



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113474332 B

(45) 授权公告日 2025.03.04

(21) 申请号 202080013586.9

(22) 申请日 2020.02.28

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113474332 A

(43) 申请公布日 2021.10.01

(30) 优先权数据
19160904.9 2019.03.05 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.08.10

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2020/055292 2020.02.28

(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/178175 DE 2020.09.10

(73) 专利权人 拜耳公司
地址 德国勒沃库森
专利权人 拜耳医药股份有限公司

(72) 发明人 J·普拉策克 K·洛维斯

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285
专利代理师 谢小寒 钟守期

(51) Int.Cl.
C07D 213/73 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 103193704 A, 2013.07.10
CN 1311185 A, 2001.09.05
Tim Searls et al..Synthesis of the Analogue Nucleoside 3-Deaza-2'-deoxycytidine and its Template Activity with DNA Polymerase.《Tetrahedron》.1999,第55卷11985-11996.

审查员 卢伟

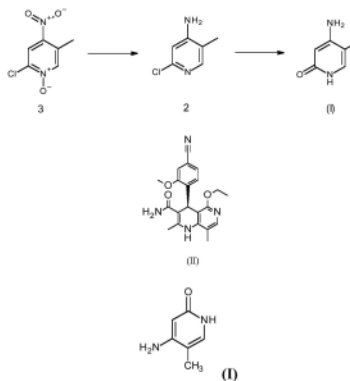
权利要求书2页 说明书9页

(54) 发明名称

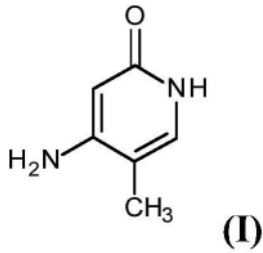
合成4-氨基-5-甲基-1H-吡啶-2-酮的方法

(57) 摘要

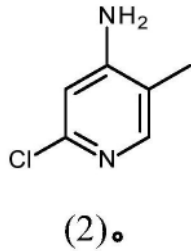
本发明涉及一种通过使式2的2-氯-5-甲基-4-吡啶胺与KOH在甲醇中在压力反应器中反应来制备式(I)的4-氨基-5-甲基-2(1H)-吡啶酮的方法,以及涉及一种通过使用铂催化剂将式3的2-氯-5-甲基-4-氨基-吡啶-1-氧化物进行氢化来制备式2的2-氯-5-甲基-4-吡啶胺的方法。式(I)的4-氨基-5-甲基-1H-吡啶-2(I)-酮是用于制备MR拮抗剂式(II)的非奈利酮的中间体产物。



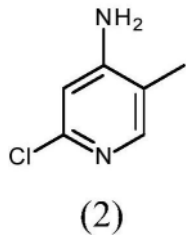
1. 一种制备式 (I) 的中间体 4-氨基-5-甲基吡啶酮的方法



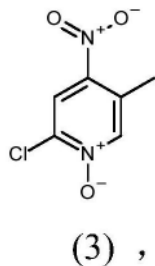
其中使氯-甲基-氨基吡啶 (2) 与 KOH 在甲醇中在高压釜中反应



2. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中所述反应在 160°C 至 200°C 的温度下进行。
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的方法, 其中所述反应在 180°C 的温度下进行。
4. 一种制备中间体氯-甲基-氨基吡啶 (2) 的方法,



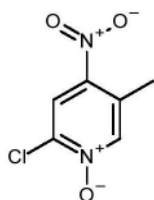
其中式 (3) 的硝基-N-氧化物的氢化在铂催化剂上进行



其中所述的铂催化剂是碳粉载 0.8% 铂和 0.6% 钼、碳粉载 1% 铂和 2% 钒或碳粉载 0.5% 铂和 0.3% 钼。

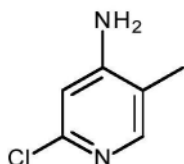
5. 根据权利要求 4 所述的方法, 其中使用碳粉载 0.8% 铂和 0.6% 钼作为铂催化剂。
6. 根据权利要求 4 所述的方法, 其中使用碳粉载 1% 铂和 2% 钒作为铂催化剂。
7. 根据权利要求 4 所述的方法, 其中使用碳粉载 0.5% 铂和 0.3% 钼作为铂催化剂。
8. 一种制备式 (I) 的中间体 4-氨基-5-甲基吡啶酮的方法, 其中所述方法包括以下步骤 a) 和 b) :

a) 将式 (3) 的硝基-N-氧化物



(3)

在根据权利要求4至7中任一项所述的铂催化剂上进行氢化,得到式(2)的氯-甲基-氨基吡啶



(2)

, 和

b) 根据权利要求1至3中任一项所述,使所得的式(2)的中间体氯-甲基-氨基吡啶与KOH在甲醇中高压釜中进行后续反应。

9. 根据权利要求8所述的方法,其中在步骤a)中使用碳粉载0.8%铂和0.6%钼作为铂催化剂。

10. 根据权利要求8所述的方法,其中在步骤a)中使用碳粉载1%铂和2%钼作为铂催化剂。

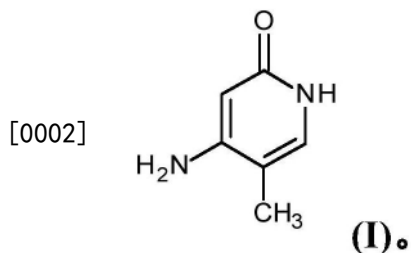
11. 根据权利要求8所述的方法,其中在步骤a)中使用碳粉载0.5%铂和0.3%钼作为铂催化剂。

12. 根据权利要求8至11中任一项所述的方法,其中在步骤b)中,所述反应在160°C至200°C的温度下进行。

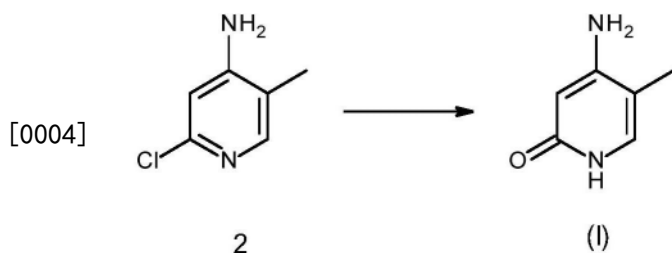
13. 根据权利要求8至12中任一项所述的方法,其中在步骤b)中,所述反应在180°C的温度下进行。

合成4-氨基-5-甲基-1H-吡啶-2-酮的方法

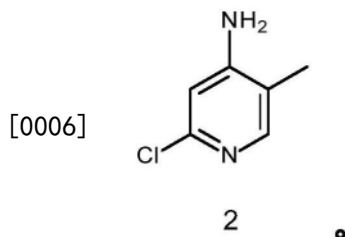
[0001] 本发明涉及一种新的和改进的制备式(I)的4-氨基-5-甲基吡啶酮的方法



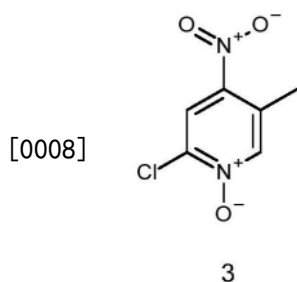
[0003] 式(I)的4-氨基-5-甲基吡啶酮通过使氯-甲基-氨基吡啶(2)与KOH在甲醇中在高温的高压釜中反应而制备。



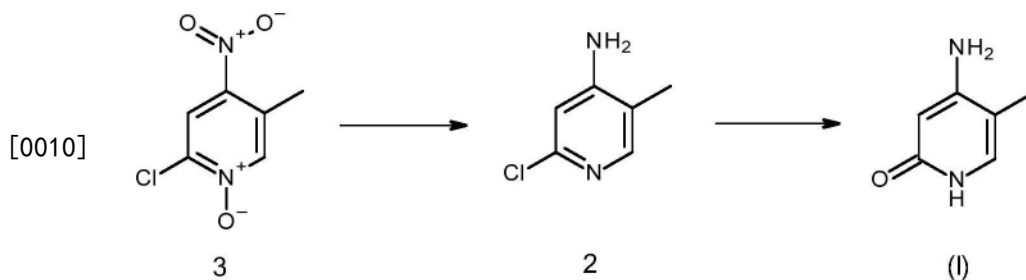
[0005] 本发明还涉及一种制备氯-甲基-氨基吡啶(2)的方法



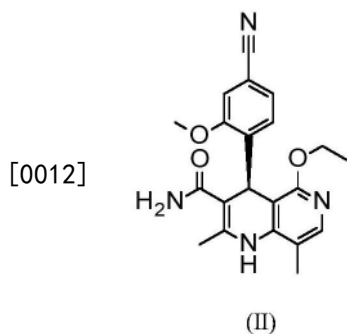
[0007] 在所述方法中,将式(3)的硝基-N-氧化物在铂催化剂上进行氢化,得到氯-甲基-氨基吡啶(2)。



[0009] 通过本发明的方法,可以从硝基-N-氧化物(3)开始,经由两个化学步骤以84%的总收率以高纯度(>99%)制备目标化合物(I)。



[0011] 式(I)的化合物是用于制备非奈利酮(finerenone) (II)的关键中间体:

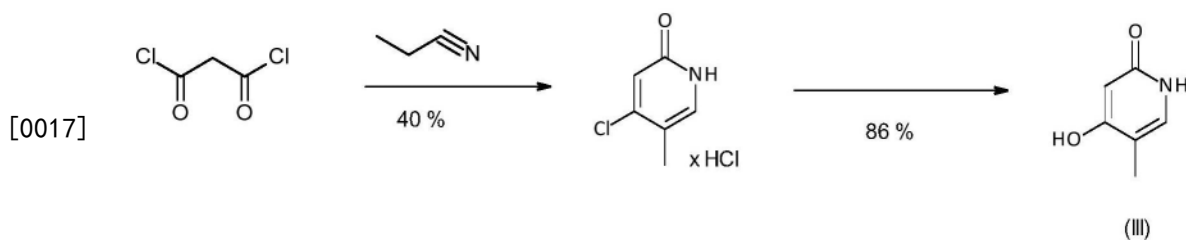


[0013] 非奈利酮(II)作为盐皮质激素受体的非甾体拮抗剂,并且可用作预防和/或治疗心血管和肾脏疾病例如心力衰竭和糖尿病肾病的药剂。

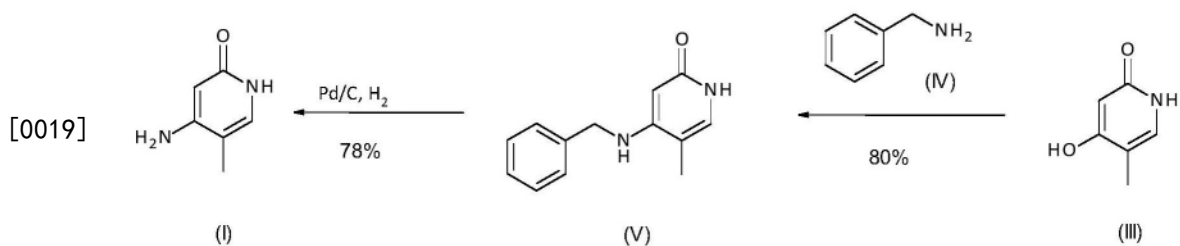
[0014] 式(II)的化合物及其制备方法记载于W0 2008/104306和ChemMedChem 2012,7,1385以及W0 2016/016287 A1(Bayer Pharma AG)中,这些出版物均公开了对研究合成的详细讨论。其中所述合成的缺点在于,该合成不适合用于进一步的工业规模方法,因为许多步骤在非常高的稀释度下,使用非常高过量的试剂进行,从而导致总收率相对较低。

[0015] 因此,需要这样的合成方法,其能够以工业规模实施,并且以高总收率、低生产成本和高纯度可再现地提供式(I)的方法中间体,并且满足所有监管要求,以便提供使用活性物质的临床试验并用于后续监管提交。

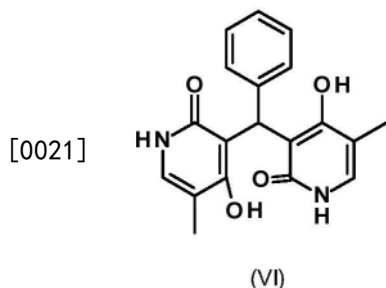
[0016] 化合物(I)的制备记载于Synthesis,第765页(1984)(实施例3c)中。从丙二酰氯和丙腈开始,以理论值的40%的收率获得氯吡啶盐酸盐,然后将其直接用Pd/C进行氢化:理论值的86%。经过两个步骤的总收率为理论值的34.4%。



[0018] 从记载于Synthesis中的出版物的实施例1c中的羟基吡啶酮(III)开始,在沸腾的苯胺(IV)中反应得到化合物(V)。然后通过经由钨/碳的催化氢化反应将化合物(V)中的苯基水解裂解。经过两个步骤的总收率为理论值的62.4%。



[0020] 所述方法的缺点是使用极大过量的苄胺:对于30mmol的式(III)的化合物,使用30ml (275.2mmol) 苄胺,这基于化合物(III)计过量9.17倍。过量苄胺的回收利用耗时费力并伴随着高昂的成本。反应在沸腾的苄胺(185°C)中进行,反应时间为36小时。这样的高温在标准搅拌设备中不可行,而是需要特殊的技术设备。在重复该步骤时,特别观察到副产物(VI),这归因于来自(III)的前体的痕量钯:

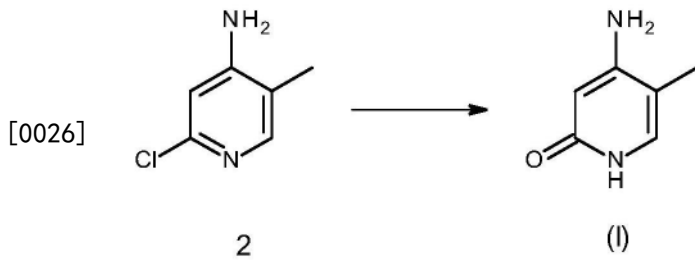


[0022] 在严苛的反应条件下,脱氢为苄亚胺,然后分解为苯甲醛(在反应过程中形成水),苯甲醛与式(III)的化合物缩合形成式(VI)的化合物。该副产物特别在批量放大规模时形成(最高达>10%),并一直带至式(I)的化合物。反应溶液通过冷却至室温,用甲基乙基酮和邻二氯苯洗涤沉淀的晶体,然后从邻二氯苯中重结晶进行后处理。本文中,放弃氯化溶剂而追求更环保的变体也会是有利的。

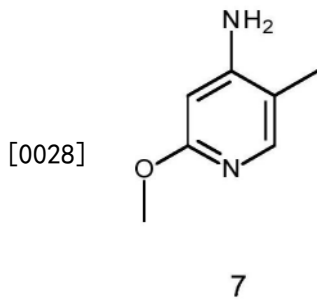
[0023] 后续脱苄基反应在冰乙酸中进行,10mmol于200ml中,即2.14g化合物(V)于200ml中。这相当于过量93.45倍。这意味着,对于1kg(V),将需要93.45L乙酸。这些都是工业方法中不可能出现的极大过量。此外,对于10mmol(V)的转化,使用600mg碳载Pd催化剂(10%和30%)。这意味着,为了使1kg化合物(V)脱苄基化,将需要280g催化剂。从工业和经济角度来看,这也是不切实际的。为了后处理,将催化剂滤出并将滤液蒸发至干,通过与甲苯共沸除去痕量乙酸,并将残余物溶于丙酮或甲基乙基酮中并过滤。由于搅拌设备不会蒸发至干,因此该方法在放大规模(upscaling)时在技术上不可行。此外,分离需要三种不同的溶剂。然后通过色谱法(二氯甲烷/MeOH 1:1)进一步纯化强烈着色的反应产物,这是工业规模方法中可能需要避免的其他事项。从丙二酰氯开始,经过4个化学步骤的总收率为理论值的21.4%。

[0024] 本发明所解决的问题是开发作为用于制备式(II)的化合物(finerenone)的中间体的方法中间体4-氨基-5-甲基吡啶酮的替代合成方法,特别是易于以工业规模实施、具有成本效益并避免大量过量溶剂且使用更环保的试剂的方法。

[0025] 本发明发现了一种非常有效的合成方法,其可以避免上述缺点。从文献中已知的氯-甲基-氨基吡啶(2)开始,



[0027] 通过使化合物(2)在高温的高压釜中在酸性或碱性条件下反应来获得目标化合物(I)。与NaOH在甲醇中的类似反应记载于Tetrahedron 55(1999),第11985页中。产物通过色谱法纯化。遗憾的是,化合物2在这些条件下的反应得到目标化合物(I)和2-甲基醚(7)的混合物:



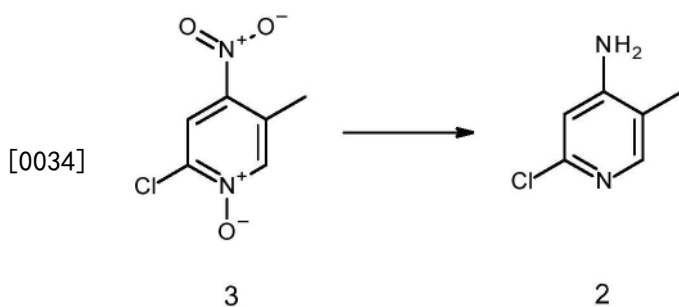
[0029] 该混合物只能通过色谱法分离。

[0030] 出人意料地,当使用氢氧化钾(KOH)代替氢氧化钠时,转化为目标化合物的过程非常顺利地进行。然后该反应也在作为溶剂的甲醇中进行,而并未获得作为副产物的甲醚(7)。优选使用纯甲醇作为溶剂,但也可以使用含水甲醇。反应在高压釜中在160°C至200°C的温度下,优选在180°C下进行。反应时间为15-48小时,这取决于所选择的温度,即,尤其反应时间在更高温度下往往更短。为了后处理,将反应混合物用无机酸(例如盐酸、硫酸或磷酸,优选盐酸)中和(至约pH 7),然后浓缩至小体积并通过添加乙醇以共沸方式除去水。最后,将其在甲醇中再蒸馏并将盐滤出。将其浓缩至小体积并在水中再蒸馏。为了重结晶,将其浓缩至约三倍体积量(基于起始物料2计)。冷却至0°C后,将产物分离,例如通过过滤,必要时用少量冷水洗涤并在高温下(30°C-70°C)在减压下干燥。

[0031] 因此,本发明提供一种制备方法中间体式(I)的4-氨基-5-甲基吡啶酮的方法,其特征在于使氯-甲基-氨基吡啶(2)与KOH在甲醇中在高压釜中反应。

[0032] 在一个优选的实施方案中,所述方法在160°C至200°C的温度下,特别是在180°C下进行。

[0033] 本发明的另一个方面是一种新的制备氯-甲基-氨基吡啶(2)的方法:

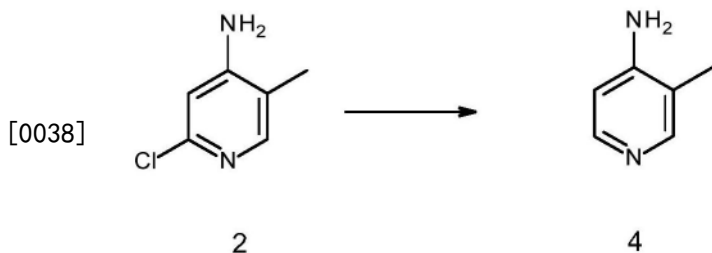


[0035] 在该方法中,使用Pd催化剂同时还原硝基基团和硝基-N-氧化物。在具有这种取代

类型的吡啶中的这种催化氢化反应在文献中尚未有记载。

[0036] 化合物2的制备从文献中获知(WO 2005/100342 A1), 2的去甲基化合物同样是已知的并且通过类似的方法制备(Tetrahedron 55(1999), 第1195页), 但其中所述方法的工业规模转移(放大规模)困难, 因为它们包括在酸性条件(优选乙酸)下使用元素锌或铁进行处理。同样可以使用雷尼镍(Raney nickel)作为氢化催化剂, 但放大规模存在问题, 因为雷尼镍废料极易自燃。此外, 工业实施也是一个安全性挑战, 因为强烈的放热意味着反应不易控制。此外, 后处理变得非常困难且耗时费力, 并且最重要的是会产生大量必须处理的金属盐废物, 这在以吨级制备所述产品时并非无关紧要。

[0037] 在2-氯取代的吡啶衍生物的还原中通常发生的副反应是氯原子同时还原为氢(化合物4)。



[0039] 该副反应在本发明的新方法中不存在或仅观察到非常小的程度($\ll 1\%$), 因此这对于本领域技术人员而言是出人意料和预想不到的。该反应优选在质子溶剂中进行, 所述质子溶剂例如醇类, 例如乙醇、甲醇、异丙醇、正丙醇和正丁醇。然而, 也可以使用溶剂例如THF、二氧杂环己烷和2-甲基-THF。在某些情况下, 添加水可能是有利的。

[0040] 所用催化剂优选为含铂催化剂。可以使用以下铂催化剂:

[0041]

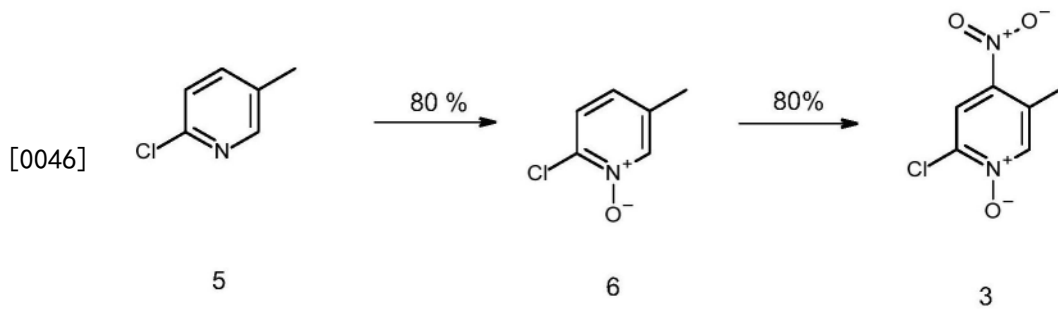
碳粉载0.8%Pt+0.6%Mo
碳粉载1%Pt+2%V
碳粉载0.5%Pt+0.3%Mo

[0042] 特别优选使用碳粉载0.8%Pt+0.6%Mo(来自BASF)。在氢化过程中的氢气压力应为2至7巴, 优选2至5巴, 更优选3巴。温度应为20°C至50°C, 但优选25°C至30°C, 更优选30°C。反应时间为10至30小时, 优选18至22小时。

[0043] 为了分离, 将催化剂滤出, 并将溶液浓缩至小体积, 并在后续反应的溶剂(优选甲醇)中再蒸馏。当粗产物直接用于后续反应时是有利的。反应定量地进行。

[0044] 硝基-N-氧化物(3)的制备从文献中获知, 如记载于例如Heterocycles, 第78卷, 第11期, 2009, 第2811页或WO 2005/100342 A1中。

[0045] 在Heterocycles, 第78卷, 第11期, 2009中记载了制备化合物3的以下收率: 经过2个步骤的总收率为理论值的64%。



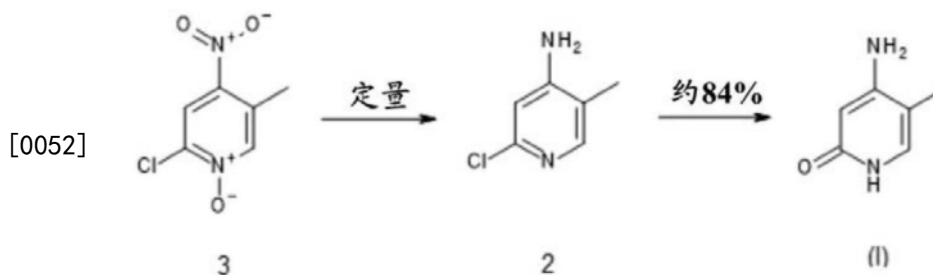
[0047] 本发明还提供一种通过在铂催化剂上将硝基-N-氧化物 (3) 进行氢化来制备方法中间体氯-甲基-氨基吡啶 (2) 的方法。

[0048] 在一个优选的实施方案中,使用碳粉载0.8%铂(Pt)+0.6%钼(Mo)作为催化剂。

[0049] 在另一个优选的实施方案中,使用碳粉载1%铂(Pt)+2%钒(V)作为催化剂。

[0050] 在另一个优选的实施方案中,使用碳粉载0.5%铂(Pt)+0.3%钼(Mo)作为催化剂。

[0051] 通过本发明的新方法,可以从硝基-N-氧化物 (3) 开始,经由两个化学步骤



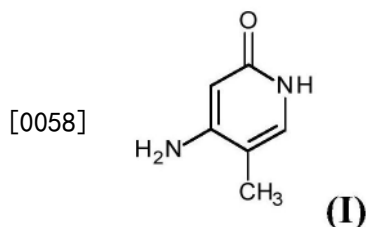
[0053] 以84%的总收率以高纯度(>99%)制备目标化合物(I)。所述方法的另一个优点是化合物(2)可以直接转化为化合物(I),而无需进一步纯化。

[0054] 如果将新方法的收率与文献中已知的收率相结合,则从廉价且非常容易商购获得的2-氯甲基吡啶(5)开始,实现了总收率为理论值的54%,与Synthesis中所记载的现有技术方法相比,收率提高了约2.5倍。

[0055] 本发明还提供一种制备方法中间体式(I)的4-氨基-5-甲基吡啶酮的方法,其特征在于首先将中间体硝基-N-氧化物(3)在铂催化剂上进行氢化,然后使所得的中间体氯-甲基-氨基吡啶(2)与氢氧化钾(KOH)在甲醇中在高压釜中反应。

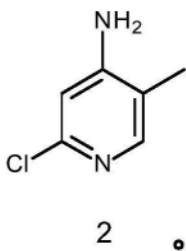
[0056] 以下段落涉及本发明的实施方案:

[0057] 1. 制备方法中间体式(I)的4-氨基-5-甲基吡啶酮的方法



[0059] 其特征在于使氯-甲基-氨基吡啶(2)与KOH在甲醇中在高压釜中反应

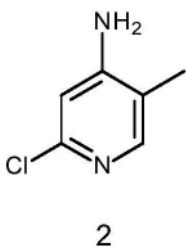
[0060]



[0061] 2. 根据第1段所述的方法,其特征在于所述方法在160℃至200℃的温度下进行。

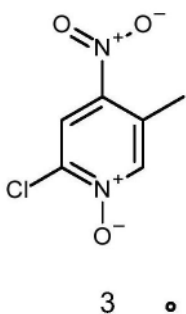
[0062] 3. 制备方法中间体氯-甲基-氨基吡啶(2)的方法,

[0063]



[0064] 其特征在于将硝基-N-氧化物(3)在铂催化剂上进行氢化

[0065]



[0066] 4. 根据第3段所述的方法,其特征在于使用碳粉载0.8%铂+0.6%钼作为催化剂。

[0067] 5. 根据第3段所述的方法,其特征在于使用碳粉载1%铂+2%钒作为催化剂。

[0068] 6. 根据第3段所述的方法,其特征在于使用碳粉载0.5%铂+0.3%钼作为催化剂。

[0069] 7. 制备方法中间体式(I)的4-氨基-5-甲基吡啶酮的方法,其特征在于首先将硝基-N-氧化物(3)中间体在铂催化剂上进行氢化,然后使所得的氯-甲基-氨基吡啶(2)中间体与KOH在甲醇中在高压釜中反应。

实施例

[0070] 实施例1制备2-氯-5-甲基吡啶-4-胺(化合物2)

[0071] 在氩气下向装有横梁搅拌器的玻璃压力反应器中装入29g(153.788mmol)2-氯-5-甲基-4-硝基-1-氧化吡啶-1-鎓(2-chloro-5-methyl-4-nitro-1-oxidopyridin-1-ium)(化合物3, Heterocycles, 第78卷, 第11期, 2009, 第2811页), 并加入2.9g氢化催化剂(活性炭载0.8%Pt和0.6%Mo(D505A-105碳粉载0.8%Pt+0.6%Mo, BASF)和320ml乙醇。将反应器关闭并惰性化3次, 每次用3巴氩气超压。然后氢化在3巴氢气超压下在30℃下进行20小时(转化>98%)。将反应器用氩气惰性化并将反应液通过10g硅藻土过滤。将滤液在减压下浓缩至干。

[0072] 产量:23.0g(定量,产物仍包含乙醇),纯度:97.5%(HPLC)

[0073] MS(EIpos):m/z=143[M+H]⁺

[0074] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 1.96$ (s, 3H) , 6.16 (br s, 2H) , 6.50 (s, 1H) , 7.68 (s, 1H)

[0075] 以类似方法,使用由活性炭载0.8%Pt和0.3%Mo组成的催化剂实现了约98%的转化。使用活性炭载1%Pt+2%V实现了约87%的转化。

[0076] 实施例2制备4-氨基-5-甲基-1H-吡啶-2-酮(I)

[0077] 向压力反应器中装入4.0g于40ml甲醇中的实施例1的标题化合物(化合物2),并加入12.5g氢氧化钾(KOH)。然后将其加热至180°C保持16小时(压力升至12.5巴)。使其冷却。

[0078] 反应进行5次,每次使用4.0g实施例1的标题化合物,并在冷却后将反应溶液合并。

[0079] 后处理:在冷却的同时用约100ml 25%盐酸水溶液将混合物的pH调节至pH 7.0,然后在减压下蒸发至干,并将残余物与乙醇(每次用50ml)共沸5次(在减压下蒸发至干以除去痕量水)。将400ml甲醇加入到蒸发残余物中并将混合物搅拌。将盐(KCl)滤出并用两份25ml的甲醇洗涤。将滤液在减压下浓缩至干。将蒸发残余物从60ml水中重结晶。冷却至0°C后,将沉淀的晶体滤出。然后将湿产物在30°C下在减压下干燥。

[0080] 产量:13.5g(理论值的77.53%);根据HPLC的纯度:99.1%

[0081] 从母液中分离出另外1.10g(理论值的6.32%),从而实现总收率为理论值的约84%。

[0082] MS(EIpos) : $m/z = 125$ [M+H]⁺

[0083] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 1.81$ (s, 3H) , 2.54 (s, 1H) , 5.24 (s, 1H) , 5.79 (s, 2H) , 6.85 (s, 1H) , 10.27 (br s, 1H)

[0084] 从上文所述内容,显而易见的是,迄今为止可用的方法的缺点在于:

[0085] (1) 进行多步骤合成,

[0086] (2) 形成式(VI)的副产物(最高达>10%)、式(4)的副产物和/或式(7)的副产物,其在式(I)的化合物的制备中作为杂质出现,并且需要通过耗时费力的色谱法除去,

[0087] (3) 以极大过量使用苕胺,其回收利用耗时费力并伴随着高昂的成本,

[0088] (4) 反应需要在185°C下在沸腾的苕胺中进行,并且反应时间为36小时,由于这样的高温在标准搅拌装置中不可行,因此需要特殊的技术设备,

[0089] (5) 使用氯化溶剂,不环保,并且

[0090] (6) 需要使用大量的碳载Pd催化剂,其分离和处理不仅耗时费力,而且在工业规模合成中几乎不可行。

[0091] 相比之下,本发明的方法避免了这些缺点,并且实现了以下效果和优点:

[0092] (1) 该方法/合成需要更少的步骤以提供式(I)的化合物或式(2)的化合物,

[0093] (2) 式(I)的化合物直接以高纯度获得,而无需纯化,

[0094] (3) 式(VI)、(4)和/或(7)的化合物不会作为不希望的副产物形成,

[0095] (4) 不需要现有技术中所述的色谱分离,从而使本发明的新方法就用于大规模生产的放大规模而言非常有吸引力,

[0096] (5) 可以部分或全部消除溶剂,特别是氯化溶剂的重复使用,从而使本发明的方法更加环保,并且

[0097] (6) 需要更短的反应时间和/或更低的反应温度。

[0098] 总体而言,本发明的方法代表了一种无需使用色谱法的非常有效的更短的合成方

法,其还适用于放大规模。通过本发明的方法,可以从硝基-N-氧化物(3)开始,经由两个化学步骤以84%的总收率以高纯度(>99%)制备目标化合物(I)。