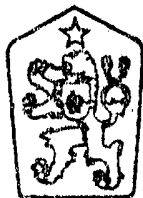


POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

195711
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 13 10 75
(21) (PV 6894-75)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 24 03 75
(34510) Japonsko

(40) Zveřejněno 31 05 79

(45) Vydáno 15 05 83

(51) Int. Cl.³
C 07 C 102/00 //
C 07 C 103/75

(72)
Autor vynálezu

MORI TAKASHI, TOKIO, TAKAKU SAKAE, SAITAMA-KEN, ŌI NOBUHIRO,
SHINDO MINORU, TOKIO, HIRANO TAKEAKI, KATAOKA SHIGEYUKI,
SAITAMA-KEN a FURUNO KOUJI, TOKIO [Japonsko]

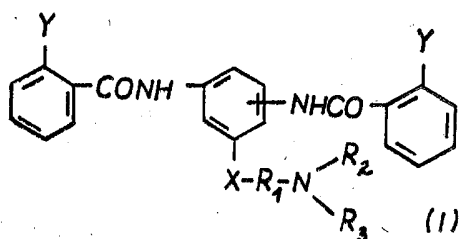
(73)
Majitel patentu

CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA, TOKIO [Japonsko]

(54) Způsob přípravy bis(benzamido)-benzenového derivátu

1

Vynález se týká způsobu přípravy nového bis(benzamido)-benzenového derivátu obecného vzorce I

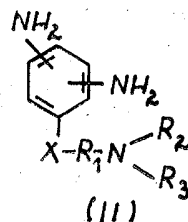


kde

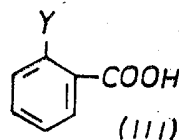
X je přímá vazba, kyslík, —CONH— nebo —N—, R₁ je přímý nebo rozvětvený alkylen s 1 až 4 atomy uhlíku, R₂ a R₃ jsou stejné nebo rozdílné a představují alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo R₂ a R₃ tvoří společně s atomem dusíku, na který jsou vázány, šestičlenný heterocyklický kruh, jehož jedním členem může být kyslík, a R₄ je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku a může být připojen k R₂ nebo R₃ a Y je hydroxyskupina, alkoxykupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkanoyloxyskupina se 2 až 4 atomy uhlíku, který se vyzna-

2

čuje tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



kde X, R₁, R₂ a R₃ mají výše definovaný význam, se sloučeninou obecného vzorce III



kde Y má výše definovaný význam, nebo jejím funkčním derivátem, jako halogenidem, anhydridem nebo esterem nebo anhydridem uvedených sloučenin a uhličitě, sírové, fosforečné nebo sulfonové kyseliny.

Sloučenina vzorce I, která se připraví způsobem podle vynálezu, má různé farmakologické účinky, jako zabraňuje vytvoření experimentálně vyvolaného žaludečního vředu

u zkoušených zvířat, nebo jej léčí, dále má periferně vasodilatační účinek, hypotenzivní a analgetický účinek, a proto má široké použití v medicíně.

Sloučenina vzorce II podle vynálezu se snadno připraví například redukcí příslušné dinitrosloučeniny běžným způsobem. Sloučenina vzorce II se může použít ve způsobu podle vynálezu jako adiční sůl s kyselinou, jako hydrochlorid.

Výchozí sloučeniny vzorce II zahrnují dialkylaminoalkoxy-2,4-diaminobenzeny, kde alkoxy- a alkylové skupiny mají 1 až 4 atomy uhlíku, například

- 1-(2'-dimethylaminoethoxy)-2,4-diaminobenzen,
- 1-(2'-diethylaminoethoxy)-2,4-diaminobenzen,
- 1-(2'-morfolinoethoxy)-2,4-diaminobenzen,
- 1-(2'-dimethylamino-2',2'-dimethylethoxy)-2,4-diaminobenzen,
- 1-(3'-dimethylaminopropoxy)-2,4-diaminobenzen,
- 1-(3'-diethylaminopropoxy)-2,4-diaminobenzen a
- 1-(4'-dimethylaminobutoxy)-2,4-diaminobenzen;
- [N-(dialkylaminoalkyl)-karbamoyl]-diaminobenzeny,

kde alkylové skupiny mají 1 až 4 atomy uhlíku, například

- 1-[N-(2'-diethylaminoethyl)-karbamoyl]-2,4-diaminobenzen,
- 1-[N-(2'-diethylaminoethyl)-karbamoyl]-2,5-diaminobenzen,
- 1-[N-(2'-diethylaminoethyl)-karbamoyl]-3,5-diaminobenzen,
- 1-[N-(3'-dimethylaminopropyl)-karbamoyl]-2,4-diaminobenzen a
- 1-[N-(3'-diethylaminopropyl)-karbamoyl]-2,4-diaminobenzen;

dialkylaminoalkyl-diaminobenzeny, kde alkylové skupiny mají 1 až 4 atomy uhlíku, například

- 1-(2'-dimethylaminoethyl)-2,4-diaminobenzen a
- 1-(2'-diethylaminoethyl)-2,4-diaminobenzen a
- 1-[2'-(N-morfolino)-ethyl]-2,4-diaminobenzen,
- 1-[2'-(N-piperidino)-ethyl]-2,4-diaminobenzen,
- 1-[N-methyl-(N'-piperidino)]-2,4-diaminobenzen,
- 1-[N-(2'-dimethylaminoethyl)-N-methylamino]-2,4-diaminobenzen a podobně.

Jako výchozí sloučenina se také mohou použít sloučeniny, ve kterých je aminoskupina aktivovaná chloridem fosforitým, estery kyseliny chlorofosforité nebo podobně.

Výchozí sloučeniny vzorce III zahrnují kyselinu benzoovou; kyselinu benzoovou substituovanou alkylem, kde alkylová skupina má 1 až 4 atomy uhlíku, například kyselinu 2-methylbenzoovou, kyselinu 3-methylbenzo-

ovou a kyselinu 4-methylbenzoovou; kyseliny alkoxybenzoové, kde alkoxy skupina (y) má 1 až 4 atomy uhlíku, například kyselinu 2-methoxybenzoovou, kyselinu 4-methoxybenzoovou a kyselinu 2-ethoxybenzoovou, kyseliny alkanoyloxybenzoové, kde alkanoylová skupina (y) má 2 až 4 atomy uhlíku, například kyselinu 2-acetoxybenzoovou; kyseliny halogenbenzoové, například kyselinu 2-chlorbenzoovou; kyselinu 2-hydroxybenzoovou; kyselinu 2-methoxy-4-methylbenzoovou; kyselinu 2,3-dimethoxybenzoovou a podobně.

Reakce podle vynálezu se provádí kondensováním sloučeniny vzorce II s reaktivním derivátem sloučeniny vzorce III při teplotě obvykle v rozmezí -10 až 100 °C, s výhodou 0 až 50 °C po dobu 0,5 až 4 hodiny. Rozpouštědlo, které se použije pro tuto reakci, je například voda, benzen, toluen, tetrahydrofuran, diethylether, dioxan, dimethylformamid, chloroform, methylenchlorid nebo acetonitril. Jako urychlovače pro kondensační reakci podle vynálezu se například použijí anorganické zásady jako hydroxidy, octany a uhličitany alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin, například octan draselný, octan sodný, uhličitán sodný, uhličitán draselný, hydroxid sodný, octan vápenatý a uhličitán vápenatý; a terciární aminové organické zásady, například pyridin, triethylamin nebo dimethylanilin.

Sloučenina vzorce II, jejíž aminoskupina byla aktivována chloridem fosforitým, ethylchlorofosforitanem nebo methylchlorofosforitanem nebo podobně, může se nechat reagovat se sloučeninou vzorce III při teplotě v rozmezí teploty místnosti až teploty refluxu použitého rozpouštědla po dobu 0,5 až 3 hodin. V případě, že Y ve vzorci III je hydroxylová skupina, je výhodné provádět tuto reakci po jejich chránění. Tato reakce se provádí v neutrálním rozpouštědle jako benzen, toluenu, xylenu, dioxanu nebo tetrahydrofuranu nebo v zásaditém rozpouštědle jako pyridinu, triethylaminu, dimethylanilinu nebo pikolinu. Když se provádí reakce v neutrálním rozpouštědle, je výhodné použití terciárního aminu.

Dále může sloučenina vzorce II reagovat 1 až 5 hodin se sloučeninou vzorce III v inertním rozpouštědle při teplotě v rozmezí teploty místnosti až teploty refluxu použitého rozpouštědla za přítomnosti urychlovače tvorby aminu jako imidové sloučeniny, například N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu, N-cyklohexyl-N'-morfolinoethylkarbodiimidu nebo N,N'-diethylkarbodiimidu; iminové sloučeniny, například difenylketen-N-cyklohexyliminu nebo pentamethylenketen-N-cyklohexyliminu; nebo esteru fosforečné nebo fosforité kyseliny, například triethylfosforitanu, ethylpolyfosfátu nebo isopropylpolyfosfátu.

V případě, že má sloučenina vzorce II hydroxylový radikál (y), je výhodné chrá-

nit radikál (y) před reakcí. Inertní rozpouštědla, která se mohou použít v této reakci, zahrnují například benzen, toluen, tetrahydrofuran, chloroform, dioxan, acetonitril, dimethylformamid a podobně.

Sloučenina vzorce I se může získat jako volná báze nebo adiční sůl s kyselinou. Sloučenina se může hydrolyzovat v případě, že je ve formě esteru, nebo se může acylovat, aby se zavedla nižší acylová skupina, když má sloučenina fenolický hydroxyl (y). Tato reakce se může provádět běžným způsobem. Například se může hydrolyza uskutečnit reakcí s hydroxidem nebo uhlíkatým alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin ve vodě nebo vodném amoniaku při teplotě v rozmezí teploty místnosti až 100 °C po dobu 0,5 až 30 hodin. Acylace fenolického hydroxylového radikálu se může provádět reakcí s chloridem nebo anhydridem nižší mastné kyseliny při 0 až 100 °C po dobu 1 až 10 hodin. Použití rozpouštědla není podstatné, ale může se použít inertní rozpouštědlo jako tetrahydrofuran, dioxan, aceton nebo chloroform.

Vynález bude dále objasněn bez omezení na následujících pokusech a příkladech.

Pokus 1

Ochranný účinek proti vzniku vředu při podvázání vrátníku

U kryších sameček kmene Sprague-Dawley o hmotnosti 150 až 200 g, kterým nebyla podávána po 48 hodin potrava, ale jenom voda, byl podvázán vrátník v etherové anestezii. Každá krysa byla ponechána individuálně po 16 hodin v kleci bez potravy a vody. Ke konci této doby byly krysy předávkováním diethyletheru usmrčeny. Žaludek každého zvířete byl vyňat a žaludeční sliznice byla podrobena mikroskopickému rozboru.

Zjištěné vředy na žaludeční sliznici byly vyhodnoceny stupnicí od 0 do 5, jak vyplývá z následujícího:

- 0 — nebylo pozorováno poškození sliznice
- 1 — bylo pozorováno krvácení a/nebo eroze
- 2 — bylo zjištěno 1 až 5 malých vředů menších než 3 mm v průměru
- 3 — bylo zjištěno šest nebo více malých vředů a/nebo vředů větších než 3 mm v průměru
- 4 — bylo zjištěno 2 nebo více velkých vředů
- 5 — byl zjištěn alespoň jeden perforovaný vřed.

Zkoušená sloučenina byla podávána jako vodný roztok v 1 molární kyselině chlorovodíkové v duodenu ihned po podvázání vrátníku.

Výsledky jsou uvedeny v tabulce I.

Pokus 2

Účinek na tvorbu vředu vyvolaného stresem

Krysy samečci kmene Sprague-Dawley o hmotnosti 200 až 250 g byli položeni po 24hodinovém hladovění na záda na síto a fixováni upevněním končetin přízí. Fixované krysy byly ponořeny do vodní lázně do hloubky ensiformního procesu, přičemž se nejprve ponořily zadní končetiny. Po 16 hodinách se krysy vyjmuly z lázně a vyňaly se jim žaludky. Po lehké fixaci 1% vodným roztokem formalinu byl žaludek každého zvířete rozříznut podél kurvatury major a žaludeční sliznice byla mikroskopicky pozorována. Vřed byl vyhodnocen pomocí vředového indexu vypočítaného z následující rovnice:

$$\text{Vředový index} = a + b/10$$

kde a je počet velkých vředů větších než 3 mm v průměru a b je počet malých vředů do 3 mm v průměru.

Zkoušená sloučenina byla podávána orálně jako suspence v 1% vodném roztoku arabské gumy 10 minut před vyvoláním stresu.

Výsledky jsou uvedeny v tabulce II.

TABULKA I:

Ochranný účinek proti vzniku vředu při podvázání vrátníku

Zkoušená sloučenina	Dávka (mg/kg)	Počet zvířat	Intensita úmrtí	Procento perforovaných vředů	Vředový index střední hodnota	Vředový index standardní úchylka	Procento inhibice
Kontrola	—	9	47	56	4,0 ± 1,3	—	—
1-{3'-dimethylaminopropoxy}-2,4- -bis[2''-methylbenzamido]-benzen	50	5	20	20	3,2 ± 1,3		20
	100	5	0	0	2,6 ± 0,5*		35
	200	5	0	0	0***		100
1-{3'-dimethylaminopropoxy}-2,4- -bis[3''-methylbenzamido]-benzen	50	6	33	50	4,0 ± 1,1		0
	100	6	0	0	2,0 ± 1,4*		50
	200	6	0	0	1,0 ± 1,1***		75
1-[N-(3'-dimethylaminopropyl)-karbamoyl]- -2,4-bis(2''-methylbenzamido)-benzen	200	7	0	0	1,4 ± 1,4**		65
1-[N-(3'-dimethylaminopropyl)-karbamoyl]- -2,4-bis(3''-methylbenzamido)-benzen	200	6	0	0	2,5 ± 1,4*		38

*P < 0,05

**P < 0,01

***P < 0,001

TABULKA II

Inhibiční účinek na tvorbu vředu vyvolaného stresem

Zkoušená sloučenina	Dávka (mg/kg)	Počet zvířat	Počet vředů/žaludek do 3 mm nebo větší	Vředový index střední hodnota $\pm$ úchylna	Procento inhibice
Kontrola	—	10	46	1,3	—
1-(3'-dimethylaminopropoxy)-2,4-bis(2"-methoxybenzamido)-benzen	30	5	23	6,1 $\pm$ 2,3	54
	45	6	17	2,8 $\pm$ 0,8*	67
	67	6	9	2,0 $\pm$ 0,6**	84
	100	5	4	1,0 $\pm$ 0,9**	93
				0,4 $\pm$ 0,5**	
1-(3'-dimethylaminopropoxy)-2,4-bis(3"-methoxybenzamido)-benzen	30	5	21	2,6 $\pm$ 2,1*	57
	45	6	9	2,0 $\pm$ 1,7**	67
	67	6	7	1,5 $\pm$ 2,7**	75
	100	5	11	2,0 $\pm$ 2,1**	67
1-[N-(3'-dimethylaminopropyl)-karbamoyl]-2,4-bis(2"-methoxybenzamido)-benzen	100	5	23	3,0 $\pm$ 1,0*	51
1-[N-(3'-dimethylaminopropyl)-karbamoyl]-2,4-bis(3"-methoxybenzamido)-benzen	100	5	17	2,4 $\pm$ 2,1**	61
1-(3'-dimethylaminopropoxy)-2,4-bis(2"-methoxybenzamido)-benzen	100	4	13	1,8 $\pm$ 2,4*	71
1-(3'-diethylaminopropoxy)-2,4-bis(4"-methoxybenzamido)-benzen	100	4	17	3,0 $\pm$ 0,8*	52
1-(4'-diethylaminobutoxy)-2,4-bis(2"-methoxybenzamido)-benzen	100	4	11	1,8 $\pm$ 1,5*	71
1-(3'-diethylaminopropoxy)-2,4-bis(2"-methoxybenzamido)-benzen	100	4	8	1,5 $\pm$ 2,4*	76
1-(3'-diethylaminopropoxy)-2,4-bis(2"-methoxybenzamido)-benzen	100	4	6	0,5 $\pm$ 1,0**	92
1-(3'-diethylaminopropoxy)-2,4-bis(3"-methoxybenzamido)-benzen	100	4	6	0,8 $\pm$ 1,0**	87
1-(4'-dimethylaminobutoxy)-2,4-bis(2"-methoxybenzamido)-benzen	100	6	6	1,0 $\pm$ 0,6**	85
1-(4'-dimethylaminobutoxy)-2,4-bis(3"-methoxybenzamido)-benzen	100	6	8	1,2 $\pm$ 1,6**	82
1-[N-(2'-diethylaminoethyl)-karbamoyl]-2,4-bis(2"-methoxybenzamido)-benzen	100	4	12	3,8 $\pm$ 2,3	40

Zkoušená sloučenina	Dávka (mg/kg)	Počet zvířat	Počet vředů/žaludek do 3 mm nebo větší	Vředový index střední standardní hodnota ± úchylka	Procento inhibice	
1-[N-(3'-diethylaminopropyl)-karbamoyl]- -2,4-bis(2"-methoxybenzamido)-benzen	100	4	11	0	1,3 ± 0,5**	80
1-[N-(2'-diethylaminoethyl)-karbamoyl]- -2,4-bis(2"-methylbenzamido)-benzen	100	6	29	1,2	4,2 ± 0,4	38
1-[N-(2'-diethylaminoethyl)-karbamoyl]- -2,4-bis(3"-methylbenzamido)-benzen	100	4	27	1,3	4,0 ± 2,6	46
1-[N-(2'-diethylaminoethyl)-karbamoyl]- -2,4-bis(4"-methylbenzamido)-benzen	100	5	26	1,4	4,0 ± 1,4	40
1-[N-(2'-diethylaminoethyl)-karbamoyl]- -3,5-bis(2"-methoxybenzamido)-benzen	100	4	13	3,0	4,3 ± 2,2	33
1-[N-(3'-diethylaminopropyl)-karbamoyl]- -2,4-bis(3"-methylbenzamido)-benzen	100	6	12	0	1,0 ± 0,6**	85
1-[N-(3'-dimethylaminopropyl)-karbamoyl]- -2,4-bis(4"-methylbenzamido)-benzen	100	6	19	1,0	3,0 ± 1,4**	60

*P < 0,05

**P < 0,01

***P < 0,001

Pokus 3

1. Akutní toxicita

Akutní toxicita 1-(3'-dimethylaminopropoxy)-2,4-bis(2"-methylbenzamido)-benzenu, 1-(3'-dimethylaminopropoxy)-2,4-bis(3"-methylbenzamido)-benzenu, 1-[N-(3-dimethylaminopropyl)-karbamoyl]-2,4-bis(2"-methylbenzamido)-benzenu a 1-[N-(3'-dimethylaminopropyl)-karbamoyl]-2,4-bis(3"-methylbenzamido)-benzenu byla pozorována za použití myších samečků kmene DDY (5 týdnů starých), kterým byla orálně nebo

intravenózně podávána jedna ze sloučenin.

V případě intravenózního podání se rozpustil hydrochlorid zkoušené sloučeniny ve fyziologickém roztoku a podával se ve formě injekce do ocasní žíly. LD₅₀ byla stanovena metodou „Up and Down“.

Při orálním podání se zkoušená sloučenina suspendovala v 1% vodném roztoku arabské gumy a suspence byla podávána orálně pomocí sondy. LD₅₀ byla stanovena metodou podle Litchfielda a Wilcoxonova nebo metodou podle Millera a Tainterova, založenou na intenzitě úmrtí každé skupiny krys 10 dní po podání sloučeniny.

TABULKA III

Akutní toxicita u myší

Zkoušená sloučenina	Způsob podání	LD ₅₀ (mg/kg)
1-(3'-dimethylaminopropoxy)-2,4-bis(2"-methylbenzamido)-benzen	i. v.*	42 a)
	orálně	2520 b)
1-(3'-dimethylaminopropoxy)-2,4-bis(3"-methylbenzamido)-benzen	i. v.	38 a)
	orálně	4700 b)
1-[N-(3'-dimethylaminopropyl)-karbamoyl]-2,4-bis(2"-methylbenzamido)-benzen	i. v.	111 a)
	orálně	>11 000
1-[N-(3'-dimethylaminopropyl)-karbamoyl]-2,4-bis(3"-methylbenzamido)-benzen	i. v.	88 a)
	orálně	5100 c)

* intravenózně

a) Up and Down metoda

b) Litchfieldova a Wilcoxonova metoda

c) Millerova a Tainterova metoda

Příklad 1

Ke směsi uhličitanu draselného (25 g), vody (50 ml) a tetrahydrofuranu (130 ml) se přidá za míchání a chlazení vodou 1-(3'-diethylaminopropoxy)-2,4-diaminobenzen-trihydrochlorid (10,4 g). Potom se ihned přidá ke směsi 2-methylbenzoylchlorid (14 gramů) a vzniklá směs se míchá při teplotě místnosti 5 hodin. Po skončení reakce se reakční směs extrahuje benzenem a extrakt se promyje vodou a zásadité látky se převedou z organické vrstvy do vodné vrstvy za použití zředěného vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Když jsou adiční soli s kyselinou zásaditých látek těžko rozpustné, použije se malé množství methanolu pro jejich rozpuštění. Vodná vrstva se promyje benzenem a pH se upraví uhličitanem draselným na 9 až 10 a extrahuje se benzenem. Organická vrstva se promyje vodou, suší uhličitanem draselným a zahustí. Zbytek se čistí průchodem chromatografickým sloupem se silikagelem při použití směsi benzen-methanol jako eluens a překrystalováním ze směsi benzen-hexan a získá se 9,9 g 1-(3'-diethylaminopropoxy)-2,4-bis(2"-methylbenzamido)-benzenu o teplotě tání v rozmezí 99 až 100 °C.

Analýsa:

Pro C₂₉H₃₅N₃O₃

Vypočteno:

73,5 % C, 7,5 % H, 8,9 % N;

Nalezeno:

73,3 % C, 7,6 % H, 8,9 % N.

Příklad 2

Podobným postupem jako v příkladu 1 se podrobí 1-(3'-diethylaminopropoxy)-2,4-diaminobenzen-trihydrochlorid kondenzační reakci s 3-methylbenzoylchloridem a získá se 1-(3'-diethylaminopropoxy)-2,4-bis(3"-methylbenzamido)-benzen o teplotě tání v rozmezí 113 až 114 °C. (Výtěžek 72 %).

Analýsa:

Pro C₂₉H₃₅N₃O₃:

Vypočteno:

73,5 % C, 7,5 % H, 8,9 % N;

Nalezeno:

73,7 % C, 7,4 % H, 9,0 % N.

Příklad 3

Ke směsi uhličitanu draselného (29 g), vody (110 ml) a dioxanu (110 ml) se přidá 1-[N-(2'-diethylaminoethyl)-karbamoyl]-2,4-diaminobenzen-trihydrochlorid a ke směsi se přidá po kapkách během 1 hodiny za míchání, při teplotě místnosti a v dusíkové atmosféře roztok 2-methylbenzoyl-

chloridu (16,8 g) v dioxanu (20 ml). Po dalším 1,5hodinovém míchání se reakční směs extrahuje benzenem a zásadité látky se převedou z benzenové vrstvy do vodné vrstvy za použití zředěného vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Jestliže jsou adiční soli s kyselinou těchto látek těžko rozpustné, použije se malé množství methanolu pro jejich rozpuštění. Po promytí vodného roztoku benzenem se upraví pH na hodnotu 9 až 10 a extrahuje se benzenem. Benzenová vrstva se suší uhličitánem draselným a kondensuje se do sucha. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií za použití směsi chloroform-methanol jako eluens a překrystaluje se ze směsi benzen-ether. Získá se 14 g 1-[N-(2'-diethylaminoethyl)-karbamoyl]-2,4-bis (2''-methylbenzamido)-benzenu o teplotě tání v rozmezí 157 až 158 °C.

Analýsa:
Pro $C_{28}H_{34}N_4O_3$:

Vypočteno:
71,6 % C, 7,0 % H, 11,5 % N;
Nalezeno:
71,8 % C, 7,1 % H, 11,6 % N.

Příklad 4

Podobným postupem jako v příkladu 1, s výjimkou, že se použije místo tetrahydrofuranu dioxan, se kondensují 1-(3'-diethylaminopropoxy)-2,4-diaminobenzen-trihydrochlorid a 4-methylbenzoylchlorid. Reakční směs se zředí desetinásobně vodou než byl původní objem a vysrážené krystaly se odfiltrují a promyjí vodou. Překrystalováním krystalů z ethanolu se získá 1-(3'-diethylaminopropoxy)-2,4-bis (4''-methylbenzamido)-benzen o teplotě tání v rozmezí 148 až 149 °C. (Výtěžek 81 %).

Analýsa:
Pro $C_{28}H_{35}N_3O_3$:

Vypočteno:
73,5 % C, 7,5 % H, 8,9 % N;
Nalezeno:
73,6 % C, 7,4 % H, 9,0 % N.

Příklad 5

Ke směsi uhličitánu draselného (6,2 g), trihydrátu octanu sodného (19 g), vody (10 ml) a dioxanu (100 ml) se přidá 1-(3'-diethylaminopropoxy)-2,4-diaminobenzen-trihydrochlorid (10,4 g) a ihned potom benzoylchlorid (13 g) za chlazení ledem a poté se výsledná směs míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Po přidání 500 ml vody se upraví pH na hodnotu 9 až 10 a vysrážené krystaly se odfiltrují. Po promytí krystalů vodou se dvakrát překrystaluje ze směsi methanol-voda a získá se 7,9 g 1-(3'-diethylaminopropoxy)-2,4-bis (benzamido)-benzenu o teplotě tání v rozmezí 139 až 140 °C.

Analýsa:
Pro $C_{27}H_{31}N_3O_3$:

Vypočteno:
72,8 % C, 7,0 % H, 9,4 % N;
Nalezeno:
72,5 % C, 7,1 % H, 9,5 % N.

Příklad 6

Podobným postupem jako v příkladu 1 se kondensuje 1-(3'-dimethylaminopropoxy)-2,4-diaminobenzen-trihydrochlorid s 2-methylbenzoyl-chloridem a reakční produkt se zpracuje způsobem popsaným v příkladu 1. Překrystalováním ze směsi benzen-diethyl-ether se získá 1-(3'-dimethylaminopropoxy)-2,4-bis (2''-methylbenzamido)-benzen o teplotě tání v rozmezí 136 až 137 °C. (Výtěžek 73 %).

Analýsa:
Pro $C_{27}H_{31}N_3O_3$:

Vypočteno:
72,8 % C, 7,0 % H, 9,4 % N;
Nalezeno:
73,1 % C, 7,0 % H, 9,5 % N.

Příklad 7

Podobným postupem jako v příkladu 6 se kondensuje 1-(3'-dimethylaminopropoxy)-2,4-diaminobenzen s 3-methylbenzoylchloridem a získá se 1-(3'-dimethylaminopropoxy)-2,4-bis (3''-methylbenzamido)-benzen o teplotě tání v rozmezí 120 až 121 °C. (Výtěžek 75 %).

Analýsa:
Pro $C_{27}H_{31}N_3O_3$:

Vypočteno:
72,8 % C, 7,0 % H, 9,4 % N;
Nalezeno:
72,8 % C, 7,2 % H, 9,3 % N.

Příklad 8

Podobným postupem jako v příkladu 6 se kondensuje 1-(3'-dimethylaminopropoxy)-2,4-diaminobenzen s 4-methylbenzoylchloridem a reakční produkt se zpracuje podobným způsobem jako v příkladu 6. Překrystalováním vzniklých krystalů z methanolu se získá 1-(3'-dimethylaminopropoxy)-2,4-bis (4''-methylbenzamido)-benzen o teplotě tání v rozmezí 163 až 164 °C. (Výtěžek: 68 procent).

Analýsa:
Pro $C_{27}H_{31}N_3O_3$:

Vypočteno:
72,8 % C, 7,0 % H, 9,4 % N;
Nalezeno:
72,5 % C, 7,1 % H, 9,5 % N.

Příklad 9

Podobným postupem jako v příkladu 1 se podrobí 1-(3'-diethylaminopropoxy)-2,4-diaminobenzen-trihydrochlorid kondenzační reakci s 2-methoxy-4-methylbenzoylchloridem. Reakční produkt se zpracuje podobným způsobem jako v příkladu 1 a překrystaluje se z methanolu. Získá se 1-(3'-diethylaminopropoxy)-2,4-bis(2"-methoxy-4"-methylbenzamido)-benzen o teplotě tání v rozmezí 127 až 129 °C (rozklad). (Výtěžek 65 procent.)

Analýsa:

Pro $C_{31}H_{39}N_3O_5$:

Vypočteno:

69,8 % C, 7,4 % H, 7,9 % N,

Nalezeno:

69,7 % C, 7,6 % H, 8,1 % N.

Příklad 10

Podobným způsobem jako v příkladu 1 se podrobí 1-3'-dimethylaminopropoxy)-2,4-diaminobenzen-trihydrochlorid kondenzační reakci s 2,3-dimethoxybenzoylchloridem. Reakční směs se extrahuje benzenem; organická vrstva se promyje vodou a plynný chlorovodík se nechá probublávat do vrstvy, aby se vysrážely krystaly adiční soli s kyselinou chlorovodíkovou. Odfiltrované krystaly se rozpustí ve směsi methanol—voda a volná báze se opět získá přidavkem vodného roztoku uhličitanu draselného a extrahuje se benzenem. Benzenová vrstva se promyje vodou a suší a zahustí se do sucha. Překrystalováním zbytku z ethanolu se získá 1-(3'-dimethylaminopropoxy)-2,4-bis(2",3"-dimethoxy-benzamido)-benzen o teplotě tání v rozmezí 131 až 132 °C. (Výtěžek 64 %.)

Analýsa:

Pro $C_{29}H_{35}N_3O_7$:

Vypočteno:

64,8 % C, 6,6 % H, 7,8 % N,

Nalezeno:

64,6 % C, 6,8 % H, 7,7 % N.

Příklad 11

Podobným způsobem jako v příkladu 1 se podrobí 1-(3'-diethylaminopropoxy)-2,4-diaminobenzen-trihydrochlorid kondenzační reakci s 2-chlorbenzoylchloridem. Reakční směs se extrahuje benzenem a po promytí benzenové vrstvy vodou a vysušení se nechá do vrstvy probublávat plynný chlorovodík, aby se vysrážely krystaly adiční soli s kyselinou chlorovodíkovou. Po překrystalování z ethanolu se krystaly rozpustí ve vodě. pH roztoku se upraví použitím uhličitá-

nu draselného na hodnotu 9 až 10 a roztok se extrahuje benzenem. Benzenová vrstva se promyje vodou, suší a zahustí se do sucha. Zbytek se překrystaluje se směsí benzen-diethylether-hexan a získá se 1-(3'-diethylaminopropoxy)-2,4-bis(2"-chlorbenzamido)-benzen o teplotě tání 82 až 83 °C. (Výtěžek 70 %.)

Analýsa:

Pro $C_{27}H_{29}N_3O_3Cl_2$:

Vypočteno:

63,0 % C, 5,7 % H, 8,2 % N,

Nalezeno:

63,1 % C, 5,9 % H, 8,1 % N.

Příklad 12

Podobným způsobem jako v příkladu 1, s výjimkou, že se použije místo tetrahydrofuranu dioxan, se podrobí 1-(3'-diethylaminopropoxy)-2,4-diaminobenzen-trihydrochlorid kondenzační reakci s 4-methoxybenzoylchloridem a reakční směs se zředí desetinásobně vodou, než byl původní objem, aby se vysrážely krystaly. Po odfiltrování se krystaly promyjí vodou a překrystalují z ethanolu. Získá se 1-(3'-diethylaminopropoxy)-2,4-bis(4"-methoxybenzamido)-benzen o teplotě tání 149 až 150 °C. (Výtěžek 80 %.)

Analýsa:

Pro $C_{29}H_{35}N_3O_5$:

Vypočteno:

68,9 % C, 7,0 % H, 8,3 % N,

Nalezeno:

68,8 % C, 7,0 % H, 8,3 % N.

Příklad 13

Směs uhličitanu draselného (35 g), vody (50 ml), tetrahydrofuranu (150 ml) a 1-[N-(3'-diethylaminopropyl)-karbamoyl]-2,4-diaminobenzen-trihydrochloridu (11 g) se přidá po kapkách za míchání a v dusíkové atmosféře k 2-methylbenzoylchloridu (35 g), zahřívá se pod zpětným chladičem a potom se míchá 3 hodiny za stejných podmínek. Reakční směs se zpracuje stejným způsobem jako v příkladu 3 a získá se 1-[N-(3'-diethylaminopropyl)karbamoyl]-2,4-bis(2"-methylbenzamido)-benzen o teplotě tání 138 až 140 °C. (Výtěžek 65 %.)

Analýsa:

Pro $C_{30}H_{36}N_4O_3$:

Příklad 14

Podobným způsobem jako v příkladu 1 se podrobí 1-(4'-dimethylaminobutoxy)-2,4-diaminobenzen-trihydrochlorid a 2-methylbenzoylchlorid kondenzační reakci a reakč-

ní směs se zpracuje podobným způsobem jako v příkladu 3. Získá se 1-(4'-dimethylaminobutoxy)-2,4-bis(2"-methylbenzamido)-benzen o teplotě tání 142 až 144 °C. (Výtěžek 80 %.)

Analýsa:
Pro $C_{28}H_{33}N_3O_3$:

Vypočteno:
73,2 % C, 7,2 % H, 9,1 % N,

Nalezeno:
73,5 % C, 7,4 % H, 9,2 % N.

Příklad 15

Podobným způsobem jako v příkladu 14 se podrobí 1-(4'-dimethylaminobutoxy)-2,4-diaminobenzen-trihydrochlorid a 3-methylbenzoylchlorid kondenzační reakci a reakční směs se zpracuje podobným způsobem jako v příkladu 14. Získá se 1-(4'-dimethylaminobutoxy)-2,4-bis(3"-methylbenzamido)-benzen o teplotě tání 105 až 107 °C. (Výtěžek 79 %.)

Analýsa:
Pro $C_{20}H_{23}N_3O_3$:

Vypočteno:
73,2 % C, 7,2 % H, 9,1 % N.

Nalezeno:
73,1 % C, 7,3 % H, 9,2 % N.

Příklad 16

Podobným způsobem jako v příkladu 3 se podrobí 1-[N-(2'-diethylaminoethyl)-karbamoyl]-2,4-diaminobenzen a 3-methylbenzoylchlorid kondenzační reakci. Reakční směs se zpracuje podobným způsobem jako v příkladu 3 a získá se 1-[N-(2'-diethylaminoethyl)-karbamoyl]-2,4-bis(3"-methylbenzamido)-benzen o teplotě tání 167 až 168 °C. (Výtěžek 67 %.)

Analýsa:
Pro $C_{29}H_{34}N_4O_3$:

Vypočteno:
71,6 % C, 7,0 % H, 11,5 % N,

Nalezeno:
71,8 % C, 7,2 % H, 11,7 % N.

Příklad 17

Podobným způsobem jako v příkladu 6 se podrobí 1-[2'-(N-morfolino)-ethoxy]-2,4-diaminobenzen a 2-methylbenzoylchlorid kondenzační reakci. Reakční směs se zpracuje podobným způsobem jako v příkladu 6 a získá se 1-[2'-(N-morfolino)-ethoxy]-2,4-bis(2"-methylbenzamido)-benzen o teplotě tání 80 až 81 °C. (Výtěžek 60 %.)

Analýsa:
Pro $C_{28}H_{31}N_3O_4$:

Vypočteno:
71,0 % C, 6,6 % H, 8,9 % N,

Nalezeno:
71,1 % C, 6,8 % H, 9,0 % N.

Příklad 18

Podobným způsobem jako v příkladu 13 se podrobí 1-[N-(3'-diethylaminopropyl)-karbamoyl]-2,4-diaminobenzen a 3-methylbenzoylchlorid kondenzační reakci. Reakční směs se zpracuje stejným způsobem jako v příkladu 13 a získá se 1-[N'-(3'-diethylaminopropyl)-karbamoyl]-2,4-bis(3"-methylbenzamido)-benzen o teplotě tání 138 až 139 °C. (Výtěžek 66 %.)

Analýsa:
Pro $C_{30}H_{36}N_4O_3$:

Vypočteno:
72,0 % C, 7,3 % H, 11,2 % N,

Nalezeno:
71,8 % C, 7,2 % H, 11,3 % N.

Příklad 19

Podobným způsobem jako v příkladu 3 se podrobí 1-[N-(2'-diethylaminoethyl)-karbamoyl]-2,4-diaminobenzen-trihydrochlorid a 4-methylbenzoylchlorid kondenzační reakci a reakční směs se zpracuje stejným způsobem jako v příkladu 3. Získá se 1-[N-(2'-diethylaminoethyl)-karbamoyl]-2,4-bis(4"-methylbenzamido)-benzen o teplotě tání 178 až 179 °C. (Výtěžek 64 %.)

Analýsa:
Pro $C_{29}H_{34}N_4O_3$:

Vypočteno:
71,6 % C, 7,0 % H, 11,5 % N,

Nalezeno:
71,5 % C, 7,2 % H, 11,6 % N.

Příklad 20

Podobným způsobem jako v příkladu 1 se podrobí 1-[3'-dimethylaminopropoxy]-2,4-diaminobenzen-trihydrochlorid a 4-methoxybenzoylchlorid kondenzační reakci. Po skončení reakce se reakční směs extrahuje benzenem a benzenová vrstva se promyje vodou a suší uhličitánem draselným a odbarví silikagelem. Do benzenu se nechá probublávat plynný chlorovodík a vysrážený hydrochlorid se odfiltruje. Hydrochlorid se promyje směsí ethanolaceton, rozpustí ve vodném methanolu, přemění se na volnou bázi přidáním uhličitanu draselného a extrahuje se benzenem. Benzenová vrstva se

promyje vodou, suší a zahustí se do sucha. Zbytek se překrystaluje z ethanolu a získá se 1-(3'-dimethylpropoxy)-2,4-bis(4"-methoxybenzamido)-benzen o teplotě tání 171 až 172 °C. [Výtěžek 62 %.]

Analýsa:

Pro $C_{27}H_{31}N_3O_5$:

Vypočteno:

67,9 % C, 6,5 % H, 8,8 % N,

Nalezeno:

68,0 % C, 6,6 % H, 8,6 % N.

Příklad 21

Uhličitan draselný (17 g) se rozpustí ve vodě (40 ml) a do roztoku se přidá dioxan (90 ml). Ke směsi se přidá při teplotě 5 až 10 °C 1-(2'-diethylaminoethoxy)-2,4-diaminobenzen-trihydrochlorid (6,6 g) a 2-ethoxybenzoylchlorid (11 g) a potom se výsledná směs míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Potom se přidá do směsi 500 ml vody a nerozpuštěné látky se odfiltrují, promyjí se vodou a rozpustí se v acetonu. Roztokem se nechá probublávat plynný chlorovodík a k vysráženému hydrochloridu se přidá diethylether. Hydrochlorid se odfiltruje a překrystaluje z ethanolu. Získá se 6,8 g 1-(2'-diethylaminoethoxy)-2,4-bis(2"-ethoxybenzamido)-benzen-hydrochlorid o teplotě tání 194 až 195 °C.

Analýsa:

Pro $C_{30}H_{38}N_3O_5Cl$:

Vypočteno:

64,8 % C, 6,9 % H, 7,6 % N,

Nalezeno:

64,7 % C, 6,9 % H, 7,7 % N.

Příklad 22

Uhličitan draselný (4,2 g) a trihydrát octanu sodného (13 g) se rozpustí ve vodě (80 ml) a přidá se dioxan (80 ml). Ke směsi se přidá při teplotě 5 až 10 °C 1-(2'-diethylaminoethoxy)-2,4-diaminobenzen-trihydrochlorid (6,6 g) a potom 2-acetoxybenzoylchlorid (12 g) a míchá se 1 hodinu při této teplotě. Po ochlazení na teplotu místnosti se přidá ke směsi koncentrovaný vodný roztok amoniaku (30 ml) a nechá se stát 30 minut při teplotě místnosti. Po přidání 500 ml vody se pH směsi upraví na 8 a vysrážené krystaly se odfiltrují, promyjí vodou a suší. Krystaly se rozpustí v methanolu nasyceném plynným chlorovodíkem a roztok se zahustí do sucha. Po překrystalování zbytku z ethanolu se získá 5,9 g 1-(2'-diethylaminoethoxy)-2,4-bis(2"-hydroxybenzamido)-benzen-hydrochloridu o teplotě tání 216 až 217 °C.

Analýsa:

Pro $C_{26}H_{30}N_3O_5Cl$:

Vypočteno:

62,5 % C, 6,0 % H, 8,4 % N,

Nalezeno:

62,4 % C, 6,1 % H, 8,3 % N.

Příklad 23

Ke směsi uhličitanu draselného (2,8 g), octanu sodného (2,5 g), vody (30 ml) a dioxanu (40 ml) se přidá při teplotě 5 až 10 °C N-(2,4-diaminofenyl)-N'-methylpiperazin-trihydrochlorid (3,5 g) a potom 2-acetoxybenzoylchlorid (6 g) a poté se míchá 1 hodinu při stejné teplotě. Po přidání koncentrovaného vodného amoniaku (20 ml) se směs nechá stát 30 minut při teplotě místnosti a potom se přidá 300 ml vody. pH směsi se upraví zředěnou kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu 8, aby se vysrážely krystaly. Krystaly se promyjí vodou, suší a rozpustí v methanolu nasyceném plynným chlorovodíkem. Roztok se zahustí do sucha a zbytek se překrystaluje ze směsi methanol—voda. Získá se 2,9 g N-[2,4-bis(2'-hydroxybenzamido)-fenyl]-N'-methylpiperazin-hydrochloridu o teplotě tání 290 až 294 °C (rozklad).

Analýsa:

Pro $C_{25}H_{27}N_4O_4Cl$:

Vypočteno:

62,2 % C, 5,6 % H, 11,6 % N,

Nalezeno:

62,2 % C, 5,7 % H, 11,6 % N.

Příklad 24

Ke směsi uhličitanu draselného (120 g), vody (300 ml), dioxanu (600 ml) a 1-(3'-diethylaminopropoxy)-2,4-diaminobenzen-trihydrochloridu (47,2 g) se přidá po kapkách za míchání při teplotě 5 až 10 °C v dusíkové atmosféře 2-methoxybenzoylchlorid (73 g) a potom se směs míchá 30 minut při míchání při teplotě místnosti se přidají ke směsi 3 l vody a extrahuje se benzenem. Benzenová vrstva se promyje vodou, suší a zahustí se do sucha. Zbytek se překrystaluje ze směsi methanol—voda a potom se opět překrystaluje ze směsi benzen—hexan. Získá se 46 g 1-(3'-diethylaminopropoxy)-2,4-bis(2"-methoxybenzamido)-benzenu o teplotě tání 114 až 115 °C.

Analýsa:

Pro $C_{29}H_{35}N_3O_5$:

Vypočteno:

68,9 % C, 7,0 % H, 8,3 % N,

Nalezeno:

69,3 % C, 7,1 % H, 8,4 % N.

Příklad 25

Ke směsi uhličitanu draselného (12,4 g), trihydrátu octanu sodného (37 g), vody (240 ml) a dioxanu (240 ml) se přidá při 5 až 10 °C N-[2,4-diaminofenyl]-N'-methylpiperazin-trihydrochlorid (19 g) a ihned se přidá 2-methoxybenzoylchlorid (31 g). Směs se míchá 30 minut při 5 až 10 °C a potom 30 minut při teplotě místnosti. Ke směsi se přidá 1 l vody a potom 30 g uhličitanu draselného a směs se nechá stát přes noc, aby se vysrážely krystaly. Krystaly se odfiltrují, promyjí vodou, suší a překrystalují z ethylacetátu. Získá se 20 g N-[2,4-bis(2'-methoxybenzamido)-fenyl]-N'-methylpiperazinu o teplotě tání 177 až 178 °C.

Analýsa:

Pro $C_{27}H_{30}N_4O_4$:

Vypočteno:

68,3 % C, 6,4 % H, 11,8 % N,

Nalezeno:

68,2 % C, 6,4 % H, 11,9 % N.

Příklad 26

Podobným způsobem jako v příkladu 21 se podrobí 1-(2'-diethylaminoethoxy)-2,4-diaminobenzen-trihydrochlorid a 2-methoxybenzoylchlorid kondenzační reakci. Produkt ve formě čisté báze se překrystaluje z benzenu a získá se 1-(2'-diethylaminoethoxy)-2,4-bis(2'-methoxybenzamido)-benzen o teplotě tání 143 až 144 °C. (Výtěžek 69 %.)

Analýsa:

Pro $C_{28}H_{33}N_3O_5$:

Vypočteno:

68,4 % C, 6,6 % H, 8,6 % N,

Nalezeno:

68,7 % C, 6,9 % H, 8,5 % N.

Příklad 27

Podobným způsobem jako v příkladu 21 se podrobí 1-(2'-dimethylaminoethoxy)-2,4-diaminobenzen-trihydrochlorid a 2-methoxybenzoylchlorid kondenzační reakci. Produkt se extrahuje benzenem a bazická látka se převede z benzenové vrstvy do vodné vrstvy za použití zředěné kyseliny chlorovodíkové. Jestliže se její adiční sůl s kyselinou chlorovodíkovou nerozpouští, přidá se malé množství methanolu. Vodná vrstva se promyje benzenem a po úpravě pH přidavkem uhličitanu draselného na 9 až 10 se opět extrahuje benzenem. Extrakt se promyje vodou, suší uhličitanem draselným a zahustí do sucha. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití smě-

si benzen—methanol jako eluens a překrystaluje se z methanolu. Získá se 1-(2'-dimethylaminoethoxy)-2,4-bis(2'-methoxybenzamido)-benzen o teplotě tání v rozmezí 149 až 150 °C. (Výtěžek 62 %.)

Analýsa:

Pro $C_{26}H_{29}N_3O_5$:

Vypočteno:

67,4 % C, 6,3 % H, 9,1 % N,

Nalezeno:

67,3 % C, 6,3 % H, 9,1 % N.

Příklad 28

Ke směsi uhličitanu draselného (5 g), vody (30 ml) a dioxanu (30 ml) se přidá při 5 až 10 °C 1-(2'-diethylaminoethyl)-2,4-diaminobenzen-trihydrochlorid (3,9 g) a 2-ethoxybenzoylchlorid (5,4 g) a potom se míchá při stejné teplotě 1 hodinu. Ke směsi se přidá 200 ml vody a po úpravě pH na hodnotu 9 až 10 se směs extrahuje benzenem. Benzenová vrstva se promyje vodou a suší, a do benzenové vrstvy se nechá probublávat plynný chlorovodík, aby se vysrážely krystaly adiční soli s kyselinou chlorovodíkovou, které se překrystalují z isopropanolu. Krystaly se rozpustí ve vodě a po přidavku uhličitanu draselného se extrahuje benzenem. Extrakt se zahustí do sucha a zbytek se překrystaluje ze směsi tetrahydrofuran—diethylether—hexan. Získá se 4,0 gramu 1-(2'-diethylaminoethyl)-2,4-bis(2'-ethoxybenzamido)-benzenu o teplotě tání 91 až 92 °C.

Analýsa:

Pro $C_{30}H_{37}N_3O_4$:

Vypočteno:

71,5 % C, 7,4 % H, 8,3 % N,

Nalezeno:

71,7 % C, 7,5 % H, 8,1 % N.

Příklad 29

Ke směsi uhličitanu draselného (3,5 g), trihydrátu octanu sodného (11 g), vody (50 ml) a tetrahydrofuranu (60 ml) se přidá při 0 až 5 °C 1-(2'-dimethylaminoethyl)-2,4-diaminobenzen-trihydrochlorid (5 g) a 2-acetoxibenzoylechlorid (11 g) a míchá se 1 hodinu při 5 až 10 °C. Po přidání koncentrovaného vodného amoniaku (40 ml) se nechá reakční směs stát 30 minut při teplotě místnosti. Ke směsi se přidá 500 ml vody a pH se upraví na hodnotu 7 až 8. Nerozpustěné látky se odfiltrují, promyjí vodou, suší se a rozpustí v benzenu. Do benzenového roztoku se nechá probublávat plynný chlorovodík, aby se vysrážely krystaly adiční soli s kyselinou chlorovodíkovou. Překrystalováním krystalů z isopropanolu se

získá 4,8 g 1-(2'-dimethylaminoethyl)-2,4-bis(2''-hydroxybenzamido)-benzen-hydrochloridu o teplotě tání 245 až 247 °C (rozklad).

Analýsa:

Pro $C_{24}H_{26}N_3O_4Cl$:

Vypočteno:

63,2 % C, 5,7 % H, 9,2 % N,

Nalezeno:

63,2 % C, 5,7 % H, 8,9 % N.

Příklad 30

Ke směsi uhličitanu draselného (22 g), vody (80 ml) a dioxanu (90 ml) se přidá při 5 až 10 °C 1-[N-(2'-diethylaminoethyl)-karbamoyl]-2,4-diaminobenzen-trihydrochlorid (11 g). Potom se přidá ke směsi po kapkách během 30 minut, v dusíkové atmosféře 2-methoxybenzoylchlorid (11,2 g) a míchá se 1 hodinu při teplotě místnosti. K reakční směsi se přidá 500 ml vody a směs se extrahuje benzenem. Extrakt se promyje vodou a suší a uvádí se plynný chlorovodík, aby se vysrážely krystaly adiční soli s kyselinou chlorovodíkovou. Krystaly se překrystalují z ethanolu a získá se 11 g 1-[N-(2'-diethylaminoethyl)-karbamoyl]-2,4-bis(2''-methoxybenzamido)benzen-hydrochloridu o teplotě tání 181 až 182 °C.

Analýsa:

Pro $C_{29}H_{35}N_4O_5Cl$:

Vypočteno:

62,7 % C, 6,4 % H, 10,1 % N,

Nalezeno:

62,5 % C, 6,4 % H, 10,0 % N.

Příklad 31

Podobným způsobem jako v příkladu 30 se podrobí 1-[N-(2'-diethylaminoethyl)-karbamoyl]-3,5-diaminobenzen-trihydrochlorid a 2-methoxybenzoylchlorid kondenzační reakci a reakční směs se zpracuje, aby se získaly krystaly jako adiční sůl s kyselinou chlorovodíkovou. Překrystalováním krystalů z isopropanolu se získá 1-[N-(2'-diethylaminoethyl)-karbamoyl]-3,5-bis(2''-methoxybenzamido)-benzen-hydrochlorid o teplotě tání 187 až 189 °C. (Výtěžek 72 procent.)

Analýsa:

Pro $C_{29}H_{35}N_4O_5Cl$:

Vypočteno:

62,7 % C, 6,4 % H, 10,1 % N.

Nalezeno:

62,9 % C, 6,3 % H, 10,0 % N.

Příklad 32

Podobným postupem jako v příkladu 29 se podrobí 1-(2'-diethylaminoethyl)-2,4-diaminobenzotrihydrochlorid a 2-acetoxymethoxybenzoylchlorid kondenzační reakci a produkt se zpracuje. Získá se 1-(2'-diethylaminoethyl)-2,4-bis(2''-hydroxybenzamido)-benzenhydrochlorid o teplotě tání 246 až 248 °C (rozklad). (Výtěžek 49 %.)

Analýsa:

Pro $C_{26}H_{30}N_3O_4Cl$:

Vypočteno:

64,5 % C, 6,2 % H, 8,7 % N.

Nalezeno:

64,3 % C, 6,0 % H, 8,9 % N.

Příklad 33

Surový 1-(2'-diethylaminoethoxy)-2,4-bis-(2''-hydroxybenzamido)-benzen jako volná báze (3 g), získaný podle příkladu 22, se rozpustí v acetonhydridu (20 ml). Roztok se nechá stát přes noc a potom se nechá probublávat do roztoku plynný chlorovodík, aby se získal příslušný hydrochlorid, a za sníženého tlaku se zahustí do sucha. Zbytek se překrystaluje z acetonu a získá se 2,1 g 1-(2'-diethylaminoethoxy)-2,4-bis(2''-acetoxybenzamido)-benzen-hydrochloridu o teplotě tání 168 až 170 °C.

Analýsa:

Pro $C_{30}H_{34}N_3O_7Cl$:

Vypočteno:

61,7 % C, 5,9 % H, 7,2 % N.

Nalezeno:

61,8 % C, 6,2 % H, 7,0 % N.

Příklad 34

Podobným způsobem jako v příkladu 33 se nechá reagovat surový N-[2,4-bis(2'-hydroxybenzamido)-fenyl]-N'-methylpiperazin jako volná báze (1 g), získaný podle příkladu 23, aby se získal krystalický produkt. Krystaly se překrystalují z isopropanolu a získá se 0,5 g N-[2,4-bis(2'-acetoxybenzamido)-fenyl]-N'-methylpiperazin-hydrochloridu o teplotě tání 228 až 230 °C (rozklad).

Analýsa:

Pro $C_{29}H_{31}N_4O_6Cl$:

Vypočteno:

61,4 % C, 5,5 % H, 9,9 % N.

Nalezeno:

61,0 % C, 5,5 % H, 9,7 % N.

Příklad 35

Podobným způsobem jako v příkladu 21 se podrobí 1-(2'-diethylaminoethyl)-2,4-diaminobenzen-trihydrochlorid a 2-methoxybenzoylchlorid kondenzační reakci. Po skončení reakce se směs extrahuje benzenem a benzenová vrstva se promyje vodou a suší. Do benzenové vrstvy se nechá probublávat plynný chlorovodík, aby se krystaly vysrážely jako příslušná adiční sůl s kyselinou chlorovodíkovou. Krystaly se odfiltrují a překrystalují z isopropanolu. Získá se 1-(2'-diethylaminoethyl)-2,4-bis(2''-methoxybenzamido)-benzen-hydrochlorid o teplotě tání 188 až 189 °C. (Výtěžek 64 %.)

Analýsa:
Pro $C_{28}H_{34}N_3O_4Cl$:

Vypočteno:
65,7 % C, 6,7 % H, 8,2 % N.

Nalezeno:
65,4 % C, 6,7 % H, 8,0 % N.

Příklad 36

Podobným způsobem jako v příkladu 30 se podrobí 1-[N-(3'-diethylaminopropyl)-karbamoyl]-2,4-diaminobenzen-trihydrochlorid a 2-methoxybenzoylchlorid kondenzační reakci a potom se reakční směs zpracuje podobným způsobem jako v příkladu 30, aby se získala příslušná adiční sůl s kyselinou chlorovodíkovou. Sůl se překrystaluje z isopropanolu, převede se na volnou bázi a potom se překrystaluje ze směsi benzen—diethylether. Získá se 1-[N-(3'-diethylaminopropyl)-karbamoyl]-2,4-bis(2''-methoxybenzamido)-benzen o teplotě tání v rozmezí 107 až 108 °C. (Výtěžek 67 %.)

Analýsa:
Pro $C_{30}H_{36}N_4O_5$:

Vypočteno:
67,6 % C, 6,6 % H, 10,5 % N.

Nalezeno:
67,8 % C, 6,8 % H, 10,5 % N.

Příklad 37

Podobným způsobem jako v příkladu 27 se podrobí 1-(3'-dimethylaminopropoxy)-2,4-diaminobenzen-trihydrochlorid a 2-methoxybenzoylchlorid kondenzační reakci a reakční směs se zpracuje podobným způsobem jako v příkladu 27, aby se získala adiční sůl s kyselinou chlorovodíkovou. Překrystalováním soli z isopropanolu se získá 1-(3'-dimethylaminopropoxy)-2,4-bis(2''-methoxybenzamido)-benzen-hydrochlorid o teplotě tání 180 až 181 °C. (Výtěžek 68 %.)

Analýsa:
Pro $C_{27}H_{32}N_3O_5Cl$:

Vypočteno:
63,1 % C, 6,3 % H, 8,2 % N.

Nalezeno:
62,9 % C, 6,3 % H, 8,3 % N.

Příklad 38

Podobným způsobem jako v příkladu 27 se podrobí 1-(2'-dimethylamino-2',2'-dimethylethoxy)-2,4-diaminobenzen-trihydrochlorid a 2-methoxybenzoylchlorid kondenzační reakci a reakční produkt ve formě volné báze se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluens: $CHCl_3$:methanol = 10:1) a získá se 1-(2'-dimethylamino-2',2'-dimethylethoxy)-2,4-bis(2''-methoxybenzamido)-benzen jako bezbarvý amorfní prášek. (Výtěžek 52 %.)

Analýsa:
Pro $C_{28}H_{33}N_3O_5$:

Vypočteno:
68,4 % C, 6,8 % H, 8,6 % N.

Nalezeno:
68,3 % C, 7,1 % H, 8,5 % N.

Infračervené spektrum (KBr tableta) (cm^{-1}):
3330, 2900, 1660, 1590, 1540, 1480, 1300, 1020, 750.

Magnetické rezonanční spektrum ($CDCl_3$ roztok, δ):
3,98 (6H, s),
3,87 (2H, s),
2,20 (6H, s),
1,12 (6H, s).

Příklad 39

Podobným způsobem jako v příkladu 27 se podrobí 2,4-diamino-N-methyl-N-(2'-dimethylaminoethyl)-anilin-trihydrochlorid a 2-methoxybenzoylchlorid kondenzační reakci a produkt ve formě volné báze se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluens: $CHCl_3$:methanol = 10:1) a získá se 2,4-bis(2'-methoxybenzamido)-N-methyl-N-(2''-dimethylaminoethyl)-anilin jako bezbarvý amorfní prášek. (Výtěžek 51 %.)

Analýsa:
Pro $C_{27}H_{32}N_4O_4$:

Vypočteno:
68,0 % C, 6,8 % H, 11,8 % N.

Nalezeno:
68,0 % C, 6,9 % H, 11,5 % N.

Infračervené spektrum (KBr tableta)

(cm^{-1}):

3340, 3270, 2900, 1660, 1600, 1540, 1470, 1290, 1020, 750.

Magnetické rezonanční spektrum (CDCl_3 roztok, δ):

3,98 (6H, s),
3,09 (2H, t, $J = 9 \text{ Hz}$),
2,69 (3H, s),
2,30 (2H, t, $J = 9 \text{ Hz}$),
2,07 (6H, s).

Příklad 40

Podobným způsobem jako v příkladu 35 se podrobí 1-[2'-(N-morfolino)-ethyl]-2,4-diaminobenzen-trihydrochlorid a 2-methoxybenzoylchlorid kondenzační reakci a reakční směs se zpracuje stejným způsobem jako v příkladu 35. Získá se 1-[2'-(N-morfolino)-ethyl]-2,4-bis(2''-methoxybenzamido)-benzen-hydrochlorid o teplotě tání 220 až 221 °C. (Výtěžek 59 %.)

Analýsa:

Pro $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_5\text{Cl}$:

63,9 % C, 6,1 % H, 8,0 % N.

Nalezeno:

63,7 % C, 6,0 % H, 7,9 % N.

Příklad 41

Podobným způsobem jako v příkladu 35 se podrobí 1-[2'-(N-piperidino)-ethyl]-2,4-diaminobenzen-trihydrochlorid a 2-methoxybenzoylchlorid kondenzační reakci a reakční směs se zpracuje podobně jako v příkladu 35, aby se získal produkt jako adiční sůl s kyselinou chlorovodíkovou. Sůl se překrystaluje z isopropanolu, převede na odpovídající volnou bázi a potom se opět překrystaluje ze směsi benzen—diethylether. Získá se 1-[2'-(N-piperidino)-ethyl]-2,4-bis(2''-methoxybenzamido)-benzen o teplotě tání 127 až 128 °C. (Výtěžek 60 %.)

Analýsa:

Pro $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4$:

Vypočteno:

71,4 % C, 6,8 % H, 8,6 % N.

Nalezeno:

71,3 % C, 6,9 % H, 8,8 % N.

Příklad 42

Podobným způsobem jako v příkladu 30 se podrobí 1-[N-(2'-diethylaminoethyl)-karbamoyl]-2,5-diaminobenzen-trihydrochlorid a 2-methoxybenzoylchlorid kondenzační reakci a reakční směs se zpracuje podobným způsobem jako v příkladu 30. Získá se 1-[N-(2'-diethylaminoethyl)-karbamoyl]-2,5-bis(2''-methoxybenzamido)-benzen o teplotě tání 172 až 173 °C. (Výtěžek 71 %.)

yl]-2,5-bis(2''-methoxybenzamido)-benzen-hydrochlorid o teplotě tání 213 až 214 °C (rozklad). (Výtěžek 67 %.)

Analýsa:

Pro $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_5\text{Cl}$:

Vypočteno:

62,7 % C, 6,4 % H, 10,1 % N.

Nalezeno:

62,6 % C, 6,2 % H, 9,8 % N.

Příklad 43

Podobným způsobem jako v příkladu 13 se podrobí 1-[N-(3'-dimethylaminopropyl)-karbamoyl]-2,4-diaminobenzen-trihydrochlorid a 2-methylbenzoylchlorid kondenzační reakci a reakční směs se zpracuje podobně jako v příkladu 13. Získá se 1-[N-(3'-dimethylaminopropyl)-karbamoyl]-2,4-bis(2''-methylbenzamido)-benzen o teplotě tání 164 až 165 °C. (Výtěžek 68 %.)

Analýsa:

Pro $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4$:

Vypočteno:

71,2 % C, 6,8 % H, 11,9 % N.

Nalezeno:

70,9 % C, 6,9 % H, 11,7 % N.

Příklad 44

Podobným způsobem jako v příkladu 13 se podrobí 1-[N-(3'-dimethylaminopropyl)-karbamoyl]-2,4-diaminobenzen-trihydrochlorid a 4-methylbenzoylchlorid kondenzační reakci a reakční směs se zpracuje podobně jako v příkladu 13. Získá se 1-[N-(3'-dimethylaminopropyl)-karbamoyl]-2,4-bis(4''-methylbenzamido)-benzen o teplotě tání 195 až 196 °C. (Výtěžek 63 %.)

Analýsa:

Pro $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4$:

Vypočteno:

71,2 % C, 6,8 % H, 11,9 % N.

Nalezeno:

71,1 % C, 6,7 % H, 11,9 % N.

Příklad 45

Podobným způsobem jako v příkladu 13 se podrobí 1-[N-(3'-dimethylaminopropyl)-karbamoyl]-2,4-diaminobenzen-trihydrochlorid a 3-methylbenzoylchlorid kondenzační reakci a reakční směs se zpracuje podobně jako v příkladu 13. Získá se 1-[N-(3'-dimethylaminopropyl)-karbamoyl]-2,4-bis(3''-methylbenzamido)-benzen o teplotě tání 172 až 173 °C. (Výtěžek 71 %.)

Analýsa:
Pro $C_{28}H_{32}N_3O_4$:

Vypočteno:
71,2 % C, 6,8 % H, 11,9 % N.

Nalezeno:
71,3 % C, 6,7 % H, 11,7 % N.

Příklad 46

Podobným způsobem jako v příkladu 13 se podrobí 1-[N-(3'-dimethylaminopropyl)-karbamoyl]-2,4-diaminobenzen-trihydrochlorid a 2-methoxy-4-methylbenzoylchlorid kondenzační reakci a reakční směs se zpracuje podobně jako v příkladu 13. Získá se 1-[N-(3'-dimethylaminopropyl)-karbamoyl]-2,4-bis(2"-methoxy-4"-methylbenzamido)-benzen o teplotě tání 127 až 129 °C. [Výtěžek 60 %.]

Analýsa:
Pro $C_{30}H_{36}N_4O_5$:

Vypočteno:
67,7 % C, 6,8 % H, 10,5 % N.

Nalezeno:
67,5 % C, 6,9 % H, 10,4 % N.

Příklad 47

Podobným způsobem jako v příkladu 13 se podrobí 1-[N-(3'-dimethylaminopropyl)-karbamoyl]-2,4-diaminobenzen-trihydrochlorid a benzoylchlorid kondenzační reakci a reakční směs se zpracuje podobně jako v příkladu 13. Získá se 1-[N-(3'-dimethylaminopropyl)-karbamoyl]-2,4-bis(benzamido)-benzen o teplotě tání 196 až 197 °C. [Výtěžek 66 %.]

Analýsa:
Pro $C_{26}H_{28}N_4O_3$:

Vypočteno:
70,3 % C, 6,4 % H, 12,6 % N.

Nalezeno:
70,2 % C, 6,4 % H, 12,5 % N.

Příklad 48

Podobným způsobem jako v příkladu 6 se podrobí 1-(2'-diethylaminoethoxy)-2,4-diaminobenzen-trihydrochlorid a 2-ethoxybenzoylchlorid kondenzační reakci a reakční směs se zpracuje podobně jako v příkladu 6. Získá se 1-(2'-diethylaminoethoxy)-2,4-bis(2"-ethoxybenzamido)-benzen o teplotě tání 194 až 195 °C. [Výtěžek 55 %.]

Analýsa:
Pro $C_{30}H_{38}N_3O_5Cl$:

Vypočteno:
64,8 % C, 6,9 % H, 7,6 % N.

Nalezeno:
65,0 % C, 6,8 % H, 7,6 % N.

Příklad 49

Podobným způsobem jako v příkladu 6 se podrobí 1-[3'-(N-piperidino)-propoxy]-2,4-diaminobenzen-trihydrochlorid a 2-methylbenzoylchlorid kondenzační reakci a reakční směs se zpracuje podobně jako v příkladu 6. Získá se 1-[3'-(N-piperidino)-propoxy]-2,4-bis(2"-methylbenzamido)-benzen o teplotě tání 77 až 79 °C. [Výtěžek 65 %.]

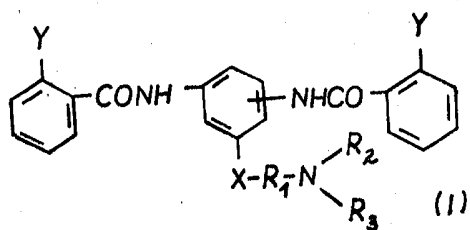
Analýsa:
Pro $C_{28}H_{35}N_3O_3$:

Vypočteno:
73,5 % C, 7,5 % H, 8,9 % N.

Nalezeno:
73,6 % C, 7,4 % H, 8,7 % N.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

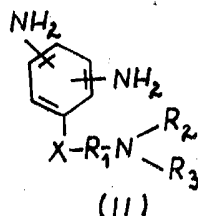
1. Způsob přípravy bis(benzamido)-benzenového derivátu obecného vzorce I



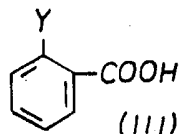
kde

X je přímá vazba, kyslík, —CONH— nebo —N—,
 |
 R4

R1 je přímý nebo rozvětvený alkylen s 1 až 4 atomy uhlíku, R2 a R3 jsou stejné nebo rozdílné a představují alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo R2 a R3 tvoří společně s atomem dusíku, na který jsou vázány, šestičlenný heterocyklický kruh, jehož jedním členem může být kyslík a R4 je alkyl s 1 až 4 atomy kyslíku a může být připojen k R2 nebo R3, a Y je hydroxyskupina, alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo alkanoyloxyskupina se 2 až 4 atomy uhlíku, vyznačený tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



kde X, R1, R2 a R3 mají výše definovaný význam, se sloučeninou obecného vzorce III



kde Y má výše definovaný význam, nebo jejím funkčním derivátem, jako halogenidem, anhydridem nebo esterem nebo anhydridem uvedených sloučenin a uhličitě, sírové, fosforečné nebo sulfonové kyseliny.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím,

že se reakce provádí při teplotě v rozmezí —10 až 50 °C.

3. Způsob podle bodu 2 vyznačený tím, že se reakce provádí při teplotě v rozmezí 0 až 10 °C.

4. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že se reakce provádí ve vodě nebo organickém rozpouštědle, jako benzen, toluen, tetrahydrofuran, diethylether, dioxan, dimethylformamid, chloroform, methylenchlorid nebo acetonitril.

5. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že se reakce provádí za přítomnosti anorganické zásady jako octanu draselného, octanu sodného, uhličitanu draselného, uhličitanu sodného, hydroxidu sodného, octanu vápenatého nebo uhličitanu vápenatého nebo terciárního aminu — organické zásady jako pyridinu, triethylaminu nebo dimethylanilinu.

6. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že se sloučenina vzorce II aktivuje chloridem fosforitým, methylchlorfosforitanem nebo ethylchlorfosforitanem.

7. Způsob podle bodu 6 vyznačený tím, že se reakce provádí při teplotě v rozmezí teploty místnosti až teploty varu rozpouštědla pod zpětným chladičem.

8. Způsob podle bodu 6 vyznačený tím, že se reakce provádí v inertním rozpouštědle jako benzen, toluen, xylenu, dioxanu nebo tetrahydrofuranu.

9. Způsob podle bodu 8 vyznačený tím, že se reakce provádí za přítomnosti terciárního aminu — organické zásady, jako pyridinu, triethylaminu, dimethylanilinu nebo pikolinu.

10. Způsob podle bodu 6 vyznačený tím, že se reakce provádí v bazickém rozpouštědle jako pyridinu, triethylaminu, dimethylanilinu nebo pikolinu.

11. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že se reakce provádí za přítomnosti N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu, N-cyklohexyl-N'-morfolino-ethylkarbodiimidu, N,N'-diethylkarbodiimidu, difenylketen-N-cyklohexyliminu, pentamethylenketen-N-cyklohexyliminu, triethylfosforitanu, ethylpolyfosfátu nebo isopropylpolyfosfátu.

12. Způsob podle bodu 11 vyznačený tím, že se reakce provádí při teplotě v rozmezí teploty místnosti až teploty varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem.

13. Způsob podle bodu 11 vyznačený tím, že se reakce provádí v inertním rozpouštědle jako tetrahydrofuranu nebo chloroformu.