(12) **PATENT**

(19) NO (11) **332353** (13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.
A61K 31/505 (2006.01)
C07D 213/50 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20054167	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2004.01.27 PCT/EP2004/00640
(22)	Inng.dag	2005.09.07	(85)	Videreføringsdag	2005.09.07
(24)	Løpedag	2004.01.27	(30)	Prioritet	2003.02.11, DE, 10305391
(41)	Alm.tilgj	2005.10.31			
(45)	Meddelt	2012.09.03			

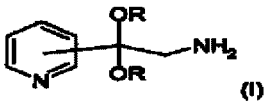
(73) Innehaver Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Brüningstrasse 50, DE-65926 FRANKFURT AM MAIN, Tyskland
(72) Oppfinner Walter Weber, Casteller Strasse 53, DE-65719 HOFHEIM AM TAUNUS, Tyskland
Gerhard Korb, Reichenberger Ring 47, DE-63512 HAINBURG, Tyskland
Hans-Wolfram Flemming, An den Tannen 3, DE-61250 USINGEN, Tyskland
Juergen Mueller-Lehar, Am Zuckerberg 21B, DE-55278 WEINOLSHEIM, Tyskland
(74) Fullmektig Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Benevnelse **Fremgangsmåte for fremstilling av pyridinsubstituerte aminoketalderivater**

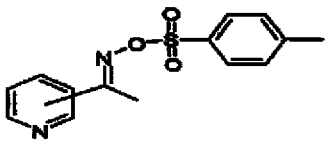
(56) Anførte publikasjoner LAMATTINA. J. L. et al. alfa- Amino Acetals: 2,2-DIETHOXY-2-(4-PYRIDYL)ETHYLAMINE (4-pyridineethanamine, ß,ß-diethoxy)Syntheses, Coll. 1986, Vol. 64, s.19-26, CHUNG, J. Y.L. Practical chemoenzymatic synthesis of a 3-pyridylethanolamino ß3 adrenergic receptor agonist.Tetrahedron Letters, 1999, 40, s. 6739-6743., VAN DER MEER, S. Chloroamphenicol Analogues I. DL-2-Dichloroacetamido-1-(4-pyridyl)-1,3-propanediol.Recueil des travaux chimiques des pays-bas et de la Belgique, 1953, 72, s. 236-246., GROB, C.A.Beckmann-Umlagerung und Fragmentierung.1.Teil.Mechanismus sowie Nachweis der Zwischenstufen. Helvetica Chimica Acta.1964 Vol 47, No 110, s. 1003-1021.

(57) Sammendrag

Det beskrives en effektiv prosess for fremstilling av derivater av 1-(pyridinyl)-1,1-dialkoksy-2-aminoetan med formel (I), ved hjelp av hvilke forbindelser med formel (I) kan fremstilles i høy renhet og utbytte og i form av den frie base uten å isolere acetylpyridinoksimet med formel (XI) som er et kritisk produkt fra et sikkerhetssynspunkt, som et faststoff.

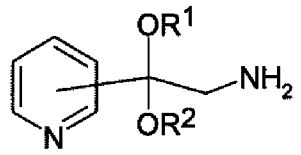


(I)



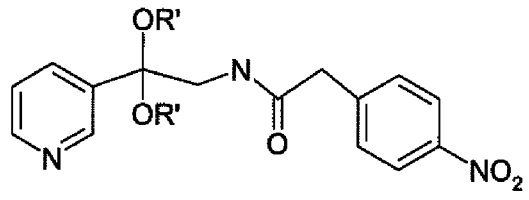
(XI)

Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av pyridinylsubstituerte dialkoksyaminoetan derivater med formel (I) og mellomprodukter ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen.



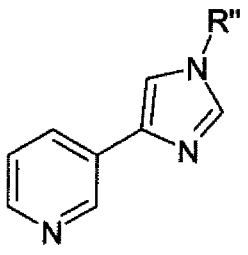
(I)

Forbindelser med formel (I) er mellomprodukter ved fremstilling av aktive, farmasøytiske bestanddeler. For eksempel beskriver US patent 5,792,871 syntesen av derivater av en forbindelse med formel (I) der pyridinresten substitueres i 3-posisjon og R' er (C_1-C_3)-alkyl. Ved å gå ut fra disse derivater kan, i henhold til US 5,792,871, forbindelser oppnås med formel (II):



(II)

I tillegg benyttes forbindelser med formel (I) som bygningssten for fremstilling av pyridinoimidazolderivater med formel (III) (J. Am. Soc., 1938, 753-755)



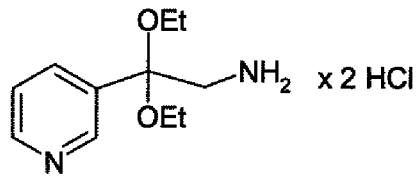
(III)

der R" er H, SH.

Derivater av pyridinoimidazol med formel (III) ble benyttet i sin tur for fremstilling av nye makrolidantibiotika, for eksempel telitromycin (US 5,635,485).

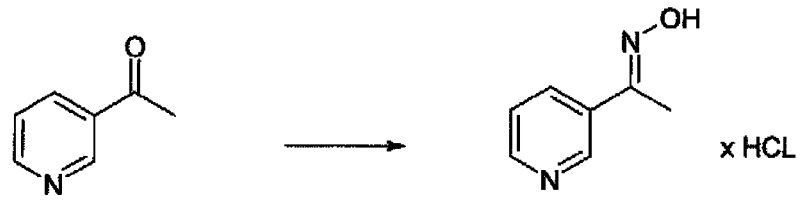
Kjente prosesser for fremstilling av forbindelser med formel (I) er basert på virkningen av alkalimetallalkoksidr på p-toluensulfonsyreestere av ketoksimer i alkoholisk oppløsning, for eksempel opptrer aminoketalderivater med formel (I) som et mellomprodukt ved fremstilling av cykliske aminoketoner (F. Möller: Amine durch Umlagerungsreaktionen (Neber-Umlagerung) [Amines by rearrangement reactions (Neber rearrangement)], Houben-Weyl 11/1: Stickstoffverbindungen II [Nitrogen compounds II] (1957), s. 903-905).

Fremstilling av 1-(pyridinyl)-1,1-dialkoksy-2-aminoetanderivater med formel (I) er beskrevet I US patent 5,792,871 ved bruk av eksemplet med 1-(3-pyridinyl)-1,1-dietoksy-2-aminoetandihydroklorid med formel (IV) ved den følgende tretrinnsprosess:



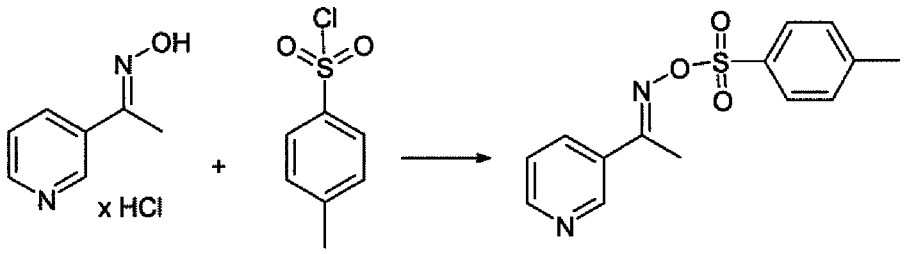
(IV)

Ved denne metoden blir 3-acetylpyridin med formel (V) først oksimert med hydroksylammoniumklorid i metanol. Det resulterende 3-acetylpyridinoksimet med formel (VI) konverteres til pyridin ved en oppløsningsmiddelforandring og tørkes ved et antall destillasjonsprosedyrer og også ved tilsetning av frisk pyridin (vanninnhold < 5 mol%).



(V) (VI)

Alternativt gjennomføres oksimeringen direkte i pyridin og tørkingen bevirkes på samme måte. Den resulterende blanding av hydrokloridet av 3-acetylpyridinoksim med formel (VI) og pyridin omsettes deretter med tosylklorid med formel (VII) og gir 3-acetylpyridintosyloksim med formel (VIII), som presipiteres fra blandingen med vann og så isoleres.



(VI) (VII) (VIII)

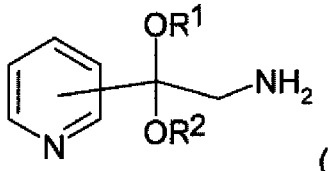
Det resulterende tosyloksim med formel (VIII) omsettes deretter med kaliumetoksid i etanol i en Neber rearrangering for å gi aminoketalet. Det resulterende p-toluensulfonsyrekaliumsalt filtreres etter fortynning med metyl tert-butyleter og den filtrerte oppløsning blandes med hydrogenklorid oppløst i eter. Dette presipiterer 1-(3-pyridinyl)-1,1-dietoksy-2-aminoetandihydroklorid med formel (IV) som et oransje farvet faststoff.

I henhold til US 5,792,871 kan renheten for det isolerte produkt kun estimeres ved hjelp av ^{1}H og ^{13}C NMR data til > 95% som en konsekvens av ukjente urenheter. For den ytterligere reaksjon blir aminoketaldihydroklorid (IV) suspendert i vann og blandet med natriumhydroksidoppløsning for å fremstille aminoketal som fri base som kreves for den ytterligere koplingsreaksjon.

Den ovenfor beskrevne prosess har visse mangler i forbindelse med oppskalering til industriell målestokk: for det første må mellomproduktene som oppnås, alle tørkes ved destillasjonsprosedyrer. For det andre dekomponerer 3-acetylpyridintosyloksim-mellomproduktet med formel (VIII) meget lett ved forlenget lagring over romtemperatur og frigir store mengder energi (dekomponeringsenergien for 3-acetylpyridintosyloksim er rundt 1000 J/g, se advarselen hva angår lagring av en toluensulfonsyreketoksimester hos F. Möller: Amine durch Umlagerungsreaktionen (Neber-Umlagerung), Houben-Weyl 11/1: Stickstoffverbindungen II (1957), s. 903-905). For det tredje er det 1-(3-pyridinyl)-1,1-dietoksy-2-aminoetandihydroklorid (IV) som fremstilles på denne måte kontaminert med biprodukter som bekreftes ved den sterke fargen. For det fjerde og for å oppnå den frie 1-(3-pyridinyl)-1,1-dietoksy-2-aminoetan, må det isolerte saltet (IV) settes fri med en hjelpebase i et ytterligere trinn. For det femte er det hyppige oppløsningsmiddelforandringer under prosessen. Oppløsningsmiddelblandingene må så opparbeides igjen på meget kostbar måte, noe som kan føre til miljøforurensninger.

En gjenstand for foreliggende oppfinnelse er å finne en mer effektiv og sikker prosess for syntetisering av forbindelser med formel I.

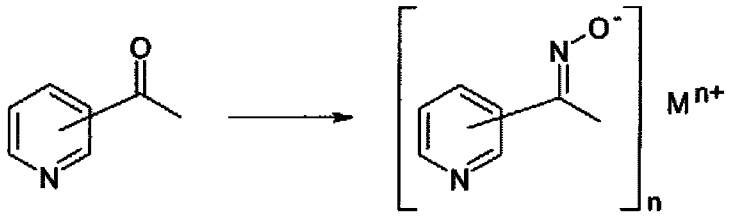
Foreliggende oppfinnelse omfatter fremgangsmåte for fremstilling av 1-(pyridinyl)-1,1-dialkoksy-1-aminoetanderivater med formel (I)



(I)

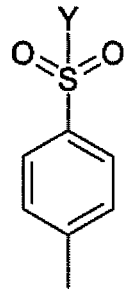
der R^1 og R^2 hver uavhengig er $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, der alkylgruppen kan være rett eller forgrenet eller der R^1 og R^2 sammen med oksygenatomene danner et cyklisk ketal hvori R^1 og R^2 sammen er en $(C_2\text{-}C_4)$-alkylidengruppe og der pyridinresten er substituert i 2-, 3- eller 4-posisjon, kjennetegnet ved at en omfatter,

i prosesstrinn (a), konvertering av acetylpyridin med formel (V) ved bruk av en vandig oppløsning av en hydroksylammoniumforbindelse eller en vandig oppløsning av hydroksylamin, med tilsetning av en uorganisk base omfattende M^{n+}, til acetylpyridinoksimmetallsaltet med formel (IX) der n er 1 eller 2 og M^{n+} er et alkalimetall eller jordalkalmetallion



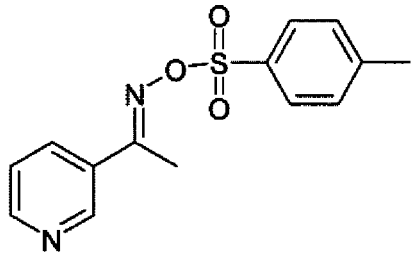
(V) (IX)

i prosesstrinn (b), omsetning av acetylpyridinmetallsaltet med formel (IX) med en oppløsning av et p-toluensulfonsyrederivat (X) inneholdende en avspaltbar gruppe Y



(X)

der Y er F, Cl eller Br, i et egnet oppløsningsmiddel som er vannublandbart eller lite vannoppløselig eller vannuoppløselig for å gi acetylpyridintosyloksim med formel (XI)



(XI)

idet reaksjonen skjer i en tofaseblanding av vann og oppløsningsmiddel ikke blandbart med vann eller sparsomt vannløselig eller vannuløselig, eventuelt med bruk av en eller flere faseoverføringskatalysatorer, og

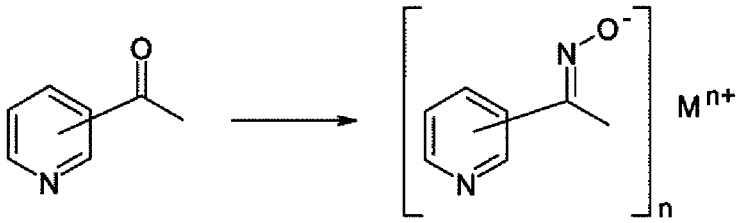
i prosesstrinn (c), konvertering av acetylpyridintosyloksimet med formel (XI) uten isolering til en forbindelse i følge formel (I) ved tildosering av forbindelse (XI) til en blanding av et alkali- eller jordalkalimetallalkoksid eller –hydroksyd med en alkohol til en forbindelse med formel (I) der "alkoksid" betyr R^1O^- og/eller R^2O^-, og der alkohol betyr R^1OH og/eller R^2OH, og R^1 og R^2 hver er som definert for forbindelsen med formel (I),

og å gjennomføre prosessen kontinuerlig eller satsvis uavhengig for hvert prosesstrinn (a) til (c).

Det er også mulig å frembringe følgende fremgangsmåte for fremstilling av 1-pyridinyl-1,1-dialkoksy-2-aminoetanderivater med formel (I) der R^1 og R^2 begge uavhengig er (C_1-C_6)-alkyl, der alkylgruppen kan være ret teller forgrenet, eller der R^1 og R^2 sammen med oksygenatomer danner et cyklisk ketal der R^1 og R^2 sammen er en

(C_2-C_4)-alkylidengruppe, og der pyridinresten er substituert i 2-, 3- eller 4-posisjon, fortrinnsvis i 3-posisjon, og som så omfatter,

i prosesstrin (a), konvertering av acetylpyridin med formel (V) ved bruk av en vandig oppløsning av en hydroksylammoniumforbindelse, for eksempel hydroksylammoniumklorid eller hydroksylammoniumsulfat, eller en vandig oppløsning av hydroksylamin, med den samtidige eller senere tilsetning av en uorganisk base omfattende M^{n+}, til acetylpyridinoksimmetallsaltet med formel (IX) der n er 1 eller 2 og M^{n+} er et alkalimetallmetallion der where n=1 eller et jordalkalimetallion der n=2, fortrinnsvis Li^+, Na^+, K^+ eller Ca^{2+}.



(V) (IX)

R^1 og R^2 er fortrinnsvis begge en (C_1-C_6)-alkylrest. Spesielt foretrukket er det at R^1 og R^2 begge er like og hver er en (C_1-C_6)-alkylrest. (C_1-C_6)-alkyl er, for eksempel, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl eller n-heksyl.

Det cykliske ketal inneholdende en (C_2-C_4)-alkylidengruppe er, for eksempel, en [1,3]dioksolan- eller en [1,3]dioksanrest.

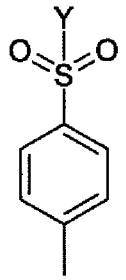
Fremstillingen kan gjennomføres satsvis eller kontinuerlig ved enkel- eller multikomponentdosering. Forbindelsen med formel (IX) kan isoleres eller prosesseres videre som en oppløsning eller suspensjon.

M^{n+} er, for eksempel, Li^+, Na^+, K^+ eller Ca^{2+}. Uorganiske baser omfattende M^{n+} er, for eksempel, alkali- eller jordalkalmetallhydroksidr, alkali- eller jordalkalmetallkarbonater eller alkali- eller jordalkalmetallhydrogenkarbonater eller blandinger derav, fortrinnsvis litium-, natrium-, kalium-, kalciumhydroksid, natriumkarbonat, natriumhydrogencarbonat eller kaliumkarbonat.

For 100 mol acetylpyridin, foretrekkes anvendelse av 98-120 mol hydroksylamin- eller hydroksylammoniumforbindelse, mere spesielt 99-101 mol; og også 200-300 mol av en

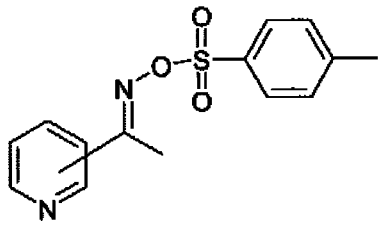
uorganisk base omfattende M^+, mere spesielt 200-220 mol, eller 100-150 mol av en uorganisk base omfattende M^{2+}, mere spesielt 100-110 mol.

I prosesstrinn (b) blir den vandige oppløsning, den vandige suspensjon eller det isolerte faststoff av acetylpyridinmetallsalt med formel (IX) omsatt med en oppløsning av et p-toluensulfonsyrederivat (X) inneholdend en avspaltbar gruppe Y



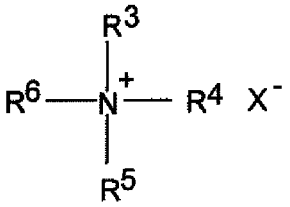
(X)

der er F, Cl eller Br, fortrinnsvis Cl, i et egnet oppløsningsmiddel som er vann-uoppløselig eller lite vannoppløselig for å gi acetylpyridintosyloksimet med formel (XI)

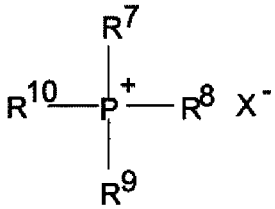


(XI)

der reaksjonen skjer i en tofaseblanding av vann og egnet uoppløselig oppløsninsgmiddel, og reaksjonen eventuelt skjer ved bruk av en eller flere faseoverføringskatalysatorer som f.eks. kvaternære the ammonium- eller fosfoniumsalter, fortrinnsvis et kvaternært ammoniumsalt med formel (XII) eller et fosfoniumsalt med formel (XIII) eller et hydrat av et salt med formel (XII) eller med formel (XIII)



(XII)



(XIII)

der R^3 til R^{10} er like eller forskjellige og hver uavhengig er

a) (C_1-C_{20})-alkyl, rett eller forgrenet alkyl,

b) benzyl eller
c) fenyl, og

X^- er et anion, for eksempel fluorid, klorid, bromid, jodid, hydroksid, hydrogensulfat, tetrafluorborat, acetat, trifluormetansulfonate, nitrat eller heksafluorantimonat.

Reaksjonen i en bifaseblanding gjennomføres fortrinnsvis ved bruk av en eller flere faseoverføringskatalysatorer men skjer også uten slike.

Prosesstrinn (b) kan gjennomføres satsvis eller kontinuerlig, fortrinnsvis kontinuerlig der konsentrasjonen av forbindelsen med formel (XI) som er kritisk fra et sikkerhetssynspunkt, holdes lav. Den resulterende blanding av oppløsnings- og vandig fase separeres deretter ved vanlige metoder for faseseparering. Den vandige fase inneholder de oppløste benyttede metallsalter. Den vandige fase mates til en biologisk rensing. Eventuelt kan den vandige fase deretter vaskes en eller flere ganger med et egnet, vannuoppløselig oppløsningsmiddel og oppløsningsmiddelfasene kombineres og videre prosesseres. Oppløsningsmiddelfasen inneholder forbindelsen med formel (XI).

I prosesstrinn (b) blir det pr. 100 mol 3-acetylpyridinoksimsalt med formel (IX), fortrinnsvis satt 0,1-50 mol, helst 0,2-10 mol, av faseoverføringskatalysatoren.

Eksempler på quaternære ammoniumsalter med formel (XXII) er tetrametylammonium bromid, tetrametylammoniumklorid, tetraetylammoniumklorid, n-butyltrietyl-ammoniumklorid, metyltriisopropylammoniumklorid, metyltri-n-butylammoniumklorid (Aliquat® 175), metyltri-n-butylammonium bromid, metyltri-n-butylammonium hydrogensulfat, metyltetra-n-butylammoniumklorid, metyltri-n-oktylammoniumklorid (Aliquat® 336), metyltri-n-oktylammonium hydroksid, metyltrikaprylammoniumklorid, metyltricaprylammonium hydroksid, dimetylbenzyl (C8 - C18)-alkylklorid, tetra-n-propylammoniumklorid, trietylheksylammoniumklorid, trietyl-n-oktylammonium-klorid, trietyl-n-oktylammonium bromid, trietyl-n-decylammonium bromid, trietyl-n-heksadecylammonium bromid, fenyltrietylammoniumklorid, etyltri-n-oktyl-ammonium bromid, tetra-n-butylammoniumklorid, tetra-n-butylammonium bromid, tetra-n-butylammoniumklorid, tetra-n-butylammonium hydrogensulfat, tetrametylammonium jodid, tetrametylammonium hydroksid pentahydrat, tetrametylammonium hydroksid, metyltrietylammonium bromid, tetrametylammonium-klorid monohydrat, tetrametylammonium bromid, tetrametylammonium jodid, tetrametylammonium tetrafluorborat, (n-heksyl)trimetylammonium bromid,

fenyltrimetylammoniumklorid, fenyltrimetylammonium jodid, benzyltrimetyl-ammoniumklorid, benzyltrimetylammonium jodid, benzyltrimetylammonium hydroksid, (n-oktyl)trimetylammonium bromid, (N-nonyl)trimetylammonium bromid, tetra-n-propylammonium bromid, fenyltrietylammonium jodid, (n-decyl)trimetyl-ammonium bromid, benzyltrietylammoniumklorid, benzyltrietylammonium bromid, benzyltrietylammonium tetrafluorborat, benzyltrietylammonium hydroksid, (n-dodecyl)trimetylammonium-klorid, (n-dodecyl)trimetylammonium bromid, benzyltri-n-propylammoniumklorid, tetra-n-butylammonium bromid, tetra-n-butylammonium jodid, tetra-n-butylammonium acetat, tetra-n-butylammonium hydrogensulfat, tetra-n-butylammonium hydroksid, tetra-n-butylammonium trifluormetansulfonat, (n-tetradecyl)trimetylammoniumklorid, (n-tetradecyl)-trimetylammonium bromid, (n-heksadecyl)trimetylammonium bromid, tetra-n-pentylammoniumklorid, tetra-n-pentylammonium jodid, benzyltri-n-butylammonium-klorid, benzyltri-n-butylammonium bromid, (n-heksadecyl)pyridinium klorid monohydrat, (n-heksadecyl)pyridinium bromid monohydrat, tetra-n-heksylammonium bromid, tetra-n-heksylammonium hydrogensulfat, tetra-n-oktylammonium bromid, tetra-n-dodecylammonium jodid eller tetra-n-dodecylammoniumnitrat.

Eksempler på fosfoniumsalter med formel (XIII) er tetra-n-butylfosfoniumklorid, tetrafenylfosfonium bromid, metyltri-n-oktylfosfoniumklorid, metyltrifenylfosfonium bromid, etyltri-n-oktylfosfonium bromid, tetra-n-butylfosfonium bromid, tetrafenylfosfoniumklorid, tetrafenylfosfonium jodid, tetrafenylfosfonium heksafluorantimonat, tetrafenylfosfonium tetrafluorborat, (n-heksadecyl)tri-n-butylfosfonium bromid eller trifenylmetyltrifenylfosfoniumklorid.

Egnede oppløsningsmidler som er vannublandbare eller lite vannoppløselige eller vannuoppløselige er for eksempel alifatiske eller aromatiske hydrokarboner som er usubstituerte eller substituerte med en eller flere (C_1-C_4)-alkylgruper, for eksempel metyl, eller en eller flere substituenter fra gruppen fluor, klor og brom, fortrinnsvis toluen, xylen (som rene isomerer eller blandinger av isomerer), etylbenzen, heptan eller diklormetan. Også egnet er blandinger av de nevnte oppløsningsmidler.

Pr. 1 mol p-toluensulfonsyrederivat (X), foretrekkes anvendelse av fra 0,6 til 1,1 kg egnet oppløsningsmiddel. I reaksjonen med 100 mol acetylpyridinoksimsalt med formel (IX), foretrekkes anvendelse av 99-150 mol, og mere foretrukket 100-110 mol p-toluensulfonsyrederivat (X).

Uttrykket tofaseblanding henviser til blandingen av to flytende faser, vandig fase omfattende acetylpyridinoksimsaltet (IX) og oppløsningmiddelfasen som omfatter p-toluensulfonsyrederivatet (X). Når en faseoverføringskatalysator benyttes, kan den være tilstede enten i den vandige fase eller i oppløsningsmiddelfasen, eller være fordelt mellom fasene. Tofaseblandingen omrøres og/eller blandes ved vanlige metoder for satsvis eller kontinuerlig prosessføring slik at det sikres god fordeling av fasene.

Temperaturen for reaksjonen i prosesstrinn (b) i en satsvis prosedyre er fortrinnsvis 0-50°C, mere spesielt 5-30°C, og i en kontinuerlig prosedyre 0-60°C, mere spesielt 5-40°C.

I prosesstrinn (c) blir oppløsningsmiddelfasen omfattende acetylpyridintosyloksimet med formel (XI), etter tørking eller uten forutgående tørking, dosert til en blanding av alkalimetallalkoksid, alkalimetallhydroksid, jordalkalimetallalkoksid eller jordalkalimetallhydroksid og en alkohol der "alkoksid" betyr R^1O^- og/eller R^2O^- og der alkohol betyr R^1OH og/eller R^2OH, og R^1 og R^2 er som definert i forbindelsene med formel (I), og konverteres til 1-(pyridinyl)-1,1-dialkoksy-2-aminoetanderivat med formel (I).

I prosesstrinn (c) blir det pr. 100 mol acetylpyridintosyloksim med formel (XI), fortrinnsvis benyttet 99-500 mol av et alkalimetallalkoksid, mere spesielt 100-200 mol; eller 99-500 mol av et alkalimetallhydroksid, mere spesielt 100-300 mol; eller 50-250 mol av et jordalkalimetallalkoksid, mere spesielt 50-100 mol, eller 50-250 mol av et jordalkalimetallhydroksid, mere spesielt 50-150 mol.

I prosesstrinn (c) foretrekkes anvendelsen av alkalimetallhydroksider eller -alkoksider, særlig litiumhydroksid, litiummetoksid, litiumetoksid, natriumhydroksid, natriummetoksid, natriumetoksid, kaliumhydroksid, kaliummetoksid, kaliumetoksid, cesiumhydroksid, cesiummetoksid eller cesiumetoksid.

Valget av alkoksid og/eller alkoholavhenger av innføringen av de ønskede alkoksygrupper. For fremstilling av 1-(pyridinyl)-1,1-dimetoksy-2-aminoetan blir det for eksempel benyttet en blanding av et alkalimetall eller jordalkalimetallmetoksid i metanol eller et alkalimetallhydroksid i metanol. For fremstilling av forbindelsen 1-(pyridinyl)-1-([1,3]dioksolan)-2-aminoetan der R^1 og R^2 sammen med oksygenatomene danner et cyklisk ketal, benyttes for eksempel et alkalimetallhydroksid i glykol.

Pr. 1 mol acetylpyridinoksimtosylat med formel (XI), foretrekkes anvendelse av 0,3-3 kg, fortrinnsvis 0,5-1,5 kg, av den tilsvarende alkohol. Konverteringen skjer for eksempel innen et temperaturområde på 0-90°C, særlig 10-60°C.

Etter reaksjonen blir en del av oppløsningsmidlet først destillert av slik at p-toluensulfonsyresalt bi-produkt presipiterer ut ved romtemperatur. Destillasjonen gjennomføres ved vanlige metoder. Oppløsningsmiddelblandingen som er destillert av (distillatet) kan benyttes direkte om igjen i prosesstrinn (c).

p-toluensulfonsyrealkalimetall- eller –jordalkalimetallsaltet fjernes ved vandige filtreringsmetoder. De gjenværende oppløsningsmiddelfraksjoner fjrenes ved destillasjonen under atmosfærisk trykk eller fortrinnsvis under redusert trykk, ved vanlige metoder.

Aminoketalderivatet med formel (I) blir deretter eventuelt isolert i sterk ren form enten ved vakuumdestillasjon eller ved rektifisering, eller ved krystallisering fra destillasjonsresten som oppnås ved den forutgående destillasjon. For eksempel kan en forbindelse med formel (I) der R_1 og R_2 er metyl, renses ved destillasjon.

Utbytte av vakuumdistillasjonen eller rektifiseringen kan eventuelt forbedres ved tilsetning av et flussmiddel til destillasjonsresten. Uttrykket flussmiddel henviser her til en væske eller et voksaktig faststoff hvis viskositet reduseres ved oppvarming for derved å forbedre flyteegenskapene for resten som skal destilleres, men som samtidig har et betydelig høyere kokepunkt enn produktet som skal destilleres. Det benyttede flussmiddel er for eksempel polyetylenglykoler med en molekylvekt større enn 400 (for eksempel polyetylenglykol 600 eller polyetylenglykol 1000), parafiner (C_nH_{2n+2} der $n > 15$), polyhydroksyalkoholer (alkoholer med mer enn en OH gruppe, for eksempel glycerol) eller estere, for eksempel bis-2-etylsebacat.

Krystalliseringen kan gjennomføres ved vanlige metoder, med eller uten bruk av organiske oppløsningsmidler. Smelte- eller oppløsningsprosesser kan benyttes.

Fordelen ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er først og fremst den direkte isolering av forbindelsen med formel (I) som en fri base med høy renhet og meget godt utbytte; for det andre at de valgte reaksjonsbetingelser tillater at oksimerings- og tosyleringsreaksjonen kan gjennomføres i en kontinuerlig prosedyre som alltid

genererer kun små mengder av mellomproduktet med formel (XI), som er relevant fra et sikkerhetssynspunkt, uten isolering av acetylpyridintosyloksimer som er kritiske fra et sikkerhetssynspunkt som et faststoff fordi de etter kun kort forsinkelse konverteres direkte i en kontinuerlig apparatur til aminoketalet med formel (I) som er ukritisk fra et sikkerhetssynspunkt;

fremstillingen av forbindelser med formel (I) i høy renhet (store enn 97%) og utbytte (større enn 75% basert på det benyttede acetylpyridin) i form av den frie base på en måte som er egnet for industriell målestokk; og

for det fjerde anvendelse av oppløsningsmidlet som kan benyttes omigjen direkte I prosessen i ren form eller i form av blandinger, slik at miljøimplikasjoner holdes lave.

Eksempel 1:

Fremstilling av 1-(3-pyridinyl)-1,1-dimetoksy-2-aminoetan, metode 1

1(a) I en reaktor omsettes 174 g 40% hydroksylammoniumkloridoppløsning, 121 g 3-acetylpyridin og 245 g 33% natriumhydroksidoppløsning i en 3 komponentdosering med et temperaturområde på 15 - 25°C. Den resulterende natriumsaltoppløsning av 3-acetylpyridinoksim omsettes med 2 g metyltributylammoniumklorid.

1(b) Deretter omsettes denne oppløsning i en kontinuerlig prosess (resirkuleringsmetode via statiske blandere med partiell uttrekking) med en oppløsning av 193 g p-toluensulfonylklorid og 655 g toluen, opptil den ene temperatur på 35 - 38°C. Den resulterende tofaseblanding føres så gjennom en separeringssone og oppløsningsmiddelfasen separeres fra den vandige fase.

1(c) Oppløsningsmiddelfasen tillates å løpe direkte til en i utgangspunktet chargert oppløsning av 940 g metanol (eller metanol/toluenblanding fra den 1. oppløsningsmiddeldestillasjon, se nedenfor) og 216 g 30% natriummetoksidoppløsning. Temperaturen holdes innen et område på 20 - 40°C. Reaksjonsoppløsningen tillates fortsatt omsetning i ytterligere 5 - 10 timer. Metanolen destilleres av fra reaksjonsblandingen som en azeotropisk blanding sammen med toluen (1. oppløsningsmiddeldestillasjon) ved 70 - 90°C og atmosfærisk trykk. Den azeotropiske oppløsningsmiddelblandingen kan benyttes omigjen i den ovenfor beskrevne reaksjon (se ovenfor). Etter destillasjon ble destillasjonsresten avkjølt til 25°C og p-toluensulfonsyrenatriumsaltet deretter filtrert av og vasket med 85 g toluen. Filtratet

konsentreres deretter ved destillasjon under redusert trykk (ca. 100 - 200 mbar) opptil en indre temperatur på rundt 120 - 130°C. Deretter settes 10 - 20 g polyetylenglykol 600 til destillasjonsresten og 1-(3-pyridinyl)-1,1-dimetoksy-2-aminoetan destilleres av via en kort kolonne som en vannklar væske ved 1 - 10 mbar ved en indre evaporatortemperatur på 100 - 160°C. 157,3 g 1-(3-pyridinyl)-1,1-dimetoksy-2-aminoetan er oppnådd med en renhet på 98 - 99% (bestemt i sammenligning med referansestandard ved hjelp av titrering, HPLC-MS og NMR). Dette tilsvarer et utbytte på 85% av det teoretiske utbytte, basert på benyttet 3-acetylpyridin.

Eksempel 2:
Fremstilling av 1-(3-pyridinyl)-1,1-dimetoksy-2-aminoetan, metode 2

2(a) I en reaktor omsettes 174 g 40% hydroksylammoniumkloridoppløsning, 121 g 3-acetylpyridin og 245 g 33% natriumhydroksidoppløsning i en 3-komponentdosering innen et temperaturområde på 15 - 25°C. Den resulterende natriumsaltoppløsning av 3-acetylpyridinoksim tilsettes 2 g metyltributylammoniumklorid.

2(b) Deretter blir denne oppløsning omsatt i en kontinuerlig prosess (resirkuleringsmetode via statiske blandere med delvis avtrekking) med en oppløsning av 193 g p-toluensulfonylklorid og 655 g toluen, opptil en indre temperatur på 35 - 38°C. Den resulterende bifaseblanding føres så gjennom en separeringssone og oppløsningsmiddelfasen separeres fra den vandige fase.

2(c) Oppløsningsmiddelfasen tillates å løpe direkte inn i en i utgangspunktet ladet "charged" oppløsning av 940 g metanol (eller metanol/toluenblanding fra den første oppløsningsmiddeldestillering, se nedenfor) og 48 g natriumhydroksid. Temperaturen holdes innen et område på 20 - 40°C. Reaksjonsoppløsningen tillates fortsatt reaksjon i ytterligere 5 - 10 timer. Metanolen destilleres ut av reaksjonsblandingen som en azeotrop blanding sammen med toluen (1. oppløsningsmiddeldestillasjon). Den azeotrope oppløsningsmiddelblanding kan benyttes om igjen ved den ovenfor beskrevne reaksjonen (se ovenfor). Etter destillasjon blir destillasjonsresten avkjølt til 25°C og p-toluensulfonsyrenatriumsaltet filtreres deretter av og vaskes med 85 g toluen. Filtratet konsentreres så ved destillasjon under redusert trykk (ca. 100 - 200 mbar) opptil en indre temperatur på rundt 120 - 130°C. Deretter tilsettes 10 - 20 g polyetylenglykol 600 og 1-(3-pyridinyl)-1,1-dimetoksy-2-aminoetan destilleres av via en kort kolonne som en vannklar væske ved 1 - 10 mbar ved en indre fordampertemperatur på 100 - 160°C. Det oppnås 148 g 1-(3-pyridinyl)-1,1-dimetoksy-2-aminoetan med en renhet på 98 - 99%

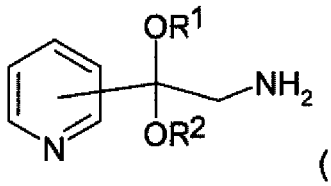
(bestemt i sammenligning med en referansestandard ved hjelp av titrering, HPLC-MS og NMR). Dette tilsvarer et utbytte på 80% av det teoretiske, basert på benyttet 3-acetylpyridin.

5

P a t e n t k r a v

1.

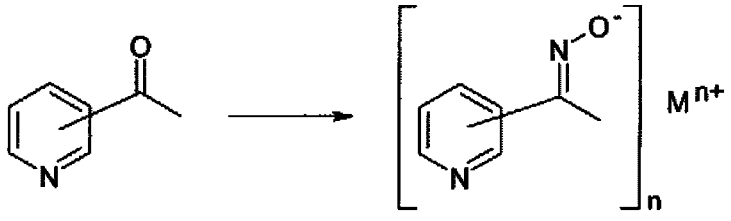
Fremgangsmåte for fremstilling av 1-(pyridinyl)-1,1-dialkoksy-1-aminoetanderivater med formel (I)



(I)

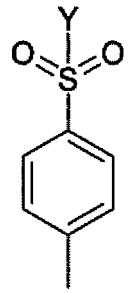
der R^1 og R^2 hver uavhengig er (C_1-C_6)-alkyl, der alkylgruppen kan være rett eller forgrenet eller der R^1 og R^2 sammen med oksygenatomene danner et cyklisk ketal hvori R^1 og R^2 sammen er en (C_2-C_4)-alkylidengruppe og der pyridinresten er substituert i 2-, 3- eller 4-posisjon, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter,

i prosesstrinn (a), konvertering av acetylpyridin med formel (V) ved bruk av en vandig oppløsning av en hydroksylammoniumforbindelse eller en vandig oppløsning av hydroksylamin, med tilsetning av en uorganisk base omfattende M^{n+}, til acetylpyridinoksimmetallsaltet med formel (IX) der n er 1 eller 2 og M^{n+} er et alkalimetall eller jordalkalmetallion



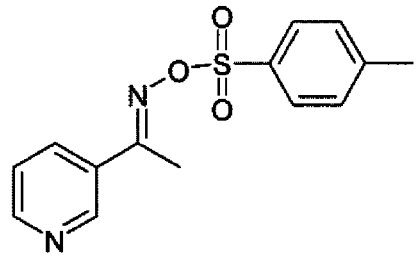
(V) (IX)

i prosesstrinn (b), omsetning av acetylpyridinmetallsaltet med formel (IX) med en oppløsning av et p-toluensulfonsyrederivat (X) inneholdende en avspaltbar gruppe Y



(X)

der Y er F, Cl eller Br, i et egnet oppløsningsmiddel som er vannublandbart eller lite vannoppløselig eller vannuoppløselig for å gi acetylpyridintosyloksim med formel (XI)



(XI)

idet reaksjonen skjer i en tofaseblanding av vann og oppløsningsmiddel ikke blandbart med vann eller sparsomt vannløselig eller vannuløselig, eventuelt med bruk av en eller flere faseoverføringskatalysatorer, og

i prosesstrinn (c), konvertering av acetylpyridintosyloksimet med formel (XI) uten isolering til en forbindelse i følge formel (I) ved tildosering av forbindelse (XI) til en blanding av et alkali- eller jordalkalimetallalkoksid eller –hydroksyd med en alkohol til en forbindelse med formel (I) der "alkoksid" betyr R^1O^- og/eller R^2O^-, og der alkohol betyr R^1OH og/eller R^2OH, og R^1 og R^2 hver er som definert for forbindelsen med formel (I),

og å gjennomføre prosessen kontinuerlig eller satsvis uavhengig for hvert prosesstrinn (a) til (c).

2.

Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at pyridinresten er substituert i 3-posisjon.

3.

Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at R^1 og R^2 begge er (C_1-C_6)-alkyl.

4.

Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, k a r a k t e r i s e r t v e d at det i prosesstrinn (a) benyttes hydroksylamin, hydroksylammoniumklorid eller hydroksylammoniumsulfat.

5.

Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, k a r a k t e r i s e r t v e d at M^{n+} i prosesstrinn (a) betyr Li^+, Na^+, K^+ eller Ca^{2+}.

6.

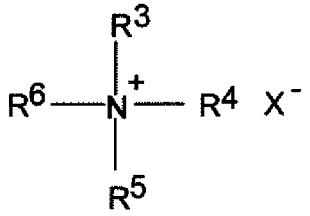
Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, k a r a k t e r i s e r t v e d at i prosesstrinn (a), den uorganiske base omfattende M^{n+} er litiumhydroksid, natriumhydroksid, natriumkarbonat, natriumhydrogenkarbonat, kaliumhydroksid, kaliumkarbonat eller kalsiumhydroksid.

7.

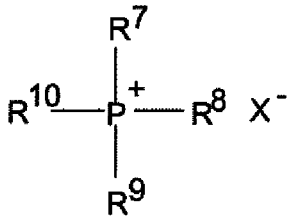
Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, k a r a k t e r i s e r t v e d at den avspaltbare gruppe Y i prosesstrinn (b) er Cl.

8.

Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, k a r a k t e r i s e r t v e d at faseoverføringskatalysatoren i prosesstrinn (b) er et kvaternært ammoniumsalt med formel (XII) eller et fosfoniumsalt med formel (XIII)



(XII)



(XIII)

der R^3 til R^{10} er like eller forskjellige og hver uavhengig er

a) (C_1-C_{20})-alkyl, rett eller forgrenet alkyl,

b) benzyl eller

c) fenyl, og

X^- er et anion, for eksempel fluorid, klorid, bromid, jodid, hydroksid, hydrogensulfat, tetrafluorborat, acetat, trifluormetansulfonat, nitrat, heksafluorantimonat, fortrinnsvis metyltributylammoniumklorid.

9.

Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, k a r a k - t e r i s e r t v e d at det i prosesstrinn (c) benyttes litiumhydroksid, litiummetoksid, litiumetoksid, natriumhydroksid, natriummetoksid, natriumetoksid, kaliumhydroksid, kaliummetoksid, kaliumetoksid, cesiumhydroksid, cesiummetoksid eller cesiumetoksid.

10.

Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, k a r a k - t e r i s e r t v e d at acetylpyridintosyloksimet med formel (XI) benyttes i prosesstrinn (c) uten forutgående tørking.