



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 25.VI.1964 (P 104 981)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 21.V.1966

Kl. 12 p, 1/01

MKP C 07 d

29/42

UKD



Współtwórcy wynalazku: mgr Barbara Gogolimska,
prof. dr Halina Bojarska-Dahlig

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania pochodnych N-benzylo-2-pirydonu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania szeregu pochodnych N-benzylo-2-pirydonu o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 oznaczają H, Cl, Br, J, COCH, CONH₂, CONHC₂H₅, COO(CH₂)₂N(CH₃)₂, COO(CH₂)₃N(CH₃)₂. Z tej grupy związków znany jest najprostszy, w którym wszystkie symbole R oznaczają atomy wodoru, to jest N-benzylo-2-pirydon, jak również znany jest kwas N-benzylo-2-pirydono-5-karboksylowy, to znaczy związek, w którym $R_1 = \text{COOH}$, a $R_2 = R_3 = R_4 = \text{H}$. N-benzylo-2-pirydon otrzymuje się przez kondensację soli potasowej 2-pirydonu z chlorkiem benzylu (Räth C. Ann. 489, 111, 1931). Kwas N-benzylo-2-pirydono-5-karboksylowy otrzymuje się metodą Deckera (Anderson A., Cerkelhammer J., J. Am. Chem. Soc. 80, 992, 1958 oraz Shigehiko, Sanaya Akahoshi, Sumito Toda, Hiroshi Tomisawa, J. Pharm. Soc. Japan 72, 192, 1952) lub w reakcji kwasu kumalinowego i benzyloaminy (Wiley R., J. Am. Chem. Soc. 76, 625, 1954).

Pozostałe związki nie są opisane w literaturze. Wykazują one działanie uspokajające na ośrodkowy układ nerwowy.

Według wynalazku sposób wytwarzania związków o wzorze 1 polega na kondensacji pochodnych 2-pirydonu o wzorze 2, w którym R_1 oznacza H, Cl, COOAlk, a R_2 oznacza H, Cl, z pochodnymi benzylu o wzorze 3, w którym R_3 oznacza H, Cl, Br, J, R_4 oznacza H, CN, a X oznacza Cl, Br. Kondensację według wynalazku prowadzi się w obecności wodorotlenku metalu alkalicznego przez pa-

2

rogodzinne ogrzewanie zwłaszcza w środowisku wrzącego metanolu lub etanolu. Z otrzymanymi produktami kondensacji okazało się możliwe przeprowadzenie znanymi metodami dalszych reakcji, w których biorą udział same podstawniki np. zmydlanie grupy CN do grupy karboksylowej, otrzymywanie chlorków kwasowych, które następnie przeprowadza się działaniem odpowiedniego alkoholu w estry lub działaniem amoniaku w amidy. Z tych zaś ostatnich przez alkilowanie np. jodkiem etylu otrzymuje się etyloamidy. Reakcje, w których biorą udział podstawniki pozwalają na rozszerzenie ilości otrzymywanych związków o wzorze ogólnym 1.

Przykład I. Wytwarzanie N-benzylo-3,5-dwuchloro-2-pirydonu. 16,4 g (0,1 mola) 3,5-dwuchloro-2-pirydonu, 13,2 g (0,105 mola) chlorku benzylowego, 5,6 g (0,1 mola) wodorotlenku potasowego i 100 ml etanolu ogrzewano do wrzenia w ciągu 7 godzin. Otrzymano 13,2 g N-benzylo-3,5-dwuchloro-2-pirydonu, co stanowi 52% wydajności teoretycznej.

Przykład II. Wytwarzanie kwasu N-benzylo-2-pirydono-5-karboksylowego.

15,3 g (0,1 mola) estru metylowego kwasu 2-pirydono-5-karboksylowego, 13 g (0,103 mola) chlorku benzylu i 5,6 g (0,1 mola) wodorotlenku potasowego w 100 ml metanolu ogrzewano do wrzenia w ciągu 5 godzin. Oddestylowano metanol, a pozostały produkt kondensacji poddano hydrolizie w 10 procentowym wodnym roztworze wodorotlenku potasowego. Roztwór zakwaszono kwasem solnym.

Otrzymano 21,5 g kwasu N-benzylo-2-pirydono-5-karboksylowego, co stanowi 94% wydajności teoretycznej.

Przykład III. Wytwarzanie chlorku kwasu N-benzylo-2-pirydono-5-karboksylowego.

22,9 g (0,1 mola) kwasu N-benzylo-2-pirydono-5-karboksylowego i 13,09 g (0,11 mola) chlorku tionylu w 75 ml benzenu ogrzewano do wrzenia w ciągu 3 godzin. Oddestylowano benzen i nieprereagowany chlorek tionylu pod zmniejszonym ciśnieniem. Z pozostałości wykrystalizował osad chlorku kwasowego w ilości 22,29 g co stanowi 90% wydajności teoretycznej. Surowy produkt krystalizowano z mieszaniny benzenu i eteru nadtowego uzyskując bezbarwny osad o temperaturze topnienia 80—81°.

Przykład IV. Wytwarzanie N-(o-chlorobenzyl)-5-karboksy-2-pirydonu.

15,3 g (0,1 mola) estru metylowego kwasu-2-pirydono-5-karboksylowego, 16,6 g (0,103 mola) chlorku o-chlorobenzylu i 5,6 g (0,1 mola) wodorotlenku potasowego w 100 ml metanolu ogrzewano do wrzenia w ciągu 5 godzin. Oddestylowano metanol, a pozostały produkt kondensacji poddano hydrolizie w 10 procentowym wodnym roztworze wodorotlenku potasowego. Roztwór zakwaszono kwasem solnym. Otrzymano 22,4 g N-(o-chlorobenzyl)-5-karboksy-2-pirydonu co stanowi 85% wydajności teoretycznej.

Przykład V. Wytwarzanie amidu kwasu N-benzylo-2-pirydono-5-karboksylowego.

4,95 g (0,02 mola) chlorku kwasu N-benzylo-2-pirydono-5-karboksylowego umieszczono w 20 ml 30 procentowego amoniaku i pozostawiono w ciągu 1 1/2 godziny w temperaturze 0°. Otrzymano 4,9 g amidu kwasu N-benzylo-2-pirydono-5-karboksylowego, co stanowi 99% wydajności teoretycznej.

Przykład VI. Wytwarzanie etyloamidu kwasu N-benzylo-2-pirydono-5-karboksylowego.

2,28 g (0,01 mola) amidu kwasu N-benzylo-2-pi-

rydono-5-karboksylowego rozpuszczono w 50 ml gorącego acetonu, dodano 1,12 g (0,02 mola) wodorotlenku potasowego i wkroplono 6,24 g (0,04 mola) jodku etylowego w 7 ml acetonu. Ogrzewano do wrzenia 3 godziny. Produkt wytrącono z roztworu przez dodanie wody. Otrzymano 1,5 g etyloamidu kwasu N-benzylo-2-pirydono-5-karboksylowego, co stanowi 60% wydajności teoretycznej.

Przykład VII. Wytwarzanie N-(p-karboksybenzylo)-3,5-dwuchloro-2-pirydonu.

16,4 g (0,1 mola) 3,5-dwuchloro-2-pirydonu, 15,9 g (0,105 mola) chlorku p-cyjanobenzylowego, 5,6 g (0,1 mola) wodorotlenku potasowego i 150 ml metanolu ogrzewano do wrzenia w ciągu 7 godzin. Surowy produkt kondensacji zhydrolizowano w 50 procentowym roztworze kwasu siarkowego w temperaturze 110°. Uzyskano 17 g N-(p-karboksybenzylo)-3,5-dwuchloro-2-pirydonu, co stanowi 57% wydajności teoretycznej.

Przykład VIII. Wytwarzanie estru N'-dwumetyloaminopropylowego kwasu N-benzylo-2-pirydono-5-karboksylowego (chlorowodorku).

6,19 g (0,025 mola) chlorku kwasu N-benzylo-2-pirydono-5-karboksylowego, 5 g (0,067 mola) N-dwumetyloaminopropanolu i 25 ml benzenu ogrzewano do wrzenia w ciągu 10 godzin. Oddestylowano benzen i nieprereagowany alkohol, a pozostałość przemyto 10 procentowym roztworem węglanu sodowego i wyekstrahowano eterem etylowym. Eterowy ekstrakt wysuszono nad siarczanem magnezowym. Odsączono od środka suszającego, eterowy roztwór oziębiono do temperatury 0° i wysycono gazowym chlorowodorem. Otrzymano 2,7 g chlorowodorku estru N-dwumetyloaminopropylowego kwasu N-benzylo-2-pirydono-5-karboksylowego, co stanowi 31% wydajności teoretycznej.

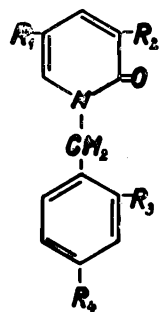
Temperatury topnienia niektórych spośród nowych związków wytwarzanych sposobem według wynalazku zestawione są w tabeli.

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Temperatury topnienia °C
H	COOH	Cl	H	228 — 229
H	COOH	Br	H	232 — 233
H	COOH	J	H	235 — 237
H	CONH ₂	H	H	173 — 173,5
H	CONHC ₂ H ₅	H	H	140 — 140,5
H	COO(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂ HCl	H	H	169 — 170
Cl	Cl	H	H	86 — 87
Cl	H	H	COOH	240 — 241,5
Cl	Cl	H	COOH	238 — 240
Cl	H	Cl	COOH	235 — 237
Cl	Cl	Cl	COOH	216 — 216,5
Cl	Cl	H	COO(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ ·HCl	182 — 184
Cl	Cl	H	COO(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂ ·HCl	127 — 127,5

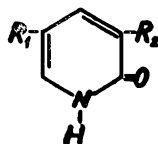
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania pochodnych N-benzyl-2-pirydonu o wzorze 1, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 oznaczają H, Cl, Br, J, COOH, CONH₂, CONHC₂H₅, COO(CH₂)₂N(CH₃)₂ i COO(CH₂)₃N(CH₃)₂, **znamienny tym**, że pochodne pirydony o wzorze 2, w którym R_1 oznacza H, Cl lub COOAlk, R_2 oznacza H, Cl, Br lub J kondensuje się z pochodnymi benzylu

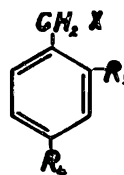
o wzorze 3, w którym R_3 oznacza H, Cl, Br lub J, R_4 oznacza H lub CN, X oznacza Cl lub Br, w obecności wodorotlenku metalu alkalicznego, zwłaszcza w środowisku wrzącego metanolu lub etanolu, przy czym w przypadku stosowania pochodnych benzytowych zawierających grupę CN otrzymane produkty poddaje się zmydleniu do związków o wzorze 1 zawierających grupę COOH, które ewentualnie przeprowadza się w znany sposób w odpowiednie estry, amidy lub alkiloamidy.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3