

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT



(11) 157488 B

(21) Patentansøgning nr.: 2242/83

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 213/50

C 07 D 213/85

(22) Indleveringsdag: 19 maj 1983

(41) Alm. tilgængelig: 25 nov 1983

(44) Fremlagt: 15 jan 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 24 maj 1982 US 381062 24 maj 1982 US 381162 03 mar 1983 US 471961

(71) Ansøger: *STERLING DRUG INC.; 90 Park Avenue; New York, New York, US

(72) Opfinder: Karl Olaf *Gelotte; US, Baldev *Singh; US

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

(54) 2-Alkoxy-1-(pyridinyl)ethenylalkylketoner samt fremgangsmåde til fremstilling af 1,2-dihydro-6-alkyl-2-oxo-5-(pyridinyl)nicotinonitriler ud fra disse

(56) Fremdragne publikationer

US pat. nr. 2824121

(57) Sammendrag:

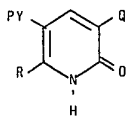
hvor R, R' og PY er som ovenfor, hvorefter denne omsættes med cyanoacetamid eller malonimid i nærværelse af et basisk kondenserende middel, og reaktionsblandingen neutraliseres.

Forbindelserne med formel III er cardiotoniske lægemidler.

2-(Alkoxy)-1-(pyridinyl)ethenylalkylketonerne og salte heraf er mellemprodukter.

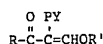
2242-83

1,2-Dihydro-6-(lavere-alkyl)-2-oxo-5-(pyridinyl)nicotinonitriler- eller nicotinamider med formel III



III

hvor R og R' hver er alkyl, PY er eventuelt substitueret 4- eller 3-pyridinyl, og Q er cyano eller carbamyl, fremstilles ved omsætning af pyridinylmethylalkylketon med tri(lavere-alkyl)orthoformiat, eddikesyreanhydrid og eddikesyre til fremstilling af 2-(lavere-alkoxy)-1-(pyridinyl)ethenylalkylketon med formel II,



II

DK 157488 B

Den foreliggende opfindelse angår 2-alkoxy-1-(pyridinyl)ethenylalkylketoner samt en fremgangsmåde til fremstilling af 1,2-dihydro-6-(lavere alkyl)-2-oxo-5-(pyridinyl)nicotinonitriler, der er cardiotonisk aktive forbindelser, idet førstnævnte forbindelser er mellemprodukter ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

US patentskrift nr. 4 313 951 omhandler bl.a. fremgangsmåden til fremstilling af en 1,2-dihydro-6-(lavere alkyl)-2-oxo-5-(pyridinyl)nicotinonitril ved først at omsætte en pyridinylmethyl lavere alkylketon med dimethylformamid-di-(lavere alkyl)acetal til fremstilling af en 1-(pyridinyl)-2-(dimethylamino)ethenyl lavere alkylketon, hvorefter ketonen omsættes med cyanoacetamid og reaktionsblandingen syrnes. Samme fremgangsmåde er omhandlet i US patentskrift nr. 4 276 293.

US patentskrift nr. 4 223 149 omhandler fremgangsmåden til fremstilling af en 1,2-dihydro-2-oxo-5-(pyridinyl)nicotinonitril ved omsætning af α -(pyridinyl)- β -[di-(lavere alkyl)amino]-acrolein med malononitril i en lavere alkanol.

US patentskrift nr. 2 824 121 omhandler en forbedret fremgangsmåde til fremstilling af "oxyalkylidenforbindelser" under anvendelse af en svagt sur forbindelse som katalytisk middel f.eks. zinkchlorid, idet fremgangsmåden er særlig værdifuld ved fremstilling af ethoxymethylenmalonsyrediethylester ved omsætning af diethylmalonat og triethylorthoformiat i nærværelse af eddikesyreanhydrid og katalytiske mængder af zinkchlorid.

Mezheritskii et al., Russian Chemical Reviews 42 (5), 392, 399-402 og 410 (1973) har i en oversigtsartikel betegnet "The Properties of Orthoesters and Their Applications in Organic Syntheses" et afsnit (side 399-402)

"VIII. Reactions of Orthoesters with Substances Containing An Active Methylene Group". Her er bl.a. omtalt omsætningen af diethylmalonat med triethylorthoformiat ved opvarmning af reaktanterne i nærværelse af
5
overskud af eddikesyreanhydrid til fremstilling af diethylethoxymethylenmalonat.

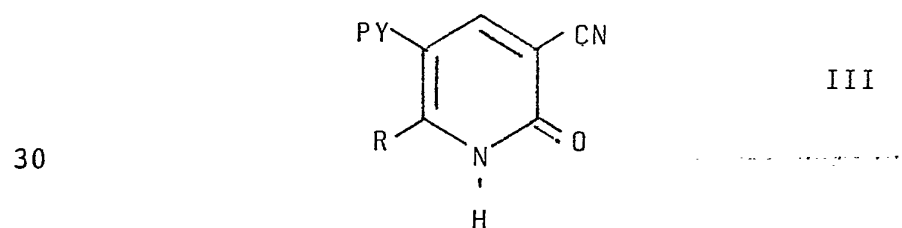
US patentskrift nr. 4 347 363 omhandler en fremgangsmåde til fremstilling af 1,2-dihydro-6-methyl-2-oxo-5-(pyridinyl)nicotinonitriler ved omsætning af en pyridinylmethylmethylketon med ethoxymethylenmalononitril.
10

2-(lavere alkoxy)-1-(pyridinyl)ethenyl lavere alkylketonerne ifølge opfindelsen har den almene formel II
15



hvor R og R' begge betegner lavere alkyl, og PY betegner 4- eller 3-pyridinyl eller 4- eller 3-pyridinyl med
20
1 eller 2 lavere alkylsubstituentter.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen til fremstilling af 1,2-dihydro-6-(lavere alkyl)-2-oxo-5-(pyridinyl)nicotinonitrilerne) med den almene formel III
25

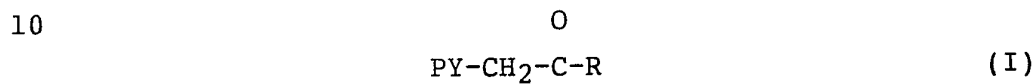


hvor R og PY er som omtalt ovenfor, er ejendommelig ved, at en forbindelse med formlen II omsættes med cyanoacetamid i nærværelse af et basisk kondenserende middel, og
35
reaktionsblandingen neutraliseres, hvorefter den frem-

stillede forbindelse eventuelt omdannes til et syreadditionssalt deraf. Substituerede nicotinonitriler fremstillet som beskrevet ovenfor og deres cardiotoniske anvendelse er omhandlet i ovennævnte US patentskrift nr.

5 4 313 951.

Forbindelserne med formlen II fremstilles ved omsætning af pyridinylmethyl lavere alkylketon med formlen



med tri-(lavere alkyl)orthoformiat, eddikesyreanhydrid og eddikesyre til fremstilling af 2-(lavere alkoxy)-1-(pyridinyl)-ethenyl lavere alkylketon med formlen II

15



20 I foretrukne udførelsesformer omsættes 4 (eller 3) pyridinylmethylmethylketon først med triethyl- eller trimethylorthoformiat, eddikesyreanhydrid og eddikesyre til fremstilling af 2-ethoxy (eller methoxy)-1-(4- eller 3-pyridinyl)ethenylmethyl (eller ethyl)-keton, sidstnævnte

25 keton omsættes herefter med cyanoacetamid i nærværelse af mindst én molær ækvivalent mængde alkalimetahydroxid pr. mol cyanoacetamid i lavere alkanol, og reaktionsblandingen neutraliseres herefter til frembringelse af 1,2-dihydro-6-methyl (eller ethyl)-2-oxo-5-[4-(eller 3)-

30 pyridinyl]nicotinonitril.

I en særlig foretrukken udførelsesform omsættes 4-pyridinylmethylmethylketon først med triethylorthoformiat, eddikesyreanhydrid og eddikesyre til fremstilling af 2-ethoxy-1-(4-pyridinyl)ethenylmethylketon, sidstnævnte

35 keton omsættes herefter med cyanoacetamid i nærværelse

af mindst én molær ækvivalent mængde natriumhydroxid pr. mol cyanoacetamid i methanol, og reaktionsblandingen neutraliseres herefter til frembringelse af 1,2-dihydro-6-methyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)-nicotinonitril.

5

Ketonen II er mellemprodukt ved den omhandlede fremgangsmåde. Foretrukne udførelsesformer er ketoner, hvori R betegner methyl eller ethyl, R' betegner ethyl eller methyl, og PY betegner 4-pyridinyl eller 3-pyridinyl. En særlig foretrukken udførelsesform er ketonen II, hvori R 10 betegner methyl, R' betegner ethyl, og PY betegner 4-pyridinyl.

Udtrykket "lavere alkyl" i den foreliggende beskrivelse med krav for betydningen af R i formel I, II eller III 15 eller for R' i formel II, eller som betydning for en eller to substituenten i 4- eller 3-pyridinyl, betyder alkylgrupper, der indeholder fra 1 til 4 carbonatomer, der kan være lige eller forgrenede, som f.eks. methyl, 20 ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, 2-butyl eller isobutyl.

Udtrykket "lavere alkanol" i den foreliggende beskrivelse med krav betyder en alkanol med 1 til 4 carbonatomer, 25 der kan være lige eller forgrenet, som f.eks. methanol, ethanol, n-propanol, 2-propanol, n-butanol, 2-butanol eller 2-methyl-n-propanol.

Udtrykket "PY" anvendt i den foreliggende beskrivelse med krav betyder 4- eller 3-pyridinyl eller 4- eller 3- 30 pyridinyl med en eller to "lavere alkyl" substituenten som f.eks. 2-methyl-4-pyridinyl, 3-methyl-4-pyridinyl, 2-methyl-3-pyridinyl, 2,6-dimethyl-4-pyridinyl, 6-methyl-3-pyridinyl (også betegnet 2-methyl-5-pyridinyl), 35 2,3-dimethyl-4-pyridinyl, 2-ethyl-4-pyridinyl, 2,6-diethyl-4-pyridinyl eller 2,6-diisopropyl-4-pyridinyl.

De omhandlede forbindelser med formel II er anvendelige både i form af den fri base og i form af syreadditionssaltene, begge former falder inden for den foreliggende opfindelses rammer. Syreadditionssaltene er simpelt hen en mere bekvem form at anvende; og i praksis overstiger anvendelsen af saltformen mængden af den anvendte baseform. Syrerne, der anvendes til fremstilling af syreadditionssaltene, omfatter fortrinsvis sådanne, der, kombineret med den fri base, vil frembringe farmaceutisk acceptable salte. Det er bekvemt at anvende den fri baseform eller acetatsaltet, når opfindelsen skal udføres; imidlertid falder andre passende farmaceutisk acceptable salte inden for den foreliggende opfindelses rammer og er sådanne, der stammer fra mineralsyrer som f.eks. saltsyre, svovlsyre, phosphorsyre og sulfaminsyre og organiske syrer som f.eks. citronsyre, mælkesyre, vinsyre, methansulfonsyre, ethansulfonsyre, benzensulfonsyre, p-toluensulfonsyre, cyclohexylsulfaminsyre og kininsyre, idet der herved fås henholdsvis hydrochloridet, sulfatet, phosphatet, sulfamatet, citratet, lactatet, tartratet, methansulfonatet, ethansulfonatet, benzensulfonatet, p-toluensulfonatet, cyclohexylsulfamatet og kinatet.

Syreadditionssaltene af forbindelserne med formel II fremstilles enten ved at opløse den fri base i vandig eller vandig-alkoholisk opløsning eller andre passende opløsningsmidler indeholdende den pågældende syre og isolere saltet ved inddampning af opløsningen eller ved omsætning af den fri base og syre i et organisk opløsningsmiddel, i hvilket tilfælde saltet udskiller direkte eller kan fås ved koncentreret af opløsningen.

Skønt farmaceutisk acceptable salte af forbindelserne med formel II foretrækkes, falder alle syreadditionssalte inden for den foreliggende opfindelses rammer. Alle

syreadditionssalte er værdifulde som kilder for den fri baseform, selv om det pågældende salt som sådan kun ønskes som et mellemprodukt f.eks., dersom saltet kun dannes for at foretage rensning eller identifikation, eller
5 dersom det anvendes som et mellemprodukt ved fremstillingen af et farmaceutisk acceptabelt salt ved ionbyttermetoder.

10 De omhandlede forbindelsers molekylbygning er undersøgt og bestemt ud fra infrarøde, kernemagnetiske resonans og massespektre, ved kromatografiske vandring og ved sammenligning af beregnede og fundne værdier ved elementaranalyser af repræsentative eksempler.

15 Opfindelsen beskrives nærmere nedenfor, således at fagmanden kan anvende denne.

Fremstilling af forbindelsen II udføres ved at blande tri-(lavere alkyl)orthoformiat, fortrinsvis triethyl- eller trimethylorthoformiat, med (pyridinyl)-methyl lavere alkylketon (I) og eddikesyreanhydrid i eddikesyre som opløsningsmiddel. Efter at den exotherme reaktion er ophørt, omrøres reaktionsblandingen ved stuetemperatur, indtil reaktionen er løbet til ende, hvilket bestemmes
25 ved TLC-analyse, hvorefter opnås 2-(lavere alkoxy)-1-(pyridinyl)ethenyl lavere alkylketon (II). Reaktionen udføres under anvendelse af et overskud både af tri-(lavere alkyl)orthoformiat, fortrinsvis ca. 1,3 til 1,7 mol pr. mol keton, og eddikesyreanhydrid, fortrinsvis ca. 2,0
30 til 3,0 mol pr. mol keton. Den fremstillede mellemproduktketon (II) kan anvendes uden yderligere rensning eller kan eventuelt isoleres og yderligere renses. Omsetningen af (II) med cyanoacetamid til fremstilling af 1,2-dihydro-6-(lavere alkyl)-2-oxo-5-(pyridinyl)nicotinonitril (III) udføres ved at opvarme reaktanterne i et
35 passende opløsningsmiddel i nærværelse af mindst ét mol-

ækvivalent af et basisk kondenserende middel pr. mol cyanoacetamid hvorefter reaktionsblandingen neutraliseres. Omsætningen udføres fortrinsvis under anvendelse af et alkalimetallhydroxid, fortrinsvis natriumhydroxid, som

5 basisk kondenserende middel enten i fast form eller som koncentreret vandig opløsning, i en lavere alkanol, fortrinsvis methanol. Andre basiske kondenserende midler, der kan anvendes, omfatter alkalicarbonater, f.eks. natrium- eller kaliumcarbonat, lavere tertiære aminer som

10 f.eks. tri-(lavere alkyl)aminer som trimethylamin, triethylamin, benzyldi-(lavere alkyl)aminer, f.eks. benzyl-dimethylamin og lignende, fortrinsvis i vandig lavere alkanol. Yderligere basisk kondenserende midler omfatter natriumhydrid, lithiumdiethylamid, lithiumdiisopropyl-

15 amid og lignende, der anvendes i et aprotisk opløsningsmiddel som f.eks. acetonitril, benzen, ether, dioxan eller tetrahydrofuran. Neutraliseringstrinnet udføres ved at sætte en passende syre f.eks. eddikesyre til den alkaliske reaktionsblanding, fortrinsvis til en pH ca. 6

20 til 8.

Fordelene ved den omhandlede fremgangsmåde i forhold til den tidligere kendte metode beskrevet i US patentskrift nr. 4 313 951 til fremstilling af 1,2-dihydro-6-(lavere

25 alkyl)-5-(pyridinyl)nicotinonitriler består i anvendelsen af mindre kostbare og lettere tilgængelige udgangsmaterialer og i den lettere fremstilling af et farmaceutisk rent produkt. F.eks. er triethylorthoformiat betydeligt billigere end dimethylformamiddimethylacetal og yderligere er forbindelsen betydelig lettere tilgængelig

30 i større mængder, hvilket er nødvendigt for fremstilling i stor målestok eller til kommerciel anvendelse. En uventet fordel ved anvendelsen af 2-(lavere alkoxy)-1-(4-pyridinyl)ethenyl lavere alkylketon (II) i forhold

35 til det tidligere kendte mellemprodukt 2-dimethylamino-1-(4-pyridinyl)ethenyl lavere alkylketon er den større

grad af pladssелеktivitet ved tilsætningen af cyanoacetamid til 1-(lavere alkoxy)-2-(4-pyridinyl)ethenyl lavere alkylketon. Således bevirker omsætning af cyanoacetamid med 2-ethoxy-1-(4-pyridinyl)ethenylmethylketon i stedet for det tidligere kendte mellemprodukt 2-dimethyl-amino-1-(4-pyridinyl)ethenylmethylketon til fremstilling af 1,2-dihydro-6-methyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)-nicotinonitril dannelsen af mindre af det isomere biprodukt 1,2-dihydro-4-methyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)-nicotinamid, hvorved der opnås en simplere oprensning til opnåelse af den farmaceutisk rene forbindelse.

Yderligere fordele fås ved den særligt foretrukne fremgangsmåde til fremstilling af 1,2-dihydro-6-methyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinonitril ved den totrinsproces, der starter med 4-pyridinylmethylmethylketon i det første trin til fremstilling af 1-(4-pyridinyl)-2-(lavere alkoxy)-ethenylmethylketon og herefter omsætning af ketonen i det andet trin med cyanoacetamid og mindst én molær ækvivalent mængde natriumhydroxid (enten i fast form eller i koncentreret vandig opløsning) i methanol til fremstilling af nicotinonitrilen. Totrinsfremstilling kan således bekvemt udføres i én beholder uden at isolere mellemproduktet 1-(4-pyridinyl)-2-(lavere alkoxy)-ethenylmethylketon. Herudover er fremgangsmåden mere økonomisk ved at anvende det billige natriumhydroxid som kondenserende middel. Fremgangsmåden overflødiggør også behovet for omkrystallisation af nicotinonitrilslutproduktet fra dimethylformamid; og slutproduktet dvs. 1,2-dihydro-6-methyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinonitril fås i endnu renere form og med højere udbytte.

Følgende eksempler illustrerer opfindelsen nærmere.

A. 2-(Lavere alkoxy)-1-pyridinyl)ethenyl lavere alkyl
ketoner

A-1. 2-Ethoxy-1-(4-pyridinyl)ethenylmethylketon

5

Forbindelsen er også betegnet 4-ethoxy-3-(4-pyridinyl)-
3-buten-2-on. 135 g (1 mol) 1-(4-pyridinyl)propan-2-on
sattes til 249 ml (1,5 mol) triethylorthoformiat og 259
ml (2,75 mol) eddikesyreanhydrid i 250 ml eddikesyre i
10 en trehalset kolbe på 2 liter. En mild exotherm proces
startede, der hævede temperaturen fra 21 °C til maximum
56 °C efter 30 minutters forløb. Reaktionsblandingen om-
rørtes ved stuetemperatur i ca. 12 til 15 timer eller i
15 et tilstrækkeligt tidsrum til at opnå fuldstændig af-
slutning af omsætningen, hvilket bestemtes ved TLC på
silicagel med 3:1 blanding af chloroform/methanol som
den mobile fase. De flygtige bestanddele afdestilleredes
under reduceret tryk (vandaspirator) under anvendelse af
en kolbetemperatur på 80 °C. Ethanol (200 ml) tilsattes
20 efterfulgt af yderligere destillation i vakuum ved en
kolbetemperatur på 95 °C for at fjerne overskud af
eddikesyreanhydrid (methanol kunne anvendes i stedet for
ethanol). 177,8 g af en dybrød olie forblev tilbage, der
først og fremmest bestod af 2-ethoxy-1-(4-pyridinyl)-
25 ethenylmethylketon, der anvendes direkte i næste trin
uden yderligere rensning.

A-2. 2-Ethoxy-1-(4-pyridinyl)ethenylmethylketon

30 Til 104,5 g (0,77 mol) 1-(4-pyridinyl)propan-2-on sattes
efter hinanden 141 ml (0,85 mol) triethylorthoformiat,
175 ml (1,86 mol) eddikesyreanhydrid og 200 ml eddikesy-
re, hvorved der skete en exotherm reaktion, der hævede
reaktionstemperaturen fra 23 °C til 49 °C i løbet af 30
35 minutter. Reaktionsblandingen omrørtes herefter ved
stuetemperatur i ca. 16 timer, og herefter opvarmedes

der i vakuum for at fjerne de flygtige bestanddele. Re-
manensen opløstes i ethylacetat, og blandingen behandle-
des med mættet natriumbicarbonat, indtil skumningen op-
hørte. Det organiske lag fraskiltes, der tørredes over
5 vandfrit natriumsulfat, behandledes med aktivt kul og
filtreredes. Filtratet opvarmedes i vakuum for at fjerne
opløsningsmiddel, og remanensen omrystedes med ca. 300
ml ether i ca. 5 minutter, hvorved der skete udkrystal-
10 lisation. Blandingen omrørtes i et isbad, og det udskilte
faste materiale opsamledes, vaskedes med kold ether
og tørredes ved 45 °C, hvorved der opnåedes 78,5 g fast
orangefarvet materiale. Det faste materiale omkrystalli-
seredes med 200 ml isopropylacetat under anvendelse af
aktivt kul (5 g). Efter fjernelse af det aktive kul ved
15 filtrering afkøledes filtratet, hvorved der udskilte et
fast materiale. Det faste materiale opsamledes, vaskedes
med kold ether og tørredes i vakuum natten over ved 45
°C, hvorved der opnåedes 63 g 2-ethoxy-1-(4-pyridinyl)-
ethenylmethylketon med et smeltepunkt 84-88 °C. (Udbytte
20 42,8 %).

Syreadditionssalte af 2-ethoxy-1-(4-pyridinyl)ethenylme-
thylketon fremstilles bekvemt ved til en blanding af 1 g
2-ethoxy-1-(4-pyridinyl)ethenylmethylketon i ca. 20 ml
25 methanol at sætte den pågældende syre f.eks. saltsyre,
methansulfonsyre, koncentreret svovlsyre eller koncen-
treret phosphorsyre til en pH-værdi på ca. 2 til 3, af-
køle blandingen efter delvis inddampning og opsamle det
udfældede salt som enten hydrochloridet, ethansulfona-
30 tet, sulfatet eller phosphatet.

Ved at arbejde som beskrevet i eksempel A-2, men i ste-
det for triethylorthoformiat at anvende en molær ækviva-
lent mængde trimethylorthoformiat eller tri-n-propylor-
35 thoformiat fremstilles forbindelserne A-3 og A-4.

A-3. 2-Methoxy-1-(4-pyridinyl)ethenylmethylketon

A-4. 2-n-Propoxy-1-(4-pyridinyl)ethenylmethylketon.

5 Ved at arbejde som beskrevet i eksempel A-2, men i stedet for 1-(4-pyridinyl)propan-2-on at anvende en molær ækvivalent mængde af den passende (pyridinyl)methyl lavere-alkylketon fremstilledes de tilsvarende 2-ethoxy-1-(pyridinyl)ethenyl lavere alkylketoner i eksemplerne A-5
10 til A-10.

A-5. 2-Ethoxy-1-(3-pyridinyl)ethenylmethylketon, under anvendelse af 1-(3-pyridinyl)propan-2-on.

15 A-6. 2-Ethoxy-1-(2-methyl-4-pyridinyl)ethenylmethylketon, under anvendelse af 1-(2-methyl-4-pyridinyl)propan-2-on.

20 A-7. 2-Ethoxy-1-(2-ethyl-4-pyridinyl)ethenylmethylketon, under anvendelse af 1-(2-ethyl-4-pyridinyl)propan-2-on.

A-8. 2-Ethoxy-1-(2,6-dimethyl-4-pyridinyl)ethenylmethylketon, under anvendelse af 1-(2,6-dimethyl-4-pyridinyl)propan-2-on.
25

A-9. 2-Ethoxy-1-(4-pyridinyl)ethenylethylketon, under anvendelse af 1-(4-pyridinyl)butan-2-on.

30 A-10. 2-Ethoxy-1-(4-pyridinyl)ethenyl-n-propylketon, under anvendelse af 1-(4-pyridinyl)pentan-2-on.

A-11. 2-Ethoxy-1-(4-pyridinyl)ethenylethylketon

113 g af en mørkerød olie i det væsentlige bestående af
ovennævnte keton fremstilledes ved at arbejde som be-
skrevet i eksempel A-1 under anvendelse af 74,5 g 1-(4-
pyridinyl)butan-2-on, 125 ml triethylorthoformiat, 130
ml eddikesyreanhydrid og 125 ml iseddikesyre. Forbindel-
sen anvendtes i næste trin uden yderligere rensning.

B. 1,2-Dihydro-6-(lavere-alkyl)-2-oxo-5-(pyridinyl)-ni-
cotinonitrilerB-1. 1,2-Dihydro-6-methyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)-nicoti-
nonitрил

15

Natriummethylat (189 g, 3,5 mol) sættes til 2 liter tør
methanol (temperatur 60 °C); 105 g (1,25 mol) cyanoacet-
amid tilsættes på én gang efterfulgt umiddelbart af en
opløsning af 177,8 g (ca. 1 mol) 2-ethoxy-1-(4-pyridi-
nyl)ethenylmethylketon fra (eksempel A-1) i 500 ml etha-
nol, der også tilsættes så hurtigt som muligt (tempera-
tur 55 °C). Reaktionsblandingsens temperatur hævedes til
tilbagesvalingstemperatur, hvorved forbindelsen begyndte
at udskille i begyndelsen nærmest som en gel, der ikke
kunne omrøres; imidlertid udkrystalliseredes forbindel-
sen, når man nåede tilbagesvalingstemperaturen, i form
af en tyk opslæmning, der let kunne omrøres. Opvarmnin-
gen med tilbagesvaling fortsattes i 1 time. Reaktions-
blandingen afkøledes til 55 °C og behandledes forsigtigt
i løbet af 5 minutter med 150 ml (2,62 mol) eddikesyre
(temperatur 63 °C). 2 liter methanol afdestilleredes ved
atmosfærisk tryk, hvilket efterlod en tyk pasta. Til pa-
staen sættes 2 liter koldt vand, og pH indstilledes til
6,5-7,0 med 10 ml eddikesyre. Reaktionsblandingen afkø-
ledes til <5 °C. Det faste materiale opsamledes på en
tragt, vaskedes med 2 x 500 ml koldt vand, pressesedes

tørt, og tørringen fortsattes i en vakuumeekssikkator ved 65 °C natten over, hvorved opnåedes 147,5 g af et lyserødt-lyserødt-brunt fast materiale. 42,2 g af dette materiale sattes til 100 ml 8 % vandig NaOH ved stuetemperatur.

5 Blandingen omrørtes indtil opløsningen fandt sted (5 minutter), der behandledes med 4 g aktivt kul og omrørtes i yderligere 5 minutter. Den fremkomne blanding filtreredes gennem en fint fordelt filterhjælp, f.eks. cellulosebaseret filterhjælp (SOLKA FLOC®) eller diatome-

10 jord. Filterkagen vaskedes med 2 x 25 ml vand, og filtraterne sloges sammen. Filtraterne behandledes med 12 ml iseddikesyre til pH 6,5-7,0. Den tykke opslæmning opvarmedes til 90 °C under omrøring i 15 minutter for at få opløsningen (eventuelt). Afkøling til <10 °C, filtrering og vask med 2 x 50 ml vand gav et svagt lyserødt

15 fast materiale. Materialet tørredes natten over ved 65 °C, hvilket gav 41 g af et svagt lyserødt materiale (97 % genudvindelse). 37,5 g af dette materiale opløstes ved opvarmning med 200 ml dimethylformamid, opløsningen

20 henstod for at afkøle under omrøring til stuetemperatur, der afkøledes i is, og forbindelsen filtreredes, vaskedes med 2 x 100 ml ethylacetat, tørredes i vakuum ved 65 °C natten over, hvilket gav et hvidligt fast materiale

25 34 g (91 % genudvindelse) 1,2-dihydro-6-methyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinonitril med et smeltepunkt >300 °C.

Ved at arbejde som beskrevet i eksempel B-1, men i stedet for 2-ethoxy-1-(4-pyridinyl)ethenylmethylketon at anvende en molær ækvivalent mængde af en passende 2-alkoxy-1-(pyridinyl)ethenyl lavere-alkylketon fremstilledes

30 de tilsvarende 1,2-dihydro-6-(lavere alkyl)-2-oxo-5-(pyridinyl)nicotinonitriler angivet i eksempel B-2 til eksempel B-7.

- B-2. 1,2-Dihydro-6-methyl-2-oxo-5-(3-pyridinyl)nicotinonitril under anvendelse af 2-ethoxy-1-(3-pyridinyl)ethenylmethylketon.
- 5 B-3. 1,2-Dihydro-6-methyl-5-(2-methyl-4-pyridinyl)-2-oxonicotinonitril under anvendelse af 2-ethoxy-1-(2-methyl-4-pyridinyl)ethenylmethylketon.
- B-4. 5-(2-Ethyl-4-pyridinyl)-1,2-dihydro-6-methyl-2-oxonicotinonitril under anvendelse af 2-ethoxy-1-(2-ethyl-4-pyridinyl)ethenylmethylketon.
- 10
- B-5. 1,2-Dihydro-6-methyl-5-(2,6-dimethyl-4-pyridinyl)-2-oxonicotinonitril under anvendelse af 2-ethoxy-1-(2,6-dimethyl-4-pyridinyl)ethenylmethylketon.
- 15
- B-6. 1,2-Dihydro-6-n-propyl-5-(4-pyridinyl)-2-oxonicotinonitril under anvendelse af 2-ethoxy-1-(4-pyridinyl)-ethenyl-n-propylketon.
- 20
- B-7. 1,2-Dihydro-6-methyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)-nicotinonitril under anvendelse af 2-methoxy-1-(4-pyridinyl)ethenylmethylketon eller 1-(n-propoxy)-2-(4-pyridinyl)ethenylmethylketon.
- 25
- B-8. 6-Ethyl-1,2-dihydro-5-(4-pyridinyl)-2-oxonicotinonitril.

92 g af ovennævnte forbindelse med et smeltepunkt >300 °C fremstilledes ved at arbejde som beskrevet i eksempel B-1, men anvende 95 g (1,75 mol) natriummethoxid, 1 liter tør methanol, 52,5 g (0,625 mol) i cyanoacetamid, 113 g (0,5 mol) 2-ethoxy-1-(4-pyridinyl)ethenylethylketon, en tilbagesvalingstid på 1 time, tilsættes 75 ml iseddikesyre til den varme reaktionsblanding, afdestillere 1 liter methanol, tilsætte 1 liter vand, indstille

30

35

pH til 6,5 ved tilsætning af eddikesyre, afkøle blandingen i et isbad, opsamle den udfældede forbindelse, vaske denne først med lidt ethanol og herefter med ether og endelig tørre forbindelsen i vakuum og ved 65 °C.

5

B-9. 1,2-Dihydro-6-methyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinonitril.

I en ca. 115 liter glasbeklædt beholder anbragtes under omrøring 11,2 kg (186,4 mol) eddikesyre, 12,3 kg (120,6 mol) eddikesyreanhydrid og 7,32 kg (49,5 mol) triethylorthoformiat til fremstilling af en klar farveløs opløsning ved 19 °C. Til opløsningen sattes under omrøring 5,24 kg (38,0 mol) 1-(4-pyridinyl)-2-propanon, og der blev holdt kontrol med en mild exotherm proces. Efter 1,5 time afkøledes forsigtigt for at holde en maximumtemperatur på 50 °C, indtil den exotherme proces var ophørt (1,75 time). Omrøring ved stuetemperatur i 17 timer gav en rødorange opløsning (26 °C sluttemperatur), der koncentreredes i vakuum og under anvendelse af 60-70 °C vand i kedelens kappe, indtil reaktionsrumfanget var reduceret til et rumfang på ca. 11-12 liter (kræver 2 timer). Koncentratet, der i opløsning indholdt 2-ethoxy-1-(4-pyridinyl)ethenylmethylketon i form af acetatsaltet heraf, fortyndedes forsigtigt med 52 liter methanol under afkøling til 20 °C. Herefter tilsattes 2-cyanoacetamid (4,48 kg, 53,3 mol), efterfulgt af 6,1 liter 35 % vandig natriumhydroxidopløsning, til der nåedes et pH på 12. Yderligere 4,42 liter 35 % vandig natriumhydroxid (53,3 mol) tilsattes, og blandingen opvarmedes med tilbagesvaling i 1 time (kolbetemperatur 70 °C). Efter afkøling til 50 °C indstilledes pH til 6,0-6,3 ved tilsætning af 4,6 liter eddikesyre. Blandingen afkøledes til 0 °C i 15 minutter, og filtreredes på et keramisk vakuumfilter med ca. 70 cm diameter. Filterkagen vaskedes med 7,6 liter kold methanol og herefter med 19 liter af-

ioniseret vand. Der tørredes i vakuum ved 60 °C, hvilket gav et lyserødt pulver bestående af 6,38 kg 1,2-dihydro-6-methyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)-nicotinonitril (79,4 % udbytte). Denne forbindelse bestemtes ved hjælp af TLC at være 99,0-99,5 % ren. En yderligere mængde på 323 g (4 % af det teoretiske udbytte) opnåedes ved at koncentrere filtratet i vakuum til ca. det halve rumfang, fortynde til det oprindelige rumfang med vand, herefter atter koncentrere i vakuum til 3/4 rumfang og opsamle forbindelsen. 6,36 kg af ovennævnte 6,38 kg lyserøde pulver rensedes yderligere på følgende måde. En ca. 115 liter glasklædt kedel fyldtes med 17,5 liter afioniseret vand og 2,81 liter 35 % vandig natriumhydroxidopløsning. 6,36 kg af forbindelsen sattes til, og den fremstillede opløsning behandledes ved stuetemperatur i 15 minutter med 670 g aktivt kul. Kullet fjernedes ved filtrering gennem en findelt filterhjælp f.eks. cellulosebaseret filterhjælp (SOLKA FLOC®) eller diatoméjord på et ca. 45 cm keramisk vakuumfilter, og kagen vaskedes med 7,65 liter afioniseret vand. Filtratet og vaskevandet sloges sammen og behandledes langsomt (i løbet af 0,5 time) med eddikesyre (2,16 liter var nødvendig) til pH 6,5. Efter omrøring ved stuetemperatur i 45 minutter opsamledes forbindelsen på et ca. 70 cm keramisk filter og vaskedes med 15 liter afioniseret vand. Tørring i vakuum ved 60 °C natten over gav 6,22 kg hvidligt produkt bestående af 1,2-dihydro-6-methyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinonitril med et smeltepunkt over 300 °C, (6,22/6,36=97,8 % genudvindelse).

30

35

B-10. 1,2-Dihydro-6-methyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)-nicotinonitril

Til en opløsning indeholdende 2,6 g natriumhydroxidpellets opløst i 41 ml methanol sættes under omrøring 2,5 g cyanoacetamid. Efter fuldstændig opløsning (ca. 5 minutter) sættes til opløsningen en opløsning indeholdende 5,0 g 2-ethoxy-1-(4-pyridinyl)ethenylmethylketon i 15 ml methanol, og reaktionsblandingen opvarmedes til tilbagesvaling i 1 time, afkøledes til 50 °C og behandledes med 4,2 ml eddikesyre. Methanolen afdestilleredes ved atmosfæretryk, og remanensen behandledes med 55 ml vand. Da pH var 6,0 var der ingen behov for at indstille værdien. Blandingen afkøledes til 5 °C, og det udskilte faste materiale opsamledes, vaskedes først med 50 ml portioner koldt vand, herefter med ethanol og ether og lufttørredes, hvorved opnåedes 4,7 g (85,5 % udbytte) 1,2-dihydro-6-methyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinonitril med et smeltepunkt >300 °C.

20

Idet der arbejdedes som beskrevet i eksempel B-10, men i stedet for 2-ethoxy-1-(4-pyridinyl)ethenylmethylketon anvendtes en molær ækvivalent mængde af den passende 2-alkoxy-1-(pyridinyl)ethenyl lavere-alkylketon fremstilles de tilsvarende 1,2-dihydro-6-(lavere alkyl)-2-oxo-5-(pyridinyl)nicotinonitriler i eksemplerne B-11 til B-16.

30

B-11. 1,2-Dihydro-6-methyl-2-oxo-(3-pyridinyl)nicotinonitril under anvendelse af 2-ethoxy-1-(2-methyl-4-pyridinyl)ethenylmethylketon.

35

B-12. 1,2-Dihydro-6-methyl-5-(2-methyl-4-pyridinyl)-2-oxonicotinonitril under anvendelse af 2-ethoxy-1-(2-methyl-4-pyridinyl)ethenylmethylketon.

- B-13. 5-(2-Ethyl-4-pyridinyl)-1,2-dihydro-6-methyl-2-oxonicotinonitril under anvendelse af 2-ethoxy-1-(2-ethyl-4-pyridinyl)ethenylmethylketon.
- 5 B-14. 1,2-Dihydro-6-methyl-5-(2,6-dimethyl-4-pyridinyl)-2-oxonicotinonitril under anvendelse af 2-ethoxy-1-(2,6-dimethyl-4-pyridinyl)ethenylmethylketon.
- 10 B-15. 1,2-Dihydro-6-n-propyl-5-(4-pyridinyl)-2-oxonicotinonitril under anvendelse af 2-ethoxy-1-(4-pyridinyl)ethenyl-n-propylketon.
- 15 B-16. 1,2-Dihydro-6-methyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)-nicotinonitril under anvendelse af 2-methoxy-1-(4-pyridinyl)ethenylmethylketon eller 2-(n-propoxy)-1-(4-pyridinyl)ethenylmethylketon.

20

25

30

35

P a t e n t k r a v:

1. 2-(Lavere-alkoxy)-1-(pyridinyl)ethenyl lavere alkyl-
5 ketoner med den almene formel II



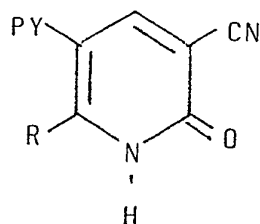
10 eller syreadditionssalte heraf, hvori R og R' begge be-
tegnede lavere alkyl, og PY betegner 4- eller 3-pyridinyl
eller 4- eller 3-pyridinyl med 1 eller 2 lavere alkyl-
substituentter.

15 2. Forbindelse ifølge krav 1, kendet ved,
at R betegner methyl eller ethyl, og R' betegner ethyl
eller methyl, og PY betegner 4-pyridinyl eller 3-pyridi-
nyl.

20 3. 2-Ethoxy-1-(4-pyridinyl)ethenylmethylketon ifølge
krav 1.

4. 2-Ethoxy-1-(4-pyridinyl)ethenylethylketon ifølge krav
1.

25 5. Fremgangsmåde til fremstilling af 1,2-dihydro-6-(la-
vere alkyl)-2-oxo-5-(pyridinyl)nicotinonitriler med den
almene formel III



III

35

hvor i R og PY har den i krav 1 angivne betydning, k e n d e t e g n e t ved, at en forbindelse ifølge krav 1 omsættes med cyanoacetamid i nærværelse af et basisk kondenserende middel, og reaktionsblandingen neutraliseres,
5 hvorefter om ønsket den dannede forbindelse omdannes til et syreadditionssalt deraf.

6. Fremgangsmåde ifølge krav 5, k e n d e t e g n e t ved, at det basisk kondenserende middel er et alkalimetaltalhydroxid i en lavere alkanol f.eks. methanol.
10

7. Fremgangsmåde ifølge krav 6, k e n d e t e g n e t ved, at mindst én molær ækvivalent mængde alkalimetaldydroxid findes pr. mol cyanoacetamid.
15

20

25

30

35