

Warszawa, 14 października 1937 r.

URZĄD PATENTOWY



007 d 31/44

RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 25370.

Kl. 12 p, 1/01.

Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel
(Bazyleja, Szwajcaria).

Sposób wytwarzania podstawionych amidów kwasów pirydyno - o - dwukarbonowych.

Zgłoszono 30 listopada 1935 r.

Udzielono 26 sierpnia 1937 r.

Pierwszeństwo: 5 grudnia 1934 r. (Szwajcaria).

Wiadomo, że dwupodstawione przy azocie amidy kwasów pirydyno - jednokarbonowych, zwłaszcza kwasu pirydyno - 3 - karbonowego, posiadają dodatnie działanie na krwiobieg i oddychanie. Przeciwnie, bis - amid dwuetylowy kwasu pirydyno - 2,5 - dwukarbonowego okazał się pod względem farmakologicznym nieczynny (Chemisches Zentralblatt 1934, II, str. 3255).

Wykryto, że przez przeprowadzenie kwasów pirydyno - o - dwukarbonowych w ich dwuamidy, podstawione alifatycznie przy azocie amidowym, otrzymuje się związki o szczególnie korzystnych właściwościach.

W celu wytworzenia omawianych podstawionych amidów kwasów pirydyno - o - dwukarbonowych można działać kwasami pirydyno - o - dwukarbonowymi lub ich pochodnymi, jak np. ich solami, estrami, haloidkami i bezwodnikami, na pierwszorzędowe lub drugorzędowe aminy alifatyczne, jak również ich sole lub na alifatyczne pochodne haloidków kwasów karbaminowych w obecności rozpuszczalników (lub w ich nieobecności), środków kondensujących, jak również środków wiążących kwasy.

Sposób według wynalazku niniejszego można również przeprowadzać w kilku stadiach wytwarzając uprzednio *N* - pod-

stawione jednoamidy kwasów pirydyno - o - dwukarbonowych i następnie przeprowadzając te związki w sposób, podany w ustępie poprzednim, w *N* - *N'* - podstawione dwuamidy. Na tej drodze udało się między innymi wytworzyć dwuamidy, których grupy amidowe są podstawione różnymi grupami alkylowymi.

Można również nowe te związki wytwarzać w ten sposób, iż amidy kwasów pirydyno - o - dwukarbonowych względnie ich związki metalowe, niepodstawione lub tylko częściowo podstawione przy azocie, traktuje się środkami alkylującymi.

Przy reakcji wolnych kwasów pirydyno - o - dwukarbonowych lub odpowiednich jednoamidów kwasów jednoamido - karbonowych z aminami stosuje się środki kondensujące, jak: haloidki fosforu, chlorek tionylu, fosgen lub pięciotlenek fosforu. Wspomniane wolne kwasy karbonowe i wolne aminy można przy tym zastąpić również ich solami.

Nowe te związki winny znaleźć zastosowanie w lecznictwie.

Przykład I. 19 części wagowych dwuchlorku kwasu pirydyno - 2, 3 - dwukarbonowego w roztworze benzenowym zadaje się ochładzając 31 częściami wagowymi dwuetyloaminy. Następnie dodaje się mocnego ługu sodowego, oddziela roztwór benzenowy, suszy go i odpędza rozpuszczalnik, jak również wolną dwuetyloaminę. Otrzymany bis - amid dwuetylowy kwasu pirydyno - 2,3 - dwukarbonowego krystalizuje się z eteru naftowego. Topnieje on w temperaturze 56 — 57°C i wrze w temperaturze 191 — 194°C pod ciśnieniem 7 mm. Bezbarwne kryształy są łatwo rozpuszczalne w wodzie i w większości rozpuszczalników organicznych z wyjątkiem eteru naftowego.

W sposób podobny można np. wytworzyć również bis - amid dwuetylowy kwasu pirydyno - 2,3 - dwukarbonowego.

Przykład II. 6 części wagowych dwu-

chlorku kwasu pirydyno - 2,3 - dwukarbonowego ogrzewa się w ciągu 2 godzin do 120°C z 7 częściami wagowymi chlorowodoru dwuetyloaminy. Ulatnia się przy tym kwas solny. Z masy reakcyjnej otrzymuje się według przykładu I bis - amid dwuetylowy kwasu pirydyno - 2,3 - dwukarbonowego.

Ten sam związek otrzymuje się również zadając sól, jak np. sól sodową lub wapniową kwasu pirydyno - o - dwukarbonowego, chlorkiem kwasu dwuetylokarbaminowego.

Przykład III. 167 części wagowych kwasu pirydyno - 2,3 - dwukarbonowego wprowadza się do 150 części wagowych dwuetyloaminy i dodaje do utworzonej soli mieszając 210 części wagowych tlenochlorku fosforowego, po czym mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w przybliżeniu do 150°. Po ukończonej przemianie masę reakcyjną rozpuszcza się w wodzie i strąca za pomocą ługów potasowcowych utworzony bis - amid dwuetylowy kwasu pirydyno - 2,3 - dwukarbonowego.

Zamiast tlenochlorku fosforowego można stosować np. pięciotlenek fosforu, chlorek tionylu lub fosgen.

Przykład IV. 30 części wagowych bezwodnika kwasu pirydyno - 2,3 - dwukarbonowego miesza się z 30 częściami wagowymi dwuetyloaminy. Otrzymaną sól dwuetyloaminową jednoamidu dwuetylowego kwasu pirydyno - 2,3 - dwukarbonowego ogrzewa się przez pewien czas z 21 częściami tlenochlorku fosforowego do 120°C. Bis - amid dwuetylowy kwasu pirydyno - 2,3 - dwukarbonowego otrzymuje się według poprzednich przykładów.

Przykład V. Do roztworu eterowego 28,5 części wagowych dwu - *n* - butyloaminy wkrapla się w obecności 30 części wagowych 30% - owego ługu sodowego w temperaturze 20°C mieszając eterowy roztwór 20,4 części wagowych dwuchlorku kwasu pirydyno - 2,3 - dwukarbonowego. Roztwór eterowy przemienia się ługiem sodo-

wym, suszy i otrzymuje zeń przez odparowanie bis - amid dwu - *n* - butylowy kwasu pirydyno - 2,3 - dwukarbonowego o punkcie topnienia 49 — 51°C i o punkcie wrzenia 203 — 203,5°C pod ciśnieniem 2 mm.

Przykład VI. Jeśli zastąpi się w przykładzie V dwubutyloaminę 19 częściami wagowymi piperydyny, wówczas tworzy się w taki sam sposób dwupiperidyl kwasu pirydyno - 2,3 - dwukarbonowego, który topnieje w temperaturze 94 — 96°C i wrze pod ciśnieniem 2 mm w temperaturze 221 — 225°C; w wodzie, jak i w większości rozpuszczalników organicznych, jest on łatwo rozpuszczalny.

Przykład VII. 19,5 części wagowych estru dwumetylowego kwasu pirydyno - 2,3 - dwukarbonowego ogrzewa się w rurze w ciągu 4 godzin do 65°C z 8 częściami wagowymi alkoholu metylowego i 21 częściami wagowymi etyloaminy. Po usunięciu alkoholu metylowego i nadmiaru etyloaminy otrzymuje się bis - amid etylowy kwasu pirydyno - 2,3 - dwukarbonowego o punkcie topnienia 99 — 101°C. Jest on łatwo rozpuszczalny w wodzie i w większości rozpuszczalników organicznych.

Taki sam związek można otrzymać również np. z dwuchlorku kwasu pirydyno - 2,3 - dwukarbonowego i etyloaminy.

Przykład VIII. Roztwór eterowy 41 części wagowych dwuchlorku kwasu pirydyno - 2,3 - dwukarbonowego wkrapla się, ochładzając, do roztworu eterowego 20 części wagowych dwumetyloaminy. Po ukończonej reakcji masę reakcyjną zadaje się ługiem, oddziela roztwór eterowy i odpędza rozpuszczalnik. Pozostałość rozpuszcza się w estrze octowym. Po dodaniu eteru naftowego bis - amid dwumetylowy kwasu pirydyno - 2,3 - dwukarbonowego wykrystalizowuje w postaci bezbarwnych płytek o punkcie topnienia 96 — 98°C; jest on łatwo rozpuszczalny w wodzie. Taki sam związek otrzymuje się również np. działaniem

dwuchlorku kwasu pirydyno - 2,3 - dwukarbonowego na roztwór wodny dwumetyloaminy.

Przykład IX. 33 części wagowych jednoamidu dwumetylowego kwasu pirydyno - 2 - karbonowo - 3 - karbonowego (wytworzonego np. działaniem kwasu solnego na opisaną w przykładzie IV jako produkt pośredni sól dwumetyloaminową jednoamidu dwumetylowego kwasu pirydyno - 2,3 - dwukarbonowego) zawiesza się w 100 częściach wagowych toluenu i miesza z 15 częściami wagowymi dwu - *n* - propylo - aminy. Następnie wkrapla się, mieszając 15 części wagowych tlenochlorku fosforowego, ogrzewa przez pewien czas do 120°C i przerabia się w sposób opisany w poprzednich przykładach. Otrzymany w ten sposób dwuamid 2 - dwu - *n* - propylo - 3 - dwumetylowy kwasu pirydyno - 2,3 - dwukarbonowego tworzy olej o punkcie wrzenia 170 — 172°C pod ciśnieniem 0,4 mm.

Przykład X. 50 części wagowych kwasu pirydyno - 3,4 - dwukarbonowego miesza się ze 132 częściami wagowymi pięciochlorku fosforowego i ogrzewa jeszcze w ciągu godziny do 100°C. Przy ochładzaniu wykrystalizowuje dwuchlorek kwasu pirydyno - 3,4 - dwukarbonowego, który odsąca się i przemywa acetonem. 30 części wagowych dwuchlorku pirydyno - 3,4 - dwukarbonowego zadaje się w roztworze eterowym 55 częściami wagowymi dwumetyloaminy i przerabia po ukończonej reakcji w sposób, opisany w przykładzie I. Otrzymany w ten sposób bis - amid (dwumetylowy) kwasu pirydyno - 3,4 - dwukarbonowego można przekrystalizować z eteru naftowego. Topnieje on w temperaturze 61 — 63°C i wrze w temperaturze 143 — 146°C pod ciśnieniem 0,3 mm. Jest on łatwo rozpuszczalny w wodzie i w większości rozpuszczalników organicznych.

Przykład XI. Jeśli w przykładzie X zastąpi się dwumetyloaminę równoważną ilością dwu - *n* - propyloaminy, wówczas

otrzymuje się w postaci oleju w sposób podobny bis - amid dwu - n - propylowy kwasu pirydino - 3,4, - dwukarbonowego, który pod ciśnieniem 0,3 mm wrze w temperaturze 180°C.

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób wytwarzania podstawionych amidów kwasów pirydino - o - dwukarbonowych, znamienny tym, że kwasami pirydino - o - dwukarbonowymi lub ich pochodnymi, jak np. ich solami, estrami, haloidkami i bezwodnikami, działa się na pierwszorzędowe lub drugorzędowe aminy alifatyczne, jak również ich sole lub na alifatyczne pochodne haloidków kwasu karbaminowego, w obecności lub w nieobecności rozpuszczalników, środków kondensu-

jących, jak również środków wiążących kwasy.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że najpierw wytwarza się w sposób sam przez się znany n - podstawione jednoamidy kwasów pirydino - o - dwukarbonowych i następnie przeprowadza je w N,N' - podstawione dwuamidy.

3. Sposób według zastrz. 1, 2, znamienny tym, że niepodstawione przy azocie lub podstawione tylko częściowo amidy kwasów pirydino - o - dwukarbonowych względnie ich związki metalowe traktuje się środkami alkylującymi.

Gesellschaft für Chemische
Industrie in Basel.

Zastępca: M. Skrzypkowski,
rzecznik patentowy.