

URZĄD
PATENTOWY
PRLPatent dodatkowy
do patentu

Kl. 12q,14/04

Zgłoszono: 15.2.1969 (P. 131 749)

Pierwszeństwo: 16.2.1968 Francja

MKP C07c 43/28

Opublikowano: 18.06.1974

Twórca wynalazku: Michel Thominet

Właściciel patentu: Société d'Études Scientifiques et Industrielles de
l'Ile-de-France, Paryż (Francja)Sposób wytwarzania nowych eterów dwualkiloaminoalkilowych
2-alkoksy- 3,5-dwuchlorowcobenzenu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych eterów dwualkiloaminoalkilowych 2-alkoksy-3,5-dwuchlorowcobenzenu, ich soli addycyjnych z kwasem mineralnym lub organicznym, oraz ich czwartorzędowych soli amoniowych posiadających cenne właściwości farmakologiczne, szczególnie jako środki skurczowe.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku posiadają wzór ogólny przedstawiony na rysunku w którym n i m oznaczają liczby całkowite 0—2, R, R₁, R₂, R₃ oznaczają atom wodoru, niższy rodnik alkilowy zawierający 1—5 atomów węgla, taki jak rodnik metylowy, etylowy, propylowy lub grupa NR₁R₂ oznacza rodnik heterocykliczny, taki jak rodnik piperidylowy, piperidylowy, morfolilowy, piperazynylowy itp., a X i Y oznaczają atomy chlorowca, takie jak F, Cl, Br.

Sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku wytwarza się przez acetylowanie monoeteru pirokatechiny, następnie chlorowcowanie otrzymanego związku i kolejne jego odacetylowanie, a potem przez poddanie otrzymanego związku działaniu chlorku alki-
loaminoalkilowego. Zarówno proces acetylowania, chlorowcowania jak też pozostałe operacje prowadzi się w warunkach normalnie stosowanych.

Przy wytwarzaniu chlorowodorku 1-dwuetyloaminoetoksy- 2-metoksy- 3,5-dwuchlorobenzenu monoeter pirokatechiny stosuje się gwajakol, który po acetylowaniu, chlorowcowaniu i odacetylowaniu

2

poddaje się reakcji z chlorkiem dwuetyloaminoetylowym, a następnie przeprowadza w chlorowodorek za pomocą kwasu solnego.

Przy wytwarzaniu chlorowodorku 1-dwuetyloaminopropoksy- 2-metoksy- 3,5-dwuchlorobenzenu jako monoeter pirokatechiny stosuje się gwajakol, który po acetylowaniu, chlorowcowaniu i odacetylowaniu poddaje się reakcji z 1-dwumetyloamino-3-chloropropanem, a następnie przeprowadza w chlorowodorek za pomocą kwasu solnego.

Przy wytwarzaniu chlorowodorku 1-dwuetyloaminopropoksy-2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzenu jako monoeter pirokatechiny stosuje się gwajakol, który po acetylowaniu, chlorowcowaniu i odacetylowaniu poddaje się reakcji z chlorkiem dwuetyloaminopropylowym, a następnie przeprowadza w chlorowodorek za pomocą kwasu solnego.

Przy wytwarzaniu chlorowodorku 1-morfolinopropoksy-2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzenu jako monoeter pirokatechiny stosuje się gwajakol, który po acetylowaniu, chlorowcowaniu i odacetylowaniu poddaje się reakcji z 1-chloro-3-morfolinopropanem, a następnie przeprowadza w chlorowodorek za pomocą kwasu solnego.

Przy wytwarzaniu szczawianu 1-dwuetyloaminoizopropoksy-2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzenu jako monoeter pirokatechiny stosuje się gwajakol, który po acetylowaniu, chlorowcowaniu i odacetylowaniu poddaje się reakcji z β -chloropropylodwu-

etyloaminą, a następnie przeprowadza się w szczawian za pomocą kwasu szczawiowego.

Przy wytwarzaniu bromometanolu 1-dwuetyloaminopropoksy- 2-metoksy- 3,5-dwuchlorobenzenu jako monoeter pirokatechiny stosuje się gwajakol, który po acetylowaniu, chlorowcowaniu i odacetylowaniu poddaje się reakcji z chlorkiem dwuetyloaminopropylowym, a następnie przeprowadza

w bromometanol za pomocą alkoholu bromometylowego.

Stwierdzono, że wysoki stopień toksyczności związków wytwarzanych sposobem według wynalazku, badany na myszach, nie przeszkadza w ich stosowaniu w lecznictwie. Dla przykładu podaje się następującą tablicę.

Tablica 1

Związek	D. L. 50 w mg/kg Związek w postaci zasady			
	IV (dożylnie)	IP (dootrzewnowo)	SC (podskórnice)	PO (doustnie)
1-dwuetyloaminopropoksy-2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzen	34,8 31,3	181	608	737

Działanie skurczowe związków otrzymanych sposobem według wynalazku badano na wyizolowanej krętnicy świnki morskiej. Mierzono wielkości skurczów odcinka wyizolowanej krętnicy świnki morskiej pod działaniem wzrastających dawek badanego produktu, a mianowicie 0,1 µg/ml — 0,2 µg/ml — 0,4 µg/ml.

Badania wykazały, że związki te wykazują wybitne właściwości skurczowe.

Badano także skurczowe działanie atropiny na wyizolowanej krętnicy świnki morskiej. Odcinek krętnicy zawiesza się w napowietrznej cieczy Tyrode'a. 1-dwuetyloaminopropoksy-2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzen o stężeniu 2×10^{-7} (0,2 µg/ml) pozostawia się w zetknięciu z mięśniem w ciągu 30 sekund. Notuje się powstałe skurcze i powtarza je co 6 minut aż do osiągnięcia ustalonej reakcji.

Do roztworu dodaje się atropinę na 30 sekund przed wprowadzeniem 1-dwuetyloaminopropoksy-2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzenu, przy czym dawki atropiny są tak dobrane, aby hamowały skurcze

w zakresie 20—80% ich wielkości, co pozwala na graficzne oznaczenie dawki przeciwdziałającej 50.

Tablica 2

Czynniki skurczowe	Atropina średnia dawka przeciwdziałająca 50 w µg/ml
1-dwuetyloaminopropoksy-2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzen Dawka skurczowa: 2×10^{-7}	1,9 (a)
Acetylocholina 1×10^{-7}	0,010 (a)
(a) Określone w ciągu 12 pomiarów; każdy odcinek krętnicy poddawano kolejno działaniu skurczowemu 1-dwuetyloaminopropoksy-2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzenu i acetylocholino.	

Poza właściwościami skurczowymi związki otrzymane sposobem według wynalazku wykazują róż-

ne cenne właściwości farmakologiczne, które są zestawione w tablicy 3.

Tablica 3

Metoda	Zwierzę doświadczalne	Dawki mg/kg	Sposób podania	1-dwuetyloaminopropoksy-2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzen
Przewód żołądkowo-jelitowy Mierzono po 40 minutach od podania produktu Czynnik: roślinny węgiel drzewny	Mysz	DE 50	S.C.	Brak skutku dla dawek 0,001—200 mg/kg
Aktywność przeciwwymiotna Mierzono po 30 minutach SC (podskórnice) lub po 1 godzinie PO (doustnie) od podania produktu Czynnik: apomorfina 100 µg/kg SC	Pies	DE 50	S.C.	16% skutku dla dawki 0,25 mg/kg

Aktywność kataleptyczna Mierzono przy maksymalnym skutku, to jest po 300—360 minutach od podania produktu		Szczur	DE 50	S.C.	30% skutku dla dawki 200 mg/kg
Badanie wyciągu Mierzono po 30 minutach od podania produktu		Mysz	DE 50	S.C.	197
				P.O.	40% skutku dla dawki 150 mg/kg
Umożliwienie narkozy barbiturowej Mierzono po 30 minutach od podania produktu Czynnik: pentobarbital 60 mg/kg IP		Mysz	Wskaźnik 2	I. P.	55,4
				P.O.	Wskaźnik 1,23 dla 200 mg/kg
Ruchliwość samorzutna Mierzono po 15 minutach (I. P.) lub po 1 godzinie (P. O.) od podania produktu	Próba Wintera i Flatakera	Mysz	DE 50	I. P.	49,1
				P.O.	brak skutku dla dawki 200 mg/kg
	Aktywograf	Mysz	DE 50	I. P.	16,1—19,7
				P.O.	105
Aktywność antymeskalinowa Mierzono po 15 minutach od podania produktu Czynnik: meskalina 50 mg/kg I.M.		Mysz	DE 50	I. P.	30% skutku dla dawki 100 mg/kg
Aktywność antyapomorfina (próba Janssena) Mierzono po 80 minutach od podania produktu Czynnik: apomorfina 1,25 mg/kg IV.		Szczur	DE 50	S.C.	30% skutku dla dawki 600 mg/kg
Aktywność antymorfina (próba Strauba) Mierzono po 60—120 minutach od podania produktu Czynnik: morfina 30 mg/kg S.C.		Mysz	DE 50	P.O.	313
Aktywność antytremorynowa (próba Chena) Mierzono po 60 minutach od podania produktu Czynnik: tremoryna 7,5 mg/kg I.M.		Mysz	DE 50	I. P.	94,7
Próba wirującego ostrza Mierzono po 10—30 minutach od podania produktu		Mysz	DE 50	I. P.	71,5
				P.O.	18% skutku dla dawki 200 mg/kg
Próba unikania (metoda Kneippa) Mierzono po 1 godzinie od podania produktu		Mysz	DE 50	I. P.	75,9
Działanie antyserotoninowe Obniżenie nadciśnienia, spowodowanego serotoniną: 25 γ/kg I.V.		Pies	DE 50	I. V.	19
Aktywność przeciwdrgawkowa Wstrząs elektryczny mierzony przy największym natężeniu		Mysz	DE 50	S.C.	37,1
				P.O.	143
Aktywność przeciwdrgawkowa Wstrząs chemiczny; Mierzono po 30 minutach od podania produktu Czynnik: Cardiazol 70 mg/kg I.V. Czynnik: Nikotyna 2 mg/kg I.V.		Mysz	DE 50	I. P.	84,9
				P.O.	brak skutku dla dawki 200 mg/kg
		Mysz	DE 50	I. P.	31,3
				P.O.	92,9
Aktywność przeciwdrgawkowa Kryzys spowodowany hałasem; Mierzono po 30 minutach od podania produktu		Mysz	DE 50	I. P.	18,8—19,7
				P.O.	67

Aktywność przeciwbólowa Bodziec mechaniczny (próba Haffnera) Mierzono przy największym natężeniu	Mysz	DE 50	I. P.	71,5
			P.O.	179
Aktywność przeciwbólowa Bodziec chemiczny (próba fenylbenzochinonowa) Mierzono przy największym natężeniu	Mysz	DE 50	I. P.	22% skutku dla dawki 90 mg/kg
			P.O.	30% skutku dla dawki 300 mg/kg
Aktywność przeciwbólowa Bodziec cieplny — gorąca płyta (metoda Jacobsa, Woolfe'a i Mac Donalda) Mierzono przy największym natężeniu	Mysz	DE 50	S.C.	45% skutku dla dawki 200 mg/kg
			P.O.	295
Aktywność antyhistaminowa Niedociśnienie histaminowe % zmniejszenia niedociśnienia	Pies	32	I. V.	R=50—60%
		16		R=35—55%
		8		R=30—40%
		4		R=10—30%
		2		R=10—25%
		1		R= 0—10%
Układ ortosympatyczny Blokada arterii szyjno-tętniczych w ciągu 30 sekund % zmniejszenia nadciśnienia	Pies	16	I. V.	R=35%
		8		R=32%
		4		R=31%
		2		R=16%
		1		R= 0%
Układ ortosympatyczny Adrenalina % zmniejszenia lub przemiany nadciśnienia	Pies	DE 50	I. V.	12
Układ ortosympatyczny Noradrenalina % zmniejszenia nadciśnienia	Pies	DE 50	I. V.	11
Układ ortosympatyczny Nikotyna % zmniejszenia nadciśnienia	Pies	16	I. V.	R= 4%
		8		R=13%
		4		R= 3%
		2		R= 0%
		1		R=13%
Układ parasympatyczny Acetylocholina % zmniejszenia niedociśnienia	Pies	16	I. V.	R=33%
		8		R=37%
		4		R=15%
		2		R= 5%
		1		R= 0%
Układ parasympatyczny Pobudzenie „vagal” % zmniejszenia niedociśnienia	Pies	16	I. V.	R=51%
		8		R=21%
		4		R=11%
		2		R= 0%
		1		R= 0%

Wyniki doświadczalne potwierdziły się w badaniach klinicznych, gdzie podawano produkty w postaci sprasowanych tabletek lub kapsułek farmakologicznie dopuszczalnych soli.

Sposób według wynalazku opisano poniżej w przykładach nie ograniczających jego zakresu.

Przykład I. Wytwarzanie chlorowodorku 1-dwuetyloaminoetoksy- 2-metoksy- 3,5-dwuchlorobenzenu.

Etap A: 3,5-dwuchlorogwajakol.

65 g (0,5 mola) gwajakolu acetyluje się w kolbie

okrągłej o pojemności 250 ml, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, przy pomocy bezwodnika octowego w obecności paru kropli stężonego kwasu siarkowego. Po zakończeniu reakcji zobojętnia się kwas siarkowy octanem sodowym, a następnie po ochłodzeniu roztworu chloruje się otrzymany octan gwajakolu. Wspomniany roztwór umieszcza się w 1-litrowej kolbie okrągłej, zaopatrzonej w mieszadło i termometr. Następnie dodaje się 150 ml kwasu octowego, a potem małymi porcjami 160 g imidu kwasu chlorobursztynowego. Następnie ogrzewa się zawiesinę do temperatury 50°—55°C, po

czym umieszcza ją w piecu w temperaturze 55°C w ciągu 117 godzin.

Po zakończeniu reakcji chłodzi się mieszaninę i dodaje 2 litry wody mieszając. Następuje krystalizacja chlorowanej pochodnej, którą następnie suszy się bez ogrzewania, przemywa i odacetylowuje za pomocą 125 ml 30% ługu sodowego. Produkt destyluje się, a następnie rekrystalizuje z eteru naftowego. Otrzymuje się 66 g 3,5-dwuchlorogwajakolu z wydajnością 68%, o temperaturze topnienia 62°—63°C.

Etap B: 1-dwuetyloaminoetoksy-2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzen.

50 g (0,25 mola) 3,5-dwuchlorogwajakolu wlewa się do roztworu etanolanu sodowego wytworzonego przez rozpuszczenie 6 g sodu w 78 ml alkoholu bezwodnego. Do otrzymanego czerwonego roztworu dodaje się 39 g (0,26 mola + 10% nadmiaru) chlorku dwuetyloaminoetylowego.

Po łagodnym ogrzewaniu roztwór staje się mętny i wytrąca się chlorek sodowy. Następnie ogrzewa się roztwór do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 7 godzin. Po ochłodzeniu dodaje się 300 ml wody i 25 ml stężonego kwasu solnego. Roztwór wodny przesącza się, poddaje działaniu węgla aktywnego i wytrąca zasadę za pomocą 40 ml roztworu wodorotlenku amonowego, po czym ekstrahuje się ją eterem. Po oddestylowaniu eteru otrzymuje się 51 g 1-dwuetyloaminoetoksy-2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzen z wydajnością 72%, o temperaturze wrzenia 165°—166°C, pod ciśnieniem 7 mm Hg.

Etap C: Chlorowodorek 1-dwuetyloaminoetoksy-2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzen.

Zasadę wytworzoną uprzednio rozpuszcza się w 100 ml acetonu i dodaje roztwór 6 g suchego chlorowodoru w 20 ml acetonu. Wytrącony chlorowodorek 1-dwuetyloaminoetoksy-2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzen suszy się bez ogrzewania, przemywa acetonem i znowu suszy. Otrzymuje się 51 g produktu o temperaturze topnienia 132°—134°C.

Analiza:

Obliczono: C 47,49%; H 6,09%; Cl 32,42%; N 4,26%

Znaleziono: C 47,31%; H 6,14%; Cl 32,24%; N 4,18%

Przykład II. Wytwarzanie chlorowodoru 1-dwumetyloaminopropoksy-2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzen.

Etap A: Prowadzi się analogicznie jak w przykładzie I.

Etap B: 1-dwumetyloaminopropoksy-2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzen.

63 g (0,32 mola) 3,5-dwuchlorogwajakolu wlewa się do roztworu etanolanu sodowego, wytworzonego przez rozpuszczenie 7,5 g sodu w 100 ml alkoholu etylowego. Dodaje się 44 g (0,326 mola + 10% nadmiaru) 1-dwumetyloamino-3-chloropropanu, a powstałą mieszaninę ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin. Po wytworzeniu się chlorku sodowego roztwór ochładza się i rozpuszcza w 300 ml wody z dodatkiem 30 ml stężonego kwasu solnego. Roztwór wodny poddaje się działaniu węgla aktywnego, a otrzymaną zasadę wytrąca się dodając amoniak. Zasadę ekstrahuje się eterem, a następnie eter usuwa się i de-

styluje pozostałość. Otrzymuje się 63 g 1-dwumetyloaminopropoksy-2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzen z wydajnością 70%, o temperaturze wrzenia 190°—195°C, pod ciśnieniem 2 mm Hg.

Etap C: Chlorowodorek 1-dwumetyloaminopropoksy-2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzen.

Wytworzoną uprzednio zasadę rozpuszcza się w 180 ml acetonu i dodaje roztwór 7,85 g suchego chlorowodoru w 70 ml acetonu. Wytrąca się białe osady chlorowodoru 1-dwumetyloaminopropoksy-2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzen, o temperaturze topnienia 138°—140°C.

Analiza.

Obliczono: C 45,79%; H 5,72%; Cl 33,86%; N 4,45%

Znaleziono: C 45,59%; H 5,79%; Cl 33,72%; N 4,30%

Przykład III. Wytwarzanie chlorowodoru 1-dwuetyloaminopropoksy-2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzen.

Etap A: Prowadzi się analogicznie jak w przykładzie I.

Etap B: 1-dwuetyloaminopropoksy-2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzen.

66 g (0,34 mola) 3,5-dwuchlorogwajakolu otrzymanego w etapie A dodaje się do roztworu etanolanu sodowego wytworzonego przez rozpuszczenie 7 g sodu w 130 ml alkoholu bezwodnego 55 g (0,34 mola + 10% nadmiaru) chlorku dwuetyloaminopropylowego dodaje się do powstałego czerwonego roztworu. Po upływie 5 minut łagodnego ogrzewania roztwór staje się mętny i wytrąca się chlorek sodowy. Następnie ogrzewa się roztwór do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Po ochłodzeniu dodaje się wody, a wówczas wytrąca się amina. Mieszaninę dekantuje się i ekstrahuje szereg razy chlorkiem metylenu, następnie roztwór organiczny przemywa się 4% roztworem wodorotlenku sodowego, a potem wodą. Po wysuszeniu nad węglanem potasu i oddestylowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się 96 g 1-dwuetyloaminopropoksy-2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzen z wydajnością 95%.

Etap C: Chlorowodorek 1-dwuetyloaminopropoksy-2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzen.

Zasadę otrzymaną w poprzednim etapie rozpuszcza się w podwójnej wagowo ilości acetonu. Suchy chlorowódor wprowadza się bełkotką do takiej samej objętości acetonu i roztwór ten wlewa się do roztworu zasady aż do zmiany barwy wskaźnika czerwieni metylowej. Po wykryciu zwrócenia się chlorku sodowego suszy się go bez ogrzewania, przemywa, suszy na powietrzu, a następnie w piecu w temperaturze 30°C. Rekrystalizuje się produkt szereg razy z alkoholem izopropylowym, otrzymując 51 g chlorowodoru 1-dwuetyloaminopropoksy-2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzen z wydajnością 48%, o temperaturze topnienia 142°C.

Analiza.

Obliczono: C 49,05%; H 6,42%; Cl 31,09%; N 4,09%

Znaleziono: C 49,16%; H 6,46%; Cl 30,90%; N 4,19%

Przykład IV. Wytwarzanie chlorowodoru 1-morfolinopropoksy-2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzen.

Etap A: Prowadzi się analogicznie jak w przykładzie I.

Etap B: 1-morfolinopropoksy-2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzenu.

54 g (0,28 mola) 3,5-dwuchlorogwajakolu dodaje się do etanolanu sodowego wytworzonego przez reakcję 6,44 g sodu z 84 ml alkoholu etylowego. Do powstałego roztworu dodaje się 51 g (0,28 mola + 10% nadmiaru) 1-chloro-3-morfolinopropanu. Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 8 godzin. Wytrąca się chlorek sodowy, po czym mieszaninę ochładza się, a następnie rozpuszcza w 300 ml wody z dodatkiem 30 ml stężonego kwasu solnego. Otrzymany roztwór przesącza się, następnie dodaje amoniak, aby wytrącić zasadę, którą z kolei ekstrahuje się eterem. Po usunięciu eteru destyluje się pozostałość pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 73 g 1-morfolinopropoksy-2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzenu z wydajnością 82%, o temperaturze wrzenia 197°—200°C pod ciśnieniem 16 mm Hg.

Etap C: Chlorowodorek 1-morfolinopropoksy-2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzenu.

Zasadę wytworzoną w poprzednim etapie rozpuszcza się w 150 ml acetonu, po czym dodaje się roztwór 8,32 g suchego chlorowodoru w 50 ml acetonu. Wytrąca się chlorowodorek 1-morfolinopropoksy-2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzenu, następnie suszy się go bez ogrzewania, przemywa na filtrze acetonem i suszy. Otrzymuje się 73 g produktu z wydajnością 94%, o temperaturze topnienia 183°—184°C.

Analiza.

Obliczono: C 47,12%; H 5,61%; Cl 29,87%; N 3,93%

Znaleziono: C 47,33%; H 5,72%; Cl 29,77%; N 3,92%

Przykład V. Wytwarzanie szczawianu 1-dwuetyloaminoizopropoksy-2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzenu.

Etap A: Prowadzi się analogicznie jak w przykładzie I.

Etap B: 1-dwuetyloaminoizopropoksy-2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzenu.

63 g (0,326 mola) 3,5-dwuchlorogwajakolu dodaje się do etanolanu sodowego wytworzonego przez rozpuszczenie 7,5 g sodu w 100 ml alkoholu. Do powstałego roztworu dodaje się 54 g (0,326 mola + 10% nadmiaru) β-chloropropylodwuetyloaminy. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 7 godzin obserwując wytrącenie się chlorku sodowego. Mieszaninę rozpuszcza się w 300 ml wody z dodatkiem 4,5 ml stężonego kwasu solnego. Roztwór przesącza się i dodaje 60 ml wodorotlenku amonowego. Wytrąconą zasadę ekstrahuje się eterem. Po usunięciu eteru pozostałość destyluje się. Otrzymuje się 70 g 1-dwuetyloaminopropoksy-2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzenu z wydajnością 7—10%, o temperaturze wrzenia 166°—167°C pod ciśnieniem 5 mm Hg.

Etap C: Szczawian 1-dwuetyloaminoizopropoksy-2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzenu.

Zasadę wytworzoną w poprzednim etapie rozpuszcza się w 130 ml alkoholu bezwodnego, po czym dodaje się roztwór 21 g kwasu szczawowego w 40 ml alkoholu. Wytrąca się szczawian 1-dwuetyloaminoizopropoksy-2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzenu, następnie suszy się go bez ogrzewania,

przemywa alkoholem i suszy. Temperatura topnienia produktu 128°C.

Analiza.

5 Obliczono: C 48,48%; H 5,81%; Cl 17,93%; N 3,53%

Znaleziono: C 48,28%; H 5,98%; Cl 17,80%; N 3,39%

Przykład VI. Wytwarzanie bromometanolu 1-dwuetyloaminopropoksy-2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzenu.

10 Zasadę wytwarza się sposobem opisanym w etapach A i B przykładu III.

161 ml roztworu zawierającego 18 g (0,17 mola + 10% nadmiaru) bromku metylu rozpuszczonego w alkoholu metylowym wlewa się do roztworu 51 g (0,17 mola) 1-dwuetyloaminopropoksy-2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzenu w 100 ml alkoholu metylowego. Roztwór utrzymuje się w temperaturze otoczenia w ciągu około 90 godzin. Alkohol destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem aż do osiągnięcia stałego ciężaru. Otrzymany produkt rekrytalizuje się z acetonu. Krysztaly suszy się bez ogrzewania, przemywa acetonem i suszy w temperaturze 55°C. Otrzymuje się 43 g białych kryształów bromometanolu 1-dwuetyloaminopropoksy-2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzenu z wydajnością 63%. Temperatura topnienia 114°—115°C. Produkt jest silnie higroskopijny.

30 Analiza.

Obliczono: C 44,89%; H 5,98%; Br 19,95%; Cl 17,70%; N 3,49%

Znaleziono: C 44,76%; H 6,10%; Br 20,03%; Cl 17,56%; N 3,28%

Zastrzeżenia patentowe

40 1. Sposób wytwarzania nowych eterów dwu-alkiloaminowych 2-alkoksy-3,5-dwunitrobenzenu o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym n i m oznaczają liczby całkowite 0—2, a R, R₁, R₂, R₃ oznaczają atom wodoru, niższy 45 rodnik alkilowy zawierający 1—5 atomów węgla, taki jak rodnik metylowy, etylowy, propylowy lub grupa NR₁R₂ oznacza rodnik heterocykliczny, taki jak rodnik pirolidylowy, piperydylowy, morfolilowy, piperazylinowy, a X i Y oznaczają atomy chlorowca, takie jak F, Cl, Br, **znamienny tym**, że acetyluje się monoeter pirokatechiny, następnie chlorowcuje się otrzymany związek, po czym odacetylowuje się go, a potem poddaje działaniu chlorku alkiloaminoalkilowego, po czym otrzymany 50 produkt ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem mineralnym lub organicznym albo w czwartorzędową sól amoniową.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że przy wytwarzaniu chlorowodoru 1-dwuetyloaminoetoksy-2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzenu jako monoeter pirokatechiny stosuje się gwajakol, który po acetylowaniu, chlorowcowaniu i odacetylowaniu poddaje się reakcji z chlorkiem dwuetyloaminoetylowym, a następnie przeprowadza w chlorowodorek 65 za pomocą kwasu solnego.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że przy wytwarzaniu chlorowodorku 1-dwumetyloaminopropoksy- 2-metoksy- 3,5-dwuchlorobenzenu jako monoeter pirokatechiny stosuje się gwajakol, który po acetylowaniu, chlorowcowaniu i odacetylowaniu poddaje się reakcji z 1-dwumetyloamino-3-chloropropanem, a następnie przeprowadza w chlorowodorek za pomocą kwasu solnego.

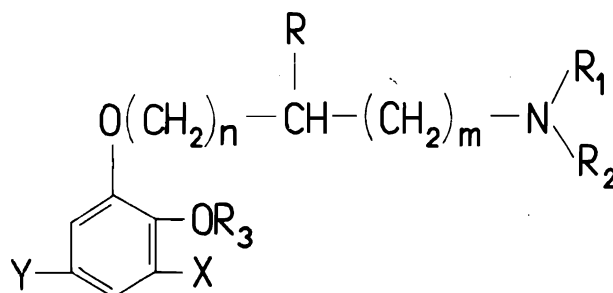
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że przy wytwarzaniu chlorowodorku 1-dwuetyloaminopropoksy-2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzenu jako monoeter pirokatechiny stosuje się gwajakol, który po acetylowaniu, chlorowcowaniu i odacetylowaniu poddaje się reakcji z chlorkiem dwuetyloaminopropylowym, a następnie przeprowadza w chlorowodorek za pomocą kwasu solnego.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że przy wytwarzaniu chlorowodorku 1-morfolinopropoksy-2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzenu jako monoeter pirokatechiny stosuje się gwajakol, który

po acetylowaniu, chlorowcowaniu i odacetylowaniu poddaje się reakcji z 1-chloro-3-morfolinopropanem, a następnie przeprowadza w chlorowodorek za pomocą kwasu solnego.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że przy wytwarzaniu szczawianu 1-dwuetyloaminoizopropoksy-2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzenu jako monoeter pirokatechiny stosuje się gwajakol, który po acetylowaniu, chlorowcowaniu i odacetylowaniu poddaje się reakcji z β -chloropropylodwuetyloaminą, a następnie przeprowadza się w szczawian za pomocą kwasu szczawiowego.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że przy wytwarzaniu bromometanolanu 1-dwuetyloaminopropoksy- 2-metoksy- 3,5-dwuchlorobenzenu jako monoeter pirokatechiny stosuje się gwajakol, który po acetylowaniu, chlorowcowaniu i odacetylowaniu poddaje się reakcji z chlorkiem dwuetyloaminopropylowym, a następnie przeprowadza w bromometanolan za pomocą alkoholu bromometyloвого.



ERRATA

Łam 1, wiersz 29
 jest: monoeter pirokatechiny
powinno być: jako monoeter pirokatechiny
Łam 2, wiersz 4
 jest: chlorowodorku 1-dwunietylo-
powinno być: chlorowodorku 1-dwumetylo-
Łam 10, wiersz 4
 jest: pod ciśnieniem 2 mm Hg.
powinno być: pod ciśnieniem 25 mm Hg.