

2

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

56811

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 01.VI.1965 (P 109 340)

Pierwszeństwo: 05.VI.1964 dla zastrz. 2
17.III.1965 dla zastrz. 1
Belgia

Opublikowano: 10.II.1969

Kl. 12 q, 13

MKP C 07 c 83/08

UKD

Współtwórcy wynalazku: Nguyen P. Buu-Hoi, Georges Lambelin, Constant Lepoivre, Claude Gillet, Jacques Thiriaux

Właściciel patentu: Madan AG, Chur (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania kwasów aryloacetohydroksamowych

1 Wyna-
lazek dotyczy sposobu wytwarzania no-
wych kwasów aryloacetohydroksamowych o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza rodnik alkilowy, cykloalkilowy, alkoksylowy, alkenyloksylowy, cykloalkoksylowy, cykloalkiloalkoksylowy lub aryloalkoksylowy, R' oznacza rodnik alkilowy, a n ma wartość 0 — 2.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują aktywność terapeutyczną w zastosowaniu medycznym i weterynaryjnym, a także w fitofarmaceutyce, a mianowicie wykazują działanie uśmierzające, przeciwgorączkowe, przeciwzapalne, uspokajające i zmniejszające ilość cholesterolu we krwi. Toksyczność tych związków jest bardzo mała.

Przykładami związków o wzorze 1 są kwasy: p-izomylofenyloacetohydroksamowy, p-n-propylofenyloacetohydroksamowy, p-cykloheksylofenyloacetohydroksamowy, p-izobutylofenyloacetohydroksamowy, p-III-rzęd.-butylofenyloacetohydroksamowy, p-III-rzęd.-amylofenyloacetohydroksamowy, p-n-butyloksyfenyloacetohydroksamowy, p-izobutyloksyfenyloacetohydroksamowy, p-n-amyloksyfenyloacetohydroksamowy, p-izoamyloksyfenyloacetohydroksamowy, p-II-rzęd.-butyloksyfenyloacetohydroksamowy, p-izopropyloksyfenyloacetohydroksamowy, p-n-propyloksyfenyloacetohydroksamowy, p-cykloheksyloetyloksyfenyloacetohydroksamowy, p-cyklopentyloetyloksyfenyloacetohydroksamowy, p-fenyloetyloksyfenyloacetohydroksamo-

2 wy, p-2-(etylo)-butyloksyfenyloacetohydroksamowy, p-cykloheksyloksyfenyloacetohydroksamowy, p-cyklopentyloksyfenyloacetohydroksamowy, p-n-oktyloksyfenyloacetohydroksamowy, p-n-heksyloksyfenyloacetohydroksamowy, p-hydrocynamyloksyfenyloacetohydroksamowy, p-allyloksyfenyloacetohydroksamowy, p-n-butyloksy-m-metylofenyloacetohydroksamowy, p-izobutyloksy-m-izopropylo-o-metylofenyloacetohydroksamowy, p-izobutyloksy-m, o-dwumetylofenyloacetohydroksamowy.

Według wynalazku związki o wzorze 1 wytwarza się na drodze reakcji arylooctanu alkilu o wzorze ogólnym 2, w którym R, R' i n mają wyżej podane znaczenie, a R'' oznacza rodnik alkilowy, z hydroksyloaminą.

Wyjściowy arylooctan alkilu o wzorze 2 wytwarza się dwoma sposobami. Według pierwszego sposobu wyjściowy arylooctan alkilu o wzorze 2 wytwarza się przez kondensację halogenku p-alkilo-, p-cykloalkilo-, p-alkoksy-, p-alkenyloksy-, p-cykloalkoksy-, p-cykloalkiloalkoksy- lub p-aryloalkiloksybenzylu, podstawionego nadto rodnikiem R_n', z cyjankiem metalu alkalicznego i następną traktowanie otrzymanego aryloacetonytrylu kwasem i alkoholem.

Według drugiego sposobu wyjściowy arylooctan alkilu o wzorze 2 wytwarza się przez działanie siarką i II-rzęd. zasadą na acetofenon podstawiony rodnikami R i R_n' o znaczeniu wyżej podanym

i hydrolizę powstałego kompleksu do kwasu aryloctowego, który następnie estryfikuje się.

Pierwszy sposób ilustruje schemat 1, w którym Alk i Alk' oznaczają rodniki alkilowe. Chlorek p-alkilobenzylu kondensuje się z cyjankiem metalu alkalicznego otrzymując p-alkilofenyloacetonitryl. Związek ten poddaje się działaniu kwasu siarkowego i alkoholu, a otrzymany p-alkilofenylooctan poddaje reakcji z hydroksyloaminą otrzymując kwas fenylacetohydroksamowy.

Drugi sposób wytwarzania wyjściowego aryloctanu alkiłu ilustruje schemat 2, w którym Alk oznacza rodnik alkilowy. Na wyjściowy podstawiony acetofenon działa siarka i morfolina otrzymując kompleks siarkowy, który poddaje się hydrolizie działaniem NaOH w etanolu, a otrzymany kwas p-alkiloaryloctowy następnie estryfikuje się, na przykład etanolem wobec kwasu solnego lub siarkowego. Otrzymany ester (aryloctan alkiłu) poddaje się reakcji z hydroksyloaminą otrzymując kwas aryloacetohydroksamowy.

W przykładach I i II zastosowano pierwszą metodę wytwarzania wyjściowego aryloctanu, natomiast w przykładach pozostałych — metodę drugą.

Związki o wzorze 1, same lub w połączeniu z innymi związkami stosuje się do wytwarzania środków farmaceutycznych.

Przykład I. Kwas p-III-rzęd.-butylofenylacetohydroksamowy.

a) Do roztworu 15,5 g NaCN w 15 ml wody dodaje się w ciągu 30 minut roztwór 45 g chlorku p-III-rzęd.-butylobenzylu (o temperaturze wrzenia 88°—89°C pod ciśnieniem 3 mm Hg otrzymanego przez chlorometylowanie III-rzęd.-butylobenzenu) w 45 ml etanolu. Powstałą mieszaninę ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, a następnie ochładza wytrącony osad związków nieorganicznych, odsąca i przemywa niewielką ilością alkoholu. Alkohol z przesączu oddestylowuje się, osad rozpuszcza się w eterze, przemywa wodą i suszy nad siarczanem magnezowym. Pozostałość po odparowaniu eteru destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując p-III-rzęd.-butylofenylacetoneitryl o temperaturze wrzenia 149°—152°C (pod ciśnieniem 16 mm Hg).

b) Mieszając i ochładzając miesza się 20 g (25 ml) metanolu i 20 g (10,9 ml) stężonego kwasu siarkowego, po czym dodaje się 17,3 g p-III-rzęd.-butylofenylacetoneitrylu i całość ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 godzin. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną wlewa się do mieszaniny wody z lodem, po czym oddziela się warstwę organiczną, suszy ją nad siarczanem magnezowym i oddestylowuje metanol otrzymując surowy p-III-rzęd.-butylofenylacetan metylu, którego nie wyosabnia się.

c) 5 g sodu rozpuszcza się oddzielnie w 150 ml bezwodnego metanolu i 7 g $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ w 100 ml bezwodnego metanolu, po czym miesza się oba roztwory i odsąca wytrącony NaCl. Do otrzymanego przesączu dodaje się surowy p-III-rzęd.-butylofenylacetan metylu i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Po ochłodzeniu zakwasza się mieszaninę 20% HCl i wyosabnia się wytrą-

cony kwas p-III-rzęd.-butylofenylacetohydroksamowy. Po przekrystalizowaniu tego produktu z acetonu, otrzymuje się białą substancję o temperaturze topnienia 115°—118°C. Po rozpuszczeniu tego produktu w metanolu otrzymuje się roztwór zabarwiający się na kolor czerwonego wina pod wpływem chlorku żelazowego (próba kwasów hydroksamowych).

Analiza elementarna:

znaleziono: C — 69,2; H — 8,4; N — 6,68,
obliczono: C — 69,5; H — 8,21; N — 6,76.

Przykład II. Kwas p-n-butylofenylacetohydroksamowy.

Postępując jak w przykładzie I stosuje się n-butylobenzen jako związek wyjściowy i otrzymuje produkt o temperaturze topnienia 149°—151°C zabarwiający się pod wpływem FeCl_3 na kolor czerwonego wina.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 69,5; H — 8,21; N — 6,76;
znaleziono: C — 69,42 i 69,43; H — 8,48 i 8,42;
N — 6,68 i 6,80.

Postępując w ten sam sposób z zastosowaniem odpowiedniego alkilobenzenu jako związku wyjściowego, otrzymuje się następujące kwasy: kwas p-n-amylofenylacetohydroksamowy; temperatura topnienia 148°—150°C; barwa czerwona wina pod wpływem FeCl_3 .

Analiza elementarna:

obliczono: C — 70,58; H — 8,59; N — 6,33,
znaleziono: C — 70,52 i 70,33; H — 8,56 i 8,58;
N — 6,33 i 6,35,

kwas p-izobutylofenylacetohydroksamowy; temperatura topnienia 145°—146°C; barwa czerwonego wina pod wpływem FeCl_3 ;

kwas p-izoamylofenylacetohydroksamowy; temperatura topnienia 152°C; barwa czerwonego wina pod wpływem FeCl_3 ;

kwas p-izopropylofenylacetohydroksamowy; temperatura topnienia 138°—141°C; barwa czerwonego wina pod wpływem FeCl_3 ;

kwas p-n-propylofenylacetohydroksamowy; temperatura topnienia 140°C; barwa czerwonego wina pod wpływem FeCl_3 .

Przykład III. Kwas p-n-butyloksyfenylacetohydroksamowy. Proces przebiega według schematu 2.

a) Mieszaninę 192 g p-butyloksyacetofenonu, 42 g siarki i 130 g morfoliny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 14 godzin, po czym uzyskany roztwór wylewa się do wody i miesza się całość do momentu wykrywania kompleksu siarkowego. Kompleks ten odsąca się, przemywa wodą i suszy otrzymując 270 g produktu (wydajność 88%).

b) W 1500 ml etanolu rozpuszcza się 200 g wodorotlenku sodowego, po czym dodaje się 293 g wytworzonego wyżej kompleksu siarkowego i mieszaninę tę przez noc ogrzewa pod chłodnicą zwrotną. Następnie oddestylowuje się jak największą ilość alkoholu, a pozostałość rozcieńcza wodą. Uzyskany roztwór zakwasza się kwasem solnym i ekstrahuje eterem. Fazę eterową przemywa się wodą, po czym ekstrahuje 10% roztworem węglanu sodowego, a uzyskany roztwór zakwasza się 50%.

kwasem solnym. Wytrącony osad odsącza się i suszy otrzymując 110 g kwasu p-n-butyloksyfenylooctowego (wydajność 70%).

c) Mieszaninę 208 g kwasu p-n-butyloksyfenylooctowego, 368 g etanolu i 18 ml kwasu siarkowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin, po czym rozcieńcza wodą i ekstrahuje eterem. Fazę eterową przemywa się kolejno wodą, węglanem sodowym i wodą, a następnie suszy i odparowuje. Ester destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując 200 g p-n-butyloksyfenylooctanu etylu o temperaturze wrzenia 186°C pod ciśnieniem 8 mm Hg z wydajnością 61%.

d) W 100 ml metanolu rozpuszcza się 7 g chlorowodoru hydroksyloaminy, po czym dodaje się roztwór 5 g sodu w 150 ml metanolu i odsącza się wytworzoną sól. Następnie dodaje się 22 g p-n-butyloksyfenylooctanu etylu i całość ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przez 1 godzinę. Po ochłodzeniu mieszaniny i zakwaszeniu jej 20% kwasem solnym, otrzymuje się 14,7 g kwasu p-n-butyloksyfenyloacetohydroksamowego o temperaturze topnienia 153°—155°C z wydajnością 71%.

Przykład IV. Kwas p-cyklopentyloksyfenyloacetohydroksamowy.

a i b) Mieszaninę 195 g p-cyklopentyloksyacetofenonu, 45 g siarki i 117 g morfoliny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu nocy, a następnie hydrolizuje ją 188 g wodorotlenku sodowego w 1900 ml etanolu. Otrzymuje się 180 g kwasu p-cyklopentyloksyfenylooctowego, z wydajnością 85%.

c) 180 g kwasu p-cyklopentyloksyfenylooctowego estryfikuje się 296 g bezwodnego etanolu i 15 ml kwasu siarkowego. Otrzymuje się 152 g p-cyklopentyloksyfenylooctanu etylu z wydajnością 76% o temperaturze wrzenia 180°C pod ciśnieniem 7 mm Hg.

d) 134 g wytworzonego estru poddaje się działaniu roztworu 27 g sodu w 810 ml metanolu w mieszaninie z roztworem 33 g chlorowodoru hydroksyloaminy w 540 ml metanolu i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną przez 1 godzinę. Po zakwaszeniu 20% kwasem solnym, otrzymuje się 87 g kwasu p-cyklopentyloksyfenyloacetohydroksamowego o temperaturze topnienia 122°—124°C z wydajnością 71%.

Przykład V. Kwas p-feniloetyloksyfenyloacetohydroksamowy.

a i b) Mieszaninę 84 g p-feniloetyloksyacetofenonu, 17 g siarki i 46 g morfoliny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu nocy, po czym hydrolizuje 66 g wodorotlenku sodowego w 400 ml etanolu i postępując jak poprzednio, otrzymuje się 70 g kwasu p-feniloetyloksyfenylooctowego z wydajnością 72%.

c) 120 g wytworzonego kwasu estryfikuje się 184 g bezwodnego etanolu i 9,2 ml kwasu siarkowego otrzymując 101 g p-feniloetyloksyfenylooctanu etylu o temperaturze wrzenia 204°C pod ciśnieniem 2 mm Hg z wydajnością 68%.

d) 43 g wytworzonego estru poddaje się działaniu roztworu 5 g sodu w 150 ml metanolu w połączeniu z roztworem 7 g chlorowodoru hydroksyloaminy w 100 ml metanolu i mieszaninę tę

ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przez 1 godzinę. Po zakwaszeniu 20% kwasem solnym otrzymuje się 26 g kwasu p-feniloetyloksyfenyloacetohydroksamowego o temperaturze topnienia 154°—156°C z wydajnością 62%.

W ten sam sposób wytwarza się następujące kwasy:

kwas p-izobutyloksyfenyloacetohydroksamowy; temperatura topnienia 167°—168°C; barwa czerwonego wina pod wpływem FeCl₃;

kwas p-n-amyloksyfenyloacetohydroksamowy; temperatura topnienia 159°—160°C; barwa czerwonego wina pod wpływem FeCl₃;

kwas p-izoamyloksyfenyloacetohydroksamowy; temperatura topnienia 148°—150°C; barwa czerwonego wina pod wpływem FeCl₃;

kwas p-II-rzęd.-butyloksyfenyloacetohydroksamowy; temperatura topnienia 86,5°—88,5°C; barwa czerwonego wina pod wpływem FeCl₃;

kwas p-izopropyloksyfenyloacetohydroksamowy; temperatura topnienia 117°—119°C; barwa czerwonego wina pod wpływem FeCl₃;

kwas p-n-propyloksyfenyloacetohydroksamowy; temperatura topnienia 158°—160°C; barwa czerwonego wina pod wpływem FeCl₃;

kwas p-cykloheksyloetyloksyfenyloacetohydroksamowy;

kwas p-2-(etylo)-butyloksyfenyloacetohydroksamowy;

kwas p-cykloheksyloksyfenyloacetohydroksamowy; temperatura topnienia 111°—113°C; barwa czerwonego wina pod wpływem FeCl₃;

kwas p-n-oktyloksyfenyloacetohydroksamowy; temperatura topnienia 150°—152°C; barwa czerwonego wina pod wpływem FeCl₃;

kwas p-n-heksyloksyfenyloacetohydroksamowy; temperatura topnienia 156°—157°C; barwa czerwonego wina pod wpływem FeCl₃;

kwas p-hydrocynamyloksyfenyloacetohydroksamowy; temperatura topnienia 160°—162°C; barwa czerwonego wina pod wpływem FeCl₃;

kwas p-alliloksyfenyloacetohydroksamowy; temperatura topnienia 148°—150°C; barwa czerwonego wina pod wpływem FeCl₃;

kwas p-n-butyloksy-m-izopropilo-o-metylofenyloacetohydroksamowy; temperatura topnienia 127°—128°C; barwa czerwonego wina pod wpływem FeCl₃;

kwas p-n-butyloksy-m-metylo-o-metylofenyloacetohydroksamowy; temperatura topnienia 178°—180°C; barwa czerwonego wina pod wpływem FeCl₃.

Przykład VI. Kwas p-n-butyloksy-m-metylofenyloacetohydroksamowy.

a) Do 278 g o-metylobutyloksybenzenu dodaje się 260 g bezwodnika octowego i 19 g chlorku cynku i mieszaninę tę mieszając ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Następnie rozcieńcza się ją wodą i ekstrahuje eterem, a roztwór eterowy przemywa wodą, węglanem sodowym i wodą, po czym suszy nad siarczanem magnezowym. Produkt destyluje się pod próżnią (150°C/2 mm Hg) i otrzymuje 254 g p-n-butyloksy-m-metyloacetofenonu z wydajnością 73%.

b) Mieszaninę 254 g p-n-butyloksy-m-metyloacetofenonu, 58 g siarki i 156 g morfoliny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przez noc, po czym dodaje się 240 g wodorotlenku sodowego i 1200 ml etanolu i dalej ogrzewa przez noc, po czym wyosabnia się 218 g kwasu p-n-butyloksy-m-metylofenylooctowego z wydajnością 78%.

c) Mieszaninę 112 g kwasu p-n-butyloksy-m-metylofenylooctowego, 185 g etanolu i 9,2 ml stężonego kwasu siarkowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, po czym oddestylowuje się w próżni 83 g p-n-butyloksy-m-metylofenylooctanu etylu o temperaturze wrzenia 162°—163°C pod ciśnieniem 3 mm Hg z wydajnością 66%.

d) Do roztworu 15,5 g sodu w 495 ml metanolu dodaje się 23,1 g chlorowodoru hydroksylaminy

w 330 ml metanolu. Do przesączonego roztworu wkrapla się mieszając 83 g p-n-butyloksy-m-metylofenylooctanu etylu, po czym kontynuuje mieszanie przez 1 godzinę. Następnie mieszaninę wylewa się na lód i zakwasza ją 20% HCl. Po potraktowaniu eterem naftowym wyosabnia się 52 g kwasu p-n-butyloksy-m-metylofenyloacetohydroksamowego o temperaturze topnienia 110°—111°C z wydajnością 65%.

Przykład VII. Kwas p-izobutyloksy-m-metylofenyloacetohydroksamowy.

Proces prowadzi się jak w przykładzie VI. Stosując 70 g p-izobutyloksy-m-metylofenylooctanu etylu wyosabnia się 48 g kwasu p-izobutyloksy-m-metylofenyloacetohydroksamowego o temperaturze topnienia 117,5°—118,5°C z wydajnością 72%.

W poniższej tablicy podano uzyskane wyniki farmakologiczne

Tablica

Produkt	LD ₅₀ u myszy per os	LD ₅₀ u szczurów per os	Znieczulenie ED ₅₀ u myszy. Metoda Blate'a	Działanie przeciwzapalne. Metoda Benitza i Halla: % zmniejszenia wagi ropnia karageniny uzyskany przy 500 mg/kg	Działanie przeciw- gorączkowe
1	od 8000 mg/kg	4600 mg/kg	20 mg/kg	30—40 %	podobne do aspiryny
2	od 4000 mg/kg	od 8000 mg/kg	114 mg/kg (71,25—182,4)	30—40 %	jak wyżej
3	od 4000 mg/kg			20—30 %	
4	od 4000 mg/kg				
5	1900 mg/kg (1624—2223)			25 %	
6	1800 mg/kg (1290—2520)		~25 mg/kg	40—50 %	

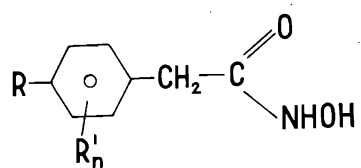
- 1 = kwas p-n-butyloksyfenyloacetohydroksamowy,
 2 = kwas p-izobutyloksyfenyloacetohydroksamowy,
 3 = kwas p-n-amyloksyfenyloacetohydroksamowy,
 4 = kwas p-izoamyloksyfenyloacetohydroksamowy,
 5 = kwas p-II-rzęd.-butyloksyfenyloacetohydroksamowy,
 6 = kwas p-n-butyloksy-m-metylofenyloacetohydroksamowy.

Zastrzeżenia patentowe

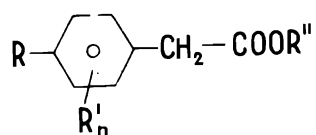
- Sposób wytwarzania kwasów aryloacetohydroksamowych o wzorze 1, w którym R oznacza rodnik alkilowy, cykloalkilowy, alkoksylowy, alkenyloksylowy, cykloalkoksylowy, cykloalkoalkoksylowy lub aryloalkoksylowy, R' oznacza rodnik alkilowy, a n ma wartość 0—2, **znamienny tym**, że arylooctan alkilu o wzorze 2, w którym R, R' i n mają wyżej podane zna-

czenie, a R" oznacza rodnik alkilowy, poddaje się reakcji z hydroksyloaminą.

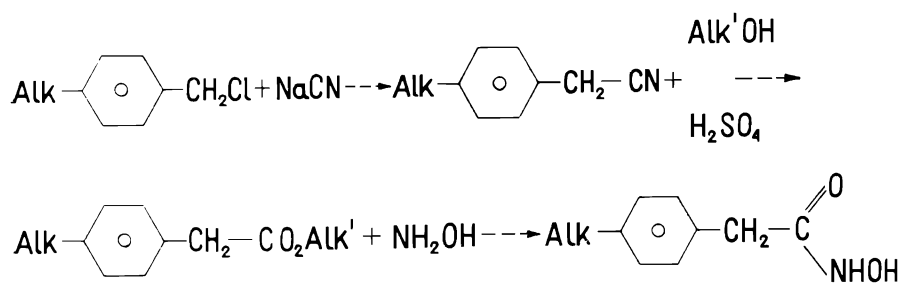
- Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcji z hydroksyloaminą poddaje się p-alkilofenylooctan alkilu otrzymany przez kondensację halogenku p-alkilobenzylu z cyjankiem metalu alkalicznego i poddanie wytworzonego p-alkilofenyloacetonytrylu działaniu kwasu, takiego jak kwas siarkowy i alkoholu.



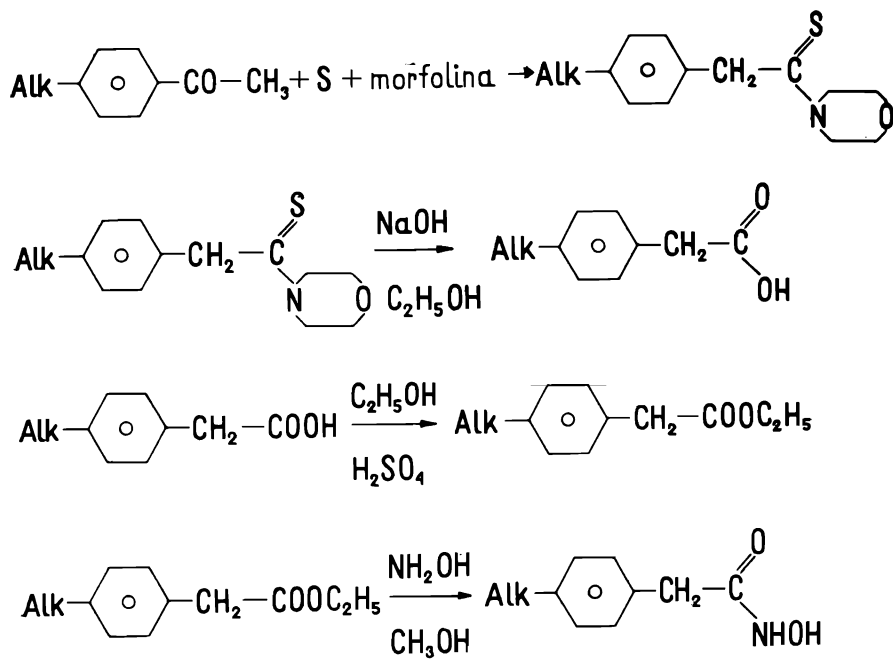
Wzór 1



Wzór 2



Schemat 1



Schemat 2