



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 28.12.1970 (P. 145255)

Pierwszeństwo: 29.12.1969 Węgry

Zgłoszenie ogłoszono: 10.04.1973

Opis patentowy opublikowano: 15.07.1976

MKP C07c 109/02
C07c 109/04

Int. Cl.² C07C 109/02
C07C 109/04

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt, Budapeszt
(Węgry)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych N,N'-dwuacylohydrazyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych N,N'-dwuacylohydrazyny o działaniu tuberkulostatycznym.

Jak wiadomo, niektóre hydrazydy, jak na przykład hydrazyd kwasu nikotynowego, posiadają korzystne działanie tuberkulostatyczne. Znane jest także od dłuższego czasu bakteriostatyczne działanie kwasu aminohydroksyoctowego (C.B. Favour, Bakteriöl. 55, 1 (1948), lecz działanie to zbadano bliżej dopiero wówczas, gdy stwierdzono, że cykloseryna (D-4-3-izoksazolidynon), zawierająca grupę aminohydroksylową wchodzącą w skład zamkniętego pierścienia, gra ważną rolę w leczeniu gruźlicy ludzi (porównaj: F.A. Kuel i współpracownicy, J. Am. Chem. Soc. 77, 2344 (1955); P.H. Hidy i współpracownicy, J. Am. Chem. Soc. 77, 2346 (1955). Później opisano, także inne pochodne aminohydroksylowe (McHale i współpracownicy, J. Chem. Soc. 1960, 225; P. Mamalis i współpracownicy, J. Chem. Soc. 1960, 229; E. Test i współpracownicy, Helv. Chim. Acts 46, 766 (1963); P. Mamalis i współpracownicy, J. Med. Chem. 6, 684 (1965); V. Markova i współpracownicy, Chim. Farm. Zh. 3, 13 (1969) i spośród tych związków niektóre zbadano także pod względem ich działania bakteriostatycznego (porównaj S.A. Price i współpracownicy, Brit. J. Pharm. 15, 243 (1960), lecz dotychczas nie stwierdzono, aby związki takie działały wystarczająco skutecznie przeciwko Mycobacterium tuberculosis.

2

Niespodziewanie stwierdzono, że nie opisane dotychczas w literaturze, proste pochodne N,N'-dwuacylohydrazyny o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza atom wodoru lub resztę acylową, R oznacza atom wodoru albo rodnik alkilowy, aralkilowy lub aryłowy, który ewentualnie może być podstawiony, a Ac oznacza resztę acylową kwasu karboksylowego alifatycznego, aromatycznego, aralifatycznego albo heterocyklicznego, jak również sole addycyjne tych związków z kwasami, nadającymi się pod względem leczniczym i ewentualnie ich optycznie aktywne izomery, posiadają bardzo korzystne działanie tuberkulostatyczne.

Nowe związki o wzorze 1 zawierają jako podstawnik X najczęściej atom wodoru, ale podstawnikiem tym może być także reszta acylowa, w skład której może ewentualnie wchodzić także grupa zdolna do tworzenia soli. Gdy w związkach tych podstawnikiem R jest atom wodoru, wówczas są one pochodnymi hydrazidu kwasu aminohydroksyoctowego, natomiast gdy podstawnik R jest inny niż wodór, wtedy nowe związki są pochodnymi hydrazidu kwasu α -aminohydroksykarboksylowego, mogącymi występować w postaci optycznie czynnych izomerów. Grupa Ac jest przede wszystkim grupą acylową heterocyklicznego kwasu karboksylowego, na przykład kwasu izonikotynowego, jak również grupą acylową aminokwasu alifatycznego lub kwasu aminoarylokarboksylowego.

Związki o ogólnym wzorze 1 wytwarza się według wynalazku w ten sposób, że pochodne kwasu α -aminohydroksykarboksylowego o ogólnym wzorze 2, w którym A oznacza resztę acylową lub, w przypadku gdy w wytwarzanym produkcie podstawnikiem X ma być atom wodoru, oznacza grupę ochronną przeznaczoną do przejściowej ochrony grupy aminowej, korzystnie grupę benzylohydroksykarbonylową lub III-rzęd. butylohydroksykarbonylową, B oznacza grupę wodorotlenową lub grupę nadającą się do zaktywizowania grupy karboksylowej, korzystnie grupę pięciochlorofenoksyloową, a także atom chlorowca lub grupę N₃, a R ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z hydrazydami o ogólnym wzorze 3, w którym Ac ma wyżej podane znaczenie.

W wyniku powyższej reakcji otrzymuje się bezpośrednio związki o ogólnym wzorze 4, w którym A, R i Ac mają wyżej podane znaczenie. Jeżeli w otrzymanych związkach grupa Ac nie jest identyczna z żądanym podstawnikiem X w produkcie końcowym, wówczas przekształca się te związki w odpowiedni związek o ogólnym wzorze 1 przez odszczepienie grupy ochronnej A, wykonane znany sposób lub w nadającą się do celów leczniczych sól addycyjną kwasu.

Otrzymane w ten sposób związki o ogólnym wzorze 1, w których jako podstawnik X występuje atom wodoru, można w razie potrzeby acylować w znany sposób, w celu wprowadzenia grupy acylowej X, żądanej w produkcie końcowym. Takie pochodne acylowe można jednak otrzymać od razu stosując związki wyjściowe o ogólnym wzorze 2, które zamiast podstawnika A zawierają już żadaną grupę acylową X.

Jeżeli substancje wyjściowe o ogólnym wzorze 3 zawierają takie grupy acylowe Ac, w których występują również grupy wymagające ochrony, na przykład grupy aminowe, wówczas korzystne jest przejściowe zabezpieczanie tych grup za pomocą takich samych grup ochronnych A, jakie zastosowano do przejściowej ochrony grupy aminohydroksylowej, aby w ten sposób umożliwić równoczesne odszczepianie wszystkich grup ochronnych jednym sposobem.

Jeżeli jako substancje wyjściowe stosuje się optycznie czynne związki o ogólnym wzorze 2, wówczas jako produkty reakcji otrzymuje się odpowiednie optycznie czynne produkty o ogólnym wzorze 4 lub 1. Natomiast w przypadku użycia optycznie nieczynnych substancji wyjściowych, otrzymuje się substancje końcowe o ogólnym wzorze 1 lub 4, które w razie występowania w nich niesymetrycznych atomów węgla, można w znany sposób rozłożyć na antypody optyczne.

Reakcje substancji wyjściowych o ogólnym wzorze 2 ze związkami o ogólnym wzorze 3 można przeprowadzać w temperaturze pokojowej i w środowisku rozpuszczalników organicznych, korzystnie dwumetyloformamidu. Mieszaninę poreakcyjną poddaje się dalszej obróbce w znany sposób przez odparowanie rozpuszczalnika i przekrystalizowanie pozostałości, otrzymując w ten sposób produkt reakcji o ogólnym wzorze 4. Zależnie od rodzaju grup ochronnych, zawartych w otrzymanym

związku, działa się na ten związek roztworem bromowodoru w lodowatym kwasie octowym lub roztworem chlorowodoru w octanie etylu, przy czym grupy ochronne ulegają odszczepieniu i równocześnie tworzy się odpowiednia sól żadanego produktu końcowego o wzorze 1. Ponieważ sole te są nierozpuszczalne w eterze, więc można je łatwo wytrącać z roztworu poreakcyjnego przez dodanie eteru.

Do przejściowej ochrony grupy aminowej w pochodnych kwasu α -aminohydroksykarboksylowego stanowiących produkty wyjściowe, stosuje się według szczególnie korzystnej odmiany sposobu grupę III-rzęd. butylohydroksykarbonylową lub grupę benzylohydroksykarbonylową, a grupę karboksylową aktywuje się przez przekształcenie jej w ester pięciochlorofenylowy. Produkty pośrednie o ogólnym wzorze 4 można w ten sposób otrzymywać z bardzo dobrą wydajnością. Jeżeli w tym produkcie pośrednim grupa acylowa Ac zawiera ugrupowanie zasadowe, to znaczy gdy na przykład jako Ae występuje grupa izo-nikotynoilowa, wówczas w wyniku reakcji powstaje pięciochlorofenolan produktu pośredniego o ogólnym wzorze 4. Ponieważ ten pięciochlorofenolan jest solą trwałą i dającą się łatwo wyodrębnić, ułatwia to znacznie oddzielanie i oczyszczanie tego produktu pośredniego.

Z produktu pośredniego o ogólnym wzorze 4 można otrzymać w znany sposób, przez działanie kwasem, produkt końcowy o wzorze 1. Ten produkt końcowy otrzymuje się jako sól lub w postaci wolnej zasady, zależnie od warunków w jakich prowadzono reakcję. Z soli można zresztą wydzielać w znany sposób zasady, a wolne zasady można również w znany sposób, na drodze reakcji z nadającymi się pod względem farmaceutycznym kwasami, przekształcać w odpowiednie sole addycyjne.

Nowe związki o wzorze ogólnym 1, otrzymane sposobem według wynalazku, hamują w znacznym stopniu in vitro rozwój szczepu *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇R_v, jak również rozwój szczepów tego organizmu, odpornych na działanie hydrazidu kwasu izonikotynowego, kwasu p-aminosalicylowego oraz streptomycyny. Rozmiar tego hamowania jest szczególnie uderzający na przykład w przypadku niżej opisanego w przykładzie I związku, który wykazuje minimalne stężenie hamujące poniżej 0,1 mcg/ml.

Doświadczenia wykonane in vivo na świnkach morskich i myszach potwierdziły także wysoką skuteczność tych związków. Zwierzęta zakażone bakteriami w ilości 0,01 mg/kg wagi ciała (licząc na ciężar wilgotnych bakterii) leczono w ciągu 90 dni dawkami dobowymi 3,5-7 mg/kg, następnie zwierzęta zabito i zbadano stopień zakażenia pięciu zwykłych organów: regionalnych węzłów chłonnych, zaotrzewnowych węzłów chłonnych, śledziony, wątroby i płuc.

Wyniki badań zarejestrowano za pomocą cyfr 0-5 w zależności od stopnia ciężkości stwierdzonych zmian patologicznych. U zwierząt nieleczonych z grupy kontrolnej stwierdzono wskaźnik o przeciętnej wartości 15,5 podczas gdy zwierzęta z grupy leczonej substancją czynną wykazywały wskaźnik o przeciętnej wartości 3,1. Chlorowodorek N-aminohydroksyacetylo-N'-izonikotynilo-hy-

drażyny, opisany w przykładzie I podawany w dawkach po 7 mg/kg powodował u świnek morskich całkowite zahamowanie rozprzestrzeniania się zakażenia mykobakteryjnego.

W doświadczeniach wykonanych na myszach, które leczono w wyżej opisany sposób, zarejestrowano za pomocą cyfr 0—5 zmiany patologiczne stwierdzone w płucach, wyodrębnionych na drodze sekcji. U zakażonych zwierząt z grupy kontrolnej, nie leczonych substancją czynną, stwierdzono wskaźnik o przeciętnej wartości 4,2 podczas gdy u zwierząt leczonych wyżej wymienionym związkiem w dawkach po 15 mg/kg przeciętna wartość wskaźnika wynosiła około 0,4. Zwierzęta innej grupy kontrolnej, leczone takimi samymi dawkami Viomycyny, wykazywały wskaźnik uszkodzenia płuc o przeciętnej wartości 2,08.

Na podstawie wyników wyżej opisanych doświadczeń farmakologicznych należy stwierdzić, że nowy związek, opisany w przykładzie I, można traktować jako środek tuberkulostatyczny równoważny innym znanym wartościowym środkom tuberkulostatycznym.

W celu zbadania toksyczności wyżej wymienionego związku podawano go świnkom morskim w ciągu 3 miesięcy w dawkach po 15 mg/kg. Następnie wykonano sekcje zwierząt i po zwykłym utrwaleniu formaliną ich wątroby, nerek, płuc, mięśni sercowych i śledziny, poddano te narządy sekcji histologicznej, zabarwiono w zwykły sposób mieszaniną hemotoksyliny i eozyny i zbadano. W wyniku przeprowadzonych badań histologicznych nie stwierdzono zmian patologicznych w żadnym z badanych organów.

Nowe związki o ogólnym wzorze 1 można podawać w leczeniu doustnie i/lub pozajelitowo, korzystnie w postaci tabletek, drażetek, zastrzyków, wlewań lub czopków. Dobowa dawka wynosi dla dorosłego pacjenta 7—50 mg/kg.

Podane niżej przykłady objaśniają bliżej sposób według wynalazku. Temperatury topnienia podane w przykładach nie uwzględniają odchyłek. Podane wartości chromatograficzne oznaczono na żelu krzemionkowym według Stahl'a, za pomocą układu: n-heksan — lodowaty kwas octowy — chloroform 1:1:8; wywoływano zwykłą metodą przy użyciu Cl_2 +toluidyny. Budowę otrzymanych związków kontrolowano za pomocą spektroskopii w świetle podczerwonym i widma magnetycznego rezonansu jądrowego.

Przykład I. a) N-(N"-benzylohydroksykarbonylo-aminohydroksyacetylo)-N'-izonikotynoilo - hydrazyna.

a₁) 4,73 g (10 moli) estru pięciochlorofenyłowego kwasu N-benzylohydroksykarbonylo-aminohydroksyoctowego rozpuszcza się w 50 ml bezwodnego dwumetyloformamidu, zadaje roztwór 1,37 g (10 moli) hydrazyny do kwasu izonikotynowego i pozostawia mieszaninę w spokoju na noc. Następnie odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i przekrystalizowuje pozostałość z etanolu. Otrzymuje się pięciochlorofenolan N-(N"-benzylohydroksykarbonylo-aminohydroksyacetylo)-N'-izonikotynoilo-hydrazyny; wydajność 5,37 g, co odpowiada 88% wydajności teoretycznej.

Temperatura topnienia produktu 160—162°C; $R_f=0,18$.

Analiza:

obliczono: C 43,3%, H 2,7%, Cl 29,1%;

znaleziono: C 43,3%, H 2,8%, Cl 29,1%.

5 Sól otrzymaną w powyższy sposób rozpuszcza się w mieszaninie 25 ml octanu etylowego i 15 ml 1 N kwasu solnego, oddzieloną warstwę wodną zobojętnia kwaśnym węglanem sodowym i wstawia na pewien czas do lodówki. Wydzielony produkt odsacza się i przekrystalizowuje z 50% etanolu. Otrzymuje się 2,64 g (87% wydajności teoretycznej) N-(N"-benzylohydroksykarbonyloaminohydroksyacetylo)-N'-izonikotynoilo-hydrazyny o temperaturze topnienia 112—113°C; $R_f=0,18$.

15 Analiza:

obliczono: C 55,8%, H 4,7%, N 16,3%.

znaleziono: C 55,8%, H 4,9%, N 16,3%.

a₂) 2,15 g (9 moli) hydrazyny do kwasu N-benzylohydroksykarbonylo-aminohydroksyoctowego rozpuszcza się w 30 ml bezwodnego dwumetyloformamidu, dodaje do otrzymanego roztworu 3,34 g (9 moli) estru pięciochlorofenyłowego kwasu izonikotynowego i pozostawia mieszaninę reakcyjną w spokoju na noc. Następnie oddestylowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość przekrystalizowuje z etanolu. W ten sposób otrzymuje się 3,62 g (66% wydajności teoretycznej) pięciochlorofenolanu N-(N"-benzylohydroksykarbonylo-aminohydroksyacetylo)-N'-izonikotynoilo-hydrazyny. Związek ten, którego stałe fizyczne są identyczne ze stałymi fizycznymi pięciochlorofenolanu otrzymanego według przykładu a₁), przekształca się następnie w N-(N"-benzylohydroksykarbonylo-amino-hydroksyacetylo)-N'-izonikotynoilo-hydrazynę w sposób opisany w przykładzie a₁).

a₃) 2,25 g (10 moli) kwasu N-benzylohydroksykarbonylo-amino-hydroksyoctowego rozpuszcza się w 20 ml dwumetyloformamidu, następnie chłodzić i mieszając otrzymany roztwór zadaje się go 2,06 g (10 molami) dwucykloheksylo-karbodwuimidu i miesza dalej mieszaninę reakcyjną w temperaturze pokojowej w ciągu 1 dnia. Wytrącony dwucykloheksylomocznik odsacza się, a przesącz odparowuje do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem. Po przekrystalizowaniu pozostałości z wodnego roztworu metanolu otrzymuje się 2,26 g (66% teorii) N-(N"-benzylohydroksykarbonylo-aminohydroksyacetylo)-N'-izonikotynoilo-hydrazyny, której stałe fizyczne są identyczne ze stałymi fizycznymi produktu otrzymanego według przykładu Ia₁).

b) N-(N"-III-rzęd-butylhydroksykarbonylo-aminohydroksyacetylo)-N'-izonikotynoilo-hydrazyna.

b₁) 4,39 g (10 mmoli) estru pięciochlorofenyłowego kwasu N-III-rzęd.-butylhydroksykarbonylo-aminohydroksyoctowego rozpuszcza się w 50 ml dwumetyloformamidu, zadaje otrzymany roztwór 1,37 g (10 mmolami) hydrazyny do kwasu izonikotynowego i pozostawia mieszaninę reakcyjną w spokoju na noc. Następnie odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość rozdziela między 50 ml octanu etylowego i 30 ml 1N kwasu solnego. Oddzieloną warstwę wodną zobojętnia się i ekstrahuje octanem etylowym; warstwę organiczną suszy się, odparowuje do suchości a pozostałość przekrystalizowuje z octanu etylowego. Otrzymuje

się 2,36 g (76% wydajności teoretycznej) N-(N"-III-rzęd.-butylohydroksykarbonylo-aminohydroksyacytylo)-N'-izonikotynoilo-hydrazyny o temperaturze topnienia 168—169°;

$R_f=0,16$

Analiza:

obliczono: C 50,3%, H 5,9%, N 18,0%
znaleziono: C 50,1%, H 6,1%, N 18,1%.

b₂) 1,91 g (10 mmoli) kwasu N-III-rzęd. butylohydroksykarbonylo-aminohydroksyoctowego rozpuszcza się w 20 ml bezwodnego dwumetyloformamidu i mieszając, dodaje 2,06 g (10 mmoli) dwucykloheksylo-karbondwuimidu. Otrzymaną mieszaninę odsącza się dalej w ciągu 24 godzin, następnie odsącza wytrącony dwucykloheksylomocznik, przesącz odparowuje do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość przekrystalizowuje z octanu etylowego. Otrzymuje się 2,28 g (61% teorii) N-(N"-III-rzęd.-butylohydroksykarbonylo-aminohydroksyacytylo)-N'-izonikotynoilo-hydrazyny, której stałe fizyczne są identyczne ze stałymi fizycznymi produktu otrzymanego według b₁).

c) Dwubromowodorek N-aminohydroksyacytylo-N'-izonikotynoilo-hydrazyny. Sporządza się zawiesinę 97,0 g (159 mmoli) pięciochlorofenolanu N-(N"-benzylohydroksy-karbonylo - aminohydroksyacytylo)-N'-izonikotynoilo-hydrazyny w 250 ml lodowatego kwasu octowego i mieszając dodaje się tej zawiesiny 250 ml roztworu bromowodoru w lodowatym kwasie octowym o stężeniu 4 mole/litr, uniemożliwiając równocześnie dopływ wilgoci z powietrza. Całość miesza się jeszcze w ciągu 1 godziny i dodaje 4,5 litra bezwodnego eteru. Wytrącony produkt odsącza się, przemywa eterem, następnie rozpuszcza w 750 ml bezwodnego metanolu i dodaje do roztworu 1 litra eteru. Otrzymuje się 58,0 g (98% wydajności teoretycznej) dwubromowodoru N - aminohydroksyacytylo-N'-izonikotynoilo-hydrazyny w postaci krystalicznej, o temperaturze topnienia 166—167°C.

Analiza:

znaleziono: C 25,8%, H 3,3%, N 15,2%, Br 42,9%
obliczono: C 25,8%, H 3,2%, N 15,1%, Br 43,0%

d) Dwuchlorowodorek N-aminohydroksyacytylo-N'-izonikotynoilo-hydrazyny. Sporządza się zawiesinę 1,6 g (5,2 mmola) N-(N"-III-rzęd.-butylohydroksykarbonylo-aminohydroksyacytylo)-N'-izonikotynoilo-hydrazyny w 7 ml suchego octanu etylowego i mieszając, dodaje się do tej zawiesiny w temperaturze 20°C 8,0 ml roztworu chlorowodoru w octanie etylowym o stężeniu 4 mole/litr. Całość miesza się jeszcze w ciągu 30 minut i dodaje 80 ml suchego eteru. Wytrącony produkt odsącza się, przemywa eterem i przekrystalizowuje z metanolu. Otrzymuje się 1,28 g (87% wydajności teoretycznej) dwuchlorowodoru N-aminohydroksyacytylo-N'-izonikotynoilo-hydrazyny o temperaturze topnienia 182—184°C.

Analiza:

obliczono: C 33,9%, H 4,3%, Cl 25,1%
znaleziono: C 34,0%, H 4,3%, Cl 25,0%

Przykład II. a) N,N'-dwu-(N"-benzylohydroksykarbonylo-amino-hydroksyacytylo)-hydrazyna.

2,36 g (5 mmoli) estru pięciochlorofenyłowego kwasu N-benzylohydroksykarbonylo-aminohydro-

ksyoctowego rozpuszcza się w 25 ml bezwodnego dwumetyloformamidu, dodaje do roztworu przy ciągłym chłodzeniu i mieszaniu 0,17 ml (2,5 mmola) wodzianu hydrazyny i pozostawia mieszaninę w spokoju przez noc. Następnie oddestylowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozciera z eterem i przekrystalizowuje z etanolu. Otrzymuje się 0,8 g (72% wydajności teoretycznej) N,N'-dwu-(N"-benzylohydroksykarbonylo-aminohydroksyacytylo)-hydrazyny o temperaturze topnienia 164—166°;

$R_f=0,12$.

Analiza:

obliczono: C 53,8%, H 5%
znaleziono: C 53,7%, H 4,9%

b) Dwubromowodorek N,N'-dwu-aminohydroksyacytylo-hydrazyny. 3,2 g N,N'-dwu-(N"-benzylohydroksykarbonylo-aminohydroksyacytylo)-hydrazyny poddaje się reakcji z bromowodorek, rozpuszczonym w lodowatym kwasie octowym, w sposób opisany w przykładzie Ic). Otrzymuje się 2,3 g (93% wydajności teoretycznej) dwubromowodoru N,N'-dwaaminohydroksyacytylo-hydrazyny; po przekrystalizowaniu z mieszaniny etanolu i eteru dwubromowodorek topnieje w temperaturze 178—180°C.

Analiza:

obliczono: C 14,2%, H 3,6%, N 16,5%, Br 46,7%
znaleziono: C 14,2%, H 3,7%, N 16,4%, Br 46,8%.

Przykład III. a) N-(N"-benzylohydroksykarbonylo-glicylo)-N'-(N"-benzylohydroksykarbonylo-aminohydroksyacytylo)-hydrazyna.

a₁) 2,0 g hydrazynu N-benzylohydroksykarbonylo-glicyny poddaje się reakcji z 3,78 g estru pięciochlorofenyłowego kwasu N-benzylohydroksykarbonylo-aminohydroksyoctowego w sposób opisany w przykładzie Ia₁. Otrzymuje się 3,34 g (97% wydajności teoretycznej) N-(N"-benzylohydroksykarbonylo-glicylo)-N'-(N"-benzylohydroksykarbonylo-aminohydroksyacytylo)-hydrazyny, która po przekrystalizowaniu z etanolu topnieje w temperaturze 148—149°C; $R_f=0,12$.

Analiza:

obliczono: C 55,8%, H 5,2%
znaleziono: C 55,7%, H 5,3%

a₂) 1,0 g hydrazynu kwasu N-benzylohydroksykarbonylo-aminohydroksyoctowego poddaje się reakcji z 1,74 g estru pięciochlorofenyłowego N-benzylohydroksykarbonylo-glicyny w sposób opisany w przykładzie I a₂). Otrzymuje się 1,25 g (72% wydajności teoretycznej) N-(N"-benzylohydroksykarbonylo-glicylo)-N'-(N"-benzylohydroksykarbonylo-aminohydroksyacytylo)-hydrazyny; stałe fizyczne produktu są identyczne ze stałymi fizycznymi produktu otrzymanego w sposób opisany w punkcie a₁).

b) Dwubromowodorek N-glicylo-N'-aminohydroksyacytylo-hydrazyny.

Na 1,05 g N-(N"-benzylohydroksykarbonylo-glicylo)-N'-(N"-benzylohydroksykarbonylo - aminohydroksyacytylo)- hydrazyny działa się kwasem bromowodorowym, rozpuszczonym w lodowatym kwasie octowym, w sposób opisany w przykładzie Ic). Otrzymuje się 0,71 g (90% wydajności teoretycznej) dwubromowodoru N-glicylo-N'-aminohydroksy-

tylo-hydrazyny; dwubromowodorek przekrystalizowany z mieszaniny metanolu i eteru topnienie w temperaturze 179—184°C.

Analiza:

obliczono: C 14,8%, H 3,8%, Br 49,2%
znaleziono: C 14,9%, H 3,9%, Br 49,2%

Przykład IV. a) N-(N"-benzylohydroksykarbonylo-L-alanylo)-N'-(N"-benzylohydroksykarbonylo-aminohydroksyacetylo)-hydrazyna.

11,82 g estru pięciochlorofenyłowego kwasu N-benzylohydroksykarbonylo - aminohydroksyoctowego poddaje się reakcji z 6,4 g hydrazynu N-benzylohydroksykarbonylo-L-alaniny w sposób opisany w przykładzie I a). Otrzymuje się 7,92 g (71% wydajności teoretycznej) N-(N"-benzylohydroksykarbonylo-L-alanylo)-N'-(N"-benzylohydroksykarbonylo-aminohydroksyacetylo)-hydrazyny; temperatura topnienia 185 — 186°C; $R_f = 0,7$.

Analiza:

obliczono: C 56,8%, H 5,4%
znaleziono: C 56,9%, H 5,5%

b) Dwubromowodorek N-L-alanylo-N'-aminohydroksyacetylohydrazyny.

Na 3,0 g N-(N"-benzylohydroksykarbonylo-L-alanylo)-N'-(N"-benzylohydroksykarbonylo-aminohydroksyacetylo)-hydrazyny działa się kwasem bromowodorowym, rozpuszczonym w lodowatym kwasie octowym, w sposób opisany w przykładzie I c). Otrzymuje się 2,1 g (92% wydajności teoretycznej) dwubromowodoru N-L-alanylo-N'-aminohydroksyacetylo-hydrazyny; dwubromowodorek przekrystalizowany z mieszaniny etanolu i eteru topnieje w temperaturze 108 — 110°C.

Analiza:

obliczono: C 17,7%, H 4,2%, Br 47,3%
znaleziono: C 17,8%, H 4,1%, Br 47,2%

Przykład V. a) N-(N"-III rząd-butylhydroksykarbonylo-aminohydroksyacetylo)-N'-(N"-III-rzęd-butylhydroksykarbonylo-L-serylo)-hydrazyna.

3,94 g estru pięciochlorofenyłowego kwasu N-III-rzęd. butylhydroksykarbonylo-aminohydroksyoctowego poddaje się reakcji z 2,19 g N-III-rzęd. butylhydroksykarbonylo-L-serylo-hydrazyny w sposób opisany w przykładzie I b). Otrzymuje się 3,4 g (87% wydajności teoretycznej) N-(N"-III rząd-butylhydroksykarbonylo -aminohydroksyacetylo)-N'-(N"-III rząd-butylhydroksykarbonylo-L-serylo)-hydrazyny, który po przekrystalizowaniu z etanolu topnieje w temperaturze 118°C; $R_f = 0,1$.

Analiza:

obliczono: C 45,9%, H 7,2%, N 14,3%
znaleziono: C 46,0%, H 7,4%, N 14,4%

b) Dwubromowodorek N-L-serylo-N'-aminohydroksyacetylo-hydrazyny.

Na 3,15 g N-(N"-III rząd-butylhydroksykarbonylo-aminohydroksyacetylo)-N'-(N"-III rząd-butylhydroksykarbonylo-L-serylo)-hydrazyny działa się kwasem bromowodorowym, rozpuszczonym w lodowatym kwasie octowym, w sposób opisany w przykładzie I d). Otrzymuje się 1,9 g (81% wydajności teoretycznej) dwubromowodoru N-L-serylo-N'-aminohydroksyacetylo-hydrazyny. Dwubromowodorek przekrystalizowany z mieszaniny etanolu i eteru topnieje w temperaturze 139—141°C.

Analiza

obliczono: C 20,0%, H 4,0%, Br 45,2%
znaleziono: C 20,1%, H 4,1%, Br 45,2%

Przykład VI. a) N-(N"-benzylohydroksykarbonylo-aminohydroksyacetylo)-N'-(N"-benzylohydroksykarbonylo-L-fenilo-alanylo)-hydrazyna.

4,25 g estru pięciochlorofenyłowego kwasu N-benzylohydroksykarbonylo - aminohydroksyoctowego poddaje się reakcji z 3,2 g N-benzylohydroksykarbonylo-L-feniloalanylo-hydrazyny w sposób opisany w przykładzie I a). Otrzymuje się 4,19 g (81% wydajności teoretycznej) N-(N"-benzylohydroksykarbonylo-aminohydroksyacetylo)-N'-(N"-benzylohydroksykarbonylo -L-feniloalanylo) -hydrazyny, który po przekrystalizowaniu z etanolu topnieje w temperaturze 199—200°C; $R_f = 0,35$.

Analiza

obliczono: C 62,3%, H 5,4%
znaleziono: C 62,2%, H 5,4%

b) Dwubromowodorek N-aminohydroksyacetylo-N'-L-feniloalanylo-hydrazyny.

Na 3,0 g N-(N"-benzylohydroksykarbonylo-aminohydroksyacetylo)-N'-(N"-benzylohydroksykarbonylo-L-feniloalanylo)-hydrazyny działa się kwasem bromowodorowym, rozpuszczonym w lodowatym kwasie octowym, w sposób opisany w przykładzie I d). Otrzymuje się 2,17 g (90% wydajności teoretycznej) dwubromowodoru N-aminohydroksyacetylo-N'-L-feniloalanylo-hydrazyny o temperaturze topnienia 143°C.

Analiza

obliczono: Br 38,6%
znaleziono: Br 38,3%

Przykład VII. a) Pięciochlorofenolan N-(N"-III rząd-butylhydroksykarbonylo- α -aminohydroksypropionylo)-N'-izonikotynoilo-hydrazyny.

1,73 g (3,8 mmola) estru pięciochlorofenyłowego kwasu N-III-rzęd. butylhydroksykarbonylo- α -aminohydroksypropionowego oraz 0,57 g (4,2 mmola) hydrazynu kwasu izonikotynowego rozpuszcza się w 15 ml bezwodnego dwumetyloformamidu i pozostawia roztwór w spokoju na noc. Następnie odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem do suchości a pozostałość przekrystalizowuje z octanu etylowego. Otrzymuje się 1,46 g (65% wydajności teoretycznej) pięciochlorofenolanu N-(N"-III rząd-butylhydroksykarbonylo- α -aminohydroksypropionylo)-N'-izonikotynoilo-hydrazyny o temperaturze topnienia 154—155°C; $R_f = 0,25$;

$[\alpha]_D^{25} = +40,0^\circ$ ($c = 1$, etanol).

Analiza:

obliczono: C 40,7%, H 3,4%, Cl 30,1%
znaleziono: C 40,7%, H 3,5%, Cl 30,0%

b) Dwuchlorowodorek N-(α -aminohydroksypropionylo)-N'-izonikotynoilo-hydrazyny.

Sporządza się zawiesinę 1,89 g (3,2 mmola) pięciochlorofenolanu N-(N"-III rząd-butylhydroksykarbonylo- α -aminohydroksypropionylo)-N'-izonikotynoilo-hydrazyny w 5 ml roztworu chlorowodoru w octanie etylowym o stężeniu 4 mole/litr i miesza w ciągu 30 minut. Po dodaniu 10 ml suchego eteru odsąca się wytrącony produkt, przemywa go eterem i przekrystalizowuje z bezwodnej mieszaniny etanolu i eteru. Otrzymuje się 0,86 g (90% wydajności teoretycznej) dwuchlorowodoru N-(α -

-aminohydroksypropionylo)-N'-izonikotynoilo-hydrazyny o temperaturze topnienia 185°C; $[\alpha]_D^{25} = +36,6^\circ$ (c = 1:90% etanol).

Analiza:

obliczono: C 36,4%, H 4,8%, Cl 23,8%
znaleziono: C 36,5%, H 4,8%, Cl 23,8%

Przykład VIII. Dwuchlorowodorek N-(α -aminohydroksy- β -fenylopropionylo)-N'-izonikotynoilo-hydrazyny.

Na 2,4 g (6 mmoli) N-(N"-III-rzęd-butylhydroksykarbonylo- α -aminohydroksy- β -fenylopropionylo)-N'-izonikotynoilo-hydrazyny działa się chlorowodorek rozpuszczonym w octanie etylowym, w sposób opisany w przykładzie I d). Otrzymuje się 1,85 g (83% wydajności teoretycznej) dwuchlorowodoru N-(α -aminohydroksy- β -fenylopropionylo)-N'-izonikotynoilo-hydrazyny. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanolu i eteru chlorowodorek topnieje w temperaturze 92°C;

$[\alpha]_D^{25} = +42,0^\circ$ (c = 1, etanol).

Analiza:

obliczono: C 48,3%, H 4,8%, N 15,0%, Cl 19,0%
znaleziono: C 48,2%, H 5,0%, N 15,0%, Cl 19,2%

Przykład IX. Dwuchlorowodorek N-aminohydroksyacetylo-N'-(N"-aminohydroksyacetylo-aminohydroksyacetylo)-hydrazyny.

2,22 g (0,008 mola) hydrazynu kwasu N-(N"-III-rzęd-butylhydroksykarbonylo-aminohydroksyacetylo)-amino-hydroksyoctowego rozpuszcza się w 25 ml bezwodnego dwumetyloformamidu i dodaje do roztworu 3,07 g (0,007 mola) estru pięcioklorofenyloвого kwasu N-III-rzęd-butylhydroksykarbonylo-aminohydroksyoctowego, miesza się otrzymaną mieszaninę w temperaturze pokojowej w ciągu 1 godziny i pozostawia ją w spokoju w ciągu 16 godzin. Następnie oddestylowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, co najwyżej w temperaturze 50°C, rozpuszcza pozostałość w 30 ml octanu etylowego, ekstrahuje roztwór trzykrotnie porcjami po 7 ml 0,1 n roztworu kwasu solnego a później dwukrotnie porcjami po 7 ml wody. Oddzieloną warstwę organiczną suszy się bezwodnym siarczanem sodowym, odparowuje, pozostałość zadaje 20 ml roztworu chlorowodoru w octanie etylowym o stężeniu 4 mole/litr i miesza w ciągu 15 minut w temperaturze pokojowej. Następnie dodaje się 60 ml bezwodnego eteru, odsąca wytrącone kryształy, przemywa eterem, suszy w eksyktorze nad pięciotlenkiem fosforu i przekrystalizowuje z mieszaniny etanolu i eteru. Otrzymuje się 1,7 g (75% wydajności teoretycznej) dwuchlorowodoru N-aminohydroksyacetylo-N'-(N"-aminohydroksyacetylo-aminohydroksyacetylo)-hydrazyny o temperaturze topnienia 176–178°C; $R_f = 0,18$.

Analiza:

obliczono: C 22,2%, H 4,8%, N 21,6%, Cl 21,9%
znaleziono: C 22,2%, H 4,9%, N 21,4%, Cl 22,0%

Przykład X. a) Pięcioklorofenolan N-(N"-III-rzęd-butylhydroksykarbonylo-DL- α -aminohydroksypropionylo)-N'-izonikotynoilo-hydrazyny.

1,73 g (3,8 mmola) estru pięcioklorofenyloвого kwasu DL- α -III-rzęd-butylhydroksykarbonylo-aminohydroksypropionowego rozpuszcza się w 150 ml bezwodnego dwumetyloformamidu i mieszając, dodaje do roztworu w temperaturze pokojowej

0,57 g (4,15 mmola) hydrazynu kwasu izonikotynowego. Mieszaninę pozostawia się w spokoju w ciągu 16 godzin, następnie oddestylowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, co najwyżej w temperaturze 50°C i przekrystalizowuje pozostałość z octanu etylowego. Otrzymuje się 2,00 g (91% wydajności teoretycznej) pięcioklorofenolanu N-(N"-III-rzęd-butylhydroksykarbonylo-DL- α -aminohydroksypropionylo)-N'-izonikotynoilo-hydrazyny o temperaturze topnienia 136–138°C; $R_f = 0,22$.

Analiza:

obliczono: C 40,7%, H 3,4%, Cl 30,1%
znaleziono: C 40,7%, H 3,5%, Cl 30,1%

b) Dwubromowodorek N-DL- α -aminohydroksypropionylo-N'-izonikotynoilo-hydrazyny.

Na 1,65 g (2,7 mmola) pięcioklorofenolanu N-(N"-III-rzęd-butylhydroksykarbonylo-DL- α -aminohydroksypropionylo)-N'-izonikotynoilo-hydrazyny działa się kwasem bromowodorowym, rozpuszczonym w lodowatym kwasie octowym, w sposób opisany w przykładzie I c). Otrzymuje się 1,00 g (95% wydajności teoretycznej) dwubromowodoru N-DL- α -aminohydroksypropionylo-N'-izonikotynoilo-hydrazyny o temperaturze topnienia 145–149°C.

Analiza:

obliczono: C 27,9%, H 3,6%, N 14,5%, Br 41,3%
znaleziono: C 27,8%, H 3,7%, N 14,7%, Br 41,2%

Przykład XI. a) N-(N"-III-rzęd-butylhydroksykarbonylo- α -aminohydroksypropionylo)-N'-(N"-benzylhydroksykarbonylo-glicylo)-hydrazyna.

0,96 g (4,3 mmola) hydrazynu N-benzylhydroksykarbonylo-glicyny rozpuszcza się w 20 ml bezwodnego dwumetyloformamidu dodaje do roztworu 1,82 g (4,0 mmola) estru pięcioklorofenyloвого kwasu α -N-III-rzęd-butylhydroksykarbonylo-aminohydroksypropionowego i pozostawia mieszaninę w spokoju w ciągu 16 godzin. Następnie oddestylowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza się w 25 ml octanu etylowego, ekstrahuje roztwór trzykrotnie porcjami po 5 ml 1 n roztworu kwasu solnego a następnie 5 ml wody, suszy oddzieloną warstwę organiczną bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje do suchości. Pozostałość rozpuszcza się w gorącym octanie etylowym i dodaje do roztworu n-heksanu aż do momentu rozpoczęcia wydzielania się kryształów. Po ochłodzeniu odsąca się i suszy wytrącone kryształy. Otrzymuje się 1,21 g (74% wydajności teoretycznej) n-(N"-III-rzęd-butylhydroksykarbonylo- α -aminohydroksypropionylo)-N'-(N"-benzylhydroksykarbonylo-glicylo)-hydrazyny o temperaturze topnienia 99–100°C;

$[\alpha]_D^{25} = +51^\circ$ (c = 1, etanol); $R_f = 0,27$

Analiza:

obliczono: C 52,7%, H 6,4%
znaleziono: C 52,7%, H 6,5%

b) Dwubromowodorek N-(α -aminohydroksypropionylo)-N'-glicylo-hydrazyny.

Na 1,10 g (2,7 mmola) N-(N"-III-rzęd-butylhydroksykarbonylo- α -aminohydroksypropionylo)-N'-(N"-benzylhydroksykarbonylo-glicylo)-hydrazyny działa się kwasem bromowodorowym, rozpuszczonym w lodowatym kwasie octowym, w sposób opisany w przykładzie I c). Otrzymuje się 0,66 g (91% wydajności teoretycznej) dwubromowodoru N-(α -

-aminohydroksypropionylo)-N'-glicylo-hydrazyny o temperaturze topnienia 170—175°C; $[\alpha]_D^{25} = +30^\circ$ ($c = 0,8$, etanol).

Analiza:

obliczono: C 17,8%, H 4,2%, Br 47,3%

znaleziono: C 17,7%, H 4,2%, Br 47,5%

Przykład XII. a) N-(N"-III-rzęd.-butylohydroksykarbonylo- α -aminohydroksy- β -fenylopropionylo)-N'-izonikotynoilo-hydrazyna.

3,28 g (6,2 mmola) estru pięciochlorofenyloвого kwasu N-III-rzęd.-butylohydroksykarbonylo- α -aminohydroksy- β -fenylopropionowego rozpuszcza się w 20 ml bezwodnego dwumetyloformamidu, dodaje się roztworu 0,89 g (6,5 mmola) hydrazynu kwasu izonikotynowego i pozostawia mieszaninę w spokoju w temperaturze pokojowej w ciągu 16 godzin. Następnie odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem co najwyżej w temperaturze 50°C, rozpuszcza pozostałość w 25 ml octanu etylowego, ekstrahuje roztwór trzykrotnie porcjami po 10 ml 1 n kwasu solnego i zobojętnia połączone wyciągi wodne stałym kwaśnym węglanem sodowym.

Wytrącone kryształy odsąca się, przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się 2,35 g (95% wydajności teoretycznej) N-(N"-III-rzęd.-butylohydroksykarbonylo- α -aminohydroksy- β -fenylopropionylo)-N'-izonikotynoilo-hydrazyny o temperaturze topnienia 99—102°C; $[\alpha]_D^{25} = -67^\circ$ ($c = 1$, etanol); $R_f = 0,24$.

Analiza:

obliczono: C 60,0%, H 6,0%, N 14,0%

znaleziono: C 59,9%, H 6,1%, N 13,9%

b) Dwubromowodorek N-(α -aminohydroksy- β -fenylopropionylo)-N'-izonikotynoilo-hydrazyny.

Na 2,0 g (5 mmoli) N-(N"-III-rzęd.-butylohydroksykarbonylo- α -aminohydroksy- β -fenylopropionylo)-N'-izonikotynoilo-hydrazyny działa się kwasem bromowodorowym, rozpuszczonym w lodowatym kwasie octowym, w sposób opisany w przykładzie I c). Otrzymuje się 2,29 g (99% wydajności teoretycznej) dwubromowodoru N-(α -aminohydroksy- β -fenylopropionylo)-N'-izonikotynoilo-hydrazyny o temperaturze topnienia 168—170°C; $[\alpha]_D^{25} = 28^\circ$ ($c = 1$, etanol).

Analiza:

obliczono: C 39,0%, H 3,9%, Br 34,6%

znaleziono: C 38,9%, H 4,0%, Br 34,6%

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych N,N'-dwuacylohydrazyny o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza atom wodoru lub resztę acylową, R oznacza atom wodoru albo rodnik alkilowy, aral-

kilowy lub aryłowy, który ewentualnie może być podstawiony, a Ac oznacza resztę acylową kwasu karboksylowego alifatycznego, aromatycznego, aralifatycznego albo heterocyklicznego, jak również soli addycyjnych tych związków z kwasami, nadającymi się do celów leczniczych i ewentualnie ich optycznie aktywnych izomerów; **znamienny tym**, że pochodną kwasu α -aminohydroksykarboksylowego o ogólnym wzorze 2, w którym A oznacza resztę acylową, lub w przypadku gdy w wytwarzanym produkcie podstawnikiem X ma być atom wodoru, A oznacza grupę ochronną przeznaczoną do przejściowej ochrony grupy aminowej, korzystnie grupę benzylohydroksykarbonylową lub III-rzęd.-butylohydroksykarbonylową, B oznacza grupę wodorotlenową lub grupę nadającą się do zaktywizowania grupy karboksylowej, korzystnie grupę pięciochlorofenoksylową, dalej atom chlorowca lub grupę N_3 , a R ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z hydrazidem o ogólnym wzorze 3, w którym Ac ma wyżej podane znaczenie, a od związku o wzorze 4, w którym A, R i C mają wyżej podane znaczenie, otrzymanego jako produkt reakcji, jeżeli nie jest on identyczny z żądanym produktem końcowym odszczepia się w znany sposób grupę ochronną A i ewentualnie acyluje uwolnioną grupę aminową i/lub ewentualnie przekształca otrzymane związki o ogólnym wzorze 1 w nadającą się do celów leczniczych sól addycyjną kwasu i/lub ewentualnie rozdziela na antypody optyczne produkt otrzymany w postaci racematu.

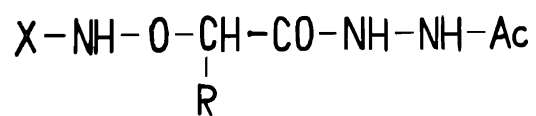
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję kwasu karboksylowego o ogólnym wzorze 2 ze związkiem o ogólnym wzorze 3 prowadzi się w obecności dwucykloheksylokarbodwumidu.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że substancje wyjściowe o ogólnym wzorze 2 stosuje się w postaci estrów pięciochlorofenyłowych.

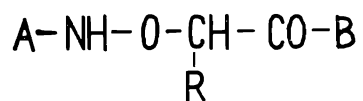
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się substancje wyjściowe o ogólnym wzorze 2, zawierające asymetryczne atomy węgla, w postaci optycznie czynnej.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako substancję wyjściową o ogólnym wzorze 3 stosuje się hydrazyn kwasu izonikotynowego.

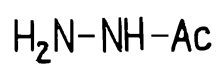
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że ester pięciochlorofenyłowy kwasu N-benzylohydroksykarbonylo-aminohydroksyoctowego poddaje się reakcji z hydrazidem kwasu izonikotynowego, a na otrzymany produkt pośredni działa się kwasem bromowodorowym, rozpuszczonym w lodowatym kwasie octowym, przy czym wytwarza się N-aminohydroksyacetylo-N'-izonikotynoilo-hydrazynę.



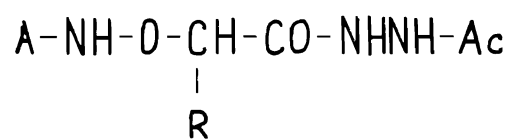
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4