



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 08.09.1971 (P. 150398)

Pierwszeństwo: 16.07.1971 Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 10.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 15.11.1976

MKP C07c 83/08

Int. Cl.² C07C 83/08

CZYTELNIĄ

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Ciba-Geigy AG, Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych kwasów fenyloacetylohydroksamowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych kwasów fenyloacetylohydroksamowych oraz ich soli wykazujących cenne właściwości farmakologiczne.

Szczególnie interesujące są nowe, wytworzone sposobem według wynalazku kwasy fenyloacetylohydroksamowe o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, niższą grupę alkoksylową lub atom chlorowca o liczbie atomowej do 35 włącznie, a R_2 oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, niższą grupę alkoksylową, atom chlorowca o liczbie atomowej do 35 włącznie lub grupę trójfluorometylową, R_3 oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, niższą grupę alkoksylową lub atom chlorowca o liczbie atomowej do 35 włącznie, a R_4 oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, niższą grupę alkoksylową lub atom chlorowca o liczbie atomowej do 35 włącznie, przy czym R_1 , R_2 i R_3 nie mogą równocześnie oznaczać atomu wodoru.

Przymiotnik niższy w odniesieniu do rodników alkilowych i wywodzących się od nich grup stosuje się do grup zawierających do 6, a zwłaszcza 1—3 atomów węgla. Niższymi rodnikami alkilowymi są na przykład takie rodniki, jak rodnik metylowy, etylowy, propylowy, izopropylowy lub proste albo rozgałęzione, związane w dowolnej pozycji rodniki butylowe, pentyłowe lub heksylowe.

Niższą grupą alkoksylową jest na przykład grupa metoksylowa-etoksylowa, propoksylowa, izopro-

2

poksylowa, butoksylowa, pentyloksylowa i heksyloksylowa. Podstawniki R_1 , R_2 , R_3 i R_4 jako niższe rodniki alkilowe oznaczają korzystnie rodnik alkilowy o 1—2 atomach węgla, na przykład rodnik metylowy lub etylowy.

Niższą grupę alkoksylową stanowi korzystnie grupa metoksylowa. Podstawniki R_1 , R_2 , R_3 i R_4 jako atomy chlorowca oznaczają zwłaszcza atomy fluoru i chloru.

Wymienione podstawniki R_1 , R_2 i R_3 są związane korzystnie w położeniu orto i/lub meta. Podstawnik R_4 oznacza zwłaszcza atom chloru, związany korzystnie w położeniu para do grupy anilinowej.

Sposobem według wynalazku wytwarza się także sole związków o wzorze 1. Jako leki stosuje się zwłaszcza sole dopuszczalne farmaceutycznie. Do tych soli zaliczają się sole z takimi zasadami, których aniony w stosowanych dawkach nie wykazują żadnego lub pożądanego własnego działania farmakologicznego. Ponadto korzystnym jest, aby sole stosowane jako substancje czynne dobrze krystalizowały i nie były wcale lub tylko w małym stopniu higroskopijne. Do wytwarzania soli z związkami o wzorze 1 można na przykład stosować zasady nieorganiczne, takie jak wodne lub wodno-alkoholowe roztwory wodorotlenków metali alkalicznych lub ziem alkalicznych.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku posiadają wartościowe właściwości farmakologiczne. Wykazują działanie przeciwzapalne, prze-

ciwobólowe i przeciwgorączkowe, jak to stwierdzono w doświadczeniach ze zwierzętami, na przykład na myszach przy podawaniu per os w dawkach około 3–50 mg/kg. Związki te wykazują poza tym stosunkowo małą toksyczność oraz są dobrze znoszone przez układ żołądkowo-jelitowy, jak to również można stwierdzić za pomocą standardowych badań na zwierzętach. Na przykład przeciwbólowe działanie nowych związków o wzorze 1 przy podawaniu doustnym można wykazać na myszach metodą opisaną przez E. Siegmund, R. Cadmus i G. Lu, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95, 729 (1957), w której ustala się ilość substancji potrzebną do zahamowania objawów wywołanych do otrzewnową iniekcją 2-fenilo-1,4-benzochinonu.

Działanie przeciwzapalne podstawionych kwasów o-anilino-fenylacetylohydroksamowych o wzorze 1 można wykazać na przykład przy podawaniu doustnym na świnkach morskich za pomocą próby rumienia opisanej przez G. Wilhelmi Schweiz. Med. Wochenschrift 79,577 (1949) oraz na szczurach za pomocą próby obrzęku, wywołanego glinką białą według G. Wilhelmi, Jap. J. Pharmacol. 15,187 (1965). Dalszym testem na działanie przeciwzapalne oraz na znoszenie jest próba ziarniniaka powstającego pod wpływem waty. W próbie tej implantuje się szczurom pod narkozą eterową po dwie rolki waty długości około 1 cm podskórnie pod skórę pleców. Następnie podaje się badaną substancję w ciągu kolejnych 10 dni w jednakowych dawkach. Jedenastego dnia zwierzęta zabija się, wydobywa utworzone ziarniniaki i oznacza ich ciężar na mokro i sucho. Z porównania suchej masy ziarniniaków ze szczurów, które otrzymały badaną substancję i ziarniniaków zwierząt kontrolnych wylicza się stopień hamowania wzrostu ziarniniaków. Miernikiem stopnia znoszenia jest przybieranie zwierząt na wadze w czasie podawania badanych substancji.

Znoszenie przez układ żołądkowo-jelitowy mierzy się na przykład za pomocą działania wywołującego owrzodzenie u szczura, przy czym substancję czynną podaje się doustnie dwukrotnie w odstępie 15 godzin, zabija zwierzęta po upływie 21 godzin od pierwszego podawania i ocenia się przewody pokarmowe pod względem ilości powstałych wrzodów oraz dalszych zmian w śluzówce.

W celu oznaczenia działania przeciwgorączkowego podaje się związki o wzorze 1 doustnie w odpowiednich dawkach szczurom, którym 16–18 godzin wcześniej wstrzyknięto domięśniowo zawiesinę 15% drożdży piekarniczych łącznie w 1% tragakantu i 1% chlorku sodowego w wodzie destylowanej, w ilości 1 ml na 100 g wagi ciała.

Gorączkę wywołaną drożdżami mierzy się w odbyticy na godzinę i pół godziny przed podaniem badanej substancji i w ciągu od pół godziny do 5 godzin po podaniu badanej substancji w odstępach półgodzinnych i ustala się maksymalne obniżenie temperatury oraz średnią arytmetyczną obniżenia temperatury w ciągu 5 godzin po podaniu badanej substancji w stosunku do średniej obu pomiarów przed podaniem substancji jako podstawy porównania.

Związki o wzorze 1 absorbują promienie ultra-

fioletowe o zakresie długości fali około 29–315 mμ. Dzięki tej specjalnej właściwości substancje te nadają się zwłaszcza do wprowadzania do preparatów kosmetycznych w celu ochrony przed promieniami słonecznymi. Odpowiedni skład takich preparatów chroniących przed słońcem, pozwala na ochronę przed poparzeniem przy równoczesnym dopuszczeniu pożądanej opalenizny.

Nowe podstawione kwasy o-anilino-fenylacetylohydroksamowe o wzorze 1 nadają się jako substancje czynne do leków stosowanych doustnie, doodbytniczo, pozajelitowo lub doskórnie, w celu uśmierzania lub usunięcia bólów i zapaleń różnego pochodzenia, na przykład pourazowego i pooperacyjnego oraz do leków stosowanych doustnie, doodbytniczo, pozajelitowo lub doskórnie do leczenia chorób reumatycznych, artretycznych i innych zapaleń.

Szczególnie ważne są związki o wzorze 1a, w którym R₁ oznacza atom wodoru, rodnik metylowy lub atom chlorowca o liczbie atomowej do 35 włącznie, R₂ oznacza atom wodoru, rodnik metylowy, atom chlorowca o liczbie atomowej do 35 włącznie lub grupę trójfluorometylową, a R₃ oznacza atom wodoru, rodnik metylowy lub atom chlorowca o liczbie atomowej do 35 włącznie, przy czym R₁, R₂ i R₃ nie mogą równocześnie oznaczać atomu wodoru oraz sole tych związków.

Szczególnie korzystne są związki o wzorze 1b, w którym R₁'' oznacza rodnik metylowy lub atom chloru, R₂'' oznacza atom wodoru, rodnik metylowy lub atom chloru, a R₃'' oznacza atom wodoru, rodnik metylowy lub atom chloru oraz ich sole.

Należy podkreślić przy tym szczególnie korzystne właściwości farmakologiczne następujących związków: kwas [o-(2,6-dwuchloroanilino)-fenyl]-acetylohydroksamowy, kwas [o-(2,6-dwuchloro-n-toluidyno)-fenyl]-acetylohydroksamowy, kwas [o-(3-chloro-o-toluidyno)-fenyl]-acetylohydroksamowy, kwas [o-(6-chloro-o-toluidyno)-fenyl]-acetylohydroksamowy i kwas [o-2,6-ksylidyno)-fenyl]-acetylohydroksamowy.

Nowe związki o wzorze 1 oraz ich sole wytwarza się w znany sposób. Sposób wytwarzania nowych związków o wzorze 1 oraz ich soli z nieorganicznymi zasadami polega według wynalazku na tym, że amid lub ester kwasu o wzorze 2, w którym R₁, R₂, R₃ i R₄ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z hydroksyloaminą lub z jej solą, w środowisku zasadowym, a otrzymamy związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sól z nieorganiczną zasadą.

Jako amidy kwasu o wzorze 2 stosuje się korzystnie związki niepodstawione przy azocie amidowym. Jako estry kwasu o wzorze 2 stosuje się zwłaszcza niższe estry alkilowe. Jako estry aktywowane stosuje się na przykład ester p-nitrobenzylowy, etoksykarbonylometylowy, metoksymetylowy, p-nitro-tiofenylowy, a zwłaszcza ester cyjanometylowy lub p-nitrofenylowy kwasów o wzorze 2.

Reakcję prowadzi się w organicznym rozpuszczalniku, korzystnie w temperaturze 20–100°C lub w temperaturze wrzenia stosowanego rozpuszczalnika i w ciągu od 20 minut do 16 godzin.

Jako rozpuszczalniki stosuje się rozpuszczalniki

organiczne obojętne w warunkach reakcji, takie jak niższe alkanole, acetonitryl lub chloroform. Można również stosować aceton, eter etylowy, eter n-butyłowy, ester etylowy kwasu octowego, 1,2-dwuchloroetan, dwumetyloformamid, sulfotlenek dwumetylowy, 1,4-dioksan, chlorek metylenu, nitrometan, eter naftowy, czterochloroetylen, czterochlorek węgla lub tróchloroetylen oraz benzen, nitrobenzen, pirydynę lub toluen.

Wybór korzystnego rozpuszczalnika zależy również od rodzaju stosowanych substancji wyjściowych. Na przykład reakcję niższego estru alkilowego lub amidu kwasu o wzorze 2 prowadzi się w niższym alkanolu, korzystnie w metanolu. W reakcji aktywowanego estru o wzorze 2 stosuje się jako rozpuszczalnik na przykład acetonitryl, chloroform, dwumetyloformamid lub octan etylu.

Wymienione amidy i estry kwasów o ogólnym wzorze 2 poddaje się reakcji z hydroksyloaminą lub jej solą w ilościach stechiometrycznych lub stosując nadmiar hydroksyloaminy. W reakcji wymienionych pochodnych kwasowych z chlorowodorkiem hydroksyloaminy należy wprowadzić w nadmiarze zasadę mocniejszą od hydroksyloaminy.

W reakcji niższych estrów alkilowych lub amidów kwasów o wzorze 2 stosuje się ilość równoważną w stosunku do ilości chlorowodorku hydroksyloaminy, korzystnie jednak czterokrotny nadmiar zasady, takiej jak alkohol sodu lub alkoholowy roztwór wodorotlenku sodu.

Jeżeli reakcji poddaje się aktywowane estry, takie jak ester cyjanometylowy lub p-nitrofenylowy kwasu o wzorze 2, wówczas do chlorowodorku hydroksyloaminy dodaje się co najmniej podwójną ilość równoważnikową trzeciorzędowej zasady organicznej, takiej jak trójetiloaminy lub pirydyna.

Niektóre niższe estry alkilowe i amidy są znane, a inne można otrzymać w analogiczny sposób. Niższe estry alkilowe można otrzymać na przykład drogą estryfikacji odpowiednich kwasów o wzorze 2 lub drogą alkoholizacji odpowiednich nityli. Z otrzymanych niższych estrów alkilowych otrzymuje się odpowiednie amidy przez reakcję z amoniakiem w znany sposób.

Podstawione estry cyjanometylowe kwasu o-anilino-fenylooctowego otrzymuje się z odpowiednich podstawionych kwasów o-anilino-fenylooctowych o wzorze 2 na drodze reakcji z chloroacetylonitrylem w obecności równoważnej ilości trójetiloaminy lub na drodze reakcji soli sodowych wymienionych kwasów z chloroacetylonitrylem w odpowiednim rozpuszczalniku, takim jak sulfotlenek dwumetylowy. Analogicznie otrzymuje się estry p-nitrobenzylowe, etoksykarbonylometylowe i metoksymetylowe podstawionych kwasów o-anilino-fenylooctowych. Podstawione estry p-nitrofenylowe kwasów o wzorze 2 otrzymuje się z odpowiednich kwasów na drodze reakcji z estrem p-nitrofenylowym kwasu trójfлуorooctowego w obecności pirydyny. Analogicznie otrzymuje się również ester p-nitro-tiofenylowy.

Otrzymane nowe kwasy fenyloacetylohydroksamowe o wzorze 1 ewentualnie następnie przeprowadza się w znany sposób w sole z nieorganicznymi zasadami. Do tworzenia soli z związkami o wzo-

rze 1 można stosować wodorotlenki metali alkalicznych, takie jak wodorotlenek sodu lub potasu, lub wodorotlenki metali ziem alkalicznych, na przykład wodorotlenek wapnia.

Podstawione kwasy fenyloacetylohydroksamowe o wzorze 1 można podawać doustnie, doodbytniczo lub pozajelitowo. Można je również stosować zewnętrznie, na przykład w maściach.

Leki do wyżej wymienionych wskazań zawierają jako substancję czynną co najmniej jeden związek o wzorze 1 w połączeniu z obojętnym nośnikiem i ewentualnie dalszymi dodatkami. Leki występują korzystnie w postaci dawek jednostkowych, przy czym dzienne dawki do stosowania doustnego, doodbytniczego lub pozajelitowego wynoszą dla stałocięplnych 3–50 mg/kg substancji czynnej. Odpowiednimi postaciami do stosowania doustnego, doodbytniczego lub pozajelitowego są drażetki, tabletki, kapsułki, czopki lub ampułki zawierające jako substancję czynną korzystnie 25–500 mg związku o wzorze 1.

W dawkach jednostkowych do stosowania doustnego zawartość substancji czynnej wynosi korzystnie 10%–90%. Do wytwarzania tabletek lub rdzeni drażetek zestawia się substancję czynną na przykład ze stałymi, sproszkowanymi nośnikami, takimi jak laktoza, sacharoza, sorbit, mannit, skrobia, jak skrobia ziemniaczana, skrobia kukurydziana lub amylopektyna, następnie sproszkowany blaszeniec lub sproszkowana pulpa cytrusowa, pochodne celulozy lub żelatyna, ewentualnie z dodatkiem środków zwiększających poślizg, takich jak stearynian magnezu lub wapnia albo glikole polietylenowe.

Rdzenie drażetek powleka się na przykład stężonym roztworem cukru, który może jeszcze zawierać na przykład gumę, talk i/lub dwutlenek tytanu albo też lakierem rozpuszczonym w lotnych organicznych rozpuszczalnikach lub mieszaninach rozpuszczalników. Do tych powłok można dodawać barwniki, na przykład w celu oznakowania różnych dawek substancji czynnej. Dalszymi postaciami do stosowania doustnego są twarde kapsułki żelatynowe, których gilza zawiera żelatynę, glicerynę i wodę, oraz miękkie kapsułki zamykane, których gilza również zawiera żelatynę, glicerynę i wodę, jednak w innym stosunku ilościowym. Te pierwsze zawierają substancję czynną korzystnie w postaci granulatu w mieszaniu z środkami zwiększającymi poślizg, takimi jak stearynian magnezu, oraz ewentualnie stabilizatorami, takimi jak pirosiarczan sodowy ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) lub kwas askorbinowy. W miękkich kapsułkach substancja czynna może być korzystnie rozpuszczona lub zawieszona w odpowiednich cieczach, takich jak ciekłe glikole polietylenowe, przy czym można również dodawać stabilizatory.

Roztwory do ampułek do stosowania pozajelitowego, zwłaszcza domięśniowego, dalej dożylnego zawierają związek o ogólnym wzorze 1 w stężeniu korzystnie 0,5–5%. Wytwarza się je przy udziale polarnych rozpuszczalników, na przykład niższych alkanoli, alkanopolioli lub częściowych eterów tych ostatnich, takich jak etanol lub propandiol-1,2 względnie 1-metoksypropanol-2 lub 2-etoksyetanol, oraz wody, której ilość wynosi korzystnie 20–60%.

Podane niżej przepisy a)—f) bliżej wyjaśniają sporządzanie różnych postaci preparatów farmaceutycznych.

a) 500 g substancji czynnej, na przykład kwasu [o-(2,6-dwuchloro-anilino)-fenylo]-acetylohydroksamowego miesza się z 550 g laktozy i 292 g skrobi ziemniaczanej, mieszaninę zwilża się alkoholowym roztworem 8 g żelatyny i granuluje przez sito. Po wysuszeniu dodaje się 60 g skrobi ziemniaczanej, 60 g talku i 10 g stearynianu magnezu i 20 g dwutlenku krzemu o wysokim stopniu dyspersji i prasuje mieszaninę wytwarzając 10 000 tabletek po 150 mg o zawartości 50 mg substancji czynnej każda. Tabletki mogą być zaopatrzone w karb w celu dokładniejszego dopasowania dawkowania.

b) 50 g substancji czynnej, na przykład kwasu [o-(2,6-dwuchloro-anilino)-fenylo]-acetylohydroksamowego miesza się z 16 g skrobi kukurydzianej i 6 g dwutlenku krzemu o wysokim stopniu dyspersji. Mieszaninę zwilża się roztworem 2 g kwasu stearynowego, 6 g etylocelulozy i 6 g stearyny w około 70 ml alkoholu izopropylowego i granuluje przez sito III (Pharm. Helv. Ed. V). Granulat suszy się w ciągu około 14 godzin i następnie przepuszcza przez sito III—IIIa. Następnie miesza się z 16 g skrobi ziemniaczanej, 16 g talku i 2 g stearynianu magnezu i prasuje, wytwarzając 1000 jąder drażetek. Jądra te powleka się stężonym syropem 2 g laki, 7,5 g gumy arabskiej, 0,15 g barwnika, 2 g dwutlenku krzemu o wysokim stopniu dyspersji, 25 g talku i 53,35 g cukru, po czym suszy. Otrzymane drażetki ważą 210 mg każda i zawierają po 50 mg substancji czynnej.

c) W celu wytworzenia 1000 kapsulek zawierających po 75 mg substancji czynnej miesza się 75,0 g kwasu [o-(3-chloro-toluidyno)-fenylo]-acetylohydroksamowego z 198,0 g laktozy, zwilża się mieszaninę równomiernie wodnym roztworem 2,0 g żelatyny i granuluje przez odpowiednie sito (na przykład sito III według Ph. Helv. V). Granulat miesza się z 10,0 g wysuszonej skrobi kukurydzianej i 15,0 g talku i napełnia równomiernie 1000 twardych kapsulek żelatynowych wielkości 1.

d) 50 g kwasu [o-(6-chloro-o-toluidyno)-fenylo]-acetylohydroksamowego i 1950 g dobrze roztartej masy podstawowej czopków (na przykład masła kakaowego) miesza się dokładnie i następnie topi. Z tego stopu utrzymanego w stanie jednorodnym za pomocą mieszania odlewa się 1000 czopków po 2 g, z których każdy zawiera 50 mg substancji czynnej.

e) 5 g kwasu [o-(2,6-dwuchloroanilino)-fenylo]-acetylohydroksamowego rozpuszcza się w 60 g 1-metoksy-2-propanolu i dopełnia sterylizowaną wodą destylowaną do 100 ml, sączy i zatapia w ampułkach. Każda ampułka zawiera na przykład 1 ml zawartości odpowiadającej 50 mg substancji czynnej. Napełnione ampułki sterylizuje się w znany sposób na ciepło.

f) Do wytwarzania maści można na przykład stosować następującą recepturę:

kwas [o-(2,6-dwuchloroanilino)-fenylo]-acetylohydroksamowy	1,0 g
glikol propylenowy	23,0 g
monostearynian gliceryny	18,0 g

monolaurynian polietyleno-sorbitanu	8,0 g
Thimerosal (roztwór 1:1000)	1,0 g
perfumy	q.s.
woda	ad 100,0 g

5 Następujące przykłady bliżej wyjaśniają wynalazek nie ograniczając jednak jego zakresu. Temperatury podane są w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Kwas [o-(2,6-dwuchloroanilino)-fenylo]-acetylohydroksamowy.

10 Do roztworu 18,7 g sodu w 400 ml absolutnego metanolu dodaje się w temperaturze pokojowej roztwór 17,5 g chlorowodoru hydroksyloaminy w 260 ml absolutnego metanolu. Zawiesinę zadaje się mieszając 77,6 g estru metylowego kwasu [o-(2,6-dwuchloroanilino)-fenylo]-octowego o temperaturze topnienia 101—102°C i następnie ogrzewa w ciągu 30 minut pod chłodnicą zwrotną. Następnie chłodzi się i zateża mieszaninę do sucha w temperaturze 40°C pod ciśnieniem 11 tor. Pozostałość 20 traktuje się 4000 ml wody i 500 ml eteru, miesza w ciągu 20 minut, oddziela wodny roztwór i zakwasza za pomocą 6n kwasu solnego.

25 Zawiesinę ekstrahuje się 2000 ml eteru, roztwór eterowy przemywa się 200 ml wody i 200 ml nasyconego roztworu chlorku sodu, suszy nad siarczanem sodu i odparowuje w temperaturze 40°C pod ciśnieniem 11 tor. Pozostałość krystalizuje się dwukrotnie z mieszaniny octanu etylu i eteru naftowego, otrzymując kwas [o-(2,6-dwuchloroanilino)-fenylo]-acetylohydroksamowy o temperaturze topnienia 164—165°C.

35 W analogiczny sposób otrzymuje się kwas [o-(2,6-dwuchloro-m-toluidyno)-fenylo]-acetylohydroksamowy o temperaturze topnienia 140—145°C (z mieszaniny eteru i eteru naftowego), wychodząc z 16,2 g estru metylowego kwasu [o-(2,6-dwuchloro-m-toluidyno)-fenylo]-octowego o temperaturze topnienia 110—112°C; kwas [o-(6-chloro-o-toluidyno)-fenylo]-acetylohydroksamowy o temperaturze topnienia 159—162°C (z mieszaniny octanu etylu i eteru naftowego), wychodząc z 29,1 g eteru metylowego kwasu [o-(6-chloro-o-toluidyno)-fenylo]-octowego o temperaturze topnienia 99—100°C (z cykloheksanu); kwas [o-(2,6-ksylidyno)-fenylo]-acetylohydroksamowy o temperaturze topnienia 134—136°C (z mieszaniny octanu etylu i eteru naftowego), wychodząc z 4,9 g estru metylowego kwasu [o-(2,6-ksylidyno)-fenylo]-octowego o temperaturze topnienia 79—80°C (z mieszaniny eteru i eteru naftowego); kwas [o-(3-chloro-o-toluidyno)-fenylo]-acetylohydroksamowy o temperaturze topnienia 135—136°C (z mieszaniny eteru i eteru naftowego), wychodząc z 7,2 g estru metylowego kwasu [o-(3-chloro-o-toluidyno)-fenylo]-octowego o temperaturze topnienia 47—48°C (z mieszaniny eteru i eteru naftowego).

Ester metylowy kwasu [o-(3-chloro-o-toluidyno)-fenylo]-octowego otrzymuje się na przykład następująco:

60 a) kwas N-(3-chloro-o-tolilo)-antranilowy
Mieszaninę 665 g kwasu o-bromobenzoowego i 220 g 85% wodorotlenku potasu w 1800 ml n-pentanolu ogrzewa się mieszając do temperatury 160°C. W ciągu 30 minut oddestylowuje się około 400 ml n-pentanolu. Następnie dodaje się 940 g 3-chloro-o-

-toluidyny i 12,5 sproszkowanej miedzi i gotuje mieszaninę w ciągu 15 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie chłodzi się, wlewa mieszaninę do roztworu 180 g węglanu sodowego w 600 ml wody i destyluje roztwór z parą wodną. Po oddestylowaniu nadmiaru 3-chloro-o-toluidyny sączy się wodną pozostałość i zakwasza przesącz stężonym kwasem solnym. Wydzielone kryształy odsącza się i krystalizuje z mieszaniny etanol/woda. Otrzymuje się kwas N-(3-chloro-tolilo)-antranilowy o temperaturze topnienia 212–215°C.

b) N-fenilo-3-chloro-o-toluidyna

150 g kwasu N-(3-chloro-o-tolilo)-antranilowego ogrzewa się w ciągu 2½ godzin do temperatury 280°C. Ochłodzony stop rozpuszcza się w 700 ml eteru. Roztwór eterowy przemywa się dwukrotnie 150 ml 2n roztworu węglanu sodowego i 150 ml wody. Następnie oddziela się roztwór eterowy, suszy nad siarczanem sodu i zateża do sucha pod ciśnieniem 11 tor w temperaturze 40°C. Pozostałość destyluje się, przy czym otrzymuje się N-fenilo-3-chloro-o-toluidynę w postaci żółtego oleju o temperaturze wrzenia 117°/0,01 tor.

c) chlorek N-fenilo-3'-chloro-2'-metylo-oksaniolu Do roztworu 94,5 g N-fenilo-3-chloro-o-toluidyny w 560 ml bezwodnego benzenu wkrapla się powoli w temperaturze 5°C 137 ml chlorku oksalilu. Następnie zawiesinę miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej i ½ godziny w temperaturze 50°C, przy czym zawiesina przechodzi do roztworu. Roztwór chłodzi się i odparowuje do sucha pod ciśnieniem 11 tor i w temperaturze łaźni 40°C. Pozostałość rozpuszcza się w 400 ml bezwodnego benzenu i roztwór ponownie odparowuje do sucha pod ciśnieniem 11 tor. Jako pozostałość otrzymuje się chlorek N-fenilo-3'-chloro-2'-metylo-oksaniolu w postaci oleju.

d) 1-(3-chloro-o-tolilo)-indolo-2,3-dion

Do roztworu 134 g chlorku N-fenilo-3'-chloro-2'-metylo-oksaniolu w 900 ml czterochloroetanu dodaje się porcjami 58,6 g sproszkowanego chlorku glinu. Mieszaninę miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 20 godzin. Następnie wylewa się ją do mieszaniny 2000 g lodu i 200 ml 2n kwasu solnego, dodaje 500 ml chloroformu i dobrze wytrząsa. Roztwór czterochloroetanowo-chloroformowy oddziela się, przemywa 300 ml 2n roztworu węglanu sodowego i następnie 300 ml wody, suszy nad siarczanem sodu i odparowuje do sucha pod ciśnieniem 0,1 tor. Pozostałość krystalizuje się z octanu etylu, otrzymując 1-(3-chloro-o-tolilo)-indolo-2,3-dion o temperaturze topnienia 173–174°C.

e) sól sodowa kwasu [o-(3-chloro-o-toluidyno)-fenylo]-glioksyłowego

Roztwór 57 g 1-(3-chloro-o-tolilo)-indolo-2,3-dionu w 800 ml etanolu i 210 ml 1n roztworu wodorotlenku sodowego odparowuje się do sucha pod ciśnieniem 11 tor w temperaturze 40°C. Do pozostałości dodaje się dwukrotnie po 100 ml absolutnego benzenu i każdorazowo odparowuje mieszaninę do sucha pod ciśnieniem 11 tor w temperaturze 40°C, przy czym otrzymuje się czystą sól sodową kwasu [o-(3-chloro-o-toluidyno)-fenylo]-glioksyłowego.

f) kwas [o-(3-chloro-o-toluidyno)-fenylo]-octowy

Do roztworu 35,5 g soli sodowej kwasu [o-(3-chloro-

-o-toluidyno)-fenylo]-glioksyłowego w 455 ml absolutnego etanolu dodaje się w temperaturze 50°C 28,5 g wodzianu hydrazyny i po upływie 5 minut 66,2 g etanolanu sodu. Następnie roztwór ogrzewa się w łaźni olejowej przy temperaturze łaźni 150°C, przy czym etanol powoli oddestylowuje. Równocześnie dodaje się kroplami 455 ml eteru monoetylowego glikolu etylenowego, przy czym temperatura wewnętrzna wzrasta do 130°C. Po zakończeniu wkraplania miesza się roztwór jeszcze w ciągu 1 godziny w temperaturze 150°C, chłodzi i rozcieńcza 3000 ml wody. Roztwór ekstrahuje się dwukrotnie porcjami po 300 ml eteru i następnie zakwasza stężonym kwasem solnym. Wydzielony żółty olej ekstrahuje się 200 ml octanu etylu. Roztwór w octanie etylu przemywa się 200 ml wody, suszy nad siarczanem sodu i zateża pod ciśnieniem 11 tor w temperaturze 30°C, przy czym wykrystalizowuje się kwas [o-(3-chloro-o-toluidyno)-octowy o temperaturze topnienia 124–125°C.

g) ester metylowy kwasu [o-(3-chloro-o-toluidyno)-fenylo]-octowego. Do roztworu 10 g kwasu [o-(3-chloro-o-toluidyno)-fenylo]-octowego o temperaturze topnienia 124–125°C w 100 ml eteru wkrapla się powoli 100 ml 2% eterowego roztworu dwuazometanu. Roztwór pozostawia się na okres 2 godzin w temperaturze pokojowej i następnie odparowuje się do sucha pod ciśnieniem 11 tor w temperaturze 40°C. Pozostałość rozpuszcza się w 100 ml eteru. Roztwór eterowy ekstrahuje się 40 ml 2n roztworu kwaśnego węglanu sodowego i wodą, suszy nad siarczanem sodu i odparowuje pod ciśnieniem 11 tor w temperaturze 40°C. Pozostałość krystalizuje się z benzyny, otrzymując ester metylowy kwasu [o-(3-chloro-o-toluidyno)-fenylo]-octowego o temperaturze topnienia 47–48°C.

Przykład II. Kwas [o-(2,6-dwuchloroanilino)-fenylo]-acetylohydroksamowy

Do mieszaniny 6,7 g estru cyjanometylowego kwasu [o-(2,6-dwuchloroanilino)-fenylo]-octowego o temperaturze topnienia 100–104°C i 0,7 g chlorowodoru hydroksyloaminy w 27 ml acetonitrylu dodaje się 3 krople lodowatego kwasu octowego oraz 1,01 g trójetyloaminy. Mieszaninę miesza się w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej, ponownie dodaje 0,35 g chlorowodoru hydroksyloaminy i 0,5 g trójetyloaminy i miesza w ciągu dalszych 15 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę zateża się pod ciśnieniem 11 tor w temperaturze 50°C, pozostałość zadaje 30 ml wody i 100 ml octanu etylu, oddziela roztwór w octanie etylu i odparowuje pod ciśnieniem 11 tor. Pozostałość rozpuszcza się w 100 ml eteru i ekstrahuje roztwór eterowy 10 ml 1 n roztworu wodorotlenku sodowego, przy czym wydziela się krystaliczna sól sodowa kwasu [o-(2,6-dwuchloroanilino)-fenylo]-acetylohydroksamowego. Kryształy odsącza się, zawiesza w 50 ml eteru i zawiesinę wytrząsa z 20 ml 6n kwasu solnego. Klarowną fazę eterową oddziela się, suszy nad siarczanem sodu i zateża pod ciśnieniem 11 tor w temperaturze 40°C. Pozostałość krystalizuje się z eteru, otrzymując kwas [o-(2,6-dwuchloroanilino)-fenylo]-acetylohydroksa-

mowy o temperaturze topnienia 164–165°C. Analogicznie otrzymuje się:

kwasy [o-(2,6-dwuchloro-m-toluidyno)-fenylo]-acetylohydroksamowy o temperaturze topnienia 140–145°C (z mieszaniny eteru i eteru naftowego), wychodząc z estru cyjanometylowego kwasu [o-(2,6-dwuchloro-m-toluidyno)-fenylo]-octowego;

kwasy [o-(6-chloro-o-toluidyno)-fenylo]-acetylohydroksamowy o temperaturze topnienia 159–162°C (z mieszaniny octanu etylu i eteru naftowego), wychodząc z estru cyjanometylowego kwasu [o-(6-chloro-o-toluidyno)-fenylo]-octowego;

kwasy [o-(2,6-ksylidyno)-fenylo]-acetylohydroksamowy o temperaturze topnienia 134–136°C z mieszaniny octanu etylu i eteru naftowego) wychodząc z estru cyjanometylowego kwasu [o-(2,6-ksylidyno)-fenylo]-octowego;

kwasy [o-(3-chloro-o-toluidyno)-fenylo]-acetylohydroksamowy o temperaturze topnienia 135–136°C (z mieszaniny eteru i eteru naftowego), wychodząc z estru cyjanometylowego kwasu [o-(3-chloro-o-toluidyno)-fenylo]-octowego.

Substancje wyjściowe otrzymuje się jak następuje:

a) ester cyjanometylowy kwasu [o-(2,6-dwuchloroanilino)-fenylo]-octowego

Mieszaninę 2,96 g kwasu [o-(2,6-dwuchloroanilino)-fenylo]-octowego (temperatura topnienia 156–158°C z mieszaniny eteru i eteru naftowego), 1,13 g chloroacetonitrylu i 1,51 g trójetyleaminy w 30 ml octanu etylu miesza się w ciągu 15 godzin w temperaturze 60°C, chłodzi i oddziela wydzielony chlorowodorek trójetyleaminy. Przeszczepia się 5 ml 1n kwasu solnego, trzykrotnie porcjami po 5 ml 1n roztworu kwaśnego węglanu sodowego oraz 5 ml wody, suszy nad siarczanem sodu i odparowuje pod ciśnieniem 11 tor w temperaturze 50°C. Pozostałość krystalizuje się z metanolu, otrzymując ester cyjanometylowy kwas [o-(2,6-dwuchloroanilino)-fenylo]-octowego o temperaturze topnienia 100–104°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się:

ester cyjanometylowy kwasu [o-(2,6-dwuchloro-n-toluidyno)-fenylo]-octowego, wychodząc z kwasu [o-(2,6-dwuchloro-m-toluidyno)-fenylo]-octowego, o temperaturze topnienia 146–149°C (z mieszaniny eteru i eteru naftowego);

ester cyjanometylowy kwasu [o-(6-chloro-o-toluidyno)-fenylo]-octowego, wychodząc z kwasu [o-(6-chloro-o-toluidyno)-fenylo]-octowego, o temperaturze topnienia 140–147°C (z mieszaniny eteru i eteru naftowego);

ester cyjanometylowy kwasu [o-(2,6-ksylidyno)-fenylo]-octowego, wychodząc z kwasu [o-(2,6-ksylidyno)-fenylo]-octowego, o temperaturze topnienia 112–113°C (z mieszaniny eteru i eteru naftowego) ester cyjanometylowy kwasu [o-(3-chloro-2-metylo)-fenylo]-octowego wychodząc z kwasu [o-(3-chloro-o-toluidyno)-fenylo]-octowego, o temperaturze topnienia 124–125°C (z mieszaniny eteru i eteru naftowego).

b) ester cyjanometylowy kwasu [o-(2,6-dwuchloroanilino)-fenylo]-octowego

Do roztworu 5,0 g soli sodowej kwasu [o-(2,6-dwuchloroanilino)-fenylo]-octowego (temperatura

topnienia 283–285°C z wody) w 30 ml sulfotlenku dwumetylowego dodaje się w temperaturze pokojowej 30 ml chloroacetonitrylu. Mieszaninę miesza się w ciągu 20 minut w temperaturze pokojowej, wylewa na 100 g lodu i ekstrahuje 200 ml eteru. Roztwór eterowy przemywa się 30 ml 2n roztworu kwaśnego węglanu potasu i trzykrotnie porcjami po 30 ml wody, suszy nad siarczanem sodu i odparowuje pod ciśnieniem 11 tor w temperaturze 40°C. Pozostałość krystalizuje się z metanolu, otrzymując ester cyjanometylowy kwasu [o-(2,6-dwuchloroanilino)-fenylo]-octowego o temperaturze topnienia 100–104°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się:

ester cyjanometylowy kwasu [o-(2,6-dwuchloro-m-toluidyno)-fenylo]-octowego, wychodząc z soli sodowej kwasu [o-(2,6-dwuchloro-m-toluidyno)-fenylo]-octowego, o temperaturze topnienia 287–289°C (z wody);

ester cyjanometylowy kwasu [o-(6-chloro-o-toluidyno)-fenylo]-octowego, wychodząc z soli potasowej kwasu [o-(6-chloro-o-toluidyno)-fenylo]-octowego, o temperaturze topnienia 285–300°C (z rozkładem z metanolu);

ester cyjanometylowy kwasu [o-(2,6-ksylidyno)-fenylo]-octowego, wychodząc z soli sodowej kwasu [o-(2,6-ksylidyno)-fenylo]-octowego, o temperaturze topnienia 298–305°C (z wody).

Przykład III. Kwas [o-(2,6-dwuchloroanilino)-fenylo]-acetylohydroksamowy

Do zawiesiny 4,17 g estru p-nitrofenylowego kwasu [o-(2,6-dwuchloroanilino)-fenylo]-octowego (temperatura topnienia 105–106°C) i 0,69 g chlorowodoru hydroksyloaminy w 50 ml absolutnego chloroformu dodaje się w temperaturze pokojowej 2,76 g trójetyleaminy. Klarowny roztwór miesza się w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej i odparowuje do sucha pod ciśnieniem 11 tor. Do pozostałości dodaje się 100 ml eteru i 5 ml 2n kwasu solnego. Warstwę eterową oddziela się, przemywa dwukrotnie porcjami po 40 ml wody, suszy nad siarczanem sodu i zateża pod ciśnieniem 11 tor w temperaturze 40°C. Pozostałość krystalizuje się z eteru, otrzymując kwas [o-(2,6-dwuchloroanilino)-fenylo]-acetylohydroksamowy o temperaturze topnienia 164–165°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się:

kwas [o-(3-chloro-o-toluidyno)-fenylo]-acetylohydroksamowy, o temperaturze topnienia 135–136°C (z mieszaniny eteru i eteru naftowego), wychodząc z estru p-nitrofenylowego kwasu [o-(3-chloro-o-toluidyno)-fenylo]-octowego.

Substancję wyjściową otrzymuje się w sposób następujący:

Ester p-nitrofenylowy kwasu [o-(2,6-dwuchloroanilino)-fenylo]-octowego.

Do roztworu 6,0 g kwasu [o-(2,6-dwuchloroanilino)-fenylo]-octowego w 20 ml pirydyny dodaje się porcjami mieszając 6,0 estru p-nitrofenylowego kwasu trójfluorooctowego (wytworzonego według S. Sakakibara i N. Inukai, Bull. Chem. Soc. Jap. 1983 (1965)). Mieszaninę miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej i odparowuje pod ciśnieniem 11 tor w temperaturze 30–40°C. Do pozostałości dodaje się 20 ml wody i ekstrahuje

50 ml chloroformu. Fazę wodną oddziela się jeszcze raz ekstrahuje 30 ml chloroformu. Połączone roztwory chloroformowe ekstrahuje się 20 ml 1n kwasu solnego, 20 ml 1n roztworu kwaśnego węglanu potasowego i dwukrotnie porcjami po 20 ml wody, oddziela, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje pod ciśnieniem 11 tor. Pozostałość krystalizuje się z metanolu, otrzymując ester p-nitrofenylowy kwasu [o-/2,6-dwuchloroanilino/-fenylo]-octowego o temperaturze topnienia 105—106°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się ester p-nitrofenylowy kwasu [o-/3-chloro-o-toluidyno/-fenylo]-octowego, wychodząc z kwasu [o-/3-chloro-o-toluidyno/-fenylo]-octowego, o temperaturze topnienia 124—125°C (z eteru-eteru naftowego).

Przykład IV. Kwas /o-/2,6-dwuchloroanilino/-fenylo/-acetylohydroksamowy.

Do roztworu 1,84 g sodu w 80 ml metanolu dodaje się w temperaturze 50°C roztwór 1,82 g chlorowodoru hydroksyloaminy w 30 ml metanolu. Do zawiesiny mieszając dodaje się roztwór 5,8 g [o-/2,6-dwuchloroanilino/-fenylo]-acetamidu (temperatura topnienia 188—189°C w 80 ml metanolu i następnie utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 18 godzin. Następnie chłodzi się i zateża czerwoną zawiesziną do sucha pod ciśnieniem 11 tor w temperaturze 40°C. Pozostałość wytrząsa się z 600 ml wody i 100 ml eteru. Fazę wodną oddziela się i zakwasza 2 n kwasem solnym. Zawiesziną ekstrahuje się 200 ml eteru, oddziela roztwór eterowy, przemywa wodą, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje pod ciśnieniem 11 tor w temperaturze 40°C. Pozostałość krystalizuje się z eteru, otrzymując kwas [o-/2,6-dwuchloroanilino/-fenylo]-acetylohydroksamowy o temperaturze topnienia 164—165°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się:

kwas [o-/3-chloro-o-toluidyno/-fenylo]-acetylohydroksamowy, o temperaturze topnienia 135—136°C z mieszaniny eteru i eteru naftowego, wychodząc z 4,2 g [o-/3-chloro-o-toluidyno/-fenylo]-acetamidu, o temperaturze topnienia 139—141°C z mieszaniny eteru i eteru naftowego;

kwas [o-/2,6-dwuchloro-m-toluidyno/-fenylo]-acetylohydroksamowy, o temperaturze topnienia 140—145°C, wychodząc z [o-/2,6-dwuchloro-m-toluidyno/-fenylo]-acetamidu;

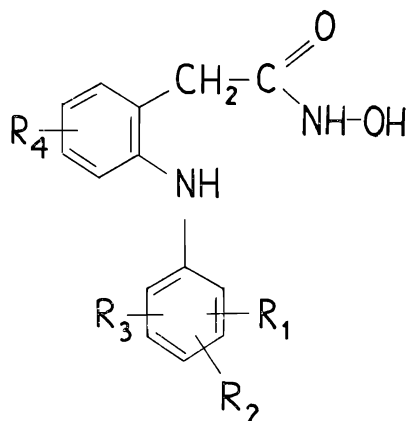
kwas [o-/6-chloro-o-toluidyno/-fenylo]-acetylohydroksamowy, o temperaturze topnienia 159—162°C, wychodząc z [o-(6-chloro-o-toluidyno)-fenylo]-acetamidu, o temperaturze topnienia 166—168°C; kwas [o-/2,6-ksylidyno/-fenylo]-acetylohydroksamowy, o temperaturze topnienia 134—136°C, wychodząc z /o-/2,6-ksylidyno/-fenylo/-acetamidu.

Stosowany jako substancja wyjściowa /o-/3-chloro-o-toluidyno/-fenylo/-acetamid otrzymuje się następująco:

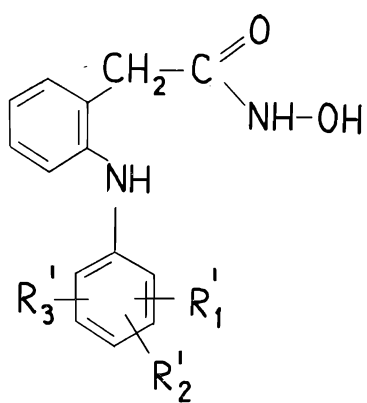
Mieszanie 7,8 g estru metylowego kwasu /o-/3-chloro-o-toluidyno/-fenylo]-octowego o temperaturze topnienia 47—48°C i 100 ml ciekłego amoniaku miesza się w ciągu 4 dni w temperaturze pokojowej w autoklawie. Następnie amoniak odparowuje się i pozostałość chromatografuje na 240 g obojętnego tlenku glinu. Frakcje 1—15, eluowane mieszaniną eteru i chloroformu 1:1, zawierają N-/3-chloro-o-tolilo/-indolinon, frakcje 16—22, eluowane mieszaniną chloroformu i metanolu 99:1, zawierają [o-/chloro-o-toluidyno/-fenylo]-acetamid, o temperaturze topnienia 139—141°C z mieszaniny eteru i eteru naftowego.

Zastrzeżenie patentowe

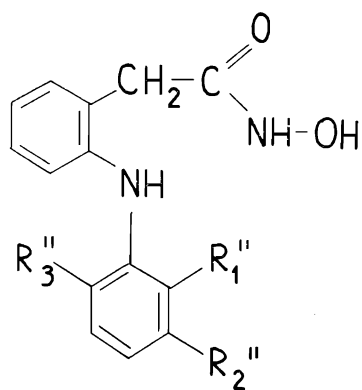
Sposób wytwarzania nowych kwasów fenyloacetylohydroksamowych o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, niższą grupę alkoksylową lub atom chlorowca o liczbie atomowej do 35 włącznie, R_2 oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, niższą grupę alkoksylową, atom chlorowca o liczbie atomowej do 35 włącznie lub grupę trójfluorometylową, R_3 oznacza atom wodoru, niższy rodnik allilowy, niższą grupę alkoksylową lub atom chlorowca o liczbie atomowej do 35 włącznie, a R_4 oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, niższą grupę alkoksylową lub atom chlorowca o liczbie atomowej do 35 włącznie, przy czym R_1 , R_2 i R_3 nie mogą równocześnie oznaczać atomu wodoru oraz ich soli, **znamienny tym**, że amid lub ester kwasu o wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają znaczenie wyżej podane, poddaje się reakcji z hydroksyloaminą lub jej solą w środowisku zasadowym i otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sól z nieograniczoną zasadą.



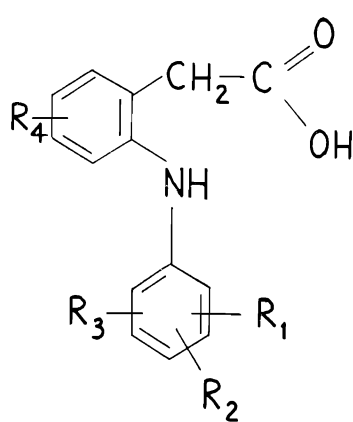
Wzór 1



Wzór 1a



Wzór 1b



Wzór 2