

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

94559

Patent dodatkowy
do patentu _____

MKP C07d 51/70

Zgłoszono: 28.03.72 (P. 154378)

Pierwszeństwo: 31.03.71 dla zastrz. 1;
Węgry

Int. Cl². C07D 401/12

Zgłoszenie ogłoszono: 25.05.73

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Egyt Gyógyszervegyészeti Gyar, Budapest (Węgry)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirydyny

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych pirydyny.

Sposobem według wynalazku wytwarza się nowe związki o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, R_2 oznacza atom wodoru lub metalu alkalicznego, rodnik alkilowy o 1–3 atomach węgla, niepodstawiony lub podstawiony grupą wodorotlenową, rodnik benzyłowy, niepodstawiony lub podstawiony atomem chlorowca, A oznacza rodnik o wzorze $-(CH_2)_n-$, w którym n oznacza liczbę 0 lub 1.

Sposób według wynalazku polega na tym, że pochodną pirydyny o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 i A mają wyżej wymienione znaczenie, a R_3 oznacza atom chlorowca, grupę wodorotlenową, aminową lub grupę alkoksylową o 1–4 atomach węgla, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, lub sól addycyjną wyżej wymienionej pochodnej z kwasem, poddaje się działaniu pochodnej piperazyny o ogólnym wzorze 3, w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie lub soli addycyjnej wymienionej pochodnej piperazyny z kwasem i ewentualnie, otrzymany związek o ogólnym wzorze 1, w którym podstawnik R_2 oznacza atom wodoru przeprowadza w związek, w którym podstawnik R_2 oznacza atom metalu alkalicznego. Z kolei ten związek ewentualnie może być przekształcony, działaniem czynników alkilujących lub wprowadzających rodnik aryloalkilowy, w związek o ogólnym wzorze 1, w którym podstawnikiem R_2 oznacza rodnik alkilowy o 1–3 atomach węgla, niepodstawiony lub podstawiony grupą wodorotlenową lub rodnik benzyłowy, niepodstawiony lub podstawiony atomem chlorowca.

Jeżeli związek o ogólnym wzorze 1 otrzymuje się w postaci wolnej zasady, to działając kwasem przekształca się go w sól addycyjną tego kwasu. Sól addycyjną można przeprowadzić, działając mocną zasadą, w wolną zasadę związku o ogólnym wzorze 1 lub, działając innym kwasem, w sól addycyjną tego kwasu.

Wolną zasadę związku o ogólnym wzorze 1 można, przed przeprowadzeniem w sól, oczyścić przez przekryształowanie lub poddanie destylacji próżniowej, można jednak otrzymać sól z surowej zasady.

Jeżeli jako produkty wyjściowe stosuje się związki o ogólnym wzorze 2, w którym podstawnik R_3 oznacza grupę wodorotlenową, aminową lub alkoksyłową o 1–4 atomach węgla, korzystnie związki te poddaje się reakcji ze związkami o ogólnym wzorze 3 w temperaturze 140–250°C. Reakcję można przeprowadzać bez udziału rozpuszczalników lub w obecności rozpuszczalnika o wysokiej temperaturze wrzenia, takiego jak glikol etylenowy, formamid, dwumetyloformamid, alkohol benzylowy lub dwufenyl.

Jeżeli jako produkty wyjściowe stosuje się związki o ogólnym wzorze 2, w których podstawnikiem R_3 oznacza się atom chlorowca, korzystnie reakcję prowadzi się w temperaturze 0–100°C, bez udziału rozpuszczalnika lub w rozpuszczalniku obojętnym, takim jak eter, dioksan, benzen lub czterochlorek węgla.

Produkty wyjściowe o wzorach ogólnych 2 i 3 są związkami znanymi z opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 2415785; J. Chem. Soc. 1927, 47, 1959, 3634; C.A. 45, 5954, 1951; 47, 417, 1953).

Nowe związki wytworzone sposobem według wynalazku posiadają właściwości przeciwdepresyjne o dużej wartości leczniczej. Związki o podobnej strukturze są opisane w literaturze technicznej w *Pharmacia Bucuresti* 10, 35, 81, 1962, C.A. 58, 522, 11359, 1963. Związki te otrzymano działając na N-metylopiperazynę chlorkiem kwasu nikotynowego lub izonikotynowego i zbadano ich działanie naczyniowosercowe. Badania wykazały, że znane związki nie wykazują znaczącego działania przeciwdepresyjnego.

Badania farmakologiczne wykazały, że związki o ogólnym wzorze 1 wykazują silne działanie antagonizujące tetrabenazynę i rezerpinę.

Dawki wywołujące to działanie i dane dotyczące toksyczności dwuchlorowodoroków związków o ogólnym wzorze 1 przedstawiono w tablicy I. Dla porównania podano również dane dotyczące znanego związku przeciwdepresyjnego 5-(3-dwumetyloaminopropylideno)-dwubenzo(1,4) cyklopentadienu-1,4. Badania przeprowadzono na myszach. Związki wprowadzono doustnie.

Wskaźnik terapeutyczny (LD_{50}/ED_{50}) związków o ogólnym wzorze 1 jest korzystniejszy, a w pewnych przypadkach o rzędu wielkości wyższy niż związku porównawczego. Ponadto, związki o ogólnym wzorze 1 wykazują również działanie hamujące katepsję, działanie miejscowo znieczulające i/lub uśmierzające.

Środki farmaceutyczne zawierają jako składnik czynny co najmniej jeden związek o wzorze 1, w mieszaninie z odpowiednimi rozcieńczalnikami i nośnikami.

Wymienione powyżej farmaceutyczne środki mogą mieć postać ciał stałych, np. tabletek, pigułek, kapsułek, czopków, pigułek powlekanych lub cieczy, takich jak roztwory emulsje lub preparaty do iniekcji. Związki nadają się do stosowania doustnego, doodbytniczego lub dożylnego.

Jako nośniki stosowane w środkach farmaceutycznych zawierających związki wytworzone sposobem według wynalazku stosuje się znane substancje organiczne, takie jak skrobia, stearynian magnezu, talk, stearyna, glikole polialkilenowe, węglan magnezu, woda itp.

Środki farmaceutyczne mogą zawierać takie dodatki jak emulgatory, stabilizatory, środki zapachowe, rozpraszające, zwilżające itp. Oprócz związków o wzorze 1 mogą zawierać również inne czynne składniki.

Środki farmaceutyczne zawierające związki wytworzone sposobem według wynalazku wytwarza się znanymi sposobami stosowanymi w przemyśle farmaceutycznym, przez zmieszanie czynnego składnika z odpowiednimi stałymi lub ciekłymi, organicznymi lub nieorganicznymi, farmaceutycznymi nośnikami i/lub rozcieńczalnikami, jeżeli to jest pożądane, ze składnikami o działaniu leczniczym.

Dawka lecznicza związków wytworzonych sposobem według wynalazku wynosi dla dorosłego od około 20 mg do około 450 mg na dobę.

W tablicy I i II przedstawiono właściwości związków wytworzonych sposobem według wynalazku.

Przykład I. W przykładzie tym przedstawiono sposób wytwarzania N-pikolinolopiperazyny.

Mieszaninę 27,4 g (0,2 mola) estru metylowego kwasu pikolinowego lub 30,2 g (0,2 mola) estru etylowego kwasu pikolinowego lub 35,8 g (0,2 mola) estru n-butyłowego kwasu pikolinowego i 51,6 g (0,6 mola) bezwodnej piperazyny utrzymuje się w ciągu 25 godzin w temperaturze 135–145°C, po czym na łaźni olejowej, w temperaturze 240°C oddestylowuje nadmiar piperazyny. Pozostałość poddaje się frakcjonowanej destylacji pod ciśnieniem 0,1 mm Hg, otrzymując 21–23 g (wydajność 55–60%) N-pikolinolopiperazyny o temperaturze wrzenia 152–155°C/0,1 mm Hg. Produkt krystalizuje, temperatura topnienia kryształów wynosi 72–73°C, a ciężar cząsteczkowy 191,24.

Analiza elementarna:

obliczono: N–21,97%,

znaleziono: N–21,65%.

Dwuchlorowodorek N-pikolinolopiperazyny w postaci kryształów o barwie białej, po przekryształowaniu z metanolu ma temperaturę topnienia 210°C, z rozkładem. Ciężar cząsteczkowy 264, 17.

Analiza elementarna:

obliczono: N–15,91%, Cl–26,84%,

znaleziono: N–15,95%, Cl–26,36%.

Przykład II. W przykładzie tym przedstawiono sposób wytwarzania N-pikolinoilopiperazyny.

Mieszaninę 8,6 g (0,1 mola) bezwodnej piperazyny i 12,2 g (0,1 mola) amidu kwasu pikolinowego utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną na łaźni olejowej w temperaturze 150–160°C w ciągu 20 godzin, po czym mieszaninę poddaje się frakcjonowanej destylacji pod ciśnieniem 0,1 mm Hg. Otrzymuje się 21 g N-pikolinoilopiperazyny z wydajnością 55%. Produkt ten jest identyczny z produktem otrzymanym sposobem opisanym w przykładzie I.

Przykład III. Przykład ten dotyczy sposobu wytwarzania N-6-metylopikolinoilo-/N-metylopi-perazyny.

Mieszaninę 33,0 g (0,2 mola) estru etylowego kwasu 6-metylopikolinowego i 20,0 g (0,2 mola) N-metylopi-perazyny ogrzewa się w ciągu 20 godzin pod chłodnicą zwrotną, na łaźni olejowej w temperaturze 170–200°C, a następnie poddaje destylacji frakcjonowanej pod ciśnieniem 0,4 mm Hg. Jako główny produkt otrzymuje się 19,5–22,0 g (wydajność 45–50%) oleistej N-(6-metylopikolinoilo) -N'-metylopi-perazyny o barwie jasnożółtej i ciężarze cząsteczkowym 219,29.

Analiza elementarna:

obliczono: N—19,16%,

znaleziono: N—19,10%.

Po przekrystalizowaniu z etanolu, dwuchlorowodorek N-(9-metylopikolinoilo)-N'-metylopi-perazyny w postaci kryształów o barwie białej ma temperaturę topnienia 247–248°C, z rozkładem. Ciężar cząsteczkowy produktu wynosi 292,22.

Analiza elementarna:

obliczono: N—14,38%, Cl—24,27%,

znaleziono: N—14,28%, Cl—24,57%.

Przykład IV. Przykład ten dotyczy sposobu wytwarzania N-pikolinoilobenzylpiperazyny.

Mieszaninę 15,95 g (0,1 mola) chlorowodoru kwasu pikolinowego i 17,6 g (0,1 mola) N-benzylpiperazy-ny utrzymuje się w ciągu 5 godzin w temperaturze 160–170°C. Otrzymany chlorowodorek N-pikolinoilo-N'-benzylpiperazyny rozpuszcza się w 200 ml gorącego bezwodnego etanolu, a roztwór zakwasza się w temperaturze 50–70°C bezwodnym etanolem wysyconym kwasem solnym, przy czym pH roztworu bada się papierkiem wskaźnikowym.

Mieszaninę utrzymuje się w ciągu kilku godzin w lodówce, wytrącone kryształy odsąca się, przemywa dwukrotnie porcjami po 20 ml etanolu i suszy. Otrzymuje się 20,3 g (wydajność 58%) dwuchlorowodoru N-pikolinoilo-N'-benzylpiperazyny o temperaturze topnienia 214–215°C, z rozkładem. Po przekrystalizowaniu z bezwodnego etanolu temperatura topnienia wynosi 216–217°C z rozkładem. Ciężar cząsteczkowy produktu wynosi 354,29.

Analiza elementarna:

obliczono: N—11,86%, Cl—20,01%,

znaleziono: N—11,91%, Cl—19,70%.

Maleinian N-pikolinoilo-N'-benzylpiperazyny ($C_{17}H_{19}N_3O \cdot C_4H_4O_4$) ma temperaturę topnienia 169–170°C, podczas gdy fumaran N-pikolinoilo-N'-benzylpiperazyny ($C_{17}H_{19}N_3O \cdot C_4H_4O_4$) ma temperaturę topnienia 165°C.

Przykład V. Przykład ten dotyczy sposobu wytwarzania N-pikolinoilo-N'-benzylpiperazyny.

Do gorącego roztworu 19,1 g (0,1 mola) N-pikolinoilopiperazyny otrzymanej sposobem opisanym w przykładzie I w 150 ml bezwodnego dioksanu dodaje się porcjami, w ciągu godziny mieszając 2,3 g sproszkowanego metalicznego sodu. Mieszaninę utrzymuje się w ciągu doby w temperaturze pokojowej. Następnie, chłodząc zewnętrznie wodą, do otrzymanej pochodnej sodowej N-pikolinoilopiperazyny wkrapla się, w ciągu godziny 0,1 mola chlorku benzylu, po czym mieszaninę podgrzewa się do wrzenia. Wytrącony chlorek sodu odsąca się, z przesączu odparowuje rozpuszczalnik, a pozostałość poddaje destylacji frakcjonowanej pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 18,2 g (wydajność 65%) N-pikolinoilo-N'-benzylpiperazyny o temperaturze wrzenia 218–220°C pod ciśnieniem 0,1 mm Hg. Produkt jest identyczny z opisanym w przykładzie IV.

Przykłady VI–XII. Związki wymienione w tablicy III otrzymuje się sposobem opisanym w poprzednich przykładach.

Przykład XIII. Przykład ten dotyczy sposobu wytwarzania N-(pirydylo-2-acetylo)-N'-metylopi-perazyny.

Mieszaninę 30,2 g (0,2 mola) estru metylowego kwasu pirydylo-2-octowego lub 38 g (0,2 mola) estru n-butyłowego kwasu pirydylo-2-octowego i 20 g (0,2 mola) N-metylopi-perazyny utrzymuje się w stanie wrzenia, pod chłodnicą zwrotną, ogrzewając na łaźni olejowej utrzymywanej w temperaturze 180–200°C, po czym

mieszaninę poddaje się destylacji frakcjonowanej pod ciśnieniem 0,2 mm Hg. W wyniku reakcji otrzymuje się 22–24 g (wydajność 50–55%) oleistej N-(pirydylo-2-acetylo)-N'-metylopiperazyny o barwie jasno żółtej i o ciężarze cząsteczkowym 219,29.

Analiza elementarna:

obliczono: N–14,38%, Cl–24,27%,
znaleziono: N–14,23%, Cl–23,98%.

Przykład XIV. Przykład ten dotyczy sposobu wytwarzania N-(pirydylo-2-acetylo)-N'-benzylopiperazyny.

Do roztworu 17,6 g (0,1 mola) N-benzylopiperazyny dodaje się porcjami, w ciągu 30–60 minut, mieszając, utrzymując temperaturę 5–10°C, 19,25 g (0,1 mola) chlorowodoru chlorku pirydylo-2-acetylu. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w ciągu godziny w stanie wrzenia, następnie chłodzi i alkalizuje roztworem 10 g wodorotlenku sodu w 60 ml wody. Fazę benzenową, zawierającą pożądaną produkt oddziela się, oddestylowuje z niej benzen, a pozostałość poddaje destylacji frakcjonowanej pod zmniejszonym ciśnieniem. W wyniku reakcji otrzymuje się 12,7 g (wydajność 43%) N-(pirydylo-2-acetylo)-N'-benzylopiperazyny w postaci oleju o barwie zielonożółtej i o temperaturze wrzenia 222–225°C pod ciśnieniem 3 mm Hg. Ciężar cząsteczkowy produktu wynosi 295,39.

Analiza elementarna:

obliczono: N–14,23%,
znaleziono: N–14,30%.

Dwuchlorowodorek N-(pirydylo-2-acetylo)-N'-benzylopiperazyny w postaci kryształów o barwie białej, po przekryształowaniu z etanolu wykazuje temperaturę topnienia 190–192°C, z rozkładem. Ciężar cząsteczkowy produktu wynosi 363,32.

Analiza elementarna:

obliczono: N–11,41%, Cl–18,80%,

Przykład XV. Przykład ten dotyczy sposobu wytwarzania N-(pirydylo-4-acetylo)-N'-metylopiperazyny.

Mieszaninę 10,0 g (0,1 mola) N-metylopiperazyny i 13,6 g (0,1 mola) pirydylo-4-acetamidu ogrzewa się w ciągu 20 godzin pod chłodnicą zwrotną, na łaźni olejowej o temperaturze 150–160°C, po czym mieszaninę poddaje się destylacji frakcjonowanej pod zmniejszonym ciśnieniem. W wyniku reakcji otrzymuje się 14,7 g (wydajność 67%) N-(pirydylo-4-acetylo)-N'-metylopiperazyny w postaci oleju o barwie i o temperaturze wrzenia 179–181°C pod ciśnieniem 0,4 mm Hg. Produkt ulega krystalizacji.

Ciężar cząsteczkowy produktu wynosi 219,29.

Analiza elementarna:

obliczono: N–14,48%, Cl–24,27%,
znaleziono: N–14,35%, Cl–24,09%.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych pirydyny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, R_2 oznacza atom wodoru lub metalu alkalicznego, rodnik alkilowy o 1–3 atomach węgla, niepodstawiony lub podstawiony grupą wodorotlenową, rodnikiem benzylovym, niepodstawionym lub podstawionym atomem chlorowca, A oznacza rodnik o wzorze $-(CH_2)_n$, w którym n ma wartość zera oraz soli addycyjnych wymienionych związków z kwasami, z n a m i e n n y t y m, że na pochodną pirydyny o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 i A mają wyżej podane znaczenie, a R_3 oznacza atom chlorowca, grupę wodorotlenową, aminową lub grupę alkoksylovą o 1–4 atomach węgla, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, działa się pochodną piperazyny o ogólnym wzorze 3, w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie, po czym wytworzony związek przekształca się ewentualnie w sól addycyjną z kwasem i ewentualnie tę sól addycyjną przekształca się w wolną zasadę o wzorze 1.

2. Sposób wytwarzania pochodnych pirydyny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, R_2 oznacza atom wodoru lub metalu alkalicznego, rodnik alkilowy o 1–3 atomach węgla, niepodstawiony lub podstawiony grupą wodorotlenową, rodnikiem benzylovym, niepodstawionym lub podstawionym atomem chlorowca, A oznacza rodnik $-(CH_2)_n$, w którym n ma wartość 1 oraz soli addycyjnych wymienionych związków z kwasami, z n a m i e n n y t y m, że na pochodną pirydyny o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 i A mają wyżej podane znaczenia, a R_3 oznacza atom chlorowca grupę wodorotlenową, aminową lub grupę alkoksylovą o 1–4 atomach węgla o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, działa się pochodną

piperazyny o ogólnym wzorze 3, w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie, po czym wytworzony związek przekształca się ewentualnie w sól addycyjną z kwasem i ewentualnie tę sól addycyjną przekształca się w wolną zasadę o wzorze 1.

Tablica I

Związek z przy- kładu nr	LD ₅₀	ED ₅₀ mg/kg	
		Działanie antagonizujące tetrahemazyny	Działanie antagonizujące rezerpiny
I lub II	3000	22,5	200
III	3000	60	400
IV lub V	860	25	39
VI	3000	17	190
VII	3000	15	400
VIII	3000	11	200
IX	3000	18	200
X	700	12,5	12
XI	360	30	30
XII	680	70	47
XIII	435	20	100
XIV	1100	23,5	108
Amitry- ptylina	185	13	65

Tablica II

Związek	LD ₅₀ mg/kg	ED ₅₀ mg/kg	
		Działanie antagonizujące tetrabenazyny	Działanie antagonizujące reserpiny
N-nikotynoilo-N'-benzylpiperazyna	1000	12,5	20,5
N-izonikotynoilo-piperazyna	3000	47,5	140
N-izonikotynoilo-N'-benzylpiperazyna	1200	31	18
N-nikotynoilpiperazyna	3000	20	200
N-izonikotynoilo-N'-(p-chloro- benzyl)-piperazyna	1225	200	115
N-nikotynoilo-N'-(p-chloro- benzyl)-piperazyna	680	200	100
N-(pirydylo-(4)-acetylo)-N'-benzylpiperazyna	600	1,1	27
N-(pirydylo-(3)-acetylo)-N'-(p-chlo- robenzyl)-piperazyna	210	50	50
N-(pirydylo-(3)-akryloilo)- -N'-metylopiperazyna	2200	35	120
N-(pirydylo-(4)-acetylo)-N'-metylopiperazyna	400	43	100
N-(pirydylo-(3)-acetylo)- N'-metylopiperazyna	520	52	60
N-(pirydylo-(3)-acetylo)- N'-benzylpiperazyna	760	47	44
N-(pirydylo-(4)-acetylo)-N'-(p-chloro- benzyl)-piperazyna	210	40	40
N-(pirydylo-(3)-propionylo)- -N'-metylopiperazyna	1500	130	120

Tablica III

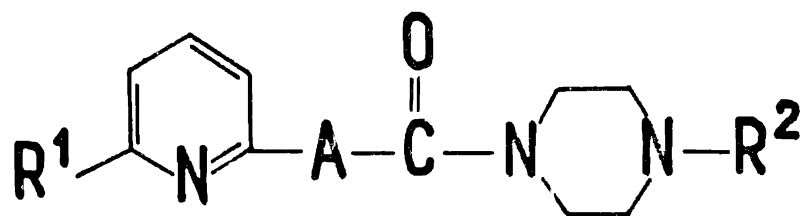
Przykład nr	R ₁	R ₂	Według przykładu nr	Wydajność %	Temperatura wrzenia zasady (mm Hg)	Temperatura topnienia dwuchlorowodoru (rozpuszczalnik użyty do krystalizacji)
VI	CH ₃	H	I	55-60	137-139/0,05	167-162 (b)
VII	H	CH ₃	II	45-50	130-133/0,1	202-204 (e) r
VIII	H	CH ₂ -CH ₂ -OH	II	50-55	209-212/0,4	210-213 (c) r
IX	CH ₃	CH ₂ -CH ₂ -OH	II	45-50	197-199/0,2	222-223 (c)
X	CH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅	II	70-75	240-242/0,8	200-202 (c)
XI	H	CH ₂ -(p-Cl)-C ₆ H ₄	II	45-50	253-256/0,8	242-243 (c) r
XII	CH ₃	CH ₂ -(p-Cl)-C ₆ H ₄	II	60-65	252-253/0,6	220-230 (c)

r = z rozkładem

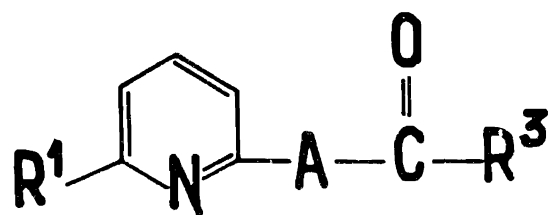
(b) = produkt rozpuszczony w wietanolu i wytrącony acetonem

(c) = krystalizacja z 96% etanolu

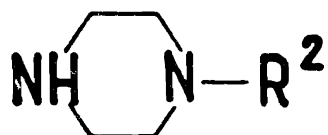
(e) = krystalizacja z bezwodnego etanolu



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3