



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) **NO**

(11) **168176**

(13) **B**

(51) Int Cl⁵ C 07 D 403/12, C 07 D 233/50

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr 865148
(22) Inng. dag 18.12.86
(24) Løpedag 18.12.86
(41) Alm. tilgj. 22.06.87
(44) Utlegningsdag 14.10.91
(62) Herfra avdelt 910822

(86) Int. inng. dag og søknadsnummer

(85) Videreføringsdag
(30) Prioritet 19.12.85, FR, 8518829

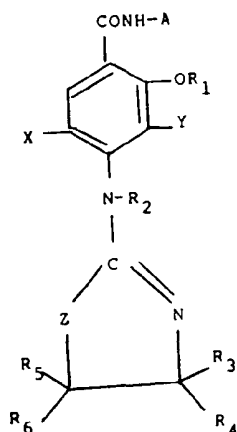
(71/73) Søker/Innehaver Laboratoires Delagrangé, 1, avenue Pierre Brossolette, F-91380 Chilly-Mazarin, FR
(72) Oppfinner(e) Jacques Acher, Itteville, FR
Jean-Claude Monier, Lardy, FR
Jean-Paul Schmitt, Arpajon, FR
Renée Gardaix-Luthereau, Cachan, FR
Brenda Costall, Ilkey, West Yorkshire, England, GB
Robert Naylor, Ilkey, West Yorkshire, England, GB
(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor AS, Oslo

(54) Benevnelse **Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive, substituerte benzamider.**

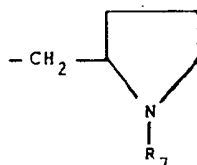
(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag

Nye substituerte benzamider med den generelle formel



hvor A = alkyl, alkenyl, diethylaminoethyl eller



R₁ og R₂ = H, alkyl eller alkenyl,

R₃, R₄, R₅ og R₆ = H eller alkyl,

X = halogen,

Y = H eller halogen,

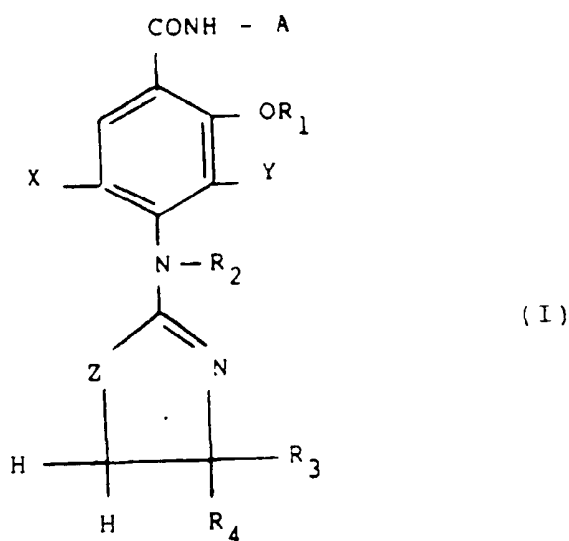
Z = NH, oxygen eller svovel,

R₇ = H, alkyl, alkenyl, aryl, aralkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, cykloalkenyl eller cykloalkenylalkyl, samt optiske isomerer og fysiologisk akseptable salter derav.

Forbindelsene brukes som aktivatorer for sentralnervesystemet.

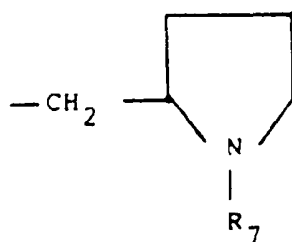
Fremstillingen av forbindelsene er beskrevet.

Oppfinnelsen vedrører fremstillingen av nye, terapeutisk aktive, substituerte benzamider med den generelle formel (I)



hvor

20 A er en alkyl-, alkenyl-, diethylaminoethylgruppe, eller en gruppe med formelen:



hvor

30 R₇ er et hydrogenatom eller en alkyl-, alkenyl-, benzyl-, cykloalkyl-, cykloalkylalkyl-, cykloalkenyl- eller cykloalkenylalkylgruppe,

R₁ og R₂ er hydrogenatomer eller alkyl- eller alkenylgrupper,

R₃ og R₄ er hydrogenatomer eller alkylgrupper,

35 X er et halogenatom, slik som klor eller brom,

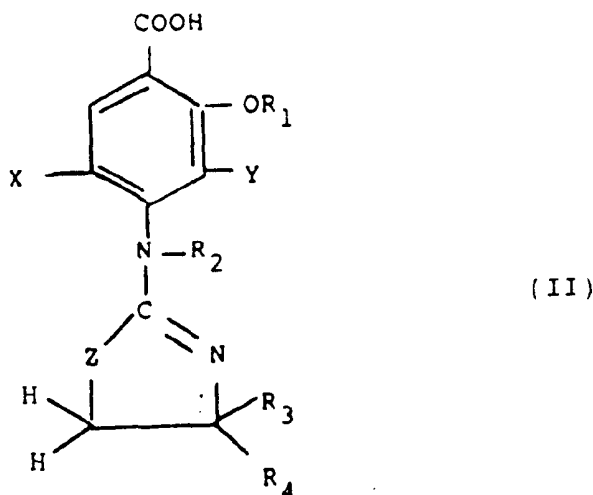
Y er et hydrogenatom eller et halogenatom, slik som

• klor eller brom, og
 Z er en NH-gruppe eller et oxygen- eller svovelatom,
 og hvor de sykliske restene eller de alifatiske alkyl- og
 alkenylrestene inneholder maksimalt 6 carbonatomer.

5 Forbindelsene har egenskaper ved terapeutiske anvend-
 elser, særlig når det gjelder å aktivere sentralnerve-
 systemet.

Forbindelsene fremstilles ved en analogifremgangsmåte
 som er kjennetegnet ved at

10 a) en syre med formel (II):

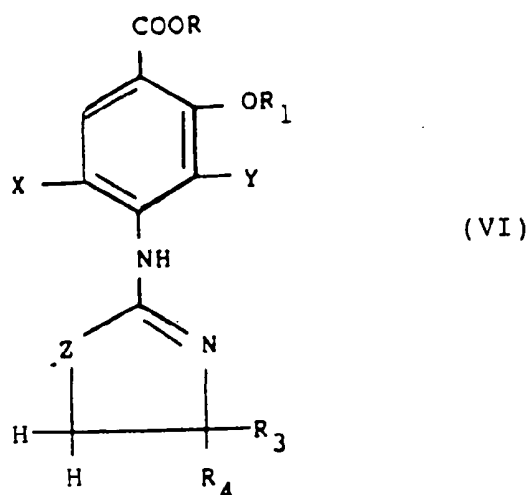


25 hvor R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X, Y og Z har de samme betydninger som
 definert ovenfor, eller et av dens reaktive derivater, behand-
 les med et amin med formel (III):

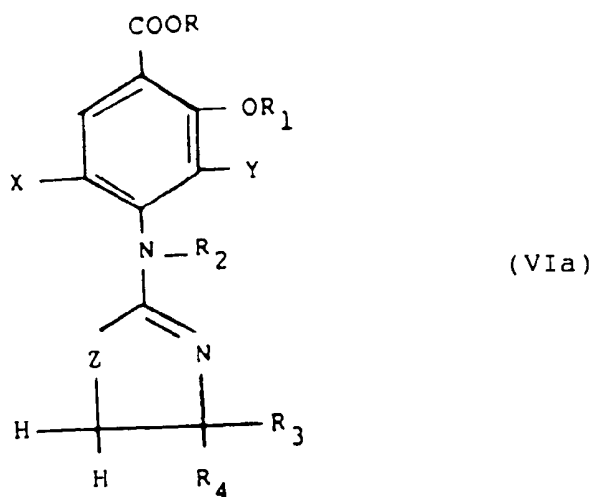


30 hvor A er som definert ovenfor, hvorefter eventuelt en erholdt
 forbindelse med formel (I) hvor R_2 er hydrogen omdannes til en
 forbindelse med formel (I) hvor R_2 er en alkyl- eller alkenyl-
 gruppe, eller

b) et alkylsubstituert benzoat med formel (VI):



hvor R er en alkylgruppe og R_1 , R_3 , R_4 , X, Y og Z er som defi-
 15 nert ovenfor,
 omdannes til benzoatet med formel (VIa):



30 hvor R, R_1 , R_3 , R_4 , X, Y og Z er som definert ovenfor, og hvor
 R_2 er en alkyl- eller alkenylgruppe,
 som deretter amideres med et amin med formel (III):



35

hvor A er som definert ovenfor, til den tilsvarende
 forbindelse med formel (I) hvor R_2 er en alkyl- eller alkenyl-
 gruppe.

De reaktive syrederivater med formel (II) som kan brukes for å syntetisere forbindelsene ifølge oppfinnelsen, omfatter slike derivater som syrehalogenid, alkylester, slik reaktiv ester som methoxymethyl- eller cyanomethylester, aromatisk ester, N-hydroxyimidester, symmetrisk anhydrid eller blandet anhydridform, f.eks. av en carboxylsyreester eller en halogenmaursyreester, -azid, -hydrazid eller -azolid.

Amideringsreaksjonen kan utføres in situ eller etter at de reaktive mellomproduktderivater er blitt isolert.

Det er også mulig å omsette den frie syre og det frie amin i nærvær av et kondensasjonsmiddel, slik som silisium-tetraklorid, fosforanhydrid, et carbodiimid eller et alkoxy-acetylen.

Amideringsreaksjonen kan utføres med eller uten oppløsningsmiddel.

Systemene som brukes som oppløsningsmidler, og som er inerte i forhold til amideringsreaksjonen, kan f.eks. være alkoholer, polyoler, ketoner, benzen, toluen, dioxan, kloroform eller diethylenglycoldimethylether. Et overskudd av aminet brukt som utgangsmateriale kan likeledes brukes som oppløsningsmiddel. Det kan være fordelaktig å varme opp reaksjonsblandingen under amideringen, f.eks. til kokepunktet for de ovenfor nevnte oppløsningsmidler.

Noen eksempler på oppfinnelsen vil nedenunder bli beskrevet for å illustrere dens tekniske karakteristika.

Eksempel I

N-[(diethylamino)ethyl]-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzamid

Trinn I: methyl-2-methoxy-4-isothiocyanat-5-klor-benzoat

450 cm³ vann, 318 g methyl-2-methoxy-4-amino-5-klor-benzoat, 155 g kalsiumcarbonat, 900 cm³ diklorethan og 195,5 g thiofosgen ble plassert i en 4 l 3-halset kolbe utstyrt med et røreverk, et termometer og en tilbakeløpskjøler.

Blandingen ble omrørt og forsiktig varmet opp. Reak-

sjonen startet ved ca. 30-35°C. Oppvarming ble stanset ved 40°C, men temperaturen økte til 48-50°C. Materialet ble avkjølt til 40°C med et vannbad og is, og en temperatur på 40°C ble opprettholdt i ca. 15 min. Den avgitte gassmengde avtok. Materialet ble sakte oppvarmet for tilbakeløpskjøling ved 75°C og hensatt i 2 timer. Frigjørelsen av CO₂ stanset etter ca. en times koking ved tilbakeløpskjøling.

Reaksjonsmediet ble avkjølt til ca. 30°C og dekantert, og den vandige fase ble vasket med 100 cm³ diklorethan. De organiske faser ble slått sammen, 1 l vann ble tilsatt, og den azeotrope blanding ble destillert under vakuum inntil alt diklorethan hadde kommet ut. Den vandige suspensjon ble drenert, vasket med vann og deretter resuspendert i 1 l petrolether. Deretter ble den omrørt i 15 min., drenert, vasket med petrolether og tørket ved 50°C.

Det ble erholdt 364 g produkt (utbytte = 95,8 %). Smeltepunkt = 90°C. NMR = forenlig, ingen urenheter funnet.

Trinn II: methyl-2-methoxy-4-(N'-2-aminoethyl)-thioureido-5-klor-benzoat

13,4 ml (0,2 mol) ethylendiamin og 300 ml isopropyl-ether ble plassert i en 1 l 3-halset kolbe, utstyrt med et røreverk, et termometer og en påfyllingstrakt, og ble avkjølt til 0°C, +5°C. En oppløsning av 25,75 g (0,1 mol) methyl-2-methoxy-4-isothiocyant-5-klor-benzoat i 150 ml toluen ble dryppet inn ved denne temperaturen i løpet av 30 min.

Blandingen ble omrørt i ytterligere 2 timer ved 5°C. Bunnfallet ble drenert og ført tilbake til kolben i en fuktig tilstand sammen med 250 cm³ vann. Det ble omrørt i 14 min. ved 5°C, drenert, vasket med vann og tørket ved 50°C.

Det ble erholdt 29,7 g av produktet (93,5 %). Smeltepunkt = 80-90°C. Titer = 91,1 %. S = 9,35 % (beregnet 10,08 %). Utbytte av rent produkt = 85,2 %.

168176

6

Trinn III: methyl-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazol-yl)amino]-5-klor-benzoat

322,2 g (omtrent 0,92 mol) methyl-2-methoxy-4-(N'-2-aminoethyl)-thioureido-5-klor-benzoat og 645 ml vann ble plassert i en 4 l 3-halset kolbe utstyrt med et røreverk, et termometer, en tilbakeløpskjøler og en påfyllingstrakt. Suspensjonen ble varmet opp til 70-75°C, og 461,6 g (1,218 mol) blyacetatoppløsning i 1,8 l destilert vann ble helt inn i løpet av en time.

Blandingen ble holdt ved 70-75°C i 2 timer og deretter avkjølt til 20°C. Blyulfidet ble drenert, vasket med vann og tørket (258,1 g).

Filtratet ble overført til en 6 l 3-halset kolbe. En oppløsning av 132,5 g natriumcarbonat (1,25 mol) i 1 l vann, som på forhånd var behandlet med kjønærk og filtrert, ble rørt inn. Omrøring ble fortsatt i en time (pH 7-8), deretter ble bunnfallet filtrert, vasket og tørket, hvilket gav 79,5 g.

Modervæsken ble omsatt med ytterligere 132,5 g natriumcarbonat, og det erholdte bunnfall ble drenert, vasket og tørket, hvilket gav 210,4 g krystaller som smeltet ved 216-217°C. Totalt utbytte: 80,4 %.

Trinn IV: N-[2-(diethylamino)ethyl]-2-methoxy-4-[1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzamid

28,35 g (0,1 mol) methyl-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-klorbenzoat, 28 ml ethylenglycol og 12,76 g (0,11 mol) diethylaminoethylamin ble plassert i en 250 ml 3-halset kolbe og omrørt i 48 timer ved 70-75°C. 50 cm³ vann ble tilsatt, og blandingen ble avkjølt til 10°C, drenert, vasket med vann og tørket.

Dette gav 30,7 g av et materiale som smelter ved 185-190°C (83,5 %).

22,3 g av materialet ble varmet opp til kokepunktet med 100 cm³ og 3 cm³ natriumhydroxyd i 15 min. og deretter filtrert ved 60°C. Bunnfallet ble vasket med vann og tørket. Det ble erholdt 19,8 g (88,8 %). Smeltepunkt = 198°C. NMR er forenlig, ingen ester ble funnet.

17,8 g av materialet ble oppløst varmt i 240 cm³ diklorethan, behandlet med "3 S ACTI CARBONE black", krystallisert i kald tilstand, drenert, vasket med diklorethan og tørket ved 50°C.

Materialet, som fortsatt inneholdt diklorethan, ble på nytt tørket to ganger i 48 timer ved 70°C, hvorefter det fortsatt er noe diklorethan til stede. Erholdt vekt: 12,2 g (utbytte 64,2 %).

Materialet ble opparbeidet til en pasta med aceton ved 60°C, avkjølt, filtrert og vasket med aceton og tørket i 48 timer ved 70°C, hvilket gav 9,7 g.

Büchi smeltepunkt: 190,5-191,5°C. Kofler smeltepunkt: 194-195°C. NMR: forenlig; fortsatt en liten mengde diklorethan til stede. Titer: 98,4 %. CCM: 3 sekundære merker - Rf. 0,22 < 0,1 %, 0,37 0,1 %, 0,75 < 0,1 %.

Eksempel II

N-[2-(diethylamino)ethyl]-2-methoxy-4-[N-ethyl, N-(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-klorbenzamid

42 g (0,114 mol) N-(diethylaminoethyl)-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzamid, 100 ml metanol og 24,8 g (0,228 mol) ethylbromid ble plassert i en 250 ml autoklav og varmet opp til 100°C under omrøring. Trykket økte til 10 kg/cm² og falt deretter til 6 kg/cm². Temperaturen stabiliserte seg på 90°C. Omrøring ble fortsatt i 6 timer, blandingen ble avkjølt og metanolen fjernet under vakuum. Resten ble oppløst i 100 ml vann og gjort alkalisk under avkjøling med 25 g kaliumhydroxyd-pellets.

150 ml metylenklorid ble rørt inn. Et bunnfall ble dannet og ble drenert og vasket med 50 ml metylenklorid. Filtratet ble dekantert, og den vandige fase ble vasket med 50 ml metylenklorid.

Oppløsningsmidlet ble fjernet under vakuum, og den oljeaktige rest omrørt med 100 ml isopropylether, hvorefter produktet utkrystalliserte.

Bunnfallet ble drenert, vasket med 50 ml isopropylether og tørket, hvorved man fikk 22 g produkt (utbytte =

168176

8

48,8 %). Smeltepunkt = 135°C. NMR: forenlig; inneholder 2-3 % utgangsmateriale.

Materialet ble oppløst varmt i 90 cm³ ethylacetat, behandlet med "3 S ACTI CARBONE black", utkrystallisert i kald tilstand (+10°C), drenert, vasket med isopropylether og tørket.

Dette gav: 16,2 g produkt (utbytte = 73,6 %). Smeltepunkt (Kofler) = 136°C. Vekttap (100°C) = 0,12 %. Titer = 99,1 %. Cl = 8,93 %, beregnet 8,95 %. N = 17,76 %, beregnet 17,69 %. NMR- og IR-spektrene er forenlige.

Eksempel III

N-[2-(diethylamino)ethyl]-2-methoxy-3,5-dibrom-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]benzamid

Trinn I: methyl-2-methoxy-4-isothiocyanat-5-brom-benzoat

260 g (1 mol) methyl-2-methoxy-4-amino-5-brom-benzoat, 110 g (1,1 mol) kalsiumcarbonat, 300 cm³ vann, 600 cm³ 1,2-diklorethan og 88 cm³ (132 g, dvs. 1,15 mol) thiofosgen ble plassert i en 2 l 3-halset kolbe utstyrt med et røreverk og et termometer, en tilbakeløpskjøler og en vannlås.

Blandingen ble varmet opp forsiktig. Frigjørelsen av carbondioxyd startet ved ca. 30-35°C. Oppvarming ble stanset ved 40°C, og en temperatur på 40°C ble opprettholdt i ca. en time med et vannbad. Den avgitte gassmengde avtok. Materialet ble sakte varmet opp til koking med tilbakeløp (70-75°C) i løpet av en time og hensatt ved denne temperatur i 3 timer.

Det ble avkjølt til 45-50°C, filtrert når det var svakt uoppløselig og dekantert. Vannfasen ble vasket med 100 ml diklorethan.

300 cm³ vann ble tilsatt til den organiske fase, og oppløsningsmidlet ble fjernet under vakuum. Den vandige suspensjon ble drenert, vasket og rørt inn i suspensjonen i 600 cm³ petrolether. Deretter ble det på nytt drenert, vasket med petrolether og tørket ved 50°C.

Det ble erholdt 290,09 g av produktet (utbytte = 96 %). Smeltepunkt = 99°C. NMR forenlig. Ingen urenheter funnet. S % = 10,16 (beregnet 10,59).

Trinn II: methyl-2-methoxy-4-(N'-2-aminoethyl)thioureido-5-brom-benzoat

1,1 l isopropylether og 63,5 g (1,06 mol) ethylen-
diamin ble plassert i en 2 l 3-halset kolbe, utstyrt med et
røreverk, et termometer og en påfyllingstrakt, og avkjølt
til 0°C. En filtrert oppløsning av 106,6 g (0,351 mol)
methyl-2-methoxy-4-isothiocyanat-5-brom-benzoat i 350 ml
toluen ble innrørt dråpe for dråpe i løpet av 30 min. mens
temperaturen ble holdt på 0°C. Blandingen ble omrørt ved
denne temperatur i en time, og deretter ble oppløsningsmid-
lene separert. Gummiaktig materiale ble avsatt på veggene.
1 l vann ble helt inn i kolben, og det ble omrørt i en halv
time. Produktet utkrystalliserte seg, det ble drenert,
vasket med vann og deretter tørket ved 50°C.

85,7 g produkt ble erholdt (utbytte = 67,4 %).
Smeltepunkt = 80-90°C (pastaaktig). Titer = 90,4 %. S % =
8,10 (beregnet 8,84).

Trinn III: methyl-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazol-yl)amino]-5-brom-benzoat

65 g (0,167 mol) methyl-2-methoxy-4-(N'-2-aminoethyl)-
thioureido-5-brom-benzoat (titer 98,8 %) og 60 ml vann ble
plassert i en 1 l 3-halset kolbe utstyrt med et røreverk, et
termometer og en påfyllingstrakt.

Det ble varmet opp til 70°C under omrøring. 75 g
(0,198 mol) blyacetat oppløst i 30 cm³ destillert vann ble
helt inn ved denne temperatur i løpet av 30 min.

Materialet ble omrørt i 2 timer ved 70-80°C og der-
etter avkjølt til 20°C. Blyulfidet ble filtrert og vasket
med vann (46,74 g tørket sulfid). Filtratet ble behandlet
med 15 g natriumcarbonat i 150 cm³ vann (pH 6-7). Bunn-
fallet ble drenert, vasket og tørket (11,16 g salter).
Filtratet ble gjort alkalisk med 27,4 g natriumcarbonat og
omrørt i 10 min. Bunnfallet ble drenert, vasket og tørket.

Det ble erholdt 47,92 g produkt (utbytte: 87,7 %).
Smeltepunkt = 214°C. Titer = 98 %. NMR forenlig.

168176

10

Trinn IV: methyl-2-methoxy-3,5-dibrom-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]benzoat

362 g (1,1 mol) methyl-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-brom-benzoat, 550 ml eddiksyre og
256 g (1,43 mol) N-bromsuccinimid ble rørt inn i en 3-halset kolbe. Blandingen ble varmet opp til 55°C, omrørt ved denne temperatur i 5 timer og deretter hensatt ved 55°C i 70 timer.

Reaksjonsmaterialet ble avkjølt og rørt inn i 5 l vann. Det uoppløselige materiale ble drenert fra og vasket.

Filtratet ble gjort alkalisk med 750 ml natronlut (pH 6) under avkjøling med is, og deretter med 230 g natriumcarbonat til pH 9-10. Det dannede bunnfall ble drenert, vasket med vann og tørket.

Det ble erholdt 416 g (utbytte = 92,44 %). Br = 39,63 % (beregnet 39,31 %). Kofler smeltepunkt = 193°C (svak partiell smelting ved 170°C). NMR = forenlig.

Trinn V: N-[2-(diethylamino)ethyl]-2-methoxy-3,5-dibrom-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]benzamid

30,5 g (0,075 mol) methyl-2-methoxy-3,5-dibrom-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]benzoat, 50 cm³ ethylen-glycol og 17,4 g (0,15 mol) diethylaminoethylamin ble plassert i en 250 cm³ 3-halset kolbe og omrørt i 72 timer ved 70-75°C. 150 cm³ vann ble tilsatt, og deretter ble blandingen avkjølt til 10°C, drenert, vasket med vann og deretter aceton, og tørket. Det ble erholdt 18,7 g (utbytte = 50,8 %). NMR: forenlig, titer = 99,7 %.

18 g ble oppløst varmt i 15 volumdeler (270 cm³) methylethylketon, behandlet med kjønærk, filtrert, krystallisert kald, drenert, vasket med aceton og tørket.

Det ble erholdt 14,5 g (rensingsutbytte = 80,7 %). Smeltepunkt (Kofler) = 192°C. Vekttap ved 100°C = 0,07 %. Titer = 99,7 %. Br = 32,49 % (beregnet 32,49). N = 14,17 % (beregnet 14,26 %). NMR- og IR-spektrene var forenlige.

Eksempel IV

N-[2-(diethylamino)ethyl]-2-methoxy-3,5-diklor-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]benzamid

Trinn I: methyl-2-methoxy-4-formylamino-5-klor-benzoat

829 g (768 ml, dvs. 8,13 mol) eddiksyranhydrid (d = 1,08) ble plassert i en 3 l kolbe utstyrt med et røreverk, et termometer, en kjøler og en bromtrakt, og 1444 g (1184 ml, 31,4 mol) maursyre (d = 1,22) ble tilsatt i en jevn strøm.

Reaksjonen er eksoterm (40°C). Reaksjonsmediet ble deretter varmet opp i en time ved 50°C og avkjølt til mellom 5 og 10°C.

345 g (1,6 mol) methyl-2-methoxy-4-amino-5-klor-benzoat ble tilsatt litt etter litt.

Deretter ble det varmet opp i 2,5 timer ved 50°C og avkjølt til 20°C, og oppløsningen ble helt over i 10 l vann. Bunnfallet ble drenert, vasket med vann og tørket i en ovn ved 50°C. Utbytte = 366 g (94 %). Smeltepunkt = 150°C (Kofler).

Trinn II: methyl-2-methoxy-3,5-diklor-4-diklor-formylimino-benzoat

443 g (270 ml, dvs. 3,72 mol) thionylklorid og 161,3 g (96 ml, dvs. 1,68 mol) sulfurylklorid ble plassert i en 1 l kolbe utstyrt med et røreverk, et termometer og en kjøler knyttet til en sodabobler. Det ble avkjølt til 0°C, og 121,7 g (0,50 mol) methyl-2-methoxy-4-formylamino-5-klor-benzoat ble tilsatt litt etter litt i løpet av ca. 10 min. Benzoatet oppløstes. Oppløsningen ble omrørt i 1 t 30 min. uten det kalde badet og ble hensatt over natten ved 15°C. Oppløsningsmidlene ble avdampet under vakuum, idet massen ikke overskred 30°C. Det ble erholdt en pulveraktig rest som ble brukt slik den var uten rensing (vekt = 163 g).

Trinn III: methyl-2-methoxy-3,5-diklor-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]benzoat

89,9 g (1,50 mol) ethylendiamin og 1000 ml ethylacetat ble plassert i en 2 l kolbe utstyrt med et røreverk, et

168176

12

termometer, en kjøler og en bromtrakt. Blandingen ble avkjølt til +20°C, og produktet erholdt i trinn II ble tilsatt i en fin strøm i 500 ml ethylacetat, hvilket tok ca. 15 min. Etter oppstartning av tilsetningsprosessen ble det dannet et orange bunnfall. Etter at tilsetningsprosessen var over, avsatte bunnfallet seg rundt røreverket og blokkerte det. Etter henstand i 15 min. ved +20°C ble temperaturen økt til 0°C, og en oppløsning av 300 ml saltsyre ($d = 1,18$) i 500 ml vann ble tilsatt.

Den vandige fase ble fradekantert, ekstrahert to ganger med 250 ml metylenklorid, deretter ble 200 g is og 50 ml metylenklorid tilsatt. Blandingen ble gjort alkalisk med 300 ml ammoniakk ($d = 0,90$) uten at 10°C ble overskredet.

Reaksjonsmediet ble omrørt i 45 min. mellom 5 og 10°C og bunnfallet drenert, vasket fem ganger med 40 ml vann og ovnstørket ved 50°C. Utbytte = 21 g (13 %). Smeltepunkt = 207°C. Cl % funnet = 22,90, beregnet 22,33. Titer % funnet = 93,4, beregnet 100.

Trinn IV: N-[2-diethylamino)ethyl]-2-methoxy-3,5-diklor-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]benzamid

23 g (0,072 mol) methyl-2-methoxy-3,5-diklor-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]benzoat, 40 ml glycol, 16,7 g (0,144 mol) NN-diethylaminoethylamin og 3 dråper saltsyre ($d = 1,18$) ble plassert i en 250 ml kolbe utstyrt med et røreverk, et termometer og en kjøler.

Blandingen ble varmet opp i 67 timer ved 75°C og avkjølt, og suspensjonen ble helt over i 300 ml vann.

Krystallene ble drenert, vasket med vann (fire ganger med 30 ml) og ovnstørket over natten ved 50°C. Utbytte = 10,6 g (36,5 %). Smeltepunkt = 187°C (Kofler).

22,6 g av produktet ble oppløst i 66 ml 80 % ethanol ved kokepunktet.

Det ble filtrert gjennom trekull, og filtratet ble hensatt for å krystallisere ut over natten i et kjøleskap.

Det faste stoffet ble drenert, vasket to ganger med 5 ml av det rekrystalliserende oppløsningsmiddel og ovns-

tørket ved 50°C. Utbytte = 18,8 g (83 %). Smeltepunkt = 187°C (Kofler).

	<u>Beregnet</u>	<u>Funnet</u>
5 H ₂ O %		0,1
Titer %	100	<u>199,2</u> 2
Cl %	17,62	17,62

10 Eksempel V

N-[(1-ethyl-2-pyrrolidiny1)methyl]-2-methoxy-3,5-dibrom-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]benzamid

81,4 g (0,2 mol) methyl-2-methoxy-3,5-dibrom-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]benzoat, 80 ml ethylen-
15 glycol og 51,2 g (0,4 mol) 1-ethyl-2-aminomethylpyrrolidin ble plassert i en 500 ml 3-halset kolbe og omrørt i 72 timer ved 70-75°C.

Reaksjonsmediet ble avkjølt, og den svarte, pasta-aktige masse ble ekstrahert med 3 x 150 ml ethylether.
20 Oppløsningsmidlet ble avdampet fra ekstraktet under vakuum, hvorved man fikk 20 g av en masse som utkrystalliserte i 100 ml isopropylether. Den ble drenert, vasket med isopropylether og tørket, hvorved man fikk 6,8 g krystaller som smeltet ved 115°C. Den svarte masse som var tilbake i
25 ethylenglycolet, ble utvunnet med 150 ml vann og ekstrahert med 5 x 200 ml methylenklorid. Oppløsningsmidlet ble tørket over magnesiumsulfat og avdampet under vakuum. Resten (78,7 g) ble oppløst i varm tilstand i 150 ml ethylacetat og utkrystalliserte i kald tilstand. Det ble filtrert, vasket
30 med isopropylether og tørket. Det ble erholdt 29,65 g av produktet som skulle renses. De vandige modervæsker utkrystalliserte. De ble drenert, vasket og tørket, og 8 g krystaller ble erholdt.

De tre strømmene (43 g) ble oppløst i varm tilstand
35 med 130 ml isopropanol, behandlet med kjønørk, utkrystallisert over natten i et kjøleskap, vasket og tørket. 22,1 g av produktet (utbytte = 22 %), smeltepunkt 180°C, ble erholdt og renset. For dette formål ble 26,6 g av produktet

168176

14

oppløst i varm tilstand i 185 ml methylethylketon, behandlet med kjønrrøk, utkrystallisert i kald tilstand, drenert, vasket med methylethylketon og tørket. 18,6 g beige krystaller ble utvunnet. De ble utkrystallisert på nytt i methylethylketon med kjønrrøkbehandling. 13,1 g krystaller ble beholdt (renningsutbytte = 49,3 %). Smeltepunkt = 180°C (Kofler). Korrigert titer = 98,5 %.

Br = 32,47 %, korrigert = 32,50 %. Beregnet = 31,75 %.

N = 13,68 %, korrigert = 13,69 %. Beregnet = 13,92 %.

NMR- og IR-spektrene er forenlige.

Eksempel VI

N-[2-(diethylamino)ethyl]-2-methoxy-4-[N-allyl, N-(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzamid

Trinn I: methyl-2-methoxy-4-[N-allyl, N-(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzoat (hydrogenbromid)

113,4 g (0,4 mol) methyl-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzoat, 400 ml metanol og 96,8 g (0,8 mol) allylbromid ble plassert i en 1 l autoklav og varmet opp til 100°C under omrøring i 18 timer. Reaksjonsmediet ble avkjølt, og oppløsningsmidlet ble avdampet under vakuum.

Den pastaaktige rest ble utvunnet med 200 ml aceton, omrørt, drenert, vasket med 200 ml aceton og tørket. Det ble beholdt 103,2 g av produktet (utbytte = 63,8 %) med følgende egenskaper: smeltepunkt = 226°C til å begynne med, deretter 220°C. Titer = 99 %. H Br = 19,53 % (beregnet 20,02 %). NMR = forenlig.

Trinn II: N-[2-(diethylamino)ethyl]-2-methoxy-4-[N-allyl, N-(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzamid

40,45 g (0,1 mol) methyl-2-methoxy-4-[N-allyl, N-(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzoat-hydrobromid, 40 ml ethylenglycol og 34,8 g (0,3 mol) diethylaminoethylamin ble plassert i en 500 ml 3-halset kolbe og omrørt i 72 timer ved 70-75°C. Reaksjonsmediet ble avkjølt, 110 ml natronlut ble tilsatt, mediet ble på nytt avkjølt til 5°C, 150 ml ethylether ble tilsatt, og den dannede emulsjon

ble filtrert. Filterkaken ble vasket med 300 ml vann og tørket.

Det ble erholdt 12,6 g (utbytte = 30,9 %. Smeltepunkt = 142°C. NMR = forenlig (små mengder aromatiske urenheter).

Ethyletheren ble avdampet fra filtratet, og filtratet ble ekstrahert med 200 ml, og deretter 2 x 100 ml metylenklorid.

Den organiske fase ble tørket over magnesiumsulfat og inndampet under vakuum. Resten ble utvunnet i 100 ml isopropylether, filtrert, vasket med 2 x 50 ml isopropylether og tørket ved 50°C. 12,6 g av produktet ble erholdt (utbytte 30,9%). Smeltepunkt = 140°C. NMR = forenlig (ingen urenheter funnet).

34,4 g av produktet ble oppløst i varm tilstand i 200 ml isopropylacetat, behandlet med kjønørk, utkrystallisert over natten i et kjøleskap, drenert, vasket med isopropylacetat og tørket.

Det ble erholdt 27,6 g rensset produkt. Det ble på nytt utkrystallisert, behandlet med kjønørk to ganger og tørket ved 60°C.

Det ble erholdt 16,5 g produkt (rensingsutbytte = 48 %). Smeltepunkt = 141°C. Titer = 98,9 %. NMR = forenlig.

Eksempel VII

N-[(1-ethyl-2-pyrrolidiny)methyl]-2-methoxy-4-[N-allyl, N-(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzamid

60,68 g (0,15 mol) methyl-2-methoxy-4-[(N-allyl, N-(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzoat·HBr, 60 ml ethylenglycol og 38,4 g (0,3 mol) 1-ethyl-2-aminomethylpyrrolidin ble plassert i en 500 ml 3-halset kolbe og omrørt i 72 timer ved en temperatur på 70-75°C. Reaksjonsmediet ble avkjølt og 15 ml natronlut tilsatt. Den svartaktige masse ble ekstrahert med 200 ml og deretter 2 x 100 ml ethylether. Oppløsningsmidlet ble fjernet under vakuum, hvorved man fikk 19,6 g olje (overskudd av opprinnelig amin).

Den vandige fase ble fortynnet med 150 ml vann og

ekstrahert med 200 ml og deretter 2 x 100 ml metylenklorid.

Oppløsningsmidlet ble tørket over magnesiumsulfat og fjernet under vakuum, og den pastaaktige rest ble utkrystallisert i 300 ml isopropylether, drenert (gummiaktig stoff),
5 formet til en pasta i 50 ml isopropylacetat, drenert, vasket med 50 ml isopropylacetat og tørket ved 50°C.

Det ble erholdt 21,6 g av produktet som smelter ved 123°C (utbytte = 34,3 %). NMR = forenlig (urenhet ved påvisningsgrensen).

10 27,3 g produkt ble oppløst i varm tilstand i 60 ml isopropylacetat, behandlet med kjønærk, utkrystallisert over natten i et kjøleskap, drenert, vasket med isopropylether og tørket. Etter en andre utkrystallisering i 36 ml isopropylacetat ble det erholdt 7,9 g av et beige stoff (rensings-
15 utbytte = 29 %).

Smeltepunkt = 120-122°C (ikke klart definert). Titer = 98,2 %. NMR = forenlig (ikke fullført oppløsning).

Eksempel VIII

20 N-[(1-cyklopropylmethyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-2-methoxy-3,5-diklor-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]benzamid
Trinn I: methyl-2-methoxy-4-acetamino-3,5-diklor-benzoat

25 256 g (1 mol) methyl-2-methoxy-4-acetamino-5-klor-benzoat og 1000 cm³ eddiksyre ble plassert i en 1 l kolbe utstyrt med et røreverk og et termometer. Det ble erholdt en suspensjon, og 177 g (1 mol + 30 % overskudd) klorsuccinimid ble tilsatt i én operasjon. Den ble oppvarmet i et vannbad ved 50-55°C i 2 timer inntil alt var oppløst. Omrøring ble deretter stanset, og reaksjonen fikk fortsette i
30 en ovn ved 50-55°C i ca. 40 timer. Bare spor av klorsuccinimid var deretter tilbake i oppløsningen (dette ble kontrollert ved hjelp av kvantitativ analyse).

35 Reaksjonsmediet ble avkjølt og fortynnet med ca. 10 l vann: esteren ble utfelt først som en væske og deretter som et fast stoff. Den ble drenert, vasket med vann og tørket. Oppnådd vekt = 237 g (utbytte = 81 %), smeltepunkt = 132-133°C.

Etter rekrystallisering i absolutt alkohol ble det

erholdt 185 g krystaller som smeltet ved 141-142°C (utbytte 78 %), totalt utbytte 63 %.

5 Trinn II: methyl-2-methoxy-3,5-diklor-4-amino-benzoat

407 g (1,39 mol) methyl-2-methoxy-3,5-diklor-4-acet-amino-benzoat og 2215 ml methanol ble plassert i en 6 l kolbe utstyrt med et røreverk, et termometer, en kjøler og en bromtrakt, og 161 g (88 ml) svovelsyre ($d = 1,83$) ble
10 helt inn i en fin strøm. Temperaturen økte til ca. 40°C. Reaksjonsblandingen ble varmet opp under tilbaketilførskjøling (65°C) i 21 timer, avkjølt til 20°C og helt inn i en reaktor som inneholdt 3500 g vann og 1500 g is.

15 Produktet utkrystallisertes. Det ble drenert, vasket med vann og ovnstørket ved 50°C. Utbytte = 88 % (dvs. 305 g). Smeltepunkt = 69°C. NMR-spektret var forenlig med den forventede struktur. Cl %: funnet 28,09, beregnet 28,40.

20 Trinn III: methyl-2-methoxy-3,5-diklor-4-formylamino-benzoat

630 g (6,2 mol) eddiksyreanhydrid ble plassert i en 4 l kolbe utstyrt med et røreverk, et termometer, en kjøler og en bromtrakt, og 1083 g (23,5 mol) maursyre ble helt inn i en fin strøm. Reaksjonen var eksoterm, og temperaturen
25 steg fra 23 til 47°C etter at alt materiale var blitt tilsatt. Reaksjonsblandingen ble varmet opp i en time ved 50-55°C og deretter avkjølt til 5°C. 305 g (1,22 mol) methyl-2-methoxy-3,5-diklor-4-amino-benzoat ble tilsatt litt etter litt.

30 Temperaturen ble brakt tilbake til omgivelsestemperatur ved fjerning av det kalde badet, og reaksjonsblandingen ble varmet opp i 2,5 timer ved 50-55°C. Deretter ble den avkjølt til 20°C og helt inn i en reaktor som inneholdt 4400 ml vann og 1700 g is.

35 Produktet utkrystalliserte. Det ble drenert, vasket med vann og ovnstørket ved 50°C. Utbytte = 312 g (92 %). Smeltepunkt = 136-138°C.

168176

18

Trinn IV: methyl-2-methoxy-3,5-diklor-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]benzoat

93 g (0,33 mol) methyl-2-methoxy-3,5-diklor-4-formyl-amino-benzoat, 386,5 g thionylklorid og 50,4 g sulfuryl-klorid ble plassert i en 1 l kolbe utstyrt med et røreverk, et termometer og en kjøler forbundet med en boblingsinnretning som inneholdt kaliumcarbonatpellets. Suspensjonen ble omrørt i 22 timer ved 20-25°C (værelsetemperatur). Den ble fullstendig oppløselig etter noen få timers reaksjon.

Overskuddsreagensene ble avdampet under vakuum uten å være blitt oppvarmet. 135 ml ethylacetat ble tilsatt og på nytt avdampet under vakuum uten oppvarming av oppløsningsmidlet.

135 ml ethylacetat ble tilsatt til restoljen og den beholdte oppløsning helt over i en reaktor som ble holdt ved ca. +15°C og som inneholdt 59,1 g ethylendiamin og 390 ml ethylacetat.

Kaldbadet ble deretter fjernet, og når temperaturen i reaksjonsblandingen hadde vendt tilbake til 20°C, ble suspensjonen helt sakte inn i en blanding av 196,5 ml saltsyre (d = 1,18) og 132 ml vann.

Temperaturen steg til 35°C. Blandingen ble avkjølt til ikke mer enn 30°C, og deretter ble 475 ml vann tilsatt, og den organiske fase ble øyeblikkelig fradekantert. Den organiske fase ble vasket med 120 ml vann, deretter ble de vandige faser slått sammen og vasket med 200 ml metylenklorid.

Den vandige oppløsning ble avkjølt og nøytralisert til pH = 9-10, uten at man oversteg ca. 30°C, med ca. 222 ml ammoniakk (d = 0,91).

Produktet ble utkrystallisert, drenert og deretter vasket med vann før det ble tørket i en ovn ved 50°C. Erholdt vekt = 53 g. Utbytte = 50 %. Smeltepunkt = 206°C.

Trinn V: N-[(1-cyklopropylmethyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-2-methoxy-3,5-diklor-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-benzamid

23,3 g (0,073 mol) methyl-2-methoxy-3,5-diklor-4-[(1H-

4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]benzoat, 22,5 g 1-cyklopropylmethyl-2-aminomethyl-pyrrolidin og 200 ml methanol ble plassert i en 1 l kolbe utstyrt med et røreverk, et termometer og en kjøler. Blandingen ble varmet opp i 10 dager under tilbakeløpskjøling, og metanolen ble avdampet under vakuum. Den beholdte fargede olje ble oppløst i 150 ml butylacetat ved 60°C. Oppløsningen ble deretter nedfrosset og hensatt for utkrystallisering i 24 timer ved 20°C etter å være blitt tilsatt krystallisasjonskim.

Produktet ble drenert, vasket med en liten mengde ethylacetat og ovenstørket ved 50°C. 22 g krystaller ble beholdt (Utbytte = 69 %), smelting ved 158-160°C.

Produktet kan rekrystalliseres i 220 ml av en blanding fremstilt av 200 ml ethylacetat og 20 ml methanol.

Det ble beholdt 10 g krystaller. Smeltepunkt = 162°C.

Eksempel IX

N-[1-(cyklohexenylmethyl)-2-pyrrolidinyl-methyl]-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzamid

Trinn I: 2-methoxy-4-[(1-H,4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzosyre

11,8 g methyl-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]5-klor-benzoat ble behandlet med 20 ml vann og 50 ml (N) natronlut i 2 timer ved 70°C. Deretter ble det avkjølt til 20°C og nøytralisert med saltsyre i normal oppløsning. Det beholdte bunnfall ble vasket og tørket, hvorved man fikk syren i monohydratform. Krystallene smeltet ved 190-200°C med dekomponering (utbytte = 99 %).

Trinn II: N-[[1-(cyklohexenylmethyl)-2-pyrrolidinyl]methyl]-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzamid

4,85 g (0,018 mol) 2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzosyre, 50 ml aceton og 5,45 g (0,054 mol) triethylamin ble plassert i en 250 ml kolbe utstyrt med et røreverk, et termometer, en kjøler og en bromtrakt. Det ble beholdt en suspensjon, og 5,8 g (0,054 mol) ethylklorformiat ble dryppet inn mens temperaturen ble holdt

168176

20

ved 20°C. Blandingen ble deretter omrørt i 45 min. ved 20°C, og 4,2 g (0,021 mol) 1-(1-cyklohexenylmethyl)-2-amino-methylpyrrolidin ble tildryppet ved 20°C (avkjølt).

Den erholdte suspensjon ble omrørt i en time og hensatt over natten.

108 ml (N) natriumcarbonat ble tilsatt, acetonet ble fjernet under vakuum, og det pastaaktige produkt ble drenert og utvunnet i en blanding av 2 ml natronlut, 50 ml ethanol og 20 ml vann.

Det ble varmet opp under tilbakeløpskjøling i 30 min., deretter ble 70 ml vann tilsatt, ethanolen ble avdampet under vakuum og krystallene drenert, vasket med vann og ovnstørket ved 50°C. Utbytte = 4,9 g (61 %). Smeltepunkt = 181°C.

Materialet ble rekrySTALLISERT i 60 ml 95 % ethanol. Utbytte = 3,1 g. Smeltepunkt = 190°C. NMR-spektrum forenlig med forventet struktur.

Eksempel X

N-[[1-(cyklohexenylmethyl)-2-pyrrolidinyl]methyl]-2-methoxy-3,5-diklor-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-benzamid

4,5 g (0,015 mol) 2-methoxy-3,5-diklor-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]benzosyre, 4,5 ml aceton og 4,5 g (0,045 mol) triethylamin ble plassert i en 250 ml kolbe utstyrt med et røreverk, et termometer, en kjøler og en bromtrakt. Det ble erholdt en suspensjon, og 4,90 g (0,045 mol) ethylklorformiat ble tildryppet mens temperaturen ble holdt nede på 20°C.

Blandingen ble omrørt i 45 min. ved 20°C, deretter ble 3,4 g (0,0175 mol) 1-(1-cyklohexenylmethyl)-2-amino-methylpyrrolidin dryppet inn, fortsatt ved 20°C. Reaksjonen var eksoterm, og avkjøling var påkrevet for å holde blandingen ved 20°C.

Deretter ble det omrørt i 2 timer ved 20°C og hensatt over natten.

87 ml (N) natriumcarbonat ble tilsatt, og acetonet og en stor del av vannet ble avdampet under vakuum. Det ble erholdt en masse hvortil 50 ml ethanol og 1,5 ml natrium-

carbonat ble tilsatt. Det ble varmet opp i 30 min. under tilbakeløpskjøling, ethanolen ble avdampet under vakuum, og 30 ml vann ble tilsatt.

5 Produktet utkrystalliserte sakte, det ble drenert, vasket med vann og ovnstørket ved 50°C. Utbytte = 4,65 g (65 %). Smeltepunkt = 128°C.

10 Produktet ble rekrystallisert i 11,5 ml 95 % ethanol og gav 2 g krystaller som smeltet ved 156°C. NMR-spektret var forenlig med strukturen til det forventede produkt.

Eksempel XI

N-(2-diethylamino-ethyl)-2-methoxy-3-brom-4-[(1H-4,5-
dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzamid

15 Trinn I: methyl-2-methoxy-3-brom-4-[(1H-4,5-dihydro-2-
imidazolyl)amino]-5-klor-benzoat

20 56,7 g (0,2 mol) methyl-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzoat, 53,5 g (0,3 mol) N-brom-succinimid og 100 ml eddiksyre ble plassert i en 500 ml Erlenmeyer kolbe. Det ble produsert varme. Stoffet ble omrørt i 2 timer ved 55-60°C. De faste stoffene ble oppløst i løpet av omtrent 15 min. Kolben ble hensatt i 70 timer i en ovn ved 55-60°C, deretter ble det avkjølt, og innholdet ble rørt inn i 1 l vann. Den uoppløselige bestanddel ble drenert og vasket. Filtratet ble nøytralisert til pH 6 med
25 natriumcarbonat og samtidig avkjølt.

30 40 g natriumcarbonat ble deretter tilsatt litt etter litt for å bringe pH til 9-10. Blandingen ble omrørt i en halv time og drenert, og bunnfallet ble vasket og tørket. 60,5 g krystaller som smeltet ved 197-198°C, ble erholdt (utbytte = 84,45 %). NMR-spektrum: forenlig med forventet struktur. Br = 21,90 % (beregnet 22,07 %).

35 Trinn II: N-(diethylamino-ethyl)-2-methoxy-3-brom-4-[(1H-
4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzamid

54,38 g (0,15 mol) methyl-2-methoxy-3-brom-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzoat, 34,8 g (0,3 mol) diethylaminoethylamin og 100 ml ethylenglycol ble plassert i en 250 ml 3-halset kolbe utstyrt med et røreverk,

168176

22

et termometer og en tilbakeløpskjøler. Det ble omrørt i 72 timer ved 70°C og deretter helt over i 400 ml vann. Stoffet ble ekstrahert med 3 x 200 ml metylenklorid og deretter 2 x 100 ml av oppløsningsmidlet.

Oppløsningsmidlet ble fjernet under vakuum, og resten ble omrørt i 100 ml isopropylether, drenert, vasket med 50 ml ether og tørket. Det ble erholdt 33,8 g produkt som smelter ved 164°C (utbytte = 50 %, titer = 100,4 %). NMR-spektret er forenlig med den forventede struktur, men produktet ble likevel rensset.

33 g av produktet ble oppløst i 15 volumdeler ethylacetat, behandlet med kjønørk, filtrert og krystallisert. Det ble drenert, og modervæsken ble oppkonsentrert til 3/4, utkrystallisert i kald tilstand og drenert. 25 g av farget stoff ble erholdt.

De 25 g ble oppløst i 3 volumdeler isopropanol, behandlet med kjønørk, filtrert, utkrystallisert ved 0°C, drenert, vasket og tørket. Dette gav 20 g svakt kremfarget materiale som på nytt ble behandlet med kjønørk og utkrystallisert i 3 volumdeler isopropanol. Det ble erholdt 16,3 g (rensingsutbytte = 49,4 %). Smeltepunkt = 179°C, titer = 99,5 %, NMR-spektrum = forenlig.

Eksempel XII

N-[(1-benzyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzamid

28,35 g (0,10 mol) methyl-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzoat, 60 ml methanol og 38 g (0,20 mol) 1-benzyl-2-aminomethyl-pyrrolidin ble plassert i en 250 ml kolbe utstyrt med et røreverk, et termometer og en kjøler. Blandingen ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i ca. 100 timer og avkjølt i et isbad. De dannede krystaller ble drenert, vasket tre ganger med 30 ml methanol og tørket over natten i en ovn ved 50°C. Utbytte = 36,4 g (82,5%). Smeltepunkt = 195°C.

NMR-spektret avslørte tilstedeværelsen av ca. 30-35 molar% av den opprinnelige ester.

Krystallene ble utvunnet i 288 ml absolutt ethanol,

38 ml natronlut ble tilsatt, og blandingen ble oppvarmet i 2 timer under tilbakeløpskjøling.

750 ml vann ble tilsatt til suspensjonen, og krystallene ble drenert.

De ble vasket seks ganger med 50 ml vann og tørket over natten i en ovn ved 50°C. Utbytte = 23 g (52 %). Smeltepunkt = 210°C.

Eksempel XIII

N-(1-ethyl-2-pyrrolidinyl-methyl)-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzamid

28,35 g (0,1 mol) methyl-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzoat, 28 ml ethylen-glycol og 14,08 g (0,11 mol) 1-ethyl-2-aminomethyl-pyrrolidin ble plassert i en 250 ml 3-halset kolbe utstyrt med et røreverk og et termometer. Det ble omrørt i 48 timer ved 70-75°C og deretter avkjølt. 50 ml vann ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble drenert ved 20°C, vasket med vann og tørket. Det ble erholdt 31,3 g produkt. Smeltepunkt = 200°C (utbytte: 82,5 %).

29,6 g av produktet ble oppløst i 100 ml vann og 20 ml konsentrert saltsyre, behandlet med 2,9 g kjønnsk, vasket med saltsyre, filtrert og utfelt med 25 ml natronlut. Gummien ble formet til en pasta i 150 ml aceton, omrørt, drenert, vasket med aceton og tørket. Det ble erholdt 24,7 g produkt (utbytte 83,4 %). Smeltepunkt: 206°C. NMR: inneholder 25 % av den opprinnelige ester.

23,8 g av produktet ble varmet opp under tilbakeløpskjøling i 200 ml vann og 9 ml natronlut, filtrert ved 60°C, vasket med vann og tørket. Det ble erholdt 18,9 g (utbytte: 79,4 %). Smeltepunkt: 222°C. NMR: forenlig (ingen ester funnet).

Rensing

18 g ble oppløst i kald tilstand i 100 ml vann og 12 ml saltsyre, omrørt i en time med plantesvart, filtrert, utfelt ved hjelp av fortynnet natronlut, drenert, vasket med aceton og tørket.

De erholdte 16,4 g ble varmoppløst i 400 ml diklor-ethan, behandlet med "3 S ACTI CARBONE black", kaldkrystallisert, drenert, vasket med diklorethan og tørket ved 50°C og deretter over natten ved 100°C. Det ble erholdt 13 g (rensingsutbytte: 72,3 %). Smeltepunkt (Kofler) = 222°C. Titer = 98,5 %. Cl = 9,39 % (beregnet 9,33 %). N = 18,62 % (beregnet: 18,44 %). NMR- og IR-spektrene var forenlige.

Eksempel XIV

N-(1-cyklopropylmethyl-2-pyrrolidiny-methyl)-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzamid

28,35 g (0,1 mol) methyl-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzoat, 28 ml ethylen-glycol og 30,8 g (0,2 mol) 1-cyklopropylmethyl-2-aminomethyl-pyrrolidin ble plassert i en 250 ml 3-halset kolbe utstyrt med et røreverk og et termometer. Omrøring ble utført i 72 timer ved 70-75°C. Reaksjonsblandingen ble avkjølt, 150 ml vann ble tilsatt, og blandingen ble drenert, vasket med vann og tørket. Det ble erholdt 33,1 g (utbytte: 81,6 %). Smeltepunkt: 201°C.

Materialet ble oppløst varmt i 150 ml propanol, to spatler kjønrrøk ble tilsatt, og blandingen ble filtrert og kaldkrystallisert.

Den ble drenert, vasket med propanol og tørket, hvorved man fikk 27,4 g (krystallisasjonsutbytte: 82,8 %).

NMR- og IR-spektra: forenlige. Smeltepunkt: 198°C. Titer: 99,8 %. Tap ved 100°C: 0,16 %. Cl: beregnet: 8,73 %, funnet: 8,63 %. N: beregnet: 17,25 %, funnet: 17,56 %.

Eksempel XV

N-(1-allyl-2-pyrrolidiny-methyl)-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzamid

28,35 g (0,1 mol) methyl-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzoat, 28 ml ethylen-glycol og 28 g (0,2 mol) 1-allyl-2-aminomethyl-pyrrolidin ble plassert i en 250 ml 3-halset kolbe utstyrt med et røreverk og et termometer. Det ble omrørt i 72 timer ved 70-

75°C.

Reaksjonsblandingen ble avkjølt, 150 ml vann ble tilsatt og blandingen drenert ved 10°C, vasket med vann og deretter aceton (100 ml) og tørket. Det ble erholdt 31,3 g (smeltepunkt 207°C).

Bunnfallet ble resuspendert i 200 ml vann og 2 ml natriumhydroxyd. Det ble oppvarmet i 15 min. til 60-70°C, varmfiltrert, vasket med vann og tørket. Det ble erholdt 31,2 g (utbytte 79,7 %). Smeltepunkt 207°C.

31 g ble oppløst under oppvarming i 200 ml propanol, behandlet med "3 S ACTI CARBONE black", filtrert, krystallisert kaldt, drenert, vasket med propanol og tørket. Det ble erholdt 26,7 g (utbytte 86,1 %). Analyse: vekttap ved 100°C: 0,17 %. Smeltepunkt (Kofler): 208°C.

Cl: funnet: 8,89 %, korrigert: 8,90 %, beregnet: 9,04 %.
N: funnet: 18,04 %, korrigert: 18,07 %, beregnet: 17,87 %.
Titer: funnet: 99,90 %, korrigert: 100,1 %.

NMR- og IR-spektra: forenlige.

Eksempel XVI

N-(1-methyl-2-pyrrolidinyl-methyl)-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzamid

28,35 g (0,1 mol) methyl-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzoat, 28 ml ethylen-glycol og 22,4 g (0,2 mol) 1-methyl-2-aminomethyl-pyrrolidin ble plassert i en 250 ml 3-halset kolbe utstyrt med et røreverk og et termometer. Det ble omrørt i 72 timer ved 70-75°C (ester ikke påvist ved hjelp av NMR).

150 ml vann ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble avkjølt, drenert ved 10°C, vasket med vann og deretter med 100 ml aceton og tørket ved 50°C. Det ble erholdt 32,4 g (utbytte: 88,6 %). Smeltepunkt 235°C.

32,1 g ble oppløst under oppvarming i 400 ml propanol, behandlet med kjønrrøk, filtrert, krystallisert kaldt, drenert, vasket med propanol og tørket. Det ble erholdt 27,5 g krystaller som inneholdt spor av propanol (utbytte: 85,7 %). 25 g ble oppløst i 250 ml vann og 15 ml konsentrert salt-syre, utfelt ved hjelp av 40 ml ammoniakk, drenert, vasket

168176

26

med vann og tørket ved 60°C. Det ble erholdt 21,9 g av produktet (utbytte: 87,6 %). Vekttap ved 100°C: 0,3 %. Smeltepunkt = 236°C (Kofler).

Titer: funnet: 98,5 %, korrigert: 98,8 %.

Cl: funnet: 9,67 %, korrigert: 9,70 %, beregnet: 9,69 %.

N: funnet: 19,29 %, korrigert: 19,35 %, beregnet: 19,14 %.

NMR- og IR-spektrene var forenlige med den foreslåtte struktur.

Eksempel XVII

N-(1-propyl-2-pyrrolidinyl-methyl)-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzamid

Idet fremgangsmåten ifølge eksempel XV ble fulgt nøyaktig, ble 28,5 g (0,1 mol) methyl-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzoat og 28,4 g (0,2 mol) 1-propyl-2-aminomethyl-pyrrolidin omsatt i 28 ml ethylen-glycol. Det ble erholdt 34,2 g (utbytte: 86,9 %). Smeltepunkt: 207°C.

34 g av produktet ble oppløst varmt i 300 ml propanol, behandlet med "3 S ACTI CARBONE black", filtrert, rekkrystallisert kaldt, drenert, vasket med propanol og tørket. Det ble erholdt 29,6 g av produktet (utbytte: 87 %). Vekttap ved 100°C: 0,12 %. Smeltepunkt = 207°C (Kofler).

Cl: funnet: 8,88 %, korrigert: 8,89 %, beregnet: 9,00 %.

N: funnet: 18,01 %, beregnet: 17,78 %, korrigert: 18,03 %.

Titer: funnet: 99,7 %, korrigert: 99,8 %.

NMR- og IR-spektra: forenlige med den forventede struktur.

Eksempel XVIII

N-(diethylaminoethyl)-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-brom-benzamid

24,6 g (0,075 mol) methyl-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-brom-benzoat, 40 ml ethylen-glycol og 17,4 g (0,15 mol) diethylaminoethylamin ble plassert i en 250 ml 3-halset kolbe utstyrt med et røreverk og et termometer. Det ble omrørt i 72 timer ved 70-75°C. 80 ml vann ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble avkjølt,

drenert ved 10°C og vasket med vann. Bunnfallet ble utvunnet i 100 ml vann med 0,8 g natriumhydroxyd, omrørt i 15 min. ved 70-80°C, filtrert varmt, vasket med vann og deretter med aceton og tørket ved 50°C.

Det ble erholdt 26,4 g produkt (utbytte: 85,4 %), smelting ved 216°C (titer = 99,5 %, NMR er forenlig med forventet struktur).

25,8 g ble oppløst i 390 ml (15 volumdeler) isopropanol, behandlet med "3 S ACTI CARBONE black", krystallisert kaldt, drenert, vasket med aceton og tørket. Det ble erholdt 23,3 g (utbytte etter rensing 86,7 %).

Analyse: Smeltepunkt (Kofler): 217°C. Vekttap ved 100°C: 0,01 %. Titer: 98,8 %. Br: 19,61 % (beregnet 19,40 %). N: 17,04 % (beregnet 16,98 %). NMR- og IR-spektra forenlige.

Eksempel XIX

N-(1-ethyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-brom-benzamid

24,6 g (0,075 mol) methyl-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-brom-benzoat og 19 g (0,15 mol) 1-ethyl-2-aminomethyl-pyrrolidin ble omsatt i 40 ml ethylen-glycol ved nøyaktig å følge fremgangsmåten beskrevet i eksempel XVII. Det ble erholdt 28,72 g (utbytte 90,5 %) krystaller, smeltepunkt 235°C. (Titer 98,8 %). NMR forenlig med forventet struktur.

27,65 g av produktet ble oppløst varmt i 10 volumdeler propanol, behandlet med "3 S ACTI CARBONE black", filtrert, krystallisert kaldt, drenert, vasket med aceton og tørket. Det ble erholdt 24 g (utbytte: 87 %).

Analyse: NMR forenlig. Tap ved 100°C: 0,33 %. Smeltepunkt (Kofler): 237°C.

Br: funnet: 18,61 %, korrigert: 18,67 %, beregnet: 18,84 %.

N: funnet: 16,48 %, korrigert: 16,53 %, beregnet: 16,50 %.

Titer: funnet: 98,1 %, korrigert: 98,4 %.

Eksempel XX

N-(1-allyl-2-pyrrolidiny-methyl)-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-brom-benzamid

24,6 g (0,075 mol) methyl-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-brom-benzoat og 21 g (0,15 mol) 1-allyl-2-aminomethyl-pyrrolidin ble omsatt i 40 ml ethylen-glycol idet fremgangsmåten beskrevet i eksempel XVII ble fulgt nøyaktig. 28,46 g materiale som smeltet ved 214°C, ble erholdt (utbytte = 87 %, titer 99,1 %). NMR: forenlig med forventet struktur.

27,45 g ble oppløst varmt i 11 volumdeler propanol, behandlet med "3 S ACT CARBONE black", filtrert, krystallisert kaldt, drenert, vasket med propanol og tørket. Det ble erholdt 24,85 g (utbytte etter rensing: 90,5 %).

Analyse: Smeltepunkt (Kofler) = 215°C. Vekttap ved 100°C = 0,13 %.

Titer: funnet = 98,6 %, korrigert = 98,7 %.

Br: funnet=18,47 %, korrigert=18,49 %, beregnet=18,33%.

N: funnet=16,11 %, korrigert=16,13 %, beregnet=16,05 %.

NMR- og IR-spektra er forenlige.

Eksempel XXI

N-(2-diethylaminoethyl)-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-4-methyl-2-imidazolyl-amino)-5-klor-benzamid

Trinn I: methyl-2-methoxy-4-(N'-2-amino)-1- (eller 2)-isopropyl)thioureido-5-klor-benzoat

51 ml (0,60 mol) 1,2-diaminopropan og 200 ml isopropylether ble plassert i en 1 l 3-halset kolbe utstyrt med et røreverk, et termometer og en påfyllingstrakt. Mediet ble avkjølt til 0, +5°C, og en oppløsning av 39,9 g (0,12 mol) methyl-2-methoxy-4-isothiocyanat-5-klor-benzoat i toluen ble helt inn i løpet av en halv time. Omrøring ble fortsatt i ytterligere 10 min., og oppløsningsmidlene ble trukket av. Mediet ble omrørt med 850 ml vann. Det gummilignende materiale krystalliserte.

Bunnfallet ble drenert, vasket med vann og tørket over natten under vakuum. Det ble erholdt 40,2 g (utbytte: 60,6 %). Smeltepunkt = 100-105°C. NMR = forenlig med 40-

60% blanding av de to isomerene.

Trinn II: methyl-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-4-methyl-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzoat

39,9 g (0,12 mol) methyl-2-methoxy-4-(N'-2-amino-1-(eller 2)-isopropyl)thioureide-5-klor-benzoat ble plassert i en 3-halset kolbe med 90 ml vann og oppvarmet til 70-75°C. En oppløsning av 40,6 g (0,15 mol) blyacetat i 160 ml destillert vann ble helt inn ved denne temperaturen i løpet av 30 min.

Blandingen ble omrørt i 3/4 time ved 70-75°C og avkjølt til 20°C. Blyulfidet ble drenert og vasket.

En oppløsning av 27,3 g natriumcarbonat (0,26 mol) i 200 ml vann ble fremstilt, og halvparten av denne ble til-

Blysaltene ble utfelt, drenert og vasket.

Filtratet ble gjort alkalisk med det gjenværende av natriumcarbonatoppløsningen. Det dannede bunnfall ble drenert, vasket med vann og tørket under vakuum ved 25°C. Det ble erholdt 26,5 g (utbytte: 66,4 %). Smeltepunkt: smelting fullstendig ved 140°C. Titer: 98,8 %. NMR: forenlig.

Trinn III: N-(2-diethylaminoethyl)-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-4-methyl-2-imidazolyl-amino)-5-klor-benzamid

29,75 g (0,1 mol) methyl-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-4-methyl-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzoat, 30 ml ethylenglycol og 23,2 g (0,2 mol) diethylaminoethylamin ble plassert i en 250 ml 3-halset kolbe og omrørt i 72 timer ved 70-75°C. 150 ml vann ble tilatt, og blandingen ble avkjølt til 15°C, drenert, vasket med vann og aceton og tørket ved 50°C. Det ble erholdt 33,4 g (utbytte: 87,5 %). Smeltepunkt = 179°C. NMR = ester ikke funnet, forenlig.

Materialet ble oppløst varmt i 200 ml ethanol, behandlet med kjønrrøk, filtrert, rekrystallisert kaldt, drenert, vasket med ethanol og tørket ved 60°C. Det ble erholdt 23,5 g (utbytte etter rensing: 70,4 %). Smeltepunkt (Kofler) = 185°C. Vekttap (100°C) = 0,09 %. Titer = 99,5 %.

168176

30

Cl = 9,19 % (beregnet: 9,28 %). N = 18,37 % (beregnet: 18,34 %). NMR- og IR-spektrene er forenlige med den foreslåtte struktur.

Eksempel XXII

N-(1-ethyl-2-pyrrolidiny-methyl)-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-4-methyl-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzamid

29,75 g (0,1 mol) methyl-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-4-methyl-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzoat, 30 ml ethylenglycol og 25,6 g (0,2 mol) 1-ethyl-2-aminomethyl-pyrrolidin ble plassert i en 250 ml 3-halset kolbe. Det ble omrørt i 72 timer ved 70-75°C, og deretter ble 150 ml vann tilsatt. Blandingen ble avkjølt, drenert, vasket med vann og aceton (materialet er svakt oppløselig i aceton) og tørket ved 50°C.

Det ble erholdt 24,6 g av produktet som smelter ved 180°C (utbytte = 62,5 %). NMR: forenlig med forventet struktur.

Materialet ble oppløseliggjort varmt i 150 ml isopropanol, behandlet med kjørørk, filtrert varmt, krystallisert kaldt, drenert, vasket og tørket ved 70°C. Det ble erholdt 13,2 g krystaller. Smeltepunkt (Kofler) 165°C, rekrystalliserte og smeltet på nytt ved 180°C. Tap ved 100°C 0,43 %.

	<u>Funnet</u>	<u>Korrigert</u>	<u>Beregnet</u>
Titer %	98,5	98,9	
N %	17,49	17,56	17,78
Cl %	8,97	9,01	9,00

NMR- og IR-spektrene var forenlige med den foreslåtte struktur.

Eksempel XXIII

N-(1-allyl-2-pyrrolidiny-methyl)-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-4-methyl-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzamid

29,75 g (0,1 mol) methyl-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-4-methyl-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzoat, 30 ml

ethylenglycol og 28 g (0,2 mol) 1-allyl-2-aminomethyl-pyrrolidin ble plassert i en 250 ml 3-halset kolbe. Det ble omrørt ved 70-75°C i 72 timer, og 100 ml vann ble tilsatt. Blandingen ble avkjølt til 15°C, drenert, vasket med vann og deretter aceton og tørket ved 50°C. Det ble erhalten 32,6 g materiale (utbytte: 80,4 %).

Produktet ble oppløst varmt i 200 ml absolutt ethanol, behandlet med "3 S ACTI CARBONE black", filtrert, rekrySTALLISERT kaldt, drenert, vasket med ethanol og tørket ved 60°C. Det ble erhalten 21,3 g (utbytte etter rensing: 65,3 %). Smeltepunkt (Kofler): 170°C. Vekttap ved 100°C: 0,1 %. Titer: 100,7 %. Cl: 8,52 % (beregnet: 8,73 %). N: 17,48 % (beregnet: 17,25 %). NMR- og IR-spektra forenlige med foreslått struktur.

Eksempel XXIV

N-(diethylaminoethyl)-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-4-methyl-2-imidazolyl)amino]-5-brom-benzamid

Trinn I: methyl-2-methoxy-4-(N'-2-amino-1- (eller 2)-isopropyl)thioureido-5-brom-benzoat

51 ml (0,6 mol) 1,2-diaminopropan og 200 ml isopropylether ble plassert i en 2 l 3-halset kolbe utstyrt med et røreverk, et termometer og en påfyllingstrakt. Mediet ble avkjølt til 0, +5°C, og en oppløsning av 60,4 g (0,2 mol) methyl-2-methoxy-4-isothiocyant-5-brom-benzoat i 350 ml toluen ble tildryppet i løpet av en time.

Etter at all oppløsning var blitt tilsatt ved 0°C, +5°C, festet thioureaen seg til veggene. Oppløsningsmidlet ble trukket av, 500 ml vann ble tilsatt, og blandingen ble omrørt i 15 min. Den utkrystalliserte, ble drenert, vasket med vann og tørket over natten ved 30°C under vakuum. Det ble erhalten 58,8 g (utbytte = 78,2 %). Smeltepunkt: 117°C. Titer: 101,9 %. NMR: forenlig med en blanding av isomerene (60 %/40 %).

Trinn II: methyl-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-4-methyl-2-imidazolyl)amino]-5-brom-benzoat

310,6 g (0,826 mol) methyl-2-methoxy-4-(N'-2-amino-1-

168176

32

(eller 2)-isopropyl)thioureido-5-brom-benzoat og 1,250 l klorbenzen ble plassert i en 2 l 3-halset kolbe utstyrt med et røreverk, et termometer og en kjøler. Det ble varmet opp i 5 timer ved 100°C med omrøring, deretter avkjølt til 15°C og drenert. Bunnfallet ble vasket med isopropylether og tørket ved 70°C. Det ble erholdt 220,4 g. Smeltepunkt: ikke klart definert (fra 145°C).

219 g av materialet ble oppløst under tilbakeløpskjøling i 900 ml av en 40 % oppløsning av isopropanol i vann, behandlet med "3 S ACTI CARBONE black", filtrert og krystallisert in situ. Det ble filtrert, vasket med en avkjølt vandig oppløsning av isopropanol og tørket ved 70°C. Det ble erholdt 169,5 g (rensingsutbytte 77,4 %, totalt utbytte 60,4 %). Smeltepunkt: 168°C. Titer: 98,2 %. NMR: forenlig, det er fortsatt spor av klorbenzen og isopropanol.

Trinn III: N-(diethylamino-ethyl)-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-4-methyl-2-imidazolyl)amino]-5-brom-benzamid

34,2 g (0,1 mol) methyl-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-4-methyl-2-imidazolyl)amino]-5-brom-benzoat, 60 ml ethylen-glycol og 23,2 g (0,2 mol) diethylaminoethylamin ble plassert i en 250 ml 3-halset kolbe og omrørt i 72 timer ved 70-75°C. Det ble tilsatt 100 ml vann, og blandingen ble avkjølt til 10°C, drenert, vasket med vann og deretter med petrol-ether og tørket. Det ble erholdt 40,4 g (utbytte = 95 %). Smeltepunkt: 203°C. Titer: 98,5 %. NMR: forenlig med forventet struktur.

39,7 g av produktet ble oppløst varmt i 6 volumdeler (240 ml) absolutt ethanol, behandlet med kjønrrøk, filtrert, krystallisert kaldt, drenert, vasket med isopropylether og tørket ved 60°C. Det ble erholdt 34,6 g (rensingsutbytte: 87,3 %). Smeltepunkt (Kofler): 198°C. Tap ved 100°C: 0,04 %. Titer: 98,9 %. N: 16,31 % (beregnet 16,43 %). Br: 19,17 % (beregnet 18,76 %). NMR- og IR-spektrene var forenlike med den foreslåtte struktur.

Eksempel XXVN-(1-ethyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-4-methyl-2-imidazolyl)amino]-5-brom-benzamid

34,2 g (0,1 mol) methyl-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-4-methyl-2-imidazolyl)amino]-5-brom-benzoat, 60 ml ethylenglycol og 25,6 g (0,2 mol) 1-ethyl-2-aminomethyl-pyrrolidin ble plassert i en 250 ml 3-halset kolbe og omrørt kontinuerlig i 72 timer 70-75°C. 100 ml vann ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble avkjølt til 10°C, drenert, vasket med vann, deretter med aceton og tørket.

Det ble erholdt 37,3 g (utbytte = 85,4 %). Smeltepunkt: 200°C (med partikler som smeltet ved 190°C). Titer: 98 %. NMR: forenlig med forventet struktur.

36,6 g av produktet ble oppløst varmt i 270 cm³ absolutt ethanol, behandlet med kjørørk, filtrert, krystallisert kaldt, drenert, vasket med isopropylether og tørket. Dette gav: 25,6 g (rensingsutbytte: 70 %). Kofler smeltepunkt: ca. 170°C, rekrySTALLISerte og smeltet på nytt ved 196°C. Tap ved 100°C: 0,56 %. Titer: funnet: 98,6 %, korrigert: 99,2 %. N: funnet: 15,70 %, korrigert: 15,79 %, beregnet: 15,98 %. Br: funnet: 18,01 %, korrigert: 18,11 %, beregnet: 18,25 %. NMR- og IR-spektrene var forenlige med den foreslåtte struktur.

Eksempel XXVIN-(1-allyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-4-methyl-2-imidazolyl)amino]-5-brom-benzamid

34,2 g (0,1 mol) methyl-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-4-methyl-2-imidazolyl)amino]-5-brom-benzoat ble omsatt med 28 g (0,2 mol) 1-allyl-2-aminomethyl-pyrrolidin i 60 ml ethylenglycol, etterfulgt av den samme fremgangsmåte som i eksempel XXV. Det ble erholdt 40,17 g (utbytte: 89,4 %). Smeltepunkt: 175°C. Titer: 97 %. NMR: forenlig med forventet struktur.

40 g ble oppløst varmt i 200 ml ethanol, behandlet med "3 S ACTI CARBONE black", filtrert, krystallisert kaldt, drenert, vasket med isopropylether og tørket. Dette gav: 31,37 g (rensingsutbytte: 78,5 %). Smeltepunkt (Kofler):

168176

34

174°C. Tap ved 100°C: 0,09 %. Titer: 99,1 %. N: 15,35 % (beregnet: 15,55 %). Br: 18,13 % (beregnet: 17,76 %). NMR- og IR-spektrene var forenlige med foreslått struktur.

Eksempel XXVII

N-(diethylaminoethyl)-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-4,4-dimethyl-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzamid

Trinn I: methyl-2-methoxy-4-[N-(2-methyl-2-amino-propyl)thioureido]-5-klor-benzoat

400 ml isopropylether og 83,6 ml (0,8 mol) 1,2-diamino-2-methyl-propan ble plassert i en 2 l 3-halset kolbe utstyrt med et røreverk, et termometer og en påfyllings-trakt. Det ble avkjølt til 0°C, +5°, og en oppløsning av 103 g (0,4 mol) methyl-2-methoxy-4-isothiocyant-5-klor-benzoat i 600 ml toluen ble helt inn i løpet av 45 min., idet temperaturen ble holdt på dette nivå. Reaksjonsblandingen ble omrørt i ytterligere 15 min., og oppløsningsmidlene trukket av. Det gummilignende stoff som festet seg til veggene, ble utkrystallisert ved omrøring i 1 l vann.

Det ble hensatt over natten, drenert, vasket med vann og tørket. Det ble beholdt 117,7 g (utbytte 85,2 %). Smeltepunkt: 149-150°C. NMR forenlig (ingen isomerer kan skjernes).

Trinn II: methyl-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-4,4-dimethyl-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzoat

117,7 g (0,34 mol) methyl-2-methoxy-4-[N'-(2-amino-2-methyl-propyl)thioureido]-5-klor-benzoat i 470 ml klorbenzen ble plassert i en 2 l 3-halset kolbe og varmet opp til 100°C under omrøring i 5 timer. De faste stoffene ble fullstendig oppløst ved ca. 85-90°C. Oppløsningen ble avkjølt til 20°C, og 470 ml vann og 50 ml eddiksyre ble tilsatt.

Reaksjonsblandingen ble dekantert, den organiske fase ble vasket med 250 ml vann, og de vandige deler ble gjort alkaliske med 106 g natriumcarbonat (pH 10). Det ble dannet en sakte utkrystalliserende pasta. Produktet ble drenert, vasket med vann og tørket, hvorved man fikk 90,1 g (utbytte = 85,1 %) av krystaller som smeltet fra 130-180°C.

109,4 g av produktet ble oppløst varmt i 440 ml ethanol, behandlet med kjønørk, filtrert, krystallisert kaldt, drenert, vasket med ethanol og tørket. Det ble erholdt 88 g av produktet (utbytte = 80,4 %). Smeltepunkt = 167°C. Titer = 94,3 %. NMR forenlig (oppløsningsmidler til stede).

Trinn III: N-(diethylaminoethyl)-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-4,4-dimethyl-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzamid

31,15 g (0,1 mol) methyl-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-4,4-dimethyl-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzoat, 35 ml ethylenglycol og 23,2 g (0,2 mol) diethylaminoethylamin ble plassert i en 250 ml 3-halset kolbe utstyrt med et røreverk og et termometer, og det ble omrørt i 80 timer ved 70-75°. 150 ml vann ble deretter tilsatt, og reaksjonsblandingen ble avkjølt, drenert, vasket med vann og deretter aceton og tørket ved 50°C. Det ble erholdt 33,4 g (utbytte = 84,45 %). Smeltepunkt = 194°C.

33,4 g ble oppløst varmt i 200 ml av en 50/50 isopropanol-/vannoppløsning, behandlet med "3 S ACTI CARBONE black", filtrert, krystallisert kaldt, drenert, vasket med en 50/50 isopropanol/vann-oppløsning og tørket i én natt ved 60°C og deretter i én natt ved 70°C. Det ble erholdt 26 g av produktet (rensingsutbytte 77,8 %). Kofler smeltepunkt: 189°C. Tap ved 100°C: 0,06 %. Titer: 98,1 %. Cl: 9,02 %, beregnet 8,95 %. N: 17,67 %, beregnet: 17,69 %. NMR- og IR-spektrene er forenlige.

Eksempel XXVIII

N-(1-allyl-2-pyrrolidinyl-methyl)-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-4,4-dimethyl-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzamid

31,15 g (0,1 mol) methyl-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-4,4-dimethyl-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzoat, 35 ml ethylenglycol og 28 g (0,2 mol) 1-allyl-2-aminomethyl-pyrrolidin ble plassert i en 250 ml 3-halset kolbe utstyrt med et røreverk, et termometer og en kjøler, og det ble omrørt i 80 timer ved 70-75°C. (NMR avdekket ikke lenger noen ester). 150 ml vann ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble avkjølt til 5°C, drenert, vasket med vann og

168176

36

deretter aceton og tørket. Det ble erholdt 26,7 g (utbytte 63,6 %). (Smeltepunkt = 160°C).

26,7 g av produktet ble oppløst varmt i 265 ml ethylacetat, behandlet med "3 S ACTI CARBONE black", filtrert, krystallisert kaldt, drenert, vasket med ethylacetat og tørket ved 50°C. Det ble erholdt 18,9 g (rensingsutbytte 70,8 %). Kofler smeltepunkt: 161°C. Tap ved 100°C: 0 %. Titer: 98,4 %. Cl: 8,41 % (beregnet 8,44 %). N: 16,45 % (beregnet: 16,68 %). NMR- og IR-spektrene var forenlige.

Eksempel XXIX

N-(diethylaminoethyl)-2-methoxy-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)-amino]-5-klor-benzamid

Trinn I: 2-klor-4-(diethylamino-2-ethylamino-carbonyl)-5-methoxyfenyl-natriumdithiocarbamat

600 g N(diethylaminoethyl)-2-methoxy-4-amino-5-klor-benzamid i 2,4 l tetrahydrofuran ble plassert i en 6 l 3-halset kolbe utstyrt med et røreverk, et termometer, en tilbakeskjøler og en påfyllingstrakt. 144 g 50 % natriumhydrid ble tilsatt litt etter litt i løpet av 20 min. ved omtrent 25-30°C. Blandingen ble varmet opp i 2 timer under tilbakeskjøling og avkjølt til 20°C.

400 ml carbonsulfid ble innført i en tynn strøm (i løpet av 20 min.) under kraftig omrøring.

Blandingen ble varmet opp sakte til 50°C, og en svak tilbakeskjøling ble opprettholdt i 30 min., deretter ble omrøring og oppvarming stanset, og materialet ble hensatt over natten. Det ble drenert, vasket to ganger med 1,5 l kloroform og tørket i luft og deretter i en ovn ved 50°C. Det ble erholdt 886 g (utbytte = 111 %). NMR forenlig. En liten mengde urenheter, intet av det opprinnelige benzamid.

Trinn II: N-(diethylaminoethyl)-2-methoxy-4-isothiocyant-5-klor-benzamid

159 g natrium-2-klor-4-(diethylamino-2-ethylamino-carbonyl)-5-methoxy-fenyl-dithiocarbamat i 470 ml ethylether ble plassert i en 1 l 3-halset kolbe utstyrt med et røreverk, et termometer, en kjøler og en påfyllingstrakt.

Det ble avkjølt, og 43,4 g ethylklorformiat ble helt inn ved 20-22°C i løpet av 30 min. Det fysiske utseende på de suspenderte krystaller endret seg. Omrøring ble fortsatt i 2 timer ved 20°C.

Materialet ble drenert, og det suspenderte bunnfall ble utvunnet i 150 ml vann, på nytt drenert, vasket med vann og ovnstørket ved 50°C. Det ble erholdt 87 g av produktet (smeltepunkt: 100-150°C). Utbytte = 63,7 %. NMR forenlig, ingen N-(diethylaminoethyl)-2-methoxy-4-amino-5-klorbenzamid-base påvist.

Trinn III: N-(diethylaminoethyl)-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzamid

105 g N-(diethylaminoethyl)-2-methoxy-4-isothiocyanat-5-klor-benzamid i 1 l xylen ble plassert i en 2 l 3-halset kolbe utstyrt med et røreverk, et termometer, en tilbake-løpskjøler og en påfyllingstrakt. 30 g ethylendiamin ble helt inn i en tynn strøm mens temperaturen ble holdt nede på ikke mer enn 25°C (i løpet av 15 min.).

Det skjedde en markert fortykkelse av materialet.

Det ble omrørt i 2 timer ved værelsetemperatur.

Materialet ble brakt til tilbakeløpskjøling og holdt under tilbakeløpskjøling i 10 timer (temperaturen økte til 125-128°C). Den uoppløselige bestanddel ble frafiltrert varmt, og filtratet ble avkjølt til 10°C. Utfellingen ble drenert og vasket med vann (ca. 400 cm³). Det ble ovnstørket ved 50°C. Dette gav 75 g av et produkt som inneholdt ca. 30-35 % av N-(diethylamino-ethyl)-2-methoxy-4-amino-5-klor-benzamid. Smeltepunkt: pastaaktig fra 140°C.

Produktet ble omrørt i en time i 75 ml kloroform, drenert og tørket.

Dette gav 55 g av et produkt (smeltepunkt = 185°C) som fortsatt inneholdt 5-10 % av N-(diethylaminoethyl)-2-methoxy-4-amino-5-klor-benzamid-basen.

Når dette produktet var blitt rekrySTALLISERT i 400 ml ethanol og et uoppløselig stoff frafiltrert varmt, ble det erholdt 36 g av produktet. Smeltepunkt: 197°C. NMR: forenlig, ingen urenheter påvist.

168176

38

Ved å oppkonsentrere filtratet til 50 ml, ble det
erholdt en andre mengde på 8 g (smeltepunkt 192°C) som inne-
holdt svært lite urenheter.

Det var et totalt utbytte på 40 %.

Analyse: Titer %: 98,6. Cl %: 8,83 (teoretisk 9,64).
H₂O %: > 0,1.

Eksempel XXX

N-(1-cyklopentyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-[(1-
H,4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzamid

28,35 g (0,1 mol) methyl-2-methoxy-4-[(1H-4,5-di-
hydro-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzoat, 60 ml etylen-
glycol og 33,6 g (0,2 mol) 1-cyklopentyl-2-aminomethyl-
pyrrolidin ble plassert i en 250 ml 3-halset kolbe utstyrt
med et røreverk, et termometer og en kjøler, og det ble
omrørt i 72 timer ved 75°C.

Mediet ble avkjølt; 100 ml vann ble tilsatt og der-
etter ble det omrørt i 15 min., drenert, vasket fire ganger
med aceton og tørket. Dette gav: 33,7 g (utbytte: 80,3 %).
Smeltepunkt: 166°C. NMR: forenlig (ingen ester påvist).

33 g av produktet ble rekrystallisert i 250 ml iso-
propanol og behandlet med kjønrrøk. Utfellingen ble drenert,
vasket med isopropanol og tørket. 26 g av produktet ble
erholdt.

En 10 % vandig saltsyreoppløsning ble farget.

23,8 g av produktet ble utvunnet i 238 ml vann og
6,5 ml eddiksyre, behandlet med kjønrrøk, filtrert, utfelt
med 20 ml ammoniakk, drenert, vasket med vann og tørket ved
70°C under vakuum over fosforsyreanhydrid.

20,5 g av produktet ble erholdt (rensingsutbytte =
67,8 %), smelting ved 206°C (NMR- og IR-spektra forenlige
med forventet struktur).

Titer: 98,2 %, korrigert: 99,8 %. Cl: 8,26 %, korri-
gert: 8,39 %, beregnet: 8,44 %. H₂O: 1,6 %.

Eksempel XXXI

N-[(1-(2-cyklohexenyl)-2-pyrrolidinyl)methyl]-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzamid

36,8 g (0,130 mol) methyl-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzoat, 73 ml metanol, 46,8 g (0,260 mol) 1-(2-cyklohexen-1-yl)-2-aminomethyl-pyrrolidin og 3 dråper saltsyre (d = 1,18) ble plassert i en 250 ml kolbe utstyrt med et røreverk, et termometer og en kjøler. Suspensjonen ble varmet opp under tilbakeløpskjøling i 70 timer. Esteren ble gradvis oppløselig. Det ble avkjølt til 20°C, svakt uoppløselig materiale ble frafiltrert, filtratet ble inndampet til tørrhet under vakuum, og 200 ml vann ble tilsatt til den pastaaktige rest. Produktet utkrystalliserte. Det ble drenert, vasket med masse vann (6 x 80 ml vann) og ovnstørket ved 50°C i 2 dager. Filtratet ble funnet å inneholde en uoppløselig olje.

Utbytte = 45,6 g (81 %). Smeltepunkt = 186°C.

Produktet ble utkrystallisert i 250 ml 95 % ethanol. Det ble drenert, vasket to ganger med en liten mengde alkohol og deretter ovnstørket over natten ved 50°C (svak overflategulning). Utbytte = 35,4 g (63 %). Smeltepunkt = 204°C. NMR- og IR-spektrene var forenlige med strukturen til det forventede produkt.

Eksempel XXXII

N-(2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzamid

141 g (0,5 mol) methyl-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzoat, 250 ml ethylenglycol og 100 g (1 mol) 2-aminomethyl-pyrrolidin ble plassert i en 3-halset kolbe utstyrt med et røreverk, et termometer og en tilbakeløpskjøler. Det ble omrørt ved 70°C i 72 timer.

Materialet ble avkjølt og helt over i 1,5 l avkjølt vann.

Suspensjonen ble omrørt i en time, drenert, vasket i vann og tørket. Det ble erholdt 107,2 g produkt. Utbytte: 60,9 %. Smeltepunkt: 195°C. NMR forenlig, men urenhet.

Filtratet ble ekstrahert med 2 x 500 ml metylen-

168176

40

klorid, oppløsningsmidlet ble fjernet inntil tørrhet under vakuum, og resten ble utvunnet med 100 ml vann. Suspensjonen ble omrørt i 2 timer, drenert, vasket og tørket. Det ble erholdt 8,5 g (4,85 %). Smeltepunkt: 188-190°C. NMR forenlig, men urenhet.

120 g av produktet ble rekrystallisert i 360 ml propanol, behandlet med kjønrrøk, avkjølt, drenert, vasket med 50 ml aceton og tørket. Det ble erholdt 90 g.

Filtratet ble oppkonsentrert, hvorved man fikk en andre mengde på 20 g.

De 110 g ble oppslemmet i 0,5 l vann og surgjort med saltsyre inntil oppløsning. Deretter ble det behandlet med kjønrrøk, filtrert, gjort alkalisk med 10 % natriumhydroxyd, drenert, vasket og tørket. Det ble erholdt 55 g. NMR forenlig.

30,8 g av produktet ble oppløst i 118 ml destillert vann og 189,13 ml saltsyre.

Etter at oppløsningen var blitt behandlet med kjønrrøk, ble den filtrert og gjort alkalisk med en oppløsning av 21 ml 10 N natriumhydroxyd og 20 ml vann. Suspensjonen ble omrørt i 15 min. og utfellingen drenert, vasket med masse vann og tørket ved 60°C under vakuum over P₂O₅ i fire dager. Det ble erholdt 25,5 g.

Analyse: Smeltepunkt: 206°C. H₂O: 1,3 %. Titer (korrigert): 100,9 %. Cl (korrigert): 9,92 % (beregnet 10,07 %). NMR- og IR-spektra forenlige med foreslått struktur.

Eksempel XXXIII

N-(diethylaminoethyl)-2-allyloxy-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzamid

Trinn I: methyl-2-hydroxy-4-acetamido-5-klor-benzoat

430 g methyl-2-hydroxy-4-acetamino-benzoat og 2150 g eddiksyre ble plassert i en 4 l kolbe utstyrt med et røreverk, et termometer og en kjøler, og det ble varmet opp til omtrent 35-40°C før 278 g N-klorosuccinimid ble tilsatt. Temperaturen ble holdt ved 40°C inntil alle de faste stoffene var blitt oppløst, deretter ble den økt til 50°C i

23 timer.

Det kom til syrekrystaller. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 20°C, og det hele ble helt over i en 20 l reaktor som inneholdt 2 kg is. Den dannede utfelling ble drenert, vasket med vann og ovnstørket ved 50°C. Utbytte = 483,5 g (96 %). Smeltepunkt = 150-154°C.

Trinn II: methyl-2-allyloxy-4-acetamino-5-klor-benzoat

428 g methyl-2-hydroxy-4-acetamino-5-klor-benzoat, 1990 g dimethylformamid, 8,8 g benzyltributylammoniumklorid, 266,6 g kaliumcarbonat og 164 g allylklorid ble plassert i en 4 l kolbe utstyrt med et røreverk, et termometer og en kjøler.

Reaksjonsblandingen ble varmet opp i en time ved 50°C, en time ved 60°C, en time ved 70°C og en time ved 80°C. Den ble avkjølt til 20°C, og innholdet i kolben ble helt over i en reaktor som inneholdt 2 kg is og 2385 ml vann.

Utfellingen ble drenert, vasket med vann og ovnstørket ved 50°C. Utbytte = 463 g (93 %). Smeltepunkt = 104-106°C.

Produktet ble renset ved å rekrystallisere det i 1200 ml toluen. Utbytte = 294 g (59 %). Smeltepunkt = 111-112°C.

Trinn III: methyl-2-allyloxy-4-amino-5-klor-benzoat

293,5 g methyl-2-allyloxy-4-acetamino-5-klor-benzoat og 1426 ml methanol ble plassert i en 3 l kolbe utstyrt med et røreverk, et termometer, en kjøler og en bromtrakt, 108 g svovelsyre (d = 1,83) ble tilsatt i en tynn strøm, og temperaturen fikk øke.

Materialene ble deretter varmet opp og tilbakeløpskjølt i 1 1/2 time, deretter avkjølt til 20°C, og innholdet i kolben ble helt over i en reaktor som inneholdt 1300 g is og 5000 ml vann.

Det ble omrørt i en time, hvorefter utfellingen ble drenert, vasket med vann og ovnstørket ved 60°C. Utbytte = 241 g (96 %). Smeltepunkt = 110°C.

168176

42

Trinn IV: methyl-2-allyloxy-4-isothiocyanat-5-klor-benzoat

241 g methyl-2-allyloxy-4-amino-5-klor-benzoat, 116 g kaliumcarbonat og 1345 g 1,2-diklorethan ble plassert i en 2 l kolbe utstyrt med et røreverk, et termometer, en kjøler og en bromtrakt, og 148 g thiofosgen ble dryppet inn ved 20°C.

Materiallet ble varmet opp i 2 timer ved 50-60°C, deretter 2 timer ved 70-80°C, hvorefter det ble avkjølt til 20°C. Saltene ble filtrert og vasket med en liten mengde diklorethan, og filtratet ble inndampet under vakuum ved 50°C.

Den pastaaktige rest ble plassert i et begerglass og oppløst i 500 ml petrolether.

Det ble dannet svært harde krystaller og klumper. De ble hensatt over natten ved 0-5°C, deretter ble det faste stoffet drenert, vasket med en liten mengde petrolether og tørket i luft. Utbytte = 240 g (85 %). Smeltepunkt = 74-75°C.

Trinn V: methyl-2-allyloxy-4-[(1-H,4,5-dihydro-2-imidazol-yl)amino]-5-klor-benzoat

152 g ethylendiamin og 845 ml metylenklorid ble plassert i en 4 l kolbe utstyrt med et røreverk, et termometer, en kjøler og en bromtrakt, og en oppløsning av 240 g methyl-2-allyloxy-4-isothiocyanat-5-klor-benzoat i 1270 ml metylenklorid ble tilsatt i en tynn strøm ved 20°C.

Materialene ble omrørt i 30 min. ved 20°C, deretter ble 845 ml vann tilsatt, blandingen ble omrørt i en time, og den organiske fase fradekantert. Den ble vasket to ganger med 850 ml vann, og oppløsningsmidlet ble avdampet under vakuum. Det ble beholdt en svært tykk, gul olje.

1690 ml ethanol ble tilsatt, blandingen ble varmet opp til ca. 30-35°C inntil alt av de faste stoffene var oppløst, deretter ble 400 ml oppløsningsmiddel avdampet under vakuum.

Oppløsningen ble varmet opp til 60°C, og en oppløsning av 338 g trihydratisert blyacetat i 1350 ml vann ble helt inn gjennom en bromtrakt.

Blandingene ble varmet opp i 2 timer under tilbakeløps-

kjøling og avkjølt, og den sorte utfelling ble frafiltrert ved ca. 70°C.

Utfellingen ble vasket med ethanol og filtratet ble surgjort med 17 ml svovelsyre ($d = 1,83$) i oppløsning i 212 ml vann, etter at

temperaturen var blitt brakt tilbake til 20°C. 1500 ml vann ble tilsatt, 1400 ml ethanol avdampet under vakuum (bad ved 60°C) og materialet hensatt over natten ved 20°C.

Det ble filtrert i nærvær av 3 S kjønørk, deretter ble filtratet gjort alkalisk med 211 ml ammoniakk ($d = 0,90$).

Produktet utkrystallisertes og ble filtrert, vasket med vann og ovnstørket ved 50-60°C. Utbytte = 215 g (82 %). Smeltepunkt = 174-178°C.

Trinn VI: N-(diethylaminoethyl)-2-allyloxy-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzamid

37 g methyl-2-allyloxy-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzoat, 43 g diethylaminoethylamin og 60 ml methanol ble plassert i en 250 ml kolbe utstyrt med et røreverk, et termometer og en kjøler.

Det ble varmet opp under tilbakeløpskjøling (73°C). Suspensjonen var til å begynne med tykk, blir etter hvert flytende og oppløses til slutt fullstendig.

Etter 96 timers reaksjon ble det avkjølt til 20°C. Krystallene ble frafiltrert, vasket med methanol og ovnstørket ved 50°C. Vekt = 37 g (første mengde). Smeltepunkt = 194°C.

Filtratet ble inndampet under vakuum. 200 ml vann ble tilsatt til den oljeaktige rest som utkrystalliserte. Den andre mengde ble drenert og vasket med vann. Vekt = 8 g (andre mengde).

De 8 g ble oppløst i 35 ml kokende ethanol, og produktet fikk rekrystallisere ved værelsetemperatur. Det ble filtrert og tørket ved 50°C. Vekt = 3 g (tredje mengde). Utbytte = 37 + 3 = 40 g (85 %).

Denne tredje mengde og den første mengde ble slått sammen og rekrystallisert to ganger, først i 200 ml og deretter i 165 ml ethanol, idet mellomproduktet ble tørket.

168176

44

Utbytte = 28 g (60 %). Smeltepunkt = 194°C.

Analyse

Produktet var 1 % uoppløselig i vann; hydrokloridet fremstilt for øyeblikkelig bruk var 20 % oppløselig i vann.

NMR-spektret var forenlig med strukturen til det forventede produkt.

Eksempel XXXIV

N-[1-(1-cyklohexenylmethyl)-2-pyrrolidinylmethyl]-2-allyl-oxy-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzamid

37 g methyl-2-allyloxy-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzoat, 45 g 1-(1-cyklohexenylmethyl)-2-aminomethyl-pyrrolidin og 75 ml metanol ble plassert i en 250 ml kolbe utstyrt med et røreverk, et termometer og en kjøler.

Det ble varmet opp i 96 timer under tilbakeløps-kjøling, avkjølt til 20°C og filtrert. Filtratet ble inn-dampet, og produktet ble utkrystallisert med 250 ml vann tilsatt. Det faste stoffet ble drenert, vasket med vann og ovnstørket ved 50°C. Utbytte = 46 g (81 %). Smeltepunkt = 194°C.

Produktet ble rekrystallisert i 89 ml (N)saltsyre og 120 ml vann. Det ble filtrert, og filtratet ble gjort alkalisk med ammoniakk. De dannede krystaller ble drenert, vasket med vann og ovnstørket ved 50°C. Utbytte = 18 g (32 %). Smeltepunkt = 189°C.

Eksempel XXXV

N-(allyl)-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzamid

85,05 g methyl-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzoat, 200 ml ethylenglycol og 51,3 g allylamin ble plassert i en 3-halset 1 l flaske utstyrt med et røreverk, et termometer og en kjøler og varmet opp i 2 timer ved 70-75°C under omrøring.

200 ml vann og 30 ml 40 % natronlut ble deretter tilsatt, og omrøring ble fortsatt i en time ved 70-75°C.

Reaksjonsblandingen ble avkjølt, drenert, vasket to ganger med 250 ml vann og deretter to ganger med 125 ml aceton og tørket ved 70°C. Det ble erholdt 80,7 g (utbytte = 87,1 %). Smeltepunkt: 224°C. NMR: forenlig, omtrent 10 % ester til stede.

Rensing

79 g av produktet ble oppløst under tilbakeløpskjøling i 550 ml dimethylformamid som inneholdt 25 % vann. Det ble behandlet med kjønrrøk, filtrert og krystallisert over natten i et kjøleskap.

Produktet ble drenert, vasket med aceton og tørket.

Dette gav 66 g av et grått materiale som ble oppløseliggjort i 1320 ml vann og 30 ml konsentrert saltsyre, behandlet med kjønrrøk og utfelt med 50 ml ammoniakk.

Utfellingen ble drenert, vasket og tørket. Den inneholdt fortsatt ester.

Produktet ble omrørt i 3 timer (ved 80°C) i 660 ml vann og 20 g natriumhydroxydpellets. Det ble frafiltrert varmt og vasket to ganger med 300 ml vann. Kaken ble oppløst i 3 l vann og 30 ml konsentrert saltsyre (pH 1), behandlet med kjønrrøk og utfelt med 50 ml ammoniakk. Det ble hensatt over natten i et kjøleskap, drenert, vasket med vann og tørket i fem dager ved 60°C under vakuum over P₂O₅. Det ble erholdt 44,6 g (rensingsutbytte = 56,5 %).

Analyse: Smeltepunkt (Kofler) = 225°C. H₂O < 0,1 %. Titer = 99,6 %. Cl = 11,47 % (beregnet = 11,48 %). NMR- og IR-spektrene var forenlige med den foreslåtte struktur.

Eksempel XXXVI

N-(isopropyl)-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)-amino]-5-klor-benzamid

85,05 g methyl-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-2-imidazolyl)amino]-5-klor-benzoat, 200 ml ethylenglycol og 53,1 g isopropylamin ble plassert i en 3-halset 1 l flaske utstyrt med et røreverk, et termometer og en kjøler og varmet opp i 120 timer ved 70-75°C under omrøring.

200 ml vann og 30 ml 40 % natronlut ble tilsatt, og

168176

46

omrøring ble fortsatt i en ytterligere time ved 70-75°C.

Blandingen ble avkjølt, drenert, vasket to ganger med 250 ml vann og deretter to ganger med 125 ml aceton og tørket ved 70°C. Det ble erholdt 65,5 g (utbytte = 70,3 %). Smeltepunkt = 251°C. NMR = forenlig, ester så vidt påvisbar.

Rensing

64,2 g av produktet ble oppløst varmt (110°C) i 275 ml dimethylformamid, behandlet med kjønrrøk, filtrert og utkrySTALLISERT over natten i et kjøleskap.

Produktet ble drenert, vasket med aceton og tørket. Det ble erholdt 47,6 g (smeltepunkt = 251°C).

Materialet ble oppløst i 475 ml vann og 15 ml konsentrert saltsyre, behandlet med kjønrrøk, filtrert og utfelt med 30 ml 25 % ammoniakk. Det ble hensatt i et kjøleskap i 2 timer, drenert, vasket med vann og tørket over P₂O₅ under vakuum ved 60°C i fire dager. Dette gav 41,8 g av produktet (renningsutbytte: 65 %).

Analyse: Smeltepunkt (Kofler) = 249°C. H₂O = 0,1 %. Titer = 100,0 %. Cl = 11,39 % (beregnet = 11,41 %). N = 18,12 % (beregnet = 18,03 %). NMR- og IR-spektrene var forenlige med den foreslåtte struktur.

Eksempel XXXVII

N-(diethylaminoethyl)-2-methoxy-4-[(1H-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-yl)amino]-5-klor-benzamid

Trinn I: N-(5-methoxy-4-methoxycarbonyl-2-klorfenyl)-N'-(2-hydroxy-1-ethyl)-thiourea

71 g ethanolamin og 350 ml metylenklorid ble plassert i en 2 l kolbe utstyrt med et røreverk, et termometer, en kjøler og en bromtrakt, og en filtrert oppløsning av 181 g methyl-2-methoxy-4-isothiocyant-5-klor-benzoat i 100 ml metylenklorid ble dryppet inn med temperaturen senket til 15-20°C. Blandingen ble deretter omrørt i 1 1/2 time, idet det kalde badet var fjernet, og den dannede utfelling ble drenert. Det ble vasket med en liten mengde metylenklorid og tørket i en ovn ved 50°C. Utbytte = 188 g (84 %).

Smeltepunkt = 164-170°C.

Analyse: NMR-spektret var forenlig med strukturen til det forventede produkt.

5 Trinn II: methyl-2-methoxy-4-[4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-yl)amino]-5-klor-benzoat

64 g N-(5-methoxy-4-methoxycarbonyl-2-klorfenyl)-N'-(2-hydroxy-1-ethyl)thiourea og 375 ml methanol ble plassert i en 1 l kolbe utstyrt med et røreverk, et termometer, en
10 kjøler og en bromtrakt, og 20 ml svovelsyre (d = 1,83) ble dryppet inn med temperaturen redusert til 20°C.

Reaksjonsblandingen ble varmet opp i 4 timer under tilbakeløpskjøling, hvoretter den ble avkjølt og helt over i 1000 ml vann og 300 g is. Hele blandingen ble brakt til pH
15 9-10 med ammoniakk (d = 0,90), og utfellingen ble drenert, vasket med vann og tørket i en ovn ved 50°C. Utbytte = 56 g (93 %). Smeltepunkt = 189°C.

Analyse: NMR-spektret var forenlig med strukturen til det forventede produkt.

20 Trinn III: N-(diethylaminoethyl)-2-methoxy-4-[(4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-yl)amino]-5-klor-benzamid

45 g methyl-2-methoxy-4-[(4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-yl)amino]-5-klor-benzamid, 90 ml methanol og 41,3 g diethyl-
25 aminoethylamin ble plassert i en 250 ml kolbe utstyrt med et røreverk, et termometer og en kjøler. Det ble varmet opp under tilbakeløpskjøling (70°C) i to dager og to netter, deretter ble oppløsningen avkjølt og oppløsningsmidlet av-
30 dampet under vakuum.

150 ml vann og 450 ml ethylacetat ble tilsatt til resten. Produktet utkrystalliserte. Det ble drenert, vasket med en liten mengde ether og ovnstørket ved 50°C. Utbytte = 41,5 g (72 %). Smeltepunkt = ca. 112°C.

35 Produktet ble rekrySTALLISERT to ganger med varm filtrering i nærvær av kjønrøk, først i 530 ml og deretter i 450 ml ethylacetat. Utbytte = 20 g (34 %). Smeltepunkt = 162°C.

Produktet var forenlig, men inneholdt fortsatt en

168176

48

liten mengde oppløsningsmiddel. Det ble oppløst i 180 ml vann og 12 ml saltsyre ($d = 1,18$). Oppløsningen ble filtrert, og ammoniakk ($d = 0,90$) ble tilsatt til filtratet for å bringe dette til pH 9-10.

Suspensjonen ble hensatt i 2 timer, og produktet ble drenert, vasket med vann og tørket i en ovn ved 50°C . Utbytte = 15,5 g (27 %). Smeltepunkt = 166°C .

Analyse: NMR-spektret var forenlig med strukturen til det forventede produkt.

Eksempel XXXVIII

N-(1-ethyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-[(4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-yl)amino]-5-klor-benzamid

45 g methyl-2-methoxy-4-[(4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-yl)amino]-5-klor-benzoat, 50 ml 1-ethyl-2-aminomethyl-pyrrolidin og 90 ml methanol ble plassert i en 250 ml kolbe utstyrt med et røreverk, et termometer og en kjøler.

Det ble omrørt og varmet opp under tilbakeløpskjøling (70°C) i tre dager. Materialet ble gradvis oppløselig. Det ble avkjølt, oppløsningsmidlet ble avdampet under vakuum, og 300 ml vann ble tilsatt til den pastaaktige rest. Det ble ekstrahert først med 400 ml og deretter med 100 ml metylenklorid.

Den organiske fase ble vasket tre ganger med 200 ml vann og deretter inndampet til tørrhet under vakuum.

Restmassen ble utkrystallisert med 300 ml ethylacetat.

Krystallene ble drenert, vasket med en liten mengde oppløsningsmiddel og deretter tørket i en ovn ved 50°C . Utbytte = 47,5 g (80 %). Smeltepunkt = $144-148^{\circ}\text{C}$.

Materialet ble rekrystallisert i 200 ml methanol. Etter henstand i et kjøleskap i 4 timer ble krystallene drenert, vasket med vann og deretter ovnstørket ved 50°C . Utbytte = 31 g (52 %).

Det faste stoffet ble oppløst i 285 ml vann og 15 ml HCl ($d = 1,18$). Oppløsningen ble filtrert, og basen ble på nytt utfelt med 25 ml ammoniakk ($d = 0,90$).

Det ble dannet store klumper. Disse ble drenert, deretter knust og oppløst i fuktig tilstand i 100 ml methanol.

Blandingen ble varmet opp under tilbakeløpskjøling inntil de faste stoffene var fullstendig oppløst. Deretter fikk produktet rekrystallisere i et kjøleskap i 1 1/2 time.

Krystallene ble drenert, vasket med vann og ovnstørket ved 50°C. Utbytte = 22 g (37 %). Smeltepunkt = 147°C.

Analyse: IR- og NMR-spektrene var forenlige med strukturen til det forventede produkt.

Eksempel XXXIX

N-(diethylaminoethyl)-2-methoxy-4-[(4,5-dihydro-2-oxazolyl)amino]-5-klor-benzamid

Trinn I: methyl-2-methoxy-4-[(4,5-dihydro-2-oxazolyl)-amino]-5-klor-benzoat

104 g N-(2-klor-4-methoxycarbonyl-5-methoxyfenyl)-N'-(2-hydroxy-1-ethyl)thiourea, 846 ml methanol og 80 g methyljodid ble plassert i en 4 l kolbe utstyrt med et røreverk, et termometer, en kjøler og en bromtrakt. Det ble varmet opp til 50-55°C i en time, deretter avkjølt til 40°C, og en oppløsning av 20 g natrium i 320 ml methanol ble helt inn i en tynn strøm. Blandingen ble deretter brakt til tilbakeløpskjøling i 3 1/2 time og hensatt over natten.

En oppløsning av 40 g ammoniumklorid i 1000 ml vann og 40 ml ammoniakk (d = 0,90) ble tilsatt.

Den erholdte oppløsning ble inndampet under vakuum for å fjerne methanolen.

40 ml ammoniakk (d = 0,90) i 600 ml vann ble også tilsatt og utfellingen drenert.

Krystallene ble oppløst i en oppløsning av 30 ml saltsyre (d = 1,18) i 300 ml vann uten noen oppvarming. Oppløsningen ble filtrert og filtratet gjort alkalisk med 40 ml ammoniakk (d = 0,90).

Produktet ble utfelt i form av et gummilignende materiale som krystalliserte. Det hvite faste stoff ble drenert, vasket med vann og ovnstørket ved 50°C. Utbytte = 68,5 g (74 %). Smeltepunkt = 154°C.

Analyse: NMR-spektret avslørte nærvær av en liten mengde urenhet.

168176

50

Trinn II: N-(diethylaminoethyl)-2-methoxy-4-[(4,5-dihydro-2-oxazolyl)amino]-5-klor-benzamid

34,2 g methyl-2-methoxy-[(4,5-dihydro-2-oxazolyl)amino]-5-klor-benzoat, 70 ml metanol og 33 g diethylaminoethylamin ble plassert i en 250 ml kolbe utstyrt med et røreverk, et termometer og en kjøler.

Det ble varmet opp under tilbakeløpskjøling (omtrent 70°C) i ca. 31 timer. Fullstendig oppløseliggjøring ble oppnådd etter 2 1/2 time under tilbakeløpskjøling.

Materialet ble avkjølt, oppløsningsmidlet ble avdampet under vakuum, 100 ml methylenklorid ble tilsatt for å oppløse det tykke, gummilignende materiale, og oppløsningen ble vasket med 50 ml vann tre ganger. 150 ml butylacetat ble tilsatt, methylenkloridet ble avdampet under vakuum, 200 ml butylacetat ble tilsatt, blandingen ble varmet opp for på nytt å oppløse de faste stoffene og hensatt for å utkrystallisere over natten ved 20°C.

Krystallene ble drenert og tørket i en ovn ved 50°C. Utbytte = 25 g (57 %).

Det hvite faste stoffet ble rekrystallisert i 100 ml isopropanol. Etter henstand i 3 timer i et kjøleskap ble krystallene drenert, vasket med en liten mengde oppløsningsmiddel og tørket ved 50°C. Utbytte: 22,5 g (51 %).

Produktet ble deretter oppløst i 150 ml vann og 173 ml (N)saltsyre, oppløsningen ble filtrert, og filtratet ble gjort alkalisk med 20 ml ammoniakk (d = 0,90).

Reaksjonsblandingen ble hensatt for å utkrystallisere i to dager ved 20°C, hvorefter det ble drenert, vasket med vann og ovnstørket ved 50°C. Utbytte = 18 g (41 %). Smeltepunkt = 137°C.

Analyse: NMR- og IR-spektrene var forenlige med strukturen til det forventede produkt.

Eksempel XL

N-(1-cyklopropylmethyl-2-pyrrolidinylmethyl)-2-methoxy-4-[(4,5-dihydro-2-oxazolyl)-amino]-5-klor-benzamid

42,7 g methyl-2-methoxy-4-[(4,5-dihydro-2-oxazolyl)-amino]-5-klor-benzoat, 65 ml metanol og 46,2 g 1-cyklo-

propylmethyl-2-aminomethyl-pyrrolidin ble plassert i en 250 ml kolbe utstyrt med et røreverk, et termometer og en kjøler.

Suspensjonen ble varmet opp under tilbakeløpskjøling (72°C) i 26 timer. Etter 2 1/2 time med oppvarming var det faste stoffet fullstendig oppløst.

Materialet ble avkjølt til 20°C, oppløsningsmidlet ble avdampet under vakuum, og restoljen ble krystallisert med 125 ml ethylacetat.

Materialet ble hensatt i et kjøleskap i 4 timer, og deretter ble krystallene drenert, vasket tre ganger med 30 ml ethylacetat og deretter ovnstørket ved 50°C. Utbytte = 32,3 g (53 %). Smeltepunkt = 159°C.

Produktet ble rekrystallisert i 80 ml 95 % ethanol og deretter, uten å være blitt tørket, i 1200 ml ethylacetat.

Det ble drenert, vasket med en liten mengde ethylacetat og deretter ovnstørket ved 50°C. Utbytte = 20 g (33 %). Smeltepunkt = 161°C.

Analyse: NMR- og IR-spektrene var forenlige med strukturen til det forventede produkt.

Monohydrokloridet fremstilt for anvendelse for mellomprodukt, var omtrent 32 % oppløselig i vann.

De farmakologiske egenskapene til forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen er blitt undersøkt og toksikologien studert. Den kjemiske struktur til disse forbindelsene antyder ikke at de er beslektet med forskjellige methoxybenzamidderivater som tidligere er blitt beskrevet og som er kjent for sine antidopaminerge egenskaper, og som virker på forskjellige nivåer og har ført til slike terapeutiske anvendelser som antiemetiske eller psykotropiske anvendelser. Nå har biokjemiske og farmakologiske tester vist at til tross for den kjemiske likhet, så gjelder følgende for forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen:

De ble ikke bundet til de dopaminerge reseptorer i in vitro-testene, uansett type D₁- eller D₂-reseptorer.

De forårsaket ingen økning i prolactin in vivo, en typisk biokjemisk virkning av antidopaminerge legemidler som virker ved å blokkere visse hypofysiale dopaminreseptorer.

De motvirker ikke visse atferdsvirkninger (emesis, klatring, hyperaktivitet, stereotype bevegelser etc.) induisert f.eks. hos hunder, rotter og mus ved hjelp av dopaminerge agonistiske legemidler, slik som apomorfin og amfetamin som er vanlig brukt av farmakologer for å påvise og måle de antidopaminerge virkninger av et legemiddel.

De gav ingen sentral depressiv virkning, bortsett fra visse tilfeller ved en høy dose, selv om denne virkning kan ha en toksisk heller enn en neuroleptisk årsak.

De induserte ikke katalepsi slik som neuroleptika gjør.

Det faktum at det ikke er noen binding til dopaminerge reseptorer, ble påvist ved hjelp av in vitro-testene på preparater av rottestriatum som bestod i undersøkelse av fortrengningen av spesifikke ligander av dopaminreseptorer med forbindelser fremstilt ifølge oppfinnelsen. Forbindelsen ifølge eksempel I ble f.eks. funnet å ha en inhiberende konsentrasjon 50 på over $10^{-4}M$ i forhold til 3H -spiperone, D_2 -reseptorliganden, og ingen fortrengning av 3H -piflutixol D_1 -reseptorliganden.

Det faktum at det ikke er noen økning i prolactinet i blodet etter administrering av forbindelsene, ble påvist i hanrotten som mottok forbindelsen ifølge eksempel I subkutant i en dose på 1 mg/kg. Testen ble utført på åtte rotter, ingen økning i prolactininnhold ble iaktatt i serumet fra disse dyrene hvor blodprøvene var blitt tatt 10 og 30 min. etter administrering av forbindelsen, mens den samme dose av et referanse-antidopaminergt middel (Sulpirid) undersøkt under de samme betingelser, mangedoblet mengden av egentlig prolactinemi med en faktor på ca. 10.

Det faktum at forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen ikke motvirket de atferdsmessige virkninger av apomorfin, ble påvist i hunder ved hjelp av brekningstesten (virkningen var ikke signifikant opp til 100 $\mu g/kg$, gitt subkutant) og ved hjelp av stereotypitestene på rotter og klatretestene på mus. Forbindelsene kunne ikke ses å ha noen virkning i noen av disse testene, selv ved så store doser som 100 mg/kg.

Det faktum at forbindelsene ikke har noen kataleptigen virkning, ble påvist hos rotter. Etter å være gitt en dose, til og med en stor dose (100 mg/kg, administrert subkutant), var de ikke i stand til å forbli i en fastsatt posisjon.

Følgelig kan forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen ikke på noen måte anses som antidopaminerge legemidler som virker som neuroleptika.

På den annen side har de den uventede og viktige egenskap at de stimulerer bevegelsesaktivitet, ikke bare hos gnagere (rotter og mus), men også hos en primat: kloopen. Denne egenskap ble påvist hos rotter som befant seg i hvert sitt bur utstyrt med fotoelektriske celler. Bevegelsesaktivitet ble målt etter hvor mange ganger en lysstråle som nådde cellen ble brutt. Målingene ble gjort mellom kl 8 og kl 10, og resultatene ble uttrykt som en prosent av verdien for kontrollrottene. Utseendet til dyrene ble også notert.

De grafiske fremstillingene i figurene 1-15 angir styrken på den aktiverende virkning av forbindelsene i forskjellige eksempler, ved den angitte dosering, administrert subkutant eller intra accumbens.

Det er også blitt påvist at den aktiverende virkning vedvarer ved stadig behandling.

Figur 16 viser f.eks. virkningen av forbindelse 1: 0,1 mg/kg administrert subkutant til rotter, daglig med to injeksjoner pr. dag i 48 dager. Bevegelsesaktivitet ble målt ved hjelp av fotoelektriske celler som i enkeltdose-tester.

Aktiveringsvirkningen av forbindelsene er likeledes blitt påvist på kloopen plassert i et eget bur med to sprosser. Bevegelsene til dyret mellom gulvet og buret, den mellomliggende sprosse og den øvre sprosse ble målt ved hjelp av en fremgangsmåte med infrarød bestråling.

På bakgrunn av denne aktiverende egenskap hos forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen, ble dyremodellene for atferdsundersøkelse brukt til å undersøke en mulig anti-depressiv virkning, f.eks. mus forbehandlet med reserpin (5 mg/kg) intraperitonealt 18 timer før testen, eller rotter som mottok reserpin i nucleus accumbens (1 µg/24 t). For-

168176

54

bindelsen fremstilt ifølge eksempel I gitt subkutant i en dose på 0,1 mg/kg, motvirket bevegelsesundertrykkelse og ptose, og viste seg å være like aktiv ved den dosen som 30 mg/kg imipramin gav intraperitonealt.

Under disse farmakologiske forsøk ble det utført en toksikologisk undersøkelse av den mest fremtredende forbindelse i serien. Følgende tabell viser den akutte toksisitet av forbindelsen fremstilt ifølge eksempel I, ved angivelse av verdiene for dødelig dose 50 for mus behandlet med forskjellige administreringsformer.

Forbindelse fremstilt ifølge eksempel I:

Administreringsform	LD 50 (mg/kg)
i.v.	12,8- 14,4
s.k.	52 - 54
i.p.	37,7- 40,8
per os	165 -180

Denne farmakologiske profil for forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen, antyder at de mest aktive kan ha terapeutiske anvendelser ved noen former for depresjonsinhibering og/eller psykomotorisk inhibering.

168176

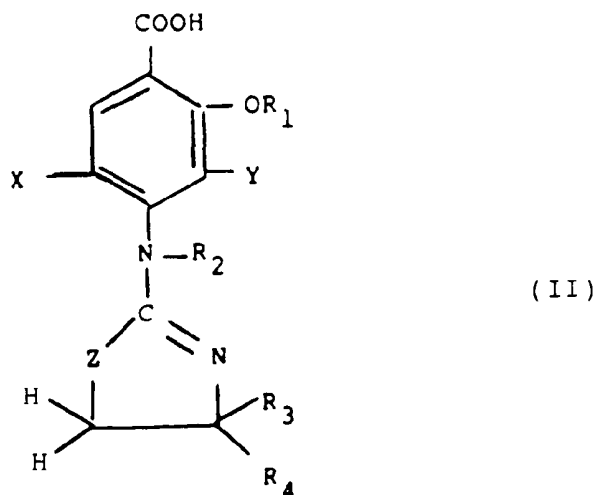
56

klor eller brom, og

Z er en NH-gruppe eller et oxygen- eller svovelatom, og hvor de sykliske restene eller de alifatiske alkyl- og alkenylrestene inneholder maksimalt 6 carbonatomer,

5 k a r a k t e r i s e r t v e d a t

a) en syre med formel (II):

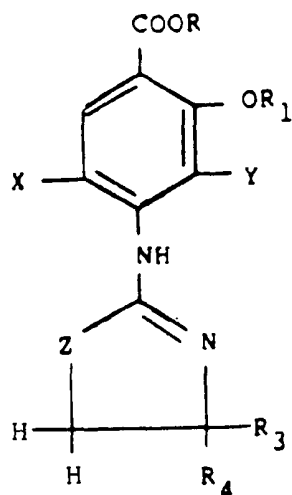


²⁰ hvor R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X , Y og Z har de samme betydninger som defineret ovenfor, eller et av dens reaktive derivater, behandles med et amin med formel (III):



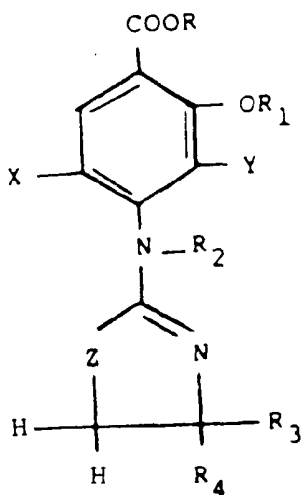
hvor A er som defineret ovenfor, hvorefter eventuelt en erholdt forbindelse med formel (I) hvor R_2 er hydrogen omdannes til en forbindelse med formel (I) hvor R_2 er en alkyl- eller alkenyl-gruppe, eller

30 b) et alkylsubstituert benzoat med formel (VI):



(VI)

hvor R er en alkylgruppe og R_1 , R_3 , R_4 , X , Y og Z er som defineret ovenfor,
 omdannes til benzoatet med formel (VIa):



(VIa)

hvor R , R_1 , R_3 , R_4 , X , Y og Z er som defineret ovenfor, og hvor R_2 er en alkyl- eller alkenylgruppe,
 som derefter amideres med et amin med formel (III):



(III)

hvor A er som defineret ovenfor, til den tilsvarende forbindelse med formel (I) hvor R_2 er en alkyl- eller alkenylgruppe.

168176

Alarmerende virkning
Motorisk aktivitet (som prosent av verdien for kontrollen)
som funksjon av dosen (subkutan administrering)

☆ - Svakt alarmerende
A - Alarmerende
Q - I ro

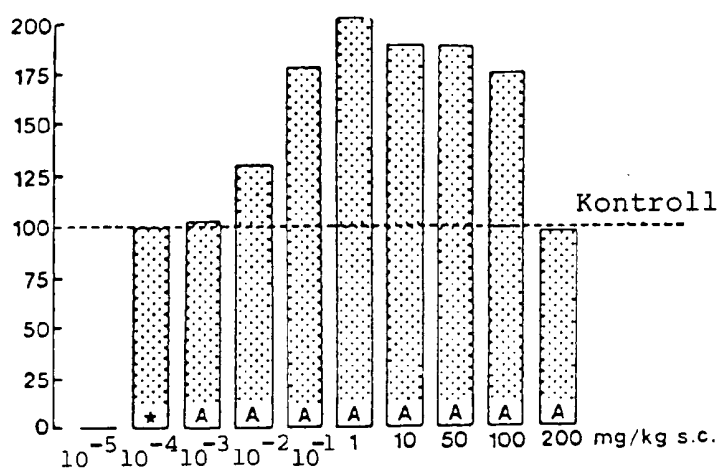


Fig. 1
Forbindelse:
Eksempel 1

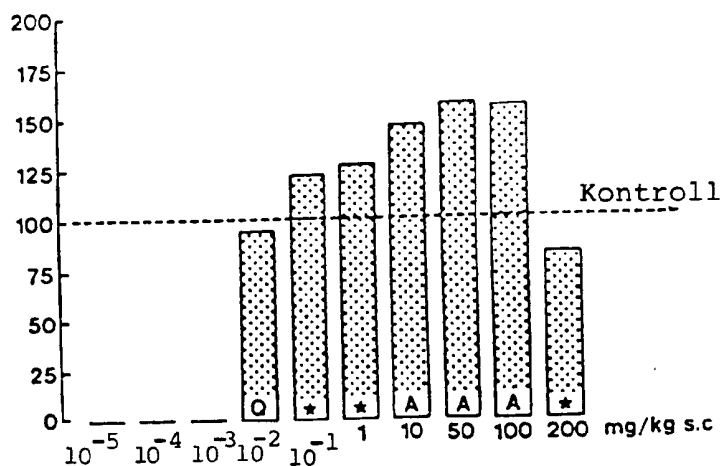


Fig. 2
Forbindelse:
Eksempel 4

168176

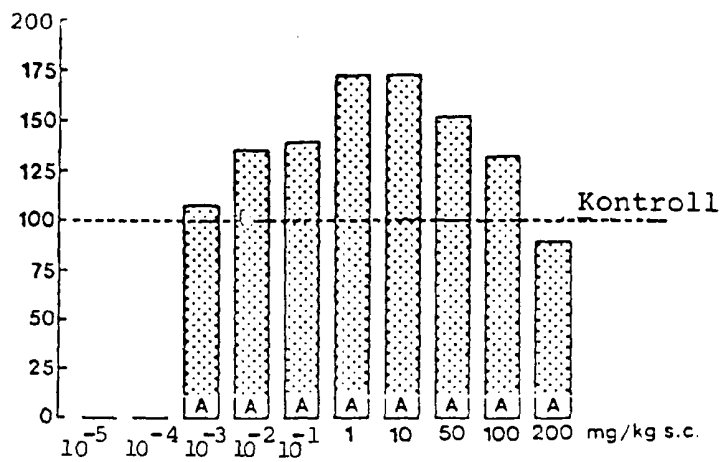


Fig. 3
Forbindelse:
Eksempel 5

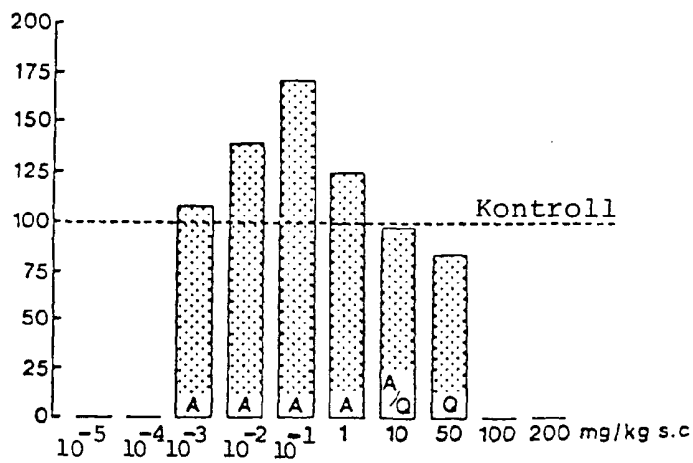


Fig. 4
Forbindelse:
Eksempel 2

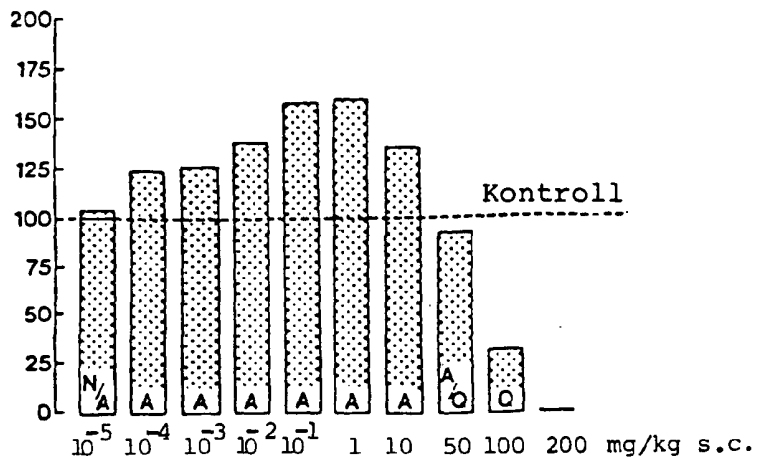


Fig. 5
Forbindelse:
Eksempel 9

168176

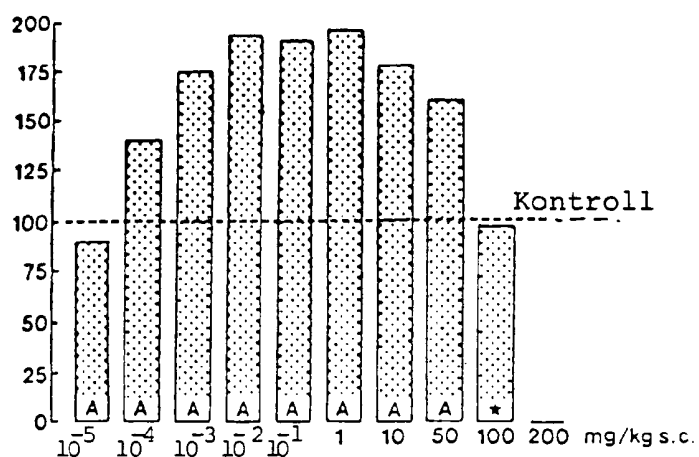


Fig. 6
Forbindelse:
Eksempel 16

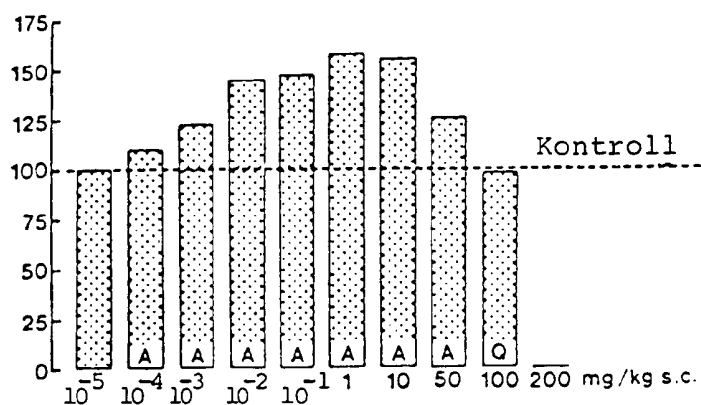


Fig. 7
Forbindelse:
Eksempel 15

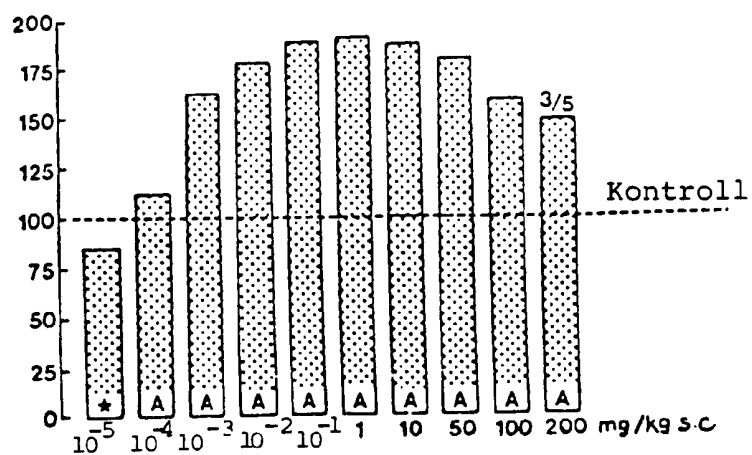


Fig. 8
Forbindelse:
Eksempel 14

168176

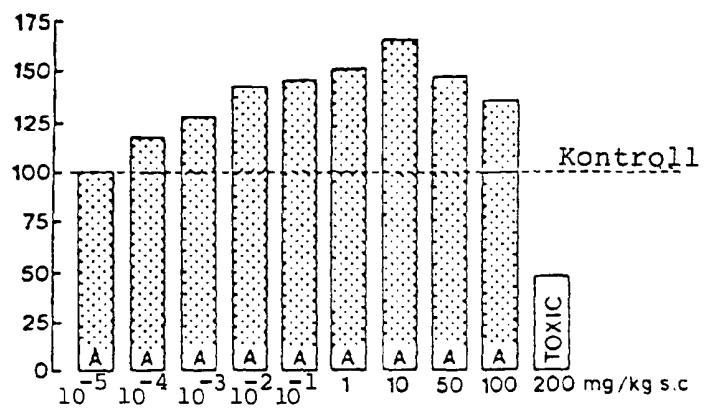


Fig. 9
Forbindelse:
Eksempel 18

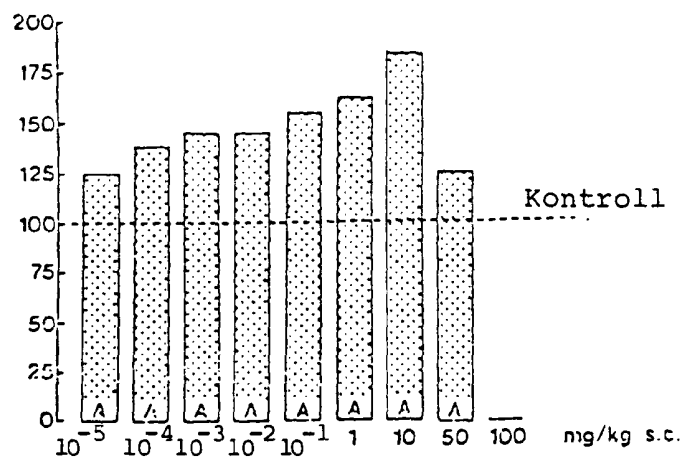
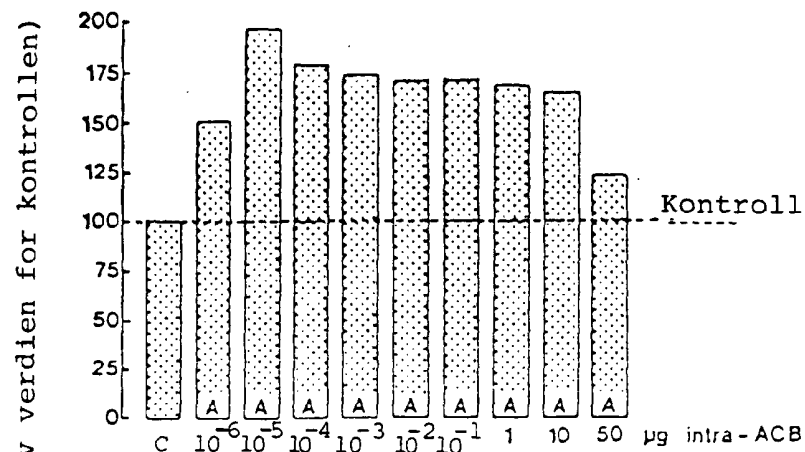


Fig. 10
Forbindelse:
Eksempel 27

168176

Alarmerende virkning (Administering intra-accumbens)



A = alarmerende

Fig. 11
Forbindelse:
Eksempel 1

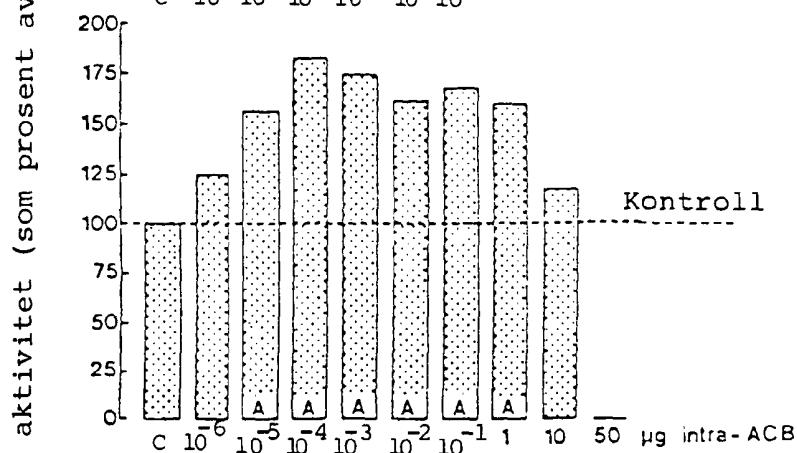


Fig. 12
Forbindelse:
Eksempel 17

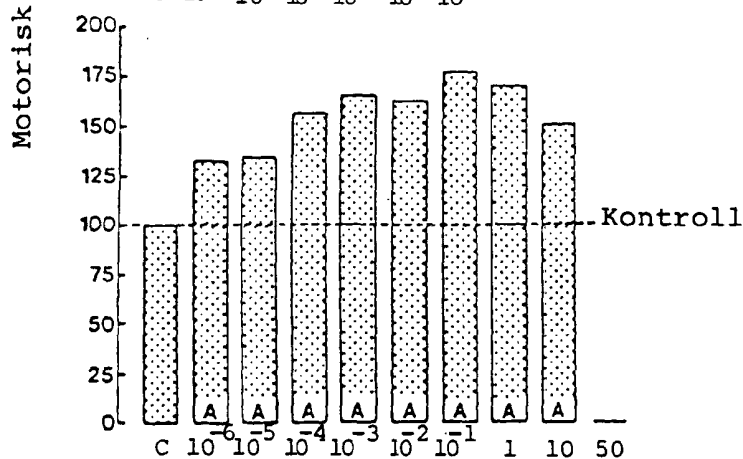


Fig. 13
Forbindelse:
Eksempel 15

168176

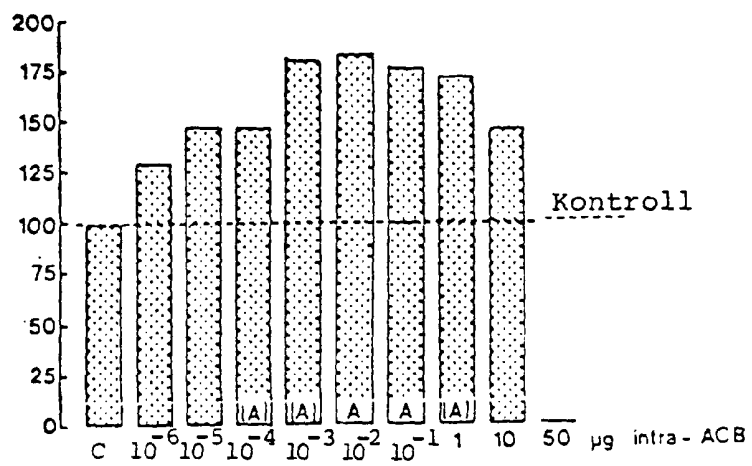


Fig. 14
Forbindelse:
Eksempel 14

Motorisk aktivitet (som prosent av verdien for kontrollen)

Økning i motorisk aktivitet hos kloape

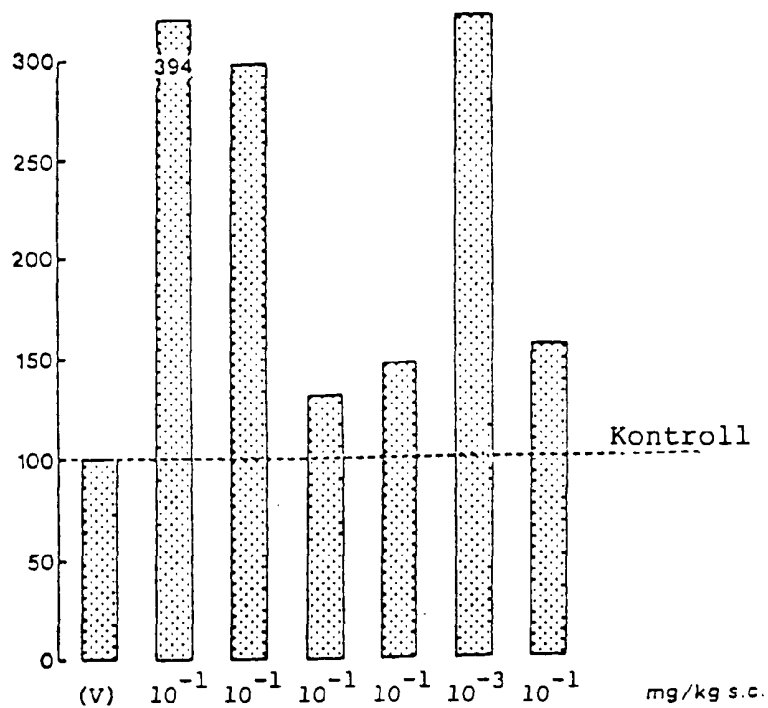


Fig. 15

Eksempel : Kontroll I XVI XVIII XIV XVI XV

168176

Alarmerende virkning ved stadig
behandling (48 dager) av rotte

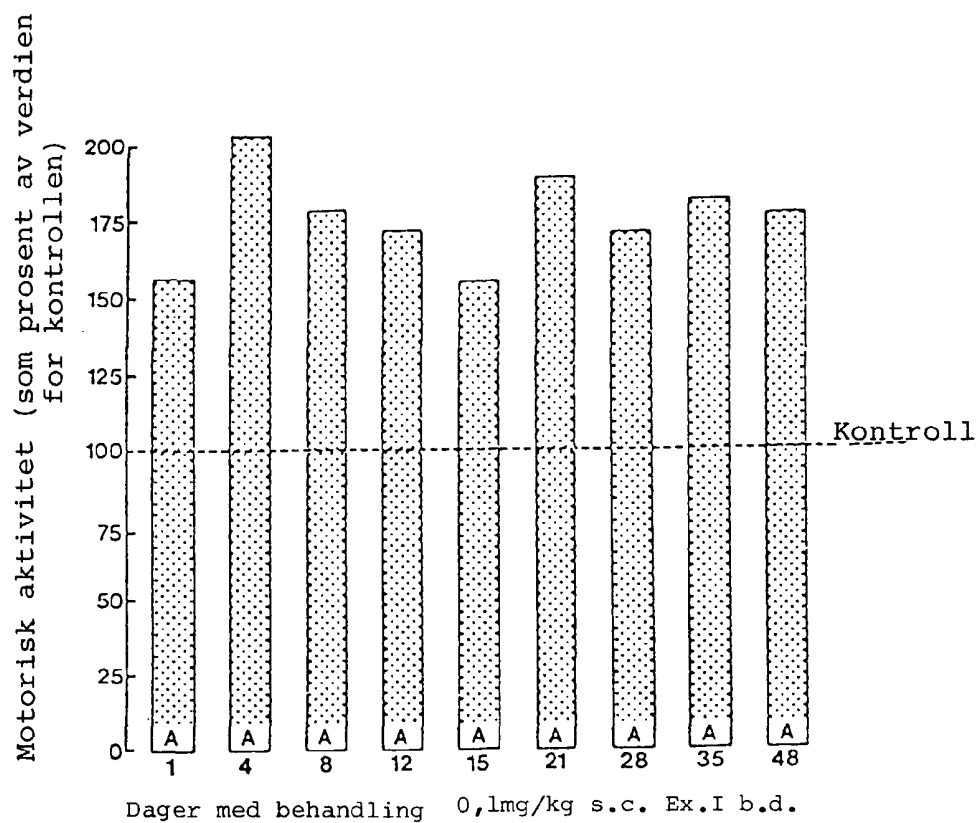


Fig. 16