

ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

176842

Bejelentés napja: 1977. XI. 3.

(MA—2923)

Elsőbbsége: Nagy-Britannia: 1976. XI. 5.  
(46174/76)

Közzététel napja: 1980. XI. 28.

Megjelent: 1982. I. 31.

Nemzetközi osztályozás:

C 07 D 257/06

Feltalálók:

Ford Roger Edward kutató biológus, Gidea Park, Essex,  
dr. Knowles Philip kutató vegyész, Rayleigh, Essex, dr. Lunt Edvard kutató  
vegyész, Westcliff-on-Sea, Essex,  
Marshall Stuart Malcolm kutató biológus, Stanford-le-Hope, Essex,  
dr. Summers Anthony John Henty kutató vegyész, London, Nagy-Britannia

May and Baker Limited, Dagenham,  
Essex, Nagy-Britannia

## Eljárás új N-(tetrazol-5-il)-benzamid-származékok előállítására

1

A találmány tárgya eljárás az I általános képletű új N-(tetrazol-5-il)-benzamid-származékok, gyógyászati-lag elfogadható sóik és ezeket tartalmazó gyógyszerké-szítmények előállítására.

Az I általános képletben

R<sup>1</sup> fluor-, klór- vagy brómatomot, egyenes vagy elágazó szénláncú 1—6 szénatomos alkil-, alkoxi- vagy alkil-szulfamoil-csoportot; 1—4 szénatomos alkiltio-, alkilszulfonil- vagy alkanoilamino-csoportot; dialkilszulfamoil- vagy dialkilamino-csoportot, ahol a két alkilcsoport egymástól független és 1—4 szénatomos; egyenes vagy elágazó szénláncú, 2—6 szénatomos alkanoil- vagy alkilkarbamoil-csoportot; hidroxil-, formil-, nitro-, trifluormetil-, fenil-, benziloxikarbonilamino-, amino-, szulfamoil-, ciano-, tetrazol-5-il-, karboxi- vagy benzoilcsoportot jelent,

n értéke 1, 2 vagy 3, előnyösen 1 vagy 2, és

az R<sup>1</sup> jelű szubsztituensek egymástól függetlenek, ha n értéke 2 vagy 3.

A szakember számára egyértelmű, hogy az I általános képletben a hidroxil- és aminocsoport hidrogénatomjai tautomériát hozhatnak létre, és a kapott tautomer formák kisebb vagy nagyobb mértékben jelen lehetnek, és egymás között dinamikus egyensúlyban vannak. Továbbá az R<sup>1</sup> jelű szubsztituensek királis centrumokat tartalmazhatnak, és így optikai izomeriát hozhatnak létre. A találmány felöleli az összes I általános képletű optikai izomert és az összes I általános képletű tautomert és keverékeiket is.

A találmány körébe tartoznak az I általános képletű

2

vegyületeknek gyógyászati-lag elfogadható bázisokkal alkotott gyógyászati-lag elfogadható sói is. A gyógyászati-lag elfogadható sók alatt olyan sókat értünk, amelyek kationja gyógyászati adagban az emlős szervezetére viszonylag hatástalan, így az I általános képletű vegyületek farmakológiai-lag kedvező hatását a kationok rovására írható mellékhatások nem befolyásolják. Alkalmassók például az alkálifém-sók, amilyen a nátrium- és káliumsó, a gyógyászati-lag elfogadható ammónium-sók és aminosók, amilyen az etiléndiamin, kolin, dietanolamin, trietanolamin, oktadecilamin, dietilamin, trietilamin, 2-amino-2-(hidroximetil)-propán-1,3-diol és 1-(3,4-dihidroxifenil)-2-izopropilaminoetanol.

A gyógyászati-lag elfogadható sók úgy állíthatók elő, hogy az I általános képletű vegyületet az alkalmas bázissal, azaz a fent leírtakkal, például magasabb hőmérsékleten, adott esetben alkalmas oldószerben reagáltatjuk, majd előnyösen megfelelő oldószerből, például hidroxil-tartalmú oldószerből, így vízből a kapott sót átkristályosítjuk.

A leírásban az I általános képletű vegyületekre történő utalás felöleli gyógyászati-lag elfogadható sóikat is, ha az összefüggés ezt megengedi.

A találmány szerint előállított benzamid-származékoknak értékes gyógyászati tulajdonságaik vannak, különösen értékesek a szövethez kötött antitesteknek specifikus antigének hatására megnyilvánuló légzési bántalmak, például allergiás hörgőasztma kezeléséhez.

A 26 22 761 számú német szövetségi köztársasági nyilvánossághozatali irat benzamid-származékokat ismer-

tet; a leírásban közölt általános képlet definíciója szerint a benzolgyűrű nem tartalmazhat hidroxil-szubsztitunst, habár a példákban olyan vegyületek előállítására is szerepel, amelyek hidroxilcsoporttal szubsztituáltak. Ezek egyike tetrazolil-benzamid, de szubsztituense csak egyetlen hidroxilcsoport, míg a találmányunk szerinti I általános képletű vegyületek legalább diszubsztituáltak, tehát a hidroxilcsoporton kívül még legalább egy szubsztituenst tartalmaznak.

A Chemical Abstracts 51, 4442 és 52, 9091 referátumok di-jód-szubsztituált tetrazolil-benzamid-származékokat ismertetnek.

A Coll. Czech. Chem. Comms. 15, 335—339 (1950) közlemény analóg szerkezetű, de az R<sup>1</sup> jelű szubsztituensben eltérő vegyületeket ír le.

A 833 692 és 842 578 számú belga szabadalmi leírások allergiaellenes hatású szalicilsav-származékokat és egyszerű amidjaikat, illetve asztmaellenes hatású, különböző — de az R<sup>1</sup> jelű szubsztituenstől eltérő — csoportokat tartalmazó benzamido-tetrazol-származékokat ismertetnek.

Különösen értékes I általános képletű vegyületek a következők:

AA 2-hidroxi-4-nitro-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 AB 2-hidroxi-5-(N,N-dimetilszulfamoil)-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 AC 2-hidroxi-5-(N-metil-N-izopropilszulfamoil)-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 AD 2-hidroxi-5-klór-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 AE 2-hidroxi-3,5-dinitro-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 AF 2,5-dihidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 AG 2-hidroxi-5-metil-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 AH 2-hidroxi-3-metil-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 AI 2-hidroxi-3-nitro-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 AJ 2,4-dihidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 AK 2-hidroxi-4-metil-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 AL 3-bróm-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 AM 2-hidroxi-3-klór-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 AN 2-hidroxi-3-propoxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 AO 2-hidroxi-5-nitro-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 AP 2-hidroxi-5-metoxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 AQ 5-(N,N-dibutilszulfamoil)-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 AR 3-acetil-2-hidroxi-5-metil-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 AS 3-etoxi-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 AT 2-hidroxi-4-metoxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 AU 3-acetil-2-hidroxi-5-klór-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 AV 5-acetil-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 AW 3,5-diacetil-2,4-dihidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 AX 2-hidroxi-4-klór-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 AY 3,5-dibrom-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 AZ 5-acetilamino-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 BA 4-terc-butyl-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 BB 4-acetilamino-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 BC 4-trifluormetil-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 BD 4-fluor-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 BE 2-hidroxi-3-metoxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 BF 2-hidroxi-5-metiltio-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,

BG 2-hidroxi-5-fenil-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 BH 5-fluor-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 BI 2-hidroxi-3-metiltio-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 BJ 2-hidroxi-3-metilszulfonil-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 BK 2-hidroxi-3,5-bisz(metilszulfonil)-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 BL 5-formil-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 BM 5-bróm-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 BN 2-hidroxi-4-metiltio-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 BO 2-hidroxi-5-metilszulfonil-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 BP 2-hidroxi-4-metilszulfonil-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 BQ 5-benziloxikarbonilamino-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 BR 4-benziloxikarbonilamino-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 BS 5-amino-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 BT 3-(N-terc-butilszulfamoil)-2-hidroxi-5-metil-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 BU 3-acetil-2-hidroxi-5-szulfamoil-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 BV 5-trifluormetil-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 BW 3-acetil-5-etil-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 BX 3-acetil-2-hidroxi-4,5-dimetil-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 BY 3-acetil-5-szek-butyl-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 BZ 3-acetil-5-terc-butyl-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 CA 3-acetil-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 CB 3-acetil-5-bróm-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 CC 3-acetil-5-fluor-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 CD 3-acetil-2-hidroxi-5-propil-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 CE 2-hidroxi-5-metil-3-propionil-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 CF 5-etil-2-hidroxi-3-propionil-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 CG 3-butiril-5-etil-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 CH 3-formil-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 CI 3-formil-2-hidroxi-5-metil-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 CJ 3-ciano-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 CK 5-ciano-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 CL 3-ciano-2-hidroxi-5-metil-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 CM 2-hidroxi-5-metil-3,N-bisz(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 CN 3-[N-(tetrazol-5-il)-karbamoil]-szalicilsav,  
 CO 3-terc-butylkarbamoil-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 CP 2-hidroxi-3-dimetilamino-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 CQ 5-acetil-2-hidroxi-3-nitro-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 CR 3-benzoil-2-hidroxi-5-metil-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,  
 CS 3-acetil-2-hidroxi-5-nitro-N-(tetrazol-5-il)-benzamid és gyógyászati lag elfogadható sóik.  
 A továbbiakban a hivatkozások megkönnyítése érdekében

kében a vegyületek jelölésére az AA—CS betűket használjuk.

Előnyösek azok az I általános képletű vegyületek, amelyek képletében R<sup>1</sup> fluor-, klór- vagy brómatomot, egyenes vagy elágazó szénláncú alkil-, alkoxi-, alkiltio-, alkilszulfonil-, alkanoilamino- vagy alkilszulfamoil-csoportot jelent és ezek a csoportok 1—6, illetve 1—4 szénatomosak, vagy dialkilszulfamoil- vagy dialkilamino-csoportot jelent és a két alkilcsoport egymástól független és 1—4 szénatomos, vagy 2—6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkanoil- vagy alkilkarbamoil-csoportot vagy hidroxil-, formil-, nitro-, trifluormetil-, fenil-, benziloxikarbonilamino-, amino-, szulfamoil-, ciano-, tetrazol-5-il, karboxi- vagy benzoil-csoportot jelent és n a fent megadott jelentésű, különösen előnyösen n értéke 1 vagy 2, és gyógyászatilag elfogadható sóik.

Az I általános képletű vegyületek közül különösen előnyösek azok, amelyekben a fenilgyűrű egyik R<sup>1</sup> jelű szubsztituense nitro-, ciano-, alkanoil-, például acetyl-, propionil- vagy butiril-, formil- vagy tetrazol-5-il-csoport, és előnyösen még egy R<sup>1</sup> jelű szubsztituens van jelen, és ez a fent megadott jelentésű, továbbá ezek gyógyászatilag elfogadható sói. A vegyületeknek ebbe a csoportjába tartoznak az AE, AI, AO, BL, BU, BY, BZ, CC, CG, CH, CJ, CK, CQ jelű vegyületek, különösen értékesek az AR, BW, CA, CD, CE, CF, CM és CS jelű vegyületek. Az AN, AP, BB, BF, BR és különösen a BE jelű vegyületek, amelyek az említett csoporton kívül esnek, szintén nagyon hatásosak.

Megállapítottuk, hogy az I általános képletű benzamid-származékok farmakológiai vizsgálatok során a szövethez kapcsolódó reagáló antitesteknek az alkalmas antigén anyaggal (elnevezése reagin-allergén kombiná-

ció) való kölcsönhatására létrejövő passzív anafilaxiás bőrreakciót (rövidítése PCA) elnyomják. A vizsgálatokat Ogilvie-módszere [Nature (Lond.), 204, 91—92 (1964); Immunology, 12, 112—131 (1967)] alapján végeztük. A vizsgálati módszer szerint a Nippostrongylus brasiliensis nematóda élősködő lárváival fertőzött patkányokból vérszérumot vettünk. Az élősködő-fertőzés hatására az anya-embrióban antitestek képződtek és ezek az állatok vérszérumában találhatók. Nem fertőzött patkányoknak a kapott vérszérumból megfelelően készített injekciót adtunk intradermálisan, majd 48 órával később Evans-féle kék színezékkel együtt intravénásan allergén anyagot kaptak.

Az allergén anyag a kifejlett Nippostrongylus brasiliensis férgenktiróda oldatban eldörzsölt homogenizátumának centrifugálásával kapott felülúszó folyadék volt. A PCA reakció helyét a keringési rendszerből azokra a helyekre eljutó Evans-féle kék színezék beszűrődésével tettük láthatóvá, ahol a kapillaris permeabilitás a reagin-allergén kölcsönhatásra a sejtekből felszabaduló biológiailag aktív anyagok hatására megnövekedett. A vizsgálandó új vegyületeket a patkányoknak intravénásan közvetlenül az allergén beadása előtt vagy az allergén intravénás beadása előtt 30 perccel perorálisan adtuk be, és ezek a PCA reakció kifejlődését meggátolták. Az eredményeket az I., II. és III. táblázatban ismertetjük.

Az I. táblázatban azt az intravénás adagot tüntetjük fel, mg/kg testsúlyban, amely a PCA reakciót 100%-osan gátolta (ED100).

A II. táblázat szemlélteti a PCA reakció százalékos gátlását 100 mg/kg testsúly perorális adag hatására.

A III. táblázatban adjuk meg azt a perorális adagot, mg/kg testsúlyban, amely a PCA reakciót 50%-ban meggátolta (ED50).

I. táblázat

| Vegyület | AA  | AB   | AC   | AD  | AE   | AF  | AG  | AH  | AI  | AJ   |
|----------|-----|------|------|-----|------|-----|-----|-----|-----|------|
| ED100    | 10  | 2    | 5    | 1   | 0,05 | 1   | 1   | 0,5 | 0,5 | 10   |
| Vegyület | AK  | AL   | AM   | AN  | AO   | AP  | AR  | AS  | AT  | AU   |
| ED100    | 10  | 10   | 5    | 0,5 | 0,2  | 0,5 | 0,1 | 1   | 5   | 2    |
| Vegyület | AV  | AW   | AY   | AZ  | BA   | BB  | BD  | BE  | BF  | BG   |
| ED100    | 10  | 5    | 5    | 10  | 10   | 1   | 10  | 0,2 | 0,5 | 10   |
| Vegyület | BH  | BI   | BJ   | BK  | BL   | BM  | BN  | BO  | BQ  | BR   |
| ED100    | 1   | 20   | 20   | 10  | 0,5  | 5   | 10  | 5   | 5   | 0,5  |
| Vegyület | BS  | BU   | BV   | BW  | BX   | BY  | BZ  | CA  | CB  | CC   |
| ED100    | 5   | 0,5  | 2    | 0,1 | 20   | 0,5 | 0,5 | 0,1 | 2   | 0,2  |
| Vegyület | CD  | CE   | CE   | CF  | CG   | CH  | CI  | CJ  | CK  | CM   |
| ED100    | 0,1 | 0,05 | 0,05 | 0,1 | 0,5  | 2   | 0,5 | 0,2 | 2   | 0,05 |
| Vegyület | CN  | CO   | CP   | CQ  | CR   | CS  |     |     |     |      |
| ED100    | 1   | 5    | 2    | 0,2 | 1    | 0,1 |     |     |     |      |

II. táblázat

| Vegyület | AA | AC | AD | AE | AH | AI | AJ | AK | AL | AM |
|----------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| gátlás%  | 18 | 20 | 94 | 80 | 82 | 68 | 38 | 32 | 69 | 82 |
| Vegyület | AN | AO | AP | AR | AS | AT | AU | AV | AW | AY |
| gátlás%  | 87 | 48 | 75 | 42 | 76 | 8  | 71 | 16 | 84 | 65 |
| Vegyület | BA | BB | BD | BE | BH | BJ | BK | BL | BM | BN |
| gátlás%  | 37 | 26 | 75 | 62 | 94 | 64 | 29 | 25 | 46 | 8  |
| Vegyület | BO | BS | BU | BV | BW | BY | BZ | CA | CB | CC |
| gátlás%  | 63 | 35 | 86 | 90 | 51 | 43 | 59 | 64 | 66 | 62 |

| Vegyület | CD | CE | CF | CG | CH | CI | CJ | CK | CL | CM |
|----------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| gátlás%  | 64 | 99 | 41 | 55 | 75 | 70 | 50 | 89 | 26 | 64 |
| Vegyület | CN | CO | CP | CQ | CR | CS |    |    |    |    |
| gátlás%  | 43 | 26 | 68 | 56 | 22 | 54 |    |    |    |    |

III. táblázat

| Vegyület | AD  | AE       | AH   | AI   | AL  | AM  | AN  | AO  | AP  | AR   |
|----------|-----|----------|------|------|-----|-----|-----|-----|-----|------|
| ED50     | 13  | 0,1—0,45 | 10   | 5—30 | 55  | 85  | 40  | 100 | 100 | 0,75 |
| Vegyület | AS  | AU       | BE   | BH   | BM  | BV  | BW  | BY  | BZ  | CB   |
| ED50     | 10  | 1,8      | 18   | 16   | 65  | 37  | 0,1 | 1,8 | 2,6 | 64   |
| Vegyület | CC  | CE       | CF   | CG   | CH  | CI  | CJ  | CK  | CN  | CP • |
| ED50     | 1,9 | 0,4      | 0,27 | 2,2  | 5,3 | 5,4 | 37  | 50  | 20  | 26   |

Az I általános képletű új benzamid-származékok jelentőségét növeli az, hogy emlősökkel szemben nagyon kis toxicitásuk van, amint azt a következő vizsgálati eredmények igazolják.

#### Akut perorális toxicitás egereknél

Egereknek perorálisan beadtuk a megfelelő I általános képletű vegyületet, és 3 napon keresztül naponként 20 figyeltük a pusztulásukat. A kapott LD50 értékeket (a vizsgált egerek 50%-ára halálos adag) a IV. táblázatban adjuk meg mg/kg testsúlyban kifejezve.

IV. táblázat

| Vegyület | AD   | AE   | AG   | AH   | AI   | AL   | AN   | AO   | AP   | AQ   |
|----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| LD50     | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 794  | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 |
| Vegyület | AR   | AS   | AU   | AV   | AW   | AX   | BA   | BB   | BE   | BG   |
| LD50     | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 |
| Vegyület | BH   | BT   | BW   | BX   | BY   | BZ   | CA   | CD   | CE   | CF   |
| LD50     | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 |
| Vegyület | CG   | CJ   | CQ   | CR   | CS   |      |      |      |      |      |
| LD50     | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 |      |      |      |      |      |

A „>” jelölés azt jelenti, hogy „nagyobb mint”. Ahol az LD50 értékét „1000”-rel jelöltük, pontosabb meghatározás nem volt lehetséges, mivel az elhullás nagyon kevés állatnál következett be még a legnagyobb használt adag, 1000 mg/kg esetén is.

A vizes oldatokat a következő módon állítottuk elő:

#### Trietanolamin-só

A vizsgált vegyület és víz keverékéhez teljes oldódásig folyamatosan trietanolamint adtunk. Ezután az oldatot vízzel 1 s./tf. %-ra vagy 2 s./tf. %-ra hígítottuk.

#### Akut intravénás toxicitás egérnél

Egereket intravénásan az I általános képletű vegyület trietanolamin- vagy nátriumsójának vizes oldatával kezeltük, majd mindaddig megfigyelés alatt tartottuk, amíg három egymást követő napon egy sem pusztult el. A kapott LD50 értékeket (a vizsgált egerek 50%-át elpusztító adag) az V. táblázatban adjuk meg mg/kg testsúlyban kifejezve. Az V. táblázatban az Na azt jelöli, hogy a nátriumsót használtuk, a T azt, hogy a trietanolaminsót.

#### Nátriumsó

A vizsgált vegyületet feloldottuk n vizes nátrium-hidroxid-oldatban és az oldat pH-értékét sósavval 8-ra állítottuk. Ezután az oldatot vízzel 2 s./tf. %-ra hígítottuk.

Ezekből az oldatokból különböző mennyiségeket adtunk az egereknek.

V. táblázat

| Vegyület                    | AD  | AE  | AG  | AH  | AI   | AL  | AN  | AO  | AP  |
|-----------------------------|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|-----|
| Só                          | Na  | T   | Na  | T   | T    | T   | T   | T   | Na  |
| Oldat koncentrációja, s/tf% | 2   | 2   | 2   | 2   | 2    | 2   | 2   | 2   | 2   |
| LD50                        | 480 | 490 | 670 | 770 | 1000 | 540 | 480 | 870 | 950 |
| Vegyület                    | AQ  | AR  | AS  | AU  | AV   | AW  | AX  | BA  | BB  |
| Só                          | Na  | T   | T   | T   | T    | T   | T   | T   | T   |
|                             | 2   | 2   | 2   | 2   | 2    | 2   | 2   | 2   | 2   |
| Oldat koncentrációja, s/tf% |     |     |     |     |      |     |     |     |     |
| LD50                        | 280 | 430 | 560 | 245 | 645  | 710 | 260 | 230 | 645 |

| Vegyület                    | BE  | BG  | BH        | BI  | BT        | BW   | BX  | BY  | BZ  |
|-----------------------------|-----|-----|-----------|-----|-----------|------|-----|-----|-----|
| Só                          | T   | T   | T         | T   | Na        | Na   | T   | T   | T   |
| Oldat koncentrációja, s/tf% | 2   | 1   | 1* vagy 2 | 2   | 2         | 2    | 2   | 2   | 2   |
| LD50                        | 580 | 200 | 500       | 580 | 500       | 320  | 870 | 180 | 240 |
| Vegyület                    | CA  | CD  | CE        | CF  | CG        | CJ   | CQ  | CR  | CS  |
| Só                          | T   | T   | T         | T   | T         | T    | T   | T   | T   |
| Oldat koncentrációja, s/tf% | 2   | 2   | 2         | 2   | 1* vagy 2 | 2    | 2   | 2   | 2   |
| LD50                        | 500 | 250 | 270       | 280 | 270       | 1000 | 890 | 350 | 780 |

\* kisebb adagnál az 1 s/tf%-os, nagyobb adagnál a 2 s/tf%-os oldatot használtuk

A találmány szerint az I általános képletű új benza-  
min-származékok ismert módszerekkel állíthatók elő.  
A leírásban használt ismert módszer meghatározás az

A találmány értelmében tehát az I általános képletű  
vegyületek, amelyek képletében R<sup>1</sup> a fenti jelentésű az  
aminocsoport kivételével, úgy állíthatók elő, hogy 5-  
aminotetrazolt egy II általános képletű karbonsavval  
reagáltatunk — ebben a képletben R<sup>2</sup> fluor-, klór- vagy  
brómatomot vagy egyenes vagy elágazó szénláncú 1—6  
szénatomos alkil-, alkoxi-, 1—4 szénatomos alkiltio-,  
alkilszulfonil-, alkanoilamino- vagy alkilszulfamoil-  
csoportot jelent és ez a csoport 1—6 szénatomos vagy  
dialkilszulfamoil- vagy dialkilamino-csoportot jelent és  
a két alkilcsoport egymástól függetlenül 1—4 szénato-  
mos, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 2—6 szén-  
atomos alkanoil- vagy alkilkarbamoil-csoportot vagy  
hidroxil-, formil-, nitro-, trifluormetil-, fenil-, benziloxi-  
karbonilamino-, szulfamoil-, ciano-, tetrazol-5-il-, kar-  
boxi- vagy benzoilcsoportot jelent és n értéke 1, 2 vagy  
3, előnyösen 1 vagy 2, és az R<sup>2</sup> szubsztituensek egymás-  
tól függetlenek, ha n értéke 2 vagy 3 —, vagy

olyan I általános képletű vegyületek előállítására,  
amelyek képletében R<sup>1</sup> a fenti jelentésű a hidroxil-, ami-  
no- vagy karboxics csoport kivételével, 5-amino-tetrazolt  
egy III általános képletű észterrel reagáltatunk — ebben  
a képletben R<sup>3</sup> jelentése fluor-, klór- vagy brómatom  
vagy egyenes vagy elágazó szénláncú 1—6 szénatomos  
alkil-, alkoxi-, 1—4 szénatomos alkiltio-, alkilszulfonil-,  
alkanoilamino- vagy alkilszulfamoil-csoport és ez a  
csoport 1—6 szénatomos, vagy dialkilszulfamoil- vagy  
dialkilamino-csoport és a két alkilcsoport egymástól  
függetlenül 1—4 szénatomos, vagy egyenes vagy elágazó  
szénláncú, 2—6 szénatomos alkanoil- vagy alkilkarba-  
moil-csoport- vagy formil-, nitro-, trifluormetil-, fenil-,  
benziloxikarbonilamino-, szulfamoil-, ciano-, tetrazol-5-  
il- vagy benzilcsoport, és n értéke 1, 2 vagy 3, előnyösen  
1 vagy 2 és az R<sup>3</sup> szubsztituensek egymástól függetlenek,  
ha n értéke 2 vagy 3, és R<sup>4</sup> jelentése egyenes vagy elágazó  
szénláncú, 1—4 szénatomos alkilcsoport — vagy

olyan I általános képletű vegyületek előállítására,  
amelyek képletében R<sup>1</sup> a fenti jelentésű az alkanoil-  
amino-, hidroxil-, benzoiloxikarbonilamino-, amino- és  
karboxics csoport kivételével, 5-amino-tetrazolt egy IV  
általános képletű savhalogeniddel reagáltatunk — eb-  
ben a képletben R<sup>5</sup> jelentése fluor-, klór- vagy brómatom,  
egyenes vagy elágazó szénláncú 1—6 szénatomos alkil-,  
alkoxi-, 1—4 szénatomos alkiltio-, alkilszulfonil- vagy  
alkilszulfamoil-csoport és ez a csoport 1—6 szénatomos,  
vagy dialkilszulfamoil- vagy dialkilamino-csoport és a  
két alkilcsoport egymástól függetlenül 1—4 szénatomos  
vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 2—6 szénatomos  
alkanoil- vagy alkilkarbamoil-csoport vagy formil-,

nitro-, trifluormetil-, fenil-, szulfamoil-, ciano-, tetra-  
zol-5-il- vagy benzoilcsoport, és n értéke 1, 2 vagy 3,  
előnyösen 1 vagy 2 és az R<sup>5</sup> szubsztituensek egymástól  
függetlenek, ha n értéke 2 vagy 3 és X<sup>1</sup> klór- vagy  
brómatomot jelent —.

Az 5-amino-tetrazol és a II általános képletű karbon-  
sav reakcióját kondenzálószer, például N,N'-dicklo-  
hexil-karbodiimid jelenlétében, előnyösen oldószerben,  
például piridinben, vagy ha R<sup>2</sup> alkanoilamino-, hidro-  
xil-, benziloxikarbonilamino- és karboxics csoporttól eltérő,  
akkor foszfortriklorid jelenlétében, előnyösen iners  
oldószerben, például benzolban, toluolban vagy xilol-  
ban, előnyösen vízmentes körülmények között például  
10 és 100 °C között végezhetjük.

Az 5-amino-tetrazol és a III általános képletű észter  
reakcióját adott esetben oldószerben, például kevés  
szénatomos alkanolban, amilyen a metanol, vagy aro-  
más oldószerben, amilyen a xilol, vagy dimetilforma-  
midban, előnyösen magasabb hőmérsékleten és célsze-  
rűen 1—4 szénatomos alkálifémalkoxid jelenlétében  
hajthatjuk végre.

A III általános képletű észterek a megfelelő II általá-  
nos képletű karbonsavakból a 2-karboxi-fenolok, pél-  
dául szalicilsav észterezésére ismert módszerekkel állít-  
hatók elő.

A IV általános képletű savhalogenid (amely a megfele-  
lő II általános képletű karbonsavból ismert módon ál-  
lítható elő, például tionilkloriddal, foszfortrikloriddal  
vagy oxalilkloriddal, adott esetben in situ) és az 5-amino-  
tetrazol reakcióját előnyösen iners szerves oldószerben,  
például benzolban, toluolban vagy xilolban, előnyösen  
magasabb hőmérsékleten, például a reakciókeverék  
visszafolytatási hőmérsékletén végezzük.

A találmány szerint az I általános képletű vegyületek,  
amelyek képletében R<sup>1</sup> a fenti jelentésű az alkiltio-, for-  
mil-, nitro- vagy benziloxikarbonilamino-csoport kivé-  
telével, úgy is előállíthatók, hogy egy V általános képle-  
tű vegyületet redukálunk. Ebben a képletben R<sup>6</sup> jelen-  
tése fluor-, klór- vagy brómatom, egyenes vagy elágazó  
szénláncú 1—6 szénatomos alkil-, alkoxi-, 1—4 szénato-  
mos alkilszulfonil-, alkanoilamino- vagy alkilszulfamoil-  
csoport és ez a csoport 1—6 szénatomos, vagy dialkil-  
szulfamoil-, dialkilamino-csoport, és a két alkilcsoport  
egymástól függetlenül 1—4 szénatomos, vagy egyenes  
vagy elágazó szénláncú, 2—5 szénatomos alkanoil- vagy  
alkilkarbamoil-csoport vagy hidroxil-, trifluormetil-,  
fenil-, amino-, szul famoil-, ciano-, tetrazol-5-il-, karbo-  
xi- vagy benzoilcsoport és q értéke 0, 1, 2 vagy 3, előnyö-  
sen 1 vagy 2, és az R<sup>6</sup> szubsztituensek egymástól függet-  
lenek, ha q értéke 2 vagy 3 és m értéke 0 vagy 1 és m és q  
összege 1, 2 vagy 3.

A redukción általában hidrogénezéssel katalizátor,  
például palládiumszén jelenlétében szerves oldószerben,

például N-metil-pirrolid-2-onban vagy etanolban végezhetjük.

A találmány szerint az I általános képlet keretébe tartozó VII általános képletű vegyületeket — ebben a képletben  $R^8$  egyenes vagy elágazó szénláncú, 1—6 szénatomos alkilcsoportot jelent,  $r$  értéke 1, 2 vagy 3,  $R^9$  jelentése fluor-, klór- vagy brómatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú 1—6 szénatomos alkil-, alkoxi-, 1—4 szénatomos alkilszulfonil-, alkanoilamino- vagy alkilszulfamoil-csoport és ez a csoport 1—6 szénatomos, vagy dialkilszulfamoil-csoport és a két alkilcsoport egymástól függetlenül 1—4 szénatomos, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 2—6 szénatomos alkanoil- vagy alkilkarbamoil-csoport vagy nitro-, trifluormetil-, fenil-, benziloxikarbonilamino-, szulfamoil-, ciano-, tetrazol-5-il-, karboxil- vagy benzoilcsoport, és  $p$  értéke 0, 1 vagy 2 és az  $R^9$  szubsztituensek egymástól függetlenek, ha  $p$  értéke 2 vagy  $R^9$  a tetrazolil-karbamoil-csoportéhoz képest para-helyzetű hidroxilcsoportot jelent, és  $r$  és  $p$  összege 1, 2 vagy 3 — úgy állíthatjuk elő, hogy egy VIII általános képletű vegyületet — ebben a képletben  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $r$  és  $p$  a fenti jelentésűek — oxidálva az  $-SR^8$  általános képletű alkiltiocsoportot(ka)t alkilszulfonil-csoporttá alakítjuk.

Az oxidációt peroxisavval, például m-klórperbenzoesavval, iners oldószerben, például szulfolánban vagy vizes hidrogénperoxid-oldattal előnyösen karbonsav, például ecetsav jelenlétében és adott esetben magasabb hőmérsékleten végezzük.

A találmány szerint az I általános képlet keretébe tartozó IX általános képletű vegyületeket — ebben a képletben  $R^{10}$  és  $R^{11}$  egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 1—4 szénatomos alkilcsoportot jelentenek,  $r$  értéke 1, 2 vagy 3,  $R^{12}$  jelentése fluor-, klór- vagy brómatom, egyenes vagy elágazó szénláncú 1—6 szénatomos alkil-, alkoxi-, 1—4 szénatomos alkiltio- vagy alkilszulfonil-csoport vagy dialkilamino-csoport, ahol a két alkilcsoport egymástól függetlenül 1—4 szénatomos, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 2—6 szénatomos alkanoil-csoport vagy hidroxil-, formil-, nitro-, trifluormetil-, fenil-, ciano-, tetrazol-5-il-, karboxil- vagy benzoilcsoport és  $p$  értéke 0, 1 vagy 2 és az  $R^{12}$  szubsztituensek egymástól függetlenek, ha  $p$  értéke 2, és  $r$  és  $p$  összege 1, 2 vagy 3 — úgy állítjuk elő, hogy egy X általános képletű amint — ebben a képletben  $R^{10}$  és  $R^{11}$  a fenti jelentésűek — egy XI általános képletű vegyülettel reagáltatunk — ebben a képletben  $R^{12}$ ,  $r$  és  $p$  a fenti jelentésűek —. A reakciót szerves oldószerben, például etanolban szobahőmérsékleten vagy magasabb hőmérsékleten végezhetjük.

A XI általános képletű vegyületeket klórszulfonsavnak egy XII általános képletű vegyülettel — ebben a képletben  $R^{12}$ ,  $r$  és  $p$  a fenti jelentésűek — való reakciójával állíthatjuk elő.

A szakembernek nem okoz nehézséget annak felismerése, hogy a bevíhető  $-(SO_2R^{10}R^{11})_r$  csoportok vagy csoport helyzete az adott esetben jelenlevő  $-(R^{12})_p$  csoport(ok) helyzetétől és a XII általános képletű vegyületeknek XI általános képletű vegyületté történő alakításához alkalmazott reakciókörülményektől függ, és ez szokásos rutin-kísérletekkel különösebb fáradság nélkül megállapítható.

Az I általános képlet keretébe tartozó XIII általános képletű vegyületeket — ebben a képletben  $R^{13}$  jelentése fluor-, klór- vagy brómatom vagy egyenes vagy elágazó

szénláncú 1—6 szénatomos alkil-, alkoxi-, 1—4 szénatomos alkilszulfonil-, alkanoilamino- vagy alkilszulfamoil-csoport, és ez a csoport 1—6 szénatomos vagy dialkilszulfamoil- vagy dialkilamino-csoport, és a két alkilcsoport egymástól függetlenül 1—4 szénatomos, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 2—6 szénatomos alkanoil- vagy alkilkarbamoil-csoport vagy hidroxil-, formil-, nitro-, trifluormetil-, amino-, szulfamoil-, ciano-, tetrazol-5-il- vagy karboxics csoport, és  $p$  értéke 0, 1 vagy 2, és az  $R^{13}$  szubsztituensek egymástól függetlenek, ha  $p$  értéke 2,  $r$  értéke 1, 2 és  $r$  és  $p$  összege 1, 2 vagy 3 — úgy állítjuk elő, hogy egy XIV általános képletű vegyületet — ebben a képletben  $R^{13}$ ,  $r$  és  $p$  a fenti jelentésűek — nitrálunk a fenilgyűrű nitrálására szokásos módszerekkel, például tömény salétromsav és tömény kénsav elegyével.

A szakember könnyen felismerheti, hogy a bevíhető nitrocsoport vagy csoportok helyzete az adott esetben jelenlevő  $-(R^{13})_p$  csoport jellegétől és helyzetétől és a nitrálás körülményeitől függ, és ez szokásos kísérletekkel könnyen megállapítható.

A találmány szerint az I általános képlet keretébe tartozó XV általános képletű vegyületeket — ebben a képletben  $R^{14}$  jelentése fluor-, klór- vagy brómatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú 1—6 szénatomos alkil-, alkoxi-, 1—4 szénatomos alkiltio-, alkilszulfonil-, alkanoilamino- vagy alkilszulfamoil-csoport, és ez a csoport 1—6 szénatomos, vagy dialkilszulfamoil- vagy dialkilaminocsoport, ahol a két alkilcsoport egymástól függetlenül 1—4 szénatomos, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 2—6 szénatomos alkanoil- vagy alkilkarbamoil-csoport vagy hidroxil-, formil-, nitro-, trifluormetil-, fenil-, szulfamoil-, ciano-, tetrazol-5-il-, karboxil- vagy benzoilcsoport,  $p$  értéke 0, 1 vagy 2, az  $R^{14}$  szubsztituensek egymástól függetlenek, ha  $p$  értéke 2,  $r$  értéke 1, 2 vagy 3 és  $r$  és  $p$  összege 1, 2 vagy 3 — úgy állítjuk elő, hogy egy XVI általános képletű vegyületet — ebben a képletben  $R^{14}$ ,  $r$  és  $p$  a fenti jelentésűek — ecetsavval és hidrogénbromiddal reagáltatunk. A XVI általános képletű vegyületek az I általános képlet keretébe tartoznak.

A találmány felöleli az I általános képletű vegyületeket és gyógyászatilag elfogadható sókat tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítását is. A gyógyászati gyakorlatban a találmány szerint előállított vegyületek beadása szokásosan perorálisan, szublingválisan, nazálisan, rektálisan vagy parenterálisan történhet.

A perorális beadásra alkalmas szilárd készítmények préselt tabletták, drázsék, diszpergálható porok vagy granulátumok lehetnek. Ezekben a szilárd készítményekben a hatóanyagot legalább egy iners hígítóanyaggal, például kalciumkarbonáttal, burgonyakeményítővel, alginssavval vagy tejcukorral keverjük össze. Ezek a készítmények általában egyéb adalékot, például csúszástőszert, amilyen a magnéziumsztearát, is tartalmazhatnak. A perorális beadásra alkalmas folyékony készítmények gyógyászatilag elfogadható emulziók, oldatok, szuszpenziók és elixírek lehetnek, amelyek szokásos hígítószereket, például vizet és folyékony paraffint tartalmaznak. Az iners hígítószereken kívül ezek a készítmények adalékokat, például nedvesítő- és szuszpendálószereket és édesítő-, ízesítő-, illatosító- és tartósítószereket is tartalmazhatnak. A perorális beadásra alkalmas készítmények felszívódó anyagból, például zselatinból készült kapszulák is lehetnek, amelyek a hatóanyagot adott esetben hígító- vagy hordozóanyaggal együtt tartalmazzák.

Az I általános képletű hatóanyagok beadása történhet szublingválisan is viszonylag lassan oldódó tabletták alakjában, amelyek szokásos iners hígítószerkeken kívül édesítő-, ízesítő-, illatosító- és tartósítószerkeket is tartalmazhatnak.

A rektális beadáshoz alkalmas szilárd készítmények a hatóanyagot tartalmazó, ismert módon előállított kúpok lehetnek.

A parenterális beadáshoz alkalmas készítmények steril vizes vagy nem-vizes oldatok, szuszpenziók vagy emulziók lehetnek. Nem-vizes oldószerként vagy szuszpenziós közegként például propilénlikolt, polietilénlikolt, növényi olajokat, amilyen a pálmaolaj, és injekciós célra alkalmas szerves észtereket, például etiloleátot használhatunk. Ezek a készítmények adalékokat, például tartósító-, nedvesítő-, emulgeáló- és diszpergálószereket is tartalmazhatnak. Ezek a készítmények sterilizálhatók, például baktériumszűrőn történő szűréssel, a készítményhez sterilizálószer hozzáadásával, besugárzással vagy hőkezeléssel. Előállításuk történhet steril szilárd készítmények alakjában is, amelyek közvetlenül felhasználás előtt steril vízben vagy egyéb steril közegben oldhatók.

A találmány szerint előállított készítményekben a hatóanyag mennyisége változó lehet, de olyan mennyiségben kell jelen lennie, hogy a kívánt gyógyászati hatást kiváltsa. Természetesen egyidejűleg több adagegység is beadható. A készítmények általában 0,1—50 s.% I általános képletű vegyületet tartalmazhatnak, különösen tabletták alakjában. Az alábbiakban ismertetendő aeroszoloz készítményekben a hatóanyag tartalom 0,2—5 súly% előnyösen 2—5 súly% lehet.

A találmány szerint előállított vegyület vagy vegyületek beadása történhet az alkalmazási körülmények között nem gázállapotú gyógyszerek beadására ismert inhaláció útján is. A vegyületek alkalmas, gyógyászatilag elfogadható oldószerrel, például vízzel készült oldatát mechanikus porlasztóval, például Wright-féle porlasztóval permetezhetjük és így perorálisan vagy nazálisan beszívható, finoman eloszlatott folyadék-permetet kapunk. Az oldatok stabilizálószerkeket és puffereket is tartalmazhatnak, amelyek az izotoniás jelleget biztosítják, például nátriumkloridot, nátriumcitrátot és citromsavat.

A gyógyszerek beadására alkalmas, permetek kijuttatására alkalmas önhajtó készítmények előállítását részleteiben például a 2 868 691 és 3 095 355 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások ismertetik.

A vegyületek beadása perorálisan történhet száraz mikronizált porok belélegzésével is, és ezek egy vagy több alkalmas, gyógyászatilag elfogadható iners, szilárd hígítóanyaggal, például likopódiummal, bórsavval, keményítővel, bismut-szubkarbonáttal és magnéziumkarbonáttal hígíthatók.

A találmány szerint előállított gyógyszerkészítmények az egy vagy több I általános képletű hatóanyagon kívül más, ismert hörgőtágító hatású hatóanyagot is tartalmazhatnak, például izoprenalint, salbutamolt és prosztalandin  $E_1$ -t ( $PGE_1$ ).

Nagyon fontos, hogy a permetekben és a mikronizált porokban a részecskék mérete 10 mikronnál, előnyösen 5 mikronnál kisebb legyen, például 0,5—3 mikron, hogy a rendkívül szűk hörgőkben a hatékony bejutás biztosított legyen. Előnyösen a beadást a hatóanyag ellenőrzött mennyiségét bejuttató készülékkel végezzük, például adagolószeleppel.

Az I általános képletű vegyületek és sóik adagja a kívánt gyógyászati hatástól, a beadás módjától és a kezelés időtartamától függ. Felnőtteknél belélegzés esetén a napi adag 0,02 és 4 mg/kg testsúly között lehet részadagokban vagy perorális beadás esetén általában 4 és 2000, előnyösen 4 és 400 mg/kg testsúly napi adag hatásos.

A következő példák szemléltetik a találmány szerinti eljárásváltozatokat. A hőmérsékleti adatokat Celsius-fokban adjuk meg és a példák címében a leírás elején a vegyületek elnevezésére használt betűjelzéseket alkalmazzuk. Az 1—13. példák az I általános képletű vegyületek előállítását, a 14—34. példák a kiindulási vegyületek előállítását szemléltetik.

#### 1. példa

BE, AM, AU, BI, BJ, BK, BB, AZ, AX, BC, BD, BH, BN, BF, BA, AA, BG, BM, AV, AY és BL vegyületek

16,8 g 3-metoxiszalícilsav, 16,8 g vízmentes 5-amino-tetrazolt és 24,7 g N,N'-diciklohexilkarbodiimid keverékét 400 ml vízmentes piridinben 2 óra hosszat 90°-on keverjük. Ezután a szilárd anyagot (i) kiszűrjük, a szüredékből a piridint csökkentett nyomáson eltávolítjuk és így sárgásbarna szilárd anyagot (ii) kapunk. A kapott (i) és (ii) anyagot egyesítjük, hozzáadjuk 2 n vizes ammóniumhidroxid-oldathoz és 30 percig keverjük. Ezután a keveréket szűrjük, a szüredéket aktívszénrel derítjük, majd ismét szűrjük és tömény sósavval 1 pH-értékre savanyítjuk. A kapott szilárd anyagot kiszűrjük és dime-tilformamid és ecetsav elegyéből átkristályosítva 14,7 g 2-hidroxi-3-metoxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamidot kapunk. Olvadáspontja bomlás közben 265—267°.

A fentiek szerint járunk el, de a kiindulási anyagként használt 3-metoxiszalícilsavat a következő vegyületek megfelelő mennyiségével helyettesítjük:

3-klórszalícilsav,  
3-acetil-5-klórszalícilsav,  
3-(metiltio)-szalicilsav,  
3-(metilszulfonil)-szalicilsav és  
3,5-bisz(metilszulfonil)-szalicilsav,

majd a kapott terméket dimetilformamid és ecetsav helyett az olvadáspontoknál megadott oldószerből átkristályosítva a következő vegyületekhez jutunk:

3-klór-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 249—252° (bomlik) (etanolból);

3-acetil-2-hidroxi-5-klór-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 268—270° (bomlik) (ecetsavból);

2-hidroxi-3-metiltio-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 256—257° (bomlik) (dimetilformamid és ecetsav elegyéből);

2-hidroxi-3-metilszulfonil-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 245—248° (bomlik) (dimetilformamid és víz elegyéből) és

2-hidroxi-3,5-bisz(metilszulfonil)-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 252—253° (bomlik) (etanol és víz elegyéből).

Ismét a fentiek szerint járunk el, de a reagenseket a 2 óra hosszat 90°-on való keverés helyett 20—24 óra hosszat 25°-on keverjük és a 3-metoxiszalícilsav kiindulási anyagot a következő vegyületek megfelelő mennyiségével helyettesítjük:

4-acetamidoszalicilsav,

5 acetamidoszalicilsav,  
4 klórszalicilsav,  
4 trifluormetilszalicilsav,  
4 fluorszalicilsav,  
5 fluorszalicilsav,  
4 (metiltio) szalicilsav,  
5 (metiltio) szalicilsav,  
4-terc-butil-szalicilsav,  
4-nitroszalicilsav,  
5-fenilszalicilsav,  
5-brómszalicilsav,  
5-acetilszalicilsav,  
3,5-dibrómszalicilsav és  
5-formilszalicilsav

és a következő termékeket kapjuk:

4-acetamido-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 310—312° (bomlik) (N-metilpirrolid-2-on és víz elegyéből);

5-acetamido-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 291—293° (bomlik) dimetilformamid és víz elegyéből);

2-hidroxi-4-klór-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 259—260,5° (bomlik) (dimetilformamidból);

4-trifluormetil-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 263—265° (ecetsavból);

4-fluor-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 248—250° (ecetsavból);

5-fluor-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 274° (bomlik) (dimetilformamid és ecetsav elegyéből);

2-hidroxi-4-metiltio-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 282—284° (bomlik) (dimetilformamid és víz elegyéből);

2-hidroxi-5-metiltio-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 261—262° (bomlik) (dimetilformamid és ecetsav elegyéből);

4-terc-butil-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 272—274° (bomlik) (átkristályosítás helyett etanolban forralva);

2-hidroxi-4-nitro-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 242—245° (dimetilformamid és ecetsav elegyéből);

2-hidroxi-5-fenil-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 277—278° (bomlik) (dimetilformamid és ecetsav elegyéből);

5-bróm-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 272—274° (bomlik) (ecetsavból);

5-acetil-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 267—269° (bomlik) (dimetilformamid és víz elegyéből);

3,5-dibróm-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 252—253° (bomlik) (ecetsavból) és

5-formil-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 268° (bomlik) (a vegyületet dimetilformamid és ecetsav elegyéből átkristályosítottuk, majd vizes nátriumkarbonát-oldatban feloldottuk. Az oldathoz sósavat adtunk és a kapott szilárd anyagot kiszűrtük, majd tömény sósavval eldörzsöltük).

## 2. példa

AD, AJ, AF, AG és AT vegyületek

2,7 g 2-benziloxi-5-klór-N-(tetrazol-5-il)-benzamid 50 ml N-metilpirrolid-2-onnal készült oldatát 25 °C-on és 5 atm nyomáson 5%-os palládiumszén-katalizátor jelenlétében hidrogénezzük. A reakciókeveréket ezután szűrjük, majd vákuumban bepároljuk és a kapott szilárd anyagot vízzel eldörzsöljük, majd szárítjuk. A szilárd maradékot 50 ml etanolban 10 percig forraljuk,

majd az oldatlan anyagot kiszűrjük és etanollal és etiléterrel mosva, 1,5 g 5-klór-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamidot kapunk. Olvadáspontja 266—269° (bomlik).

5 A fentiek szerint eljárva, de a kiindulási anyagként használt 2-benziloxi-5-klór-N-(tetrazol-5-il)-benzamidot a következő vegyületek megfelelő mennyiségével helyettesítjük:

2,4-dibenziloxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,

10 2,5-dibenziloxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,

2-benziloxi-5-metil-N-(tetrazol-5-il)-benzamid és

2-benziloxi-4-metoxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid,

majd a tisztítást az itt megadottak szerint végezve kapjuk a következő vegyületeket:

15 2,4-dihidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 281—283° (bomlik) (vizes nátriumhidrogénkarbonát-oldatban oldjuk, majd ebből sósavval leválasztjuk);

2,5-dihidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 299—300° (bomlik) (a vegyületet dimetilformamid és víz elegyéből átkristályosítjuk, majd telített vizes nátriumhidrogénkarbonát-oldatban feloldjuk. Az oldathoz sósavat adunk és a kapott szilárd anyagot kiszűrjük);

20 2-hidroxi-5-metil-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 289—291° (bomlik) (dimetilformamid és víz elegyéből átkristályosítva);

25 2-hidroxi-4-metoxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 280—281° (bomlik) (dimetilformamid és víz elegyéből átkristályosítva).

30 3. példa

AI, AH, AK, AG, AP, AL, AM, BE, AS és AN vegyületek

15 g vízmentes 5-amino-tetrazolt és 6 ml foszfortrikloridot hozzáadunk 16 g 3-nitroszalicilsav 250 ml vízmentes benzollal készült szuszpenziójához. A keveréket visszafolyatás közben 20 óra hosszat keverjük. Ezután a reakciókeveréket lehűtjük és 250 ml petroléterrel (fp. 60—80°) hígítjuk és a kapott szilárd anyagot kiszűrjük.

A szilárd anyaghoz 200 ml 2 n sósavat adunk, majd 30 percig keverjük és a kivált szilárd anyagot kiszűrjük, etanollal mossuk, és 2 n vizes ammóniumhidroxid-oldatban feloldjuk. Az oldatot aktívszénrel derítjük, majd szűrjük és a szüredéket sósavval megsavanyítva 5,0 g

2-hidroxi-3-nitro-N-(tetrazol-5-il)-benzamidot kapunk. Olvadáspontja 236—238° (bomlik).

A fentiek szerint járunk el, de a kiindulási anyagként használt 3-nitroszalicilsavat a következő vegyületek megfelelő mennyiségével helyettesítjük;

3-metilszalicilsav,  
4-metilszalicilsav,  
5-metilszalicilsav,

55 5-metoxiszalicilsav,  
3-brómszalicilsav,  
3-klórszalicilsav,  
3-metoxiszalicilsav,  
3-etoxiszalicilsav és

60 3-propoxiszalicilsav,

és a terméket a megadott módon tisztítva a következő vegyületeket kapjuk:

2-hidroxi-3-metil-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 254—265° (dimetilformamid és víz elegyéből átkristályosítva);

65

2-hidroxi-4-metil-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 288—289° (bomlik) (dimetilformamid és víz elegyéből átkristályosítva);

2-hidroxi-5-metil-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 287—289° (bomlik) (dimetilformamid és víz elegyéből átkristályosítva);

2-hidroxi-5-metoxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 272—274° (bomlik) (dimetilformamid és víz elegyéből átkristályosítva);

3-bróm-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 248—250° (dimetilformamid és víz elegyéből átkristályosítva);

2-hidroxi-3-klór-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 250—251° (bomlik) (etanolból átkristályosítva);

2-hidroxi-3-metoxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 265—267° (bomlik) (ecetsavból átkristályosítva);

3-etoxi-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 257—258° (bomlik) (ecetsavból átkristályosítva);

2-hidroxi-3-propoxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 230—232° (bomlik) (2 n vizes ammóniumhidroxid-oldatban feloldjuk, majd sósavval leválasztjuk).

#### 4. példa

#### AO, AR és AW vegyületek

6 ml tiszta tionilkloridot hozzáadunk 3,6 g szárított 5-nitroszalícilsav 40 ml toluollal készült szuszpenziójához, majd a keveréket 90 percig visszafolyatás közben keverjük. A kapott tiszta, sárgásbarna oldatot vákuumban 40° alatt bepároljuk.

A kapott olajhoz vízmentes toluolt adunk és ismét bepároljuk vákuumban és ezt a műveletet több ízben megismételjük a tionilklorid maradékának eltávolításáért.

A kapott 5-nitroszalícilkloridot feloldjuk 40 ml vízmentes toluolban és hozzáadunk 3,4 g vízmentes 5-aminotetrazolt és a keveréket 12 óra hosszat visszafolyatás közben keverjük. Ezután a reakciókeveréket lehűtjük és hozzáadunk 40 ml petrolétert (fp. 40—60°). A kapott szilárd anyagot kiszűrjük, petroléterrel (fp. 40—60°) mossuk és 100 ml 2 n sósavval összekeverjük. Az oldatban szilárd anyagot kiszűrjük, 2 n sósavval és vízzel mossuk, majd szárítjuk és 750 ml jégcetben feloldjuk. Az oldatot melegen szűrjük, majd 150 ml térfogatra bepároljuk, ezután lehűtjük és a terméket kiszűrve 2,2 g 2-hidroxi-5-nitro-N-(tetrazol-5-il)-benzamidot kapunk. Olvadáspontja bomlás közben 271—272°.

Az előzőek szerint járunk el, de a kiindulási anyagként használt 5-nitroszalícilsavat a következő vegyületek megfelelő mennyiségével helyettesítjük:

3-acetil-5-metilszalícilsav és  
3,5-diacetil-2,4-dihidroxibenzoesav,  
és a következő termékeket kapjuk:

3-acetil-2-hidroxi-5-metil-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 280—282° (bomlik) (dimetilformamid és ecetsav elegyéből átkristályosítva) és

3,5-diacetil-2,4-dihidrox-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 270° felett (bomlik) (dimetilformamid és ecetsav elegyéből átkristályosítva).

#### 5. példa

#### AB, AC és AQ vegyületek

2,05 g 2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamidot 15 perc alatt hozzáadunk 15 ml klórszulfonsavhoz és a keveréket 19 óra hosszat 25°-on állni hagyjuk. A sötét oldatot ezután óvatosan 100 ml jeges vízhez csepegtetjük és a hőmérsékletet 3° alatt tartjuk. A kivált fehér csapadékot kiszűrjük és vízzel alaposan mossuk. A nedves szilárd anyagot hozzáadjuk 60 ml 33 s/tf. %-os etanolos dimetilamin oldathoz, majd az oldatot szűrjük és éjszakán át 25°-on állni hagyjuk. Ezután a keverékhez 100 ml vizet adunk, tömény sósavval megsavanyítjuk és jég között lehűtjük. A kapott fehér, szilárd anyagot kiszűrjük, vízzel mossuk és etanolból átkristályosítva 2,0 g 2-hidroxi-5-(N,N-dimetilszulfamoil)-N-(tetrazol-5-il)-benzamidot kapunk. Olvadáspontja bomlás közben 276—278°.

Az előzőek szerint járunk el, de dimetilamin helyett kiindulási anyagként megfelelő mennyiségű N-metilizo-propilamint, illetve dibutilamint használva kapjuk a következő vegyületeket:

25 2-hidroxi-5-(N-metil-N-izopropilszulfamoil)-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 263—265° (bomlik) (etanolból átkristályosítva) és

30 5-(N,N-dibutilszulfamoil)-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 240—242° (dimetilformamid és víz elegyéből átkristályosítva).

#### 6.példa

#### 35 AE vegyület

5,12 g 2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamidot feloldunk 50 ml tömény kénsavban, majd hozzáadunk 6,7 ml tömény salétromsavat (d=1,42) és 3 napig 0°-on tartjuk. A sötét oldatot 600 ml jeges vízbe öntjük, a kapott szilárd anyagot centrifugáljuk, vízzel alaposan mossuk és megszáritva 5,0 g 2-hidroxi-3,5-dinitro-N-(tetrazol-5-il)-benzamidot kapunk. Olvadáspontja bomlás közben 234—236°.

#### 7. példa

#### BP és BO vegyületek

55 0,5 g 2-hidroxi-4-metiltio-N-(tetrazol-5-il)-benzamidot (készül az 1. példa szerint) összekeverünk 5 ml ecetsavval és hozzáadunk 2,5 ml 30 s/súly %-os hidrogénperoxidot. A reakciókeveréket 20 óra hosszat 100°-on melegítjük, majd lehűtjük. A szilárd anyagot kiszűrjük, vízzel mossuk és dimetilformamid és víz elegyéből átkristályosítva 0,4 g 2-hidroxi-4-metilszulfonil-N-(tetrazol-5-il)-benzamidot kapunk. Olvadáspontja 260—273° (bomlik).

60 A fentiek szerint járunk el, de a kiindulási anyagként használt 2-hidroxi-4-metiltio-N-(tetrazol-5-il)-benzamid helyett megfelelő mennyiségű 2-hidroxi-5-metiltio-N-(tetrazol-5-il)-benzamidot (készül az 1. példa szerint) használva 2-hidroxi-5-metilszulfonil-N-(tetrazol-5-il)-benzamidot kapunk. Olvadáspontja bomlás közben 65 291—292° (ecetsavból átkristályosítva).

## 8. példa

## BQ és BR vegyületek

Az 1. példában leírt módon járunk el, de a kiindulási anyagként használt 3-metoxiszalícilsav helyett a következő vegyületek megfelelő mennyiségét használjuk:

5-benziloxikarbonilaminoszalicilsav és

4-benziloxikarbonilaminoszalicilsav,

és a reakciókeveréket 20—24 óra hosszat 25°-on keverve kapjuk a következő termékeket:

5-benziloxikarbonilamino-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 281—282° (bomlik) (etanolból), és

4-benziloxikarbonilamino-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 360° felett (ecetsavból).

## 9. példa

## BS vegyület

100 ml ecetsavat 10°-on hidrogénbromiddal telítünk, majd hozzáadunk 1,77 g 5-benziloxikarbonilamino-2-hidroxi-N (tetrazol 5-il)-benzamidot. Ezután a reakciókeveréket 20 óra hosszat 25° on keverjük, majd a hidrogénbromid jelentős részét 6 óra hosszat való levegő-áram bevezetésével eltávolítjuk. A finoman eloszlatott, szuszpendált szilárd anyagot centrifugálással elkülönítjük és a felülülő folyadékot dekantáljuk. Az ecetsavat vákuumban eltávolítva szilárd anyagot kapunk, amelyet dietiléterrel eldörzsölve 1,0 g 5-amino-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid-hidrobromidot kapunk. Olvadáspontja 330° felett van.

## 10. példa

## BT és BU vegyületek

Az 5. példában leírt módon járunk el, de a kiindulási anyagként használt 2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamidot és dimetilamint a következő vegyületek megfelelő mennyiségével helyettesítjük:

2-hidroxi-5-metil-N-(tetrazol-5-il)-benzamid és terc-butilamin és

3-acetil-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid és ammónia,

a következő termékeket kapjuk:

3-(N-terc-butilszulfamoil)-2-hidroxi-5-metil-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 249—251° (bomlik) (vizes dimetilformamidból átkristályosítva) és

3-acetil-2-hidroxi-5-szulfamoil-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 310° felett van (270°-tól sötétedik) (vizes dimetilformamidból átkristályosítva).

## 11. példa

## BV vegyület

2,7 g 2-benziloxi-5-trifluormetil-N-(tetrazol-5-il)-benzamidot feloldunk 500 ml etanolban és az oldatot 25°-on és 5 atm nyomáson 5%-os palládiumszén katalizátor jelenlétében hidrogénezzük. Ezután a reakciókeveréket szűrjük és vákuumban bepároljuk. A kapott terméket

izopropanolból aktívszén jelenlétében átkristályosítva 0,85 g 5-trifluormetil-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamidot kapunk. Olvadáspontja 245—246° (bomlik).

## 12. példa

BW, BX, BY, BZ, CA, CB, CC, CD, CE, CF, CG, CH, CI, CJ, CK, CL, CM, CN, CO, CP, CQ és CR vegyületek

55,0 g 3-acetil-5-etilszalícilsav és 60,1 g N,N'-diciklohexilkarbodiimid keverékét 550 ml vízmentes piridinben 1 óra hosszat 25°-on keverjük. Ezután a keverékhez 24,7 g vízmentes 5-aminotetrazolt adunk és további 24 óra hosszat 60°-on keverjük. A piridint vákuumban eltávolítjuk és a maradékhoz 500 ml 2 n vizes ammóniumhidroxid-oldatot adunk. A kapott zagyot 15 percig 90 és 100° között keverjük. Az oldatlan N,N'-diciklohexilkarbamidot kiszűrjük és a szüredéket tömény sósavval megsavanyítjuk. A kapott zöld csapadékot kiszűrjük és 2 ízben vizes dimetilformamidból átkristályosítva halványsárga alakban 35,4 g 3-acetil-5-etil-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamidot kapunk. Olvadáspontja 257—258°.

Az előzők szerint járunk el, de a kiindulási anyagként használt 3-acetil-5-etilszalícilsav helyett a következő vegyületek megfelelő mennyiségét használjuk:

3-acetil-4,5-dimetilszalícilsav,

3-acetil-5-szek-butilszalícilsav,

3-acetil-5-terc-butilszalícilsav;

3-acetilszalícilsav,

3-acetil-5-brómszalícilsav,

3-acetil-5-fluorszalícilsav,

3-acetil-5-propilszalícilsav,

5-metil-3-propionilszalícilsav,

5-etil-3-propionilszalícilsav,

3-butiril-5-etilszalícilsav,

3-formilszalícilsav,

3-formil-5-metilszalícilsav,

3-cianoszalícilsav,

5-cianoszalícilsav,

3-ciano-5-metilszalícilsav,

5-metil-3-(tetrazol-5-il)-szalicilsav,

2-hidroxiizoftálsav,

3-terc-butilkarbamóilszalícilsav,

3-dimetilaminoszalicilsav,

5-acetil-3-nitroszalícilsav és

3-benzoil-5-metilszalícilsav,

és a következő vegyületeket kapjuk:

3-acetil-2-hidroxi-4,5-dimetil-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 245—247° (bomlik),

3-acetil-5-szek-butil-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 228—230° (bomlik) (90%-os hangyasavból átkristályosítva),

3-acetil-5-terc-butil-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 258—260° (bomlik) (90%-os hangyasavból átkristályosítva),

3-acetil-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 291—292° (bomlik).

3-acetil-5-bróm-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 253—254° (bomlik),

3-acetil-5-fluor-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 268—270° (bomlik) (dimetilformamid és ecetsav elegyből átkristályosítva),

3-acetil-2-hidroxi-5-propil-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 257—258° (bomlik),  
 2-hidroxi-5-metil-3-propionil-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 280—281° (bomlik),  
 5-etil-2-hidroxi-3-propionil-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 257—258,5° (bomlik),  
 3-butiril-5-etil-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il) benzamid, op. 253—254° (bomlik),  
 3-formil-2-hidroxi N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 251—254° (bomlik) (hangyasavból átkristályosítva),  
 3-formil-2-hidroxi-5-metil-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 238—242° (bomlik) (hangyasavból átkristályosítva),  
 3-ciano-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 259—260° (bomlik),  
 5-ciano-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 310—312° (bomlik), (ecetsavból átkristályosítva),  
 3-ciano-2-hidroxi-5-metil-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 243—245° (bomlik) (dimetilformamid és ecetsav elegyből átkristályosítva),  
 2-hidroxi-5-metil-3,N-bisz(tetrazol-5-il)-benzamid-hidrát, op. 360° felett,  
 3-[N-(tetrazol-5-il)-karbamoil]-szalicilsav, op. 257—259° (bomlik),  
 3-terc-butilkarbamoil-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 285—287° (bomlik) (dimetilformamid és ecetsav elegyből átkristályosítva),  
 2-hidroxi-3-dimetilamino-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 262—263° (bomlik) (ecetsavból átkristályosítva),  
 5-acetil-2-hidroxi-3-nitro-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 248—249° (bomlik) (vizes dimetilszulfoxidból átkristályosítva),  
 3-benzoil-2-hidroxi-5-metil-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 274—275° (bomlik).

## 13. példa

## CS vegyület

6,0 g 3-acetil-2-hidroxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamidot 40 feloldunk 30 ml tömény kénsavban. Az oldatot 0°-ra hűtjük és keverés közben hozzáadunk 1,62 ml tömény salétromsavat ( $d=1,42$ ) olyan ütemben, hogy a hőmérséklet 10° fölé ne emelkedjen. A keveréket 20 óra hosszat 0 és 5° között állni hagyjuk, majd 300 ml jeges vízbe 45 öntjük. A kivált csapadékot összegyűjtjük, vízzel mossuk és 98%-os hangyasavból átkristályosítva 3-acetil-2-hidroxi-5-nitro-N-(tetrazol-5-il)-benzamidot kapunk. Olvadáspontja bomlás közben 255°.

A következő példák a kiindulási anyagok előállítását 50 szemléltetik:

## 14. példa

Baine és munkatársai, J. Org. Chem. 19, 510 (1954) módszere szerint állítjuk elő a következő vegyületeket:

3-(metiltio)-szalicilsav, op. 168—170°,  
 4-terc-butil-szalicilsav, op. 138—141°,  
 3-metilszalicilsav, op. 169—170°,  
 4-metilszalicilsav, op. 176—178°,  
 5-metilszalicilsav, op. 150—152°,  
 3-brómszalicilsav, op. 183—184° és  
 3-klórszalicilsav, op. 171—174°.

## 15. példa

2,0 g 3-(metiltio)-szalicilsav, 18 ml jégcet és 6 ml 30%-os hidrogénperoxid keverékét 18 óra hosszat 95—100°-on melegítjük. Ezután az oldószert vákuumban el- 5 távolítjuk és a maradékot vízből aktív szén jelenlétében átkristályosítva 1,5 g 3-metilszulfonil-szalicilsavat kapunk. Olvadáspontja 179,5—180,5°.

## 16. példa

a) 54,1 g 3,5-bisz(klórszulfonil)-szalicilsav és 75,5 g nátriumhidrogénkarbonát keverékét 30 perc alatt 60—70°-on keverés közben részletekben hozzáadjuk 81 g vízmentes nátriumsulfít és 5,4 g nátriumhidrogénkarbonát 550 ml vízzel készült oldatához, majd további 30 percig keverjük. A reakciókeverékhez ezután hozzáadunk 550 ml metanolt, majd 108 ml metiljodidot, és 24 óra 20 hosszút visszafolyatás közben keverjük. Ezután hozzáadunk 50%-os vizes nátriumhidroxid-oldatot és a metanolt 1 óra alatt ledesztilláljuk. A reakciókeveréket 50%-os vizes kénsavval megsavanyítjuk, majd lehűtjük és a kivált kristályos terméket kiszűrjük és vízből átkristályosítva 24,4 g 3,5-bisz(metilszulfonil)-szalicilsavat kapunk. Olvadáspontja 267—271° (bomlik).

b) A kiindulási anyagként használt 3,5-bisz(klórszulfonil)-szalicilsavat a következő módon állítjuk elő:

10 g szalicilsavat 5 perc alatt hozzáadunk 60 ml klórszulfonsavhoz. A reakciókeveréket ezután 90 percig 130—140°-on keverjük. Lehűlés után hűtés közben 0° 35 alatt jeges víz feleslegét adjuk hozzá, majd a kivált csapadékot diklórmetánnal extraháljuk, a szerves kivonatot nátriumsulfáton szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk és petrolétert (fp. 40—60°) adunk hozzá. A csapadékot leszívjuk és nagy mennyiségű toluolból átkristályosítva 9,95 g 3,5-bisz(klórszulfonil)-szalicilsavat kapunk. Olvadáspontja 185—187°.

## 17. példa

Az 5-brómszalicilsavat Hewitt és munkatársai [J. Chem. Soc., 85, 1228 (1904)] módszere szerint állítjuk elő.

A vízből való kristályosítás után kapott oldatlan szilárd anyagot vizes etanolból átkristályosítva 3,5-dibromszalicilsavat kapunk. Olvadáspontja 220°.

## 18. példa

a) 1,15 g vízmentes 2-benziloxi-5-klórbenzoesavhoz 55 keverés közben 20 ml vízmentes piridint és 3,72 g vízmentes 5-amino-tetrazolt adunk. A keveréket 25°-on keverjük, majd hozzácsepegtetünk 0,45 g szilíciumtetra- 60 kloridot és ezután 25°-on 20 percig keverjük. A kapott világossárga oldatot óvatosan 50 ml jeges vízbe öntjük, majd tömény sósavval 1 pH-értékre savanyítjuk. A fehér csapadékot kiszűrjük, vízzel, etanollal és dietiléterrel mossuk, majd dimetilformamid és víz elegyből átkristályosítva 0,29 g 2-benziloxi-5-klór-N-(tetrazol-5-il)-benzamidot kapunk. Olvadáspontja bomlás közben 256—257°.

A fentiek szerint járunk el, de a kiindulási anyagként használt 2-benziloxi-5-klórbenzoesavat a következő vegyületekkel helyettesítjük:

- 2,4-dibenziloxibenzoészav,
- 2,5-dibenziloxibenzoészav,
- 2-benziloxi-5-metilbenzoészav
- 2-benziloxi-4-metoxibenzoészav,

és a következő termékeket kapjuk:

- 2,4-dibenziloxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 247—250° (bomlik) (dimetilformamidból átkristályosítva),
- 2,5-dibenziloxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 252—253° (bomlik) vizes dimetilformamidból átkristályosítva),

2-benziloxi-5-metil-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 258,5—259,5° (bomlik) (vizes dimetilformamidból átkristályosítva) és

2-benziloxi-4-metoxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamid, op. 254—256° (bomlik) (dimetilformamidból átkristályosítva).

b) (i) A kiindulási anyagként használt 2-benziloxi-5-klórbenzoészavat a következő módon állítjuk elő:

7,7 g 5-klórszalicilsav, 10,35 ml benzilklorid, 6,2 g vízmentes káliumkarbonát és 100 ml vízmentes szulfolán keverékét 20 óra hosszat 120°-os olajfürdőn keverjük. A kapott sárga oldatot lehűtjük és 300 ml jeges vízbe öntjük, majd a keveréket tömény sósavval 1 pH-értékre savanyítjuk. A kivált barna olajat 400 ml dietiléterrel extraháljuk, az éteres kivonatot vizes nátriumkarbonát-oldattal (150 ml, 2 n) mossuk, magnéziumszulfáton szárítjuk és bepárolva 16 g fehér, szilárd terméket kapunk (op. 45—50°), amely főleg 2-benziloxi-5-klórbenzoészav-benzilésztert tartalmaz. Ezt a terméket 100 ml 2 n vizes nátriumhidroxid-oldattal 3 óra hosszat visszafolyatás közben forraljuk. A reakciókeverékhez ezután 40 ml metanolt adunk és 6 óra hosszat visszafolyatás közben forraljuk. A kapott oldatot 2 n sósavval 7 pH-értékre savanyítjuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk, 2 n sósavval 5 pH-értékre savanyítjuk és 10°-ra lehűtjük. A kivált szilárd anyagot kiszűrjük és jeges vízzel mossuk, majd 100 ml ecetsavból kevés oldatlan anyag kiszűrése után átkristályosítva 5,23 g 2-benziloxi-5-klórbenzoészavat kapunk. Olvadáspontja 113—115°.

b) (ii) A kiindulási anyagként használt 2,5-dibenziloxibenzoészavat a következő módon állítjuk elő:

16,8 g gentizinsav-metilészter és 7,0 g vízmentes káliumkarbonát keverékéhez 150 ml vízmentes szulfolánban keverés közben 12,7 g benzilkloridot adunk, majd a keveréket 4 óra hosszat 100°-on melegítjük. Ezután a reakciókeveréket 800 ml vízbe öntjük és a kivált szilárd anyagot kiszűrjük, majd etanolból aktívszén jelenlétében átkristályosítva 10,7 g 5-benziloxiszalicilsav-metilésztert kapunk. Ezt a 9,2 g észtert 3 óra hosszat 150°-on 2,5 g vízmentes káliumkarbonát és 4,52 g benzilklorid keverékével 100 ml vízmentes szulfolánban melegítjük, majd a keveréket lehűtjük és 700 ml jeges vízbe öntjük és a keveréket 2 ízben 300—300 ml dietiléterrel extraháljuk. Az éteres kivonatokat egyesítjük és bepároljuk, a maradék olajat 100 ml vízzel eldörzsöljük, majd az olajat elválasztjuk és a vizes réteget 25 ml dietiléterrel extraháljuk. Az olajat és a kivonatokat egyesítjük, majd nátriumklorid-oldattal mossuk, magnéziumszulfáton szárítjuk és bepárolva 12,7 g nyers 2,5-dibenziloxibenzoészav-metilésztert kapunk. Ebből az észterből 12,4 g-ot 400 ml 2 n vizes nátriumhidroxid-oldattal 2 óra hosszat visszafolyatás közben melegítünk, majd lehűlni hagyjuk.

A kivált nátriumsót kiszűrjük és 100 ml 6 n sósavval összekeverjük, majd a keveréket 5 percig visszafolyatás közben forraljuk és ezután lehűtjük. A kivált szilárd anyagot kiszűrjük, majd vízzel mossuk és szárítva 8,2 g 2,5-dibenziloxibenzoészavat kapunk. Olvadáspontja 107—108,5°.

b) (iii) A kiindulási anyagként használt 2,4-dibenziloxibenzoészavat a következő módon állítjuk elő:

48,0 g 2,4-dihidroxibenzoészavat, 21,5 g vízmentes káliumkarbonátot, 39,4 g benzilkloridot és 400 ml vízmentes szulfolánt keverés közben 20 óra hosszat 100°-on melegítünk. A reakciókeveréket ezután 2 liter vízbe öntjük, a kivált olajat elválasztjuk és a vizes réteget 300 ml dietiléterrel extraháljuk. Az éteres kivonatot bepároljuk, és a maradékot a fenti olajos réteggel egyesítjük, majd 500 ml vízzel mosva a szulfolánt eltávolítjuk, ezután nátriumklorid-oldattal mossuk, a vizes mosófolyadékot 400 ml dietiléterrel extraháljuk és az egyesített olajat és éteres kivonatot szárítjuk, majd bepárolva 64 g nyers, 2,4-dihidroxibenzoészav-benzilésztert kapunk. Olvadáspontja 83—88°. Ebből az észterből 20 g-ot 17,0 g vízmentes káliumkarbonát és 22,8 g benzilklorid keverékével 300 ml vízmentes szulfolánban 140°-on 3 óra hosszat keverünk. Ezután lehűtjük és 1500 ml vízbe öntjük, majd sósavval 7 pH-értékre semlegesítjük. A kivált nyers 2,4-dibenziloxibenzoészav-benzilésztert 400 ml 2 n vizes nátriumhidroxid-oldat és 50 ml etanol keverékével 10 óra hosszat visszafolyatás közben forraljuk. Az oldatot lehűtjük, majd sok vízzel hígítjuk és 2 n sósavval megsavanyítjuk. A fehér, szilárd anyagot kiszűrjük és etanolból átkristályosítva 16,8 g 2,4-dibenziloxibenzoészavat kapunk. Olvadáspontja 126—128°.

b) (iv) A kiindulási anyagként használt 2-benziloxi-5-metilbenzoészavat a következő módon állítjuk elő:

5-Metilszalicilsavat metanollal és kénsavval Brunner módszere [Monatsh. 34, 916 (1913)] szerint reagáltatva 5-metilszalicilsav-metilésztert kapunk. Forráspontja 10 Torr nyomáson 115—116°. 12,0 g észtert 9,1 g benzilkloriddal és 5,0 g vízmentes káliumkarbonáttal 90 ml vízmentes szulfolánban 22 óra hosszat 100°-on melegítünk. A keveréket ezután 1200 ml jeges vízbe öntve 17,6 g 2-benziloxi-5-metilbenzoészav-metilésztert kapunk. 4,3 g észtert 100 ml 2 n vizes nátriumhidroxid-oldattal 2 óra hosszat visszafolyatás közben forralunk, majd lehűtjük, vízzel hígítjuk és tömény sósavval 2 pH-értékre savanyítva 3,65 g 2-benziloxi-5-metilbenzoészavat kapunk. Olvadáspontja 98—100°.

b) (v) A kiindulási anyagként használt 2-benziloxi-4-metoxibenzoészavat a következő módon állítjuk elő:

12 g 2,4-dihidroxibenzoészav-metilésztert [készül 2,4-dihidroxibenzoészavból Brunner módszere szerint, Monatsh. 34, 916 (1913)] 12,2 g metiljodiddal és 4,95 g vízmentes káliumkarbonáttal 140 ml vízmentes szulfolánban 60—70°-on reagáltatunk. Nyolc óra múlva további 12,2 g metiljodidot adunk hozzá és további 14 óra hosszat melegítjük. A metiljodid feleslegét elpárologtatjuk és a reakciókeveréket 1 liter jeges vízbe öntjük, majd 2 n vizes ecetsavval megsavanyítjuk. A kivált szilárd anyagot kiszűrjük és vízzel mosva 10,8 g 2-hidrox-4-metoxibenzoészav-metilésztert kapunk. Olvadáspontja 47—50°. A termék kovasavgélén kloroformmal eluált mintája 49—51°-on olvad. A kapott nyers 2-hidrox-4-metoxibenzoészav-metilészterből 2,0 g-ot 1,88 g benzilkloriddal és 0,76 g vízmentes káliumkarbonáttal 15 ml vízmentes szulfolánban 100 °C-on 16 óra hosszat melegítünk, majd

300 ml jeges vízbe öntjük. A reakciókeveréket dietiléterrel extraháljuk, majd a kivonatot 0°-on néhány ízben 0,5 n vizes nátriumhidroxid-oldattal mossuk, majd megszáritjuk és bepárolva olaj alakjában 2,5 g nyers 2-benziloxi-4-metoxibenzoészav-metilésztert kapunk. Ezt a terméket 100 ml 2 n vizes nátriumhidroxid és 20 ml etanol elegyével visszafolyatás közben 3 óra hosszat forraljuk. Ezután a keverékhez 100 ml vizet adunk, majd lehűtjük és 2 ízben 50—50 ml dietiléterrel extraháljuk. A vizes réteget 10°-ra lehűtjük és tömény sósavval 2 pH-értékre megsavanyítva 1,6 g 2-benziloxi-4-metoxibenzoészavat kapunk. Olvadáspontja 99—101°.

## 19. példa

6,16 g 2,3-dihidroxibenzoészavat és 6,8 g propiljodidot hozzáadunk 20 ml 25 s/tf.%-os vizes káliumhidroxid-oldat, 50 ml víz és 50 ml etanol keverékéhez, és 5 óra hosszat visszafolyatás közben keverjük. Ezután hozzáadunk további 17 g propiljodidot és a reakciókeveréket 4 óra hosszat visszafolyatás közben forraljuk, miközben szilárd káliumhidroxidot adunk hozzá részletekben a pH-érték 10 körül tartásához. Ezután a reakciókeverékhez óvatosan színtelenítő aktív szenet adunk, a reakciókeveréket forrón szűrjük és a szüredéket tömény sósavval 1 pH-értékre savanyítjuk. A kapott szilárd anyagot kiszűrjük és 2 n vizes ammóniumhidroxid-oldatban feloldjuk és az oldatot aktív szénrel derítjük, szűrjük és a szüredéket sósavval 1 pH-értékre savanyítva 5,1 g 3-propoxiszalicilsavat kapunk. Olvadáspontja 114—118°.

A fentiek szerint járunk el, de a kiindulási anyagként használt propiljodidot megfelelő mennyiségű etiljodiddal helyettesítve 3-etoxiszalicilsavat kapunk. Olvadáspontja vizes etanolból átkristályosítva 157°.

## 20. példa

Amin és munkatársai [J. Indian Chem. Soc., 41, 833 (1964)] módszere szerint a 2-acetoxi-5-metilbenzoészav előállítását alapján 3-acetil-5-metilszalícilsavat állítunk elő. Olvadáspontja 132—134°.

## 21. példa

A 14. példában ismertetett módszer szerint állítjuk elő a következő vegyületeket:

- 5-terc-butilszalícilsav, op. 150—152°,
- 5-szek-butilszalícilsav, op. 65—68°,
- 5-fluorszalicilsav, op. 179—180° és
- 5-klórszalícilsav, op. 171—172°.

## 22. példa

A 20. példában megadott módszer szerint eljárva, de a kiindulási anyagként használt 2-acetoxi-5-metilbenzoészav helyett a következő vegyületek megfelelő mennyiségét használjuk:

- 2-acetoxi-5-klórbenzoészav,
- 2-acetoxi-5-brómbenzoészav,
- 2-acetoxi-5-fluorbenzoészav,
- 5-etil-2-propioniloxibenzoészav,

- 2-benzoiloxi-5-metilbenzoészav,
- 2-acetoxi-4,5-dimetilbenzoészav,
- 2-acetoxi-5-propilbenzoészav és
- 5-metil-2-propioniloxibenzoészav,

és a következő vegyületeket kapjuk:

- 3-acetil-5-klórszalícilsav, op. 139—140°,
- 3-acetil-5-brómszalícilsav, op. 145—146°,
- 3-acetil-5-fluorszalicilsav, op. 157—159°,
- 5-etil-3-propionilszalícilsav, op. 135—136°,
- 3-benzoil-5-metilszalícilsav, op. 152—154°,
- 3-acetil-4,5-dimetilszalícilsav, op. 168—171°,
- 3-acetil-5-propilszalícilsav, op. 95—96°,
- 5-metil-3-propionilszalícilsav, op. 110°.

15

## 23. példa

3,88 g 5-terc-butilszalícilsav 80 ml széndiszulfiddal készült és erőteljesen kevert oldatához részletekben 8,8 g vízmentes alumíniumkloridot adunk. A keveréket fokozatosan visszafolyatási hőmérsékletre melegítjük, majd 15 perc alatt hozzácepegtetünk 3,45 g acetilkloridot. Ezután a reakciókeveréket 20 óra hosszat visszafolyatás közben erőteljesen keverjük, majd hozzáadjuk 80 ml kloroform, 100 g jég és 20 ml tömény sósav keverékéhez és további 1 óra hosszat keverjük. Ezután a szerves réteget elválasztjuk, 3 ízben 20—20 ml vízzel mossuk és vízmentes nátriumsulfáton szárítjuk, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A kapott szilárd anyagot etilacetáttól átkristályosítva 2,3 g 3-acetil-5-terc-butilszalícilsavat kapunk. Olvadáspontja 159—161°.

A fentiek szerint járunk el, de a kiindulási anyagként használt 5-terc-butilszalícilsav helyett megfelelő mennyiségű 5-szek-butilszalícilsavat használva 3-acetil-5-szek-butilszalícilsavat kapunk. Olvadáspontja etilacetáttól alacsony hőmérsékleten átkristályosítva 131—133°.

40

## 24. példa

Az 5-formilszalícilsavat Wayne és munkatársai [J. Chem. Soc., 121, 1022 (1922)] módszere szerint állítottuk elő. Az 5-formilszalícilsavat az anyalúgból oldhatatlan báriumsója alakjában különítettük el.

45

## 25. példa

A 3-formil-5-metilszalícilsavat (op. 190—194°, vizes metanolból átkristályosítva) 5-metilszalícilsavból a 3 833 660 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett módszerrel állítottuk elő.

55

## 26. példa

15,0 g 3-formil-2-hidroxiacetofenont 5 és 10° között 1 óra alatt hozzáadjuk frissen készített 23,15 g ezüstoxid 300 ml 0,9 n vizes nátriumhidroxid-oldattal készített és kevert szuszpenziójához. Ezután a keveréket további 1 óra hosszat keverjük. Az ezüstöt szűrővel elválasztjuk, majd a kapott narancsszínű oldatot aktív szénrel derítjük és szűrjük és tömény sósavval megsavanyítjuk. A kapott csapadékot összegyűjtjük és vízből aktív szén jelenlétében

65

átkristályosítva 9,4 g 3-acetilszalícilsavat kapunk. Olvadáspontja 135—136°.

A 3-formil-2-hidroxiacetofenon kiindulási anyagot a következő módon állítjuk elő:

40,9 g 2-hidroxi-3-propenilacetofenon 600 ml vízmentes etilacetáttal készült oldatát —65 és —70° közötti hőmérsékletre hűtjük. Ezután az oldaton 2% ózont tartalmazó oxigénáramot vezetünk keresztül, amíg az oldat sárga színe eltűnik és fehér csapadék képződik és már több ózont nem nyel el (ez a kiáramló gázból káliumjodiddal a jód hirtelen felszabadulásával állapítható meg). Ezután a reakciókeverékhez 60 ml dimetilszulfidot adunk, majd hagyjuk 2 óra alatt szobahőmérsékletre melegedni és ezután 15 óra hosszat szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk és a maradékhoz 200 ml vizet adunk. A kapott szilárd anyagot 250 ml dietiléterrel extraháljuk. Az éteres réteget 3 ízben 20 ml vízzel mossuk, majd vízmentes nátriumszulfáton szárítjuk, ezután az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot petroléter (fp. 60—80°) és széntetraklorid elegyből átkristályosítva 20,0 g 3-formil-2-hidroxiacetofenont kapunk. Olvadáspontja 67—69°.

A kiindulási anyagként használt 2-hidroxi-3-propenilacetofenont a következő módon állítjuk elő:

100 g 3-allil-2-hidroxiacetofenon 300 ml toluollal készült oldatához 5 g bisz(benzonitril)-palládiumkloridot adunk. Ezután a reakciókeveréket szűrjük és a szüredékből az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A kapott olajat frakcionáltan desztillálva 90 g 2-hidroxi-3-propenilacetofenont kapunk. Forráspontja 18 Torr nyomáson 153—155°.

A kiindulási anyagként használt 3-allil-2-hidroxiacetofenont Takuhashi és munkatársai [J. Pharm. Soc. Japán, 74, 48—51 (1954)] módszere szerint állítottuk elő.

#### 27. példa

1,03 g N,N'-diciklohexilkarbodiimidet hozzáadjuk 1,48 g 2-benziloxi-5-trifluormetilbenzoesav és 0,425 g vízmentes 5-aminotetrazol 25 ml vízmentes piridinnel készült oldatához, majd szobahőmérsékleten 20 óra hosszat keverjük. A reakciókeverékből a piridint vákuumban eltávolítjuk és a maradékhoz 75 ml 4 n ammóniumhidroxid-oldatot adunk, majd 1 óra hosszat keverjük. Az oldatlan N,N'-diciklohexilkarbamidot kiszűrjük és a szüredéket tömény sósavval megsavanyítjuk. A szilárd csapadékot etanolból átkristályosítva 1,25 g 2-benziloxi-5-trifluormetil-N-(tetrazol-5-il)-benzamidot kapunk. Olvadáspontja bomlás közben 248—249°.

A kiindulási anyagként használt 2-benziloxi-5-trifluormetilbenzoesavat a következő módon állítjuk elő:

0,08 g poralakú nátriumhidridet hozzáadjuk 15 ml vízmentes benzilalkoholhoz és a keveréket melegítés közben reagáltatjuk. A reakciókeverékhez ezután 0,62 g 2-klór-5-trifluormetilbenzonitrilt adunk és keverés közben 20 óra hosszat 90 és 95° között melegítjük. Ezután a reakciókeverékhez 10 ml benzilalkoholt adunk, szűrjük és a szüredéket vákuumban bepároljuk. A kapott olajhoz ezután 6 g nátriumhidroxid 30 ml 95%-os vizes etanollal készült oldatát adjuk, és visszafolyatás közben melegítjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a maradékhoz 25 ml vizet és 25 ml dietilétert adunk, és keverés után a rétegeket szétválasztjuk. A vizes réteget tömény sósavval megsavanyítjuk. A csapadékot kiszűrjük

és vízből átkristályosítva 0,35 g 2-benziloxi-5-trifluormetilbenzoesavat kapunk. Olvadáspontja 94—95°.

A kiindulási anyagként használt 2-klór-5-trifluormetilbenzonitrilt Garder és munkatársai [Arzneimittel Forschung, 13, 802 (1963)] módszere alapján állítottuk elő.

#### 28. példa

0,8 ml trifluoecetsavat hozzáadjuk 10 ml vízmentes 2,6-lutidinhez, majd a keverékhez 0,885 g 3-ciano-5-metilszalícilsavat, 0,65 g nátriumazidot és 20 mg litiumkloridot adunk és visszafolyatás közben 20 óra hosszat melegítjük. Ezután a reakciókeveréket 20 ml vízzel hígítjuk és tömény sósavval megsavanyítjuk. A kapott csapadékot összegyűjtve és nagymennyiségű ecetsavból átkristályosítva 0,65 g 5-metil-3-(tetrazol-5-il)-szalícilsavat kapunk. Olvadáspontja bomlás közben 290—292°.

#### 29. példa

3,6 g 3-formil-5-metilszalícilsavat feloldunk 20 ml dimetilformamidban és hozzáadjuk 1,53 g hidroxilamin-hidrokloridot. A reakciókeveréket 10 percig visszafolyatás közben melegítjük, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékhoz 20 ml vizet és 10 ml 2 n sósavat adunk. A kivált csapadékot kiszűrjük és vizes metanolból átkristályosítva 2,7 g 3-ciano-5-metilszalícilsavat kapunk. Olvadáspontja 193—194°.

Az előzők szerint járunk el, de a kiindulási anyagként használt 3-formil-5-metilszalícilsav helyett megfelelő mennyiségű 3-formilszalícilsavat és 5-formilszalícilsavat használva 3-cianoszalicilsavat (op. 213—214°) és 5-cianoszalicilsavat (op. 217—220°) kapunk.

#### 30. példa

5,0 g 3-aminoszalicilsav 75 ml ecetsavval készült szuszpenzióját 2 n sósavval lassan addig rázzuk, amíg oldatot kapunk. Az oldathoz ezután 20 ml 40 s/ff.°-os formaldehid-oldatot és 2 g 5%-os palládiumszén-katalizátort adunk és a reakciókeveréket 25°-on és légköri nyomáson 18 óra hosszat hidrogénezzük. Ezután a katalizátort kiszűrjük, a szüredéket vákuumban bepároljuk és a kapott maradékot 100 ml 2 n sósavban feloldjuk, majd tömény, vizes ammóniumhidroxid-oldattal 5 pH-értékre állítjuk. A reakciókeveréket 24 óra hosszat hűtőszekrényben állni hagyjuk. A csapadékot összegyűjtve 3,0 g 3-dimetilaminoszalicilsavat kapunk. Olvadáspontja bomlás közben 273—277°.

#### 31. példa

5,5 g klórhangyasav-benzilésztert 0°-on 5 perc alatt hozzáadjuk 4,6 g 5-aminoszalicilsav 25 ml vízmentes piridinnel készült szuszpenziójához. A reakciókeveréket hagyjuk 25°-ra melegedni, majd 20 óra hosszat keverjük és ezután 100 g jég és 50 ml tömény sósav keverékébe öntjük. A kivált csapadékot kiszűrjük, 50 ml etanolban feloldjuk és kevés aktívszénnel derítjük. A keveréket

szűrjük és a szüredéket vákuumban bepárolva 2,2 g 5-benziloxikarbonilamino-szalicilsavat kapunk. Olvadáspontja 222—224°.

A fentiek szerint járunk el, de a kiindulási anyagként 5 használt 5-aminosalicilsav helyett megfelelő mennyiségű 4-aminosalicilsavat használva 4-benziloxikarbonilamino-szalicilsavat kapunk. Olvadáspontja 184—186°.

### 32. példa

1,82 g 2-hidroxiizoftálsavat és 2,17 g N,N'-diciklohexilkarbodiimidet együtt feloldunk 30 ml vízmentes piridinben és a keveréket 2 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük. A reakciókeverékhez ezután 5 ml vízmentes terc-butilamint adunk és 20 óra hosszat 60°-on keverjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk és a maradékhoz 50 ml telített vizes nátriumhidrogénkarbonátoldatot adunk. A keveréket 15 percig keverjük és az oldatlan N,N'-diciklohexilkarbamidot kiszűrjük és a szüredéket aktívszénrel derítjük, majd ismét szűrjük. A szüredéket tömény sósavval megsavanyítjuk és a kivált fehér csapadékot kiszűrjük és petroléter (fp. 60—80°) és benzol elegyéből átkristályosítva 1,2 g 3-terc-butilkarbamoil-szalicilsavat kapunk. Olvadáspontja 191—195°.

### 33. példa

9,0 g 5-acetilszalicilsavat feloldunk 20 ml tömény kénsavban. Az oldatot ezután 0°-ra lehűtjük és keverés közben hozzácsepegtetjük 3,8 ml tömény salétromsav (d=1,42) és 3,8 ml tömény kénsav keverékét olyan ütemben, hogy a hőmérséklet 5° fölé ne emelkedjen. Ezután a reakciókeveréket 5 óra hosszat 0°-on állni hagyjuk, majd 100 ml jeges vízbe öntjük. A kivált szilárd anyagot kiszűrjük és vízből átkristályosítva 8,6 g 5-acetil-3-nitroszalicilsavat kapunk. Olvadáspontja 192—193°.

### 34. példa

A 3,5-diacetil-2,4-dihidroxibenzoésavat Amin és munkatársai [J. Ind. Chem. Soc., 29, 351 (1952)] módszere szerint állítottuk elő.

A következő példák gyógyszerkészítmények előállítását szemléltetik:

#### I. példa

600 mg porított 2-hidroxi-3-metoxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamidot és 150 mg YN emulgeálószer (repcemagolajból származó foszfáidsavak ammóniumvegyületeinek keveréke) 20 ml-es alumíniumtartályba töltünk. Ezután hozzáadunk 2,7 g triklórmonofluorometánt, 9,4 g diklórdifluorometánt és 4,4 g diklórtetrafluorometánt összesen 12,5 ml ösztérfogatban. A tartályra 0,05 ml-es adagokat biztosító adagolószepet helyezünk. Mindegyik adag (0,05 ml szuszpenzió alapján) permet 2,4 mg 2-hidroxi-3-metoxi-N-(tetrazol-5-il)-benzamidot tartalmaz.

#### II. példa

Perorális beadásra alkalmas kapszulákat készítettünk zselatinkapszulákba a következő 255 mg-nyi keverékből:

|                                                       |        |
|-------------------------------------------------------|--------|
| 3-acetil-2-hidroxi-5-metil-N-(tetrazol-5-il)-benzamid | 150 mg |
| tejcukor                                              | 50 mg  |
| keményítő                                             | 50 mg  |
| magnéziumsztearát                                     | 2,5 mg |
| aerosil                                               | 2,5 mg |

#### Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az I általános képletű N-(5-tetrazolil)-benzamid-származékok és gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására — ebben a képletben R<sup>1</sup> jelentése fluor-, klór- vagy brómatom, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 1—6 szénatomos alkil-, alkoxi-, 1—4 szénatomos alkiltio-, alkilszulfonil-, alkanoilamino- vagy alkilszulfamoi-csoport, és az utóbbi csoport 1—6 szénatomos; vagy dialkilszulfamoi- vagy dialkilamino-csoport, ahol a két alkilcsoport egymástól függetlenül 1—4 szénatomos; vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 2—6 szénatomos alkanoil- vagy alkilkarbamoi-csoport vagy hidroxil-, formil-, nitro-, trifluorometil-, fenil-, benziloxikarbonilamino-, amino-, szulfamoi-, ciano-, tetrazol-5-il-, kaboxil- vagy benzoilcsoport, és n értéke 1, 2 vagy 3, és az R<sup>1</sup> szubsztituensek egymástól függetlenek, ha n értéke 2 vagy 3 — azzal jellemezve, hogy

a) 5-amino-tetrazolt egy II általános képletű karbonsavval vagy reakcióképes származékával, előnyösen halogenidjével, célszerűen kloridjával vagy bromidjával vagy 1—4 szénatomos alkilszterével reagáltatunk — ebben a képletben R<sup>2</sup> fluor-, klór- vagy brómatomot vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 1—6 szénatomos alkil-, alkoxi-, 1—4 szénatomos alkiltio-, alkilszulfonil-, alkanoilamino- vagy alkilszulfamoi-csoportot jelent, és az utóbbi csoport 1—6 szénatomos; vagy dialkilszulfamoi- vagy dialkilamino-csoportot jelent, és a két alkilcsoport egymástól függetlenül 1—4 szénatomos; vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 2—6 szénatomos alkanoil- vagy alkilkarbamoi-csoportot vagy hidroxil-, formil-, nitro-, trifluorometil-, fenil-, benziloxikarbonilamino-, szulfamoi-, ciano-, tetrazol-5-il-, karboxil- vagy benzoilcsoportot jelent, azzal a megszorítással, hogy R<sup>2</sup> hidroxil- és karboxilcsoporttól eltérő jelentésű, ha a reakcióképes származék 1—4 szénatomos alkilszter, illetve R<sup>2</sup> alkanoilamino-, hidroxil-, benziloxikarbonilamino- és karboxilcsoporttól eltérő jelentésű, ha a reakcióképes származék jodid vagy bromid; és n értéke 1, 2 vagy 3, és az R<sup>2</sup> szubsztituensek egymástól függetlenek, ha n értéke 2 vagy 3 — vagy

b) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R<sup>1</sup> a tárgyi körben megadott jelentésű az alkiltio-, formil-, nitro- vagy benziloxikarbonilamino-csoport kivételével, és n értéke a tárgyi körben megadott, egy V általános képletű vegyületet — ebben a képletben R<sup>6</sup> jelentése fluor-, klór- vagy brómatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 1—6 szénatomos alkil-, alkoxi-, 1—4 szénatomos alkilszulfonil-, alkanoilamino- vagy alkilszulfamoi-csoport, és ez a csoport 1—6 szénatomos, vagy dialkilszulfamoi- vagy dialkilamino-csoport, ahol a két alkilcsoport egymástól függetlenül 1—4 szénatomos; vagy egyenes vagy elágazó szénláncú,

2—6 szénatomos alkanoil- vagy alkilkarbamoil-csoport, vagy hidroxil-, trifluorometil-, fenil-, amino-, szulfamoil-, ciano-, tetrazol-5-il-, karboxil- vagy benzoilcsoport, és  $q$  értéke 0, 1, 2 vagy 3, és az  $R^6$  szubsztituensek egymástól függetlenek, ha  $q$  értéke 2 vagy 3, és  $m$  értéke 0 vagy 1, és  $m$  és  $q$  összege 1, 2 vagy 3 — redukálunk, előnyösen hidrogénnel katalizátor jelenlétében szerves oldószerben, vagy

c) az I általános képlet keretébe tartozó VII általános képletű vegyületek előállítására — ebben a képletben  $R^8$  egyenes vagy elágazó szénláncú, 1—4 szénatomos alkil-csoportot jelent,  $R^9$  jelentése fluor-, klór- vagy brómatom, egyenes vagy elágazó szénláncú, 1—6 szénatomos alkil-, alkoxi-, 1—4 szénatomos alkilszulfonil-, alkanoil amino- vagy alkilszulfamoil-csoport, és ez a csoport 1—6 szénatomos; vagy dialkil-szulfamoil-csoport, ahol a két alkilcsoport egymástól függetlenül 1—4 szénatomos; vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 2—6 szénatomos alkanoil- vagy alkilkarbamoil-csoport, vagy nitro-, trifluorometil-, fenil-, benziloxikarbonilamino-, szulfamoil-, ciano-, tetrazol-5-il-, karboxil- vagy benzoilcsoport, és  $p$  értéke 0, 1 vagy 2, és az  $R^9$  szubsztituensek egymástól függetlenek, ha  $p$  értéke 2, vagy  $R^9$  a tetrazolil-karbamoil-csoporthoz képest para-helyzetben hidroxilcsoportot is képviselhet — egy VIII általános képletű vegyületben — ebben a képletben  $R^8$ ,  $R^9$  és  $p$  a fenti jelentésűek — az  $-SR^8$  alkiltiocsoportot alkilszulfonil-csoporttá oxidáljuk, előnyösen valamely persavval iners oldószerben vagy hidrogénperoxiddal, célszerűen valamely karbonsav jelenlétében, adott esetben melegítés közben, vagy

d) az I általános képlet keretébe tartozó IX általános képletű vegyületek előállítására — ebben a képletben  $R^{10}$  és  $R^{11}$  egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 1—4 szénatomos alkil-csoportot jelentenek,  $R^{12}$  jelentése fluor-, klór- vagy brómatom, egyenes vagy elágazó szénláncú, 1—6 szénatomos alkil-, alkoxi-, 1—4 szénatomos alkiltio- vagy alkilszulfonil-csoport vagy dialkilamino-csoport, ahol a két alkilcsoport egymástól függetlenül 1—4 szénatomos; vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 2—6 szénatomos alkanoil-csoport vagy hidroxil-, formil-, nitro-, trifluorometil-, fenil-, ciano-, tetrazol-5-il-, karboxil- vagy benzoilcsoport, és  $p$  értéke 0, 1 vagy 2, és az  $R^{12}$  szubsztituensek egymástól függetlenek, ha  $p$  értéke 2 — egy X általános képletű amint — ebben a képletben  $R^{10}$  és  $R^{11}$  a fenti jelentésűek — egy XI általános képletű vegyülettel reagáltatunk — ebben a képletben  $R^{12}$  és  $p$  a fenti jelentésűek —, vagy

e) az I általános képlet keretébe tartozó XIII általános képletű vegyületek előállítására — ebben a képletben  $R^{13}$  jelentése fluor-, klór- vagy brómatom, egyenes vagy elágazó szénláncú, 1—6 szénatomos alkil-, alkoxi-, alkilszulfonil-, alkanoilamino-, vagy alkilszulfamoil-csoport, és ez a csoport 1—6 szénatomos, vagy dialkil-szulfamoil- vagy dialkilamino-csoport, ahol a két alkilcsoport egymástól függetlenül 1—4 szénatomos; vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 2—6 szénatomos alkanoil- vagy alkilkarbamoil-csoport, vagy hidroxil-, formil-, nitro-, trifluorometil-, amino-, szulfamoil-, ciano-, tetrazol-5-il- vagy karboxilcsoport, és  $p$  értéke 0, 1 vagy 2, és az  $R^{13}$  szubsztituensek egymástól függetlenek, ha  $p$  értéke 2,  $r$  értéke 1 vagy 2, és  $r$  és  $p$  összege 1, 2 vagy 3 — egy XIV általános képletű vegyületet — ebben a képletben  $R^{13}$ ,

$r$  és  $p$  a fenti jelentésűek — nitrálunk, előnyösen tömény salétromsav és tömény kénsav elegyével, vagy

f) az I általános képlet keretébe tartozó XV általános képletű vegyületek előállítására — ebben a képletben  $R^{14}$  fluor-, klór- vagy brómatomot vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 1—6 szénatomos alkil-, alkoxi-, 1—4 szénatomos alkiltio-, alkilszulfonil-, alkanoilamino-, vagy alkilszulfamoil-csoportot jelent, és ez a csoport 1—6 szénatomos; vagy dialkil-szulfamoil- vagy dialkil-amino-csoportot jelent, ahol a két alkilcsoport egymástól függetlenül 1—4 szénatomos; vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 2—6 szénatomos alkanoil- vagy alkilkarbamoil-csoportot vagy hidroxil-, formil-, nitro-, trifluorometil-, fenil-, szulfamoil-, ciano-, tetrazol-5-il-, karboxil- vagy benzoilcsoportot jelent,  $p$  értéke 0, 1 vagy 2, és az  $R^{14}$  szubsztituensek egymástól függetlenek, ha  $p$  értéke 2 — egy XVI általános képletű vegyületet — ebben a képletben  $R^{14}$ ,  $r$  és  $p$  a fenti jelentésűek — ecetsavval és hidrogénbromiddal reagáltatunk,

és bármely eljárásváltozattal kapott I általános képletű vegyületet kívánt esetben gyógyszerileg elfogadható sójává átalakítjuk. (Elsőbbsége: 1977. november 3.)

2. Eljárás az I általános képletű N-(5-tetrazolil)-benzamid-származékok és gyógyszerileg elfogadható sóik előállítására — ebben a képletben  $R^1$  jelentése fluor-, klór- vagy brómatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 1—6 szénatomos alkil-, alkoxi-, 1—4 szénatomos alkiltio-, alkilszulfonil-, alkanoilamino-csoport; vagy dialkil-szulfamoil-csoport, ahol a két alkilcsoport egymástól függetlenül 1—4 szénatomos; vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 2—6 szénatomos alkanoilcsoport, vagy hidroxil-, formil-, nitro-, trifluorometil- vagy fenilcsoport; és  $n$  értéke 1, 2 vagy 3, és az  $R^1$  szubsztituensek egymástól függetlenek, ha  $n$  értéke 2 vagy 3 — azzal jelmezve, hogy

a) 5-amino-tetrazolt egy II általános képletű karbonsavval vagy reakcióképes származékával, előnyösen halogénidjével, célszerűen kloridjával vagy bromidjával vagy 1—4 szénatomos alkilészterével reagáltatunk — ebben a képletben  $R^2$  fluor-, klór- vagy brómatomot vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 1—6 szénatomos alkil-, alkoxi-, 1—4 szénatomos alkiltio-, alkilszulfonil-, alkanoilaminocsoportot jelent; vagy dialkil-szulfamoil-csoportot jelent, és a két alkilcsoport egymástól függetlenül 1—4 szénatomos, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 2—6 szénatomos alkanoilcsoportot vagy hidroxil-, formil-, nitro-, trifluorometil- vagy fenilcsoportot jelent, azzal a megszorítással, hogy  $R^2$  hidroxil- és karboxilcsoporttól eltérő jelentésű, ha a reakcióképes származék 1—4 szénatomos alkilészter, illetve  $R^2$  alkanoil-amino- és hidroxilcsoporttól eltérő jelentésű, ha a reakcióképes származék jodid vagy bromid; és  $n$  értéke 1, 2 vagy 3, és az  $R^2$  szubsztituensek egymástól függetlenek, ha  $n$  értéke 2 vagy 3 — vagy

b) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében  $R^1$  a tárgyi körben megadott jelentésű az alkiltio-, formil- és nitrocsoport kivételével, és  $n$  értéke a tárgyi körben megadott, egy V általános képletű vegyületet — ebben a képletben  $R^6$  jelentése fluor-, klór- vagy brómatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 1—6 szénatomos alkil-, alkoxi-, 1—4 szénatomos alkilszulfonil-, alkanoilamino-csoport vagy dialkil-szulfamoil-csoport, ahol a két alkilcsoport egymástól függetlenül 1—4 szénatomos; vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 2—6 szénatomos alkanoilcsoport vagy hidroxil-, tri-

fluormetil vagy fenilcsoport, és  $q$  értéke 0, 1, 2 vagy 3, és az  $R^6$  szubsztituensek egymástól függetlenek, ha  $q$  értéke 2 vagy 3, és  $m$  értéke 0 vagy 1, és  $m$  és  $q$  összege 1, 2 vagy 3 — redukálunk, előnyösen hidrogénnel katalizátor jelenlétében szerves oldószerben, vagy

c) az I általános képlet keretébe tartozó VII általános képletű vegyületek előállítására — ebben a képletben  $R^8$  egyenes vagy elágazó szénláncú, 1—4 szénatomos alkilcsoportot jelent,  $R^9$  jelentése fluor-, klór- vagy brómatom, egyenes vagy elágazó szénláncú 1—6 szénatomos alkil-, alkoxi-, 1—4 szénatomos alkilszulfonil-, alkanoil-amino-csoport; vagy dialkilszulfamoil-csoport, ahol a két alkilcsoport egymástól függetlenül 1—4 szénatomos; vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 2—6 szénatomos alkanoilcsoport vagy nitro-, trifluormetil- vagy fenilcsoport, és  $p$  értéke 0, 1 vagy 2, és az  $R^9$  szubsztituensek egymástól függetlenek, ha  $p$  értéke 2, vagy  $R^9$  a tetrazolil-karbamoil-csoporthoz képest para-helyzetben hidroxilcsoportot is képviselhet — egy VIII általános képletű vegyületben — ebben a képletben  $R^8$ ,  $R^9$  és  $p$  a fenti jelentésűek — az —  $SR^8$  alkiltiocsoportot alkilszulfonil-csoporttá oxidáljuk, előnyösen valamely persavval iners oldószerben vagy hidrogénperoxiddal, célszerűen valamely karbonsav jelenlétében, adott esetben melegítés közben, vagy

d) az I általános képlet keretébe tartozó IX általános képletű vegyületek előállítására — ebben a képletben  $R^{10}$  és  $R^{11}$  egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 1—4 szénatomos alkilcsoportot jelentenek,  $R^{12}$  jelentése fluor-, klór- vagy brómatom, egyenes vagy elágazó szénláncú, 1—6 szénatomos alkil-, alkoxi-, 1—4 szénatomos alkiltio- vagy alkilszulfonil-csoport, 2—6 szénatomos alkanoil-csoport vagy hidroxil-, formil-, nitro-, trifluormetil- vagy fenilcsoport, és  $p$  értéke 0, 1 vagy 2, és az  $R^{12}$  szubsztituensek egymástól függetlenek, ha  $p$  értéke 2 — egy X általános képletű amint — ebben a képletben  $R^{10}$  és  $R^{11}$  a fenti jelentésűek — egy XI általános képletű vegyülettel reagáltatunk — ebben a képletben  $R^{12}$  és  $p$  a fenti jelentésűek —, vagy

e) az I általános képlet keretébe tartozó XIII általános képletű vegyületek előállítására — ebben a képletben  $R^{13}$  jelentése fluor-, klór- vagy brómatom, egyenes vagy elágazó szénláncú 1—6 szénatomos alkil-, alkoxi-, alkilszulfonil-, alkanoilamino-csoport, és ez a csoport 1—6 szénatomos, vagy dialkilszulfamoil-csoport, ahol a két alkilcsoport egymástól függetlenül 1—4 szénatomos;

vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 2—6 szénatomos alkanoilcsoport, vagy hidroxil-, formil-, nitro- vagy trifluormetil-csoport, és  $p$  értéke 0, 1 vagy 2, és az  $R^{13}$  szubsztituensek egymástól függetlenek, ha  $p$  értéke 2,  $r$  értéke 1 vagy 2, és  $r$  és  $p$  összege 1, 2 vagy 3 — egy XIV általános képletű vegyületet — ebben a képletben  $R^{13}$ ,  $r$  és  $p$  a fenti jelentésűek — nitrálunk, előnyösen tömény salétromsav és tömény kénsav elegyével, vagy

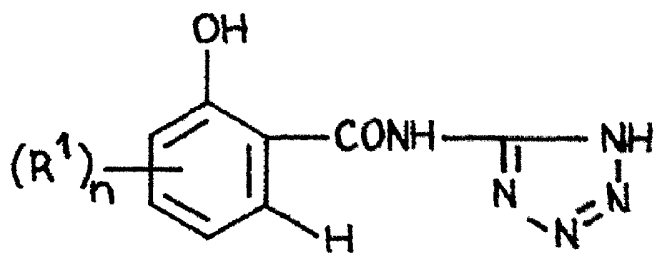
f) az I általános képlet keretébe tartozó XV általános képletű vegyületek előállítására — ebben a képletben  $R^{14}$  fluor-, klór- vagy brómatomot vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 1—6 szénatomos alkil-, alkoxi-, 1—4 szénatomos alkiltio-, alkilszulfonil-, alkanoilamino-csoportot jelent, vagy dialkilszulfamoil-csoportot jelent, ahol a két alkilcsoport egymástól függetlenül 1—4 szénatomos; vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 2—6 szénatomos alkanoilcsoportot vagy hidroxil-, formil-, nitro-, trifluormetil- vagy fenilcsoportot jelent,  $p$  értéke 0, 1 vagy 2, és az  $R^{14}$  szubsztituensek egymástól függetlenek, ha  $p$  értéke 2 —, egy XVI általános képletű vegyületet — ebben a képletben  $R^{14}$ ,  $r$  és  $p$  a fenti jelentésűek — ecetsavval és hidrogénbromiddal reagáltatunk,

és bármely eljárásváltozattal kapott I általános képletű vegyületet kívánt esetben gyógyszerként elfogadható sójává átalakítjuk. (Elsőbbsége: 1976. november 5.)

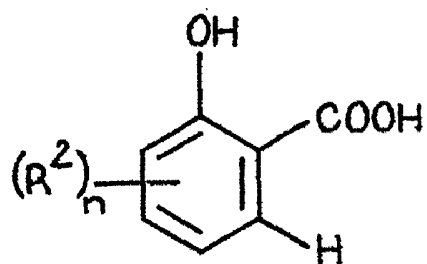
3. Az 1. igénypont szerinti bármely eljárásváltozat továbbfejlesztése hatóanyagként I általános képletű N-(tetrazol-5-il)-benzamid-származékot vagy gyógyszerként elfogadható sóját tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására — ebben a képletben  $R^1$  és  $n$  az 1. igénypont tárgyi körében megadott jelentésű — azzal jellemezve, hogy a hatóanyagot a gyógyszerkészítmények szokásos hordozó-, hígító-, töltő- és/vagy egyéb segédanyagaival együtt kikészítjük. (Elsőbbsége: 1977. november 3.)

4. A 2. igénypont szerinti bármely eljárásváltozat továbbfejlesztése hatóanyagként I általános képletű N-(tetrazol-5-il)-benzamid származékot vagy gyógyszerként elfogadható sóját tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására — ebben a képletben  $R^1$  és  $n$  a 2. igénypont tárgyi körében megadott jelentésű — azzal jellemezve, hogy a hatóanyagot a gyógyszerkészítmények szokásos hordozó-, hígító-, töltő- és/vagy egyéb segédanyagaival együtt kikészítjük. (Elsőbbsége: 1976. november 5.)

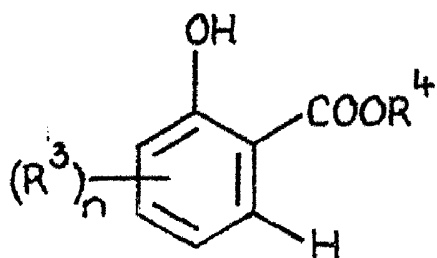
3 lap képletekkel



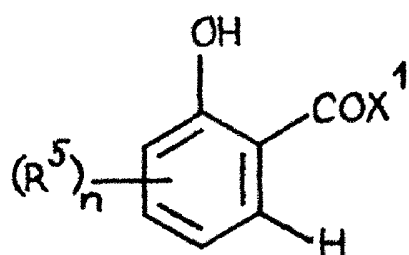
I



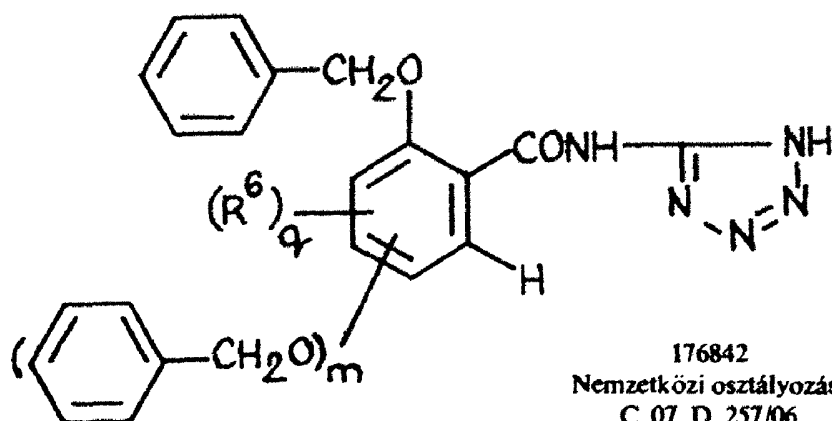
II



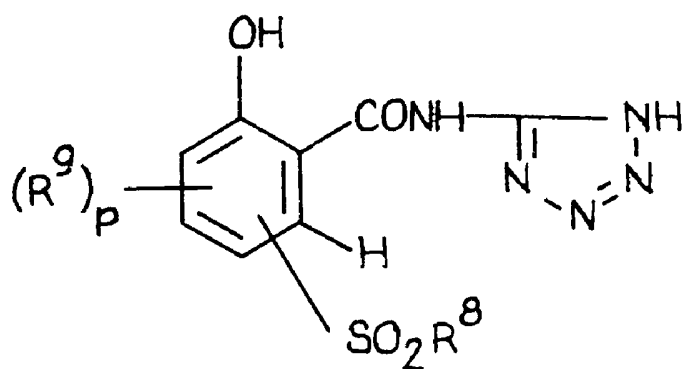
III



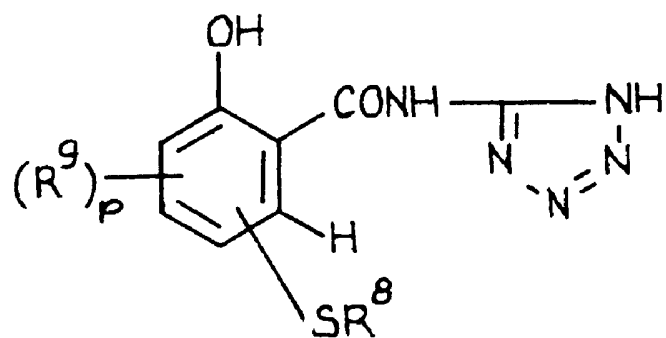
IV



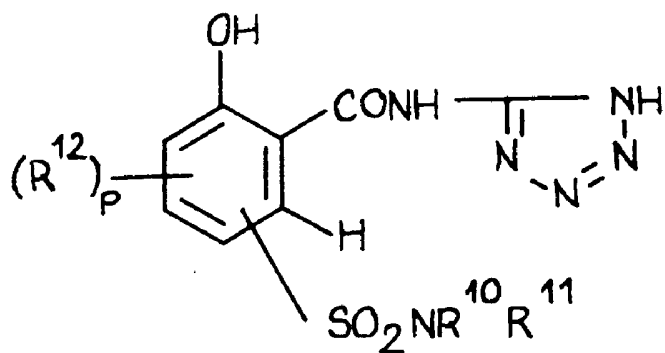
V



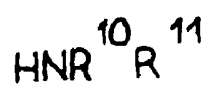
VII



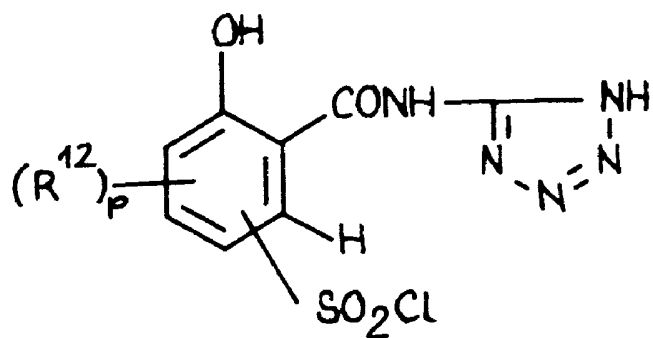
VIII



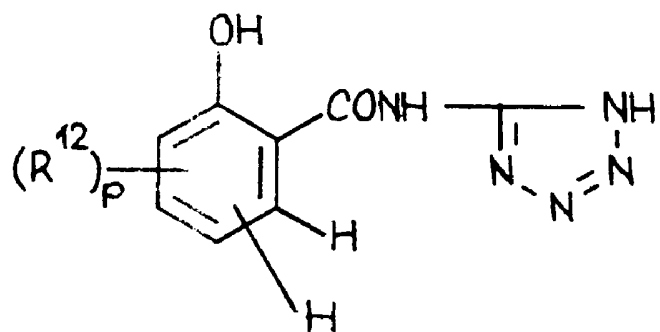
IX



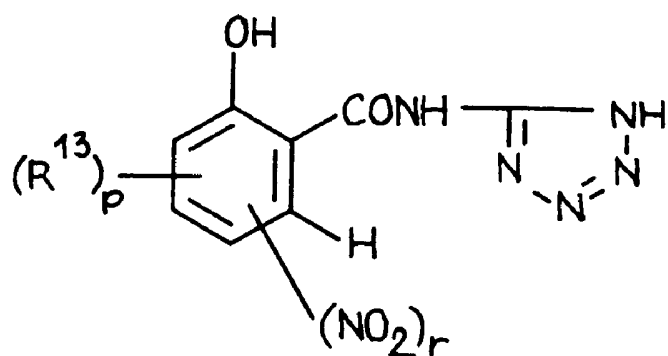
X



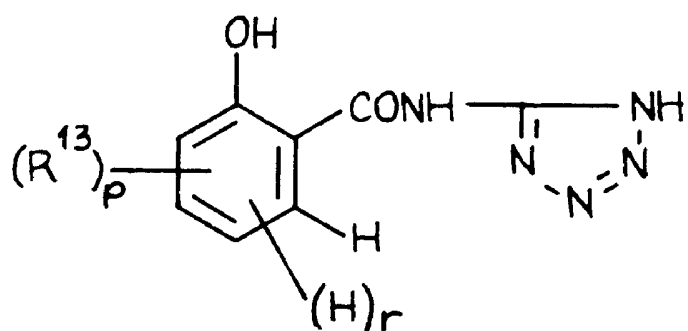
XI



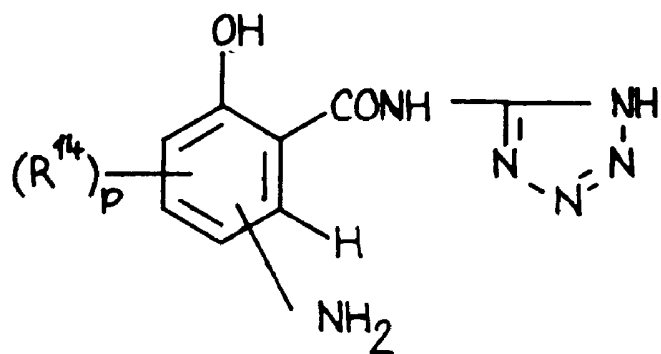
XII



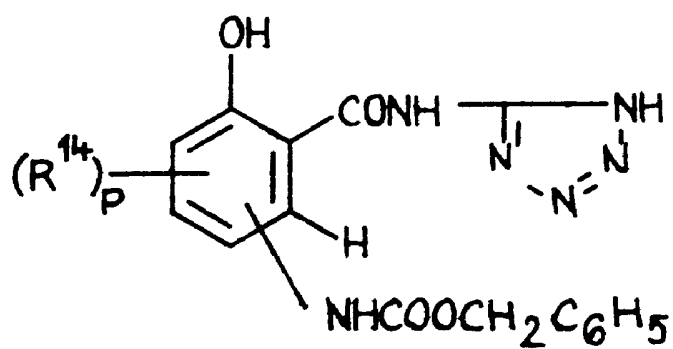
XIII



XIV



XV



XVI