

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningskrift nr. 126861

Int. Cl. C 07 d 31/40 Kl. 12p-1/01

Patentsøknad nr. 2862/69 Inngitt 8.7.1969
Løpedag -
Søknaden alment tilgjengelig fra 19.1.1970
Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 2.4.1973
Prioritet begjært fra: 17.7.1968 Japan,
nr. 50305/68

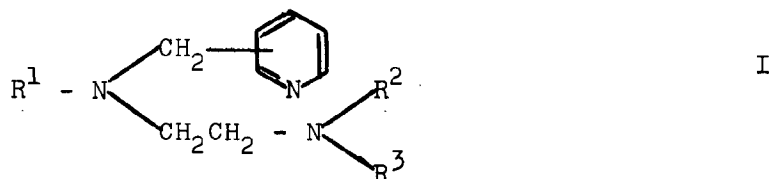
Takeda Chemical Industries, Limited,
27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka, Japan.

Oppfinnere: Toru Masuda, 5-11, Ikehiraki-cho, Nishinomiya,
Yoichi Sawa, 18-ban, 5-chome, Tsukumodai, Suita,
Yoshiyuki Kawakami, 1-ban, Tsurumai-Higashi-machi,
Nara og Seiji Miyano, 6-6, 2-chome, Nagaoka,
Fukuoka, alle: Japna.

Fullmektig: Bryns Patentkontor A/S

Fremgangsmåte til fremstilling av picolin-derivater.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en ny fremgangsmåte til fremstilling av picolin-derivater med den generelle formel:

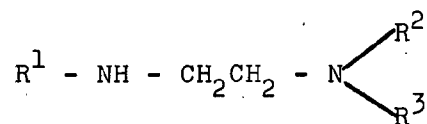


hvor R^1 er fenyl eller fenyl substituert med lavere alkoksy, halogen eller hydroksy, og hver av R^2 og R^3 er lavere alkyl, eller R^2 og R^3 danner sammen med det tilstøtende nitrogenatom en piperidin-, pyrrolidin-, morfolin-, heksametylenimino- eller heptametylenimino-rest.

Kfr. kl. 12p-2, 12p-3, 12p-5

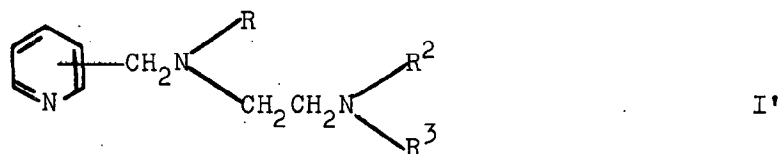
126861

Ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilles forbindelsene med formel I ved at en forbindelse med formelen:



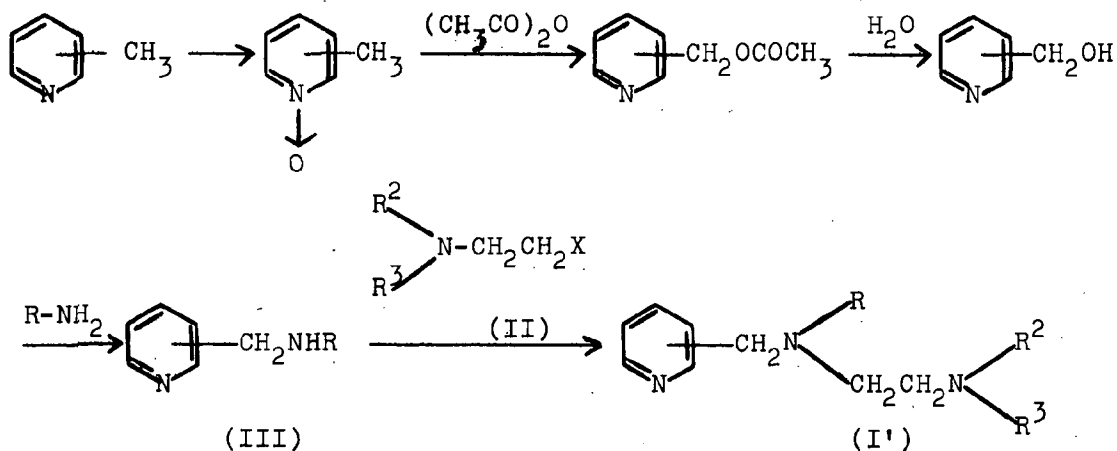
hvor R^1 , R^2 og R^3 har den ovenfor angitte betydning, oppvarmes med et picolylhalogenid i et oppløsningsmiddel ved en temperatur på 100° - 200° C.

Det er kjent at picolinderivater med formelen:



hvor R er fenyl, alkoksyfenyl, halogenfenyl eller pyridyl og R^2 og R^3 har samme betydning som angitt ovenfor, har antitussiv, antihistamin, antitremor, antispasmodisk virkning, osv.

Picolinderivatene (I') har blitt fremstilt på følgende måte:

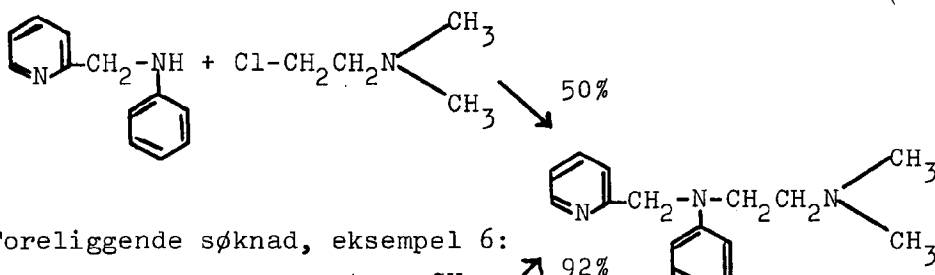


hvor R , R^2 og R^3 har samme betydning som angitt ovenfor, og X er et haløgenatom.

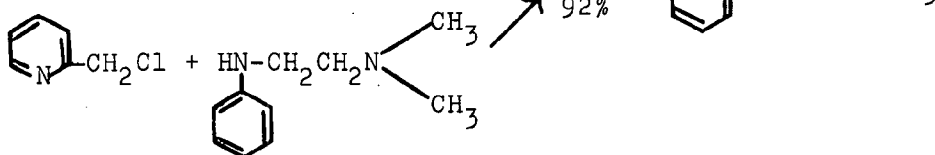
Denne kjente metode er forbundet med ulemper med hensyn til fremstilling av picolinderivatene i industriell målestokk. De kjente metoder gir således et lavt utbytte av forbindelsene og kan heller ikke gi produkter med renhet høyere enn 90 % selv ved forsiktig destillasjon under forminsket trykk, fordi kokepunktene til forbindelsene i alminnelighet er nær de til utgangsmaterialene (III). Skjønt det er mulig å gjenvinne relativt rene produkter ved redestillasjon, minsker utbyttet i dette tilfelle betraktelig.

Ifølge JACS 70, 2066 (1948) ble de ovenfor angitte to metoder utført og metode A ga et utbytte på 77 % mens metode B ga et utbytte på 44.7 %. Ut fra disse kjente metoder ville fagmannen forvente at metode A generelt ville gi et bedre utbytte enn metode B. Forbindelsene som fremstilles ifølge foreliggende oppfinnelse har således tidligere blitt fremstilt ved hjelp av kondensasjonsmetode A og utbyttet har vært omkring 40 - 50 %. Det er imidlertid uventet funnet at utbyttet under anvendelse av foreliggende fremgangsmåte som tilsvarende den ovenfor angitte metode B kan økes opp til 80 % eller høyere. Ved f.eks. å sammenligne metode A som angis i eksempel 1 i US patent nr. 3 471 501 og metode B som beskrives i eksempel 6 i foreliggende oppfinnelse, med hensyn til utbytte oppnådde man følgende:

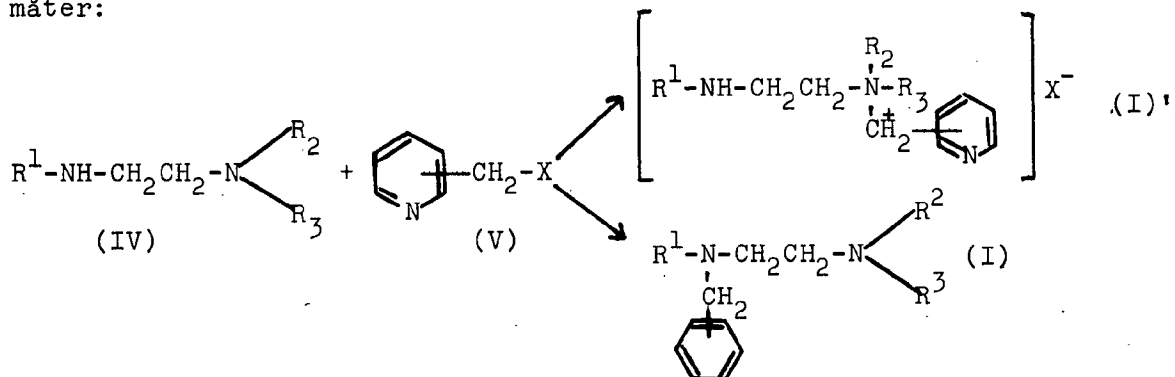
(A) US patent nr. 3 471 501, eksempel 1:



(B) Foreliggende søknad, eksempel 6:



Videre er utgangsforbindelsene (IV) i foreliggende oppfinnelse et sekundært og tertiært diamin og reaksjonen mellom denne forbindelse og picolylhalogenid (V) kan foregå på følgende to forskjellige måter:

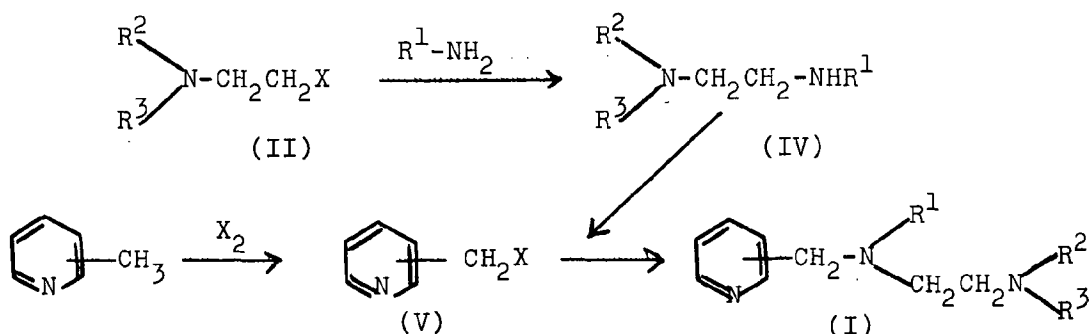


Ved en temperatur på under 100°C har man funnet at reak-

sjonen (I)' mot den kvartære ammoniumforbindelse er den som i alt vesentlig vil forekomme, men ved en temperatur på 100°C eller høyere vil reaksjonen (I) mot det bis-tertiære diamin (det ønskede produkt) være dominerende. Denne kritiske temperatur kan ikke forutsies fra det som læres i noen av de ovenfor omtalte referanser. En av fordelene ved foreliggende fremgangsmåte er også at den ønskede forbindelse (I) kan oppnåes ved destillasjon av reaksjonsblandingen og med høyt utbytte på grunn av den betydelige forskjell i kokepunkt mellom utgangsmaterialet, spesielt amin (IV) og produktet (I).

Ved foreliggende fremgangsmåte oppnåes picolinderivatene (I) i høyt utbytte. Utbyttet i det siste trinn i den tidligere kjente metode som angitt ovenfor, er vanligvis ca. 15 - 60 % av det teoretiske. Utbyttet i foreliggende oppfinnelse er på den annen side i alminnelighet høyere enn 80% av det teoretiske. Videre oppnås rene forbindelser i høyt utbytte. Således kan forbindelsene med den generelle formel I gjenvinnes med en renhet på høyere enn 98 % fra reaksjonsblandingen av forbindelsene IV og V ved destillasjon under forminsket trykk, og dette er mulig på grunn av de store forskjeller i kokepunkter for forbindelsene I, IV og V.

Ved bruk av foreliggende fremgangsmåte tilveiebringes forbindelsene med formel I ved bruk av færre trinn sammenlignet med kjente metoder. Reaksjonen ved foreliggende fremgangsmåte følger følgende trinn:



hvor R^1 , R^2 , R^3 og X har samme betydning som angitt ovenfor.

Forbindelsene med formel I kan ifølge fremgangsmåten fremstilles under anvendelse av tre trinn fra råmaterialene, mens forbindelsene med formel I' ved hjelp av den kjente metode fremstilles gjennom fem trinn fra tilsvarende råmaterialer.

I formlene I og IV kan den substituerte fenylgruppe R^1 være

126861

en hvilken som helst lavere alkoksyfenyl (f.eks. o-, m- eller p-metoksyfenyl, o-, m- eller p-etoksyfenyl, osv.), halogenfenyl, f.eks. o-, m- eller p-klorfenyl, o-, m- eller p-bromfenyl, osv., o-, m- eller p-hydroksyfenyl og lignende.

De lavere alkylgrupper som representeres av R^2 og R^3 omfatter metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, osv.

Picolylhalogenid (V) kan være et hvilket som helst α -, β - og γ -picolylhalogenid hvor halogenatomet er Cl eller Br.

Forbindelsene med formel I hvor R^1 er hydroksyfenyl, er nye forbindelser og de har lik eller endog sterkere biologiske virkninger, slik som antitussive, antihistamin, antitremor virkninger, osv., enn andre kjente forbindelser som dekkes av formel I.

Foreliggende fremgangsmåte foretas ved omsetning av forbindelser med formel IV med forbindelser med formel V. Omsetningen foretas som nevnt ved en temperatur mellom 100° og 200°C , fortrinnsvis ved 110° - 160°C . Reaksjonstiden er fortrinnsvis fra 10 minutter til noen timer, fortrinnsvis fra 0.5 til 3 timer.

Reaksjonen foretas i et egnet oppløsningsmiddel, slik som vann, butanol, isoamylalkohol, toluen, xylen, dimetylformamid og lignende, og blandinger derav. Dessuten kan fremgangsmåten med fordel foretas under anvendelse av et syrebindende middel. Som eksempler på slike midler kan nevnes alkalihydrogenkarbonat (f.eks. natriumhydrogenkarbonat, kaliumhydrogenkarbonat, osv.). Et egnet syrebindende middel er alkalikarbonat.

Det skal forstås at det sekundære amin som anvendes som utgangsmateriale, kan benyttes i overskudd for således å overflødiggjøre det syrebindende middel.

Forbindelsene med formel I, som i alminnelighet er oljeaktige stoffer, kan gjenvinnes nesten fullstendig fra reaksjonsblandingen ved destillasjon, fortrinnsvis under forminsket trykk ved 10 mm Hg eller under dette.

Syreaddisjonssalter av forbindelsene med formel I kan lett fremstilles, f.eks. ved nøytralisering av disse forbindelser og syrer som kan danne slike addisjonssalter omfatter blant annet uorganiske syrer slik som saltsyre, bromsyre, jodsyre, svovelsyre, fosforsyre, salpetersyre, karbonsyre, tiocyansyre, perklorisyre, osv.

Når forbindelsene med formel I anvendes som antitussive midler, er det hensiktsmessig å anvende en daglig dose på ca. 10 -

500 mg, i alminnelighet ca. 50 - 100 mg for voksne.

De ifølge oppfinnelsen fremstilte forbindelser kan administreres alene eller i kombinasjon med en eller flere farmasøytisk akseptable bærere, eller de kan administreres sammen med andre anti-tussivt virkende midler, med eller uten en farmasøytisk akseptabel bærer og de kan også administreres som pulvere, tabletter, oppløsninger, emulsjoner osv. for ikke-oral administrasjon. Valg av bærer bestemmes av den foretrukne administrasjonsmåte, forbindelsenes oppløselighet og standard farmasøytisk praksis.

Oppfinnelsen skal i det følgende illustreres ved hjelp av de nedenfor angitte eksempler, hvor det med delangivelsene menes vektdeler.

Eksempel 1.

En blanding av 10,2 deler piperidinoetylanilin, 10 deler natriumkarbonat, 6,4 deler 2-pyridylmetylklorid og 50 volumdeler toluen kokes under tilbakeløp i ca. 3 timer, hvorefter vann tilsettes.

Vannet fraseparereres og toluenlaget vaskes godt med vann og tørkes deretter over magnesiumsulfat og oppløsningsmidlet avdestilleres. Den gjenværende forbindelse utsettes sluttlig for vakuumdestillasjon, hvilket gir 12,1 deler N-fenyl-N-(2-pyridylmetyl)-2-(N-piperidino)-etylamin i form av en olje som koker ved 155-160°C/0,5 mm Hg. Utbytte 82%, renhet 99,2%.

Elementanalyse:	C	H	N
Beregnet for $C_{19}H_{25}N_3$	77,24	8,53	14,23
Funnet	77,38	8,49	14,25

En del av produktet oppløses i tørr eter og mens oppløsningen avkjøles med isvann, tilsettes en etanolisk oppløsning av hydrogenklorid hvorved en olje utskiller seg. Oppløsningsmidlet avdestilleres under forminsket trykk og det resterende faste stoff omkrystalliseres fra etanol-eter, hvilket gir fargeløse krystaller av N-fenyl-N-(2-pyridylmetyl)-2-(N-piperidino)-etylaminhydroklorid, smp. 191 - 193°C.

Elementanalyse:	C	H	N	Cl
Beregnet for $C_{19}H_{25}N_3 \cdot HCl$	68,76	7,90	12,66	10,68
Funnet	68,71	7,99	12,74	10,52

Eksempel 2.

En blanding av 6,4 deler 2-pyridylmetylklorid, 10,2 deler 2-piperidinoetylanilin, 5 deler natriumkarbonat og 30 volumdeler dimetylformamid kokes under tilbakeløp i 1 time. Etter avkjøling tilsettes kloroform og vann til reaksjonsblandingen som deretter rystes godt. Kloroformlaget fjernes og vaskes godt med vann og tørkes

126861

over magnesiumsulfat. Oppløsningsmidlet avdestilleres og den gjenværende forbindelse vakuumdestilleres og dette gir 12,7 deler N-fenyl-N-(2-pyridylmetyl)-2-(N-piperidino)-etylamin i form av en olje som koker ved 155°C/0,5 mm Hg. Utbytte 86%, renhet 98,3%.

Eksempel 3.

En blanding av 1,3 deler 2-pyridylmetylchlorid, 2,1 deler 2-piperidinoetylanilin, 1 del kaliumkarbonat og 5 volumdeler dimetylformamid kokes under tilbaketrekning i ca. 30 minutter. Etter avkjøling tilsettes benzen til reaksjonsblandingen og hele blandingen vaskes med vann. Benzen-laget fjernes og tørkes over magnesiumsulfat. Oppløsningsmidlet avdestilleres og den gjenværende forbindelse fraksjoneres ved vakuumdestillasjon og dette gir 2,8 deler N-fenyl-N-(2-pyridylmetyl)-2-(N-piperidino)-etylamin i form av en olje som koker ved 160°C/0,5 mm Hg. Utbytte: 90%, renhet: 98,0%.

Eksempel 4.

En blanding av 70 deler p-(piperidinoetylamin)-klorbenzen, 15,6 deler vannfritt natriumkarbonat og 100 volumdeler dimetylformamid oppvarmes ved ca. 150°C. 25 deler 2-pyridylmetylchlorid i en isavkjølt trakt forsynt med en kran tilsettes dråpevis til blandingen under omrøring i 1 time. Etter oppvarming under omrøring i ytterligere 30 minutter, filtreres den resulterende reaksjonsblanding for å oppsamle det oppnådde faste stoff.

Dette stoff vaskes med etanol og deretter tilsettes vaskeoppløsningen til filtratet og den blandede oppløsning konsentreres, fulgt av ekstraksjon med metylenchlorid etter tilsetning av en fortennet natriumkarbonatoppløsning.

Etter tørking avdestilleres oppløsningsmidlet og den gjenværende rødebrune olje destilleres under forminskert trykk for å gjenvinne overskudd p-(piperidinoetylamin)-klorbenzen. Resten oppløses i aceton og acetonoppløsningen kromatograferes under anvendelse av silisiumdioksydgel, fulgt av eluering med aceton.

Eluatet konsentreres, hvorved det oppnås 53 deler rødebrun olje av N-(p-klorfenyl)-N-(2-pyridylmetyl)-2-(N-piperidino)-etylamin som koker over 250°C/0,7 mm Hg. Utbytte 82%, renhet nesten 100%.

Elementanalyse:

	C	H	N
Beregnet for $C_{19}H_{24}N_3Cl$	69,18	7,33	12,74
Funnet:	69,09	7,35	12,77

På lignende måte som angitt i eksempel 1 fremstilles hydrokloridet av den ovenfor oppnådde forbindelse i form av fargeløse krystaller, smp. 192 - 193°C.

Elementanalyse:	C	H	N	Cl-
Beregnet for $C_{19}H_{24}N_3Cl.HCl$	68,76	7,90	12,66	10,68
Funnet:	68,71	7,99	12,74	10,52

Eksempel 5.

En blanding av 4,4 deler p-aminofenol, 3,7 deler piperidinoetylklorid-hydroklorid og 5,5 deler vannfritt kaliumkarbonat suspenderes i 50 volumdeler toluen, fulgt av koking under tilbakesløp i 5 timer. Etterat reaksjonen er fullstendig vaskes reaksjonsblandingen flere ganger med vann. Etter at toluenet er avdestillert, ekstraheres resten med eter. Ekstraktet kromatograferes under anvendelse av silisiumdioksydgel fulgt av eluering med etylacetat. Eluatet konsentreres og dette gir 3,5 deler p-(2-piperidinoetylamin)-fenol.

Produktet omkrystalliseres med isopropanol hvilket gir hvite krystaller, smpt. 142-143°C. Utbytte: 80%.

Elementanalyse:	C	H	N
Beregnet for $C_{13}H_{20}N_2O$	70,87	9,15	12,72
Funnet:	70,74	9,08	12,91

Til en blanding av 3,2 deler p-piperidinoetylaminofenol fremstilt ved den ovenfor angitte metode og 1,4 deler vannfritt kaliumkarbonat, som er oppløst i 7 volumdeler dimetylformamid, tilsettes dråpevis 1,84 deler 2-picolylklorid under anvendelse av en isavkjølt trakt forsynt med en kran, hvorefter det hele oppvarmes ved 150°C under omrøring i 2 timer. Til reaksjonsblandingen tilsettes vann for å oppløse kaliumkarbonat.

Etter ekstraksjon med eter tørkes eterlaget med vannfritt magnesiumsulfat fulgt av en destillasjon som gir en viskøs, rødbrun olje. Konsentrasjon ved hjelp av silisiumdioksydgel-kromatografi gir 3,8 deler N-(p-hydroksyfenyl)-N-(2-pyridylmetyl)-2-(N-piperidino)-etylamin i form av en olje. Utbytte: 84%, renhet 98%.

Elementanalyse:	C	H	N
Beregnet for $C_{19}H_{25}N_3O$	73,28	8,09	13,49
Funnet	73,09	8,20	13,55

Følgende eksempler ble utført på lignende måte som angitt i eksempel 3, hvorved molforholdet mellom forbindelse med formel IV og picolylklorid var ca. 1,1.

126861

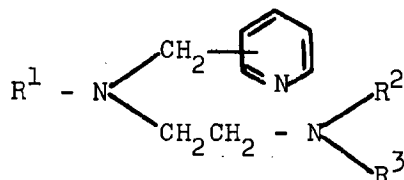
Eks. nr.	Forbindelse		Stilling for -CH ₂ Cl	Inert oppl. middel	Syre- bindende middel	Reak- sjons- temp.	Utbytte (%)	Renhet (%)
	R ¹	N $\begin{smallmatrix} R^2 \\ R^3 \end{smallmatrix}$						
6		-N $\begin{smallmatrix} CH_3 \\ CH_3 \end{smallmatrix}$	2	D	Na ₂ CO ₃	150	92	nær 100
7		-N $\begin{smallmatrix} C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{smallmatrix}$	"	X	K ₂ CO ₃	135	88	nær 100
8		-N 	"	D	Na ₂ CO ₃	150	89	99
9	CH ₃ O- 	-N 	"	T	"	110	80	99
10	CH ₃ O- 	-N 	"	D	"	150	84	99
11		-N $\begin{smallmatrix} CH_3 \\ CH_3 \end{smallmatrix}$	"	B	K ₂ CO ₃	118	81	98
12		-N $\begin{smallmatrix} C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{smallmatrix}$	"	I	"	130	83	98
13		-N 	"	X	"	135	80	98
14		-N 	"	B	Na ₂ CO ₃	118	80	98
15		-N 	4	D	K ₂ CO ₃	150	87	99

T: toluen, X: xylen, B: butanol, D: dimetylformamid,
I: isoamylalkohol.

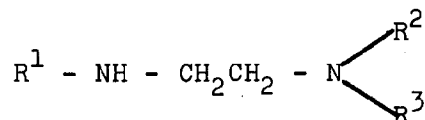
126861

P a t e n t k r a v

Fremgangsmåte til fremstilling av picolinderivater med formelen:



hvor R^1 er fenyl eller fenyl substituert med lavere alkoksy, halogen eller hydroksy, og hver av R^2 og R^3 er lavere alkyl, eller R^2 og R^3 danner sammen med det tilstøtende nitrogenatom en piperidin-, pyrrolidin-, morfolin-, heksametylenimino- eller heptametylenimino-rest, k a r a k t e r i s e r t v e d at en forbindelse med formelen:



hvor R^1 , R^2 og R^3 har den ovenfor angitte betydning, oppvarmes med et picolyhalogenid i et oppløsningsmiddel ved en temperatur på $100^\circ\text{--}200^\circ\text{C}$.

Anførte publikasjoner:

Norsk patent nr. 71194

Angew. Chem. 75, side 240 (1963)