



Republik
Österreich
Patentamt

(11) Nummer: **AT 395 147 B**

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 1042/86

(51) Int.Cl.⁵ : **C07C 65/21**
C07C 51/363

(22) Anmeldetag: 23. 3.1979

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 2.1992

(45) Ausgabetag: 25. 9.1992

(62) Ausscheidung aus Anmeldung Nr.: 2177/79

(30) Priorität:

23. 3.1978 SE 7803411 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:

US-PS3013060

(73) Patentinhaber:

ASTRA LÄKEMEDEL AKTIEBOLAG
S-151 85 SÖDERTÄLJE (SE).

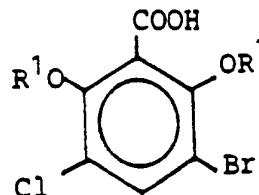
(72) Erfinder:

FLORVALL GÖSTA LENNART
SÖDERTÄLJE (SE).
ÖGREN SVEN OVE
SÖDERTÄLJE (SE).

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG UND ZUR VERWENDUNG VON NEUEN 3-BROM-5-CHLOR-2,6-DIALKOXYBENZOE SäUREN

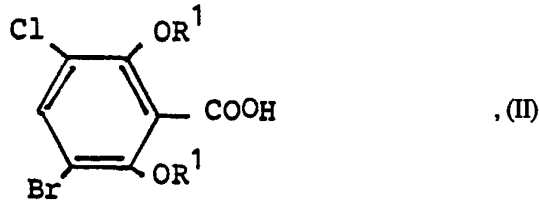
(57) Neue 3-Brom-5-chlor-2,6-dialkoxybenzoesäuren II, worin R¹ für C₁- bis C₃-Alkyl steht, werden hergestellt, indem eine 2,6-Dialkoxybenzoesäure entweder zuerst bromiert und die erhaltene 3-Brom-2,6-dialkoxybenzoesäure anschließend chloriert wird, oder zuerst chloriert und die erhaltene 3-Chlor-2,6-dialkoxybenzoesäure anschließend bromiert wird.

Die neuen Verbindungen können zur Herstellung von pharmakologisch wertvollen 2,6-Dialkoxybenzamidinen verwendet werden.

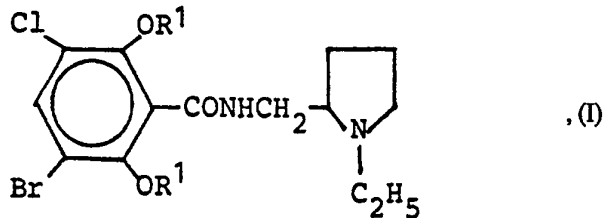


AT 395 147 B

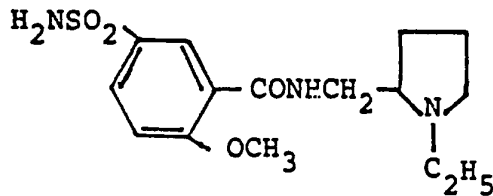
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung und zur Verwendung von neuen 3-Brom-5-chlor-2,6-dialkoxybenzoesäuren der allgemeinen Formel



15 worin R¹ C₁- bis C₃-Alkyl darstellt. Die neuen Verbindungen können zur Herstellung von gleichfalls neuen, pharmakologisch wertvollen 2,6-Dialkoxybenzamidin der allgemeinen Formel



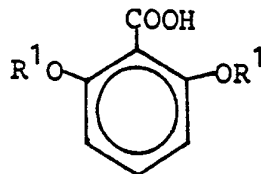
30 worin R¹ C₁- bis C₃-Alkyl darstellt, ihrer nicht toxischen Salze und/oder ihrer Stereoisomeren eingesetzt werden. Dementsprechend werden die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (IIa) erfindungsgemäß als Zwischenprodukte für die Herstellung von antipsychotischen Heilmitteln verwendet. Sulpirid (US-PS 3,342,826) mit der Formel



ist ein vor kurzem auf den Markt gebrachtes antipsychotisches Mittel. Sulpirid erzeugt schwache extrapyramidale Nebenwirkungen bei Menschen und schwache Katalepsie bei Versuchstieren.

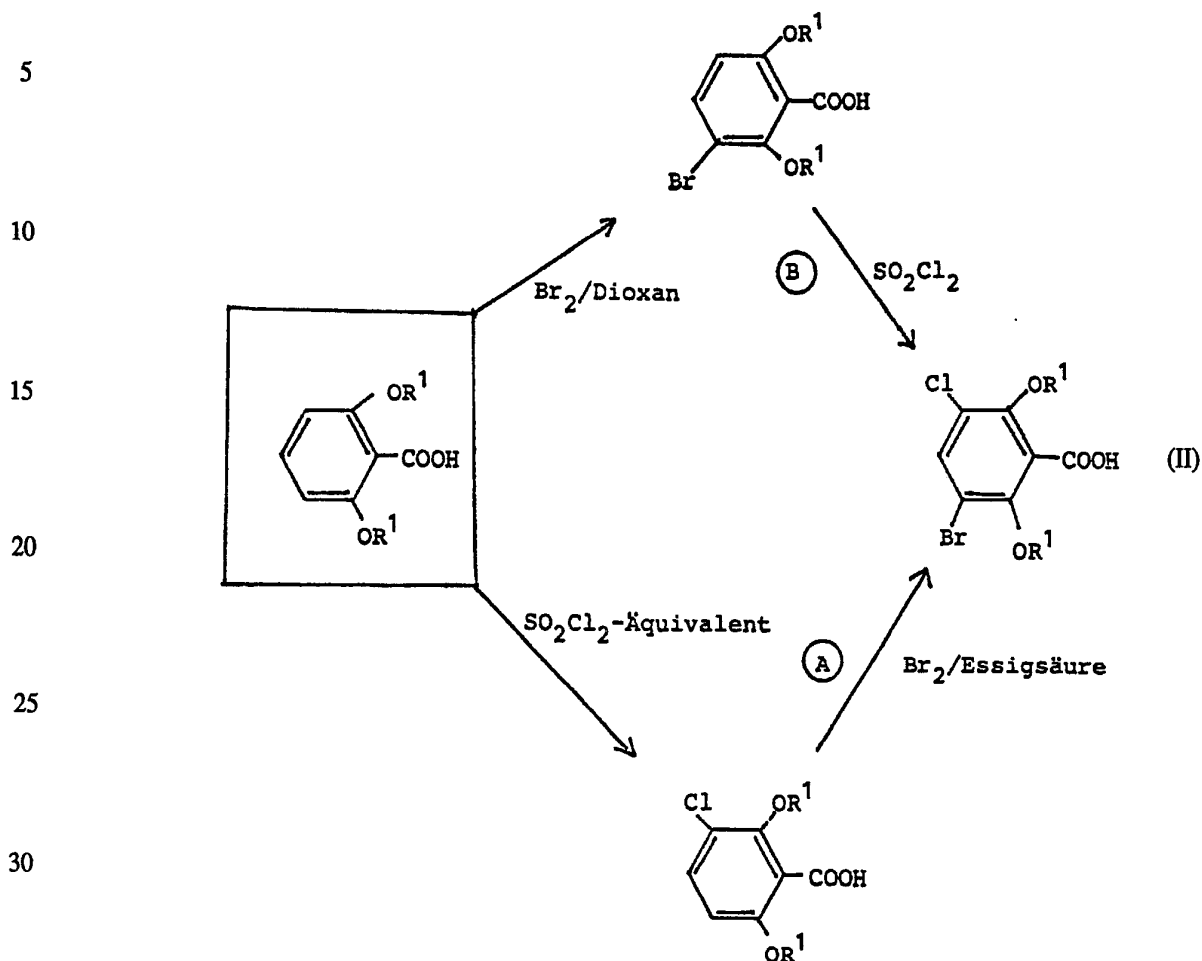
Beispiele für C₁- bis C₃-Alkyl sind Methyl, Äthyl, n-Propyl und Isopropyl.

45 Die Säuren der allgemeinen Formel (II) werden erfindungsgemäß hergestellt, indem eine 2,6-Dialkoxybenzoesäure der allgemeinen Formel



55 entweder zuerst bromiert und die erhaltene 3-Brom-2,6-dialkoxybenzoesäure anschließend chloriert wird, oder zuerst chloriert und die erhaltene 3-Chlor-2,6-dialkoxybenzoesäure anschließend bromiert wird. Als geeignete Halogenierungsmittel kommen z. B. freies Halogen oder Sulfurylchlorid in Frage.

Die Herstellungswege mit bevorzugten Halogenierungsmitteln sind im folgenden Reaktionsschema dargestellt:



Nach einer zweckmäßigen Ausführungsform wird zuerst mit elementarem Brom in Dioxan-hältiger Lösung bromiert und anschließend mit Sulfurylchlorid chloriert.

Nach einer anderen vorteilhaften Ausführungsform wird zuerst mit Sulfurylchlorid chloriert und anschließend mit elementarem Brom in Essigsäure bromiert.

Die erfindungsgemäß erhältliche freie Carbonsäure der allgemeinen Formel (II) kann sodann durch herkömmliche Mittel in das entsprechende Derivat der allgemeinen Formel (II) umgewandelt werden.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert:

Beispiel 1:

3-Brom-2,6-dimethoxybenzoesäure

Eine Lösung von 15 ml Brom (0,3 Mol) in 50 ml Chloroform wird unter Rühren und Eiskühlung tropfenweise zu 54,9 g (0,3 Mol) 2,6-Dimethoxybenzoesäure in 150 ml Dioxan zugegeben. Die Lösung wird bei Raumtemperatur über Nacht stehen gelassen. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der Rückstand aus wässrigem Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 59,3 g; Fp.: 144-145 °C.

3-Brom-5-chlor-2,6-dimethoxybenzoesäure

Eine Lösung von 40 ml (0,5 Mol) Sulfurylchlorid in 100 ml Chloroform wird tropfenweise zu einer Lösung von 26,1 g (0,1 Mol) 3-Brom-2,6-dimethoxybenzoesäure in 150 ml Chloroform zugegeben. Nach einer Nacht bei Raumtemperatur wird die Lösung 45 min unter Rückfluß gehalten. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der Rückstand aus Isopropyläther-Petroläther umkristallisiert.

Ausbeute: 23,5 g; Fp.: 98,5-100 °C.

Beispiel 2:3-Chlor-2,6-dimethoxybenzoesäure

Eine Lösung von 16,2 ml (0,2 Mol) Sulfurylchlorid in 100 ml Chloroform wird unter Rühren tropfenweise zu einer Lösung von 36,4 g (0,2 Mol) 2,6-Dimethoxybenzoesäure in 300 ml Chloroform zugegeben. Die Mischung wird 0,5 h bei 50 °C erhitzt und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der Rückstand aus Isopropyläther-Petroläther umkristallisiert.

Ausbeute: 35,4 g; Fp.: 132-133 °C.

3-Brom-5-chlor-2,6-dimethoxybenzoesäure

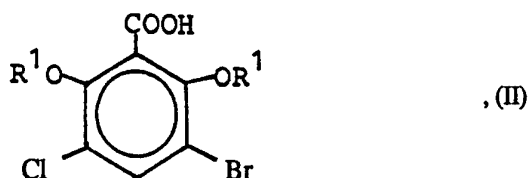
Eine Lösung von 1,5 ml (0,03 Mol) Brom in Essigsäure wird zu einer Mischung von 2,7 g (0,01 Mol) 3-Chlor-2,6-dimethoxybenzoesäure und 3,0 g wasserfreiem Natriumacetat in 50 ml Essigsäure zugegeben. Die Mischung wird bei Raumtemperatur über Nacht stehen gelassen und dann in 300 ml Eiswasser gegossen. Das Präzipitat wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Isopropyläther-Petroläther umkristallisiert.

Ausbeute: 0,5 g; Fp.: 99-100 °C.

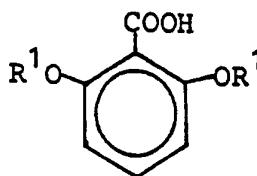
Analyse, berechnet für $C_9H_8BrClO_4$: C 36,58; H 2,73; Br 27,04; Cl 12,00; O 21,65. Gefunden: C 36,6; H 2,51; Cl 11,8.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von neuen 3-Brom-5-chlor-2,6-dialkoxybenzoesäuren der allgemeinen Formel



worin R^1 für C_1 - bis C_3 -Alkyl steht, dadurch gekennzeichnet, daß eine 2,6-Dialkoxybenzoesäure der allgemeinen Formel

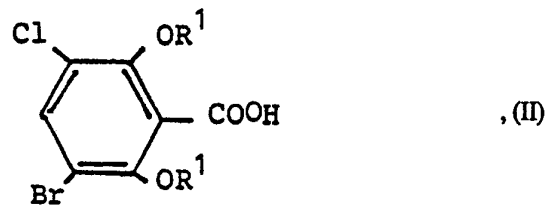


entweder zuerst bromiert und die erhaltene 3-Brom-2,6-dialkoxybenzoesäure anschließend chloriert wird, oder zuerst chloriert und die erhaltene 3-Chlor-2,6-dialkoxybenzoesäure anschließend bromiert wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß zuerst mit elementarem Brom in Dioxan-hältiger Lösung bromiert und anschließend mit Sulfurylchlorid chloriert wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß zuerst mit Sulfurylchlorid chloriert und anschließend mit elementarem Brom in Essigsäure bromiert wird.

4. Verfahren zur Verwendung neuer 3-Brom-5-chlor-2,6-dialkoxybenzoesäuren der allgemeinen Formel



15 worin R¹ C₁- bis C₃-Alkyl darstellt, als Zwischenprodukte für die Herstellung von antipsychotischen Heilmitteln.