

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY

50335

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 02.VII.1963 (P 102 054)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 2 4 LIPCA 1967

Kl. 12 o, 16

MKP C 07 c

87/48

UKD

**Współtwórcy wynalazku
i
właściciele patentu:**

Tadeusz Syrowatka, Warszawa (Polska), Władysław Kostrzeński, Warszawa (Polska), Hanna Pobratyn, Warszawa (Polska), Józef Gackowski, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania 4-chloroanilidu kwasu 5-chlorosalicylowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 4-chloroanilidu kwasu 5-chlorosalicylowego przez kondensację 4-chloroaniliny z kwasem salicylowym i chlorowanie otrzymanego produktu kondensacji.

Z niemieckiego opisu patentowego Nr 597589 znane jest kondensowanie pochodnych aniliny z kwasami karboksylowymi w obecności tróchlorku fosforu lub chlorku tionylu w środowisku z obojętnego rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika.

Według wynalazku kondensację 4-chloroaniliny z kwasem salicylowym w obecności chlorku tionylu lub tróchlorku fosforu prowadzi się w środowisku z rozpuszczalnika o temperaturze wrzenia powyżej 100°, takiego jak toluen, ksylen lub wyższe homologi benzenu. Utworzony 4-chloroanilid kwasu salicylowego wyosabia się z oziębionej mieszaniny przez odsączenie i przekrystalizowuje z alkoholu etylowego. Otrzymany produkt zawiesza się w alkoholu metylowym i chloruje chlorem gazowym w temperaturze poniżej 40°, korzystnie koło 30° aż do pobrania stechiometrycznej ilości chloru, po czym nierozpuszczalny w alkoholu metylowym produkt chlorowania odsącza się, przemywa alkoholem etylowym i eterem i suszy.

Otrzymuje się 4-chloroanilid kwasu 5-chlorosalicylowego w postaci bezbarwnego proszku, o temperaturze topnienia 217—218° C z wydajnością prawie ilościową.

Przykłąd. W kolbie okrągłodennej o pojemności 6 litrów, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną umieszcza

2

się: 4000,0 g toluenu, 521,0 g 4-chloroaniliny, 552,4 g kwasu salicylowego i 190,0 g tróchlorku fosforu.

Kolbę ogrzewa się do wrzenia na łaźni olejowej. Po około 8 godzinach trwania syntezy, w momencie zaprzestania wydzielania się chlorowodoru, przerywa się ogrzewanie. Produkt syntezy wylewa się do dużej zlewki i pozostawia się do ostygnięcia.

Wydzieloną masę krystaliczną odsącza się na lejek sitowym, a następnie krystalizuje się z 5-krotnej ilości alkoholu etylowego. Otrzymuje się 770 g białych kryształów 4-chloroanilidu kwasu salicylowego o temperaturze topnienia 160—162°.

W kolbie trójszyjnej o pojemności 1 litra zaopatrzonej w mieszadło mechaniczne, chłodnicę zwrotną, termometr oraz rurkę do doprowadzania chloru, umieszcza się: 62,0 g 4-chloroanilidu kwasu salicylowego i 300,0 g alkoholu metylowego.

W czasie wprowadzania chloru technicznego z butli do układu, miesza się energicznie zawartość kolby. Kolbę chłodzi się z zewnątrz mieszaniną lodu z solą, utrzymując temperaturę w czasie trwania reakcji w granicach 10 — 20°. Doprowadzanie chloru przerywa się z chwilą uzyskania przyrostu ciężaru wynoszącego 24,4 g. Otrzymany produkt odsącza się, a następnie przemywa alkoholem etylowym i eterem. Wydajność produktu technicznego wynosi 85%. Temperatura topnienia po krystalizacji z alkoholu etylowego wynosi 216—218°.

Celem badań nad 4-chloroanilidem kwasu 5-chloro-

salicylowym w stosunku do prątków gruźlicy była konieczność znalezienia związku chemicznego działającego skutecznie na odmiany prątków gruźlicy opornych na leki stosowane powszechnie w chemoterapii gruźlicy to jest streptomycyny i hydrazidu kwasu izonikotynowego.

Na podstawie przeprowadzonych doświadczeń klinicznych z 4-chloroanilidem kwasu 5-chlorosalicylowego w gruźlicy płuc, stwierdzono, że preparat wykazuje działanie kliniczne w ciężkich przypadkach gruźlicy płuc. Podając 4-chloroanilid kwasu 5-chlorosalicylowego chorym wydającym prątki odporne na SM i INH, w niektórych przypadkach uzyskuje się trwałe odprątkowanie i całkowite wyleczenie. 4-chloroanilid kwasu 5-chlorosalicylowego jest dobrze znoszony przez chorych i nie wywiera ubocznego działania na wątrobę, nerki i układ krwiotwórczy.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania 4-chloroanilidu kwasu 5-chlorosalicylowego, **znamienny tym**, że kondensuje się w znany sposób 4-chloroanilinę z kwasem salicylowym w obecności tróchlorku fosforu lub chlorku tionylu w obojętnym rozpuszczalniku, przy czym jako środowisko reakcyjne stosuje się rozpuszczalnik o temperaturze wrzenia powyżej 100°C, taki jak toluen, ksylen lub wyższe homologe benzenu, a następnie wyosobniony i przekrystalizowany z alkoholu etylowego produkt kondensacji zawiesza się w alkoholu metylowym i chloruje w temperaturze poniżej 40°C, korzystnie około 30°C chlorem gazowym, aż do pobrania stechiometrycznej ilości chloru, po czym otrzymany 4-chloroanilid kwasu 5-chlorosalicylowego wyosabnia przez odsączenie, przemawia alkoholem etylowym i eterem i suszy.