



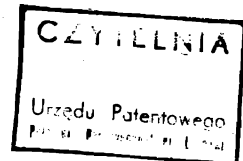
Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 08.10.75 (P. 183 857)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 09.05.77

Opis patentowy opublikowano: 15.11.1979



Int. Cl.² C07C 101/62

Twórcy wynalazku: Jerzy Ruszczak, Ryszard Pakuła, Zofia Trojanowska,
Stanisław Magielka, Henryk Szczepanik, Grażyna
Chyła

Uprawniony z patentu: Instytut Przemysłu Farmaceutycznego, Warsza-
wa (Polska)

Sposób wytwarzania estru kwasu 2-metoksy-4-acetamino-5-chlorobenzoesowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania estru kwasu 2-metoksy-4-acetamino-5-chlorobenzoesowego, podstawowego produktu pośredniego w syntezie znanego leku regulującego trawienie chlorowodoru N-dwuetyloaminoetylo-2-metoksy-4-amino-5-chlorobenzamidu czyli Metoclopramidu.

Znany sposób wytwarzania 5-chloropochodnych kwasu p-amino-salicylowego według polskiego opisu patentowego nr 53097 polega na bezpośrednim chlorowaniu estru kwasu 2-metoksy-4-amino- (lub 4-acetamino) -benzoesowego w roztworze kwasu octowego lub chloroformu stechiometryczną ilością chloru gazowego, przy czym obok produktu właściwego powstają duże ilości izomerycznej 3-chloropochodnej, która jest trudna do oddzielenia z uwagi na bardzo zbliżone właściwości fizykochemiczne. Wydajność surowego produktu zawierającego mieszaninę izomerów 3 i 5 wynosi 86%.

Według publikacji w Chem. Pharm. Bull. 19/8/, 1598 (1971) chlorowanie kwasu p-aminosalicylowego chlorem gazowym prowadzi do otrzymania pochodnej 3-chloropodstawionej, w mniejszej ilości pochodnej 3,5-dwuchloropodstawionej i tylko w nieznacznej ilości pochodnej 5-chloropodstawionej.

Znane są również opisy patentowe, takie jak np. opis patentowy nr 84572, opisy RFN nr 1, 996, 212 i 2,119,724 oraz opisy szwajcarskie nr 544086 i francuski nr 1,539,104, które dotyczą selektywnego chlorowania poprzez tworzenie zasady przestrzennej, np. przy grupie aminowej lub wraz z czynnikiem chlorującym (przy użyciu jodochlorobenzenu lub chloroimidów).

2

W wymienionych patentach w celu wytworzenia zawady przestrzennej zamiast podstawnika acetyloaminowego stosuje się znacznie bardziej skomplikowane grupy chemiczne, takie jak np. reszta kwasu ftalowego lub kwasu p-toluenosulfonowego.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że prowadząc reakcję chlorowania estru kwasu 2-metoksy-4-acetaminobenzoesowego w wodnym roztworze kwasu octowego przy zastosowaniu prostych w użyciu i łatwo dostępnych środków chlorujących, takich jak podchloryn sodowy lub mieszanina chloranu sodowego i kwasu solnego, otrzymuje się pożądaną 5-chloropochodną w stanie czystym z dobrą wydajnością.

Według wynalazku ester kwasu 2-metoksy-4-acetaminobenzoesowego w środowisku wodnego roztworu kwasu octowego poddaje się reakcji z wodnym roztworem tlenowego środka chlorującego, takiego jak podchloryn sodowy lub mieszanina chloranu sodowego i kwasu solnego, w temperaturze niższej niż 30°C, po czym wytrącony produkt wyodrębnia się i ewentualnie oczyszcza w znany sposób.

Obie reakcje, to jest acetylacja grupy aminowej i chlorowanie w pozycji 5, przeprowadza się bezpośrednio po sobie, bez konieczności wyodrębniania i ewentualnego suszenia produktu acetylacji oraz zmiany rozpuszczalnika. Reakcja chlorowania — dzięki zastosowaniu odpowiednich czynników chlorujących, rozpuszczalnika i warunków reakcji — przebiega selektywnie i z dobrą wydajnością, oraz jest bardzo prosta i łatwa do przeprowadzenia, również w skali technicznej. Sposobem według wynalazku zmniejszono prawie do zera szybkość reakcji prowadzącej do otrzymania

3

niepożądanego izomeru — estru kwasu 2-metoksy-4-acetamino-3-chlorobenzoowego.

Przykład I. 36,2 g (0,2 m) estru metylowego kwasu 2-metoksy-4-aminobenzoowego zawieszają się w 100 ml wody, dodaje 32 ml (ok. 0,3 m) bezwodnika octowego i miesza 30 minut bez ogrzewania, a następnie 1 godzinę w temperaturze 60—70°C. Do tak otrzymanego roztworu estru kwasu 2-metoksy-4-acetamino-benzoowego, po schłodzeniu wkrapla się 180 ml roztworu podchlorynu sodowego zawierającego 0,22 m NaOCl, utrzymując temperaturę poniżej 20°C. Po dodaniu podchlorynu całość miesza się jeszcze 1 godzinę, następnie odsącza osad otrzymanego estru metylowego kwasu 2-metoksy-4-acetamino-5-chlorobenzoowego, przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się około 90 % produkt surowy o temperaturze topnienia 140—145°C z wydajnością około 80%. Po krystalizacji z alkoholu metylowego temperatura topnienia wynosi około 155°C.

Analiza NMR dla produktu oczyszczonego: δ około 2,2 ppm singlet 3H (grupa COCH_3), δ około 3,75—3,8 ppm 2 singlety 6H (2 OCH_3), δ około 7,7 ppm singlet 1H (proton przy C_3), δ około 7,85 ppm singlet 1H (proton przy C_6), δ około 9,5 ppm singlet 1H (grupa NH).

Przykład II. 72,4 g (0,4 m) estru metylowego kwasu 2-metoksy-4-amino-benzoowego, 64 ml (0,6 m) bezwodnika octowego i 200 ml kwasu octowego lodowatego

4

ogrzewa się 1 godzinę w temperaturze 55—60°C. Otrzymany roztwór estru metylowego kwasu 2-metoksy-4-acetamino-benzoowego w kwasie octowym schładza się do temperatury pokojowej, dodaje do niego 54 ml (0,6 m) stężonego kwasu solnego i następnie wkrapla się roztwór wodny chloranu sodowego zawierający 14,4 g (0,14 m) chloranu w 30 ml wody. Szybkość dodawania chloranu reguluje się tak, aby temperatura reakcji nie przekraczała 30°C. Całość miesza się 10—15 minut i po rozcieńczeniu 1 l wody odsącza się wytrącony osad estru metylowego kwasu 2-metoksy-4-acetamino-5-chlorobenzoowego, przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się średnio 70 g około 95% produktu surowego o temperaturze topnienia 151—156°C. Wydajność reakcji 70%.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania estru kwasu 2-metoksy-4-acetamino-5-chlorobenzoowego przez chlorowanie estru kwasu 2-metoksy-4-acetaminobenzoowego, **znamienny tym**, że ester kwasu 2-metoksy-4-acetaminobenzoowego w środowisku wodnego roztworu kwasu octowego poddaje się reakcji z wodnym roztworem tlenowego środka chlorującego takiego jak podchloryn sodowy lub mieszanina chloranu sodowego i kwasu solnego w temperaturze niższej niż 30°C po czym wytrącony produkt wyodrębnia się i ewentualnie oczyszcza w znany sposób.