



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 27.I.1967 (P 118 712)

Pierwszeństwo: 28.I.1966 Szwajcaria

Opublikowano: 20.XII.1968

Kl. 12 o, 16

MKP C 07 d 29/30

UKD

Właściciel patentu: J.R. Geigy A.G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych amidów alifatycznych kwasów karboksylowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych amidów alifatycznych kwasów karboksylowych o wzorze ogólnym 1, w którym R_1-CO- oznacza rodnik acylowy kwasu alkanokarboksylowego lub alkenokarboksylowego o 15–22 atomach węgla, R_2 oznacza atom chlorowca, niższą grupę alkilową, alkoksylową, alkenyloksylową, alkilotio-, alkenylo-, alkanoloaminową lub alkoksykarbonylową, a R_3 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy. Amidy te są związkami nowymi i dotąd nieznanymi.

Stwierdzono nieoczekiwane, że tego rodzaju związki oraz ich sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi i organicznymi posiadają cenne właściwości farmakologiczne, a zwłaszcza wykazują działanie przeciwwirusowe i działanie hamujące rozwój nowotworów, przy czym godny uwagi jest korzystny stosunek dawek faktycznie skutecznych do maksymalnie dopuszczalnych. Działanie przeciwwirusowe można stwierdzić na przykład u myszy przy stosowaniu podskórnym lub doustnym, przeciw wirusowi opryszczki pospolitej, wirusowi grypy A, wirusowi Columbia SK i wirusowi choroby skokowej (wirus zapalenia mózgu u owiec), a działanie hamujące rozwój nowotworów, w doświadczeniach ze zwierzętami, przy stosowaniu podskórnym lub doustnym, na przeszczepionym raku Ehrlicha, na mięsaku wywołanym metylocholantrenem, na raku skóry wywołanym dwumetylobenzantracemem i na samorzutnych nowotwo-

2

rach u myszy, a także na przeszczepionym mięsaku Yoshida i na raku sutka wywołanym dwumetylobenzantracemem u szczura. Doświadczenia przeprowadzone na zwierzętach charakteryzują związki o wzorze ogólnym 1 jako nadające się do leczenia chorób wirusowych takich jak opryszczka pospolita, opryszczka-półpasiec, grypa, zapalenie mózgu i inne, a także do leczenia nowotworów.

W związkach o wzorze ogólnym 1, R_1-CO- oznacza rodnik acylowy np. kwasu tetradekanokarboksylowego, kwasu palmitynowego, kwasu heksadekanokarboksylowego, kwasu stearynowego, kwasu oktadekanokarboksylowego, kwasu nonadekanokarboksylowego (kwas arachidynowy), kwasu eikozanokarboksylowego, kwasu heneikozanokarboksylowego (kwas behenowy), kwasu 2-metylo-tridekanokarboksylowego, kwasu 2-etylotridekanokarboksylowego, kwasu 2-metylopentadekanokarboksylowego, kwasu 2-(n-butylo)-tridekanokarboksylowego, kwasu 2-(n-pentylo)-tridekanokarboksylowego, kwasu 2-etylopentadekanokarboksylowego, kwasu 2-metylononadekanokarboksylowego, kwasów pentadecenokarboksylowych takich jak kwas cis-9-pentadecenokarboksylowy (kwas oleopalmitynowy), kwasów heksadecenokarboksylowych, takich jak kwas cis-9-heksadecenokarboksylowy, kwasu heptadecenokarboksylowego, jak kwas oleinowy, kwasu elaidynowego, kwasu cis-6-, -8-, -10- i -11-heptadecenokarboksylowego, kwasu 9-oktadecenokarboksylowego, kwasów nonadeceno-

karboksylowych, kwasów eikozenokarboksylowych, kwasów heneikozenokarboksylowych, takich jak kwas cis-13-heneikozenokarboksylowy (kwas erukowy) i kwas trans-13-heneikozenokarboksylowy (kwas brasydynowy), kwasu 2-alliloheneikozenokarboksylowego, kwasu 2-allilododekanokarboksylowego, kwasu 2-allilotridekanokarboksylowego i kwasu 2-(n-heptylo)-12-dodecenokarboksylowego.

Podstawnik R_2 oznacza atom chloru, fluoru, bromu, jodu, grupę metylową etylową, n-propylową, izopropylową, n-butyłową, izobutyłową, III-rzęd. butylową, metoksylową, etoksylową, n-propoksylową, izopropoksylową, n-butoksylową, izobutoksylową, n-heksoksylową, alliloksylową, (1-metyloalliloksylową), (2-metyloalliloksylową), metylotio-, etylotio-, izopropylotio-, n-butylo-, alilotio-, formamidową, acetamidową, metoksykarbonyłową, etoksykarbonyłową, n-propoksykarbonyłową, izopropoksykarbonyłową, n-butoksykarbonyłową, izobutoksykarbonyłową lub III-rzęd. butoksykarbonyłową.

Jako niższe rodniki alkilowe R_3 wchodzi w rachubę rodniki wymienione przykładowo dla R_2 . Pod ogólnym wzorem 1 należy także rozumieć związki addycyjne z mocznikiem.

Nowe amidy o wzorze ogólnym 1 wytwarza się działaniem kwasu o wzorze $R_1\text{—CO—OH}$, w którym $R_1\text{—CO—}$ ma wyżej podane znaczenie, lub jego zdolnej do reakcji, funkcjonalnej pochodnej na aminopirydynę podstawioną w pierścieniu lub na podstawioną w pierścieniu alkiloaminopirydynę o wzorze ogólnym 2, w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, lub na jej zdolną do reakcji funkcjonalną pochodną.

W sposób według wynalazku kwas o wzorze ogólnym $R_1\text{—CO—OH}$ poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym 2, w obecności karbodiimidu, takiego jak dwucykloheksylokarbodiimid, w obojętnym rozpuszczalniku takim jak czterowodorofuran. Niższe estry alkilowe, takie jak na przykład ester metylowy lub etylowy kwasów o wzorze ogólnym $R_1\text{—CO—OH}$, a także amidy dają przy ogrzewaniu ze związkami o wzorze ogólnym 2, odpowiednie podstawione amidy o wzorze ogólnym 1.

Jako dalsze zdolne do reakcji funkcjonalne pochodne kwasów o wzorze ogólnym $R_1\text{—CO—OH}$ nadają się halogenki i bezwodniki, zwłaszcza bezwodniki mieszane z półwęglanami. Te funkcjonalne pochodne poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym 2, korzystnie w obecności środka wiążącego kwas, na przykład mocnej trzeciorzędowej zasady organicznej, takiej jak trójetyloamina, pirydyna lub s-kolidyna, która w nadmiarze może służyć także jako środowisko reakcyjne, lub w obecności nadmiaru składnika reakcji o wzorze ogólnym 2, w obecności lub bez obojętnego rozpuszczalnika organicznego takiego jak benzen, czterowodorofuran lub dwumetyloformamid.

Odmianę reakcji halogenków kwasowych ze związkami o wzorze ogólnym 2 w obecności środków wiążących kwas, stanowi reakcja halogenków kwasowych z odpowiednimi trzeciorzędowymi zasadami organicznymi, zwłaszcza z trójetyloami-

na, w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, następnie odsączenie powstałego chlorowcowodoru i reakcja obecnego w roztworze ketenu lub dime-ru ketenowego z pożądanym związkiem o wzorze ogólnym 2.

Aktywnymi estrami kwasów o wzorze ogólnym $R_1\text{—CO—OH}$ są ester p-nitrofenylowy i ester cyjanometylowy, które poddaje się reakcji ze związkami o wzorze 2, w obojętnych organicznych rozpuszczalnikach, w razie potrzeby stosując ogrzewanie. W podobnych warunkach poddaje się reakcji 1-imidazolidy wymienionych kwasów ze związkami o wzorze ogólnym 2.

Jako zdolne do reakcji, funkcjonalne pochodne związków o wzorze ogólnym 2, które można bezpośrednio poddawać reakcji z kwasami o wzorze ogólnym $R_1\text{—CO—OH}$ należy wymienić izocyjaniany i izotiocyaniany pochodne związków o wzorze ogólnym 2, w którym R_3 oznacza atom wodoru. Ogrzewa się je z kwasami o wzorze ogólnym $R_1\text{—CO—OH}$ aż do wydzielienia równomolowej ilości dwutlenku węgla lub tlenosiarczku węgla.

Reakcje z izocyjanianami i izotiocyanianami można prowadzić w obecności lub bez obojętnego organicznego rozpuszczalnika o dostatecznie wysokiej temperaturze wrzenia. Zamiast izocyjanianów można stosować także ich związki wyjściowe, zwłaszcza azydki kwasów pirydynokarboksylowych podstawionych zgodnie z definicją dla R_2 , które poddaje się reakcji z kwasami o wzorze ogólnym $R_1\text{—CO—OH}$, w trakcie ogrzewania w odpowiednich obojętnych rozpuszczalnikach organicznych.

Dalej na przykład pochodne N-chlorokarbonylowe związków o wzorze ogólnym 2 zwłaszcza tych, w których R_3 oznacza niższy rodnik alkilowy, poddaje się reakcji z solami, na przykład z solami metali alkalicznych i kwasów o wzorze ogólnym $R_1\text{—CO—OH}$ w obecności lub bez obojętnego rozpuszczalnika organicznego, i mieszaninę reakcyjną ogrzewa się aż do wydzielienia się równomolowej ilości dwutlenku węgla z pierwotnie wytworzonych bezwodników kwasu karboksylowego i karbaminowego. Także ze związków o wzorze ogólnym 2, w którym R_3 oznacza niższy rodnik alkilowy, można otrzymywać amidy estru jednoalkilowego kwasu siarkawego i amidy dwuestru o-fenylowego kwasu fosforowego, które przez reakcję z kwasami o wzorze ogólnym $R_1\text{—CO—OH}$ w organicznych rozpuszczalnikach, takich jak na przykład pirydyna, dioksan lub dwumetyloformamid albo benzen, dają pożądaną amidy o wzorze ogólnym 1.

Dalszymi zdolnymi do reakcji funkcjonalnymi pochodnymi związków o wzorze ogólnym 2 są pochodne N-trójmetylosililowe otrzymywane działaniem aminy na chlorek trójmetylosililu w obojętnych bezwodnych organicznych rozpuszczalnikach, między innymi na przykład ester etylowy kwasu trójmetylosililoaminopirydynokarboksylowego ($R_2 = \text{COOC}_2\text{H}_5$), które reagują ze zdolnymi do reakcji, funkcjonalnymi pochodnymi kwasów o wzorze ogólnym $R_1\text{—CO—OH}$, w obojętnych organicznych rozpuszczalnikach tworząc pochodne N-trójmetylosililowe amidów o wzorze ogólnym 1, z których po rozkładzie wodą lub niższymi alkanolami otrzymuje się pożądaną amidy.

Dalszym przykładem zdolnych do reakcji pochodnych związków o wzorze ogólnym 2 są zgodnie z definicją dla R_2 podstawione w obu pierścieniach pirydynowych, N,N' -dwupirydylokarbonodwuimidy, które ze swej strony otrzymuje się na przykład przez ogrzewanie odpowiednich podstawionych N,N' -dwupirydyliotioczników z tlenkiem ołowiatym w bezwodnym toluenie przy stopniowym oddestylowywaniu rozpuszczalnika. Przy ogrzewaniu wspomnianych karbodwuimidów z kwasami o wzorze ogólnym $R_1-CO-OH$ w strumieniu dwutlenku węgla do temperatury 200° , powstają pożądane amidy o wzorze ogólnym 1.

Zamiast kwasów alkenokarboksylowych o 15–22 atomach węgla, odpowiadających ogólnemu wzorowi $R_1-CO-OH$ lub ich zdolnych do reakcji, funkcjonalnych pochodnych, można jeżeli to pożądane, poddać reakcji nasycone związki addycyjne z bromem takich kwasów lub ich zdolnych do reakcji, funkcjonalnych pochodnych, z podstawionymi w pierścieniu aminopirydynami lub z podstawionymi w pierścieniu alkilaminopirydynami o wzorze ogólnym 2, lub z ich zdolnymi do reakcji pochodnymi, i bezpośrednio otrzymane amidy kwasów dwubromotłuszczowych o 15–22 atomach węgla odbromowuje się w znany sposób.

Jako zdolne do reakcji funkcjonalne pochodne obydwóch składników reakcji, a także jako warunki reakcji dla wytwarzania amidów, zasadniczo wchodzi w rachubę wyżej wymienione dla bezpośredniego wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1. Odbromowanie następuje na przykład przez ogrzewanie do wrzenia związków pośrednich z cynkiem w etanolu. Ten dwustopniowy sposób wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1 okazuje się bardziej skomplikowany od wspomnianego najpierw sposobu jednostopniowego. Może on być jednak korzystny w przypadku wytwarzania amidów kwasów alkenokarboksylowych, które trudno oczyścić na przykład oddzielić od izomerów i/lub homologów. W przypadkach takich można ewentualnie przeprowadzić oczyszczanie, na przykład krystalizację, w stadium związków addycyjnych kwasów z bromem, albo lepiej dają się oczyścić otrzymane z takimi związkami addycyjnymi z bromem, podstawione pirydyloamidy kwasów dwubromoalkanokarboksylowych, na przykład przez krystalizację, aniżeli końcowe substancje wolne od bromu w rodniku acylowym. W tym ostatnim przypadku można także w procesie oczyszczania alkenokarbonamidu o wzorze ogólnym 1, otrzymanego pierwszym sposobem, utworzyć związek addycyjny z bromem i produkt addycyjny oczyścić przez krystalizację lub innym znanym sposobem, a następnie odbromować.

Wreszcie amidy o wzorze ogólnym 1, w którym R_2 oznacza niższą grupę alkanoloaminową, można także wytwarzać, jeżeli amidy o wzorze ogólnym 3, w którym R_1-CO- i R_3 mają znaczenie podane dla wzoru 1, poddać reakcji ze związkiem wprowadzającym niższy rodnik alkanokarbonylowy. Alkanokarbonylowanie, na przykład acetylowanie odbywa się według znanych metod na przykład przez reakcję z halogenkiem lub bezwodnikiem niższego kwasu alkanokarboksylowego, w temperaturze pokojowej lub umiarkowanie podwyższo-

nej. W razie potrzeby reakcję prowadzi się w obecności środka wiążącego kwas, na przykład pirydyny, która stanowi jednocześnie środowisko reakcyjne, węglanu metalu alkalicznego w obojętnym rozpuszczalniku organicznym lub roztworu wodorotlenku sodowego w dwufazowym, organiczno-wodnym układzie.

Wyjściowe substancje o wzorze ogólnym 3 otrzymuje się na przykład przez redukcję odpowiednich nitropirydyloamidów. Te ostatnie wytwarza się na przykład przez acylowanie aminonitropirydyn, analogicznie jak w pierwszym podanym sposobie otrzymywania związków o wzorze ogólnym 1. Najpierw wprowadza się do wymienionych aminonitropirydyn zwykłą grupę chroniącą w syntezie peptydowej, następnie redukuje się grupę nitrową, wprowadza rodnik acylowy R_1-CO- analogicznie jak w pierwszym sposobie wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1, po czym odszczepia się grupę chroniącą i otrzymuje z aminonitropirydyn substancje wyjściowe o wzorze ogólnym 3, o zmienionej pozycji grupy amidowej i grupy aminowej.

Przeprowadzanie związków o wzorze ogólnym 1 w wspomniane związki addycyjne z mocznikiem, odbywa się na przykład przez traktowanie związku o wzorze ogólnym 1 roztworem mocznika w metanolu i oddzielenie wytrąconego związku addycyjnego.

Przeprowadzenie związków o wzorze ogólnym 1 w dalsze wspomniane już sole addycyjne z kwasami, odbywa się znanym sposobem. Jako kwasy odpowiednie do wytwarzania soli można wymienić przykładowo następujące: kwas solny, kwas bromowodorowy, kwas siarkowy, kwas fosforowy, kwas metanosulfonowy, kwas etanosulfonowy, kwas β -hydroksyetasanosulfonowy, kwas octowy, kwas mlekowy, kwas szczawiowy, kwas bursztynowy, kwas fumarowy, kwas maleinowy, kwas jabłkowy, kwas winowy, kwas cytrynowy, kwas benzoowy, kwas salicylowy, kwas feniloctowy i kwas migdałowy.

Dziennie dawki amidów o wzorze ogólnym 1 i ich soli, odpowiednie dla leczenia chorób wirusowych i nowotworowych wynoszą dla dorosłych o normalnej wadze od 100 mg do 3000 mg i przy stosowaniu pozajelitowym są na ogół niższe niż przy stosowaniu doustnym. Wspomniane dawki dziennie podaje się celowo w jednostkach dawkowych o 50–500 mg substancji biologicznie czynnej, aczkolwiek można także stosować odpowiednie ilości w postaciach nie dawkowanych jednostkowo, takich jak syropy, ciecze do rozpylania, aerozole, pudry i maści.

Postacie jednostkowych dawek dla stosowania doustnego zawierają jako substancję biologicznie czynną korzystnie od 10% do 90% amidu o wzorze ogólnym 1 lub jego farmaceutycznie dopuszczalnej soli. W celu wytworzenia dawek jednostkowych, substancję biologicznie czynną miesza się ze stałymi sproszkowanymi nośnikami, takimi jak laktoza, sacharoza, sorbit, mannit, skrobie takie jak skrobia ziemniaczana, kukurydziana lub amylopektyna, dalej proszek z blaszka (laminaria) lub proszek z miazgi cytrusa, pochodne celulozy albo żelatyna, ewentualnie z dodatkiem środków takich

jak stearynian magnezowy lub wapniowy albo glikole polietylenowe o odpowiednim ciężarze cząsteczkowym i mieszaninę prasuje się na tabletki lub na drażetki. Te ostatnie powleka się na przykład stężonymi roztworami cukru, które mogą zawierać poza tym gumę arabską, talk i/lub dwutlenek tytanu, albo lakier rozpuszczony w lotnych organicznych rozpuszczalnikach lub w mieszaninie rozpuszczalników. Do powłok tych można dodać barwniki, na przykład w celu znakowania różnych dawek substancji biologicznie czynnej.

Jako postacie jednostek dawkowania dla stosowania doodbytniczego wchodzi w rachubę na przykład czopki, które składają się z połączenia amidu o wzorze ogólnym 1 lub jego odpowiedniej farmaceutycznie dopuszczalnej soli, z obojętnym tłuszczowym podłożem, albo też kapsułki żelatinowe, zawierające połączenie substancji biologicznie czynnej lub jej odpowiedniej soli, z glikolami polietylenowymi o odpowiednim ciężarze cząsteczkowym.

Ampułki do podawania pozajelitowego, zwłaszcza dożylnego, domięśniowego lub podskórnego zawierają rozpuszczalną w wodzie, farmaceutycznie dopuszczalną sól amidu o wzorze ogólnym 1, w stężeniu korzystnie 0,5–10%, ewentualnie razem z odpowiednimi środkami utrwalającymi i substancjami buforowymi w roztworze wodnym.

Jako dalsze postacie stosowania, zwłaszcza do leczenia infekcji wirusowych dróg oddechowych, wchodzi w rachubę syropy, a także aerozole, a do leczenia miejscowego chorób wirusowych — maści i pudry. Wszystkie te postacie stosowania przygotowuje się przy użyciu zwykłych nośników, rozcieńczalników i dodatków.

Przytoczone przykłady wyjaśniają sposób wytwarzania nowych związków o wzorze ogólnym 1, nie ograniczając jednak zakresu wynalazku. Temperatury podane są w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 2,57 g (0,02 mola) 2-amino-5-chloropirydyny i 2,22 g (0,022 mola) trójetyloaminy rozpuszcza się w 100 ml benzenu. W trakcie mieszania i ochładzania wodą lodową dodaje się po kropli w ciągu 10 minut 6 g (0,02 mola) chlorku oleoilu rozpuszczonego w 30 ml benzenu i mieszaninę miesza w temperaturze pokojowej w ciągu dalszych 2 godzin. Wytrącony chlorowodorek trójetyloaminy odsąca się na filtrze próżniowym i przemywa gorącym benzenem. Przesącz po dodaniu środka utrwalającego (0,5% dodecylogalusanu, 0,5% [D,L]- α -tokoferolu) odparowuje się i surowy produkt (7,8 g) rozpuszcza w niskowrzącym eterze naftowym (40–60°), po czym chromatografuje na 300 g tlenku glinowego (III stopień według Brockmanna). Frakcje eluowane eterem naftowym (40–60°), mieszaniną eteru naftowego i benzenu oraz benzenem bada się za pomocą chromatografii warstewkowej [według Stahla, silikażel, środek spływający: aceton — heksan 1:4, rozwinięcie: 20% kwas molibdenianofosforowy w alkoholu, wartość R_f amidu kwasu N-(5-chloro-2-pirydylo)-oleinowego: 0,7].

Frakcje zawierające czysty amid kwasu N-(5-chloro-2-pirydylo)-oleinowego łączy się i odparowuje. Temperatura topnienia 43°.

Frakcje zawierające produkt zanieczyszczony, łączy się, odparowuje i ponownie chromatografuje (Alox-III, 150 g). Jak powyżej opisano identyfikuje się frakcje zawierające czysty N-(5-chloro-2-pirydylo)-oleamid, łączy je i odparowuje.

Chromatograficzne oczyszczanie można zastąpić także wielokrotnym przekrystalizowaniem z metanolu.

W analogiczny sposób wytwarza się na przykład:

N-(5-metylo-2-pirydylo)-oleamid, temperatura topnienia 18°,

N-(4-metylo-2-pirydylo)-oleamid, $n_D^{25} = 1,5155$,

N-(5-bromo-2-pirydylo)-oleamid, temperatura topnienia 48°,

N-(5-jodo-2-pirydylo)-oleamid, temperatura topnienia 57°.

W celu przeprowadzenia w chlorowodorek, 0,48 g (0,001 mola) na końcu wymienionego związku, N-(5-jodo-2-pirydylo)-oleamidu rozpuszcza się w 10 ml metanolu i zadaje 12 ml 1n eterowego roztworu kwasu solnego. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się do sucha, a chlorowodorek N-(5-jodo-2-pirydylo)-oleamidu przekrystalizowuje z metanolu. Temperatura topnienia 145°.

N-(5-chloro-2-pirydylo)-N-metylo-oleamid, $n_D^{25} : 1,5099$,

N-(5-metoksykarbonylo-2-pirydylo)-oleamid, temperatura topnienia 67°,

N-(6-alliloksy-3-pirydylo)-oleamid, temperatura topnienia 51°,

N-(6-acetyloamino-3-pirydylo)-oleamid, temperatura topnienia 132°,

N-(6-propoksy-2-pirydylo)-oleamid, temperatura topnienia 44°,

N-(5-allilotio-3-pirydylo)-oleamid, temperatura topnienia 37°,

N-(6-butylotio-3-pirydylo)-oleamid, temperatura topnienia 32°.

Przykład II. 7,7 g (0,05 mola) 6-acetamido-3-aminopirydyny rozpuszcza się w 20 ml pirydyny. W trakcie mieszania i ochładzania wodą lodową dodaje się po kropli w ciągu 10 minut 13,7 g (0,05 mola) chlorku pentadekanokarbonylu rozpuszczonego w 40 ml octanu etylu i mieszaninę miesza w temperaturze pokojowej w ciągu dalszych 2 godzin. Mieszaninę reakcyjną wlewa się do 200 ml wody lodowej i trzykrotnie ekstrahuje każdorazowo 100 ml octanu etylu. Połączone roztwory octanu etylowego przemywa się wodą do zobojętnienia, suszy siarczanem sodowym i odparowuje do sucha. Pozostałość przekrystalizowuje się z metanolu otrzymując N-(6-acetamido-3-pirydylo)-pentadekanokarbonamid o temperaturze topnienia 162°.

W analogiczny sposób wytwarza się na przykład:

N-(6-acetamido-3-pirydylo)-heptadekanokarbonamid, temperatura topnienia 161°,

N-(6-acetamido-3-pirydylo)-heneikozanokarbonamid, temperatura topnienia 153°,

N-(5-metylo-2-pirydylo)-heptadekanokarbonamid, temperatura topnienia 74°,

N-(5-metylo-2-pirydylo)-nonadekanokarbonamid, temperatura topnienia 84°,

N-(5-chloro-2-pirydylo)-pentadekanokarbonamid, temperatura topnienia 94°,

N-(5-chloro-2-pirydylo)-heptadekanokarbonamid, temperatura topnienia 94°,

Chlorowodorek tego amidu wytworzony analogicznie jak w przykładzie I pod d) ma temperaturę topnienia 158°,

N-(5-etoksykarbonylo- 2-pirydylo)- heptadekanokarbonamid, temperatura topnienia 85°,

chlorowodorek N-(5-metylo- 2-pirydylo)-2-butylo- tridekanokarbonamidu, temperatura topnienia 76°,

N-(6-propoksy-2- pirydylo)- heptadekanokarbonamid, temperatura topnienia 87°,

N-metylo-N- (5-metylo-2-pirydylo)- heptadekanokarbonamid, temperatura topnienia 57°,

Amid kwasu N-(4-metylo-2-pirydylo)-stearynowego, temperatura topnienia 62°,

amid N-(5-metylo-2-pirydylo)- pentadekanokarbonylu, temperatura topnienia 78°.

Przykład III. 10,8 g (0,1 mola) 6-amino-3-pikoliny rozpuszcza się w 50 ml octanu etylu. W trakcie mieszania i ochładzania wodą lodową dodaje się po kropli w ciągu 10 minut 15,1 g (0,05 mola) chlorku heptadekanokarbonylu rozpuszczonego w 20 ml octanu etylu i mieszaninę miesza w ciągu dalszych 2 godzin w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną przerabia się jak w przykładzie II i produkt reakcji przekształca się. Otrzymany N-(5-metylo-2-pirydylo)-heptadekanokarbonamid topnieje w temperaturze 74°.

Przykład IV. 8,4 g (0,03 mola) kwasu oleinowego i 3,03 g (0,03 mola) trójetyloaminy rozpuszcza się w 100 ml czterowodorofuranu, po czym roztwór ochładza do temperatury -15°. W trakcie mieszania dodaje się po kropli 3,23 g (0,03 mola) chloromrówczanu etylu rozpuszczonego w 20 ml czterowodorofuranu, przy czym temperatura nie może przekroczyć -10°. Po 15 minutach mieszania w temperaturze -10°, do otrzymanego roztworu mieszanego bezwodnika kwasu oleinowego i węglanu jednoetylowego, dodaje się w temperaturze -8° do -12° roztwór 3,24 g (0,03 mola) 6-amino-3-pikoliny w 20 ml czterowodorofuranu. Mieszaninę miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze -10° i po usunięciu chłodzenia w ciągu dalszych 12 godzin w temperaturze pokojowej. Wytrącony chlorowodorek trójetyloaminy odsącza się na filtrze próżniowym i przemywa gorącym benzenem. Surowy produkt oczyszcza się analogicznie jak w przykładzie I za pomocą chromatografii kolumnowej. Amid kwasu N-(5-metylo-2-pirydylo)-oleinowego topnieje w temperaturze 18°.

Przykład V. 11,2 g (0,04 mola) kwasu oleinowego i 14,32 g (0,04 mola) 2-amino-4-pikoliny rozpuszcza się w 100 ml czterowodorofuranu. W temperaturze -10° w trakcie mieszania dodaje się po kropli roztwór 8,24 g (0,04 mola) N,N'-dwucykloheksylokarbodwuimidu w 50 ml czterowodorofuranu. Po 1 godzinie mieszania w temperaturze -10° i 4 godzinach mieszania w temperaturze pokojowej, wytrącony N,N'-dwucykloheksylomocznik odsącza się na filtrze próżniowym, przemywa czterowodorofuranem i przesącza odparowuje. Analogicznie jak w przykładzie I surowy produkt oczyszcza się za pomocą chromatografii kolumnowej,

otrzymując oleisty amid kwasu N-(4-metylo-2-pirydylo)-oleinowego, o $n_D^{25} = 1,5155$.

Przykład VI. 3,08 g (0,01 mola) oleinianu etylu ogrzewa się do temperatury 200° w ciągu 2 godzin z 1,28 g (0,01 mola) 2-amino-5-chloropirydyny w strumieniu azotu w trakcie energicznego mieszania. Po ochłodzeniu surowy produkt oczyszcza się analogicznie jak w przykładzie I za pomocą chromatografii kolumnowej. Produkt jest identyczny z otrzymanym w przykładzie I amidem kwasu N-(5-chloro-2-pirydylo)-oleinowego, o temperaturze topnienia 43°.

Przykład VII. a) Do roztworu 11,2 g (0,04 mola) kwasu oleinowego i 5,6 g (0,04 mola) p-nitrofenolu w 100 ml czterowodorofuranu dodaje się po kropli w temperaturze -10° w trakcie mieszania, roztwór 8,24 g (0,04 mola) N,N'-dwucykloheksylokarbodwuimidu w 50 ml czterowodorofuranu. Po 1 godzinie mieszania w temperaturze -10° i 4 godzinach mieszania w temperaturze pokojowej, wytrącony N,N'-dwucykloheksylomocznik odsącza się na filtrze próżniowym, przemywa czterofuranem i odparowuje. Otrzymany oleinian p-nitrofenylu topnieje w temperaturze 37°.

b) 4,01 g (0,01 mola) oleinianu p-nitrofenylu i 10,8 g (0,1 mola) 6-amino-3-pikoliny w 50 ml chloroformu odstawia się na okres 4 dni. Następnie po odparowaniu rozpuszczalnika, surowy produkt oczyszcza się podobnie jak w przykładzie I za pomocą chromatografii kolumnowej. Produkt jest identyczny z otrzymanym w przykładzie I amidem kwasu N-(5-metylo-2-pirydylo)-oleinowego.

Przykład VIII. 5,4 g (0,05 mola) 6-amino-3-pikoliny rozpuszcza się w 100 ml dwumetyloformamidu i 5,05 g (0,05 mola) trójetyloaminy. W trakcie mieszania i chłodzenia wodą lodową dodaje się po kropli w ciągu 10 minut 5,43 g (0,05 mola) chlorku trójmetylosililu, rozpuszczonego w 30 ml dwumetyloformamidu i mieszaninę miesza w temperaturze pokojowej w ciągu dalszych 2 godzin. Do otrzymanego w ten sposób roztworu 6-trójmetylosililoamino-3-pikoliny dodaje się po kropli w trakcie mieszania i chłodzenia wodą lodową, 5,55 g (0,055 mola) trójetyloaminy, a następnie 15,0 g (0,05 mola) chlorku oleoilu, rozpuszczonego w 30 ml dwumetyloformamidu, po czym mieszaninę miesza w ciągu dalszych 2 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną wlewa się do 800 ml wody lodowej, wytrącony olej oddziela i suszy w wysokiej próżni (4 godziny w temperaturze 40°). Następnie olej ten rozpuszcza się w 100 ml eteru naftowego i chromatografuje na 300 g tlenku glinowego (III stopień aktywny według Brockmanna). Frakcje eluowane mieszaniną eteru naftowego i benzenu oraz benzenem bada się za pomocą chromatografii warstewkowej (według Stahla, siliżel G, środek spływający chloroform — metanol 20:1, rozwinięcie: 20% kwas molibdenianofosforowy w etanolu). Frakcje zawierające czysty amid kwasu N-(5-metylo-2-pirydylo)-oleinowego łączy się i odparowuje (patrz przykład I).

Przykład IX. 2,82 g (0,01 mola) kwasu oleinowego rozpuszczonego w 25 ml bezwodnego czterowodorofuranu zadaje się w temperaturze poko-

jowej 1,62 g (0,01 mola) i 1,1'-karbonylo-dwuimidazolu.

Po ustaniu wywiązywania się dwutlenku węgla, do powstałego roztworu 1-oleilimidazolu dodaje się 1,29 g (0,01 mola) 2-amino-5-chloropirydyny rozpuszczonej w 20 ml bezwodnego czterowodorofuranu i mieszaninę reakcyjną ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 minut. Po odparowaniu czterowodorofuranu otrzymaną pozostałość rozтворя się w 50 ml eteru etylowego i ekstrahuje trzykrotnie 50 ml wody. Roztwór eterowy odparowuje się i amid kwasu N-(5-chloro-2-pirydylo)-oleinowego oczyszcza się podobnie jak w przykładzie I za pomocą chromatografii kolumnowej. Jego temperatura topnienia wynosi 40°.

Przykład X. 2,81 g (0,01 mola) amidu kwasu oleinowego ogrzewa się do temperatury 220°, w trakcie mieszania z 1,75 g (0,01 mola) 2-amino-5-bromopirydyny w strumieniu azotu, w ciągu 2 godzin. Po ochłodzeniu, amid kwasu N-(5-bromo-2-pirydylo)-oleinowego oczyszcza się podobnie jak w przykładzie I za pomocą chromatografii kolumnowej. Jego temperatura topnienia wynosi 48°.

Przykład XI. a) 1,28 g (0,01 mola) 2-amino-5-chloropirydyny i 1,1 g (0,011 mola) trójetylaminy rozpuszcza się w 50 ml chloroformu. W trakcie mieszania i ochładzania wodą lodową dodaje się po kropki w ciągu 10 minut 6,18 g (0,01 mola) chlorku 9,10-dwubromoheptadekanokarbonilu rozpuszczonego w 35 ml chloroformu i mieszaninę miesza w temperaturze pokojowej w ciągu dalszych 2 godzin.

Roztwór chloroformowy przemywa się trzykrotnie wodą i odparowuje do sucha, pozostałość przekrystalizowuje z metanolu otrzymując N-(5-chloro-2-pirydylo)-9,10-dwubromoheptadekanokarbonamid o temperaturze topnienia 72°.

b) 0,690 g (0,001 mola) N-(5-chloro-2-pirydylo)-9,10-dwubromoheptadekanokarbonamidu rozpuszcza się w 5 ml bezwodnego etanolu. W atmosferze azotu dodaje się 0,9 g aktywowanego pyłu cynkowego i mieszaninę ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Po ochłodzeniu oddziela się cynk przez odsączenie, przemywa 100 ml eteru etylowego wolnego od nadtlenu, przesącz wytrząsa czterokrotnie z 100 ml wody, warstwę organiczną suszy nad siarczanem sodowym, odparowuje i pozostałość przekrystalizowuje z metanolu, otrzymując amid kwasu N-(5-chloro-2-pirydylo)-oleinowego, o temperaturze topnienia 44°.

Przykład XII. 3,93 g (0,01 mola) amidu kwasu N-(5-chloro-2-pirydylo)-oleinowego rozpuszcza się w 30 ml chloroformu. W trakcie mieszania i ochładzania roztworem lodu i soli kuchennej dodaje się po kropki w ciągu 1 godziny 1,6 g (0,01 mola) bromu, po czym mieszaninę miesza w temperaturze pokojowej w ciągu dalszych 2 godzin. Roztwór chloroformowy odparowuje się do sucha (w temperaturze 30°) i N-(5-chloro-2-pirydylo)-9,10-dwubromoheptadekanokarbonamid przekrystalizowuje z metanolu. Jego temperatura topnienia wynosi 72°.

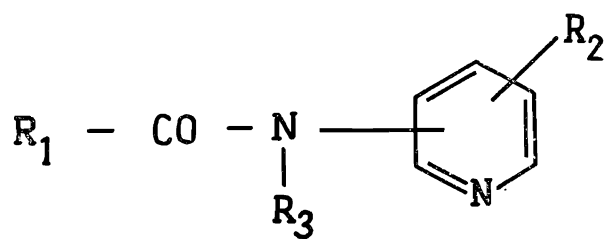
Odbromowanie do amidu kwasu N-(5-chloro-2-

-pirydylo)-oleinowego odbywa się sposobem według przykładu III.

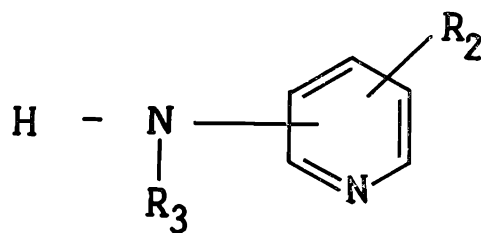
Przykład XIII. 3,75 g (0,01 mola) N-(6-amino-3-pirydylo)-heptadekanokarbonamidu pozostawia się w 20 ml pirydyny i 10 ml bezwodnika octowego, w temperaturze pokojowej na okres 12 godzin. Produkt reakcji wylewa się na 150 g lodu i wytrącone kryształy N-(5-acetamido-2-pirydylo)-heptadekanokarbonamidu odsącza na filtrze próżniowym i przekrystalizowuje z metanolu. Temperatura topnienia 161°.

Zastrzeżenia patentowe

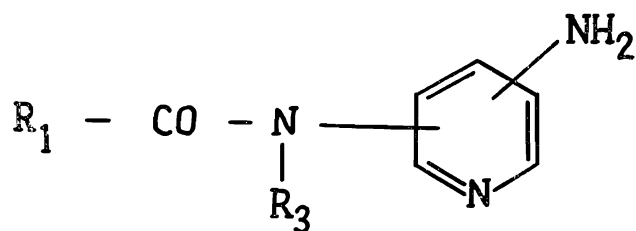
1. Sposób wytwarzania nowych amidów alifatycznych kwasów karboksylowych o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 -CO- oznacza rodnik acylowy kwasu alkanokarboksylowego lub alkenokarboksylowego o 15-22 atomach węgla, R_2 oznacza atom chlorowca, niższą grupę alkilową, alkoksylową, alkenyloksylową, alkilotio-, alkenotio-, alkanolioaminową lub alkoksylkarbonylową, a R_3 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy oraz ich soli addycyjnych z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi, **znamienny tym**, że kwas o wzorze ogólnym R_1 -CO-OH, w którym R_1 -CO- ma wyżej podane znaczenie, lub jego zdolną do reakcji funkcjonalną pochodną poddaje się reakcji z podstawioną w pierścieniu aminopirydyną lub z podstawioną w pierścieniu alkiloaminopirydyną o wzorze ogólnym 2, w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie lub z jej zdolną do reakcji funkcjonalną pochodną i otrzymany alkenokarbonamid o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza się w związek addycyjny z bromem, oczyszcza przez krystalizację lub innym znanym sposobem i następnie odbromowuje, i/lub otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że nasycony związek addycyjny kwasu alkenokarboksylowego o 15-22 atomach węgla, o wzorze ogólnym R_1 -CO-OH z bromem lub jego zdolną do reakcji funkcjonalną pochodną poddaje się reakcji z podstawioną w pierścieniu aminopirydyną lub z podstawioną w pierścieniu alkiloaminopirydyną o wzorze ogólnym 2, lub z jej zdolną do reakcji funkcjonalną pochodną, bezpośrednio otrzymany amid kwasu dwubromotłuszczowego o 15-22 atomach węgla odbromowuje się w znany sposób i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.
3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że amid o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 -CO- i R_3 mają znaczenie podane w zastrzeżeniu 1, poddaje się reakcji ze związkiem wprowadzającym niższy rodnik alkanokarbonylowy, i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3