

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 144 137

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 83 05 04 (P. 250097)

Pierwszeństwo: 82 07 02 Stany
Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 85 09 10

Opis patentowy opublikowano: 89 06 30

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Int. Cl.⁴ C07D 213/74
C07D 401/06
C07D 413/06

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: A.H. Robins Company, Inc., Richmond (Stany Zjednoczone
Ameryki)

SPOSÓB WYTWARZANIA NOWYCH NITRO-N-FENYLOPIRYDYNOAMIN

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych nitro-N-fenylopirydynoamin służących jako związki pośrednie w procesie wytwarzania pirydo-[1,4]-benzodiazepin, które są podstawione na pojedynczym mostkowym atomie azotu rodnikami alkilowymi i aminoalkilowymi. Pirydobenzodiazepiny służą jako środki przeciwko depresji.

Nowe związki pośrednie, nitro-N-fenylopirydynoaminy, stosowane w procesie wytwarzania pirydo-[1,4]-benzodiazepin reprezentowane są ogólnym wzorem 1, w którym Q oznacza atom wodoru, atom chlorowca, lub grupę $-NR^1R^2$, R^1 i R^2 oznaczają niższe grupy alkilowe albo razem z sąsiadującym atomem azotu tworzą heterocykliczną resztę taką jak grupa 1-ftalimidowa, 4-morfolinykowa, 1-pirolidynyowa, 1-piperydynyowa, podstawiona w pozycji 4 grupa 1-piperazyynyowa lub 1-piperazynylowa, alk^1 oznacza prosty lub rozgałęziony łańcuch węglowodorowy zawierający 1-8 atomów węgla, Z oznacza atom wodoru, atom chlorowca, niższą grupę alkilową, niższą grupę alkoksylową lub grupę nitrową, Y oznacza atom wodoru lub 1-2 rodniki takie jak niższa grupa alkilowa lub niższa grupa alkoksylowa i które mogą być takie same lub różne; służą one zarazem do wytwarzania ich soli addycyjnych z kwasami.

Ogólnie biorąc, w sposobie według wynalazku wytwarza się fenylenitropirydynoaminy podstawione na pojedynczym mostkowym atomie azotu rodnikiem alkilowym lub rodnikiem $-alk^1-NR^1R^2$, w którym R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie. Wzór 1 obejmuje odmiany 1w, 1x, 1y i 1z przedstawiające wszystkie możliwe do wykorzystywania w sposobie według wynalazku pozycje atomu azotu w pierścieniu pirydyny względem pozostałych podstawników, przy czym we wzorach tych alk^1 , Y i Q mają znaczenie podane powyżej dla związku o wzorze 1.

W dalszej definicji symboli stosowanych w opisie, określenie "niższa grupa alkilowa" oznacza rodniki węglowodorowe o prostym i rozgałęzionym łańcuchu, zawierające do 8 atomów węgla, na przykład rodniki takie jak metylowy, etylowy, propylowy, izopropylowy, n-butyłowy, izobutyłowy, trzeciorzędowy butylowy, amylowy, izoamylowy, n-heksylowy, n-heptyłowy i n-oktyłowy oraz podobne. Rodnik typu "niższej grupy alkoksylowej" posiada wzór "O-niższa grupa alkilowa".

Określenie "alk¹" oznacza prosty lub rozgałęziony łączący łańcuch węglowodorowy zawierający 1-8 atomów węgla, na przykład metylen ($-\text{CH}_2-$), etylen ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), propylen ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), etyliden ($-\text{CH}/\text{CH}_2-$) - /, 1-2-propyliden ($-\text{CH}/\text{CH}_2/-\text{CH}_2$) albo ($-\text{CH}_2-\text{CH}/\text{CH}_2-$)/, izopropyliden ($\text{C}/\text{CH}_2/2-$) albo 1,3-butylen ($-\text{CH}/\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2-$) i podobne.

Określenie "chlorowiec" obejmuje chlorek, brom, fluor oraz jod, korzystnie chlorek, brom i fluor.

Określenie "podstawiona w pozycji 4 grupa 1-piperazynylowa" odnosi się do rodnika piperazynowego podstawionego w pozycji 4 niższą grupą alkilową, grupą alkoksykarbonylową, albo też dowolną inną grupą blokującą, którą można następnie usunąć otrzymując niepodstawiony rodnik piperazynowy.

Przez "sole addycyjne z kwasami" rozumie się sole utworzone z nitro-N-fenylpirydynoaminami, które można otrzymywać w sposobie według wynalazku w toku reakcji względnie w celu ułatwienia wyodrębnienia albo oczyszczenia dowolnego związku, albo w toku wytwarzania dowolnego preparatu farmaceutycznego, który wykorzystuje dopuszczalne farmaceutycznie sole addycyjne z kwasami. Przykładami soli addycyjnych z silnymi kwasami są sole tworzone z kwasem solnym, siarkowym, fosforowym i im podobnymi. Przykładami soli addycyjnych ze słabymi kwasami są sole tworzone z kwasem fumarowym, maleinowym, szczawiowym i im podobnymi. Farmaceutycznie dopuszczalnymi solami addycyjnymi z kwasami są sole tworzone z kwasami, które nadają się do podawania ludziom.

Sole związków o wzorze 1 można przekształcić w wolną zasadę przez podział pomiędzy rozpuszczalnik taki, jak chlorek metylenu a wodny roztwór zasady takiej, jak wodorotlenek sodowy i odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem warstwy rozpuszczalnika.

Sposób według wynalazku wytwarzania nowych nitro-N-fenylpirydynoamin o wzorze 1, w którym Q oznacza atom wodoru, grupę $-\text{NR}^1\text{R}^2$ lub atom chloru, R¹ i R² oznaczają niższe grupy alkilowe albo razem z sąsiadującym atomem azotu tworzą heterocykliczną resztę taką jak grupa 1-ftalimidowa, 4-morfelinyłowa, 1-pirelidynyłowa, 1-piperidyłowa lub podstawiona w pozycji 4 grupa 1-piperazynyłowa, alk¹ oznacza prosty lub rozgałęziony łańcuch węglowodorowy zawierający 1-8 atomów węgla, Z oznacza atom wodoru, atom chlorowca, niższą grupę alkilową, niższą grupę alkoksylową lub grupę nitrową, Y oznacza atom wodoru lub 1-2 rodniki takie jak niższa grupa alkilowa lub niższa grupa alkoksylowa i które mogą być takie same lub różne, oraz ich soli addycyjnych z kwasami, charakteryzujące się tym, że anilinę o wzorze 2, w którym R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, a Z ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z halonitropirydyną o wzorze 3, w którym X ma wyżej podane znaczenie, a halo oznacza atom chlorowca, i otrzymuje się nitro-N-fenylpirydynoaminę o wzorze 4, w którym R, Y i Z mają wyżej podane znaczenia, po czym związek o wzorze 4, w którym R oznacza atom wodoru poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze Q-alk¹-chlorowiec, w którym Q oznacza atom wodoru, atom chlorowca lub grupę $-\text{NR}^1\text{R}^2$, przy czym R¹ i R² mają wyżej podane znaczenie, i otrzymuje się nitro-N-podstawioną-N-fenylpirydynoaminę o wzorze 1, w którym alk¹, Y i Z mają wyżej podane znaczenie, zaś Q ma znaczenie odpowiadające użytemu odczytnikowi.

Do opisanego tak w skrócie sposobu według wynalazku (patrz także schemat 1) odnoszą się również podane poniżej dalsze wyjaśnienia:

W pierwszym etapie, anilinę o wzorze 2 i pirydynę o wzorze 3 poddaje się zwykle reakcji same w temperaturze około 120°C lub wyższej tak długo, aż analiza metodą spektrometrii masowej z jonizacją chemiczną nie wykaże, że zasadniczo biorąc całkowicie nastąpiło tworzenie się nitro-N-fenylpirydynoaminy o wzorze 4. Nie wyklucza się jednak stosowania odpowiedniego nośnika. Niepodstawione aminy o wzorze 4 (R=H) odpowiednio wyodrębnia się przez ekstrakcję podziałowym rozpuszczalnikiem takim jak chlorekform i krystalizację

z wodnego roztworu zasady, a następnie rekryształizację z odpowiedniego rozpuszczalnika. Aminy podstawione grupami alkilowymi o wzorze 4 (R =niższa grupa alkilowa) wygodnie wyodrębnić się przez wytrącenie jako chlorowodorki.

W drugim etapie niepodstawione aminy o wzorze 4 (R =H) poddaje się alkiloaminowaniu albo wprowadza się rodniki, które będą prowadziły do "alkiloaminowania" przy użyciu odpowiedniego odczynnika o wzorze " Q -alk¹-chlorowiec", w którym Q oznacza atom wodoru, atom chlorowca, grupę -N(niższa grupa alkilowa)₂, grupę 1-pirolidynylową, grupę 1-piperidynylową, podstawioną w pozycji 4 grupę 1-piperazynylową, grupę 4-morfolinylową, grupę 1-ftalimidową lub grupę -N(niższa grupa alkilowa)-CO-niższa grupa alkilowa, razem z zasadą w roztworze z ogrzewaniem, zwykle w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną rozpuszczalnika, dogodnie toluenu. W reakcji tej można jako środki pomocnicze stosować wiele środków, takich jak wodorek sodowy jako zasada w aprotonowym rozpuszczalniku takim jak dimetyloformamid, wodorotlenek sodowy jako zasada w dwufazowej reakcji z zastosowaniem wody i rozpuszczalników organicznych takich jak chlorek metylenu lub toluen, bez katalizatora lub z katalizatorami przejść fazowych takimi jak wyładowanie koronowe, fale ultradźwiękowe, czwartorzędowe sole amoniowe i sole fosfoniowe. Korzystnie jako katalizatory przejść fazowych stosuje się czwartorzędowe sole amoniowe, najkorzystniej bromek tetrabutylamoniowy. Przebieg reakcji należy śledzić przy wykorzystaniu chromatografii cienkowarstwowej i/lub analizy metodą spektrometrii masowej z jonizacją chemiczną. "Alkiloaminowane" nitropirydynylofenyloaminy o wzorze 1 można oczyszczać przez przemywanie wodą, zatępienie, ponowne rozpuszczenie w rozpuszczalniku, korzystnie octanie etylu, odbarwienie węglem drzewnym, odsączenie przez złożo celitu i wytrącenie jako soli addycyjnej z kwasem, a następnie rekryształizację tej soli z odpowiedniego rozpuszczalnika. Czyste wolne zasady o wzorze 1 można otrzymywać przez podział pomiędzy rozpuszczalnik a rozcieńczony roztwór zasady i odparowanie rozpuszczalnika.

Wytwarzanie nowych związków o wzorze 1 sposobem według wynalazku przedstawiono w bardziej wyczerpujący sposób w podanych poniżej przykładach. Struktury związków zestawiono w tablicy 1. Jednakże zakres wynalazku nie ogranicza się do przedstawionych przykładów i wzorów.

P r z y k ł a d I. Wytwarzanie 3-nitro-N-fenylo-2-piprydynoaminy. Mieszaninę 15 g (0,10 mola) 2-chloro-3-nitropirydyny i 9,3 g (0,10 mola) aniliny ogrzewa się na łaźni olejowej w temperaturze około 120°C przez 30 minut. Widmo masowe próbki pobranej po 15 minutach wykazało głównie obecność tytułowego związku. Produkt podzielono pomiędzy chloroform a wodny roztwór zasady (wodorotlenku sodowego). Wodny roztwór przemyto dwukrotnie chloroformem. Ekstrakty chloroformowe przemyto raz roztworem chlorku sodu-wodorowęglan sodu, wysuszono nad siarczanem sodu, odsączono i odparowano otrzymując 21,9 g czarnego oleju, który zestala się podczas stania. To ciało stałe rozcierano w eterze naftowym przez 1 godzinę. Pozostały osad odsączono i przemyto tym samym rozpuszczalnikiem i wysuszono na powietrzu otrzymując 18,7 g produktu (wydajność 87%). Osad rekryształizowano z cykloheksanonu. Badanie widma NMR potwierdziło strukturę tytułowego związku o temperaturze topnienia 172-174°C.

Analiza elementarna:

Obliczono dla $C_{19}H_{13}N_3O_2$:	C 61,39	H 4,22	N 19,53
znaleziono:	C 61,48	H 4,19	N 19,50

P r z y k ł a d II. Wytwarzanie chlorowodorku N-metylo-3-nitro-N-fenylo-2-pirydynoaminy. Do 59 g (0,55 mola) N-metyloaniliny, mieszananej i ogrzanej do temperatury 115-120°C w atmosferze azotu dodaje się w czterech porcjach w odstępach co 15 minut 79 g (0,50 mola) 2-chloro-3-nitropirydyny. Roztopiony materiał utrzymuje się przez 1 godzinę w temperaturze 120-125°C, a następnie wylewa się do 700 ml rozcieńczonego wodnego roztworu kwasu solnego. Wytrącony osad zbiera się przez sączenie i suszy się. Otrzymane ciało stałe suszy się i rekryształizuje jako chlorowoderek z nasyconej gazowym chlorowodorem mieszaniny octan

etylu-eter etylowy, otrzymując 88,3 g produktu w postaci żółtego ciała stałego (wydajność 66%). Część rekrytalizuje się z mieszaniny octan etylu-alkohol etylowy, otrzymując żółte ciało stałe o temperaturze topnienia 181-182°C, z występowaniem przejść fazowych w zakresie 165-170°C i w temperaturze 179°C.

Analiza elementarna:

obliczono dla $C_{12}H_{12}N_3O_2Cl$:	C 54,25	H 4,55	N 15,81
znaleziono:	C 54,23	H 4,58	N 15,91

P r z y k ł a d III. Wytwarzanie N-/4-chlorofenilo/-N-metylo-3-nitro-2-pirydynoaminy. Do 90 g (0,63 mola) 4-chloro-N-metyloaniliny ogrzanej do temperatury 115-120°C, w atmosferze azotu i przy stałym mieszaniu dodaje się w czterech porcjach, w okresie 80 minut, 66,3 g (0,42 mola) 2-chloro-3-nitropirydyny. Po mieszanii mieszaniny reakcyjnej jeszcze przez 20 minut w temperaturze 115-120°C, temperaturę podnosi się do 135-140°C jeszcze na okres 20 minut. Gorący roztopiony materiał wylewa się do 700 ml 2N roztworu kwasu solnego. Zebrano 96 g czerwonego osadu, który rozpuszcza się w gorącym kwasie octowym i przekształca się w chlorowodorek dodając eter nasycony chlorowodorem. Otrzymuje się 90 g żółtego ciała stałego (wydajność 72%). Część soli rekrytalizuje się z mieszaniny octan etylu-alkohol etylowy. Przy suszeniu pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 80°C chlorowodorek dysocjuje z utworzeniem wolnej zasady związku tytułowego o temperaturze topnienia 107-110°C.

Analiza elementarna:

obliczono dla $C_{12}H_{10}N_3O_2Cl$:	C 54,66	H 3,82	N 15,94
znaleziono:	C 54,49	H 3,80	N 16,06

P r z y k ł a d IV. Wytwarzanie fumaramu N,N-dimetylo-N'-/3-nitro-2-pirydyhylo/-N'-fenylopropanodiaminy. Mieszaninę 6,45 g (0,030 mola) 3-nitro-N-fenilo-2-pirydynoaminy, 7,2 g (0,0456 mola) chlorku 3-dimetyloaminopropylu, 0,9 g bromku tetra-n-butyloamoniowego, 15 ml toluenu i 18,0 g (0,225 mola) dodawanego na końcu 50% wodorotlenku sodowego ogrzewa się przez 2 godziny w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Przeprowadzone badanie metodą chromatografii cienkowarstwowej wykazało tylko obecność śladowych ilości wyjściowej pirydynoaminy. Po odstaniu przez noc analiza spektrometrii masowej z jonizacją chemiczną wykazała obecność wolnej zasady tytułowego związku (ciężar cząsteczkowy 301 (M+1)), a nie wykazała obecności wyjściowej pirydynoaminy (ciężar cząsteczkowy 216 (M+1)). Mieszaninę rozcieńcza się wodą i toluenem. Warstwę toluenową cztery razy przemycia się wodą, suszy się i zatęża. Pozostałość rozpuszcza się w octanie etylu i roztwór odbarwia się przez gotowanie z węglem drzewnym. Roztwór sączy się następnie przez złożę celitu. Do przesączu dodaje się kwas fumarowy (0,06 mola). Następnie dodaje się alkohol etylowy, roztwór oziębia się przez pewien okres i odsącza się. Po rekrytalizacji z mieszaniny octan etylu-alkohol etylowy otrzymuje się 4,73 g produktu (wydajność 40%) o temperaturze topnienia 128-130°C.

Analiza elementarna:

obliczono dla $C_{20}H_{24}N_4O_6$:	C 57,68	H 5,81	N 13,45
znaleziono:	C 57,54	H 5,83	N 13,39.

P r z y k ł a d V. a) Etap 1 - Wytwarzanie surowej 3-nitro-N-fenilo-2-pirydynoaminy.

Do 955 g (10,3 mola) aniliny ogrzanej do temperatury 127°C dodaje się w ciągu 1,5 godziny małymi porcjami 1300 g 2-chloro-3-nitropirydyny. Mieszaninę podgrzewa się do temperatury 140-150°C na okres 1 godziny. Badanie widma NMR i widma masowego nie wykazuje obecności wyjściowej 2-chloro-3-nitropirydyny. Gorącą zawiesinę wylewa się do 10 l wody z lodem, zawierającej 175 g węgla potasowego i 130 g 50% wodorotlenku sodowego. Produkt wytrąca się w postaci ciemnych bryłek. Stały produkt zbiera się, przemycia się 6 l wody, odsącza pod próżnią i suszy przez noc w temperaturze 60°C. Produkt rozdrabnia się na pro-

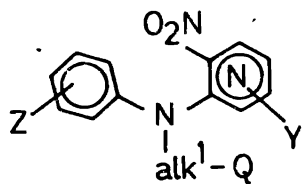
szek w mieszarce Waringa i suszy przez 4 godziny w temperaturze 140°C. Otrzymuje się 1800 g surowej 3-nitro-N-fenyl-2-pirydynoaminy w postaci ciemno zabarwionego produktu.

b) Etap 2 - Wytwarzanie roztworu surowej N,N-dimetylo-N'-(3-nitro-2-pirydynylo)-N'-fenylopropanodiaminy.

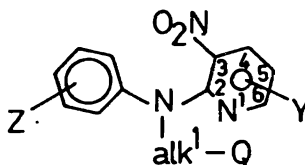
Surowy produkt z etapu 1 - 1800 g (w przybliżeniu 7,9 mola) 3-nitro-N-fenyl-2-pirydynoaminy miesza się z 1787 g (11,8 mola) chlorku 3-dimetyloaminopropylu, 3,24 l toluenu, 252,9 g (0,79 mola) bromku tetrabutylamonowego i 4715 g (58,94 mola) 50% wodorotlenku sodowego. Mieszaninę ogrzewa się i w temperaturze 94°C mieszanina gęstnieje, zaczyna tworzyć się w niej piana z energicznym wrzeniem pod chłodnicą zwrotną. Ogrzewanie przerywa się chwilowo i po upływie 15 minut podejmuje się ponownie ogrzewanie w temperaturze 104°C pod chłodnicą zwrotną przez 2 godziny. Badania metodą spektrometrii masowej wykazały, że reakcja przebiegała do końca. Mieszaninę pozostawia się do ostygnięcia, a następnie z mieszaninem dodaje się 3 litry wody. Warstwę wodną ekstrahuje się 3 litrami toluenu. Warstwy toluenowe łączy się i suszy przez mieszanie z bezwodnym siarczanem sodowym. Mieszaninę odsącza się przez złożę celitu na lejki o średniej porowatości, oddzielając na lejku czarną oleistą pozostałość. Toluenowy roztwór zatęga się otrzymując 2300 g (wydajność 97%) surowej N,N-dimetylo-N'-(3-nitro-2-pirydynylo)-N-fenylopropanodiaminy w postaci czarnego oleju.

Z a s t r z e ż e n i e p a t e n t o w e

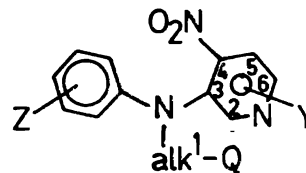
Sposób wytwarzania nowych nitro-N-fenylopirydynoamin o wzorze ogólnym 1 przedstawionym na rysunku, na którym Q oznacza atom wodoru, grupę $-NR^1R^2$ lub atom chlorowca, R^1 i R^2 oznaczają niższe grupy alkilowe albo razem z sąsiadującym atomem azotu tworzą heterocykliczną resztę taką jak grupa 1-ftalimidowa, 4-morfolinylowa, 1-pirolidynylova, 1-piperidynylova lub podstawiona w pozycji 4 grupa 1-piperazynylova, alk^1 oznacza prosty lub rozgałęziony łańcuch węglowodorowy zawierający 1-8 atomów węgla, Z oznacza atom wodoru, atom chlorowca, niższą grupę alkilową, niższą grupę alkoksylową lub grupę nitrową, Y oznacza atom wodoru lub 1-2 rodniki takie jak niższa grupa alkilowa lub niższa grupa alkoksylowa i które mogą być takie same lub różne oraz ich soli addycyjnych z kwasami, z n a m i e n n y t y m, że ogrzewa się mieszaninę aniliny o wzorze 2, w którym R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, a Z ma wyżej podane znaczenie i halonitropirydyny o wzorze 3, w którym Y ma wyżej podane znaczenie, a halo oznacza atom chlorowca, po czym otrzymany związek o wzorze 4, w którym R oznacza atom wodoru, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze Q- alk^1 -chlorowiec, w którym alk^1 ma znaczenie podane powyżej, Q oznacza atom wodoru, atom chlorowca lub grupę $-NR^1R^2$, w której R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, razem ze środkiem alkilującym i ewentualnie przekształca się wytworzone związki w ich sole addycyjne z kwasami.



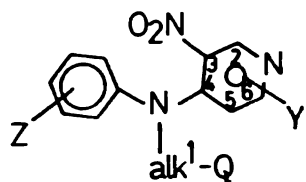
WZÓR 1



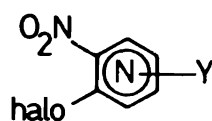
WZÓR 1w



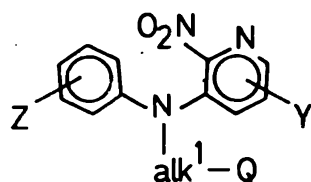
WZÓR 1x



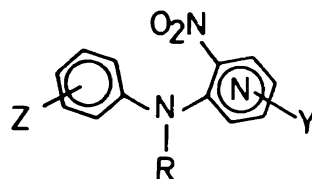
WZÓR 1y



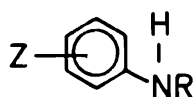
WZÓR 3



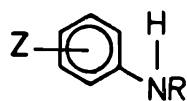
WZÓR 1z



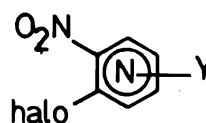
WZÓR 4



WZÓR 2

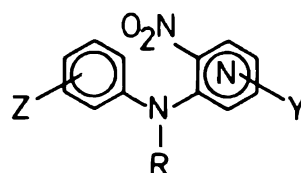


WZÓR 2



WZÓR 3

etap 1

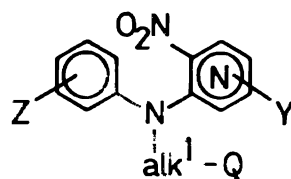


WZÓR 4

gdy R=H

reakcja z halo-alk¹-Q
zasada + katalizator
przenoszenia faz

etap 2



WZÓR 1

SCHEMAT 1