



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 27.12.74 (P. 176891)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 03.07.76

Opis patentowy opublikowano: 25.04.1978

MKP C07c 83/08

Int. Cl.²
C07C 83/10

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Richter Gedeon Vegyeszeti Gyar R.T.,
Budapeszt (Węgry)

Sposób wytwarzania nowych podstawionych pochodnych kwasu -aminoksyhydroksamowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych podstawionych pochodnych kwasu α -aminoksyhydroksamowego. Związki te nadają się zwłaszcza, jako środki tuberkulostatyczne.

W brytyjskim opisie patentowym nr 1 322 987 opisane są liczne tuberkulostatyczne kwasy α -aminoksyhydroksamowe o wolnej lub podstawionej grupie aminoksylowej.

Reakcja kwasów α -aminoksykarboksylowych ze związkami karbonyłowymi jest już od dawna znana dla celów analitycznych (M. Anchel, R. Schoenheimer, J. Biol. Chem. 114 (1936), 539). Podczas badania wytworzonych w tej reakcji zasad Schiffa na ich działanie biologiczne okazało się, że niektóre z tych pochodnych wywierają wpływ na wzrost roślin (M. S. Newmann i inni, J. Am. Chem. Soc., 69 (1947), 718), podczas gdy inne wykazują działanie w rodzaju witaminy K (brytyjski opis patentowy nr 621 934).

Bez bliższego podawania działania biologicznego opisał A. Richardson (J. Med. Chem., 7 (1964) 824) niektóre aldoksyminy i ketoksyminy kwasu aminoksyoctowego oraz ich estry, a K. Undheim (Acta Chemica Scandinavica, 19 (1965), 317) opisał zasady Schiffa niektórych kwasów α -aminoksykarboksylowych w związku z badaniami nad półsyntetycznymi pochodnymi penicyliny.

Podczas badania bakteriostatycznego działania zasad Schiffa kwasów aminoksykarboksylowych stwierdzono (E. Testa i inni, Helvetica Chimica

2

Acta 46, (1963), 766), że na działania na różne mikroorganizmy korzystnie wpływa obecność wolnej grupy aminoksylowej.

G. P. Ellis i G. B. West (Progress in Medicinal Chemistry, Londyn, Butterworths, tom 5 (1967), str. 348), przez których zbadana została bakteriostatyczna czynność związków zawierających grupę nitrofurfurylidenową, nie podają, aby związki te wykazywały działanie przeciwko mikroorganizmom powodującym gruźlicę.

Stwierdzono nieoczekiwanie, że pewne związki zawierające grupę aminoksylową w postaci oksymów utworzonych z aldehydami lub ketonami wykazują wartościowe działanie lecznicze.

Związki te stanowią podstawione pochodne kwasu α -aminoksyhydroksamowego o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza grupę cykloalkilidenową albo grupę metylenową podstawioną podstawionym ewentualnie rodnikiem fenyłowym lub ewentualnie podstawionym, zawierającym tlen rodnikiem heterocyklicznym, R oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—5 atomach węgla, a Y oznacza rodnik alkilowy o 1—15 atomach węgla albo ewentualnie podstawiony rodnik fenyłowy lub benzyłowy.

Grupa cykloalkilidenowa stanowiąca podstawnik X oznacza korzystnie grupę o 4—6 atomach węgla, zwłaszcza grupę cyklopentylidenową lub cykloheksylidenową.

W przypadku, gdy X oznacza grupę metylenową podstawioną zawierającym tlen rodnikiem heterocyklicznym, to ten rodnik heterocykliczny zawierający tlen posiada korzystnie 5 lub 6 członów w pierścieniu. Jeżeli podstawnik X oznacza grupę metylenową podstawioną ewentualnie podstawionym rodnikiem fenyłowym lub ewentualnie podstawionym, zawierającym tlen rodnikiem heterocyklicznym, to jako podstawniki rodnika fenyłowego lub zawierającego tlen rodnika heterocyklicznego występują korzystnie jedna lub kilka grup nitrowych. Grupa metylenowa podstawiona ewentualnie podstawionym zawierającym tlen rodnikiem heterocyklicznym oznacza, zwłaszcza grupę furfurylidenową lub nitrofurfurylidenową.

Rodnik alkilowy stanowiący podstawnik R oznacza korzystnie rodnik o 1—3, zwłaszcza o 1 lub 2 atomów węgla. W przypadku, gdy R ma znaczenie inne niż wodór, związki zawierają asymetryczny atom węgla.

Rodnik alkilowy stanowiący podstawnik Y zawiera korzystnie 1—12 atomów węgla i oznacza, zwłaszcza rodnik etylowy, propylowy, butylowy, pentyłowy lub n-dodecylowy. W przypadku, gdy Y oznacza podstawiony rodnik benzylowy, jako podstawniki występują korzystnie 1 lub więcej atomów chlorowca, zwłaszcza chloru, bromu lub jodu.

Według wynalazku wytwarza się korzystnie związki takie, jak N-[N'-(furfuryliden)-aminoksyacetylo]-O-(n-dodecyl)-hydroksyloamina, N-[N'-(5-nitrofurfuryliden)-aminoksyacetylo]-O-(4-chlorobenzyl)-hydroksyloamina, N-[N'-(5-nitrofurfuryliden)-aminoksyacetylo]-O-(n-dodecyl)-hydroksyloamina, N-[N'-(5-nitrofurfuryliden)-D- α -aminoksybutyrylo]-O-(4-chlorobenzyl)-hydroksyloamina, N-[N'-(5-nitrofurfuryliden)-aminoksyacetylo]-O-(benzyl)-hydroksyloamina i N-[N'-(cyklopentyliden)-aminoksyacetylo]-O-(4-chlorobenzyl)-hydroksyloamina.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku można przetwarzać do postaci leku zawierającego

jeden lub kilka związków o wzorze 1 jako substancję czynną, korzystnie wraz ze znanymi nośnikami i substancjami pomocniczymi.

Związki o wzorze 1 mają wartościowe działanie farmakologiczne. Stanowią one, zwłaszcza wartościowe, środki tuberkulostatyczne, działające przeciwko różnym rodzajom *Mycobacterium tuberculosis*. Największe znaczenie mają związki zawierające grupę 5-nitrofurfurylidenową, ponieważ działają również przeciwko odpornym rodzajom szczepu *Mycobacterium tuberculosis*.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku bada się in vitro na pożywkę zawierającą 2,5% albuminy. Pożywkę zawierającą badany związek szczepi się 0,01 mg świeżej hodowli bakterii, po czym prowadzi hodowlę w temperaturze 37°C w ciągu 3 tygodni i następnie ustala wartości hamujące. Badaniu poddano następujące szczepy bakterii: *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇R_v, *Mycobacterium tuberculosis* odporny na hydrazyd kwasu izonikotynowego (INH_{res}), *Mycobacterium tuberculosis* odporny na Streptomycynę (Strepto_{res}) i *Mycobacterium kansasii*. Wyniki badań mikrobiologicznych zebrane są w poniższej tablicy, w której zastosowane skróty nazw poszczególnych bakterii odpowiadają wyżej wymienionym.

Jak wynika z powyższego związki otrzymywane sposobem według wynalazku mają wybitne właściwości tuberkulostatyczne.

Związki o wzorze 1 można stosować w postaci zwykłych preparatów leczniczych, takich jak tabletki, drażetki, roztwory iniekcyjne, zawiesiny, roztwory do infuzji lub czopki, korzystnie doustnie i/lub pozajelitowo. Korzystna dawka dzienna dla ssaków wynosi około 2—80 mg/kg, zwłaszcza 15—60 mg/kg, przy czym korzystnie podaje się ją w mniejszych dawkach cząstkowych 2—4 razy dziennie lub w postaci o przedłużonym działaniu.

Sposób wytwarzania związków o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane

Tablica

Związek	Wartości hamujące w γ/cm^3			
	H ₃₇ R _v	INH _{res}	Strepto _{res}	<i>Mycobacterium kansas</i>
N-[N'-(5-nitrofurfuryliden)-aminoksyacetylo]-O-(n-dodecyl)-hydroksyloamina	0,1—1,0	0,1—1,0	0,01—0,1	0,1—1,0
N-[N'-(5-nitrofurfuryliden)-aminoksyacetylo]-O-(4-chlorobenzyl)-hydroksyloamina	10—25	10—25	1—5	10—25
N-[N'-(5-nitrofurfuryliden)-D- α -aminoksybutyrylo]-O-(4-chlorobenzyl)-hydroksyloamina	10—25	10—25	5—10	10—25
N-[N'-(5-nitrofurfuryliden)-aminoksyacetylo]-O-(benzyl)-hydroksyloamina	10—25	10—25	5—10	25—50
N-[N'-(furfuryliden)-aminoksyacetylo]-O-(n-dodecyl)-hydroksyloamina	10—25	10—25	10—25	10—25
N-[N'-(cyklopentyliden)-aminoksyacetylo]-O-(4-chlorobenzyl)-hydroksyloamina	25—50	25—50	25—50	25—50

znaczenie, polega według wynalazku na tym, że pochodną kwasu α -aminoksyhydroksamowego o ogólnym wzorze 2, w którym R i Y mają znaczenie wyżej podane, albo jej sól addycyjną z kwasem poddaje się reakcji z oksazwiązkiem o ogólnym wzorze 3, w którym X ma znaczenie wyżej podane.

Wytworzone sposobem według wynalazku związki o wzorze 1 można wyodrębnić i oczyszczać w znany sposób.

Reakcję prowadzi się korzystnie w rozpuszczalniku, w temperaturze 0–40°C, zwłaszcza w temperaturze pokojowej.

Jako związek wyjściowy można stosować związek optycznie czynny. W zależności od zastosowanego związku wyjściowego związki otrzymywane sposobem według wynalazku posiadające węgiel asymetryczny mogą występować jako racematy lub jako antypody optycznie czynne. Otrzymane racematy można rozszczepiać na antypody optyczne, w znany sposób, na przykład drogą tworzenia diastereometrycznych par soli.

Reakcję prowadzi się korzystnie w obecności nieorganicznego środka wiążącego kwas albo aminy trzeciorzędowej.

Reakcję związku o wzorze 2 względnie jego soli addycyjnych z kwasem z odpowiednim oksozwiązkiem o wzorze 3 prowadzi się korzystnie w środowisku organicznego rozpuszczalnika, zwłaszcza dwumetyloformamidu, ewentualnie w obecności aminy trzeciorzędowej, albo w środowisku wodnym, ewentualnie w obecności nieorganicznego środka wiążącego kwas. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się na okres 30 minut do 72 godzin, zwłaszcza 1–16 godzin, w temperaturze pokojowej. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika można wyodrębnić produkt reakcji. Produkt można również wyodrębnić przez rozcieńczenie wodą. Wyodrębniony produkt można oczyszczać przez przekrystalizowanie, na przykład z mieszaniny etanolu i wody.

Stosowane w sposobie według wynalazku związki wyjściowe są znane i można je otrzymać w znany sposób, na przykład według węgierskiego opisu patentowego nr 160 182.

Czystość produktów można kontrolować za pomocą chromatografii cienkowarstwowej.

Sposób według wynalazku jest bliżej wyjaśniony w poniższych przykładach, nie ograniczających jednak jego zakresu. Wartość retencji (wartości R_f) związków opisanych w przykładach oznaczono według Stahla na żelu krzemionkowym G, stosując jako środek eluujący mieszaninę n-heksanu, lodowatego kwasu octowego i chloroformu w stosunku 1:1:8. Temperatury topnienia mierzono w aparacie do pomiaru temperatury topnienia Dr Tottoli. Budowę związków w zależności od przypadku określono za pomocą pomiarów spektrograficznych w podczerwieni, pomiarów magnetycznego rezonansu jądrowego i spektrofotografii masowej. Skręcalność właściwą optycznie czynnych związków mierzono za pomocą polarymetru Optona.

Przykład I. N-[N'-(furfurylideno)-aminoksyacetylo]-O-(n-dodecylo)-hydroksyloamina.

1,20 g (0,0039 moli) chlorowodoru N-(aminoksyacetylo)-O-(n-dodecylo)-hydroksyloaminy rozpusz-

cza się w 10,0 cm³ dwumetyloformamidu. Do roztworu dodaje się 0,58 cm³ (0,0039 moli) trójetyloaminy i 0,32 cm³ (0,004 moli) furfurołu. Mieszaninę pozostawia się w ciągu 16 godzin w temperaturze pokojowej, po czym oddestylowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przekrystalizowuje się z mieszaniny etanolu i wody w stosunku 1:1. Otrzymuje się 1,25 g (92% wydajności teoretycznej) N-[N'-(furfurylideno)-aminoksyacetylo]-O-(n-dodecylo)-hydroksyloaminy o temperaturze topnienia 58–60°C, wartość R_f = 0,52.

Analiza dla C₁₉H₃₂O₄N₂:

obliczono: C 64,8% H 9,0% N 8,0%
znaleziono: 64,6% 9,2% 7,9%

Przykład II. N-[N'-(2,4-dwunitrobenzalo)-aminoksyacetylo]-O-(4-chlorobenzalo)-hydroksyloamina.

W sposób opisany w przykładzie I stosując odpowiednie produkty wyjściowe otrzymuje się N-[N'-(2,4-dwunitrobenzalo)-aminoksyacetylo]-O-(4-chlorobenzalo)-hydroksyloaminę z wydajnością 88% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia produktu przekrystalizowanego z mieszaniny etanolu i wody wynosi 104–106°C, wartość R_f = 0,22.

Analiza dla C₁₆H₁₈O₄N₂Cl:

obliczono: C 48,2% H 3,3% N 14,0%
znaleziono: 48,0% 3,4% 13,8%

Przykład III. N-[N'-(5-nitrofurfurylideno)-aminoksyacetylo]-O-(4-chlorobenzalo)-hydroksyloamina.

1,56 g (0,005 moli) chlorowodoru N-(aminoksyacetylo)-O-(4-chlorobenzalo)-hydroksyloaminy rozpuszcza się w 7,0 cm³ wody i do roztworu dodaje najpierw 0,41 g (0,005 moli) octanu sodu, a następnie 0,71 g (0,005 moli) 5-nitrofurfurołu w 9,0 cm³ metanolu. Mieszaninę reakcyjną w ciągu 2 godzin miesza się lub wytrząsa w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę rozcieńcza się 13,0 cm³ wody. Wytrącony produkt przemywa się wodą, suszy, po czym przekrystalizowuje z octanu etylu. Otrzymuje się 1,20 g (75% wydajności teoretycznej) N-[N'-(5-nitrofurfurylideno)-aminoksyacetylo]-O-(4-chlorobenzalo)-hydroksyloaminy o temperaturze topnienia 110–111°C, wartość R_f = 0,35.

Analiza dla C₁₄H₁₂O₆N₃Cl:

obliczono: C 47,5% H 3,4% N 11,9%
znaleziono: 47,7% 3,6% 11,8%

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych podstawionych pochodnych kwasu α -aminoksyhydroksamowego o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza grupę cykloalkilidenową albo grupę metylenową podstawioną ewentualnie podstawionym rodnikiem fenylowym lub ewentualnie podstawionym, zawierającym tlen rodnikiem heterocyklicznym, R oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1–5 atomach węgla, a Y oznacza rodnik alkilowy o 1–15 atomach węgla albo ewentualnie podstawiony rodnik fenyłowy lub benzylowy, **znamienny tym**, że pochodną kwasu α -aminoksyhydroksamowego o ogólnym wzorze 2, w którym R i Y mają znaczenie wyżej podane, albo jej sól addycyjną z kwasem poddaje się reakcji z oksozwiązkiem o ogólnym wzorze 3, w którym X ma znaczenie wyżej podane.

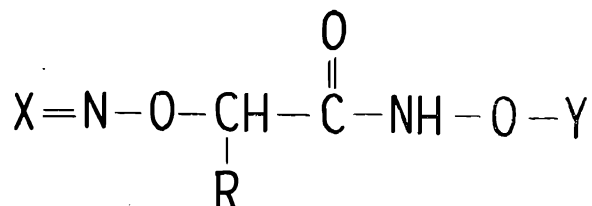
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w rozpuszczaniku.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze 0—40°C, zwłaszcza w temperaturze pokojowej.

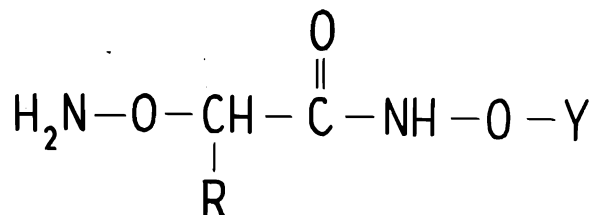
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że

jako związek wyjściowy stosuje się związek optycznie czynny.

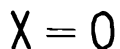
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności nieorganicznego środka wiążącego kwas albo aminy trzeciorzędowej.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3