

POŁSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

84879

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

MKP C07d 43/20

Zgłoszono: 08.12.72 (P. 159392)

Pierwszeństwo: 10.12.71 Szwajcaria

Int.Cl.²C07D 457/00

Zgłoszenie ogłoszono: 15.10.73

Opis patentowy opublikowano: 30.11.1976



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Sandoz A. G. Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych związków heterocyklicznych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych związków heterocyklicznych o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, R_2 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, a R_3 oznacza rodnik 3-pirydyłowy, ewentualnie podstawiony jedno- lub wielokrotnie rodnikiem alkilowym o 1—4 atomach węgla, grupą alkoksylową o 1—4 atomach węgla, grupą hydroksylową, atomem chlorowca lub grupą aminową, alkiloaminową lub dwualkiloaminową (w każdym przypadku grupa alkilowa zawiera 1—4 atomów węgla) oraz ich soli addycyjnych z kwasami.

Według wynalazku związki o wzorze 1 i ich sole addycyjne z kwasami wytwarza się poddając reakcji reaktywną pochodną funkcyjną kwasu o wzorze 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, w obojętnym w warunkach reakcji organicznym rozpuszczalniku lub mieszaninie rozpuszczalników, w obecności środka wiążącego kwas, ze związkiem o wzorze 3, w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, i tak wytworzone związki o wzorze 1 ewentualnie następnie przeprowadza się w farmakologicznie dopuszczalne sole z kwasami.

W sposobie według wynalazku jako reaktywną pochodną kwasu o wzorze 2 stosuje się produkt reakcji kwasu o wzorze 2 ze środkiem chlorującym, na przykład z chlorkiem tionylu, fosgenem, tlenochlorkiem fosforu lub chlorkiem oksalilu

2

i N-dwupodstawionym niższymi rodnikami alkilowymi amidem alifatycznego kwasu jednonakarboksyłowego o 1—3 atomach węgla. Można jednak również stosować inne reaktywne pochodne kwasu o wzorze 2, takie jak chlorowodorek chloru kwasowego, azydek kwasowy, produkt addycji z karbodwumidem lub mieszane bezwodniki kwasu o wzorze 2 z kwasem siarkowym lub kwasem trójfluorooctowym.

W reakcji kondensacji sposobem według wynalazku jako obojętne organiczne rozpuszczalniki stosuje się na przykład chloroform, chlorek metylenu, acetonitryl lub dwumetyloformamid, a jako środki wiążące kwas trzecionzędowe aminy, takie jak pirydyna lub trójetyloamina. Reakcję prowadzi się korzystnie w temperaturze około -30°C do 0°C .

Związki o wzorze 3 stosuje się zwłaszcza jako zasady, lecz można również stosować ich sole. Korzystnie postępuje się tak, że do zawiesiny dwumetyloformamidu i chlorku oksalilu w obojętnym rozpuszczalniku, zwłaszcza w acetonitrylu, w temperaturze -30°C , dodaje się kwas o wzorze 2. W zasadzie jednak przebieg reakcji nie zależy od kolejności dodawania reagentów. Miesza się w ciągu około 30 minut w temperaturze -10°C , następnie oziębia do temperatury -30°C i zadaje związkiem o wzorze 3 rozpuszczonym w dwumetyloformamidzie, z dodatkiem czynnika wiążącego kwas, na przykład pirydyny. Mieszaninę reak-

cyjną ogrzewa się do temperatury 0°C i miesza jeszcze w ciągu około 2 godzin.

Można również do chlorowodoru chlorku kwasowego związku o wzorze 2 w obojętnym rozpuszczalniku, na przykład w chlorku metylenu, w temperaturze 0°–5°C, dodawać związek o wzorze 3 w obecności czynnika wiążącego kwas, takiego jak trójetyloamina.

Mieszaninę reakcyjną przerabia się wylewając ją na oziębiony lodem roztwór węgla sodowego i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Z warstwy organicznej wyodrębnia się w znany sposób związki o wzorze 1, ewentualnie w postaci ich soli.

Związki o wzorze 1 wytworzone sposobem według wynalazku są w temperaturze pokojowej substancjami krystalicznymi, tworzącymi z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami trwałe, krystalizujące w temperaturze pokojowej sole.

Związki o wzorze 1 wykazują w badaniach farmakologicznych ciekawe właściwości, dzięki którym mogą znaleźć zastosowanie jako środki lecznicze.

Związki o wzorze 1a, w którym R₁ oznacza niższy rodnik alkilowy, a R₂ i R₃ mają znaczenie wyżej podane, a zwłaszcza N-1-metylo-lizergilo-3'-amino-pirydyna, wyróżniają się działaniem sadiuretycznym, które można było stwierdzić w badaniach diurezy na szczurach i nie uśpionym psie. Należy szczególnie podkreślić, że nie ulega wzmoczeniu wydalanie potasu. Związki te mogą dlatego znaleźć zastosowanie do usuwania obręzków różnego pochodzenia.

Stosowane dawki różnią się oczywiście w zależności od sposobu podawania i leczonego stanu. W zasadzie osiąga się zadowalające wyniki stosując dawkę około 0,01–0,3 mg/kg wagi ciała zwierzęcia doświadczalnego. Dawkę tę można w razie potrzeby podawać w 2–3 częściach lub też w postaci o przedłużonym działaniu. Dla większych ssaków dzienna dawka wynosi około 1–40 mg. Dla podawania doustnego dawki częściowe wynoszą około 0,3–20 mg związku o wzorze 1a, obok stałych lub ciekłych nośników.

Związki o wzorze 1a wykazują ponadto działanie antagonistyczne w stosunku do serotoniny, co można było stwierdzić zarówno in vitro na izolowanej macicy szczura, jak też in viro na śwince morskiej. Mogą one dzięki temu znaleźć zastosowanie w leczeniu napadów migreny.

Stosowane dawki mogą ulegać zmianom w zależności od sposobu podawania i leczonego stanu. W zasadzie osiąga się zadowalające wyniki stosując dawki około 0,5–1,0 mg/kg wagi ciała zwierzęcia doświadczalnego. Dawkę tę można ewentualnie podawać w 2–3 częściach lub też w postaci o przedłużonym działaniu. Dla większych ssaków dawka dzienna wynosi około 1–10 mg. Dla stosowania doustnego dawki częściowe zawierają około 0,3–5 mg związku o wzorze 1a obok stałych lub ciekłych nośników.

Związki o wzorze 1b wykazują również cenne właściwości lecznicze. Służą one ponadto jako półprodukty do wytwarzania związków o wzorze 1a.

Nowe związki o wzorze 1 lub ich fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami można

stosować jako środki lecznicze same albo też w odpowiedniej postaci leku do podawania doustnego, dojelitowego lub pozajelitowego. Celem wytwarzania odpowiednich postaci leku przerabia się je z nieorganicznymi lub organicznymi, farmakologicznie obojętnymi środkami pomocniczymi.

Wszystkie temperatury podano w stopniach Celsjusza.

Jeżeli nie podano sposobu wytwarzania produktów wyjściowych, wtedy są one znane lub też można je wytwarzać znanymi sposobami lub analogicznie do znanych sposobów.

Przykład I. N-1-metylo-lizergilo-3'-amino-pirydyna

Do 150 ml absolutnego dwumetyloformamidu i 300 ml absolutnego acetonitrylu wkrapla się powoli w temperaturze –30°C przy wykluczeniu dostępu wilgoci i w strumieniu azotu roztwór 8,55 ml (100 mmoli) chlorku oksalilu w 60 ml absolutnego acetonitrylu. Po upływie 5 minut dodaje się w takiej samej temperaturze, mieszając, 28,2 g (100 mmoli) bezwodnego kwasu 1-metylo-lizergowego i miesza jeszcze w ciągu 30 minut w temperaturze –10°C. Następnie oziębia się mieszaninę reakcyjną do temperatury –30°C i zadaje 50 ml absolutnej pirydyny i bezpośrednio potem 14,1 g (150 mmoli) 3-aminopirydyny rozpuszczonej w 150 ml dwumetyloformamidu. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze 0°C, następnie wylewa do 1 litra 10% roztworu węgla sodowego oziębionego lodem i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Warstwę organiczną, po przemyciu wodą, suszy się nad siarczanem sodowym, zagęszcza i suszy w wysokiej próżni w temperaturze 50°C. Surowy produkt chromatografuje się na 50-krotnej ilości zasadowego tlenku glinowego (czynność II). Związek izo usuwa się za pomocą chlorku metylenu, a N-1-metylo-lizergilo-3'-amino-pirydynę eluuje się chlorkiem metylenu i 0,5% metanolu.

Maleinian: z acetonu, temperatura topnienia: 176–178°C (z rozkładem), $[\alpha]_D^{25} = -45 \pm 2^\circ$ (c = 0,5; pirydyna). Analogicznie do przykładu I wychodząc z kwasu lizergowego można wytworzyć związki zebrane w tablicy I.

Przykład VII. N-lizergilo-5'-amino-2'-chloro-pirydyna

Do zawiesiny 3,25 g (10 mmoli) chlorowodoru chlorku kwasu lizergowego w 100 ml absolutnego chlorku metylenu wkrapla się, przy wykluczeniu dostępu wilgoci i w temperaturze 0–5°C, w ciągu około 15 minut roztwór 1,61 g (12,5 mmoli) 5-amino-2-chloropirydyny, 3,5 ml (25 mmoli) trójetyloaminy i 50 ml absolutnego chlorku metylenu. Mieszaninę reakcyjną miesza się w takiej samej temperaturze w ciągu 40 minut, następnie wylewa na lód i ekstrahuje oziębiając lodem, chlorkiem metylenu i 2n roztworem węgla sodowego. Warstwy chlorku metylenu przemywa się wodą, suszy i odparowuje. Z surowej zasady wytwarza się w znany sposób kwaśny maleinian. Kwaśny maleinian: z metanolu, temperatura topnienia: 200–202°C (z rozkładem); $[\alpha]_D^{21} = +60^\circ$ (c = 0,50; 50% etanol).

Tablica I

Przykład nr	Związek	Temperatura topnienia	Skrećalność właściwa
II	N-lizergilo-3'-amino-pirydyna jako zasada z acetonu	197—199°	$[\alpha]_D^{22} = -68 \pm 2^\circ$ (c = 0,5; pirydyna)
III	N-lizergilo-5'-amino-2-m-butoksypirydyna jako kwaśny maleinian z metanolu-acetonu	205—208° (z rozkładem)	$[\alpha]_D^{21} = +63^\circ$ c = 0,5; 50% etanol)
IV	N-lizergilo-3'-amino-2', 6'-dwumetoksypirydyna jako kwaśny maleinian z metanolu-acetonu	202—203° (z rozkładem)	$[\alpha]_D^{21} = +51^\circ$ (c = 0,5; 50% etanol)
V	N-lizergilo-5'-/N-metyloamino/-2'-metoksypirydyna jako zasada z metanolu-eteru jako kwaśny maleinian z acetonu-eteru	207—209° 150—152°	$[\alpha]_D^{21} = -127^\circ$ (c = 0,5; pirydyna) $[\alpha]_D^{21} = -66^\circ$ (c = 0,5; 50% etanol)
VI	N-lizergilo-5'-amino-2-metoksypirydyna jako zasada z acetonu-eteru (x 1 mol wody krystalizacyjnej); jako maleinian z metanolu-acetonu	195—197° rozkład od 250°	$[\alpha]_D^{20} = -56^\circ$ (c = 0,5; pirydyna) $[\alpha]_D^{20} = -29^\circ$ (c = 0,5; pirydyna)

Przykład VIII. N-lizergilo-5'-amino-2-dwumetyloaminopirydyna.

Analogicznie do przykładu VII wytwarza się drogą reakcji z 5-amino-2-dwumetyloaminopirydyną związek tytułowy, którego bis-/kwaśny maleinian), po przekrystalizowaniu z metanolu-eteru, topi się w temperaturze 174—177°C (z rozkładem); $[\alpha]_D^{21} = +75^\circ$ (c = 0,5; 50% etanol).

Odpowiednio do przykładu I lub VII można również wytworzyć analogicznie związki alkilowane w położeniu 1 układu kwasu lizergowego.

Zastrzeżenia patentowe

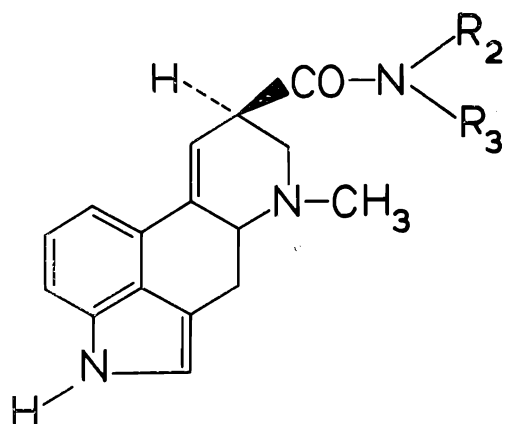
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych N-/lizergilo/-3-aminopirydyny o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, R_2 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, a R_3 oznacza grupę 3-pirydyłową, ewentualnie jedno- lub wielopodstawioną grupą aminową, alkiloaminową lub dwualkiloaminową, w których grupa alkilowa zawiera 1—4 atomów węgla oraz ich soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że reaktywną pochodną funkcyjną kwasu o wzorze 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, w obojętnym w warunkach reakcji organicznym rozpuszczalniku lub mieszaninie rozpuszczalników, w obecności środka wiążącego kwasy, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, i tak otrzymane związki o wzorze 1 ewentualnie następnie przeprowadza się w farmakologicznie dopuszczalne sole z kwasami.

2. Sposób wytwarzania nowych pochodnych N-

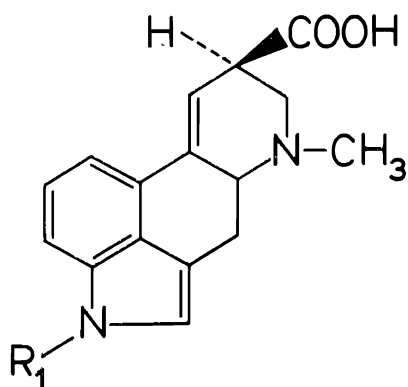
-/lizergilo/-3-aminopirydyny o wzorze 1, w którym R_1 oznacza niższy rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, R_2 ma znaczenie podane w zastrz. 1, a R_3 oznacza grupę 3-pirydyłową, ewentualnie jedno- lub wielopodstawioną rodnikiem alkilowym o 1—4 atomach węgla, grupą alkoksylową o 1—4 atomach węgla, grupą hydroksylową lub atomem chlorowca, oraz ich soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że reaktywną pochodną funkcyjną kwasu o wzorze 2, w którym R_1 ma znaczenie wyżej podane, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym R_2 i R_3 mają znaczenie wyżej podane, i tak wytworzone związki o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sole addycyjne z kwasami.

3. Sposób wytwarzania nowych pochodnych N-/lizergilo/-3-aminopirydyny o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, R_2 ma znaczenie podane w zastrz. 1, a R_3 oznacza grupę 3-pirydyłową ewentualnie jedno- lub wielopodstawioną rodnikiem alkilowym o 1—4 atomach węgla, grupą alkoksylową o 1—4 atomach węgla, grupą hydroksylową lub atomem chlorowca, oraz ich soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że reaktywną pochodną funkcyjną kwasu o wzorze 2, w którym R_1 ma znaczenie wyżej podane, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym R_2 i R_3 mają znaczenie wyżej podane, i tak wytworzone związki o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sole addycyjne z kwasami.

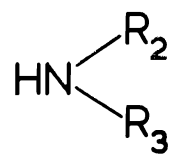
4. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania N-/1-metylolizergilo/-3'-aminopirydyny, reaktywną pochodną kwasu 1-metylo-lizergowego poddaje się reakcji z 3-aminopirydyną.



WZÓR 1b



WZÓR 2



WZÓR 3