inhibering af hyper- tension efter						
			3min	30min	1h	1h 30	2h	3h	
20									
	Forbin- delse A BATCH 1	5 1	25 37,5	62% 22%	63% 8%	51% -	51% -	40% -	- -
25									
	Forbin- delse A BATCH 2	5 1	25 25	78% 36%	65% 11%	48% 0%	43% -	33% -	33% -
30									
	Forbin- delse D	32	25	17%					

Eftersom resultaterne i ovenfor anførte tabel 5 viste, at Forbindelse A ifølge opfindelsen modvirkede seroto-

nins pressor-virkning, blev der foretaget undersøgelser for andre virkninger i sammenhæng med serotonin.

Afprøvninger viste, at Forbindelse A:

- inhiberede kontraktioner på isoleret rotte-uterus fremkaldt ved serotonin. Den kontraktions-inhiberende dosis i 50% af tilfældene er i størrelsesordenen 0,2 mg/l.
- udviste en beskyttende virkning over for serotonins mavesårsfremkaldende virkning på rotter, idet den effektive dosis i 50 % af tilfældene var i størrelsesordenen 3 mg/kg indgivet subcutant. De tilsvarende resultater for Forbindelse B-G fremgår af tabel 6.
- reducerede ødemer i rottepoter, hvor der var indgivet en indsprøjtning på 0,01 mg serotonin i fodsålen. Den effektive dosis i 50 % af tilfældene er i størrelsesordenen 4-6 mg/kg, når den indgives intraperitonealt, og på 200 mg, når den indgives peroralt.

Tabel 6

Forbindelse	A	B	D	E	F	G
DE ₅₀	3	39	89,5	370	70	0,65

Sammenfattende kan det fastslås, at blandt sammenligningsforbindelserne er det kun forbindelse G, der udviser antiserotoninvirkning. Dennes virkning på det cardiovascular system er dog væsentligt svagere end virkningen af den omhandlede forbindelse A.

Endelig blev der foretaget undersøgelse af samspillet mellem Forbindelse A og histamin i forbindelse med arterie trykket hos en anaestetiseret hund og i forbindelse

med isoleret ileum fra marsvin. Ved disse to afprøvninger blev ikke konstateret nogen antihistaminvirkning.

På grundlag af den farmakologiske profil knyttet til Forbindelse A, således som den er defineret ved de ovenfor anførte afprøvninger, var det klart, at antiserotonin-virkningskomponenten på den ene side og virkningen på kredsløbet på den anden side kunne give benzamidderivatet en terapeutisk betydning ved forebyggende behandling af migræner, hvor der netop synes at opstå vasomotoriske forstyrrelser forårsaget af adrenerge og serotoninerge påvirkninger (sidstnævnte aktiveringsmiddel kan ligeledes virke gennem andre mekanismer). Denne hypoteses korrekthed blev påvist ved klinisk forskning.

Den første, kliniske, farmakologiske undersøgelse bestod i, at man undersøgte den cerebrale hæmodynamik hos migrænepatienter ved hjælp en ikke-invasiv metode, gennem optegning af pulseringerne i de cerebrale arterier. De optegnede kurver viste permanente anormaliteter i forhold til en normal kontrolpatient mellem angrebene, således at man kunne definere migrænepatienten på objektiv måde. Man optog derpå kurver, efter at forbindelse A var blevet absorberet af migrænepatienter.

Ved behandling ved intermuskulær indsprøjtning af en enkelt dosis på 100 mg af forbindelse A bevæger kurven sig hen mod normalisering på 2 timer. Dette opretholdes under behandling med gentagne doseringer (150 mg/dag) indgivet peroralt i 3 uger.

Da først indvirkningen af Forbindelse A til korrigerende af anormale tilstande i migrænepatienters cerebrale hæmodynamik var blevet påvist, udviklede man kliniske undersøgelser, der omfattede:

1) En sammenlignende undersøgelse ved anvendelse over for migræne og under anvendelse af krydset dobbelt-blindprøve, idet kontrolforbindelsen var oxetoron, der er kendt ved migrænebehandling. Undersøgelsen dækkede 63 migrænepatienter, idet 2 behandlinger blev udført i 30 dage med en passende afbrydelse mellem serierne. Benzamid-dosis var 150 mg per dag, og oxetoron-dosis 120 mg, således som det anbefales i litteraturen. Analyse af de opnåede resultater viste, idet man tog hensyn både til terapeutisk virkning og til tolerance over for behandling, at Forbindelse A var statistisk signifikant bedre end oxetoron ($P < 0,05$).

2) En sammenlignende undersøgelse med Pizötifen, der er en forbindelse med anti-histamin- og med antiserotonin-virkning, og som ligeledes anvendes ved forebyggende behandling af migræne.

Undersøgelsen dækkede 17 patienter, der med regelmæssig frekvens led af ægte migræneanfald, således at man var i stand til at bedømme behandlingens effektivitet ud fra antallet af anfald og deres intensitet igennem en periode på en måned.

Forbindelse A blev indgivet peroralt i en dosering på 150 mg per dag tre gange. Pizotifen blev ligeledes indgivet peroralt med de for denne forbindelse anbefalede stigende doseringer (0,73 mg x 1 i 3 dage - 0,73 mg x 2 i 3 dage - 0,73 mg x 3 i 24 dage).

De pågældende patienter blev fordelt tilfældigt mellem behandlingerne.

En analyse af de opnåede resultater bekræfter virkningen af Forbindelse A, der viste sig at være mere effektivt

end pizotifen ($P < 0,02$).

3) En åben undersøgelse dækkende 80 patienter, som blev fulgt ved ambulant behandling ved 150 mg af forbindelse A indgivet peroralt i 3 doseringer:

5 79 % succes blev iagttaget, og når det drejede sig om særligt kraftige tilfælde af såkaldt " ledsagede " migræner, ændrede forbedringen patientens dagligliv. Den almene tolerance af behandlingen var særdeles tilfredsstillende .

10

Man kan således konkludere, at benzamidderivatet fremstillet ifølge opfindelsen har en terapeutisk betydning, som er blevet påvist ved forebyggende behandling af migræne.

15

20

25

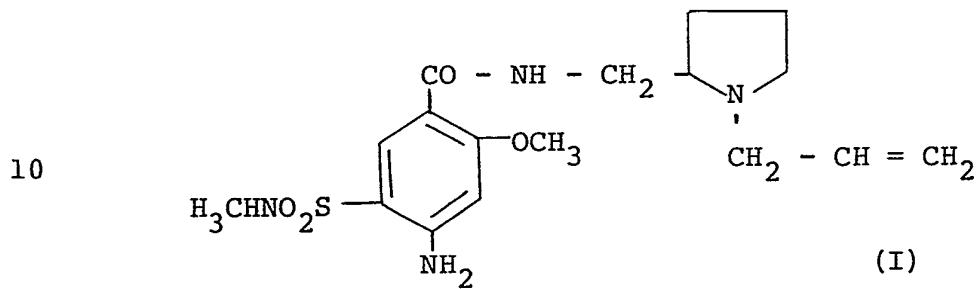
30

35

P a t e n t k r a v :

 1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af racemisk eller optisk aktivt N-(1'-allyl-2'-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-amino-5-methylsulfamoyl-benzamid med formlen:

5



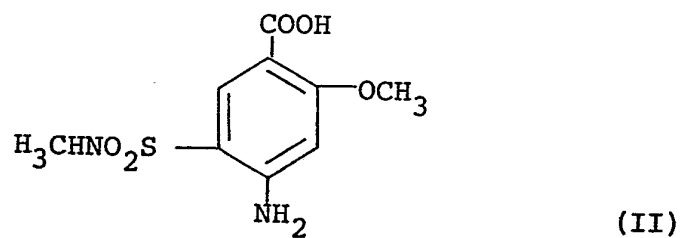
15

eller farmakologisk acceptable syreadditionssalte deraf, kendetegnet ved, at man

20

a) omsætter 2-methoxy-4-amino-5-methylsulfamoylbenzoesyre med formlen

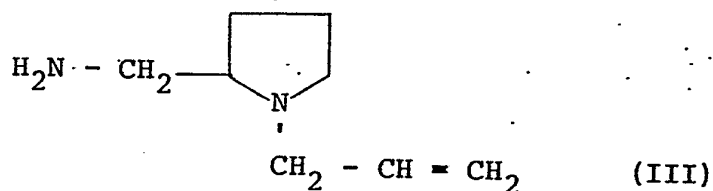
25



30

eller et reaktivt derivat deraf med en racemisk eller optisk aktiv 1-allyl-2-aminomethyl-pyrrolidin med formlen

35



5 eller et reaktivt derivat deraf, eller

b) omsætter 2-methoxy-4-amino-5-methylsulfamoylbenzoesyre med formel II eller et reaktivt derivat deraf med en 2,5-dihalogenpentylamin med formlen

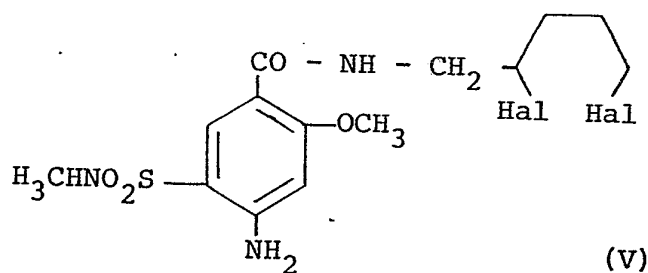
10



15

hvori Hal betegner halogen, til dannelselse af en forbindelse med formlen

20



25

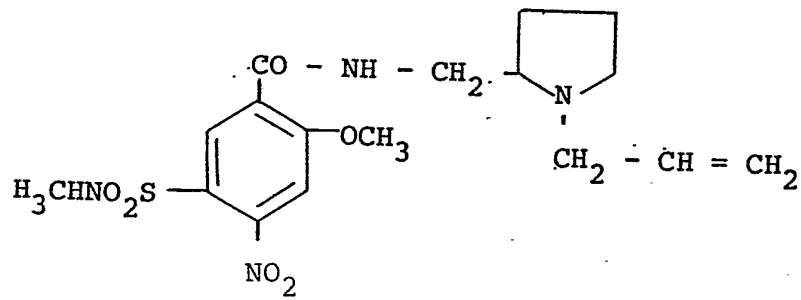
hvori Hal betegner halogen, og omsætter denne forbindelse med allylamin med formlen $\text{H}_2\text{N} - \text{CH}_2 - \text{CH} = \text{CH}_2$, eller

30

c) reducerer det tilsvarende 4-nitrobenzamid med formlen

35

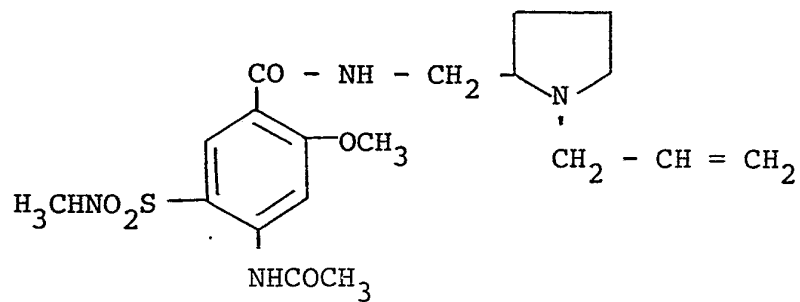
5



10

d) hydrolyserer det tilsvarende 4-acetaminobenzamid med
formlen

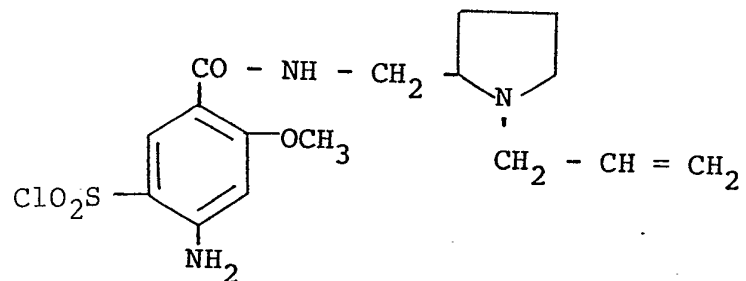
20



25

e) omsætter det tilsvarende 5-halogensulfonylbenzamid,
fortrinsvis 5-chlorsulfonylbenzamidet med formelen

35



med methylamin,

hvorpå en ifølge a) - e) fremstillet forbindelse, om
 ønsket, opdeles i de optisk aktive isomere, og/eller,
 om ønsket, overføres i et farmakologisk acceptabelt
 15 syreadditionssalt.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, alternativ a), k e n -
 d e t e g n e t ved, at det anvendte reaktive derivat af
 20 2-methoxy-4-amino-5-methylsulfamoylbenzoesyre (II) er
 blandingsanhydridet opnået ved omsætning af syren (II)
 med ethylchlorformiat i nærvær af triethylamin.

25

30

35