



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 25.XI.1964 (P 106 382)

Pierwszeństwo: 03.XII.1963 Węgry

Opublikowano: 20.XII.1968

Kl. 12 o, 16

MKP C 07 c 103/22

UKD

Współtwórcy wynalazku: dr Endre Kasztreiner, dr László Vargha, dr
József Borsi, dr Boris Dumbovich, Erika Mé-
száros

Właściciel patentu: Richter Gedeon Vegyészeti Gyár RT., Budapeszt
(Węgry)

Sposób wytwarzania farmakologicznie czynnych podstawionych benzamidów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarza-
nia nowych, podstawionych benzamidów.

Wiadomo, że niektóre amidy kwasu 3,4,5-trój-
metoksybenzoesowego wykazują działanie uspokoi-
ające, lecz jednocześnie ich działanie nasenne jest
niewielkie.

Obecnie stwierdzono, że przez zastąpienie grup
metoksyowych w położeniu 3 i 5 w reszcie kwa-
sowej określonych amidów kwasu 3,4,5-trójmeto-
ksybenzoesowego atomem chloru lub bromu otrzy-
muje się działające nasennie i przeciwdrgawkowo
podstawione benzamidy o wzorze ogólnym 1, w
którym R^1 i R^2 mogą być jednakowe lub różne
i oznaczają atom chloru albo bromu, R^3 i R^4 rów-
nież mogą być jednakowe lub różne i oznaczają
atom wodoru, nasycone lub nienasycone rodniki
alkilowe o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu
zawierającym 1—4 atomów węgla, grupy: fenylo-
wą, benzyłową, cykloheksylową lub cyklopropylo-
wą, albo — łącznie z azotem grupy amidowej —
oznaczają pierścień heterocykliczny, na przykład
pirolidynowy, morfolinowy, 2-metylmorfolinowy
lub cyklosiedmiometylenoiminowy, natomiast gdy
 R^4 jest atomem wodoru to R^3 może również ozna-
czać grupę — CONHR⁵, w której R^5 oznacza atom
wodoru lub rodnik alkilowy o 1—4 atomach
węgla.

Według wynalazku nowe związki wytwarza się
znanymi metodami syntezy benzamidów chlorow-
cowanych i metoksykowanych. Szczególnie odpo-

2

wiednie są przy tym metody opisane poniżej, lecz
związki te można również wytwarzać innymi zna-
nymi metodami.

Najbardziej właściwy sposób wytwarzania
związków o wzorze ogólnym 1 polega na tym, że
pochodną kwasu benzoowego o wzorze ogólnym
2, w którym R^1 i R^2 oznaczają atom wodoru, chlo-
ru lub bromu, przy czym gdy R^1 i R^2 oznaczają
atom chloru lub bromu, to podstawniki te mogą
być jednakowe lub różne, X oznacza grupę meto-
ksylową lub hydroksylową, zaś Y oznacza atom
chloru, bromu, grupę hydroksylową lub grupę —
OR⁶, w której R^6 stanowi rodnik alkilowy o 1—6
atomach węgla, poddaje się reakcji z aminą
o wzorze ogólnym HNR³R⁴, w którym R^3 i R^4 ma-
ją znaczenie wyżej podane.

W przypadku, gdy R^1 i R^2 oznaczają atomy wo-
doru — otrzymany produkt poddaje się w znany
sposób chlorowcowaniu, zaś gdy X jest grupą hy-
droksylową, to otrzymany produkt w znany sposób
metoksykuje się, przy czym jeżeli X oznacza grupę
hydroksylową, a R^1 i R^2 — atomy wodoru, to ko-
lejność chlorowcowania i metoksykowania może
być dowolna.

Reakcję amidowania według wynalazku można
przeprowadzać bez rozpuszczalnika albo w środo-
wisku rozpuszczalnika, korzystniej jest jednak sto-
sować rozpuszczalnik, zwłaszcza chloroform lub
benzen.

W celu związania kwasu tworzącego się podczas

reakcji, korzystnie jest stosować albo nadmiar organicznej zasady użytej jako składnik reakcji, albo zasadę trzeciorzędową, na przykład trójetylomaminę, albo wodorotlenek metalu alkalicznego, na przykład wodorotlenek sodowy.

W przypadku, gdy związek użyty jako materiał wyjściowy, nie jest podstawiony atomem chloru lub bromu w pozycjach 3 i 5 chlorowcowanie w tych pozycjach — po reakcji amidowania — można prowadzić w dowolnej kolejności.

Jeżeli R^1 i R^2 oznaczają jednakowe podstawniki, atomy chlorowca można podstawić w jednym etapie lub w dwóch następujących po sobie etapach. Jeżeli grupy R^3 i R^4 nie zawierają wiązania podwójnego ani rodnika cyklopropylowego, chlorowcowanie można przeprowadzić za pomocą wolnego chlorowca w obecności rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika, na przykład chlorowcowanego węglowodoru lub kwasu octowego.

W przypadku, gdy pochodna kwasu benzoowego, użyta jako materiał wyjściowy, zawiera w pozycji 4 grupę wodorotlenową metylowanie tej grupy można przeprowadzić najkorzystniej w ten sposób, że pochodną traktuje się czynnikiem metylującym, zwłaszcza siarczanem dwumetylowym, arylosulfonianem metylowym lub jodkiem metylu, w obecności wodorotlenku lub węglanu metalu alkalicznego, korzystnie w obecności rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika. W przypadku użycia wodorotlenku metalu alkalicznego celowym jest stosować jako rozpuszczalnik wodę lub alkohol, na przykład metylowy albo etylowy, natomiast w przypadku użycia węglanu metalu alkalicznego — jako rozcieńczalnik stosuje się najkorzystniej keton, na przykład aceton, butanon lub acetofenon.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku wykazują cenne działanie farmakologiczne o charakterze neurodepresyjnym. Zależnie od chemicznego charakteru podstawników R^1 , R^2 , R^3 i R^4 wiele spośród tych związków wykazuje działanie przede wszystkim hipnotyczne, inne zaś antykonwulsyjne, przy czym ich toksyczność jest niska.

Sposób według wynalazku objaśniają bardziej szczegółowo poniższe przykłady.

Przykład I. 4-metoksy-3,5-dwuchlorobenzamid

a) 10 g kwasu 4-metoksy-3,5-dwuchlorobenzoesowego ogrzewa się w temperaturze wrzenia z 15 ml chlorku tionylu aż do zaprzestania wydzielania się gazu, po czym nadmiar chlorku tionylu oddestylowuje się pod próżnią. Otrzymany chlorek kwasowy rozpuszcza się w 60 ml suchego chloroformu, roztwór — mieszając i oziębiając w wodzie z lodem — nasycza suchym gazowym amoniakiem i odstawia na 1 dzień. Osad odsącza się pod próżnią, po czym z przesączu oddestylowuje się pod próżnią chloroform. Osad i pozostałość po destylacji łączy się ze sobą, uciera z wodą, odsącza pod próżnią i suszy. Wydajność: 7,7 g 4-metoksy-3,5-dwuchlorobenzamidu, który można przekrystalizować z alkoholu etylowego. Temperatura topnienia: 153°C.

b) Mieszaninę 3,82 g 4-metoksy-benzamidu i 30 ml kwasu octowego nasycza się w temperaturze 20°C chlorem gazowym, następnie ogrzewa

do 60–65°C i mieszając wprowadza chlor przez dalsze półtorej godziny. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną wylewa się na wodę z lodem, odsącza pod próżnią i suszy. Wydajność: 3,6 g 4-metoksy-3,5-dwuchlorobenzamidu, który można przekrystalizować z alkoholu etylowego. Temperatura topnienia: 151–153°C.

Przykład II. Etap 1. 4-hidroksy-3,5-dwubromobenzamid.

Do mieszaniny 2,74 g amidu kwasu 4-hidroksybenzoowego i 25 ml kwasu octowego w temperaturze 15–20°C, w trakcie mieszania, wkrapla się mieszaninę 2,4 ml bromu i 8 ml kwasu octowego, po czym mieszanie kontynuuje się przez godzinę w tej samej temperaturze i przez półtorej godziny w temperaturze 65°C. Po ostudzeniu mieszaninę przesącza się pod próżnią i stały produkt suszy. Wydajność: 2,54 g 4-hidroksy-3,5-dwubromobenzamidu, który można przekrystalizować z glikolu etylenowego. Temperatura rozkładu: 263–265°C.

Etap 2. 4-metoksy-3,5-dwubromobenzamid. Mieszaninę 7 g 4-hidroksy-3,5-dwubromobenzamidu, 20 ml acetofenonu, 7 ml butanonu i 5,3 g sproszkowanego bezwodnego węglanu potasowego utrzymuje się w temperaturze wrzenia przez 15 minut po czym utrzymując wrzenie i mieszając, wkrapla się mieszaninę 3,4 g siarcznanu dwumetylowego i 4 ml butanonu. Temperaturę wrzenia i mieszanie utrzymuje się przez następne 20 godzin. Osad odsącza się pod próżnią, a z przesączu oddestylowuje się z parą wodną acetofenon i butanon. Po ochłodzeniu, pozostałość przesącza się pod próżnią, osad przemywa rozcieńczonym roztworem alkaliów i wodą i dwukrotnie przekrystalizowuje z alkoholu etylowego. Wydajność: 2,72 g 4-metoksy-3,5-dwubromobenzamidu. Temperatura topnienia: 167–168°C.

Przykład III. Etap 1. Kwas 4-metoksy-3,5-dwubromobenzoowy

a) Mieszaninę 35,2 g estru n-butyłowego kwasu 4-hidroksy-3,5-dwubromobenzoowego, 70 ml butanonu i 22,1 g drobno sproszkowanego węglanu potasowego ogrzewa się do wrzenia przez 10 minut, po czym utrzymując wrzenie i mieszając, wkrapla się w ciągu trzech godzin mieszaninę 14,2 ml siarcznanu dwumetylowego i 80 ml butanonu, mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w temperaturze wrzenia przez 15 godzin, a następnie chłodzi i sączy pod próżnią. Z przesączu oddestylowuje się butanon pod próżnią. Pozostałość rozpuszcza się w 150 ml chloroformu i wytrząsa z 200 ml 4 procentowego roztworu ługu sodowego. Fazę chloroformową odparowuje się pod próżnią i do pozostałego estru dodaje się 190 ml metanolu i 19 ml 43 procentowego ługu potasowego. Mieszaninę tę ogrzewa się do wrzenia przez półtorej godziny, po czym metanol oddestylowuje się pod próżnią, a pozostałość podestylacyjną rozpuszcza w 250 ml wody i zakwasza stężonym kwasem solnym. Osad odsącza się i suszy. Wydajność: 29,75 g kwasu 4-metoksy-3,5-dwubromobenzoowego o temperaturze topnienia 210–212°C.

b) Do mieszaniny 4,98 g estru metylowego kwasu 4-metoksybenzoowego i 5 ml chloroformu

dodaje się, stosując oziębianie lodem, 5 ml bromu, po czym mieszaninę reakcyjną ogrzewa do wrzenia w ciągu 6 godzin. Do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 20 ml chloroformu, po czym wytrząsa z rozcieńczonym roztworem najpierw kwaśnego siarczynu sodowego, a następnie — ługu sodowego. Warstwę chloroformową odparowuje się do sucha pod próżnią. Pozostałość rozpuszcza się w 25 ml metanolu, dodaje 2,5 ml 43 procentowego ługu potasowego i ogrzewa do wrzenia przez półtorej godziny, po czym metanol oddestylowuje się pod próżnią, pozostałość rozpuszcza w 50 ml wody, przesącza i zakwasza stężonym kwasem solnym. Osad odsącza się i suszy. Wydajność: 4,85 g kwasu 4-metoksy-3,5-dwubromobenzoowego. Temperatura topnienia: 211—213°C.

Etap 2. Chlorek 4-metoksy-3,5-dwubromobenzoilu. 20 g kwasu 4-metoksy-3,5-dwubromobenzoowego ogrzewa się do wrzenia z 30 ml chlorku tionylu, aż przestanie się wydzielać gaz. Nadmiar chlorku tionylu oddestylowuje się pod próżnią, a do pozostałości podestylacyjnej dodaje 20 ml benzenu. Mieszaninę ponownie odparowuje się pod próżnią w celu całkowitego usunięcia chlorku tionylu. Pozostałość stanowi 21,17 g chlorku kwasowego, który można przekrystalizować z benzyny zawierającej niewielki dodatek benzenu. Temperatura topnienia: 94—98°C.

Etap 3. 4-metoksy-3,5-dwubromobenzamid. Mieszaninę 56 g chlorku 4-metoksy-3,5-dwubromobenzoilu i 400 ml suchego chloroformu nasycza się suchym amoniakiem gazowym, stosując mieszanie i oziębianie lodem, po czym mieszaninę reakcyjną pozostawia się przez 1 dzień. Dalsze postępowanie odbywa się w sposób opisany w przykładzie I. Wydajność: 52,8 g 4-metoksy-3,5-dwubromobenzamidu, który można przekrystalizować z alkoholu izopropylowego. Temperatura topnienia: 167—169°C.

Przykład IV. Metyloamid kwasu 4-metoksy-3,5-dwubromobenzoowego. Do mieszaniny 6,56 g chlorku 4-metoksy-3,5-dwubromobenzoilu i 50 ml suchego chloroformu wkrapla się 50 ml 5 procentowego roztworu metyloaminy w benzenie, stosując mieszanie i oziębianie lodem, po czym mieszaninę reakcyjną pozostawia się przez 1 dzień. Rozpuszczalnik oddestylowuje się pod próżnią, a krystaliczną pozostałość uciera z wodą, przesącza pod próżnią i suszy. Wydajność: 0,27 g metyloamidu kwasu 4-metoksy-3,5-dwubromobenzoowego, który można przekrystalizować z alkoholu n-butyloвого. Temperatura topnienia: 202—204°C.

Przykład V. Alliloamid kwasu 4-metoksy-3,5-dwubromobenzoowego. Do mieszaniny 8,2 g chlorku 4-metoksy-3,5-dwubromobenzoilu i 80 ml suchego chloroformu wkrapla się 4,6 ml alliloaminy, stosując mieszanie i oziębianie lodem, po czym mieszaninę reakcyjną pozostawia się przez 1 dzień. Następnie mieszaninę reakcyjną wytrząsa się z wodą, rozcieńczonym kwasem solnym i rozcieńczonym ługiem sodowym, warstwę organiczną suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i rozpuszczalnik oddestylowuje pod próżnią. Wydajność: 8,5 g alliloamidu kwasu 4-metoksy-3,5-dwubromobenzoowego, który można przekrystalizo-

wać z mieszaniny octanu etylu i benzenu. Temperatura topnienia: 88—90°C.

Przykład VI. Cyklopropyloamid kwasu 4-metoksy-3,5-dwubromobenzoowego. Do mieszaniny 8,2 g chlorku 4-metoksy-3,5-dwubromobenzoilu i 80 ml suchego chloroformu wkrapla się 3,5 g cyklopropyloaminy, stosując mieszanie i oziębianie lodem, po czym mieszaninę reakcyjną pozostawia się przez 1 dzień. Dalej postępuje się w sposób opisany w przykładzie V. Otrzymuje się 8,4 g cyklopropyloamidu kwasu 4-metoksy-3,5-dwubromobenzoowego, który można przekrystalizować z mieszaniny octanu etylu i benzyny. Temperatura topnienia: 145—146°C.

Przykład VII. Dwumetyloamid kwasu 4-metoksy-3,5-dwubromobenzoowego. Do mieszaniny 6,56 g chlorku 4-metoksy-3,5-dwubromobenzoilu i 50 ml suchego chloroformu wkrapla się 30 ml 12 procentowego roztworu dwumetyloaminy w benzenie, stosując mieszanie i oziębianie lodem. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się przez 1 dzień. Dalsze postępowanie odbywa się w sposób opisany w przykładzie V. Otrzymuje się 6,83 g oleistego dwumetyloamidu kwasu 4-metoksy-3,5-dwubromobenzoowego.

Przykład VIII. Cykloheksyloamid kwasu 4-metoksy-3,5-dwubromobenzoowego. Do mieszaniny 7,42 g chlorku 4-metoksy-3,5-dwubromobenzoilu i 70 ml suchego chloroformu wkrapla się 6,3 ml cykloheksyloaminy, stosując mieszanie i oziębianie lodem, po czym mieszaninę reakcyjną pozostawia się przez 1 dzień. Dalsze postępowanie odbywa się w sposób opisany w przykładzie V. Otrzymuje się 8 g cykloheksyloamidu kwasu 4-metoksy-3,5-dwubromobenzoowego, który można przekrystalizować z alkoholu izopropylowego. Temperatura topnienia: 168—169°C.

Przykład IX. Benzyloamid kwasu 4-metoksy-3,5-dwubromobenzoowego. Do mieszaniny 4,92 g chlorku 4-metoksy-3,5-dwubromobenzoilu i 40 ml suchego chloroformu wkrapla się 4 ml benzyloaminy, stosując mieszanie i oziębianie lodem, po czym mieszaninę reakcyjną pozostawia się przez 1 dzień i przesącza. Następnie przesącz poddaje się przeróbce w sposób opisany w przykładzie V. Otrzymuje się 5,6 g benzyloamidu kwasu 4-metoksy-3,5-dwubromobenzoowego. Związek ten można przekrystalizować z benzenu. Temperatura topnienia: 141—142°C.

Przykład X. 4-metoksy-3,5-dwubromobenzanilid. 4,92 g chlorku 4-metoksy-3,5-dwubromobenzoilu rozpuszcza się w 30 ml suchej pirydyny oziębiając mieszaninę wodą z lodem, po czym do roztworu dodaje się powoli 1,6 ml aniliny i mieszaninę reakcyjną pozostawia przez 1 dzień. Następnie wylewa się ją do 200 g wody z lodem, po czym wytrącony osad odsącza pod próżnią, przemycywa rozcieńczonym kwasem solnym, rozcieńczonym ługiem sodowym, wodą i suszy. Wydajność: 4,9 g 4-metoksy-3,5-dwubromobenzanilidu, który można przekrystalizować z mieszaniny benzenu i alkoholu etylowego. Temperatura topnienia: 194—195°C.

Przykład XI. N-(4-metoksy-3,5-dwubromobenzoilo)-N'-n-butylokarbamid. Mieszaninę 7,7 g chlorku 4-metoksy-3,5-dwubromobenzoilu i 3 g

n-butyloamocznika ogrzewa się przez 40 minut na łaźni wodnej w temperaturze 95°C, a następnie w ciągu trzech i pół godzin w temperaturze 115–120°C. Reakcji towarzyszy wydzielanie się gazowego chlorowodoru. Po ochłodzeniu, mieszaninę reakcyjną rozciera się z rozcieńczonym ługiem sodowym, jednocześnie oziębiając ją lodem, przesącza pod próżnią, przemycza wodą i suszy. Wydajność: 8,29 g N-(4-metoksy-3,5-dwubromobenzoilo)-N'-n-butylokarbamidu, który można przekrystalizować z alkoholu n-butyloвого. Temperatura topnienia 161–162°C.

Przykład XII. N-(4-metoksy-3,5-dwubromobenzoilo)-morfolina. Do mieszaniny 7,7 g chlorku 4-metoksy-3,5-dwubromobenzoilu i 70 ml suchego chloroformu wkrapla się 4,5 ml morfoliny, stosując mieszanie i oziębianie lodem, po czym mieszaninę reakcyjną odstawia się na 1 dzień. Osad odsącza się pod próżnią, zaś przesącz traktuje się w sposób opisany w przykładzie V. Wydajność 7,7 g N-(4-metoksy-3,5-dwubromobenzoilo)-morfoliny, którą można przekrystalizować z alkoholu metyloвого. Temperatura topnienia: 142–143°C.

Przykład XIII. N-(4-metoksy-3,5-dwubromobenzoilo)-cyklosiedmiometylenoimina. Do mieszaniny 6 g chlorku 4-metoksy-3,5-dwubromobenzoilu i 40 ml suchego chloroformu wkrapla się 5 ml siedmiometylenoiminy, stosując mieszanie i oziębianie lodem, po czym mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia przez pół godziny. Dalsze postępowanie odbywa się w sposób opisany w przykładzie V. Otrzymuje się 6,76 g N-(4-metoksy-3,5-dwubromobenzoilo)-cyklosiedmiometylenoiminy. Związek ten można przekrystalizować z mieszaniny benzenu i octanu etylu. Temperatura topnienia: 101–103°C.

Przykład XIV. Izopropiuloamid kwasu 4-metoksy-3,5-dwubromobenzoowego. Do mieszaniny 6,56 g chlorku 4-metoksy-3,5-dwubromobenzoilu i 50 ml suchego chloroformu wkrapla się mieszaninę 4 ml izopropiuloaminy i 10 ml suchego chloroformu, stosując mieszanie i oziębianie lodem, po czym mieszaninę reakcyjną pozostawia się przez noc. Dalsze postępowanie odbywa się w sposób opisany w przykładzie V. Otrzymuje się 6,79 g izopropiuloamidu kwasu 4-metoksy-3,5-dwubromobenzoowego. Związek ten można przekrystalizować z octanu etylu. Temperatura topnienia: 152–153°C.

Przykład XV. n-butyloamid kwasu 4-metoksy-3,5-dwubromobenzoowego. Do mieszaniny 6,56 g chlorku 4-metoksy-3,5-dwubromobenzoilu i 50 ml suchego chloroformu wkrapla się mieszaninę 3,5 g n-butyloaminy i 10 ml suchego chloroformu, stosując mieszanie i oziębianie lodem, po czym mieszaninę reakcyjną pozostawia się przez 1 dzień. Mieszaninę reakcyjną przerabia się dalej w sposób opisany w przykładzie V. Otrzymuje się 7,08 g n-butyloamidu kwasu 4-metoksy-3,5-dwubromobenzoowego. Związek ten można przekrystalizować z mieszaniny benzyny i octanu etylu. Temperatura topnienia: 83–84°C.

Przykład XVI. III rzęd-butyloamid kwasu 4-metoksy-3,5-dwubromobenzoowego. Do mieszaniny 8,2 g chlorku 4-metoksy-3,5-dwubromobenzoilu i 40 ml suchego chloroformu wkrapla się mie-

szaninę 2,7 ml III rzęd-butyloaminy, 3,6 ml trójetyloaminy i 15 ml suchego chloroformu, stosując mieszanie i oziębianie lodem. Po pozostawieniu w spokoju przez jeden dzień, miesza się mieszaninę reakcyjną w ciągu dwóch godzin w temperaturze 40–45°C, dalej zaś postępuje się w sposób opisany w przykładzie V. Otrzymuje się 7,5 g III rzęd-butyloamidu kwasu 4-metoksy-3,5-dwubromobenzoowego. Związek ten można przekrystalizować z benzyny zawierającej niewielką ilość octanu etylu. Temperatura topnienia 132–133°C.

Przykład XVII. Dwualliloamid kwasu 4-metoksy-3,5-dwubromobenzoowego. Do mieszaniny 6,56 g chlorku 4-metoksy-3,5-dwubromobenzoilu i 50 ml suchego chloroformu wkrapla się mieszaninę 4,2 g dwualliloaminy i 10 ml suchego chloroformu, stosując mieszanie i oziębianie lodem, po czym mieszaninę reakcyjną pozostawia się przez 1 dzień. Dalej postępuje się w sposób opisany w przykładzie V. Otrzymuje się 7,58 g oleistego dwualliloamidu kwasu 4-metoksy-3,5-dwubromobenzoowego.

Przykład XVIII. N-(4-metoksy-3,5-dwubromobenzoilo)-pirolidyna. Do mieszaniny 6,56 g chlorku 4-metoksy-3,5-dwubromobenzoilu i 50 ml suchego chloroformu wkrapla się mieszaninę 3 ml pirolidyny i 10 ml suchego chloroformu, stosując mieszanie i oziębianie lodem. Mieszaninę pozostawia się przez 1 dzień i następnie poddaje przeróbce w sposób opisany w przykładzie V. Otrzymuje się 6,9 N-(4-metoksy-3,5-dwubromobenzoilo)-pirolidyny, którą można przekrystalizować z mieszaniny benzyny i octanu etylu. Temperatura topnienia: 99–100°C.

Przykład XIX. N-(4-metoksy-3,5-dwubromobenzoilo)-piperydyna. Do mieszaniny 6,5 g chlorku 4-metoksy-3,5-dwubromobenzoilu i 50 ml suchego chloroformu wkrapla się mieszaninę 4,1 ml piperydyny i 10 ml suchego chloroformu stosując mieszanie i oziębianie lodem, po czym mieszaninę reakcyjną pozostawia się przez 1 dzień, a następnie poddaje się dalszej przeróbce w sposób opisany w przykładzie V. Otrzymuje się 7,2 g oleistej N-(4-metoksy-3,5-dwubromobenzoilo)-piperydyny.

Przykład XX. Alliloamid kwasu 4-metoksy-3,5-dwubromobenzoowego. Do mieszaniny 45 ml suchego chloroformu i chlorku kwasowego otrzymanego w sposób opisany w przykładzie Ia z 12,65 g kwasu 4-metoksy-3,5-dwuchlorobenzoowego i 19 ml chlorku tionyłu, wkrapla się mieszaninę 3,9 g alliloaminy, 6,9 g trójetyloaminy i 10 ml suchego chloroformu, stosując mieszanie i oziębianie lodem, po czym mieszaninę reakcyjną pozostawia się przez 1 dzień, a następnie poddaje się dalszej przeróbce w sposób opisany w przykładzie V. Otrzymuje się 12,1 g alliloamidu kwasu 4-metoksy-3,5-dwubromobenzoowego. Związek ten można przekrystalizować z mieszaniny benzyny i octanu etylu. Temperatura topnienia: 65–67°C.

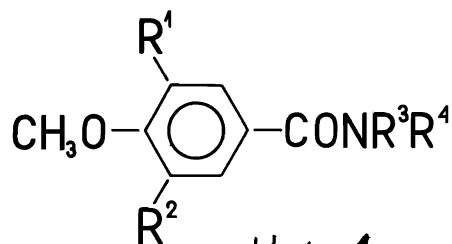
Przykład XXI. Cyklopropiuloamid kwasu 4-metoksy-3,5-dwubromobenzoowego. Do mieszaniny 250 ml suchego chloroformu i chlorku kwasowego otrzymanego w sposób opisany w przykładzie Ia z 84,75 g kwasu 4-metoksy-3,5-dwubromobenzoowego i 170 g chlorku tionyłu, wkrapla

się mieszaninę 21,9 g cyklopropyloaminy, 38,8 g trójetyloaminy i 50 ml suchego chloroformu, stosując mieszanie i oziębianie lodem. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się przez 1 dzień i następnie poddaje dalszej przeróbce w sposób opisany w przykładzie V. Otrzymuje się 94 g cyklopropyloamidu kwasu 4-metoksy-3,5-dwubromobenzoowego. Temperatura topnienia: 129–130°C.

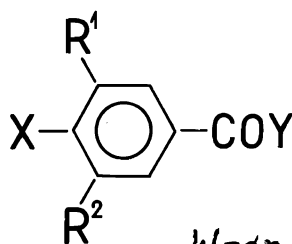
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania farmakologicznie czynnych podstawionych benzamidów o wzorze ogólnym 1, w którym R^1 i R^2 mogą być jednakowe lub różne i oznaczają atom chloru albo bromu, R^3 i R^4 również mogą być jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru, nasycone lub nienasycone rodniki alkilowe o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu zawierającym 1–4 atomów węgla, grupy: fenylo-
wą, benzylo-
wą, cykloheksylo-
wą lub cyklopropylo-
wą, albo — łącznie z atomem azotu grupy amido-
wej — oznaczają pierścień heterocykliczny, na przykład pirolidynowy, morfolinowy, 2-metylomor-

folinowy lub cyklosiedmiometylenoiminowy, natomiast gdy R^4 oznacza atom wodoru, to R^3 może również oznaczać grupę — CONHR⁵, w której R^5 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla, **znamienny tym**, że pochodną kwasu benzoowego o wzorze ogólnym 2, w którym R^1 i R^2 oznaczają atom wodoru, chloru lub bromu, przy czym gdy R^1 i R^2 oznaczają atom chloru lub bromu, to podstawniki te mogą być jednakowe lub różne, X oznacza grupę metoksylo-
wą lub hydro-
ksylo-
wą, zaś Y oznacza atom chloru, bromu, grupę hydroksylo-
wą lub grupę — OR⁶, w której R^6 stanowi rodnik alkilowy o 1–6 atomach węgla, poddaje się reakcji z aminą o wzorze ogólnym HNR³R⁴, w którym R^3 i R^4 mają znaczenie wyżej podane, przy czym jeżeli R^1 i R^2 oznaczają atomy wodoru, to otrzymany produkt poddaje się w znany sposób chlorowcowaniu, zaś gdy X oznacza grupę hydroksylo-
wą, to otrzymany produkt metoksy-
luje się w znany sposób, przy czym jeżeli X oznacza grupę hydroksylo-
wą, a R^1 i R^2 — atomy wodoru, to kolejność chlorowcowania i metoksy-
lowania może być dowolna.



Wzór 1



Wzór 2