

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY

54435

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 14. VIII. 1965 (P 110 485)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 20. II. 1968

Kl. 12 o, 16

MKP C 07 d,

27/02

UKD

Współtwórcy wynalazku: Charles S. Miller, Edward L. Engelhardt, Michel L. Thominet

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

Sposób wytwarzania nowych, heterocyklicznych pochodnych benzamidu

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych heterocyklicznych pochodnych benzamidu o wzorze 1, w którym R oznacza niższy rodnik alkilowy, X, Y i Z oznacza atom wodoru, chlorowca, niższą grupę alkoksyłową, nitrową, aminową, niższą alkioloaminową, dwualkioloaminową o niższych rodnikach alkilowych, niższą alkaniloaminową, niższy rodnik acylowy, grupę cyjanową, sulfamylową, N-alkilosulfamylową o niższym rodniku alkilowym, N,N-dwu-alkilosulfamylową o niższych rodnikach alkilowych, trójchlorowcometylową, niższą grupę alkilotio, niższą alkilosulfonylową, polifluoroalkilotio o niższym rodniku alkilowym lub polifluoroalkilosulfonylową o niższym rodniku alkilowym, R' oznacza niższy rodnik alkilowy lub alilowy, m oznacza 1 lub 2, a n oznacza zero lub jeden. Według wynalazku wytwarza się także N-tlenki i czwartorzędowe sole związków o wzorze 1.

Związki o wzorze 1 wykazują znaczną skuteczność w zahamowaniu odruchów warunkowych, mają działanie przeciwwymiotne.

Według wynalazku związki o wzorze 1 wytwarza się na drodze reakcji chlorku kwasu o-alkoksybenzoesowego o wzorze 2, w którym A oznacza atom chlorowca, a R, X, Y i Z mają znaczenie wyżej podane, z aminą o wzorze 3, w którym R' i n mają znaczenie wyżej podane.

Związki o wzorze 1 można poza tym wytwarzać stosując jako produkty wyjściowe inne pochodne kwasu benzoowego zdolne do reagowania z ami-

2

nami, takie jak benzolimidazol (otrzymany albo z kwasu albo z 1,1'-sulfinyldwuimidazolu lub 1,1'-karbonyldwuimidazolu) lub specjalny czynnik acylujący opisany przez Woodwarda (Journal American Chemical Society 83, 1010 (1961), który

5 tworzy się przez traktowanie kwasu solą izoksazolową, zgodnie z równaniem według schematu 1, w którym R oznacza rodnik kwasu organicznego.

Chlorek kwasowy o wzorze 2, stosowany jako substancja wyjściowa, wytwarza się działaniem 10 chlorku tionylu na wolny kwas.

Jako substancje wyjściowe do wytwarzania związków o wzorze 2 stosuje się następujące związki:

- 15 kwas 2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzoesowy
- kwas 2-metoksy-3-fluoro-5-chlorobenzoesowy
- kwas 2-izopropoksy-3,5-dwuchlorobenzoesowy
- kwas 2-etoksy-3,5-dwuchlorobenzoesowy
- kwas 2-metoksy-3,5-dwubromobenzoesowy
- 20 kwas 2-metoksy-3-chloro-5-bromobenzoesowy
- kwas 2-metoksy-3-chloro-5-fluorobenzoesowy
- kwas 2,5-dwumetoksy-3-chlorobenzoesowy
- kwas 2-metoksy-4,5-dwuchlorobenzoesowy
- kwas 2-metoksy-4-aminobenzoesowy
- 25 kwas 2-metoksy-4-nitrobenzoesowy
- kwas 2-metoksy-4-amino-5-bromobenzoesowy
- kwas 2,4-dwumetoksy-5-chlorobenzoesowy
- kwas 2,4,5-trójmetoksybenzoesowy
- kwas 2-metoksy-3,4,5-trójchlorobenzoesowy
- 30 kwas 2-metoksy-4-fluorobenzoesowy

kwas 2-metoksy-5-fluorobenzoesowy
 kwas 2-metoksy-3-nitro-5-chlorobenzoesowy
 kwas 2,4-dwumetoksybenzoesowy
 kwas 2-metoksy-5-nitrobenzoesowy
 kwas 2-metoksy-4-chlorobenzoesowy
 kwas 2-metoksy-4-bromobenzoesowy
 kwas 2-metoksy-4-fluorobenzoesowy
 kwas 2-etoksy-4-chlorobenzoesowy
 kwas 2-etoksy-4-bromobenzoesowy
 kwas 2-etoksy-4-fluorobenzoesowy
 kwas 2-etoksy-5-nitrobenzoesowy
 kwas 2-etoksy-4-fluorobenzoesowy
 kwas 2-etoksy-5-nitrobenzoesowy
 kwas 2-metoksy-5-(N-metylosulfamilo)benzoesowy
 kwas 5-metoksy-5-sulfamylbenzoesowy
 kwas 2-metoksy-4-acetamido-5-chlorobenzoesowy
 kwas 2-metoksy-5-sulfamylbenzoesowy
 kwas 2-metoksy-4-etyloamino-5-chlorobenzoesowy
 kwas 2-metoksy-4-acetamido-5-chlorobenzoesowy
 kwas 2-metoksy-4-(N-etyloacetamido)benzoesowy
 kwas 2-metoksy-4-dwuetyloaminobenzoesowy
 kwas 2-metoksy-5-trójsulfamylbenzoesowy
 kwas 2-metoksy-3-nitro-5-trójsulfamylbenzoesowy
 kwas 2-metoksy-3-acetamido-5-trójsulfamylbenzoesowy
 kwas 2-metoksy-3-bromo-5-trójsulfamylbenzoesowy
 kwas 2-metoksy-3-chloro-5-trójsulfamylbenzoesowy
 kwas 2-metoksy-4-trójsulfamylbenzoesowy

W przypadku stosowania pochodnych kwasu aminobenzoesowego, takich, jak kwas 2-metoksy-3-amino-5-bromobenzoesowy lub 2-metoksy-3-amino-5-chlorobenzoesowy i odpowiednich związków nie zawierających atomu chlorowca, chroni się grupę aminową przez acylowane w czasie tworzenia wiązania amidowego lub stosuje się do kondensacji z heterocykliczną aminą kwas nitrobenzoesowy i grupę nitrową redukuje się do grupy aminowej po utworzeniu amidu.

Kwasy nitrobenzoesowe wytwarza się z o-toluidyny przez nitrowanie otrzymując 2-amino-4-nitrotoluen lub odpowiedni związek 5-chlorowcowy (jeśli o-toluidynę poddaje się wprawdzie działaniu chlorowca). Nitrotoluen przeprowadza się w 2-hydroksy-4-nitrotoluen przez dwuazowanie, po którym następuje hydroliza soli dwuazoniowej. Następnie pod wpływem siarczany metylu przeprowadza się ten związek w 2-metoksy-4-nitrotoluen, który utlenia się nadmanganianem potasu do kwasu 2-metoksy-4-nitrobenzoesowego lub jego 5-chlorowcopochodnej. Otrzymany kwas kondensuje się następnie z heterocykliczną aminą. Kwas nitrobenzoesowy można ewentualnie zredukować do kwasu aminobenzoesowego i acylować. Grupę acylową usuwa się po utworzeniu amidu na przykład za pomocą wodorotlenku sodu. Kwas 2-metoksy-5-nitrobenzoesowy otrzymuje się przez nitrowanie eteru metylowego kwasu salicylowego.

Kwas 2-metoksy-5-etylobenzoesowy otrzymuje się w reakcji siarczany etylu z kwasem 2-metoksy-5-merkaptobenzoesowym, kwas 2-metoksy-5-etylosulfonobenzoesowy otrzymuje się przez utlenienie nadjodanem etylotio-pochodnej oraz kwas

2-metoksy-4-dwumetylosulfamylbenzoesowy otrzymuje się przez metylowanie kwasu 4-dwumetylosulfamylsalicylowego.

Z 2-chloro-5-trójsulfamylaniliny poprzez nitril uzyskuje się kwas 2-chloro-5-trójsulfamylbenzoesowy. Atom chloru można podstawić grupą metoksyową w reakcji estru metylowego z metanolanem sodowym, po czym następuje zmydlenie estru do uzyskania kwasu 2-metoksy-5-trójsulfamylbenzoesowego, jednego z bardziej wartościowych komponentów kwasowych. Ten z kolei można nitrować do odpowiedniego 3-nitrokwasu, a ten dalej przeprowadzić w 3-aminokwas. Tę grupę aminową można zastąpić atomem chlorowca w reakcji Sandmeyera uzyskując odpowiednio 3-bromo- lub 3-chlorokwas. Wszystkie one są wartościowymi produktami pośrednimi.

Kwas 2-metoksy-4-trójsulfamylbenzoesowy uzyskuje się z kwasu 4-trójsulfamylbenzoesowego drogą nitrowania do kwasu 2-nitro-4-trójsulfamylbenzoesowego, reakcji do 2-amino-kwasu, przemiany aminokwasu reakcją Sandmeyera do 2-chlorokwasu i reakcji jego estru z metanolem sodowym, po czym w wyniku zmydlenia otrzymuje się kwas 2-metoksy-4-trójsulfamylbenzoesowy.

Gdy zamiast metanolu sodowego stosuje się inny niższy alkohol sodowy, taki jak etanol, propanol, izobutanol i tym podobne, otrzymuje się odpowiedni niższy 2-alkoksyzwiązek.

Jako związki o wzorze 3 stosuje się aminy składające się z pięcioczłonowych i sześcioczłonowych nasyconych pierścieni heterocyklicznych, posiadających jeden azot w pierścieniu i zawierających podstawnik aminowy albo bezpośrednio dołączony do pierścienia albo pod postacią bocznego łańcucha aminometylowego. Azot w pierścieniu podstawiony jest niższym rodnikiem alkilowym lub alilowym. Przykładami takich amin są: 1-etylo-2-aminometylopirolidyna, 1-etylo-3-amino-piperydina, 1-etylo-2-amino-piperydina, 1-metylo-3-aminometylopirolidyna, 1-metylo-2-amino-metylopirolidyna, 1-etylo-3-aminopirolidyna, 1-etylo-4-aminopirolidyna i tym podobne. Wyjściową 1-etylo-3-aminopirolidynę uzyskuje się przez działanie chlorku tonylu na 1-etylo-3-hydroksypirolidynę i amonolizę pod ciśnieniem uzyskanego 3-chlorozwiązku. Inne niższe 1-alkilowe i 1-alilowe związki uzyskuje się analogicznie.

Sposobem według wynalazku związek o wzorze 2 kondensuje się ze związkiem o wzorze 3 w środowisku obojętnego rozpuszczalnika, w obecności środka wiążącego kwas. Jako środek wiążący kwas stosuje się zasadę organiczną, taką jak amina trzeciorzędowa (na przykład trójetyloamina, dwumetyloanilina, pirydina, pikolina i tym podobne), lub związek nieorganiczny, taki jak węgiel wapnia, węgiel sodowy i tym podobne. Jako obojętny rozpuszczalnik stosuje się rozpuszczalnik obojętny wobec amin i wobec czynnika acylującego, taki jak benzen, toluen, czterowodorofuran, acetonitryl, dwuoksan i tym podobne. Organiczna zasada stosowana jako środek wiążący kwas, może być równocześnie stosowana jako rozpuszczalnik.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku

posiadają jeden lub więcej asymetrycznych węgli. Postacie enancjomorficzne rozdziela się znanymi sposobami. W niektórych przypadkach aktywność biologiczna jednej postaci enancjomorficznej może być wyższa niż innych.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku stosowane są jako środki przeciwwymiotne i środki w leczeniu schorzeń psychicznych. Dawki doustne wynoszą 30–150 mg dziennie w czterech do sześciu odmierzanym dawkach. Związki mogą być stosowane w postaci pokrywanych masą cukrową drażetek 10–25 mg, w ampulkach do zastrzyków lub roztworach o stężeniach około 50 mg na cm³, w postaci czopków 50–100 mg lub w syropach, kapsułkach i innych, zwykłych postaciach. Można je mieszać ze znanymi, farmaceutycznymi substancjami do mieszanek, takimi jak utrwalacze, środki wiążące, roztwory buforowe i tym podobne. Dla celów medycznych związki otrzymane według wynalazku stosuje się w postaci soli fizjologicznie tolerowanych kwasów, takich jak kwas solny, bromowodorowy, fosforowy, siarkowy, maleinowy, winowy, salicylowy, cytrynowy i tym podobne.

Wynalazek ilustrują następujące przykłady, w których temperatury podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 1-etylo-2-(3,5-dwuchloro-2-metoksybenzamidometylo)-pirolidyna

Chlorek 3,5-dwuchloro-2-metoksybenzoilu (9,58 g 0,04 mola), 1-etylo-2-aminometylopirolidynę (5,13 g 0,04 mola) i 50 cm³ suchej trójetyloaminy miesza się w kolbie, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne i rurkę z chlorkiem wapnia i zanurzonej w łaźni z zimną wodą. Po początkowym wydzielaniu się ciepła mieszaninę miesza się w temperaturze pokojowej. Po około 24 godzinach mieszania mieszaninę podgrzewa się na łaźni wodnej do temperatury 50–60°C i miesza przez dalsze dwie godziny.

Biały osad odsącza się i odrzuca, a z przesączu odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem trójetyloaminę, dodaje dwa razy alkoholu i usuwa go pod zmniejszonym ciśnieniem. Następnie dwa razy dodaje się benzenu i odparowuje się go pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w eterze, dodaje nadmiaru alkoholowego roztworu kwasu solnego a następnie eteru. Powstały olej oddziela się przez dekantowanie, przemywa świeżym eterem aż do zestalania się oleju, uzyskując 9,62 g produktu o temperaturze topnienia 117–120°C. Jasnożółte ciało stałe rozpuszcza się w minimalnej ilości alkoholu izopropylowego i rozdziela na dwa krystaliczne ciała stałe przez powolne dodawanie eteru.

Pierwsza frakcja topi się w temperaturze 159–160°C rekrytalizuje się ją z mieszaniny alkoholu etylowego i eteru do ciała o stałej temperaturze topnienia 178–179°C. Skład z wyliczenia dla C₁₅H₂₁O₂N₂Cl₃: C—48,99; H—5,76; N—7,62; Cl—28,93. Po wysuszeniu w próżni i w obecności P₂O₅ w temperaturze 110°C, przez 4 godziny, stwierdzono: C—48,91; H—6,13; N—7,79; Cl—28,62.

Druga frakcja, otrzymana z rozdzielania topi się

w temperaturze 128–129°C, rekrytalizuje się ją do stałej temperatury topnienia 132–133°C z alkoholu izopropylowego — eteru. Skład z wyliczenia dla C₁₅H₂₁O₂N₂Cl₃: C—48,99; H—5,76; N—7,62; Cl—28,93. Po wysuszeniu w próżni i w obecności P₂O₅ w temperaturze 110°C przez 4 godziny, stwierdzono: C—49,01; H—5,82; N—7,56; Cl—28,70.

N-(1-etylo-3-piperydylo)-3,5-dwuchloro-2-metoksybenzamid otrzymuje się z chlorku 3,5-dwuchloro-2-metoksybenzoilu i 3-amino-1-etylo-piperydiny według sposobu postępowania opisanego w przykładzie I. Temperatura topnienia 175–176°C. Mieszana temperatura topnienia tego związku i związku z pierwszej frakcji przykładu I wynosi 176–177°C, wykazując, że produkt jest identyczny, podobnie jak widma w podczerwieni. Po wysuszeniu w próżni i w obecności P₂O₅ w temperaturze 110°C przez 6 godzin stwierdzono skład: C—48,69; H—6,02; N—7,43.

Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego produktu z drugiej frakcji odpowiada strukturze 1-etylo-2-(3,5-dwuchloro-2-metoksybenzamidometylo)-pirolidyny.

Chlorowodorek 1-etylo-2-(2-etoksy-3,5-dwuchloro-benzamidometylo)-pirolidyny, otrzymuje się sposobem opisanym w przykładzie I, lecz wychodząc z kwasu 2-etoksy-3,5-dwuchlorobenzoowego.

Przykład II. 1-etylo-2-(4-amino-5-chloro-2-metoksybenzamidometylo)-pirolidyna

Nieoczyszczoną 1-etylo-2-(4-acetamino-5-chloro-2-metoksybenzamidometylo)-pirolidynę (34,76 g około 0,08 mola) uzyskaną według przykładu I (z chlorku 4-acetylamino-5-chloro-2-metoksybenzoilu i aminy), 150 cm³ alkoholu etylowego i 105 cm³ 10% wodorotlenku sodowego miesza się przez 35 minut w kolbie pod chłodnicą zwrotną. Większość alkoholu usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem i odsącza się otrzymaną oleistą substancję o masie 26,44 g.

Substancję tę rozpuszcza się w gorącym benzenie (powstaje nierozpuszczalna pozostałość), zadaje się węglem aktywnym i odsącza się. Uzyskuje się białe kryształy 1-etylo-2-(4-amino-5-chloro-2-metoksybenzamidometylo)-pirolidyny o masie 11,98 g i o temperaturze topnienia 135–136°C. Substancję rekrytalizuje się z gorącego alkoholu izopropylowego do stałej temperatury topnienia 141,5–142,5°C. Skład z wyliczenia dla C₁₅H₂₂O₂N₃Cl: C—57,78; H—7,11; N—13,48. Po wysuszeniu w próżni i w obecności P₂O₅ w temperaturze 110°C przez 3 godziny stwierdzono: C—57,74; H—6,89; N—13,38; Cl—11,47. Strukturę potwierdziła analiza widmowa magnetycznego rezonansu jądrowego.

Monochlorowodorek uzyskuje się przez rozpuszczenie zasady (2,8 g) w najmniejszej ilości gorącego alkoholu izopropylowego i dodanie 1,75 ml 4,802 molarowego, alkoholowego roztworu kwasu solnego i następne powolne dodawanie eteru, z uzyskaniem produktu (2,6 g) o temperaturze topnienia 175–176°C. Skład z wyliczenia dla C₁₅H₂₃O₂N₃Cl₂: C—51,73; H—6,66; N—12,07; Cl—20,36. Po wysuszeniu w próżni i w obecności P₂O₅ w temperaturze 110°C w ciągu 4 godzin stwierdzono: C—51,54; H—6,80; N—11,86; Cl—20,08.

Przykład III. 1-etylo-2-(5-nitro-2-metoksybenzamidometylo)-pirolidyna.

Imidazol (25,6 g 0,376 mola) rozpuszcza się w 250 cm³ suchego benzenu przez ogrzewanie w kolbie, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne i rurkę z chlorkiem wapnia. Do gorącego roztworu dodaje się mieszając fosgen (10 g 0,101 mola) w 100 cm³ benzenu. Mieszanie kontynuuje się aż mieszanina ochłodzi się. Po pozostawieniu przez noc kolbę podgrzewa się mieszając, w temperaturze 50–60°C na łaźni wodnej, przez 1 godzinę. Nierozpuszczalny chlorowodorek imidazolu odsącza się w atmosferze suchego azotu, podczas gdy roztwór pozostaje gorący.

Filtrat odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i dodaje 150 cm³ czterowodorofuranu, a następnie kwasu 5-nitro-2-metoksybenzoesowego (9,7 g 0,047 mola). Mieszanie przez 1/2 godziny prowadzi się w temperaturze pokojowej przy zabezpieczeniu rurką z chlorkiem wapnia, wydziela się w tym czasie CO₂. Następnie dodaje się od razu 1-etylo-2-aminometylopirolidynę (13,04 g 0,1017 mola), stale mieszając i chłodząc na łaźni z zimną wodą. Po 1/2 godzinym mieszaniny w temperaturze pokojowej usuwa się czterowodorofuran przez podgrzewanie na łaźni wodnej o temperaturze wody 35°C oraz pod zmniejszonym ciśnieniem.

Do pozostałości dodaje się 250 cm³ wody i po dalszym mieszaniny przez 2 godziny odsącza się żółte, nierozpuszczalne ciało stałe, przemywa je wodą uzyskując produkt (12,67 g) o temperaturze topnienia 100–101,5°C z wydajnością procentową 87,7. Po powtarzanej krystalizacji, prowadzonej przez rozpuszczenie w benzenie w temperaturze pokojowej i powolne dodawanie cykloheksanu, produkt topi się w temperaturze 108,5–109,5°C. Mieszana temperatura topnienia produktu, uzyskanego z chlorku 5-nitro-2-metoksybenzoilu i 1-etylo-2-amino-metoksy-pirolidyny w trójetyloaminie wykazuje, że produkt jest w próbkach identyczny.

Strukturę związku potwierdza badanie widma magnetycznego rezonansu jądrowego. 2,0 g tego produktu rozpuszcza się w 500 cm³ eteru, przesącza się, a filtrat traktuje się dodawanym kroplami alkoholowym roztworem kwasu solnego, stale mieszając, do chwili zaprzestania wytrącania osadu. Białą chlorowodorek odsącza się, przemywa eterem i suszy pod próżnią i w obecności P₂O₅ w temperaturze 110°C w ciągu 2 godzin. Skład z wyliczenia dla C₁₅H₂₂O₄N₃Cl: C—52,40; H—6,45; N—12,22; Cl—10,31; stwierdzono: C—52,0; H—6,60; N—12,14; Cl—10,44.

Przesącza z pierwszej rekrytalizacji z mieszaniny benzen-heksan odparowuje się do sucha, a pozostałość rozpuszcza się w etanolu. Dodaje się nadmiar kwasu szczawiowego, a mieszaninę rozdziela przez powolne dodawanie eteru. Stwierdzono, że druga frakcja jest szczawianem 1-etylo-2-(5-nitro-2-metoksybenzamidometylo)-pirolidyny. Pierwszą frakcję oczyszcza się przez powtórna krystalizację z etanolu i uzyskuje produkt o temperaturze topnienia 169–170°C. Mieszana temperatura topnienia z 1-etylo-3-(5-nitro-2-metoksybenzamid)-piperidyną pozostaje nieobniżona.

Przykład IV. Chlorek 5-nitro-2-metoksybenzoilu (9,65 g 0,0448 mola) dodaje się w małych porcjach do roztworu 1-etylo-2-aminometylopirolidyny (6,5 g 0,05 mola) w 50 cm³ trójetyloaminy, stale mieszając i zabezpieczając roztwór rurką z CaCl₂. Mieszanie kontynuuje się przez noc (18 godzin) w temperaturze pokojowej. Następnie mieszając podgrzewa się mieszaninę na łaźni wodnej, w temperaturze 50°C przez 2 godziny. Po ochłodzeniu odsącza się żółte ciało stałe i rozpuszcza się w mieszaninie eteru (300 cm³) i wody.

Warstwę eterową oddziela się i przemywa siedem razy porcjami 150 cm³ wody, suszy nad MgSO₄, odsącza, a eter odparowuje do pozostania olejowego, żółtego ciała stałego (5,15 g). To żółte ciało stałe oczyszcza się przez powtórna rekrytalizację z benzenu przez powolne dodawanie eteru naftowego, uzyskując produkt o temperaturze topnienia 107,5–108°C. Skład z wyliczenia dla C₁₅H₂₁O₄N₃: C—58,62; H—6,99; N—13,67. Po wysuszeniu w temperaturze 80°C w próżni i w obecności P₂O₅ w ciągu 3 godzin stwierdzono: C—58,93; H—6,91; N—13,57.

Roztwory macierzyste z obu rekrytalizacji łączy się i odparowuje do sucha. Pozostałe ciało stałe rozpuszcza się w etanolu i zadaje nadmiarem kwasu szczawiowego. Uzyskany szczawian rekrytalizuje się do stałej temperatury topnienia 169–170°C. Skład z wyliczenia dla C₁₇H₂₃N₃O₈: C—51,38; H—5,83; N—10,57. Po wysuszeniu w temperaturze 110°C w próżni i w obecności P₂O₅ przez 4 godziny stwierdzono: C—51,51; H—5,96; N—10,50. Można stwierdzić, że produkt jest identyczny ze szczawianem z autentycznej próbki 1-etylo-3-(5-nitro-2-metoksybenzamid)-piperidyny, w mieszanej temperaturze topnienia i krzywych nierozpuszczalnej pozostałości.

Przykład V. 1-etylo-2-(5-bromo-2-metoksybenzamidometylo)-pirolidyna.

Chlorek 5-bromo-2-metoksybenzoilu (8,9 g 0,0396 mola) dodaje się do trójetyloaminy (90 cm³) w 250 cm³ kolbie, wyposażonej w mieszadło magnetyczne i zabezpieczonej rurką z chlorkiem wapnia. Do mieszaniny dodaje się mieszając 1-etylo-2-aminometylopirolidynę (5,2 g 0,0406 mola). Mieszaninę podgrzewa się a następnie ochładza na łaźni wodnej i pozostawia mieszając przez noc w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną podgrzewa się potem do temperatury 50–55°C przez 2 godziny i ochładza się. Odsącza się i usuwa osad chlorowodoru trójetyloaminy. Przesącza odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, do pozostania żółtego oleju.

Produkt ten rozpuszcza się w gorącym metanolu i dodaje kwasu szczawiowego (7,2 g 0,08 mola) rozpuszczonego w alkoholu metylowym. Przy chłodzeniu powstają kryształy. Odsączone i wysuszone kryształy mają temperaturę topnienia 181–182°C. Przesącza pozostawia się. Powtórna krystalizacja tych kryształów z etanolu lub metanolu daje produkt o stałej temperaturze topnienia 192–193°C. Skład z wyliczenia dla C₁₇H₂₃O₆N₂Br: C—47,34; H—5,37; N—6,50; Br—18,53. Po wysuszeniu

w próżni i w obecności P_2O_5 w temperaturze $110^\circ C$ w ciągu 3 godzin stwierdzono: C—47,17; H—5,15; N—6,38; Br—18,49. Mieszana temperatura topnienia ze szczawianem 1-etylo-3-(5-bromo-2-metoksybenzamido)-piperydyny wykazuje, że te dwie substancje są identyczne.

Przesąc metanolowy krystalicznego szczawianu rozcieńcza się powoli eterem, uzyskując kryształy o temperaturze topnienia $128-129^\circ C$. Związek ten rekrytalizuje się do stałej temperatury topnienia $144-145^\circ C$. Skład z wyliczenia dla $C_{17}H_{23}O_6N_2Br$: C—47,34; H—5,37; N—6,50; Br—18,53. Po wysuszeniu w próżni i w obecności P_2O_5 w temperaturze $110^\circ C$ w ciągu 2 i 1/2 godzin stwierdzono: C—47,10; H—5,34; N—6,42; Br—18,43. Widma magnetycznego rezonansu jądrowego wykazują, że produkt jest pożądaną pochodną pirolidyny.

Przykład VI. Stosuje się sposób postępowania z przykładu III stosując zamiast kwasu 2-metoksy-5-nitrobenzoesowego równoważne ilości następujących kwasów:

kwasu 2-metoksy-3-fluoro-5-chlorobenzoesowego
kwasu 2-izopropoksy-3,5-dwuchlorobenzoesowego
kwasu 2-etoksy-3,5-dwuchlorobenzoesowego
kwasu 2-metoksy-3,5-dwubromobenzoesowego
kwasu 2-metoksy-3-chloro-5-bromobenzoesowego
kwasu 2-metoksy-3-chloro-5-fluorobenzoesowego
kwasu 2,5-dwumetoksy-3-chlorobenzoesowego
kwasu 2,5-dwumetoksybenzoesowego
kwasu 2-metoksy-4,5-dwuchlorobenzoesowego
kwasu 2-metoksy-4-nitro-5-bromobenzoesowego
kwasu 2,4-dwumetoksy-5-chlorobenzoesowego
kwasu 2,4,5-trójmetyloksybenzoesowego
kwasu 2-metoksy-4-fluorobenzoesowego
kwasu 2-metoksy-3-nitro-5-chlorobenzoesowego
kwasu 2-metoksy-5-metylosulfamylbenzoesowego
kwasu 2-metoksy-5-etylosulfamylbenzoesowego
kwasu 2-metoksy-5-sulfamylbenzoesowego
kwasu 2-metoksy-4-N-acetyloetylbenzoesowego
kwasu 2-metoksy-4-dwuetyloaminobenzoesowego
kwasu 2-metoksy-5-trójkfluorometylobenzoesowego
kwasu 2-metoksy-3-nitro-5-trójkfluorobenzoesowego
kwasu 2-metoksy-5-merkaptobenzoesowego
kwasu 2-metoksy-5-etylotiobenzoesowego
kwasu 2-metoksy-5-etylosulfonylobenzoesowego
kwasu 2-metoksy-3-chloro-5-trójkfluorometylobenzoesowego
kwasu 2-metoksy-3-bromo-5-trójkfluorometylobenzoesowego
kwasu 2-metoksy-4-trójkfluorometylobenzoesowego

W każdym przypadku otrzymuje się odpowiednią 1-etylo-2-benzamidometylo-pirolidynę.

Przykład VII. Stosuje się sposób postępowania z przykładu III, używając zamiast 1-etylo-2-amino-metylo-pirolidyny następujące związki aminowe w stechiometrycznie równoważnych ilościach:

1-etylo-2-aminometylopiperydyna
1-metylo-3-aminometylopiperydyna

1-metylo-3-aminoetylopiperydyna
1-etylo-4-aminopiperydyna
1-etylo-3-aminopiperydyna

5 Uzyskuje się odpowiednio podstawione 5-nitro-2-metoksy-benzamidy.

Przykład VIII. 1-metylo-2-(2-metoksy-5-nitrobenzamidometylo)-pirolidyna.

10 Imidazol (1,7 g 0,025 mola) rozcieńcza się w 25 cm³ suchego czterohydrofuranu, w kolbie trójszyjnej o pojemności 50 cm³, wyposażonej w mieszałko magnetyczne i osuszającą rurkę z chlorkiem wapnia.
15 Do roztworu dodaje się kroplami chlorek tionylu (0,74 g 0,00628 mola) i miesza się w temperaturze pokojowej przez 1/2 godziny. Następnie dodaje się kwas 2-metoksy-5-nitrobenzoesowy (0,99 g 0,005 mola) i miesza przez 1 godzinę w temperaturze $25^\circ C$
20 i 1/2 godziny w temperaturze $50^\circ C$. Mieszaninę chłodzi się do temperatury pokojowej i dodaje suchej trójetylaminy (1,01 g 0,01 mola). Mieszaninę miesza się przez 1/2 godziny w temperaturze $50^\circ C$ i chłodzi do temperatury pokojowej. Dodaje się
25 następnie 2-aminometylo-1-metylopiperydynę (1,14 g 0,01 mola), a mieszaninę miesza przez 1/2 godziny w temperaturze pokojowej i przez 1/2 godziny w temperaturze $50^\circ C$.

Mieszaninę sączy się, a przesąc odparowuje do
30 sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w małej ilości wody i roztwór ten zadaje nadmiarem 5% roztworu wodorotlenku sodowego. Przy oziębieniu wydziela się żółty olej, z którego wykrystalizowuje 1,35 g produktu o temperaturze topnienia $118-120^\circ C$. To ciało stałe rozpuszcza się we wrzącym benzenie, sączy i chłodzi. Do ciepłego benzenu dodaje się powoli eteru naftowego i oddziela żółte kryształy. Powtórna rekrytalizacja z mieszaniny benzen-eter naftowy daje produkt o temperaturze topnienia $121-122^\circ C$. Skład z wyliczenia dla związku $C_{14}H_{19}O_4N_3$: C—57,32; H—6,53; N—14,33. Stwierdzono analitycznie skład: C—57,39; H—6,61; N—14,38.

45 Przykład IX. 1-etylo-3-(2-metoksy-5-nitrobenzamido)-pirolidyna.

Reagent Woodwarda (2,53 g 0,01 mola) i bezwodny acetonitryl (20 cm³) umieszcza się w kolbie trójszyjnej o pojemności 100 cm³, wyposażonej w mieszałko magnetyczne, przewód doprowadzający, termometr i rurkę z chlorkiem wapnia. Przewodem doprowadza się roztwór kwasu 2-metoksy-5-nitrobenzoesowego (1,97 g 0,01 mola), bezwodną trójetylaminę (1,01 g 0,01 mola) i bezwodny czterohydrofuran (20 cm³). Zawartość kolby chłodzi się do temperatury około $0^\circ C$, dodając reagenty do kolby mieszając, kroplami przez 15 minut. Po jednogodzinnym mieszanii w temperaturze $0^\circ C$,
50 pozostawia się zawartość kolby, by podgrzała się do temperatury pokojowej i miesza dalej przez 1 godzinę. Zawartość kolby ponownie oziębia się do temperatury $0^\circ C$ i dodaje 3-amino-1-etylopirolidynę (1,43 g 0,0125 mola). Mieszaninę kontynuuje się przez 1 godzinę w temperaturze
65

0°C, a później przez dwie godziny w temperaturze pokojowej.

Rozpuszczalniki oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i do pozostałości dodaje 25 cm³ wody. Następnie dodaje się roztwór wodorotlenku sodowego (10 cm³ 1 normalnego roztworu), a mieszaninę ekstrahuje cztery razy chlorkiem metylenu. Połączone ekstrakty suszy się nad siarczanem magnezu, przesącza i usuwa rozpuszczalnik z ekstraktu pod zmniejszonym ciśnieniem, uzyskując jako pozostałość 2,3 g ciężkiego, czerwonego oleju. Olej ten rozpuszcza się w gorącym alkoholu etylowym i dodaje kwas szczawiowy (0,9 g). Powolne dodawanie do mieszaniny eteru wytrąca nieoczyszczony szczawian, który oddziela się od zanieczyszczeń przez powtórzną rekrytalizację z alkoholu izopropylowego i etylowego. Uzyskuje się produkt o temperaturze topnienia 181°C. Skład z wyliczenia dla C₁₆H₂₁O₈N₃: C—50,13; H—5,53; N—10,96. Po wysuszeniu w próżni i w obecności P₂O₅ w temperaturze 110°C, przez 3 godziny stwierdzono skład: C—50,39; H—5,78; N—10,92.

Następujące przykłady omawiają sposób wytwarzania produktów pośrednich.

Przykład X. 1-etylo-2-(2,3-dwumetoksybenzamidometylo)-pirolidyna.

130 g (100% nadmiar) chlorku tionylu umieszcza się w kolbie o pojemności 500 ml, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, dodaje się około połowy porcji (50 g) kwasu 2,3-dwumetoksybenzoesowego i podgrzewa na łaźni wodnej w temperaturze 30°C przez 15 minut prawie do rozpuszczenia. Następnie ochładza się mieszaninę i dodaje drugą połowę porcji kwasu. Mieszaninę znowu podgrzewa się przez 15 minut w temperaturze 30—40°C, potem przez 1 godzinę w temperaturze 40°C, wreszcie przez 2 godziny w temperaturze 50—60°C. Nadmiar chlorku tionylu usuwa się w próżni, a chlorek kwasowy odsącza się, przemywa na sączku małą ilością benzenu i suszy. Otrzymuje się 111 g 2,3-dwumetoksybenzoilu (wydajność 100%) o temperaturze topnienia 53—54°C.

1-etylo-2-aminometylopirolidynę (70 g 0,55 mola) rozpuszczoną w 140 ml metyloetyloketonu, umieszcza się w kolbie dwuszyjnej o pojemności 1 litra, wyposażonej w mieszadło, termometr i wkraplacz lejkowy. Kolbę chłodzi się do temperatury 0°C i wkrapla do niej 111 g (0,55 mola) chlorku 2,3-dwumetoksybenzoilu, rozpuszczonego w 120 ml metyloetyloketonu, utrzymując temperaturę mieszaniny w granicach 0—5°C. Po wprowadzeniu całości chlorku kwasowego temperatura podnosi się do 20°C. Kontynuuje się mieszanie. Z mieszaniny wytrąca się jako ciało stałe wytworzony chlorowodorek benzamidu. Odsącza się go, przemywa na sączku 200 ml metyloetyloketonu i suszy na powietrzu. Otrzymuje się (z wydajnością 77%) 140 g chlorowodoru 1-etylo-2-(2,3-dwumetoksybenzamidometylo)-pirolidyny o temperaturze topnienia 127°C.

Przykład XI. 1-etylo-2-(2-metoksy-4-amino-5-nitrobenzamidometylo)-pirolidyna.

152 g (0,64 mola × 2) chlorku tionylu i około 77 g (0,32 mola) kwasu 2-metoksy-4-acetamino-5-nitro-

benzoesowego umieszcza się w 1-litrowej kolbie z chłodnicą zwrotną i podgrzewa ostrożnie do temperatury 60°C, do uzyskania roztworu. Następnie wprowadza się drugą połowę kwasu (77 g) i roztwór podgrzewa się przez 2 godziny w temperaturze 60°C. Nadmiar chlorku tionylu usuwa się przez destylację w próżni. Otrzymuje się chlorek 2-metoksy-4-amino-5-nitrobenzoilu, który używa się w następnej reakcji.

W kolbie dwuszyjnej wyposażonej w mieszadło, termometr i wkraplacz lejkowy rozpuszcza się 82 g (0,64 mola) 1-etylo-2-aminometylopirolidyny w 250 ml metyloetyloketonu i kolbę ochładza się do temperatury 0°C. Utrzymując wewnątrz kolby temperaturę 0—5°C, wkrapla się chlorek kwasowy, rozpuszczony w 300 ml metyloetyloketonu. Po odstaniu przez 1 godzinę zawartość kolby wylewa się do 1500 ml wody i alkalizuje amoniakiem.

Wysoloną substancję, jaką jest 1-etylo-2-(2-metoksy-4-acetamino-5-nitrobenzamidometylo)-pirolidyna, ekstrahuje się dwa razy 300 ml chlorku metylenu. Organiczny roztwór suszy się nad węglanem potasowym i destyluje na łaźni wodnej.

Otrzymaną w rezultacie substancję gotuje się przez 2 godziny w litrowej kolbie z chłodnicą zwrotną, razem z 150 g stężonego kwasu solnego i 300 ml wody. Roztwór następnie ochładza się, a utworzoną 1-etylo-2-(2-metoksy-4-amino-5-nitrobenzamidometylo)-pirolidynę wytrąca się w postaci zasady przez dodanie 150 ml wodorotlenku sodowego. Substancję tę ekstrahuje się chlorkiem metylenu i suszy nad węglanem potasowym, po czym chlorek metylenu oddestylowuje się. Zasadę przeprowadza się następnie w chlorowodorek przez rozpuszczenie w 180 ml absolutnego alkoholu i dodanie 18 ml stężonego kwasu solnego. Po odstaniu przez 4 godziny krystalizuje chlorowodorek 1-etylo-2-(2-metoksy-4-amino-5-nitrobenzamidometylo)-pirolidyny, który wysuszony i przemyty 80 ml alkoholu 95% ma temperaturę topnienia 229°C.

Przykład XII. 1-etylo-2-(2-metoksy-5-cyjanobenzamidometylo)-pirolidyna.

71 g (0,9 mola) chlorku tionylu i połowę z 53 g (0,3 mola) kwasu 2-metoksy-5-cyjanobenzoesowego umieszcza się w kolbie o pojemności 250 ml, wyposażonej w chłodnicę zwrotną. Następnie mieszaninę podgrzewa się na łaźni wodnej w temperaturze 40°C, a później 70°C aż do całkowitego rozpuszczenia substancji. Roztwór lekko chłodzi się i dodaje resztę wyjściowego kwasu. Ogrzewanie kontynuuje się przez 4 godziny w temperaturze 70°C, aż do uzyskania klarownego roztworu. Chlorek 2-metoksy-5-cyjanobenzamidu wytrąca się w postaci bardzo twardego ciała stałego, które roztwarza się przez sporządzenie jego zawiesiny w eterze naftowym. Substancję odwirowuje się, przemywa eterem naftowym i suszy w próżni. Otrzymuje się 50 g chlorku (z wydajnością 90%) o temperaturze topnienia 117°C.

36 g (0,28 mola) 1-etylo-2-aminometylopirolidyny, rozpuszczonej w 80 ml metyloetyloketonu, umieszcza się w litrowej kolbie, wyposażonej w mieszadło, termometr i wkraplacz lejkowy.

Roztwór ochładza się do temperatury 0°C i wkrapla do niego 54 g (0,28 mola) chlorku kwasowego (uzyskanego jak wyżej), rozpuszczonego w 200 ml metyloetyloketonu, utrzymując temperaturę wewnątrz kolby 0–5°C. 45 minut po zakończeniu dodawania chlorku proces jest zakończony i zaczyna wytrącać się chlorowodorek. Krystalizacja jest powolna. Po odstawieniu na 12 godzin substancję odwirowuje się i przemywa na sączku 100 ml metyloetyloketonu. Otrzymuje się 50 g (z wydajnością 76%) chlorowodoru 1-etylo-2-(2-metoksy-5-cyjanobenzamidometylo)pirolidyny, o temperaturze topnienia 140–143°C. Chlorowodorek krystalizuje z dwoma cząsteczkami wody.

Przykład XIII. 1-etylo-2-(2-metoksy-5-dwumetylosulfamidobenzamidometylo)pirolidyna.

69 g (0,27 mola) kwasu 2-metoksy-5-dwumetylosulfamidobenzoesowego podgrzewa się przez 2 i 1/2 godziny z 64 g (0,54 mola) chlorku tionylu w kolbie o pojemności 500 ml wyposażonej w chłodnicę zwrotną. Utrzymując uzyskany roztwór stale gorący, dodaje się do niego 250 ml eteru naftowego. Wytrąca się chlorek 2-metoksy-5-dwumetylosulfamidobenzoilu, który odwirowuje się, przemywa eterem i suszy w próżni. Otrzymuje się 72 g produktu. Wydajność 87%.

34 g (0,26 mola) 1-etylo-2-aminometylopirolidyny, rozpuszczonej w 100 ml metyloetyloketonu, umieszcza się w kolbie o pojemności 500 ml, a wyposażonej w mieszałko i termometr, po czym roztwór ten ochładza się do temperatury 0°C.

Utrzymując temperaturę 0–5°C, dodaje się w małych porcjach drobno sproszkowany chlorek kwasowy (uzyskany jak wyżej). Kiedy dodawanie chlorku jest zakończone, mieszanie kontynuuje się przez dalsze 2 godziny, po czym temperatura podnosi się. Mieszanina mętnieje i rozpoczyna się krystalizację przez dodanie 15 ml wody. Chlorowodorek 1-etylo-2-(2-metoksy-5-dwumetylosulfamidobenzamidometylo)pirolidyny odwirowuje się, przemywa na sączku acetonem i suszy na powietrzu. Związek krystalizuje z trzema cząsteczkami wody i topi się w temperaturze 90–120°C.

Przykład XIV. 1-etylo-2-(2-metoksy-5-sulfamidobenzamidometylo)pirolidyna.

Związek uzyskiwany jest w ten sam sposób jak w przykładzie XIII i otrzymuje się chlorowodorek 1-etylo-2-(2-metoksy-5-sulfamidobenzamidometylo)pirolidyny o temperaturze topnienia 235–236°C.

Przykład XV. 1-etylo-2-(2-metoksy-5-tio-etylobenzamidometylo)pirolidyna.

79 g (0,33 mola 100% nadmiaru) chlorku tionylu i 70 g (0,33 mola) kwasu 2-metoksy-5-tioetylobenzoesowego umieszcza się w kolbie o pojemności 500 ml, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną. Kolbę podgrzewa się przez 4 godziny na łaźni wodnej w temperaturze 40°C. Nadmiar chlorku tionylu odpędza się i otrzymuje się ze 100% wydajnością chlorek 2-metoksy-5-tioetylobenzoilowy.

47 g 1-etylo-2-aminometylopirolidyny (0,33 mola 100% nadmiaru), rozpuszczonego w 75 ml metyloetyloketonu umieszcza się w kolbie o pojemności

500 ml, wyposażonej w mieszałko, termometr i wkraplać lejki. Utrzymując temperaturę wewnątrz kolby 0–5°C, wkrapla się chlorek kwasowy (uzyskany jak wyżej), rozpuszczony w 100 ml metyloetyloketonu. W celu przygotowania fosforanu 1-etylo-2-(2-metoksy-5-tioetylobenzamidometylo)pirolidyny, roztwór uzupełnia się 500 ml wody i zasadę wytrąca się 30 ml amoniaku. Ekstrahuje się następnie chlorkiem metylenu, po czym rozpuszczalnik odpędza się z ekstraktu, a pozostałość traktuje 150 ml alkoholu absolutnego i 25 g 85% kwasu fosforowego rozpuszczonego w 70 ml alkoholu absolutnego. Fosforan krystalizuje po zaszczepieniu, odwirowuje się go, przemywa 80 ml alkoholu absolutnego, uzyskując białe ciało stałe o temperaturze topnienia 183°C.

Przykład XVI. 1-etylo-2-(2-metoksy-5-etylosulfonylobenzamidometylo)pirolidyna.

46 g (0,19 mola × 2) chlorku tionylu i 46 g (0,19 mola) kwasu 2-metoksy-5-etylosulfonylobenzoesowego umieszcza się w kolbie o pojemności 250 ml, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną. Mieszaninę podgrzewa się na łaźni wodnej w temperaturze 40–50°C aż do całkowitego rozpuszczenia. Nadmiar chlorku tionylu odpędza się na łaźni wodnej, stosując próżnię. Otrzymuje się 50 g chlorku 2-metoksy-5-etylosulfonylobenzoilu (z wydajnością 100%), o temperaturze topnienia 102–103°C.

Do 50 ml kolby, wyposażonej w mieszałko i termometr wprowadza się 24 g (0,19 mola) 1-etylo-2-aminometylopirolidyny, rozpuszczonej w 100 ml metyloetyloketonu. Utrzymując temperaturę wewnątrz kolby 0–5°C, wprowadza się chlorek kwasowy (otrzymany jak wyżej), w postaci sproszkowanej. Przezroczysty roztwór pod koniec reakcji mętnieje i krystalizuje wytworzony chlorowodorek 1-etylo-2-(2-metoksy-5-etylosulfonylobenzamidometylo)pirolidyny. Chlorowodorek odwirowuje się, przemywa na sączku 100 ml metyloetyloketonu i suszy, ma on temperaturę topnienia 181–182°C.

Przykład XVII. 1-etylo-2-(2-metoksy-3-chloro-5-fluorobenzamidometylo)pirolidyna.

58 g (0,244 mola) chlorku tionylu i 50 g (0,244 mola) kwasu 2-metoksy-3-chloro-5-fluorobenzoesowego umieszcza się w kolbie o pojemności 250 ml. Kolbę podgrzewa się na łaźni wodnej, aż jej zawartość rozpuści się całkowicie (5 godzin). Nadmiar chlorku tionylu oddestylowuje się, uzyskując 48 g chlorku 2-metoksy-3-chloro-5-fluorobenzoilu.

28 g (0,45 mola) 1-etylo-2-amino-metylopirolidyny, rozpuszczonej w 55 ml metyloetyloketonu, umieszcza się w kolbie o pojemności 500 ml, wyposażonej w mieszałko, termometr i wkraplać lejki. Utrzymując temperaturę wewnątrz kolby 0–5°C i mieszając, wprowadza się kroplami chlorek kwasowy (uzyskany jak wyżej), rozpuszczony w 25 ml metyloetyloketonu.

W celu przygotowania utworzenia fosforanu 1-etylo-2-(2-metoksy-3-chloro-5-fluorobenzamidometylo)pirolidyny, dodaje się 300 ml wody i 300 ml 20% amoniaku. 55 g utworzonej zasady ekstrahuje się chlorkiem metylenu, suszy nad węglanem pota-

sowym, a rozpuszczalnik oddestylowuje się na łaźni wodnej. Następnie 55 g zasady rozpuszcza się w 35 ml alkoholu absolutnego i dodaje się 17,5 g 85% kwasu fosforowego, rozpuszczonego w 35 ml alkoholu absolutnego. Krystalizuje fosforan 1-etylo-2-(2-metoksy-3-chloro-5-fluorobenzamidometylo)-pirolidyny. Odwirowuje się go, przemywa na sączku 80 ml alkoholu absolutnego, uzyskując białe ciało stałe o temperaturze topnienia 176°C.

Przykład XVIII. 1-etylo-2-(2-metoksy-4-amino-3,5-dwuchlorobenzamidometylo)-pirolidyna

W dwulitrowej kolbie, wyposażonej w chłodnicę zwrotną umieszcza się 80 g (0,34 mola) kwasu 2-metoksy-4-amino-3,5-dwuchlorobenzoesowego, jako zawiesinę w 460 ml bezwodnego benzenu i 202 g (0,34 mola $\times$ 5) chlorku tionylu i dodaje się 4 ml pirydyny. Mieszaninę podgrzewa się stopniowo na łaźni wodnej, pod chłodnicą zwrotną, aż do zupełnego rozpuszczenia się składników. Po 9 godzinach ogrzewania benzen odpędza się pod próżnią. Otrzymuje się 10 g chlorku 2-metoksy-4-amino-3,5-dwuchlorobenzamidu.

105 g (0,41 mola $\times$ 2) 1-etylo-2-aminometylopirolidyny, rozpuszczonej w 210 ml metyloetyloketonu, umieszcza się w litrowej kolbie trójszyjnej z mieszadłem, termometrem i wkraplaczem lejkowym. Kolbę ochładza się do temperatury 0°C i utrzymując temperaturę w granicach 0–5°C, dodaje się chlorek kwasowy (uzyskany jak wyżej), rozpuszczony w 50 ml metyloetyloketonu. Dla przygotowania utworzenia fosforanu 1-etylo-2-(2-metoksy-4-amino-3,5-dwuchlorobenzamidometylo)-pirolidyny, dodaje się 400 ml wody do mieszaniny reakcyjnej i wytrąca się zasadę 100 ml 20% amoniaku. Do ekstrakcji stosuje się chlorek metylenu, ekstrakt suszy się nad węglanem potasowym i oddestylowuje rozpuszczalnik. Dla 81 g otrzymanej zasady, rozpuszczonej w 190 ml metanolu, dodaje się 28 g 85% kwasu fosforowego, rozpuszczonego w 60 ml metanolu. Fosforan krystalizuje, odwirowuje się go i przemywa 80 ml metanolu, po czym suszy w temperaturze 40°C. Substancja jest białym ciałem stałym o temperaturze topnienia 193–194°C.

Przykład XVII. Kwas 2-metoksy-5-etylotiobenzoesowy

Siarczan etylu (0,47 g 0,0030 mola) dodaje się mieszając do roztworu 0,50 g (0,00272 mola) kwasu 2-metoksy-5-merkaptobenzoesowego i 0,24 g (0,0060 mola) wodorotlenku sodowego w 150 cm³ wody. Po mieszanii przez 3 godziny w temperaturze pokojowej, mieszaninę reakcyjną zakwasza się rozcieńczonym kwasem solnym. Uzyskany żółty olej ekstrahuje się eterem etylowym, który później przemywa się i suszy nad bezwodnym siarczanem. Oddestylowanie pod próżnią rozpuszczalnika — eteru etylowego, daje 0,5 g nieoczyszczonego produktu o temperaturze topnienia 53–60°C. Po rekrytalizacji z mieszaniny benzen-heksan otrzymuje się kwas 2-metoksy-etylo-tiobenzoesowy o temperaturze topnienia 58–60°C. Skład z wyli-

czenia dla C₁₀H₁₂O₃S: C — 56,58; H — 5,70, analitycznie stwierdzono: C — 56,30; H — 5,64.

Przykład XVIII. Kwas 2-metoksy-5-etylosulfonylobenzoesowy

Do mieszaniny 8,80 g (0,0414 mola) kwasu 2-metoksy-5-etylotiobenzoesowego i 120 ml wody, do której dodaje się szczyptę węglanu potasowego dodaje się w ciągu 1/2 godziny nadmanganian potasowy (8,70 g 0,055 mola). Mieszaninę reakcyjną miesza się i podgrzewa na łaźni parowej przez 1/2 godziny. Dodaje się szereg razy małymi porcjami nadmanganian potasowy tak długo, aż barwa nadmanganianu nie znika po ogrzewaniu przez 1 godzinę na łaźni parowej. Nadmiar nadmanganianu potasowego rozkłada się przez dodanie etanolu. Mieszaninę reakcyjną przesącza się, zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym i chłodzi.

Po odsączeniu i wysuszeniu uzyskuje się kwas 2-metoksy-5-etylosulfonylobenzoesowy jako białe ciało stałe o temperaturze topnienia 124,5–125,5°C. Rekrytalizacja z mieszaniny benzen-heksan nie zmienia temperatury topnienia. Wodny przesącz mieszaniny reakcyjnej zagęszcza się na łaźni parowej pod zmniejszonym ciśnieniem, aż do wytrącenia dodatkowego produktu, białego ciała stałego o temperaturze topnienia 124–125,5°C (mięknącego w temperaturze 121,5°C) po czym ekstrahuje się go chloroformem. Skład z wyliczenia dla C₁₀H₁₂O₅S: C — 49,17; H — 4,95. Analitycznie stwierdzono: C — 49,40; H — 5,15.

Przykład XIX. Kwas 2-metoksylsulfinylobenzoesowy

Do roztworu 5 ml metanolu i 5,2 ml 0,5 molowego roztworu metanadjodanu sodowego w wodzie, mieszanego i chłodzonego w kąpieli z lodem, dodaje się w ciągu 10 minut 0,50 g (0,00252 mola) kwasu 2-metoksy-5-metylotiobenzoesowego. Po czterogodzinnym mieszanii w temperaturze 0°C dodaje się 5 ml metanolu i mieszaninę pozostawia przez 3 dni w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się wodą i ekstrahuje chloroformem.

Ekstrakt chloroformowy suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym, przesącza i zagęszcza do przeźroczystego, bezbarwnego, powoli zsiadającego się oleju. Rekrytalizacja z mieszaniny benzen-heksan daje sulfozwiązek o temperaturze topnienia 118,5–121,0°C. Dalsza rekrytalizacja z tej samej mieszaniny rozpuszczalników daje próbkę analityczną o temperaturze topnienia 119,5–121,5°C. Skład z wyliczenia dla C₉H₁₀O₄S: C — 50,44; H — 4,70. Analitycznie stwierdza się skład: C — 51,03; H — 5,02.

Przykład XX. Kwas 2-metoksy-5-trójfluorometylobenzoesowy

a) Kwas 2-chloro-5-trójfluorometylobenzoesowy
Kwas 2-chloro-5-trójfluorometylo-1-cyjanobenzo-
esowy (50 g) i 63% kwas siarkowy (465 ml) pod-
grzewa się do temperatury 152°C przez okres 15

minut i trzymać w tej temperaturze z dokładnością $\pm 1^\circ\text{C}$ przez dalsze 22 minuty. Mieszaninę reakcyjną wylewa się na lód i przesącza. Otrzymane białe ciało stałe przemywa się wodą i ekstrahuje benzenem.

Warstwę benzenową przemywa się dwa razy 75 ml porcjami nasyconego roztworu kwaśnego węgla sodowego. Następnie ekstrakt zakwasza się do wartości $\text{pH} = 3$ i ekstrahuje benzenem. Po usunięciu z ekstraktu benzenu otrzymuje się surowy produkt. Po rekrytalizacji z heksanu otrzymuje się 30,5 g produktu o temperaturze topnienia $92,5\text{--}93,5^\circ\text{C}$. Skład z wyliczenia dla $\text{C}_9\text{H}_6\text{ClF}_3\text{O}_2$ (ciężar cząsteczkowy 224,577): C — 42,77; H — 1,80; analitycznie stwierdzono: C — 43,46; H — 1,99.

b) Ester metylowy kwasu 2-chloro-5-trójfliuorometylobenzoowego

Kwas 2-chloro-5-trójfliuorometylobenzoowy (10 g) rozpuszcza się w 20 ml mieszaniny metanolu i eteru (w stosunku 1 : 1) i do niej powoli dodaje roztwór sodu w eterze i dwuazometanie (0,044 mola). Po 10 minutach utrzymywania mieszaniny w temperaturze pokojowej rozpuszczalnik oddestylowuje się na łaźni parowej. Uzyskanego w rezultacie oleju nie oczyszcza się przed jego użyciem w następnym stadium.

c) Kwas 2-metoksy-5-trójfliuorometylobenzoowy

Surowy ester metylowy kwasu 2-chloro-5-trójfliuorometylobenzoowego dodaje się do alkoholowego roztworu metanolanu sodowego (0,2 mola Na rozpuszcza się w 100 ml suchego metanolu) i destyluje przez 60 godzin pod chłodnicą zwrotną.

Następnie dodaje się 27 ml wody i kontynuuje się ogrzewanie przez 20 minut. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się prawie do sucha i dodaje 10 ml wody. Mieszaninę zakwasza się do wartości $\text{pH} = 3$ i przesącza, uzyskując nieoczyszczony kwas 2-metoksy-5-trójfliuorometylobenzoowy. Po rekrytalizacji z heksanu temperatura topnienia wynosi $103,5^\circ\text{C}$. Skład z wyliczenia dla $\text{C}_9\text{H}_7\text{F}_3\text{O}_3$ (ciężar cząsteczkowy 220,155): C — 49,19; H — 3,21. Stwierdzono: C — 48,98; H — 3,26.

Przykład XXI. Kwas 2-metoksy-3-nitro-5-trójfliuorometylobenzoowy

Kwas 2-metoksy-5-trójfliuorobenzoowy (5,92 g 0,027 mola) rozpuszcza się w dymiącym kwasie siarkowym (27,8 g, 23—26%) i dodaje kroplami kwas azotowy (6,85 g, 90%) stale mieszając. Temperatura podnosi się do 55°C i utrzymuje się na tym poziomie w ciągu 55 minut dodawania kwasu. Mieszaninę reakcyjną wylewa się na lód, przesącza, a osad rekrytalizuje z wody, uzyskując kwas 2-metoksy-3-nitro-5-trójfliuorometylobenzoowy o temperaturze topnienia $141\text{--}142^\circ\text{C}$. Skład z wyliczenia dla $\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_3\text{NO}_5$ (ciężar cząsteczkowy 265,155): C — 40,78; H — 2,28; N — 5,28. Stwierdzono: C — 41,07; H — 2,32; N — 5,41.

Przykład XXII. Kwas 2-metoksy-3-amino-5-trójfliuorometylobenzoowy.

Kwas 2-metoksy-3-nitro-5-trójfliuorometylobenzoowy (2 g 0,0076 mola) rozpuszcza się w lodowatym kwasie octowym (20 ml) i dodaje do niego 200 mg tlenku platynowego.

Mieszaninę reakcyjną redukuje się następnie przy użyciu aparatu Hershberga, przesącza w atmosferze azotu przez tampon z gęstej celulozy, po czym odparowuje do sucha. Osad kwasu 2-metoksy-3-amino-5-trójfliuorometylobenzoowego rekrytalizuje się z czterochlorku węgla, uzyskując produkt o temperaturze topnienia $110\text{--}112^\circ\text{C}$. Skład z wyliczenia dla $\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_3\text{NO}_3$ (ciężar cząsteczkowy 235,171): C — 45,95; H — 3,43; N — 5,96. Stwierdzono: C — 46,02; H — 3,50; N — 5,88.

Przykład XXIII. Kwas 2-metoksy-3-chloro-5-trójfliuorometylobenzoowy

Kwas 3-amino-2-metoksy-5-trójfliuorometylobenzoowy (2,35 g 0,01 mola) dodaje się do 5 g 28% kwasu solnego. Do mieszaniny tej dodaje się pokruszonego lodu celem schłodzenia jej do temperatury około 0°C . W obecności białego osadu dodaje się do mieszaniny roztworu azotynu sodowego (0,7 g 0,01 mola) rozpuszczonego w wodzie (2 ml). Temperaturę utrzymuje się w granicach $0\text{--}5^\circ\text{C}$ przez 10 minut dodając pokruszonego lodu. Ten roztwór dwuazoniowy dodaje się szybko mieszając, do roztworu chlorku miedziawego, uzyskanego przez dodanie roztworu kwaśnego siarczynu sodowego (0,67 g), wodorotlenku sodowego (0,44 g) i wody (5 ml) do roztworu siarczanu miedziowego (3,13 g 0,0125 mola), chlorku sodowego (0,82 g 0,014 mola) i wody (10 ml), następnie odsącza się i wytrącone ciało stałe dodaje do 5 g 28% HCl.

Dodawanie roztworu dwuazoniowego powoduje silne dymienie. Mieszaninę reakcyjną miesza się przez 3/4 godziny w temperaturze pokojowej i przez 15 minut w temperaturze 55°C , ochładza się do temperatury pokojowej i odsącza uzyskany, surowy kwas 2-metoksy-3-chloro-5-trójfliuorometylobenzoowy. Związek ten po rekrytalizacji z wody ma temperaturę topnienia $108,5\text{--}110^\circ\text{C}$. Skład z wyliczenia dla $\text{C}_9\text{H}_6\text{ClF}_3\text{O}_3$ (ciężar cząsteczkowy 254,604): C — 42,46; H — 2,37; stwierdzono: C — 42,61; H — 2,54.

Przykład XXIV. Kwas 2-metoksy-3-bromo-5-trójfliuorometylobenzoowy

Kwas 3-amino-2-metoksy-5-trójfliuorometylobenzoowy (2,3 g 0,01 mola) dodaje się do 6 ml 28% HBr. Do mieszaniny dodaje się pokruszonego lodu w celu jej oziębienia do temperatury około 0°C . W obecności wytrąconego białego ciała dodaje się do mieszaniny roztworu azotynu sodowego (0,7 g 0,01 mola), rozpuszczonego w wodzie (2 ml). Temperaturę utrzymuje się w granicach $0\text{--}5^\circ\text{C}$ przez dodawanie pokruszonego lodu przez okres 10 minut. Ten roztwór dwuazoniowy dodaje się szybko mieszając, do roztworu bromku miedziawego, przygotowanego przez dodanie roztworu kwaśnego siar-

czynu sodowego (0,67 g), wodorotlenku sodowego (0,44 g) i wody (5 ml) do roztworu siarczanu miedziowego (3,13 g 0,013 mola), bromku sodowego (1,44 g 0,014 mola) i wody (10 ml), po czym odsącza się i osad dodaje do 6 ml 28% HBr.

Dodawanie roztworu dwuazoniowego powoduje silne dymienie. Mieszaninę reakcyjną miesza się przez 1 godzinę w temperaturze pokojowej, 35 minut w temperaturze 65°C, ochładza do temperatury pokojowej i przesącza, uzyskując jako surowy produkt związek, który po rekryształizacji z wody ma temperaturę topnienia 110—111°C. Skład z wyliczenia dla $C_9H_6BrF_3O_3$ (ciężar cząsteczkowy 299,063): C — 36,14; H — 2,02. Stwierdzono: C — 36,81; H — 2,70.

Przykład XXV. Kwas 2-metoksy-4-trójsfluorometylobenzoesowy

a) Kwas 2-nitro-4-trójsfluorometylobenzoesowy

Kwas p-trójsfluorometylobenzoesowy (5,70 g 0,03 mola) rozpuszcza się w dymiącym kwasie siarkowym (20—23% 35,4 g) i dodaje się do tego miesząc, kroplami kwas azotowy (8,7 g 90%). Temperaturę utrzymuje się przez 1 godzinę w granicach 60—65°C. Mieszaninę reakcyjną wylewa się na lód, a osad odsącza i rekryształizuje z wody, uzyskując kwas 2-nitro-4-trójsfluorometylobenzoesowy o temperaturze topnienia 109—111°C. Skład z wyliczenia dla $C_8H_4F_3NO_4$ (ciężar cząsteczkowy 235,128): C — 40,87; H — 1,71; N — 5,96. Stwierdzono: C — 40,99; H — 1,85; N — 6,10.

b) Kwas 2-amino-4-trójsfluorometylobenzoesowy

Kwas 2-nitro-4-trójsfluorometylobenzoesowy (0,75 g 0,0032 mola) rozpuszcza się w lodowatym kwasie octowym (8,5 ml) i redukuje się go przy użyciu tlenku platynowego (8,5 mg) jako katalizatora. Mieszaninę przesącza się przez tampon z gęstej celulozy i odparowuje do sucha. Surowy produkt, rekryształizowany z benzenu ma temperaturę topnienia 177—178°C. Skład z wyliczenia dla $C_8H_6F_3NO_2$ (ciężar cząsteczkowy 205,144): C — 46,85; H — 2,95; N — 6,83. Stwierdzono: C — 47,18; H — 3,31; N — 6,79.

c) Kwas 2-chloro-4-trójsfluorometylobenzoesowy

Kwas 2-amino-4-trójsfluorometylobenzoesowy (4 g 0,02 mola) dodaje się do 10 g 28% HCl. Do mieszaniny dodaje się pokruszonego lodu do celu jej ochłodzenia do temperatury około 0°C. Do mieszaniny, w której obecny jest biały osad dodaje się roztwór azotynu sodowego (1,4 g 0,0202 mola), rozpuszczonego w wodzie (4 ml). Temperaturę utrzymuje się przez 10 minut w granicach 0—5°C przez dodawanie pokruszonego lodu.

Ten roztwór dwuazoniowy dodaje się szybko, mieszając do roztworu chlorku miedziowego, przygotowanego przez dodanie roztworu kwaśnego siarczynu sodowego (1,34 g), wodorotlenku sodowego (0,88 g) i wody (10 ml) do roztworu siarczanu miedziowego (6,26 g 0,025 mola), chlorku sodowego (1,64 g 0,028 mola) i wody (20 ml), odsącza się i do-

daje uzyskany biały osad do 10 g 28% HCl. Dodawanie roztworu dwuazoniowego powoduje silne dymienie. Mieszaninę reakcyjną miesza się przez 50 minut w temperaturze pokojowej i 15 minut w temperaturze 60°C, ochładza do temperatury pokojowej i odsącza nieoczyszczony kwas 2-chloro-4-trójsfluorometylobenzoesowy. Produkt ten, rekryształizowany z heksanu, ma temperaturę topnienia 96—98°C.

d) Ester metylowy kwasu 2-chloro-4-trójsfluorometylobenzoesowy

Kwas 2-chloro-4-trójsfluorometylobenzoesowy (2 g) rozpuszcza się w absolutnym metanolu (30 ml) i wprowadza do mieszaniny reakcyjnej przez okres 20 minut chlorowódor, przy pomocy bełkotki. Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się przez 1/2 godziny w temperaturze 70°C, a potem odparowuje do sucha. Osad rozpuszcza się w benzenie (30 ml), przemywa nasyconym roztworem kwaśnego węglanu sodowego (15 ml), a następnie wodą (15 ml). Benzen odparowuje się, a pozostałego w rezultacie oleju (1,1 g) nie oczyszcza się przed jego użyciem w następnym stadium.

e) Kwas 2-metoksy-4-trójsfluorometylobenzoesowy

Ester metylowy kwasu 2-chloro-4-trójsfluorometylobenzoesowego dodaje się do alkoholowego roztworu metanolanu sodowego (0,5 g Na rozpuszcza się w 10 ml suchego metanolu) i destyluje pod chłodnicą zwrotną przez 4 godziny. Następnie dodaje się wody (5 ml), i ogrzewanie kontynuuje się przez 2 godziny. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się następnie do sucha, a pozostałość rozpuszcza w nasyconym roztworze kwaśnego węglanu sodowego (7 ml). Roztwór zakwasza się do wartości pH 3 i ekstrahuje benzenem. Surowy kwas 2-metoksy-4-trójsfluorometylobenzoesowy uzyskuje się po odparowaniu z ekstraktu benzenu. Związek sublimuje w temperaturze 100°C/10,5 mm, temperatura topnienia 92—93°C.

f) Kwas 2-metoksy-4-sulfamylobenzoesowy

Kwas sulfamylosalicylowy (21,7 g 0,1 mola) rozpuszcza się w 100 ml 10% NaOH. Mieszaninę ochładza się do temperatury 5°C i powoli dodaje kroplami, dobrze mieszając, 64 g siarczanu metylu. Po zakończeniu tego dodawania kolejno dodaje się 30 ml 40% NaOH i dalsze 50 g siarczanu metylu. Wydziela się stała sól sodowa. Osad odsącza się i osusza możliwie najlepiej na sączku. Pozostałość umieszcza się w wodzie, dodaje trochę amoniaku dla rozłożenia nadmiaru siarczanu metylu i roztwór zakwasza się. Otrzymuje się produkt (13,5 g) o temperaturze topnienia 171—173°C. Rekryształizacja z 50% wodnego wodoru alkoholu daje produkt (10,9 g), o temperaturze topnienia 172—174°C. Skład z wyliczenia dla $C_{10}H_{13}NO_5S$: C — 46,32; H — 5,05; N — 5,40. Stwierdzono: C — 46,45; H — 5,19; N — 5,37.

g) Kwas 2-metoksy-4-dwumetylosulfamylobenzo-
esowy

Kwas 4-dwumetylosulfamylosalicylowy (40 g 0,16 mola) rozpuszcza się w 200 ml 10% NaOH. Mieszaninę ochładza się do temperatury 5°C i dodaje się powoli, kroplami, dobrze mieszając, siarczan metylu (51 g 0,4 mola). Po trzech godzinach odsącza się stałą sól sodową. Filtrat zadaje się dodatkową ilością 40% NaOH (50 ml) i 40 g siarczanu metylu i znowu odsącza wydzieloną, stałą sól sodową. Połączone stałe pozostałości rozpuszcza się w wodzie i produkt wytrąca kwasem. Po rekrystalizacji z wodnego 50% roztworu alkoholu otrzymuje się produkt (27,5 g) o temperaturze topnienia 172,5–174,5°C.

Przykład XXVI. 3-amino-1-etylo-pirolidyna

1-etylo-3-hydroksypirolidynę (44,19 g 0,3837 mola) i 390 cm³ chloroformu umieszcza się w kolbie trójszynej wyposażonej w chłodnicę zwrotną, przewód doprowadzający mieszkadło magnetyczne i rurkę wlotową dla gazu. Mieszaninę nasycy się gazowym chlorowodorem, mieszając ją i oziębiając na łaźni z lodem. Kontynuując to mieszanie i chłodzenie na łaźni z lodem, dodaje się w okresie 40 minut, kroplami, chlorek tionylu (w ilości 69,1 g 0,575 mola). Mieszanie i oziębianie kontynuuje się przez 1 godzinę, a następnie miesza przez 4 godziny w temperaturze pokojowej, po czym destyluje pod chłodnicą zwrotną przez 1 godzinę.

Rozpuszczalnik odpędza się pod zmniejszonym ciśnieniem na ciepłej łaźni wodnej, otrzymując jako pozostałość ciemną, półkrystaliczną masę. Małą porcję tej substancji rozpuszcza się w etanolu i zadaje alkoholowym roztworem kwasu pikrynowego. Uzyskany pikrynian ma temperaturę topnienia 151–152°C po rekrystalizacji z benzenu i suszeniu w próżni i w obecności P₂O₅ w temperaturze 100°C przez 2 godziny. Skład z wyliczenia dla C₁₂H₁₅O₇N₄Cl: C—39,73; H—4,17; N—15,45; Cl—9,78. Stwierdzono: C—39,89; H—4,29; N—15,16; Cl—10,05.

Pozostałą część półkrystalicznej, ciemnej masy rozpuszcza się w ciekłym NH₃ (250 cm³) w szklanej otulinie i zamyka się w autoklawie, ogrzewając w nim przez 6 godzin w temperaturze 100°C. Po ochłodzeniu autoklawu odpędza się amoniak, a oleistą pozostałość rozpuszcza w małej ilości wody. Roztwór nasycy się stałym wodorotlenkiem potasowym, oziębiając na łaźni z lodem. Mieszaninę ekstrahuje się 4 porcjami eteru i połączone ekstrakty suszy nad stałym wodorotlenkiem potasowym. Eter odpędza się pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość zaś destyluje w temperaturze 50°C/15 mm. Otrzymana frakcja waży 43,81.

Analiza krzywej lepkości wykazuje komponent główny w ilości 93% i dwa mniejsze ilościowo komponenty (6 i 1%). Dwupikrynian przygotowuje się w alkoholu etylowym, rekrystalizowany powtórnie z 80% wodnego roztworu alkoholu, ma on temperaturę topnienia 256°C. Do analizy suszy się go w temperaturze 110°C w próżni oraz w obecności P₂O₅ przez 2 godziny. Skład z wyliczenia dla

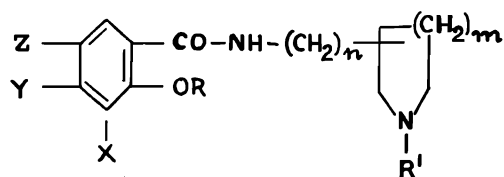
C₁₃H₂₀O₁₄N₈: C—37,77; N—19,58. Stwierdzono: C—37,42; H—3,89.

Zastrzeżenia patentowe

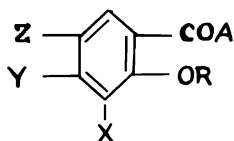
1. Sposób wytwarzania nowych heterocyklicznych pochodnych benzamidu o wzorze 1, w którym R oznacza niższy rodnik alkilowy, X, Y i Z oznaczają atom wodoru, chlorowca, niższą grupę alkoksylową, nitrową, aminową, niższą grupę alkiloaminową, dwualkiloaminową o niższym rodniku alkilowym, niższą grupę alkaniloaminową, niższy rodnik acylowy, grupę cyjanową, sulfamylową, N-alkilosulfamylową o niższym rodniku alkilowym, N,N-dwualkilosulfamylową o niższych rodnikach alkilowych, trójchlorowcometylową, niższą grupę alkilotio, niższą alkilosulfonylową, polifluoroalkilotio o niższym rodniku alkilowym i polifluoroalkilosulfonylową o niższym rodniku alkilowym, R' oznacza rodnik alkilowy lub alilowy, m oznacza 1 lub 2, a n oznacza zero lub 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym A oznacza atom chlorowca, a R, X, Y i Z mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym R' i n mają znaczenie wyżej podane, po czym otrzymane związki o wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w sole addycyjne z kwasami.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1-etylo-2-(2-metoksy-5-nitrobenzamidometylo)-pirolidyny, chlorek 2-metoksy-5-nitrobenzoilu wprowadza się w reakcję z 1-etylo-2-aminometylopirolidyną w obecności czynnika wiążącego kwas.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1-etylo-2-(2-metoksy-4-amino-5-chlorobenzamidometylo)pirolidyny, chlorek 4-acetyloamino-5-chloro-2-metoksybenzoilu wprowadza się w reakcję z 1-etylo-2-aminometylopirolidyną, po czym otrzymaną 1-etylo-2-(4-acetamino-5-chloro-2-metoksybenzamidometylo)pirolidynę traktuje się wodorotlenkiem sodowym.
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania chlorowodoru 1-etylo-2-(2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzamidometylo)pirolidyny, chlorek 3,5-dwuchloro-2-metoksybenzoilu wprowadza się w reakcję z 1-etylo-2-amino-metylopirolidyną i otrzymany związek traktuje kwasem solnym.
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania szczawianu 1-etylo-2-(2-metoksy-5-bromobenzamidometylo)pirolidyny chlorek 5-bromo-2-metoksybenzoilu wprowadza się w reakcję z 1-etylo-2-aminometylopirolidyną i otrzymany związek traktuje kwasem szczawiowym.
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1-etylo-3-(2-metoksy-

-4-amino-5-chlorobenzamido)piperydyny, chlorek 4-acetyloamino-5-chloro-2-metoksybenzoilu poddaje się reakcji z 1-etylo-3-aminopiperydyną, po czym otrzymany związek traktuje wodorotlenkiem sodowym.

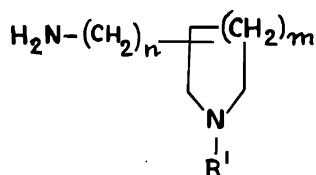
7. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że



WZÓR 1

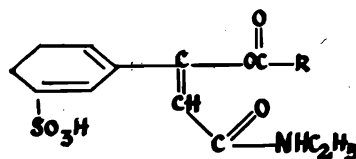
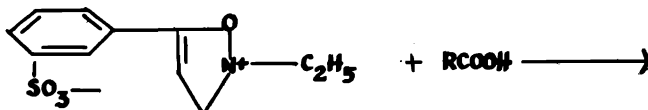


WZÓR 2



WZÓR 3

w przypadku wytwarzania 1-etylo-2-(2-metoksy-4-amino-5-chlorobenzamidometylo)-piperydyny, chlorek 2-metoksy-4-acetyloamino-5-chlorobenzoiłu poddaje się w reakcji z 1-etylo-2-amino-metylopiperydyną, po czym otrzymany związek traktuje ługiem sodowym.



SCHEMAT 1