[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 213/50 (2006.01)
C07D 213/51 (2006.01)
C07D 213/38 (2006.01)
C07D 213/53 (2006.01)

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480003478.4

[45] 授权公告日 2008 年 6 月 11 日

[11] 授权公告号 CN 100393701C

[22] 申请日 2004.1.27
[21] 申请号 200480003478.4
[30] 优先权
[32] 2003.2.11 [33] DE [31] 10305391.3
[86] 国际申请 PCT/EP2004/000640 2004.1.27
[87] 国际公布 WO2004/072026 英 2004.8.26
[85] 进入国家阶段日期 2005.8.4
[73] 专利权人 塞诺菲 - 安万特德国有限公司
地址 德国法兰克福
[72] 发明人 H - W · 费莱明 G · 科布
J · 米勒 - 莱哈尔 W · 韦伯
[56] 参考文献
EP0291673A1 1988.11.23

Chloramphenicol analogs. IDL - 2 - Dichloroacetamido - 1 - (4 - pyridyl) - 1,3 - propanediol. VAN DER MEER, S. ET AL:. RECUEIL DES TRAVAUX CHEMIQUES DES PAYS. BAS ET DE LA BELGIQUE,, Vol. 72 . 1953

Design of Potent Non - Thiourea H3 - Receptor HistamineAntagonists. GANELLIN, C. ROBIN ET AL:. J. Med. Chem. , Vol. 38 No. 17. 1995
审查员 欧 存
[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
代理人 刘金辉 隗永良

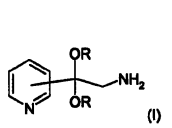
权利要求书 5 页 说明书 10 页

[54] 发明名称

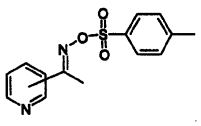
制备吡啶取代的氨基缩酮衍生物的方法

[57] 摘要

本发明涉及一种制备式(I)的 1 - (吡啶基) - 1, 1 - 二烷氧基 - 2 - 氨基乙烷衍生物的有效方法，该方法可以高纯度和高产率以及游离碱的形式制备式(I)的化合物，而不需以固体分离从安全角度看为关键产物的式(XI)的乙酰基吡啶肟。

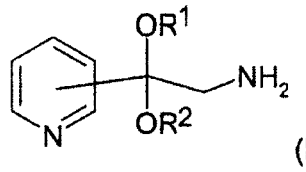


(I)



(XI)

1. 一种制备式(I)的 1-(吡啶基)-1,1-二烷氧基-1-氨基乙烷衍生物的方法:

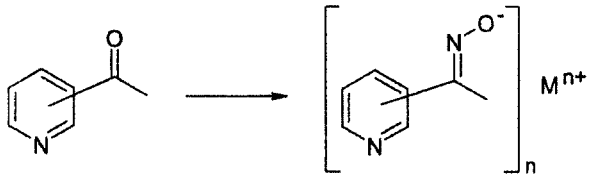


(I)

其中 R^1 和 R^2 各自独立地为(C_1-C_6)烷基，其中烷基可以是直链或支化的，或其中 R^1 和 R^2 与氧原子一起形成其中 R^1 和 R^2 一起为(C_2-C_4)亚烷基的环状缩酮，且其中吡啶基团在 2-、3-或 4-位被取代，

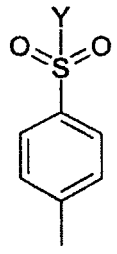
该方法包括:

在工艺步骤(a)中，在加入包含 M^{n+} 的无机碱下使用羟铵化合物水溶液或羟胺水溶液将式(V)的乙酰基吡啶转化成式(IX)的乙酰基吡啶肟金属盐，其中 n 为 1 或 2 且 M^{n+} 为碱金属或碱土金属离子:



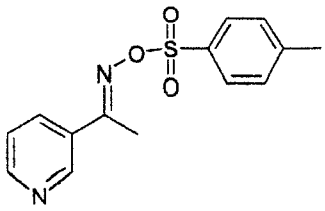
(V) (IX)

在工艺步骤(b)中，使式(IX)的乙酰基吡啶金属盐与含有离去基团 Y 的对甲苯磺酸衍生物(X)在水不混溶性或微水溶性或水不溶性的溶剂中的溶液反应:



(X)

其中 Y 为 F、Cl 或 Br，得到式(XI)的乙酰基吡啶甲苯磺酰肟:



(XI)

该反应在水和所述溶剂的两相混合物中进行，任选使用一种或多种相转移催化剂，

以及在工艺步骤(c)中，通过将式(XI)的乙酰基吡啶甲苯磺酰肟加入碱金属醇盐、碱金属氢氧化物、碱土金属醇盐或碱土金属氢氧化物和醇的混合物中将式(XI)化合物转化成式(I)的化合物，其中"醇盐"是指 R^1O^-和/或 R^2O^-且其中醇是指 R^1OH 和/或 R^2OH，以及 R^1 和 R^2 各自如对式(I)化合物所定义，以及对于各工艺步骤(a)-(c)独立地连续或分批进行该方法。

2. 如权利要求 1 所要求的方法，其中吡啶基在 3-位被取代。

3. 如权利要求 1 或 2 所要求的方法，其中 R^1 和 R^2 各自为(C_1-C_6)烷基。

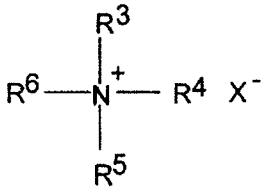
4. 如权利要求 1 所要求的方法，其中在工艺步骤(a)中使用羟胺、盐酸羟铵或硫酸羟铵。

5. 如权利要求 1 所要求的方法，其中在工艺步骤(a)中，M^{n+}是指 Li^+、Na^+、K^+或 Ca^{2+}。

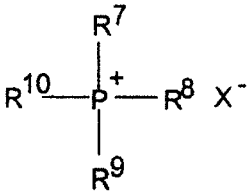
6. 如权利要求 1 所要求的方法，其中在工艺步骤(a)中，包含 M^{n+}的无机碱是氢氧化锂、氢氧化钠、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钾、碳酸钾或氢氧化钙。

7. 如权利要求 1 所要求的方法，其中在工艺步骤(b)中，离去基团 Y 是 Cl。

8. 如权利要求 1 所要求的方法，其中在工艺步骤(b)中，所述相转移催化剂为式(XII)的季铵盐或式(XIII)的鏻盐：



(XII)



(XIII)

其中 R^3-R^{10}相同或不同且各自独立地为：

a) 直链或支化的(C_1-C_{20})烷基，

b) 苄基，或

c) 苯基，和

X^-为阴离子。

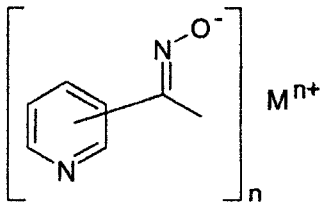
9. 如权利要求 8 所要求的方法，其中 X^-为氟离子、氯离子、溴离子、碘离子、氢氧根离子、硫酸氢根离子、四氟硼酸根离子、乙酸根离子、三氟甲磺酸根离子、硝酸根离子、六氟锑酸根离子。

10. 如权利要求 9 所要求的方法，其中所述相转移催化剂为甲基三丁基氯化铵。

11. 如权利要求 1 所要求的方法，其中在工艺步骤(c)中使用氢氧化锂、甲醇锂、乙醇锂、氢氧化钠、甲醇钠、乙醇钠、氢氧化钾、甲醇钾、乙醇钾、氢氧化铯、甲醇铯或乙醇铯。

12. 如权利要求 1 所要求的方法，其中在工艺步骤(c)中不预先干燥而使用式(XI)的乙酰基吡啶甲苯磺酰肟。

13. 制备式(IX)的乙酰基吡啶肟金属盐的方法:

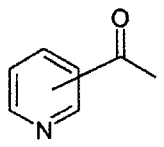


(IX)

其中 n 为 1 或 2 和 M^{n+}为碱金属离子或碱土金属离子，且其中吡啶基在 2-、3-或 4-位被取代，

该方法包括:

使用羟胺水溶液或羟铵化合物水溶液在加入包含 M^{n+}的无机碱下将式(V)的乙酰基吡啶:



(V)

转化成式(IX)的乙酰基吡啶肟金属盐，

并连续或分批进行该方法。

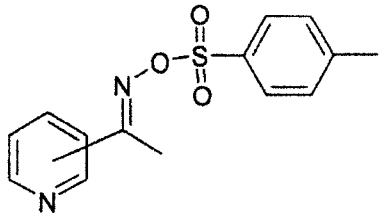
14. 如权利要求 13 所要求的方法，其中吡啶基在 3-位被取代。

15. 如权利要求 13 或 14 所要求的方法，其中 M^{n+}为 Li^+、Na^+、K^+或 Ca^{2+}。

16. 如权利要求 13 所要求的方法，其中所述包含 M^{n+}的无机碱为氢氧化锂、氢氧化钠、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钾、碳酸钾或氢氧化钙。

17. 如权利要求 13 所要求的方法，其连续进行。

18. 一种制备式(XI)化合物的方法：

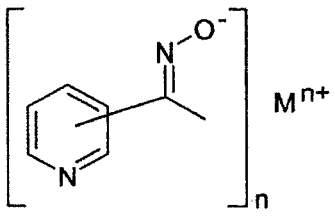


(XI)

其中吡啶基在 2-、3-或 4-位被取代，

该方法包括：

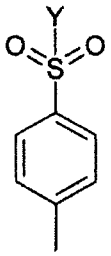
使式(IX)的乙酰基吡啶金属盐：



(IX)

其中 n 为 1 或 2 和 M^{n+}为碱金属离子或碱土金属离子，

与含有离去基团 Y 的对甲苯磺酸衍生物(X)在水不溶性或微水溶性的溶剂中的溶液反应：



(X)

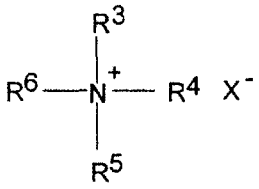
其中 Y 为 F、Cl 或 Br，得到式(XI)的乙酰基吡啶甲苯磺酰肟，

该反应在水和水不溶性溶剂的两相混合物中进行且任选使用一种或多种

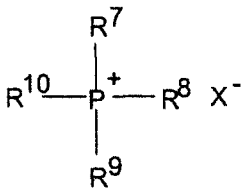
相转移催化剂，

并连续或分批进行该方法。

19. 如权利要求 18 所要求的方法，该方法使用一种或多种相转移催化剂进行，其中所述相转移催化剂为式(XII)的季铵盐或式(XIII)的鏻盐：



(XII)



(XIII)

其中 R^3-R^{10} 相同或不同且各自独立地为：

a) 直链或支化的(C_1-C_{20})烷基，

b) 苄基，或

c) 苯基，和

X^-为阴离子。

20. 如权利要求 19 所要求的方法，其中 X^-为氟离子、氯离子、溴离子、碘离子、氢氧根离子、硫酸氢根离子、四氟硼酸根离子、乙酸根离子、三氟甲磺酸根离子、硝酸根离子、六氟锑酸根离子。

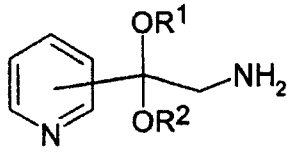
21. 如权利要求 20 所要求的方法，其中所述相转移催化剂为甲基三丁基氯化铵。

22. 如权利要求 18 或 19 所要求的方法，其中吡啶基在 3-位被取代。

23. 如权利要求 18 所要求的方法，其连续进行。

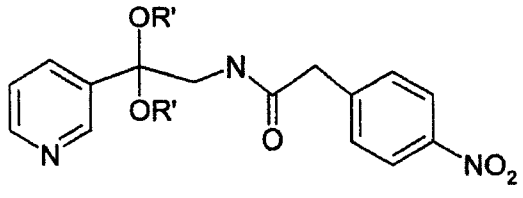
制备吡啶取代的氨基缩酮衍生物的方法

本发明提供了一种制备式(I)的吡啶基取代的二烷氧基氨基乙烷衍生物的方法以及在本发明方法中的中间体。



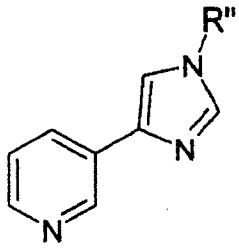
(I)

式(I)化合物是制备药物活性成分中的中间体。例如美国专利 5,792,871 描述了其中吡啶基团在3位被取代且R'为(C_1-C_3)烷基的式(I)化合物的衍生物的合成。根据 US 5,792,871，可以由这些衍生物开始得到式(II)化合物。



(II)

此外，式(I)化合物用作制备式(III)的吡啶基咪唑衍生物的结构单元(J. Am. Soc.，1938，753-755):



(III)

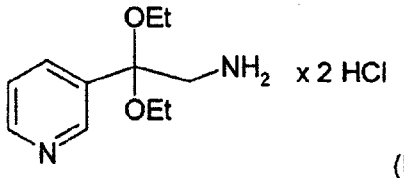
其中 R"为 H、SH。

式(III)的吡啶基咪唑衍生物又用于制备新的大环内酯抗生素，例如泰利霉素(US 5,635,485)。

制备式(I)化合物的已知方法基于在醇溶液中碱金属醇盐对酮肟的对甲苯磺酸酯的作用，例如式(I)的氨基缩酮衍生物以中间体存在于环状氨基酮的制备中(F. Möller: Amine durch Umlagerungsreaktionen(Neber-

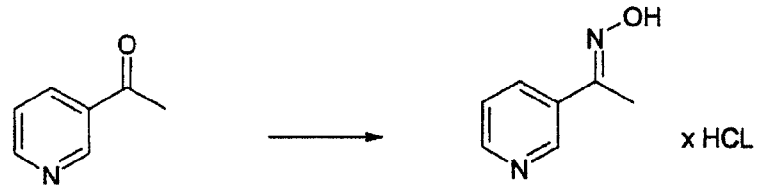
Umlagerung)[重排反应生成的胺(内布重排)]，Houben-Weyl 11/1：Stickstoffverbindungen II[氮化合物 II] (1957)，第 903-905 页)。

式(I)的 1-(吡啶基)-1,1-二烷氧基-2-氨基乙烷衍生物的制备描述于美国专利 5,792,871 中，其使用通过下列三步方法的式(IV)的 1-(3-吡啶基)-1,1-二乙氧基-2-氨基乙烷二盐酸盐作为实例：



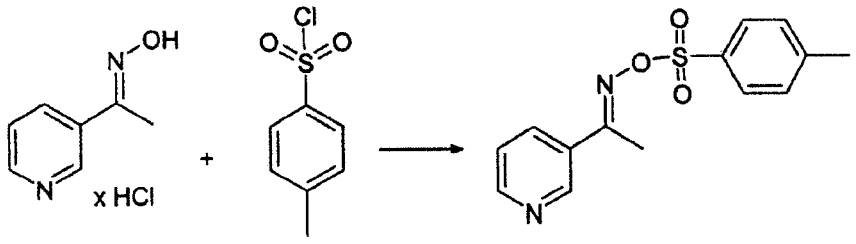
(IV)

在该方法中，式(V)的 3-乙酰基吡啶首先在甲醇中用盐酸羟铵肟化。所得式(VI)的 3-乙酰基吡啶肟通过溶剂变化转换成吡啶并通过多个蒸馏程序以及还加入新鲜吡啶(水含量<5mol%)而干燥。



(V) (VI)

另外，肟化直接在吡啶中进行并以相同方式进行干燥。然后使所得式(VI)的 3-乙酰基吡啶肟盐酸盐和吡啶的混合物与式(VII)的甲苯磺酰氯反应，得到式(VIII)的 3-乙酰基吡啶甲苯磺酰肟，后者以与水的混合物沉淀并分离。



(VI) (VII) (VIII)

然后使所得式(VIII)的甲苯磺酰肟与乙醇钾在乙醇中以内布重排反应，得到氨基缩酮。所得对甲苯磺酸钾盐在用甲基叔丁基醚稀释后过滤并将滤过的溶液与溶于醚中的氯化氢混合。这使得式(IV)的 1-(3-吡啶基)-1,1-二乙氧基-2-氨基乙烷二盐酸盐以橙色固体沉淀。

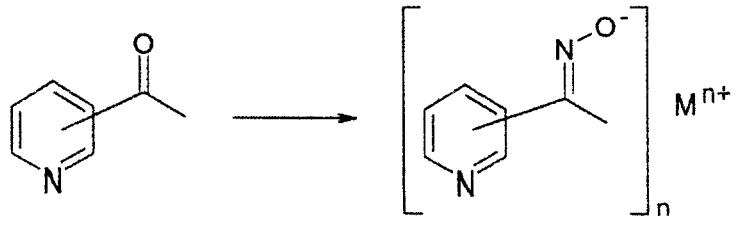
根据 US 5,792,871，所分离产物的纯度由于未知杂质的存在仅能借助 ^{1}H 和 ^{13}C NMR 数据估计为>95%。为了进一步反应，将氨基缩酮二盐酸盐(IV)悬浮于水中并与氢氧化钠溶液混合，以制备进一步偶联反应所需的游离碱形式的氨基缩酮。

上述方法对按比例扩大到工业规模具有一些缺点：首先，所得中间体各自必须通过蒸馏程序干燥。其次，式(VIII)的 3-乙酰基吡啶甲苯磺酰肼中间体在室温以上长期储存时非常容易分解而释放出大量能量(3-乙酰基吡啶甲苯磺酰肼的分解能约为 1000J/g，还参见 F. Möller: Amine durch Umlagerungsreaktionen(Neber-Umlagerung)，Houben-Weyl 11/1：Stickstoffverbindungen II(1957)，第 903-905 页中有关甲苯磺酰酮肟酯储存的警告)。第三，以此方式制备的 1-(3-吡啶基)-1,1-二乙氧基-2-氨基乙烷二盐酸盐(IV)被副产物所污染，这一点由强烈着色所证实。第四，为了获得游离 1-(3-吡啶基)-1,1-二乙氧基-2-氨基乙烷，分离的盐(IV)必须在额外步骤中用辅助碱释放。第五，在该方法过程中通常要变换溶剂。然后溶剂混合物必须再次非常昂贵地处理，这导致环境污染。

本发明的目的是找到一种合成式(I)化合物的更有效率和更安全的方法。

本发明因此提供了一种制备式(I)的 1-吡啶基-1,1-二烷氧基-2-氨基乙烷衍生物的方法，其中 R^1 和 R^2 各自独立地为(C_1-C_6)烷基，其中烷基可以是直链或支化的，或其中 R^1 和 R^2 与氧原子一起形成其中 R^1 和 R^2 一起为(C_2-C_4)亚烷基的环状缩酮，且其中吡啶基在 2-、3-或 4-位，优选在 3-位被取代，该方法包括：

在工艺步骤(a)中，在同时或随后加入包含 M^{n+} 的无机碱下使用羟铵化合物水溶液如盐酸羟铵或硫酸羟铵或羟胺水溶液将式(V)的乙酰基吡啶转化成式(IX)的乙酰基吡啶肟金属盐，其中 n 为 1 或 2 且 n=1 时 M^{n+} 为碱金属离子或 n=2 时为碱土金属离子，优选 Li^+、Na^+、K^+ 或 Ca^{2+}。



(V) (IX)

R^1 和 R^2 优选各自为(C_1-C_6)烷基。特别优选 R^1 和 R^2 相同且各自为(C_1-C_6)烷基。(C_1-C_6)烷基例如为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或正己基。

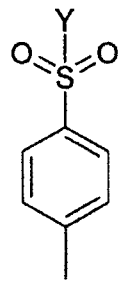
含有(C_2-C_4)亚烷基的环状缩酮例如为[1,3]二氧戊环或[1,3]二噁烷基团。

该制备可以通过单组分或多组分计量加料而分批或连续进行。可以溶液或悬浮液分离或进一步加工式(IX)化合物。

M^{n+}例如为 Li^+、Na^+、K^+或 Ca^{2+}。包含 M^{n+}的无机碱例如为碱金属或碱土金属氢氧化物，碱金属或碱土金属碳酸盐或碱金属或碱土金属碳酸氢盐或其混合物，优选氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、碳酸钠、碳酸氢钠或碳酸钾。

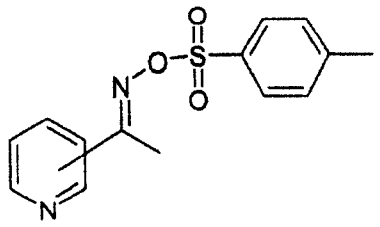
对于 100mol 乙酰基吡啶，优选使用 98-120mol 羟胺或羟铵化合物，更优选 99-101mol；以及还有 200-300mol 包含 M^+的无机碱，更优选 200-220mol，或者 100-150mol 包含 M^{2+}的无机碱，更优选 100-110mol。

在工艺步骤(b)中，使式(IX)的乙酰基吡啶金属盐的水溶液、含水悬浮液或分离固体与含有离去基团 Y 的对甲苯磺酸衍生物(X)在水不溶性或微水溶性的合适溶剂中的溶液反应：



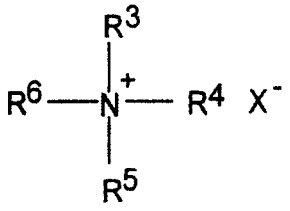
(X)

其中 Y 为 F、Cl 或 Br，优选 Cl，得到式(XI)的乙酰基吡啶甲苯磺酰肟：

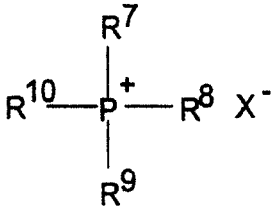


(XI)

该反应在水和合适的水不溶性溶剂的两相混合物中进行，且该反应任选使用一种或多种相转移催化剂进行，所述催化剂例如为季铵或鏻盐，优选式(XII)的季铵盐或式(XIII)的鏻盐或式(XII)或式(XIII)的盐的水合物：



(XII)



(XIII)

其中 R^3-R^{10}相同或不同且各自独立地为：

a) 直链或支化的(C_1-C_{20})烷基，

b) 苄基，或

c) 苯基，和

X^-为阴离子，例如氟离子、氯离子、溴离子、碘离子、氢氧根离子、硫酸氢根离子、四氟硼酸根离子、乙酸根离子、三氟甲磺酸根离子、硝酸根离子、六氟锑酸根离子。

在两相混合物中的反应优选使用一种或多种相转移催化剂来进行，但也可以不使用相转移催化剂而进行。

工艺步骤(b)可以分批或连续进行，优选连续进行，此时将从安全角度看是关键的式(XI)化合物的浓度保持在低水平。然后通过相分离的常规方法分离所得溶剂和水相的混合物。水相含有溶解的所用金属盐。将水相供入生物净化中。任选地，随后可以用合适的水不溶性溶剂将水相洗涤一次或多次并合并溶剂相和进一步一起加工。溶剂相含有式(XI)化合物。

在工艺步骤(b)中，对于 100mol 式(IX)的 3-乙酰基吡啶肟盐，优选使用 0.1-50mol，优选 0.2-10mol 的相转移催化剂。

式(XII)的季铵盐的实例是四甲基溴化铵，四甲基氯化铵，四乙基氯化

铵，正丁基三乙基氯化铵，甲基三异丙基氯化铵，甲基三正丁基氯化铵(Aliquat® 175)，甲基三正丁基溴化铵，甲基三正丁基硫酸氢铵，甲基四正丁基氯化铵，甲基三正辛基氯化铵(Aliquat® 336)，甲基正辛基氢氧化铵，甲基三辛基氯化铵，甲基三辛基氢氧化铵，二甲基苄基(C8 - C18)烷基氯化铵，四正丙基氯化铵，三乙基己基氯化铵，三乙基正辛基氯化铵，三乙基正辛基溴化铵，三乙基正癸基溴化铵，三乙基正十六烷基溴化铵，苯基三乙基氯化铵，乙基三正辛基溴化铵，四正丁基氯化铵，四正丁基溴化铵，四正丁基氯化铵，四正丁基硫酸氢铵，四甲基碘化铵，四甲基氢氧化铵五水合物，四甲基氢氧化铵，甲基三乙基溴化铵，四甲基氯化铵一水合物，四甲基溴化铵，四甲基碘化铵，四甲基四氟硼酸铵，(正己基)三甲基溴化铵，苯基三甲基氯化铵，苯基三甲基碘化铵，苄基三甲基氯化铵，苄基三甲基碘化铵，苄基三甲基氢氧化铵，(正辛基)三甲基溴化铵，(正壬基)三甲基溴化铵，四正丙基溴化铵，苯基三乙基碘化铵，(正癸基)三甲基溴化铵，苄基三乙基氯化铵，苄基三乙基溴化铵，苄基三乙基四氟硼酸铵，苄基三乙基氢氧化铵，(正十二烷基)三甲基氯化铵，(正十二烷基)三甲基溴化铵，苄基三正丙基氯化铵，四正丁基溴化铵，四正丁基碘化铵，四正丁基乙酸铵，四正丁基硫酸氢铵，四正丁基氢氧化铵，四正丁基三氟甲磺酸铵，(正十四烷基)三甲基氯化铵，(正十四烷基)三甲基溴化铵，(正十六烷基)三甲基溴化铵，四正戊基氯化铵，四正戊基碘化铵，苄基三正丁基氯化铵，苄基三正丁基溴化铵，(正十六烷基)氯化吡啶鎓一水合物，(正十六烷基)溴化吡啶鎓一水合物，四正己基溴化铵，四正己基硫酸氢铵，四正辛基溴化铵，四正十二烷基碘化铵或四正十二烷基硝酸铵。

式(XIII)的鏻盐的实例是四正丁基氯化鏻，四苯基溴化鏻，甲基三正辛基氯化鏻，甲基三苯基溴化鏻，乙基三正辛基溴化鏻，四正丁基溴化鏻，四苯基氯化鏻，四苯基碘化鏻，四苯基六氟锑酸鏻，四苯基四氟硼酸鏻，(正十六烷基)三正丁基溴化鏻或三苯基甲基三苯基氯化鏻。

水不溶混性或微水溶性或水不溶性的合适溶剂例如是脂族或芳族烃类，其未被取代或被一个或多个(C_1-C_4)烷基如甲基，或一个或多个选自氟、氯和溴的取代基取代，优选甲苯、二甲苯(纯异构体或异构体混合物)、乙

苯、庚烷或二氯甲烷。还合适的是上述合适溶剂的混合物。

对于 1mol 对甲苯磺酸衍生物(X)，优选使用 0.6-1.1kg 合适溶剂。在 100mol 式(IX)的乙酰基吡啶肟盐的反应中，优选使用 99-150mol，更优选 100-110mol 对甲苯磺酸衍生物(X)。

术语两相混合物指两种液相－包含乙酰基吡啶肟盐(IX)的水相和包含对甲苯磺酸衍生物(X)的溶剂相－的混合物。当使用相转移催化剂时，该催化剂可以存在于水相或溶剂相中，或分配于两相之间。通过分批或连续工艺操作的常规方法搅拌和/或混合两相混合物，从而确保各相的良好分布。

在工艺步骤(b)中的反应温度在分批程序中优选为 0-50°C，更优选 5-30°C，在连续程序中该温度为 0-60°C，更优选 5-40°C。

在工艺步骤(c)中，将包含式(XI)的乙酰基吡啶甲苯磺酰肟的溶剂相在干燥后或在没有预先干燥下计量加入碱金属醇盐、碱金属氢氧化物、碱土金属醇盐或碱土金属氢氧化物和醇的混合物中，其中“醇盐”是指 R^1O^-和/或 R^2O^-且其中醇是指 R^1OH 和/或 R^2OH，以及 R^1 和 R^2 如式(I)化合物中所定义，并转化成式(I)的 1-(吡啶基)-1,1-二烷氧基-2-氨基乙烷衍生物。

在工艺步骤(c)中，对于 100mol 式(XI)的乙酰基吡啶甲苯磺酰肟，优选使用 99-500mol 碱金属醇盐，更优选 100-200mol；或 99-500mol 碱金属氢氧化物，更优选 100-300mol；或 50-250mol 碱土金属醇盐，更优选 50-100mol，或 50-250mol 碱土金属氢氧化物，更优选 50-150mol。

在工艺步骤(c)中，优选使用碱金属氢氧化物或醇盐，特别是氢氧化锂、甲醇锂、乙醇锂、氢氧化钠、甲醇钠、乙醇钠、氢氧化钾、甲醇钾、乙醇钾、氢氧化铯、甲醇铯或乙醇铯。

醇盐和/或醇的选择取决于所需烷氧基的引入。例如，为了制备 1-(吡啶基)-1,1-二甲氧基-2-氨基乙烷，使用碱金属或碱土金属甲醇盐在甲醇中的混合物或碱金属氢氧化物在甲醇中的混合物。为了制备其中 R^1 和 R^2 与氧原子一起形成环状缩酮的化合物 1-(吡啶基)-1-([1,3]二氧戊环)-2-氨基乙烷，例如使用在二醇中的碱金属氢氧化物。

对于 1mol 式(XI)的乙酰基吡啶肟甲苯磺酸盐，优选使用 0.3-3kg，优选 0.5-1.5kg 的对应醇。例如在 0-90°C，更优选 10-60°C 的温度范围内进行

转化。

在反应之后，首先蒸除一部分溶剂，以使对甲苯磺酸盐副产物在室温下沉淀出来。通过常规方法进行蒸馏。蒸除的溶剂混合物(馏出液)可以直接再用于工艺步骤(c)。

通过常规过滤方法除去对甲苯磺酸碱金属或碱土金属盐。剩余的溶剂馏分通过在大气压力或优选在减压下以常规方法蒸馏而除去。

然后通过真空蒸馏或精馏或通过由在前面的蒸馏中得到的蒸馏残余物结晶而任选以高度纯净的形式分离式(I)的氨基缩酮衍生物。例如，可以通过蒸馏提纯其中 R_1 和 R_2 各自为甲基的式(I)化合物。

真空蒸馏或精馏中的产率可以任选通过向蒸馏残余物中加入熔剂而改进。术语"熔剂"是指其粘度在受热时降低并因此改进待蒸馏残余物的流动性能，但同时沸点显著高于待蒸馏产物的液体或蜡状固体。所用熔剂例如为分子量大于 400 的聚乙二醇(例如聚乙二醇 600 或聚乙二醇 1000)，石蜡(C_nH_{2n+2}，其中 n>15)，多元醇(具有不止一个 OH 基团的醇，例如甘油)或酯，例如癸二酸二 2-乙基酯。

结晶可以通过常规方法进行，使用或不使用有机溶剂。可以使用熔体或溶剂方法。

本发明方法的优点首先是以高纯度和非常良好的产率直接分离游离碱形式的式(I)化合物；其次，选择的反应条件允许以连续程序进行肟化和甲苯磺酰化反应，这总是仅产生少量与安全相关的式(XI)的中间体，而不需以固体形式分离从安全角度看关键的乙酰基吡啶甲苯磺酰肟，因为在短的延迟时间之后，它们直接在连续设备中转化成式(I)的氨基缩酮，后者从安全角度看并不关键；第三，式(I)化合物以高纯度(大于 97%)和产率(基于所用乙酰基吡啶大于 75%)以游离碱形式并以适合工业规模的方式制备；第四，以纯净形式或以混合物形式使用可以直接再用于该方法中的溶剂，从而使对环境的影响保持很小。

实施例 1:

制备 1-(3-吡啶基)-1,1-二甲氧基-2-氨基乙烷，方法 1

1(a) 在反应器中使 174g 40%盐酸羟铵溶液、121g 3-乙酰基吡啶和

245g 33%氢氧化钠溶液以 3 组分计量加入方式在 15-25°C 的温度范围内反应。使所得 3-乙酰基吡啶肟的钠盐溶液与 2g 甲基三丁基氯化铵反应。

1(b) 然后使该溶液在连续方法(经由带有部分排料的静态混合器的再循环方法)中与 193g 对甲苯磺酰氯和 655g 甲苯的溶液反应，直到内部温度为 35-38°C。然后将所得两相混合物通过分离区并将溶剂相与水相分离。

1(c) 使溶剂相直接流入 940g 甲醇(或来自第一次溶剂蒸馏的甲醇/甲苯混合物，见下)和 216g 30%甲醇钠溶液的初始加料溶液中。温度保持在 20-40°C 范围内。使反应溶液继续反应另外 5-10 小时。在 70-90°C 和大气压力下以与甲苯的共沸混合物从反应混合物中蒸出甲醇(第一次溶剂蒸馏)。该共沸溶剂混合物可以再用于上述反应中(见上)。在蒸馏之后，将蒸馏残余物冷却至 25°C，随后滤出对甲苯磺酸钠盐并用 85g 甲苯洗涤。然后通过在减压(约 100-200 毫巴)下蒸馏浓缩滤液直到内部温度为约 120-130°C。然后，将 10-20g 聚乙二醇 600 加入蒸馏残余物中并经由短柱在 1-10 毫巴和 100-160°C 的内部蒸发器温度下以水清澈液体蒸出 1-(3-吡啶基)-1,1-二甲氧基-2-氨基乙烷。得到 157.3g 1-(3-吡啶基)-1,1-二甲氧基-2-氨基乙烷，纯度为 98-99%(通过滴定、HPLC-MS 和 NMR 而与参比标准对比测定)。这对应于产率为理论值的 85%，基于所用 3-乙酰基吡啶。

实施例 2:

制备 1-(3-吡啶基)-1,1-二甲氧基-2-氨基乙烷，方法 2

2(a) 在反应器中使 174g 40%盐酸羟铵溶液、121g 3-乙酰基吡啶和 245g 33%氢氧化钠溶液以 3 组分计量加入方式在 15-25°C 的温度下进行反应。向所得 3-乙酰基吡啶肟的钠盐溶液中加入 2g 甲基三丁基氯化铵。

2(b) 然后使该溶液在连续方法(经由带有部分排料的静态混合器的再循环方法)中与 193g 对甲苯磺酰氯和 655g 甲苯的溶液反应，直到内部温度为 35-38°C。然后使所得两相混合物通过分离区并将溶剂相与水相分离。

2(c) 使溶剂相直接流入 940g 甲醇(或来自第一次溶剂蒸馏的甲醇/甲苯混合物，见下)和 48g 氢氧化钠的初始加料溶液中。温度保持为 20-40°C。使该反应溶液继续反应另外 5-10 小时。以与甲苯的共沸混合物从反应混合物中蒸出甲醇(第一次溶剂蒸馏)。该共沸溶剂混合物可以再用于上述反应

中(见上)。在蒸馏之后，将蒸馏残余物冷却至 25°C，然后滤出对甲苯磺酸钠盐并用 85g 甲苯洗涤。然后通过在减压(约 100-200 毫巴)下蒸馏而浓缩滤液直到内部温度为约 120-130°C。然后，将 10-20g 聚乙二醇 600 加入蒸馏残余物中并经由短柱在 1-10 毫巴和 100-160°C 的内部蒸发器温度下以水清澈液体蒸出 1-(3-吡啶基)-1,1-二甲氧基-2-氨基乙烷。得到 148g 1-(3-吡啶基)-1,1-二甲氧基-2-氨基乙烷，纯度为 98-99%(通过滴定、HPLC-MS 和 NMR 而与参比标准对比测定)。这对应于产率为理论值的 80%，基于所用 3-乙酰基吡啶。