



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

MKP C07c 101/30

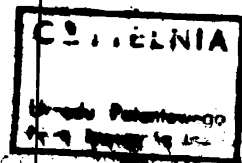
Zgłoszono: 28.12.1970 (P. 145254)

Pierwszeństwo: 29.12.1969 Węgry

Int. Cl.⁸ C07C 101/30

Zgłoszenie ogłoszono: 10.04.1973

Opis patentowy opublikowano: 30.04.1976



Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Richter Gedeon Vegyészeti Gyár R.T., Budapeszt
(Węgry)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu α -aminoksykarbonylohydroksamowego o działaniu tuberkulostatycznym

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu α -aminoksykarbonylohydroksamowego o działaniu tuberkulostatycznym.

Najstarszy przedstawiciel kwasów α -aminoksykarboksylowych, kwas aminoksyoctowy znany był już u schyłku ubiegłego stulecia [A. Werner, Ber. 26, 1567, (1893)], jednak bakteriostatyczne działanie tego związku poznano o wiele później [C. B. Favour, J. Bakteriolog. 55, 1 (1948)]. Wówczas otrzymano także dalsze pochodne tego związku [A. Frank, K. Riedl, Mh. Chem. 92, 225 (1961)], nie informując jednak o bakteriostatycznym działaniu tych związków. Otrzymano również aminoksypochodne (Mc Hale i współpracownicy J. Chem. Soc. 1960, 225; P. Mamalis i współpracownicy, J. Chem. Soc. 1960, 229; E. Testa i współpracownicy, Helv. Chim. Acta 46, 766 (1963); P. Mamalis i współpracownicy, J. Med. Chem. 6, 684 (1965); V. Markova i współpracownicy, Chim. Farm. Zh. 3, 13 (1969)], z których niektóre przebadano także pod względem ich działania bakteriostatycznego [S. A. Price i współpracownicy, Brit. J. Pharm. 15, 243 (1960)], nie znaleziono jednak dotychczas żadnego związku o dostatecznym działaniu przeciwko Mycobacterium tuberculosis.

Stwierdzono, że bardzo korzystne tuberkulostatyczne działanie wykazują nie opisane dotychczas w literaturze, proste pochodne kwasu α -aminoksykarboksylowego o wzorze ogólnym 1, w którym X

2

oznacza atom wodoru lub grupę acylową, R oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, aralkilowy lub aryłowy, a Y oznacza rodnik alkilowy lub cykloalkilowy o 1—15 atomach węgla, ewentualnie podstawiony rodnik aralkilowy lub aryłowy, albo grupę heterocykliczną oraz sole addycyjne tych związków z terapeutycznie dopuszczalnymi kwasami i/lub ich optycznie czynne izomery.

Nowe związki o wzorze 1 otrzymywane sposobem według wynalazku najczęściej zawierają jako podstawnik X atom wodoru, mogą jednak również zawierać w tym położeniu grupę acylową, która z kolei ewentualnie zawiera grupę nadającą się do tworzenia soli. W przypadku, gdy w związkach tych R oznacza atom wodoru, wówczas są to kwasy aminoksyacetohydroksamowe, natomiast związki, w których R ma znaczenie inne niż atom wodoru, stanowią takie kwasy α -aminoksykarbonylohydroksamowe, które mogą występować w postaciach optycznie czynnych. Grupa Y przede wszystkim może oznaczać odpowiednio podstawioną grupę benzyłową, lecz może oznaczać również wyższy rodnik alifatyczny, na przykład rodnik dodecylowy.

W literaturze nie ma żadnej wzmianki o wytwarzaniu związków o ogólnym wzorze 1, również zbiorcze opracowanie A. O. Ilvespää i A. Marxner, Chimia 18, 1 (1964) nie zawiera żadnych danych na ten temat.

Według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1 otrzymuje się w ten sposób, że pochodną kwasu

α -aminoksykarboksylowego o ogólnym wzorze 2, w którym A oznacza grupę acylową lub w przypadku, gdy X w otrzymywanym produkcie reakcji oznacza atom wodoru, wówczas A oznacza grupę ochronną nadającą się do przejściowej ochrony grupy aminowej, korzystnie grupę benzyloksykarbonylową lub III-rzęd. butyloksykarbonylową, B oznacza grupę hydroksylową lub grupę nadającą się do aktywowania grupy karboksylowej, korzystnie grupę pięciochlorofenoksylovą, atom chlorowca lub grupę N₃, a R ma znaczenie wyżej podane, poddaje się reakcji z pochodną hydroksyloaminy o ogólnym wzorze 3, w którym A, R i Y mają znaczenie wyżej podane. Otrzymane w ten sposób związki o ogólnym wzorze 4, w którym A, R i Y mają znaczenie wyżej podane, przeprowadza się następnie w żądany produkt końcowy o wzorze 1, ewentualnie drogą odszczepiania grupy ochronnej w znany sposób lub w terapeutycznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem.

Otrzymane w wyżej opisany sposób związki o wzorze 1, w których X oznacza atom wodoru, można ewentualnie acylować w znany sposób przy grupach aminowych. Takie pochodne acylowe można jednak również otrzymać stosując jako związki wyjściowe związki o wzorze ogólnym 2, które jako podstawnik A zawierają już żadaną grupę acylową.

W przypadku, gdy jako substancje wyjściowe stosuje się optycznie czynne związki o ogólnym wzorze 2, wówczas jako produkt reakcji otrzymuje się odpowiednio optycznie czynne związki o wzorze ogólnym 4 lub 1, natomiast stosując optycznie nieczynne substancje wyjściowe o ogólnym wzorze 2, otrzymuje się produkty końcowe o ogólnym wzorze 1, które w znany sposób można rozłożyć na optycznie czynne antypody.

Substancje wyjściowe o ogólnym wzorze 2 poddaje się reakcji ze związkami o ogólnym wzorze 3 w znany sposób, w środowisku rozpuszczalników organicznych, w temperaturze pokojowej. Przebieg reakcji można śledzić drogą chromatografii cienkowarstwowej.

Dalszą przeróbkę mieszaniny reakcyjnej prowadzi się w znany sposób, przy czym stosowane metody zależą od tego, w jaki sposób została aktywowana grupa karboksylowa związku wyjściowego. Nadmiar substancji wyjściowej można usunąć przez zwykłe wytrząsanie mieszaniny reakcyjnej z rozpuszczalnikami organicznymi, po czym żądany produkt o ogólnym wzorze 4 można uzyskać w czystej postaci drogą przekrystalizowania z odpowiednich rozpuszczalników.

Produkty reakcji o ogólnym wzorze 4 przeprowadza się w żądany produkt końcowy o wzorze ogólnym 1 w sposób zależny od rodzaju zastosowanej grupy ochronnej. Jeżeli do odszczepiania grupy ochronnej stosuje się bromowodór lub kwas solny rozpuszczony w octanie etylu, wówczas jako produkt reakcji otrzymuje się odpowiednią sól związku o ogólnym wzorze 1, którą można bezpośrednio oddzielić z mieszaniny reakcyjnej, gdyż sole te są w eterze praktycznie nierozpuszczalne.

Korzystnie do przejściowej ochrony grupy aminowej w związkach wyjściowych o ogólnym wzorze 2 stosuje się grupę III-rzęd. butyloksykarbony-

lową lub benzyloksykarbonylową, a grupę karboksylową otrzymuje się przez przeprowadzenie w eter pięciochlorofenylowy lub przez zastosowanie dwucykloheksylokarbodwumidu. W ten sposób otrzymuje się chronione związki o ogólnym wzorze 4 z doskonałą wydajnością, po czym można je przez traktowanie kwasem przeprowadzić w żądane produkty końcowe o ogólnym wzorze 1. Te ostatnie otrzymuje się w zależności od zastosowanych warunków reakcji w postaci wolnych zasad lub w postaci soli addycyjnych z kwasami. Z otrzymanych soli można uwolnić odpowiednie zasady w znany sposób, a zasady można również w znany sposób przeprowadzić w sole addycyjne z kwasami, korzystnie terapeutycznie dopuszczalnymi.

Nowe związki o wzorze 1 otrzymane sposobem według wynalazku hamują in vitro w znacznym stopniu rozwój szczepu *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv oraz rozwój szczepów tego organizmu odpornych na hydrazyd kwasu izonikotynowego, kwas p-aminosalicylowy i streptomycynę. Szczególnie silne hamowanie występuje np. w przypadku związku opisanego w przykładzie I, przy którym minimalne stężenie hamujące wynosi poniżej 1 mcg/ml. Doświadczenia prowadzone in vivo na świnkach morskich również potwierdziły czynność tych związków.

Zwierzęta zakażone bakteriami w ilości 0,01 mg/kg wagi ciała (w przeliczeniu na masę wilgotnych bakterii) traktowano w ciągu 90 dni dziennymi dawkami 5 mg/kg substancji czynnej, następnie zwierzęta uśmiercano i zbadano jak zwykle pięć organów na stopień zakażenia. Wyniki rejestrowano w zależności od stopnia infekcji liczbami 0-5. Wartość średnia w grupie kontrolnej wynosiła 9,8, natomiast wartość średnia w grupie leczzonej wynosiła 5,4.

Związki o ogólnym wzorze 1 można stosować w lecnictwie doustnie i/lub pozajelitowo w postaci tabletek, drażetek, zastrzyków, infuzji lub czopków. Dzienna dawka dla dorosłych pacjentów może wynosić 7-50 mg/kg.

Sposób wytwarzania nowych związków jest bliżej, wyjaśniony w następujących przykładach. Podane w przykładach dane chromatograficzne uzyskano na żelu krzemionkowym według Stahla w układzie n-heksan-lodowaty-kwas octowy-chloroform 1:1:8, rozwijanie prowadzono zwykłą metodą Cl₂ + toluidyna. Budowę wytworzonych związków kontrolowano za pomocą spektroskopii IR i NMR.

Przykład I. a) N-N'-benzyloksykarbonyloaminoksyacetylo/-0-p-chlorobenzilo-hydroksyloaminy.

a₁) 4,53 g (0,01 mmola) estru pięciochlorofenylowego kwasu N-benzyloksykarbonyloaminoksyoctowego rozpuszcza się w 50 ml absolutnego dioksanu, do roztworu dodaje się 1,94 g (0,01 mmola) chlorowodoru 0-p-chlorobenzilo-hydroksyloaminy, a następnie chłodząc wkrapla do mieszanego roztworu 2,76 ml (0,02 mmola) absolutnej trójetylaminy. Miesza się następnie dalej w temperaturze pokojowej w ciągu 3 godzin, po czym do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 0,18 ml dwumetyloaminoetylo-

miny i po upływie 30 minut oddestylowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozdziela się pomiędzy 30 ml octanu etylu i 10 ml 1 n kwasu solnego, fazę octanu etylu wytrząsa się dwukrotnie z porcjami po 10 ml 1 n kwasu solnego, następnie dwukrotnie porcjami po 10 ml wody, po czym suszy i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość krystalizuje się z octanu etylu, otrzymując 2,83 g (78% wydajności teoretycznej) N-/N'-benzyloksykarbonylo-aminoksyacetylo/-0-p-chlorobenzylhydroksyloaminy o temperaturze topnienia 123–124°C, $R_f = 0,52$.

Analiza:

obliczono: C 56,1%, H 4,7%, N 7,7%, Cl 9,8%
znaleziono: C 56,1%, H 4,7%, N 7,6%, Cl 9,8%

a₂) 13,3 g (86,5 mmoli) chlorowodoru 0-p-chlorobenzylhydroksyloaminy rozpuszcza się w 150 ml absolutnej pirydyny, do roztworu wkrapla się mieszając i chłodząc 9,45 ml (68,5 mmoli) absolutnej trójetyloaminy i po upływie 30 minut usuwa wytrąconą sól trójetyloaminy (8,55 g, 91% wydajności teoretycznej) drogą sączenia. Do przesączu dodaje się chłodząc 15,4 g (68,5 mmoli) kwasu N-benzyloksykarbonyloaminoksyoctowego i 15,55 g (75,5 mmoli) dwucykloheksylokarbodwuimidu i pozostawia mieszaninę reakcyjną w spokoju w ciągu nocy.

Następnie dodaje się 1,5 ml lodowatego kwasu octowego i odsąca wytrącony dwucykloheksylomocznik (14,0 g, 83% wydajności teoretycznej). Przesącz odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza się w 350 ml octanu etylu i trzykrotnie wytrząsa z porcjami po 100 ml 2 n ługu sodowego.

Połączone fazy wodne zobojętnia się chłodząc i mieszając stężonym kwasem solnym i ekstrahuje trzykrotnie porcjami po 100 ml octanu etylu. Wyciąg octanu etylu łączy się, suszy i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość krystalizuje się z chloroformu eteru naftowego, otrzymując 15,9 g (64% wydajności teoretycznej) N-/N'-benzyloksykarbonylo-aminoksyacetylo/-0-p-chlorobenzylhydroksyloaminy. Stałe fizyczne tego produktu są identyczne ze stałymi związku otrzymanego według przykładu a₁).

a₃) 2,25 g (10 mmoli) kwasu N-benzyloksykarbonyloaminoksyoctowego rozpuszcza się w 15 ml absolutnego dwumetyloformamidu. Roztwór chłodzi się do temperatury -10°C i mieszając wkrapla do niego 1,4 ml (10 mmoli) absolutnej trójetyloaminy i 1,3 ml (10 mmoli) estru izobutyloвого kwasu chlorowęglowego. Mieszaninę reakcyjną miesza się dalej w ciągu 15 minut w temperaturze -10°C, a następnie traktuje 1,94 g (10 mmoli) chlorowodoru 0-p-chlorobenzylhydroksyloaminy i 1,4 ml (10 mmoli) absolutnej trójetyloaminy, po czym mieszając dalej utrzymuje się ją w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej. Do mieszaniny reakcyjnej wprowadza się 10 ml wody, a następnie 40 ml 2 n ługu sodowego, po czym ekstrahuje mieszaninę dwukrotnie porcjami po 15 ml octanu etylu.

Fazę wodną zobojętnia się mieszając i chłodząc stężonym kwasem solnym i ekstrahuje trzykrotnie porcjami po 15 ml octanu etylu.

Połączone fazy organiczne odparowuje się pod

zmniejszonym ciśnieniem do sucha i pozostałość krystalizuje z octanu etylu, otrzymując 1,66 g N-/N'-benzyloksykarbonylo-aminoksyacetylo/-0-p-chlorobenzylhydroksyloaminy identycznej z produktem otrzymanym według przykładu I a₂).

b) Bromowodorek N-aminoksyacetylo-0-p-chlorobenzylhydroksyloaminy.

59,78 g (164 mmoli) N-/N'-benzyloksykarbonyloaminoksyacetylo/-0-p-chlorobenzylhydroksyloaminy zawieszają się w 60 ml lodowatego kwasu octowego i dodaje mieszając, z wyłączeniem wilgoci z powietrza, 240 ml roztworu bromowodoru w lodowatym kwasie octowym o stężeniu 4 mole/litr. Mieszaninę miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 30 minut, następnie dodaje 2 litry absolutnego eteru i tak wytrącony surowy produkt przekrystalizowuje z mieszaniny 250 ml absolutnego eteru, otrzymując 42,85 g (84% wydajności teoretycznej) bromowodoru N-aminoksyacetylo-0-p-chlorobenzylhydroksyloaminy o temperaturze topnienia 165–166°C.

Obliczono: C 34,8%, H 3,9%, N 9,0%, Cl 11,4%,
Br 25,7%

Znaleziono: C 34,8%, H 4,0%, N 9,0%, Cl 11,4%,
Br 25,7%.

Przykład II a) N-/N'-benzyloksykarbonyloaminoksyacetylo/-0-etylohydroksyloamina.

a₁) 2,48 g (11 mmoli) kwasu N-benzyloksykarbonyloaminoksyoctowego rozpuszcza się w 25 ml absolutnego dwumetyloformamidu, a następnie do roztworu tego dodaje mieszając i chłodząc 0,97 g (10 mmoli) chlorowodoru 0-etylohydroksyloaminy, 1,4 ml (10 mmoli) absolutnej trójetyloaminy i 2,26 g (11 mmoli) dwucykloheksylokarbodwuimidu i pozostawia mieszaninę reakcyjną na okres nocy. Wytrącony dwucykloheksylomocznik odsąca się, a przesącz odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 20 ml octanu etylu i roztwór wytrząsa trzykrotnie z porcjami po 7 ml 2 n ługu sodowego. Połączone fazy wodne zobojętnia się mieszając i chłodząc stężonym kwasem solnym i ekstrahuje trzykrotnie porcjami po 10 ml octanu etylu. Połączone fazy organiczne suszy się, odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość krystalizuje z octanu etylu/eteru naftowego, otrzymując 1,62 g (61% wydajności teoretycznej) N-/N'-benzyloksykarbonyloaminoksyacetylo/-0-etylohydroksyloaminy o temperaturze topnienia 69–70°C, $R_f = 0,32$.

Analiza:

Obliczono: C 53,7%, H 6,0%

Znaleziono: C 53,7%, H 6,12%

a₂) 4,73 g (10 mmoli) estru pięciochlorofenylowego kwasu N-benzyloksykarbonyloaminoksyoctowego rozpuszcza się w 40 ml absolutnego dwumetyloformamidu, do roztworu dodaje chłodząc i mieszając 1,17 g (12 mmoli) chlorowodoru 0-etylohydroksyloaminy i 1,66 ml (12 mmoli) absolutnej trójetyloaminy i mieszaninę pozostawia się na noc w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną przerabia się następnie w sposób opisany w punkcie a₁). Otrzymuje się 1,78 g (67% wydajności teoretycznej) produktu identycznego ze związkiem otrzymanym według a₁).

b) Bromowodorek N-aminoksyacetylo-0-etylohy-

droksyloaminy. 0,62 g N-/N'-benzyluksykarbonylo-aminoksyacetylo/-0-etylohydroksyloaminy poddaje się reakcji z kwasem bromowodorowym rozpuszczonym w lodowatym kwasie octowym w sposób opisany w przykładzie I b), otrzymując 0,43 g (87% wydajności teoretycznej) bromowodoru N-aminoksyacetylo-0-etylohydroksyloaminy o temperaturze topnienia 127°C.

Analiza:

Obliczono: C 22,0%, H 5,12%, Br 37,2%;

Znaleziono: C 22,2%, H 5,0%, Br 37,1%.

Przykład III. a) N-/N'-III-rzęd.butyluksykarbonyloaminoksyacetylo/-0-p-dodecylohydroksyloamina.

2,39 g (10 mmoli) chlorowodoru 0-n-dodecylohydroksyloaminy rozpuszcza się w 25 ml absolutnego dwumetyloformamidu i roztwór zadaje w temperaturze 0°C 1,38 ml (10 mmoli) absolutnej trójetylaminy. Po upływie 30 minut odsąca się sól trójetylaminy (1,25 g, 91% wydajności teoretycznej). Do przesączu dodaje się mieszając i chłodząc 2,1 g (11 mmoli) kwasu N-III-rzęd.butyluksykarbonyloaminoksyoctowego i 2,26 g (11 mmoli) dwucykloheksylokarbodiimidu. Mieszaninę pozostawia się na okres 4 godzin, następnie odsąca się wytrącony dwucykloheksyloamocznik (1,98 g, 81% wydajności teoretycznej) i przesącz odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 30 ml octanu etylu i roztwór przemywa najpierw 10 ml wody, następnie dwukrotnie porcjami po 10 ml 1 M roztworu węglanu sodowego i wreszcie znowu 10 ml wody.

Fazę organiczną suszy się, odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość krystalizuje z octanu etylu, otrzymując 2,95 g (97% wydajności teoretycznej) N-/N'-III-rzęd.butyluksykarbonyloaminoksyacetylo/-0-p-dodecylohydroksyloaminy o temperaturze topnienia 116–118°C, $R_f = 0,64$.

Analiza:

Obliczono: C 61,0%, H 10,2%;

Znaleziono: C 61,1%, H 10,2%.

b) Chlorowodorek N-aminoksyacetylo-0-n-dodecylohydroksyloaminy.

1,95 g (5,2 mmola) N-/N'-III-rzęd.-butyluksykarbonyloaminoksyacetylo/-0-n-dodecylohydroksyloaminy rozpuszcza się w 7 ml absolutnego octanu etylu, do roztworu dodaje w temperaturze pokojowej 7 ml roztworu chlorowodoru w octanie etylu o stężeniu 4 mole/litr i miesza w ciągu 30 minut. Wytrącone kryształy odsąca się, przemywa absolutnym eterem i przekrystalizowuje z etanolu/eteru, otrzymując 1,45 g (95% wydajności teoretycznej) chlorowodoru N-aminoksyacetylo-0-n-dodecylohydroksyloaminy o temperaturze topnienia 125–126°C.

Analiza:

Obliczono: C 52,8%, H 9,9%, Cl 11,9%;

Znaleziono: C 52,7%, H 10,0%, Cl 11,9%.

Przykład IV. a) N-[N'-/N''-benzyluksykarbonyloaminoksyacetylo/-aminoksyacetylo]-0-p-chlorobenzylhydroksyloamina.

0,6 g (2,6 mmola) N-aminoksyacetylo-0-p-chlorobenzylhydroksyloaminy poddaje się reakcji z 1,14 g (2,4 mmoli) estru pięcioklorofenyloвого kwasu N-benzyluksykarbonyloaminoksyoctowego w spo-

sób opisany w przykładzie I a). Po przeróbce mieszaniny reakcyjnej otrzymuje się 0,76 g (72% wydajności teoretycznej) N-[N'-/N''-benzyluksykarbonyloaminoksyacetylo/-aminoksyacetylo]-0-p-chlorobenzylhydroksyloaminy o temperaturze topnienia 70–73°C, $R_f = 0,34$.

Analiza:

Obliczono: C 52,1%, H 4,6%, N 9,6%, Cl 8,1%;

Znaleziono: C 52,0%, H 4,7%, N 9,6%, Cl 8,1%.

b) Chlorowodorek N-/N'-aminoksyacetylo/-aminoksyacetylo-0-p-chlorobenzylhydroksyloaminy.

Do 2,5 g (8 mmoli) bromowodoru N-aminoksyacetylo-0-p-chlorobenzylhydroksyloaminy dodaje się 1,1 ml (8 mmoli) trójetylaminy. Po upływie 15 minut odsąca się bromowodorek trójetylaminy, do przesączu dodaje 3,16 g (7,2 mmoli) estru pięcioklorofenyloвого kwasu N-III-rzęd.butyluksykarbonyloaminoksyoctowego i pozostawia na noc w spokoju. Następnie rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza w 30 ml octanu etylu i wytrząsa czterokrotnie z porcjami po 5 ml kwasu solnego, a następnie dwukrotnie z porcjami po 5 ml wody. Fazę organiczną suszy się i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, po czym otrzymany jako pozostałość olej, w ilości 3,9 g traktuje się roztworem chlorowodoru w octanie etylu o stężeniu 4 mola/litr w sposób opisany w przykładzie II b). Otrzymuje się 1,65 g (87% wydajności teoretycznej) chlorowodoru N-/N'-aminoksyacetylo/-aminoksyacetylo-0-p-chlorobenzylhydroksyloaminy o temperaturze topnienia 164–166°C (z etanolu/eteru).

Analiza:

Obliczono: C 38,8%, H 4,5%, Cl 20,9%;

Znaleziono: C 38,6%, H 4,6%, Cl 20,8%.

Przykład V. a) N-[N'-/N''-benzyluksykarbonyloglicylo/-aminoksyacetylo]-0-p-chlorobenzylhydroksyloamina.

0,45 g (2 mmole) N-aminoksyacetylo-0-p-chlorobenzylhydroksyloaminy poddaje się reakcji z 0,82 g (1,8 mmoli) estru pięcioklorofenyloвого N-benzyluksykarbonyloglicyny w sposób opisany w przykładzie I a). Po przeróbce mieszaniny reakcyjnej otrzymuje się 0,56 g (74% wydajności teoretycznej) N-[N'-/N''-benzyluksykarbonyloglicylo/-aminoksyacetylo]-0-p-chlorobenzylhydroksyloaminy o temperaturze topnienia 140–143°C, $R_f = 0,3$.

Analiza:

Obliczono: C 54,2%, H 4,8%, N 10,0%, Cl 8,4%;

Znaleziono: C 54,2%, H 4,8%, N 10,0%, Cl 8,4%.

b) Bromowodorek N-[N'-/glicylo/-aminoksyacetylo]-0-p-chlorobenzylhydroksyloaminy.

0,36 g (0,9 mmoli) N-[N'-/N''-benzyluksykarbonyloglicylo/-aminoksyacetylo]-0-p-chlorobenzylhydroksyloaminy rozpuszcza się mieszając i z wyłączeniem wilgoci z powietrza w 2,0 ml roztworu bromowodoru w lodowatym kwasie octowym o stężeniu 4 mole/litr. Po upływie 45 minut dodaje się 20 ml eteru, oddziela wytrącony produkt, sączy i przemywa absolutnym eterem. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny absolutnego etanolu i absolutnego eteru otrzymuje się 0,28 g (85% wydajności teoretycznej) bromowodoru N-[N'-/glicylo/-aminoksyacetylo]-0-p-chlorobenzylhydroksyloaminy o temperaturze topnienia 152–154°C.

Analiza:

Obliczono: C 35,8%, H 4,1%, N 11,4%, Cl 9,6%,
Br 21,7%;
Znaleziono: C 35,9%, H 4,2%, N 11,5%, Cl 9,7%,
Br 21,7%.

Przykład VI. a) N-/N'-III-rzęd.butyloksykarbonylo/- α -aminoksypropionylo-0-p-chlorobenzylhydroksyloamina.

1,73 g (3,8 mmoli) estru pięciochlorofenyłowego kwasu N- α -III-rzęd.butyloksykarbonylo-aminoksypropionowego rozpuszcza się w 15 ml suchego dioksanu i zadaje 0,82 g (4,2 mmoli) chlorowodoru 0-p-chlorobenzylhydroksyloaminy. Roztwór chłodzi się do temperatury 10°C i zadaje kroplami mieszając 0,59 ml (4,2 mmoli) trójetyloaminy. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się na noc w spokoju, po czym odsąca wytrącony chlorowodorek trójetyloaminy i przesącza odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 10 ml octanu etylu i roztwór wytrząsa trzykrotnie z porcjami po 3 ml 1 n roztworu kwasu solnego i dwukrotnie z porcjami po 3 ml wody. Po wysuszeniu roztwór odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 1,2 g N-/N'-III-rzęd.butyloksykarbonylo/- α -aminoksypropionylo-0-p-chlorobenzylhydroksyloaminy w postaci gęstego syropu.

b) Chlorowodorek N-/ α -aminoksypropionylo/-0-p-chlorobenzylhydroksyloaminy.

0,48 g (1,4 mmoli) N-/N'-III-rzęd.butyloksykarbonylo- α -aminoksypropionylo/-0-p-chlorobenzylhydroksyloaminy rozpuszcza się w 4,0 ml roztworu chlorowodoru w octanie etylu o stężeniu 4 mole/litr i miesza w temperaturze pokojowej w ciągu 30 minut.

Następnie do roztworu dodaje się 10 ml suchego eteru, odsąca krystaliczny produkt i przekrystalizowuje z mieszaniny absolutnego etanolu i absolutnego eteru, otrzymując 0,34 g (87% wydajności teoretycznej) chlorowodoru N-/ α -aminoksypropionolo/-0-p-chlorobenzylhydroksyloaminy o temperaturze topnienia 197—201°C; $[\alpha]_D^{25} = +58^\circ\text{C}$ (C = 1; etanol).

Analiza:

Obliczono: C 42,8%, H 5,0%, Cl 25,2%;
Znaleziono: C 42,8%, H 5,0%, Cl 25,2%.

Przykład VII. Chlorowodorek N-aminoksyacetylo-0-p-nitrobenzylhydroksyloaminy.

2,25 g (0,011 mola) chlorowodoru 0-p-nitrobenzylhydroksyloaminy rozpuszcza się w 30 ml absolutnego dioksanu, roztwór zadaje 1,54 ml (0,011 mola) trójetyloaminy, odsąca wytrącony chlorowodorek trójetyloamoniowy, do przesącza dodaje 4,39 g (0,010 mola) estru pięciochlorofenyłowego kwasu N-III-rzęd.butyloksykarbonyloaminoksyoctowego i pozostawia mieszaninę reakcyjną w temperaturze pokojowej na okres 16 godzin. Rozpuszczalnik odparowuje się następnie w temperaturze 50°C pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza w 40 ml octanu etylu i roztwór wytrząsa z 10 ml 1 m roztworu wodorowęglanu sodowego, następnie z 10 ml wody, trzykrotnie z porcjami po 10 ml 0,1 n roztworu kwasu solnego i wreszcie z 10 ml wody.

Fazę organiczną oddziela się, suszy nad bezwod-

nym siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 10 ml roztworu chlorowodoru w octanie etylu o stężeniu 4 mole/litr i miesza w ciągu 20 minut w temperaturze pokojowej z wyłączeniem wilgoci z powietrza. Do mieszaniny dodaje się 20 ml absolutnego eteru, odsąca wytrącone kryształy i przekrystalizowuje z etanolu/eteru, otrzymując 1,72 g (62% wydajności teoretycznej) chlorowodoru N-aminoksyacetylo-0-p-nitrobenzylhydroksyloaminy o temperaturze topnienia 176—180°C, $R_f = 0,18$.

Analiza:

Obliczono: C 39,0%, H 4,4%, Cl 12,8%,
Znaleziono: C 39,2%, H 4,5%, Cl 12,9%.

Przykład VIII. Chlorowodorek N-aminoksyacetylo-0-benzylhydroksyloaminy.

4,39 g (0,010 mola) estru pięciochlorofenyłowego kwasu N-III-rzęd.butyloksykarbonyloaminoksyoctowego poddaje się reakcji z 1,75 g (0,011 mola) bromowodoru 0-benzylhydroksyloaminy postępując według przykładu VII. Otrzymuje się 1,80 g (77,5% wydajności teoretycznej) chlorowodoru N-aminoksyacetylo-0-benzylhydroksyloaminy o temperaturze topnienia 163—165°C, $R_f = 0,21$.

Analiza:

Obliczono: C 46,5%, H 5,6%, Cl 15,3%;
Znaleziono: C 46,5%, H 5,8%, Cl 15,2%.

Przykład IX. a) N-/N'- α -III-rzęd.butyloksykarbonyloaminoksy- β -fenylopropionylo/-0-etylohydroksyloamina.

3,28 g (0,0062 mola) estru pięciochlorofenyłowego kwasu N- α -III-rzęd.butyloksykarbonylo-aminoksy- β -fenylopropionowego poddaje się reakcji z 0,64 g (0,0065 mola) chlorowodoru 0-etylohydroksyloaminy postępując według przykładu VII. Surowy produkt przekrystalizowuje się z mieszaniny octanu etylu i n-heptanu, otrzymując 1,45 g (73% wydajności teoretycznej) N-/N'- α -III-rzęd.butyloksykarbonyloaminoksy- β -fenylopropionylo/-0-etylohydroksyloaminy o temperaturze topnienia 94°C. $[\alpha]_D^{25} = +64^\circ$, (C = 1, etanol), $R_f = 0,63$.

Analiza:

Obliczono: C 59,2%, H 7,4%,
Znaleziono: C 59,1%, H 7,5%.

b) Chlorowodorek N- α -aminoksy- β -fenylopropionylo-0-etylohydroksyloaminy.

0,95 g (0,0029 mola) N-/N'- α -III-rzęd.butyloksykarbonyloaminoksy- β -fenylopropionylo/-0-etylohydroksyloaminy poddaje się reakcji z 6,0 ml roztworu chlorowodoru w octanie etylu o stężeniu 4,0 mole/litr postępując według przykładu VII. Otrzymuje się 0,67 g (90,5% wydajności teoretycznej) chlorowodoru N- α -aminoksy- β -fenylopropionylo-0-etylohydroksyloaminy o temperaturze topnienia 149—152°C; $[\alpha]_D^{25} = +25^\circ\text{C}$, (c = 0,5, etanol).

Analiza:

Obliczono: C 51,8%, H 4,7%, Cl 13,9%;
Znaleziono: C 51,8%, H 4,8%, Cl 13,9%.

Przykład X. Chlorowodorek N- α -aminoksy- β -fenylopropionylo-0-n-dodecylhydroksyloaminy.

3,28 g (0,0062 mola) estru pięciochlorofenyłowego kwasu α -N-III-rzęd.butyloksykarbonyloaminoksy- β -fenylopropionowego poddaje się reakcji z 1,55 g (0,0065 mola) chlorowodoru 0-n-dodecylhydroksyloaminy postępując według przykładu VII. Otrzy-

muje się 2,03 g (82% wydajności teoretycznej) chlorowodoru N- α -aminoksy- β -fenylopropionilo-0-n-dodecylohydroksyloaminy o temperaturze topnienia 147–152°C; $[\alpha]_D^{25} = +15,0^\circ$, ($c = 0,9$; 95% etanol).

Analiza:

Obliczono: C 62,9%, H 9,3%, Cl 8,8%;

Znaleziono: C 62,8%, H 9,4%, Cl 8,9%.

Przykład XI. Chlorowodorek N-DL-aminoksy-fenylacetylo-0-p-chlorobenzylhydroksyloaminy.

1,70 g (0,003 mola) estru pięciochlorofenyloвого kwasu DL-N-III-rzęd.butyl-oksykarbonyloaminoksy-fenyl-octowego poddaje się reakcji z 0,64 g (0,0033 mola) chlorowodoru 0-p-chlorobenzylhydroksyloaminy postępując według przykładu VII. Otrzymuje się 0,80 g (77% wydajności teoretycznej) chlorowodoru N-DL-aminoksyfenylacetylo-0-p-chlorobenzylhydroksyloaminy o temperaturze topnienia 215–218°C.

Analiza:

Obliczono: C 52,5%, H 4,7%, N 8,2%, Cl 20,6%;

Znaleziono: C 52,5%, H 4,8%, N 8,1%, Cl 20,7%.

Przykład XII. Chlorowodorek N-/N'-glicylo/-aminoksyacetylo-0-p-nitrobenzylhydroksyloaminy. 0,55 g (0,002 mola) chlorowodoru N-aminoksyacetylo-0-p-nitrobenzylhydroksyloaminy poddaje się reakcji z 0,76 g (0,0018 mola) estru pięciochlorofenyloвого N-III-rzęd.butyl-oksykarbonyloglicyny postępując według przykładu VII. Otrzymuje się 0,46 g (70% wydajności teoretycznej) chlorowodoru N-/N'-glicylo/-aminoksyacetylo-0-p-nitrobenzylhydroksyloaminy o temperaturze topnienia 234–236°C.

Analiza:

Obliczono: C 39,5%, H 4,5%, N 16,8%, Cl 10,6%;

Znaleziono: C 39,5%, H 4,6%, N 16,9%, Cl 10,5%.

Przykład XIII. N-/N'-karbamoiło/-aminoksyacetylo-0-p-chlorobenzylhydroksyloamina.

3,11 g (0,010 mola) bromowodoru N-aminoksyacetylo-0-p-chlorobenzylhydroksyloaminy rozpuszcza się w 10 ml wody. Roztwór chłodzi się do temperatury 5°C, zadaje 10 ml 1 n roztworu kwasu solnego i następnie dodaje małymi porcjami 0,90 g (0,0011 mola) stałego cyjanianu potasowego w ciągu 15 minut. Mieszaninę miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 30 minut, następnie odsącza wytrącone kryształy i przemywa wodą. Otrzymuje się 2,15 g (79% wydajności teoretycznej) surowego produktu o temperaturze topnienia 121–123°C. Ten surowy produkt przekrystalizowuje się z gorącego etanolu, otrzymując 1,90 g (69,5% wydajności teoretycznej) czystej N-/N'-karbamoiło/-aminoksyacetylo-0-p-chlorobenzylhydroksyloaminy o temperaturze topnienia 130–132°C.

Analiza:

Obliczono: C 44,0%, H 4,4%;

Znaleziono: C 43,9%, H 4,4%.

Przykład XIV. N-/N'-acetylo/-aminoksyacetylo-0-p-chlorobenzylhydroksyloamina.

3,11 g (0,010 mola) bromowodoru N-aminoksyacetylo-0-p-chlorobenzylhydroksyloaminy rozpuszcza się w 25 ml absolutnej pirydyny, roztwór chłodzi do temperatury 5°C, dodaje 1,40 ml trójetyloaminy, po czym w ciągu 20 minut wkrapla 0,80 ml (0,0113 mola) chlorku kwasu octowego

i mieszaninę reakcyjną miesza w temperaturze pokojowej w ciągu 1 godziny. Następnie mieszaninę rozcieńcza się 75 ml wody i ekstrahuje octanem etylu jednokrotnie za pomocą 50 ml a potem dwukrotnie porcjami po 25 ml. Połączone fazy organiczne przemywa się dwukrotnie porcjami po 20 ml wody, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przekrystalizowuje się z octanu etylu, otrzymując 2,07 g (76,5% wydajności teoretycznej) N-/N'-acetylo/-aminoksyacetylo-0-p-chlorobenzylhydroksyloaminy o temperaturze topnienia 103–104°C, $R_f = 0,52$.

Analiza:

Obliczono: C 48,8%, H 4,1%, N 10,4%;

Znaleziono: C 48,7%, H 4,2%, N 10,3%.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu α -aminoksykarbonylohydroksamowego o działaniu tuberkulostatycznym o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza atom wodoru lub grupę acylową, R oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, aralkilowy lub aryłowy, Y oznacza rodnik alkilowy lub cykloalkilowy o 1–15 atomach węgla, ewentualnie podstawiony rodnik aralkilowy lub aryłowy, albo grupę heterocykliczną oraz ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, jak również postaci optycznie czynnych tych związków, **znamienny tym**, że pochodną kwasu α -aminoksykarboksylowego o ogólnym wzorze 2, w którym A oznacza grupę acylową lub w przypadku, gdy X w wytwarzanym produkcie reakcji oznacza atom wodoru, A oznacza grupę ochronną nadającą się do przejściowej ochrony grupy aminowej, korzystnie grupę benzyl-oksykarbonyłową lub III-rzęd.-butyl-oksykarbonyłową, B oznacza grupę hydroksylową lub grupę nadającą się do aktywowania grupy karboksylowej, korzystnie grupę pięciochlorofenoksyłową, atom chlorowca lub grupę $-N_3$, a R ma znaczenie wyżej podane, poddaje się reakcji z pochodną hydroksyloaminy o ogólnym wzorze 3, w którym A, R i Y mają znaczenie wyżej podane i od otrzymanego produktu reakcji o ogólnym wzorze 4, w którym A, R i Y mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie odszczepia się w znany sposób grupę ochronną A wprowadzoną do przejściowej ochrony grupy aminowej i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w farmaceutycznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasami i/lub ewentualnie N-acyluje i/lub otrzymany w postaci racemicznej związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie rozkłada się w znany sposób na izomery optycznie czynne.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że grupę karboksylową w związku wyjściowym o wzorze 2 aktywuje się za pomocą dwucykloheksylokarbodwuimidu.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek wyjściowy o ogólnym wzorze 2 stosuje się w postaci estru pięciochlorofenyloвого.

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

zawierający asymetryczny atom węgla związek wyjściowy o ogólnym wzorze 2 stosuje się w postaci optycznie czynnej.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako związek o wzorze ogólnym 3 stosuje się 0-p-chlorobenzylhydroksyloaminę lub 0-dodecylohydroksyloaminę.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania N-aminoksyacetylo-0-p-chlorobenzylhydroksyloaminy, poddaje się reakcji ester pięciochlorofenyłowy kwasu N-III-rzęd.butyl-⁵ oksykarbonyloaminoksyoctowego z 0-p-chlorobenzylhydroksyloaminą i otrzymany produkt traktuje chlorowodem rozpuszczonym w octanie etylu.

