



СОЮЗ СОВЕТСКИХ  
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ  
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1082320** **A**

3(51) C 07 C 143/78// A 61 K 31/18

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР  
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

РПЗРК

- (21) 3245545/23-04  
(22) 06.02.81  
(31) 14382/80  
(32) 08.02.80  
(33) Япония  
(46) 23.03.84. Бюл. № 11  
(72) Казуо Имаи, Куникиро Ниигата, Такаси Фудзикара, Синати Хасимото и Тоити Такенака (Япония)  
(71) Яманути Фармасьютикал Ко, Лтд (Япония)  
(53) 547.541.52(088.8)  
(56) 1. Патент Великобритании № 2006772, кл. C 07 C 143/80, опублик. 1979.

2. Патент Великобритании № 902617, кл. 2/3/C, опублик. 1960.

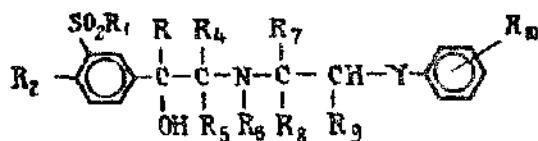
3. Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии. М., "Химия", 1968, с. 203.

4. Там же, с. 70.

5. Merck index, изд. 9, 7064, с. 945.

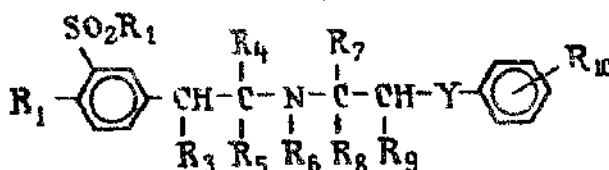
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СУЛЬФАМОИЛЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНИЛАМИНА, А ТАКЖЕ ИХ КИСЛОТНО-АДДИТИВНЫХ СОЛЕЙ.

(57) Способ получения сульфамонлзамещенных производных фениламина общей формулы



- где  $\text{R}_1$  - аминогруппа;  
 $\text{R}_2$  - низший алкильный или алкоксирадикал, гидроксигруппа;  
 $\text{R}_3$  - водород, галоген, низший алкильный радикал;  
 $\text{R}_4 - \text{R}_9$  - водород, или низший алкильный радикал;  
 $\text{R}_{10}$  - водород, низший алкильный или алкоксирадикал;  
 $\text{Y}$  - кислород или метиленовая группа, причем в том случае, когда  $\text{R}_2$  - гидроксильная группа,  $\text{Y}$  - кислород,

а также их кислотно-аддитивных солей, отличающийся тем, что соединение общей формулы



где  $\text{R}$  - водород или низшая алкильная группа;

$\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_4 - \text{R}_{10}$  и  $\text{Y}$  имеют указанные значения,

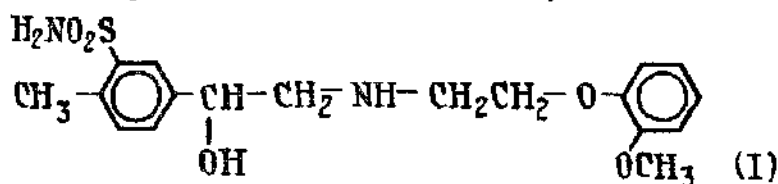
подвергают взаимодействию с галоидирующим агентом в среде органического растворителя, а затем при необходимости полученный при этом галоидированный продукт восстанавливают водородом в присутствии катализатора в среде органического растворителя и выделяют целевой продукт в свободном виде или в виде соли.

(19) **SU** (11) **1082320** **A**

Изобретение относится к способу получения новых химических соединений, в частности сульфоамилзамещенных производных феноксиламина, которые проявляют сильное  $\alpha$ -адреноблокирующее действие, и могут быть использованы в качестве антигипертензивных

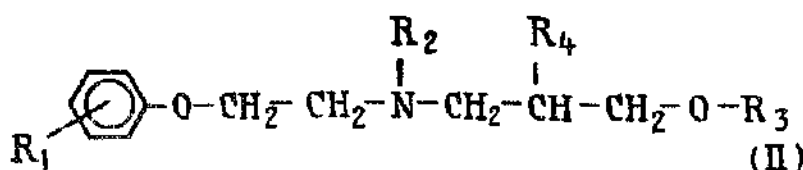
агентов, а также в качестве средств для лечения застойной сердечной недостаточности.

Известен 5-[1-окси-2-(2-(2-метоксифенокс)-этил)-2-метилбензолсульфон-амид формулы



которое проявляет сильную  $\alpha$  и  $\beta$ -адреноблокирующую активность [1].

Известно также соединение общей формулы



где  $\text{R}_1$  - гидроксильная группа, метил, метоксигруппа;

$\text{R}_2$  - атом водорода, метил;

$\text{R}_3$  - фенил, бензил или гидроксильная группа, метил-, метоксильная, этокси-, хлор- или бромзамещенный фенильный или бензиловый радикал;

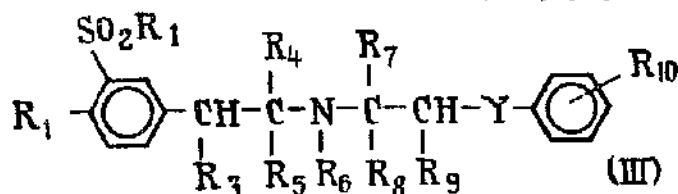
$\text{R}_4$  - атом водорода.

Такие соединения проявляют  $\alpha$ -адреноблокирующую активность и обладают также антигипертензивным действием [2].

Однако известные соединения проявляют недостаточно высокую биологическую активность.

Целью изобретения является разработка способа получения новых сульфоамилзамещенных производных феноксиламина, проявляющих повышенное  $\alpha$ -адреноблокирующее действие.

Поставленная цель достигается тем, что согласно способу получения сульфоамилзамещенных производных феноксиламина общей формулы



где  $\text{R}_1$  - аминогруппа;

$\text{R}_2$  - низший алкильный или алкоксирадикал, гидроксигруппа;

$\text{R}_3$  - водород, галоген, низший алкильный радикал;

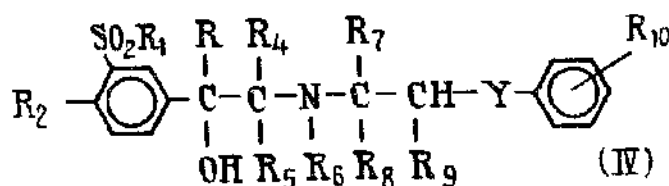
$\text{R}_4-\text{R}_9$  - водород или низший алкильный радикал;

$\text{R}_{10}$  - водород, низший алкильный или алкоксирадикал;

$\text{Y}$  - кислород или метиленовая группа, причем в том случае,

когда  $\text{R}_2$  - гидроксильная группа, а  $\text{Y}$  - кислород,

а также их кислотно-аддитивных солей, основанному на известных реакциях замещения спиртового гидроксильного галогена с помощью галогенирующего агента - галогеноводорода, тионилгалогенида фосфора, тионилхлорида [3] и восстановления галогенированного продукта в присутствии катализатора - никеля Ренея, палладия, окиси платины [4], и заключающемся в том, что соединение общей формулы



где R - водород или низшая алкильная группа;

$R_1, R_2, R_4-R_{10}$  и Y имеют указанные значения,

подвергают взаимодействию с галоидирующим агентом в среде органического растворителя, а затем при необходимости полученный при этом галоидированный продукт восстанавливают водородом в присутствии катализатора в среде органического растворителя и выделяют целевой продукт в свободном виде или в виде соли.

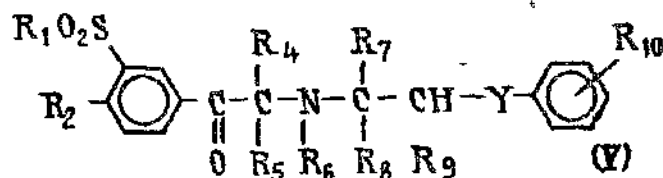
При осуществлении каждой стадии способа создают следующие реакционные условия.

Стадия 1. Галоидирование соединений формулы (IV) можно проводить в органическом растворителе, в частности в толуоле, метилэтилкетоне, ацетонитриле, тетрагидрофуране при комнатной температуре или при нагре-

вании с использованием галоидирующего агента, в частности хлористого тионила, хлористого водорода, бромистого водорода, трихлорида фосфора, пентахлорида фосфора, оксихлорида фосфора, бромистого тионила.

Стадия 2. Восстановление галоидированного продукта можно проводить в среде органического растворителя, в частности метанола, этанола, толуола, ацетонитрила, тетрагидрофурана, в токе водорода при нормальной температуре и нормальном давлении с использованием катализатора, в частности окиси платины, нанесенного на уголь палладия.

Исходные соединения формулы (IV), где R - водород, и формулы (I), где R - низшая алкильная группа, могут быть получены реакцией соединений, отвечающих следующей общей формуле

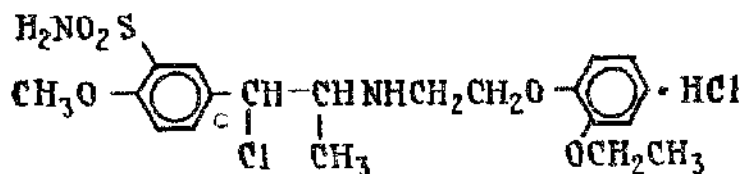


где R - водород или низшая алкильная группа;

$R_1, R_2, R_4-R_{10}$  и Y имеют указанные значения, с реактивом Гриньяра (низший алкил - галогенид магния).

Выделение и очистку соединений общей формулы (III) проводят фильтрованием, экстракционной обработкой растворителем, разделительной хроматографической обработкой в колонке, перекристаллизацией.

Пример 1.



В 1000 мл ацетонитрила суспендируют 17 г 5-[2-(2-(2-этоксифенокси)-этиламино)-1-окси-2-метилэтил]-2-метоксибензолсульфонамида гидрохлорида и при комнатной температуре с перемешиванием приготовленной суспензии в нее добавляют по каплям 9 г тионилхлорида, вследствие чего продукт сразу же растворяется, а затем постепенно кристаллизуется. После перемешивания смеси в течение 2 дней образовавшиеся кристаллы отделяют фильтрованием, промывают хлороформом и высушивают, в результате чего получают 15 г гидрохлорида 5-[1-хлор-

2-(2-(2-этоксифенокси)-этиламино)-2-метилэтил-2-метоксибензолсульфонамида.

Полученный продукт обладает следующими физико-химическими свойствами.

Температура плавления 197-200°C. Вычислено, %: C 50,11; H 5,89;

N 5,84.

$C_{20}H_{21}N_2O_5 \cdot HCl \cdot HCl$

Найдено, %: C 50,06; H 5,96;

N 5,95.

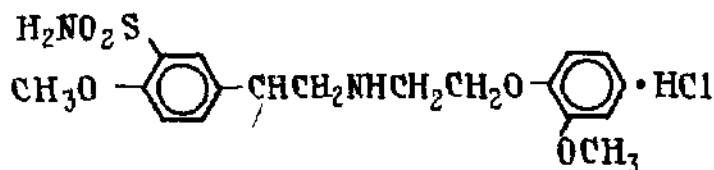
Спектр ЯМР ( $CD_3OD$ ).

$\delta$  1,30 (3H, г, CH-CH<sub>3</sub>), 1,40 (3H, T, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 3,63 (2H, T, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N)

4,01 (3H, C, O-CH<sub>3</sub>); 4,12 (2H, кв. CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 4,36 (2H, Т, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 5,30 (1H, г, Cl-CH).

Соединения примеров 2 и 3 получают аналогично примеру 1.

Пример 2.



5-[1-хлор-2-(2-(2-метоксифенокси)-10-этиламино)-этил]-2-метилбензолсульфонамида гидрохлорид, выход 83,3%.

Найдено, %: С 49,51; Н 5,70;

Н 6,53.

Спектр ЯМР (d<sub>6</sub> - DMSO):

Физико-химические свойства.

Температура плавления 190-191°C. 15

Вычислено, %: С 49,66; Н 5,56;

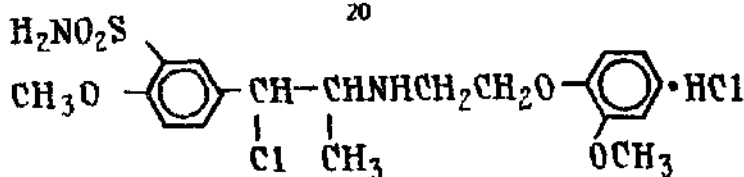
Н 6,43.

C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>SCl · HCl

σ: 2,61 (3H, C, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>); 3,64

(3H, C, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>); 5,66 (1H, м=CH-Cl).

Пример 3.



Гидрохлорид 5-[1-хлор-2-(2-(2-метоксифенокси)-этиламино)-2-метилэтил]-2-метоксибензолсульфонамида, выход 56,3%.

C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SCl · HCl

Найдено, %: С 49,02; Н 5,64;

Н 6,08.

Физико-химические свойства.

Температура плавления 195-197°C

(с разложением).

Вычислено, %: С 49,04; Н 5,63;

Н 6,02.

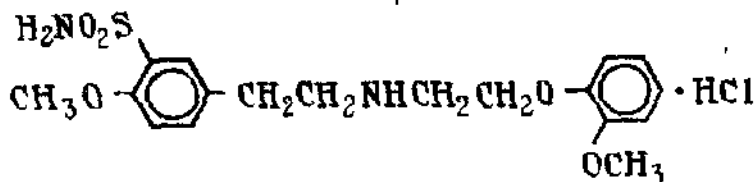
Спектр ЯМР (CD<sub>3</sub>OD + d<sub>6</sub> - DMSO).

σ: 1,18 (3H, г = CH-CH<sub>3</sub>); 3,80

и 3,95 (3H + 3H, C, -O-CH<sub>3</sub>); 5,56

(1H, г = CH-Cl);

Пример 4.



В 150 мл метанола растворяют 3,8 г 5-[1-хлор-2-(2-(2-метоксифенокси)-этиламино)-этил]-2-метоксибензолсульфонамида гидрохлорида и после добавления в раствор 0,5 г 10%-ного палладия, нанесенного на уголь, в токе водорода при нормальных температуре и давлении проводят дехлорирование. Затем палладий, нанесенный на уголь, отфильтровывают и фильтрат концентрируют под пониженным давлением, в результате чего получают 3,1 г гидрохлорида 2-метокси-5-[2-(2-(2-метоксифенокси)-этиламино)-этил]-бензолсульфонамида, который перекристаллизовывают из 120 мл смеси метанола с этанолом (в объемном соотношении 1:4), в результате чего получают 2,3 г бесцветных кристаллов. Этот продукт обладает следующими физико-химическими свойствами. Температура плавления 196-198°C. Вычислено, %: С 51,86; Н 6,04; Н 6,72. C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S · HCl Найдено, %: С 51,72; Н 6,23; Н 6,68. Спектр ЯМР (CD<sub>3</sub>OD). σ: 3,84 и 3,98 (3H+3H, C, -OCH<sub>3</sub>); 4,24 (2H, Т, -O-CH<sub>2</sub>).

ношении 1:4), в результате чего получают 2,3 г бесцветных кристаллов.

Этот продукт обладает следующими физико-химическими свойствами.

Температура плавления 196-198°C.

Вычислено, %: С 51,86; Н 6,04;

Н 6,72.

C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S · HCl

Найдено, %: С 51,72; Н 6,23;

Н 6,68.

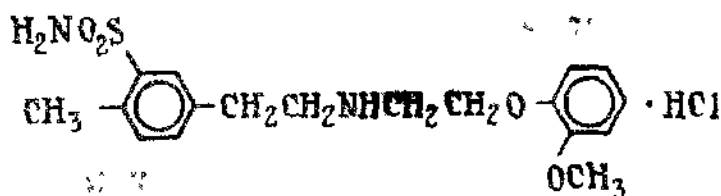
Спектр ЯМР (CD<sub>3</sub>OD).

σ: 3,84 и 3,98 (3H+3H, C, -OCH<sub>3</sub>);

4,24 (2H, Т, -O-CH<sub>2</sub>).

Соединения в примерах 5-23 были получены аналогично примеру 4.

Пример 5.



5-[2-(2-(2-Метоксифенокси)-этил-амино)-этил]-2-метилбензолсульфонамида гидрохлорид, выход 41,6%.

Физико-химические свойства.

Температура плавления 173-175°C.

Вычислено, %: С 53,93; Н 6,28;

Н 6,99.

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot \text{HCl}$

Найдено, %: С 53,83; Н 6,27;

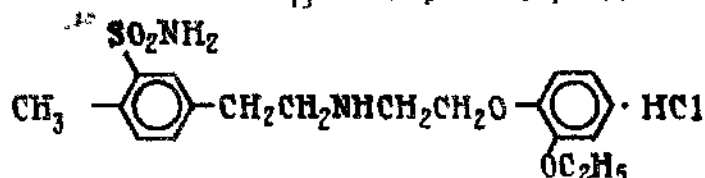
Н 6,97.

Спектр ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ).

$\delta$ : 2,64 (3H, С,  $\text{CH}_3$ - $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 3,84

(3H, С,  $-\text{OCH}_3$ ); 4,28 (2H, Т,  $-\text{OCH}_2-$ ).

Пример 6.



5-[2,2-(2-(2-Этоксифенокси)-этил-амино)-этил]-2-метилбензолсульфонамида гидрохлорид, выход 62,3%.

Физико-химические свойства.

Температура плавления 180-181,5°C.

Вычислено, %: С 55,00; Н 6,56;

Н 6,75.

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot \text{HCl}$

Найдено, %: С 54,81; Н 6,56;

Н 6,89.

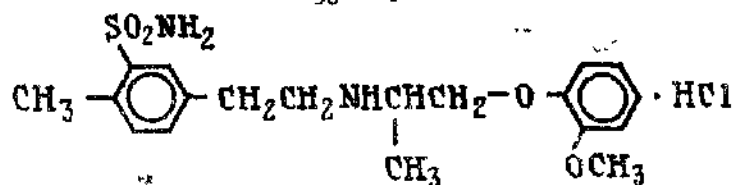
Спектр ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ).

$\delta$ : 1,36 (3H, Т,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 2,64

(3H, С,  $\text{CH}_3$ - $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 4,10 (2H, кв

$-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4,26 (2H, Т,  $-\text{OCH}_2-\text{CH}_2-$ ).

Пример 7.



5-[2-(2-(2-Метоксифенокси)-1-метилэтиламино)-этил]-2-метилбензолсульфонамида гидрохлорид, выход 52,8%.

Физико-химические свойства.

Температура плавления 169-171°C.

Вычислено, %: С 55,00; Н 6,56;

Н 6,75.

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot \text{HCl}$

Найдено, %: С 54,89; Н 6,60;

Н 6,76.

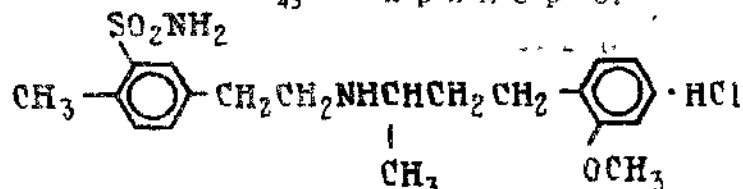
Спектр ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ).

$\delta$ : 1,15 (3H, г =  $\text{CH}-\text{CH}_3$ ); 2,64

(3H, С,  $\text{CH}_3$ - $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 3,80 (3H, С,

$-\text{OCH}_3$ ).

Пример 8.



5-[2-(3-(2-Метоксифенил)-1-метилпропиламино)-этил]-2-метилбензолсульфонамида гидрохлорид, выход 70%.

Физико-химические свойства.

Температура плавления 198-200°C.

Вычислено, %: С 58,17; Н 7,08;

Н 6,78.

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot \text{HCl}$

Найдено, %: С 58,09; Н 7,01;

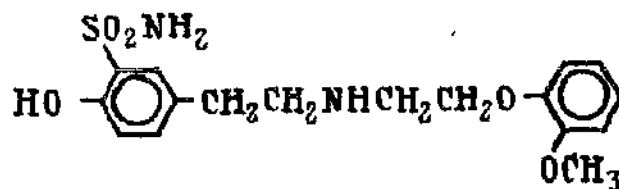
Н 6,62.

Спектр ЯМР ( $d_6$ -DMSO)

$\delta$ : 1,35 (3H, г =  $\text{CH}-\text{CH}_3$ ); 2,55 (3H,

С,  $\text{CH}_3$ - $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 3,78 (3H, С,  $-\text{OCH}_3$ ).

Пример 9.



2-Окси-5-[2-(2-(2-метоксифенокс)-этиламино)-этил]-бензолсульфонамид, выход 44,3%.

Физико-химические свойства.

Температура плавления 97-99°C.

Вычислено, %: С 53,10; Н 6,29;

Н 7,29.

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$

Найдено, %: С 52,75; Н 6,22;

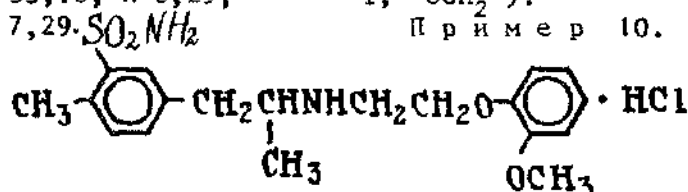
Н 7,09.

Спектр ЯМР ( $d_6$ -DMCO).

$\delta$  3,76 (3H, С, -OCH<sub>3</sub>); 4,04 (2H,

Т, -OCH<sub>2</sub>-).

Пример 10.



2-Метокси-5-[2-(2-(2-метоксифенок-20 си)-этиламино)-2-метилэтил]-бензол-сульфонамида гидрохлорид, выход 79,2%.

Физико-химические свойства.

Температура плавления свыше 250°C.

Вычислено, %: С 52,96; Н 6,31;

Н 6,50.

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} \cdot \text{HCl}$

Найдено, %: С 52,44; Н 6,31;

Н 6,47.

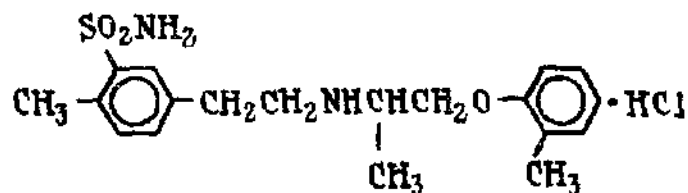
Спектр ЯМР ( $d_6$ -DMCO).

$\delta$  1,15 (3H,  $\mu$  = CH-CH<sub>3</sub>); 3,78 и

3,90 (3H+3H, С, -OCH<sub>3</sub>); 4,38 (2H,

Т, -OCH<sub>2</sub>-).

Пример 11.



Гидрохлорид 2-метил-5-[2-(2-(2-метилфенокс)-1-метилэтиламино)-этил]-бензолсульфонамида, выход 70,4%.

Физико-химические свойства.

Температура плавления 183-185°C.

Вычислено, %: С 57,20; Н 6,82;

Н 7,02.

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl}$

Найдено, %: С 57,13; Н 6,79;

Н 6,99.

Спектр ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ).

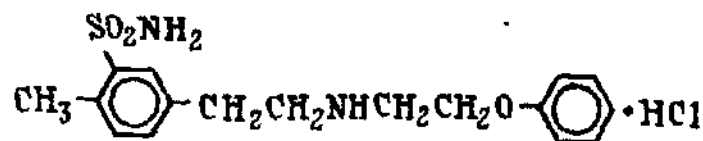
$\delta$  1,55 (3H,  $\mu$  = CH-CH<sub>3</sub>); 2,24

(3H, С, O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 2,64 (3H, С,

CH<sub>3</sub>)

CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 2,08-2,40 (2H,  $\mu$ -OCH<sub>2</sub>-)

Пример 12.



Гидрохлорид 2-метил-5-[2-(2-фенокс)этиламино)-этил]-бензолсульфон-амида, выход 72,8%.

Физико-химические свойства.

Температура плавления 208,5-210°C.

Вычислено, %: С 55,05; Н 6,25;

Н 7,55.

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl}$

Найдено, %: С 54,83; Н 6,23;

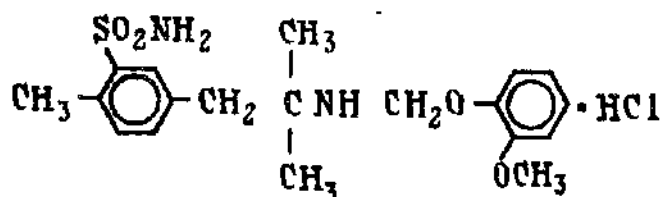
Н 7,48.

Спектр ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ).

$\delta$  2,65 (3H, С, CH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 4,32

(2H, Т, -OCH<sub>2</sub>-).

Пример 13.



5-[2-(2-(2-Метоксифенокси)-этил-амино)-2,2-диметилэтил]-2-метилбензол-сульфонамида гидрохлорид, выход 70,3%.<sup>10</sup>

Физико-химические свойства.

Температура плавления 199-202°C.

Вычислено, %: С 54,71; Н 7,21;

Н 6,08.

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{SHCl}\cdot\text{CH}_3\text{OH}$

Найдено, %: С 54,50; Н 7,17;

Н 6,14.

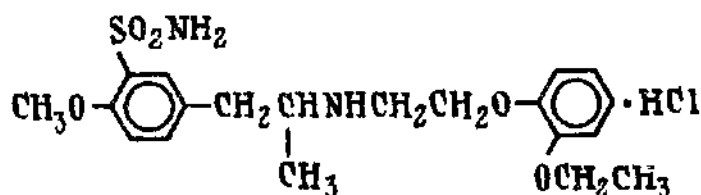
Спектр ЯМР ( $\text{d}_6$ -DMSO).

$\delta$ : 1,24 (6H, С,  $=\text{C}-\text{CH}_3$ ); 2,56 (3H,

С,  $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$ ); 3,74 (3H, С,  $\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$ );

4,80 (2H, Т,  $-\text{CH}_2-\text{O}$ ).

Пример 14.



5-[2-(2-(2-Этоксифенокси)-этил-амино)-2-метилэтил]-2-метоксибензол-сульфонамида гидрохлорид, выход 89,9%.<sup>25</sup>

Физико-химические свойства.

Температура плавления 254-256°C.

Вычислено, %: С 53,99; Н 6,57;

Н 6,30.

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}\cdot\text{HCl}$

Найдено, %: С 53,79; Н 6,58%

Н 6,26.

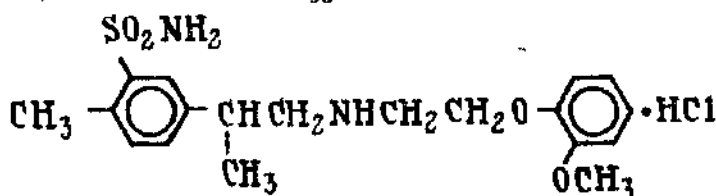
Спектр ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ).

$\delta$ : 1,28 (3H, g =  $\text{CH}-\text{CH}_3$ ); 1,38

Т,  $\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 3,96 (3H, С,  $\text{O}-\text{CH}_3$ ),

4,30 (2H, Т,  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$ ).

Пример 15.



5-[2-(2-(2-Метоксифенокси)-этил-амино)-1-метилэтил]-2-метилбензол-сульфонамида гидрохлорид, выход 63,3%.<sup>40</sup>

Физико-химические свойства.

Температура плавления 183-185°C.

Вычислено, %: С 55,00; Н 6,56;

Н 6,75.

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}\cdot\text{HCl}$

Найдено, %: С 54,76; Н 6,56;

Н 6,74.

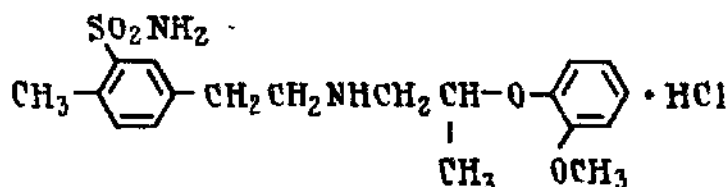
Спектр ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ).

$\delta$ : 1,40 (3H, g =  $\text{CH}-\text{CH}_3$ ), 2,64

(3H, С,  $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$ ), 3,80 (3H, С,

$\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$ ); 4,23 (2H, Т,  $-\text{CH}_2-\text{O}$ ).

Пример 16.



5-[2-(2-(2-Метоксифенокси)-2-метилэтиламино)-этил]-2-метилбензол-сульфонамида гидрохлорид, выход 84,6%.<sup>55</sup>

Физико-химические свойства.

Температура плавления 231-232°C.

Вычислено, %: С 55,00; Н 6,56;


Н 6,75.

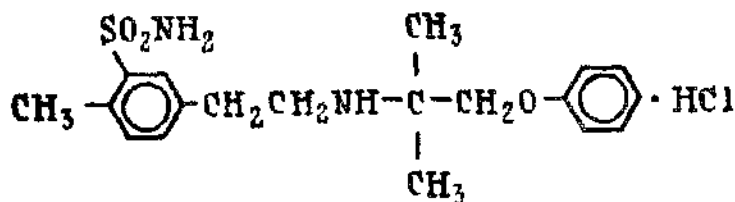
$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}\cdot\text{HCl}$

Найдено, %: С 54,86; Н 6,58;

Н 6,83.

Спектр ЯМР (CD<sub>3</sub>OD).

$\delta$ : 1,26 (3H, o=CH-CH<sub>3</sub>); 2,60 (3H, C,  -CH); 2,60 (3H, C, -CH);



5-[2-(2-(2-Метоксифенокс)-1,1-диметилэтиленамино)-этил]-2-метилбензолсульфонамида гидрохлорид, выход 90,9%.


Физико-химические свойства.

Температура плавления 191-193°C.

Вычислено, %: C 56,00; H 6,81;

N 6,53.



C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S · HCl

3,76 (3H, C,  -OCH<sub>3</sub>); 4,62 (1H,  $\delta$  CH<sub>3</sub>-CH-O).

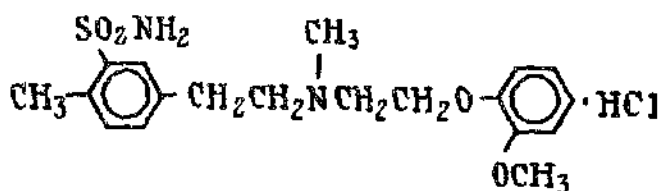
Пример 17.

Найдено, %: C 55,83; H 6,86;  
N 6,32.

Спектр ЯМР (d -D<sub>2</sub>O).

$\delta$ : 1,44 (6H, N-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C); 2,56 (3H, C,  -CH<sub>3</sub>); 3,66 (3H, C  -OCH<sub>3</sub>); 4,08 (2H, C, -CH<sub>2</sub>-O).

Пример 18.



5-[2-(2-(2-Метоксифенокс)-этил-2-метиламино)-этил]-2-метилбензолсульфонамида гидрохлорид, выход 85,7%.

Физико-химические свойства.

Температура плавления 169-171°C.



Вычислено, %: C 55,00; H 6,56;

N 6,75.

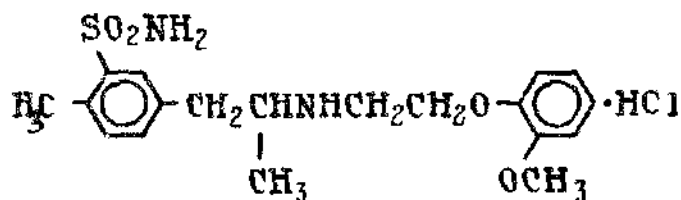
C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S · HCl

Найдено, %: C 54,88; H 6,51;  
N 6,64.

Спектр ЯМР (d<sub>6</sub>-DMCO).

$\delta$ : 2,56 (3H, C,  -CH<sub>3</sub>); 3,68 (3H, C,  -OCH<sub>3</sub>); 4,39 (2H, T, -CH<sub>2</sub>-O).

Пример 19.



5-[2-(2-(2-Метоксифенокс)-этил-амино)-2-метилэтил]-2-метилбензолсульфонамида гидрохлорид, выход 91,9%.

Физико-химические свойства.

Температура плавления 250-252°C.



Вычислено, %: C 55,00; H 6,56;

N 6,75.

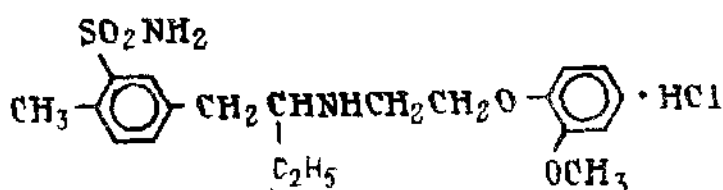
C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S · HCl

Найдено, %: C 54,68; H 6,49;  
N 6,58.

ЯМР (CDCl<sub>3</sub> + d<sub>6</sub>-DMCO + D<sub>2</sub>O + Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>).

$\delta$ : 1,06 (3H, o=CH-CH<sub>3</sub>); 2,61 (3H, C, CH<sub>3</sub>-); 3,76 (3H, C,  -OCH<sub>3</sub>).

Пример 20.





5-[2-(2-(2-Метоксифенокси)-этил-амино)-2-метилэтил]-2-метилбензолсульфонамида гидрохлорид, выход 65,7%.

Физико-химические свойства.  
Температура плавления 198-200°C.


Вычислено, %: C 56,00; H 6,81;  
N 6,53.


$C_{20}H_{28}N_2O_4S \cdot HCl$

Найдено, %: C 55,76; H 6,88;  
N 6,51.

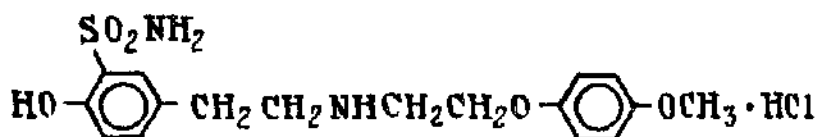
Спектр ЯМР ( $CDCl_3 + d_6 - DMSO + D_2O + Na_2CO_3$ ).

$\delta$  0,94 (3H, T,  $=CHCH_2CH_3$ ), 1,22

(2H,  $\mu$ - $CHCH_2CH_3$ ); 2,56 (3H, C,  $CH_3$ -);

3,76 (3H, C, - $OCH_3$ ).

Пример 21.



2-Окси-5-[2-(2-(4-метоксифенокси)-этиламино)-этил-бензолсульфонамида гидрохлорид, выход 52,5%.

Физико-химические свойства.  
Температура плавления 237-241°C  
(с разложением).

Вычислено, %: C 50,68; H 5,75;  
N 6,95.

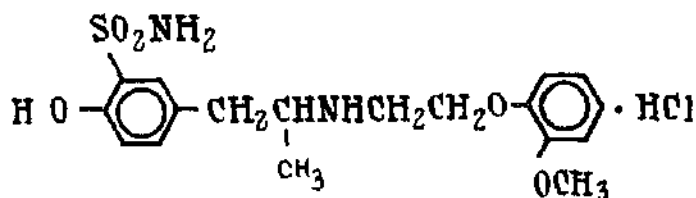
$C_{17}H_{22}N_2O_5S \cdot HCl$

Найдено, %: C 50,45; H 5,64;  
N 6,99.

Спектр ЯМР ( $CD_3OD$ ).

$\delta$  3,74 (3H, C,  $O-CH_3$ ); 4,22 (2H, T,  $-CH_2-O$ ).

Пример 22.



2-Окси-5-[2-(2-(2-метоксифенокси)-этиламино)-2-метилэтил]-бензолсульфонамида гидрохлорид, выход 64,7%.

Физико-химические свойства.  
Температура плавления 211-214°C.  
Вычислено, %: C 51,86; H 6,04;  
N 6,72.

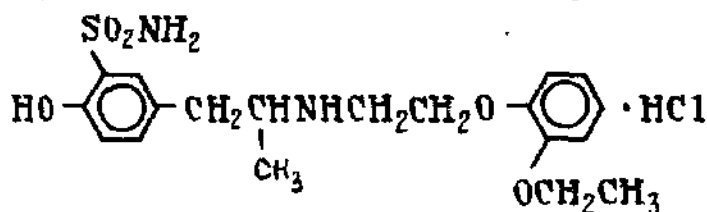
$C_{18}H_{24}N_2O_5S \cdot HCl$

Найдено, %: C 51,72; H 6,00;  
N 6,59.

Спектр ЯМР ( $CD_3OD$ ).

$\delta$  1,28 (3H, g,  $=CHCH_3$ ); 3,86 (3H, C,  $-OCH_3$ ); 4,30/2H, T,  $-CH_2-O$ ).

Пример 23.



5-[2-(2-(2-Этоксифенокси)-этил-амино)-2-метилэтил]-2-оксибензолсульфонамида гидрохлорид, выход 57,6%.

Физико-химические свойства.  
Температура плавления 172-173°C.  
Вычислено, %: C 52,96; H 6,31;  
N 6,50.

$C_{19}H_{26}N_2O_5S \cdot HCl$

Найдено, %: C 52,83; H 6,65;  
N 6,12.

Спектр ЯМР ( $CD_3OD$ ).

$\delta$  1,26 (3H, g,  $=CHCH_3$ ); 1,36 (3H, T,  $-CH_2CH_3$ ); 4,10 (2H, кв,  $-CH_2CH_3$ ); 4,26 (2H, T,  $-CH_2O$ ).

Фармакологическое действие соединений общей формулы (III) определяют по структуре - 5-[1-окси-2-(2-(2-метоксифенокси)-этиламино)-этил]-2-метилбензолсульфонамидом (соединения А, (I) и фентоламином) [5].

А.  $\alpha$ -Андреноблокирующее действие у крыс, анестезированных уретаном и обработанных пентолинием. Измеряют кровяное давление, а также эффекты испытываемых образцов (путем внутривенного введения), вызывающие противодействие гипертензивной реакции, обусловленной воздействием фенилфрин-

на (при внутривенной инъекции в дозировке 10 мкг/кг живого веса). Полученные результаты сведены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1.

Соединения по примерам	ED 50 (мг/кг) при внутривенном введении	
1	2	10
Предлагаемые		
4	0,00590	
5	0,01200	
6	0,00730	
9	0,00130	
10	0,00080	
14	0,00000014	
19	0,00120	
20	0,00400	

5

Известные

А

0,03400

Фентоламин

0,06100

10

В. Антигипертензивное действие при самопроизвольной гипертензии у крыс.

Введение перорально.

15

Систолическое давление крови измеряют косвенным путем с помощью надуваемой на хвост манжеты в соответствии с методикой, в которой предусмотрено применение запрограммированного электросфигманометра (выпускаемого фирмой "Нарко Био-системы инк", модель PE-300), при самопроизвольной гипертензии у крыс, систолическое кровяное давление у которых превышало 150 мм рт.ст. Полученные результаты сведены в табл. 2.

25

Т а б л и ц а 2

Соединения по примерам	Дозировка, мг/кг	Изменение систолического кровяного давления, мм рт.ст., при заданной дозировке соединения, перорально
Предлагаемые		
4	10	-57±5,6
5	30	-50±4,7
6	10	-48±2,0
9	10	-54±6,2
10	10	-71±11,1
14	3	-57±4,2
19	10	-46±3,6
20	10	-46±4,3
Известные		
А	10	-35±6,4
Фентоламин	10	+7,8±5,0
Фентоламин	100	-70±10,1

Продолжение табл. 1

Клиническое введение в организм соединений формулы (III) обычно практикуют внутривенной инъекцией или перорально в виде свободных оснований или солей присоединения кислоты (на- 5  
пример, гидрохлоридов, сульфатов, малеатов, ацетатов, фуаратов, лак-  
татов, цитратов). Приемлемые резуль-  
таты достигаются при введении в виде  
одной дозировки от 10 мг до 1 мг сое-10  
динения по несколько раз в день в слу-  
чае внутривенной инъекции и от  
0,1 до 100 мг соединения по два-три  
раза в день в случае введения через  
рот. 15

На основе соединений формулы (III)  
препараты в виде обычных доз могут

быть приготовлены, например, в форме  
таблеток, капсул, пилюль, растворов,  
причем медикаменты с этой целью мо-  
гут быть приготовлены согласно обык-  
ным методам с использованием обычных  
медицинских наполнителей (носи-  
телей).

Таким образом, предложенный способ  
позволяет получать новые биологичес-  
ки активные соединения, проявляющие  
повышенное  $\alpha$ -адреноблокирующее дей-  
ствие и которые могут быть использо-  
ваны в качестве антигипертензивных  
агентов, а также в качестве средств  
для лечения застойной сердечной недо-  
статочности.

Составитель Н. Куликова

Редактор Г. Волкова

Техред С. Мигунова Корректор А. Тяско

Заказ 1578/54

Тираж 410

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР  
по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная,

