

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

68 526

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 11.VII.1968 (P. 128 060)

Pierwszeństwo:

Opublikowano: 15.XII.1973

Kl. 12o,23/03

MKP C07c 143/74

UKD

Współtwórcy wynalazku: Jerry E. Robertson, Joseph K. Harrington

Właściciel patentu: Minnesota Mining and Manufacturing Company Saint Paul, Minnesota (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych benzoiloanilidów kwasów fluoroalki- losulfonowych, ewentualnie w postaci ich soli

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych benzoiloanilidów kwasów fluoroalki-
losulfonowych, ewentualnie w postaci ich soli, ma-
jących cenne właściwości fizjologiczne, a zwłaszcza
właściwości przeciwzapalne.

Znane jest stosowanie steroidów o właściwo-
ściach podobnych do właściwości kortizonu przy
leczeniu stanów zapalnych, na przykład przy scho-
rzeniach artretycznych. Są one wprawdzie sku-
teczne, ale równocześnie wywierają pewne dzia-
łania uboczne, zwłaszcza na układ wewnętrzny
wydzielania.

Nowe związki, otrzymywane sposobem według
wynalazku, nie mają charakteru steroidów i ich
podawanie nie wywołuje wyżej wymienionych nie-
korzystnych skutków ubocznych, właściwych ste-
roidom. Szczególnie cenną właściwością związków
wytwarzanych sposobem według wynalazku jest
ich względnie mała toksyczność i to, że nie wy-
wierają one niepożądanego działania na przewód
pokarmowy. Wiele związków otrzymywanych spo-
sobem według wynalazku ma również właściwości
przeciwgorączkowe i znieczulające.

Związki otrzymywane sposobem według wyna-
lazku są benzoiloanilidami kwasów fluoroalki-
losulfonowych lub fluoroalkilosulfonamidobenzofe-
nami o ogólnym wzorze 1, w którym R_f oznacza
grupę fluoroalkilową o 1—4 atomach węgla, mają-
cą co najmniej jeden atom fluoru związany z ato-

2

mem węgla alfa, a jeżeli ten atom węgla nie jest
związany z fluorem, wówczas co najmniej dwa ato-
my fluoru powinny być związane z atomem węgla
beta, przy czym grupa alkilowa w grupie R_f mo-
że mieć łańcuch rozgałęziony lub prosty i korzy-
stnie zawiera 1 lub 2 atomy węgla, Y i Y' są je-
dnakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru,
rodniki alkilowe o 1—4 atomach węgla, grupy al-
koksyłowe o 1—4 atomach węgla, grupy wodoro-
tlenowe lub chlorowce. Korzystnie jest, jeżeli gru-
pa fluoroalkilosulfonamidowa znajduje się w po-
zycji beta do grupy karbonylowej.

Sposobem według wynalazku, związki o wzorze
1 wytwarza się przez kondensację aminobenzofe-
nonu z halogenkiem lub bezwodnikiem fluoroalki-
losulfonyłu. Reakcja ta przebiega według sche-
matu podanego na rysunku. We wzorach wystę-
pujących w tym schemacie R_f , Y i Y' mają wy-
żej podane znaczenie, a X oznacza atom chlorow-
ca, korzystnie chloru albo fluoru lub odpowiednią
grupę bezwodnikową — $-\text{OSO}_2\text{F}_f$, w której R_f ma
wyżej podane znaczenie. Stosuje się w przybliżeniu
równoważne ilości reagentów i reakcję prowadzi
się w temperaturze -15°C do 150°C , w razie po-
trzeby pod zwiększonym ciśnieniem. Korzystnie jest
stosować środek wiążący wytwarzający się mocny
kwas, na przykład węglan lub wodorowęglan me-
talu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych,
albo trzeciorzędową aminę, na przykład pirydynę,
trójetyloaminę lub N,N-dwumetyloanilinę. Dodatek

tego środka nie jest jednak konieczny, a jego ilość może wahać się w szerokich granicach i zazwyczaj wystarcza nadmiar 10% w stosunku do ilości wymaganej teoretycznie do związania uwolnionego mocnego kwasu.

Kondensację prowadzi się zwykle w obecności odpowiedniego, obojętnego rozpuszczalnika organicznego, takiego jak na przykład chlorek metylenu, chloroform, czterochlorek węgla, benzen, toluen, 1,2-dwumetoksyetan eter bis-/2-metoksyetylowy/, acetonitryl, nitrometan, N,N-dwumetyloformamid itp. Mieszaninę poreakcyjną ekstrahuje się rozcieńczonym roztworem wodnym zasady, po czym z roztworu soli, rozpuszczalnej zazwyczaj w warstwie wodnej, wytrąca się produkt za pomocą kwasu mineralnego, na przykład kwasu solnego lub siarkowego i odsacza. Otrzymane produkty są krystalicznymi ciałami stałymi, które można łatwo oczyszczać, ogólnie biorąc przez ponowną krystalizację z wodnego roztworu alkoholu, z trójchloroetyleny, mieszaniny benzenu z heksanem itp.

Odmiana sposobu według wynalazku polega na tym, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym Y' oznacza grupę wodorotlenową a R_f i Y mają wyżej podane znaczenie w odpowiednich anilidach kwasów sulfonowych o wzorze 1, w którym Y' oznacza grupę alkoksylową a R_f i Y mają wyżej podane znaczenie, rozszczepia się znanymi sposobami grupę alkoksylową Y' przeprowadzając ją w grupę wodorotlenową. Grupę alkoksylową przeprowadza się w grupę wodorotlenową, korzystnie przez ogrzewanie w kwaśnym środowisku, na przykład z mieszaniną kwasu octowego i jodowodorem.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku mają charakter związków kwasowych, a to z uwagi na obecność kwasowego atomu wodoru przy atomie azotu w grupie anilidosulfonowej. W związku z tym tworzą one łatwo sole z substancjami zasadowymi, na przykład z metalami alkalicznymi lub z metalami ziem alkalicznych albo z aminami. Sole te wytwarza się łatwo, dodając do kwasowego związku stechiometryczną ilość zasady w roztworze w obojętnym rozpuszczalniku i z otrzymanego roztworu usuwa się rozpuszczalnik, na przykład przez odparowanie go pod zmniejszonym ciśnieniem. Sole stosuje się korzystnie do wyrobu preparatów, na przykład kapsulek do podawania doustnego.

Przy prowadzeniu reakcji sposobem według wynalazku jako bezwodniki lub halogenki fluoroalkilosulfonylowe stosuje się na przykład chlorek fluorometanosulfonylu, chlorek dwufluorometanosulfonylu, chlorek 2,2,2-trójfluorometanosulfonylu, chlorek 1,1,2,2-czterofluorometanosulfonylu, chlorek 2,2,3,3-czterofluoropropanosulfonylu, chlorek 2-wodoronadfluoropropanosulfonylu i wiele innych, wymienionych na przykład w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 2732398. Jako aminobenzofenony stosuje się znane związki tego typu lub te, które można wytwarzać przez redukcję znanych podstawionych nitrobenzofenów, na przykład 4-amino-1-chlorobenzofenon, 3-amino-4-fluo-

robenzofenon, 3-amino-5-bromobenzofenon, 3-amino-4'-etylobenzofenon, 3-amino-2'-etoksybenzofenon, 3-amino-4'-etoksybenzofenon itp.

Niżej podane przykłady wyjaśniają bliżej sposób według wynalazku, nie ograniczając jego zakresu. O ile nie zaznaczono, części podane w przykładach oznaczają części wagowe.

Przykład I. Wytwarzanie 3-benzoilanilidu kwasu fluorometanosulfonowego. Mieszaninę 8,7 g (0,72 mola) N,N-dwumetyloaniliny, roztworu 12,8 g (0,065 mola) 3-aminobenzofenonu w 50 ml chlorku metylenu, 8,6 g (0,065 mola) chlorku fluorometanosulfonylu o temperaturze wrzenia 138—141°C i 200 ml chlorku metylenu utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu nocy w kolbie o pojemności 500 ml, wyposażonej w chłodnicę zwrotną, a następnie chłodzi, przemywa dwukrotnie 500 ml 10% kwasu solnego i suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu. Rozpuszczalnik odparowuje się i oleistą pozostałość suszy w ciągu 3 godzin w suszarce próżniowej, otrzymując stosunkowo czysty produkt krystaliczny o temperaturze topnienia 116—119°C. Produkt ten rozpuszcza się w 300 ml 10% roztworu wodnego wodorotlenku sodowego, ogrzewa, dodaje aktywowanego węgla i zakwasza stężonym kwasem solnym do wartości pH 1. Początkowo powstaje olej, który szybko krystalizuje, dając stały produkt o temperaturze topnienia 115—117°C. Po przekrystalizowaniu z 95% etanolu otrzymuje się analitycznie czysty 3-benzoilanilid kwasu fluorometanosulfonowego o temperaturze topnienia 117—120°C.

Analiza produktu.

Obliczono dla wzoru C₁₄H₁₂FNO₃S: 57,3% C i 4,1% H
Znaleziono: 57,7% C i 4,1% H

Przykład II. Wytwarzanie 3-benzoilanilidu kwasu dwufluorometanosulfonowego. W kolbie o pojemności 1 litra, wyposażonej w chłodnicę zwrotną, umieszcza się 0,1 mola 3-aminobenzofenonu, 10 ml pirydyny, 0,1 mol chlorku dwufluorometanosulfonylu i 400 ml benzenu. Mieszaninę tę ogrzewa się w ciągu 72 godzin w temperaturze 50—55°C i następnie ekstrahuje 10% roztworem wodnym wodorotlenku sodowego. Po zakwaszeniu alkalicznej warstwy wytrąca się stały produkt, który przekrystalizowuje się z mieszaniny trójchloroetyleny z heksanem, otrzymując czysty 3-benzoilanilid kwasu dwufluorometanosulfonowego o temperaturze topnienia 99—100,5°C.

Analiza produktu.

Obliczono dla wzoru C₁₄H₁₁F₂NO₃S:
54,1% C, 3,6% H i 4,4% N
Znaleziono: 53,9% C, 3,6% H i 4,4% N

Przykłady III—XVIII. Postępując w sposób opisany w przykładzie I lub II i stosując odpowiednie, znane chlorki fluoroalkilosulfonylu i podstawione aminobenzofenony, otrzymuje się związki podane w tablicy 1.

Tablica 1

Nr przy- kładu	Otrzymany związek	Temperatura topnienia
1	2	3
III	2-benzoilooanilid kwasu dwufluorometanosulfonowego	79,5— 81°C
IV	3-/4-metylobenzoilo/- -anilid kwasu dwufluorometanosulfonowego	119 —121°C
V	3-/4-chlorobenzoilo/- -anilid kwasu dwufluorometanosulfonowego	127 —129°C
VI	3-/4-metoksybenzoilo/- -anilid kwasu fluoro- metanosulfonowego	116,5—118,5°C
VII	3-benzoilo-4-chloroani- lid kwasu dwufluoro- metanosulfonowego	99 —102°C
VIII	3-benzoilo-4-chloroani- lid kwasu monofluoro- metanosulfonowego	113 —116°C
IX	4-benzoilooanilid kwasu dwufluorometanosulfonowego	124,5—126,5°C
X	2-benzoilooanilid kwasu fluorometanosulfonowego	74,5— 75,5°C
XI	3-/4-chlorobenzoilo/- -anilid kwasu fluoro- metanosulfonowego	118 —120°C
XII	3-/4-n-butoksybenzo- ilo/-anilid kwasu flu- orometanosulfonowego	113 —117°C
XIII	3-/4-III-rzęd.-butylo- benzoilo/-anilid kwasu fluorometanosulfono- wego	102 —105°C
XIV	3-/4-fluorobenzoilo/- -anilid kwasu dwuflu- orometanosulfonowego	80 — 84°C
XV	3-/4-fluorobenzoilo/- -anilid kwasu fluoro- metanosulfonowego	127 —129,5°C
XVI	3-/4-hydroksybenzoilo/- -anilid kwasu dwuflu- orometanosulfonowego	150 —152°C
XVII	2-benzoilo-4-chloroani- lid kwasu dwufluoro- metanosulfonowego	98 —100°C
XVIII	2-benzoilo-4-chloro- anilid kwasu monoflu- orometanosulfonowego	88 — 89,5°C

Przykład XIX. Wytwarzanie soli sodowej 3-benzoilooanilidu kwasu dwufluorometanosulfonowego. Do roztworu 12,21 g (0,305 mola) wodorotlenku sodowego w 300 ml wody dodaje się 95 g (0,305 mola) 3-benzoilooanilidu kwasu dwufluorometanosulfonowego i miesza aż do całkowitego rozpuszczenia się, otrzymując roztwór o wartości pH 7,2 mierzonej czułym papierkiem wskaźniko-

wym. Po odporowaniu wody otrzymuje się ciało stałe o żółtym zabarwieniu. Produkt ten rozpuszcza się w około 200 ml eteru dwumetylowego glikolu dwuetylowego i dodaje węgla aktywowanego.

Po odsączeniu, klarowny roztwór wkrapla się mieszając do 5 litrów eteru etylowego, odsącza wydzielone kryształy, przemywa 4 litrami eteru etylowego i suszy. Otrzymuje się analitycznie czystą sól sodową 3-benzoilooanilidu kwasu dwufluorometanosulfonowego, która topnieje w temperaturze 232°C z objawami rozkładu.

Analiza produktu.

Obliczono dla wzoru $C_{14}H_{10}F_2NaNO_3S$:

50,45% C i 3,05% H
Znaleziono: 50,6 % C i 3,2 % H

Postępując analogicznie, lecz stosując inne wodorotlenki metali alkalicznych lub metali ziem alkalicznych, otrzymuje się inne sole. Sole amin otrzymuje się stosując alkoholowe roztwory stechiometrycznych ilości aminy, na przykład sól dwuetanoluaminoetanolu.

Przykład XX. Wytwarzanie 3-/4-metoksybenzoilo/-anilidu kwasu dwufluorometanosulfonowego. W kolbie o pojemności 1 litra, wyposażonej w chłodnicę zwrotną umieszcza się 56,8 g (0,25 mola) 3-amino-4'-metoksybenzofenonu, 26,5 g (0,30 mola) N,N-dwumetyloaniliny, 37,8 g (0,25 mola) chlorku dwufluorometanosulfonylu i 350 ml chlorku metylenu. Mieszaninę utrzymuje się we wrznięciu w ciągu 36 godzin i następnie ekstrahuje rozcieńczonym roztworem wodnym wodorotlenku sodowego. Wyciąg oczyszcza się węglem aktywowanym i zakwasza, otrzymując stały produkt, który przemywa się gorącym heptanem i przekrystalizowuje z mieszaniny czterochlorku węgla z heksanem. Otrzymuje się analitycznie czysty 3-/4-metoksybenzoilo/-anilid kwasu dwufluorometanosulfonowego o temperaturze topnienia 118—120°C.

Analiza produktu.

Obliczono dla wzoru $C_{15}H_{13}F_2NO_4S$:

52,8% C, 3,9% H i 4,1% N
Znaleziono: 52,6% C, 3,9% H i 4,2% N

Przykład XXI. Wytwarzanie 3-benzoilooanilidu kwasu 2,2,2-trójkfluoroetanossulfonowego. W kolbie o pojemności 1 litra umieszcza się 29,6 g (0,15 mola) 3-aminobenzofenonu, 9,2 g (0,05 mola) chlorku 2,2,2-trójkfluoroetanossulfonylu i 25 ml chlorku metylenu i pozostawia na okres 1 godziny i wytrząsa co pewien czas. Mieszaninę reakcyjną płucze się rozcieńczonym kwasem solnym w celu usunięcia nadmiaru 3-aminobenzofenonu i odparowuje rozpuszczalnik otrzymując stałą pozostałość. Po przekrystalizowaniu tej pozostałości z trójkchloroetylenem i wysuszeniu otrzymuje się analitycznie czysty 3-benzoilooanilid kwasu 2,2,2-trójkfluoroetanossulfonowego o temperaturze topnienia 105,5—107°C.

Analiza produktu.

Obliczono dla wzoru $C_{15}H_{12}F_3NO_3S$:

52,5% C, 3,5% H i 4,1% N
Znaleziono: 52,7% C, 3,7% H i 4,1% N

Przykład XXII. Wytwarzanie 3-/4-metylobenzoilo/-anilidu kwasu fluorometanosulfonowego.

W kolbie o pojemności 500 ml, wyposażonej w chłodnicę zwrotną, umieszcza się 10,5 g (0,05 mola) 3-amino-4'-metylobenzofenonu, 6,7 g (0,055 mola) N,N-dwumetyloaniliny, 0,6 g (0,05 mola) chlorku fluorometano-sulfonylu i 150 ml chlorku metyle-
nu. Mieszaninę tę utrzymuje się w stanie wrze-
nia w ciągu 20 godzin, po czym odparowuje chlo-
rek metylenu i pozostałość ekstrahuje rozcieńczo-
nym roztworem wodnym wodorotlenku sodowego.
Alkaliczny ekstrakt przemywa się eterem etylo-
wym, oczyszcza węglem drzewnym i zakwasza.
Wytrącony stały produkt przekrystalizowuje się
z rozcieńczonego etanolu, otrzymując analitycznie
czysty 3-4-metylobenzoilo/-anilid kwasu fluoro-
metanosulfonowego, topniejący w temperaturze
118—120°C.

Analiza produktu.

Obliczono dla wzoru $C_{15}H_{14}FNO_3S$:

58,7% C, 4,6% H i 4,6% N

Znaleziono:

58,8% C, 4,8% H i 4,5% N

Przykład XXIII. Wytwarzanie 3-benzoiloani-
du kwasu nadfluoroetanosulfonowego. W autokla-
wie systemu Parr, o pojemności 300 ml, umieszcza
się 9,85 g (0,05 mola) 3-aminobenzofenonu, 150 ml
trójetyloaminy i 10,1 g (0,05 mola) fluorku nad-
fluoroetanosulfonylu. Mieszaninę tę ogrzewa się w
temperaturze 90—100°C w ciągu 24 godzin, a na-
stępnie odparowuje trójetyloaminę, otrzymując
olej, który rozpuszcza się w benzynie, przemywa
roztwór rozcieńczonym roztworem kwasu solnego
i ekstrahuje rozcieńczonym wodorotlenkiem sodo-
wym. Po zakwaszeniu kwasem solnym otrzymuje
się ciało stałe, z którego po przekrystalizowaniu
z rozcieńczonego etanolu otrzymuje się 3-benzoilo-
anilid kwasu nadfluorosulfonowego o barwie bia-
łej i temperaturze topnienia 95—97°C.

Analiza produktu.

Obliczono dla wzoru $C_{15}H_{10}F_5NO_3S$:

47,5% C, 2,7% H i 3,7% N

Znaleziono:

47,7% C, 2,8% H i 3,7% N

Przykład XXIV—XXVIII. Postępując w spo-
sób analogiczny do opisanego w przykładach XX—
XXIII, lecz stosując jako produkty wyjściowe in-
ne bezwodniki i chlorki polifluoroalkilosulfonylo-
we, otrzymuje się następujące związki:

Przykład XXIV. 3-benzoiloanilid kwasu 1,1,
2,2-czterofluoroetanosulfonowego.

Przykład XXV. 3-benzoiloanilid kwasu 1,1,
3-trójwodoronadfluoropropanosulfonowego.

Przykład XXVI. 3-benzoiloanilid kwasu nad-
fluorometanosulfonowego.

Przykład XXVII. 3-benzoiloanilid kwasu 2-
-wodoronadfluoropropanosulfonowego.

Przykład XXVIII. 3-benzoiloanilid kwasu
nadfluoroizopropanosulfonowego.

Przykład XXIX. Wytwarzanie 3-benzoilo-
anilidu kwasu trójfluorometanosulfonowego. W kol-
bie trójszyjnej o pojemności 1 litra, wyposażonej
w chłodnicę, wkraplacz, termometr i rurkę do do-
prowadzenia azotu do przemywania, umieszcza się
59,8 g (0,304 mola) 3-aminobenzofenonu, 50,4 ml
trójetyloaminy i 400 ml chloroformu. Do otrzyma-
nej mieszaniny wkrapla się bezwodnik kwasu trój-
fluorometanosulfonowego, utrzymując mieszaninę

w temperaturze 10—25°C przez chłodzenie w ła-
źni lodowej. Następnie miesza się w temperaturze
pokojowej w ciągu 2 godzin, przemywa roztwór
rozcieńczonym kwasem solnym i ekstrahuje 10%
roztworem wodnym wodorotlenku sodowego. Wy-
ciąg przemywa się chloroformem aż do uzyskania
klarownych popłuczyn, oczyszcza węglem aktywo-
wanym i zakwasza stężonym kwasem solnym do
wartości pH 1. Wytrącony produkt odsącza się,
płucze wodą i suszy, a następnie przekrystalizowu-
je z heksanem, otrzymując analitycznie czysty 3-
benzoiloanilid kwasu trójfluorometanosulfonowe-
go topniejący w temperaturze 99—101°C.

Analiza produktu.

Obliczono dla wzoru $C_{14}H_{10}F_3NO_3S$:

51,1% C i 3,1% H

Znaleziono:

51,3% C i 3,2% H

Przykłady XXX—LIII. Postępując w sposób
analogiczny do opisanego w przykładzie XXIX,
lecz stosując jako materiał wyjściowy inne amino-
benzofenony, otrzymuje się następujące związki
wymienione w tablicy 2.

Tablica 2

Nr przy- kładu	Nazwa związku	Temperatura topnienia
1	2	3
XXX	2-benzoiloanilid kwasu trójfluorometanosulfo- nowego	98 —100°C
XXXI	4-benzoiloanilid kwasu trójfluorometanosulfo- nowego	136 —137°C
XXXII	3-4-metylobenzoilo/- -anilid kwasu trójflu- orometanosulfonowego	129,5—131,5°C
XXXIII	3-4-metoksybenzoilo/- -anilid kwasu trójflu- orometanosulfonowego	122,5—124,5°C
XXXIV	3-4-fluorobenzoilo/- -anilid kwasu trójflu- orometanosulfonowego	134 —136°C
XXXV	3-4-chlorobenzoilo/- -anilid kwasu trójflu- orometanosulfonowego	123,5—125,5°C
XXXVI	5-benzoilo-2-chloroani- lid kwasu trójfluorome- tanosulfonowego	102 —103°C
XXXVII	3-benzoilo-5-chloroani- lid kwasu trójfluorome- tanosulfonowego	114 —116°C
XXXVIII	3-benzoilo-4-chloroani- lid kwasu trójfluorome- tanosulfonowego	106 —108°C
XXXIX	3-benzoilo-2-chloroani- lid kwasu trójfluorome- tanosulfonowego	92 — 93°C
XL	4-2-chlorobenzoilo/- -anilid kwasu trójflu- orometanosulfonowego	114,5—146,5°C

1	2	3
XLI	4-/3-chlorobenzoilo/- -anilid kwasu trójfluorometanosulfonowego	139 — 141°C
XLII	4-/4-chlorobenzoilo/- -anilid kwasu trójfluorometanosulfonowego	145 — 147°C
XLIII	3-benzoilo-2-metylo- anilid kwasu trójfluorometanosulfonowego	119 — 121°C
XLIV	5-benzoilo-2-metylo- anilid kwasu trójfluorometanosulfonowego	84 — 85°C
XLV	3-benzoilo-5-metylo- anilid kwasu trójfluorometanosulfonowego	94 — 96°C
XLVI	3-/3-metylobenzoilo/- -anilid kwasu trójfluorometanosulfonowego	91 — 93°C
XLVII	2-/3-metylobenzoilo/- -anilid kwasu trójfluorometanosulfonowego	92 — 93°C
XLVIII	3-/4-hydroksybenzoilo/- -anilid kwasu trójfluorometanosulfonowego	156 — 158°C
XLIX	3-/2,3-dwumetoksybenzoilo/-anilid kwasu trójfluorometanosulfonowego	121,5 — 124°C
L	4-chloro-3-/4-metylobenzoilo/-anilid kwasu trójfluorometanosulfonowego	88 — 90°C
LI	4-chloro-3-/4-metoksybenzoilo/-anilid kwasu trójfluorometanosulfonowego	89 — 90°C
LII	4-chloro-3-/4-chlorobenzoilo/-anilid kwasu trójfluorometanosulfonowego	82 — 83°C
LIII	4-chloro-3-/4-fluorobenzoilo/-anilid kwasu trójfluorometanosulfonowego	133 — 134°C

Przykład LIV. Wytwarzanie 3-benzoilo-4-hydroksyanilidu kwasu trójfluorometanosulfonowego. Mieszaninę 20 ml lodowatego kwasu octowego, 7 ml 55% roztworu kwasu jodowodorowego i 1,8 g (5 milimoli) anilidu kwasu 3-benzoilo-4-metoksytrójfluorometanosulfonowego utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, po czym otrzymaną mieszaninę wlewa na lód i ekstrahuje chloroformem. Warstwę organiczną odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując stałą pozostałość o barwie żółtej. Produkt przekrystalizowuje się z mieszaniny benzenu z cykloheksanem, otrzymując anilid kwasu 3-benzoilo-4-hydroksyanilidu kwasu trójfluorometanosulfonowego o barwie jasnożółtej, topniejący w temperaturze 133—136°C.

Analiza produktu.

Obliczono dla wzoru $C_{14}H_{10}F_3NO_4S$:

48,7% C, 2,9% H, 4,1% N

Znaleziono:

49,1% C, 2,9% H, 4,0% N

5 Przykłady LV—LX. Postępując w sposób opisany w przykładzie LIV, lecz stosując odpowiednie anilidy, otrzymuje się związki podane w tablicy 3.

10 Tablica 3

Nr przy- kładu	Nazwa związku	Temperatura topnienia
1	2	3
15 LV	3-/4-hydroksybenzoilo/-anilid kwasu trójfluorometanosulfonowego	156 — 158°C
20 LVI	3-/3-hydroksybenzoilo/-anilid kwasu trójfluorometanosulfonowego	169 — 172°C
25 LVII	5-benzoilo-2-hydroksyanilid kwasu trójfluorometanosulfonowego	178 — 181°C
30 LVIII	3-benzoilo-5-hydroksyanilid kwasu trójfluorometanosulfonowego	128 — 130°C
35 LIX	3-benzoilo-2-hydroksyanilid kwasu trójfluorometanosulfonowego	86 — 88°C
LX	3-/2-hydroksybenzoilo/-anilid kwasu trójfluorometanosulfonowego	131 — 133°C

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku, jak również ich sole, skutecznie przeciwdziałają stanom zapalnym, a niektóre z nich mają także właściwości znieczulające i przeciwgorączkowe. Próby przeprowadzone znanymi sposobami, a mianowicie metodą badania obrzęku łapy szczura i metodą rumieniowego badania nogi świnki morskiej, wykazują, że wiele związków o wzorze 1 i ich soli w jednorazowych dawkach 200 mg/kg lub nawet mniejszych zapobiega obrzękowi w 30—35% i hamuje rumień w 35—40%, podczas gdy aspiryna, stosowana szeroko jako środek przeciwzapalny, użyta w dawkach 150 mg/kg hamuje obrzęk łapy szczura w stopniu nieznacznym.

Zastrzeżenia patentowe

55 1. Sposób wytwarzania nowych benzoiloanilidów kwasów fluoroalkilosulfonowych o ogólnym wzorze 1, w którym R_f oznacza grupę fluoroalkilową o 1—4 atomach węgla, mającą co najmniej jeden atom fluoru związany z atomem węgla alfa albo jeżeli ten atom węgla nie jest związany z fluorem, wówczas co najmniej 2 atomy fluoru są związane z atomem węgla beta, a Y i Y' są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru, grupę wodorotlenową, atom chlorowca albo rodnik alkilowy lub

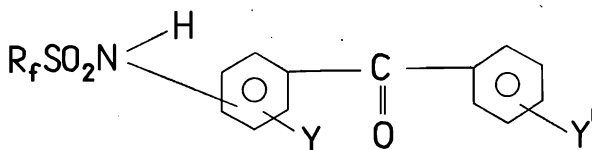
alkoksylowy o 1—4 atomach węgla, ewentualnie w postaci ich farmakologicznie dopuszczalnych soli, **znamienny tym**, że aminobenzofenon o ogólnym wzorze 2, w którym Y i Y' mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z halogenkiem lub bezwodnikiem kwasu fluoroalkilosulfonowego o ogólnym wzorze R_fSO_2X , w którym R_f ma wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chlorowca, korzystnie chloru lub fluoru, albo ugrupowanie bezwodnikowe o wzorze $-OSO_2R_f$, w którym R_f ma wyżej podane znaczenie, przy czym reakcję tę prowadzi się w temperaturze -15 do $150^\circ C$, ewentualnie pod zwiększonym ciśnieniem, korzystnie w obecności środka wiążącego powstający w czasie reakcji mocny kwas, w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego i produkt reakcji wyosabia się z mieszaniny poreakcyjnej w postaci soli lub w postaci związku o charakterze kwasowym, przez wytrącenie z roztworu soli za pomocą kwasu, zwłaszcza mocnego kwasu mineralnego, po czym otrzymany produkt ewentualnie przeprowadza się w farmakologicznie dopuszczalną sól,

poddając go reakcji ze stechiometryczną ilością zasady w roztworze w rozpuszczalniku.

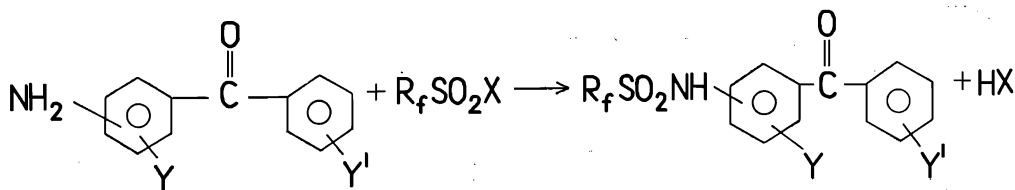
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym Y' oznacza grupę wodorotlenową, a R_f i Y mają znaczenie podane w zastrz. 1, w anilidach kwasów sulfonowych o wzorze 1, w którym Y' oznacza grupę alkoksylową, a R_f i Y mają wyżej podane znaczenie, grupę alkoksylową Y' przeprowadza się w grupę wodorotlenową znanyymi sposobami, korzystnie przez ogrzewanie w kwaśnym środowisku.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się halogenek lub bezwodnik kwasu fluoroalkilosulfonowego o ogólnym wzorze R_fSO_2X , w którym X ma znaczenie podane w zastrz. 1, a R_f oznacza grupę $-HCF_2$.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się halogenek lub bezwodnik kwasu fluoroalkilosulfonowego o wzorze R_fSO_2X , w którym X ma znaczenie podane w zastrz. 1, a R_f oznacza grupę $-H_2CF$.



Wzór 1



Wzór 2

Schemat

ERRATA

Łam 2, wiersz 21

jest: — OSO_2F_f

powinno być: — OSO_2R_f