

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) FI 886045 A7

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **886045**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D235/22

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **30.12.1988**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **30.12.1988**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **01.07.1989**

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

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

30.12.1987 HU 6131/87

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Chinoin Gyoguszer es Vegyeszeti Termekek, 1-5 To utca 1045 Budapest IV, Hungary, UNKARI, (HU)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Pálosi, Endre, Hungary, UNKARI, (HU)
2 •Korbonits, Dezso, Hungary, UNKARI, (HU)
3 •Molnár née Bako, Erzsébet, Hungary, UNKARI, (HU)
4 •Szvoboda née Kanzel, Ida, Hungary, UNKARI, (HU)
5 •Hársing, László, Hungary, UNKARI, (HU)
6 •Simon, György, Hungary, UNKARI, (HU)
7 •Virág, Sándor, Hungary, UNKARI, (HU)
8 •Gergely, Vera, Hungary, UNKARI, (HU)
9 •Mármorosi née Kellner, Katalin, Hungary, UNKARI, (HU)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

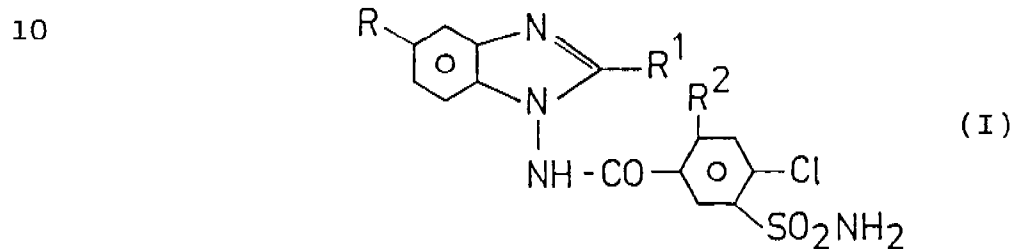
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Uusia 4-kloro-3-sulfamoylibensoehappohydratsideja, menetelmä niiden valmistamiseksi, niitä sisältäviä farmaseuttisia yhdisteitä ja niiden käyttö lääkeaineina

Nya 4-kloro-3-sulfamoylibensoesyrahydrazider, förfarande för deras framställning, dessa innehållande farmaceutiska kompositioner och deras användning som läkemedel

Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten 1-(4'-kloori-3'-sulfamoyylibentsooyyli)amino-bentsimidatsolijohdannaisten valmistamiseksi

5 Keksintö koskee uusien kaavan I mukaisten 1-(4'-kloori-3'-sulfamoyylibentsooyyli)amino-bentsimidatsolijohdannaisten ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistusta,



15 jossa kaavassa R on vety, trifluorimetyyli, karboksyyli, C₂₋₅-alkoksykarbonyyli, syano, bentsooyli, sulfamoyyli tai C₁₋₄-alkyyliisulfonyyli, R¹ on vety, suoraketjuinen tai haarautunut C₁₋₄-alkyyli, C₁₋₄-alkyyliitio, C₁₋₄-alkyyliisulfonyyli, bentsyyliitio, bentsyyliisulfonyyli, fenyyl, hydroksyyli tai merkaptio, R² on vety tai kloori. Näillä yhdisteillä on diureettinen ja salureettinen vaikutus.

25 Klooribentseenisulfonamidityyppejä diureetteja, jotka sisältävät vapaan karboksyyli-ryhmän bentseenirenkaassa (DE-hakemusjulkaisu 1 122 541 ja DE-hakemusjulkaisu 2 247 828), karboksyylihappoamidiryhmän (DE-hakemusjulkaisu 1 158 927) tai karboksyylihappohydratsidiryhmän (HUPatenttijulkaisut 150 352 ja 152 300), on kuvattu aikaisemmin. Siten ensimmäisen ryhmän furosemidista [DE-patenttijulkaisu 1 122 541, ja K. Sturm et al., Chem. Ber. 99, 328 (1966)], toisen ryhmän diapamidista [L.T. Blouin et

30

al., J. New Drugs 3, 302 (1963)] ja kolmannen ryhmän klo-
pamidista [E. Jucker et al., Arzneim.-Forsch. 13, 269
(1963)] tuli hyvin tunnettuja lääkkeitä.

5 Nyt kuvattujen kaavan I mukaisten yhdisteiden ke-
miallinen rakenne eroaa merkittävästi edellä mainituista
tunnetuista diureeteista.

10 Diureettista vaikutusta omaavia bentsimidatsoli-
tyyppisiä johdannaisia on kuvattu US-patenttijulkaisussa
4 420 487, mutta nämä yhdisteet eivät sisällä bentsoehap-
pohydratsidiosaa, ja siten niiden rakenne poikkeaa merkit-
sevästi kaavan I mukaisten yhdisteiden rakenteesta.

15 Kaavan I mukaisia yhdisteitä on verrattu dihydro-
klooritiatsidiin ja furosemidiin rotilla annostelemalla
5 mg/kg oraallinen testiannos. Jäljempänä esitetyn esimer-
kin 1 mukainen yhdiste osoittautui erityisen edulliseksi
erittyneen virtsan tilavuuden samoin kuin ionidiureesin
suhteen, ja sillä oli erittäin edullinen Na/K-indeksi.

20 On erityisen edullista, että erinomaisen tehokkuu-
tensa lisäksi kaavan I mukaisten yhdisteiden terapeuttinen
turvallisuus on parempi kuin "high-ceiling"-aineilla, kos-
ka diureesin ja salureesin käynnistyminen ja kulku eivät
ole liian nopeita ja voimakkaita. Niiden vaikutus kestää
24 tuntia annostelun jälkeen.

25 Esimerkissä 1 kuvatun yhdisteen lisäetu referenssi-
lääkkeisiin verrattuna on, että se ei aiheuta glukosin
siedon heikkenemistä suurillakaan annoksilla (30 mg/kg) ja
sillä ei ole merkittävää vaikutusta seerumin virtsahappo-
konsentraatioon tai kolesterolitasoon.

30 Kaavan I mukaisten yhdisteiden akuutti toksisuus on
oleellisesti alempi kuin vertailuun käytetyillä referens-

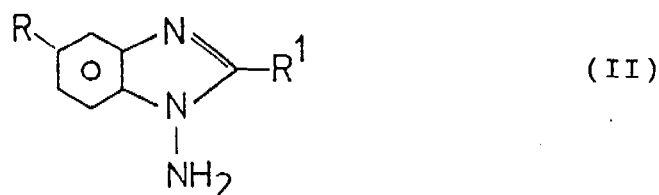
siläkkeillä, joten niiden terapeuttiset turvaindeksit ovat paljon paremmat.

Yhdisteiden verenpainetta alentavaa vaikutusta testattiin spontaanisti hypertensiivisillä (SH) urosrotilla käyttäen annosta 5 mg/kg. Esimerkin 1 yhdiste sai aikaan 21,1 % verenpaineen laskun 12 tunnin kuluessa annostelusta. Referenssilääkkeenä käytetty furosemiidi sai aikaan samanlaisen verenpaineen laskun annoksella 100 mg/kg.

Kaavan I mukaisia bentsimidatsolijohdannaisia ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan valmistaa siten, että

a) 1-aminobentsimidatsolijohdannainen, jonka kaava on

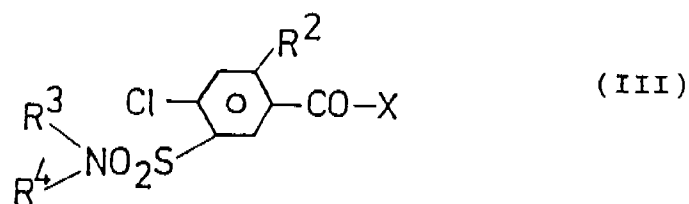
15



20

jossa R ja R¹ tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan karboksyylihappojohdannaisen kanssa, jonka kaava on

25

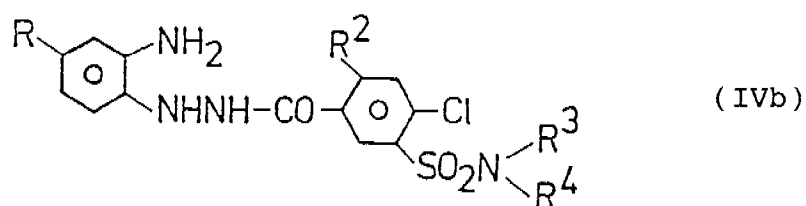


30

jossa X on kloori, hydroksyyli, $-\text{OCH}_2\text{CN}$, metoksi, etoksi, $-\text{OCOOCH}_3$ tai $-\text{OCOOCH}_2\text{C}_2\text{H}_5$, R^2 tarkoittaa samaa kuin edellä, ja R^3 ja R^4 tarkoittavat vetyä tai R^3 ja R^4 muodostavat yhdessä ryhmän $=\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$, ja mahdollinen suojaryhmä poistetaan alkalisisessa väliaineessa, tai

b) 2-aminofenyylihydratsiinijohdannainen, jonka kaava on

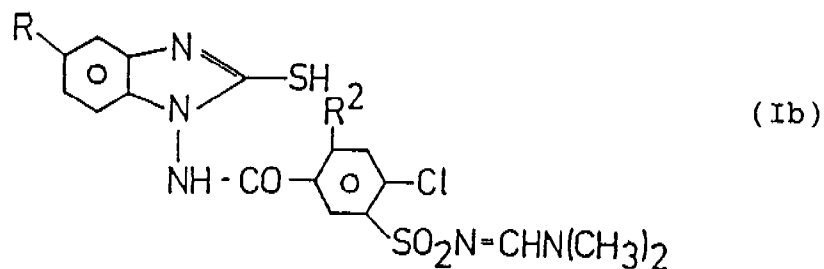
10



15

jossa R , R^2 , R^3 ja R^4 tarkoittavat samaa kuin edellä, saate-
taan reagoimaan rikkihiilen, kaliumetyyliksantaatin tai
tiofosgeenin kanssa, ja, kun saadaan yhdiste, jonka kaava
on

20

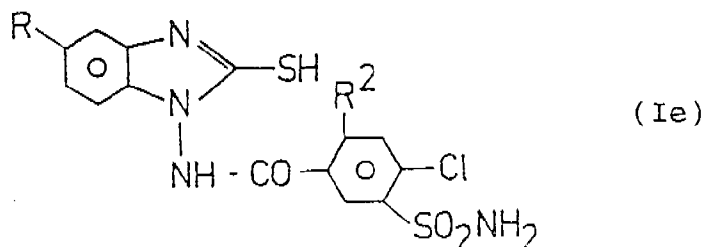


25

jossa R ja R^2 tarkoittavat samaa kuin edellä, poistetaan
suojaryhmä alkalisisessa väliaineessa, jolloin saadaan yh-
diste, jonka kaava on

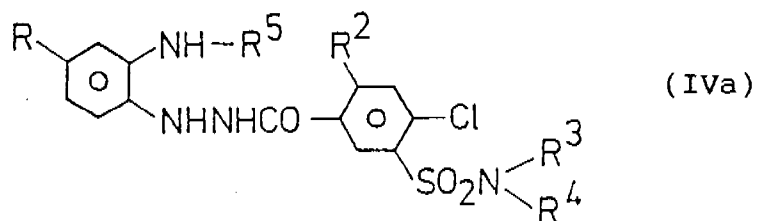
30

5



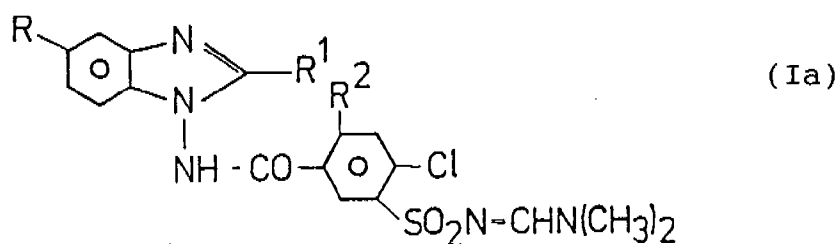
10 jossa R ja R² tarkoittavat samaa kuin edellä, tai
 c) 2-aminofenyylihydratsiinijohdannainen, jonka kaava on

15



jossa R, R², R³ ja R⁴ tarkoittavat samaa kuin edellä ja R⁵
 on vety, asetyyli, propionyyli, butyryyli, isobutyryyli,
 20 pentanoyyli, 2-metyyllibutyryyli, trimetyylliasetyyli tai
 bentsoyyli, saatetaan reagoimaan muurahaishapon tai etik-
 kahapon kanssa, ja, kun saadaan yhdiste, jonka kaava on

25

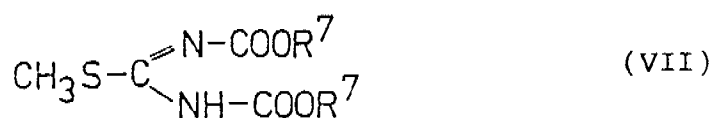


30 poistetaan suojaryhmä alkalisessa väliaineessa, jolloin

saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R ja R² tarkoittavat samaa kuin edellä ja R¹ on vety, metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, tertiäärinen butyyli tai fenyyli, tai

5 d) kaavan (IVb) mukainen 2-aminofenyylihydratsiinijohdannainen, jossa R, R², R³ ja R⁴ tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan N,N¹-dikarboalkoksi-S-metyyliisotiourea johdannaisen kanssa, jonka on yleinen kaava on

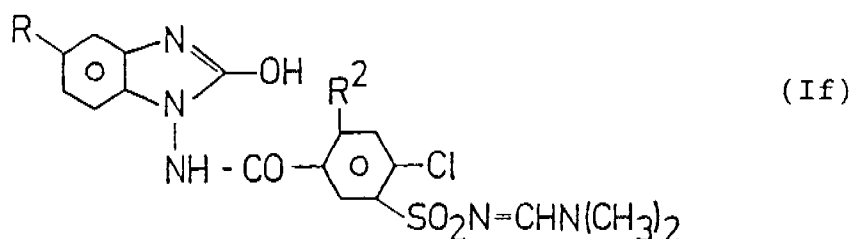
10



15

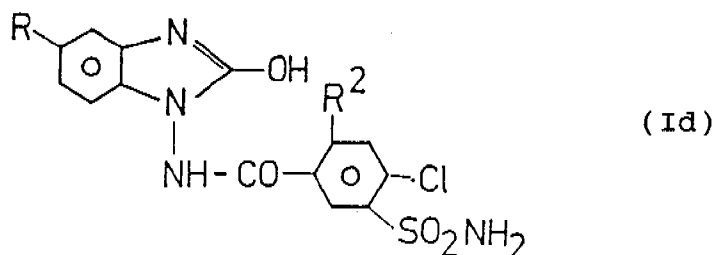
jossa R⁷ on C₁₋₄-alkyyli, ja, kun saadaan yhdiste, jonka kaava on

20

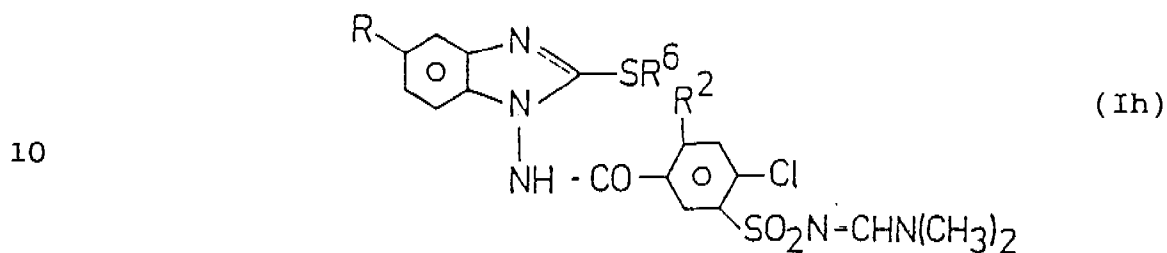


25 jossa R ja R² tarkoittavat samaa kuin edellä, poistetaan suojaryhmä alkalisisessa väliaineessa, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on

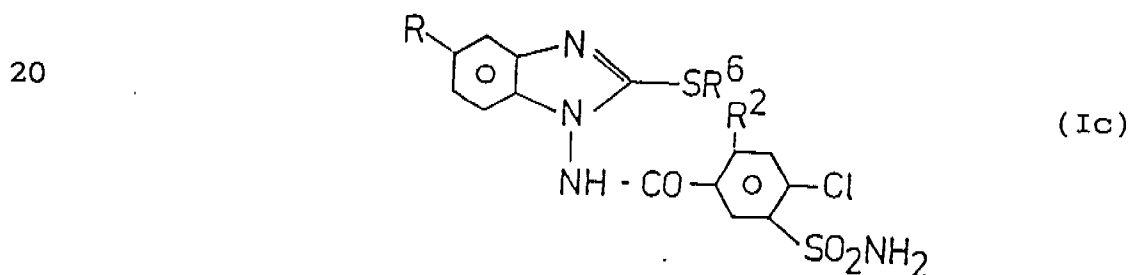
30



jossa R ja R² tarkoittavat samaa kuin edellä, tai
 e) kaavan (Ib) tai (Ie) mukainen yhdiste, jossa R ja R²
 tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan alky-
 lointiaineen kanssa, ja, kun saadaan yhdiste, jonka kaava
 on

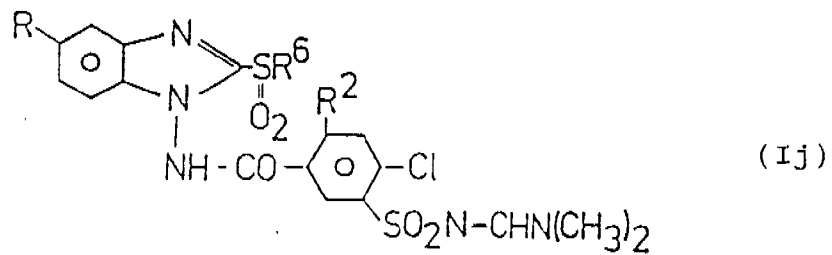


jossa R ja R² tarkoittavat samaa kuin edellä ja R⁶ on suo-
 raketjuinen tai haarautunut C₁₋₄-alkyyli tai bentsyyli,
 poistetaan suojaryhmä alkalisisessa väliaineessa, jolloin
 saadaan yhdiste, jonka kaava on



25
 jossa R, R² ja R⁶ tarkoittavat samaa kuin edellä, tai
 f) kaavan (Ic) tai (Ih) mukainen 2-bentsimidatsolyylitio-
 eetterijohdannainen, jossa R, R² ja R⁶ tarkoittavat samaa
 kuin edellä, saatetaan reagoimaan hapettimen kanssa ja,
 30 kun saadaan yhdiste, jonka kaava on

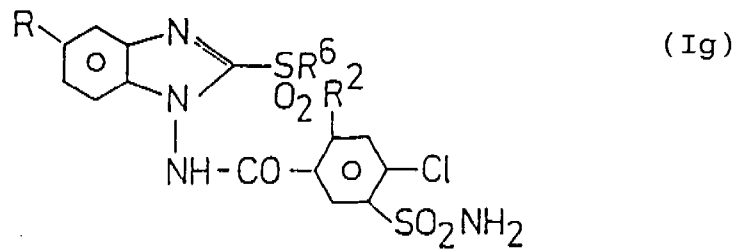
5



10

jossa R, R² ja R⁶ tarkoittavat samaa kuin edellä, tämä hydrolysoidaan alkalisisessa väliaineessa, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on

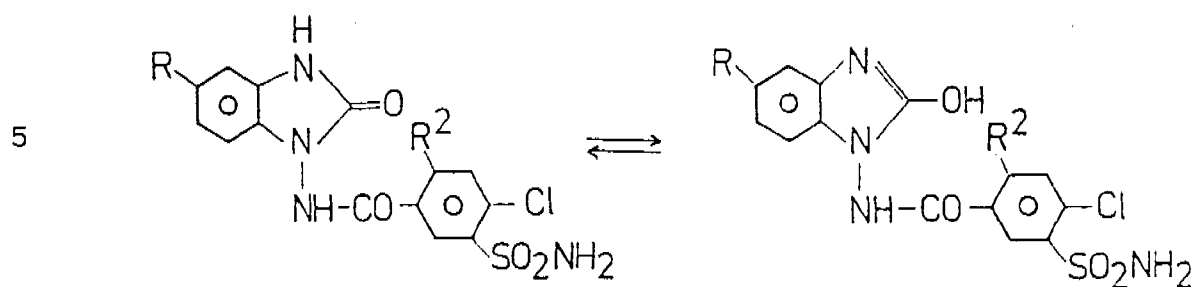
15



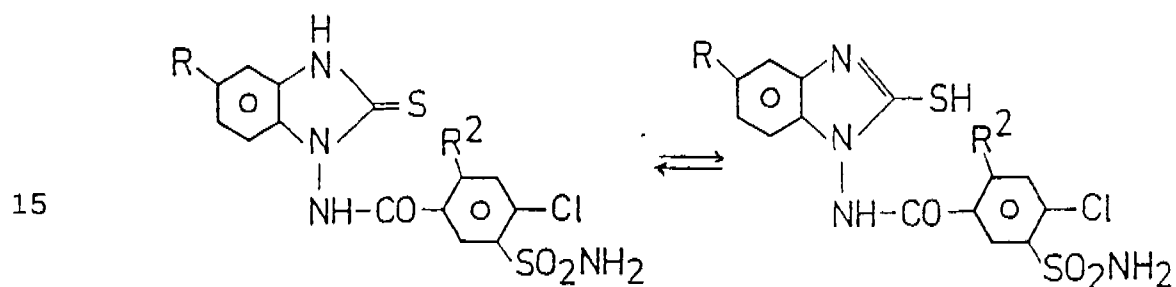
20

jossa R, R² ja R⁶ tarkoittavat samaa kuin edellä, ja, haluttaessa, saatu kaavan (I) mukainen yhdiste muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

Kaavojen (Id) ja (Ie) mukaiset yhdisteet voivat esiintyä tautomeerisissa muodoissa seuraavasti:



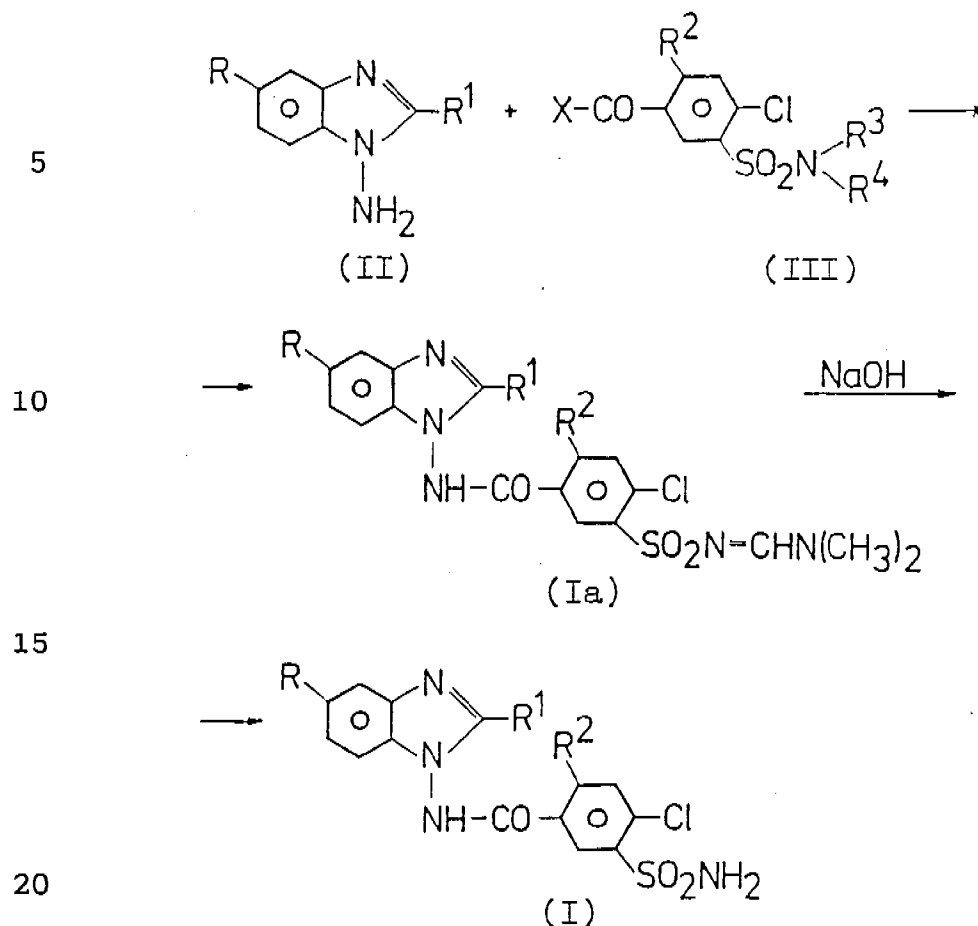
10



20

Menetelmävaihtoehdossa a) kaavan (II) mukaisen 1-aminobentsimidatsolijohdannaisen annetaan reagoida kaavan (III) mukaisen karboksyylihappojohdannaisen kanssa, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, kuten esitetään reaktiokaaviossa A.

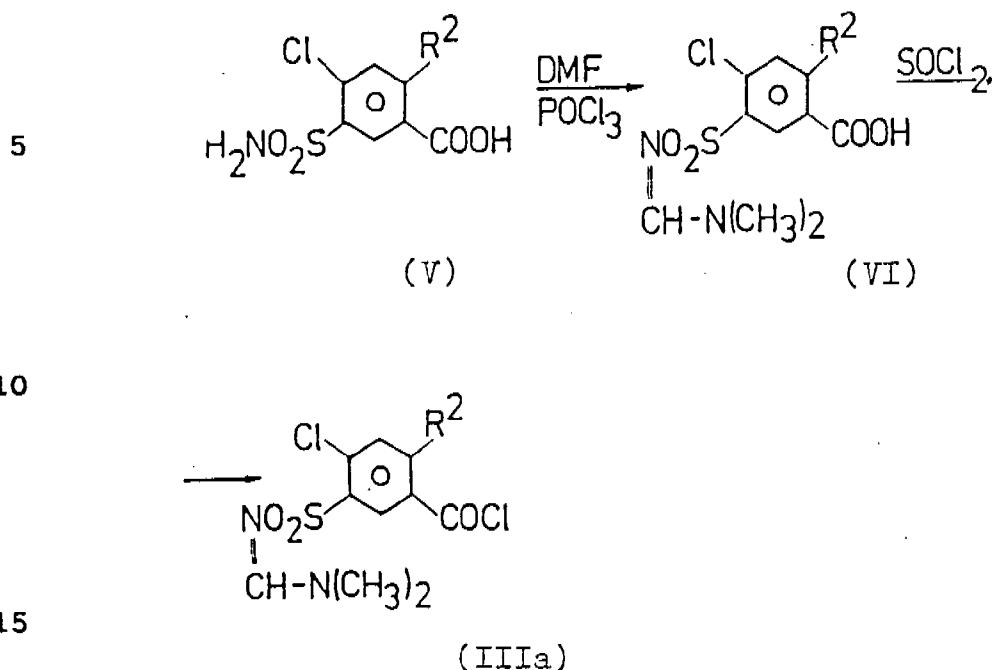
Reaktiokaavio A



Tässä reaktiossa asylointiin käytetään vapaata karboksyylihappoa tai sen reaktiivista johdannaista, esim. happohalogenidia tai hapon (alempi alkyyli)esteriä tai aktiivista esterä tai seka-anhydridiä. Sopivimpia alkyyliestereitä ovat metyyli- ja etyyliesteri, kun taas aktiivisena esterinä voidaan käyttää syanometyyliesteriä. Reagensseja käytetään ekvimolaariset määrät. Reaktioseokseen lisätään trietyyliamiinia tai natriumamidia.

Joissakin tapauksissa on sopivaa substituoida sulfonamidiryhmä. Tätä tarkoitusta varten kondensointi formamdiasetaaleilla osoittautui hyvin käyttökelpoiseksi, jolloin saadaan aminometylideenisulfonamideja, kuten on esitetty reaktiokaaviossa B.

Reaktiokaavio B



Tämä reaktio saattaa olla erityisen hyödyllinen silloin kun reaktiokaavion A mukaiseen asylointiin käytetään happoklorideja, koska nämä "suojatut" happokloridit ovat paljon stabiilimpia kuin ne, jotka sisältävät vapaan sulfonamidiryhmän. Reaktio dimetyyliformamidin dimetyyliasettaalin kanssa voidaan suorittaa dimetyyliformamidissa lämpötilassa 40 - 80 °C. Yleisen kaavan (VI) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa edullisimmin siten, että dimetyyliformamidin dimetyyliasettaali valmistetaan in situ reaktioseoksessa, jolloin saadaan suoraan yleisen kaavan (VI) mukainen happo, joka sisältää "suojatun" sulfonamidoryhmän ja joka puolestaan voi reagoida tionyylikloridin kanssa, jolloin saadaan yleisen kaavan (IIIa) mukaisia happoklorideja hyvällä saannolla.

Asylointi happoklorideilla tai seka-anhydrideilla suoritetaan poolisessa liuottimessa kuten tetrahydrofuuranissa, dioksaanissa, pyridiinissä, dimetyyliformamidissa, dimetyyliasetamidissa tai dimetyyliureassa. Tämän

reaktion lämpötila voi vaihdella $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$:n ja käytetyn liuottimen kiehumispisteen välillä. Kun reaktio suoritetaan ei-emäksisessä liuottimessa, lisätään happoa sitovaksi aineeksi orgaanista emästä, esim. trietyyliamiinia tai dimetyylianiiliinia.

Silloin kun asylointi suoritetaan käyttäen yleisen kaavan (IIIa) mukaisia happoklorideja, reaktio voidaan suorittaa veden ja veteen sekoittuvan orgaanisen liuottimen seoksessa siten, että läsnä on happoa sitovana aineena alkalimetalli- tai maa-alkalimetallikarbonaattia tai -vetykarbonaattia.

Veteen sekoittuvat orgaaniset liuottimet voivat olla proottisia tai aproottisia. Aproottisina liuottimina voidaan käyttää eetterityyppejä liuottimia (esim. dioksaani, tetrahydrofuraani), ketoneita (esim. asetoni) tai happoamideja (esim. dimetyyliformamidi tai dimetyyliasetamidi). Proottisina liuottimina voidaan käyttää täysin veteen sekoittuvia alempia alifaattisia alkoholeja (esim. metanoli, etanoli, propanolit).

Alkalimetallikarbonaatteina voidaan käyttää natrium- tai kaliumkarbonaattia, maa-alkalikarbonaatteina magnesium- tai kalsiumkarbonaattia ja alkalimetallivetykarbonaatteina natrium- tai kaliumvetykarbonaattia.

Reaktio suoritetaan edullisesti lämpötilassa $0-100\text{ }^{\circ}\text{C}$, erityisen edullisesti lämpötilassa $10-30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Seka-anhydridin valmistamiseksi yleisen kaavan (VI) mukaisen hapon annetaan reagoida alkyylidiklooriformiaatin kanssa, pääasiassa metyyli- tai etyyliklooriformiaatin kanssa. Seka-anhydridi voidaan erottaa, tai edullisesti se valmistetaan reaktioseoksessa, ja sen annetaan reagoida yleisen kaavan (II) mukaisen aminoyhdisteen kanssa ilman eristämistä.

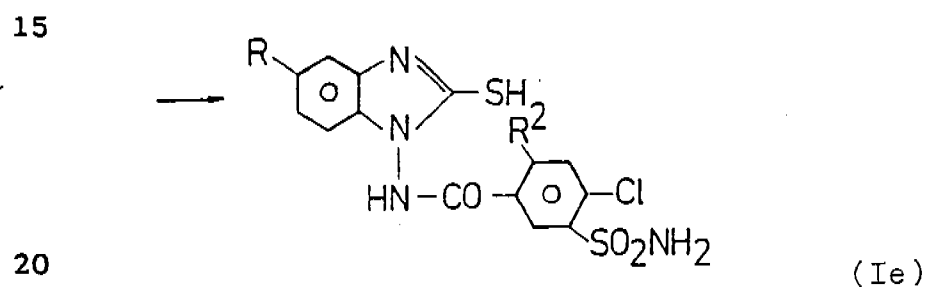
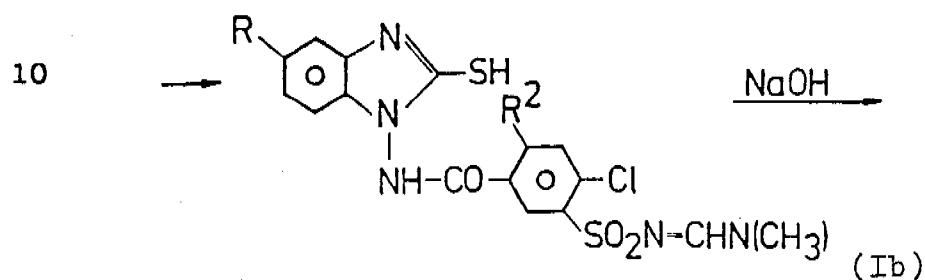
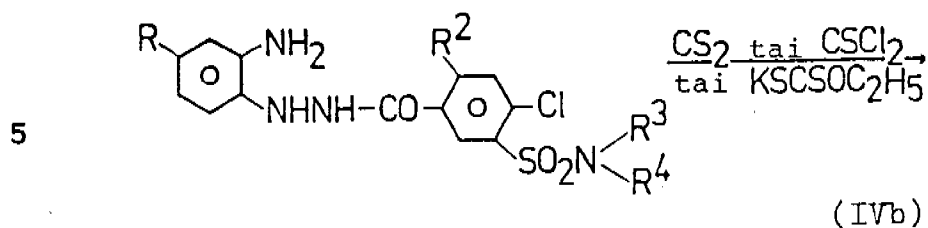
Suojaryhmän poistamiseen käytetään alkalista hydrolyysiä. Tämä reaktio suoritetaan vesiväliaineessa käyttäen vahvoja epäorgaanisia emäksiä, käytännöllisesti nat-

rium- tai kaliumhydroksidia, lämpötilassa 20 - 80 °C, edullisesti 50 - 60 °C. Epäorgaanista emästä käytetään määrä 2 - 6 moolia, edullisesti 3 - 4 moolia laskettuna yhtä moolia kohti hydrolysoitavaa yhdistettä.

- 5 Silloin kun asyloimisaineena käytetään karboksyylihappoa (X = OH), reaktio suoritetaan kondensoimisaineen läsnä ollessa. Disykloheksyylikarbodi-imidi tai tetra-kloorisilaani ovat sopivimpia tähän tarkoitukseen. Tämä reaktio suoritetaan edullisesti pyridiinissä.

- 10 Menetelmävaihtoehdossa b) kaavan (IVb) mukaisen 2-aminofenyylihydratsiinijohdannaisen annetaan reagoida rik-kihiilen, kaliumetyyliksantaatin tai tiofosgeenin kanssa reaktiokaavion C mukaan, jolloin saadaan kaavan (Ie) mukainen bentsimidatsolijohdannainen.

Reaktiokaavio C



Tämän menetelmävariaation suoritusmuodon mukaan yleisen kaavan (IVb) mukaisen yhdisteen annetaan reagoida rikkihiilen kanssa lämpötilassa 10 - 150 °C, edullisesti 30 - 100 °C, emäksen läsnä ollessa, vedessä tai orgaanisessa liuottimessa.

Orgaanisena liuottimena voidaan käyttää alkoholeja kuten metanolia, etanolia tai propanolia. Emäksenä voidaan käyttää tertiäärisiä amiineja, esim. trietyyliamiinia tai pyridiiniä, edullisesti alkalimetallihydroksideja, edullisimmin kaliumhydroksidia.

Menetelmävariaation b) toisen suoritusmuodon mukaan yleisen kaavan (IVb) mukaisen yhdisteen annetaan reagoida alkalimetallietyyliksantaatin kanssa, edullises-

ti kaliumetyyliksantaatin kanssa, lämpötilassa 20 - 150 °C, edullisesti 50 - 100 °C, vedessä tai orgaanisessa liuottimessa.

5 Alkoholit kuten metanoli, etanoli tai propanolit ovat sopivia orgaanisia liuottimia, joskin liuottimena voidaan käyttää myös tertiäärisiä amiineja kuten trietyyliamiinia tai pyridiiniä.

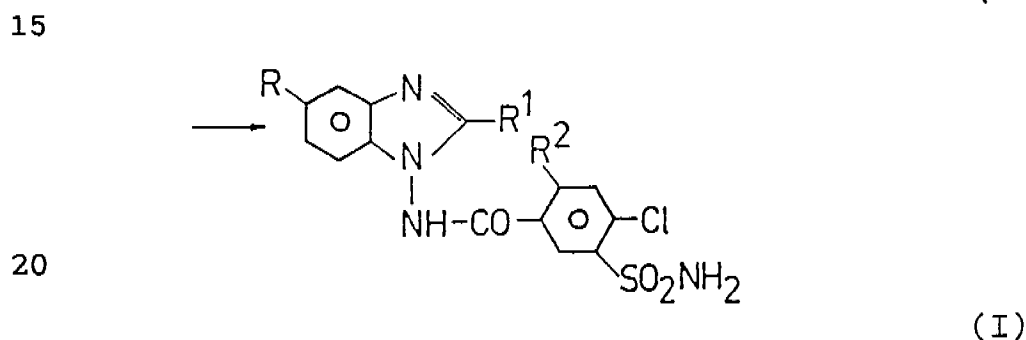
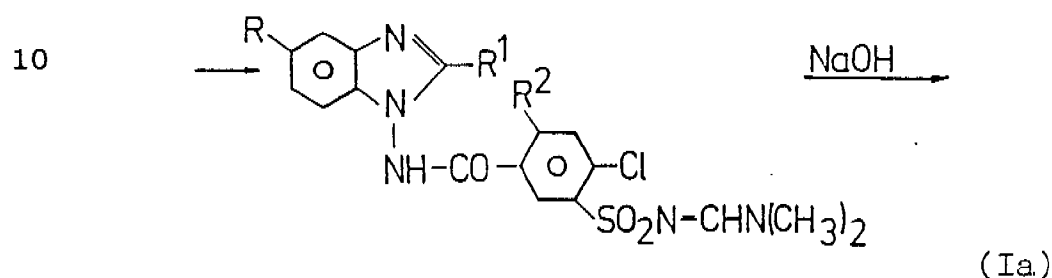
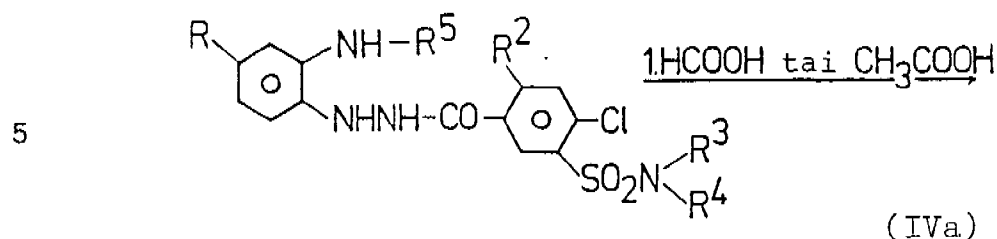
10 Menetelmävariaation b) lisäsuoritusmuodon mukaan yleisen kaavan (IVb) mukaisen yhdisteen annetaan reagoida tiofosgeenin kanssa emäksen läsnä ollessa, vedessä tai orgaanisessa liuottimessa, lämpötilassa 0 - 120 °C, edullisesti 20 - 100 °C.

15 Tässä reaktiossa voidaan käyttää orgaanisia liuottimia, jotka ovat reagenssien suhteen inerttejä. Sopivia liuottimia ovat eetterit kuten dioksaani tai tetrahydrofuraani. Emäksenä voidaan käyttää tertiäärisiä amiineja, esim. trietyyliamiinia tai pyridiiniä tai edullisesti alkalimetallihydroksideja kuten natrium- tai kaliumhydroksidia.

20 Suojaryhmän poistamiseen yleisen kaavan (Ib) mukaisista yhdisteistä käytetään alkalista hydrolyysiä olosuhteissa, jotka on määriteltä menetelmälle a).

25 Menetelmävaihtoehdossa c) kaavan (IVa) mukaista 2-aminofenyylihydratsiini johdannaisista kuumennetaan muura-haishapon tai etikkahapon kanssa, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, kuten on esitetty reaktiokaaviossa C.

Reaktiokaavio D



Tässä reaktiossa muurahaishappo tai vastaavasti etikkahappo toimii liuottimena. Tämä reaktio suoritetaan lämpötilassa, joka on 50 °C:n ja käytetyn hapon kiehumis-

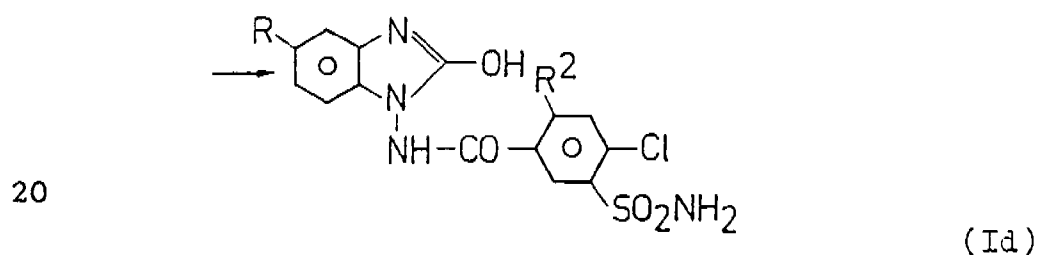
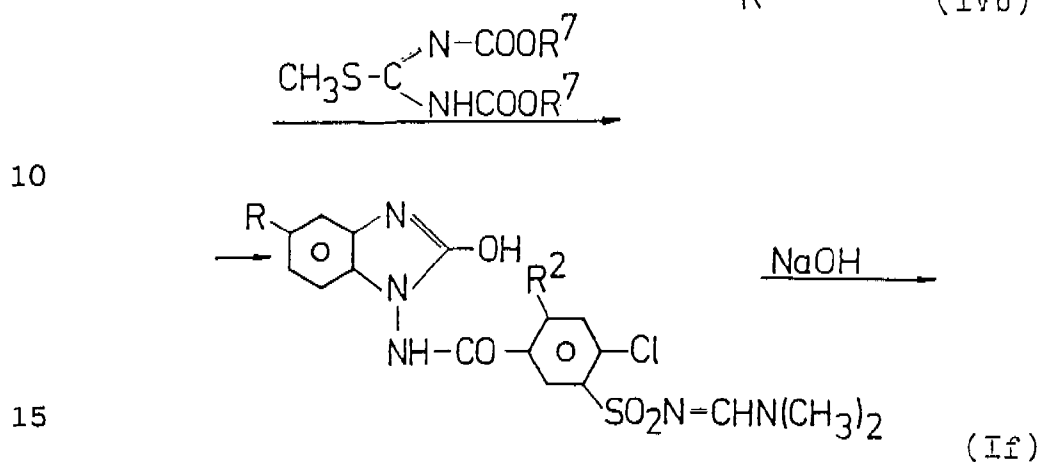
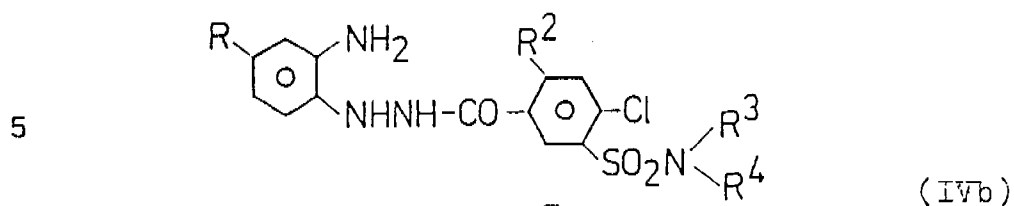
25

pisteen välillä, edullisesti 80 - 100 °C. Silloin kun merkinnät R³ ja R⁴ tarkoittavat muuta kuin vetyä, suojaryhmä poistetaan alkalisella hydrolyysillä olosuhteissa, jotka on määriteltä menetelmälle a) edellä.

30

Menetelmävaihtoehdossa d) kaavan (IVb) mukainen 2-aminofenyylihydratsiinijohdannainen muutetaan kaavan (Id) mukaiseksi bentsimidatsolijohdannaiseksi käyttämällä ekvimolaarinenmäärä N,N¹-dikarboalkoksi-S-metyyli-isotioureaa, kuten on esitetty reaktiokaaviossa E.

Reaktiokaavio E

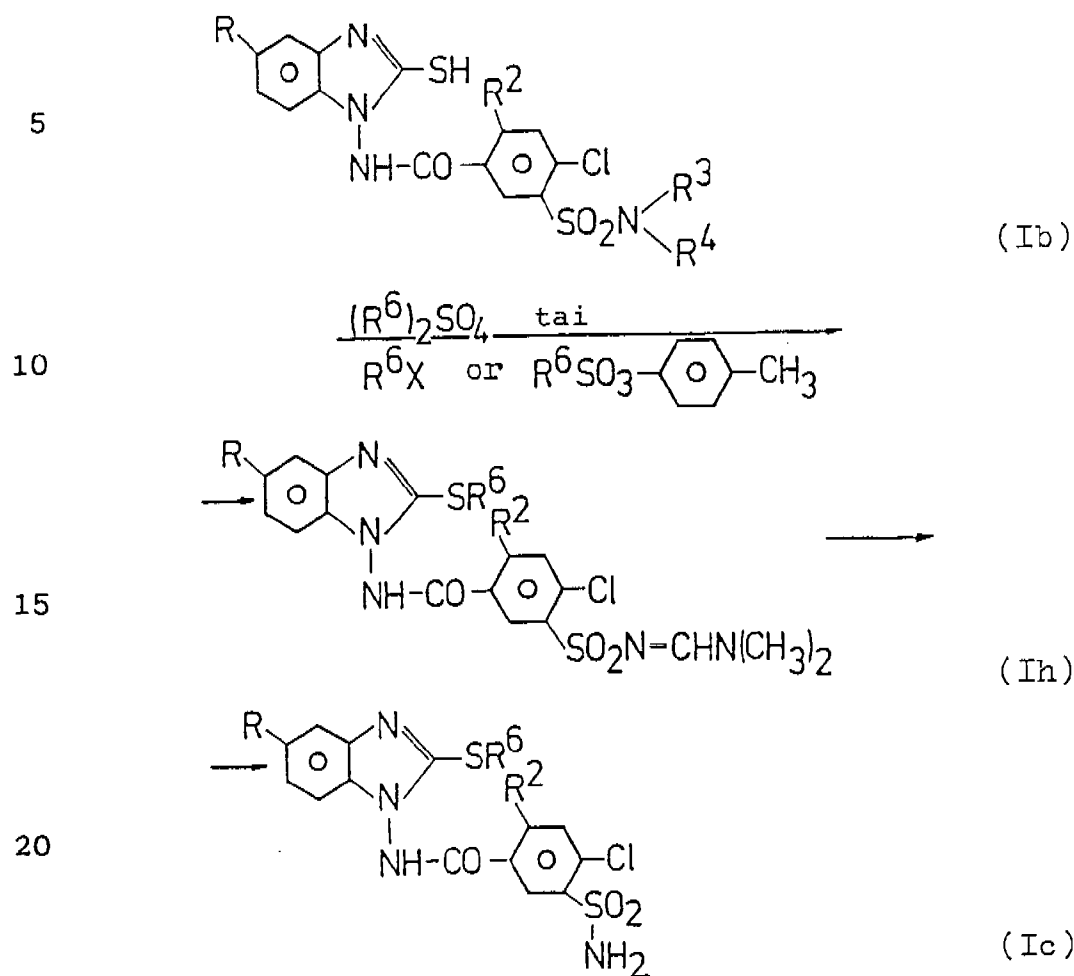


Tämä reaktio suoritetaan poolisessa orgaanisessa liuottimessa, 50 °C:n ja käytetyn orgaanisen liuottimen kiehumispisteen välisessä lämpötilassa. Sopivia liuottimia ovat pyridiini, etyleeniglykoli tai dimetyylisulfoksidi; edullisesti käytetään dimetyyliformamidia tai dimetyyliasetamidia.

Silloin kun kyseessä on yleisen kaavan (If) mukaiset yhdisteet, suojaryhmä poistetaan alkalisella hydrolyysillä edellä menetelmälle a) määritellyissä olosuhteissa.

Menetelmävaihtoehdossa e) kaavan (Ib) tai (Ie) mukaisen yhdisteen annetaan reagoida alkylointiaineen kanssa tunnetulla tavalla, jolloin saadaan kaavan (Ic) mukainen yhdiste, kuten on esitetty reaktiokaaviossa F.

Reaktiokaavio F



25 Sopivia alkylointiaineita ovat alkyylisulfaatit, alkyylihalogenidit tai alkyyli-p-tolueenisulfonaatit vedessä tai orgaanisessa liuottimessa. Alkyylisulfaatteina käytetään pääasiassa metyyli- tai etyyllisulfaattia, alkyylihalogenideina metyyli-, etyyli-, propyyli- butyyli- tai bentsyylikloridia, -bromidia tai -jodidia ja alkyyli-p-tolueenisulfonaatteina metyyli-, etyyli-, propyyli- ja bentsyyliestereitä. Alempia alkoholeja kuten metanolia tai etanolia voidaan käyttää orgaanisena liuottimena.

35 Tämä reaktio suoritetaan emäksen läsnä ollessa. Emäksinä voidaan ottaa huomioon alkalimetallihydroksidit,

edullisesti natrium- tai kaliumhydroksidi, samoin kuin alkalimetallialkoksidit, edullisesti natriummetoksidi tai -etoksidi.

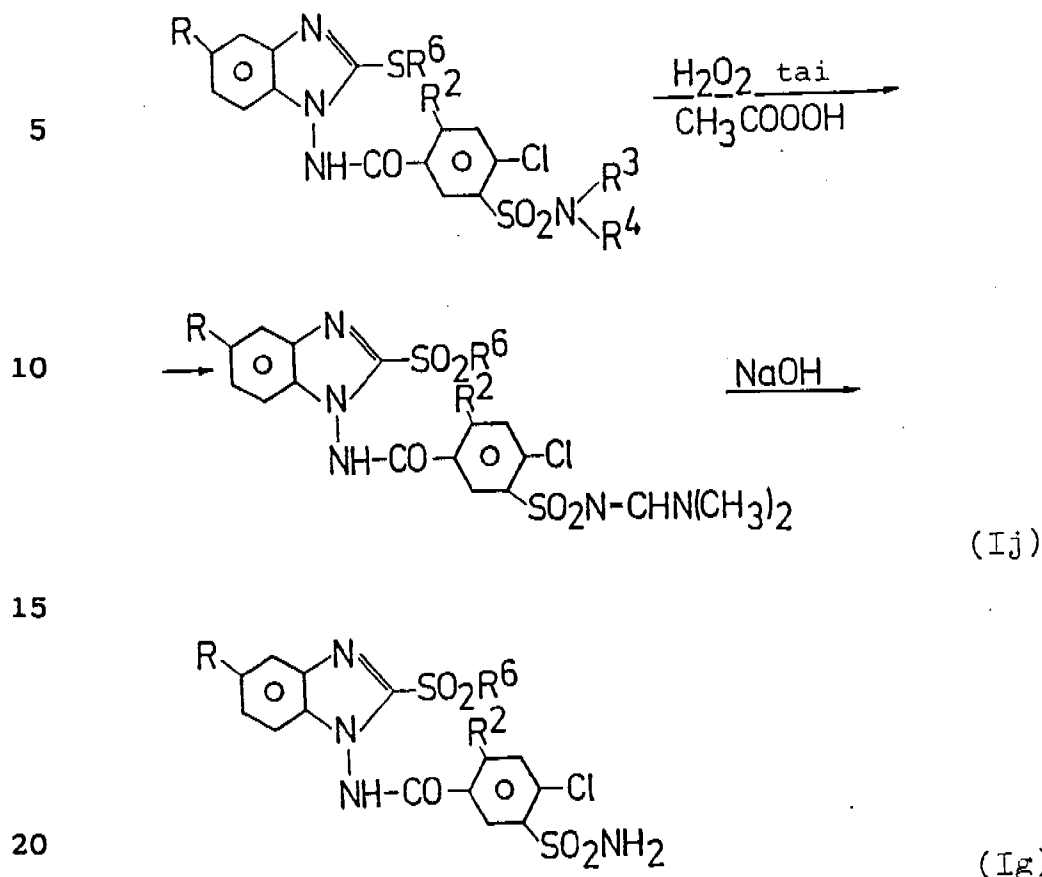
5 Reaktion edullisen suoritustavan mukaan yleisen kaavan (Ib) mukainen yhdiste liuotetaan liuokseen, jossa on ekvivalentti määrä natriumhydroksidia vedessä, tai liuokseen, jossa on ekvivalentti määrä natriumetoksidia etanolissa, ja alkyloimisaine lisätään yllä mainittuun liuokseen.

10 Alkylointi suoritetaan lämpötilassa, joka on 20 °C:n ja käytetyn liuottimen kiehumispisteen välillä.

Suojaryhmän poistamiseen yleisen kaavan (Ih) mukaisista yhdisteistä käytetään alkalista hydrolyysiä olosuhteissa, jotka on edellä määritetty menetelmälle a).

15 Menetelmävaihtoehdossa f) kaavan (Ic) tai (Ih) mukainen 2-bentsimidatsolyylitioetterijohdannainen hapetetaan tunnetulla tavalla kaavan (Ig) mukaiseksi yhdisteeksi, kuten on esitetty reaktiokaaviossa G.

Reaktiokaavio G



Tätä tarkoitusta varten hapettimena voidaan käyttää vetyperoksidia tai peroksietikkahappoa. Reaktio voidaan suorittaa vedessä tai orgaanisessa liuottimessa tai veden ja orgaanisen liuottimen seoksessa. Orgaanisena liuottimena voidaan sopivasti käyttää muurahais- tai etikkahappoa. Reaktio voidaan suorittaa lämpötilassa 20-120 °C, edullisesti 60 - 100 °C.

30 Suojaryhmän poistamiseen yleisen kaavan (Ij) mukaisista yhdisteistä voidaan käyttää alkalista hydrolyysiä edellä menetelmälle a) määritellyissä olosuhteissa.

Yleisen kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R on karboksyyli-ryhmä, ovat erityisen hyödyllisiä terapeuttisiin tarkoituksiin, koska nämä aineet kykenevät muodos-

tamaan stabiileja alkalimetallisuoloja, jotka ovat hyvin vesiliukoisia neutraalilla pH-arvolla. Näiden joukossa pääasiassa natrium- ja kaliumsuolat ovat hyödyllisiä, vaikka myös kalsium- ja magnesiumsuolat voidaan ottaa huomioon erikoistarkoituksia varten.

Rotilla ja koirilla suoritettut kokeet osoittavat, että kaavan I mukaisilla yhdisteillä on erinomainen salureettinen vaikutus, joka alkaa 1 - 2 tuntia annostelun jälkeen ja saavuttaa maksimin välillä 3 - 5 tuntia ja kestää 24 tuntia, jolloin varmistetaan pidennetty ja lievä diureesi. Erityinen uusien yhdisteiden etu ilmenee niiden edullisena natrium/kalium-indeksinä ja niiden vähäisenä vaikutuksena seerumin kolesterolitasoon. Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat erityisen hyödyllisiä laskimonsisäistä annostelua varten.

Laskimonsisäistä annostelua varten ihmisen hoidossa käytetään vesipitoisia injisoitavia liuoksia, jotka sisältävät vaikuttavana aineosana 0,1 - 100 mg kaavan I mukaisen yhdisteen alkalimetallisuolaa.

Oraalista käyttöä varten voidaan ottaa huomioon tabletit, rakeet tai kapselit, jotka sisältävät 1 - 300 mg vaikuttavaa aineosaa yhdessä farmaseuttisten kantajien ja/tai muiden täyteaineiden kanssa.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä.

25 Esimerkki 1

105 ml rikkihiiltä lisättiin suspensioon, joka sisälsi 100 g 2-amino-4-metoksikarbonyyli-N-(4'-kloori-3'-sulfamoyylibentsoyyli)fenyylihydratsiinia 400 ml:ssa metanolia, ja sitten reaktioseokseen lisättiin pisaroittain 190 ml:aan absoluuttista etanolia liuotettu kaliumhydroksidi, lämpötilassa 20 °C, samalla sekoittaen ja jäähdyttämällä vedellä. Lisäyksen jälkeen seosta palautusjäähdytettiin sekoittaen kaksi tuntia, ja sitten kirkkaan, ruskean liuoksen annettiin seistä yön yli. Seuraavana päi-

vänä liuokseen lisättiin 145 ml etikkahappoa, ja sitä sekoitettiin yksi tunti, ja sitten se haihdutettiin puoleen tilavuuteen entisestä. Jäännös kaadettiin 1500 ml:aan vettä samalla sekoittaen. Beige saostuma imusuodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin. Raakatuote liuotettiin kiehuvaan dimetyyliformamidin ja veden seokseen (1:1), kuuma liuos kirkastettiin aktiivihielellä ja suodatettiin kuumanä. Jäähdytyksen jälkeen kiteinen beige saostuma imusuodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin 100 °C:ssa, alipaineessa, jolloin saatiin 75 g (68 %) 1-(4'-kloori-3'-sulfamoyylibentsoyyli)amino-5-metoksikarbonyylibentsimidatsoli-2-tionia, sp. 242 - 245 °C (hajosi).

Dimetyyliformamidin ja veden seoksesta (1:2) suoritettun uudelleenkiteytyksen jälkeen se sulii 258 - 261 °C:ssa (hajosi).

Analyysi (%) $C_{16}H_{13}ClN_4O_5S_2$:lle

laskettu: C 43,59; H 2,97; N 12,71; Cl 8,04; S 14,55

saatu: C 43,80; H 2,78; N 12,57; Cl 8,62; S 14,60

48,4 g:a edellä selitetyllä tavalla saatua esterää sekoitettiin 330 ml:ssa 2 M natriumhydroksidiliuosta 50 °C:ssa neljä tuntia. Kirkas keltainen liuos jäähdytettiin ja tehtiin happamaksi (pH 3 - 4) lisäämällä 2 M vetykloridihappoa. Saostuma imusuodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin 80 °C:ssa. Saatu raakatuote uudelleenkiteytettiin dimetyyliformamidin ja veden seoksesta (1:1) selkeyttäen aktiivihielellä. Näin saatiin 1-(4'-kloori-3'-sulfamoyylibentsoyyli)amino-5-karboksibentsimidatsoli-2-tionia, joka sisälsi yhden molekyylin dimetyyliformamidia, lumivalkeisina pieninä kiteinä.

Tätä tuotetta, joka sisälsi dimetyyliformamidia, keitettiin 430 ml:ssa tislattua vettä 30 minuuttia. Jäähdyttämisen jälkeen valkoiset kiteet imusuodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin 80 °C:ssa alipaineessa, jolloin saatiin 37,4 g (76,5 %) 1-(4'-kloori-3'-sulfamoyy-

libentsoyyli)amino-5-karboksibentsimidatsoli-2-tionimono-hydraattia lumivalkoisina kiteinä, sp. 320 - 322 °C.

Analyysi (%) $C_{15}H_{11}ClN_4O_5S_2 \cdot H_2O$:lle

laskettu: C 40,50; H 2,94; N 12,59; Cl 7,97; S 14,41;

5 saatu: C 40,22; H 2,80; N 12,20; Cl 7,70; S 14,65.

A) 80 ml hydratsiinihydraattia kaadettiin sekoittaen suspensioon, jossa oli 172,5 g metyyli-4-kloori-3-nitro-bentsoaattia 1600 ml:ssa absoluuttista etanolia, sitten reaktioseosta palautusjäähdytettiin samalla sekoittaen
10 45 minuuttia. Lähtöaine liukeni, ja tuote alkoi saostua. Jäähdyttämisen jälkeen tuote imusuodatettiin, sitä pes-
tiin peräkkäin absoluuttisella etanolilla ja vedellä, kunnes siinä ei enää ollut kloridi-ioneja. Näin saatiin
4-metoksikarbonyyli-2-nitrofenyylihydratsiinia (143,6 g,
15 85 %) keltaisina kiteinä, sp. 169 - 171 °C.

Analyysi (%) $C_8H_9N_3O_4$:lle

laskettu: C 45,49; H 4,29; N 19,89;

saatu: C 45,58; H 4,31; N 20,33.

B) 127 g 4-kloori-3-sulfamoyylibentsoyylidikloridia
20 [valmistettu niin kuin on selitetty julkaisussa J. Med.
Chem. 11, 970 (1968)], joka oli liuotettu 500 ml:aan di-
oksaania, lisättiin sekoittaen suspensioon, jossa oli 105
g yllä kohdassa A) saatua fenyylihydratsiinijohdosta 1
litrassa dioksaania, sitten seokseen lisättiin 26,5 g
25 vedetöntä natriumkarbonaattia, ja sitten sitä sekoitet-
tiin kuumassa vesihauteessa palautusjäähdytintä käyttäen
viisi tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen se suodatettiin, ja
suodos haihdutettiin alipaineessa, jolloin jäännöksenä
saatiin kumia, jota sekoitettiin 1500 ml:ssa vettä, kun-
30 nes se muuttui jauheeksi, sitten se imusuodatettiin, pes-
tiin vedellä ja kuivattiin 80 °C:ssa, jolloin saatiin 203
g (94,7 %) 4-metoksikarbonyyli-2-nitro-N-(4'-kloori-3'-
sulfamoyylibentsoyyli)fenyylihydratsiinia keltaisena jau-
heena, sp. 144 - 147 °C.

35 Analyysi (%) $C_{15}H_{13}ClN_4O_7S$:lle

laskettu: C 42,01; H 3,05; N 13,07; Cl 8,27; S 7,48;
 saatu: C 41,71; H 3,38; N 13,06; Cl 8,01; S 7,86.

- C) 10 g Raney-nikkelikatalyysaattoria lisättiin liuokseen, joka sisälsi 60 g yllä kohdassa B) saatua nitroyhdistettä 500 ml:ssa metoksietanolia (etyleeniglykolin monometyylieetteri) ja jota pidettiin 70 °C:ssa, ja sitten seosta hydrattiin 70 °C:ssa, paineessa 1010 kPa ravistelukoneessa. Sen jälkeen, kun vedyn kuluminen oli lakannut, reaktioseos jäähdytettiin, ja katalyysaattori suodatettiin pois. Suodos haihdutettiin alipaineessa, ja kumimaista jäännöstä sekoitettiin 500 ml:ssa vettä, kunnes se hajosi suodatuskelpoiseksi jauheeksi. Tuote imusuodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin 80 °C:ssa, jolloin saatiin 51 g (91 %) 2-amino-4-metoksikarbonyyli-N-(4'-kloori-3'-sulfamoyylibentsoyyli)fenyylihydratsiinia beigenä jauheena, sp. 214 - 215 °C (hajosi).

Analyysi (%) $C_{15}H_{15}ClN_4O_5S$:lle

laskettu: C 45,17; H 3,79; N 14,05; Cl 8,89; S 8,04;
 saatu: C 45,72; H 3,71; N 13,75; Cl 9,29; S 7,94.

20 Esimerkki 2

- 42 ml rikkihiiltä kaadettiin suspensioon, jossa oli 38,5 g 2-amino-4-karboksi-N-(4'-kloori-3'-sulfamoyylibentsoyyli)fenyylihydratsiinia 160 ml:ssa metanolia, ja sitten yllä esitettyyn seokseen lisättiin pisaroittain 105 ml:aan absoluuttista etanolia liuotettu 20,72 g kaliumhydroksidia, samalla sekoittaen. Saatua liuosta keitetiin yksi tunti, sitten se jäähdytettiin ja sen pH säädettiin välille 4 - 5 lisäämällä 2 M vetykloridihappoa. Saostuma imusuodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin 80 °C:ssa, jolloin saatiin 31,8 g (75 %) 1-(4'-kloori-3'-sulfamoyylibentsoyyli)amino-5-karboksibentsimidatsoli-2-tionia beigenä jauheena, sp. 290 - 295 °C (hajosi). Sen jälkeen, kun oli puhdistettu, niin kuin on selitetty esimerkissä 1, tuote osoittautui identtiseksi esimerkin 1 tuotteen kanssa.

A) 25,7 g:a 4-metoksikarbonyyli-2-nitro-N-(4'-kloori-3'-sulfamoyylibentsoyyli)fenyylihydratsiinia sekoitettiin 120 ml:ssa 2 M natriumhydroksidiliuosta 50 °C:ssa neljä tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen tumman violetin liuoksen pH-arvo säädettiin 5:een lisäämällä 2 M vetykloridihappoa. Keltainen saostuma imusuodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin 80 °C:ssa, jolloin saatiin 23 g (92,5 %) 4-karboksi-2-nitro-N-(4'-kloori-3'-sulfamoyylibentsoyyli)fenyylihydratsiinia keltaisena jauheena, sp. 273 - 275 °C (hajosi).

Analyysi (%) $C_{14}H_{11}ClN_4O_7S$:lle

laskettu: C 40,53; H 2,67; N 13,50; Cl 8,50; S 7,70;

saatu: C 40,23; H 2,88; N 13,76; Cl 8,54; S 7,66.

B) 4 g 10 % palladioitua hiili-katalysaattoria lisättiin suspensioon, jossa oli 41,4 g edellä kohdassa 2A) valmistettua nitroyhdistettä 500 ml:ssa 96 % etanolia, sitten reaktioseos kuumennettiin sekoittaen 60 - 70 °C:een, ja lisättiin 150 ml 30 % natriumhypofosfiitin vesiliuosta pisaroittain sellaisella nopeudella, että voimakas vaahtoaminen vältettiin. Jäähdyttämisen jälkeen se suodatettiin, ja suodatinkakkua sekoitettiin 70 ml:ssa 2 M natriumhydroksidiliuosta. Katalysaattori suodatettiin pois, ja suodoksen pH-arvo säädettiin 5:een lisäämällä 2 M vetykloridihappoa. Saostuma imusuodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin 80 °C:ssa, jolloin saatiin 32 g (83 %) 2-amino-4-karboksi-N-(4'-kloori-3'-sulfamoyylibentsoyyli)fenyylihydratsiinia, sp. 240 - 244 °C (hajosi).

Sen jälkeen kun tämä tuote oli uudelleenkiteytetty dimetyyliformamidin ja veden seoksesta (1:2), se sulii 245 - 246 °C:ssa (hajosi).

Analyysi (%) $C_{14}H_{13}ClN_4O_5S$:lle

laskettu: C 43,70; H 3,40; N 14,56; Cl 9,21; S 8,33;

saatu: C 43,83; H 3,40; N 14,21; Cl 8,94; S 8,10.

Esimerkki 3

Seosta, jossa oli 8 g 2-amino-4-metoksikarbonyyli-

N-(4'-kloori-3'-sulfamoyylibentsoyyli)fenyylihydratsiinia ja 3,2 g kaliumetyyliksantaattia 30 ml:ssa pyridiiniä, palautusjäähdytettiin 30 minuuttia, ja sitten pyridiini haihdutettiin alipaineessa. Sen jälkeen, kun jäännös oli
 5 liuotettu 40 ml:aan jäätikkoa, liuos kaadettiin 160 ml:aan vettä. Saostuma imusuodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin 80 °C:ssa, jolloin saatiin 8,2 g (93 %) 1-(4'-kloori-3'-sulfamoyylibentsoyyli)amino-5-metoksikarbonyylibentsimidatsoli-2-tionia vaaleanpunaisena jauheena,
 10 na, sp. 258 - 261 °C (hajosi) dimetyyliformamidin ja veden seoksesta (1:2) suoritettun uudelleenkiteytyksen jälkeen.

Esimerkki 4

0,85 ml tiofosgeenia lisättiin pisaroittain liuokseen, joka sisälsi 4 g 2-amino-4-metoksikarbonyyli-N-(4'-kloori-3'-sulfamoyylibentsoyyli)fenyylihydratsiinia 22 ml:ssa 1 M natriumhydroksidiliuosta, samalla sekoittaen ja jäähdyttäen kylmällä vedellä. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 4 tuntia, ja sitten palautusjäähdytettiin 30 minuuttia. Jäähdyttämisen jälkeen seoksen pH säädettiin 7:ään lisäämällä 1 M natriumvetykarbonaattiliuosta, ja sitten 30 minuutin sekoituksen jälkeen pH säädettiin 5:een etikkahapolla. Saostuma imusuodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin 80 °C:ssa, jolloin saatiin
 20 4,35 g (98,5 %) 1-(4'-kloori-3'-sulfamoyylibentsoyyli)amino-5-metoksikarbonyylibentsimidatsoli-2-tionia beigenä jauheena, dimetyyliformamidin ja veden seoksesta (1:2) suoritettun uudelleenkiteytyksen jälkeen sp. 258 - 261 °C (hajosi).

Esimerkki 5

2,54 g 4-kloori-3-sulfamoyylibentsoyylikloridia lisättiin annoksittain liuokseen, jossa oli 2,2 g 1-amino-5-metoksikarbonyylibentsimidatsoli-2-tionia 8 ml:ssa dimetyyliformamidia ja 1,4 ml:ssa trietyyliamiinia, samalla sekoittaen. Seoksen annettiin olla yön yli, sitten
 35

sen pH-arvo säädettiin 5:een etikkahapolla ja sitä laimennettiin 100 ml:lla vettä. Erottunut kumi hajosi hitaasti jauheeksi, joka imusuodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin 80 °C:ssa. Saatua raakatuotetta keitettiin 5 10 ml:ssa jääetikkaa 30 minuuttia, sitten se kaadettiin 50 ml:aan vettä. Erottunut kumi hajosi jauheeksi sekoitettaessa. Saostuma imusuodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin 80 °C:ssa, jolloin saatiin 2,4 g (54,5 %) 1-(4'-kloori-3'-sulfamoyylibentsooyyli)amino-5-metoksikarbonyylibentsimidatsoli-2-tionia beigenä jauheena, dime-
10 tyyliformamidin ja veden seoksesta (1:2) suoritettua uudelleenkiteytyksen jälkeen sp. 258 - 261 °C (hajosi).

A) Sen jälkeen kun 105,6 g:a 4-metoksikarbonyyli-2-nitrofenyylihydratsiinia oli keitetty 1 litrassa jääetikkaa yksi tunti, kirkas oranssinpunainen liuos haihdutettiin alipaineessa. Jäännostä sekoitettiin 1500 ml:ssa vettä, kiteinen saostuma imusuodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin 80 °C:ssa, jolloin saatiin 123 g (97 %) 4-metoksikarbonyyli-2-nitro-N-asetyyli-
15 fenyylihydratsiinia keltaisina pulverimaisina kiteinä, sp. 182 - 185 °C, joka sen jälkeen, kun se oli uudelleenkiteytetty etanolin vesiliuoksesta, sulii 190 - 192 °C:ssa.

Analyysi (%) $C_{10}H_{11}N_3O_5$:lle:
laskettu: C 47,43; H 4,38; N 16,59;
25 saatu: C 47,55; H 4,73; N 16,58.

B) 107,7 g:aa yllä esimerkissä 5A) valmistettua bentsoehappojohdosta palautusjäähdytettiin 425 ml:ssa 1 M natriumhydroksidiliuosta 10 minuuttia, ja sitten liuos suodatettiin, jolloin saatiin kirkas, tumman punainen
30 liuos, joka tehtiin happamaksi (pH 3 - 4) lisäämällä etikkahappoa. Kiteinen saostuma imusuodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin 80 °C:ssa, jolloin saatiin 98 g (96,4 %) 4-karboksi-2-nitro-N-asetyyli-
35 fenyylihydratsiinia keltaisena, kiteisenä kiinteänä aineena, sp. 262 - 263 °C. Sulamispiste nousi 272 - 274 °C:een (hajosi) 50 %

etanolin vesiliuoksesta suoritettun uudelleenkiteytyksen jälkeen.

- C) Liuos, jossa oli 116,3 g edellä esimerkissä 5B) valmistettua nitroyhdistettä 490 ml:ssa 1 M natriumvetykarbonaattiliuosta, suodatettiin, jolloin saatiin kirkas liuos, jota sitten hydrattiin siten, että mukana oli 10 g 10 % palladioitua hiilikatalyysaattoria, kunnes vedyn kuluminen lakkasi. Katalyysaattorin suodattamisen jälkeen suodos tehtiin happamaksi (pH 4) lisäämällä 5 M vetykloridihappoa. Kiteinen saostuma imusuodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin 80 °C:ssa, jolloin saatiin 80,9 g (79,6 %) 2-amino-4-karboksi-N-asetyylifenyylihydratsiinia beigenä, kiteisenä kiinteänä aineena, sp. 145 - 150 °C (hajosi). Absoluuttisesta etanolista suoritettun uudelleenkiteytyksen jälkeen sulamispiste nousi 156 - 158 °C:een (hajosi).

Analyysi (%) $C_9H_{11}N_3O_3$:lle:

laskettu: C 51,67; H 5,30; N 20,09;

saatu: C 51,31; H 5,49; N 19,79.

- D) 62,75 g edellä esimerkissä 5C) valmistettua amiiniyhdistettä liuotettiin liuokseen, jossa oli 36 g kaliumhydroksidia 450 ml:ssa absoluuttista etanolia, sitten lisättiin 20,5 ml rikkihiiltä, ja seosta palautusjäähdytettiin sekoittaen viisi tuntia. Keltainen kiteinen kiinteä aine saostui. Seokseen lisättiin 250 ml kuumaa vettä, saatu liuos kirkastettiin aktiivihilellä, suodatettiin, ja noin 200 ml etanolia tislattiin pois suodoksesta alipaineessa. Jäljelle jääneeseen liuokseen lisättiin noin 65 ml etikkahappoa, keltainen kiteinen saostuma imusuodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin 80 °C:ssa, jolloin saatiin 46 g (61 %) 1-asetyyliamino-5-karboksibentsimidatsoli-2-tionia valkoisena, kiteisenä kiinteänä aineena, sp. 334 - 338 °C sen jälkeen, kun oli uudelleenkiteytetty 50 % etanolin vesiliuoksesta.

- 35 Analyysi (%) $C_{10}H_9N_3O_3S$:lle:

laskettu: C 48,00; H 3,61; N 16,72; S 12,76;

saatu: C 48,70; H 3,50; N 16,70; S 12,74.

E) 25,1 g:aa esimerkin 5D) mukaan valmistettua bentsimidatsolijohdosta palautusjäähdytettiin 100 ml:ssa 2 M vetykloridihappoa sekoittaen kuusi tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen kiteet imusuodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin 80 °C:ssa, jolloin saatiin 20,5 g (98 %) 1-amino-5-karboksibentsimidatsoli-2-tionia beigenä, kiteisenä kiinteänä aineena, sp. 301 - 304 °C (hajosi).

10 Analyysi (%) C₈H₇NO₂S:lle

laskettu: C 45,92; H 3,37; N 20,08; S 15,30;

saatu: C 45,40; H 3,34; N 19,92; S 15,70.

F) Suspensio, jossa oli 20,5 g esimerkin 5E) mukaan valmistettua karboksyylihappoa 250 ml:ssa metanolia, kylästettiin kaasumaisella vetykloridilla, ja sitten palautusjäähdytettiin 30 minuuttia lisäten samalla hitaasti kaasumaista vetykloridia. Jäähdyttämisen jälkeen kiteet imusuodatettiin, ja ne lisättiin märkinä 80 ml:aan 1 M natriumvetykarbonaattiliuosta sekoittaen voimakkaasti. 30 minuutin sekoituksen jälkeen kiteinen saostuma imusuodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin 80 °C:ssa. Näin saatiin 19,9 g (91 %) 1-amino-5-metoksikarbonyylibentsimidatsoli-2-tionia luunvärisinä kiteinä, dimetyyliformamidin ja veden seoksesta (2:1) suoritettua uudelleenki-
teytyksen jälkeen sp. 239 °C (hajosi).

Analyyysi (%) C₉H₉N₃O₂S:lle

laskettu: C 48,42; H 4,06; N 18,82; S 14,36;

saatu: C 48,16; H 3,94; N 18,50; S 14,61.

Esimerkki 6

30 12,7 g vedetöntä natriumkarbonaattia, joka oli liuotettu 200 ml:aan vettä, lisättiin suspensioon, jossa oli 44,6 g 1-amino-5-metoksikarbonyylibentsimidatsoli-2-tionia 400 ml:ssa dioksaania, ja sitten yllä esitettyyn seokseen lisättiin pisaroittain liuosta, jossa oli 68 g
35 4-kloori-3-(N-dimetyyliaminometylideeni)sulfamoyylibent-

soyylidikloridia 400 ml:ssa dioksaania, samalla sekoittaen ja jäähdyttäen kylmällä vedellä lämpötilaan 15 - 20 °C. Kun lisäys oli suoritettu loppuun, reaktioseosta sekoitettiin 20 °C:ssa kaksi tuntia, ja sitten suodatettiin, jotta saataisiin kirkas liuos. Suodosta laimennettiin kahdella litralla vettä, kiteinen saostuma imusuodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin 80 °C:ssa. Saatu raakatuote (84,5 g) liuotettiin keittämällä 355 ml:aan jäätikkoa, ja sitten laimennettiin kuumana yhdellä litralla vettä sekoittaen voimakkaasti. Jäähdyttämisen jälkeen kiteinen saostuma imusuodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin 80 °C:ssa, jolloin saatiin 74,4 g (75,5 %) 1-[4'-kloori-3'-(N-dimetyyliaminometylideeni)sulfamoyylibentsoyyl]amino-4-metoksikarbonyylibentsimidatsoli-2-tionia valkoisena jauheena, sp. 238 - 239 °C (hajosi).

Analyysi (%) $C_{19}H_{18}ClN_5O_5S_2$:lle

laskettu: C 45,91; H 3,85; N 14,10; Cl 7,13; S 12,90;

saatu: C 45,45; H 3,59; N 13,95; Cl 7,10; S 13,16.

86,8 g:a yllä valmistettua yhdistettä sekoitettiin 500 ml:ssa 2 M natriumhydroksidiliuosta 50 °C:ssa kahdeksan tuntia, sitten liuos kirkastettiin aktiivihilellä, suodatettiin, ja suodoksen pH-arvo säädettiin 6:een lisäämällä 2 M vetykloridihappoa samalla jäähdyttäen ja sekoittaen voimakkaasti. Sen jälkeen kun oli lisätty 100 ml etanolia, saostuma imusuodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin 80 °C:ssa, jolloin saatiin 60,8 g (81,4 %) 1-(4'-kloori-3'-sulfamoyylibentsoyyl)amino-5-karboksibentsimidatsoli-2-tionia, sp. 285 - 290 °C (hajosi). Sen jälkeen kun oli puhdistettu, niin kuin esimerkissä 1 on selitetty, molemmat aineet osoittautuivat täysin identtiksiksi.

Esimerkki 7

Sen jälkeen kun liuokseen, jossa oli 2,06 g 2-amino-4-metoksikarbonyyli-N-(4'-kloori-3'-sulfamoyylibentsoyyl)fenyylihydratsiinia 10 ml:ssa dimetyyliformamidia,

oli lisätty 3,66 g N,N'-di(metoksikarbonyyli)-S-metyyliisotioureaa, saatua liuosta keitettiin kolme tuntia, ja sitten haihdutettiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin 10 ml:aan lämmintä jääetikkaa, kirkastettiin aktiivihie-
 5 lellä, suodatettiin, ja suodos kaadettiin 100 ml:aan vettä. Erottuneet kiteet imusuodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin 80 °C:ssa, jolloin saatiin 3,7 g (87 %) 1-(4'-kloori-3'-sulfamoyylibentsoyyli)amino-5-metoksikarbonyylibentsimidatsolonia, sp. 210 - 216 °C (hajosi).

10 3,7 g:a yllä saatua bentsimidatsolonijohdosta sekoitettiin 37 ml:n kanssa 2 M natriumhydroksidiliuosta 60 °C:ssa viisi tuntia, sitten kirkastettiin aktiivihie-
 15 lellä, suodatettiin, ja suodos tehtiin happamaksi 2 M vetykloridihapolla. Kiteinen saostuma imusuodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin 80 °C:ssa. Näin saatiin 2,6 g (72 %) 1-(4'-kloori-3'-sulfamoyylibentsoyyli)amino-5-karboksibentsimidatsolonia beigenä, kiteisenä kiinteänä aineena, 50 % etanolin vesiliuoksesta suoritettun uudelleenkiteytyksen jälkeen sp. 339 °C.

20 Analyysi (%) $C_{15}H_{11}ClN_4O_6S$:lle
 laskettu: C 43,85; H 2,70; N 13,64; S 7,80;
 saatu: C 43,57; H 2,86; N 13,58; S 7,42.

Esimerkki 8

25 11 g 1-(4'-kloori-3'-sulfamoyylibentsoyyli)amino-5-metoksikarbonyylibentsimidatsoli-2-tionia liuotettiin liuokseen, joka oli valmistettu 0,58 g:sta metallista natriumia ja 100 ml:sta metanolia. Sen jälkeen kun oli lisätty 1,56 ml metyylijodidia, liuosta palautusjäähdy-
 30 tettiin kolme tuntia, sitten metanoli haihdutettiin ja jäännöstä hierrettiin veden kanssa. Pulverimaiset kiteet imusuodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin 80 °C:ssa, jolloin saatiin 10,8 g (95 %) 1-(4'-kloori-3'-sulfamoyylibentsoyyli)amino-5-metoksikarbonyyli-2-metyylitiobentsimidatsolia, sp. 186 - 188 °C (hajosi).

35 Analyysi (%) $C_{17}H_{15}ClN_4O_5S_2$:lle

laskettu: C 44,88; H 3,32; N 12,32; Cl 7,79; S 14,10;
 saatu: C 44,75; H 3,68; N 12,50; Cl 7,60; S 13,91.

Esimerkki 9

10 g esimerkin 8 mukaan valmistettua esteriyhdistettä hydrolysoitiin käyttäen 50 ml 2 M natriumhydroksidiliuosta, niin kuin on selitetty esimerkissä 1. Näin saatiin 9 g (94 %) 1-(4'-kloori-3'-sulfamoyylibentsoyyl-)amino-5-karboksi-2-metyyllitio-bentsimidatsolia, joka uudelleenkiteytettiin 50 % etanolin vesiliuoksesta, jolloin saatiin ainetta, jossa oli 1,5 molekyyliä kidevettä, sp. 214 - 222 °C (hajosi).

Analyysi (%) $C_{16}H_{13}ClN_4O_5S_2 \cdot 1,5H_2O$:lle

laskettu: C 41,06; H 3,44; N 11,97; Cl 7,57; S 13,07;
 saatu: C 41,00; H 3,35; N 11,71; Cl 7,11; S 13,15.

Esimerkki 10

6,6 g 1-(4'-kloori-3'-sulfamoyylibentsoyyl-)amino-5-metoksikarbonyylibentsimidatsoli-2-tionia liuotettiin liuokseen, joka oli valmistettu 0,35 g:sta metallista natriumia ja 60 ml:sta metanolia. Sen jälkeen kun oli lisätty 2 ml bentsyylikloridia, reaktioseosta palautusjäähdytettiin sekoittaen 16 tuntia, ja sitten haihdutettiin alipaineessa. Jäännöstä hierrettiin veden kanssa, kiinteä tuote suodatettiin, ja se pylväskromatografioitiin kuivauksen jälkeen. Sorbenttina käytettiin silikaageeliä, ja eluenttina toimi bentseenin ja asetonin seos (2:1). Näin saatiin 5,37 g (67,8 %) 2-bentsyylitio-1-(4'-kloori-3'-sulfamoyylibentsoyyl-)amino-5-metoksikarbonyylibentsimidatsolia valkoisena, jauhemaisena aineena, sp. 111 - 118 °C (hajosi). Tämän tuotteen R_f -arvo ohutkerroskromatografiolla (TLC) oli 0,90 käytettäessä kehityssysteemiä trikloorimetaani/etikkahappo/metanoli.

Analyysi (%) $C_{23}H_{19}ClN_4O_5S_2$:lle

laskettu: C 52,02; H 3,61; N 10,55; Cl 6,68; S 12,08;
 saatu: C 52,32; H 4,00; N 9,90; Cl 6,00; S 12,00.

Esimerkki 11

Suspensiota, joka sisälsi 5,3 g 2-bentsyyli-1-(4'-kloori-3'-sulfamoylibentsoyyli)amino-5-metoksikarbonylibentsimidatsolia 30 ml:ssa 2 M natriumhydroksidiliuosta, sekoitettiin 50 °C:ssa neljä tuntia. Siinä ajassa suurin osa lähtöaineesta liukeni. Kun liukenematon osa oli suodatettu pois, suodos neutraloitiin lisäämällä 30 ml 2 M vetykloridihappoa. Valkoinen saostuma imusuodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin, jolloin saatiin 4,9 g (94,8 %) 2-bentsyyli-1-(4'-kloori-3'-sulfamoylibentsoyyli)amino-5-karboksibentsimidatsolia, sp. 190 - 196 °C (hajosi).

Analyysi (%) $C_{23}H_{19}ClN_4O_5S_2$:lle
 laskettu: C 51,10; H 3,31; N 10,84; Cl 6,86; S 12,40;
 15 saatu: C 49,23; H 3,77; N 11,00; Cl 6,84; S 11,40.

Esimerkki 12

3,85 ml 35 % vetyperoksidiliuosta lisättiin pisaroittain 20 °C:ssa suspensioon, jossa oli 9 g 1-(4'-kloori-3'-sulfamoylibentsoyyli)amino-2-metyyli-5-metoksikarbonylibentsimidatsolia 20 ml:ssa jäätikkää, ja sitten reaktioseosta sekoitettiin kuumassa vesihauteessa 90 minuuttia. Jäähdyttämisen jälkeen kiinteä tuote imusuodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin, jolloin saatiin 6,4 g (65,7 %) 1-(4'-kloori-3'-sulfamoylibentsoyyli)amino-5-metoksikarbonyyli-2-metyylisulfonylibentsimidatsolia valkoisena jauheena, dimetyyliformamidin ja veden seoksesta (1:1) suoritettua uudelleenkiteytyksen jälkeen sp. 254 - 255 °C (hajosi).

Analyysi (%) $C_{17}H_{15}ClN_4O_4S_2$:lle
 30 laskettu: C 41,93; H 3,10; N 11,50; Cl 7,28; S 13,17;
 saatu: C 42,01; H 3,15; N 11,34; Cl 7,35; S 13,01.

Esimerkki 13

Suspensiota, joka sisälsi 5,4 g 1-(4'-kloori-3'-sulfamoylibentsoyyli)amino-5-metoksikarbonyyli-2-metyylisulfonylibentsimidatsolia 30 ml:ssa 2 M natriumhydrok-

sidiliuosta, sekoitettiin 50 °C:ssa neljä tuntia, jolloin saatiin kirkas violetti liuos, joka kirkastettiin aktiivihielellä, suodatettiin, ja suodos tehtiin happamaksi (pH 2) lisäämällä 2 M vetykloridihappoa. Valkoinen saostuma imusuodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin, jolloin saatiin 4,43 g (85,7 %) 5-karboksi-1-(4'-kloori-3'-sulfamoyylibentsoyyli)amino-2-metyylisulfonyylibentsimidatsolia valkoisena, jauhemaisena aineena, sp. 222 - 225 °C (hajosi), joka ei muuttunut uudelleenkiteytettäessä dimetyyliformamidin ja veden seoksesta (3:2).

Analyysi (%) $C_{16}H_{23}ClN_4O_7S_2$:lle

laskettu: C 40,64; H 2,77; N 11,85; Cl 7,50; S 13,56;

saatu: C 40,07; H 3,01; N 12,02; Cl 7,65; S 13,29.

Esimerkki 14

17,25 g 4-kloori-3-(N-dimetyyliaminometylideeni)-sulfamoyylibentsoyylikloridia lisättiin suspensioon, jossa oli 11,45 g 1-amino-5-metoksikarbonyyli-2-metyylibentsimidatsolia 25 ml:ssa pyridiiniä, ja sitten reaktioseos kuumennettiin noin 60 - 70 °C:een, jolloin saatiin keltainen liuos. Paksun keltaisen seoksen annettiin olla yön yli, sitten lisättiin 200 ml vettä. Erottunut keltainen kumi hajosi beigeiksi jauheeksi muutaman minuutin sekoituksen jälkeen. Tuote imusuodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin, jolloin saatiin 23,9 g (90 %) 1-[4'-kloori-3'-(N-dimetyyliaminometylideeni)sulfamoyylibentsoyyli]amino-5-metoksikarbonyyli-2-metyylibentsimidatsolia, sp. 240 - 245 °C (hajosi). Nitrometaanista suoritettua uudelleenkiteytyksen jälkeen aine sulii 260 - 263 °C:ssa (hajosi).

Analyysi (%) $C_{20}H_{20}ClN_5O_5S$:lle

laskettu: C 50,26; H 4,22; N 14,65; Cl 7,42; S 6,71;

saatu: C 49,85; H 4,31; N 15,12; Cl 7,44; S 6,52.

A) 235 ml etikkahappoanhydridiä lisättiin suspensioon, jossa oli 97,5 g 2-amino-4-karboksi-N-asetyylihydraattiin 450 ml:ssa dikloorimetaania, samalla se-

koittaen. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa kolme tuntia, sitten kiteet imusuodatettiin, pestiin dikloorimetaanilla ja kuivattiin 60 °C:ssa. Näin saatiin 101,2 g (86,5 %) 2-asetyyliamino-4-karboksi-N-asetyylifenyylihyd-

5 ratsiinia, sp. 238 °C (hajosi).

Analyysi (%) $C_{11}H_{13}N_3O_4$:lle

laskettu: C 52,58; H 5,21; N 16,93;

saatu: C 52,82; H 5,12; N 17,20.

B) 101,2 g:a esimerkin 14A) mukaan valmistettua asetyylijohdosta keitettiin 800 ml:ssa etikkahappoa 13 tuntia, ja sitten haihdutettiin alipaineessa. Sen jälkeen kun jäännös oli sekoitettu 800 ml:aan vettä, kiteinen saostuma imusuodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin 80 °C:ssa, jolloin saatiin 73,1 g (78,5 %) 1-asetyyliami-

15 no-5-karboksi-2-metyyllibentsimidatsolia valkoisena, jauhamaisena aineena, sp. 293 - 294 °C (hajosi).

Analyysi (%) $C_{11}H_{11}N_3O_3$:lle

laskettu: C 56,65; H 4,75; N 18,02;

saatu: C 56,71; H 4,62; N 17,89.

C) 73,1 g:a esimerkin 14B) mukaan valmistettua bentsimidatsolijohdosta keitettiin 310 ml:ssa 2 M vetykloridihappoa viisi tuntia. Saatu kuuma liuos kirkastettiin aktiivihielellä ja suodatettiin. Jäähdyttämisen jälkeen kiteinen saostuma imusuodatettiin, sitä pestiin pienellä määrällä vettä ja se kuivattiin 80 °C:ssa, jolloin saatiin 68,9 g (96 %) 1-amino-5-karboksi-2-metyyllibentsimidatsolihydrokloridia lumivalkoisina, kimaltavina le-

25 vyinä, sp. 287 - 288 °C (hajosi).

Analyysi (%) $C_9H_{10}ClN_3O_2$:lle

30 laskettu: C 47,48; H 4,43; N 18,46; Cl 15,17;

saatu: C 47,85; H 4,83; N 18,15; Cl 15,20.

D) 68,1 g:aa esimerkin 14C) mukaan valmistettua hydrokloridia suspendoitiin 1 litraan metanolia. Sen jälkeen toistettiin esimerkissä 5F) selitetty menetelmä, jolloin saatiin 48 g (78 %) 1-amino-5-metoksikarbonyyli-2-metyy-

35

libentsimidatsolia, sp. 220 - 222 °C.

Analyysi (%) $C_{10}H_{11}N_3O_2$:lle

laskettu: C 58,53; H 5,40; N 20,48;

saatu: C 58,10; H 5,38; N 20,25.

- 5 E) Suspensioon, jossa oli 14,5 g 4-kloori-3-(N-dimetyyliaminometylideeni)sulfamoyylibentsoehappoa (valmistettu NL-patenttijulkaisun 7,604,356 mukaan) 50 ml:ssa tionyylikloridia, lisättiin 2 tippaa dimetyyliformamidia, reaktioseosta palautusjähdytettiin samalla sekoittaen
- 10 kaksi tuntia, ja sitten suodatettiin niin, että saatiin kirkas liuos. Suodos haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 12,7 g (82 %) 4-kloori-3-(N-dimetyyliaminometylideeni)sulfamoyylibentsoyylikloridia lumivalkoisena kiinteänä aineena, sp. 140 °C. Bentseenistä suoritettua uudelleenkiteytyksen jälkeen sp. nousi 154 - 155 °C:een.
- 15

Analyysi (%) $C_{10}H_{10}Cl_2N_2O_3S$:lle

laskettu: C 38,84; H 3,26; N 9,06; Cl 22,93; S 10,37;

saatu: C 38,28; H 3,07; N 8,94; Cl 23,14; S 10,58.

Esimerkki 15

- 20 Seosta, jossa oli 25 g 2-amino-4-metoksikarbonyyli-N-[4'-kloori-3'(N-dimetyyliaminodimetylideeni)sulfamoyylibentsoyyli]fenyylihydratsiinia 80 ml:ssa etikahappoanhydridiä, pidettiin huoneen lämpötilassa yön yli, ja sitten se sekoitettiin 250 ml:aan vettä. Kiteet imusuodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin, jolloin saatiin 26 g 2-asetyyliamino-4-metoksikarbonyyli-N-[4'-kloori-3'(N-dimetyyliaminometylideeni)sulfamoyylibentsoyyli]fenyylihydratsiinia, sp. 218 - 220 °C (hajosi).
- 25

- 26 g:a näin saatua tuotetta keitettiin 200 ml:ssa jääetikkaa viisi tuntia. Kirkas keltainen liuos haihdutettiin alipaineessa, ja jäännöstä hierrettiin veden kanssa. Erottuneet kiteet imusuodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin. Näin saatiin 24,5 g (98 % laskettuna lähtöaineena käytetystä aminoyhdisteestä) 1-[4'-kloori-
- 30
- 35 3'-(N-dimetyyliaminometylideeni)sulfamoyylibentsoyyli)-

- amino-5-metoksikarbonyyli-2-metyyli-bentsimidatsolia beigenä jauheena, sp. 245 - 255 °C (hajosi). Sulamispiste nousi 260 - 263 °C:een nitrometaanista suoritettun uudelleenkiteytyksen jälkeen. Tämä tuote oli kaikissa suhteissa identtinen esimerkin 14 mukaan saadun tuotteen kanssa.
- 5 A) 17,75 g kiteistä natriumkarbonaattia liuotettuna 330 ml:aan vettä, lisättiin suspensioon, jossa oli 70,76 g 4-metoksikarbonyyli-2-nitrofenyylihydratsiinia 670 ml:ssa dioksaania. Yllä esitettyyn seokseen lisättiin
- 10 pisaroittain 103,6 g 4-kloori-3-(N-dimetyyliaminometyli-deeni)sulfamoyyli-bentsoylikloridia, joka oli liuotettu 280 ml:aan dioksaania, samalla sekoittaen, jolloin saatiin tumma, kirkas liuos. Reaktioseoksen pH-arvo tarkastettiin aika ajoin, ja se pidettiin noin 7:nä lisäämällä
- 15 annoksittain 1 M natriumvetykarbonaattiliuosta. Kun lisäys oli suoritettu loppuun, seosta sekoitettiin vielä yksi tunti, ja sitten laimennettiin 1 litralla vettä. Saostuma imusuodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin 80 °C:ssa, jolloin saatiin 127,8 g (78,8 %) 4-metoksikarbonyyli-2-nitro-N-[4'-kloori-3'-(N-dimetyyliaminometyli-deeni)sulfamoyyli-bentsoyli]fenyylihydratsiinia, sp. 243 - 247 °C. Sulamispiste nousi 255 - 256 °C:een sen jälkeen, kun oli uudelleenkiteytetty nitrometaanista.
- 20 Analyysi (%) $C_{18}H_{18}ClN_5O_7S$:lle
- 25 laskettu: C 44,68; H 3,75; N 14,47; Cl 7,33; S 6,63; saatu: C 44,70; H 3,69; N 14,70; Cl 7,53; S 6,79.
- B) 5 g 10 % palladioitua hiilikatalysaattoria lisättiin suspensioon, jossa oli 61 g esimerkin 15A) mukaan valmistettua nitroyhdistettä 40 ml:ssa 96 % etanolia.
- 30 Seos kuumennettiin 60 - 70 °C:een, ja lisättiin samassa lämpötilassa 250 ml 30 % natriumhypofosfiitin vesiliuosta pisaroittain sellaisella nopeudella, että voimakas vaahdotaminen vältettiin. Kun lisäys oli suoritettu loppuun, seosta sekoitettiin vielä 30 minuuttia 60 - 70 °C:ssa.
- 35 Jäähdyttämisen jälkeen seos suodatettiin, kiinteä tuote

sekoitettiin 250 ml:aan dioksaania, suodatettiin, ja suodos haihdutettiin alipaineessa. Sen jälkeen kun jäännöstä oli hierretty 200 ml:ssa 50 % etanolin vesiliuosta, kiteet imusuodatettiin, pestiin 50 % etanolilla ja kuivatettiin 80 °C:ssa. Näin saatiin 40 g (68 %) 2-amino-4-metoksikarbonyyli-N-[4'-kloori-3'-(N-dimetyyliaminometylideeni)sulfamoyylibentsoyyli]fenyylihydratsiinia voin värisinä kiteinä, sp. 219 - 220 °C (hajosi).

Analyysi (%) $C_{18}H_{20}ClN_5O_5S$:lle

10 laskettu: C 47,63; H 4,44; N 15,43; Cl 7,81;
saatu: C 47,80; H 4,25; N 15,44; Cl 7,41.

Esimerkki 16

23,9 g 1-[4'-kloori-3'-(N-dimetyyliaminometylideeni)sulfamoyylibentsoyyli]amino-5-metoksikarbonyyli-2-metyylibentsimidatsolia sekoitettiin 150 ml:ssa 2 M natriumhydroksidiliuosta 50 °C:ssa, kunnes ammoniakkin muodostuminen lakkasi. Tänä aikana saatiin keltainen liuos. Jäähdyttämisen jälkeen liuos tehtiin happamaksi (pH 1) 2 M vetykloridihapolla. Saostuma imusuodatettiin, pestiin vedellä ja kuivatettiin, jolloin saatiin 19,8 g (97 %) valkoista, jauhemaista 1-(4'-kloori-3'-sulfamoyylibentsoyyli)amino-5-karboksi-2-metyylibentsimidatsolia, 50 % etanolin vesiliuoksesta suoritettun uudelleenkiteytyksen jälkeen sp. 293 - 296 °C (hajosi).

25 Analyysi (%) $C_{16}H_{13}ClN_4O_5S$:lle

laskettu: C 47,00; H 3,20; N 13,71; Cl 8,67; S 7,85;
saatu: C 45,80; H 3,71; N 13,93; Cl 8,80; S 7,74.

Esimerkki 17

Esimerkin 14 menetelmä toistettiin, paitsi että lähtöyhdisteenä käytettiin 10,63 g 1-amino-5-metoksikarbonyyli-bentsimidatsolia, jolloin saatiin 21,1 g (82 %) 1-[4'-kloori-3'-(N-dimetyyliaminometylideeni)sulfamoyylibentsoyyli]amino-5-metoksikarbonyylibentsimidatsolia vaa-lean keltaisena jauheena, sp. 249 - 252 °C (hajosi).

35 Analyysi (%) $C_{19}H_{18}ClN_5S$:lle

laskettu: C 49,19; H 3,91; N 15,10; S 6,91;

saatu: C 49,62; H 4,36; N 15,30; S 6,68.

A) 2,5 g 10 % palladioitua hiilikatalyysaattoria lisättiin liuokseen, jossa oli 25,3 g 4-metoksikarbonyyli-
 5 2-nitro-N-asetyyli-fenyylilihydratsiinia 380 ml:ssa metoksi-
 etanolia, ja seosta hydrattiin ravistelukoneessa, kunnes
 vedyn kulutus lakkasi. Katalyysaattorin suodattamisen jäl-
 keen, suodos haihdutettiin alipaineessa ja jäännös sekoi-
 tettiin 100 ml:aan vettä. Erottuneet kiteet imusuodatet-
 10 tiin, pestiin vedellä ja kuivattiin 80 °C:ssa. Näin saa-
 tiin 19,1 g (85,6 %) 2-amino-4-metoksikarbonyyli-N-ase-
 tyyli-fenyylilihydratsiinia beigenä, kiteisenä aineena, sp.
 175 - 178 °C. Sulamispiste nousi 180 - 182 °C:een sen
 jälkeen, kun oli uudelleenkiteytetty metanolista.

15 Analyysi (%) $C_{10}H_{13}N_3O_3$:lle

laskettu: C 53,80; H 5,87; N 18,82;

saatu: C 53,17; H 5,94; N 18,93.

B) Sen jälkeen kun 22,3 g:a esimerkin 17A) mukaan
 valmistettua fenyylihydratsiinijohdosta oli palautusjääh-
 20 dytetty 150 ml:ssa vedetöntä muurahaishappoa viisi tun-
 tia, läpinäkyvä, violetti liuos haihdutettiin alipainees-
 sa. Kaatamalla jäljelle jääneeseen kumiin 250 ml vettä,
 saatiin liuos, ja pian alkoi erottua valkoisia kiteitä.
 Useiden tuntien seisomisen jälkeen kiteet imusuodatet-
 25 tiin, pestiin vedellä ja kuivattiin 80 °C:ssa, jolloin
 saatiin 17,2 g (76 %) 1-asetyyliamino-5-metoksikarbonyy-
 libentsimidatsolia kiteisenä aineena, sp. 210 - 212 °C
 (hajosi).

Analyysi (%) $C_{11}H_{11}N_3O_3$:lle

30 laskettu: C 56,65; H 4,75; N 18,02;

saatu: C 56,55; H 4,67; N 18,28.

C) 32,5 g:a esimerkin 17B) mukaan valmistettua
 bentsimidatsolijohdosta keitettiin 140 ml:ssa 2 M vety-
 kloridihappoa viisi tuntia. Aktiivihillellä selkeyttämi-
 35 sen, suodattamisen ja jäädyttämisen jälkeen valkoinen

kiteinen saostuma imusuodatettiin, sitä pestiin pienellä määrällä vettä ja se kuivattiin 80 °C:ssa. Näin saatiin 23,2 g (78 %) 1-amino-5-karboksibentsimidatsolihydrokloridia lumivalkoisena, kiteisenä aineena, sp. 325 - 330 °C.

Analyysi (%) $C_8H_8ClN_3O_2$:lle

laskettu: C 44,98; H 3,77; N 19,67; Cl 16,60;

saatu: C 44,49; H 3,80; N 19,68; Cl 16,52.

D) 26 g esimerkin 17C) mukaan valmistettua bentsimidatsolijohdosta annettiin reagoida 270 ml:n kanssa metanolia, joka sisälsi vetykloridia, niin kuin on selitetty esimerkissä 5F). Näin saadun hydrokloridin hajottamiseen käytettiin 220 ml 1 M natriumvetykarbonaattiliuosta. Näin saatiin 19,3 g (83 %) 1-amino-5-metoksikarbonyylibentsimidatsolia, sp. 194 - 195 °C.

Analyysi (%) $C_9H_9N_3O_2$:lle

laskettu: C 56,54; H 4,75; N 21,98;

saatu: C 56,95; H 4,63; N 21,62.

Esimerkki 18

28,7 g:a 2-amino-4-metoksikarbonyyli-N-[4'-kloori-3'-(N-dimetyyliaminometylideeni)sulfamoyylibentsoyyli]fenyylihydratsiinia keitettiin 200 ml:ssa vedetöntä muuraishaappoa kuusi tuntia. Sen jälkeen kun liuos oli haihdutettu alipaineessa, jäännöstä hierrettiin veden kanssa, erottuneet kiteet imusuodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin, jolloin saatiin 19 g (64 %) 1-[4'-kloori-3'-(N-dimetyyliaminometylideeni)sulfamoyylibentsoyyli]amino-5-metoksikarbonyylibentsimidatsolia kellertävän beigenä jauheena, sp. 240 - 253 °C (hajosi). Tämä tuote oli kaikissa suhteissa identtinen esimerkin 17 tuotteen kanssa.

Esimerkki 19

Noudatettiin esimerkin 14 menetelmää, paitsi että lähtöaineina käytettiin 6,5 g 1-[4'-kloori-3'-(N-dimetyyliaminometylideeni)sulfamoyylibentsoyyli]amino-5-metok-

sikarbonyyllibentsimidatsolia ja 40 ml 2 M natriumhydroksidiliuosta. Näin saatiin 5,1 g (92 %) 1-(4'-kloori-3'-sulfamoyyllibentsoyyli)amino-5-karboksibentsimidatsolia, sp. 290 - 291 °C (hajosi) 50 % etanolin vesiliuoksesta

5 suoritettun uudelleenkiteytyksen jälkeen.

Analyysi (%) $C_{15}H_{11}ClN_4O_5S$:lle

laskettu: C 45,63; H 2,81; N 14,19; Cl 8,98; S 8,12;

saatu: C 45,27; H 2,79; N 13,85; Cl 8,93; S 7,71.

Esimerkki 20

10 Noudatettiin esimerkin 1 menetelmää, paitsi että lähtöaineina käytettiin 2,32 g 2-amino-4-syano-N-(4'-kloori-3'-sulfamoyyllibentsoyyli)fenyylihydratsiinia, 10 ml metanolia, 2,52 ml rikkihiiltä, 1,07 g kaliumhydroksidia ja 4,5 ml absoluuttista etanolia. Reaktioseos tehtiin happamaksi lisäämällä 24 ml etikkahappoa. Näin saatiin 2,32 g (97 %) raakatuotetta, joka puhdistettiin kromatografisesti silikageelikolonissa käyttäen eluenttina bentseenin ja asetonin seosta (1:1). Näin saatiin 1-(4'-kloori-3'-sulfamoyyllibentsoyyli)amino-5-syanobentsimidat-

15 soli-2-tionia, sp. 315 °C.

Analyysi (%) $C_{15}H_{10}ClN_5O_3S_2$:lle

laskettu: C 44,16; H 2,47; N 17,17; Cl 8,69; S 15,72;

saatu: C 44,40; H 2,67; N 16,94; Cl 8,96; S 15,33.

A) Noudatettiin esimerkissä 1B) selitettyä menetelmää ja lähtöaineina käytettiin 8,1 g 4-syano-2-nitrofenyylihydratsiinia (valmistettu niin kuin on selitetty teoksessa Beilst. 9 Vol II sivulla 289), 114 ml dioksaania, 46 ml vesiliuosta, jossa oli 2,4 g kiteistä natriumkarbonaattia, ja 11,6 g 4-kloori-3-sulfamoyyllibentsoyylikloridia liuotettuna 53 ml:aan dioksaania. Reaktioseoksen haihduttamisen jälkeen jäännös sekoitettiin huolellisesti veden kanssa, keltainen saostuma imusuodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin 80 °C:ssa. Näin saatiin 3,75 g (65 %)

25 4-syano-2-nitro-N-(4'-kloori-3'-sulfamoyyllibentsoyyli)fenyylihydratsiinia, sp. 292 - 295 °C (hajosi) sen

35

jälkeen, kun se oli uudelleenkiteytetty etikkahaposta.

Analyysi (%) $C_{14}H_{10}ClN_5O_5S \cdot 1/2CH_3COOH$:lle

laskettu: C 40,63; H 2,92; N 16,92; Cl 8,57; S 7,78;

saatu: C 40,06; H 2,52; N 16,85; Cl 8,23; S 7,65.

- 5 B) 1 g Raney-nikkelikatalyysaattoria lisättiin 8,54 g:aan nitroyhdistettä [valmistettu esimerkin 20A) mukaan], joka oli liuotettu 500 ml:aan metoksietanolia, ja sitten seosta hydrattiin normaalissa ilmanpaineessa, huoneen lämpötilassa ravistelukoneessa, kunnes vedyn kuluminen lakkasi. Sen jälkeen kun katalyysaattori oli suodatettu pois ja suodos haihdutettu alipaineessa, jäännöstä hierrettiin vedessä, valkoinen, kiteinen saostuma imusuodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin 80 °C:ssa. Näin saatiin 6,52 g (80 %) 2-amino-4-syano-N-(4'-kloori-3'-sulfamoyylibentsoyyli)fenyylihydratsiinia, sp. 205 °C (hajosi).

Analyysi (%) $C_{14}H_{12}ClN_5O_3S$:lle

laskettu: C 45,96; H 3,31; N 19,15; Cl 9,69; S 8,77;

saatu: C 46,06; H 3,28; N 19,21; Cl 9,81; S 8,80.

20 Esimerkki 21

- Noudatettiin esimerkin 1 menetelmää käyttäen lähtöaineina 2,9 g 2-amino-4-bentsoyyli-N-(4'-kloori-3'-sulfamoyylibentsoyyli)fenyylihydratsiinia, 10 ml metanolia, 2,8 ml rikkihiiltä ja 1,2 g kaliumhydroksidia, joka oli liuotettu 4,5 ml:aan absoluuttista etanolia. Reaktioseoksen happamaksi tekemiseen käytettiin 24 ml etikkahappoa. Sen jälkeen kun märkänä suodatinkakkuna saatu raakatuote oli uudelleenkiteytetty 96 % etanolista, saatiin 1,7 g (57 %) 5-bentsoyyli-1-(4'-kloori-3'-sulfamoyylibentsoyyli)aminobentsimidatsoli-2-tionia, sp. 233 °C (hojosi).

Analyysi (%) $C_{21}H_{15}ClN_4O_4S_2$:lle

laskettu: C 51,79; H 3,11; N 11,51; Cl 7,28; S 13,17;

saatu: C 51,30; H 3,74; N 11,39; Cl 7,40; S 13,50.

- 35 A) 20 ml hydratsiinihydraattia lisättiin sekoittaen suspensioon, jossa oli 52,33 g 4-kloori-3-nitrobentsofe-

nonia 200 ml:ssa absoluuttista etanolia. Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 75 minuuttia, ja sitten se kuumennettiin hitaasti kiehumispisteeseen. Kun voimakas reaktio oli kulkenut loppuun, seosta palautusjäähdytettiin vielä yksi tunti. Jäähdyttämisen jälkeen kiteet imusuodatettiin, pestiin perusteellisesti vedellä ja kuivattiin 80 °C:ssa. Näin saatiin 38,62 g (75 %) 4-bentsoyyli-2-nitrofenyylihydratsiinia oranssinpunaisina kiteinä, sp. 163 - 164°C.

10 Analyysi (%) $C_{13}H_{11}N_3O_3$:lle

laskettu: C 60,69; H 4,31; N 16,33;

saatu: C 60,60; H 4,15; N 16,40.

B) Käytettiin esimerkin 1B) menetelmää käyttäen lähtöaineina 28 g 4-bentsoyyli-2-nitrofenyylihydratsiinia, 272 ml dioksaania, 5,8 g vedetöntä natriumkarbonaattia liuotettuna 110 ml:aan vettä ja 27,6 g 4-kloori-3-sulfamoyylibentsoyylikloridia liuotettuna 217 ml:aan dioksaania, jolloin saatiin 29,1 g (61 %) 4-bentsoyyli-2-nitro-N-(4'-kloori-3'-sulfamoyylibentsoyyli)fenyylihydratsiinia, sp. 148 °C sen jälkeen, kun oli uudelleenkiteytetty metanolista.

Analyysi (%) $C_{20}H_{15}ClN_4O_6S$:lle

laskettu: C 50,58; H 3,18; N 11,80; Cl 7,47; S 6,75;

saatu: C 49,59; H 3,15; N 11,46; Cl 7,71; S 6,46.

25 C) Käyttäen esimerkin 20B) menetelmää ja lähtöaineina 23,7 g nitroyhdistettä [valmistettu niin kuin on selitetty esimerkissä 21B)] ja 500 ml metanolia saatiin 19,7 g (88,5 %) 2-amino-4-bentsoyyli-N-(4'-kloori-3'-sulfamoyylibentsoyyli)fenyylihydratsiinia, sp. 162 °C (hajosi).

30 Analyysi (%) $C_{20}H_{17}ClN_4O_4S$:lle

laskettu: C 53,99; H 3,85; N 12,59; Cl 7,97; S 7,21;

saatu: C 53,80; H 3,94; N 12,87; Cl 7,71; S 7,43.

Esimerkki 22

Noudatettiin esimerkin 16 menetelmää käyttäen lähtöaineina 6,2 g 1-[4'-kloori-3'-(N-dimetyyliaminometyli-

deeni)sulfamoyylibentsoyyli]aminobentsimidatsolia ja 40 ml 2 M natriumhydroksidiliuosta, jolloin saatiin 6 g (87,6 %) 1-(4'-kloori-3'-sulfamoyylibentsoyyli)aminobentsimidatsolia, sp. 162 °C (hajosi) sen jälkeen, kun oli

5 uudelleenkiteytetty 96 % etanolista.

Analyysi (%) $C_{14}H_{11}ClN_4O_3S$:lle

laskettu: C 47,93; H 3,16; N 15,97; Cl 10,11; S 9,14;

saatu: C 47,50; H 3,08; N 15,70; Cl 9,95; S 8,96.

Noudatettiin esimerkin 14 menetelmää käyttäen lähtöaineina 4 g 1-aminobentsimidatsolia [valmistettu niin

10 kuin on selitetty julkaisussa J. Org. Chem. 28, 736 (1963)], 7 ml pyridiiniä ja 9,3 g 4-kloori-3-(N-dimetyyliaminometylideeni)sulfamoyylibentsoyylikloridia, jolloin saatiin 11,1 g (91 %) 1-[4'-kloori-3'-(N-dimetyyliamino-

15 metylylideeni)sulfamoyylibentsoyyli]aminobentsimidatsolia, sp. 258 - 261 °C nitrometaanista suoritettun uudelleenki-

teytyksen jälkeen.

Analyysi (%) $C_{17}H_{16}ClN_5O_3S$:lle

laskettu: C 50,30; H 3,97; N 17,26; Cl 8,74; S 7,90;

20 saatu: C 50,13; H 4,01; N 17,27; Cl 8,90; S 8,03.

Esimerkki 23

Noudatettiin esimerkin 16 menetelmää käyttäen lähtöaineina 5,1 g 1-[4'-kloori-3'-(N-dimetyyliaminometyli-

25 deeni)sulfamoyylibentsoyyli]amino-2-metyyllibentsimidatsolia ja 30 ml 2 M natriumhydroksidiliuosta, jolloin saatiin 3,7 g (87 %) 1-(4'-kloori-3'-sulfamoyylibentsoyyli)-

amino-2-metyyllibentsimidatsolia, sp. 300 °C (hajosi) sen jälkeen, kun oli uudelleenkiteytetty dimetyyliformamidin ja veden seoksesta (1:1).

30 Analyysi (%) $C_{15}H_{13}ClN_4O_3S$:lle

laskettu: C 49,38; H 3,59; N 15,36; Cl 9,72; S 8,79;

saatu: C 49,18; H 3,56; N 15,20; Cl 9,72; S 8,98.

Noudatettiin esimerkin 14 menetelmää käyttäen lähtöaineina 4,1 g 1-amino-2-metyyllibentsimidatsolia [val-

35 mistettu niin kuin on selitetty julkaisussa J. Org. Chem.

28, 736 (1963)], 15 ml pyridiiniä ja 9,3 g 4-kloori-3-(N-dimetyyliaminometyylideeni)sulfamoyylibentsoyylidikloridia, jolloin saatiin 10,2 g (77,6 %) 1-[4'-kloori-3'-(N-dimetyyliaminometyylideeni)sulfamoyylibentsoyyli]amino-2-metyylibentsimidatsolihydraattia, sp. 166 °C (hajosi) 96 % etanolin vesiliuoksesta suoritettua uudelleenkiteytyksen jälkeen. Sen jälkeen kun tuote oli uudelleenkiteytetty asetonitriilistä, se sulii 232 - 235 °C:ssa.

Analyysi (%) $C_{18}H_{18}ClN_5O_3S$:lle

10 laskettu: C 49,36; H 4,60; N 15,99; Cl 8,10; S 7,01;
saatu: C 49,25; H 4,61; N 15,72; Cl 8,10; S 7,10.

Esimerkki 24

Noudatettiin esimerkin 16 menetelmää käyttäen lähtöaineina 2,4 g 1-[4'-kloori-3'-(N-dimetyyliaminometyylideeni)sulfamoyylibentsoyyli]amino-5-sulfamoyylibentsimidatsoli-2-tionia ja 12 ml 2 M natriumhydroksidiliuosta, jolloin saatiin 1,64 g (76 %) 1-(4'-kloori-3'-sulfamoyylibentsoyyli)amino-5-sulfamoyylibentsimidatsoli-2-tionia, perusteellisen etanolissa keittämisen jälkeen sp. 326 °C (hajosi).

Analyysi (%) $C_{14}H_{12}ClN_5O_5S_2$:lle

laskettu: C 36,40; H 2,62; N 15,16; Cl 7,68; S 20,82;
saatu: C 36,31; H 2,45; N 15,66; Cl 7,36; S 20,80.

A) 20 ml hydratsiinihydraattia lisättiin suspensioon, jossa oli 47,33 g 4-kloori-3-nitrobentseenisulfonamidia [valmistettu niin kuin on selitetty julkaisussa J. Am. Chem. Soc. 73, 2558 (1951)] 200 ml:ssa absoluuttista etanolia. Seosta keitettiin sekoittaen 30 minuuttia, ja sitten se jäähdytettiin. Kiteet imusuodatettiin ja pestiin perusteellisesti vedellä, jolloin saatiin 43,38 g (93,4 %) 2-nitro-4-sulfamoyylifenyylihydratsiinia, sp. 217-218 °C (hajosi).

Analyysi (%) $C_6H_8N_4O_4S$:lle

laskettu: C 31,03; H 3,47; N 24,13; S 13,81;
35 saatu: C 31,50; H 3,48; N 24,37; S 13,57.

B) Noudatettiin esimerkin 1B) menetelmää käyttäen lähtöaineina 65,7 g esimerkin 24A) mukaan valmistettua nitroyhdistettä, 700 ml dioksaania, 15 g vedetöntä natriumkarbonaattia liuotettuna 280 ml:aan vettä ja 87,5 g
 5 4-kloori-3-(N-dimetyyliaminometylideeni)sulfamoyylibentsoylikloridia liuotettuna 560 ml:aan dioksaania. Sen jälkeen kun reaktioseos oli haihdutettu alipaineessa, jäännös sekoitettiin huolellisesti veteen, kiinteä tuote imusuodatettiin, ja märkää suodatinkakkua keitettiin 600
 10 ml:ssa metanolia. Suodattamisen ja kuivaamisen jälkeen saatiin 121,5 g (85 %) 2-nitro-4-sulfamoyyli-N-[4'-kloori-3'-(N-dimetyyliaminometylideeni)sulfamoyylibentsoyylifenyylihydratsiinia, sp. 248 °C (hajosi). Sen jälkeen kun tuote oli uudelleenkiteytetty jääetikasta, se sulii
 15 252 °C:ssa (hajosi).

Analyysi (%) $C_{16}H_{17}ClN_6O_5S_2$:lle

laskettu: C 38,06; H 3,39; N 16,64; Cl 7,02; S 12,70;

saatu: C 38,10; H 3,42; N 16,59; Cl 7,00; S 12,68.

C) Noudatettiin esimerkin 15B) menetelmää käyttäen
 20 lähtöaineina 5 g nitroyhdistettä, joka oli valmistettu esimerkin 24B) mukaan, 60 ml absoluuttista etanolia, 0,5 g 10 % palladioitua hiilikatalysaattoria ja 30 ml 30 % natriumhypofosfiitin vesiliuosta. Näin saatiin 4,2 g (88 %)
 25 2-amino-4-sulfamoyyli-N-[4'-kloori-3'-(N-dimetyyliaminometylideeni)sulfamoyylibentsoyylifenyylihydratsiinia, sp. 152 °C (hajosi).

D) Noudatettiin esimerkin 3 menetelmää käyttäen lähtöaineina 4,75 g esimerkin 24C) mukaan valmistettua fenyylihydratsiini johdosta, 20 ml pyridiiniä ja 1,6 g kaliumetyyliksantaattia. Näin saatiin 3,2 g (62 %) 1-[4'-kloori-3'-(N-dimetyyliaminometylideeni)sulfamoyylibentsoyyl]amino-5-sulfamoyylibentsimidatsoli-2-tionia, sp. 124 °C (hajosi).

Esimerkki 25

35 Noudatettiin esimerkin 3 menetelmää käyttäen läh-

töaineina 6,3 g 2-amino-4-metyylisulfonyyli-N-(4'-kloori-3'-sulfamoyylibentsoyyli)fenyylihydratsiinia, 35 ml pyridiiniä ja 2,4 g kaliummetyyliksantaattia, jolloin saatiin 5 g (73 %) 1-(4'-kloori-3'-sulfamoyylibentsoyyli)amino-5-metyylisulfonyylibentsimidatsoli-2-tionia, sp. 298-300 °C sen jälkeen, kun oli uudelleenkiteytetty 50 % etanolin vesiliuoksesta.

Analyysi (%) $C_{15}H_{13}ClN_4O_5S_3$:lle

laskettu: C 39,08; H 2,82; N 12,16; Cl 7,69; S 20,87;

10 saatu: C 38,90; H 2,70; N 12,12; Cl 7,98; S 20,60.

A) Noudatettiin esimerkin 24A) menetelmää käyttäen lähtöaineina 12,5 g 4-metyylisulfonyyli-2-nitroklooribentseeniä [valmistettu niin kuin on selitetty julkaisussa J. Am. Chem. Soc. 75, 642 (1953)], 50 ml absoluuttista etanolia ja 5,3 ml hydratsiinihydraattia, jolloin saatiin 15 11 g (92 %) 4-metyylisulfonyyli-2-nitrofenyylihydratsiinia, sp. 188 - 190 °C.

Analyysi (%) $C_7H_9N_3O_4S$:lle

laskettu: C 36,36; H 3,92; N 18,17; S 13,87;

20 saatu: C 36,23; H 3,36; N 18,17; S 13,97.

B) Noudatettiin esimerkin 1B) menetelmää käyttäen lähtöaineina 11 g esimerkin 25A) mukaan valmistettua fe-nyylihydratsiini johdosta, 120 ml dioksaania, 2,5 g vedetöntä natriumkarbonaattia liuotettuna 47 ml:aan vettä ja 25 12 g 4-kloori-3-sulfamoyylibentsoyylikloridia liuotettuna 95 ml:aan dioksaania. Näin saatiin 19,5 g (94 %) 4-metyylisulfonyyli-2-nitro-N-(4'-kloori-3'-sulfamoyylibentsoyyli)fenyylihydratsiinia, sp. 279 °C (hajosi), sen jälkeen kun oli uudelleenkiteytetty etikkahaposta.

30 Analyysi (%) $C_{13}H_{13}ClN_4O_7S_2$:lle

laskettu: C 35,73; H 3,00; N 12,82; Cl 8,11; S 14,67;

saatu: C 35,75; H 2,90; N 12,49; Cl 7,91; S 14,24.

C) Noudatettiin esimerkin 1C) menetelmää käyttäen lähtöaineina 14,8 g esimerkin 25B) mukaan valmistettua nitroyhdistettä, 250 ml metoksietanolia ja 2 g Raney-nik-

kelikatalysaattoria, jolloin saatiin 14,1 g (99 %) 2-amino-4-metyylisulfonyyli-N-(4'-kloori-3'-sulfamoyylibentsoyyli)fenyylihydratsiinia, sp. 200 °C (hajosi), sen jälkeen, kun oli uudelleenkiteytetty etanolista.

- 5 Analyysi (%) $C_{14}H_{15}ClN_4O_5S_2$:lle
 laskettu: C 40,14; H 3,61; N 13,38; Cl 8,46; S 15,31;
 saatu: C 40,51; H 3,77; N 13,65; Cl 8,83; S 15,43.

Esimerkki 26

- Noudatettiin esimerkin 16 menetelmää käyttäen lähtöaineina 1-[4'-kloori-3'-(N-dimetyyliaminometylideeni)-sulfamoyylibentsoyyli]amino-5-trifluorimetyylibentsimidatsolia ja 80 ml 2 M natriumhydroksidiliuosta. Sen jälkeen, kun raakatuote oli uudelleenkiteytetty bentseenin ja asetonin seoksesta (1:1), saatiin 14 g (77,7 %) 1-(4'-kloori-3'-sulfamoyylibentsoyyli)amino-5-trifluorimetyylibentsimidatsolia, sp. 164 °C.
- 10 15

 Analyysi (%) $C_{15}H_{10}ClF_3N_4O_3S$:lle
 laskettu: C 43,01; H 2,41; N 13,38; Cl 8,47;
 saatu: C 43,82; H 2,78; N 13,56; Cl 8,11.

- 20 A) 64 g:a 2-nitro-4-trifluorimetyyllifenyylihydratsiinia [valmistettu niin kuin on selitetty julkaisussa J. Org. Chem. 42, 542 (1977)] kuumennettiin 200 ml:n kanssa 85 % muurahaishappoa vesihauteessa 90 minuuttia. Jäähdyttämisen jälkeen keltainen liuos kaadettiin 250 ml:aan vettä. Kiteinen saostuma imusuodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin 80 °C:ssa, jolloin saatiin 72 g (98 %) 2-nitro-4-trifluorimetyyli-N-formyyliifenyylihydratsiinia, sp. 152 - 153 °C.
- 25

 Analyysi (%) $C_8H_6F_3N_3O_3$:lle

- 30 laskettu: C 38,56; H 2,43; N 16,86;
 saatu: C 38,38; H 2,48; N 16,98.

- B) 6 g 10 % palladioitua hiilikatalysaattoria lisättiin liuokseen, jossa oli 65,45 g esimerkin 26A) mukaan valmistettua nitroyhdistettä 780 ml:ssa absoluuttista etanolia, ja sitten seosta hydrattiin huoneen lämpötilas-
- 35

sa, normaalissa ilmanpaineessa, kunnes vedyn kulutus lakasi. Katalyysaattorin suodattamisen jälkeen, suodos haihdutettiin, jolloin saatiin 55,8 g 2-amino-4-trifluorimetyyli-N-formyyli-fenyylilihydratsiinia, sp. 121 - 122 °C.

5 Analyysi (%) $C_8H_8F_3N_3O$:lle
laskettu: C 43,84; H 3,68; N 19,18;
saatu: C 43,25; H 3,94; N 19,19.

C) Sen jälkeen kun 44 g:a esimerkin 26B) mukaan valmistettua fenyylihydratsiinijohdosta oli keitetty 200
10 ml:ssa 85 % muurahaishappoa viisi tuntia, saatu punainen liuos haihdutettiin alipaineessa. Kun jäännöstä oli hierretty 200 ml:ssa vettä, kiteinen saostuma imusuodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin 80 °C:ssa, jolloin saatiin 40,8 g (88,7 %) 1-formyyliamino-5-trifluorimetyyllibentsimidatsolia, sp. 209 - 210 °C sen jälkeen, kun oli
15 uudelleenkiteytetty asetonin ja veden seoksesta (1:2).

Analyysi (%) $C_9H_6F_3N_3O$:lle
laskettu: C 47,17; H 2,64; N 18,34;
saatu: C 47,69; H 2,59; N 18,51.

20 D) Sen jälkeen kun 15,11 g:a esimerkin 26C) mukaan valmistettua bentsimidatsolijohdosta oli keitetty 68 ml:ssa 2 M vetykloridihappoa viisi tuntia, saatu liuos tehtiin alkaliseksi lisäämällä 2 M natriumhydroksidiliuosta. Kiteinen saostuma imusuodatettiin, pestiin vedellä
25 ja kuivattiin 80 °C:ssa, jolloin saatiin 11,7 g (88 %) 1-amino-5-trifluorimetyyllibentsimidatsolia, sp. 140 - 142 °C.

Analyysi (%) $C_8H_6F_3N_3$:lle
laskettu: C 47,76; H 3,00; N 20,89;
30 saatu: C 47,82; H 2,94; N 20,64.

E) Noudatettiin esimerkin 14 menetelmää käyttäen lähtöaineina 8,69 g esimerkin 26D) mukaan valmistettua bentsimidatsolijohdosta, 10 ml pyridiiniä ja 13,35 g 4-kloori-3-(N-dimetyyliaminometyylideeni)sulfamoyyllibentsoylikloridia. Näin saatiin 20,27 g (100 %) 1-[4'-kloori-

3'-(N-dimetyyliaminometylideeni)sulfamoyylibentsoyyli]-
amino-5-trifluorimetyyllibentsimidatsolia, sp. 266 - 270
°C sen jälkeen, kun oli uudelleenkiteytetty metanolista.

Analyysi (%) $C_{18}H_{15}ClF_3N_5O_3S$:lle

5 laskettu: C 45,62; H 3,19; N 14,78; S 6,77;

saatu: C 45,70; H 3,94; N 14,35; S 6,98.

Esimerkki 27

Noudatettiin esimerkin 16 menetelmää käyttäen läh-
töaineina 7,4 g 1-[4'-kloori-3'-(N-dimetyyliaminometyyli-
10 deeni)sulfamoyylibentsoyyli]amino-2-metyyli-5-trifluori-
metyyllibentsimidatsolia ja 20 ml 2 M natriumhydroksidi-
liuosta, jolloin saatiin 5,3 g (80,7 %) 1-(4'-kloori-3'-
sulfamoyylibentsoyyli)amino-2-metyyli-5-trifluorimetyy-
libentsimidatsolia, sp. 193 - 195 °C sen jälkeen, kun oli
15 uudelleenkiteytetty bentseenin ja asetonin seoksesta
(1:1).

Analyysi (%) $C_{16}H_{12}ClF_3N_4O_3S$:lle

laskettu: C 44,40; H 2,80; N 12,95; S 8,19;

saatu: C 44,92; H 2,64; N 13,13; S 8,36.

20 A) Sen jälkeen kun 23,3 g:a 2-amino-4-trifluorimetyy-
li-N-asetyylifenyylihydratsiinia [valmistettu niin kuin
on selitetty julkaisussa J. Org. Chem. 42, 542 (1977)]
oli keitetty 120 ml:ssa etikkahappoa ja 20 ml:ssa etik-
kahappoanhydridiä kuusi tuntia, saatu oranssinpunainen
25 liuos haihdutettiin alipaineessa, ja jäännöstä hierret-
tiin vedessä. Erottuneet kiteet imusuodatettiin, pestiin
vedellä ja kuivattiin 80 °C:ssa, jolloin saatiin 23,2 g
(90 %) 1-asetyyliamino-2-metyyli-5-trifluorimetyyllibents-
imidatsolia, sp. 214 - 216 °C sen jälkeen, kun oli uudel-
30 leenkiteytetty asetonista.

Analyysi (%) $C_{11}H_{10}F_3N_3O$:lle

laskettu: C 51,36; H 3,92; N 16,34;

saatu: C 51,43; H 3,98; N 16,38.

B) Sen jälkeen kun 71,14 g:a esimerkin 27A) mukaan
35 valmistettua bentsimidatsolijohdosta oli keitetty 300

ml:ssa 2 M vetykloridihappoa viisi tuntia, keltainen, kuuma liuos kirkastettiin aktiivihillellä ja suodatettiin. Suodos neutraloitiin pH-arvoon 6 lisäämällä 10 M natriumhydroksidiliuosta. Lumivalkoinen kiteinen saostuma
 5 imusuodatettiin, pestiin perusteellisesti vedellä ja kuivattiin 80 °C:ssa, jolloin saatiin 53,2 g (89,5 %) 1-amino-2-metyyli-5-trifluorimetyyllibentsimidatsolia, sp. 190 - 192 °C.

Analyysi (%) $C_9H_8F_3N_3$:lle

10 laskettu: C 50,23; H 3,75; N 19,23;
 saatu: C 50,35; H 3,97; N 19,63.

C) Noudatettiin esimerkin 14 menetelmää käyttäen lähtöaineina 18,02 g esimerkin 27B) mukaan valmistettua bentsimidatsolijohdosta, 25 ml pyridiiniä ja 25,9 g 4-
 15 kloori-3-(N-dimetyyliaminometylideeni)sulfamoyyllibentsoyylikloridia, jolloin saatiin 34,4 g (84 %) 1-[4'-kloori-3'-(N-dimetyyliaminometylideeni)sulfamoyyllibentsoyyli]amino-2-metyyli-5-trifluorimetyyllibentsimidatsolia, sp. 300 °C.

20 Esimerkki 28

Noudatettiin esimerkin 16 menetelmää käyttäen lähtöaineina 11,33 g 1-[4'-kloori-3'-(N-dimetyyliaminometylideeni)sulfamoyyllibentsoyyli]amino-5-trifluorimetyyllibentsimidatsoli-2-tionia ja 50 ml 2 M natriumhydroksidiliuosta. Näin saatiin 7,92 g (77,7 %) 1-(4'-kloori-3'-sulfamoyyllibentsoyyli)amino-5-trifluorimetyyllibentsimidatsoli-2-tionia, sp. 282 - 283 °C (hajosi) sen jälkeen, kun oli uudelleenkiteytetty 50 % etanolin vesiliuoksesta.
 25 Analyysi (%) $C_{15}H_{10}F_3ClN_4O_3S_2$:lle

30 laskettu: C 39,96; H 2,24; N 12,43; Cl 7,86;
 saatu: C 39,06; H 2,12; N 12,20; Cl 7,11.

A) Noudatettiin esimerkin 14 menetelmää käyttäen lähtöaineina 8,84 g 2-nitro-4-trifluorimetyyllifenyylihydrat-
 siinia, 50 ml pyridiiniä ja 12,36 g 4-kloori-3-(N-dime-
 35 tyyliaminometylideeni)sulfamoyyllibentsoyylikloridia, jol-

loin saatiin 17 g (86 %) 2-nitro-4-trifluorimetyyli-N-[4'-kloori-3'-(N-dimetyyliaminometylideeni)sulfamoyyli-bentsoyylil]fenyylihydratsiinia, sp. 261 - 262 °C (hajosi) sen jälkeen, kun oli uudelleenkiteytetty etikkahaposta.

- 5 Analyysi (%) $C_{17}H_{15}ClF_3N_5O_5S$:lle
 laskettu: C 41,34; H 3,06; N 14,19;
 saatu: C 41,23; H 3,36; N 14,09.

- B) Noudatettiin esimerkin 2B) menetelmää käyttäen
 lähtöaineina 17 g esimerkin 28A) mukaan valmistettua nit-
 10 royhdistettää, 1,5 g 10 % palladioitua hiilikatalyysaatto-
 ria, 100 ml 96 % etanolia ja 60 ml 30 % natriumhypofos-
 fiitin vesiliuosta. Näin saatiin 11,45 g (72 %) 2-amino-
 4-trifluorimetyyli-N-[4'-kloori-3'-(N-dimetyyliaminomety-
 lideeni)sulfamoyyllibentsoyylil]fenyylihydratsiinia, sp.
 15 199 - 200 °C (hajosi) sen jälkeen, kun oli uudelleenki-
 teytetty 96 % etanolista.

 Analyysi (%) $C_{17}H_{17}ClF_3N_5O_3S$:lle
 laskettu: C 44,01; H 3,69; N 15,10; Cl 7,64;
 saatu: C 43,98; H 3,62; N 14,98; Cl 7,27.

- 20 C) Noudatettiin esimerkin 3 menetelmää käyttäen läh-
 töaineina 10,4 g esimerkin 28B) mukaan valmistettua fe-
 nyylhydratsiinijohdosta, 45 ml pyridiiniä ja 3,6 g ka-
 liumetyyliksantaattia. Näin saatiin 11,33 g (100 %) 1-
 [4'-kloori-3'-(N-dimetyyliaminometylideeni)sulfamoyyli-
 25 bentsoyylil]amino-5-trifluorimetyyllibentsimidatsoli-2-tio-
 nia. Tämä tuote käytettiin ilman lisäpuhdistusta.

Esimerkki 29

- Noudatettiin esimerkin 14 menetelmää käyttäen läh-
 töaineina 5,55 g 1-amino-2-fenyyli-5-trifluorimetyyli-
 30 bentsimidatsolia, 15 ml pyridiiniä ja 6,2 g 4-kloori-3-
 (N-dimetyyliaminometylideeni)sulfamoyyllibentsoyylidiklori-
 dia, jolloin saatiin 9,7 g 1-[4'-kloori-3'-(N-dimetyyli-
 aminometylideeni)sulfamoyyllibentsoyylil]amino-2-fenyyli-
 5-trifluorimetyyllibentsimidatsolia, joka sitten hydroly-
 35 soitiin 50 ml:lla 2 M natriumhydroksidiliuosta, niin kuin

on selitetty esimerkissä 16. Näin saatiin 7 g (98 %) 1-(4'-kloori-3'-sulfamoyylibentsoyyli)amino-2-fenyyli-5-trifluorimetyylibentsimidatsolia, sp. 282 - 284 °C (hajosi) sen jälkeen, kun oli uudelleenkiteytetty butanolista. Yhdiste sisälsi 1 molekyylin butanolia.

Analyysi (%) $C_{21}H_{14}ClF_3N_4O_3S \cdot C_4H_9OH$:lle
laskettu: C 52,76; H 4,25; N 9,84;
saatu: C 52,35; H 4,37; N 9,66.

A) Noudatettiin esimerkin 14 menetelmää käyttäen lähtöaineina 66,5 g 2-amino-4-trifluorimetyyli-N-asetyyli-fenyylihydratsiinia, 70 ml pyridiiniä ja 32,9 ml bentsoyylikloridia, jolloin saatiin 90 g (93,6 %) 2-bentsoyyli-amino-4-trifluorimetyyli-N-asetyyli-fenyylihydratsiinia, sp. 212 - 214 °C sen jälkeen, kun oli uudelleenkiteytetty 96 % etanolista.

Analyysi (%) $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2$:lle
laskettu: C 56,97; H 4,18; N 12,46;
saatu: C 57,15; H 4,08; N 12,48.

B) Sen jälkeen kun 52,2 g:a esimerkin 29A) mukaan valmistettua fenyylihydratsiini johdosta oli keitetty 270 ml:ssa jääetikkaa kuusi tuntia, saatu liuos haihdutettiin alipaineessa, ja jäännöstä hierrettiin vedessä. Kiteet imusuodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin 80 °C:ssa, jolloin saatiin 46,3 g (88,5 %) 1-asetyyli-amino-2-fenyyli-5-trifluorimetyylibentsimidatsolia, sp. 150 - 154 °C 50 % etanolin vesiliuoksesta suoritettun uudelleenkiteytyksen jälkeen.

Analyysi (%) $C_{16}H_{12}F_3N_3O$:lle
laskettu: C 60,19; H 3,79; N 13,16;
saatu: C 59,98; H 3,74; N 13,04.

C) Sen jälkeen kun 45 g:a esimerkin 29B) mukaan valmistettua bentsimidatsoli johdosta oli keitetty seoksessa, jossa oli 100 ml 96 % etanolia ja 300 ml 2 M vetykloridihappoa, kahdeksan tuntia, kuuma liuos kirkastettiin aktiivihiilellä ja suodatettiin. Sen jälkeen kun suodos oli

tehty alkaliseksi (pH 10) lisäämällä natriumhydroksidiliuosta, saostuma imusuodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin 80 °C:ssa, jolloin saatiin 34,1 g (87 %) 1-amino-2-fenyyli-5-trifluorimetyyllibentsimidatsolia, sp.

5 200 - 203 °C 96 % etanolista suoritettun uudelleenkiteytyksen jälkeen.

Analyysi (%) $C_{14}H_{10}F_3N_3$:lle

laskettu: C 60,65; H 3,64; N 15,16;

saatu: C 60,25; H 3,24; N 15,58.

10 Esimerkki 30

Noudatettiin esimerkin 14 menetelmää käyttäen lähtöaineina 9,88 g 1-amino-2-metyyllitio-5-trifluorimetyyllibentsimidatsolia, 20 ml pyridiiniä ja 12,2 g 4-kloori-3-(N-dimetyyliaminometyylideeni)sulfamoyyllibentsoyylidikloridia. Näin saatu 19,4 g (98 %) 1-[4'-kloori-3'-(N-dimetyyliaminometyylideeni)sulfamoyyllibentsoyylia]amino-2-metyyllitio-5-trifluorimetyyllibentsimidatsoli hydrolysoitiin käyttäen 100 ml 2 M natriumhydroksidiliuosta, niin kuin on selitetty esimerkissä 16. Näin saatiin 15,45 g

15 (83 %) 1-(4'-kloori-3'-sulfamoyyllibentsoyylia)amino-2-metyyllitio-5-trifluorimetyyllibentsimidatsolia, etyyliaseetaatista suoritettun uudelleenkiteytyksen jälkeen sp. 126 - 128 °C (hajosi).

Analyysi (%) $C_{16}H_{12}ClF_3N_4O_3S_2$:lle

25 laskettu: C 41,34; H 2,73; N 10,34;

saatu: C 41,38; H 2,78; N 10,61.

A) Sen jälkeen, kun liuokseen, jossa oli 19,07 g kaliumhydroksidia 300 ml:ssa absoluuttista etanolia, oli lisätty 69,96 g 2-amino-4-trifluorimetyyli-N-asetyyli-
 30 nyylihydratsiinia, seokseen lisättiin pisaroittain 20,5 ml rikkihiiltä samalla sekoittaen. Saatua punaista liuosta palautusjäähdytettiin viisi tuntia, kuuma liuos kirkastettiin aktiivihiehillä ja suodatettiin. Sen jälkeen kun suodokseen oli lisätty 370 ml vettä ja sitten 70 ml
 35 etikkahapon ja veden seosta (1:2), kiteinen saostuma im-

usuodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin 80 °C:ssa. Näin saatiin 55,5 g (67 %) 1-asetyyliamino-5-trifluorimetyyli-bentsimidatsoli-2-tionia, sp. 294 - 295 °C 50 % etanolin vesiliuoksesta suoritettun uudelleenkiteytyksen jälkeen.

Analyysi (%) $C_{10}H_8F_3N_3OS$:lle:

laskettu: C 43,63; H 2,93; N 15,27;

saatu: C 43,52; H 2,95; N 15,40.

E) Suspensioon, jossa oli 27,5 g esimerkin 30A) mukaan valmistettua bentsimidatsolijohdosta 200 ml:ssa 1 M natriumhydroksidiliuosta, lisättiin 10 ml dimetyylisulfaattia. Alussa suspensiota oli vaikea sekoittaa, mutta kuitenkin se muuttui muutamassa minuutissa. Seosta sekoitettiin kuumassa vesihauteessa 30 minuuttia, ja sitten jäähdytettiin. Saostuma imusuodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin 80 °C:ssa, jolloin saatiin 27,2 g (94 %) 1-asetyyliamino-2-metyylitio-5-trifluorimetyyli-bentsimidatsolia, sp. 175 - 178 °C bentseenistä suoritettun uudelleenkiteytyksen jälkeen.

Analyysi (%) $C_{11}H_{10}F_3N_3OS$:lle

laskettu: C 45,67; H 3,48; N 14,52;

saatu: C 45,36; H 3,76; N 14,27.

C) 22,2 g:a esimerkin 30B) mukaan valmistettua bentsimidatsolijohdosta keitettiin 80 ml:ssa 2 M vetykloridihappoa 6,5 tuntia, ja sitten haihdutettiin kuiviin alipaineessa. Kiinteä jäännös upotettiin 80 ml:aan 1 M natriumvetykarbonaattiliuosta ja kuumennettiin, kunnes kupliminen lakkasi. Jäähdyttämisen jälkeen kiteinen saostuma imusuodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin 80 °C:ssa. Näin saatiin 16,85 g (88,5 %) 1-amino-2-metyylitio-5-trifluorimetyyli-bentsimidatsolia, sp. 170 - 173 °C 50 % etanolin vesiliuoksesta suoritettun uudelleenkiteytyksen jälkeen.

Analyysi (%) $C_9H_8F_3N_3S$:lle

laskettu: C 43,72; H 3,26; N 16,99;

saatu: C 43,65; H 3,17; N 16,64.

Esimerkki 31

Noudatettiin esimerkin 8 menetelmää käyttäen lähtöaineena 11,25 g 1-(4'-kloori-3'-sulfamoyylibentsoyyli)-
 5 amino-5-trifluorimetyylibentsimidatsoli-2-tionia, jolloin saatiin 10,8 g (93 %) 1-(4'-kloori-3'-sulfamoyylibentsoyyli)amino-2-metyylitio-5-trifluorimetyylibentsimidatsolia, joka oli kaikissa suhteissa identtinen esimerkissä 29 valmistetun tuotteen kanssa.

Esimerkki 32

10 Sen jälkeen kun 1,46 ml tionyylikloridia oli lisätty pisaroittain liuokseen, joka sisälsi 8,2 g 1-(4'-kloori-3'-sulfamoyylibentsoyyli)amino-2-metyyli-5-karboksibentsimidatsolia 50 ml:ssa metanolia, samalla sekoittaen, reaktioseosta palautusjäähdytettiin viisi tuntia.
 15 Saatu kirkas liuos haihdutettiin kuiviin alipaineessa, ja kiinteää jäännöstä hierrettiin 1 M natriumvetykarbonaattiliuoksessa. Sen jälkeen kun liuos oli dekantoitu kiinteästä tuotteesta, jäännös uudelleenkiteytettiin dioksaanin ja veden seoksesta (1:1). Näin saatiin 6,35 g
 20 (75 %) 1-(4'-kloori-3'-sulfamoyylibentsoyyli)amino-5-metoksikarbonyyli-2-metyylibentsimidatsolia, sp. 251 - 252 °C (hajosi).

Analyysi (%) $C_{17}H_{15}ClN_4O_5S$:lle

25 laskettu: C 48,28; H 3,58; N 13,25; Cl 8,39; S 7,58;
 saatu: C 47,98; H 3,38; N 12,95; Cl 8,12; S 7,52.

30 Annostuksenmäärittäyskokeet suoritettiin LATI CFY urosrotilla, jotka painoivat keskimäärin 240 g. Eläimille annettiin standardia rotan ruokaa, ja niitä pidettiin paastolla 16 tuntia ennen koetta, mutta ne saivat vettä mielin määrin. Diureettisen vaikutuksen arvioimiseksi käytettiin Lipschitzin menetelmää Kagawan ja Kahnin modifioimana [Arch. Int. Pharmacodyn. 137, 241 (1962)]. Tulokset on esitetty pääkohdittain taulukossa 1.
 35

Esimerkissä 1 selitettyä yhdistettä tutkittiin myös naaraskoirilla, joille oli suoritettu välilihaleikkaus. Koiria oli aikaisemmin tarkkailtu kaksi viikkoa ilman käsittelyitä, ja sitten niille suoritettiin kirurginen toimenpide. Sopeutumista varten, alkaen neljännestä viikosta leikkauksen jälkeen, eläinten virtsarakko tyhjennettiin katetrilla tai annettiin suolaliuosta mahaletkun kautta. Kokeen aikana koiria pidettiin standardilla ruoalla ja ne saivat vettä mielin määrin. Koepäivinä koiria pidettiin paastolla ja ne saivat vettä vain 20 ml/kg. Ruoan mukana annettiin 7,7 mmol/kg natriumia ja kaliumia määrä 6,02 mmol/kg.

Koepäivänä eläinten rakko tyhjennettiin ja verinäyte otettiin jalkalaskimosta, ja sitten annosteltiin mahaletkun kautta annos 10 ml/kg diureettiliuosta ja verrokeille vastaavasti liuotinta. Eläimet laitettiin erikseen metabolian tutkimista varten oleviin häkkeihin. 7 ja 24 tunnin kuluttua, vastaavasti, eläinten rakot katetroidiin ja virtsa kerättiin huuhtelemalla metabolian tutkimiseen käytetyt häkit. 24 tuntia katetroinnin jälkeen otettiin jälleen verinäyte.

Lisäksi määritettiin erittyneen virtsan tilavuus, Na^+ - ja K^+ -pitoisuus samoin kuin seerumin glukooosi- ja kolesterolitaso.

Diureetin annoksen korrelaatio veden, natriumin ja kaliumin erittymiseen on esitetty kuvissa 1 ja 2. Kuva 1 esittää tulokset, jotka on saatu 7 tunnin aikana esimerkin 1 yhdisteen tai vastaavasti furosemidin annostelun jälkeen (koska hypotiatsidin vaikutus on heikko tänä ajanjaksona); kuva 2 esittää virtsan tilavuudesta samoin kuin natrium- ja kaliumpitoisuudesta esimerkin 1 tuotteella ja vastaavasti hypotiatsidilla saadut tulokset (koska furosemidin vaikutus on heikko ajanjaksona 7 - 24 tuntia)

Nämä tutkimukset suoritettiin spontaanisti hyper-

tensiivisillä (SH) Okamoto urosrotilla. Eläimiä oli pidetty yksittäin häkeissä vähintään yksi viikko ennen kokeen alkamista, ja ne olivat saaneet vettä ja puolisynteettistä rotan ruokaa mielin määrin. Samaan aikaan kunakin päivänä kunkin eläimen verenpaine mitattiin ja suoritettiin mahaletkutus pitäen eläimet liikkumattomina. Eläimet, joiden verenpaine oli alle 170 mmHg, jätettiin kokeen ulkopuolelle. Päivittäin määritettyihin verenpainearvoihin perustuen eläimet jaettiin koeryhmiin, joilla oli lähes sama keskimääräinen verenpaine ja poikkeama.

Kokeen alussa eläimille annettiin 0,2 ml/100 g liuosta, joka sisälsi testattavaa yhdistettä ja vastaavasti 1 ml/100 g furosemidiliuosta. Kussakin kokeessa tutkittiin myös eläinryhmiä, joille annettiin fysiologista suolaliuosta ja liuotinta, vastaavasti.

Ennen verenpaineen mittaamista eläimet laitettiin valolta suojattuun ja äänieristettyyn kammioon ja ne pidettiin liikkumattomina. Niiden hännän juureen (kussakin tapauksessa samaan paikkaan) laitettiin pumpattava kumimansetti, joka liitettiin manometriin.

Häntämansetin läpimitta ja materiaali oli standardisoitu. Mittaus suoritettiin Riva-Rocci-periaatteen mukaan. Systolisen verenpaineen määrittämiseksi käytettiin palpitaatiomenetelmää. Sydämen lyöntitiheys arvioitiin kumirenkaaseen laitetun pietsosähköisen kiteen avulla. Kunkin eläimen verenpainemittaukset aloitettiin 2 minuuttia sen jälkeen, kun ne oli saatu liikkumattomaksi, ja niitä toistettiin aina 30 sekunnin välein, ja yleensä useita kertoja toistaen saadut arvot hyväksyttiin. Tulokset on esitetty pääkohdittain taulukossa 2.

Taulukko 1

Keksinnön mukaisten yhdisteiden oraalisen kertaannoksen vaikutus veden, natriumin ja kaliumin diureesiin 24 tunnin kuluessa prosentteina samanaikaisesti mitatuista vertailuarvoista samoin kuin niiden vaikutus erittyneen virtsan Na/K-suhteeseen.

Yhdiste					
	Esimerkistä N:o	vesi	Na	K	Na/K
10	vertailu	100	100	100	3,0
	1	148	152	122	4,6
	7	129	133	110	3,7
	9	99	105	95	3,4
	16	111	117	109	3,3
15	19	117	121	120	3,1
	22	107	99	103	3,7
	23	98	105	102	4,0
	24	108	104	104	3,9
	26	107	108	106	4,0
20	27	95	94	85	4,3
	29	97	101	105	2,9
	30	114	106	108	3,0
	32	117	121	115	3,2
	hypotiatsidi	124	129	114	3,5
25	furosemidi	107	106	105	2,7

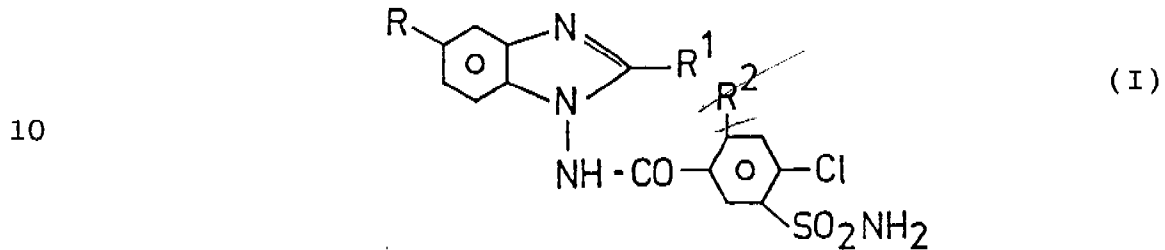
Taulukko 2

Esimerkin 1 mukaisen yhdisteen tai vastaavasti furosemidin oraalisen kerta-annoksen vaikutus SH-rottien systoliseen verenpaineeseen.

5	Yhdiste ja annos	Verenpaine ennen käsittelyä	<u>Verenpaineen aleneminen</u>					
			6 tuntia		12 tuntia		24 tuntia	
			käsittelyn jälkeen					
		<u>mmHg</u>	<u>mmHg</u>	<u>%</u>	<u>mmHg</u>	<u>%</u>	<u>mmHg</u>	<u>%</u>
10	liuotin	195						
	furosemidi							
15	100 mg/kg	201	51	25,3	39	19,4	3	1,5
	esimerkin 1 yhdiste							
20	5 mg/kg	216	31	14,3	45	20,1	30	13,8

Patenttivaatimukset

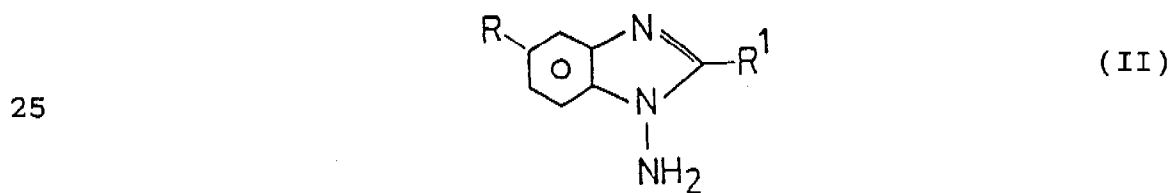
1. Menetelmä ~~uusien~~ terapeuttisesti käyttökelpoisten kaavan I mukaisten 1-(4'-kloori-3'-sulfamoyylibentso-
 5 yyli)amino-bentsimidatsolijohdannaisten ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi,



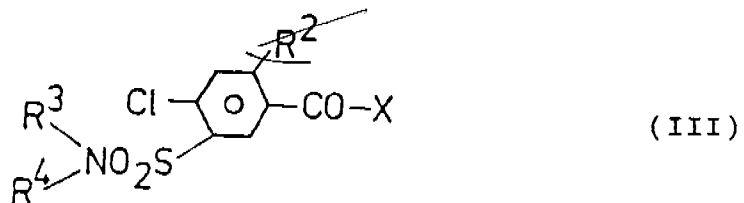
15 jossa kaavassa R on vety, trifluorimetyyli, karboksyyli, C₂₋₅-alkoksikarbonyyli, syano, bentsoyyli, sulfamoyyli tai C₁₋₄-alkyyლისulfonyyli, R¹ on vety, suoraketjuinen tai haarautunut C₁₋₄-alkyyli, C₁₋₄-alkyyliitio, C₁₋₄-alkyyლისulfonyyli, bentsyyliitio, bentsyyლისulfonyyli, fenyyl, hydroksyyli tai merkaptol, ja R² on vety tai kloori, tunnettu siitä, että

20 t u s i i t ä , e t t ä

a) 1-aminobentsimidatsolijohdannainen, jonka kaava on

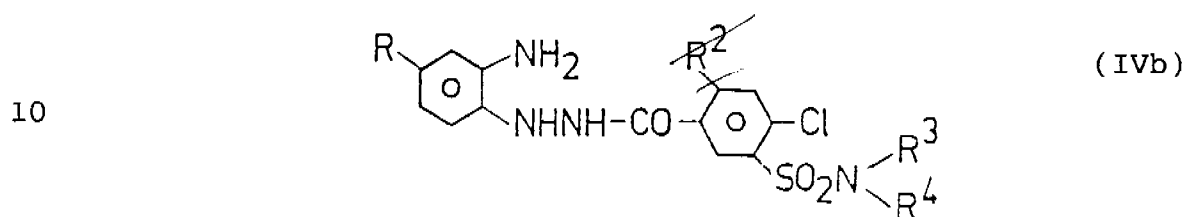


30 jossa R ja R¹ tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan karboksyylihappojohdannaisen kanssa, jonka kaava on

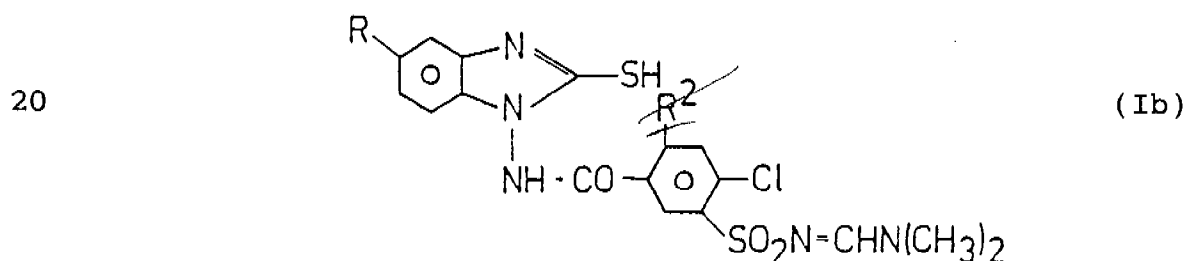


jossa X on kloori, hydroksyyli, $-\text{OCH}_2\text{CN}$, metoksi, etoksi, $-\text{OCOCH}_3$ tai $-\text{OCOOC}_2\text{H}_5$, ~~R^2 tarkoittaa samaa kuin edellä~~, ja R^3 ja R^4 tarkoittavat vetyä tai R^3 ja R^4 muodostavat yhdessä ryhmän $=\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$, ja mahdollinen suojaryhmä poistetaan alkalisisessa väliaineessa, tai

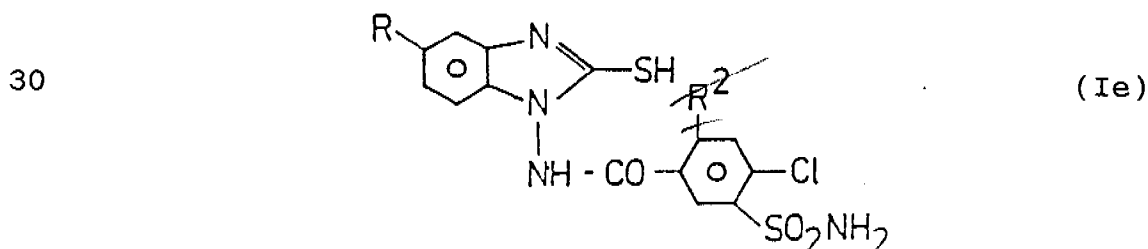
5 b) 2-aminofenyylihydratsiinijohdannainen, jonka kaava on



jossa R, ~~R^2~~ , R^3 ja R^4 tarkoittavat samaa kuin edellä, saate-
 15 taan reagoimaan rikkihiilen, kaliumetyyliksantaatin tai tiofosgeenin kanssa, ja, kun saadaan yhdiste, jonka kaava on

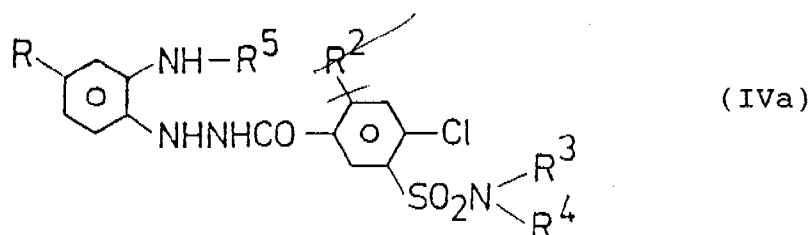


25 jossa R ja ~~R^2~~ tarkoittavat samaa kuin edellä, poistetaan suojaryhmä alkalisisessa väliaineessa, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on

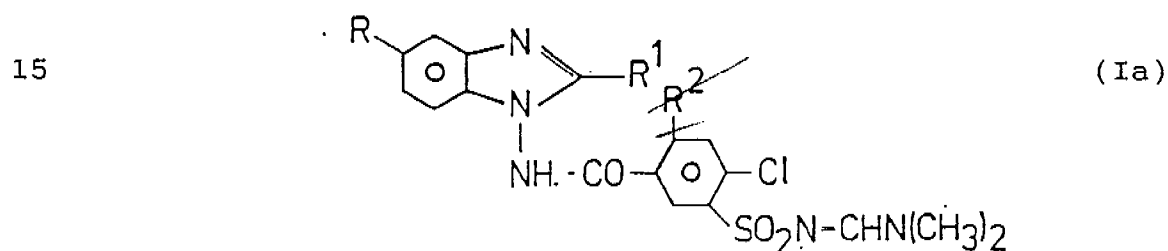


35 jossa R ja ~~R^2~~ tarkoittavat samaa kuin edellä, tai

c) 2-aminofenyylihydratsiinijohdannainen, jonka kaava on

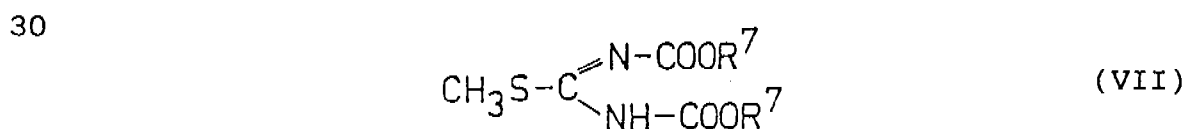


10 jossa R, ~~R2~~, R3 ja R4 tarkoittavat samaa kuin edellä ja R5 on vety, asetyyli, propionyyli, butyryyli, isobutyryyli, pentanoyyli, 2-metyyllibutyryyli, trimetyyliasetyyli tai bentsoyyli, saatetaan reagoimaan muurahaishapon tai etik-



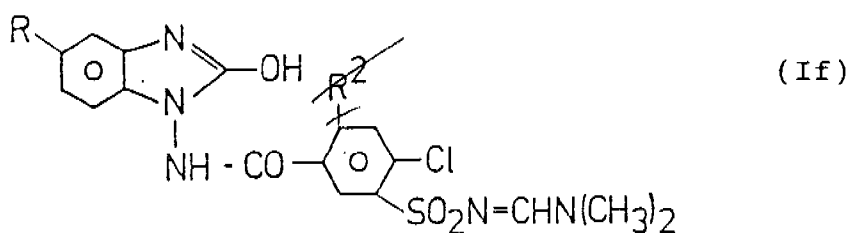
20 poistetaan suojaryhmä alkalisisessa väliaineessa, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R ja ~~R2~~ tarkoittavat samaa kuin edellä ja R1 on vety, metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, tertiäärinen butyyli tai fenyyli, tai

25 d) kaavan (IVb) mukainen 2-aminofenyylihydratsiinijohdannainen, jossa R, ~~R2~~, R3 ja R4 tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan N,N1-dikarboalkoksi-S-metyyli-isotioureaajohdannaisen kanssa, jonka on yleinen kaava on



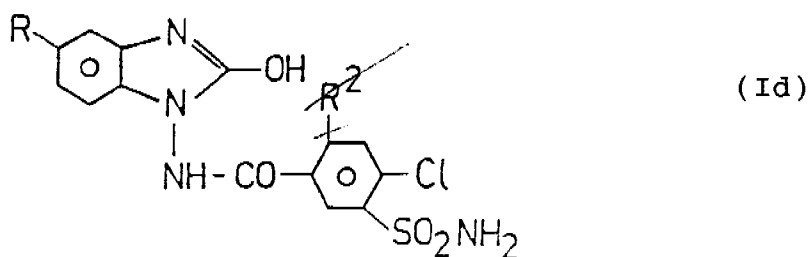
35 jossa R7 on C1-4-alkyyli, ja, kun saadaan yhdiste, jonka kaava on

5



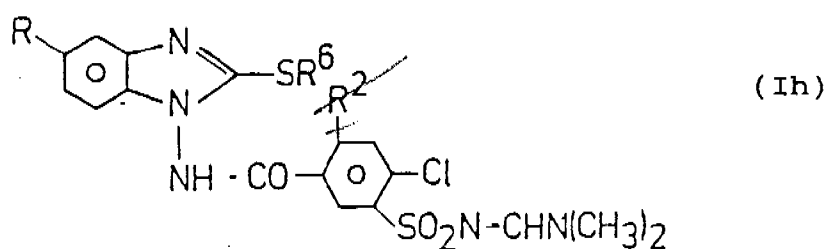
jossa R ja ~~R²~~^a tarkoittavat samaa kuin edellä, poistetaan suojaryhmä alkalisisessa väliaineessa, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on

15



jossa R ja ~~R²~~^a tarkoittavat samaa kuin edellä, tai e) kaavan (Ib) tai (Ie) mukainen yhdiste, jossa R ja ~~R²~~ tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan alkylointiaineen kanssa, ja, kun saadaan yhdiste, jonka kaava on

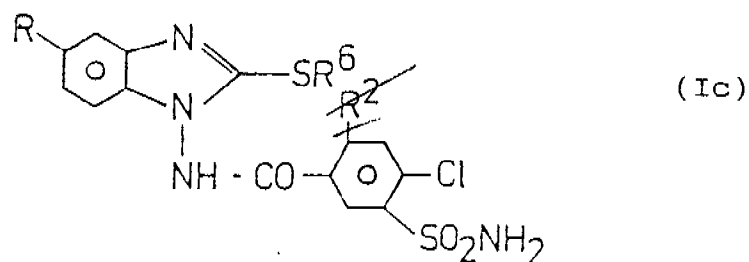
25



30

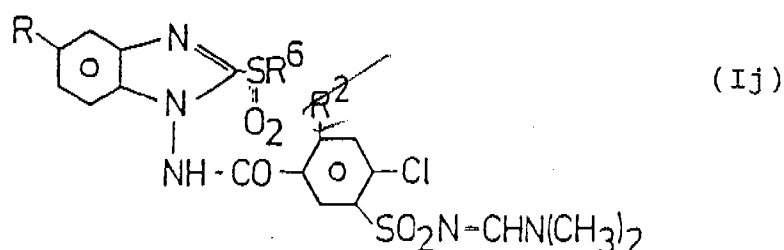
jossa R ja ~~R²~~^a tarkoittavat samaa kuin edellä ja R⁶ on suoraketjuinen tai haarautunut C₁₋₄-alkyyli tai bentsyyli, poistetaan suojaryhmä alkalisisessa väliaineessa, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on

5



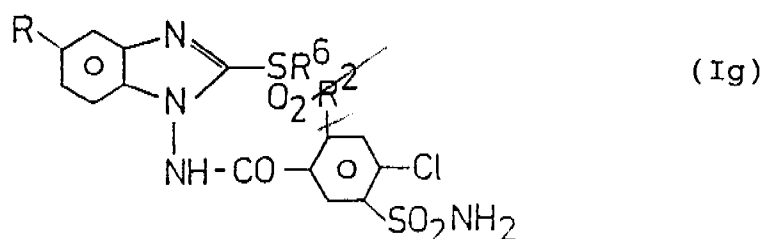
jossa R , R^2 ja R^6 tarkoittavat samaa kuin edellä, tai
 f) kaavan (Ic) tai (Ih) mukainen 2-bentsimidatsolyylitio-
 10 eetterijohdannainen, jossa R , R^2 ja R^6 tarkoittavat samaa
 kuin edellä, saatetaan reagoimaan hapettimen kanssa ja,
 kun saadaan yhdiste, jonka kaava on

15



20 jossa R , R^2 ja R^6 tarkoittavat samaa kuin edellä, tämä hyd-
 rolysoidaan alkalisisessa väliaineessa, jolloin saadaan yh-
 diste, jonka kaava on

25

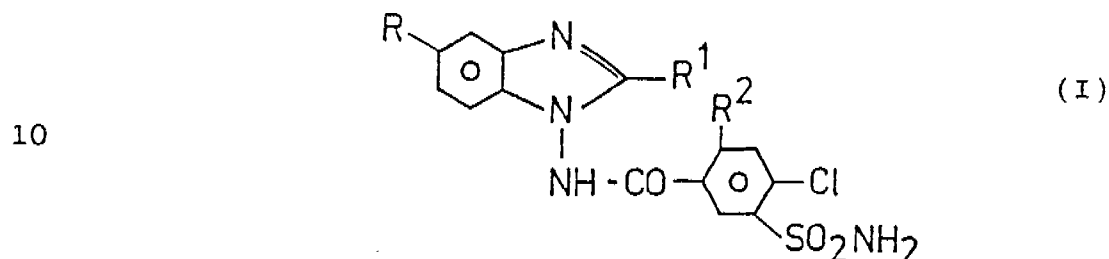


30 jossa R , R^2 ja R^6 tarkoittavat samaa kuin edellä, ja, ha-
 luttaessa, saatu kaavan (I) mukainen yhdiste muutetaan
 farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

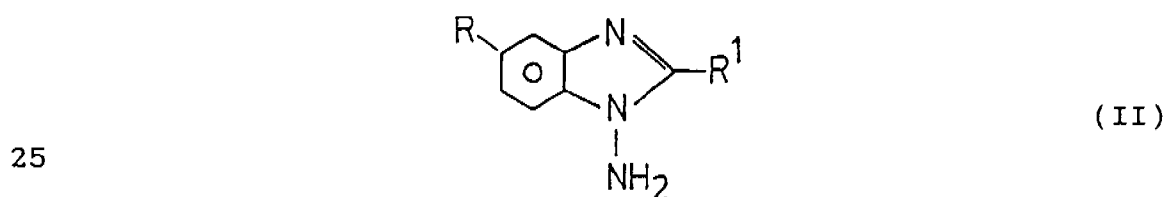
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
 tunnettu siitä, että valmistetaan 1-(4'-kloori-
 3'-sulfamoyylibentsoyyli)amino-5-karboksi-bentsimidatsoli-
 35 2-tioni tai sen monohydraatti.

Patentkrav

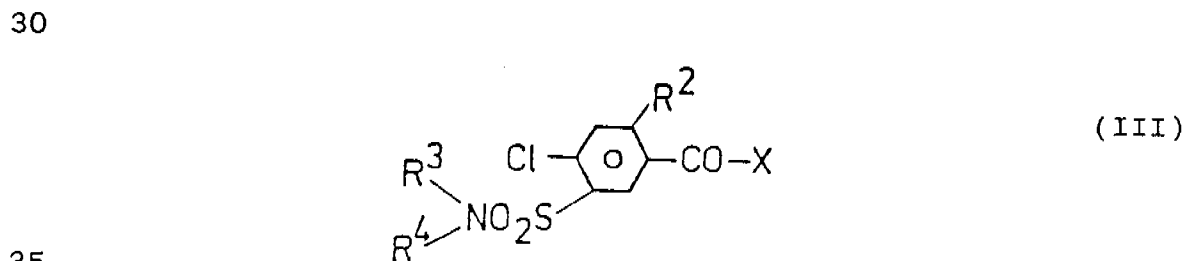
1. Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara 1-(4'-klor-3'-sulfamoylbensoyl)amino-bensimid-
 5 azolderivat med formeln I och farmaceutiskt godtagbara salter därav,



i vilken formel R är väte, trifluormetyl, karboxyl, C₂₋₅-alkoxikarbonyl, cyano, bensoyl, sulfamoyl eller C₁₋₄-alkylsulfonyl, R¹ är väte, en rakkedjad eller förgrenad C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkyltio, C₁₋₄-alkylsulfonyl, bensyltio, bensylsulfonyl, fenyl, hydroxyl eller merkapto, och R² är väte eller klor, k ä n n e t e c k n a t därav, att
 20 a) ett 1-aminobensimidazolderivat med formeln



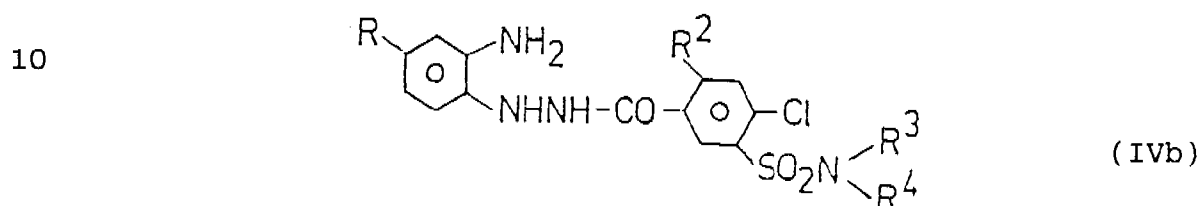
där R och R¹ betecknar samma som ovan, omsätts med ett karboxylsyra-derivat med formeln



där X är klor, hydroxyl, $-\text{OCH}_2\text{CN}$, metoxi, etoxi, $-\text{OCOOCH}_3$ eller $-\text{OCOOCH}_2\text{H}_5$, R^2 betecknar samma som ovan och R^3 och R^4 betecknar väte eller R^3 och R^4 bildar tillsammans gruppen $=\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$, och den eventuella skyddsgruppen avlägsnas i

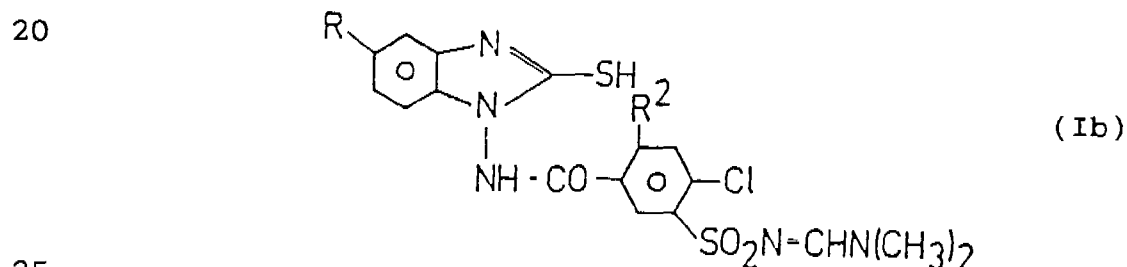
5 ett alkaliskt medium, eller

b) ett 2-aminofenylhydrazinderivat med formeln



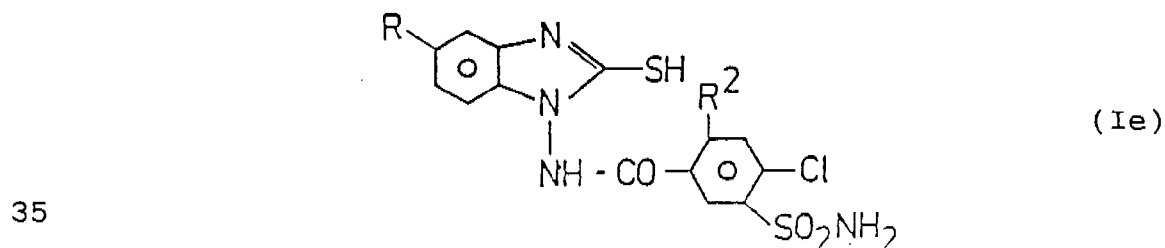
15

där R , R^2 , R^3 och R^4 betecknar samma som ovan, omsätts med svavelkol, kaliumetylxantat eller tiofosgen, och, då en förening med formeln

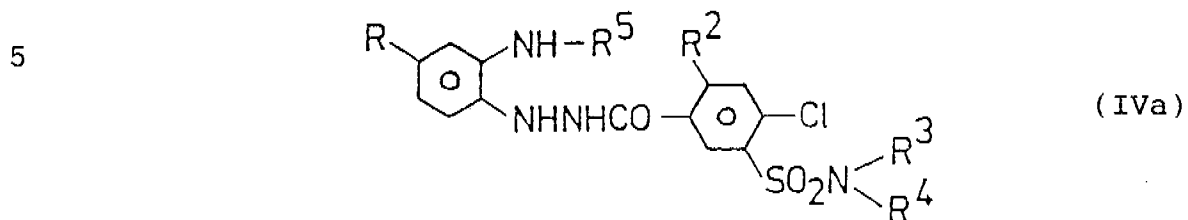


där R och R^2 betecknar samma som ovan, erhålls, avlägsnas skyddsgruppen i ett alkaliskt medium, varvid erhålls en förening med formeln

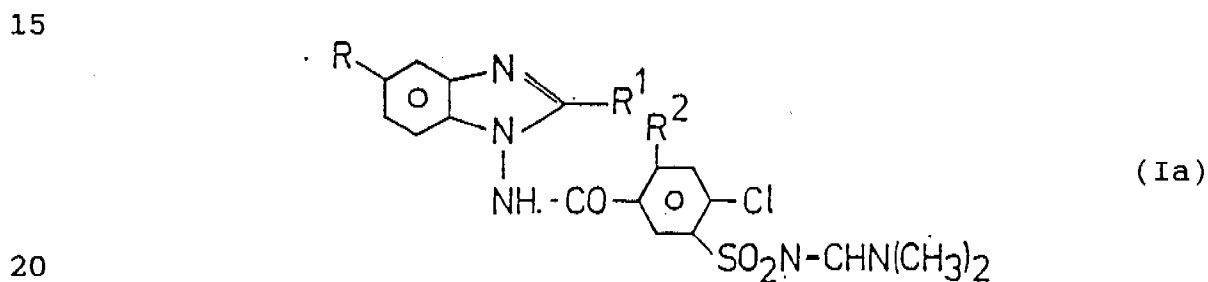
30



där R och R² betecknar samma som ovan, eller
c) ett 2-aminofenylhydrazinderivat med formeln



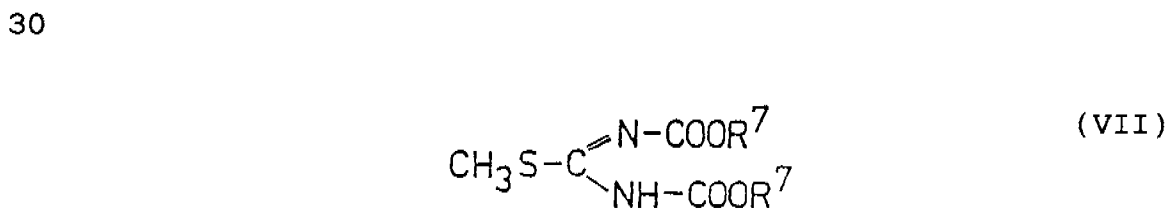
10 där R, R², R³ och R⁴ betecknar samma som ovan och R⁵ är väte, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, pentanoyl, 2-metylbutyryl, trimetylacetyl eller bensoyl, omsätts med myrsyra eller ättiksyra, och, då en förening med formeln



erhålls, avlägsnas skyddsgruppen i ett alkaliskt medium, varvid erhålls en förening med formeln I, där R och R² betecknar samma som ovan och R¹ är väte, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tertiär butyl eller fenyl, eller

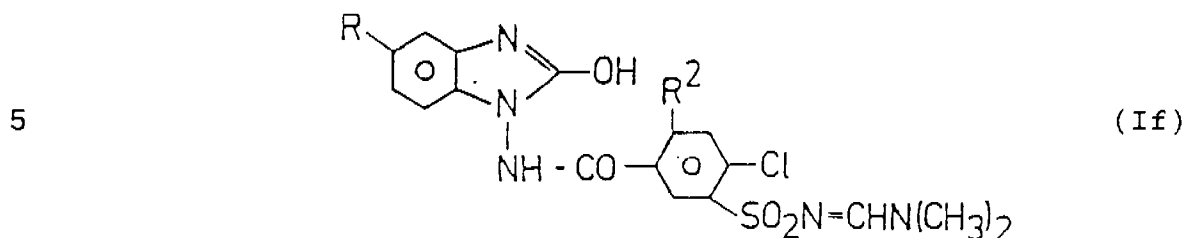
25

d) ett 2-aminofenylhydrazinderivat med formeln (IVb), där R, R², R³ och R⁴ betecknar samma som ovan, omsätts med ett N,N¹-dikarboalkoxi-S-metylisotioureaderivat med formeln

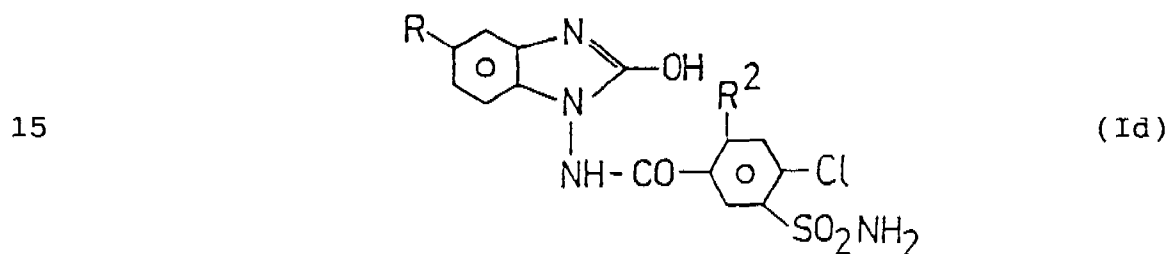


35

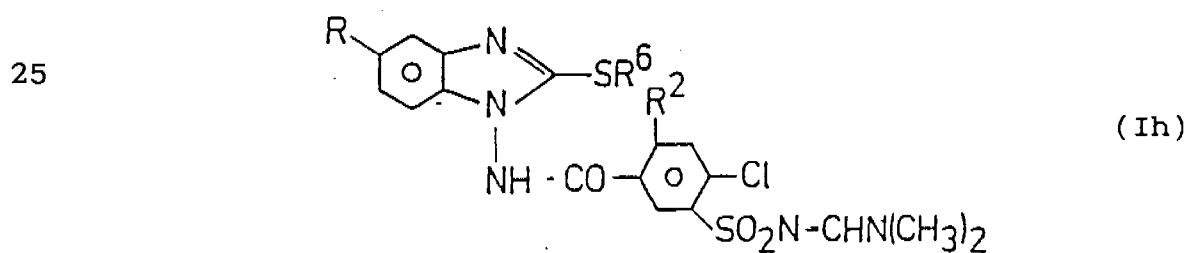
där R^7 är C_{1-4} -alkyl, och, då en förening med formeln



10 där R och R^2 betecknar samma som ovan, erhålls, avlägsnas skyddsgruppen i ett alkaliskt medium, varvid erhålls en förening med formeln



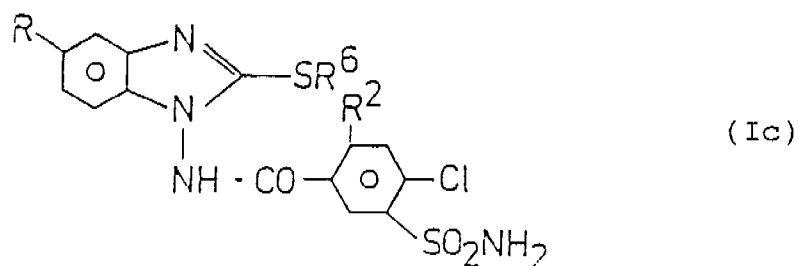
20 där R och R^2 betecknar samma som ovan, eller e) en förening med formeln (Ib) eller (Ie), där R och R^2 betecknar samma som ovan, omsätts med ett alkyleringsmedel, och, då en förening med formeln



30 där R och R^2 betecknar samma som ovan och R^6 är en rakkedjad eller förgrenad C_{1-4} -alkyl eller bensyl, erhålls, avlägsnas skyddsgruppen, varvid erhålls en förening med formeln

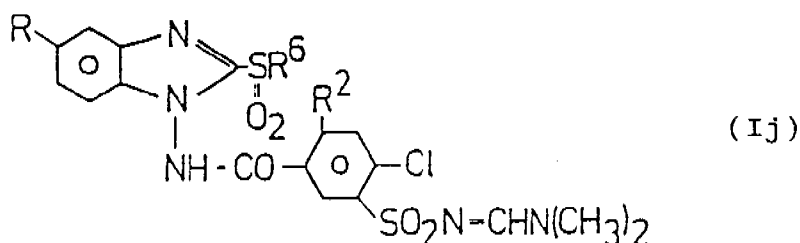
35

5



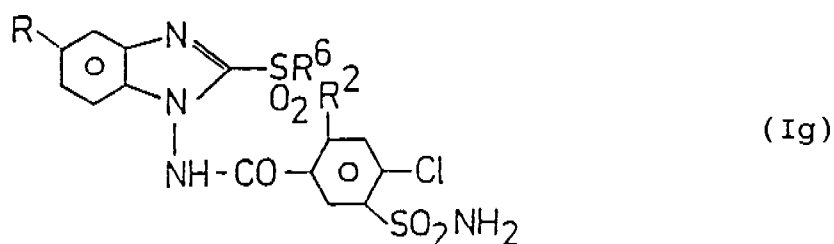
där R, R² och R⁶ betecknar samma som ovan, eller
 f) ett 2-bensimidazolyltioeterderivat med formeln (Ic)
 eller (Ih), där R, R² och R⁶ betecknar samma som ovan, om-
 sätts med ett oxidationsmedel, och, då en förening med
 formeln

15



där R, R² och R⁶ betecknar samma som ovan, erhålls, hydro-
 lyseras denna i ett alkaliskt medium, varvid erhålls en
 förening med formeln

25



där R, R² och R⁶ betecknar samma som ovan;
 och, om så önskas, omvandlas en erhållen förening med for-
 meln (I) till ett farmaceutiskt godtagbart salt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
 t e c k n a t därav, att man framställer 1-(4'-klor-3'-
 sulfamoylbensoyl)amino-5-karboxi-bensimidazol-2-tion
 eller ett monohydrat därav.

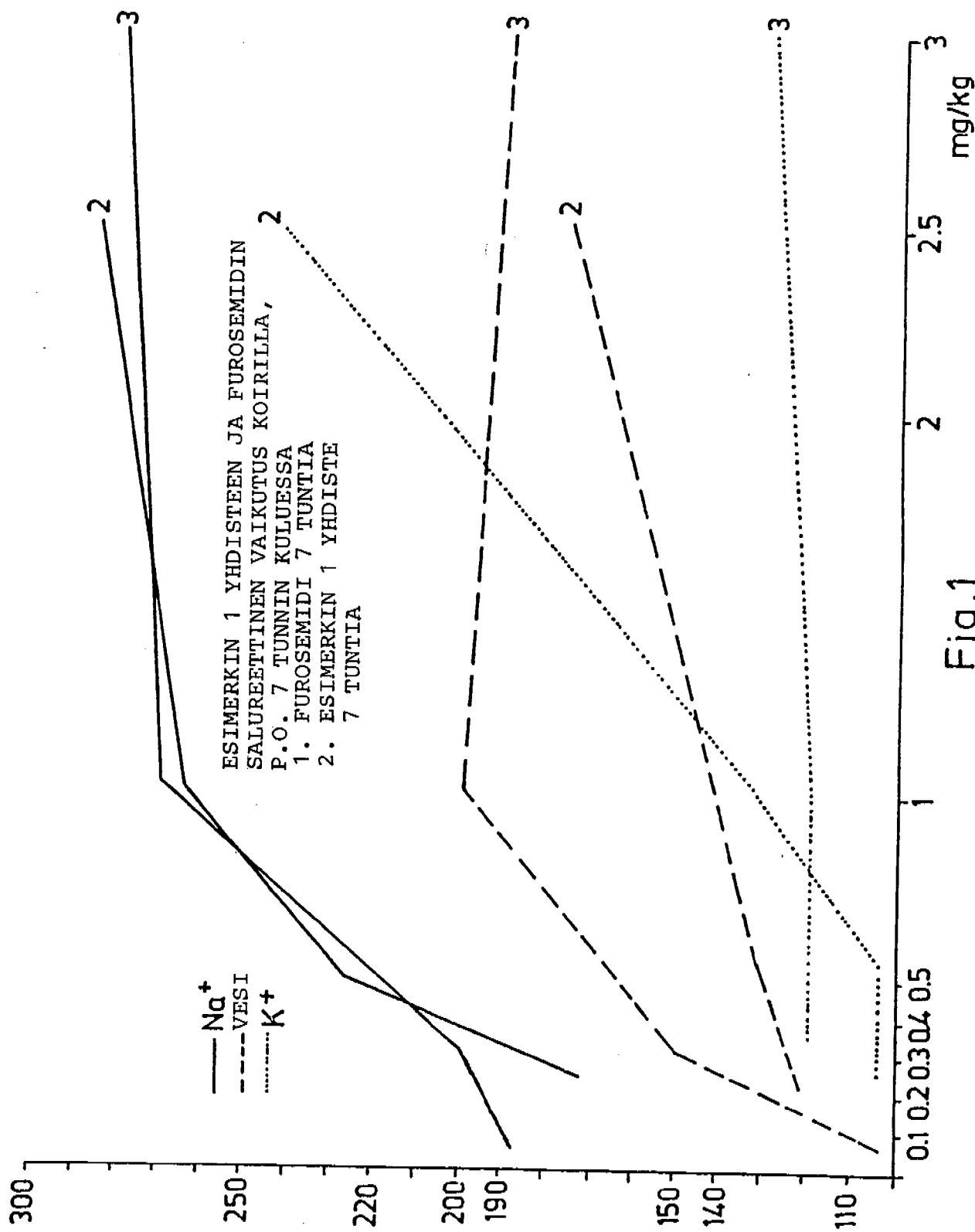


Fig.1

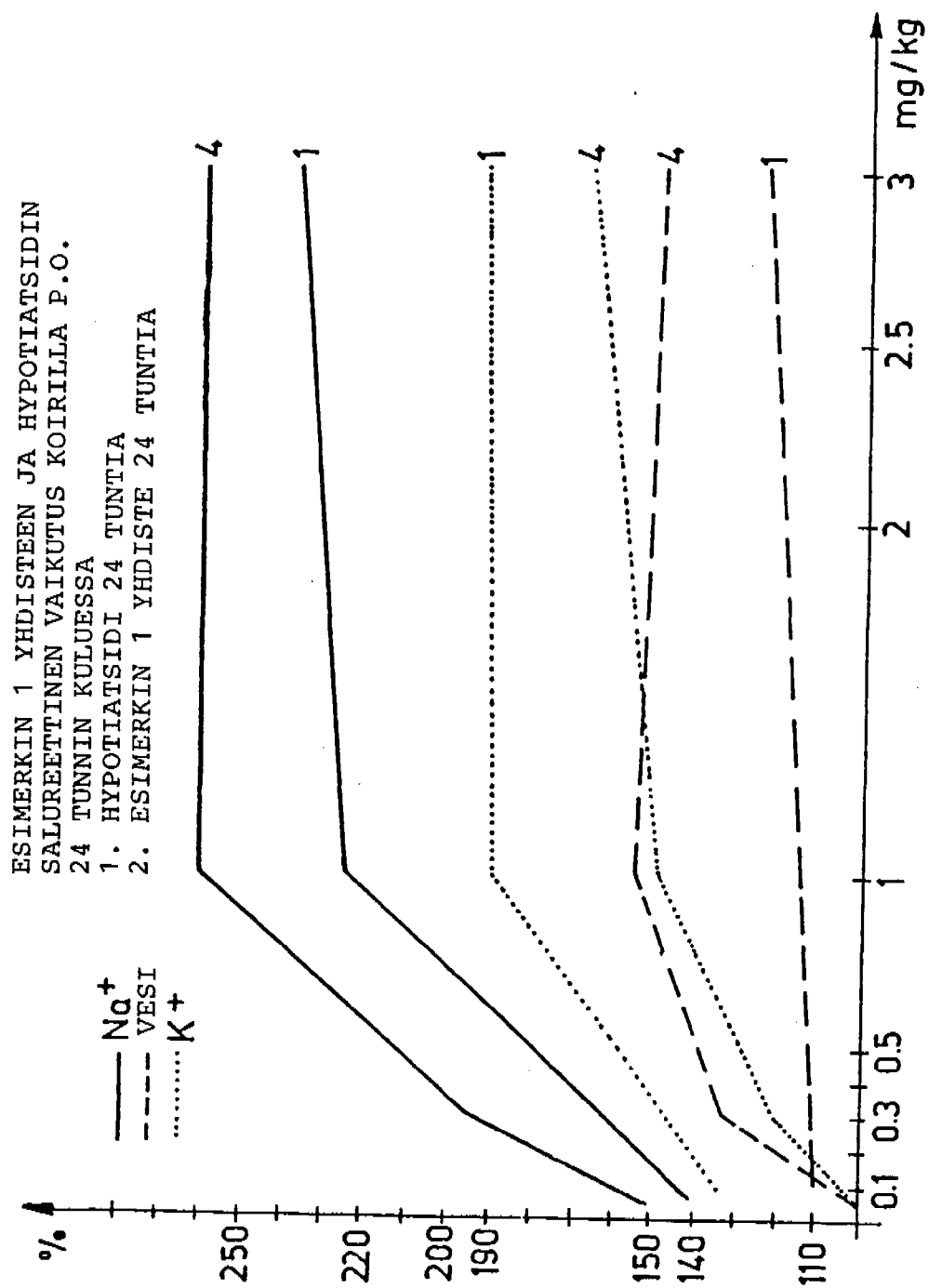


Fig.2