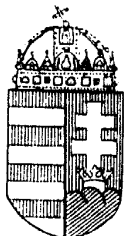


(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

201 307 B

(22) Bejelentés napja: 1988.06.29.

(33) JP

(32) 1987.06.29.

(31) 161899/87

(21) 3370/88

(51) Int Cl⁵

C 07 D 213/89

(41) (42) Közzététel napja: 1989.04.28.

(45) Megadás meghírdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990.10.28. SZKV 90/10.

(72) Feltaláló:

Kato, Masayasu Hyogo (JP)

(73) Szabadalmas:

Takeda Chemical Industries Ltd. Osaka (JP)

(54) ELJÁRÁS ALKOXICSOPORTTAL HELYETTESÍTETT PIRIDIN-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

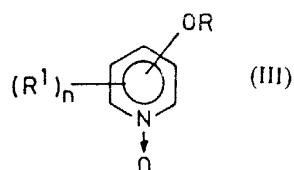
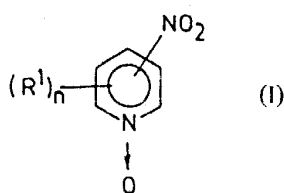
(57) KIVONAT

A (III) általános képletű vegyületek előállítására egy (I) általános képletű vegyületet egy (II) általános képletű vegyülettel reagáltatnak fázisátvitel katalizátor és bázis jelenlétében. A képletekben

R jelentése 4- vagy 6-helyzetű, adott esetben halogénatommal vagy fenilcsoporttal helyettesített 1-8 szénatomos alkilcsoport, vagy fenilcsoport,

R¹ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, halogénatom vagy karboxilcsoport, n értéke 0, 1 vagy 2.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek gyógyhatású anyagok szintézisének értékes közbelső termékei.



A leírás terjedelme: 5 oldal, 1 ábra

HU 201 307 B

A találmány tárgya eljárás a (III) általános képletű, alkoxicsoporttal helyettesített piridinszármazékok előállítására.

Az alkoxicsoporttal helyettesített nitrogénartalmú heteroaromás vegyületek gyógyszerek szintézisnek hasznos kiindulási anyagai. Az említett vegyületek körén belül például az alkoxi-piridin-1-oxidok a fekélyellenes szerekként alkalmazott 2-(2-piridil-metil-szulfonil)-benzimidazol-származékok és a 2-(2-piridil-metil-tio)-benzimidazol-származékok előnyös kiindulási anyagai (lásd a 4 255 431 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban, a 45 200, 74 341, 80 602, 5129, 174 726 és 175 464 számú európai szabadalmi publikációkban és a 2 134 523A számú közzétett nagy-britanniai szabadalmi bejelentésben).

Ismeretes, hogy alkoxi-piridin-1-oxidok előállíthatók nitro-piridin-1-oxidnak alkohollal, bázis jelenlétében való reagáltatással. Megemlíthetjük például a 4-metoxi-piridin-1-oxid előállítását, amelyet 4-nitro-piridin-1-oxidnak nátrium-metoxiddal metanolban való reagáltatásával végeznek (lásd: Yakugaku Zasshi, 63, 265 /1943/); a 4-etoxi-piridin-1-oxid előállítását, amelyet 4-nitro-piridin-1-oxidnak etanolal kálium-karbonát jelenlétében emelt hőmérsékleten való reagáltatásával végeznek (lásd a 69 126 számú német demokratikus köztársaságbeli szabadalmi leírásban); valamint a 2,3-dimetil-4-(2,2,3,3-tetrafluor-propoxi)-piridin-1-oxid előállítását, amelyet 2,3-dimetil-piridin-1-oxidnak 2,2,3,3-tetrafluor-propanollal terc-butoxi-káliummal emelt hőmérsékleten való reagáltatásával végeznek (lásd a 174 726 számú európai szabadalmi publikációt).

Ezen eljárások végrehajtásánál azonban problémák jelentkeznek, például a kiindulási anyag vagy a termék bomlása jelentős, a hozam alacsony vagy a reakcióidő rendkívül hosszú (20–50 óra).

Törekvésünk arra irányult, hogy olyan eljárást fejlesszünk ki a (III) általános képletű, alkoxicsoporttal helyettesített piridinszármazéknak nitrocsoporttal helyettesített piridinszármazékokból való előállítására, amelynek hozama jó, és a reakcióideje rövid. Azt találtuk, hogy ha egy viszonylag gyenge bázist, például kálium-karbonátot alkalmazunk fázistranszfer katalizátor jelenlétében, jó hozammal és rövid reakcióidő alatt nyerhetünk nitrocsoporttal helyettesített nitrogénartalmú heteroaromás vegyületekből alkoxicsoporttal helyettesített nitrogénartalmú heteroaromás vegyületeket.

A találmány szerint a (III) általános képletű helyettesített piridinszármazékokat – a képletben

R jelentése 4- vagy 6-helyzetű, adott esetben halogénatommal vagy fenilcsoporttal helyettesített 1–8 szénatomos alkilcsoport vagy feilcsoport,

R¹ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, halogénatom vagy karboxilcsoport,

n értéke 0, 1 vagy 2 –

az (I) általános képletű, nitrocsoporttal helyettesített piridinszármazék

R¹ és n jelentése az előzőekben megadott – (II) általános képletű vegyülettel –

R jelentése az előzőekben megadott,

M jelentése hidrogénatom vagy alkálifématom – fázistranszfer katalizátor és bázis jelenlétében

való reagáltatásával nyerjük.

Az R helyettesítőben adott esetben előfordul halogénatom például klór- vagy fluoratom.

A következőkben a találmány szerinti eljárás részletesen mutatjuk be.

A (III) általános képletű alkoxi-piridin-1-oxidok – a képletben a helyettesítők jelentése az előzőekben megadott, és amennyiben n értéke 2, az R¹ helyettesítők lehetnek azonosak vagy különbözőek – előállítására egy (I) általános képletű nitro-piridin-1-oxidot – R¹ és n jelentése az előzőekben megadott – egy (II) általános képletű vegyülettel reagáltatunk fázistranszfer katalizátor és bázis jelenlétében.

Az előző képletekben az R¹ helyettesítőként előforduló halogénatom lehet például klór- vagy fluoratom. Az (I) és (III) általános képletű vegyületekben az R¹ helyettesítő vagy helyettesítők előnyösen 2- és/vagy 3-helyzetűek a piridin-oxid-magon.

Az R helyettesítő helyén álló alkilcsoport lehet 1–8 szénatomos, előnyösen 1–4 szénatomos. Az R helyén álló halogénezett alkilcsoport halogénatomja lehet fluor-, bróm-, klór- vagy jódatom, ezek közül előnyös a fluoratom jelentése. A halogénezett alkilcsoport alkil-része 1–8 szénatomos, előnyösen 1–5 szénatomos. Különösen előnyös halogénezett alkil helyettesítők azok az 1–5 szénatomos alkilcsoportok, amelyek 3–8 fluoratommal helyettesítettek, például a trifluor-metil-csoport, a 2,2,2-trifluor-etil-csoport, a 2,2,3,3,3-pentafluor-propil-csoport, a 2,2,3,3-tetrafluor-propil-csoport, az 1-(trifluor-metil)-2,2,2-trifluor-etil-csoport, a 2,2,3,3,4,4,4-heptafluor-butyl-csoport, és a 2,2,3,3,4,4,5,5-oktafluor-pentil-csoport.

Az (III) általános képletű vegyületek közül különösen előnyös az a vegyület, amelyben R¹ jelentése metilcsoport, n értéke 2, R jelentése 2,2-trifluor-etil-csoport és az R¹ helyettesítők a 2- és a 3-helyzetben vannak.

Az ROM általános képletű vegyület M jelölésű alkálifém helyettesítője lehet például lítium, nátrium vagy kálium, előnyös jelentése nátrium.

A találmány szerinti eljárásban bázisként alkalmazhatunk többek között alkálifémeket, például lítiumot, nátriumot vagy káliumot, alkálifém-hidrideket, például nátrium-hidridet vagy kálium-hidridet, alkoholátokat, például terc-butoxi-káliumot és propoxi-nátriumot, alkálifém-karbonátokat és -hidrogén-karbonátokat, például kálium-karbonátot, nátrium-karbonátot, kálium-hidrogén-karbonátot és nátrium-hidrogén-karbonátot, valamint alkálifém-hidroxidokat, például nátrium-hidroxidot vagy kálium-hidroxidot. A bázisok közül előnyösek az alkálifém-karbonátok és -hidrogén-karbonátok, például a kálium-karbonát, a nátrium-karbonát, a kálium-hidrogén-karbonát és a nátrium-hidrogén-karbonát. A bázisokat 1 mól nitro-piridin-1-oxidra számítva általában 1–10 mól, előnyösen 1–3 mól mennyiségben alkalmazzuk. Az alkalmazott mennyiséget azonban nem korlátozzuk az előzőekben említetteknek.

A találmány szerinti eljárásban alkalmazott fázistranszfer katalizátorok lehetnek például kvaterner ammóniumsók, így tetrabutil-ammónium-klorid és benzil-tributil-ammónium-klorid; kvaterner

foszóniumsók, így tetrabutil-foszónium-klorid és tetrafenil-foszónium-borimid; konoaéterek, így di-benzo-18-korona-6 és di-klohexil-18-korona-6; és kriptátok például [2,2,2]-kriptát. A fázistranszfer katalizátor közül előnyösek a kvaterner ammóniumsók, például a tetrabutil-ammónium-bromid és a benzil-tributil-ammónium-klorid. A fázistranszfer katalizátorokat alkalmazhatjuk önmagukban vagy egymással elegyítve. A fázistranszfer katalizátort a nitro-piridin-1-oxidra számítva általában 1–20 mól%, előnyösen 5–10 mól% mennyiségben alkalmazzuk. A bázis mennyisége azonban nem korlátozódik erre a tartományra.

A találmány szerinti eljárásban oldószerként alkalmazhatjuk például az ROH általános képletű vegyületeket, ahol R jelentése az előzőekben megadott, továbbá éterek, például tetrahidrofurán és dioxánt; ketonokat, például acetont és metil-etilketont; acetonitrilt, dimetil-formamidot, vagy hexametil-foszorsav-triamidot. Előnyösen azonban önmagában az ROH általános képletű alkoholt, acetont vagy acetonitrilt alkalmazunk. Ezek az oldószerek alkalmazhatók önmagukban vagy egymással elegyítve. Ha kvaterner ammóniumsót alkalmazunk vizes oldata formájában, a reakciórendszerben kevés víz lehet jelen. Az oldószert általában 0,5–5 ml, előnyösen 1–2 ml mennyiségben alkalmazzuk 1 mmól nitro-piridin-1-oxidra számítva. Az oldószert alkalmazott mennyisége azonban nem korlátozódik erre a tartományra.

A reagáltatást igen tág hőmérsékleti tartományban elvégezhetjük, kezdve a jégűtés hőmérsékletétől az alkalmazott oldószert forráspontját megközelítő hőmérsékletig, általában szobahőmérséklet és az oldószert forráspontjához közeli hőmérséklet közötti tartományban végezzük. A reagáltatás időtartama általában 1–15 óra, előnyösen 5–10 óra, de nem korlátozódik erre a tartományra.

A reagáltatást követően a kapott alkoxi-piridin-1-oxidokat izolálhatjuk és tisztíthatjuk, a szilárd anyag eltávolítása és a visszamaradó oldat bepárlása után szokásos eljárásokat, például átkristályosítást vagy kromatográfiát alkalmazunk.

A következőkben az (I) általános képletű kiindulási anyag előállítását írjuk le.

Az (I) általános képletű vegyületek közül azok, amelyekben n értéke 0, ismertek (lásd az Arnold Weissberger és mtsai, The Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2. rész, 97-153. oldal, Interscience Publishers, Inc., New York 1961. szakirodalmi helyen), míg azok, amelyekben n értéke 1 vagy 2, vagy ugyancsak az említett irodalmi helyen szerepelnek, vagy előállíthatók az említett irodalmi helyen leírt módon R¹ helyettesítő bevitelével módosított piridin-1-oxidok nitrálásával.

A találmány szerinti eljárás alkalmazásával a (III) általános képletű vegyületek jó hozammal, rövid reakcióidővel állíthatók elő.

A következőkben a találmányt példákkal mutatjuk be.

1. Példa

5 g 2,3-dimetil-4-nitro-piridin-1-oxidot 30 ml metanolban oldunk. Az oldathoz 0,5 g tetrabutil-ammónium-bromidot és 5,6 g kálium-hidrogén-karbo-

nátot adunk, és az elegyet visszafolyatós hűtő alatt keverés mellett 10 órán át forraljuk (80–85 °C). Ezután a reakcióelegyből a szilárd anyagot kiszűrjük, a szűrletet bepároljuk és 100 g szilikagéllel töltött oszlopra visszük. Eluensként metanol és diklór-metán 1:9 arányú elegyét alkalmazzuk, a terméket etil-acetát és hexán elegyből átkristályosítjuk. Így 4,3 g fehér 2,3-dimetil-4-metoxi-piridin-1-oxidot nyerünk. A kapott termék olvadáspontja 85–86 °C.

2. Példa

A következőkben felsorolt alkoxi-piridin-1-oxidokat az 1. példa szerinti eljárással állítjuk elő.

A (III) általános képletben)

n	R ¹	R	Olvadáspont (°C)
0		4-CH ₃	80-82
20	0	4-C ₂ H ₅	125-126
1	2-CH ₃	4-CH ₃	85-86
1	2-CH ₃	4-C ₂ H ₅	77-78
1	2-Cl	4-CH ₃	99-100
1	2-COOH	4-CH ₃	142-144

3. Példa

5 g 2,3-dimetil-4-nitro-piridin-1-oxidot 50 ml acetonitrilben oldunk. Az oldathoz hozzáadunk 8,7 ml 2,2,2-trifluor-etanolt, 1 ml 50%-os vizes benzil-tributil-ammónium-klorid-oldatot és 12 g kálium-karbonátot, majd az elegyet 80–85 °C hőmérsékleten tartjuk keverés mellett 8 órán át. Az elegyből ezután a szilárd anyagot kiszűrjük, a szűrletet bepároljuk és 100 g szilikagéllal töltött oszlopra visszük. Eluensként metanol és diklór-metán 1:9 arányú elegyét alkalmazzuk, a terméket etil-acetát és hexán elegyből átkristályosítjuk. Így 6,3 g 2,3-dimetil-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-1-oxidot nyerünk fehér tük formájában.

Op.: 138–139 °C.

4. Példa

A következő alkoxi-piridin-1-oxidokat a 3. példában leírt eljárás szerint állítjuk elő.

A (III) általános képletben)

n	R ¹	R	Olvadáspont (°C)
50	2	2-CH ₃ , 3-CH ₃	6-CH ₂ CF ₃ 65-66
2	2-CH ₃ , 3-CH ₃	4-CH(CH ₃) ₂	olajos termék*
0	4-CH ₂ CF ₃		148-150
0	4-CH ₂ O		159-161
55	1	2-CH ₃ 4-0	161-162

(hidrogén-klorid)

*)IR abszorpciós spektrum (tisztán): fő abszorpciós csúcsok: 2960, 1615 és 1250 (cm⁻¹)

5. Példa

5 g 2,3-dimetil-4-nitro-piridin-1-oxidot 30 ml acetonitrilben oldunk. Az oldathoz hozzáadunk 8,7 ml 2,2,2-trifluor-etanolt, 0,5 g tetrabutil-ammónium-bromidot és 8,2 g kálium-karbonátot, és az

ve, hogy a fázistranszfer katalizátort az (I) általános képletű vegyületre számított 1–20 mól% mennyiségben alkalmazzuk.

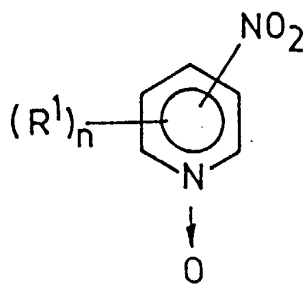
8. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a bázist az (I) általános képletű vegyület 1 móljára számítva 1–10 mól mennyiségben alkal-

mazzuk.

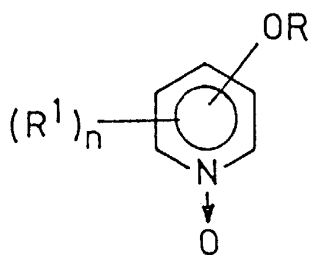
9. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2,3-dimetil-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-1-oxid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy 2,3-dimetil-4-nitro-piridin-1-oxidot reagáltatunk 2,2,2-trifluor-etanollal.

ROM

(II)



(I)



(III)

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
Felelős kiadó: dr. Szvoboda Gabriella

KÓDEX