



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 27.I.1967 (P 118 715)

Pierwszeństwo: 28.I.1966 Szwajcaria

Opublikowano: 10.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, alkenokarboksylowego lub alkapolienokarboksylowego o 6—14 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 nieoczekiwanie, 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 istotnie skutecznych do maksymalnie dopuszczalnych. Działanie przeciwwirusowe można stwierdzić na przykład u myszy przy stosowaniu podskórnym lub doustnym przeciw wirusowi opryszczki pospolitej, wirusowi grupy A, zwłaszcza wirusowi grupy A-PR 8, wirusowi grupy B-Lee, wirusowi Columbia SK i wirusowi choroby skókowej (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 metylocholantr-

2

nem, na raku skóry wywołanym dwumetylobenzantracenenem i na samorzutnych nowotworach u myszy, a także na przeszczepionym mięsaku Yoshida i na raku sutka wywołanym dwumetylobenzantracenenem u szczura. Doświadczenia przeprowadzone na zwierzętach charakteryzują związki o wzorze ogólnym 1 jako odpowiednie do leczenia chorób wirusowych, takich jak opryszczka pospolita, opryszczka-pólpasiec, grypa, zapalenie mózgu i inne, a także do leczenia nowotworów.

W związkach o wzorze 1, R_1-CO- stanowi rodnik acylowy kwasu alkanokarboksylowego o łańcuchu prostym, takiego jak kwas pentanokarboksylowy-1, kwas heksanokarboksylowy-1, kwas heptanokarboksylowy-1, kwas oktanokarboksylowy-1, kwas nonanokarboksylowy-1, kwas n-dekanokarboksylowy, kwas undekanokarboksylowy-1, kwas dodekanokarboksylowy-1, lub kwas tridekanokarboksylowy-1, kwasu alkenokarboksylowego lub alkapolienokarboksylowego o łańcuchu prostym, takiego jak kwas sorbinowy, kwas 2-heptenokarboksylowy, kwas 2-oktenokarboksylowy, kwas 2-nonenokarboksylowy, kwas 2-decenokarboksylowy, kwas 10-decenokarboksylowy, kwas 2-undecenokarboksylowy, kwas 2-dodecenokarboksylowy, kwas 2-tridecenokarboksylowy lub kwas 2,4,6,8-nonatetraenokarboksylowy, kwasu alkanokarboksylowego o łańcuchu rozgałęzionym, takiego jak kwas 2-etylomasłowy, kwas 3,3-dwumetylomasłowy, kwas 2-etylobutanokarboksylowy, kwas 2-ety-

lo-4-metylobutanokarboksylowy, kwas 2-etylopen-
tanokarboksylowy, kwas 2,2-dwumetylomasłowy,
kwas 3,3,5-trójmetylopentanokarboksylowy, kwas
3,5,5-trójmetylopentanokarboksylowy, kwas 2-n-
butylo-pentanokarboksylowy, kwas 2-etylonona-
nokarboksylowy lub kwas 2-etylundekanokarbo-
ksylowy, albo kwasu alkenokarboksylowego lub
alkapolienokarboksylowego o rozgałęzionym łańcu-
chu, takiego jak kwas 2-allilo-4-butenokarboksylo-
wy, kwas 3-etylo-2-pentenokarboksylowy, kwas 2-
(1-metylo-allilo)-butenokarboksylowy, kwas 3-me-
tylo-2-oktenokarboksylowy, kwas 3-metylo-2-de-
cenokarboksylowy lub kwas 3-metylo-2-dodeceno-
karboksylowy.

Podstawnikiem R_2 we wzorze 1 jest atom chloru,
fluoru, bromu, jodu, grupa metylowa, etylowa, n-
propylowa, izo-propylowa, n-butylowa, izobutylo-
wa, III-rzęd. butylowa, metoksylova, etoksylova,
n-propoksylova, izopropoksylova, n-butoksylova,
izobutoksylova, n-heksoksylova, alliloksylova, (1-
-metyloalliloksylova), (2-metyloalliloksylova), me-
tylotio-, etylo-, izopropylotio-, n-butylotio-,
allilotio-, formamidowa, acetamidowa, metoksy-
karbonylova, etoksykarbonylova, n-propoksykar-
bonylova, izopropoksykarbonylova, n-butoksykar-
bonylova, izobutoksykarbonylova lub grupa III-
rzęd. butoksykarbonylova.

Jako niższe rodniki alkilowe R_3 wchodzą w ra-
chubę rodniki przykładowo wymienione 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 ogólnym $R_1-CO-OH$,
w którym R_1-CO- ma wyżej podane znaczenie,
lub jego zdolnej do reakcji, funkcjonalnej pochod-
nej na aminopirydynę podstawioną w pierścieniu
lub na podstawioną w pierścieniu alkiloamincpi-
rydynę o wzorze ogólnym 2, w którym R_2 i R_3 ma-
ją wyżej podane znaczenie, lub na jej zdolną do
reakcji funkcjonalną pochodną.

W sposobie według wynalazku kwas o wzorze
ogólnym $R_1-CO-OH$ poddaje się reakcji ze zwią-
zkiem o wzorze ogólnym 2, w obecności karbon-
-dwuimidu takiego jak dwucykloheksylokarbon-
-dwuimid, w obojętnym rozpuszczalniku takim jak
na przykład czterowodorofuran. Niższe estry alki-
lowe takie jak na przykład ester metylowy lub
etylowy kwasów o wzorze ogólnym $R_1-CO-OH$,
dalej także amidy, przy ogrzewaniu ze związkami
o wzorze ogólnym 2 dają odpowiednie podstawio-
ne amidy o wzorze ogólnym 1.

Jako dalsze zdolne do reakcji, funkcjonalne po-
chodne kwasów o wzorze ogólnym $R_1-CO-OH$
odpowiednie są halogenki i bezwodniki, a zwi-
szcza mieszane bezwodniki z półwęglanami. Te
funkcjonalne pochodne poddaje się reakcji ze
związkiem o wzorze ogólnym 2, korzystnie w obec-
ności środka wiążącego kwas, na przykład silnej
trzeciorzędowej zasady organicznej, takiej jak trój-
etyloamina, pirydyna lub s-kolidyna, która w nad-
miarze może służyć także jako środowisko reak-
cyjne, albo w obecności nadmiaru składnika reakcji
o wzorze ogólnym 2, w obecności lub bez obojęt-
nego rozpuszczalnika organicznego, takiego jak
benzen, czterowodorofuran lub dwumetyloforma-
mid.

Odmianę reakcji wymieniały halogenków kwaso-
wych ze związkami o wzorze ogólnym 2 w obec-
ności środków wiążących kwas, stanowi reakcja
halogenków kwasowych z odpowiednimi trzecio-
rzędowymi zasadami organicznymi, zwłaszcza z
trójetyloaminą, w obojętnym rozpuszczalniku orga-
nicznym, odsączenie powstałego chlorowcowodoru
i reakcja obecnego w roztworze ketonu lub dimeru
ketonowego z pożądanym związkiem o wzorze
ogólnym 2.

Aktywnymi estrami kwasów o wzorze ogólnym
 $R_1-CO-OH$ są ester p-nitrofenylowy i ester cy-
janometylowy, które poddaje się reakcji ze związ-
kami o wzorze 2, w obojętnych organicznych roz-
puszczalnikach, w razie potrzeby w trakcie ogrze-
wania. W podobnych warunkach poddaje się re-
akcji 1-imidazolidy wymienionych kwasów ze
związkami o wzorze ogólnym 2.

Jako zdolne do reakcji, funkcjonalne pochodne
związków o wzorze ogólnym 2, które można bez-
pośrednio poddać reakcji z kwasami o wzorze ogól-
nym $R_1-CO-OH$ 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
 $R_1-CO-OH$ aż do wydzielenia równomolowej
ilości dwutlenku węgla lub tlenosiarczku węgla.

Reakcje z izocyjanianami i izotiocyanianami
można prowadzić w obecności lub bez obojętne-
go organicznego rozpuszczalnika o dostatecznie wy-
sokiej temperaturze wrzenia. Zamiast izocyjania-
nów można stosować także ich związki wyjściowe,
zwłaszcza azydki podstawionych odpowiednio do
definicji dla R_2 , kwasów pirydynokarboksylowych,
które poddaje się reakcji z kwasami o wzorze
ogólnym $R_1-CO-OH$ w trakcie ogrzewania w od-
powiednich, obojętnych rozpuszczalnikach orga-
nicznych. Dalej na przykład pochodne N-chloro-
karbonylowe związków o wzorze ogólnym 2, zwi-
szcza 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 $R_1-CO-OH$, w obecności lub bez obo-
jętne- go rozpuszczalnika organicznego i mieszaninę
reakcyjną ogrzewa aż do wydzielenia się równo-
molowej ilości dwutlenku węgla z pierwotnie wy-
tworzonych bezwodników kwasu karboksylowego
i karbaminowego. Także ze związków o wzorze
ogólnym 2, w którym R_3 oznacza niższy rodnik
alkilowy można otrzymać amidy estru jednoalki-
lowego kwasu siarkawego i amidy dwuestru o-fen-
nylenowego kwasu fosforawego, które przez reak-
cję z kwasami o wzorze ogólnym $R_1-CO-OH$ w
organicznych rozpuszczalnikach takich jak na
przykład pirydyna, dioksan lub dwumetyloforma-
mid albo benzen, dają pożądane amidy o wzorze
ogólnym 1.

Dalszymi zdolnymi do reakcji, funkcjonalnymi
pochodnymi związków o wzorze ogólnym 2 są na
przykład pochodne N-trójmetylosililowe, otrzy-
wane działaniem aminy na chlorek trójmetylosili-
lu w obojętnych bezwodnych organicznych rozpu-
szczalnikach, między innymi na przykład ester
etylowy kwasu trójmetylosililoaminopirydynokar-
boksylowego ($R_2 = COOC_2H_5$), które reagują ze
zdolnymi do reakcji, funkcjonalnymi pochodnymi

kwasów o wzorze ogólnym $R_1-CO-OH$ w obojętnych organicznych rozpuszczalnikach tworząc pochodne N-trójmetylosililowe amidów o wzorze ogólnym 1, z których po rozkładzie wodą lub niższymi alkanolami otrzymuje się pożądane amidy.

Dalszym przykładem zdolnych do reakcji pochodnych związków o wzorze ogólnym 2 są odpowiednio do definicji dla R_2 podstawione w obu pierścieniach pirydynowych N,N'-dwupirydylokarbondwuimidy, które ze swej strony otrzymuje się na przykład przez ogrzewanie odpowiednich podstawionych N,N'-dwupirydyliomoczników z tlenkiem ołowiu w bezwodnym toluenie przy stopniowym oddestylowywaniu rozpuszczalnika. Przy ogrzewaniu wspomnianych karbondwuimidów 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 alkenokarboksylovych lub alkapolienokarboksylovych o 6—14 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 tych 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 polibromotluszczowych o 6—14 atomach węgla i parzystej liczby atomów bromu w znany sposób odbromowuje się.

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 alkenokarboksylovych lub alkapolienokarboksylovych, które trudno oczyścić na przykład oddzielić od izomerów i/lub homologów. W przypadkach takich można ewentualnie przeprowadzić oczyszczanie, na przykład krystalizacją w stadium związków addycyjnych kwasów z bromem, albo lepiej dają się oczyścić otrzymane z takimi produktami addycyjnymi z bromem, podstawione pirydyloamidy kwasów dwubromo- lub polibromoalkanokarboksylovych, na przykład przekrystalizować, aniżeli końcowe substancje wolne od bromu w rodniku acylowym. W tym ostatnim przypadku, można także w procesie oczyszczania alkeno- lub alkapolienokarbonamidu o wzorze ogólnym 1, otrzymanego według pierwszego sposobu, utworzyć związek addycyjny z bromem i produkt addycyjny oczyścić przez krystalizację lub innym zwykłym sposobem, a następnie odbromować.

Wreszcie amidy o wzorze ogólnym 1, w którym R_2 oznacza niższą grupę alkanoloaminową można także wytworzyć 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 alkanokarbonylovyy. Alkanokarbonylowanie, na przykład acetylowanie odbywa się według znanych metod, na przykład przez reakcję z halogenkiem lub bezwodnikiem niższego kwasu alkanokarboksylovyy, w temperaturze pokojowej lub umiarkowanie podwyższonej. W razie potrzeby reakcję prowadzi się w obecności środka wiążącego kwas, jak 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 do pierwszego podanego sposobu 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 grupę chroniącą i otrzymuje z aminotropydyn substancje wyjściowe o wzorze ogólnym 3 o zmienionej pozycji grupą amidowej i grupy aminowej.

Przeprowadzenie związków o wzorze ogólnym 1 w wspomniane związki addycyjne z mocznikiem następuje na przykład przez potraktowanie 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 zwykłym sposobem. Jako kwasy odpowiednie do wytwarzania soli wymienia się dla przykładu następujące: kwas solny, kwas bromowodorowy, kwas siarkowy, kwas fosforowy, kwas metanosulfonowy, kwas etanodwusulfonowy, kwas β -hydroksyetanosulfonowy, kwas octowy, kwas mlekowy, kwas szczawiowy, kwas bursztynowy, kwas fumarowy, kwas maleinowy, kwas jabłkowy, kwas winowy, kwas cytrynowy, kwas benzoescowy, kwas salicylowy, kwas fenylloctowy i kwas migdałowy.

Dienne 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 dienne 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 maście.

Postacie jednostek dawkowych 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 blaszeńca (*Laminaria*), lub proszek z miazgi cytrusa, pochodne celulozy albo żelatyna, ewentualnie z dodatkami 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 mieszaninach rozpuszczalników. Do powłok tych można dodawać barwniki, na przykład dla znakowania różnych dawek substancji biologicznie czynnej.

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

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

Przykład I. 7,6 g (0,05 mola) 5-amino-2-propoksypirydyny rozpuszcza się w 20 ml pirydyny. W trakcie mieszania i chłodzenia wodą lodową dodaje się po kropli w ciągu 10 minut 10,15 g (0,05 mola) chlorku 10-undecenoilu i mieszaninę miesza się w ciągu dalszych 2 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę reakcyjną wylewa się do 200 ml wody lodowej, ekstrahuje 3 razy po 100 ml chloroformu i roztwory chloroformowe przemywa do zubożenia wodą. Połączone roztwory chloroformowe suszy się siarczanem sodowym i odparowuje do sucha. Pozostałość przekryształizowuje się z mieszaniny benzenu i eteru nadtowego, przy czym otrzymuje się N-(6-propoksy-3-pirydylo)-10-decenokarbonamid o temperaturze topnienia 64°.

W celu wytworzenia chlorowodoru powyższy amid rozpuszcza się w małej ilości metanolu, dodaje w nadmiarze roztwór eterowy kwasu solnego

i odsąca wytrącony chlorowodorek. Po przekryształizowaniu z mieszaniny metanolu i eteru topnieje on w temperaturze 159°.

W analogiczny sposób wytwarza się na przykład:

- a) N-(5-bromo-2-pirydylo)-10-decenokarbonamid temperatura topnienia 74°,
- b) N-(5-chloro-2-pirydylo)-10-decenokarbonamid, temperatura topnienia 67°,
- c) N-(5-metylo-2-pirydylo)-10-decenokarbonamid, temperatura topnienia 67°,
- d) Chlorowodorek N-(6-allilolio-3-pirydylo)-10-decenokarbonamidu, temperatura topnienia 153°.

Przykład II. 7,0 g (0,0404 mola) 2-amino-5-bromopirydyny rozpuszcza się w 50 ml pirydyny. W trakcie mieszania i chłodzenia wodą lodową dodaje się kroplami w ciągu 10 minut 8,21 g (0,0404 mola) chlorku 10-decenokarbonilu i mieszaninę miesza w ciągu dalszych 2 godzin w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną wlewa się do 250 ml wody lodowej i wytrącony N-(5-bromo-2-pirydylo)-10-decenokarbonamid przekryształizowuje z metanolu. Temperatura topnienia 74°.

W analogiczny sposób wytwarza się na przykład:

- N-(5-jodo-2-pirydylo)-10-decenokarbonamid, temperatura topnienia 84°,
- N-(6-etoksy-3-pirydylo)-10-decenokarbonamid, temperatura topnienia 67°,
- N-(6-butoksy-3-pirydylo)-10-decenokarbonamid, temperatura topnienia 62°,
- N-(6-alliloksy-3-pirydylo)-10-decenokarbonamid, temperatura topnienia 62°,
- N-(6-etylotio-3-pirydylo)-10-decenokarbonamid, temperatura topnienia 64°,
- N-(5-etoksykarbonilo-2-pirydylo)-10-decenokarbonamid, temperatura topnienia 74°,
- N-(6-acetamido-3-pirydylo)-10-decenokarbonamid, temperatura topnienia 152°,
- N-(6-propoksy-3-pirydylo)-heptanokarbonamid, temperatura topnienia 78°,
- N-(6-propoksy-3-pirydylo)-oktanokarbonamid, temperatura topnienia 65°,
- N-(6-propoksy-3-pirydylo)-nonanokarbonamid, temperatura topnienia 70°,
- N-(6-propoksy-3-pirydylo)-dekanokarbonamid, temperatura topnienia 77°,
- N-(5-chloro-2-pirydylo)-undekanokarbonamid, temperatura topnienia 91°,
- N-(4-metylo-2-pirydylo)-dekanokarbonamid, temperatura topnienia 52°,
- N-(5-metylo-2-pirydylo)-undekanokarbonamid, temperatura topnienia 79°,
- N-(6-propoksy-3-pirydylo)-undekanokarbonamid, temperatura topnienia 83°,
- N-(6-propoksy-3-pirydylo)-dedekanokarbonamid, temperatura topnienia 84°,
- N-(6-propoksy-3-pirydylo)-tridekanokarbonamid, temperatura topnienia 85°,
- N-(5-etoksykarbonilo-2-pirydylo)-tridekanokarbonamid, temperatura topnienia 79°,
- N-(6-propoksy-3-pirydylo)-2-oktenokarbonamid, temperatura topnienia 84°,
- amid kwasu N-(5-bromo-2-pirydylo)-sorbinowego, temperatura topnienia 154°,

amid kwasu N-(5-metylo-2-pirydylo)-sorbinowego, temperatura topnienia 151°, chlorowodorek N-(5-metylo-2-pirydylo)-2-allylo-3-metylo-4-butanokarbonimidu, temperatura topnienia 121°, amid kwasu N-(6-acetamido-3-pirydylo)-sorbinowego, temperatura topnienia 238°, N-(6-allyloksy-3-pirydylo)-dekanokarbonamid, temperatura topnienia 68°, amid kwasu N-(5-etoksykarbonylo-2-pirydylo)-sorbinowego, temperatura topnienia 162°, N-(5-etoksykarbonylo-2-pirydylo)-3,5,5-trójmetylopentanokarbonamid, temperatura topnienia 82°, N-(6-acetyloamino-3-pirydylo)-3-etylo-2-pentokarbonamid, temperatura topnienia 162°, chlorowodorek N-(5-chloro-2-pirydylo)-3-etylo-2-pentokarbonamid, temperatura topnienia 136°, N-(5-metylo-2-pirydylo)-2-etylopentanokarbonamid, n_D^{22} : 1,5185,

N-(6-acetyloamino-3-pirydylo)-dodekanokarbonamid, temperatura topnienia 162°, N-metylo-N-(5-metylo-2-pirydylo)-10-decenokarbonamid, n_D^{21} : 1,5095, amid kwasu N-(4-metylo-2-pirydylo)-sorbinowego, temperatura topnienia 210°, N-(4-metylo-2-pirydylo)-3,5,5-trójmetylopentanokarbonamid, temperatura topnienia 53°, N-(4-metylo-2-pirydylo)-10-decenokarbonamid, temperatura topnienia 38°.

Przykład III. 7,6 g (0,05 mola) 5-amino-2-propoksy-pirydyny rozpuszcza się w 20 ml chloroformu. W trakcie mieszania i chłodzenia wodą lodową dodaje się po kropli w ciągu 10 minut 5,48 g (0,025 mola) chlorku undekanokarbonylu, po czym mieszaninę miesza w temperaturze pokojowej w ciągu dalszych 2 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną wlewa się do 200 ml wody lodowej i ekstrahuje trzy razy po 100 ml chloroformu. Połączone roztwory chloroformowe przemywa się wodą do zobojętnienia, suszy siarczanem sodowym i odparowuje do sucha. Pozostałość przekryształizowuje się z metanolu otrzymując N-(6-propoksy-3-pirydylo)-undekanokarbonamid, o temperaturze topnienia 83°.

Przykład IV. 3,89 g (0,02 mola) kwasu 10-decenokarboksylowego i 2,02 g (0,02 mola) trójetyloaminy rozpuszcza się w 100 ml czterowodorofuranu, a roztwór ochładza do temperatury -15° . Następnie w trakcie mieszania dodaje się po kropli 2,15 g (0,02 mola) chloromrówczanu etylu rozpuszczonego w 20 ml czterowodorofuranu, przy czym temperatura nie może przekroczyć -10° . Po 15 minutach mieszania w temperaturze -10° , do powstałego roztworu mieszanego bezwodnika kwasu 10-decenokarboksylowego i węgla jednoetylowego, dodaje się roztwór 3,08 g (0,02 mola) estru etylowego kwasu 6-aminonikotynowego w 20 ml czterowodorofuranu w temperaturze od -8° do -12° . Mieszaninę miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze -10° , po czym po usunięciu chłodzenia, w ciągu dalszych 12 godzin w temperaturze pokojowej. Wytrącony chlorowodorek trójetyloaminy odsącza się na filtrze próżniowym, przesącz odparowuje i N-(5-etoksykarbonylo-2-pirydylo)-10-decenokarbonamid przekryształizowuje

z metanolu. Jego temperatura topnienia wynosi 74°.

Przykład V. 1,84 g (0,01 mola) kwasu 10-decenokarboksylowego i 2,79 g (0,01 mola) 2-amino-5-bromopirydyny rozpuszcza się w 50 ml czterowodorofuranu. Następnie w temperaturze -10° , w trakcie mieszania dodaje się po kropli roztwór 2,08 g (0,01 mola) N,N'-dwucykloheksylokarbonylimidu w 50 ml czterowodorofuranu. Po 1 godzinie mieszania w temperaturze -10° i po 4 godzinach mieszania w temperaturze pokojowej, wytrącony N,N'-dwucykloheksylomocznik odsącza się na filtrze próżniowym, przemywa czterowodorofuranem i przesącz odparowuje, otrzymując po przekryształizowaniu z metanolu N-(5-bromo-2-pirydylo)-10-decenokarbonamid o temperaturze topnienia 74°.

Przykład VI. 2,14 g w (0,01 mola) estru etylowego kwasu 10-decenokarboksylowego ogrzewa się do temperatury 230° z 1,08 g (0,01 mola) 6-amino-3-pikoliny pod strumieniem azotu w trakcie energicznego mieszania, w ciągu 4 godzin. Po ochłodzeniu surowy N-(5-metylo-2-pirydylo)-10-decenokarbonamid przekryształizowuje się z metanolu i ma on temperaturę topnienia $66,5^\circ$.

Przykład VII. Do roztworu 1,84 g (0,01 mola) kwasu 10-decenokarboksylowego i 1,4 g (0,01 mola) p-nitrofenolu w 50 ml czterowodorofuranu dodaje się w temperaturze -10° w trakcie mieszania, po kropli roztwór 2,08 g (0,01 mola) N,N'-dwucykloheksylokarbonylimidu 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 i przemywa czterowodorofuranem, a przesącz odparowuje. 3,06 g (0,01 mola) pozostałości stanowiącej ester p-nitrofenylowy kwasu 10-decenokarboksylowego odstawia się z 10,8 g (0,1 mola) 6-amino-3-pikoliny w 50 ml chloroformu na okres 4 dni. Po odparowaniu rozpuszczalnika surowy produkt oczyszcza się w kolumnie chromatograficznej. Produkt ten jest identyczny z otrzymanym według przykładu VI N-(5-metylo-2-pirydylo)-10-decenokarbonamidem.

Przykład VIII. 2,22 g (0,022 mola) trójetyloaminy rozpuszcza się w 50 ml absolutnego eteru etylowego. W trakcie mieszania i ochładzania wodą lodową dodaje się po kropli w ciągu 5 minut 2 g (0,01 mola) chlorku 10-decenokarbonylu rozpuszczonego w 20 ml absolutnego eteru etylowego. Następnie wkrapla się w ciągu 10 minut 1,73 g (0,01 mola) 2-amino-5-bromopirydyny rozpuszczonej w 50 ml octanu etylu i mieszaninę miesza w ciągu dalszych 2 godzin.

Wytrącony chlorowodorek trójetyloaminy odsącza się na filtrze próżniowym i przemywa octanem etylu. Postępując jak w przykładzie I otrzymuje się z przesączu N-(5-bromo-2-pirydylo)-10-decenokarbonamid, o temperaturze topnienia 74°.

Przykład IX. 2,22 g (0,01 mola) 2-amino-5-jodopirydyny rozpuszcza się w 30 ml dwumetyloformamidu i 1,01 g (0,01 mola) trójetyloaminy. W trakcie mieszania i ochładzania wodą lodową dodaje się po kropli w ciągu 10 minut 1,86 g (0,01 mola) chlorku trójmetylosililu rozpuszczonego w

10 ml dwumetyloformamidu i mieszaninę miesza w temperaturze pokojowej w ciągu dalszych 2 godzin. Do otrzymanego roztworu 2-trójmetylosililamino-5-jodopirydyny dodaje się po kropli w trakcie mieszania i ochładzania wodą lodową, 1,11 g (0,011 mola) trójetyloaminy, a następnie 2,0 g (0,01 mola) chlorku 10-decenokarbonylu rozpuszczonego w 10 ml dwumetyloformamidu i mieszaninę miesza w ciągu dalszych 2 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną wlewa się do 300 ml wody lodowej, wytrącony produkt odsąca na filtrze próżniowym, suszy w wysokiej próżni (4 godziny w temperaturze 40°) i przekrystalizowuje z metanolu. Otrzymany N-(5-jodo-2-pirydylo)-10-decenokarbonamid topnieje w temperaturze 84° (patrz przykład II).

Przykład X. 1,84 g (0,01 mola) kwasu 10-decenokarboksyłowego rozpuszczonego w 25 ml absolutnego czterowodorofuranu zadaje się w temperaturze pokojowej 1,62 g (0,01 mola) 1,1'-karbonylodwuimidazolu. Po ustaniu wywiązywania się dwutlenku węgla, do otrzymanego roztworu 1-(10-decenokarbonylo)-imidazolu dodaje się 1,56 g (0,01 mola) 3-amino-6-etylotiopyrydyny rozpuszczonej w 20 ml absolutnego czterowodorofuranu, po czym mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną jeszcze w ciągu 10 minut. Pozostałość otrzymaną po odparowaniu czterowodorofuranu roztwarza się w 50 ml eteru etylowego i trzykrotnie ekstrahuje się 50 ml wody. Roztwór eterowy odparowuje się, a N-(6-etylotio-3-pirydylo)-10-decenokarbonamid przekrystalizowuje z metanolu. Ma on temperaturę topnienia 64°.

Przykład XI. 3,71 g (0,01 mola) N-(6-amino-3-pirydylo)-10-decenokarbonamidu w 20 ml pirydyny i 10 ml bezwodnika octowego pozostawia się w temperaturze pokojowej na okres 12 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną wylewa się na 150 g lodu i wytrącone kryształki N-(6-acetyloamino-3-pirydylo)-10-decenokarbonamidu odsąca się na filtrze próżniowym i przekrystalizowuje z metanolu. Mają one temperaturę topnienia 152° (patrz przykład II).

Przykład XII. a) 1,52 g (0,01 mola) 6-amino-3-propoksy-pirydyny i 1,1 g (0,011 mola) trójetyloaminy rozpuszcza się w 50 ml chloroformu. W trakcie mieszania i ochładzania wodą lodową dodaje się po kropli w ciągu 10 minut 3,63 g (0,01 mola) chlorku kwasu 10,11-dwubromodekanokarboksyłowego, rozpuszczonego w 35 ml chloroformu i miesza w temperaturze pokojowej w ciągu dalszych 2 godzin. Roztwór chloroformowy przemywa się trzykrotnie wodą i odparowuje do sucha, po czym N-(6-propoksy-3-pirydylo)-10,11-dwubromodekanokarbonamid przekrystalizowuje z metanolu. Topnieje on w temperaturze 83°.

b) 4,78 g (0,01 mola) N-(6-propoksy-3-pirydylo)-10,11-dwubromodekanokarbonamidu rozpuszcza się w 5 ml bezwodnego etanolu, dodaje w atmosferze azotu 5 g aktywowanego pyłu cynkowego i mieszaninę ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Po ochłodzeniu oddziela się cynk przez odsączenie, roztwór odparowuje do sucha i pozostały N-(6-propoksy-3-pirydylo)-10-decenokarbonamid przekrystalizowuje z metanolu. Ma on temperaturę topnienia 64°.

Przykład XIII. a) 2,75 g (0,01 mola) N-(5-amino-2-pirydylo)-10-decenokarbonamidu w 5 ml pirydyny i 5 ml bezwodnika octowego pozostawia się w temperaturze pokojowej na okres 12 godzin. Produkt reakcji wylewa się na 100 g lodu i wytrącone kryształki N-(5-acetyloamino-2-pirydylo)-10-decenokarbonamidu odsąca na filtrze próżniowym, po czym przekrystalizowuje z metanolu. Temperatura topnienia 149°.

b) N-(5-amino-2-pirydylo)-10-decenokarbonamid wytwarza się następująco:

5,56 g (0,04 mola) 2-amino-5-nitropirydyny rozpuszcza się w 30 ml pirydyny. W trakcie mieszania i ochładzania (wodą lodową) dodaje się po kropli 8,12 g (0,04 mola) chlorku 10-decenokarbonylu i mieszaninę miesza w temperaturze pokojowej w ciągu 6 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną wylewa się na 150 g lodu i wytrącone kryształki N-(5-nitro-2-pirydylo)-10-decenokarbonamidu przekrystalizowuje się z metanolu. Temperatura topnienia 74°.

c) 3,05 g (0,01 mola) N-(5-nitro-2-pirydylo)-10-decenokarbonamidu rozpuszcza się w mieszaninie 30 ml wody, 6 ml dioksanu i 6 ml metanolu. Następnie dodaje się 10 g sproszkowanego żelaza i mieszaninę miesza w atmosferze azotu, w temperaturze 90—93° w ciągu 30 minut. Mieszaninę reakcyjną przesąca się na gorąco i przesącz odparowuje do sucha. Otrzymany N-(5-amino-2-pirydylo)-10-decenokarbonamid przekrystalizowuje się z metanolu. Temperatura topnienia 82°.

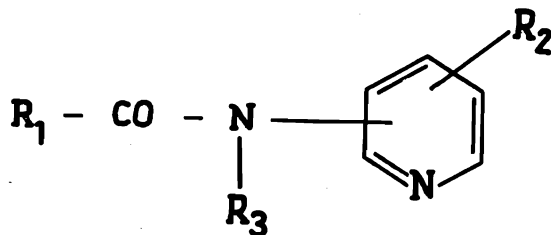
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych amidów alifatycznych kwasów karboksylowych o wzorze ogólnym 1, w którym R_1-CO- oznacza rodnik acylowy kwasu alkanokarboksyłowego, alkenokarboksyłowego lub alkapolienokarboksyłowego o 6—14 atomach węgla, R_2 oznacza atom chlorowca, niższą grupę alkilową, alkoksyłową, alkenyloksyłową, alkilotio-, alkenylo-, alkanoloaminową lub alkoksykarbonyłową, 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, albo z jej zdolną do reakcji funkcjonalną pochodną, otrzymany alkenokarbonamid lub alkapolienokarbonamid o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w związek addycyjny z bromem i ten związek oczyszcza przez krystalizację lub innym znanym sposobem, 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 z bromem kwasu o wzorze ogólnym $R_1-CO-OH$ lub jego

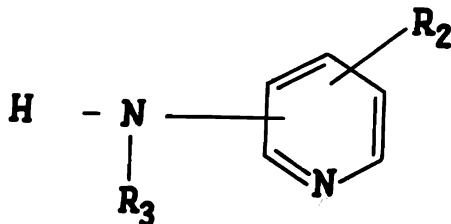
zdolnej do reakcji, funkcjonalnej pochodnej, poddaje się reakcji z podstawioną w pierścieniu alkiloaminopirydyną o wzorze ogólnym 2, lub z jej zdolną do reakcji, funkcjonalną pochodną i bezpośrednio otrzymany amid kwasu polibromotłuszczowego o 6—14 atomach węgla i parzystej liczby atomów bromu, odbromowuje się w znany sposób i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza się w

sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.

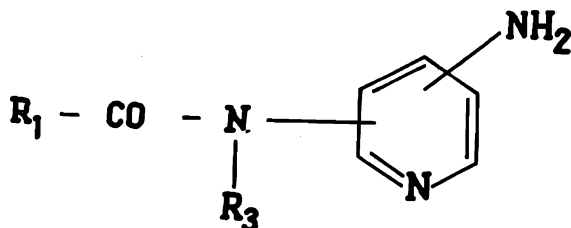
3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienną** tym, że amid o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 -CO- i R_3 mają znaczenie podane w zastrzeżeniu 1, poddaje się reakcji ze związkiem wprowadzającym niższy rodnik, alkanokarbonylowy i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3