



Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12o,16

Zgłoszono: 26.11.1968 (P. 130 257)

Pierwszeństwo: 01.12.1967 Stany
Zjednoczone
Ameryki

MKP C07c 103/26

Zgłoszenie ogłoszono: 30.11.1972

Opis patentowy opublikowano: 28.03.1974

Twórca wynalazku: Eral M. Chamberlin

Uprawniony z patentu: Merck and Co., Inc., Rahway, New Jersey (Stany
Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych chlorowcowych pochodnych anilidów kwasu salicylowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych chlorowcowych pochodnych anilidów kwasu salicylowego mających pierścień aromatyczny połączony z częścią anilidową przez atom niemetalu, o ogólnym wzorze 1, w którym X i X₁ oznaczają atomy chlorowca, takiego jak chlor, brom, fluor lub jod, niższe rodniki alkilowe, takie jak rodnik metylowy, etylowy, butylowy lub pentylowy, niższe rodniki chlorowcoalkilowe, np. rodnik trójfluorometylowy, grupy nitrowe, grupy cyjanowe, niższe rodniki chlorowcoalkoksylowe, np. rodnik chlorometoksylowy lub chlorobutoksylowy, albo niższe rodniki chlorowcoalkilolio, np. rodnik chlorometylolio, n oznacza liczbę całkowitą 0—3, Q oznacza atom tlenu lub siarki, Y oznacza atom wodoru lub grupę hydroksylową, Z oznacza atom bromu lub jodu, przy czym pierścień C jest połączony z dowolnym niepodstawionym atomem węgla pierścienia B.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku nadają się do zwalczania pasożytów, zwłaszcza przywry wątrobowej.

Chlorowcowane podstawione anilidy kwasu salicylowego i ich sposoby wytwarzania są znane. Tak np. z opisu patentowego nr 50 335 znany jest sposób wytwarzania 4'-chloroanilidu kwasu 5-chlorosalicylowego, polegający na tym, że kwas salicylowy kondensuje się z 4-chloroaniliną w obecności trójchlorku fosforu lub chlorku tionylu i otrzymany 4'-chloroanilid kwasu salicylowego

2

chloruje się za pomocą gazowego chloru. Otrzymany produkt jest środkiem skutecznym w leczeniu gruźlicy.

Z opisu patentowego Niem. Rep. Fed. nr 920 790 znane są aryloamidy kwasu salicylowego podstawione bromem i ewentualnie chlorem, w których grupa kwasu hydroksybenzoesowego i/lub grupa aryloamidowa jest podstawiona atomem bromu. Związki te można wytwarzać kilkoma sposobami, a otrzymane produkty są środkami bakteriobójczymi i mają również właściwości bakteriostatyczne.

Z opisów patentowych Niem. Rep. Fed. nr 1 229 511 i nr 1 244 152 znany jest sposób wytwarzania czystego 4'-bromoanilidu kwasu 3,5-dwubromosalicylowego przez bromowanie anilidu kwasu salicylowego w obecności benzenu, chlorobenzenu lub o-dwuchlorobenzenu i niższego alkanolu, albo w obecności p-dioksanu i wody. Otrzymany anilid stanowi substancję czynną środków bakteriostatycznych lub bakteriobójczych.

Te znane sposoby dotyczą jednak wytwarzania tylko anilidów dwupierścieniowych, zawierających chlor i/lub brom, lecz nie zawierających jodu. Wynalazek umożliwia natomiast wytwarzanie nowych anilidów trójpierścieniowych zawierających również jod i mających cenne właściwości pasy-
żyto-
bójcze.

Sposobem według wynalazku anilidy kwasu salicylowego o ogólnym wzorze 1, w którym wszyst-

kie podstawniki mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się z anilidów kwasu salicylowego o ogólnym wzorze 2, w którym X, X₁, n, Y i Q mają wyżej podane znaczenie, przez selektywne chlorowanie na drodze bezpośredniej reakcji z chlorowcem, takim jak brom lub jod, a w przypadku jodowania, również z pochodnymi jodowymi, takimi jak chlorek jodu lub też z jodem i kwasem jodowym.

Prowadząc reakcję bromowania na drodze bezpośredniego działania bromem na odpowiednio podstawiony anilid kwasu salicylowego, stosuje się około 2 równoważniki chlorowca. Reakcję prowadzi się w odpowiednim rozpuszczalniku, takim jak chlorobenzen, lodowaty kwas octowy lub też mieszanina wody i dioksanu. Przez „odpowiednio podstawiony” rozumie się, że podstawniki X i X₁, których obecność jest pożądana w końcowym produkcie, są obecne w wyjściowym anilidzie kwasu salicylowego.

Podstawiony anilid kwasu salicylowego rozpuszcza się w rozpuszczalniku, takim jak chlorobenzen lub lodowaty kwas octowy, a następnie do roztworu dodaje powoli ciekły brom, w ciągu około 20–60 minut. Reakcję prowadzi się w temperaturze około 5°–80°C, w zależności od zastosowanego rozpuszczalnika. Produkt wykrystalizowuje zwykle po oziębieniu roztworu w kąpeli lodowej. Kryształy odsąca się i oczyszcza na drodze rekryształizacji lub też innymi, znanymi sposobami.

W przypadku stosowania jodu jako chlorowca, do roztworu anilidu kwasu salicylowego dodaje się zwykle roztwór jodu w odpowiednim rozpuszczalniku, takim jak alkohol. Przy stosowaniu bezpośredniego chlorowania bardzo dobre wyniki uzyskuje się stosując brom, natomiast przy użyciu jodu osiąga się mniejsze wydajności.

W pewnych przypadkach korzystnie jest chlorowcać podstawione anilidy kwasu salicylowego bez uprzedniego wydzielania ich ze środowiska reakcji. W takim przypadku anilid kwasu salicylowego otrzymuje się, na przykład, w wyniku reakcji podstawionego kwasu salicylowego z podstawioną fenoksy- lub fenylotioaniliną w obecności tróchloru fosforu. Następnie do roztworu świeżo otrzymanego anilidu kwasu salicylowego dodaje się chlorowiec, na przykład brom. Produkt wydobywa się i oczyszcza znanymi sposobami.

Jodowanie prowadzi się korzystnie ogrzewając podstawiony anilid kwasu salicylowego z alkoholowym roztworem jodu lub traktując podstawiony anilid kwasu salicylowego jodem w obecności takich alkaliów, jak wodorotlenek sodowy lub potasowy, albo też traktując anilid kwasu salicylowego jodem i kwasem jodowym.

Korzystnym sposobem otrzymywania z dobrą wydajnością pochodnych jodowych, a zwłaszcza dwujodowych anilidu kwasu salicylowego jest reakcja podstawionego anilidu kwasu salicylowego ze związkiem jodu, np. z chlorkiem lub bromkiem jodu. Reakcję prowadzi się zwykle w odpowiednim rozpuszczalniku, takim jak lodowaty kwas octowy lub kwas propionowy. Podstawiony anilid kwasu salicylowego rozpuszcza się najpierw w rozpuszczalniku i do otrzymanego roztworu dodaje mie-

szając w temperaturze pokojowej roztwór około 2 równoważników, na przykład chlorku jodu, a następnie dodaje się wody, co powoduje wydzielanie się dwujodopochodnych anilidu kwasu salicylowego z roztworu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się stopniowo do temperatury około 50–90°C i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu około 15–30 minut. Całkowity czas ogrzewania powinien wynosić 40–60 minut i przez cały ten czas należy mieszać mieszaninę reakcyjną. Następnie odsąca się otrzymany osad i oczyszcza go przez rekryształizację lub innymi znanymi sposobami. Obecny ewentualnie wolny jod można usunąć przez dodanie do mieszaniny reakcyjnej przed odsączeniem dwujodopochodnych 5% roztworu siarczynu sodowego.

Chlorek jodu otrzymuje się w wyniku wprowadzenia suchego, gazowego chloru pod powierzchnię jodu będącego w nadmiarze, znajdującego się w łagodnie wstrząsanej kolbie destylacyjnej. Po wprowadzeniu chloru w ilości nieco mniejszej niż 1 równoważnik, oddestylowuje się chlorek jodu w zwykłej aparaturze destylacyjnej, zbierając frakcję wrzącą w granicach temperatury 97–105°C.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się anilidy kwasu salicylowego, znajdujące zastosowanie w leczeniu zwierząt. Szczególnie korzystne właściwości ma 3'-chloro-4'-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwujodosalicylowego, wytwarzany przez reakcję 3'-chloro-4'-(p-chlorofenoksy)-anilidu kwasu salicylowego z chlorkiem jodu, 4'-(m-trójfliuorometylofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, wytwarzany przez reakcję 4'-(m-trójfliuorometylofenoksy)-anilidu kwasu salicylowego z bromem, 2'-chloro-4-(m-trójfliuorometylofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwujodosalicylowego, wytwarzany przez reakcję 2'-chloro-4'-(m-trójfliuorometylofenoksy)-anilidu kwasu salicylowego z chlorkiem jodu, 4'-(m-trójfliuorometylofenylotio)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, wytwarzany przez reakcję 4'-(m-trójfliuorometylofenylotio)-anilidu kwasu salicylowego z bromem i 3'-chloro-4'-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwujodosalicylowego, wytwarzany przez jodowanie 3'-chloro-4'-(p-chlorofenoksy)-anilidu kwasu salicylowego.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku są cennymi lekami przeciw dojrzałej i nie-dojrzałej motylicy wątrobowej gatunku *Fasciola gigantica* i *Fasciola hepatica*, pasożytujących zwykle w owcach i w bydło. Na ogół osiąga się dobrą skuteczność działania środka, jeżeli podaje się go w pojedynczych dawkach, wynoszących 1–200 mg substancji czynnej na 1 kilogram ciężaru ciała zwierzęcia.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku można podawać w różny sposób, w zależności od zwierzęcia, od rodzaju środka przeciwczerwinkowego zwykle podawanego temu zwierzęciu, od właściwości danego związku i od robaka, którego się zwalcza. Korzystne jest podawanie leku w pojedynczych, skutecznie działających dawkach dojelitowo lub pozajelitowo, najkorzystniej dojelitowo, w czasie gdy motyllica lub infekcja nicieniowa jest widoczna lub spodziewana. Środki te można

stosować same lub łącznie ze znanymi środkami przeciwglistnymi, środkami stosowanymi do zwalczania pasożytów oraz środkami bakteriobójczymi.

Poniżej podane przykłady ilustrujące sposób według wynalazku.

Przykład I. Do mieszaniny 82,5 g (0,33 mola) 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-aniliny i 44,8 g (0,33 mola) kwasu salicylowego w 400 ml chlorobenzenu dodaje się 11,4 ml (0,13 mola) tróchlorku fosforu. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin, następnie sący i oziębia do temperatury pokojowej. Do przesączu dodaje się w ciągu 30 minut 109 g (0,68 mola) bromu. Po oziębieniu w kąpieli lodowej wytrąca się osad, który odsąca się i przemywa zimnym chlorobenzenem oraz eterem naftowym. Po wysuszeniu otrzymuje się 3'-chloro-4'-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego o temperaturze topnienia 174—175°C.

Postępując zasadniczo w sposób opisany powyżej, lecz zastępując 3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-anilinę 3-chloro-4-(m-trójfliuorometylofenoksy)-aniliną, 3-chloro-4-(p-bromofenoksy)-aniliną lub 3-chloro-4-(m-metoksyfenoksy)-aniliną, otrzymuje się odpowiednio 3'-chloro-4'-(m-trójfliuorometylofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 3'-chloro-4'-(p-bromofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego oraz 3'-chloro-4'-(m-metoksyfenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego.

Przykład II. Do roztworu 4,07 g (0,01 mola) 2'-chloro-4'-(m-trójfliuorometylofenoksy)-anilidu kwasu salicylowego w 40 ml lodowatego kwasu octowego dodaje się, mieszając, roztwór 3,56 g (0,022 mola) chlorku jodu w 15 ml lodowatego kwasu octowego. Następnie dodaje się 50 ml wody, w wyniku czego z roztworu wytrąca się osad. Mieszaninę reakcyjną podgrzewa się stopniowo, mieszając, do temperatury około 80°C i utrzymuje tę temperaturę w ciągu około 20 minut. Następnie mieszaninę oziębia się do temperatury pokojowej, a wytrącony osad odsąca i przemywa kwasem octowym oraz wodą. Po rekrytalizacji z benzenu otrzymuje się 2'-chloro-4'-(m-trójfliuorometylofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwujodosalicylowego o temperaturze topnienia 127—129°C.

Postępując zasadniczo w sposób opisany powyżej, lecz zastępując 2'-chloro-4'-(m-trójfliuorometylofenoksy)-anilid kwasu salicylowego 3'-metoksy-4'-(m,p-dwuchlorofenoksy)-anilidem kwasu salicylowego, 4'-(m-metylo-p-chlorofenoksy)-anilidem kwasu salicylowego lub 3'-chloro-4'-(p-fluorofenoksy)-anilidem kwasu salicylowego, otrzymuje się odpowiednio 3'-metoksy-4'-(m,p-dwuchlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwujodosalicylowego, 4'-(m-metylo-p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwujodosalicylowego oraz 3'-chloro-4'-(p-fluorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwujodosalicylowego.

Przykład III. Do roztworu 3,74 g (0,01 mola) 3'-chloro-4'-(p-chlorofenoksy)-anilidu kwasu salicylowego w 20 ml lodowatego kwasu salicylowego dodaje się, mieszając, roztwór 3,56 g (0,022 mola) chlorku jodu w 15 ml lodowatego kwasu octowego. Po dodaniu 50 ml wody z roztworu wytrąca

się osad o barwie żółtej. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się stopniowo do temperatury około 80°C i utrzymuje tę temperaturę w ciągu około 20 minut, po czym chłodzi do temperatury pokojowej.

Wytrącony osad odsąca się i przemywa kwasem octowym, a następnie wodą. Po rekrytalizacji z benzenu otrzymuje się 3'-chloro-4'-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwujodosalicylowego.

Postępując zasadniczo w sposób opisany powyżej, lecz zastępując 3'-chloro-4'-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu salicylowego 3'-chloro-4'-(p-metoksyfenoksy)-anilidem kwasu salicylowego, 3'-chloro-4'-(p-cyjanofenoksy)-anilidem kwasu salicylowego lub 2'-chloro-4'-(m-trójfliuorometylofenoksy)-anilidem kwasu salicylowego otrzymuje się odpowiednio 3'-chloro-4'-(p-metoksyfenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwujodosalicylowego, 3'-chloro-4'-(p-cyjanofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwujodosalicylowego oraz 2'-chloro-4'-(m-trójfliuorometylofenoksy)-anilid kwasu 3,5-dwujodosalicylowego.

Przykład IV. Do roztworu 3,89 g (0,01 mola) 4'-(m-trójfliuorometylofenylotio)-anilidu kwasu salicylowego w 35 ml chlorobenzenu dodaje się mieszając w ciągu 30 minut 1,75 g (0,022 mola) bromu. Po oziębieniu lodem z roztworu wytrąca się osad, który odsąca się i przemywa zimnym chlorobenzenem i eterem naftowym. Po rekrytalizacji z metanolu otrzymuje się 4'-(m-trójfliuorometylofenylotio)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego o temperaturze topnienia 143 — 145°C.

Postępując zasadniczo w sposób opisany powyżej, lecz zastępując 4'-(m-trójfliuorometylofenylotio)-anilid kwasu salicylowego 4'-(m-metoksyfenylotio)-anilidem kwasu salicylowego, 3'-chloro-4'-(m-trójfliuorometylofenylotio)-anilidem kwasu salicylowego lub 3'-metoksy-4'-(m, p-dwuchlorofenylotio)-anilidem kwasu salicylowego otrzymuje się odpowiednio 4'-(m-metoksyfenylotio)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 3'-chloro-4'-(m-trójfliuorometylofenylotio)-anilid kwasu 3,5-dwubromosalicylowego oraz 3'-metoksy-4'-(m, p-dwuchlorofenylotio)-anilid kwasu salicylowego.

Przykład V. W trójszyjnej kolbie o pojemności 1 litra, zaopatrzonej w termometr, miesza się 108 g (0,842 mola) p-chlorofenolu i 58 g wodorotlenku potasowego aż do uzyskania jednorodnego roztworu. W ciągu tego czasu, wynoszącego około 10 minut, temperatura wzrasta do około 90°C. Następnie dodaje się 90 g 3,4-dwuchloronitrobenzenu i ogrzewa łagodnie do temperatury około 120°C. Na skutek przebiegu reakcji egzotermicznej temperatura mieszaniny reakcyjnej wzrasta do 150°C. Po opadnięciu temperatury do 120°C dodaje się jeszcze 83 g dwuchloronitrobenzenu. Mieszaninę ogrzewa się powoli do temperatury 130°C, która następnie na skutek przebiegu reakcji egzotermicznej wzrasta do 150°C. Mieszaninę reakcyjną oziębia się do 110°C i dodaje szybko 250 ml wody, energicznie mieszając. Wytrącony osad odsąca się, przemywa wodą i rozpuszcza w 300 ml wrzącego etanolu. Roztwór utrzymuje się we wrzeniu aż do momentu rozpoczęcia wytrącania się osadu. Otrzymuje się 142 g eteru w postaci żółtych kryształów. Po rekrytalizacji z wrzącego

etanolu otrzymuje się 136 g eteru 2-chloro-4-nitro-fenylo-p-chlorofenyloвого.

136 g eteru 2-chloro-4-nitrofenylo-p-chlorofenylo-owego uwodornia się w pokojowej temperaturze pod ciśnieniem około 3 atm w 800 ml etanolu w obecności niklu Raney'a (4 łyżeczki od herbaty) jako katalizatora. Uwodornienie prowadzi się do momentu zużycia teoretycznie potrzebnej ilości wodoru (około 8 godzin). Następnie katalizator odsąca się, a rozpuszczalnik odparowuje do sucha pod bardzo niskim ciśnieniem. Otrzymuje się 132 g brązowego oleju, który zestala się, dając szarą masę. Otrzymany eter 4-amino-2-chlorofenylo-p-chlorofenylo-owy stosuje się do następnego etapu bez dalszego oczyszczania.

25,4 g (0,1 mola) eteru 4-amino-2-chlorofenylo-p-chlorofenylo-owego [3-chloro-4-(p-chlorofenoksy)-aniliny] i 13,8 g (0,1 mola) kwasu salicylowego miesza się z 75 ml chlorobenzenu, dodaje powoli 3,5 ml tróchlorku fosforu i mieszaninę utrzymuje we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Następnie mieszaninę sący się na gorąco i przesącza zateżą pod zmniejszonym ciśnieniem do około połowy początkowej objętości. Po opadnięciu temperatury do pokojowej wytrącają się kryształy, które odsąca się i przemycwa benzyną. Po wysuszeniu pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się 3'-chloro-4'-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu salicylowego.

Sposób według wynalazku można stosować do wytwarzania jakichkolwiek związków na drodze reakcji podstawowych związków chlorowcobenzenowych z nitrofenolem lub nitrotiofenolem i reakcji otrzymanych pochodnych fenoksy- lub fenylotioaniliny z podstawowymi pochodnymi kwasu salicylowego.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych chlorowcowych pochodnych anilidów kwasu salicylowego o ogólnym wzorze 1, w którym X i X₁ oznaczają atomy chlorowca, niższe rodniki alkilowe, niższe rodniki chlorowcoalkilowe, grupy nitrowe, grupy cyjanowe, niższe rodniki chlorowcoalkoksyłowe

lub niższe rodniki chlorowcoalkilotio, n oznacza liczbę całkowitą 0-3, Q oznacza atom tlenu lub siarki, Y oznacza atom wodoru lub grupę hydroksylową, a Z oznacza atom bromu lub jodu, **znamienny tym**, że anilid kwasu salicylowego o ogólnym wzorze 2, w którym X, X₁, n, Y i Q mają wyżej podane znaczenie, chlorowcuje się za pomocą bromu, jodu lub chlorku jodu.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że procesowi chlorowcowania poddaje się związek o ogólnym wzorze 2, w którym Q oznacza atom tlenu, a X, X₁, n i Y mają znaczenie podane w zastrz. 1.

3. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że jako środek chlorowcujący stosuje się brom.

4. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że jako środek chlorowcujący stosuje się chlorek jodu.

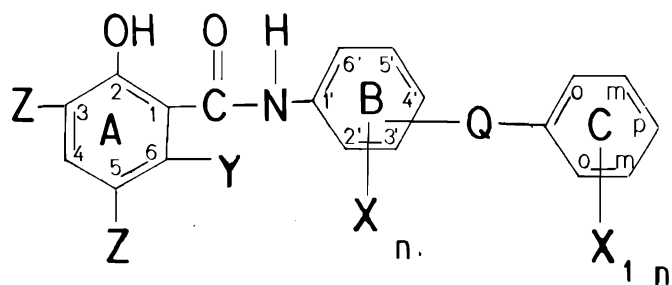
5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 3'-chloro-4'-(p-chlorofenoksy)-anilidu kwasu 3,5-dwujodosalicylowego, 3'-chloro-4'-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu salicylowego poddaje się reakcji z chlorkiem jodu.

6. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 4'-(m-trójfliuorometylofenoksy)-anilidu kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 4'-(m-trójfliuorometylofenoksy)-anilid kwasu salicylowego poddaje się reakcji z bromem.

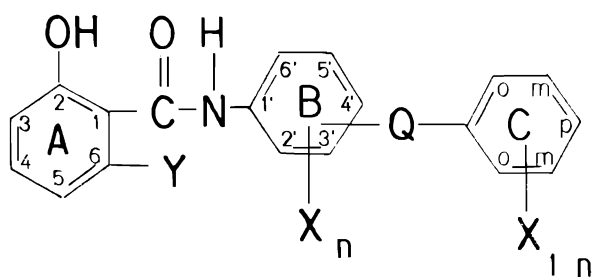
7. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2'-chloro-4'-(m-trójfliuorometylofenoksy)-anilidu kwasu 3,5-dwujodosalicylowego, 2'-chloro-4'-(m-trójfliuorometylofenoksy)-anilid kwasu salicylowego poddaje się reakcji z chlorkiem jodu.

8. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 4'-(m-trójfliuorometylofenylotio)-anilidu kwasu 3,5-dwubromosalicylowego, 4'-(m-trójfliuorometylofenylotio)-anilid kwasu salicylowego poddaje się reakcji z bromem.

9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 3'-chloro-4'-(p-chlorofenoksy)-anilidu kwasu 3,5-dwujodosalicylowego, 3'-chloro-4'-(p-chlorofenoksy)-anilid kwasu salicylowego poddaje się reakcji ze środkiem jodującym.



Wzór 1



Wzór 2