

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS  
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN  
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 863084 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS  
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG  
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE  
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **863084**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -  
International patent classification (IPC<sup>4</sup>)  
**C07C225/22**  
**C07C233/25**  
**C07D239/38**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **28.07.1986**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **28.07.1986**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **30.01.1987**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuokeus - Prioritet - Priority

29.07.1985 US 759973

(71) Hakija - Sökande - Applicant

**1 •Ortho Pharmaceutical Corporation**, U.S. Route 202, Raritan, NJ 08869-0602, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1 •Conley, Richard A.**, United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

**2 •Barton, Donald L.**, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

**Kolster Oy Ab**, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

**Menetelmä 2-asyyli-3,4-dialkoksianiliinien valmistamiseksi.**

**Förfarande för framställning av 2-asyli-3,4-dialkoxianiliner.**

Menetelmä 2-asyyli-3,4-dialkoksianiliinien valmistamiseksi

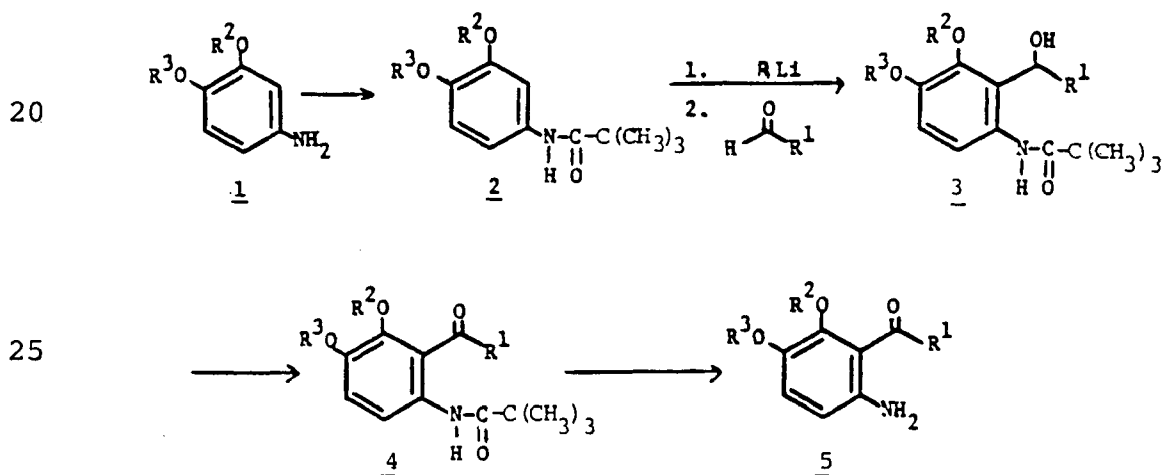
Tämä keksintö koskee menetelmää 2-asyyli-3,4-dialkoksianiliinien valmistamiseksi.

2-asyyli-3,4-dialkoksianiliineilla, jotka ovat tämän keksinnön kohteena on seuraava kaava



jossa  $R_1$ ,  $R_2$  ja  $R_3$  ovat kukin 1-5 hiiliatomia sisältävä alempi alkyyli tai  $R_2$  ja  $R_3$  yhdessä ovat metyleenidioksi.

15 2-asyyli-3,4-dialkoksianiliinien valmistusta havainnollistaa seuraava reaktiokaavio:



30 jossa  $R_1$ ,  $R_2$  ja  $R_3$  ovat kukin 1-5 hiiliatomia sisältävä alempi alkyyli tai  $R_2$  ja  $R_3$  yhdessä ovat metyleenidioksi ja  $R$  on n-butyyli, sek-butyyli tai tert-butyyli.

35 Menetelmän kussakin vaiheessa tuotteet eristetään, mikäli näin on ilmoitettu, ja karakterisoidaan alan ammattimiehen tuntemin menetelmin.

Kuten yllä olevasta kaaviosta voidaan nähdä 2-asyyli-3,4-dialkoksianiliinien synteessin ensimmäinen vaihe käsittää 3,4-dialkoksianiliinin (1) reaktion pivaalihanapohalogenidin tai -anhydridin kuten pivaloyylikloridin, pivaloyylibromidin, pivaloyylifluoridin tai pivaalianhydridin kanssa 3',4'-dialkoksi-2,2-dialkyylipropionyylani-  
5 lidin (2) muodostamiseksi. Reaktio toteutetaan sopivassa liuottimessa kuten esimerkiksi metyleenikloridissa tai tetrahydrofuraanissa sopivan emäksen kuten natriumhydroksidin, kaliumhydroksidin tai trietyyliamiinin läsnäollessa. Reak-  
10 tio voidaan saattaa tapahtumaan lämpötiloissa 5°C:sta huoneenlämpötilaan. Anilidi (2) saatetaan sitten reagoimaan orgaanisen litiumreagenssin kuten esimerkiksi n-butyylilitiumin, sek-butyylilitiumin tai tert-butyylilitiumin  
15 kanssa vastaavan dilitiumvälituotteen muodostamiseksi in situ; tämä välituote saatetaan sitten reagoimaan alifaattisen aldehydin kanssa vastaavan alkoholin (3) muodostamiseksi. Reaktio saatetaan tapahtumaan sopivassa liuottimessa kuten tetrahydrofuraanissa tai dietyylieetterissä. Reaktio  
20 orgaanisen litiumyhdisteen kanssa saatetaan tapahtumaan lämpötila-alueella noin 0-10°C. Aldehydi lisätään reaktioseokseen lämpötiloissa -60°C:sta -78°C:seen ja seoksen annetaan lämmitä huoneen lämpötilaan. Alkoholi (3) hape-  
tetaan sitten hapettimella kuten esimerkiksi kromihapolla tai pyridiniumklooriformaatilla, jolloin saadaan 2'-asyyli-  
25 3',4'-dialkoksi-2,2-dialkyylipropioanilidi (4). Hapetusreaktio saatetaan tapahtumaan sopivassa liuottimessa kuten esimerkiksi metyleenikloridissa tai kloroformissa läm-  
pötila-alueella noin 0-50°C. Anilidi (4) hydrolysoidaan  
30 sitten hapolla 2-asyyli-3,4-dialkoksianiliinin (5) muodostamiseksi. Sopivia happoja, joita voidaan tässä käyttää, ovat mm rikkihappo ja vetykloridihappo.

Mikäli toisin ei ole mainittu, alempi alkyyli tarkoittaa tässä alkyyyliryhmää, jossa on 1-4 hiiliatomia.

35 2-asyyli-3,4-dialkoksianiliinit ovat käyttökelpoi-

sia välituotteina valmistettaessa 5,6-dialkoksi-4-alkyyli-2(1H)-kinatsolinoja, jotka ovat kohteena US-patentilla 4 490 374, jonka relevantti sisältö esitetään tässä viitejulkaisuna. 5,6-dialkoksi-4-alkyyli-2(1H)-kinatsolinonit  
5 ovat käyttökelpoisia kardiotonisina aineina.

Tämän keksinnön mukainen menetelmä poistaa alueisomeriaongelmat, joita liittyy US-patentissa 4 490 374 kuvattujen kinatsoliinidionien valmistukseen, samalla kun tämä menetelmä lyhentää kokonaissynteesiä. Muutamat 2-asyyli-3,4-dialkoksianiliinien synteessissä valmistetut välituotteet ovat uusia yhdisteitä ja sellaisina osa tätä keksintöä.  
10

Kaikki menetelmässä käytetyt lähtöaineet ovat joko tunnettuja aineita tai alan ammattimiehen helposti valmistettavissa tunnetuista aineista.  
15

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä yksityiskohdaisemmin ja ne on tarkoitettu havainnollistamaan keksintöä mutta ei rajoittamaan sitä.

#### Esimerkki 1

20 3',4'-dimetoksi-2,2-dimetyylipropionyyliaanilidi (2)  
Valmistettiin liuos 368 g:sta (2,4 mol) 3,4-dimetoksianiliinia ja 1500 ml:sta metyleenikloridia ja sitä käsiteltiin Darcolla 25°C:ssa 20 minuuttia. Suodatettiin Hyflo-kerroksen läpi, minkä jälkeen lisättiin 1320 ml 2-normaalista natriumhydroksidia ja reaktioseos jäädytettiin 10°C:seen. Pivaloyylikloridia (2,4 mol, 296 ml) lisättiin tunnin kuluessa ja reaktioseosta sekoitettiin vielä tunti huoneen lämpötilassa. Metyleenikloridikerros erotettiin, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja käsiteltiin Darcolla. Muodostunut metyleenikloridiliuos lämmitettiin 30 refluksointilämpötilaan (45°C) ja lisättiin 1500 ml heptaania. Reaktioseos jäädytettiin sitten 30°C:seen ja lisättiin 1000 ml 10:90-suhteista metyleenikloridi/heptaani-seosta jäädyttäen samalla 0°C:seen. Suodattamalla saatiin 35 467 g (82 %) haluttua tuotetta, sp 126-128°C.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,30 (s, 9H, C-CH<sub>3</sub>), 3,83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,80 (m, 2H, ArH), 7,27 (leveä s, 1H, NH), 7,42 (m, 1H, ArH).

#### Esimerkki 2

5 2'-(1-hydroksietyyli)-3',4'-dimetoksi-2,2-dimetyylipropionyylianilidi (3)

Valmistettiin tyypikehässä liuos 10,0 g:sta (42,2 mmol) 3',4'-dimetoksi-2,2-dimetyylipropionyylianilidia (2) ja 130 ml:sta kuivaa tetrahydrofuraania ja jäähdytettiin se 0°C:seen. Lisättiin n-butyylilitiumia (52,0 ml- 84,4 mmol, 1,62-molaarista); lämpötila pidettiin lisäyksen 10 se 0°C:n. Reaktioseosta sekoitettiin tunnin ajan 0-5°C:ssa ja jäähdytettiin sitten -78°C:seen. Lisättiin 6,7 ml (84,4 mmol) asetaldehydiä liuotettuna 20 ml:aan tetrahydrofuraania jolloin lämpötila pidettiin alle -60°C:n. Muodostuneen liuoksen annettiin lämmitä huoneen lämpötilaan ja se laimennettiin 50 ml:lla kyllästettyä natriumkloridiliuosta. Kerrokset erotettiin ja vesipitoista kerrosta uutettiin metyleenikloridilla (2 x 25 ml). Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin magnesiumsulfaatilla, käsiteltiin Darcolla ja haihdutettiin öljyksi, joka kiteytettiin etyyliasettaatti/heksaanista (15:85). Suodatettiin ja kuivatettiin tyhjiössä 60-70°C:ssa, jolloin saatiin 8,6 g (73 %) alkoholia (3), sp 112-114°C.

25 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,28 (s, 9H, C-CH<sub>3</sub>), 1,50 (d, 3H),  
OH  
CH-CH<sub>3</sub>), 3,15 (d, 1H, OH-), 3,77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,80  
(s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5,57 (m, 1H,  
OH  
-CH-CH<sub>3</sub>), 6,73 (d, 1H, J=10 Hz, ArH), 7,90 (d, 1H, J=10  
30 Hz, ArH), 9,60 (leveä s, 1H, NH).

#### Esimerkki 3

2'-(1-hydroksietyyli)-3',4'-dimetoksi-2,2-dimetyylipropionyylianilidi (4)  
35 Valmistettiin liuos 80,0 g:sta (284 mmol) 2'-(1-

hydroksietyyli)-3',4'-dimetoksi-2,2-dimetyylipropionyyl-  
 anilidia (3) 200 ml:aan metyleenikloridia ja jäädytettiin  
 se 10°C:seen. Lisättiin kromihapporeagenssia (322 ml, val-  
 mistettu lisäämällä hitaasti 136 g väkevää rikkihappoa  
 5 100 g:aan natriumdikromaattia 100 ml:ssa vettä ja laimen-  
 tamalla 500 ml:ksi) ja reaktioseosta refluksoitiin 40°C:ssa  
 1 tunti. Reaktioseos jäädytettiin, lisättiin vielä 322 ml  
 kromihapporeagenssia ja reaktioseosta refluksoitiin vielä  
 tunti. Reaktioseos jäädytettiin huoneen lämpötilaan ja kä-  
 10 siteltiin Darcolla, Darco-jäännös pestiin 100 ml:lla vet-  
 tä ja 500 ml:lla metyleenikloridia. Reaktioseosta uutettiin  
 3 x 1 litralla metyleenikloridia, kuivattiin magnesium-  
 sulfaatilla ja käsiteltiin Darcolla. Haihdutettaessa saa-  
 tiin 60,5 g (77 %) tuotetta.

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1,28 (s, 9H, C-CH<sub>3</sub>), 2,62 (s, 3H,  
 O  
 "C-CH<sub>3</sub>), 3,88 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 7,02 (d, 1H, J=9Hz, ArH),  
 8,07 (d, 1H, J=9Hz, ArH), 9,88 (s, 1H, NH).

Esimerkki 4

20 2-asetyyli-3,4-dimetoksianiliini (5)  
 Valmistettiin liuos 4,0 g:sta (14 mmol) 2'-asetyy-  
 li-3',4'-dimetoksi-2,2-dimetyylipropionyyl-anilidia (4)  
 25 ml:aan 25-prosenttista rikkihappoa ja 25 ml:aan metano-  
 lia ja sitä refluksoitiin 20 tuntia. Reaktioseos jäädy-  
 25 tettiin huoneen lämpötilaan, laimennettiin 100 ml:lla vet-  
 tä ja sitten uutettiin 100 ml:lla metyleenikloridia. Vesi-  
 pitoisen kerroksen pH säädettiin arvoon 9 ja uutettiin  
 100 ml:lla metyleenikloridia. Tämä metyleenikloridiliuos  
 kuivattiin natriumsulfaatilla ja poistettiin väri puuhii-  
 30 lellä. Haihdutettaessa saatiin 2,4 g (85 %) tuotetta rus-  
 keana kiinteänä aineena.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2,60 (s, 3H, C-CH<sub>3</sub>), 3,80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>),  
 3,87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5,00 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6,33 (d, 1H, J=8  
 Hz, ArH), 6,90 (d, 1H, J=8 Hz, ArH).

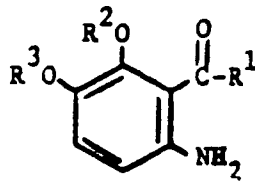
35 5,6-dimetoksi-4-metyyli-2(lH)-kinatsolinonin valmis-  
 tus 2-asyyli-3,4-dialkoksianiliinista

5,6-dimetoksi-4-metyyli-2(1H)-kinatsolinonin vetykloridihydraatti. 2-asetyyli-3,4-dimetoksianiliinia (15,00g, 0,077 mol) etikkahapossa (375 ml) käsiteltiin kaliumisoyanaatilla (15 g), jota käytettiin annoksittain 1-3 tunnin ajan. Seosta sekoitettiin tyypikehässä 25-35°C:ssa 16 tuntia. Sakka otettiin talteen suodattamalla, pestiin vedellä (100 ml) ja asetonilla (100 ml) ja kuivattiin ilmassa kiinteäksi aineeksi (12,6 g, 74 %). Kiinteä aine suspendoitiin veteen (175 ml), lämmitettiin 70°C:seen ja lisättiin väkevää suolahappoa (175 ml). Lämpötila nostettiin 110°C:seen, kunnes liukeneminen oli täydellinen. Suodatettiin kuumana, sitten jäähdytettiin 15°C:seen samalla sekoittaen ja suodatettiin muodostunut sakka, jolloin otsikkoyhdiste saatiin keltaisina kiteinä. Pestiin 6-normaalilla suolahapolla (30 ml) ja asetonilla (120 ml) ja kuivattiin, jolloin saatiin 5,6-dimetoksi-4-metyyli-2(1H)-kinatsolinonivetykloridin hydraatti, sp 203-205°C.

## Patenttivaatimukset:

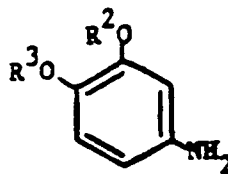
1. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava

5



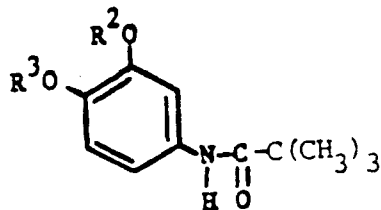
10 t u n n e t t u siitä, että substituoitu aniliini, jolla on kaava

15



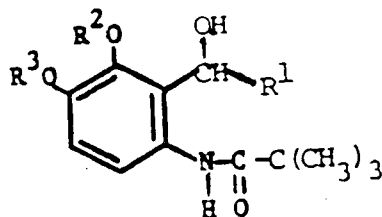
20 saatetaan reagoimaan kaavan  $(\text{CH}_3)_3\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{X}$  mukaisen pivaali-happoyhdisteen kanssa anilidin muodostamiseksi, jolla on kaava

20



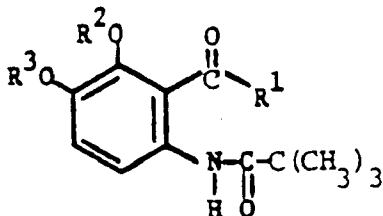
25 tämä anilidi saatetaan ensin reagoimaan kaavan R-Li mukaisen orgaanisen litiumyhdisteen kanssa ja muodostunut tuote saatetaan reagoimaan kaavan  $\text{R}_1-\text{CHO}$  mukaisen aldehydin kanssa anilidin muodostamiseksi, jolla on kaava

30



tämä anilidi saatetaan reagoimaan hapettimen kanssa ani-

lidin muodostamiseksi, jolla on kaava



ja muodostunut anilidi hydrolysoidaan hapolla, joissa kaa-  
voissa  $R_1$ ,  $R_2$  ja  $R_3$  ovat kukin alempi alkyyli, tai  $R_2$  ja  
 $R_3$  yhdessä ovat metyleenidioksi ja  $R_4$  on n-butylyli, sek-  
10 butyyli tai tert-butylyli ja X on kloori, bromi, fluori tai  
 $\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$ .

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-  
n e t t u siitä, että happohalogenidi on pivaloyylikloridi.

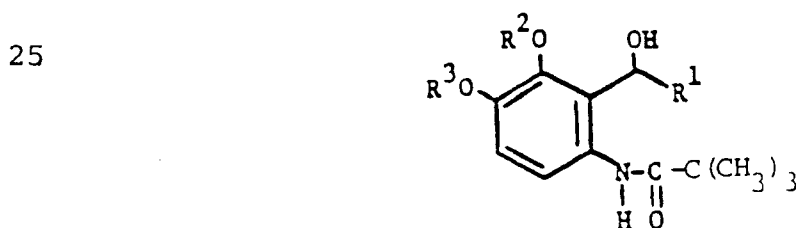
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-  
15 n e t t u siitä, että orgaaninen litiumyhdiste on n-butyyl-  
lilitium.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-  
n e t t u siitä, että aldehydi on asetaldehydi.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-  
20 n e t t u siitä, että hapetin on kromihappo.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-  
n e t t u siitä, että happo on rikkihappo.

7. Yhdiste, jonka kaava on



30 jossa  $R_1$ ,  $R_2$  ja  $R_3$  ovat kukin alempi alkyyli.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen yhdiste, joka on  
2'-(1-hydroksietyyli)-3',4'-dimetoksi-2,2-dimetyylipropio-  
anilidi.