

NORGE

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 129345



**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

(51) Int. Cl. C 07 c 103/28

(52) Kl. 12q-34

(21) Patentsøknad nr. 1937/70

(22) Inngitt 21.5.1970

(23) Løpedag 21.5.1970

(41) Søknaden alment tilgjengelig fra 23.11.1971

(44) Søknaden utlagt og
utlegningsskrift utgitt 1.4.1974

(30) Prioritet begjært fra: -

(71)(73) YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.,
No. 5-1, 2-chome, Nihombashi-Honcho, Chuo-ku, Tokyo,
Japan.

(72) Masuo Murakami, No. 19-1-502, Sengoku 2-chome, Bunkyo-ku, Tokyo,
Noriyoshi Inukai, No. 43-5, Sengoku 2-chome, Bunkyo-ku, Tokyo,
Akio Koda, No. 918, Shimohoya, Hoya-shi, Tokyo,
Kohzi Nakano, No. 2716, Oaza Kawarabuki, Ageo-shi, Saitama,
Keishi Katsuno, No. 27-9, Nezu 1-chome, Bunkyo-ku, Tokyo,
Nobuhiro Okabe, No. 1-29, Azusawa 3-chome, Itabashi-ku, Tokyo,
Mitsutoshi Kusumoto, No. 2716, Oaza Kawarabuki, Ageo-shi, Saitama,
Kunihiro Niigata, No. 845-1, Oaza Koshikiya, Ageo-shi, Saitama,
Noriyuki Nakanishi, No. 2-2, Uenodai, Fukuoka-cho, Iruma-gun, Saitama
og Hironori Minobe, No. 16-1, Hasune 3-chome, Itabashi-ku,
Tokyo, alle: Japan.

(72) Siv.ing. Erling Quande.

(54) Fremgangsmåte ved fremstilling av N-(diethylamino-ethyl)-4-amino-5-klor-2-methoxybenzamid.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en ny fremgangsmåte av den art som er angitt i kravets ingress.

Alle trinn ved fremgangsmåten i henhold til foreliggende oppfinnelse for fremstilling av N-(diethylaminoethyl)-4-amino-5-klor-2-methoxybenzamid er vist i det følgende reaksjonsskjema:

2



N-(diethylaminoethyl)-4-amino-5-klor-2-methoxybenzamid, som er sluttproduktet ved utførelse av foreliggende oppfinnelse, er en kjent forbindelse som finner bred anvendelse som et utmerket medikament, spesielt ved behandling av funksjonelle forstyrrelser i fordøyelsesorganene, som ved brekninger, anorexia eller pyrosis.

En kjent fremgangsmåte ved fremstilling av N-(diethylaminoethyl)-4-amino-5-klor-2-methoxybenzamid ved anvendelse av p-aminosalicylsyre som utgangsmateriale, er beskrevet i fransk patent nr. 1.407.055. Ifølge fremgangsmåten beskrevet i det franske patent blir p-aminosalicylsyre forestret (til methylesteren), acetyleret, metylert og klorert, hvorved der erholdes 4-acetamino-5-klor-2-methoxybenzoat, som derefter omsettes med N,N-diethylethylendiamin for å gi N-(diethylaminoethyl)-4-acetamino-5-klor-2-methoxybenzamid, fra hvilket acetylgruppen sluttelig fjernes. Ved en slik fremgangsmåte hvor methylforestret og methylering av p-aminosalicylsyre utføres trinnvis er det imidlertid nødvendig å beskytte aminogruppen under kloreringstrinnet. Således er denne kjente fremgangsmåte tungvint å gjennomføre i industriell skala, fordi den omfatter mange trinn, f.eks. acetylering av aminogruppen og en efterfølgende avsplitning av acetylgruppen. Det er en hensikt med foreliggende oppfinnelse å hjelpe på de mangler ved den ovenfor beskrevne kjente fremgangsmåte. Dvs. det er en hensikt ved foreliggende oppfinnelse å fremskaffe en forbedret fremgangsmåte ved fremstilling av N-(diethylaminoethyl)-4-amino-5-klor-2-methoxybenzamid på en enkel måte og med høyt utbytte.

Fremgangsmåten er særpreget ved det som er angitt i kravets karakteristikk.

I henhold til fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse blir p-aminosalicylsyre på kjent måte methylforestret og metylert til å gi methyl-2-methoxy-4-aminobenzoat ved det første trinn. Denne forbindelse kan omdannes til det ønskede ferdige produkt ved den foreliggende oppfinnelse ved tre trinn. Methylforestret og methylering utføres i ett trinn ved å omsette p-aminosalicylsyre med dimethylsulfat under alkaliske, vannfrie betingelser.

Selvom p-aminosalicylsyre har tre funksjonelle grupper, dvs. en carboxylgruppe, hydroxylgruppe og en aminogruppe, blir methylforestret av carboxylgruppen og methylering av hydroxylgruppen utført samtidig ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen.

En slik samtidig methylforestring og methylering kan utføres ved hjelp av, i tillegg til dimethylsulfat, methyleringsmidler som monomethylsulfat, methylhalogenid eller methyl-p-toluensulfonat.

Vannfri methanol er ikke egnet som methyleringsmiddel ved den foreliggende oppfinnelse, da kun methylforestring finner sted i vannfri methanol.

Methylforestring og methylering med dimethylsulfat utføres fortrinnsvis i et vanlig organisk oppløsningsmiddel som aceton, methylethylketon eller tetrahydrofuran i nærvær av en alkalisk forbindelse som kaliumhydroxyd og natriumhydroxyd. Reaksjonen utføres ved romtemperatur og under vannfrie betingelser. I tilfelle vann er tilstede i reaksjonsblandingen, vil det erholdte produkt være forurenset med en N-methylforbindelse.

Fra det erholdte methyl-2-methoxy-4-aminobenzoat av formelen (II) kan sluttproduktet ifølge foreliggende oppfinnelse erholdes ved tre trinn: (a) ved å klorere methylesteren (II), hydrolysere på kjent måte den erholdte klorerte methylester (III') og omsette den klorerte carboxylsyre (III'') med fosfortriklorid og N,N-diethylethylendiamin; ved fremgangsmåte (b) ved å hydrolysere på kjent måte methylesteren (II), klorere den erholdte carboxylsyre (II') og omsette den klorerte carboxylsyre (III'') med fosfortriklorid og N,N-diethylethylendiamin; eller ved fremgangsmåte (c) ved å hydrolysere methylesteren (II), omsette den erholdte carboxylsyre (II') med fosfortriklorid og N,N-diethylethylendiamin og klorere det erholdte N,N-diethylaminoethylbenzamid (III).

Om det fremgår av det ovenforstående erholdes sluttforbindelsen IV, via de ovenfor angitte trinn fra utgangsmaterialet I uten at det på noe trinn er nødvendig å beskytte aminogruppen.

Ved klorering av forbindelsene II, II' og III ville man vente at aminogruppen ville bli angrepet ved klorering ved hjelp av fenyljod-diklorid, da det er kjent fra Beilstein 5 (Ergänz. 11), sider 166 - 167 (1943) og Berichte 72 1505 - 1512, 1939 at aminogruppen i eksempelvis anilin, angripes når anilin omsettes med fenyljod-diklorid. Det er derfor overraskende at det ikke er nødvendig å beskytte aminogruppen ved utførelse av foreliggende fremgangsmåte.

Ytterligere er det overraskende at amideringen kan utføres ved hjelp av N,N-diethylethylendiamin i nærvær av fosfortriklorid, uten at aminogruppen beskyttes, da det eksempelvis er kjent fra

"Journal of American Chemical Society" 68, sidene 539 - 541 (1946) at amidering av p-aminobenzoesyre med fenylfosfazoanilid ikke lar seg gjennomføre. Ytterligere er der i "Chemical Abstract" 53, 17935 d (1959) rapportert at anilider av aminobenzoesyre ikke kan dannes ved behandling av en aminobenzoesyre ved hjelp av anilin i nærvær av fosfortriklorid.

Kloreringen utføres under anvendelse av fenyljod-diklorid som kloreringsmiddel. Klorering med fenyljod-diklorid skjer selektivt kun i 5-stillingen. Det er ikke bare meget hensiktsmessig ved fremstilling av forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse, men også kjemisk nytt at klorering med fenyljod-diklorid finner sted selektivt utelukkende i 5-stillingen, til tross for tilstedeværelsen av den frie aminogruppe i den nærliggende 4-stilling.

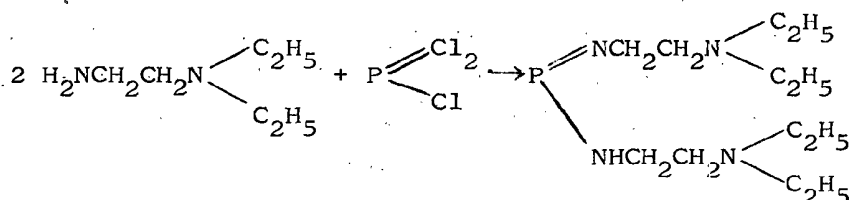
Ifølge fremgangsmåte (a) blir methylesteren (II) klorert og derefter hydrolysert til å gi 4-amino-5-klor-2-methoxybenzoesyre (III"). Forbindelsen (III") omsettes til sluttproduktet med formelen (IV) ved å omsette det med N,N-diethylethyldiamin. Kloreringsreaksjonen ved denne fremgangsmåte utføres med fenyljod-diklorid ved at dette tilsettes dråpevis til en oppløsning av methyl-2-methoxy-4-aminobenzoat i et vanlig organisk oppløsningsmiddel, som aceton, kloroform eller tetrahydrofuran under avkjøling, fortrinnsvis ved en temperatur fra 0 til 5°C. Fenyljod-diklorid tilsettes dråpevis, vanligvis i løpet av 2 - 4 timer. Tilsetning av en alkalisk forbindelse som pyridin, quinolin eller triethylamin til reaksjonsblandingen er fordelaktig i den hensikt å akselerere kloreringsreaksjonen, og hydrolysen av den klorerte methylester (III') utføres ved dampdestillasjon under alkaliske betingelser, som reaksjonsblandingen fra kloreringstrinnet underkastes i den hensikt å fraskille den dannede jodbenzen.

Den erholdte 4-amino-5-klor-2-methoxybenzoesyre av formelen (III") omsettes derved til sluttproduktet ifølge oppfinnelsen ved en omsetning med N,N-diethylethyldiamin. Reaksjonen av forbindelsen (III") med N,N-diethylethyldiamin utføres i nærvær av fosfortriklorid.

Ved en foretrukken utførelsesform av oppfinnelsen utføres reaksjonen ved å blande og omsette N,N-diethylethyldiamin med fosfortriklorid i et organisk oppløsningsmiddel som pyridin, quinolin eller triethylamin ved romtemperatur eller under avkjøling, fortrinnsvis ved en temperatur på 0 - 5°C, tilsette 4-amino-5-klor-2-methoxybenzoesyre (III") til den erholdte oppløsning og

oppvarme reaksjonsblandingen forsiktig til romtemperatur eller høyere. En passende tid for blanding og omsetning av N,N-diethylethylendiamin med fosfortriklorid er 0,5 - 2 timer, og den forsiktige oppvarming etter tilsetning av 4-amino-5-klor-2-methoxybenzoesyre skjer passende i 1 - 4 timer.

Reaksjonsmekanismen for denne reaksjon er ikke helt klarlagt. Det er imidlertid antatt at N,N-diethylethylendiamin reagerer med fosfortriklorid under dannelselse av en fosfazoforbindelse i henhold til følgende ligning:



og at fosfazoforbindelsen reagerer med 4-amino-5-klor-2-methoxybenzoesyre og gir sluttproduktet ifølge foreliggende oppfinnelse. Det er tilstrekkelig å anvende 0,5 mol fosfortriklorid pr. mol N,N-diethylethylendiamin.

Ifølge de andre fremgangsmåter blir methylesteren (II) først hydrolysert med alkali som natriumhydroxyd eller kaliumhydroxyd, på vanlig måte til å gi 4-amino-2-methoxybenzoesyre (II'). Forbindelsen (II') omsettes til sluttproduktet av formelen (IV) enten ved at forbindelsen (II') først kloreres og derefter omsette den derved erholdte klorerte forbindelse (III'') med N,N-diethylethylendiamin ifølge fremgangsmåte (b), eller ved først å omsette forbindelsen (II') med N,N-diethylethylendiamin og derefter klorere den erholdte forbindelse (III) i henhold til fremgangsmåte (a).

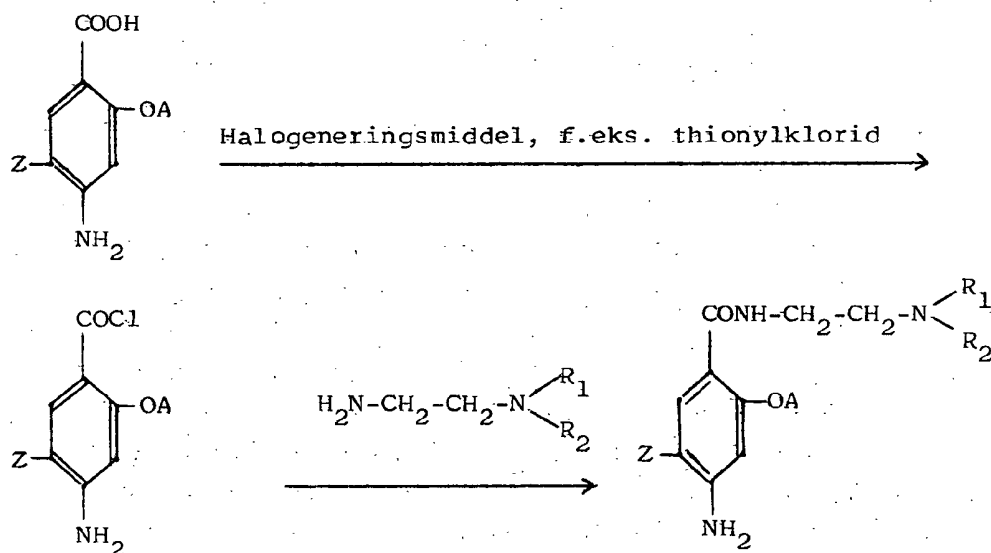
Kloreringsreaksjonen i fremgangsmåte (b) av 4-amino-2-methoxybenzoesyre (II') utføres med fenyljod-diklorid på samme måte som kloreringen i fremgangsmåte (a), og omsetningen av den erholdte 4-amino-5-klor-2-methoxybenzoesyre (III'') med N,N-diethylethylendiamin utføres på samme måte som ved den tidligere nevnte fremgangsmåte (a).

Ved fremgangsmåte (c) blir 4-amino-2-methoxybenzoesyre (II') behandlet i den omvendte rekkefølge sammenlignet med fremgangsmåte (b). Omsetningen av 4-amino-2-methoxybenzoesyre (II') med N,N-diethylethylendiamin utføres på samme måte som for 4-amino-5-klor-2-methoxybenzoesyre med N,N-diethylethylendiamin ved

fremgangsmåte (b). Omsetningen ved klorering av det erholdte N-(diethylaminoethyl)-4-amino-2-methoxybenzamid til sluttproduktet i henhold til foreliggende oppfinnelse utføres ved den samme fremgangsmåte som forklart tidligere.

To kjente fremgangsmåter for fremstilling av sluttproduktet ifølge foreliggende oppfinnelse:

(A) En fremgangsmåte representert ved det følgende reaksjonsskjema:



hvor A betyr et hydrogenatom eller en methylgruppe, og Z representerer et hydrogenatom eller et halogenatom, og

(B) en fremgangsmåte hvor N-(diethylaminoethyl)-4-amino-2-methoxybenzamid først acyleres og derefter kloreres med klorgass, og derefter deacyleres.

(Der henvises til US patent 3.177.252, britisk patent 994.023 og belgisk patent 620.543).

Ved disse kjente fremgangsmåter sies der imidlertid ingenting om de benyttede utgangsmaterialer, og de kan således ikke sammenlignes med fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse, hvorved der anvendes p-aminosalicylsyre som utgangsmateriale.

Hvis nu utgangsmaterialet for den nevnte fremgangsmåte

(A) kunne fremstilles fra p-aminosalicylsyre, ville det være nødvendig i henhold til den kjente fremgangsmåte (A) å omdanne for-

bindelsen (III") ved fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse først til den tilsvarende syrekloridforbindelse. Derfor er fremgangsmåten (A) ufordelaktig sammenlignet med fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse, hvor sluttproduktet kan fremstilles fra forbindelsen (III") i ett trinn.

På den annen side krever den kjente fremgangsmåte (B) ytterligere to trinn, dvs. acyleringstrinnet og deacyleringstrinnet for å erholde sluttproduktet fra N-(diethylaminoethyl)-4-amino-2-methoxybenzamid ved klorering. Derfor er også fremgangsmåte (B) vanskeligere sammenlignet med fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse som ikke omfatter slike ytterligere trinn.

Fremgangsmåten belyses ved de følgende eksempler:

Eksempel 1 Methyl-4-amino-2-methoxybenzoat (II)

Til en oppløsning av 410 mg p-aminosalicylsyre i 25 ml vannfri aceton blev tilsatt 360 mg granulert kaliumhydroxyd. I løpet av 20 minutter blev tilsatt 0,7 ml dimethylsulfat til reaksjonsblandingen mens denne blev omrørt ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen blev ytterligere omrørt 3 timer, hvorefter 0,2 ml eddiksyre blev tilsatt reaksjonsblandingen, og denne blev omrørt 30 minutter. Reaksjonsblandingen ble konsentrert ved romtemperatur under redusert trykk. Det erholdte residuum blev ekstrahert med en blanding av 50 ml ethylacetat og 20 ml 50 %'s vandig natriumbicarbonat. Ethylacetatlaget blev vasket tre ganger med 20 ml 5 %'s vandig natriumbicarbonat og med 15 ml vann, tørket over vannfritt natriumsulfat, konsentrert under redusert trykk som ga råproduktet som hvite krystaller. Ved omkrystallisering fra ethylacetat og petroleumether blev der erholdt 430 mg (89 % utbytte) av det ønskede produkt med smeltepunkt 155 - 165°C.

Analyse - $C_9H_{11}NO_3$

	C (%)	H (%)	N (%)
Beregnet:	59,66	6,12	7,73
Funnet:	59,59	6,19	7,88

Eksempel 2 Methyl-4-amino-2-methoxybenzoat (II)

Til en oppløsning av 35 g p-aminosalicylsyre i 700 ml aceton blev tilsatt 33,6 g kaliumhydroxyd. Den resulterende oppløsning blev omrørt 2 timer. Derefter blev tilsatt dråpevis, ved 20°C og under omrøring 51 ml dimethylsulfat, og reaksjonsblandingen blev

omrørt 3 timer ved romtemperatur. Etter at reaksjonen var fullstendig, blev acetonet fjernet fra reaksjonsblandingen ved avdampning, og 700 ml vann blev tilsatt til residuet. Den derved erholdte oppløsning blev nøytralisert ved tilsetning av natriumbicarbonat, hvorved det ønskede produkt faldt ut som krystaller. Krystallene blev frafiltrert, vasket med vann og tørket, hvorved ble erholdt 37,3 g (90,0 %) utbytte av methyl-4-amino-2-methoxybenzoat; sm.p. 150 - 152°C.

Eksempel 3 Methyl-4-amino-5-klor-2-methoxybenzoat (III') (a)

Til en oppløsning av 3,62 g methyl-4-amino-2-methoxybenzoat i 100 ml vannfri tetrahydrofuran blev tilsatt 1,62 g pyridin. Til oppløsningen blev tilsatt dråpevis 5,5 g fenyljod-diklorid i løpet av 4 timer under omrøring og avkjøling. Ytterligere omrøring blev fortsatt 2 timer. Etter henstand over natten blev reaksjonsblandingen konsentrert. Det erholdte residuum blev ekstrahert med en blanding av 150 ml ethylacetat og 50 ml destillert vann. Ethylacetatlaget blev vasket to ganger med 50 ml 1N vandig saltsyre, 50 ml 5 %'s vandig oppløsning av natriumcarbonat og 50 ml destillert vann, og derefter tørket over vannfritt natriumsulfat. Oppløsningen blev konsentrert under redusert trykk. Etter tilsetning av 50 ml petroleumbensin blev det krystallinske residuum finmalt, filtrert og vasket med petroleumbensin, og det ønskede produkt blev erholdt som krystaller. Ved omkrystallisering fra methanol blev 3,2 g (75 % utbytte) av det ønskede produkt erholdt med smeltepunkt 135°C. Fra petroleumbensinoppløsningen blev 35 g (87 %) fenyljodid gjenvunnet.

Eksempel 4 4-amino-5-klor-2-methoxybenzoesyre (III'') (a)

Til en oppløsning av 21,7 g methyl-4-amino-2-methoxybenzoat i 600 ml tetrahydrofuran blev tilsatt 9,7 ml pyridin, og den erholdte oppløsning avkjølt til -20°C. Til denne oppløsning blev tilsatt dråpevis en tetrahydrofuranoppløsning av fenyljod-diklorid (som var fremstillet separat ved å tilsette 28,0 g jodbenzen til 87 ml tetrahydrofuran og innføre i den resulterende oppløsning 9,5 g klor-gass ved -30°C). Reaksjonsblandingsens temperatur fikk stige langsomt til romtemperatur. Etter henstand over natten blev tetrahydrofuranet destillert av. Til det derved erholdte residuum blev tilsatt 300 ml vann og 12 g natriumhydroxyd, og den erholdte oppløsning blev dampdestillert, og der blev gjenvunnet 26 g jodbenzen. Etter nøytralisering med fortynnet saltsyre faldt det ønskede produkt ut som krystaller. Krystallene blev frafiltrert, vasket med vann og

tørket, og der blev erholdt kvantitativt 24,0 g 4-amino-5-klor-2-methoxybenzoesyre; sm.p. 193 - 195°C.

Eksempel 5 4-amino-2-methoxybenzoesyre (II') (b)

Til en oppløsning av 100 ml methanol og 10 g kaliumhydroxyd i 40 ml vann blev tilsatt 15,1 g methyl-4-amino-2-methoxybenzoat, og reaksjonsblandingen oppvarmet under tilbakelöp 2 timer. Reaksjonsblandingen blev avkjölt og befridd för små mengder uopplöselige forurensninger ved filtrering og derefter konsentrert under redusert trykk. Residuet blev opplöst i 50 ml vann, og oppløsningen innstillet på en pH på 5 ved tilsetning av 3N vandig saltsyre. Det krystallinske råprodukt blev utfeldt og oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og tørket. De urene krystaller (14,6 g) blev opplöst i 35 ml methanol, oppvarmet på vannbad, derefter avkjölt i kaldt vann. De erholdte krystaller blev oppsamlet ved filtrering, vasket med 15 ml kald methanol og tørket, hvorved blev erholdt 13 g (93 %) utbytte av den önskede forbindelse, som hvite krystaller med sm.p. 149-150°C

Analyse - $C_8H_8NO_3$

	C (%)	H (%)	N (%)
Beregnet:	57,48	5,43	8,37
Funnet:	58,08	5,19	8,37

Eksempel 6a 4-amino-5-klor-2-methoxybenzoesyre (III'') (b)

Til en oppløsning av 167 mg 4-amino-2-methoxybenzoesyre i 5 ml vannfri aceton blev i löpet av 4 timer tilsatt dråpevis og under omröring og avkjöling med is 138 mg fenyljod-diklorid. Efter kjöling henstand over natten blev utfeldt 89 mg 4-amino-2-methoxybenzoesyrehydroklorid som blev frafiltrert, og filtratet blev konsentrert under redusert trykk, hvorved der blev erholdt et krystallinsk residuum. Efter tilsetning av 5 ml destillert vann, ble det krystallinske residuum gnidd, filtrert og vasket med vann. De erholdte hvite krystaller blev opplöst i 30 ml ethylacetat, vasket to ganger med 10 ml 1N vandig saltsyre og 10 ml destillert vann og tørket over vannfritt natriumsulfat. Oppløsningen blev konsentrert under redusert trykk og gav 71 mg (71 %) utbytte av det önskede produkt som hvite krystaller; sm.p. 208°C.

Analyse - $C_8H_8NO_3Cl$

	C (%)	H (%)	N (%)
Beregnet:	47,66	4,00	6,95
Funnet:	47,65	3,85	6,78

Eksempel 6b 4-amino-5-klor-2-methoxybenzoesyre

Til en oppløsning av 167 mg 4-amino-2-methoxybenzoesyre i 5 ml vannfritt aceton blev tilsatt i løpet av 4 timer under omrøring og avkjøling med is 138 mg fenyljod-diklorid. Etter kjølig henstand over natten blev utfeldt 87 mg hydroklorid av 4-amino-2-methoxybenzoesyre som blev frafiltrert, og filtratet blev konsentrert under redusert trykk, hvorved blev erholdt et krystallinsk residuum. Etter tilsetning av 5 ml vann blev det krystallinske residuum gnidd, filtrert og vasket med vann. De erholdte hvite krystaller blev oppløst i 30 ml ethylacetat, vasket to ganger med 10 ml 1N vandig saltsyre og 10 ml vann, og tørket over vannfritt natriumsulfat. Oppløsningen blev konsentrert under redusert trykk og gav 70 mg (70 %) utbytte av det ønskede produkt som hvite krystaller; sm.p. 208-209°C.

Analyse - $C_8H_8NO_3Cl$

	C (%)	H (%)	N (%)
Beregnet:	49,66	4,00	6,95
Funnet:	47,65	3,85	6,78

Eksempel 6c 4-amino-5-klor-2-methoxybenzoesyre

Til en oppløsning av 2,76 g 4-amino-2-methoxybenzoesyre i 100 ml vannfritt tetrahydrofuran blev i løpet av 4 timer tilsatt dråpevis under omrøring og avkjøling med is 1,62 g pyridin og 5,5 g fenyljod-diklorid, og blandingen blev ytterligere omrørt 2 timer. Etter kjølig henstand over natten blev reaksjonsblandingen konsentrert, og residuet ekstrahert med en blanding av 950 ml ethylacetat og 50 ml vann. Ethylacetatlaget blev vasket to ganger med 50 ml 1N vandig saltsyre og to ganger med 50 ml vann, og tørket over vannfritt natriumsulfat. Oppløsningen blev konsentrert under redusert trykk, og der blev erholdt et råprodukt som krystaller. Etter tilsetning av 50 ml petroleumbensin blev råproduktet finmalt, filtrert og vasket med petroleumbensin. Ved omkrystallisering fra metanol blev erholdt 2,49 g (75 %) utbytte av det ønskede produkt som hvite krystaller; sm.p. 208 - 209°C.

Eksempel 7a N-(2-diethylaminoethyl)-4-amino-5-klor-2-methoxybenzamid (IV) (a eller b)

Til en oppløsning av 1,2 g N,N-diethylethyldiamin i 20 ml pyridin blev i løpet av en halv time tilsatt dråpevis, under omrøring og avkjøling til $-5 - 0^{\circ}\text{C}$, 0,7 g fosfortriklorid i 4 ml pyridin. Reaksjonsblandingen blev ytterligere omrørt en halv time ved $-5 - 0^{\circ}\text{C}$, og en time ved romtemperatur. 1,0 g 4-amino-5-klor-2-methoxybenzoesyre blev tilsatt til den ovenfor erholdte oppløsning med omrøring 3 timer ved $90 - 100^{\circ}\text{C}$. Efter avkjøling blev oppløsningsmidlet avdampet under redusert trykk, og der blev erholdt et oljeaktig residuum. Til dette residuum blev tilsatt 50 ml 10 %'s vandig bicarbonat, og ekstrahert med kloroform. Kloroformoppløsningen blev tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og råproduktet blev erholdt som krystaller ved konsentrering under redusert trykk. Ved omkrystallisering fra benzen blev erholdt 1,2 g (81 %) utbytte av den ønskede forbindelse; sm.p. $143,5 - 144,5^{\circ}\text{C}$.

Analyse - $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$

	C (%)	H (%)	N (%)
Beregnet:	56,09	7,40	14,02
Funnet:	56,11	7,24	13,87

Eksempel 7b N-(2-diethylaminoethyl)-4-amino-5-klor-2-methoxybenzamid

Til en oppløsning av 1,2 g N,N-diethylethyldiamin i 20 ml pyridin blev tilsatt dråpevis i løpet av en halv time, under omrøring og avkjøling til $-5 - 0^{\circ}\text{C}$, en oppløsning av 0,7 g fosfortriklorid i 4 ml pyridin. Efter ytterligere omrøring i en halv time ved $-5 - 0^{\circ}\text{C}$ og i en time ved romtemperatur blev tilsatt 1,0 g 4-amino-5-klor-2-methoxybenzoesyre til oppløsningen. Reaksjonsblandingen blev omrørt 3 timer ved $90 - 100^{\circ}\text{C}$. Efter avkjøling blev pyridinet avdampet under redusert trykk, og det resulterende oljeaktige residuum blev oppløst i 110 ml kloroform, og en liten mengde uoppløselige forurensninger frafiltrert. Oppløsningen blev vasket tre ganger med 17 ml 10 %'s vandig natriumcarbonat og tre ganger med en liten mengde vann, og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Fra denne oppløsning blev råproduktet erholdt som krystaller ved konsentrering under redusert trykk. Ved omkrystallisering fra benzen blev erholdt 1,3 g (87 %) utbytte av det ønskede produkt; sm.p. $143 - 144,5^{\circ}\text{C}$.

Analyse - $C_{14}H_{22}N_3O_2Cl$

	C (%)	H (%)	N (%)
Beregnet:	56,09	7,40	14,02
Funnet:	56,11	7,32	13,88

Eksempel 8 N-(2-diethylaminoethyl)-4-amino-5-klor-2-methoxybenzamid (IV) (a eller b)

Til en oppløsning av 17 g N,N-diethylethylendiamin i 380 ml pyridin blev tilsatt i løpet av en halv time, under omrøring ved romtemperatur, 6,12 g fosfortriklorid i 70 ml pyridin. Omrøringen blev fortsatt i ytterligere en halv time ved samme temperatur. Deretter blev 14 g 4-amino-5-klor-2-methoxybenzoesyre tilsatt til reaksjonsblandingen og det hele oppvarmet under tilbakeløp i 2 timer under omrøring. Derefter blev pyridinet fjernet fra reaksjonsblandingen ved destillasjon, og til det beholdte residuum blev tilsatt 200 ml vann. Uoppløselige bestanddeler blev fjernet ved filtrering, og 20 g natriumbicarbonat blev tilsatt til filtratet. Da den resulterende oppløsning blev oppvarmet, faldt det ønskede produkt ut som farveløse krystaller. Krystallene blev frafiltrert, vasket med vann og tørket, og der blev beholdt 19,1 g N-(2-diethylaminoethyl)-4-amino-5-klor-2-methoxybenzamid; sm.p. 147°C, utbytte: 91,8 %.

Eksempel 9 N-(2-diethylaminoethyl)-4-amino-2-methoxybenzamid (III) (c)

Til en oppløsning av 1,2 g N,N-diethylethylendiamin i 20 ml pyridin blev tilsatt dråpevis i løpet av en halv time under omrøring og avkjøling til -5° - 0°C, en oppløsning av 0,7 g fosfortriklorid i 4 ml pyridin. Etter en ytterligere omrøringsperiode på en halv time ved -5 - 0°C, og ved 1 time ved romtemperatur blev 0,69 g 4-amino-2-methoxybenzoesyre tilsatt oppløsningen i løpet av 45 minutter ved romtemperatur og under omrøring. Reaksjonsblandingen blev ytterligere omrørt 4 timer ved 90 - 100°C. Etter avkjøling blev pyridinet avdampet under redusert trykk. Til det oljeaktige residuum blev tilsatt 50 ml av en 10 %'s vandig natriumcarbonatoppløsning, og den resulterende blanding ekstrahert med kloroform, og kloroformlaget tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Kloroformoppløsningen blev konsentrert under redusert trykk, hvorved produktet blev beholdt som krystaller. Ved omkrystallisering fra benzen blev beholdt 0,9 g (82 %) utbytte av det ønskede produkt med sm.p. 135,5-138°C. Det beholdte produkt utviste ingen senkning av smeltepunktet ved blanding med en autentisk prøve av forbindelsen.

Eksempel 10a N-(2-diethylaminoethyl)-4-amino-5-klor-2-methoxybenzamid (IV) (c)

Til en oppløsning av 450 mg N-(2-diethylaminoethyl)-4-amino-2-methoxybenzamid i 10 ml aceton blev tilsatt dråpevis under omrøring 470 mg fenyljod-diklorid i løpet av 3 timer og under avkjøling med is. Reaksjonsblandingen blev omrørt ytterligere 30 minutter, og acetonet fjernet fra reaksjonsblandingen ved avdampning under redusert trykk. Overskudd av fenyljod-diklorid blev fjernet ved dampdestillasjon fra residuet. Den erholdte vandige oppløsning blev gjort alkalisk ved tilsetning av 300 mg natriumbicarbonat, og ekstrahert med en liten mengde kloroform. Ekstraktet blev vasket med 5 %'s vandig oppløsning av natriumbicarbonat og vann, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk til å gi råproduktet som krystaller. Ved omkrystallisering fra ethylacetat og petroleumether blev erholdt 370 mg (73 %) utbytte av det ønskede produkt, sm.p. 143 - 144,5°C.

Eksempel 10b N-(2-diethylaminoethyl)-4-amino-5-klor-2-methoxybenzamid

Til en oppløsning av 0,77 g N-(2-diethylaminoethyl)-4-amino-2-methoxybenzamid i 20 ml kloroform blev tilsatt dråpevis i løpet av 4 timer og under avkjøling 0,81 g fenyljod-diklorid. Reaksjonsblandingen blev vasket med 5 ml 5 %'s vandig natriumbicarbonat og 5 ml vann, og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Reaksjonsblandingen blev konsentrert under redusert trykk, og råproduktet blev erholdt som krystaller. Ved omkrystallisering fra ethylacetat blev erholdt 0,65 g (75 %) utbytte av den ønskede forbindelse, sm.p. 143-144,5°C.

Analyse - $C_{14}H_{22}N_3O_2Cl$

	C (%)	H (%)	N (%)
Beregnet:	56,09	7,40	14,02
Funnet:	56,11	7,32	13,88

P a t e n t k r a v

Fremgangsmåte ved fremstilling av N-(diethylaminoethyl)-4-amino-5-klor-2-methoxybenzamid fra p-aminosalicylsyre (I),
k a r a k t e r i s e r t v e d at p-aminosalicylsyre (I) omsettes på kjent måte med et methyleringsmiddel under vannfrie betingelser, og at det dannede methyl-4-amino-2-methoxybenzoat (II) underkastes, i vilkårlig rekkefølge, klorering med fenyljod-diklorid og amidering med N,N-diethylethylendiamin i nærvær av fosfortriklorid, idet den tilstedeværende methylestergruppe hydrolyseres før amidering, idet methylestergruppen også kan fjernes før klorering når klorering foretaes før amidering.

(56) Anførte publikasjoner:

Fransk patent nr. 1476925, 1504227

BRD alment tilgjengelig skrift nr. 1932512

C.A. 70: 11363 s

Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl), Band V/3,
Halogenverbindungen, Thieme Verlag (1963), side 959