



(1 9) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* **PT 93272 B**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
C07D213/81 A

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de depósito: 1990.02.26	(73) Titular(es): F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., (SA. OU AG.) 124 GRENZACHERSTRASSE CH-4002 BASILEIA CH
(30) Prioridade: 1989.02.28 CH 736/89 1989.12.04 CH 4323/89	
(43) Data de publicação do pedido: 1990.08.31	(72) Inventor(es): MICHELANGELO SCALONE CH PETER VOGT CH
(45) Data e BPI da concessão: 10/96 1996.10.23	(74) Mandatário(s): ANTÓNIO LUÍS LOPES VIEIRA DE SAMPAIO RUA DE MIGUEL LUPI 16 R/C 1200 LISBOA PT

(54) Epígrafe: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE PIRIDINO-2-CARBOXAMIDAS

(57) Resumo:
PIRIDINA; CARBOXAMIDE; INIBIDOR; MONAMINOXIDASE

[Fig.]

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 93.272

REQUERENTE: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG., suíça, com sede
em 124 Grenzacherstrasse, CH-4002, Basi-
leia, Suíça,

EPÍGRAFE: "Processo para a preparação de piridino-2-
-carboxamidas"

INVENTORES: Michelangelo Scalone,
Peter Vogt,

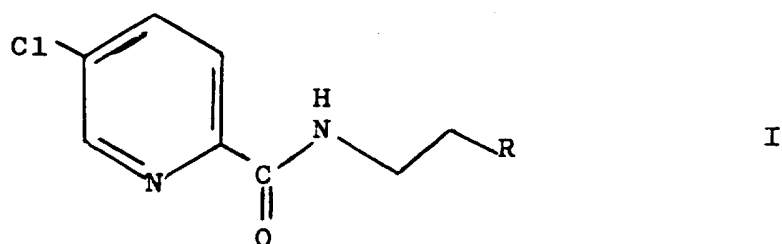
Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.

Suíça, 28.02.1989, sob o N.º 736/89,
04.12.1989, sob o N.º 4323/89,

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE PIRIDINO-2-CARBOXAMIDAS"

A presente invenção diz respeito a um novo processo para a preparação de piridino-2-carboxamidas de fórmula geral



na qual

R representa um grupo amino ou um resíduo convertível em um grupo amino,

e dos seus sais de adição de ácido aceitáveis do ponto de vista farmacêutico relativamente aos compostos em que R representa um grupo amino.

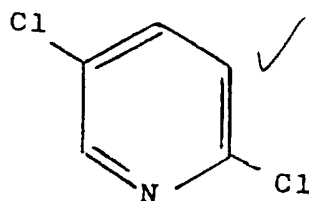
Os compostos de fórmula geral I citados anteriormente em que R representa um resíduo convertível num grupo amino são compostos intermédios valiosos e podem ser utilizados, por exemplo, para a preparação de N-(2-aminoetil)-5-cloropiri-

dina-2-carboxamida, isto é de um composto de fórmula geral I na qual R representa um grupo amino. Estes compostos assim como os seus sais de adição de ácido, compatíveis do ponto de vista farmacêutico possuem uma propriedade inibidora acentuada reversível e altamente selectiva da monoamino oxidase B (MAO-B) e deste modo são apropriados para o tratamento de estados depressivos, Parkinsonismo e perturbações de memória. Está descrito um processo para a preparação de N-(2-aminoetil)-5-cloropiridino-2-carboxamida e dos seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico, entre outros dos compostos de fórmula geral I citados antes em que R representa um resíduo convertível num grupo amino assim como as suas propriedades farmacológicas com interesse, por exemplo, na memória descritiva na patente de invenção britânica Nº 2163746.

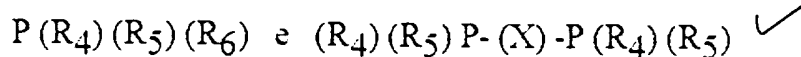
O termo "alquil inferior" utilizado na presente descrição refere-se a hidrocarbonatos de cadeia linear ou ramificada com 1 a 7 de preferência 1 a 4 átomos de carbono como metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, sec-butil, t-butil, pentil, hexil, heptil e outros. De um modo idêntico, os termos "alquilo C₁₋₈" e "alquilo C₁₋₄" referem-se aos resíduos hidrocarbonatos correspondentes com 1 a 8 e, respectivamente, 1 a 4 átomos de carbono. O termo "alcoxi C₁₋₄" refere grupos alquil éter em que o grupo "alquilo C₁₋₄" tem o significado citado antes. O termo "halogéneo" abrange os quatro halogéneos flúor, cloro, bromo e iodo.

O processo de acordo com a presente invenção é caracterizado pelo facto de se fazer reagir a 2,5-dicloropiridina de fórmula

Al

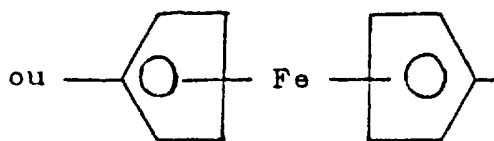
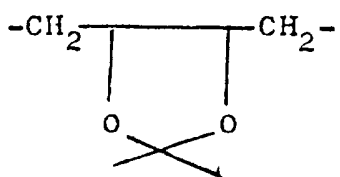
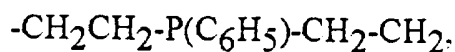


na presença de paládio-fosfina como catalisador em que o catalisador de paládio-fosfina é preparado in situ a partir de 0,0001 a 0,5 mole % de paládio metálico ou de um complexo ou sal de paládio de valência 0, 2 ou 4 e de 0,01 a 100 moles por mole de paládio de um composto fosforoso de fórmula geral

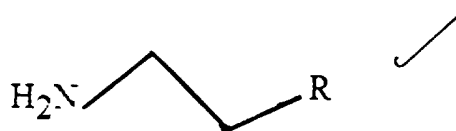


na qual

R_4 , R_5 e R_6 representam, cada um, independentemente, um grupo alquilo C_{1-8} , ciclo-hexilo, benzilo ou fenilo comportando como substituinte um átomo de halogéneo ou um grupo alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , trifluoro-metilo ou fenilo, e
 X representa um núcleo binaftilo, um grupo



um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_n-$ na qual n representa um número inteiro de 1 a 8 com monóxido de carbono, em que a reacção se realiza na presença de uma base no seio de um hidrocarboneto aromático, um éter ou um éster de um ácido carboxílico a uma temperatura compreendida entre cerca de 60° e $150^\circ C$ e a uma pressão compreendida entre cerca de 10^5 e cerca de 10^7 Pa



na qual

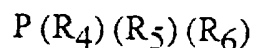
R tem os significados definidos antes.

e, eventualmente, de se transformar o composto de fórmula geral I na qual o símbolo R representa um grupo amina em um sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

O catalisador é o complexo paládio-fosfina que, se apropriado, se pode formar in situ a partir do paládio e de um elemento de ligação fosfina. Como componentes de paládio considera-se o caso do paládio metálico que é eventualmente suportado por um material veicular como o carvão ou um complexo ou um sal de paládio 0-, 2- ou tetravalente tal como o paládio-di-cloro-bis (acetonitrilo), paládio-bis (dibenzilideno-acetona),

117

cloreto de paládio, acetato de paládio e outros. A quantidade de paládio varia de uma forma conveniente entre 0,2 e 2,0 moles %, de preferência entre 0,2 e 0,5 mole %. Como ligandos de fosfina podem considerar-se os compostos mono- e difosforosos guirais e não guirais como os descritos em "Houben-Weyel, Methoden der organischen Chemie, volume EL, página 106 et seq. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1982, e Aspect Homog. Catal., 4, 145-202 (1981)", especialmente os compostos de fórmula geral



na qual

R_4 , R_5 e R_6 representam cada um independentemente um grupo alquilo

C_{1-8} , ciclo-hexilo, benzilo, fenilo comportando eventualmente como substituinte

um átomo de halogéneo ou um grupo alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} ,

trifluorometilo ou fenilo.

A quantidade de ligando de fosfina conveniente é compreendida entre 0,01 e 100 moles por mole de paládio de preferência



entre 0,1 e 10 moles por mole de paládio. Para a preparação in situ do complexo paládio-fosfina o composto utilizado é de preferência o paládio-dicloro-bis (acetonitrilo), cloreto de paládio (II) ou o acetato de paládio (II).

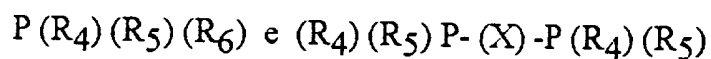
Contudo, a utilização de um complexo de paládio já formado tal como o paládio-dicloro-bis (trifenilfosfina), paládio-tetrakis (trifenilfosfina) e outros é preferível, sendo o composto mais preferido o complexo paládio-dicloro-bis (trifenilfosfina).

A amidação de 2,5-dicloropiridina de fórmula II com monóxido de carbono e um composto aminado de fórmula VI na presença de um catalisador paládio-fosfina pode realizar-se de uma forma conhecida. Assim, a reacção pode realizar-se por exemplo sob condições anidras e isentas de oxigénio na presença de uma base, num dissolvente ou misturas de dissolventes inerte sob as condições reaccionais a uma temperatura entre cerca de 60° e 150° C de preferência entre cerca de 100° e 130° C. Bases apropriadas são as bases orgânicas como as aminas terciárias, por exemplo trialquilaminas tais como as trimetilaminas, trietilaminas, etildiisopropilamina etc, dialquilarilaminas como a N,N-dimetilanilina etc, triarilaminas como as trifenilamina, tritolilamina e outras e bases inorgânicas como o carbonato de hidrogénio e sódio, o carbonato de hidrogénio e potássio, carbonato de cálcio etc, podendo o excesso da amina

17

de fórmula VI também ser utilizado como dissolvente. Se a reacção se realiza na presença de uma base inorgânica, a utilização de um catalisador de transferência de fase ou de um éter crown pode ser vantajosa. A trietilamina é a base preferida. Como dissolventes podem considerar-se os hidrocarbonetos alifáticos e aromáticos como o hexano, benzeno, tolueno, xileno e outros, os hidrocarbonetos aromáticos e alifáticos halogenados como o cloreto de metileno, o clorobenzeno etc, éteres como o éter dietílico, tetra-hidrofurano, dioxano e outros, cetonas como as acetonas, a propil metil cetona etc, ésteres de ácidos carboxílicos como o acetato de metilo, acetato de etilo, e outros, álcoois como t-butanol etc, dimetilformamida, dimetil sulfóxido etc. A pressão não é crítica nesta reacção de acordo com a presente invenção e portanto ela pode realizar-se sob pressão atmosférica ou sob pressões elevadas, mas de preferência a cerca de 10^6 Pa. O catalisador pode ser o complexo paládio-fosfina que é formado in situ convenientemente a partir de um componente de paládio e de um ligando de fosfina. Como componentes paládio podem considerar-se o paládio metálico que é eventualmente ligado a um suporte material como o carvão ou por um complexo ou um sal de paládio de 0-, 2- ou tetravalente como o paládio-bis (dibenzilidenoacetona), cloreto de paládio, acetato de paládio e outros.

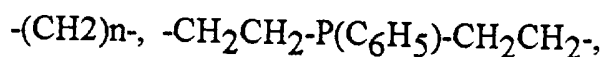
A quantidade conveniente do componente de paládio deve estar compreendida entre 0,0001 e 0,5 mole %, de preferência entre 0,01 e 0,1 mole %. Como ligandos de fosfina podem considerar-se os compostos mono ou difosforosos quirais ou não quirais que estão descritos em Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, volume EL, página 106 et seq. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1982 e Aspects Homog. Catal., 4, 145-202 (1981), especialmente os compostos de fórmulas gerais



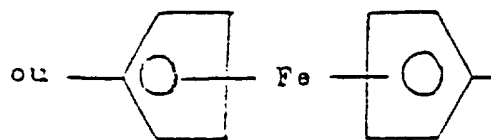
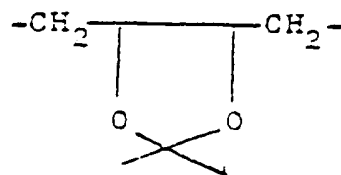
na qual

R_4 , R_5 e R_6 têm os significados definidos antes; e

X representa um grupo binaftilo ou representa um grupo escolhido entre



7



n representa um número inteiro de 1 a 8.

A quantidade de ligando de fosfina varia convenientemente entre 0,01 e 100 moles por mole de paládio, de preferência entre 0,1 e 10 moles por mole de paládio. Para a preparação in situ do complexo fosfina-paládio prefere-se utilizar cloreto de paládio-(II) ou acetato de paládio-(II) ou paládio-dicloro-bis (acetonitrilo e um bis (difenilfosfino)-alcano, de preferência 1,3-bis-(difenilfosfino)-propano.

A conversão dos compostos de fórmula geral I na qual R representa um resíduo convertível num grupo amino, num composto de fórmula geral I na qual R representa um grupo amino assim como a conversão deste último num sal de adição de ácido

47

aceitável em farmácia - como referido anteriormente - está descrito previamente, por exemplo na memória descritiva da patente de invenção britânica nº 2163746.

A 2,5-dicloropiridina utilizada como material inicial assim como o composto de fórmula geral VI que é utilizado como material inicial são conhecidos ou podem ser preparados de acordo com os métodos utilizados para os compostos análogos conhecidos.

Os exemplos que seguem ilustram a presente invenção mais pormenorizadamente. Todas as temperaturas são referidas em graus Celsius.

Exemplo 1

Introduziu-se numa autoclave 250 ml sob atmosfera de argon com 50 ml de tolueno, 5,2 ml (37,2 mmoles) de trietila-

mina, 1,2 mg (0,0067 mmole) de cloreto de paládio, 5,6 mg (0,0135 mmole) de 1,3-bis (difenilfosfino)-propano, 6,5 g (40,56 mmoles) de 2-aminoetil-carbamato de t-butilo e 5,0 g (33,8 mmoles) de 2,5-dicloropiridina. Após esvaziamento e pressurização repetidas com 10^6 Pa de azoto introduziu-se no autoclave monóxido de carbono a 10^6 Pa e submeteu-se a aquecimento à temperatura de 130° sob agitação. Após o aquecimento durante 24 horas àquela temperatura arrefeceu-se a autoclave, abriu-se e descarregou-se obtendo-se uma suspensão laranja acastanhada que se filtrou através de 50 g de gel de sílica com uma mistura a 1:1 de tolueno e éter dietílico como agente de diluição. As fracções contendo o produto pretendido, (determinadas por cromatografia em camada fina), foram reunidas e evaporadas para cerca de 150 ml e agitadas fortemente à temperatura de 70° C durante a noite com uma solução de 2 mg de cianeto de sódio em 25 ml de água a fim de separar o paládio. Em seguida evaporou-se a fase orgânica, lavou-se com água e evaporou-se. A cristalização do resíduo sólido com uma mistura de tolueno/hexano forneceu 8,51 g (rendimento 84%) de $\text{[2-(5-cloropiridina-2-carboxamido)-etil]-carbamato de t-butilo}$ sob a forma de cristais brancos. P.F. 106° - 108° C.

Exemplo 2

Realizou-se a amidação de 5 g (33,8 mmoles) de 2,5-dicloropiridina na presença de 475 mg de paládio-dicloro-bis (trifenilfosfina) e 355 mg de trifenilfosfina, de um modo análogo ao descrito no exemplo 1. A transformação do produto impuro, como descrito no exemplo 1 forneceu 8,83 g (rendimento 87,2 %) de $\text{[2-(5-cloropiridina-2-carboxamido)-etil]-carbamato}$

de t-butilo idêntico ao produto obtido de acordo com o método descrito no exemplo 1.

Exemplo 3

A amidação de 5 g (33,8 mmoles) de 2,5-dicloropiridina na presença de 2,0 mg de cloreto de paládio e 4,8 mg de 1,3-bis (difenilfosfino)-propano, realizou-se à temperatura de 110° de um modo análogo ao exemplo 1. A transformação do produto impuro como no exemplo 1 forneceu 9,45 g (rendimento 93,3%) de [2-(5-cloropiridina-2-carboxamido)-etil] carbamato de T-butilo que era idêntico ao produto obtido de acordo com o método descrito no exemplo 1.

Exemplo 4

A amidação de 5 g (33,8 mmoles) de 2,5-dicloropiridina na presença de 11,4 mg de acetato de paládio e 75 mg de 1,3-bis (difenilfosfino)-propano realizou-se de uma forma análoga à descrita no exemplo 1. A transformação do produto impuro como descrita no exemplo 1, forneceu 9,66 g (rendimento 95,4%) de [2-(5-cloropiridina-2-carboxamido)-etil]-carbamato de t-butilo que era idêntico ao produto obtido de acordo com o exemplo 1.

Exemplo 5

A amidação de 5 g (33,8 mmoles) de 2,5-dicloropiridina na presença de 27 mg de bis (paládio)-tris-(dibenzilidenoacetona)-clorofórmio e 75 mg de 1,3-bis (difenilfosfino)-propano realizou-se de uma forma análoga à descrita no exemplo 1. A transformação do produto impuro, como descrito no exemplo 1, for

neceu 9,20 g (rendimento de 90,8%) de \angle^2 -(5-cloropiridina-2-carboxamida)-etil-carbamato de t-butilo que era idêntico ao produto obtido de acordo com o exemplo 1.

Exemplo 6

Fez-se reagir 1,0 g (6,75 mmoles) de 2,5-dicloropiridina com 2,49 g (15,54 mmoles) de (2-aminoetil)-carbamato de t-butilo, 197 mg de paládio-bis-(dibenzilidenoacetona) e 147 mg de 1,3-bis (difenilfosfino)-propano em 10 ml de tolueno num frasco de fundo redondo à temperatura de 120° sob uma atmosfera de monóxido de carbono durante 2,7 horas. A transformação do produto impuro realizou-se analogamente à descrição do exemplo 1 obtendo-se 1,7 g (rendimento 83%) de \angle^2 -(5-cloropiridina-2-carboxamido)-etil-carbamato de t-butilo idêntico ao produto obtido no exemplo 1.

Exemplo 7

A amidação de 5 g (33,8 mmoles) de 2,5-dicloropiridina na presença de 13,5 mg de paládio-dicloro-bis (acetonitrilo) e 80 mg de 1,3-bis (difenilfosfino)-propano em 50 ml de tetra-hidrofurano realizou-se de um modo análogo à descrita no exemplo 1. A transformação do produto impuro, como descrito no exemplo 1, forneceu 9,15 g (rendimento 90,3%) de \angle^2 -(5-cloropiridina-2-carboxamido)-etil-carbamato de t-butilo que era idêntico ao produto obtido de acordo com o exemplo 1.

Exemplo 8

A amidação de 5 g (33,8 mmoles) de 2,5-dicloropiridina na presença de 13,5 mg de paládio-dicloro-bis (acetonitrilo)

lo) e 80 mg de 1,3-bis (difenilfosfino)-propano em 50 ml de acetato de etilo realizou-se de um modo análogo ao descrito no exemplo 1. A transformação do produto impuro, como descrito no exemplo 1, forneceu 9,51 g (rendimento 93,9%) de \angle 2-(5-cloropiridina-2-carboxamida)-etil \angle -carbamato de t-butilo que era idêntico ao produto obtido de acordo com o exemplo 1.

Exemplo 9

A amidação de 5 g (33,8 mmoles) de 2,5-dicloropiridina na presença de 137 mg de iodeto de tetrabutylamônio e 3,12 g de carbonato de hidrogênio e sódio, realizou-se de um modo análogo ao descrito no exemplo 2. A transformação do produto impuro como descrito no exemplo 1, forneceu 7,53 g (rendimento 74,3%) de \angle 2-(5-cloropiridina-2-carboxamido)-etil \angle -carbamato de t-butilo idêntico ao produto obtido de acordo com o exemplo 1.

Exemplo 10

A amidação de 5 g (33,8 mmoles) de 2,5-dicloropiridina na presença de 12,1 g (202 mmoles) de etilenodiamina, 8,8 mg de paládio-dicloro-bis (acetonitrilo) e 21 mg de 1,3-bis (difenilfosfina)-propano realizou-se à temperatura de 110° de um modo análogo ao descrito no exemplo 1. Após a adição de 1,91 g (35,5 mmoles) de metilato de sódio e evaporação da mistura reacional obtiveram-se, por extração com ácido clorídrico 3N e subsequente basificação da solução aquosa ácida 5,05 g (rendimento 75%) de N-(2-aminoetil)-5-cloropiridina-2-carboxamida; o conteúdo de acordo com o HPLC foi 98,2% em peso de N,N'-etileno-bis (5-cloro-2-piridinocarboxamida): 1% (por cromatografia gaso-

sa). A conversão da base livre com cloreto de hidrogénio em metanol no respectivo cloridrato e cristalização com metanol/éter dietílico, forneceu o cloridrato de N-(2-aminoetil)-5-cloropiridina-2-carboxamida sob a forma de cristais brancos. P.F. 191°-195° C.

Exemplo 11

A amidação de 10 g (67,6 mmoles) de 2,5-dicloropiridina na presença de 13,2 g (87,8 mmoles) de N-benziletilenodiamina, 11,5 g de cloreto de paládio e 26,5 mg de 1,3-bis (difeníl fosfino)-propano realizou-se à temperatura de 110° de um modo análogo ao descrito no exemplo 1. Por extracção da mistura reaccional com ácido clorídrico 1 N e subsequente basificação da solução aquosa ácida obteve-se N-[2-(benzilamino)-etil]-5-cloropiridina-2-carboxamida sob a forma de um óleo amarelo pálido que sob agitação em hexano, forneceu 16,61 g (rendimento 85%) de N-[2-(benzilamino)-etil]-5-cloropiridina-2-carboxamida sob a forma pura de cristais amarelos pálido. P.F. 45°-46° C.

Exemplo 12

Balão de sulfonação de 10 litros, equipado com um agitador mecânico, termómetro, condensador intensivo, funil de carga, entrada de ar e tubo de cloreto de cálcio, foi carregado sob atmosfera de argon com 1,850 kg (12,5 mmoles) de 2,5-dicloropiridina, 4,600 l de dietilamina e 1,395 kg (16,25 mmoles) de 2-metil-3-butil-2-ol. Obteve-se uma solução amarela a que se adicionou sob agitação 1,4 g (7,5 mmoles) de iodeto de cobre-(I) assim como 26,3 g (37,5 mmoles) de paládio-dicloro-bis (trifenil-

fosfina). A suspensão fina foi em seguida aquecida a refluxo (cerca de 70°) e o curso da reacção foi controlado por cromatografia em camada fina e cromatografia gasosa. Após 24 horas a mistura reaccional arrefeceu para 20° num banho de gelo. O sólido (cloridrato de dietilamina) retirou-se por filtração e lavou-se três vezes com 700 ml de dietilamina de cada vez. O sólido não continha nem produto nem paládio (< 4 ppm) e foi rejeitado. Reuniram-se os filtrados e evaporaram-se à temperatura de 40° sob pressão reduzida. Deste modo obtiveram-se 2,905 kg de um resíduo castanho escuro que se tornou sólido à temperatura de 20° , e cuja pureza de acordo com cromatografia gasosa (ISTD) era de 76,1% (g/g).

Dissolveram-se 950 g do alcinol impuro em 2,300 l de tolueno e colocou-se esta solução numa ampola de decantação de 5 l. Em seguida introduziram-se 500 ml de tolueno em cada uma de duas ampolas de decantação de 3 litros. Subsequentemente introduziram-se três porções de 1 l de água desionizada e deixou-se a sobrenadar nas três ampolas de decantação, em cada caso com boa intermistura. As fases aquosas rejeitaram-se e trataram-se as fases orgânicas em frascos de 6 litros de 4 tubuladuras equipados com agitador mecânico e termómetro, com 12 g (0,25 mole) de cianeto de sódio, 600 ml de água desionizada e 1,2 g de brometo de tetrabutylamónio. A mistura obtida na segunda fase agitou-se rigorosamente à temperatura de 25° durante 24 horas. Em seguida separaram-se as duas fases e lavou-se a fase aquosa com 1 l de tolueno. Lavaram-se as duas fases orgânicas sucessivamente com 2,5 l de água desionizada. Reuniram-se as fases or-

gânicas e secaram-se com 250 g de sulfato de sódio e filtrou-se a suspensão obtida. Lavou-se o sólido com 250 ml de tolueno à temperatura de 40° sob pressão reduzida, obtendo-se deste modo 921 g de 4-(5-cloro-2-piridil)-2-metil-3-butin-2-ol sob a forma de um óleo castanho escuro que cristalizou após repouso. Este produto impuro (rendimento bruto 115%; conteúdo por cromatografia gasosa cerca de 87%) foi utilizado directamente na fase seguinte.

Trataram-se 450 g (2,0 moles) de alcinol num balão de sulfonação de 10 l, equipado com um agitador mecânico, termómetro, condensador de refluxo, entrada de ar, trataram-se sob atmosfera de argon com 7 l de água desionizada a uma temperatura entre (70°-80°), obtendo-se deste modo uma emulsão amarela após agitação. Em seguida, adicionaram-se 1,043 kg (6,6 moles) de permanganato de potássio em fracções entre 50 e 75 g de maneira a que a temperatura interna se mantivesse entre 70° a 80° durante a adição: cerca de 2 horas. O decurso da reacção foi controlado por cromatografia em camada fina. A mistura reaccional foi mantida a cerca de 80° com um banho de óleo (100°) até a reacção completa terminar. Em seguida, a mistura reaccional filtrou-se ainda quente e lavou-se o dióxido de manganésio seis vezes com 1 l de água desionizada à temperatura de (cerca de 90°) de cada vez. Concentrou-se o filtrado para um volume de 7 l à temperatura de 40° sob pressão reduzida. Eliminaram-se os vestígios do dióxido de manganésio no concentrado por filtração através de papel fino.

Adicionou-se ao filtrado, num balão de sulfonação de 10 litros, equipado com um agitador mecânico, termómetro, condensador de refluxo, eléctrodo de pH, funil de carga e entrada

de gás lentamente gota a gota sob atmosfera de argon e agitação à temperatura de 20°, 365 ml de ácido clorídrico (puro) até à obtenção de um pH de 3. Após a adição do ácido clorídrico se completar (cerca de 45 minutos) arrefeceu-se a suspensão para 4° em banho de gelo e agitou-se durante uma hora. O sólido foi filtrado em seguida lavado com 2,100 l de água desionizada (arrefecida em gelo). Secou-se o resíduo a 50° durante a noite a pressão reduzida. Obtiveram-se 289 g (rendimento 90%) do ácido 5-cloropiridina-2-carboxílico sob a forma de um pó bege claro.

Num balão de sulfonação de 10 l de 4-tubuladuras equipado com agitador mecânico, termómetro condensador de refluxo, funil de carga com pressão equilibrada e entrada de gás introduziram-se 567 g (3,6 moles) de ácido 5-cloropiridina-2-carboxílico que se misturaram com 4,540 l de 2-butanol sob atmosfera de argon. À solução obtida adicionaram-se sob agitação 67 ml de ácido sulfúrico concentrado e em seguida aqueceu-se a mistura a refluxo, controlando-se o curso da reacção por cromatografia gasosa. Após 3,5 horas estavam ainda presentes cerca de 4% de ácido na mistura, como verificado por cromatografia gasosa. Substituiu-se o condensador ascendente por um condensador descendente e adicionou-se gota a gota 1 l de 2-butanol durante 2,5 horas, enquanto, simultaneamente se destilavam 2 l do dissolvente da mistura reaccional. Detectaram-se 97% de éster e 1,5% do ácido na mistura reaccional por cromatografia gasosa. Após eliminação por destilação de mais 1,5 l do dissolvente arrefeceu-se a mistura reaccional para 25° em banho de gelo e submeteu-se a tratamento num recipiente de 20 litros sob agitação com 4 l de tolueno e

uma solução de 303 g de carbonato de hidrogénio e sódio em 4 l de água desionizada. Carregaram-se mais três recipientes de 20 l sob agitação com 1 l de tolueno e lavaram-se as fases orgânicas na sequência com a fase aquosa proveniente do primeiro recipiente de agitação assim como por três vezes com 1 l de água desionizada de cada vez. Rejeitaram-se as fases aquosas. Reuniram-se as fases orgânicas e secaram-se com 1 kg de sulfato de sódio. O agente de secagem foi-lhe retirado por filtração e o filtrado evaporado a uma temperatura entre 30° e 50° sob pressão reduzida, obtendo-se 809 g do produto impuro sob a forma de um óleo castanho. Submeteram-se 767 g do produto impuro a uma destilação sob alto vácuo. As frações principais apresentaram uma ebulição entre 86 e 89/0,1 Pa. Deste modo obtiveram-se 693 g de um destilado amarelo pálido (rendimento 94%) de 5-cloropiridino-2-carboxilato de 2-butilo, que forma uma massa sólida à temperatura de 25°, com uma pureza de 98,3% por cromatografia gasosa.

Num balão de 4 tubuladuras de 10 litros para sulfonação, equipado com agitador mecânico, termómetro, entrada de gás, introduziram-se sob atmosfera de árgon 692 g (3,2 moles) de 5 cloropiridina-2-carboxilato de 2-butilo e 7 l de etileno diamina obtendo-se uma solução límpida sob agitação enquanto a temperatura interna aumentou lentamente de 22° para um máximo de 30° durante a agitação. O decurso da reacção foi seguido por cromatografia gasosa. Após o período reaccional de 3 horas (a temperatura interna permanecia a 27°) a solução reaccional foi evaporada a uma temperatura entre 30° e 40° sob pressão reduzida. O resíduo da evaporação - um óleo amarelo límpido - pesava 753 g. In-

troduziram-se num recipiente de agitação de 20 litros e em duas
ampolas de decantação de 5 litros respectivamente, 2,250 l de
ácido clorídrico 3N arrefecido com gelo, 750 ml de ácido clorí-
drico 1,5 N e 750 ml de água desionizada. O resíduo da evapora-
ção (753 g de um óleo amarelo límpido) foi tratado em seguida
com 1,500 l de cloreto de metileno e a solução obtida adicionada
para o recipiente de agitação. Após mistura de duas fases o va-
lor do pH da fase aquosa era cerca de 1. Em seguida, a fase orgâ-
nica do recipiente de agitação assim como as duas porções de 1,5
l de cloreto de metileno foram transferidas em sequência e bem
misturadas no recipiente de agitação e nas duas ampolas de decan-
tação. Reuniram-se as fases aquosas no recipiente de agitação e
ajustaram-se para um pH de cerca de 11 mediante a adição de 3 l
de solução de hidróxido de sódio 3 N arrefecido em gelo. Introdu-
ziram-se nas duas ampolas de decantação duas porções de 750 ml
de solução de cloreto de sódio semi-saturado. Em seguida, para
cada caso com boa mistura, fizeram-se passar seis porções de 1,5
l de cloreto de metileno no recipiente de agitação e nas duas am-
polas de decantação. Reuniram-se as fases orgânicas e secaram-se
sobre 500 g de sulfato de sódio. Retirou-se por filtração o agen-
te de secagem e evaporou-se o filtrado a uma temperatura entre
30° e 40° sob pressão reduzida. O resíduo oleoso amarelo secou-
-se a 40°/0,1 Pa durante mais 15 horas pesando 616 g (3,08 mo-
les), que cristalizaram após repouso à temperatura de 20° C. Dis-
solveram-se os cristais em 3,2 l de metanol à temperatura de 20°.
Adicionaram-se 688 ml de ácido clorídrico metanólico 4,48 N
(3,08 moles) numa só fracção à solução enquanto arrefecida em

banho de gelo. Agitou-se a mistura reaccional durante 15 minutos e aqueceu-se em seguida a suspensão resultante para a temperatura de 50° obtendo-se deste modo uma solução transparente. Adicionaram-se em seguida 5,8 l de éter metil t-butílico, durante 30 minutos (pré-aquecido a 50°). Obteve-se uma suspensão que se manteve à temperatura de 20° (durante cerca de 1 h e 30 m) e em seguida arrefeceu-se para uma temperatura entre 0° e 5° por meio de um banho de gelo. Retirou-se a fase sólida em seguida por filtração, lavou-se com 1,100 l de éter do petróleo (baixa ebulição). Secaram-se em seguida os cristais para se obter peso constante, à temperatura de 40° numa estufa de secagem por vácuo e em seguida pesaram-se 693 g do produto cristalizado (rendimento 95%). Para posterior purificação, submeteram-se os cristais a aquecimento à temperatura de 55° em 3,6 l de metanol e dissolveram-se. Sob agitação vigorosa adicionaram-se gota a gota durante 1 h e 30 m, 5,500 l de éter t-butil metílico (pré-aquecido à temperatura de 50°), pelo que a mistura foi semeada de cristais puros do produto final após adição de 1,5 l de dissolvente. A suspensão obtida manteve-se arrefecida a cerca de 20° (durante cerca de 1 h e 30 m), após o que se arrefeceu para uma temperatura entre 0° e 5° por meio de um banho de gelo. Filtraram-se os cristais, lavaram-se com 1,1 l de pentano, obtendo-se o cloridrato de N-(2-aminoetil)-5-cloropiridino-2-carboxamida que se secou sobre alto vácuo à temperatura de $50^{\circ}/1$ Pa durante dias pesando em seguida 665 g (rendimento 87%). P.F. 197° - 199° C.

Exemplo 13

Colocaram-se 9,0 ml (80 mmoles) de 1-hexino e

6,0 g (40 mmoles) de 2,5-dicloropiridina em 80 ml de dietilamina, sob atmosfera de argon, obtendo-se assim uma solução amarela pálida. Adicionou-se de seguida 0,40 g (1,5 mmole) de trifenilfosfina, 0,04 g (0,02 mmole) de iodeto de cobre-(I) assim como 0,24 g (0,9 mmole) de paládio-dicloro-bis (trifenilfosfina). A solução alaranjada obtida foi em seguida aquecida a refluxo durante 24 horas sob agitação. Em seguida, a mistura reaccional foi arrefecida para 25° e evaporada à temperatura de 40° sob pressão reduzida. Tratou-se o resíduo castanho com 50 ml de etanol e evaporou-se novamente. Filtrou-se o produto impuro sobre 50 g de gel de sílica com 700 ml de hexano/tolueno a (1:1) e evaporou-se o eluato à temperatura de 50° sob pressão reduzida. Em seguida destilou-se o resíduo num tubo de bolha à temperatura de 190°/2600 Pa. Obtiveram-se 6,8 g de 2-hexinil-5-cloropiridina sob a forma de um óleo amarelado.

Exemplo 14

Agitaram-se à temperatura de 20° sob atmosfera de argon, 1,2 ml (10 mmoles) de trimetilsililacetileno 40 ml de dietilamina e 1,5 g (10 mmoles) de 2,5-dicloropiridina. Obteve-se uma solução incolor que se adicionou a 0,1 g (0,4 mmoles) de trifenilfosfina, 0,01 g (0,05 mmole) de iodeto de cobre-(I) e 0,06 g (0,25 mmole) de paládio-dicloro-bis (acetonitrilo). Em seguida aqueceu-se a solução reaccional a refluxo durante 5 horas sob agitação. Após arrefecimento para 25° evaporou-se a solução reaccional a 40° sob pressão reduzida. Adicionaram-se em seguida 50 ml de etanol no resíduo e evaporou-se de novo a mistura. Filtrou-se o produto impuro sobre 30 g de gel de sílica com acetato de etil-

lo e evaporou-se o eluato obtendo-se deste modo 1,6 g de um líquido castanho, cujo 1,0 g se destilou num tubo de bolha à temperatura de $70^{\circ}/0,1$ Pa obtendo-se deste modo a fracção principal de 0,6 g constituída por 2-trimetilsililetinil-5-cloropiridina que solidificou após repouso.

Colocaram-se sob uma atmosfera de gás inerte 0,10 g (0,5 mmole) de 2-trimetilsililetinil-5-cloropiridina, 0,01 g de lauril sulfato de sódio e 2 ml de água desionizada. Em seguida adicionaram-se 0,25 g (15 mmoles) de permanganato de potássio à temperatura de 23° sob agitação. Após 2 horas tratou-se a mistura reaccional com solução aquosa de bissulfito de sódio (cerca de 40%) até, após filtração de uma amostra através de papel de filtro, desaparecer a cor violeta do permanganato. Filtrou-se a suspensão através de uma camada de Dicalite e ajustou-se o pH do filtrado para 3 com ácido clorídrico aquoso 1 N, obtendo-se assim uma suspensão branca. Arrefeceu-se esta em banho de gelo e filtraram-se os cristais. Submeteram-se os cristais a tratamento com 1 ml de água desionizada e arrefeceu-se novamente a suspensão para 0° e filtraram-se os cristais. Evaporaram-se duas vezes do metanol/tolueno sob pressão reduzida e secou-se o resíduo sob alto vácuo. Obtiveram-se 17 mg do ácido 5-cloropiridina-2-carboxílico sob a forma de um resíduo sólido branco. P.F. 171° - 172° C.

Exemplo 15

Realizou-se a carbonilação de 5,0 g (33,8 mmoles) de 2,5-dicloropiridina em 50 ml de metanol/trietilamina a (1:1)

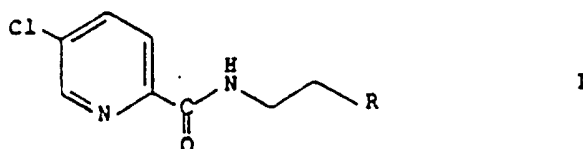
na presença de 0,47 g de paládio-dicloro-bis (trifenilfosfina) à temperatura de 110° , de um modo análogo ao descrito no exemplo 1.

A transformação do produto impuro de acordo com o exemplo 1 forneceu 2,86 g (rendimento 49%) de 5-cloropiridina-2-carboxilato de metilo impuro, que por cristalização com hexano forneceu 5-cloropiridina-2-carboxilato de metilo puro sob a forma de cristais brancos. P.F. 83° - 86° C.

117

REIVINDICAÇÕES

1. - Processo para a preparação de piridina-2-carboxamidas de fórmula geral



na qual

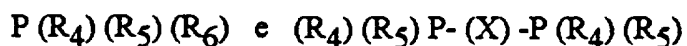
R representa um grupo amino ou um resto convertível em um grupo amino,

caracterizado pelo facto de se fazer reagir 2,5-dicloropiridina de fórmula



na presença de paládio-fosfina como catalisador em que o catalisador de paládio-fosfina é preparado in situ a partir de 0,0001 a 0,5 mole % de paládio metálico ou de um complexo ou sal de paládio de valência 0, 2 ou 4 e de 0,01 a 100 moles por mole de paládio de um composto fosforoso de fórmula geral

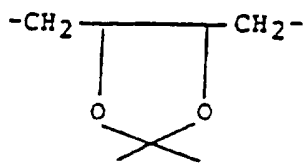
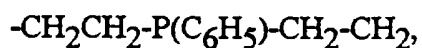
A7



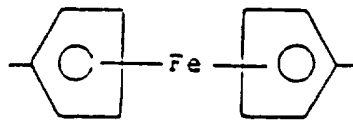
na qual

R_4 , R_5 e R_6 representam, cada um, independentemente, um grupo alquilo C_{1-8} , ciclo-hexilo, benzilo ou fenilo comportando como substituinte um átomo de halogéneo ou um grupo alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , trifluoro-metilo ou fenilo, e

X representa um núcleo binaftilo, um grupo

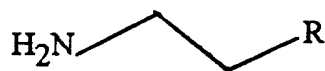


ou



ou

um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_n-$ na qual n representa um número inteiro de 1 a 8 com monóxido de carbono, em que a reacção se realiza na presença de uma base no seio de um hidrocarboneto aromático, um éter ou um éster de um ácido carboxílico a uma temperatura compreendida entre cerca de 60° e $150^\circ C$ e a uma pressão compreendida entre cerca de 10^5 e cerca de 10^7 Pa



A7

na qual

R tem os significados definidos antes,

e, eventualmente, de se transformar o composto de fórmula geral I na qual o símbolo R representa um grupo amino em um sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

2. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de a base ser trietilamina.

3. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se realizar a reacção no seio de tolueno, tetra-hidrofurano ou acetato de etilo.

4. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se realizar a reacção a uma temperatura compreendida entre aproximadamente 100° e 130°C.

5. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se realizar a reacção a uma pressão de cerca de 10^6 Pa.

6. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se utilizar cloreto de paládio (II) ou acetato de paládio (II) e um bis(difenilfosfino)-alcano para a preparação do catalisador de paládio-fosfina.

7. - Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo facto de o bis(difenilfosfino)-alcano ser o (difenilfosfino)-propano.

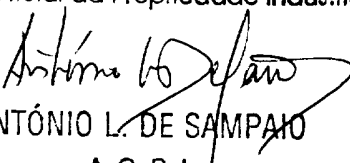
8. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se utilizar 0,01 a 0,1% do componente paládio e 0,1 a 10 moles do ligando fosfina por mole de paládio.

9. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se utilizar como o composto amino de fórmula geral VI, citada antes, a etilenodiamina ou o (2-aminoetil)-carbarnato de t-butilo.

10. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o símbolo R representar um resto transformável em um grupo amino e de compreender ainda a transformação do referido resto em um grupo amino.

Lisboa, 12 de Março de 1996

O Agente Oficial da Propriedade Industrial


ANTÓNIO L. DE SAMPAIO
A. O. P. I.

Rua de Miguel Lupi, 16, r/c
1200 LISBOA