

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

53097

Patent dodatkowy
do patentu: _____

Kl. 12 o, 16

Zgłoszono: 06. X. 1964 (P 105 904)

MKP C 07 c

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 12. VI. 1967

CZYTELNIA
UKD

Urzędu Patentowego
w Warszawie

Twórca wynalazku: inż. Michel-Leon Thominet

Właściciel patentu: Societe d'Etudes Scientifiques et Industrielles de
l'Ile-de-France Longjumeau, (Francja)

Sposób wytwarzania pochodnych benzamidów

1

Już we francuskich opisach patentowych nr 1.159.180, nr 1.311.114 i nr 1.313.758 proponowano wytwarzanie N-trzeciorzędowych pochodnych aminoalkilowych benzamidów. W tym celu działano pochodną chlorku kwasowego na asymetrycznie dwupodstawioną dwuaminę w środowisku reakcyjnym takim, by wytworzony chlorowodorek benzamidu można było odzyskiwać w stanie czystym przez odsączenie lub odwirowanie.

Stwierdzono, że pochodne benzamidów o wzorze 1, w którym A oznacza wodór lub rodnik alkilowy (n- lub izo-) lub rodnik o wzorze 2, w którym R₁ i R₂ oznaczają rodniki alkilowe o niskim ciężarze cząsteczkowym, X oznacza rodnik aminowy, alkiloaminowy, dwualkiloaminowy lub acyloaminowy, Y oznacza chlorowiec, rodnik hydroksylowy, alkoksylowy o niskim ciężarze cząsteczkowym, nitrowy, aminowy, alkiloaminowy, dwualkiloaminowy, acyloaminowy, acylowy o niskim ciężarze cząsteczkowym, rodnik merkaptolub sulfamidowy n równa się 2 lub 3, jedna z grup CH₂ w rodniku A lub w grupie funkcyjnej karboksamidowej może być rozgałęziona, jak we wzorze 2a, w którym R₃ oznacza, na przykład CH₃, przy czym R₁, R₂, R₃, R₄ oznaczają identyczne lub różne rodniki alkilowe o niskim ciężarze cząsteczkowym, a grupy o wzorach 3 i 4 mogą tworzyć pierścień heterocykliczny, taki jak morfolilowy, piperidylowy, pirolidylowy, N-alkilopi-

2

perazyłowy lub N-alkilosulfonylopiperazyłowy, można wytwarzać w sposób następujący:

Kwas p-aminosalicylowy estryfikuje się alkoholem ROH, w którym R oznacza CH₃ lub C₂H₅, po czym acetyluje grupę aminową otrzymanego p-aminosalicylanu (wodór w grupie COOH został zastąpiony rodnikiem R). Następnie alkiluje się grupę fenolową acetylowej pochodnej czynnikiem alkilującym takim jak halogenek alkilowy, siarczan alkilobenzenowy, lub toluenosulfonian alkilowy itd. Wreszcie wprowadza się chlorowiec, grupę nitrową, rodnik hydroksylowy lub alkoksylowy o 1—5 atomach węgla, grupę aminową lub grupę alkiloaminową w pozycję 5 pierścienia, po czym grupę estrową przekształca się w grupę aminową przez ogrzewanie z dwupodstawioną asymetrycznie dwuaminą i następnie hydrolizuje się acetylowaną pochodną w celu otrzymania odpowiedniej pochodnej aminowej. Produkt końcowy ewentualnie przeprowadza się w chlorowodorek. Jeżeli w pochodnej benzamidowej wytworzonej sposobem według wynalazku funkcyjna grupa aminowa w pozycji 4 nie jest zalkilowana ani zacetylowana, związek o wzorze 1 zawiera 2 zasadowe grupy funkcyjne: aminową i amidową w pozycji 4. W przypadku tym można otrzymywać sól addycyjną benzamidu z kwasem solnym w postaci dwuchlorowodoru. W tym samym przypadku można również otrzymywać monochlorowodorek przez wprowadzanie kwasu solnego w ilości od-

powiedniej do związania jednej zasadowej grupy benzamidu.

Stwierdzono, że niektóre związki o wzorze 1 są o wiele trwalsze w postaci monochlorowodorków aniżeli w postaci dwuchlorowodorków.

Pszczegółne etapy syntezy w przypadku wprowadzania halogenków w pozycję 5 pierścienia przedstawia przykładowo schemat zamieszczony na rysunku.

Niżej podane przykłady wyjaśniają bliżej wyznaczenia nie ograniczając jednak jego zakresu.

Przykład I. Dwuchlorowodorek N-(dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-4-amino-5-chlorobenzamidu

Wytwarzanie p-aminosalicylanu metylowego.

Do 6-litrowej kolby zaopatrzonej w mieszadło mechaniczne i w chłodnicę zwrotną, wprowadza się 1875 g absolutnego metanolu i dodaje małymi porcjami, ochładzając zawartość kolby 970 g czystego 93% kwasu siarkowego, a następnie 3,83 g (2,5 mola) kwasu p-aminosalicylowego (P.A.S.). Otrzymaną zawiesinę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną mieszając, w ciągu 5–6 godzin. Rozpuszczenie następuje dość szybko. Mieszaninę ochładza się do temperatury około 30°C i mieszając przelewa do roztworu 975 g suchego węglanu sodowego w 12,5 litra wody. p-Aminosalicylan metylowy wytrącony w postaci stałej odwirowuje się i przemywa wodą aż do zaniku jonów siarczanowych. Otrzymany produkt suszy się następnie w temperaturze 60°C. Otrzymuje się 361 g kryształów o temperaturze topnienia 119°C (wydajność 86%).

Wytwarzanie p-acetyloaminosalicylanu metylowego.

Do 2-litrowej kolby zaopatrzonej w mieszadło, termometr i w wkraplacz (taki jakiego używa się do wkraplania bromu) wprowadza się 361 g (2,16 mola) p-aminosalicylanu metylowego i 725 ml absolutnego alkoholu. Otrzymaną dość gęstą papkę ogrzewa się do temperatury 40°C i mieszając, wlewa małymi porcjami z rozdzielacza 225 g (2,16 mola) bezwodnika octowego. Dodawanie bezwodnika octowego reguluje się tak, by temperatura mieszaniny reakcyjnej nie przekroczyła 50°C. Ciastowata masa rozpущa się stopniowo i pod koniec dodawania bezwodnika octowego roztwór staje się przezroczysty. W około 15 minut po zakończeniu dodawania bezwodnika, acetylowany ester krystalizuje w postaci bardzo gęstej papki, którą ochładza się do temperatury 20°C, dodaje 500 ml wody i wlewa mieszaninę reakcyjną do 7 litrów wody, miesza 1,5 godziny, odwirowuje i przemywa na filtrze 2 litrami wody. Otrzymany produkt suszy się w temperaturze około 55–60°C. Otrzymuje się 427 g p-acetyloaminosalicylanu metylowego o temperaturze topnienia 152–153°C (wydajność 94%).

Wytwarzanie 2-metoksy-4-acetyloaminobenzoesanu metylowego.

Do 5-litrowej kolby zaopatrzonej w mieszadło i chłodnicę zwrotną, wprowadza się 427 g p-acetyloaminosalicylanu metylowego i 1500 ml acetonu. Kolbę ogrzewa się aż do rozpuszczenia zawartości (temperatura około 48°C). Następnie

szybko dodaje się 276 g (2 mola) węglanu potasowego i 277 g (2 mole ÷ 10%) siarczanu metylowego. Ogrzewanie kontynuuje się aż do osiągnięcia wrzenia mieszaniny, po czym następuje silne zagęszczenie mieszaniny reakcyjnej, co bardzo utrudnia jej mieszanie. Po około 15 minutach dodawania siarczanu metylowego, mieszanina reakcyjna staje się ciekłą. Ogrzewanie mieszaniny pod chłodnicą zwrotną kontynuuje się w ciągu 15 godzin. Następnie oddestylowuje się około 1,2 litra acetonu, pozostałość w kolbie ochładza do temperatury około 50°C i rozcieńcza 2,5 litrem wody, przy czym wytrąca się 2-metoksy-4-acetyloaminobenzoesan metylowy, który pozostawia się na całą noc, odwirowuje i przemywa do zubożenia. Następnie osad suszy się w temperaturze 55–60°C. Otrzymuje się 348 g produktu o temperaturze topnienia 127°C (wydajność 78%).

Wytwarzanie 2-metoksy-4-acetyloamino-5-chlorobenzoesanu metylowego.

Do 3-litrowej kolby wyposażonej w mieszadło, termometr i rurkę doprowadzającą gaz, wprowadza się 348 g 2-metoksy-4-acetyloaminobenzoesanu metylowego i 1800 ml kwasu octowego. Celem rozpuszczenia mieszaniny ogrzewa się ją do temperatury 30°C, następnie ochładza do temperatury około 15°C i wprowadza strumień chloru, utrzymując temperaturę 15–20°C. Dopływ chloru przerywa się po stwierdzeniu zwiększenia ciężaru o 112 g (1,56 mola). Mieszaninę reakcyjną wlewa się do 19 litrów wody. Po upływie 1 godziny odsącza się powstały osad i przemywa wodą aż do zaniku jonów chlorowych i suszy w temperaturze 60°C. Otrzymuje się 345 g 2-metoksy-4-acetyloamino-5-chlorobenzoesanu metylowego o temperaturze topnienia 153°C (wydajność 86%).

Wytwarzanie N-(dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-4-acetyloamino-5-chlorobenzamidu.

Do 5-litrowej kolby zaopatrzonej w mieszadło i kolumnę destylacyjną Vigreux wysokości około 30 cm, wprowadza się 345 g 2-metoksy-4-acetyloamino-5-chlorobenzoesanu metylowego 670 g ksyleny i 156 g N,N-dwuetyloetylenodwuaminy, przy czym następuje częściowe rozpuszczenie mieszaniny. Następnie dodaje się 67 g izopropylanu glinowego. Mieszaninę ogrzewa się łagodnie do wrzenia, tak by temperatura roztworu u szczytu kolumny wynosiła najwyżej 65–80°C (mieszanina azeotropowa ksylen-metanol 63–65°C). W ciągu 2,5 godzin otrzymuje się 85 ml destylatu, co odpowiada 50 ml metanolu. Oddestylowuje się jeszcze przez 1,5 godziny frakcję, która przechodzi w temperaturze około 135°C (ksylen), a następnie pozostałość ochładza się, przy czym następuje krystalizacja. Przez dodanie 1,600 ml wody i około 400 ml stężonego kwasu solnego, następuje prawie całkowite rozpuszczenie mieszaniny. Otrzymany roztwór sączy się, warstwę ksylenową dekantuje, a roztwór wodny zadaje się nadmiarem 30% roztworu wodnego wodorotlenku sodowego (600 ml). Wytrąconą zasadę odwirowuje się na zimno i przemywa wodą. Tak otrzymany produkt może być natychmiast poddany hydrolizie.

Wytwarzanie N-(dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-4-amino-5-chlorobenzamidu.

Do otrzymanego poprzednio surowego produktu dodaje się 1,340 ml stężonego kwasu solnego i 2200 ml wody i otrzymaną mieszaninę ogrzewa w ciągu 1,5 godziny pod chłodnicą zwrotną do wrzenia, a następnie dodaje 2–3 g węgla kostnego i przedłuża ogrzewanie do wrzenia jeszcze przez 10 minut. Mieszaninę ochładza się i sący. Przesączony roztwór wytrąca się przez dodanie wodorotlenku sodowego aż do reakcji alkalicznej wobec fenoloftaleiny. Otrzymany krystaliczny produkt odwirowuje się i przemywa wodą aż do zaniku jonów chlorowych. W ten sposób otrzymuje się 260 g N-(dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-4-amino-5-chlorobenzamidu o temperaturze topnienia 144°C (wydajność globalna poprzedniego i obecnego stadium procesu wynosi 65%).

Wytwarzanie dwuchlorowodorku N-(dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-4-amino-5-chlorobenzamidu.

260 g otrzymanej uprzednio zasady rozpuszcza się w 600 ml wrzącego alkoholu absolutnego. Odsącza się nierozpuszczalną substancję, przemywa 200 ml alkoholu, dodaje się alkoholowego roztworu 75 g suchego chlorowodoru w 250 ml absolutnego alkoholu i 20 ml wody. Po upływie pół godziny odwirowuje się na zimno krystaliczny osad, przemywa starannie około 200 ml alkoholu i suszy w temperaturze 40°C. Otrzymuje się 285 g dwuchlorowodorku N-(dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-4-amino-5-chlorobenzamidu o temperaturze topnienia 136–137°C.

Przykład II. Dwuchlorowodorek N-(dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-4-amino-5-bromobenzamidu.

Trzy początkowe stadia procesu przeprowadza się tak samo jak w przykładzie I.

Wytwarzanie 2-metoksy-4-acetyloamino-5-bromobenzoesanu metylowego.

Do 2-litrowej kolby zaopatrzonej w mieszkadło, termometr i wkraplacz do bromu, wprowadza się 117 g (0,524 mola) 2-metoksy-4-acetyloaminobenzoesanu metylowego i 585 ml kwasu octowego. Mieszaninę ogrzewa się do temperatury 40°C aż do całkowitego rozpuszczenia i ochładza do temperatury 15°C. Do powstałego mętnego roztworu wkrapla się w ciągu 1 godziny 87 g bromu (0,524 mola ÷ 4% nadmiaru), utrzymując temperaturę w granicach 15–20°C. Następuje lekkie wydzielanie się kwasu bromowodorowego i mniej więcej w połowie reakcji rozpoczyna się krystalizowanie pochodnej bromowej. Po zakończeniu wkraplania bromu, wylewa się mieszaninę reakcyjną do 5,850 litra wody. Osad odwirowuje się, przemywa wodą aż do zaniku jonów bromowych, suszy w suszarce w temperaturze 40°C i otrzymuje 152 g 2-metoksy-4-acetyloamino-5-bromobenzoesanu metylowego o temperaturze topnienia 174°C.

Wytwarzanie N-(dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-4-amino-5-bromobenzamidów.

Do 2-litrowej kolby wyposażonej w chłodnicę zwrotną wprowadza się 152 g 2-metoksy-4-acetyloamino-5-bromobenzoesanu metylowego, 460 ml glikolu etylenowego i 174 g (ilość trzykrotnie większa od teoretycznej) N,N-dwuetylenodwuami-

ny. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 2 godzin na łaźni olejowej w temperaturze 120°C, w atmosferze azotu, przy czym już na początku ogrzewania następuje całkowite rozpuszczenie. Po upływie 2 godzin, nie ochładzając mieszaniny, przenosi się ją do 5-litrowej kolby, wyposażonej w chłodnicę zwrotną i dodaje 460 ml 2,5 n roztworu wodorotlenku sodowego, ogrzanego uprzednio do temperatury 95–100°C. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut w atmosferze azotu. Oddzielają się dwie warstwy, z których warstwa olejowa opada na dno kolby. Pod wpływem ochładzania i mieszania warstwa ta zestala się. Po rozcieńczeniu mieszaniny 460 ml wody, dalszym 15-minutowym mieszaniem, odwirowaniu powstałego osadu, przemyciu wodą i wysuszeniu w suszarce w temperaturze 50°C, otrzymuje się 140 g N-(dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-4-amino-5-bromobenzamidu o temperaturze topnienia 149°C (wydajność 81%).

Wytwarzanie jednowodnego dwuchlorowodorku N-(dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-4-amino-5-bromobenzamidu.

140 g zasady otrzymanej w poprzednim stadium procesu rozpuszcza się w 420 g prawie wrzącego alkoholu i szybko przesącza otrzymany mętny roztwór. Do roztworu, ochłodzonego do temperatury 50°C, częściowo skryształizowanego dodaje się alkoholowego roztworu 30 g suchego chlorowodoru w 120 ml absolutnego alkoholu i 10 ml wody. Następuje całkowite ponowne rozpuszczenie. Roztwór ochładza się do temperatury 20°C, przy czym rozpoczyna się krystalizacja. Roztwór pozostawia się na noc w lodówce, po czym po odsączeniu osadu, przemyciu na filtrze 70 ml absolutnego alkoholu i wysuszeniu w temperaturze 40°C, otrzymuje się 132 g dwuchlorowodorku, krystalizującego z 1 cząsteczką wody, o temperaturze topnienia 134–136°C (wydajność 74%).

Przykład III. Chlorowodorek N-(dwuetyloaminoetylo)-2-etoksy-4-amino-5-chlorobenzamidu.

Dwa pierwsze stadia procesu przeprowadza się w sposób opisany w przykładzie I.

Wytwarzanie 2-etoksy-4-acetyloaminobenzoesanu metylowego.

Do 3-litrowej kolby z dwoma tubusami, z mieszkadłem chłodnicą zwrotną i termometrem, wprowadza się 180 g (0,86 mola) p-aminosalicylanu metylowego i 645 ml acetonu. Mieszaninę ogrzewa się do temperatury 40°C i do klarownego roztworu dodaje szybko 119 g (0,86 mola) bezwodnego węglanu potasowego i 146 g (0,86 mola ÷ 10% nadmiaru) siarczany etylowego. Otrzymaną mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przez 19 godzin, następnie oddestylowuje się około 400 ml acetonu, przy czym następuje krystalizacja produktu. Do ochłodzonego roztworu dodaje się 2,5 litra wody, odwirowuje, przemywa na filtrze wodą. Otrzymuje się 198 g (97%) 2-etoksy-4-acetyloaminobenzoesanu metylowego o temperaturze topnienia 145°C.

Wytwarzanie 2-etoksy-4-acetyloamino-5-chlorobenzoesanu metylowego.

Do 6-litrowej kolby z 2 tubusami, z termometrem

i rurką doprowadzającą gaz, wprowadza się 198 g 2-etoksy-4-acetyloaminobenzoesanu metylowego i 2,4 litra kwasu octowego. Mieszaninę ogrzewa się do temperatury 40°C, klarowny roztwór ochładza do temperatury 15°C i podczas utrzymywania tej temperatury przepuszcza strumień chloru aż do wzrostu ciężaru o 60 g, co trwa około pół godziny. Następnie wlewa się mieszaninę reakcyjną do 24 litrów wody, odsącza otrzymany osad, przemycia wodą do zaniku jonów chlorowych, suszy w temperaturze 40°C i otrzymuje 191 g (wydajność 83%) 2-etoksy-4-acetyloamino-5-chlorobenzoesanu metylowego o temperaturze topnienia 142°C.

Wytwarzanie N-(dwuetyloaminoetylo)-2-etoksy-4-amino-5-chlorobenzamidu.

Do 3-litrowej kolby z chłodnicą zwrotną, wprowadza się 191 g 2-etoksy-4-acetyloamino-5-chlorobenzoesanu metylowego i 640 ml glikolu etylenowego i 243 g (ilość trzykrotnie większa od teoretycznej) N,N-dwuetyloetylenodwuaminy. Mieszaninę ogrzewa się do temperatury 120°C na łaźni olejowej w ciągu 2 godzin i 15 minut, następnie przelewa do 5-litrowej kolby i dodaje 640 ml 2,5 n roztworu wodorotlenku sodowego, ogrzanego uprzednio do temperatury 95–100°C. Ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną kontynuuje się jeszcze w ciągu pół godziny i po ochłodzeniu strąconego w dużej ilości osadu, rozcieńczeniu 640 ml wody, odwirowaniu, przemyciu wodą do reakcji obojętnej i wysuszeniu go w temperaturze 40°C, otrzymuje się 191 g (wydajność 86,5%) N-(dwuetyloaminoetylo)-2-etoksy-4-amino-5-chlorobenzamidu o temperaturze topnienia 151–152°C.

Wytwarzanie chlorowodoru N-(dwuetyloaminoetylo)-2-etoksy-4-amino-5-chlorobenzamidu.

Postępując tak jak w ostatnim stadium procesu opisanego w przykładzie I i stosując zasadę wytworzoną powyżej, otrzymujemy chlorowodorek o temperaturze topnienia 175–180°C (z rozkładem).

Przykład IV. N-(dwuetyloaminopropilo)-2-etoksy-4-amino-5-chlorobenzamid.

Pierwsze cztery stadia procesu prowadzi się w sposób opisany w przykładzie I.

Wytwarzanie N-(dwuetyloaminopropilo)-2-metoksy-4-amino-5-chlorobenzamidu.

W 2-litrowej kolbie ogrzewa się w ciągu 3 godzin na łaźni olejowej w temperaturze 100°C mieszaninę 78 g (0,3 mola) 2-metoksy-4-acetyloamino-5-chlorobenzoesanu metylowego, 78 g (0,6 mola) dwuetyloaminopropiloaminy i 235 g glikolu etylenowego. Do uzyskanego gorącego roztworu dodaje się 240 ml 2,5 n wrzącego roztworu wodorotlenku sodowego i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut. Po rozcieńczeniu 2 litrami wody, odsączeniu wytworzonych kryształów i starannym przemyciu wodą otrzymuje się 70 g N-(dwuetyloaminopropilo)-2-metoksy-4-amino-5-chlorobenzamidu o temperaturze topnienia 79–80°C (wydajność 74%). Zasada ta daje chlorowodorek o temperaturze topnienia 188–189°C.

Przykład V. Chlorowodorek N-(dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-4-amino-5-nitrobenzamid.

Trzy pierwsze stadia procesu prowadzi się w sposób opisany w przykładzie I.

Wytwarzanie 2-metoksy-4-acetyloamino-5-nitrobenzoesanu metylowego.

W 2-litrowej kolbie zaopatrzonej w mieszałko, termometr i wkraplacz, taki jaki stosuje się wkraplania bromu, rozpuszcza się 223 g (1 mol) 2-metoksy-4-acetyloaminobenzoesanu metylowego i 337 g bezwodnika octowego. Mieszaninę ogrzewa się lekko dla ułatwienia rozpuszczenia, następnie chłodzi do temperatury 15°C i wkrapla miesząc 106 g dymiącego kwasu azotowego ($d = 1,49$), rozpuszczonego w 75 ml kwasu octowego, przy czym utrzymuje się temperaturę 40°C. Podczas reakcji powstaje krystaliczna pochodna nitrowa. Mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze w ciągu pół godziny, po czym chłodzi i przelewa do 5 litrów wody. Po odwirowaniu, przemyciu wodą i wysuszeniu, otrzymuje się 185 g (wydajność 88%) 2-metoksy-4-acetyloamino-5-nitrobenzoesanu metylowego.

Wytwarzanie N-(dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-4-amino-5-nitrobenzamid.

W 3-litrowej kolbie umieszcza się 183 g 2-metoksy-4-acetyloamino-5-nitrobenzoesanu metylowego, 540 g glikolu etylenowego i 237 g N,N-dwuetyloetylenodwuaminy i mieszaninę ogrzewa się w temperaturze 45°C w ciągu 100 godzin. Po umieszczeniu kolby na łaźni olejowej w temperaturze 100°C, dodaje się 520 ml 2,5 n roztworu wodorotlenku sodowego uprzednio ogrzanego do temperatury 95°C. Ogrzewanie w temperaturze 100°C przez dalsze 1,5 godziny prowadzi się do rozpuszczenia się mieszaniny, do której następnie dodaje się 600 ml wody i chłodzi. Utworzone kryształy odwirowuje się, przemycia wodą do zaniku reakcji alkalicznej i suszy w temperaturze 50°C. Otrzymuje się 95 g N-(dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-4-amino-5-nitrobenzamid o temperaturze topnienia 208–209°C (wydajność 45%).

Wytwarzanie chlorowodoru N-(dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-4-amino-5-nitrobenzamid.

Postępuje się tak jak opisano w ostatnim stadium przykładu I wychodząc z wyżej otrzymanej zasady. Otrzymuje się chlorowodorek o temperaturze topnienia 178–179°C.

Przykład VI. Dwuchlorowodorek N-(dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-4,5-dwuaminobenzamid.

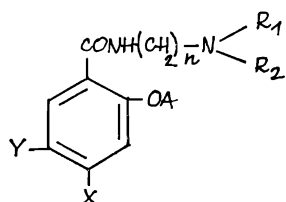
Wychodząc z N-(dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-4-amino-5-nitrobenzamid otrzymanego w ostatnim stadium przykładu V, drogą katalitycznej lub chemicznej redukcji otrzymuje się N-(dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-4,5-dwuaminobenzamid, którego chlorowodorek topnieje w temperaturze 190–191°C (z rozkładem).

Zastrzeżenie patentowe

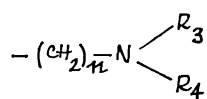
Sposób wytwarzania pochodnych benzamidów o wzorze 1, w którym A oznacza wodór lub rodnik alkilowy (n- lub izo-) lub rodnik o wzorze 2, w którym R₁ i R₂ oznaczają rodniki alkilowe o niskim ciężarze cząsteczkowym, X oznacza rodnik aminowy, alkiloaminowy, dwualkiloaminowy lub acyloaminowy, Y oznacza chlorowec, rodnik

hydroksylowy, alkoksylowy o małym ciężarze cząsteczkowym, grupę nitrową, aminową, alkiloaminową, dwualkiloaminową, acyloaminową, acylową o małym ciężarze cząsteczkowym, grupę merkaptolub grupę sulfamidową, $n = 2$ lub 3 , przy czym jedna z grup CH_2 w rodniku przedstawionym symbolem A lub w ugrupowaniu karboksamidowym może być rozgałęzioną i odpowiada wzorowi 2a, w którym R_5 oznacza grupę taką jak CH_3 , a R_1 , R_2 , R_3 , R_4 oznaczają takie same lub różne niskocząsteczkowe rodniki alkilowe, a grupy o wzorach 3 i 4 mogą tworzyć pierścień heterocykliczny, taki jak morfolilowy, piperydylowy, pirolidylowy, N-alkilopiperazyłowy lub N-alkilosulfonylopiperazyłowy, znamienny tym, że kwas p-aminosalicyłowy

5 poddaje się estryfikacji alkoholem ROH , w którym R oznacza CH_3 lub C_2H_5 , otrzymany ester acyluje środkiem acylującym, takim jak bezwodnik octowy, alkiluje grupę fenolową czynnikiem alkilującym, takim jak siarczan dwualkilowy, halogenek alkilowy lub toluenosulfonian alkilowy, wprowadza chlorowiec, grupę nitrową, rodnik hydroksylowy, alkoksylowy o 1—5 atomach węgla, grupę aminową lub alkiloaminową w pozycję 5 pierścienia 10 w znany sposób, następnie grupę estrową przeprowadza się w grupę aminową przez ogrzewanie z dwupodstawioną asymetryczną dwuaminą, po czym poddaje odacetylowaniu za pomocą hydrolyzy i otrzymany produkt ewentualnie przeprowadza w jedno- lub dwuchlorowodorek. 15



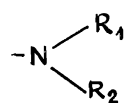
WZÓR 1



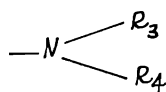
WZÓR 2



WZÓR 2a



WZÓR 3



WZÓR 4

