

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

144 138

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 83 05 04 (P. 250095)

Pierwszeństwo: 82 07 02 Stany
Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 85 09 10

Opis patentowy opublikowano: 89 06 30

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Int. Cl.⁴ C07D 401/14
C07D 401/06
C07D 409/14
C07D 413/14

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: A.H. Robins Company, Inc., Richmond
/Stany Zjednoczone Ameryki/

SPOSÓB WYTWARZANIA NOWYCH AROILOAMINO-N-FENYLOPIRYDINOAMIN

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych aroiloamino-N-fenylopirydynoamin służących jako związki pośrednie w procesie wytwarzania pirydo/1,4/-benzodiazepin, które są podstawione na pojedynczym mostkowym atomie azotu rodnikami alkilowymi i amino-
noalkilowymi. Pirydobenzodiazepiny służą jako środki przeciwko depresji.

Nowe związki pośrednie, aroiloamino-N-fenylopirydynoaminy, stosowane w procesie wytwarzania pirydo/1,4/-benzodiazepin reprezentowane są ogólnym wzorem 1, w którym Q oznacza atom wodoru, atom chloru, lub grupę $-NR^1R^2$, R^1 i R^2 oznaczają niższe grupy alkilowe albo razem z sąsiadującym atomem azotu tworzą heterocykliczną resztę, taką jak grupa 1-ftalimidowa, 4-morfolinyłowa, 1-pirolidynyłowa, 1-piperydynyłowa, podstawiona w pozycji 4 grupa 1-piperazynyłowa lub 1-piperazynyłowa, Ar oznacza grupę 2- lub 3-tienyłową, 2-, 3- lub 4-pirydynyłową, fenyłową lub fenyłową podstawioną 1 do 3 rodników takich jak atom chlorowca, niższa grupa alkilowa, niższa grupa alkoksylowa, grupa trifluorometyłowa lub nitrowa, które mogą być takie same lub różne, alk^1 oznacza prosty lub rozgałęziony łańcuch węglowodorowy, zawierający 1-8 atomów węgla, Z oznacza atom wodoru, atom chlorowca, niższą grupę alkilową, niższą grupę alkoksylową lub grupę nitrową, Y oznacza atom wodoru lub 1-2 rodniki takie jak niższa grupa alkilowa lub niższa grupa alkoksylowa i które mogą być takie same lub różne; służą one zarazem do wytwarzania ich soli addycyjnych z kwasami.

Ogólnie biorąc, w sposobie według wynalazku wytwarza się fenylenitropirydynoaminy podstawione na pojedynczym mostkowym atomie azotu rodnikiem alkilowym lub rodnikiem $-alk^1NR^1R^2$, w którym R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie, z wyłączeniem atomu wodoru, rodnik nitrowy redukuje się do aminowego, a ten rodnik aminowy aroiluje się. Otrzymany tak aryloamid cyklizuje się do podstawionej fenylem pirydo/1,4/-benzodiazepiny o wzorze 8,

w którym Ar, Y, Z, Alk¹ i Q mają znaczenie podane powyżej dla związku o wzorze 1. Wzór 1 obejmuje odmiany lw, lx, ly i lz przedstawiające wszystkie możliwe do wykorzystania w sposobie według wynalazku pozycje atomu azotu w pierścieniu pirydyny względem pozostałych podstawników, przy czym we wzorach tych alk¹, Y, Z i Q mają znaczenie podane powyżej dla związku o wzorze 1.

W dalszej definicji symboli stosowanych w opisie, określenie "niższa grupa alkilowa" oznacza rodniki węglowodorowe o prostym i rozgałęzionym łańcuchu, zawierające do 1-8 atomów węgla, na przykład rodniki takie jak metylowy, etylowy, propylowy, izopropylowy, n-butyłowy, izobutyłowy, trzeciorzędowy butylowy, amylowy, izoamylowy, n-heksylowy, n-heptyłowy i n-oksyłowy oraz podobne. Rodnik typu "niższej grupy alkoksylowej" posiada wzór "O-niższa grupa alkilowa".

Określenie "alk¹" oznacza prosty lub rozgałęziony łączący łańcuch węglowodorowy zawierający 1-8 atomów węgla, na przykład metylen (-CH₂-), etylen (-CH₂-CH₂-), propylen (-CH₂CH₂CH₂-), etylden (-CH/CH₃/-), 1,2-propyliden/-CH/CH₃/-CH₂-/albo /-CH₂-CH/CH₃/-/, izopropyliden /-C/CH₃/₂-/ albo 1,3-butylen /-CH/CH₃/-CH₂CH₂-/ i podobne.

Określenie "chlorowiec" obejmuje chlor, brom, fluor oraz jod, korzystnie chlor, brom i fluor.

Określenie "podstawiona w pozycji 4 grupa 1-piperazynylowa" odnosi się do rodnika piperazynowego podstawionego w pozycji 4 niższą grupą alkilową, grupą alkoksylkarbonylową, albo też dowolną inną grupą blokującą, którą można następnie usunąć otrzymując niepodstawiony rodnik piperazynowy.

Przez "sole addycyjne z kwasami" rozumie się sole utworzone z aroiloamino-N-fenylpirydynoaminami, które można otrzymywać w sposobie według wynalazku w toku reakcji, względnie w celu ułatwienia wyodrębnienia albo oczyszczenia dowolnego związku, albo w toku wytwarzania dowolnego preparatu farmaceutycznego, który wykorzystuje dopuszczalne farmaceutycznie sole addycyjne z kwasami. Przykładami soli addycyjnych z silnymi kwasami są sole tworzone z kwasem solnym, siarkowym, fosforowym i im podobnymi. Przykładami soli addycyjnych ze słabymi kwasami są sole tworzone z kwasem fumarowym, maleinowym, szczawiowym i im podobnymi. Farmaceutycznie dopuszczalnymi solami addycyjnymi z kwasami są sole tworzone z kwasami, które nadają się do podawania ludziom.

Sole związków o wzorze 1 można przekształcić w wolną zasadę przez podział pomiędzy rozpuszczalnik taki, jak chlorek metylenu a wodny roztwór zasady takiej, jak wodorotlenek sodowy i odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem warstwy rozpuszczalnika.

Sposób według wynalazku wytwarzania nowych aroiloamino-N-fenylpirydynoamin o wzorze 1, w którym Q oznacza atom wodoru, grupę -NR¹R² lub atom chloru, R¹ i R² oznaczają niższe grupy alkilowe albo razem z sąsiadującym atomem azotu tworzą heterocykliczną resztę taką jak grupa 1-ftalimidowa, 4-morfolinylowa, 1-pirolidynylowa, 1-piperidynylowa lub podstawiona w pozycji 4 grupa 1-piperazynylowa, Ar oznacza grupę 2- lub 3-tienylową, 2-, 3- albo 4-pirydynylową, fenyłową lub fenyłową podstawioną 1 do 3 rodników takich jak atom chlorowca, niższa grupa alkilowa, niższa grupa alkoksylowa, grupa trifluorometylowa lub nitrowa, które mogą być takie same lub różne, alk¹ oznacza prosty lub rozgałęziony łańcuch węglowodorowy zawierający 1-8 atomów węgla, Z oznacza atom wodoru, atom chlorowca, niższą grupę alkilową, niższą grupę alkoksylową lub grupę nitrową, Y oznacza atom wodoru lub 1-2 rodniki takie jak niższa grupa alkilowa lub niższa grupa alkoksylowa i które mogą być takie same lub różne, oraz ich soli addycyjnych z kwasami, charakteryzuje się tym, że anilinę o wzorze 2, w którym R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, a Z ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z halonitropirydyną o wzorze 3, w którym Y ma wyżej podane znaczenie, a halo oznacza atom chlorowca, i otrzymuje się nitro-N-fenylpirydynoaminę o wzorze 4, w którym R, Y i Z mają wyżej podane znaczenie, po czym związek o wzorze 4, w którym R oznacza atom wodoru poddaje się reakcji z odczynnikiem o wzorze Q-alk¹-chlorowiec, w któ-

Wym Q oznacza atom wodoru, atom chlorowca lub grupę $-NR^1R^2$, przy czym R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie, i otrzymuje się nitro-N-podstawioną-N-fenyl-pirydinoaminę o wzorze 2, w którym alk^1 , Y i Z mają wyżej podane znaczenie, zaś Q ma znaczenie odpowiadające użytemu odczynnikowi, po czym związek o wzorze 4, w którym R oznacza niższą grupę alkilową albo związek o wzorze 5 (w którym Q może mieć dowolne z wyżej podanych znaczeń włącznie z atomem wodoru) poddaje się redukcji w środowisku zasadowym i otrzymuje się związek o wzorze 6, w którym alk^1 , Y i Z mają wyżej podane znaczenie, zaś Q ma to samo znaczenie, co w nitrozwiązku przed redukcją, po czym związek o wzorze 6 poddaje się reakcji z halogenkiem aroilu i otrzymuje się aroiloamino-N-podstawioną-N-fenyl-pirydinoaminę o wzorze 1, w którym alk^1 , Y, Z, Ar i Q mają wyżej podane znaczenie.

Do opisanego tak w skrócie sposobu według wynalazku (patrz także schemat 1) odnoszą się również podane poniżej dalsze wyjaśnienia:

W pierwszym etapie, anilinę o wzorze 2 i pirydynę o wzorze 3 poddaje się zwykle reakcji same w temperaturze około $120^{\circ}C$ lub wyższej tak długo, aż analiza metodą spektrometrii masowej z jonizacją chemiczną nie wykaże, że zasadniczo biorąc całkowicie nastąpiło tworzenie się nitro-N-fenyl-pirydinoaminy o wzorze 4. Nie wyklucza się jednak stosowania odpowiedniego nośnika. Niepodstawione aminy o wzorze 4 ($R=H$) odpowiednio wyodrębnia się przez ekstrakcję podziałowym rozpuszczalnikiem takim jak chloroform i krystalizację z wodnego roztworu zasady, a następnie rekrytalizację z odpowiedniego rozpuszczalnika. Aminy podstawione grupami alkilowymi o wzorze 4 ($R=$ niższa grupa alkilowa) wygodnie wyodrębnia się przez wytrącenie jako chlorowodorki.

W drugim etapie niepodstawione aminy o wzorze 4 ($R=H$) poddaje się alkiloaminowaniu albo wprowadza się rodniki, które będą prowadziły do "alkiloaminowania" przy użyciu odpowiedniego odczynnika o wzorze " $Q-alk^1$ -chlorowec", w którym Q oznacza atom wodoru, atom chlorowca, grupę $-N$ /niższa grupa alkilowa/ $_2$, grupę 1-pirolidynylową, grupę 1-piperidynylową, podstawioną w pozycji 4 grupę 1-piperazynylową, grupę 4-morfolinylową, grupę 1-ftalimidową lub grupę $-N$ /niższa grupa alkilowa/ $-CO$ -niższa grupa alkilowa, razem z zasadą w roztworze z ogrzewaniem, zwykle w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną rozpuszczalnika, dogodnie toluenu. W reakcji tej można jako środki pomocnicze stosować wiele środków, takich jak wodorek sodowy, jako zasada w aprotonowym rozpuszczalniku takim jak dimetyloformamid, wodorotlenek sodowy jako zasada w dwufazowej reakcji z zastosowaniem wody i rozpuszczalników organicznych takich jak chlorek metylenu lub toluen, bez katalizatora lub z katalizatorami przejść fazowych takimi jak wyładowanie koronowe, fale ultradźwiękowe, czwartorzędowe sole amoniowe i sole fosfonowe. Korzystnie jako katalizatory przejść fazowych stosuje się czwartorzędowe sole amoniowe, najkorzystniej bromek tetrabutylamonowy. Przebieg reakcji należy śledzić przy wykorzystaniu chromatografii cienkowarstwowej i/lub analizy metodą spektrometrii masowej z jonizacją chemiczną. "Alkiloaminowane" nitropirydynylofenyloaminy o wzorze 5 można oczyszczać przez przemywanie wodą, zatężenie, ponowne rozpuszczenie w rozpuszczalniku, korzystnie octanie etylu, odbarwienie węglem drzewnym, odsączenie przez złożo celitu i wytrącenie jako soli addycyjnej z kwasem, a następnie rekrytalizację tej soli z odpowiedniego rozpuszczalnika. Czyste wolne zasady o wzorze 5 można otrzymywać przez podział pomiędzy rozpuszczalnik a rozcieńczony roztwór zasady i odparowanie rozpuszczalnika.

W etapie grupa nitrowa poddawana jest redukcji do grupy aminowej jedną z wielu metod, na przykład stosuje się:

- a) pallad na węglu i wodór,
- b) żelazo w proszku i kwas octowy, oraz
- c) cynk w proszku i zasadę.

Związki o wzorze 6 można wyodrębnić jako sole i oczyszczać znanymi sposobami, jak również przeprowadzać w wolne zasady sposobami wykorzystywanymi do otrzymywania wolnych zasad w etapie drugim.

W etapie otrzymuje się aroiloaminozwiązki, to znaczy aryloamidy o wzorze 1 w wyniku reakcji z odpowiednim halogenkiem aroilu użytym w nadmiarze lub z halogenkiem aroilu w rozpuszczalniku aprotonowym, na przykład przez ogrzewanie w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w toluenie lub chlorku metylenu z albo bez zasady w podwyższonej temperaturze. Zakończenie reakcji określa się przy wykorzystaniu analizy metodą jonizacyjnej spektrometrii masowej i/lub widma NMR. Surowy benzamid oddziela się od zanieczyszczeń różnymi sposobami przemycania i ekstrakcji na koniec do rozpuszczalnika organicznego i roztwór ten odbarwia się i odparowuje do sucha. Benzamidy te można dalej oczyszczać wykorzystując chromatografię kolumnową i wytrącanie lub rekryształizację z odpowiedniego rozpuszczalnika.

Całkowite oczyszczenie związków na różnych etapach procesu wytwarzania nie zawsze jest konieczne, jak to zilustrowano w przykładzie XXV.

Wytwarzanie nowych związków o wzorze 1 sposobem według wynalazku przedstawiono w bardziej wyczerpujący sposób w podanych poniżej przykładach.

P r z y k ł a d I. Wytwarzanie 3-nitro-N-fenilo-2-pirydinoaminy. Mieszaninę 15 g (0,10 mola) 2-chloro-3-nitropirydyny i 9,3 g (0,10 mola) aniliny ogrzewa się na łaźni olejowej w temperaturze około 120°C przez 30 minut. Widmo masowe próbki pobranej po 15 minutach wykazało głównie obecność tytułowego związku. Produkt podzielono pomiędzy chloroform a wodny roztwór zasady (wodorotlenku sodu). Wodny roztwór przemyto dwukrotnie chloroformem. Ekstrakty chloroformowe przemyto raz roztworem chlorek sodu - wodorowęglan sodu, wysuszono nad siarczanem sodu, odsączono i odparowano otrzymując 21,9 g czarnego oleju, który zestala się podczas stania. Wytworzone ciało stałe rozcie-rano w eterze naftowym przez 1 godzinę. Pozostały osad odsączono i przemyto tym samym rozpuszczalnikiem i wysuszono na powietrzu otrzymując 18,7 g produktu (wydajność 87%). Osad rekryształizowano z cykloheksanonu. Badanie widma NMR potwierdziło strukturę tytułowego związku o temperaturze topnienia 172-174°C.

Analiza elementarna:

obliczono dla $C_{19}H_{13}N_3O_2$:	C 61,39	H 4,22	N 19,53
znaleziono:	C 61,48	H 4,19	N 19,50

P r z y k ł a d II. Wytwarzanie chlorowodoru N-metylo-3-nitro-N-fenilo-2-pirydinoaminy. Do 59 g (0,55 mola) N-metyloaniliny, mieszanej i ogrzanej do temperatury 115-120°C w atmosferze azotu dodaje się w czterech porcjach, w odstępach co 15 minut 79 g (0,50 mola) 2-chloro-3-nitropirydyny. Roztopiony materiał utrzymuje się przez 1 godzinę w temperaturze 120-125°C, a następnie wylewa się do 700 ml rozcieńczonego wodnego roztworu kwasu solnego. Wytrącony osad zbiera się przez sączenie i suszy się. Otrzymane ciało stałe suszy się i rekryształizuje jako chlorowodorek z nasyconej gazowym chlorowodorek mieszaniny octan etylu - eter etylowy, otrzymując 88,3 g produktu w postaci żółtego ciała stałego (wydajność 66%). Część rekryształizuje się z mieszaniny octan etylu-alkohol etylowy, otrzymując żółte ciało stałe o temperaturze topnienia 181-182°C, z występowaniem przejść fazowych w zakresie 165-170°C i w temperaturze 179°C.

Analiza elementarna:

obliczono dla $C_{12}H_{12}N_3O_2Cl$:	C 54,25	H 4,55	N 15,81
znaleziono:	C 54,23	H 4,58	N 15,91.

P r z y k ł a d III. Wytwarzanie N-(4-chlorofenilo)-N-metylo-3-nitro-2-pirydinoaminy. Do 90 g (0,63 mola) 4-chloro-N-metyloaniliny ogrzanej do temperatury 115-120°C, w atmosferze azotu i przy stałym mieszaniu dodaje się w czterech porcjach w okresie 80 minut 66,3 g (0,42 mola) 2-chloro-3-nitropirydyny. Po mieszanii mieszaniny reakcyjnej jeszcze przez 20 minut w temperaturze 115-120°C, temperaturę podnosi się do 135-140°C na dodatkowy okres 20 minut. Gorący roztopiony materiał wylewa się do 700 ml

2N roztworu kwasu solnego. Zebrano 96 g czerwonego osadu, który rozpuszcza się w gorącym kwasie octowym i przekształca się w chlorowoderek dodając eter nasycony chlorowodorem. Otrzymuje się 90 g żółtego ciała stałego (wydajność 72%). Część soli rekryystalizuje się z mieszaniny octan etylu-alkohol etylowy. Przy suszeniu pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 80°C chlorowoderek dysocjuje z utworzeniem wolnej zasady tytułowego związku o temperaturze topnienia 107-110°C.

Analiza elementarna:

obliczono dla $C_{12}H_{10}N_3O_2Cl$:	C 54,66	H 3,82	N 15,94
znaleziono:	C 54,49	H 3,80	N 16,06

P r z y k ł a d IV. Wytwarzanie fumaranu N,N-dimetylo-N'-/3-nitro-2-pirydynylo/-N'-fenylopropanodiaminy. Mieszaninę 6,45 g (0,030 mola) 3-nitro-N-fenylo-2-pirydynoaminy, 7,2 g (0,0456 mola) chlorku 3-dimetyloaminopropylu, 0,9 g bromku tetra-n-butyloamoniowego, 15 ml toluenu i 18,0 g (0,225 mola) dodawanego na końcu 50% wodorotlenku sodowego ogrzewa się przez 2 godziny w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Przeprowadzone po tym badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej wykazało tylko obecność śladów wyjściowej pirydynoaminy. Po odstaniu przez noc analiza metodą spektrometrii masowej z jonizacją chemiczną wykazała obecność wolnej zasady tytułowego związku (ciężar cząsteczkowy 301 (M+1)), a nie wykazała obecności wyjściowej pirydynoaminy (ciężar cząsteczkowy 216 (M+1)). Mieszaninę rozcieńcza się wodą i toluenem. Warstwę toluenową cztery razy przemycza się wodą, suszy się i zatęża. Pozostałość rozpuszcza się w octanie etylu i roztwór odbarwia się przez gotowanie z węglem drzewnym. Roztwór sączy się następnie przez złożę celitu. Do przesączu dodaje się kwas fumarowy (0,06 mola). Następnie dodaje się alkohol etylowy, roztwór oziębia się przez pewien okres i odsącza się. Po rekrystalizacji z mieszaniny octan etylu-alkohol etylowy otrzymuje się 4,73 g produktu (wydajność 40%) o temperaturze topnienia 128-130°C.

Analiza elementarna:

obliczono dla $C_{20}H_{24}N_4O_6$:	C 57,68	H 5,81	N 13,45
znaleziono:	C 57,54	H 5,83	N 13,39

P r z y k ł a d V. Wytwarzanie N²-[3-/dimetyloamino/-propylo]-N²-fenylo-2,3-pirydynodiaminy. Do roztworu 3,6 g N,N-dimetylo-N'-/3-nitro-2-pirydynylo/-N'-fenylopropanodiaminy otrzymanej w przykładzie IV, w kwasie octowym w temperaturze 80-100°C dodaje się porcjami w ciągu 5 minut 7 g żelaza w proszku. Reakcja jest egzotermiczna i mieszaninę reakcyjną ochładza się. Badanie widma masowego z zastosowaniem jonizacji chemicznej wykazuje, że reakcja przebiegała do końca po upływie około 50 minut. Po ogrzewaniu jeszcze dodatkowo przez 20 minut mieszaninę reakcyjną chłodzi się, odsącza z pewnymi trudnościami i przemycza się placek filtracyjny chlorkiem metylemu. Po rozcieńczeniu przesączu wodą rozdziela się warstwy i warstwę wodną przemycza się chlorkiem metylemu. Połączone warstwy chlorku metylemu suszy się i odparowuje, otrzymując 1,25 g produktu w postaci oleju (wydajność 46,4%).

P r z y k ł a d VI. Wytwarzanie dwuchlorowodoru N²-[3-/dimetyloamino/propylo]-N²-fenylo-2,3-pirydynodiaminy. Roztwór 16 g (0,053 mola) N,N-dimetylo-N'-/3-nitro-2-pirydynylo/-N'-fenylopropanodiaminy (otrzymanej z fumaranu przekształconego w wolną zasadę przez podział pomiędzy wodny roztwór zasady a chlorek metylemu i odparowanie) w 150 ml 95% alkoholu etylowego, wytrząsano w stożkowym naczynku wagowym do uwodornienia razem z 1,5 g katalizatora uwodorniania w postaci palladu na węglu (5%) pod ciśnieniem 276 hPa wodoru w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną odsączono przez celit, a przesącz zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Część pozostałości przy użyciu eterowego roztworu chlorowodoru przeprowadzono w chlorowoderek, który krystalizowano z mieszaniny alkohol etylowy-octan etylu i rekrystalizowano z mieszaniny eter izopropylowy-alkohol izopropylowy, otrzymując żółty produkt w postaci ciała stałego o temperaturze topnienia 190-192°C (z rozkładem).

Analiza elementarna:

obliczono dla $C_{16}H_{24}N_4Cl_2$:	C 55,98	H 7,05	N 16,32
znaleziono:	C 55,75	H 7,09	N 16,12

Pr z y k ł a d VII. Wytwarzanie chlorowodoru N^2 -metylo- N^2 -fenylo-2,3-pirydynodiaminy. Mieszaninę 6,0 g (0,023 mola) chlorowodoru 2-/N-metylo-N-fenylo/-3-nitropirydynodiaminy, 1,84 g (0,046 mola) wodorotlenku sodowego w tabletkach, 6,0 g (0,092 mola) pyłu cynkowego w 50 ml 75% alkoholu etylowego w wodzie ogrzewa się przez 1,5 godziny w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną sączy się przez celit i przesącz gotuje się z węglem drzewnym przez 20 minut. Węgiel drzewny usuwa się przez odsączenie i przesącz zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem. Chlorowodorek wytwarza się poddając pozostałość reakcji z eterem nasyconym gazowym chlorowodorem, a następnie dwukrotnie krystalizuje się jako chlorowodorek z mieszaniny alkohol etylowy-octan etylu, otrzymując 2,5 g stałego produktu o temperaturze topnienia 194-196°C.

Analiza elementarna:

obliczono dla $C_{12}H_{14}N_3Cl$:	C 61,15	H 5,99	N 17,83
znaleziono:	C 60,96	H 6,05	N 17,83

Pr z y k ł a d VIII. Wytwarzanie N^2 -4-chlorofenylo/- N^2 -metylo-2,3-pirydynodiaminy. Do mieszaniny mieszaniny 50 ml w stosunku 1:1 kwas octowy:woda i swobodnej zasady N-/4-chlorofenylo/-N-metylo-3-nitropirydynodiaminy otrzymanej w wyniku podziału 5,0 g chlorowodoru tej zasady pomiędzy chlorek metylenu i wodny roztwór wodorotlenku sodowego i odparowania warstwy chlorku metylenu dodano w jednej porcji 120 ml roztworu chlorku tytanu (o zawartości około 16%). Po mieszanii przez 30 minut w temperaturze pokojowej do mieszaniny reakcyjnej dodaje się alkohol etylowy aż do uzyskania roztworu. Z kolei dodaje się więcej trójschlorku tytanu porcjami po 20 ml aż do uzyskania trwałego purpurowego zabarwienia (normalny punkt końcowy). Z kolei dodaje się rozcieńczony roztwór wodorotlenku sodowego w ilości wystarczającej do zalkalizowania roztworu. Otrzymaną mieszaninę sączy się przez celit, placek filtracyjny przemywa się chlorkiem metylenu, a wodną część przesącza ekstrahuje się chlorkiem metylenu. Wszystkie porcje chlorku metylenu łączy się, suszy i zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem. Krystaliczną pozostałość w ilości 3 g dwukrotnie krystalizuje się, gotuje się z węglem drzewnym, rekrystalizuje z mieszaniny benzen-cykloheksan, otrzymując 2 g (wydajność 50%) beżowego ciała stałego o temperaturze topnienia 101-102,5°C.

Analiza elementarna:

obliczono dla $C_{12}H_{12}N_3Cl$:	C 61,67	H 5,18	N 17,98
znaleziono:	C 61,74	H 5,13	N 17,94

Pr z y k ł a d IX. Wytwarzanie fumaranu N-/2-//3-/dimetyloamino/propylo/fenyloamino/-3-pirydynylo/benzamidu (1,5:1). Do mieszanego roztworu 3,0 g (0,011 mola) N^2 -3-/dimetyloamino/propylo/ N^2 -fenylo-2,3-pirydynodiaminy i 1,8 g (0,018 mola) tryetyloaminy w 50 ml suchego chlorku metylenu w atmosferze azotu dodaje się kroplami w temperaturze 15-20°C 2,4 g (0,017 mola) chlorku benzoilu. Mieszaninę miesza się przez około 3 godziny w temperaturze pokojowej, po czym przy pomocy chromatografii cienkowarstwowej stwierdza się całkowite przereagowanie wyjściowej pirydynodiaminy. Mieszaninę reakcyjną odsącza się, a przesącz przemywa się kolejno jeden raz wodą, dwa razy wodnym roztworem wodorotlenku sodowego (pH 14) i ponownie wodą, po czym wodnym roztworem chlorku sodu. Warstwę chlorku metylenu suszy się nad siarczanem magnezu i zatęża się na obrotowej wyparce. Pozostałość składającą się głównie z wolnej zasady tytulowego związku poddaje się reakcji z kwasem fumarowym w mieszaninie octan etylu-alkohol etylowy, otrzymując fumaran, który rekrystalizuje się z mieszaniny octan etylu-alkohol etylowy, otrzymując 1,4 g beżowego ciała stałego o temperaturze topnienia 131-132,5°C.

Analiza elementarna:

obliczono dla $C_{29}H_{32}N_4O_7$.	C 63,49	H 5,88	N 10,21
znaleziono:	C 63,36	H 5,87	N 10,17

P r z y k ł a d X. Wytwarzanie N-2-[[3-/dimetyloamino/-propylo/fenyloamino/-3-pirydynylo/benzamidu. Mieszaninę 10,8 g (0,05 mola) 3-nitro-N-fenylo-2-pirydynoaminy, 11,9 g (0,075 mola) chlorku 3-dimetyloaminopropylu, 32 g (0,4 mola) 50% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i 1 g bromku tetra-n-butyloamoniowego w 22 ml toluenu ogrzewa się przez 4 godziny w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę rozcieńcza się toluenem i wodą i przetwarza się jak opisano w przykładzie VIII, otrzymując surową N,N-dimetylo-N'-[3-nitro-2-pirydynylo/-N'-fenylopropanodiaminę w postaci oleju. Czarny olej miesza się z 13 g (0,20 mola) pyłu cynkowego, 2 g wodorotlenku sodowego w tabletkach, 75 ml absolutnego alkoholu etylowego i 25 ml wody i ogrzewa się przez 1 godzinę w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę odsącza się, przemywa toluenem i odparowuje się rozpuszczalnik. Pozostałość rozpuszcza się w chlorku metylenu, suszy nad siarczanem magnezu i traktuje węglem drzewnym. Do przesączu (objętość ok. 100 ml) dodaje się 10,6 g (0,075 mola) chlorku benzoilu i mieszaninę ogrzewa się łagodnie pod chłodnicą zwrotną aż do chwili, gdy badanie widma masowego wykazuje, że reakcja przebiegła do końca. Następnie dodaje się niewielką ilość metanolu (2-3 ml) i ekstrahuje się przemywając dwukrotnie roztworem wodorowęglanu sodowego, a następnie ekstrahuje się wodne przemywki jeden raz chlorkiem metylenu. Z kolei dodaje się toluen i mieszaninę odparowuje się otrzymując olej, który stanowi surowy N-2-[[3-/dimetyloamino/propylo/fenyloamino/-3-pirydynylo/benzamid. Olej ten rozpuszcza się ponownie w 50 ml toluenu. Do roztworu tego dodaje się 60 ml alkoholu izopropylowego zawierającego 7,5 g chlorowodoru. Z kolei dodaje się węgiel drzewny i jako pomoc filtracyjną celit i mieszaninę reakcyjną miesza się przez noc, po czym odsącza się ją, placek filtracyjny przemywa się alkoholem izopropylowym i odparowuje się otrzymując czarny olej. Olej dzieli się stosując chlorek metylenu i 2N wodny roztwór kwasu solnego. Warstwę chlorku metylenu ekstrahuje się jeden raz 2N kwasem solnym i wodną warstwę ekstrahuje się raz toluenem. Połączone warstwy wodne pokryto toluenem i zalkalizowano 50% roztworem wodorotlenku sodowego. Warstwę wodną ekstrahuje się dwukrotnie toluenem. Toluenowe roztwory przemywa się roztworem wodorowęglanu sodowego i częściowo odparowuje dając roztwór wysuszony azeotropowo. Z kolei dodaje się roztwór 7,5 g chlorowodoru w 50 ml alkoholu izopropylowego i mieszaninę traktuje się węglem drzewnym. Mieszaninę odsącza się, przemywa się alkoholem izopropylowym i przesącz odsącza się otrzymując czarny olej. Olej miesza się w mieszaninie 100 ml acetonu - 10 ml alkoholu izopropylowego przez około 60 godzin i w tym czasie tworzy się zawiesina stałego produktu. Następnie dodaje się octan etylu (200 ml) i mieszanie kontynuuje się przez 1 godzinę. Stały produkt oddziela się przez odsączenie, przemywa się octanem etylu i suszy się w atmosferze azotu otrzymując 11 g produktu w postaci żółtego proszku, który metodą spektrometrii masowej i chromatografii cienkowarstwowej zidentyfikowano jako tytułowy związek. Ogólna wydajność w przeliczeniu na wyjściową 3-nitro-N-fenylo-2-pirydynoaminę wyniosła 54% wydajności teoretycznej.

P r z y k ł a d XI. Wytwarzanie 1,3-dihydro-N-[3-[[3-/1,3-dioksa-2H-izoindol-2-yllo/propylo]-fenyloamino]-3-pirydynylo/benzamidu. 2-[[3-[[3-amino-2-pirydynylo/-fenyloamino]-propylo]-1H-izoindolo-1,3-/2H/-dion poddaje się reakcji z chlorkiem benzoilu otrzymując tytułowy związek.

P r z y k ł a d XII. Wytwarzanie N-2-[[3-/dimetyloamino/-propylo/fenyloamino/-3-pirydynylo/-2-fluorobenzamidu oraz jego szczawianu (1:1). Do mieszanego roztworu 9,0 g (0,033 mola) N²-[3-/dimetyloamino/propylo]-N²-fenylo-2,3-pirydynodiaminy i 4,0 g (0,040 mola) trietyloaminy w 100 ml suchego chlorku metylenu dodaje się kroplami w temperaturze 15-20°C 6,1 g (0,038 mola) chlorku 2-fluorobenzoilu. Mieszaninę reakcyjną miesza się przez noc w temperaturze pokojowej, a następnie przemywa się wodą. Warstwę chlorku metylenu ekstrahuje się wodnym rozcieńczonym roztworem kwasu solnego i warstwę roztworu kwasu solnego oddziela się i alkalizuje wodorotlenkiem sodowym w tabletkach.

Zasadowy roztwór ekstrahuje się eterem etylowym i warstwę etylową oddziela się, suszy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w chlorku metylenu i chromatografuje na kolumnie wypełnionej 450 g obojętnego tlenku glinu. Po elucji porcjami po 400-500 ml w ogólnej ilości 3 litrów octanu etylu, kolumnę eluowano następnie 2 litrami mieszaniny metanol-octan etylu (1:99) porcjami po 400-500 ml i 2 litrami mieszaniny metanol-octan etylu (2:99) porcjami po 500 ml. Pożądaný materiał nie wymywa się całkowicie z kolumny. Kolumnę pozostawia się do wyschnięcia i dzieli się na części. Pożądany produkt ekstrahuje się z dolnej części kolumny, zawieszając trzykrotnie tlenek glinu w mieszaninie metanol-chlorek metylenu (1:1) i sącząc przez lejek z filtrem ze spiekane go szkła. Połączone przesącze zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość składającą się głównie z octanu pożądanego produktu dzieli się między chlorek metylenu a rozcieńczony wodorotlenek sodowy. Warstwę chlorku metylenu łączy się z uzyskanymi z kolumny frakcjami zawierającymi niemal czysty produkt i odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując 4 g pozostałości w postaci oleju (wolna zasada tytułowego związku).

Wcześniej łączy się mniej czyste frakcje z kolumny, zatęża się i przekształca w szczawian w mieszaninie alkohol izopropylowy-eter izopropylowy, otrzymując 1,5 g jasno-beżowego stałego produktu - szczawianu o temperaturze topnienia 147-149°C.

Analiza elementarna szczawianu:

obliczono dla $C_{25}H_{27}N_4O_5F$:	C 62,23	H 5,64	N 11,61
znaleziono:	C 61,94	H 5,67	N 11,48.

P r z y k ł a d XIII. Wytwarzanie 2-chloro-N-[2-[[3-/dimetyloamino/propylo/-fenyloamino/-3-pirydynylo/benzamidu. Do mieszanego roztworu 9,0 g (0,033 mola) N²-[3-/dimetyloamino/propylo/-N²-fenylo-2,3-pirydynodiaminy i 3,9 g (0,038 mola) trietyloaminy w 75 ml suchego chlorku metylenu dodaje się kroplami przy stałym mieszananiu w temperaturze 15-20°C 6,4 g (0,037 mola) chlorku 2-chlorobenzoilu. Po mieszananiu przez noc mieszaninę reakcyjną przemywa się wodą. Warstwę chlorku metylenu ekstrahuje się dwukrotnie rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodowego, przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodu i zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozciera się w eterze izopropylowym, otrzymując 10 g stałego produktu (wydajność 74%). Część tego stałego produktu rekrytalizuje się z mieszaniny alkohol izopropylowy-eter izopropylowy otrzymując kremowy stały produkt o temperaturze topnienia 90-92°C.

Analiza elementarna:

obliczono dla $C_{23}H_{25}N_4OCl$:	C 67,56	H 6,16	N 13,70
znaleziono:	C 67,21	H 6,16	N 13,48

P r z y k ł a d XIV. Wytwarzanie szczawianu 2-bromo-N-[2-[[3-/dimetyloamino/-3-pirydynylo/benzamidu (1:1). Do mieszanego roztworu 9,0 g (0,033 mola) N²-[3-/dimetyloamino/propylo/-N²-fenylo-2,3-pirydynodiaminy i 4,0 g (0,040 mola) trietyloaminy w 100 ml suchego chlorku metylenu dodaje się kroplami w temperaturze 15-20°C 8,4 g (0,038 mola) chlorku 2-bromobenzoilu. Po mieszananiu przez 16 godzin w temperaturze pokojowej mieszaninę reakcyjną przemywa się wodą i następnie poddaje się procedurze ekstrakcji kwas-zasada. Wyodrębniony materiał oczyszcza się metodą chromatografii na suchej kolumnie, przy użyciu dwu kolumn 25 mm x 584 mm wypełnionych tlenkiem glinu (zdezaktywowanym 10% wagowych rozpuszczalnika stosowanego do elucji) umieszczonym w poliamidowych rurkach. Każdą kolumnę rozwija się 200 ml mieszaniny benzen-aceton (4:1) i dzieli się w zależności od wartości R_f . Sekcje zawierające pożądaný produkt ekstrahuje się powtarzając trzykrotnie zawieszenie tlenku glinu w mieszaninie alkohol metylowy-chlorek metylenu (1:1) i odsączając przez filtr próżniowy ze spiekane go szkła. Zatężenie przesąców daje 6,8 g (wydajność 38%) oleistej pozostałości. Część tego rekrytalizuje się jako szczawian z mieszaniny tetrahydrofuran-eter izopropylowy. Po rekrytalizacji z mie-

szaniny alkohol izopropylowy-eter izopropylowy otrzymuje się zabarwione kremowo ciało stałe, które topi się z rozkładem w zakresie od 140-146°C, po wystąpieniu przejścia fazowego w zakresie 135-140°C.

Analiza elementarna:

obliczono dla $C_{25}H_{26}N_4O_5Br$:	C 55,26	H 5,01	N 10,31
znaleziono:	C 55,22	H 5,14	N 10,56

Przykład XV. Wytwarzanie fumaramu N-[2-[[N'-metylo-N'-fenylo/amino]-3-pirydynylo]benzamid. Postępując w sposób opisany w przykładzie IX N²-metylo-N²-fenylo-2,3-pirydynodiaminę (wolną zasadę z przykładu VII) poddaje się reakcji z chlorem benzoilu, otrzymując związek tytułowy.

Przykład XVI. Wytwarzanie szczawianu N-[2-[[3-(dimetyloamino/propylo]-fenyloamino]-3-pirydynylo]-2-pirydynokarboksamid (1:1). Roztwór 6,0 g (0,049 mola) kwasu pikolinowego i 24 g (0,2 mola) chlorku tionylu w 20 ml benzenu ogrzewa się przez 3 godziny w atmosferze azotu w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem, wprowadzając następnie azot dla doprowadzenia do ciśnienia atmosferycznego. Do pozostałości dodaje się suchy benzen (50 ml) i ponownie zatęża się mieszaninę na wyparce obrotowej. Pozostałość (chlorowodorek chlorku kwasu pikolinowego) rozpuszcza się w 30 ml chlorku metylenu w temperaturze 10-20°C i dodaje się do mieszaniny 11,0 g (0,041 mola) N²-[3-(dimetyloamino/-propylo]-N²-fenylo-2,3-pirydynodiaminy, 10 g trietyloaminy, 1 g sproszkowanych sit molekularnych i 70 ml suchego chlorku metylenu. Mieszaninę reakcyjną miesza się przez 1,5 godziny w temperaturze pokojowej. Po dalszym mieszanu przez noc chromatografią cienkowarstwową nadal wykazuje obecność wyjściowej pirydynodiaminy. Dodano zatem dalsze 2 g chlorku kwasu pikolinowego, otrzymanego jak opisano powyżej, w 3 g trietyloaminy i mieszało mieszaninę przez 2 godziny w temperaturze pokojowej, po czym nie wykryto już wyjściowej pirydynodiaminy. Mieszaninę reakcyjną odsączono i przesącz przemyto kolejno wodą, trzykrotnie rozcieńczonym wodorotlenkiem sodowym (pH=14), wodą i nasyconym roztworem chlorku sodowego. Roztwór w chlorku metylenu wysuszono nad siarczanem sodowym i zatężono na wyparce obrotowej. Otrzymuje się 16 g pozostałości, głównie wolnej zasady tytułowego związku. Dodaje się 4 g kwasu szczawowego w alkoholu izopropylowym i otrzymuje się 14,1 g (wydajność 74%) szczawianu tytułowego związku. Część produktu rekrytalizuje się z mieszaniny alkohol izopropylowy-woda i suszy się przez noc w temperaturze 56°C pod zmniejszonym ciśnieniem.

Analiza elementarna:

obliczono dla $C_{24}H_{27}N_5O_5$:	C 61,92	H 5,85	N 15,04
znaleziono:	C 61,64	H 5,83	N 14,94

Przykład XVII. Wytwarzanie N-[2-[[3-(dimetyloamino/-propylo]fenyloamino]-3-pirydynylo]-2-nitrobenzamid. N²-[3-(dimetyloamino/propylo]-N²-fenylo-2,3-pirydynodiaminę poddaje się reakcji z chlorkiem 2-nitrobenzoilu otrzymując związek tytułowy w postaci jasno żółtego ciała stałego, które po rekrytalizacji z alkoholu izopropylowego ma temperaturę topnienia 134-136°C.

Analiza elementarna:

obliczono dla $C_{23}H_{25}N_5O_3$:	C 65,86	H 6,01	N 16,69
znaleziono:	C 65,87	H 6,14	N 16,66

Przykład XVIII. Wytwarzanie 2-bromo-N-[2-[[4-chlorofenylo/metyloamino]-3-pirydynylo]benzamid. Do mieszanego roztworu 7,33 g (0,031 mola) N²-[4-chlorofenylo]-N²-metylo-2,3-pirydynodiaminy i 3,65 g (0,036 mola) trietyloaminy w 50 ml suchego chlorku metylenu dodaje się kroplami w temperaturze 10-15°C 7,48 g (0,034 mola) chlorku 2-bromobenzoilu. Po mieszanu przez 1,5 godziny w temperaturze pokojowej mieszaninę reakcyjną przemywa się wodą. Otrzymaną warstwę chlorku metylenu przemywa się dwukrotnie rozcieńczonym wodorotlenkiem sodowym, a następnie wodą, po czym suszy się nad siarczanem sodu i zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem. Krystaliczną pozostałość rekrytalizuje się

z mieszaniny octan etylu-eter izopropylowy, otrzymując 5,2 g stałego produktu. Drugi rzut kryształów z przesączu daje 3,48 g stałego produktu (ogólna wydajność 62%). Drugi rzut po rekrystalizacji z mieszaniny benzen-cykloheksan dał produkt o temperaturze topnienia 135-147°C.

Analiza elementarna:

obliczono dla $C_{19}H_{15}N_3OBrCl$:	C 54,76	H 3,63	N 10,08
znaleziono:	C 54,75	H 3,62	N 10,29

Przykład XIX. Wytwarzanie N-[2-/(4-chlorofenylo/metyloamino)/-3-pirydynylo/benzamidu. Do mieszanego roztworu 6,0 g (0,026 mola) N²-/4-chlorofenylo/-N²-metylo-2,3-pirydynodiaminy i 3,0 g (0,030 mola) trietyloaminy w 50 ml suchego chlorku metylenu (wysuszonego nad sitami molekularnymi) dodaje się kroplami w temperaturze 10-15°C (5,0 g) 0,028 mola chlorku 2-chlorobenzoilu. Po mieszanii przez 1,5 godziny w temperaturze pokojowej mieszaninę reakcyjną przemywa się wodą. Otrzymaną warstwę chlorku metylenu przemywa się kolejno rozcieńczonym wodorotlenkiem sodowym, wodą i nasyconym roztworem chlorku sodu. Warstwę chlorku metylenu suszy się nad siarczanem sodu i zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozciera się w cykloheksanie otrzymując 5,9 g stałego produktu (60%). Część tego produktu rekrystalizuje się z mieszaniny benzen-cykloheksan z odbarwieniem roztworu węglem drzewnym i otrzymuje się biały kłaczkowaty stały produkt o temperaturze topnienia 117-119°C.

Analiza elementarna:

obliczono dla $C_{19}H_{15}N_3OCl_2$:	C 61,30	H 4,06	N 11,29
znaleziono:	C 61,38	H 4,08	N 11,27.

Przykład XX. Wytwarzanie N-[2-/(4-chlorofenylo/-metyloamino)/-3-pirydynylo/-2-fluorobenzamidu. Do mieszanego roztworu 9,0 g (0,038 mola) N²-/4-chlorofenylo/-N²-metylo-2,3-pirydynodiaminy w 75 ml suchego chlorku metylenu dodaje się kroplami w temperaturze 20-25°C 5,7 g (0,042 mola) chlorku 2-fluorobenzoilu. Po mieszanii przez noc w temperaturze pokojowej mieszaninę reakcyjną przemywa się wodą. Otrzymaną warstwę chlorku metylenu przemywa się kolejno dwukrotnie rozcieńczonym wodorotlenkiem sodowym, wodą i nasyconym roztworem chlorku sodu. Roztwór w chlorku metylenu zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozciera się w eterze izopropylowym otrzymując 12 g (88%) stałego produktu. Po rekrystalizacji z mieszaniny alkohol izopropylowy-eter izopropylowy otrzymuje się zbliżony do białego stały produkt o temperaturze topnienia 76-78°C.

Analiza elementarna:

obliczono dla $C_{19}H_{15}N_3OClF$:	C 64,14	H 4,25	N 11,81
znaleziono:	C 64,03	H 4,24	N 11,91

Przykład XXL Wytwarzanie N-[2-/(4-chlorofenylo/-metyloamino)/-3-pirydynylo/-2-nitrobenzamid. Do mieszanego roztworu 9,0 g (0,0385 mola) N²-/4-chlorofenylo/-N²-metylo-2,3-pirydynodiaminy i 4,7 g (0,0462 mola) trietyloaminy w 75 ml chlorku metylenu suchego dodaje się kroplami w temperaturze 15-25°C 8,2 g (0,0443 mola) chlorku 2-nitrobenzoilu. Po mieszanii przez 19 godzin w temperaturze pokojowej mieszaninę reakcyjną przemywa się wodą. Otrzymaną warstwę chlorku metylenu ekstrahuje się kolejno dwukrotnie rozcieńczonym wodorotlenkiem sodowym, wodą i nasyconym roztworem chlorku sodu. Roztwór w chlorku metylenu zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość roztwarza się w gorącym alkoholu etylowym. Alkoholowy roztwór odsącza się i ochładza, otrzymując 11,5 g (78%) krystalicznego stałego produktu, po rekrystalizacji z alkoholu etylowego otrzymuje się jasnożółty stały produkt o temperaturze topnienia 145-147°C.

Analiza elementarna:

obliczono dla $C_{19}H_{15}N_4O_3Cl$:	C 59,61	H 3,95	N 14,64
znaleziono:	C 59,59	H 3,85	N 14,75

Przykład XXII. Wytwarzanie 2-bromo-N-[2-/metylofenyloamino/-3-pirydynylo/benzamidu. N²-metylo-N²-fenylo-2,3-pirydynodiaminę poddaje się reakcji z chlorkiem 2-bromobenzoilu otrzymując tytułowy związek, który po rekrytalizacji z alkoholu izopropylowego daje zbliżony do białego stały produkt o temperaturze topnienia 144-146°C.

Analiza elementarna:

obliczono dla C ₁₉ H ₁₆ N ₃ OBr:	C 59,70	H 4,22	N 10,99
znaleziono:	C 59,79	H 4,37	N 10,83

Przykład XXIII. Wytwarzanie 2-chloro-N-[2-/metylofenyloamino/-3-pirydynylo/benzamidu. N²-metylo-N²-fenylo-2,3-pirydynodiaminę poddaje się reakcji z chlorkiem 2-chlorobenzoilu otrzymując tytułowy związek w postaci białego stałego produktu o temperaturze topnienia 145-146°C.

Analiza elementarna:

obliczono dla C ₁₉ H ₁₆ N ₃ OCl:	C 67,56	H 4,77	N 12,44
znaleziono:	C 67,49	H 4,77	N 12,40

Przykład XXIV. Wytwarzanie 2-fluoro-N-[2-/metylofenyloamino/-3-pirydynylo/benzamidu. N²-metylo-N²-fenylo-2,3-pirydynodiaminę poddaje się reakcji z chlorkiem 2-fluorobenzoilu otrzymując tytułowy związek, który rekrytalizuje z eteru izopropylowego w postaci beżowego stałego produktu o temperaturze topnienia 84-86°C.

Analiza elementarna:

obliczono dla C ₁₉ H ₁₆ N ₃ OF:	C 71,02	H 5,02	N 13,08
znaleziono:	C 71,01	H 5,00	N 13,03

Przykład XXV. Wytwarzanie N-[2-/4-chlorofenylo/-metyloamino/-3-pirydynylo/-2-pirydynokarboksamidu. N²-4-chlorofenylo/-N²-metylo-2,3-pirydynodiaminę poddaje się reakcji z chlorkiem kwasu pikolinowego w sposób opisany w przykładzie XV, otrzymując z wydajnością 80% tytułowy związek, który następnie wyodrębnia się i rekrytalizuje się z alkoholu izopropylowego otrzymując produkt o temperaturze topnienia 123-125°C.

Analiza elementarna:

obliczono dla C ₁₈ H ₁₅ N ₄ OCl:	C 63,81	H 4,46	N 16,54
znaleziono:	C 63,60	H 4,43	N 16,50.

Przykład XXVI. a) Etap 1 - Wytwarzanie surowej 3-nitro-N-fenylo-2-pirydynoaminy. Do 955 g (10,3 mola) aniliny ogrzanej do temperatury 127°C dodaje się w ciągu 1,5 godziny małymi porcjami 1300 g 2-chloro-3-nitropirydyny. Mieszaninę podgrzewa się do temperatury 140-150°C na okres 1 godziny. Badanie widma NMR i widma masowego nie wykazuje obecności wyjściowej 2-chloro-3-nitropirydyny. Gorącą zawiesinę wylewa się do 10 litrów wody z lodem, zawierającej 175 węglanu potasu i 130 g 50% wodorotlenku sodowego. Produkt wytrąca się w postaci ciemnych bryłek. Stały produkt zbiera się, prze-mywa się 6 l wody, odsącza pod próżnią i suszy przez noc w temperaturze 60°C. Produkt rozdrabnia się na proszek w mieszarce Waringa i suszy przez 4 godziny w temperaturze 140°C. Otrzymuje się 1800 g surowej 3-nitro-N-fenylo-2-pirydynoaminy w postaci ciemno zabarwionego stałego produktu.

b) Etap 2 - Wytwarzanie roztworu surowej N,N-dimetylo-N'-/3-nitro-2-pirydynylo/-N'-fenylopropanodiaminy. Surowy produkt z etapu 1 - 1800 g (w przybliżeniu 7,9 mola) 3-nitro-N-fenylo-2-pirydynoaminy miesza się z 1787 g (11,8 mola) chlorku 3-dimetyloamino-propylu, 3,24 l toluenu, 252,9 g (0,79 mola) bromku tetrabutylamonowego i 1415 g (58,94 mola) 50% wodorotlenku sodowego. Mieszaninę ogrzewa się i w temperaturze 94°C mieszanina gęstnieje i zaczyna tworzyć się w niej piana z energicznym wrzeniem pod chłodnicą zwrotną. Ogrzewanie przerywa się chwilowo i po upływie 15 minut podejmuje się ponownie ogrzewanie w temperaturze 104°C, pod chłodnicą zwrotną przez 2 godziny. Badanie metodą spektrometrii masowej wykazuje, że reakcja przebiegła do końca. Mieszaninę po-

zostawia się do ostygnięcia, a następnie z mieszaniem dodaje się 3 litry wody. Warstwę wodną ekstrahuje się 3 litrami toluenu. Warstwy toluenowe łączy się i suszy przez mieszanie z bezwodnym siarczanem sodu. Mieszaninę odsącza się przez złożę celitu na lejku o średniej porowatości, oddzielając na lejku czarną oleistą pozostałość. Toluenowy roztwór zatęża się, otrzymując 2300 g (wydajność 97%) surowej N,N-dimetylo-N'-[3-nitro-2-pirydynylo/-N-fenylpropanodiaminy w postaci czarnego oleju.

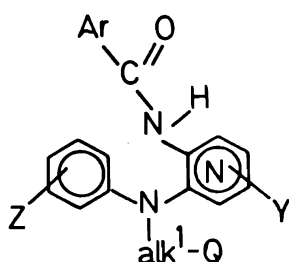
c) Etap 3 - Wytwarzanie surowej N²-[3-/dimetyloamino/-propylo/-N²-fenylo-2,3-pirydynodiaminy. Surowy produkt z etapu 2 - 2300 g (w przybliżeniu 7,67 mola) N,N-dimetylo-N'-(3-nitro-2-pirydynylo)-N-fenylpropanodiaminy miesza się z 346,6 g (8,67 mola) wodorotlenku sodowego w tabletkach i 17,4 l 75% alkoholu etylowego. Do mieszanki w okresie 1 godziny dodaje się małymi porcjami 2300 g (34,94 mola) pyłu cynkowego. W trakcie dodawania temperatura stopniowo rośnie do temperatury wrzenia (82°C) w trakcie dodawania cynku i ogrzewanie w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną kontynuuje się jeszcze 1,5 godziny po zakończeniu dodawania. Mieszaninę sączy się na złożu celitu, przemywając placek filtracyjny dwa razy, za każdym razem używając 4 litry gorącego alkoholu etylowego. Przesącz zatęża się z usunięciem większości alkoholu etylowego i pozostałość rozpuszcza się w 3 litrach chlorku metylenu. Roztwór z chlorku metylenu przemywa się dwukrotnie porcjami po 2 litry wody. Wody przemywne ekstrahuje się z kolei 1 l chlorku metylenu. Roztwory w chlorku metylem łączy się razem i suszy nad bezwodnym siarczanem sodu przez noc, po czym sączy, przemywając placek filtracyjny 1,6 l chlorku metylenu.

d) Etap 4 - Wytwarzanie surowego N-[2-[[3-/dimetyloamino/propylo/fenylamino]-3-pirydynylo/benzamidu. Do mieszanego roztworu w chlorku metylem z etapu 3, zawierającego w przybliżeniu 2071 g (7,67 mola) N²-[3-/dimetyloamino/propylo/-N²-fenylo-2,3-pirydynodiaminy w 5,6 l chlorku metylenu dodaje się 1077,5 g (884 ml; 7,67 mola) chlorku benzoilu cienkim strumieniem, pozwalającym na wzrost temperatury aż do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Okres dodawania wynosi 45 minut i mieszanie w temperaturze otoczenia kontynuuje się jeszcze przez 1 godzinę. Analiza widma NMR wykazuje pozostawanie stosunku 2:1 aminy do chlorku benzoilu. Dodaje się jeszcze 442 ml (3,835 mola) chlorku benzoilu i mieszanie kontynuuje się przez 1,6 godziny. Mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się dwukrotnie porcjami po 2 litry 3N kwasu solnego i kwaśne warstwy oddziela się, łączy razem, miesza z 4 litrami toluenu i oziębia do temperatury 15°C. Mieszaninę alkalinizuje się do pH 9-10 przy pomocy 2,5 kg 50% wodorotlenku sodowego. Warstwę toluenu oddziela się i przemywa około 2 l wody. Roztwory wodne łączy się i ekstrahuje 2 l toluenu. Tę warstwę toluenu przemywa się wodą i łączy z głównym roztworem w toluenie. Otrzymany roztwór w toluenie suszy się nad sitami molekularnymi, odsącza i zatęża otrzymując 2435 g czarnego oleju.

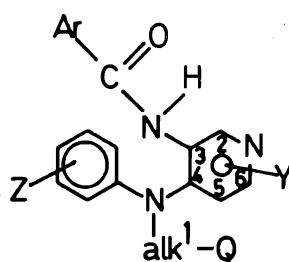
Z a s t r z e ż e n i e p a t e n t o w e

Sposób wytwarzania nowych aroiloamino-N-fenylpirydynoamin o wzorze 1, w którym Q oznacza atom wodoru, grupę -NR¹R² lub atom chloru, R¹ i R² oznaczają niższe grupy alkilowe albo razem z sąsiadującym atomem azotu tworzą heterocykliczną resztę taką jak grupa 1-ftalimidowa, 4-morfolinyłowa, 1-pirolidynyłowa, 1-piperidynyłowa lub podstawiona w pozycji 4 grupa 1-piperazynyłowa, Ar oznacza grupę 2- lub 3-tienyłową, 2-, 3- albo 4-pirydynyłową, fenyłową lub fenyłową podstawioną 1 do 3 rodników takich jak atom chlorowca, niższa grupa alkilowa, niższa grupa alkoksylowa, grupa trifluorometyłowa lub nitrowa, które mogą być takie same lub różne, alk¹ oznacza prosty lub rozgałęziony łańcuch węglowodorowy zawierający 1-8 atomów węgla, Z oznacza atom wodoru, atom chlorowca,

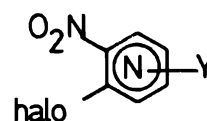
niższą grupę alkilową, niższą grupę alkoksylową lub grupę nitrową, Y oznacza atom wodoru lub 1-2 rodniki takie jak niższa grupa alkilowa lub niższa grupa alkoksylowa i które mogą być takie same lub różne, oraz ich soli addycyjnych z kwasami, z n a m i e n n y t y m, że ogrzewa się mieszaninę aniliny o wzorze 2, w którym R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, a Z ma wyżej podane znaczenie i halonitropirydyny o wzorze 3, w którym Y ma wyżej podane znaczenie, a halo oznacza atom chlorowca, a otrzymany związek o wzorze 4, w którym R, Y i Z mają wyżej podane znaczenie, w przypadku gdy R oznacza atom wodoru, poddaje się reakcji z odczynnikiem o wzorze Q-alk¹-chlorowiec, w którym alk¹ ma znaczenie podane powyżej, Q oznacza atom wodoru, atom chloru lub grupę -NR¹R², przy czym R¹ i R² mają wyżej podane znaczenie, razem ze środkiem alkilującym i otrzymany związek o wzorze 5, w którym Y, Z, alk¹ i Q mają wyżej podane znaczenia lub związek o wzorze 4, w którym R oznacza niższą grupę alkilową poddaje się redukcji w środowisku zasadowym i otrzymany związek o wzorze 6, w którym alk¹, Y i Z mają wyżej podane znaczenie, zaś Q ma to samo znaczenie jak w nitrozwiązku przed redukcją, poddaje się reakcji z halogenkiem aroilu, po czym wytworzony związek ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem.



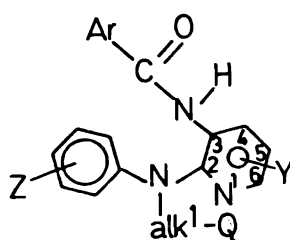
WZÓR 1



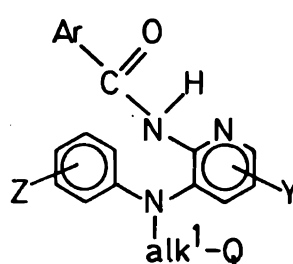
WZÓR 1y



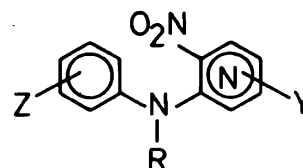
WZÓR 3



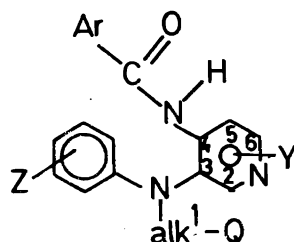
WZÓR 1w



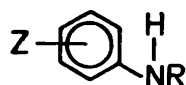
WZÓR 1z



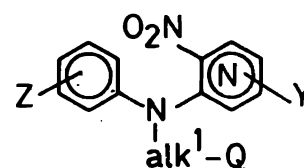
WZÓR 4



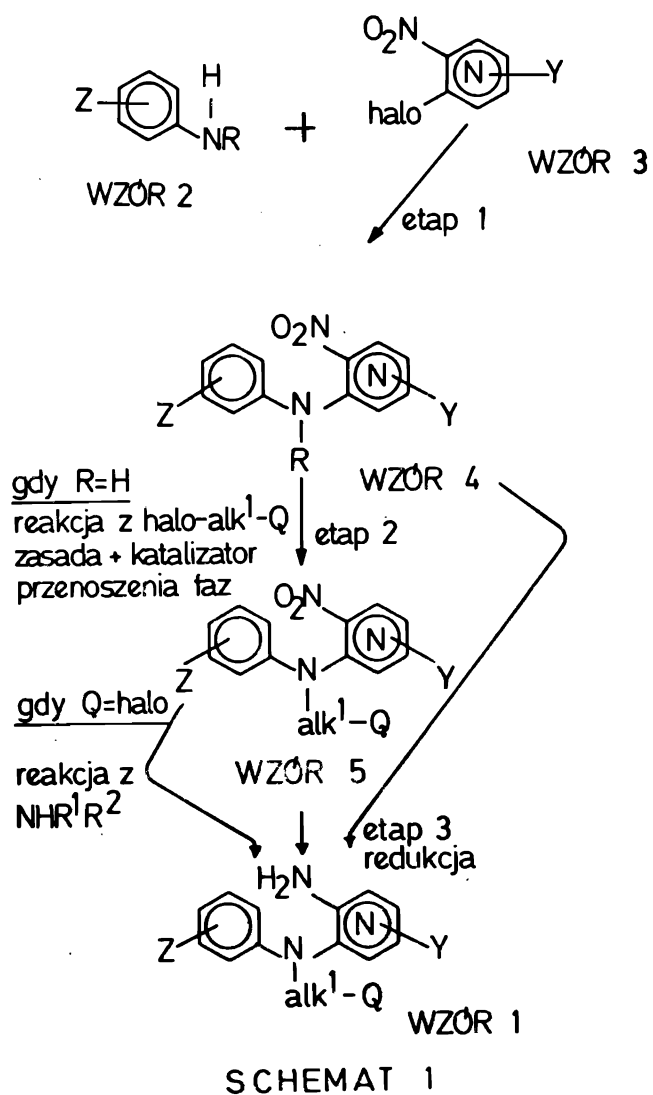
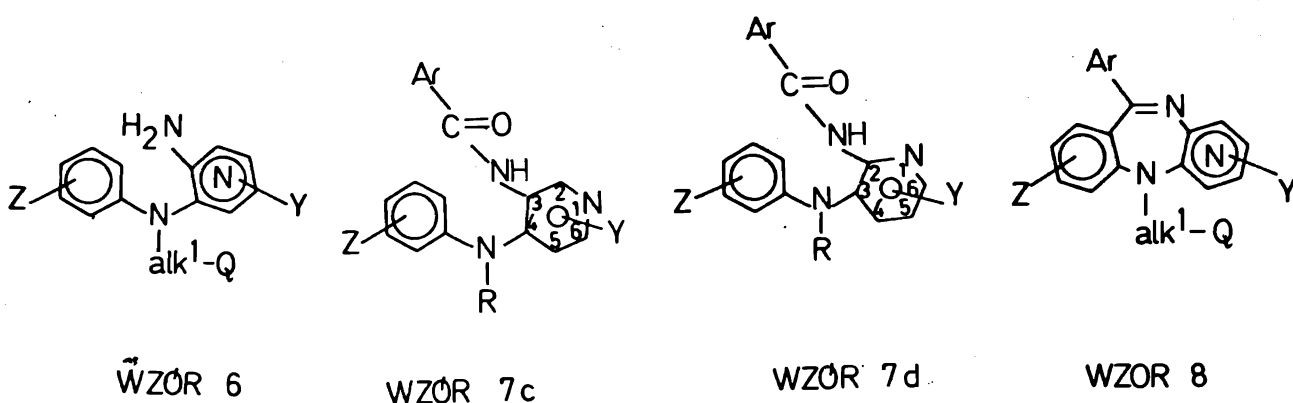
WZÓR 1x

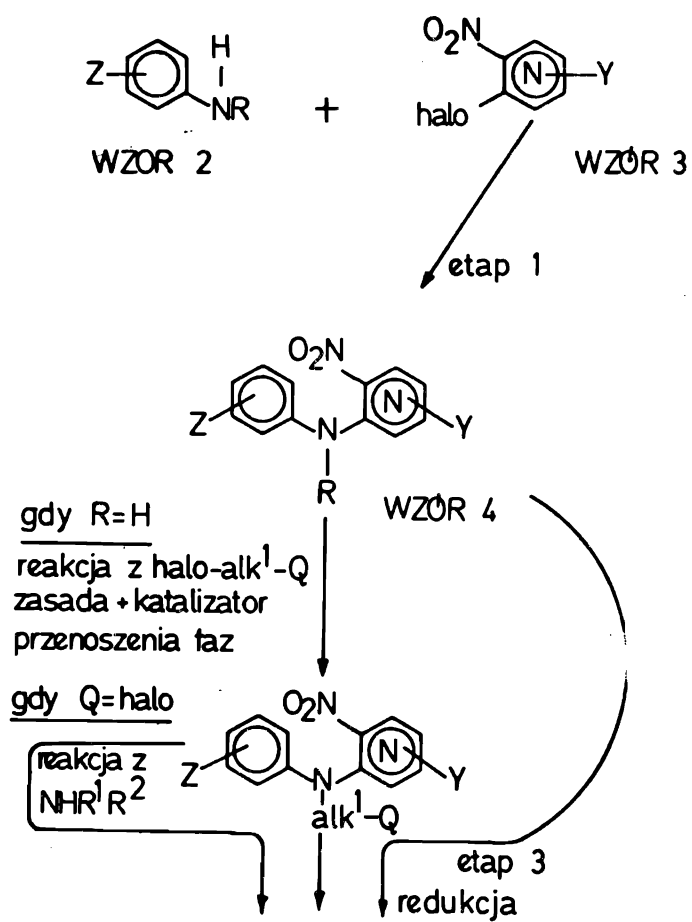


WZÓR 2

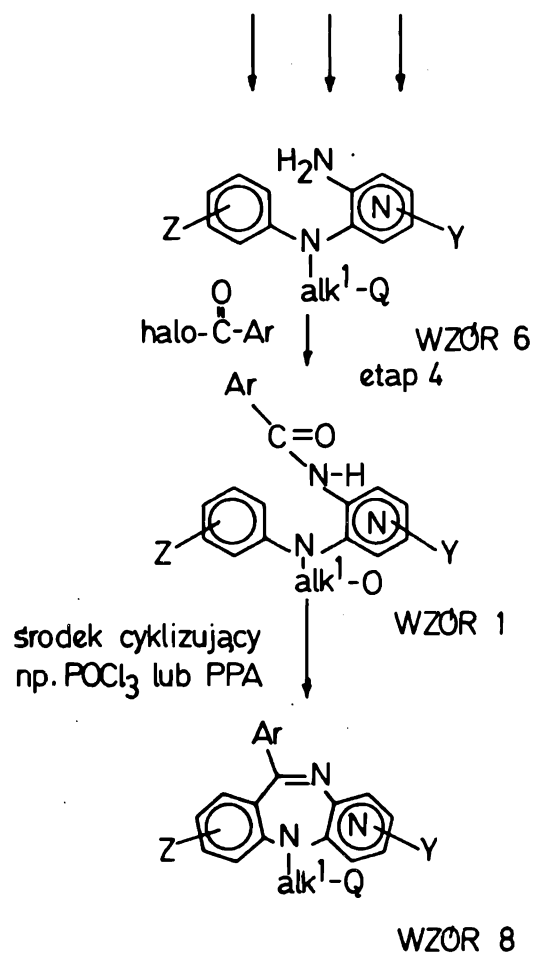


WZÓR 5





SCHEMAT 1(1)



SCHEMAT 1 (2)