



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

200532

(11)

(B2)

(22) Přihlášeno 07 11 77

(21) (PV 7261-77)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 08 11 76
(76 33636) Francie

(40) Zveřejněno 31 12 79

(45) Vydáno 15 08 83

(51) Int. Cl.³

C 07 C 103/85 //

A 61 K 31/165

(72)

Autor vynálezu

NISATO DINO, MILÁN a DANIELI FLAVIO, VICENZA (Itálie)

(73)

Majitel patentu

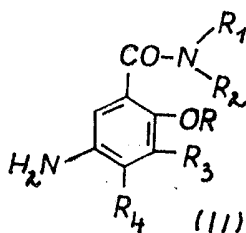
C M INDUSTRIES S.A., PAŘÍŽ (Francie)

(54) Způsob výroby 5-amino-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamidů

1

Vynález se týká způsobu přípravy 5-amino-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamidů a také způsobu přípravy meziprojektu, použitého při výrobě výše uvedeného benzamidu.

Ve švýcarském patentovém spisu č. 517 701 je popsán způsob přípravy derivátů 2-hydroxy-5-aminobenzamidů následujícího obecného vzorce II



ve kterém

R znamená allylovou nebo propargylovou skupinu,

R1 znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu,

R2 znamená nižší alkylovou skupinu, nižší alkenylovou skupinu nebo cykloalkylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 3 až 6, přičemž

R1 a R2 mohou tvořit s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, N-heterocyklickou sku-

2

pinu, zvolenou zejména ze skupiny, zahrnující pyrolidinový zbytek, piperidinový zbytek a morfolinový zbytek, a alespoň jeden z obecných substituentů,

R3 a R4 znamená atom vodíku, přičemž druhý z těchto dvou substituentů může znamenat atom chloru nebo methylovou skupinu.

Výše uvedené produkty obecného vzorce II a zejména 5-amino-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamid:

R = CH₂-C≡CH,

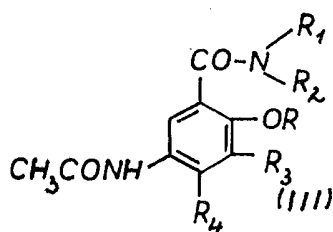
R1 = H,

R2 = n-butyl a

R3 = R4 = H,

který získal mezinárodní označení „parsal-mide“, mají protizánětlivou, analgetickou a myo-relaxační účinnost (Boll. Chim. Farm. 115, 125; 1976).

Podle výše zmíněné metody, uvedené ve švýcarském patentu č. 517 701, se 5-amino-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamid připraví hydrolýzou odpovídajících 5-acetamidobenzamidů obecného vzorce III

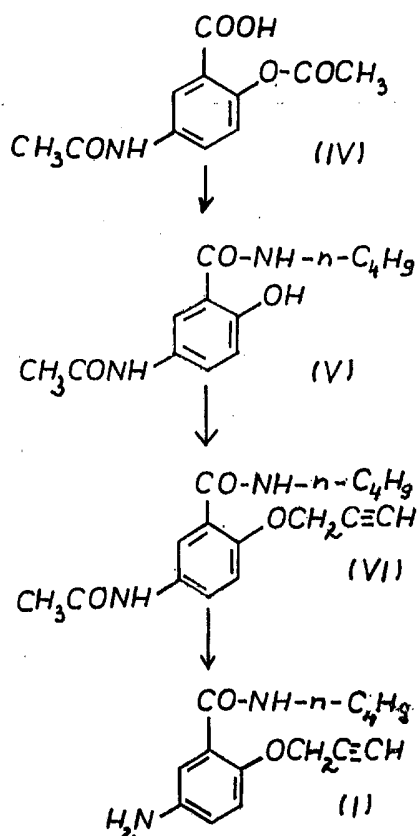


ve kterém

R, R₁, R₂, R₃ a R₄ mají výše uvedený význam, popsanych v Chim. Ther. 1968 (3), 200.

Z literatury vyplývá, že se 5-amino-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamid (vzorec I) zejména získá z kyseliny 2-acetoxy-5-acetamidobenzoové podle následujícího reakčního schématu A.

Schéma A



Nyní bylo nově zjištěno, že 2-propargyloxy-5-amino-N-n-butylbenzamid může být připraven ve třech stupních ve znamení výtěžku při použití kyseliny 5-nitro-2-chlorbenzoové jako výchozí látky, která je lacinější než používaná kyselina 2-acetoxy-5-acetamidobenzoová; při tomto novém způsobu se rovněž použije méně drahých reakčních činidel a nových meziproductů.

Předmětem vynálezu je způsob výroby 5-amino-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamidu,

jehož podstata spočívá v tom, že se kyselina 5-nitro-2-chlorbenzoová převede na 5-nitro-2-chlor-N-n-butylbenzamid působením n-butylaminu a na takto získaný produkt se působí propargylalkoholem v přítomnosti bazického kondenzačního činidla, načež se takto získaný 5-nitro-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamid podrobí účinku redukčního činidla působícího oxido-redukčním mechanismem.

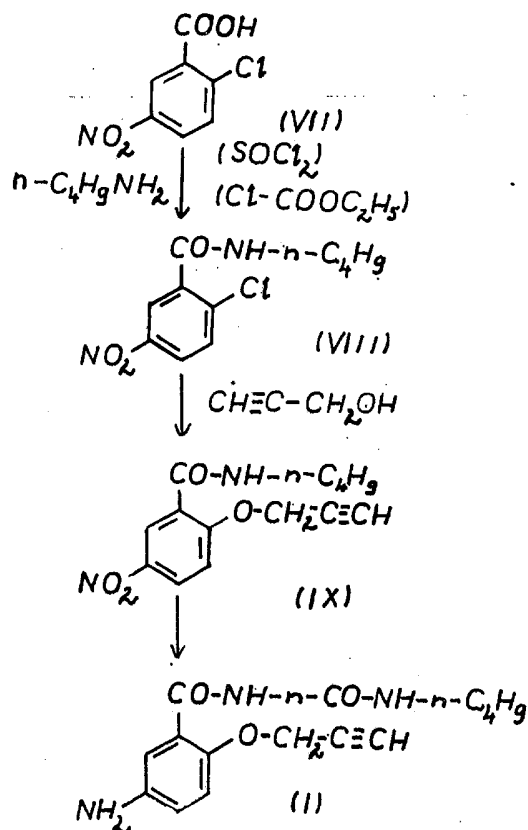
Reakce propargylalkoholu s 5-nitro-2-chlor-N-n-butylbenzamidem se s výhodou provádí v přítomnosti přebytku propargylalkoholu, který plní úlohu jak rozpouštědla, tak i reakční složky.

Jako redukčního činidla působícího oxido-redukčním mechanismem se s výhodou použije práškového železa v přítomnosti kyseliny chlorovodíkové.

Je třeba poznamenat, že 5-nitro-2-propargyloxy-N-n-butylamid (IX) je novou chemickou sloučeninou.

Způsob podle vynálezu může být ilustrován následujícím schématem B.

Schéma B



Kyselina 5-nitro-2-chlorbenzoová vzorce VII se převede na 5-nitro-2-chlor-N-n-butylbenzamid vzorce VIII reakcí s n-butylaminem amidačním postupem za použití například chloridu kyseliny nebo smíšeného anhydridu kyseliny.

Při metodice s chloridem kyseliny se zahřívá suspenze kyseliny 5-nitro-2-chlorbenzoové v thionylchloridu, načež se po odstranění přebytku thionylchloridu rozpustí

zbytek v inertním organickém rozpouštědle, jakým je například methylenchlorid, chloroform, benzen, toluen nebo hexan. Takto získaný roztok se při teplotě -10 až 20°C přidá k roztoku n-butylaminu a minerální nebo organické báze, jakou je například hydroxid sodný nebo hydroxid draselný, terc.amin nebo přebytek n-butylaminu, ve stejném rozpouštědle, jakého je použito pro výchozí chlorid kyseliny, a to popřípadě v přítomnosti vody.

Takto izolovaný 5-nitro-2-chlor-N-n-butylbenzamid vzorce VIII se izoluje neutralizací alkalického prostředí minerální nebo organickou kyselinou, jakou je například kyselina chlorovodíková, a odpařením rozpouštědla.

V případě, že se použije smíšeného anhydridu, potom se působí n-butylaminem na směs výchozí kyseliny 5-nitro-2-chlorbenzové, triethylaminu a chloromravenčanu ethylnatého v inertním organickém rozpouštědle, jakým je například methylenchlorid, při teplotě -10°C až při teplotě okolí.

Reakce je ukončena po 1 až 5 hodinách a 5-nitro-2-chlor-N-n-butylbenzamid vzorce VIII může být izolován odpařením rozpouštědla a rekrystalizací zbytku. Produkt vzorce VIII nebyl dosud popsán v literatuře.

Na takto získaný 5-nitro-2-chlor-N-n-butylbenzamid buď v surovém stavu nebo ve vyčištěném stavu se působí propargylalkoholem v přítomnosti kondenzačního činidla, jakým je například hydrid sodný, amid sodný nebo kovový sodík. Reakce se provádí při teplotě 15 až 70°C v organickém rozpouštědle, jakým je například benzen, toluen tetrahydrofuran a dioxan.

5-nitro-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamid vzorce IX, který se získá po ukončení reakce, se izoluje obvyklým způsobem.

Při výhodném provedení způsobu podle vynálezu se reakce mezi 5-nitro-2-chlor-N-n-butylbenzamidem vzorce VIII a propargylalkoholem provádí za použití přebytku propargylalkoholu, který hraje potom úlohu jak rozpouštědla, tak i reakční složky.

5-Nitro-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamid vzorce IX je novou sloučeninou, která představuje nový meziprodukt, který je základem nového reakčního schématu, uplatněného při způsobu podle vynálezu. Tato sloučenina má vzhledem k výchozí sloučenině, použité při způsobu, popsaném ve švýcarském patentovém spisu č. 517.701 (jedná se o sloučeninu vzorce VI) výhodu, spočívající v tom, že může být připravena v prakticky kvantitativním výtěžku z kyseliny 5-nitro-2-chlorbenzové. Jedná se tedy o velmi laciný produkt, který umožní významným způsobem snížit výrobní náklady produkce 5-amino-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamidů vzorce I.

Kromě toho je 5-nitro-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamid produktem, který velmi snadno krystalizuje a který tedy může být snadno čistěn. Navíc není toxický (jeho letální dávka DL_{50} je u myši při perorální aplikaci

vyšší než 750 mg/kg) a nemá předpokládaný hypnotický účinek, který je vlastí barbiturátů, jako již zmíněný známý produkt vzorce VI.

Takto získaný 5-nitro-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamid IX se potom redukuje za použití redukčních činidel, podmiňujících oxido-redukční mechanismus, který je obvykle využíván pro převedení aromatických nitroskupin a aromatické aminoskupiny.

Jakožto uvedených redukčních činidel, podmiňujících oxido-redukční mechanismus, může být použito přechodových prvků nebo derivátů prvků schopných přejít z nižší valence na vyšší valenci v přítomnosti nitroskupiny.

Jakožto příklady uvedených redukčních činidel je možné uvést:

zinek,
chlorid mědný,
hliníková amalgama,
chlorid thalný,
chlorid cínatý,
chlorid titanitý,
amoniak,
hydrazin nebo substituovaný hydrazin,
zejména fenylhydrazin,
fosfin,
arsin,
sirovodík a jeho soli,
siřičitan nebo kyselý siřičitan, zejména
kyselý siřičitan sodný,
dithioničitan, zejména dithioničitan sodný,
železo nebo jeho dvojmocné soli, zejména
hydroxid železnatý,
chlorid železnatý a
síran železnatý.

Uvedená redukční činidla se používají v přítomnosti aktivačního činidla. Zejména kovy a jejich soli jsou aktivovány účinkem minerálních nebo organických kyselin, přičemž se s výhodou použije kyseliny chlorovodíkové a kyseliny sírové, zatímco nekovo- vé prvky a jejich deriváty jsou aktivovány působením kovů nebo alkalitou prostředí.

Podle výhodného provedení způsobu podle vynálezu, které je jednoduché, rychlé a laciné, se redukce provádí za použití železa v přítomnosti kyseliny chlorovodíkové jakožto redukčního činidla.

Při tomto způsobu provedení se k suspenzi, zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pomalu přidává zředěná kyselina chlorovodíková a práškové železo v organickém rozpouštědle, jakým je například s výhodou ethanol.

Redukce je ukončena po 30 až 90 minutách zahřívání. Přebytek železa a vytvořený chlorid železnatý a chlorid železitý se odstraní přidáním hydroxidu nebo uhličitanu alkalického kovu a filtrací. Potom se pH filtrátu upraví na hodnotu 2 až 3 přidávkem koncentrované kyseliny chlorovodíkové, načež se 5-amino-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamid vzorce I vyloučí přidávkem 10 až 20% roz-

toku hydroxidu alkalického kovu až k dosažení hodnoty pH 5 až 6.

Za účelem bližšího objasnění způsobu podle vynálezu je v následující části popisu uvedeno několik příkladů provedení.

Příklad 1

a)

5-nitro-2-chlor-N-n-butylbenzamid
(VIII)

Směs 100 g kyseliny 5-nitro-2-chlorbenzoové a 80 g thionylchloridu se zahřívá za míchání po dobu 3 hodin, načež se odežene za sníženého tlaku přebytek thionylchloridu. Ke zbytku se přidá 100 ml chloroformu a k takto získanému roztoku se přidá 250 mg 2 N roztoku hydroxidu sodného. Reakční směs se ochladí na teplotu 5 °C a k takto získané směsi se po kapkách přidá při téže teplotě směs 40,15 g n-butylaminu, 200 ml vody a 200 ml chloroformu.

Potom se reakční směs míchá až do okamžiku, kdy dosáhne její teplota teploty okolí, načež se nastaví pH na hodnotu 7 přidávkou koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Rozpouštědlo se potom odpaří za sníženého tlaku, načež se ke zbytku přidá 1 litr vody, směs se zfiltruje a pevný podíl se promyje vodou a potom 5% roztokem kyselého uhlíčitanu sodného a nakonec ještě vodou a potom konečně petholetherem.

Po vysušení nad kysličníkem fosforečným se získá 119 g 5-nitro-2-chlor-N-n-butylbenzamidu.

Teplota tání tohoto produktu je 134 až 136 °C.

b)

5-nitro-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamid
(IX)

K suspenzi 2,6 g hydridu sodného (55 až 60% v minerálním oleji) ve 20 ml bezvodého tetrahydrofuranu se pod dusíkovou atmosférou přidá při okolní teplotě 3,5 ml propargylalkoholu, rozpuštěného ve 20 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Jakmile se přestane vyvíjet vodík, přidá se pomalu k reakční směsi roztok 13,8 g 5-nitro-2-chlor-N-n-butylbenzamidu v 80 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Potom se nechá reakční směs při okolní teplotě po dobu 3 hodin, načež se odpaří rozpouštědlo. Ke zbytku se přidá voda, směs se zfiltruje a pevný podíl se promyje vodou.

Po překrystalizování z isopropanolu se získá 13,2 g 5-nitro-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamidu.

Teplota tání tohoto produktu je 115 až 117 °C.

c)

5-amino-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamid
(I)

K roztoku 9 g 5-nitro-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamidu ve 35 ml ethanolu (75%) se přidá 5,45 g práškového železa. K takto vzniklé suspenzi, zahřívané k varu pod zpětným chladičem, se po kapkách přidá 19 ml 2,5 N kyseliny chlorovodíkové, načež se reakční směs zahřívá dále k varu pod zpětným chladičem po dobu jedné hodiny.

Alkoholický roztok se potom zalkalizuje 15% roztokem hydroxidu draselného, načež se směs zfiltruje za tepla a pH filtrátu se upraví na hodnotu 2,5 N roztokem koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Potom se okyselený filtrát zahustí za sníženého tlaku.

Ke zbytku se přidá voda a vzniklá suspenze se odparví účinkem aktivního uhlí a zfiltrováním. Potom se pH roztoku upraví na hodnotu 5 až 6 15% roztokem hydroxidu sodného. Směs se zfiltruje a pevný podíl se promyje vodou. Získá se 6,2 g 5-amino-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamidu.

Teplota tání tohoto produktu je 83 až 85 stupňů Celsia.

Příklad 2

a) 5-nitro-2-chlor-N-n-butylbenzamid (VIII)

Suspenze 100 g kyseliny 5-nitro-2-chlorbenzoové v 80 ml thionylchloridu se za míchání zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu tří hodin. Přebytek thionylchloridu se potom odežene za sníženého tlaku a zbytek se smísí s benzenem, načež se veškeré rozpouštědlo odpaří za vakua a zbytek se rozpustí ve 100 ml chloroformu. K takto získanému roztoku se potom přidá při teplotě -10 °C roztok 80 g n-butylaminu v 600 ml chloroformu, načež se vzniklá suspenze nechá ochladit na okolní teplotu za neustálého míchání. Suspenze se potom zneutralizuje přidávkou 120 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové a rozpouštědlo se odežene za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá voda a získaná směs se zfiltruje; pevný podíl se promyje vodou, potom 5% roztokem kyselého uhlíčitanu sodného a konečně opět vodou, načež se pevný podíl vysuší nad kysličníkem fosforečným.

Získá se 120 g 5-nitro-2-chlor-N-n-butylbenzamidu.

Teplota tání tohoto produktu je 134 až 136 °C.

b) 5-nitro-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamid (IX)

K suspenzi 18,84 g hydridu sodného (55 až 60% v minerálním oleji) v 1400 ml toluenu, vysušeného nad sodíkem, se při okolní teplotě přidá 25,36 ml propargylalkoholu, rozpuštěného ve 100 ml toluenu. Jakmile se přestane uvolňovat vodík, zahřeje se reakční

směs na teplotu 45 až 50 °C, načež se k ní během jedné hodiny přidá po částech 100 g 5-nitro-2-chlor-N-n-butylbenzamidů.

Rezultující suspenze se nechá v klidu při uvedené teplotě po dobu dvou hodin, načež se neutralizuje přidávkou asi 60 ml normálního roztoku kyseliny chlorovodíkové, načež se rozpouštědlo odežene za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá asi 1 litr vody, načež se pevný podíl důkladně promyje vodou a nechá potom vykristalizovat ze 400 mililitrů isopropanolu.

Získá se 87 g 5-nitro-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamidů.

Teplota tání tohoto produktu je 113 až 116 stupňů Celsia.

c) 5-amino-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamid (I)

Redukce se provádí za pracovních podmínek, které jsou již popsány v příkladu provedení 1c. Z 82 g 5-nitro-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamidů se získá 55,8 g 5-amino-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamidů.

Teplota tání produktu je 81 až 83 °C.

Příklad 3

a) 5-nitro-2-chlor-N-n-butylbenzamid (VIII)

K roztoku 50,5 g kyseliny 5-nitro-2-chlorbenzoové a 25,30 g triethylaminu v 500 ml methylenchloridu se za míchání přidá při teplotě -10 °C 27,15 g chloromravenčanu ethylnatého. Reakční směs se míchá po dobu 15 až 30 minut, načež se za téže teploty přidá roztok 19,2 g n-butylaminu v 75 ml methylenchloridu.

Reakční směs se míchá při teplotě -10 °C po dobu jedné hodiny a potom ještě při okolní teplotě po dobu tří hodin.

Rozpouštědlo se odežene za sníženého tlaku a ke zbytku se přidá 300 ml vody. Směs se zfiltruje, pevný podíl se promyje vodou a vysuší. Takto získaný 5-nitro-2-chlor-N-n-butylbenzamid tají při teplotě 134 až 136 °C.

Výtěžek: 97 % teoretického výtěžku.

b) 5-nitro-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamid (IX)

Ke 100 ml propargylalkoholu se přidají 3 gramy sodíku. Jakmile se přestane uvolňovat vodík, přidá se 27,6 g 5-nitro-2-chlor-N-n-butylbenzamidů a rezultující suspenze se zahřívá po dobu tří hodin na teplotu 60 °C. Roz-

pouštědlo se odežene a ke zbytku se přidá voda. Po zfiltrování směsi a promytí pevného podílu vodou se produkt nechá vykristalizovat z isopropanolu.

Získá se 26,5 g 5-nitro-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamidů.

Teplota tání produktu je 115 až 117 °C.

c) 5-amino-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamid (I)

K roztoku 53 g 5-nitro-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamidů ve 300 ml methanolu se přidají 2 ml suspenze Raneyova niklu. Reakční směs se zahřeje na teplotu 50 °C, načež se k ní po kapkách přidá 20,3 ml hydrátu hydrazinu (98 %) a 1 ml suspenze Raneyova niklu. Během přidávání uvedených reakčních složek dosáhne teplota reakční směsi 60 °C.

Potom se reakční směs zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu jedné hodiny, načež se zfiltruje a filtrát se nalije do 2200 mililitrů vody. pH směsi se upraví na hodnotu přidávkou kyseliny chlorovodíkové. Získaná suspenze se odbarví účinkem aktivního uhlí. Po filtraci se pH filtrátu nastaví na hodnotu 6 až 15%ním roztokem hydroxidu sodného. Po filtraci se pevný podíl promyje vodou a produkt se nechá vykristalizovat ze 600 ml diisopropyletheru.

Získá se 20 g 5-amino-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamidů.

Teplota tání tohoto produktu je 81 až 83 stupňů Celsia.

Příklad 4

Suspenze 50 g 5-nitro-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamidů, připraveného podle příkladu provedení 1a a 1b, ve 300 ml 70%ního ethanolu se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 30 minut, načež se k reakční směsi přidá po malých dávkách během asi 30 minut 135 g $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$. Po ukončení uvedeného přidávku se reakční směs zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 30 minut, načež se za tepla zfiltruje a filtrát se zahustí za vakua.

Ke zbytku se přidá 600 ml vody, získaná směs se zfiltruje a pevný podíl se promyje vodou a vysuší nad kyslíčným fosforečným. Získá se 10 g 5-amino-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamidů.

Teplota tání tohoto produktu je 84 až 85 stupňů Celsia.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy 5-amino-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamid, vyznačený tím, že se převede kyselina 5-nitro-2-chlorbenzoová na 5-nitro-2-chlor-N-n-butylbenzamid působením n-butylaminu a na takto získaný produkt se působí propargylalkoholem v přítomnosti bazického kondenzačního činidla, načež se takto získaný 5-nitro-2-propargyloxy-N-n-butylbenzamid podrobí účinku redukčního činidla působícího oxido-redukčním mechanismem.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že reakce propargylalkoholu s 5-nitro-2-chlor-N-n-butylbenzamidem se provádí v přítomnosti přebytku propargylalkoholu.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako redukčního činidla působícího oxido-redukčním mechanismem použije práškového železa v přítomnosti kyseliny chlorovodíkové.