

2

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

68 377

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12o,16

Zgłoszono: 19.VI.1968 (P. 127 601)

Pierwszeństwo: 20.VI.1967 (Francja)

MKP C07c 103/76

Opublikowano: 10.I.1974

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
1 01 02007

Twórca wynalazku: Michel Léon Thominet

Właściciel patentu: Société d'Études Scientifiques et Industrielles de
l'Ile-de-France, Paryż (Francja)

Sposób wytwarzania N-(III-rz.aminoalkilo) -2-alkileno- (lub alkinylo)-oksybenzamidów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych benzamidów o wzorze ogólnym 1, w którym A oznacza rodnik alkilenowy o niskim ciężarze cząsteczkowym, na przykład winylowy, propenylowy, cykloheptenylowy albo rodnik alkinylowy o niskim ciężarze cząsteczkowym, taki jak propargilowy, X i Y oznaczają atomy wodoru albo takie same lub różne atomy chlorowca na przykład Cl, Br, J, R₁ i R₂ oznaczają takie same lub różne rodniki alkilowe o niskich ciężarach cząsteczkowych, które z atomem azotu mogą tworzyć układ heterocykliczny taki, jak morfolinowy, piperidynowy, piperazynowy, a n oznacza 1—3, ewentualnie w postaci ich farmakologicznie dopuszczalnych soli z kwasami mineralnymi lub organicznymi, takimi jak kwas solny, bromowodorowy, jodowodorowy, fosforowy, siarkowy, cytrynowy, winowy, mlekowy, octowy, etylosulfonowy i inne; czwartorzędowych soli amoniowych otrzymywanych w reakcji omawianych zasad z alifatycznymi albo aromatycznymi czynnikami alkilującymi, takimi jak chlorek metylu, bromek metylu, jodek metylu, siarczan dwumetylu, benzenosulfonian metylu, p-toluenosulfonian metylu, bromek etylu, bromek propylu, chlorek benzenu i inne.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują godne uwagi właściwości farmakologiczne, a zwłaszcza mogą znaleźć zastosowanie jako miejscowe środki znieczulające.

2

Sposób według wynalazku wytwarzania związków o wzorze 1 polega na reakcji chlorku 2-alkileno- (albo alkinylo)-oksybenzoilu o wzorze 2, w którym A, X i Y mają wyżej podane znaczenie z trzeciorzędową aminoalkiloaminą o wzorze 3, w którym R₁, R₂ i n mają wyżej podane znaczenie.

Otrzymany N-(III rz. aminoalkilo)-2-alkileno- (albo alkinylo)-oksybenzamid ewentualnie przeprowadza się w sól z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami albo w czwartorzędową sól amoniową, działaniem alifatycznego lub aromatycznego środka alkilującego.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku poddano badaniom farmakologicznym i klinicznym zmierzającym do potwierdzenia braku ich właściwości toksycznych i stwierdzenia aktywności biologicznej. Ostra toksyczność tych związków, wykazana w badaniach na myszach pozwala na ich terapeutyczne zastosowanie.

Własności toksyczne dwóch związków wytwarzanych według wynalazku w porównaniu z toksycznością prokainy, tetrakainy i ksylokainy podano w tabeli 1.

Zdolność do miejscowego znieczulania wykazywana przez związki, których dotyczy niniejszy wynalazek udowodniono w różnych testach opisanych dalej.

1) Zdolność do miejscowego znieczulania powierzchniowego określano za pomocą metody Reg-

Tabela 1

Związek	DL. 50 w mg/kg (związki w postaci zasad)			
	IV (dożylnie)	IP (dootrzewnowo)	SC (podskórnie)	PO (per. os.)
N-(dwuetyloaminoetylo-2-alliloksy-3,5-dwubromobenzamid	9,3	55,5	70,2	
N-(dwuetyloaminoetylo)-2-propagiloksy-3,5-dwubromobenzamid	14	76—81	108	162—182
prokaina	42,9	182	450	987
tetrakaina	6,3	51	29	334
ksylokaina	19,4	111	166	454

nierea polegającej na badaniu tłumienia odruchu powieki oka, na rogowce królika.

Głębokość znieczulenia rogowki ustalono badając grupę złożoną z 10 królików, którym wkraplano do oka po dwie krople wodnego roztworu badanego związku; działanie znieczulające porównywano z efektem działania dwóch wodnych roztworów chlorowodoru kokainy o różnych stężeniach.

Badania przeprowadzono w cyklu tygodniowym metodą testów krzyżowych „Gross tests”.

Wyniki doświadczeń zebrano w tabelach 2 i 3. Średnia liczba podrażnień rogowki na godzinę za pomocą grubego włosa, które nie powodują reakcji wskazuje na stopień znieczulenia. Jeżeli liczba ta równa się 1300, odpowiada to całkowitemu znieczuleniu w ciągu 60 minut. Liczba 13 oznacza brak znieczulenia.

Tabela 2

Substancja	Stężenie	Średnia liczba podrażnień na godzinę	Równoważnik kokainowy dla badanego stężenia
Kokaina	1%	943	
N-(dwuetyloaminoetylo-2-alliloksy-3,5-dwubromobenzamid	0,1%	1065	1,22%
Kokaina	0,5%	714	

Na podstawie tych wyników można określić aktywność znieczulającą związku, którego dotyczy wynalazek w porównaniu z kokainą.

Tabela 3

Substancja	Wskaźnik aktywności powierzchniowego znieczulenia miejscowego
Kokaina	1
N-(dwuetyloaminoetylo)-2-alliloksy-3,5-dwubromobenzamid	12

2) Znieczulenia drobnych naczyń krwionośnych dokonywano za pomocą zastrzyków domięśniowych do osłonki nerwu kulszowego szczura. Kryterium znieczulenia jest brak cofnięcia tylnej nogi po

ściśnięciu środkowego jej palca za pomocą kleszczyków Peana.

Trzy grupy samców szczurzych traktowano zwiększającymi się stężeniami środka znieczulającego. W każdej grupie obliczano procent zwierząt nie reagujących na ściskanie nogi, co pozwala na określenie dawki środka znieczulającego 50% badanych osobników (C.E. 50). Badania przeprowadzono dla dwóch związków, których dotyczy wynalazek i porównano z ksylokainą (tabela 4).

Z rezultatów tych można obliczyć aktywność znieczulającą dwóch związków, których dotyczy wynalazek w porównaniu z ksylokainą (tabela 5).

3) Badania nad znieczuleniem naciekowym przeprowadzono zastrzykując preparat śródskórnym w grzbiet świnki morskiej.

Stopień znieczulenia określa tłumienie platysma tremor powodowanego ukluciem szpilki. Zastrzyki śródskórne po 0,2 ml roztworu badanych związków w zwiększających się stężeniach dokonywano

Tabela 4

Substancja	Stężenie w mg/ml	% znieczulenia	C.E. 50 w mg/ml zasady
1	2	3	4
Doświadczenie nr 1			
N-(dwuetyloaminoetylo)-2-alliloksy-3,5-dwu-bromobenzamid	2	73%	0,76
	1	53%	
	0,5	30%	
N-(dwuetyloaminoetylo)-2-propargiloksy-3,5-dwu-bromobenzamid	3	67%	1,06
	1,5	57%	
	0,75	43%	
Ksylokaina		(po 60 minutach)	2,3
	8	73%	
	4	63%	
Doświadczenie nr 2			0,57
	2	40%	
N-(dwuetyloaminoetylo)-2-alliloksy-3,5-dwu-bromobenzamid	1	63%	1,2
	0,5	37%	
	0,25	3%	
N-(dwuetyloaminoetylo)-2-propargiloksy-3,5-dwu-bromobenzamid	4	87%	2,7
	2	53%	
	1	53%	
Ksylokaina		(po 60 minutach)	2,7
	8	73%	
	4	53%	
	2	43%	
		(po 30 minutach)	

w grupach liczących po 10 świnek morskich. Głębokość znieczulenia mierzono w stosunku do prokainy (tabela 6).

Z podanych rezultatów można obliczyć wskaźnik aktywności (tabela 7) znieczulającej związków, których dotyczy wynalazek w porównaniu z prokainą.

Wyniki doświadczalne sprawdzono w klinikach. Związki, których dotyczy wynalazek stosowano w postaci tabletek, zastrzyków, maści albo aerozoli

Tabela 5

Substancja	Wskaźnik aktywności
N-(dwuetyloaminoetylo)-2-alliloksy-3,5-dwubromobenzamid	5 — 5,9
N-(dwuetyloaminoetylo)-2-propargiloksy-3,5-dwubromobenzamid	
Ksylokaina	2,2 — 2,25 1

Tabela 6

Substancja	Stężenie w mg/ml	Średnia liczba ukłuć szpilką w ciągu 30 minut	% znieczulenia	C.E. 50 w mg/ml zasady
N-(dwuetyloaminoetylo)-2-alliloksy-3,5-dwubromobenzamid	2,5	34	94	0,37
	1	31,45	87	
	0,5	20,15	56	
	0,25	6,75	22,5	
Prokaina	5	26,3	73	2,3
	2,5	18,45	51	
	1,25	12,05	33	
	0,625	0,7	2	

7
Tabela 7

Substancja	Wskaźnik aktywności miejscowego znieczulenia
Prokaina	1
N-(dwuetyloaminoetylo)-2-alliloksy-3,5-dwubromobenzamid	0,2

zawierających jedną z ich farmakologicznie dopuszczalnych soli.

Poniższe przykłady ilustrują sposób według wynalazku nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Otrzymywanie N-(dwuetyloaminoetylo)-2-alliloksy-3,5-dwubromobenzamidu

132 g chlorku tionylu i 62 g kwasu 2-alliloksy-3,5-dwubromobenzoowego umieszcza się w 500 ml kolbie okrągłodennej zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną. Całość ogrzewa się łagodnie na łaźni wodnej utrzymując początkowo w temperaturze 40°C, a następnie w 58°C tak długo, dopóki oba reagenty całkowicie się nie rozpuszczą. Zawartość kolby oziębia się i dodaje resztę kwasu (62 g), a potem ponownie ogrzewa się całość utrzymując początkowo temperaturę 40°C, a następnie 70°C, tak długo, dopóki reagenty nie rozpuszczą się całkowicie (około dwie godziny). Następnie oddestylowuje się nadmiar chlorku tionylu pod obniżonym ciśnieniem w temperaturze 70°C.

Otrzymuje się 131 g chlorku 2-alliloksy-3,5-dwubromobenzoilu, o temperaturze topnienia 42–43°C, z wydajnością 100%.

43 g N,N-dwuetyloaminoetyloaminy i 100 ml ketonu metylowoetylowego umieszcza się w 1-litrowej kolbie okrągłodennej zaopatrzonej w mieszadło, termometr i wkraplacz. Następnie wprowadza się po kropli roztwór 131 g chlorku 2-alliloksy-3,5-dwubromobenzoilu w 100 ml ketonu metylowoetylowego utrzymując temperaturę w granicach 5–10°C. Całość miesza się w ciągu 30 minut w temperaturze 10°C i pozostawia w temperaturze otoczenia na okres dwu do trzech godzin. Roztwór wlewa się następnie do 800 ml wody i oddestylowuje z niego całkowicie keton metylowoetylowy, oczyszcza się go za pomocą węgla kostnego i wytrąca zasadę obliczoną ilością roztworu wodorotlenku sodowego. Mieszaninę ekstrahuje się eterem, a ekstrakt eterowy przemywa wodą i suszy.

Eter oddestylowuje się całkowicie (do stałej wagi) otrzymując 131 g N-(dwuetyloaminoetylo)-2-alliloksy-3,5-dwubromobenzamidu, z wydajnością 81%.

W celu otrzymania fosforanu N-(dwuetyloaminoetylo)-2-alliloksy-3,5-dwubromobenzamidu, 131 g otrzymanej zasady rozpuszcza się w 300 ml alkoholu metylowego i dodaje się roztworu 36 g 85% kwasu fosforowego w 70 ml alkoholu metylowego. Wykryształizowany fosforan suszy się bez ogrzewania, przemywa alkoholem metylowym i suszy ponownie. Otrzymuje się białe kryształy fosforanu N-(dwuetyloaminoetylo)-2-alliloksy-3,5-dwubromo-

benzamid, o temperaturze topnienia 72–73°C, z wydajnością 73%.

Przykład II. Otrzymywanie N-(etylopropyloaminoetylo)-2-alliloksy-3,5-dwubromobenzamidu.

36,5 g N,N-etylopropyloetylenodwuaminy i 100 ml ketonu metylowoetylowego umieszcza się w 1-litrowej kolbie okrągłodennej zaopatrzonej w mieszadło, termometr i wkraplacz i oziębia się do +5°C.

Roztwór 100 g chlorku 2-alliloksy-3,5-dwubromobenzoilu (otrzymanego w sposób opisany w przykładzie I) w 100 ml ketonu metylowoetylowego wkrapla się do kolby utrzymując temperaturę w granicach 5 do 10°C. Całość miesza się w ciągu 30 minut w temperaturze 10°C i następnie pozostawia się w temperaturze otoczenia na okres dwu do trzech godzin.

Roztwór wlewa się potem do 800 ml wody i oddestylowuje z niego całkowicie keton metylowoetylowy. Otrzymaną brązową ciecz oczyszcza się węglem kostnym i wytrąca zasadę obliczoną ilością roztworu wodorotlenku sodowego. Ekstrahuje się ją eterem, ekstrakt eterowy przemywa wodą i suszy, a następnie eter oddestylowuje się całkowicie.

Otrzymuje się 117 g N-(etylopropyloaminoetylo)-2-alliloksy-3,5-dwubromobenzamidu z wydajnością 93%. Otrzymaną zasadę rozpuszcza się w 190 ml absolutnego alkoholu i dodaje się 30 g kwasu szczawowego. Po oziębieniu wykryształizowany szczawian przemywa się alkoholem, potem eterem i w końcu suszy w temperaturze 40°C. Po rekryształizacji z izopropanolu otrzymuje się 57 g szczawianu N-(etylopropyloaminoetylo)-2-alliloksy-3,5-dwubromobenzamidu, o temperaturze topnienia 118–119°C, z wydajnością 43%.

Przykład III. Otrzymywanie N-(piperydynoetylo)-2-alliloksy-3,5-dwuchlorobenzamidu.

87 g chlorku tionylu i 45 g kwasu 2-alliloksy-3,5-dwuchlorobenzoowego umieszcza się w 250 ml kolbie okrągłodennej zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną. Mieszaninę ogrzewa się łagodnie na łaźni wodnej, dopóki reagenty całkowicie się nie rozpuszczą. Po oziębieniu dodaje się resztę (45 g) kwasu i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu około sześciu godzin. Nadmiar chlorku tionylu oddestylowuje się pod obniżonym ciśnieniem. Po wykryształizowaniu otrzymuje się 97 g chlorku 2-alliloksy-3,5-dwuchlorobenzoilu i natychmiast rozpuszcza się go w 60 ml ketonu metylowoetylowego.

47 g piperydynoetyloaminy rozpuszcza się w 650 ml ketonu metylowoetylowego i umieszcza w 2-litrowej kolbie okrągłodennej zaopatrzonej w mieszadło, termometr i wkraplacz. Następnie dodaje się poprzednio otrzymany roztwór chlorku kwasowego utrzymując temperaturę w granicach 0 do 5°C.

Po zakończonej reakcji mieszaninę odsąca się, dwukrotnie przemywa na sączku 30 ml ketonu metylowoetylowego i suszy w temperaturze 50°C. Otrzymuje się 75 g chlorowodoru N-(piperydynoetylo)-2-alliloksy-3,5-dwuchlorobenzamidu o temperaturze topnienia 163–165°C z wydajnością 50,6%.

Przykład IV. Otrzymywanie N-(dwuetyloaminoetylo)-2-propargiloksy-3,5-dwubromobenzamidu.

28,6 g chlorku tionylu i 13,5 g kwasu 2-propargiloksy 3,5-dwubromobenzoowego umieszcza się w 250 ml kolbie okrągłodennej zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną. Mieszaninę ogrzewa się na łaźni wodnej utrzymując temperaturę 40°C tak długo, dopóki reagenty całkowicie się nie rozpuszczą (2 godziny). Po oziębieniu dodaje się resztę (13,5 g) kwasu. Mieszaninę ogrzewa się utrzymując początkowo temperaturę 40°C, a następnie 70°C, tak długo, dopóki reagenty nie rozpuszczą się całkowicie (1,5 godziny). Nadmiar chlorku tionylu oddestylowuje się pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymuje się 28 g chlorku 2-propargiloksy-3,5-dwubromobenzoilu.

9,2 g N,N-dwuetyloaminoetyloaminy w 30 ml bezwodnego ketonu metyloetylowego umieszcza się w 1-litrowej kolbie okrągłodennej zaopatrzonej w mieszadło, termometr i wkraplacz. Następnie wkrapla się 28 g chlorku kwasowego rozpuszczonego w 80 ml ketonu metyloetylowego utrzymując temperaturę w granicach 5–10°C. Mieszaninę miesza się w ciągu 30 minut w temperaturze 10°C, a potem pozostawia w temperaturze otoczenia na okres dwóch do trzech godzin. Otrzymany roztwór rozpuszcza się w 200 ml wody i oddestylowuje się pod obniżonym ciśnieniem keton metyloetylowy. Roztwór oczyszcza się za pomocą węgla kostnego, odsącza i wytrąca się zasadę obliczoną ilością roztworu wodorotlenku sodowego. Zasadę tę odsącza się, przemycia wodą i suszy w temperaturze 40°C. Otrzymuje się 15 g N-(dwuetyloaminoetylo)-2-propargiloksy-3,5-dwubromobenzamidu, o temperaturze topnienia 54 do 55°C, z wydajnością 43,5%.

Przykład V. Otrzymywanie N-(dwuetyloamino)-2-propargiloksy-3,5-dwuchlorobenzamidu.

195 g kwasu 2-propargiloksy-3,5-dwuchlorobenzoowego, 284 g chlorku tionylu i kilka kropli dwumetyloformamidu umieszcza się w 2-litrowej kolbie okrągłodennej zaopatrzonej w mieszadło, termometr i chłodnicę zwrotną. Mieszaninę ogrzewa się łagodnie na łaźni wodnej, dopóki reagenty nie rozpuszczą się całkowicie. Po 90 minutach reakcja jest zakończona, a chlorek tionylu oddestylowuje się całkowicie pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymuje się 210 g chlorku 2-propargiloksy-3,5-dwuchlorobenzoilu z wydajnością 100%. Produkt rozpuszcza się w 500 ml ketonu metyloetylowego.

92,3 g N,N-dwuetyloaminoetyloaminy rozpuszczonej w 200 ml ketonu metyloetylowego umieszcza się w 2-litrowej kolbie okrągłodennej zaopatrzonej w mieszadło, termometr i wkraplacz. Następnie dodaje się roztwór chlorku kwasowego, opisanego wyżej, utrzymując temperaturę w granicach 0 do 5°C. Mieszaninę miesza się potem w ciągu 30 minut utrzymując temperaturę w granicach 5–10°C i jeszcze w ciągu godziny w temperaturze otoczenia. Otrzymane kryształy suszy się bez ogrzewania, przemycia ketonem metyloetylowym i suszy ponownie w temperaturze 50°C. Otrzymany produkt rozpuszcza się we wrzącym acetonie, oczyszcza za pomocą węgla kostnego i odsącza na gorąco. Roztwór oziębia się do temperatury 0°C i po dwóch godzinach odsącza utworzone kryształy, suszy się je bez ogrzewania, przemycia acetonem oziębionym

lodem i potem suszy w temperaturze 50°C. Otrzymuje się 170 g N-(dwuetyloaminoetylo)-2-propargiloksy-3,5-dwuchlorobenzamidu o temperaturze topnienia 110–111°C, z wydajnością 56%.

5 Przykład VI. Otrzymywanie adduktu N-(dwuetyloaminoetylo)-2-propargiloksy-3,5-dwuchlorobenzamidu z bromkiem metylu.

15,5 g 2-propargiloksy-3,5-dwubromobenzamidu rozpuszcza się w 15 ml acetonu. Dodaje się 10 g 10 bromku metylu rozpuszczonego w 20 ml acetonu. Mieszaninę pozostawia się na okres 24 godzin. Utworzone kryształy suszy się bez ogrzewania, przemycia na sączku acetonem oziębionym lodem, a następnie suszy się w temperaturze otoczenia.

15 Otrzymuje się 16 g tytułowego związku o temperaturze topnienia 110°C.

Przykład VII. Otrzymywanie adduktu N-(dwuetyloaminoetylo)-2-propargiloksy-3,5-dwuchlorobenzamidu z bromkiem metylu.

20 24,5 g propargiloksy-3,5-dwuchlorobenzamidu rozpuszcza się w 50 ml acetonu. Dodaje się 16 g bromku metylu rozpuszczonego w 32 ml acetonu. Produkt krystalizuje natychmiast. Mieszaninę pozostawia się w spokoju na okres 24 godzin. Kryształy suszy się bez ogrzewania, przemycia się na sączku acetonem oziębionym lodem, a potem suszy w temperaturze otoczenia. Temperatura topnienia kryształów wynosi 155°C.

30 Przykład VIII. Otrzymywanie chlorowodoru N-(morfolinoetylo)-2-propargiloksy-3,5-dwuchlorobenzamidu.

Do kolby o pojemności 250 ml zaopatrzonej w szczelne mieszadło i chłodnicę wprowadza się 35 24,5 g (1 mol) kwasu 2-propargiloksy-3,5-dwuchlorobenzoowego, 49 ml chlorku tionylu i miesza się z 3 kroplami dwuetyloformamidu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w temperaturze 60°C w ciągu 1 godziny i następnie pod próżnią oddestylowuje nadmiar chlorku tionylu.

40 W innej kolbie o pojemności 250 ml zaopatrzonej w mieszadło, termometr i wkraplacz rozpuszcza się 13 g morfolinoetyloaminy w 24 ml bezwodnego metyloetyloketonu i oziębia do temperatury 5°C. Następnie do kolby wkrapla się 25,3 g 45 chlorku kwasowego otrzymanego powyżej, w temperaturze 5–10°C. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 1 godziny, w ciągu której temperatura wzrasta do 20°C. Wytrącone kryształy przesącza się i przemycia 50 zimnym metyloetyloketonem. Otrzymuje się 27 g produktu o temperaturze topnienia 165°C.

Przykład IX. Wytwarzanie adduktu z kwasem fosforowym N-(metylopropyloaminopropyl)-2-alliloksy-3-bromo-5-chlorobenzamidu.

55 W kolbie o pojemności 500 ml, zaopatrzonej w mechaniczne mieszadło, wkraplacz i termometr umieszcza się roztwór 17 g metylopropyloaminopropyloaminy w 34 ml metyloetyloketonu oziębiony do temperatury 0°C. Następnie do kolby wkrapla 60 się roztwór 40 g chlorku 2-alliloksy-3-bromo-5-chlorobenzoilu w 80 ml metyloetyloketonu w temperaturze 0–10°C. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 1 godziny, a następnie oddestylowuje rozpuszczalnik. Do pozostałości dodaje się 100 ml 65 wody, wytrąca benzamid za pomocą amoniaku

i ekstrahuje eterem. Wyciąg eterowy suszy się nad siarczanem magnezu i oddestylowuje eter, aż do uzyskania żółtego oleju, który rozpuszcza się w 40 ml izopropanolu. Do otrzymanego roztworu dodaje się 11,5 g kwasu fosforowego w 23 ml izopropanolu. Wytrącony osad odsącza się, przemywa i suszy w temperaturze 50°C. Otrzymuje się 20 g produktu o temperaturze topnienia 80°C.

Przykład X. Wytwarzanie N-(pirolidynoetylo)-2-propargiloksy-3,5-dwuchlorobenzamidu.

W kolbie o pojemności 250 ml rozpuszcza się 8,4 g pirolidynoetyloaminy w 20 ml metyloetyloketonu i roztwór oziębia do temperatury 0°C. Następnie do roztworu wkrapla się 19 g chlorku 2-propargiloksy-3,5-dwuchlorobenzoiłu rozpuszczonego w 50 ml metyloetyloketonu, w temperaturze 5–10°C. Wytrącony osad odsącza się, przemywa, suszy w temperaturze 50°C i przekrystalizowuje z alkoholu. Otrzymuje się 12 g produktu o temperaturze 140°C.

Przykład XI. Wytwarzanie adduktu z kwasem fosforowym N-(dwuetyloaminoetylo)-2-alliloksy-3-bromo-5-chlorobenzamidu.

W kolbie o pojemności 250 ml, zaopatrzonej w szczelne mieszadło, termometr i chłodnicę zwrotną miesza się 23 ml chlorku tionylu z 23 g kwasu 2-alliloksy-3-bromo-5-chlorobenzoesowego dodanego w dwóch porcjach i ogrzewa w ciągu 2 godzin do wrzenia. Następnie oddestylowuje się nadmiar chlorku tionylu.

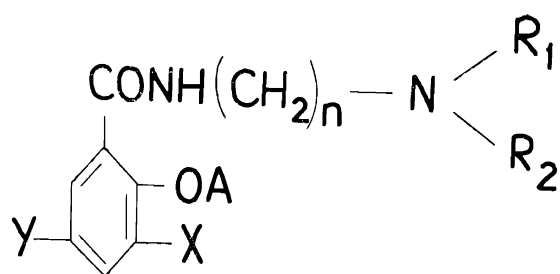
W innej kolbie o pojemności 250 ml zaopatrzonej w mieszadło, termometr i wkraplacz, rozpuszcza się 10 g dwuetyloaminoetyloaminy w 50 ml metyloetyloketonu i roztwór oziębia do temperatury 0°C. Następnie do kolby wkrapla się chlorek 2-alliloksy-3-bromo-5-chlorobenzoiłu, otrzymany poprzednio i mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 2 godzin. W tym czasie temperatura mieszaniny podwyższa się do 20°C. Następnie dodaje się 100 ml wody i oddestylowuje się rozpuszczalnik, po czym dodaje 10 ml ługu sodowego (36°Bé) i ekstrahuje czterema porcjami po 125 ml eteru. Wyciąg eterowy suszy się nad bezwodnym węglanem potasu, przesącza i odpędza rozpuszczalnik. Otrzymuje się 30 g produktu z wydajnością 95%, który rozpuszcza się w 90 ml metanolu i dodaje roztwór 10,56 g kwasu fosforowego w 20 ml metanolu. Wytrącony osad odsącza się, przemywa zimnym metanolem i suszy w temperaturze 40°C. Otrzymuje się 18,5 g produktu o temperaturze topnienia 75°C.

Przykład XII. Wytwarzanie adduktu z kwasem szczawiowym N-(piperydinoetylo)-2-propargiloksy-5-fluorobenzamidu.

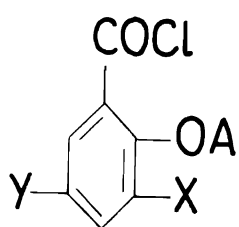
Do kolby o pojemności 250 ml zaopatrzonej w mieszadło mechaniczne, termometr i wkraplacz wlewa się 10 g piperydinoetyloaminy, którą oziębia się do temperatury 0°C. Następnie do kolby wkrapla się 15 g chlorku 2-propargiloksy-5-fluorobenzoiłu rozpuszczonego w 50 ml metyloetyloketonu. Do otrzymanego roztworu dodaje się 200 ml wody, a następnie 10 ml amoniaku (o gęstości $d = 0,89$). Wytrąca się olej, który ekstrahuje się trzykrotnie porcjami po 200 ml eteru. Wyciągi eterowe łączy się, suszy nad siarczanem magnezu i przesącza. Eter odpędza się na łaźni wodnej pod próżnią i otrzymuje się 20 g produktu, 10 g produktu rozpuszcza się w 20 ml eteru i wkrapla roztwór 4,5 g kwasu szczawiowego w 300 ml eteru. Wytrąca się 4,5 g adduktu kwasu szczawiowego z N-(piperydinoetylo)-2-propargiloksy-5-fluorobenzem, który po odsączeniu, przemyciu eterem i wysuszeniu ma temperaturę topnienia 173°C.

Zastrzeżenie patentowe

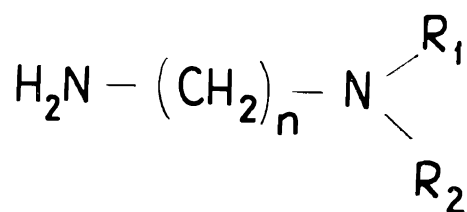
Sposób wytwarzania N-(III rz. aminoalkilo)-2-alkileno-(albo alkinylo)-oksybenzamidów o wzorze ogólnym 1, w którym A oznacza rodnik alkilenowy o niskim ciężarze cząsteczkowym, taki jak winylo-
wy, propenylo-
wy, cykloheptenylo-
wy, albo rodnik alkinylo-
wy o niskim ciężarze cząsteczkowym, taki jak propargilowy, X i Y oznaczają atomy wodoru albo takie same lub różne atomy chlorowca, takie jak Cl, Br, J, R₁ i R₂ oznaczają takie same lub
różne rodniki alkilowe o niskim ciężarze cząsteczkowym, tworzące ewentualnie z atomem azotu pierścień heterocykliczny, taki jak morfolinowy, piperydynowy, piperazynowy, a n oznacza 1–3, ewentualnie w postaci ich soli z kwasami lub
farmakologicznie dopuszczalnych czwartorzędowych soli amoniowych, **znamienny tym**, że chlorek 2-alkileno-(albo alkinylo)-oksybenzoiłu o wzorze 2, w którym A, X i Y mają wyżej podane znaczenie, podaje się reakcji z trzeciorzędową aminoalkiloaminą o wzorze 3, w którym R₁, R₂ i n mają wyżej podane znaczenie i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza się w sól z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, albo w czwartorzędową sól amoniową działaniem alifatycznego lub aromatycznego czynnika alkilującego.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3