



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 24.02.77 (P. 196257)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 28.08.78

Opis patentowy opublikowano: 15.09.1980

Int. Cl.² C07D 215/44

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Helena Jóźwiak, Stanisław Kotlicki, Barbara Sokółowska

Uprawniony z patentu: Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”,
Pabianice (Polska)

Sposób wytwarzania estru dwuhydroksypropyloвого kwasu N-(7-chloro-4-chinolilo)-antranilowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania estru dwuhydroksypropyloвого kwasu N-(7-chloro-4-chinolilo)-antranilowego, związku posiadającego własności terapeutyczne, a mianowicie przeciwbólowe i przeciwpalne o długim okresie trwania.

Znany sposób wytwarzania estru dwuhydroksypropyloвого kwasu N-(7-chloro-4-chinolilo)-antranilowego z opisu patentowego RFN nr 1 203 783 i francuskiego opisu patentowego nr 2413 M polega na kondensacji chlorku kwasu o-nitrobenzoesowego z 2,2-dwumetylo-4-hydroksymetylo-1,3-dwuoksalanem, katalitycznej redukcji wodorem wobec czerni palladowej grupy nitrowej estru 2,3-izopropylidenodwuoksypropyloвого kwasu o-nitrobenzoesowego do estru 2,3-izopropylidenodwuoksypropyloвого kwasu o-aminobenzoesowego, jego kondensacji z 4,7-dwuchlorochinoliną oraz przeprowadzeniu otrzymanego produktu kondensacji w wolną zasadę.

Sposób ten posiada wiele wad i niedogodności technologicznych oraz jest skomplikowany i wysoce nieekonomiczny. Wymaga stosowania trudnodostępnych surowców, wysokoprężniowych destylacji oraz redukcji katalitycznej wodorem wobec bardzo drogiego katalizatora — czerni palladowej. Jest to metoda wieloetapowa, ponieważ stosowane w niej nietrwałe substraty jak np. chlorek kwasu o-nitrobenzoesowego, 2,2-dwumetylo-4-hydroksymetylo-1,3-dwuoksalan nie są produktami

2

handlowymi i wymagają własnej syntezy w procesie wytwarzania estru dwuhydroksypropyloвого kwasu N-(7-chloro-4-chinolilo)-antranilowego. Z tych względów wydajność powyższego sposobu jest niska i nie przekracza 40%.

Obecnie stwierdzono, że ester dwuhydroksypropyloвого kwasu N-(7-chloro-4-chinolilo)-antranilowego można otrzymać w bardzo prosty sposób z dobrą wydajnością z łatwo dostępnego surowca a mianowicie — kwasu antranilowego.

Sposób według wynalazku polega na kondensacji kwasu antranilowego z 4,7-dwuchlorochinoliną, przeprowadzeniu otrzymanego kwasu N-(7-chloro-4-chinolilo)-antranilowego w chlorek kwasowy i kondensacji z gliceryną.

Zgodnie z wynalazkiem reakcję kondensacji kwasu antranilowego z 4,7-dwuchlorochinoliną prowadzi się w roztworze wodnym w obecności kwasu solnego w temperaturze wrzenia. Otrzymany kwas N-(7-chloro-4-chinolilo)-antranilowy przeprowadza się w chlorek kwasowy za pomocą chlorku tionylu w rozpuszczalniku organicznym, zwłaszcza chlorobenzenie w temperaturze nieprzekraczającej 125°, a najkorzystniej w temperaturze 110—120°.

Chlorek kwasu N-(7-chloro-4-chinolilo)-antranilowego kondensuje się z gliceryną w temperaturze pokojowej w czasie około 10 godzin. Produkt wydobywa się przez rozcieńczenie masy poreakcyjnej wodą, zubożenie otrzymanego roztworu

amoniakiem i odsączenie wytrąconego osadu. Otrzymany produkt poddaje się krystalizacji z rozpuszczalników organicznych, zwłaszcza etanolu lub mieszaniny tych rozpuszczalników z wodą.

Przebieg reakcji przy zastosowaniu sposobu według wynalazku przedstawia schemat, a szczegóły wykonania wyjaśnia poniższy przykład.

Przykład. 70 g kwasu antranilowego, 99 g 4,7-dwuchlorochinoliny, 1000 ml wody i 75 ml stężonego kwasu solnego ogrzewa się przez 6 godzin w temperaturze wrzenia. Po zakończeniu reakcji ochładza się do temperatury pokojowej i odsącza wydzielony osad, przemycwa bezwodnym etanolem i suszy do stałej wagi w temperaturze około 105°. Otrzymuje się 148 g chlorowodorku kwasu N-(7-chloro-4-chinolilo)-antranilowego, co stanowi 88%, wydajności w przeliczeniu na użyty kwas antranilowy.

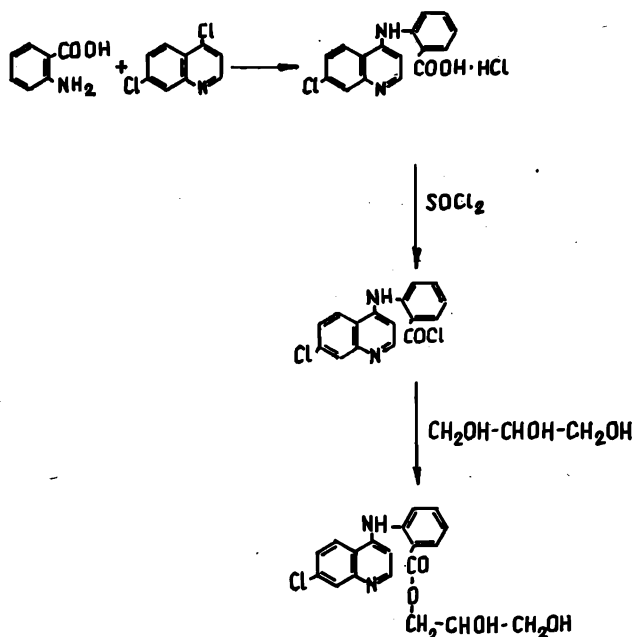
66,8 g chlorowodorku kwasu N-(7-chloro-4-chinolilo)-antranilowego, 300 ml chlorobenzenu i 60 g chlorku tionylu ogrzewa się stopniowo do temperatury 110—120° i utrzymuje w tej temperaturze przez 2 godziny. Po zakończeniu reakcji ochładza się do temperatury pokojowej, odsącza wydzielony osad i przemycwa chlorobenzenem. Otrzymany chlorek kwasu N-(7-chloro-4-chinolilo)-antranilowego i 500 ml gliceryny miesza się w temperaturze pokojowej przez 10 godzin.

Następnie dodaje 1200 ml wody i zobojętnia otrzymany roztwór amoniakiem do pH około 7

wobec purpury bromokrezolowej. Wytrącony osad odsącza się i przemycwa wodą. Wilgotny produkt, poddaje się krystalizacji z alkoholu etylowego. Otrzymuje się około 60 g estru dwuhydroksypropylowego kwasu N-(7-chloro-4-chinolilo)-antranilowego o temperaturze topnienia 167—169°, co stanowi około 80% wydajności teoretycznej w stosunku do chlorowodorku kwasu N-(7-chloro-4-chinolilo)-antranilowego.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania estru dwuhydroksypropylowego kwasu N-(7-chloro-4-chinolilo)-antranilowego, **znamienny tym**, że kwas antranilowy w obecności kwasu, zwłaszcza kwasu solnego w temperaturze wrzenia roztworu kondensuje się z 4,7-dwuchlorochinoliną, otrzymany kwas N-(7-chloro-4-chinolilo)-antranilowy przeprowadza się w chlorek kwasowy za pomocą chlorku tionylu w rozpuszczalniku organicznym, zwłaszcza w chlorobenzenie w temperaturze nieprzekraczającej 125°C, najkorzystniej w temperaturze 110—120° i kondensuje w temperaturze pokojowej z gliceryną, wydziela produkt przez rozcieńczenie masy poreakcyjnej wodą, zobojętnienie zasadą nieorganiczną a zwłaszcza amoniakiem i odsączenie, a następnie krystalizuje z rozpuszczalników organicznych zwłaszcza z etanolu lub ich mieszanin z wodą.



SCHEMAT