



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

233438

(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 333/36

(22) Přihlášeno 15 08 83
(21) (PV 5961-83)

(40) Zveřejněno 18 06 84

(45) Vydáno 15 08 86

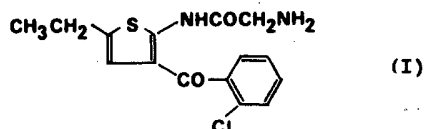
(75)

Autor vynálezu

POLÍVKA ZDENĚK ing. CSc., PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., PRAHA

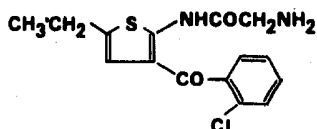
(54) Způsob přípravy 2-(aminoacetamido)-5-ethyl-3-(2-chlorbenzoyl)thiofenu

Vynález spadá do oboru syntetických léčiv. Jeho předmětem je způsob přípravy 2-(aminoacetamido)-5-ethyl-3-(2-chlorbenzoyl)thiofenu vzorce I,



kteřý je meziproduktem výroby psychotropně účinných derivátů thieno(2,3-e)-1,4-diazepinu mající sedativní, hypnotickou, anxiolytickou a protikřečovou účinnost. Způsob přípravy látky I podle vynálezu spočívá v hydrazinolýze 5-ethyl-2-(ftalimidoacetamido)-3-(2-chlorbenzoyl)thiofenu vodným roztokem hydrazinhydrátu ve směsi ethanolu a chloroformu při 60 °C, v oddělení části odděleného ftalylhydrazinu, který se vyloučí v krystalické formě, v následující reakci zbytku s acetonem, která vede ke krystalickému 5-ethyl-3-(2-chlorbenzoyl)-2-(isopropylidenaminoacetamido)thiofenu. Tento se podrobí hydrolýze roztokem chlorovodíku v ethanolu, který se zředí vodou, a ze získaného nového hydrochloridu látky I se uvolní báze I alkalizací, s výhodou vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného.

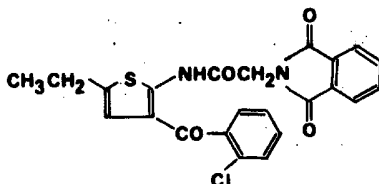
Vynález se týká způsobu přípravy 2-(aminoacetamido)-5-ethyl-3-(2-chlorbenzoyl)thiofenu vzorce I.



(I)

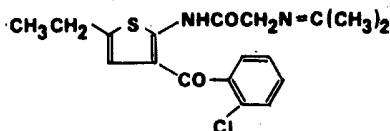
Látka vzorce I je meziproduktem výroby psychotropně účinných derivátů thieno(2,3-e)-1,4-diazepinu, které mají sedativní, hypnotickou, anxiolytickou a protikřečovou účinnost. Příprava látky I je popsána v literatuře (Nakanishi M. a spol., J. Med. Chem. 16, 214, 1973) poměrně zdlouhavým a výtěžkově málo výhodným postupem, při kterém se 2-amino-5-ethyl-3-(2-chlorbenzoyl)thiofen v prvním stupni acyluje chloracetylchloridem, získaný 5-ethyl-2-(chloracetamido)-3-(2-chlorbenzoyl)thiofen se Finkelsteinovou reakcí převádí na 5-ethyl-3-(2-chlorbenzoyl)-2-(jodacetamido)thiofen, který se po prvním stupni podrobí amonolýze.

Nyní bylo zjištěno, že látku vzorce I lze připravit výhodným způsobem se snadno přístupného 5-ethyl-2-(ftalimidacetamido)-3-(2-chlorbenzoyl)thiofenu vzorce II.



(II)

Tato látka se podrobí hydrazinolýze vodným roztokem hydrazinhydrátu ve směsi ethanolu a chloroformu při 60 °C, ze získané reakční směsi se oddělí jen část odděleného ftalylhydrazinu a ze zbytku se reakcí s acetonem připraví krystalický 5-ethyl-3-(2-chlorbenzoyl)-2-(isopropylidenaminoacetamido)thiofen vzorce III,



(III)

který se podrobí hydrolyze roztokem chlorovodíku v ethanolu s následujícím zředěním vodou. Ve vysokém výtěžku se získá nový krystalický hydrochlorid látky vzorce I, z kterého se uvolní báze vzorce I alkalizací, např. vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného. Tento nový a výhodný postup je podstatou tohoto vynálezu. Je demonstrován na dále uvedeném příkladu, který je pouze ilustrací možností vynálezu, avšak není jeho účelem všechny tyto možnosti vyčerpávajícím způsobem popisovat.

K suspenzi 13,6 g 5-ethyl-2-(ftalimidacetamido)-3-(2-chlorbenzoyl)thiofenu ve směsi 330 ml ethanolu a 60 ml chloroformu se za míchání přikape během 10 min 8 ml 18% vodného roztoku hydrazinhydrátu. Směs se míchá 3 h při 60 °C a potom se ochladí 2 h na teplotu 0 °C. Vykrytalovaný ftalylhydrazin (3,7 g, 76 %) se odfiltruje, filtrát se odpaří ve vakuu a ke zbytku se přidá 50 ml acetonu. Směs se ponechá přes noc při teplotě místnosti a potom se vlije do 500 ml vody. Vyloučená polopevná látka se izoluje extrakcí benzenem. Zpracováním extraktu se získá surový 5-ethyl-3-(2-chlorbenzoyl)-2-isopropylidenaminoacetamido)thiofen, který se překrystaluje z toluenu; 7,6 g (70 %), t. t. 136 až 138 °C.

Roztok 2,4 g předešlého produktu v 10 ml ethanolu se nasýtí chlorovodíkem a vzniklý žlutý roztok se zředí 10 ml vody. Po 1 h stání při teplotě místnosti se odseje vykrytalovaný hydrochlorid 2-(aminoacetamido)-5-ethyl-3-(2-chlorbenzoyl)thiofenu, který se získá ve

výtěžku 1,9 g (80 %). Krystalizací z 90% ethanolu se získá zcela čistá látka tající při 200 až 203 °C.

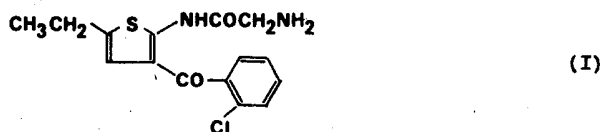
Tento hydrochlorid (2,4 g) se rozpustí ve 100 ml vody a k roztoku se přidá mírný přebytek nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného. Uvolněná báze 2-(aminocetamido)-5-ethyl-3-(2-chlorbenzoyl)thiofenu (I) se izoluje extrakcí chloroformem. Získá se ve výtěžku téměř teoretickém a teje při 147,5 až 149 °C (ethanol).

Použitý výchozí 5-ethyl-2-(ftalimidoacetamido)-3-(2-chlorbenzoyl)thiofen lze získat ze známého 2-amino-5-ethyl-3-(2-chlorbenzoyl)thiofenu (Nakanishi M., J. Med. Chem. **16**, 214, 1973) tímto způsobem:

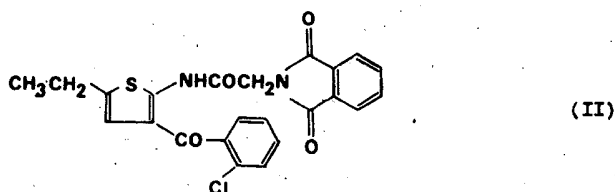
Směs 22,6 g 2-amino-5-ethyl-3-(2-chlorbenzoyl)thiofenu, 19,2 g ftalimidoacetylchloridu (Balenoš K. a spol., J. Org. Chem. **16**, 1 308, 1951) a 110 ml chloroformu se vaří 5 h pod zpětným chladičem. Přidá se 5 g aktivního uhlí, směs se ponechá v klidu při teplotě místnosti přes noc a pak se zfiltruje. Filtrát se odpaří ve vakuu, zbytek se rozpustí v 50 ml vroucího chloroformu a roztok se vlije do 250 ml ethanolu, zahřátého na 60 °C. Po 3 h chlazení na 0 °C se krystalický produkt odseje, promyje 50 ml studeného ethanolu a vysuší ve vakuu. Získá se 33,9 g (88 %) žádaného 5-ethyl-2-(ftalimidoacetamido)-3-(2-chlorbenzoyl)thiofenu tajícího při 198 až 199 °C. Rekrystalizací ze směsi chloroformu a ethanolu (v poměru 1 : 3) se získá analyticky čistý produkt tající při 199,5 až 200,5 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

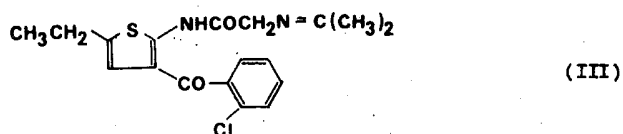
Způsob přípravy 2-(aminocetamido)-5-ethyl-3-(2-chlorbenzoyl)thiofenu vzorce I



vyznačující se tím, že se 5-ethyl-2-(ftalimidoacetamido)-3-(2-chlorbenzoyl)thiofen vzorce II



podrobí hydrazinolýze vodným roztokem hydrazinhydrátu ve směsi ethanolu a chloroformu při 60 °C, ze získané reakční směsi se oddělí jen část odděleného ftalylhydrazinu, ze zbytku se reakcí s acetonem připraví krystalický 5-ethyl-3-(2-chlorbenzoyl)-2-(isopropylidenaminoacetamido)thiofen vzorce III,



ten se podrobí hydrolyze roztokem chlorovodíku v ethanolu, který se zředí vodou a ze získaného nového hydrochloridu látky vzorce I se uvolní báze vzorce I alkalizací, s výhodou vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného.