

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 19.01.1967 (P. 118580)

Pierwszeństwo: 22.01.1966 dla zastrz. 1-3
24.01.1966 dla zastrz. 4
Japonia

Opublikowano: 31.07.1974

Kl. 12o,16

MKP C07c 103/30

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Współtwórcy wynalazku: Akira Morimoto, Yoshihisa Saito

Właściciel patentu: Société d'Etudes Scientifiques et Industrielles de
l'Ile-de-France, Paryż (Francja)**Sposób wytwarzania N-podstawionych aminoalkilowych
2-alkoksy-5-chlorowcobenzamidów**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania N-podstawionych aminoalkilowych 2-alkoksy-5-chlorowcobenzamidów o ogólnym wzorze 4, w którym R_1 oznacza rodnik alkoksylowy o 1—5 atomach węgla, R_2 oznacza rodnik nitrowy lub aminowy, X oznacza atom chlorowca takiego jak chlor, brom, fluor, R' oznacza rodnik alkilenowy, taki jak rodnik metylenowy, etylenowy, propylenowy, 2-metylopropylenowy, butylenowy lub pentylenowy, a R'' oznacza grupę jedno- lub dwualkiloaminową, w której rodniki alkilowe ewentualnie są ze sobą związane, tworząc pierścień heterocykliczny zawierający azot, tlen lub siarkę, taki jak pierścień morfolinyowy, piperolidowy, piperidylowy, imidazolidylowy, tiazolidylowy, piperazynowy, polegający na tym, że 2-alkoksy-5-chlorowcobenzonitryl o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 , R_2 i X mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z alkoholem o ogólnym wzorze R_3OH , w którym R_3 oznacza rodnik alkilowy o 1—5 atomach węgla, w obecności katalizatora i wytworzony ester alkilowy kwasu 2-alkoksy-5-chlorowcobenzimidowego o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , X i R_3 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z pierwszorzędową aminą o ogólnym wzorze $H_2N-R'-R''$, w którym R' i R'' mają wyżej podane znaczenie, a następnie wytworzoną sól N-podstawioną aminoalkilową 2-alkoksy-5-chlorowcobenzamidyny o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 , R_2 , R' i R'' mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie w postaci soli podwójnej, w którą sól może być łatwo

2

przetworzona, poddaje się hydrolizie i otrzymuje N-podstawiony aminoalkilowy 2-alkoksy-5-chlorowcobenzamid o ogólnym wzorze 4, w którym R_1 , R_2 , X, R' i R'' mają wyżej podane znaczenie i ewentualnie otrzymany związek przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem.

2-alkoksy-4-nitro-5-chlorowcobenzonitryle o wzorze 1, w którym R_1 i X mają wyżej podane znaczenie, a R_2 oznacza rodnik nitrowy, wytwarza się przez poddanie reakcji 4-nitro-5-chlorowco-o-tolidyny z azotynem w obecności kwasu i działanie na otrzymany związek dwuazowy wodą, a następnie poddanie otrzymanego 2-metylo-4-chlorowco-5-nitrofenolu alkilowaniu za pomocą siarczanu dwualkilowego i z kolei poddanie otrzymanego 2-alkoksy-4-nitro-5-chlorowcotoluenu działaniu kwasem azotowym pod zwiększonym ciśnieniem.

2-alkoksy-4-amino-5-chlorowcobenzonitryle o wzorze 1, w którym R_1 i X mają wyżej podane znaczenie, a R_2 oznacza rodnik aminowy wytwarza się przez poddanie reakcji 3-alkanoloamino-4-chlorowcofenolu z bezwodnikiem węglowym w obecności bezwodnego węglanu potasowego. Po zakwaszeniu otrzymany kwas 4-alkanoloamino-5-chlorowco-salicylowy poddaje się alkilowaniu siarczanem dwualkilowym i wytworzony 2-alkoksy-4-alkanoloamino-5-chlorowcobenzoetan zadaje się amoniakiem, po czym wytworzony benamid odwadnia się za pomocą tlenochlorku fosforu do odpowiedniego nitrylu.

W sposobie według wynalazku benzonitryle o wzorze 1 poddaje się reakcji z alkoholem o wzorze R_3OH , w których to wzorach wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, w obecności kwaśnego katalizatora, takiego jak kwas chlorowodorowy, inne kwasy chlorowodorowe, aromatyczne kwasy sulfonowe lub trójfluorek boru. Reakcję prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku, np. w dwuoksanie lub w alkoholu o wzorze R_3OH użytym w reakcji w nadmiarze. Reakcję prowadzi się w temperaturze otoczenia lub obniżonej przez oziębienie.

Wytworzoną w ten sposób sól estru alkilowego kwasu 2-alkoksy-5-chlorowcobenzimidowego o wzorze 2 wyodrębnia się i ewentualnie poddaje reakcji z pierwszorzędową aminą o wzorze $N_2 N-R'-R''$ i otrzymuje N-podstawioną 2-alkoksy-5-chlorowcobenzamidynę o wzorze 3. Reakcję prowadzi się bez rozpuszczalnika lub z rozpuszczalnikiem stosując na ogół rozpuszczalnik obojętny, taki jak metanol lub etanol, w temperaturze otoczenia lub podwyższonej przez ogrzewanie.

W celu otrzymania soli podwójnych z soli pojedynczych 2-alkoksy-4-amino lub nitro/-5-chlorowcobenzamidyn otrzymanych w sposób wyżej opisany, sole pojedyncze poddaje się krystalizacji z rozpuszczalnika zawierającego żądany kwas, np. chlorowodor, kwas siarkowy, kwas azotowy, kwas octowy, trójfluorek boru, aromatyczne kwasy sulfonowe i inne. Wolne zasady otrzymuje się przez rozpuszczenie soli pojedynczych w roztworze alkalicznym i ekstrakcję rozpuszczalnikiem, a następnie odparowanie rozpuszczalnika do suchości.

Benzamidy o wzorze 4, odpowiadające 2-alkoksy-4/-amino lub nitro/-5-chlorowcobenzamidynom, otrzymuje się przez hydrolizę soli pojedynczych albo podwójnych tych związków w obecności rozpuszczalnika, takiego jak woda i alkohol metylowy albo etylowy, na ogół w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika.

Benzamidy otrzymane sposobem według wynalazku wykazują właściwości farmakologiczne, takie jak przeciwbólowe, przeciwspasmatyczne, uspokajające, znieczulające i przeciwwymiotne.

2-alkoksy-4/-amino lub nitro/-5-chlorowcobenzonitryle o wzorze 1, estry alkilowe kwasów 2-alkoksy-4/-amino lub nitro/-5-chlorowcobenzimidowych o wzorze 2, jak również ich sole i N-podstawione 2-alkoksy-4/-amino lub nitro/-5-chlorowcobenzamidyny lub ich sole, o wzorze 3, w których to wzorach wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, są związkami nowymi.

Następujące przykłady wyjaśniają sposób według wynalazku lecz nie ograniczają jego zakresu.

P r z y k ł a d I. Wytworzenie N-(2-dwuetyloaminoetylo) -2-metoksy-4-nitro-5-chlorobenzamidyny. Do roztworu 1 g 2-metoksy-4-nitro-5-chlorobenzonitrylu w 25 ml absolutnego metanolu, oziębionego do temperatury 0—5°C wprowadzono chlorowodor do uzyskania wagi mieszaniny reakcyjnie 18,2 g, po czym pozostawiono w szafie chłodniczej w ciągu 24 godzin, a następnie odsączono i przesącz odparowano do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną pozostałość odsączono i osad przemyto 20 ml bezwodnego eteru, otrzymując 1,3 g

chlorowodoru estru metylowego kwasu 2-metoksy-4-nitro-5-chlorobenzimidowego. Otrzymany produkt rozpuszczono w 16 ml absolutnego metanolu i do roztworu mieszając dodano w temperaturze pokojowej 0,6 g dwuetyloaminoetyloaminy rozpuszczonej w 4 ml metanolu, po czym mieszaninę reakcyjną pozostawiono w temperaturze pokojowej w ciągu 15 godzin. Metanol odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość przekrystalizowano z mieszaniny metanolu i eteru nasyconej chlorowodorem. Otrzymano dwuchlorowodorek N-(2-dwuetyloaminoetylo) -2-metoksy-4-nitro-5-chlorobenzamidyny o temperaturze topnienia 211—213°C (rozkład) w ilości 0,4 g co stanowi 21,5% wydajności teoretycznej.

Analiza:

Obliczono %: C 41,84; H — 5,73; N 13,95; Cl 26,53
Otrzymano %: C 41,31; H — 5,70; N 13,73; Cl 26,15

P r z y k ł a d II. Wytworzenie N-(2-dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-4-amino-5-chlorobenzamidyny. Do roztworu 1 g 2-metoksy-4-amino-5-chlorobenzonitrylu w 30 ml bezwodnego czterowodorofuranu i 20 ml bezwodnego metanolu, oziębionego do temperatury 0—5°C wprowadzono chlorowodor do uzyskania wagi mieszaniny reakcyjnej 32,2 g, po czym pozostawiono w szafie chłodniczej w ciągu 24 godzin, a następnie odsączono i przesącz odparowano do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną pozostałość rozpuszczono w bezwodnym eterze i poddano krystalizacji. Po odsączeniu osad poddano powtórnej krystalizacji z mieszaniny eteru i metanolu. Otrzymano 0,5 g chlorowodoru estru metylowego kwasu 2-metoksy-4-amino-5-chlorobenzimidowego o temperaturze topnienia 232—234°C. Produkt rozpuszczono w 10 ml absolutnego metanolu i do roztworu dodano mieszając, w temperaturze pokojowej, roztwór 0,5 g dwuetyloaminoetyloaminy w 2 ml absolutnego metanolu, po czym pozostawiono mieszaninę w temperaturze pokojowej w ciągu 24 godzin, a następnie odparowano metanol pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przekrystalizowano z mieszaniny eteru i metanolu, otrzymując 0,6 g dwuchlorowodoru N-(2-dwuetyloaminoetylo) -2-metoksy-4-amino-5-chlorobenzamidyny o temperaturze topnienia 186—187°C (rozkład).

Analiza:

Obliczono: % C 50,15; H 7,25; N 16,72; Cl 21,19
Otrzymano %: C 50,16; H 7,48; N 16,83; Cl 21,36

P r z y k ł a d III. Wytworzenie N-(2-dwuetyloaminoetylo) -2-metoksy-4-nitro-5-chlorobenzamidu. Roztwór 0,2 g dwuchlorowodoru N-(2-dwuetyloaminoetylo) -2-metoksy-4-nitro-5-chlorobenzamidyny w 4 ml 50% etanolu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w temperaturze wrzenia w ciągu 14 godzin, po czym etanol odparowano i pozostałość wiano do 3 ml 10% kwasu solnego. Po przesączeniu przesącz zalkalizowano 10% roztworem wodnym wodorotlenku sodu i wyekstrahowano

octanem etylu, po czym ekstrakt przemycy wodą i wysuszono. Po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymano N- (2 - dwuetyloaminoetylo) - 2 - metoksy - 4 - nitro - 5 - chlorobenzamid w postaci brunatnego oleju. Otrzymany oleisty produkt rozpuszczono w mieszaninie eteru i alkoholu a następnie wysyciono chlorowodorem. Wytrącony osad odsączono i przemycy mieszaniną alkoholu i eteru, otrzymując 0,1 g N- (2 - dwuetyloaminoetylo) - 2 - metoksy - 4 - nitro - 5 - chlorobenzamidu w postaci chlorowodoru, o temperaturze topnienia 182—186°C (rozkład).

Analiza:

Obliczono %: C 45,91; H 5,78; N 11,47; Cl 19,36
Znaleziono %: C 45,87; H 6,21; N 11,40; Cl 19,31

Przykład IV. Wytworzenie N - (2 - dwuetyloaminoetylo) - 2 - metoksy - 4 - amino - 5 - chlorobenzamidu. Roztwór 0,4 g N' - (2 - dwuetyloaminoetylo) - 2 - metoksy - 4 - amino - 5 - chlorobenzamidyny w 20 ml 50% etanolu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w temperaturze wrzenia w ciągu 10 godzin, po czym etanol odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Wytrącone kryształy odsączono, a następnie rozpuszczono na gorąco w 30 ml benzenu i nierozpuszczalny osad odsączono, a przesącz odparowano do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem. Jako pozostałość otrzymano 50 mg N - (2 - dwuetyloaminoetylo) - 2 - metoksy - 4 - amino - 5 - chlorobenzamidu o temperaturze topnienia 139—142°C, który oczyszczono przez powtórnią krystalizację z benzenu, otrzymując 40 mg związku o temperaturze topnienia 143—145°C.

Analiza:

Obliczono %: C 55,88; H 7,40; N 14,2; Cl 11,83
Znaleziono %: C 56,08; H 7,42; N 13,97; Cl 11,74

Przykład V. Wytworzenie N - (morfolinoetylo) - 2 - metoksy - 4 - amino - 5 - chlorobenzamidu. Do roztworu 0,5 g chlorowodoru estru metylowego kwasu 2 - metoksy - 4 - amino - 5 - chlorobenzamidowego, otrzymanego w sposób jak opisano w przykładzie II, w 10 ml bezwodnego metanolu, dodano roztwór 0,5 g morfolinoetyloaminy w 2 ml bezwodnego metanolu i postępowano dalej w taki sam sposób jak opisano w przykładzie IV. Otrzymano N - (morfolinoetylo) - 2 - metoksy - 4 - amino - 5 - chlorobenzamid o temperaturze topnienia 200—201°C.

Przykład VI. Wytworzenie N - (piperydynoetylo) - 2 - metoksy - 4 - amino - 5 - chlorobenzamidu. Postępowano w taki sam sposób jak w przykładzie V z tą różnicą, że zamiast morfolinoetyloaminy użyto równoważną ilość piperydynoetyloaminy. Otrzymano N - (piperydynoetylo) - 2 - metoksy - 4 - amino - 5 - chlorobenzamid o temperaturze topnienia 169—170°C.

Przykład VII. Wytworzenie N - (4 - metylopiperazyno - 1 - etylo) - 2 - metoksy - 4 - ami-

no - 5 - chlorobenzamidu. Postępowano w taki sam sposób jak w przykładzie V z tą różnicą, że zamiast morfolinoetyloaminy użyto równoważną ilość metylopiperazynoetyloaminy. Otrzymano N - (4 - metylopiperazyno - 1 - etylo) - 2 - metoksy - 4 - amino - 5 - chlorobenzamid o temperaturze topnienia 206°C.

Przykład VIII. Wytworzenie N - (etyloaminoetylo) - 2 - metoksy - 4 - amino - 5 - chlorobenzamidu. Postępowano w taki sam sposób jak w przykładzie V z tą różnicą, że zamiast morfolinoetyloaminy użyto równoważną ilość N - etyloetylenodwuaminy. Otrzymano N - (etyloaminoetylo) - 2 - metoksy - 4 - amino - 5 - chlorobenzamidu o temperaturze topnienia 144°C.

Zastrzeżenia patentowe

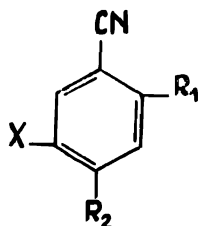
1. Sposób wytwarzania N- podstawionych aminoalkilowych 2 - alkoksy - 5 - chlorowcobenzamidów o ogólnym wzorze 4, w którym R_1 oznacza rodnik alkoksylowy o 1—5 atomach węgla, R_2 oznacza rodnik nitrowy lub aminowy, X oznacza atom chlorowca, takiego jak chlor, brom, fluor, R' oznacza rodnik alkilenowy, taki jak rodnik metylenowy, etylenowy, propylenowy, 2-metylopropylenowy, butylenowy lub pentylenowy, a R'' oznacza grupę jedno- lub dwualkiloaminową, w której rodniki alkilowe ewentualnie są ze sobą związane, tworząc pierścień heterocykliczny zawierający azot, tlen lub siarkę, taki jak pierścień morfolinowy, piperidynowy, piperazynowy, **znamienny tym**, że 2 - alkoksy - 5 - chlorowcobenzonitryl o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 , R_2 i X mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z alkoholem o ogólnym wzorze R_3OH , w którym R_3 oznacza rodnik alkilowy o 1—5 atomach węgla, w obecności katalizatora i wytworzony ester alkilowy kwasu 2 - alkoksy - 5 - chlorowcobenzimidowego o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , X i R_3 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z pierwszorzędową aminą o ogólnym wzorze $HN-R'-R''$, w którym R' i R'' mają wyżej podane znaczenie, a następnie wytworzoną sól N - podstawioną aminoalkilową 2 - alkoksy - 5 - chlorowcobenzamidyny o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 , R_2 , X, R' i R'' mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie przeprowadzoną w postaci soli podwójnej poddaje się hydrolizie i otrzymuje N - podstawiony aminoalkilowy 2 - alkoksy - 5 - chlorowcobenzamid o ogólnym wzorze 4, w którym R_1 , R_2 , X, R' i R'' mają wyżej podane znaczenie i ewentualnie otrzymany związek przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem.

2. Sposób według zastr. 1, **znamienny tym**, że jako substrat stosuje się nitryl o wzorze 1, w którym R_1 i X mają znaczenie jak w zastr. 1, a R_2 oznacza rodnik nitrowy, wytworzony w ten sposób, że 4 - nitro - 5 - chlorowco - o - toluidynę poddaje się reakcji z azotynem w obecności kwasu i na otrzymany związek dwuazowy działa się wodą uzyskując 2 - metylo - 4 - chlorowco - 5 - nitrofenol, który z kolei poddaje się alkilowaniu za pomocą

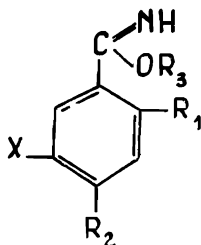
siarczanu dwualkilowego do 2 - alkoksy - 4 - nitro - 5 - chlorowcitoluenu i na ten następnie działa się kwasem azotowym pod zwiększonym ciśnieniem.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako substrat stosuje się nityl o wzorze 1, w którym R_1 i X mają znaczenie jak w zastrz. 1, a R_2 oznacza rodnik aminowy, wytworzony w ten sposób, że 3 - alkanoloamino - 4 - chlororowcofenol poddaje się reakcji z bezwodnikiem węglowym w obecności bezwodnego węgla potasowego, po czym po zakwaszeniu otrzymany kwas 4 - alkanoloamino - 5 - chlorowcosalicylowy poddaje się alkilowaniu siarczanem dwualkilowym i wytworzony 2 - alkoksy - 4 - alkanoloamino - 5 - chlorowcobenzoesan zadaje się amoniakiem, po czym wytwarzany benzamid odwadnia się za pomocą tlenochlorku fosforu.

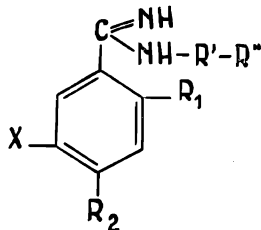
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji benzonityl o wzorze 1 z alkoholem o wzorze R_2OH , w których to wzorach wszystkie symbole mają znaczenie jak w zastrz. 1, w obecności kwaśnego katalizatora, takiego jak kwas chlorowodorowy, inne kwasy chlorowcowodorowe, aromatyczne kwasy sulfonowe lub trójfluorek boru, w obojętnym rozpuszczalniku takim jak dwuoksan lub alkohol użyty jako reagent w nadmiarze, w temperaturze otoczenia lub obniżonej, po czym wytworzoną sól estru alkilowego kwasu 2-alkoksy - 5 - chlorowcobenzimidowego o wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 i X mają wyżej podane znaczenie, wyodrębnia się i ewentualnie poddaje reakcji z pierwszorzędową aminą o wzorze $H_2N-R'-R''$ do wytworzenia N - podstawionej 2 - alkoksy - 5 - chlorowcobenzamidyny o wzorze 3, w którym R_1 , R_2 , R' , R'' i X mają wyżej podane znaczenie.



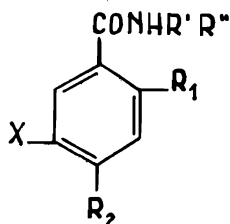
WZÓR. 1



WZÓR. 2



WZÓR. 3



WZÓR. 4