



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

MKP C07d 31/42

Zgłoszono: 08.05.73 (P. 162405)

Pierwszeństwo: 10.05.72 Austria

Int. Cl.²
C07D 213/73

Zgłoszenie ogłoszono: 01.04.74

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Deutsche Gold- und Silber- Scheideanstalt vormals Roessler, Frankfurt n/Menem (Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych 2-benzoilo-3-aminopirydyn

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 2-benzoilo-3-aminopirydyn o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom chlorowca, a R_2 oznacza atom wodoru, atom chlorowca, grupę trójfluorometylową lub niższy rodnik alkilowy i ich sole.

W przypadku atomów chlorowca chodzi o atom chloru, fluorku, bromu, w szczególności o atom chloru i bromu. We wspomnianych powyżej niższych grupach alkilowych, chodzi o grupy o 1—4 atomów węgla. Grupy alkilowe mogą być liniowe lub rozgałęzione.

Związki według wynalazku mają cenne właściwości farmakodynamiczne. W szczególności posiadają one wybitne właściwości uspokajające, uspokajające psychicznie i przeciwlękowe jak też przeciwwzpalne.

Wytwarzanie nowych związków polega na tym, że w związku o wzorze 2, w którym R_1 i R_2 mają znaczenia podane wyżej, grupę nitrową redukuje się do grupy aminowej i otrzymany związek ewentualnie przeprowadza się w sól.

Proces prowadzi się celowo w rozpuszczalniku jak metanol, etanol, dioksan lub tetrahydrofuran, w temperaturach między 0 i 150°C. Redukcję można wykonać wodorem w obecności katalizatorów metalicznych jak niklu Raneya, kobaltu Raneya lub katalizatorów metali szlachetnych (pallad, platyna) ewentualnie na odpowiednich nośnikach pod ciśnieniami od 1 do 100 atn.

2

Jeśli się redukuje chemicznie, to można pracować z tworzącym się wodorem wobec cynku, cyny lub żelaza i rozcieńczonych kwasów, amalgamatu glinu (H_2O lub wodorków metali alkalicznych ewentualnie wobec kompleksowych wodorków metali jak $LiAlH_4$, LiH , woderek sodowotrójtętno-
glinowy, sodowodwuwodoro-bis (2-metoksyglinian) i podobnych środków redukcyjnych lub H_2S , mieszaniny NH_4 , HS i NH_3 lub siarczków metali alkalicznych.

Związki zasadowe o wzorze ogólnym 1 można przeprowadzić w sole według znanych metod. Jako aniony dla tych soli wchodzi w grę znane i stosowane terapeutycznie reszty kwasowe.

Jeśli związki o wzorze 1 zawierają grupy kwasne, to można je w zwykły sposób przeprowadzić w ich sole metali alkalicznych, amonowe lub podstawione sole amonowe. Jako podstawione sole amonowe wchodzi w grę w szczególności: sole amin trzeciorzędowych, niższych aminoalkoholi jak też bis- i trid-(hydroksyalkilo)-amin (reszty alkilowe każdorazowo o 1—6 atomów węgla) jak trójetyloamina, aminoetanol i dwu-(hydroksyetylo)-amina.

Z soli związków można w zwykły sposób wytworzyć ponownie wolne zasady, na przykład przez potraktowanie roztworu w środku organicznym jak alkoholach (metanolu) sodą lub ługiem żrącym, ewentualnie za pomocą rozcieńczonych kwasów, na przykład rozcieńczony kwas octowy.

Te związki o wzorze 1, które zawierają asymetryczne atomy węgla i z reguły otrzymywane są jako racematy, można ogólnie znanym sposobem na przykład za pomocą kwasu optycznie czynnego rozszczepić w izomery optycznie czynne. Jest jednak również możliwe, naprzód zastosować optycznie czynną substancję wyjściową, przy czym otrzymuje się wtedy jako produkt końcowy odpowiednią postać optycznie czynną ewentualnie diastereomeryczną.

Związki według wynalazku nadają się do wytwarzania zestawów farmaceutycznych. Zestawy farmaceutyczne ewentualnie leki mogą zawierać jeden lub kilka związków według wynalazku lub też mieszaniny ich z innymi substancjami czynnymi farmaceutycznie. Do wytwarzania preparatów farmaceutycznych można stosować zwykle nośniki i substancje pomocnicze farmaceutyczne, środki lecznicze można stosować jelitowo, pozajelitowo, doustnie lub najczymniej.

Na przykład dozowanie można stosować w postaci tabletek, kapsułek, pigułek, drażetek, czopków, maści, żeli, kremów, pudrów, cieczy, proszków do rozpylania lub aerozoli. Jako cieczy wchodzi w grę na przykład: roztwory oleiste lub wodne albo zawiesiny, emulsje, wodne lub oleiste roztwory do zastrzyków lub zawiesiny.

Substancje wyjściowe stosowane w metodach, o ile nie są one znane, można na przykład otrzymać w następujący sposób:

Związek o wzorze 4 lub 5 (Ra oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową) poddaje się reakcji z aktywnym związkiem metalu alkalicznego, jak amid sodu, amid potasu, wodorek sodu, sól w subtelnym rozdrobieniu, w rozpuszczalniku obojętnym i następnie wkrapla się obliczoną ilość 2,6-dwuchloro-3-nitropirydiny, rozpuszczoną w tym samym rozpuszczalniku, z mieszanym w atmosferze azotu.

W niektórych wypadkach okazuje się jako celowe, zmienić kolejność dodawania, na przykład do roztworu pochodnej kwasu fenylloctowego ewentualnie pochodnej nitylu benzylu i 2,6-dwuchloro-3-nitropirydiny dodaje się związek metalu alkalicznego. Reakcja przebiegająca na ogół egzotermicznie prowadzi do soli metalu alkalicznego związku o wzorze 6, w którym Cy oznacza CN lub CO_2Ra (Ra oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową), która to sól jest zabarwiona na silnie niebiesko do fioletowego. Na końcu reakcji sól się odsąca, płucze, rozpuszcza w wodzie i zadaje rozcieńczonym kwasem octowym lodowatym aż do zniknięcia zabarwienia własnego. Związek o wzorze 6 wykrywa się zwykle o wystarczającej czystości.

2-(α -cyjano)-o-chlorobenzyl-3-nitro-6-chloropirydynę uzyskuje się na przykład w sposób następujący: do roztworu 120 g o-chlorobenzylcyjanu w 1,5 l dioksanu dodaje się w temperaturze 45°C z mieszanym i w atmosferze azotu, 42 g wodoru sodu (80% w bezbarwnym oleju). Potem miesza się dalej w tej temperaturze w ciągu 45 minut. Roztwór schładza się wówczas i w temperaturze 20—22°C wkrapla 140 g 2,6-dwuchloro-3-nitropirydiny w 500 ml dioksanu w ciągu 30 minut. Po-

zwala się na dalsze przereagowanie w tej temperaturze w ciągu trzech godzin. Silnie zabarwioną sól sodową się odsąca, płucze dioksanem, rozpuszcza w wodzie z metanolem 1:1 i dodaje rozcieńczony kwas octowy aż do zmiany barwy. Żądany związek wykrywa się, odsąca się go i starannie płucze metanolem. Punkt topnienia 174—175°C, wydajność 91 g.

Ze związków o wzorze 6 można wytworzyć odpowiednią pochodną 2-benzoilo-3-nitro-6-chloropirydyny o wzorze 7 przez utlenienie. Może ono zachodzić na przykład z dwutlenkiem selenu w dioksanie lub tetrahydrofuranie w temperaturze 50—150°C lub można je również wykonać tak, że traktuje się 30-procentowym roztworem nadtlenku wodoru w temperaturach poniżej 100°C, przeważnie w temperaturze 20—50°C w acetonie z wodą, przy czym stechiometryczną ilość wodnego stężonego roztworu KOH wkrapla się właśnie tak szybko, aby nie nastąpiła jeszcze zmiana barwy. W ostatnim sposobie prowadzenie procesu odszczepia się równocześnie w największej części hydrolytycznie atom chloru znajdujący się w położeniu 6. Wyodrębnia się więc poza związkiem żądanym również związek o wzorze 7, w którym R_1 oznacza grupę OH. Ostatnią chloruje się wówczas ponownie w znany sposób mieszaniną $\text{PCl}_3/\text{PCl}_5$, przy czym PCl_3 odtlenia równocześnie znów N-tlenki powstające jako produkt uboczny.

W związkach o wzorze 7 redukuje się wówczas grupę nitrową katalitycznie (palladem, platyną, niklem Raneya, w alkoholach, dioksanie, tetrahydrofuranie w temperaturach między 0—60°C i pod ciśnieniem 1—50 atn (lub chemicznie) za pomocą LiAlH_4 lub $\text{Al}(\text{Hg}/\text{H}_2\text{O})$, na przykład w eterze, dioksanie, tetrahydrofuranie w temperaturze między 0—100°C do grupy aminowej. Tę grupę można teraz metodami podanymi w zgłoszeniu alkilować grupą alkilową o 1—6 atomów węgla.

Do wytworzenia związków o wzorze 8, w którym R_1 oznacza atom fluoru lub bromu, ogrzewa się na przykład związek o wzorze 7 z nasyconym, wodnoalkoholowym roztworem amoniaku w autoklawie w temperaturze 100—120°C w ciągu kilku godzin (2—4) i utworzoną przy tym pochodną 6-aminopirydiny dwuazuje się wówczas w znany sposób i według warunków reakcji Sandmeyera ewentualnie modyfikowanej reakcji Sandmeyera poddaje się reakcji z ogrzaniem w obecności jonów fluorkowych lub jonów bromkowych i/lub odpowiednich soli miedzi (I) (CuBr , CuCl) lub też jonów fluoroboranowych. Jako rozpuszczalniki nadają się do tego celu mieszaniny wodnoalkoholowe lub mieszaniny wody, dwumetyloformamidu i dwumetylosulfotlenku. Do wytworzenia pochodnych fluorowych można rozkładać termicznie również suche fluoroborany dwuazoniowe.

Związki o wzorze 8, w których R_1 oznacza atom bromu, można wytworzyć również ze związków o wzorze 7, w których R_1 oznacza grupę OH przez bromowanie środkami bromującymi jak POBr_3 , PBr_5 lub SOBr_2 , ewentualnie w ośrodku obojętnym w temperaturze między 20—200°C. Wytworzenie związków o wzorze 8, w którym R_1 oznacza atom fluoru może przebiegać w sposób zmo-

dyfikowany również tak, że do roztworu związków o wzorze 8, w którym R_1 oznacza grupę aminową, w stężonym wodnym kwasie fluorowodorowym, w temperaturze między 0 i 50°C dodaje się stopniowo NaNO_2 , lub przepuszcza powolny strumień gazów nitrozowych.

Redukcja grupy nitrowej jak też ewentualnie następne wprowadzenie R_5 zachodzi w sposób już podany.

Na przykład gdy chodzi o związki o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom chloru lub bromu, R_2 i R_3 stoją w położeniu o- i/lub p- przy czym R_2 oznacza atom chloru, fluoru, grupę trójfluorometylową, grupę hydroksylową, grupę metylową lub grupę metoksyłową a R_3 oznacza atom wodoru lub resztę, jaka jest podana dla R_2 , R_4 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1—6, w szczególności o 1—3 atomów węgla a R_5 oznacza atom wodoru lub grupę alkanoilową o 2—8, w szczególności o 2—4 atomów węgla lub grupę alkanoilową podstawioną przez 1—3 atomów chlorowca, w szczególności przez atom fluoru lub chloru, przeważnie w położeniu α — o 2—8, w szczególności o 2—4 atomów węgla (na przykład grupę chloroacetylową jak grupa trójfluoroacetylowa, grupa fluoroacetylowa) lub oznacza grupę alkanoilową o 2—8, w szczególności o 2—4 atomów węgla podstawioną przez grupę aminową lub oznacza liniową, albo rozgałęzioną grupę alkenoilową złożoną z 3—8, w szczególności z 3—6 atomów węgla lub grupę karbalkoksyłową złożoną z 2—8, w szczególności z 2—5 atomów węgla (na przykład grupa karbetoksyłowa), lub oznacza grupę benzoilową, lub grupę benzoilową podstawioną przez atomy chlorowca lub grupy metylowej; w przypadku gdy R_5 jest grupą alkanoilową podstawioną przez grupę aminową lub grupę alkiloaminową, znajduje się grupa aminowa korzystnie w położeniu — (na przykład grupa aminoacetylowa), przy czym atom wodoru tej grupy aminowej może być podstawiony przez resztę karbofenoksyłową, przez resztę karbobenzylkoksylową, resztę karbalkoksyłową złożoną z 3—4, w szczególności z 3 atomów węgla lub podstawiony przez resztę alkanoilową złożoną z 2—4 atomów węgla (na przykład reszta acylowa, reszta propionylowa).

Następujące przykłady ilustrują sposób według wynalazku.

Przykład I. Wytworzenie 2-benzoilo-3-amino-6-chloropirydyny.

75 g 2-benzoilo-3-nitro-6-chloropirydyny w 500 ml dioksanu uwodarnia się za pomocą 20 g niklu Raneya pod ciśnieniem 50 atm i w temperaturze 30—50°C. Przesączony roztwór uwodornienia odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem a pozostałość wykryształizowuje się jednorazowo z etanolu. Wydajność 52 g, punkt topnienia 160°C.

Substancję wyjściową wytwarza się w sposób następujący: do schłodzonego i mieszanego roztworu 190 g 2,6-dwuchloro-3-nitropirydyny i 117 g cyjanku benzylu w 2 litrach dioksanu dodaje się w atmosferze azotu powoli 64 g wodoru sodu (80% w bezbarwnym oleju). Mieszanina reakcyjna barwi się natychmiast na głęboko ciemnoniebiesko, zaczyna się powoli wydzielać drobnoziarnisty osad,

temperatura wzrasta (przy chłodzeniu wodą z lodem) do 30°C. Po upływie 3 godzin zadaje się około 20 ml alkoholu, miesza jeszcze w ciągu 20 minut, następnie odsącza. Ciemnoniebieską sól sodową rozpuszcza się w 1 litrze wody, zadaje rozcieńczonym kwasem octowym aż do zmiany barwy. Powstająca 2-(α -cyjano-benzyl)-3-nitro-6-chloropirydyna wykryształizowuje czysto. Temperatura topnienia 165°C, wydajność 146 g.

Mieszaninę złożoną z 200 g 2-(α -cyjano-benzyl)-2-nitro-6-chloropirydyny, 500 ml acetonu i 160 ml 30% roztworu nadtlenu wodoru zadaje się z mieszaniam w temperaturze 35—40°C kroplami stężonym roztworem wodorotlenku potasu (z 75 g KOH i 50 ml wody). Wkraplanie zachodzi właśnie tak szybko, że nie następuje jeszcze zmiana barwy. Natychmiast po trwałej zmianie barwy, która oznacza koniec reakcji, ochładza się, odsącza od wydzielonej substancji krystalicznej. Tą substancją, której ilość może się wahać między 30 i 40 g jest 2-benzoilo-3-nitro-6-chloropirydyna, którą się oczyszcza przez wykryształizowanie z metanolu wykazuje ona punkt topnienia 106°C. Przesącz zakwasza się rozcieńczonym kwasem solnym, po czym otrzymuje się 2-benzoilo-3-nitro-6-hydroksypirydynę w ilości między 120 i 140 g o punkcie topnienia 211°C.

Ten związek hydroksylowy przeprowadza się również przez chlorowanie w żądany 2-benzoilo-3-nitro-6-chloropirydynę. W tym celu miesza się 190 g 2-benzoilo-3-nitro-6-hydroksypirydyny w mieszaninie złożonej z 200 ml trójchlorku fosforu, 500 ml tlenochlorku fosforu i 190 g pięciochlorku fosforu w ciągu 4 godzin w temperaturze 72°C.

Potem odparowuje się halogenki fosforu w wyparce rotacyjnej pod obniżonym ciśnieniem, pozostałość pochłania w 1 litrze chloroformu, płucze wodą z lodem, 2 razy rozcieńczonym ługiem sodowym i 2 razy wodą. Roztwór chloroformowy osusza się, doprowadza do sucha pod obniżonym ciśnieniem i pozostałość wykryształizowuje z metanolu. Wydajność 145 g, punkt topnienia 106°C.

Przykład II. Wytworzenie 2-(o-chlorobenzoilo)-3-amino-6-chloropirydyny.

79 g 2-(o-chlorobenzoilo)-3-nitro-6-chloropirydyny uwodarnia się w 500 ml dioksanu za pomocą 20 g niklu Raneya pod ciśnieniem 50 atm i w temperaturze 30—50°C. Przesączony roztwór uwodornienia odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem i pozostałość wykryształizowuje się jednokrotnie z etanolu. Wydajność 55 g produktu o punkcie topnienia 170°C. Substancję wyjściową wytwarza się w podobny sposób, jak podano w przykładzie I.

Przykład III. Wytworzenie 2-(o-fluorobenzoilo)-3-amino-6-chloropirydyny.

49 g 2-(o-fluorobenzoilo)-3-nitro-6-chloropirydyny uwodarnia się w 500 ml dioksanu z dodatkiem 10 g niklu Raneya pod ciśnieniem 40 atm i w temperaturze 40—60°C. Przesączony roztwór uwodornienia zateża się pod obniżonym ciśnieniem do około 100 ml, po czym produkt reakcji wykryształizowuje.

Przekryształizowuje się go z etanolu. Wydajność produktu 36 g, temperatura topnienia 180—181°C.

Substancję wyjściową wytwarza się w sposób podobny, jak podano w przykładzie I.

Przykład IV. Wytworzenie 2-(o-metylobenzoilo-)-3-amino-6-chloropirydyny.

15 g 2-(o-metylobenzoilo-)-3-nitro-6-chloropirydyny uwodarnia się w 300 ml dioksanu na 5 g niklu Raneya w temperaturze 85°C i pod ciśnieniem wodoru 50 atn. Roztwór odsączony od katalizatora wlewa się do 1 l wody i odsącza wytrącone kryształy. Są one czyste. Wydajność produktu 11 g o punkcie topnienia 164—165°C.

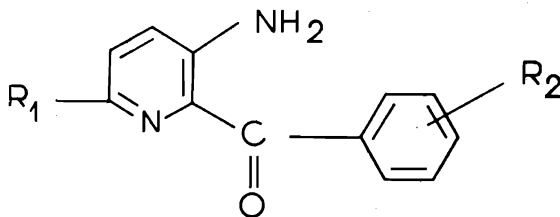
Substancję wyjściową do tego wytwarza się podobnie jak do przykładu I. Do mieszaniny złożonej z 50 g etyloaminy i 150 ml metanolu wprowadza się w temperaturze pokojowej 34,4 g 2-benzoilo-3-bromoacetamido-6-chloropirydyny z mieszanym.

Po chwilowym opadaniu wzrasta temperatura do 30°C. Po godzinnym mieszaniu odsącza się wy-

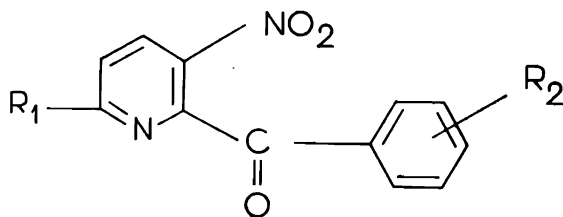
krystalizowaną substancję, rozpuszcza w dioksanie i zadaje 6 n etanolem roztworem chlorowodoru. Wytrąconą sól się odsącza i płucze dioksanem. Wydajność produktu 23,8 g o punkcie topnienia 196—200°C. (chlorowodorek).

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych 2-benzoilo-3-aminopirydyn o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom chlorowca, a R_2 oznacza atom wodoru, atom chlorowca, grupę trójfluorometylową lub niższy rodnik alkilowy i ich soli, znamienny tym, że w związku o wzorze 2, w którym R_1 i R_2 mają znaczenia podane wyżej, grupę nitrową redukuje się do grupy aminowej i otrzymany związek ewentualnie przeprowadza się w sól.



Wzór 1



Wzór 2