

(19) DANMARK



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(12) PATENTSKRIFT

(11) 169505 B1

(21) Patentansøgning nr.: 3281/87

(22) Indleveringsdag: 26 jun 1987

(41) Alm. tilgængelig: 28 dec 1987

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 14 nov 1994

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 27 jun 1986 FR 8609330

(51) Int.Cl.5

C 07 D 471/04
//C 07 D 471/04,
C 07 D 221:00,
C 07 D 235:00)

(73) Patenthaver: *Synthelabo; 22, avenue Galilee; 92350 LE PLESSIS-ROBINSON, FR

(72) Opfinder: Guy *Rossey; FR, David *Long; FR

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

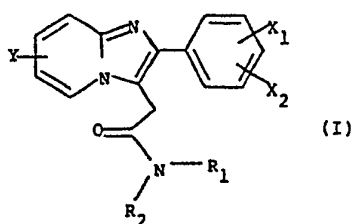
(54) Fremgangsmåde til fremstilling af imidazopyridiner og mellemprodukter til brug ved fremgangsmåden

(56) Fremdragne publikationer

3281-87

(57) Sammendrag:

Fremstilling af imidazopyridiner med formlen:



hvor: Y = H, halogen eller alkyl, X₁ og X₂ er uafhængigt H, halogen, alkoxy, alkyl, CF₃, CH₃S, CH₃SO₂ eller NO₂, og R₁ og R₂ er H eller alkyl, dog ikke begge H, ved reaktion mellem en imidazopyridin og dialkoxyacetat ved 20-100 °C i et chloreret opløsningsmiddel eller i en syre, hvorpå reaktionsproduktet chloreres, f. eks. med thionylchlorid, og tilsidst reduceres.

Fremgangsmåden fører til de ønskede forbindelser i højt udbytte og med stor renhed

Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde til fremstilling af imidazopyridiner og mellemprodukter til brug ved fremgangsmåden. Opfindelsen angår en fremgangsmåde til fremstilling af imidazopyridiner, der har den i krav 1 anførte form (I),
 5 hvori:

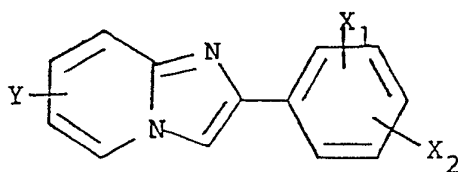
Y betegner hydrogen eller halogen eller C_1-C_4 alkyl,

X_1 og X_2 hver er uafhængigt hydrogen eller halogen, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_6 alkyl, CF_3 , CH_3S , CH_3SO_2 eller
 10 NO_2 , og

R_1 og R_2 hver uafhængigt betegner enten et hydrogenatom eller en lineær eller forgrenet C_1-C_5 alkylgruppe, idet R_1 og R_2 ikke samtidigt kan betegne hydrogen.

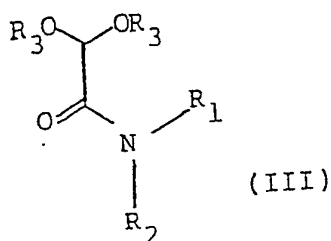
15 Disse forbindelser er nærmere beskrevet i europæisk patentskrift nr. 0 050 563 tilhørende ansøgeren.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen, er ejendommelig ved, at man omsætter en imidazopyridin med formelen (II)



(II)

20 og en forbindelse (III)



(III)

i nærvær af en syre ved en temperatur fra 20 til 100 °C i et opløsningsmiddel, f.eks. et chlorholdigt opløsningsmiddel, såsom dichlorethan eller dichlormethan, eller i en syre såsom myresyre, eddikesyre (foretrukket) propionsyre eller smørsyre. Derefter omsættes den derved opnåede forbindelse (IV) med en forbindelse, der afgiver chlor, såsom thionylchlorid, phosphorylchlorid, phosgen eller oxalylchlorid i et opløsningsmiddel, såsom dichlormethan, dichlorethan eller et andet chlore-

5 ret opløsningsmiddel, hvorpå man til sidst omsætter forbindelsen (V) med et reduktionsmiddel, såsom NaBH_4 , $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$, KBH_4 , LiBH_4 , dithionit eller derivater deraf, eller Zn/HCl på en sådan måde, at

10 man opnår forbindelsen (I), som man kan omdanne til et salt.

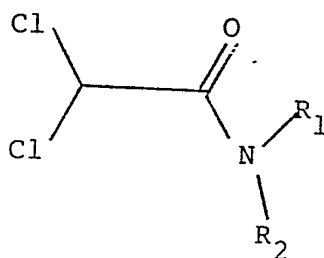
Fremgangsmåden ifølge opfindelsen gør det muligt at opnå forbindelserne (I) med et fremragende udbytte, der strækker sig fra 50-95 % og i fremragende

20 tilstande med hensyn til renheden.

Mellemprodukterne med formlerne (IV) og (V), således som de er vist i bilaget, er hidtil ukendte forbindelser og udgør en del af opfindelsen.

25 Udgangsforbindelserne med formel (II) er omtalt i litteraturen. Udgangsforbindelserne (III), i hvilke R_1 og R_2 hver uafhængigt betegner enten hydrogen eller liniære eller forgrenet C_1 - C_5 alkyl, idet R_1 og R_2 ikke begge kan være hydrogen, og hvori R_3 betegner C_1 - C_4 alkyl, er hidtil ukendte, og de kan fremstilles ud fra

30 de tilsvarende forbindelser med formlen:



hvor R_1 og R_2 har den tidligere anførte betydning, ved reaktion med et natriumalkanolat og/eller en alkanol i acetonitril.

5 Mellemprodukterne (IV) og (V) er opnået i overensstemmelse med den fremgangsmåde, er der skematisk vist i bilaget.

EKSEMPEL 1. Præparation af udgangsforbindelsen (III):
N,N-dimethyl-2,2-dimethoxy-acetamid.

1.1.N,N-dimethyl-2,2-dichlor-acetamid

10 Man anbringer i en dobbeltvægget reaktor 550 ml (5 mol) dimethylamin med styrken 40 % i vand, hvorpå man køler kappen til ca. -10 °C. Derpå tilsættes dråbe for dråbe i løbet af 4 timer 192,4 ml (2 mol) 2,2-dichlor-edikesyrechlorid. Man regulerer reaktionens temperatur
15 mellem -10 og 0 °C. Når reaktionen er afsluttet, lader man reaktionsproduktet dekantere i reaktoren, som er tungere end vandet. Dette produkt indvindes, og man ekstraherer den vandige fase med dichlormethan. De organiske faser blandes, og de vaskes for at fjerne
20 syren.

Kogepunkt: 109 °C under 15 mmHg.

1.2.N,N-dimethyl-2,2-dimethoxy-acetamid

Man anbringer i en kolbe på 500 ml 73,6 g af den ovenfor opnåede forbindelse, hvorpå man tilsætter 150 ml
25 acetonitril (CH_3CN). Derpå tilsættes ret hurtigt 180 ml (2 ækvivalenter) natriummethylat med styrken 29 % i methanol. Man opvarmer til tilbagesvalings temperaturen i 3 timer, hvorpå man afkøler. Natriumchloridet frafiltreres, opløsningsmidlerne afdampes,
30 hvorpå man genopløser (3 gange) med 50 ml t-butylmethylether (TBME) for at fjerne tilbageværende na-

triumchlorid. Blandingen genopløses i 100 ml vand, og man dekanterer. Den vandige fase inddampes til tørhed, hvorpå man genopløser med TBME, og natriumchlorid frafiltreres. De organiske faser sammenblan-

5 des, hvorpå man afdamper opløsningsmidlerne. Man opnår på denne måde reaktionsproduktet.

Kogepunkt = 101 °C (15 mmHg).

EKSEMPEL 2. N,N-di-n-propyl-2,2-dimethoxy-acetamid.

2.1. N,N-di-n-propyl-2,2-dichlor-acetamid.

10 Man omsætter i en Erlenmeyerkolbe på 50 ml 60 g dipropylamin og 40 g chloracetylchlorid ved 0 °C i 100 ml dichlormethan. Den gule opløsning vaskes med 200 ml vand, tørres og opkoncentreres. Man opnår en olie, der krystalliserer.

15 Smeltepunkt = 53 °C.

2.2. N,N-di-n-propyl-2,2-dimethoxy-acetamid

Man omsætter ved 80 °C i 50 minutter 160 mg natrium-methylat med 66,4 g af den ovenfor opnåede forbindelse i 30 ml acetonitril. Man køler og gør reaktionsblandingen sur med HCl, frafiltrerer saltene, opkoncentrerer og genopløser inddampningsresten

20 i 300 ml dichlormethan. Den organiske fase vaskes med vand, tørres og opkoncentreres. Man opnår en olie.

Kogepunkt = 140 °C (15 mmHg).

EKSEMPEL 3. 6-methyl-N,N-dimethyl-2-(4-methylphenyl)-3-imidazo[1,2-a]pyridin-acetamid.

3.1. 6-methyl-N,N-dimethyl-2-(4-methylphenyl)-3- α -hydroxy-imidazo[1,2-a]pyridin-acetamid (forbindelse IV).

5 Man anbringer i en reaktor på 2 liter, der er indrettet til azeotropisk destillation, 93 g af forbindelsen (III), hvori R_1 , R_2 og R_3 hver betegner methyl, 15,8 ml vand, 64,8 ml koncentreret eddikesyre og 15,8 ml 37 % saltsyre. Blandingen opvarmes til 43-46 °C
10 i 50 minutter.

Derpå reguleres pH til 4 - 5 med 17 g natriumacetat, og man tilsætter 850 ml 1,2-dichlorethan og 100 g 6-methyl-2(4-methylphenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin.

15 Blandingen opvarmes til tilbagesvaling i 2 timer. Under dette tidsforløb fjerner man ca. 20 ml vand ved azetropisk destillation (den azeotrope kombinations-temperatur: 78 °C).

Man bringer temperaturen til 73 °C og tilsætter dråbe for dråbe 250 ml af mættet natriumhydrogencarbonatopløsning og derpå 35 ml natriumhydroxydopløsning på en
20 sådan måde, at man regulerer pH til 7.

Herpå fjerner man opløsningsmidlet ved destillation, hvorpå man køler til 55 °C og under vakuum fjerner de sidste spor af 1,2 -dichlorethanen.

25 Man tilsætter 55 ml vand, 250 ml isopropanol og natriumhydroxydopløsning til opnåelse af pH 10, hvilket medfører udkrystallisation af reaktionsproduktet i form et fast hvidt stof.

30 Produktet afsuges, vaskes med vand og tørres under vakuum i nærvær af P_2O_5 i 6 timer. Udbyttet er 89 %.

Smeltepunkt = 174-176 °C.

3.2. 6-methyl-N,N-dimethyl-2-(4-methylphenyl)-3-*c*-chlor-imidazo[1,2-a]pyridin-acetamid, hydrochlorid (forbindelse V).

- 5 Man anbringer i en reaktor på 0,5 l 40 g af den oven for opnåede forbindelse (IV) og 180 ml 1,2-dichlor-ethan.

Blandingen opvarmes til 50 °C, og man tilsætter dråbe for dråbe i løbet af 1 time en opløsning af 11,2 ml
10 thionylchlorid i 30 ml 1,2-dichlorethan. Temperaturen hæves til 60 °C.

Derpå opvarmer man under tilbagesvaling i 1 time og 30 minutter, afkøler til 40 - 50 °C og afdamper under vakuum en del af 1,2-dichlorethanen for at afdrive over-
15 skud af SOCl₂.

Derpå tilsætter man 200 ml isopropylether og køler til 10 °C, hvorpå man omrører i 1 time og 30 minutter.

Det første stof skylles med 10 l isopropylether og tørres under vakuum i en ovn i 6 timer ved 50-60 °C.

- 20 Udbyttet er 97,6%.

Smeltepunkt = 186 °C (dekomponering).

3.3. 6-methyl-N,N-dimethyl-2-(4-methylphenyl)-3-imidazo[1,2-a]pyridin-acetamid og hemitartratet deraf (forbindelse I).

- 25 3.3.1. Man opløser i en reaktor på 1 liter 50 g af det i afsnit 3.2. opnåede hydrogenchloridsalt i 250 ml methanol.

Der på tilsætter man hurtigt i løbet af 2 - 3 minutter en opløsning af 20 g natriumborhydrid i 150 ml vand. Man fortsætter omrøringen i 1 time og 30 minutter.

5 Derpå tilsætter man 150 ml mættet natriumcarbonatopløsning og 250 ml vand for at tilvejebringe udfældningen.

Det lysebrune bundfald afsuges, vaskes grundigt med vand aftørres i ovn i 18 timer.

Udbyttet er 62 %.

10 Smeltepunkt = 194-196 °C.

3.3.2. Man opløser 25 g af forbindelsen (I) i 180 ml methanol.

Man tilsætter en opløsning af 6,1 g L-(+)-vinsyrer i 60 ml methanol.

15 Man lader henstå til krystallisation.

Udbyttet er 94 %.

Smeltepunkt = 197 °C.

EKSEMPEL 4. N,N-di-n-propyl-6-chlor-2-(4-chlorphenyl)
3-imidazo[1,2-a]pyridin-acetamid.

20 4.1. N,N-di-n-propyl-6-chlor-2-(4-chlorphenyl)-3- α -
hydroxy-imidazo[1,2-a]pyridin-acetamid.

Man omrører i 20 minutter en blanding af 56,5 ml (0,226 mol) af forbindelsen (III), i hvilken R₁ og R₂ er n-propylgrupper, og R₃ er methyl, 67 ml vand, 28 ml eddikesyre, 67 ml koncentreret saltsyre (12N), ved 50 °C.

25

Derpå tilsætter man 83,3 g (1 mol) natriumacetat og omrører i 30 minutter. Derpå tilsætter man 50 g (0,19 mol) 6-chlor-2-(4-chlorphenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin, og man omrører reaktionsblandingen ved 90 °C i 2 timer.

Efter afkøling til 20 °C lader man reaktionsproduktet udfælde ved pH 10 ved tilsætning af ca. 100 ml 10N natriumhydroxydopløsning efter 16 timers omrøring ved omgivelsernes temperatur. Bundfaldet frafiltreres, vaskes fire gange med 100 ml vand og tørres under vakuum i en ovn (70 °C, 20 mbar). Udbyttet er 93,8 %.

Smeltepunkt = 133 °C.

4.2. 6-chlor-N,N-di-n-propyl-2-(4-chlorphenyl)-3- α -chlor[imidazo-1,2-a]pyridin-acetamid

Man sætter til en opløsning af 21,6 ml (0,3 mol) thionylchlorid i 100 ml 1,2-dichlorethan en suspension af 100 g (0,237 mol) af den oven for opnåede forbindelse i 340 ml 1,2-dichlorethan.

Blandingen omrøres i 16 timer ved omgivelsernes temperatur. Derpå opvarmer og holder en temperatur på 70 °C i 1 time, indtil ophør af afgivelsen af gasarter. Derpå fjerner man 140 ml af opløsningsmidler under reduceret tryk.

Under afkøling til 10 °C tilsætter man 340 ml diisopropylether for at gennemføre udfældningen. Efter en times omrøring ved denne temperatur frafiltreres bundfaldet, det vaskes to gange med 100 ml isopropylether og tørres under vakuum (60 °C, 10 mbar) i 8 timer. Udbyttet er 75 %.

Smeltepunkt = 190 °C (dekomponering).

4.3. N,N-di-n-propyl-6-chlor-2-(4-chlorphenyl)-3-imidazo[1,2-a]pyridin-3-acetamid

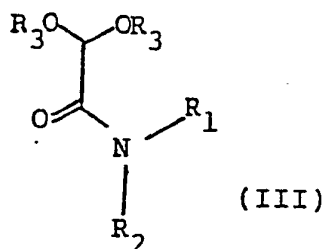
Man sætter i løbet af 22 minutter til en suspension af 50 g (0,105 mol) af den oven for opnåede forbindelse i 300 ml isopropanol en opløsning af 17 g (0,37 mol) natriumborhydrid (NaBH_4) i 400 ml vand, idet man holder temperaturen i nærheden 20 °C ved cirkulering af glycol med temperaturen -5 °C i reaktorens kappe. Efter 1 times omrøring tilsætter man 300 ml vand, man omrører påny i 1 time og frafiltrerer det faste stof, der vaskes otte gange med 150 ml vand og tre gange med 70 ml diisopropylether og tørres i en ovn i 8 timer (60 °C, 10 mbar). Udbyttet er 50 %.

Smeltepunkt = 138 - 139 °C. (polymorpf B).

Man kan fremstille andre forbindelser (I) i overensstemmelse med det samme reaktionsskema.

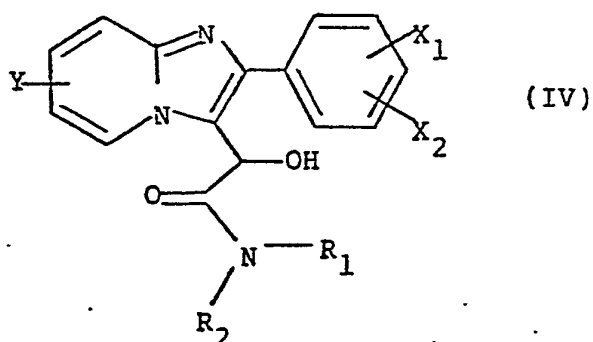
Forbindelserne (III), (IV) og (V), der er fremstillet som eksempler, er angivet i de efterfølgende tabeller:

Tabel (I)



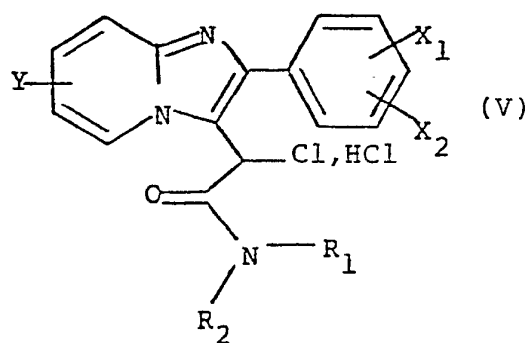
Forbin- delse	R ₁	R ₂	R ₃	Kp. (°C)
1	CH ₃	CH ₃	CH ₃	101 (15 mmHg)
2	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	CH ₃	140 (15 mmHg)
3	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	105 (14 mmHg)
4	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	135 (13 mmHg)

Tabel (II)



Forbin- delse	Y	X ₁	X ₂	R ₁	R ₂	SmD. (°C)
1	6-CH ₃	4-Cl	H	CH ₃	CH ₃	234
2	6-Cl	4-Cl	H	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	130-132
3	8-CH ₃	4-Cl	H	CH ₃	CH ₃	191-192
4	6-CH ₃	4-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	174-175
5	6-CH ₃	3-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	191-192

Tabel (III)

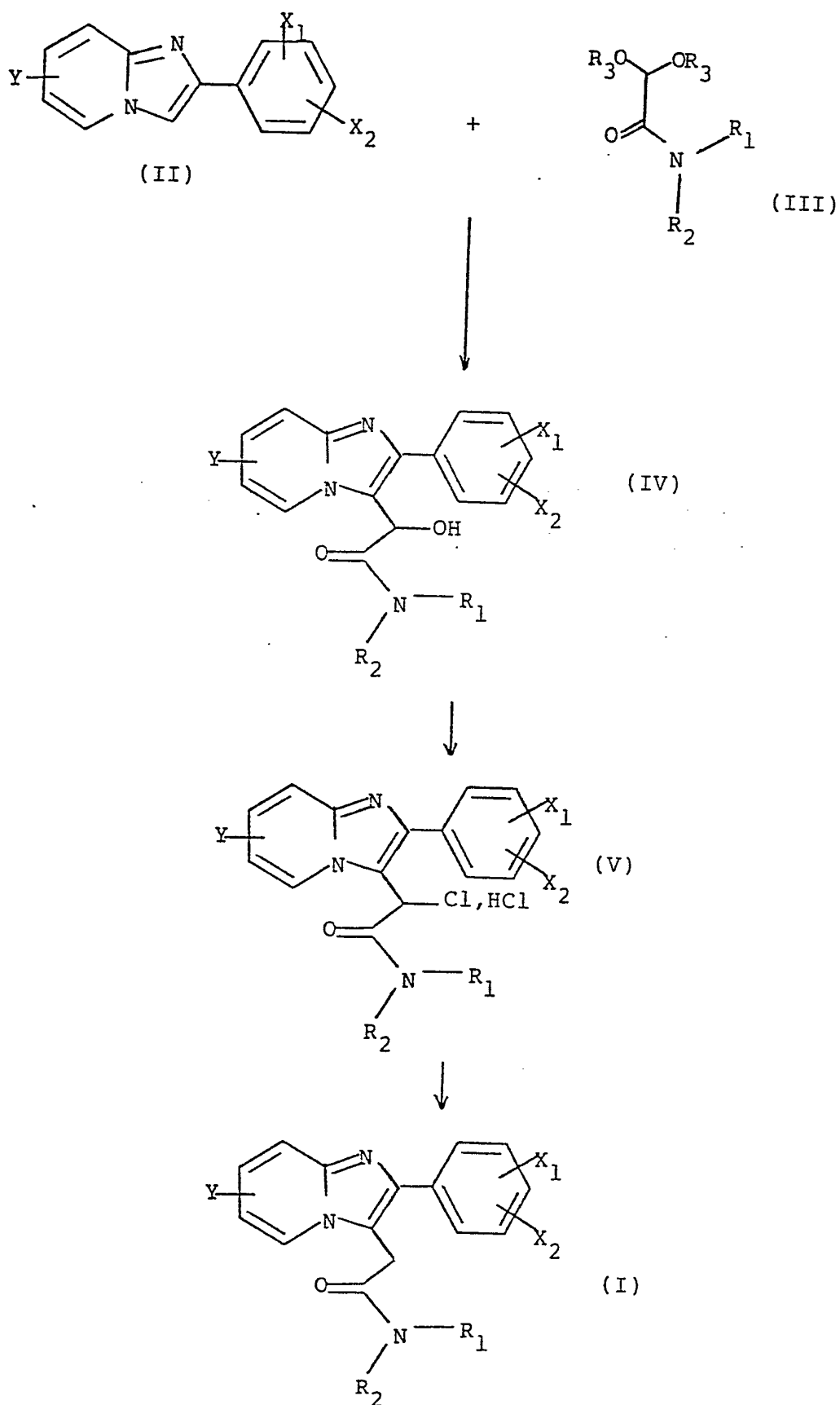


Forbin- delse	Y	X ₁	X ₂	R ₁	R ₂	Smp. (C°)
1	6-CH ₃	4-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	186(dekomp)
2	6-Cl	4-Cl	H	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	190(dekomp)

12

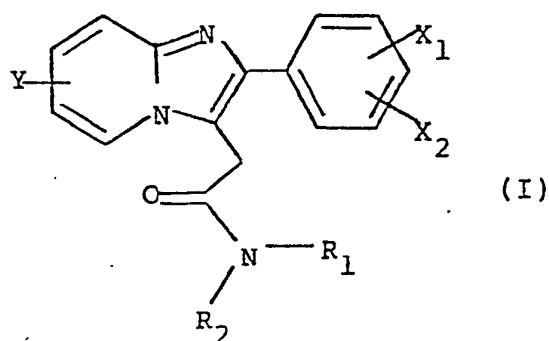
Reaktionsskema

Bilag



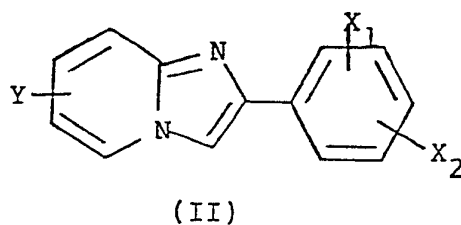
P a t e n t k r a v:

1. Fremgangsmåde til fremstilling af imidazopyridiner
med den almene formel

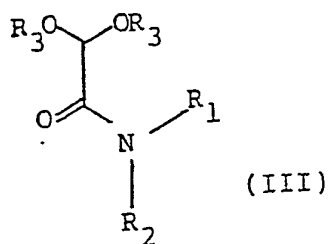


hvor: Y betegner hydrogen, halogen eller C_1 - C_4 alkyl,
5 X_1 og X_2 hver uafhængigt betegner hydrogen, halogen,
 C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_6 alkyl, CF_3 , CH_3S , CH_3SO_2 eller NO_2 ,
og

R_1 og R_2 hver uafhængigt betegner enten hydrogen eller
lineært eller forgrenet C_1 - C_5 alkyl, idet R_1 og R_2 ik-
10 ke samtidigt kan være hydrogen, k e n d e t e g n e t . v e d ,
at man ved en temperatur på 20-100 °C i et chloreret
opløsningsmiddel eller i en syre omsætter en imidazo-
pyridin med formelen:

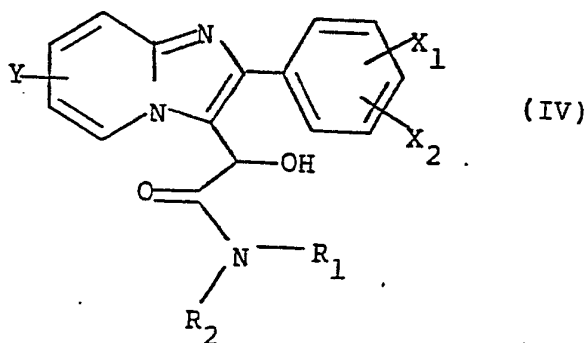


med en forbindelse med formelen:

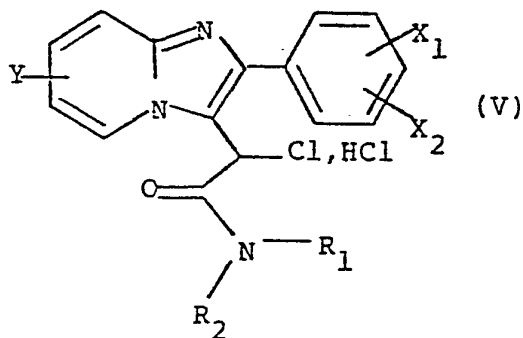


hvor R_3 er en C_1 - C_4 alkylgruppe, idet de øvrige grupper Y , X_1 , X_2 , R_1 og R_2 har den i kravets indledning anførte betydning, hvorpå man i et chloreret opløsningsmiddel omsætter den dannede forbindelse med formlen:

5



med en forbindelse, der afgiver chlor, og at man derpå omsætter den dannede forbindelse med formlen:

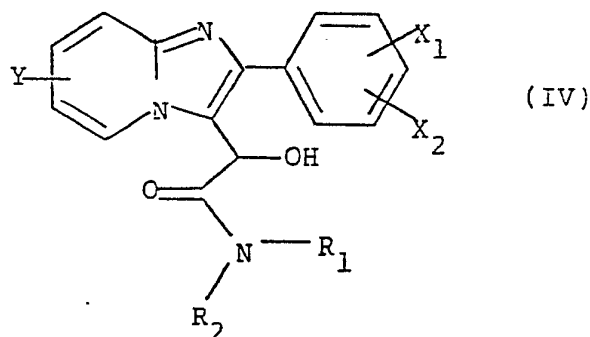


med et reduktionsmiddel til opnåelse af en forbindelse med formlen (I), som om ønsket omdannes til et salt deraf.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendt ved, at det anvendte reduktionsmiddel er NaBH_4 , LiBH_4 , $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$, et dithionit eller derivater deraf, eller blandingen Zn/HCl .

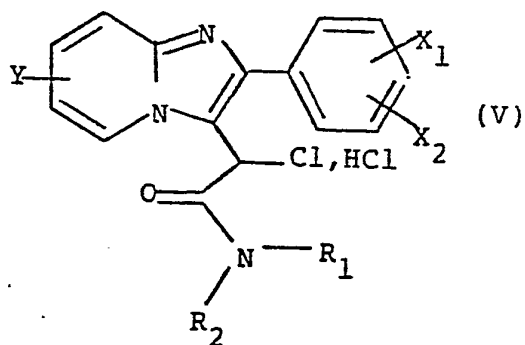
3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendt ved, at den anvendte forbindelse, som afgiver chlor, er thionylchlorid, phosphorylchlorid, phosgen eller oxalylchlorid.

4. Syntesemellemprodukter, kendt ved, at de har formlen:



hvor: Y betegner hydrogen, halogen eller C_1 - C_4 alkyl, X_1 og X_2 hver uafhængigt betegner hydrogen, halogen, C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_6 alkyl, CF_3 , CH_3S , CH_3SO_2 eller NO_2 og R_1 og R_2 hver uafhængigt betegner enten hydrogen eller lineær eller forgrenet C_1 - C_5 alkyl, idet R_1 og R_2 ikke begge kan være hydrogen.

5. Syntesemellemprodukter, k e n d e t e g n e t ved,
at de har formelen:



5 hvori: Y betegner hydrogen, halogen eller C_1 - C_4 alkyl,
 X_1 og X_2 betegner hver uafhængigt hydrogen eller halo-
gen, C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_6 alkyl, CF_3 , CH_3S , CH_3SO_2 eller
 NO_2 , og R_1 og R_2 hver uafhængigt betegner hydrogen el-
ler lineær eller forgrenet C_1 - C_5 alkyl, idet dog R_1 og
 R_2 ikke begge to kan være hydrogen.