



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 132956

(51) Int. Cl.² C 07 C 87/60, C 07 C 79/46

(21) Patensøknad nr. 165905

(22) Inngitt 08.12.66

(23) Løpedag 08.12.66

(41) Alment tilgjengelig fra 01.07.68

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 03.11.75

(30) Prioritet begjært 10.12.65, Japan, nr. 76131/65

(54) Oppfinnelsens benevnelse 5-halogenbenzoesyreesterderivater for
anvendelse som utgangsmaterialer ved
fremstilling av terapeutisk aktive
benzamider.

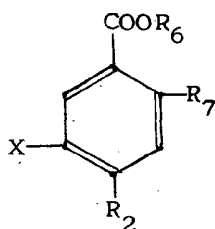
(71)(73) Søker/Patenthaver SOCIETE D'ETUDES SCIENTIFIQUES ET INDUSTRIELLES
DE L'ILE-DE-FRANCE,
46 boulevard de Latour-Maubourg, Paris,
Frankrike.

(72) Oppfinner MORIMOTO, Akira, Matsubara,
TAKASUGI, Hisashi, Osaka,
YOSHIMITSU, Hideyuki, Kyoto,
Japan.

(74) Fullmektig Siv.ing. Erling Quande,
Tandbergs Patentkontor A-S, Oslo.

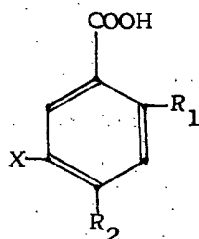
(56) Anførte publikasjoner Fransk patent nr. 1407055
Feser, L.F. og Fieser, M.: Organic Chemistry, 3. ed.,
New York 1956, p. 136 og 176
Munch-Petersen, J. og Østrup, G.: Organisk Kemisk
Syntese, København 1959 p. 179.

Foreliggende oppfinnelse angår nye 5-halogenbenzoesyre-esterderivater for anvendelse som utgangsmaterialer ved fremstilling av terapeutisk virksomme benzamider, og som svarer til den generelle formel:



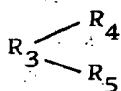
(III)

hvor R_2 er en nitrogruppe eller en aminogruppe, R_6 er en lavere alkylgruppe, R_7 er en lavere alkoxygruppe og X er halogen. Disse nye forbindelser kan fremstilles ved at et 5-halogenbenzoesyrederivat med den generelle formel:



(I)

hvor R_1 er en lavere alkoxy- eller en hydroxygruppe og R_2 og X har de ovenfor angitte betydninger, omsettes med en forbindelse med den generelle formel:



(II)

hvor R_3 er en alkylidengruppe og et av symbolene R_4 og R_5 er hydrogen mens det annet er et halogenatom eller gruppen $-\text{SO}_3R_8$ hvor R_8 betegner et hydrogenatom eller en alkylgruppe, eller R_4 og R_5 tilsammen danner gruppen $=N_2$.

Eksempler på den ovenfor nevnte lavere alkoxygruppe er methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy og butoxy. Eksempler på alkylgruppen er methyl, ethyl, propyl, isopropyl og butyl. Eksempler på alkylidengruppen er methylen, ethylden, propylden og butylden, og eksempler på halogenatomer er klor og brom.

Forbindelsene (I) er nye forbindelser, og enkelte av dem, såsom 4-amino-5-halogensalicylsyre kan fremstilles ved at man i nærvær av vannfritt kaliumkarbonat omsetter 3-amino-4-halogenfenol med carbondioxyd under forhøyet trykk i en autoklav. 5-halogen-2-methoxy-4-nitrobenzoesyre kan fremstilles ved at man omsetter 2-methyl-4-halogen-5-nitroanisol med et oxydasjonsmiddel.

Også de øvrige forbindelser (III) kan fremstilles efter de ovenfor angitte fremgangsmåter.

Forbindelsene (II) er mono- eller dialkylsulfater, alkylhalogenider eller diazoalkaner. Eksempler på mono- eller dialkylsulfatene er mono- eller dimethylsulfat, mono- eller diethylsulfat og mono- eller dipropylsulfat. Eksempler på alkylhalogenidene er methylklorid, ethylbromid, propylklorid og butylbromid. Eksempler på diazoalkanene er diazomethan, diazoethan og diazopropan, osv. Dersom der anvendes mono- eller dialkylsulfater eller alkylhalogenider, foretrekkes det å utføre reaksjonen i nærvær av et basisk kondensasjonsmiddel såsom et alkalimetallmetallhydroxyd, et jordalkalimetallhydroxyd, et alkalimetallkarbonat eller et jordalkalimetallcarbonat osv. Reaksjonen kan utføres i nærvær eller i fravær av oppløsningsmiddel.

Dersom reaksjonen utføres i et oppløsningsmiddel, benyttes, alt efter arten av forbindelsene (II), fortrinnsvis oppløsningsmidler såsom aceton, ether, aromatiske hydrocarboner og dimethylformamid. Aceton og ether anvendes fortrinnsvis når der som forbindelser av formel (II) anvendes mono- eller di-alkylsulfater, mens aromatiske hydrocarboner eller dimethylformamid

anvendes dersom der som forbindelser av formel (II) anvendes alkylhalogenider. Dersom der som forbindelse av formel (II) anvendes et diazoalkan, anvendes fortrinnsvis ether.

Reaksjonen utføres vanligvis ved oppvarmning under tilbaketilbakekjøling dersom der anvendes mono- eller di-alkylsulfater eller alkylhalogenider, og vanligvis ved romtemperatur dersom der anvendes et diazoalkan.

De nye 5-halogenbenzoesyreesterderivater (III) er nyttige som utgangsmaterialer ved fremstilling av benzamider såsom N-(2-dialkylaminoalkyl)-2-alkoxy-4-amino-5-halogenbenzamider, f.eks. N-(diethylaminoethyl)-2-methoxy-4-amino-5-klorbenzamid, med verdifulle terapeutiske egenskaper, såsom analgetisk, antispasmodisk, sedativ, anestetisk og antiemetisk virkning. Herved kan der særlig anvendes den fremgangsmåte som er beskrevet i fransk patentskrift nr. 1.513.226.

I de nedenstående eksempler illustreres ytterligere hvordan de nye utgangsmaterialer (III) kan fremstilles.

Eksempel 1

Til en oppløsning av 1,0 g 4-amino-5-klorbenzoesyre oppløst i 50 ml absolutt aceton blev der under omrøring og under utelukkelse av fuktighet tilsatt 1,6 g vannfritt kaliumkarbonat og derefter 1,5 g dimethylsulfat. Blandingen blev kokt under tilbaketilbakekjøling og omrøring i 15 timer og blev derefter filtrert. Filtratet blev behandlet med aktivt carbon, og oppløsningsmidlet blev avdestillert. Residuet blev omkrystallisert fra vandig methanol, hvorved man fikk 1,04 g methyl-2-methoxy-4-amino-5-klorbenzoat i form av hvite krystaller. Smeltepunkt 135 - 137°C. Utbytte: 91 %.

Analyse: Beregnet for $C_9H_{10}O_3NCl$:

C 50,13; H 4,67; N 6,49; Cl 16,44

Funnet: C 50,17; H 4,64; N 6,46; Cl 16,41

Eksempel 2

Til en oppløsning av 4,7 g 2-methoxy-4-nitro-5-klorbenzoesyre oppløst i 100 ml absolutt aceton blev der tilsatt 3,65 g kaliumkarbonat, 2,4 ml dimethylsulfat og 10 ml aceton, hvorefter blandingen blev oppvarmet ved 65°C under tilbaketilbakekjøling.

132956

4

kjøling og omrøring i 16 timer. Etter at reaksjonen var fullstendig, blev reaksjonsblandingen filtrert og residuet vasket med aceton. Vaskevæskene og filtratet blev blandet, og oppløsningsmidlet blev avdestillert, hvorved man fikk 4,91 g methyl-2-methoxy-4-nitro-5-klorbenzoat i form av farveløse skjellformede krystaller. Utbytte: 98,2 %.

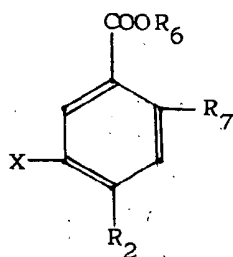
Produktet blev omkrystallisert fra en blanding av 85 ml methanol og 20 ml vann, idet der blev anvendt 0,5 g aktivt carbon, hvorved man fikk 4,58 g rensede krystaller i form av farveløse skjell med smeltepunkt 114 - 115,5°C. Utbytte: 91,5 %.

Analyse: Beregnet for $C_9H_8NO_5Cl$:

	C 44,01;	H 3,28;	N 5,70;	Cl 14,43
Funnet:	C 43,83;	H 3,52;	N 5,91;	Cl 14,62.

P a t e n t k r a v

5-halogenbenzoesyreesterderivater for anvendelse som utgangsmaterialer ved fremstilling av de tilsvarende terapeutisk virksomme benzamider, k a r a k t e r i s e r t ved at de har den generelle formel:



(III)

hvor R_2 er en nitrogruppe eller en aminogruppe, R_6 er en lavere alkylgruppe, R_7 er en lavere alkoxygruppe og X er halogen.