



Patent dodatkowy  
do patentu

Kl. 12 o, 16

Zgłoszono: 13.VIII.1964 (P 105 478)

Pierwszeństwo: 14.VIII.1963 dla zastrz. 1—4  
Wielka Brytania  
10.VII.1964 dla zastrz. 5—7  
Wielka Brytania

MKP C 07 c 103/74

Opublikowano: 5.I.1967

UKD

Właściciel patentu: Imperial Chemical Industries Limited, Londyn  
(Wielka Brytania)

## Sposób wytwarzania pochodnych benzanilidu

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych benzanilidu o cennych właściwościach terapeutycznych.

Sposobem według wynalazku wytwarza się pochodne benzanilidu o wzorze 1, w którym W, X, Y, Z, M, P, Q i R oznaczają atom wodoru, chloru, lub bromu, przy czym nie więcej niż dwa spośród W, X, Y i Z oraz nie więcej niż dwa spośród M, P, Q i R oznaczają atom wodoru z wyjątkiem 3,3', 5,5'-czterochloro-2,2'-dwuhydroksybenzanilidu.

Szczególnie cennymi pochodnymi benzanilidu wytwarzanymi sposobem według wynalazku są 3,3' 5,5' 6'-pięciochloro-2,2'-dwuhydroksybenzanilid, 3,3' 5,5' 6,-pięciochloro-2,2'-dwuhydroksybenzanilid; 3,3' 5,5' 6,6'-sześciochloro-2,2'-dwuhydroksybenzanilid i 3,3' 4' 5,5'-6,6'-siedmiochloro-2,2'-dwuhydroksybenzanilid.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku można przeprowadzić w sole metali alkalicznych i metali ziem alkalicznych, na przykład sole sodowe i wapniowe, oraz sole nietoksycznych zasad organicznych jak na przykład piperazyny.

Sposób wytwarzania pochodnych benzanilidu według wynalazku polega na tym, że kwas karboksylowy o wzorze 2, w którym W, X, Y i Z mają znaczenie wyżej podane, lub reaktywną pochodną tego kwasu poddaje się reakcji z pochodną aminofenolu o wzorze 3, w którym M, P, Q i R mają znaczenie wyżej podane.

Jako reaktywne pochodne kwasu karboksylowe-

2

go można na przykład stosować odpowiednie halogenki, na przykład chlorek 3,5-dwuchlorosalicyloilu oraz reaktywne estry, na przykład estry 4-nitrofenylowe i estry 2,4,5-trójklorofenylowe.

5 Reakcję tę prowadzi się dogodnie w obecności rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, na przykład benzen, toluenu, ksylenu, eteru dwuetylowego, cykloheksanu, dwuizobutyleny, czterowodorofuranu, dwumetyloformamidu i eteru dwu-n-butylo-

10 wego, przy czym można ją przyspieszyć przez ogrzewanie.  
Poza tym reakcję prowadzi się ewentualnie w obecności zasady, na przykład pirydyny, trójetylaminy, N,N-dwumetyloaniliny albo nadmiaru powyższej pochodnej aminofenolu, oraz ewentualnie w obecności katalizatora nieorganicznego, na przykład chloru glinowego lub tytanowego, bądź też ewentualnie w obecności środka odwadniającego, na przykład imidu kwasu N,N'-dwucykloheksylo-

20 karboksylowego.  
Reaktywne pochodne kwasu karboksylowego o wzorze 2 wytwarza się dogodnie drogą reakcji powyższego kwasu, na przykład z chlorkiem tionylu, trójkchlorkiem fosforu lub trójbromkiem fosforu  
25 w obecności obojętnego rozpuszczalnika takiego jak benzen i zasady na przykład pirydyny. Otrzymany roztwór stosuje się bez oczyszczania i wyosabniania reaktywnej pochodnej kwasu karboksylowego do wytwarzania pochodnych benzanilidu sposobem według wynalazku. Pochodne te mają

skuteczne zastosowanie do usuwania pasożytów, na przykład przywry wątrobianej, z organizmów zwierząt i są skutecznym środkiem zwalczającym robaczyce u ludzi i zwierząt.

Poniższe przykłady, w których części oznaczają części wagowe, objaśniają wynalazek nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Mieszaninę 6,2 części kwasu 3,5-dwuchlorosalicylowego, 3,6 części chlorku tionylu, 35 części benzenu i 0,1 części pirydyny ogrzewa się w ciągu 0,5 godziny w temperaturze wrzenia, a uzyskany roztwór ochładza się i dodaje 6,4 części 2-amino-3,4,6-trójklorofenolu. Następnie ogrzewa się mieszaninę w temperaturze wrzenia w ciągu 16 godzin, po czym ochładza się ją i odsąca, a uzyskany osad miesza się z 20 częściami 9-procentowego wodnego roztworu kwaśnego węglanu sodowego i odsąca się mieszaninę. Po przekrystalizowaniu osadu z o-dwuchlorobenzenu otrzymuje się 3,3', 5,5', 6'-pięciokloro-2,2'-dwyhydroksybenzanilid o temperaturze topnienia 224°C.

Przykład II. Postępując jak w przykładzie I, lecz zastępując 6,2 części kwasu 3,5-dwuchlorosalicylowego i 6,4 części 2-amino-3,4,6-trójklorofenolu równoważnikiem molowym odpowiednio podstawionego kwasu salicylowego i odpowiednio podstawionego 2-aminofenolu, otrzymuje się 3,3', 5,5', 6'-pięciokloro-2,2'-dwyhydroksybenzanilid o temperaturze topnienia 209°—211°C; 3,3', 5,5', 6,6'-sześciokloro-2,2'-dwyhydroksybenzanilid o temperaturze topnienia 226°C; 3,3', 4', 5,5', 6,6'-siedmiokloro-2,2'-dwyhydroksybenzanilid o temperaturze topnienia 243°C; 4-bromo-3,3', 5,5', 6,6'-sześciokloro-2,2'-dwyhydroksybenzanilid o temperaturze topnienia 264°C; 3,3', 4', 5,5', 6'-sześciokloro-2,2'-dwyhydroksybenzanilid o temperaturze topnienia 215°—216°C; 3,4', 5,5', 6'-pięciokloro-2,2'-dwyhydroksybenzanilid o temperaturze topnienia 278°C; 3,5-dwubromo-3', 5', 6'-trójkloro-2,2'-dwyhydroksybenzanilid o temperaturze topnienia 239°C; 3,3', 5,5'-czterobromo-2,2'-dwyhydroksybenzanilid o temperaturze topnienia 233°C i 3,5-dwubromo-3', 5'-dwuchloro-2,2'-dwyhydroksybenzanilid o temperaturze topnienia 240°C.

Przykład III. Do mieszaniny zawiesiny 21 części 2-amino-3,4,6-trójklorofenolu w 100 częściach toluenu dodaje się stopniowo 21 części chlorku 3,5-dwuchlorosalicyloilu, po czym miesza się całość w ciągu 16 godzin w temperaturze 100°C. Następnie ochładza się mieszaninę i odsąca, a osad rozcieńcza wodą, a potem 5-procentowym wodnym roztworem kwaśnego węglanu sodowego. Po przekrystalizowaniu uzyskanego osadu z o-dwuchlorobenzenu otrzymuje się 3,3', 5,5', 6'-pięciokloro-2,2'-dwyhydroksybenzanilid o temperaturze topnienia 224°C.

Przykład IV. Do roztworu 40 części 3,3', 5,5', 6,6'-sześciokloro-2,2'-dwyhydroksybenzanilidu w 300 częściach metanolu dodaje się 20 części sześciowodzianu piperazyny i utrzymuje się tę mieszaninę w temperaturze otoczenia do całkowitego strącenia osadu. Po odsączeniu mieszaniny, wypłukaniu osadu metanolem i wysuszeniu go, otrzymuje się monopiperazynową sól 3,3', 5,5', 6,6'-sześciokloro-2,2'-dwyhydroksybenzanilidu.

Przykład V. Mieszaninę 10,75 części kwasu 3,5,6-trójklorosalicylowego, 3,1 części chlorku tionylu i 50 części suchego benzenu ogrzewa się w ciągu 30 minut w temperaturze wrzenia, po czym dodaje się roztwór 4 części trójetylaminy i 7,2 części 2-amino-4,6-dwuchlorofenolu w 15 częściach suchego benzenu. Uzyskaną mieszaninę ogrzewa się w ciągu 12 godzin w temperaturze wrzenia, ochładza i ekstrahuje 100 częściami 5-procentowego wodnego roztworu wodorotlenku sodowego. Ekstrakt zakwasza się 5-procentowym kwasem solnym, a odsączony strącony osad płucze się kolejno wodą, nasyconym roztworem kwaśnego węglanu sodowego i kwasem octowym. Po przekrystalizowaniu osadu z kwasu octowego lodowatego, otrzymuje się 3,3', 5,5', 6'-pięciokloro-2,2'-dwyhydroksybenzanilid o temperaturze topnienia 209°C.

Przykład VI. Roztwór 48,6 części kwasu 3,5,6-trójklorosalicylowego i 35,6 części 2-amino-4,6-dwuchlorofenolu w 400 częściach suchego czterowodorofuranu ochładza się w kąpeli lodowej i miesza dodając w ciągu 2 godzin roztwór 40,8 części dwuimidu kwasu dwucykloheksylokarboksylowego w 100 częściach czterowodorofuranu, a uzyskaną mieszaninę miesza się przez dalsze 12 godzin w temperaturze 18°C i odsąca. Po odparowaniu przesącza do stanu suchego i przekrystalizowaniu osadu z kwasu octowego, otrzymuje się 3,3', 5,5', 6'-pięciokloro-2,2'-dwyhydroksybenzanilid o temperaturze topnienia 209°C.

Przykład VII. Mieszaninę 48,3 części kwasu 3,5,6-trójklorosalicylowego, 22 części chlorku tionylu i 400 części suchego toluenu miesza się i ogrzewa w ciągu 45 minut w temperaturze wrzenia, po czym oddestylowuje się toluen pod obniżonym ciśnieniem do uzyskania 1/3 pierwotnej objętości mieszaniny i dodaje się 25 części pirydyny i roztwór 35 części 2-amino-4,6-dwuchlorofenolu w 250 częściach ciepłego toluenu. Uzyskaną mieszaninę miesza się i ogrzewa w ciągu 16 godzin w temperaturze wrzenia, a następnie odparowuje pod obniżonym ciśnieniem do uzyskania 1/3 pierwotnej objętości, ochładza i odsąca. Po wypłukaniu osadu nasyconym roztworem kwaśnego węglanu sodowego i wodą, a następnie przekrystalizowaniu go z kwasu octowego, otrzymuje się 3,3', 5,5', 6'-pięciokloro-2,2'-dwyhydroksybenzanilid o temperaturze topnienia 209°C.

Przykład VIII. Mieszaninę 3,6 części 2-amino-4,6-dwuchlorofenolu, 5,8 części kwasu 3,5,6-trójklorosalicylowego i 40 części suchego toluenu miesza się i ogrzewa w temperaturze 90°—95°C dodając stopniowo w ciągu 45 minut 2,2 części chlorku tionylu, a następnie ogrzewa się mieszaninę, miesząc, w temperaturze wrzenia w ciągu 16 godzin, po czym odparowuje się ją pod obniżonym ciśnieniem, a osad ekstrahuje 40 częściami ciepłego etanolu. Do etanolowego ekstraktu dodaje się 10 części wody i 1 część aktywowanego węgla drzewnego, po czym odsąca się uzyskaną mieszaninę. Do przesącza dodaje się 20 części wody, odsąca się strącony osad i płucze się go nasyconym roztworem kwaśnego węglanu sodowego, a następnie wodą. Po przekrystalizowaniu z kwasu octowego, otrzymuje się 3,3', 5,5', 6'-pięciokloro-

-2,2'-dwyhydroksybenzanilid o temperaturze topnienia 209°C.

Przykład IX. Do 500 części metanolu dodaje się małymi porcjami 4,6 części sodu i do uzyskanego roztworu metanolanu sodowego w metanolu dodaje się 43,6 części 3,3', 5,5', 6,6'-sześciokloro-2,2'-dwyhydroksybenzanilidu. Następnie miesza się całość do rozpuszczenia się stałej substancji i po odparowaniu roztworu pod obniżonym ciśnieniem otrzymuje się stałą dwusodową sól 3,3', 5,5', 6,6'-sześciokloro-2,2'-dwyhydroksybenzanilidu.

Przykład X. Do roztworu 10 części dwusodowej soli 3,3', 5,5', 6,6'-sześciokloro-2,2'-dwyhydroksybenzanilidu w 100 częściach wody dodaje się roztwór 5 części chlorku wapniowego w 20 częściach wody i miesza się całość do całkowitego strącenia osadu. Po odsączeniu mieszaniny, wypłukaniu osadu wodą i wysuszeniu go w temperaturze 50°C, otrzymuje się wapniową sól 3,3', 5,5', 6,6'-sześciokloro-2,2'-dwyhydroksybenzanilidu.

Przykład XI. Postępując jak w przykładzie IV, lecz zastępując 43,6 części 3,3', 5,5', 6,6'-sześciokloro-2,2'-dwyhydroksybenzanilidu 40,1 częściami 3,3', 5,5', 6-pięciokloro-2,2'-dwyhydroksybenzanilidu, otrzymuje się białą stałą dwusodową sól 3,3', 5,5', 6-pięciokloro-2,2'-dwyhydroksybenzanilidu.

Przykład XII. Postępując jak w przykładzie V, lecz zastępując 10 części dwusodowej soli 3,3', 5,5', 6,6'-sześciokloro-2,2'-dwyhydroksybenzanilidu 9,2 częściami dwusodowej soli 3,3', 5,5', 6-pięciokloro-2,2'-dwyhydroksybenzanilidu, otrzymuje się białą stałą sól wapniową 3,3', 5,5', 6-pięciokloro-2,2'-dwyhydroksybenzanilidu.

Przykład XIII. Postępując jak w przykładzie VI, lecz zastępując 40 części 3,3', 5,5', 6,6'-sześciokloro-2,2'-dwyhydroksybenzanilidu 38 częściami 3,3', 5,5', 6-pięciokloro-2,2'-dwyhydroksybenzanilidu, otrzymuje się ciemnożółtą stałą monopiperazynową sól 3,3', 5,5', 6-pięciokloro-2,2'-dwyhydroksybenzanilidu.

Przykład XIV. Mieszaninę 10 części 3,5,6-trójklorosalicylanu 4-nitrofenylowego, 9,8 części 2-amino-4,6-dwuchlorofenolu i 120 części dwumetyloformamidu ogrzewa się w ciągu 20 godzin w temperaturze 100°C, a uzyskany roztwór wlewa się na ciepło do 1000 części lodu. Po przekrystalizowaniu strąconego osadu z kwasu octowego w obecności węgla zwierzęcego, otrzymuje się 3,3', 5,5', 6-pięciokloro-2,2'-dwyhydroksybenzanilid o temperaturze topnienia 209°C.

Stosowany jako związek wyjściowy 3,5,6-trójklorosalicylan 4-nitrofenylowy wytwarza się jak następuje:

Mieszaninę 12,1 części kwasu 3,5,6-trójklorosalicylowego, 7 części 4-nitrofenolu, 3,5 części pięciokloru fosforu i 75 części ksyleny ogrzewa się w ciągu 3,5 godziny w temperaturze wrzenia. Użyty roztwór utrzymuje się w ciągu 16 godzin w temperaturze 18°C, a następnie poddaje destylacji parowej. Po miareczkowaniu osadu wodnym roztworem kwaśnego węglanu sodowego i przekrystalizowaniu z benzenu, otrzymuje się 3,5,6-trójklorosalicylan 4-nitrofenylowy o temperaturze topnienia 178°C.

Przykład XV. Mieszaninę 3,6 części 3,5-dwubromosalicylanu 4-nitrofenylowego, 3 części 2-amino-4,6-dwuchlorofenolu i 90 części dwumetyloformamidu ogrzewa się w ciągu 20 godzin w temperaturze 100°C, po czym wlewa się ją na ciepło do 300 części lodu i po przekrystalizowaniu strąconego osadu z benzenu lub metanolu, otrzymuje się 3,5-dwubromo-3', 5'-dwuchloro-2,2'-dwyhydroksybenzanilid o temperaturze topnienia 240°C.

Stosowany jako związek wyjściowy 3,5-dwubromosalicylan 4-nitrofenylowy wytwarza się podobnie jak 3,5,6-trójklorosalicylan 4-nitrofenylowy w przykładzie XIV.

Przykład XVI. Mieszaninę 12 części kwasu 3,5,6-trójklorosalicylowego, 2,5 części trójkloru fosforu i 24 części toluenu ogrzewa się w ciągu 2 godzin w temperaturze wrzenia, po czym dodaje się 8 części 2-amino-4,6-dwuchlorofenolu i miesza się mieszaninę ogrzewając ją w ciągu 12 godzin w temperaturze wrzenia. Następnie ochładza się mieszaninę i odsącza, a osad płucze wodą i nasyconym wodnym roztworem kwaśnego węglanu sodowego. Po przekrystalizowaniu osadu z kwasu octowego otrzymuje się 3,3', 5,5', 6-pięciokloro-2,2'-dwyhydroksybenzanilid o temperaturze topnienia 209°—211°C.

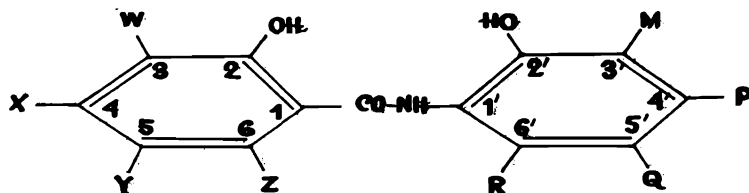
Przykład XVII. Mieszaninę 6 części kwasu 3,5,6-trójklorosalicylowego, 4 części trójkloru fosforu i 24 części toluenu ogrzewa się w ciągu 30 minut w temperaturze wrzenia, po czym dodaje się 8 części 2-amino-4,6-dwuchlorofenolu i miesza ją ogrzewa się mieszaninę w ciągu 16 godzin w temperaturze wrzenia, ochładza i odsącza. Po przekrystalizowaniu osadu z kwasu octowego, otrzymuje się 3,3', 5,5', 6-pięciokloro-2,2'-dwyhydroksybenzanilid o temperaturze topnienia 209°—211°C.

#### Zastrzeżenia patentowe

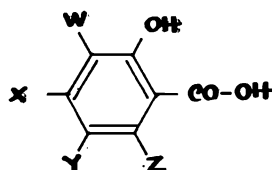
1. Sposób wytwarzania pochodnych benzanilidu o wzorze 1, w którym W, X, Y, Z, M, P, Q i R oznaczają atom wodoru, chloru lub bromu, przy czym nie więcej niż dwa spośród W, X, Y i Z i nie więcej niż dwa spośród M, P, Q i R oznaczają atom wodoru, przy czym W, Y, M i Q równocześnie nie mogą oznaczać atomu chloru, **znamienny tym**, że kwas karboksylowy o wzorze 2, w którym W, X, Y i Z mają wyżej podane znaczenie, lub reaktywną pochodną tego kwasu poddaje się reakcji z pochodną aminofenolu o wzorze 3, w którym M, P, Q i R mają wyżej podane znaczenie, a następnie otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sól.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika.
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że reakcję przyspiesza się przez ogrzewanie.
4. Sposób według zastrz. 1—3, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności zasady.
5. Sposób według zastrz. 1—4, **znamienny tym**, że jako reaktywną pochodną kwasu karboksylowego stosuje się jego halogenek, ester 4-nitrofenylowy lub ester 2,4,5-trójklorofenylowy.

6. Sposób według zastrz. 1—5, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności katalizatora nieorganicznego.
7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że

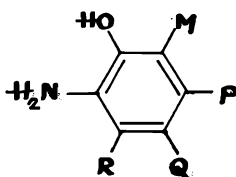
reakcję prowadzi się w obecności środka odwadniającego, na przykład dwuimidu kwasu N, N'-dwucykloheksylokarboksylowego.



WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3

BIBLIOTEKA  
Urząd Patentowy  
Polski Instytut Chemii