



(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

213 258 B

(21) A bejelentés ügyszám: P 93 00334
(22) A bejelentés napja: 1992. 05. 29.
(30) Elsőbbségi adatok:
714 129 1991. 06. 11. US
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/US 92/04762
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 92/22532

(51) Int. Cl.⁶

C 07 D 213/73

C 07 D 213/61

(40) A közzététel napja: 1993. 11. 29.
(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1997. 04. 28.

(72) Feltalálók:

Adams, Julian, Ridgefield, Connecticut (US)
Grozinger, Karl G., Ridgefield, Connecticut (US)
Hargrave, Karl D., Brookfield, Connecticut (US)

(73) Szabadalmaz:

Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc.,
Ridgefield, Connecticut (US)

(74) Képviselő:

S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi
Iroda, Budapest

(54)

Eljárás 4-alkil-3-amino-2-klór-piridinek előállítására

(57) KIVONAT

A találmány szerinti eljárással (I) általános képletű – ahol R 1–3 szénatomos alkilcsoport – 4-alkil-3-amino-2-klór-piridineket állítanak elő.

Az (I) általános képletű vegyületeket úgy állítják elő, hogy

1) egy acil-ecetsav-észtert reagáltatnak ciano-acetamiddal;

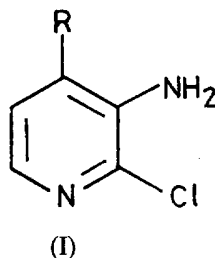
2) a kapott 4-alkil-3-ciano-6-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-piridint valamilyen klórozószerrel reagáltatják;

3) a kapott 4-alkil-3-ciano-2,6-diklór-piridint valamilyen savval melegítik;

4) a kapott 4-alkil-3-ciano-2,6-diklór-3-piridinkarboxamidot valamilyen bázisból és klórból vagy brómból képzett hipohalogenittel reagáltatják;

5) a kapott 4-alkil-3-amino-2,6-diklór-piridint szerves oldószer, valamilyen bázis és hidrogénező katalizátor jelenlétében hidrogénezik; majd

6) a kapott 4-alkil-3-amino-piridint klórgázzal hozzák érintkezésbe.



A találmány tárgya eljárás egyes 4-alkil-3-amino-2-klór-piridinek előállítására.

Az 1990. október 19-én benyújtott hasonló tárgyú „5,11-dihidro-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepinek és azok felhasználása a HIV fertőzések megelőzésében és kezelésében” című, U.S.P. 600,390 sorozatszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésben leírnak a HIV fertőzések megelőzésében és kezelésében hasznos új 5,11-dihidro-6H-dipirido-[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepineket és módszereket ezeknek a vegyületeknek az előállítására.

A 4-alkil-3-amino-2-klór-piridinek hasznos intermedierek a 4-alkil-5,11-dihidro-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepinek előállításánál.

A találmány szerinti új eljárással előállított 4-alkil-3-amino-2-klór-piridinek szerkezetét az (I) általános képlet szemlélteti, ahol R jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek találmány szerinti előállítására szolgáló eljárást az [A] reakcióvázlat mutatja be, amely a következő lépésekből áll:

1. lépés: Egy (II) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R és R₁ jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport, valamely szerves oldószer, így metanol vagy etanol, valamely bázis, így kálium-hidroxid jelenlétében 50 °C és 80 °C közötti hőmérsékleten, 4-8 órán keresztül a (III) képletű ciano-acetamiddal reagáltatunk. Így egy (IV) általános képletű vegyületet kapunk.

2. lépés: Az 1. lépésben kapott vegyületet valamely klórozószerrel, így fenil-foszfónil-dikloriddal, vagy szervetlen savhalogenidekkel, például foszforil-kloriddal 110 °C és 180 °C közötti hőmérsékleten 6-24 órán keresztül reagáltatjuk. Így egy (V) általános képletű vegyületet kapunk.

3. lépés: A 2. lépésben kapott vegyületet valamely sav, így tömény kénsav jelenlétében 1-10 órán keresztül 80 °C és 110 °C közötti hőmérsékleten tartjuk. Így egy (VI) általános képletű vegyületet kapunk.

4. lépés: A 3. lépésben kapott vegyületet 0 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten valamely bázissal, így nátrium-hidroxiddal és egy halogénelemmel, így klórral vagy brómmal, 1-10 órán át reagáltatjuk. Így egy (VII) általános képletű vegyületet kapunk.

5. lépés: A 4. lépésben kapott vegyületet valamely szerves oldószer, így metanol, etanol vagy tetrahidrofuran (THF) és egy hidrogénező katalizátor, így palládium(II)-klorid vagy fém-palládium, valamint valamely bázis, így nátrium-acetát jelenlétében 345,7 kPa és 1037,2 kPa (50 és 150 psi) közötti nyomásnál, 20 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten 6-24 órán keresztül hidrogénezük. Így egy (VIII) általános képletű vegyületet kapunk.

6. lépés: Az 5. lépésben kapott vegyületet 0,01 és 2 közötti pH-nál, 5 °C és 30 °C közötti hőmérsékleten 0,5-2 órai időtartamra klórgázzal hozzuk érintkezésbe. Így egy (I) általános képletű vegyületet kapunk.

Az 1. példa szemlélteti az (I) általános képletű 4-alkil-3-amino-2-klór-piridinek előállítását.

1. példa

3-Amino-2-klór-4-metil-piridin előállítása

A) 3-Ciano-2,6-dihidro-4-metil-piridin előállítása

336 g (4 mol) ciano-acetamid, 507 ml (520 g, 4 mol) etil-acetoacetát és 850 ml metanol elegyét melegítjük, amíg a komponensek oldódnak, majd 2 óra alatt, keverés közben 200 ml metanolban oldott 275 g (4,18 mol) kálium-hidroxidot adunk az elegyhez. A kálium-hidroxid oldat adagolása közben fehér csapadék képződik. Az összecsomósodás megakadályozása céljából további metanol mennyiségeket adunk az oldathoz. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk, 8 órán keresztül keverjük, lehűtjük és szűrjük. A fehér csapadékot metanollal mossuk. A monokáliumsót meleg vízben oldjuk, szűrjük, lehűtjük, tömény sósavval meg-savanyítjuk, szűrjük, vízzel mossuk és 90 °C-on szárítjuk. Így 535 g terméket kapunk.

Kitermelés: 89%.

B) 3-Ciano-2,6-diklór-4-metil-piridin előállítása

1. Módszer: 30 g (0,2 mol) 3-ciano-2,6-dihidroxi-4-metil-piridint és 80 ml foszforil-kloridot üvegbélésű rozsdamentes acél autoklávba mérünk, és 18 órán át 110 °C és 140 °C közötti hőmérsékleten tartunk. Ilyen körülmények között a reakcióelegy belső nyomása 760,6 kPa és 898,9 kPa (110 és 130 psi) között van. Lehűtés után az elegyet 300 ml 30 °C – 40 °C-os meleg vízbe öntjük. A hidrolízis alatt a reakcióelegy hőmérsékletét jég időnkénti adagolásával 30 °C és 40 °C között tartjuk. A kristályos terméket leszűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. Az anyagot forró metanolból átkristályosítjuk. Így 33,7 g terméket kapunk.

Olvadáspont: 102 °C – 106 °C. Kitermelés: 90 %.

2. Módszer: Egy felső keverővel, hőmérővel és visszafolyató hűtővel ellátott 5 literes háromnyakú gömblombikba 810 ml (5,7 mol) fenil-foszfónil-dikloridot adunk. Az oldatot keverés közben 100 °C belső hőmérsékletre melegítjük, majd 45 perc alatt részletekben 288 g (1,9 mol) 3-ciano-2,6-dihidroxi-4-metil-piridint adunk a reakcióelegyhez, a belső hőmérsékletet 100 °C és 105 °C között tartva. Az elegyet ezután 2 órára 140 °C és 145 °C közötti hőmérsékletre melegítjük. Ezután az oldatot 70 °C-ra hűtjük, majd keverés közben 2 liter toluolt adunk hozzá. Az elegyet ezután óvatosan 2 liter vízbe öntjük és szobahőmérsékleten egy órán keresztül keverjük. A szerves fázist elválasztjuk. A vizes fázist 2 liter toluóllal extraháljuk. Az extrakció folyamán C₆H₅-PO₂ válik ki, amit leszűrünk. A 478 g szilárd anyagot mossuk toluóllal, majd eldobjuk. Az egyesített szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és az oldószert lepároljuk. Az így kapott szilárd anyagot etanollal elkeverjük, majd levegőn szárítjuk. Így 272,5 g világossárga szilárd anyagot kapunk.

Olvadáspont: 100 °C – 105 °C. Kitermelés: 76,7 %.

C) 2,6-Diklór-4-metil-3-piridinkarboxamid előállítása

270 g (1,44 mol) 3-ciano-2,6-diklór-4-metil-piridin és 530 ml tömény kénsav elegyét 3 órán keresztül 100 °C és 110 °C közötti hőmérsékleten keverjük. A reakcióele-

gyet lehűtjük, és keverés közben 2 liter vízbe öntjük. Az így kapott csapadékot nátrium-hidroxid oldattal semlegesítjük, és egy éjszakán át keverjük. A csapadékot ezután leszűrjük, mossuk 3 liter vízzel, és 80 °C-on vákuumban szárítjuk. Így 277 g cím szerinti terméket kapunk.

Olvadáspont: 169 °C – 173 °C. Kitermelés: 93,8%

D) 3-Amino-2,6-diklór-4-metil-piridin előállítás

204,4 g (5,11 mol) nátrium-hidroxidot oldunk 1950 ml vízben, és keverés közben 0 °C és 5 °C közötti hőmérsékletre hűtjük. Ezután 30 perc alatt 78,8 ml (1,53 mol) brómot csepegtetünk az oldathoz, miközben annak hőmérsékletét 0 °C és 5 °C között tartjuk. Az így kapott nátrium-hipobromit oldathoz 10 perc alatt 275 g (1,34 mol) 2,6-diklór-4-metil-3-piridinkarboxamidot adunk, miközben az elegy hőmérsékletét 0 °C és 5 °C között tartjuk. A reakcióelegyet egy óra alatt lassan szobahőmérsékletre melegítjük, majd egy óra időtartamra 70 °C és 75 °C közé melegítjük. Így szuszpenziót kapunk, amelyet szobahőmérsékletre hűtünk, és egy éjszakán át keverünk. A csapadékot leszűrjük, 2 liter vízzel mossuk és 60 °C-on szárítjuk. Így szuszpenziót kapunk, amelyet szobahőmérsékletre hűtünk, és egy éjszakán át keverünk. A csapadékot leszűrjük, 2 liter vízzel mossuk és 60 °C-on szárítjuk. Így 217,9 g 3-amino-2,6-diklór-4-metil-piridint kapunk.

Olvadáspont: 83 °C – 85 °C. Kitermelés: 91,8 %.

E) 3-Amino-4-metil-piridin előállítás

1. módszer: 108 g (0,61 mol) 3-amino-2,6-diklór-4-metil-piridin, 100 g vízmentes nátrium-acetát, 1,5–2,5 g palládium (II)-klorid és 550 ml metanol elegyét 2 literes „PARR” rozsdamentes acél hidrogénező készülékben 60 °C és 80 °C közötti hőmérsékleten, 345,7 kPa (50 psi) nyomáson 24 órán keresztül hidrogénezzük. A palládium(II)-kloridot leszűrjük, és mossuk metanollal. Így palládium(II)-klorid-mentes szűrt elegyet kapunk. Ezt betöményítjük, majd 300 ml vízzel hígítjuk, és 6 M kálium-hidroxid oldattal meglúgosítjuk. Az így kapott terméket 4×400 ml metilén-dikloriddal extraháljuk, az extraktumot vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Így egy szerves és egy vizes fázist kapunk. A szerves fázist betöményítjük, majd keverés közben 350 ml dietil-étert adunk hozzá. Így kristályos csapadék válik ki, amelyet leszűrve 57,7 g 3-amino-4-metil-piridint kapunk.

Olvadáspont: 100 °C – 104 °C. Kitermelés: 87,5 %.

2. Módszer: Az 1. módszernél leírttal teljesen azonos eljárást alkalmazunk, azzal a különbséggel, hogy palládium(II)-klorid helyett 10 g szénre lecsapott 10% fém-palládiumot tartalmazó katalizátort használunk. Így 60 g 3-amino-4-metil-piridint kapunk.

Olvadáspont: 101 °C – 104 °C. Kitermelés: 91%.

F) 3-Amino-2-klór-4-metil-piridin előállítás

Szobahőmérsékleten 21,6 g (0,2 mol) 3-amino-4-metil-piridint 75 ml vízben szuszpendálunk. A piridinszármazékot 25 ml koncentrált sósavoldat hozzáadásával oldatba vesszük. Az oldatot 20 °C-ra hűtjük, és a folyadékszint alá érő bevezetőcsövön keresztül 25 perc alatt

15,6 g (0,22 mol) klórgázt vezetünk az oldatba. Az elegyet nitrogéngáz átbuborékolatása közben további 30 percig keverjük, azután 10 °C-ra lehűtjük, és 70 ml 12,5 M nátrium-hidroxid oldat hozzáadásával meglúgosítjuk. A reakcióelegy hatásos keverésének biztosítása céljából további 100 ml vizet adunk az elegyhez. A képződött csapadékot leszűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. Így 14,5 g cím szerinti terméket kapunk. A vizes fázist 3×100 ml metilén-dikloriddal extraháljuk. A szerves fázisokat vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. Így további 9,4 g terméket kapunk, vagyis együttesen 23,9 g-ot.

Olvadáspont: 62 °C – 64 °C. Kitermelés: 84 %.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű – a képletben

R jelentése 1–3 szénatomos alkilcsoport –

4-alkil-3-amino-2-klór-piridinek előállítására, *azzal jellemezve, hogy*

a) egy (II) általános képletű vegyületet – ahol R jelentése azonos a fent megadottal és R¹ jelentése 1–3 szénatomos alkilcsoport – valamilyen szerves oldószer jelenlétében, 60 °C és 80 °C közötti hőmérsékleten, 1–4 órán keresztül ciano-acetammal és valamilyen bázissal reagáltatunk egy (IV) általános képletű vegyületté;

b) az a) lépésben kapott vegyületet 110 °C és 180 °C közötti hőmérsékleten 6–24 órán át valamilyen klórozószerezrel reagáltatjuk egy (V) általános képletű vegyületté;

c) a b) lépésben kapott vegyületet valamilyen sav jelenlétében 80 °C és 110 °C közötti hőmérsékleten 1–10 órán keresztül melegítve egy (VI) általános képletű vegyületté alakítjuk;

d) a c) lépésben kapott vegyületet 0 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten valamilyen bázissal és valamilyen halogénelemmel 1–10 órán keresztül reagáltatjuk egy (VII) általános képletű vegyületté;

e) a d) lépésben kapott valamilyen szerves oldószer és egy bázis, valamint egy hidrogénező katalizátor jelenlétében 345,7 kPa és 1037,2 kPa (50 és 150 psi) közötti nyomáson, 20 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten 6–24 órán keresztül hidrogénezzük egy (VIII) általános képletű vegyületté;

f) az e) lépésben kapott vegyületet 0,01 és 2 közötti pH-nál, 5 °C és 30 °C közötti hőmérsékleten 0,5–2 órán át klórgázzal érintkezésbe hozva egy (I) általános képletű 4-alkil-3-amino-2-klór-piridinné alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy*

i) az a) lépésnél alkalmazott szerves oldószer metanol vagy etanol és az alkalmazott bázis kálium-hidroxid;

ii) a b) lépésnél alkalmazott klórozószerez fenil-foszfónil-diklorid vagy valamely szervetlen savhalogénid;

iii) a c) lépésnél alkalmazott sav tömény kénsav;

iv) a d) lépésnél alkalmazott bázis nátrium-hidroxid és a halogénelem bróm vagy klór; és

v) az e) lépésnél alkalmazott szerves oldószer metanol, etanol vagy tetrahidrofuran, és az e) lépésnél alkal-

mazott hidrogénező katalizátor palládium(II)-klorid vagy fémpalládium.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a b) lépésben az a) lépés során kapott vegyületet valamilyen szerves savhalogeniddel reagáltatjuk, és azután minden feleslegben lévő szerves savhalogenidet 30 °C és 50 °C közötti hőmérsékleten 0,5–1 órán át hidrolizálunk.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a b) lépésben alkalmazott szerves savhalogenid a foszforil-klorid.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az (I) általános képletű vegyület képletében R jelentése metilcsoport.

6. Eljárás 3-amino-2-klór-4-metil-piridin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az a következő lépésekből áll:

a) etil-acetoacetátot valamilyen szerves oldószer jelenlétében, 60 °C és 80 °C közötti hőmérsékleten

1–4 órán keresztül ciano-acetamiddal és egy bázissal reagáltatunk 3-ciano-2,6-dihidrox-4-metil-piridinné;

b) az a) lépésben kapott 3-ciano-2,6-dihidrox-4-metil-piridint 110 °C és 180 °C közötti hőmérsékleten 6–24 órán át valamilyen klórozószerrel reagáltatjuk 3-ciano-2,6-diklór-4-metil-piridinné;

c) a b) lépésben kapott 3-ciano-2,6-diklór-4-metil-piridint valamilyen sav és egy hidrogénező katalizátor jelenlétében 1–10 órai időtartamig 80 °C és 110 °C közötti hőmérsékleten tartva 2,6-diklór-4-metil-piridin-karboxamiddá alakítjuk;

d) a c) lépésben kapott 2,6-diklór-4-metil-3-piridin-karboxamidot 0 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten valamilyen bázissal és egy halogénelemmel 1–10 órán keresztül reagáltatva 3-amino-2,6-diklór-4-metil-piridinné alakítjuk;

e) a d) lépésben kapott 3-amino-2,6-diklór-4-metil-piridint valamilyen szerves oldószer és egy hidrogénező katalizátor jelenlétében 345,7 kPa és 1037,2 kPa (50 és 150 psi) közötti nyomáson, 20 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten 6–24 órán keresztül hidrogénezzük 3-amino-4-metil-piridinné; és

f) az e) lépésben kapott 3-amino-4-metil-piridint 0,01 és 1 közötti pH-nál, 5 °C és 30 °C közötti hőmérsékleten 0,5–2 órán keresztül klórgázzal érintkezésbe hozva 3-amino-2-klór-4-metil-piridinné alakítjuk.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy

i) az a) lépésben alkalmazott szerves oldószer metanol vagy etanol és az a) lépésben alkalmazott bázis kálium-hidroxid;

ii) a b) lépésben alkalmazott klórozószer fenil-foszfónil-diklorid vagy valamilyen szerves savhalogenid;

iii) a c) lépésben alkalmazott sav tömény kénsav;

iv) a d) lépésben alkalmazott bázis nátrium-hidroxid és a halogénelem bróm vagy klór;

v) az e) lépésnél alkalmazott szerves oldószer metanol, etanol vagy tetrahidrofuran, és az e) lépésnél alkalmazott hidrogénező katalizátor palládium(II)-klorid vagy fémpalládium.

8. A 7. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az a) lépésnél kapott vegyületet a b) lépésben valamilyen szerves savhalogeniddel reagáltatjuk, és azután a szerves savhalogenid feleslegét 30 °C és 50 °C közötti hőmérsékleten 0,5–1 órán át hidrolizáljuk.

9. A 8. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a b) lépésnél alkalmazott szerves savhalogenid foszforil-klorid.

