(19)

SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 802283 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 802283

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **18.07.1980**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **18.07.1980**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **01.01.1981**

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

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

26.07.1979 US 60,758

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Sterling Drug Inc,** 90 Park Avenue, New York, NY 10016, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Opalka, Jr., Chester Joseph,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 • **Lesher, George Yohe,** United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Menetelmä 1,2-dihydro-2-okso- 5(pyridinyyli)-nikotiininitriilien valmistamiseksi.

Förfarande för framställning av 1,2- dihydro-2- oxo-5(pyridinyl)-nikotinnitriler.

Sterling Drug Inc., 90 Park Avenue, New York, New York, Yhdysvallat

Menetelmä 1,2-dihydro-2-okso-5(pyridinyyli)-nikotiininitriilien valmistamiseksi - Förfarande för framställning av 1,2-dihydro-2-oxo-5(pyridinyl)-nikotinnitriler

Keksinnön kohteena on parannettu menetelmä 5-(pyridinyyli)-nikotiininitriilien valmistamiseksi.

U.S. patentissa 4 004 012 esitetään kaksi menetelmää 1,2-dihydro-2-okso-5-(pyridinyyli)nikotiininitriilien valmistamiseksi ja muuttamiseksi hydrolysoimalla vastaaviksi nikotiiniamideiksi ja, toisaalta, nikotiiniamidien muuttaminen vastaaviksi 3-amino-yhdisteiksi. Näiden menetelmien rakenne esitetään U.S. patentissa 4 004 012 sarakkeissa 3 ja 4. Erityisen huomion arvoisia ovat kaksi menetelmää 1,2-dihydro-2-okso-5-(pyridinyyli)nikotiininitriilien valmistamiseksi (III patentissa), ts. (1) saattamalla α-(pyridinyyli)-β-(R_1R_2N)akroleiini reagoimaan α-syaaniasetamidin kanssa emäksisen kondensoimisaineen, edullisesti alemman alkalialkoksidin, esim. natriummetoksidin tai natriummetoksidin läsnäollessa, alemmassa

alkanolissa, esim. metanolissa tai etanolissa; ja (2) kuumentamalla α-(pyridinyyli)malonialdehydiä α-syaaniasetamidin kanssa katalyyttisen kondensoimisaineen, edullisesti morfoliinin tai piperidiinin ja/tai niiden asetaatin läsnäollessa. Kuten U.S. patentissa 4 004 012 sarakkeisiin 9 ja 10 kuuluvassa kappaleessa esimerkissä A-1 esitetään, saadaan tuote menetelmällä (1) natriumsuolanaan, kiteytetään uudelleen ja muutetaan sitten kloorivetyhapolla käsittelemällä 1,2-dihydro-2-okso-5-(pyridinyyli)nikotiininitriiliksi.

Äskettäin julkaistussa yhteenvedossa ["Currents Abstracts of Chemistry", Vol. 74, numero 814, kohta 285573, 1979] puolalaisesta julkaisusta [Nantkanomirski ja Kaczmarek, Polish J. Pharmacol. Pharmacy 30 (5), 707-12 (1978)] esitetään muun muassa, 3-dimetyyliamino-2-(4-pyridinyyli)akroleiinin [sama kuin α-(4-pyridinyyli)-β-(dimetyyliamino)akroleiini] reaktio maloninitriilin kanssa natriummetoksidin läsnäollessa metanolissa, 2-metoksi-5-(4-pyridinyyli)-nikotiininitriilin tuottamiseksi.

Keksinnön kohteena on menetelmä 1,2-dihydro-2-okso-5-(pyridinyyli)nikotiininitriilin valmistamiseksi saattamalla α-pyridinyyli-β-(dialkyyliamino)akroleiini reagoimaan maloninitriilin kanssa alemmassa alkanolissa.

Keksinnön kohteena olevassa menetelmässä saatetaan α-(pyridinyyli)-β-[di-(alempi alkyyli)amino]akroleiini reagoimaan maloninitriilin kanssa alemmassa alkanolissa 1,2-dihydro-2-okso-5-(pyridinyyli)nikotiininitriilin tuottamiseksi, missä pyridinyyli on 4- tai 3- tai 2-pyridinyyli tai 4- tai 3- tai 2-pyridinyyli, jossa on yksi tai kaksi alempaa alkyylisubstituenttia. Edullisissa suoritusmuodoissa pyridinyyli on 4- tai 3-pyridinyyli ja alempi alkyyli välituote-akroleiini-johdannaisessa on metyyli tai etyyli. Käytetty alempi alkanoli on edullisesti etanoli tai isopropyylialkoholi, jolloin jälkimmäinen sisältää edullisesti n. 5-10 % vettä. Etanoli voi olla 100-%:nen tai 95-%:nen etanoli. Menetelmällä tuotetut tuotteet ovat hyödyllisiä sydänlääkeaineina (ks. patentti 4 004 012) ja välituotteina valmistettaessa 3-amino-5-(pyridinyyli)-2(1H)-pyridinoneja (US-patentit 4 004 012 ja 4 072 746). Prosessi on ilmeinen parannus aikaisemmin noudatettuun syaaniasetamidia käyttävään menetelmään verrattuna, koska tämän menetelmän tuote saadaan suoraan

reaktioseoksesta riittävän puhtaassa muodossa käytettäväksi vastaavien 3-karbamyyli- ja sitten 3-amino-yhdisteiden valmistuksessa; päinvastoin kuin aikaisemmin noudatetussa menetelmässä, joka käyttää syaaniasetamidia natriummetoksidin tai -etoksidin läsnäollessa metanolissa tai etanolissa, missä tuotetaan 1,2-dihydro-2-okso-5-(pyridinyyli)nikotiininitriilin natriumsuolaa, mitä ei ole ainoastaan vaikea suodattaa ja pestä, mutta mikä täytyy saattaa lisähappokäsittelyyn tuotteen saamiseksi. Tämän keksinnön menetelmässä ei tarvita katalyyttiä.

Käsite "alempi alkyyli", käytettynä tässä yhteydessä, esim. substituenttina" pyridinyylille" tai akroleiinivälituotteessa "di-(alempi alkyyli)aminossa", tarkoittaa alkyyliradikaaleja, joissa on 1-4 hiiliatomia, mitkä voivat olla suorassa tai haarautuneessa ketjussa, esimerkkeinä metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyyli, 2-butyyli tai isobutyyli.

Käsite "pyridinyyli" käytettynä tässä yhteydessä, esim. α-substituenttina välituote-akroleiinissa ja 5-substituenttina lopullisessa tuotteessa, tarkoittaa 4- tai 3- tai 2-pyridinyyliä tai 4- tai 3- tai 2-pyridinyyliä, missä on yksi tai kaksi "alempi alkyyli"-substituenttia, esimerkkeinä 2-metyyli-4-pyridinyyli, 2,6-dimetyyli-4-pyridinyyli, 3-metyyli-4-pyridinyyli, 2-metyyli-3-pyridinyyli, 6-metyyli-3-pyridinyyli, (vaihtoehtoisesti nimeltään 2-metyyli-5-pyridinyyli), 4-metyyli-2-pyridinyyli, 6-metyyli-2-pyridinyyli, 2,3-dimetyyli-4-pyridinyyli, 2,6-dimetyyli-4-pyridinyyli, 4,6-dimetyyli-2-pyridinyyli, 2-etyyli-4-pyridinyyli, 2-isopropyyli-4-pyridinyyli, 2-n-butyyli-4-pyridinyyli, 2-n-heksyyli-4-pyridinyyli, 2,6-dietyyli-4-pyridinyyli, 2,6-dietyyli-3-pyridinyyli, 2,6-di-isopropyyli-4-pyridinyyli jne.

Käsite "alempi alkanoli" käytettynä tässä yhteydessä on liuotin, jossa keksinnön prosessi tapahtuu ja jossa on 1-4 hiiliatomia, jotka voivat olla suorassa tai haarautuneessa ketjussa, esimerkkeinä metanoli, etanoli, n-propanoli, 2-propanoli, n-butanoli, 2-butanoli ja 2-metyyli-n-propanoli.

Keksinnön avulla tuotettujen tuotteiden molekyylirakenteet määritettiin todisteperustalla, joka saatiin käyttämällä infrapuna-, ydinmagneettista resonanssi- ja massakirjoa, kromatografisia mene-

telmiä ja vertaamalla tyypillisten esimerkkien alkuaineanalyysien laskettuja ja saatuja arvoja.

Tämän keksinnön käyttötapa kuvaillaan yleisesti niin, että kemian alaan perehtynyt pystyy sitä käyttämään, seuraavasti:

Keksinnön prosessi tapahtuu saattamalla α-(pyridinyyli)-β-[di-alempi alkyyli)amino]akroleiini reagoimaan maloninitriilin kanssa alemmassa alkanolissa, alkoksidi-ionin poissaollessa. Reaktio saatetaan tapahtumaan edullisesti kuumentamalla reagoivia aineita n. 60-118°C:ssa, edullisesti n. 75-95°C:ssa, edullisesti käyttäen etanolia tai 2-propanolia, jolloin jälkimmäinen edullisesti sisältää n. 5-10 tilavuus-% vettä lisäämään maloninitriilin liukenevuutta. Reaktio tapahtuu sopivasti käyttäen joko 100- tai 95-%:sta etanolia.

Seuraavat esimerkit kuvaavat lähemmin keksintöä rajoittamatta kuitenkaan sen piiriä niihin.

Esimerkki 1

Seosta, joka sisälsi 17,6 g α-(4-pyridinyyli)-β-(dietyyliamino)akroleiinia, 9,9 g maloninitriiliä ja 700 ml absoluuttista etanolia, kuumennettiin palautusjäähdyttäen yksi tunti ja annettiin sen jälkeen jäähtyä huoneen lämpötilaan. Erottunut tuote koottiin, pestiin peräkkäin etanolilla ja eetterillä ja kuivattiin antamaan 15 g 1,2-dihydro-2-okso-5-(4-pyridinyyli)-nikotiininitriiliä, sulamispiste > 300°C. Yllämainittu prosessi suoritettiin myös käyttämällä 95-%:sta etanolia.

Esimerkissä 1 kuvatun menettelytavan mukaisesti, mutta käyttäen α-(4-pyridinyyli)-β-(dietyyliamino)akroleiinin asemesta vastaavaa molaarista määrää sopivaa α-(pyridinyyli)-β-dimetyyliaminoakroleiinia, saadaan seuraavat 1,2-dihydro-2-okso-5-(pyridinyyli)nikotiininitriilit: 1,2-dihydro-2-okso-5-(3-pyridinyyli)nikotiininitriili käyttäen α-(3-pyridinyyli)-β-dimetyyliaminoakroleiinia; 1,2-dihydro-2-okso-5-(2-metyyli-3-pyridinyyli)nikotiininitriili käyttäen α-(2-metyyli-3-pyridinyyli)-β-dimetyyliaminoakroleiinia; 1,2-dihydro-2-okso-5-(3-etyyli-4-pyridinyyli)nikotiininitriili käyttäen α-(3-etyyli-4-pyridinyyli)-β-dimetyyliaminoakroleiinia; ja 1,2-dihydro-2-okso-5-(4,6-dimetyyli-2-pyridinyyli)nikotiininitriili käyttäen α-(4,6-dimetyyli-2-pyridinyyli)-β-dimetyyliaminoakroleiinia.

Esimerkki 2

Seosta, joka sisältää 8,8 g α-(4-pyridinyyli)-β-(dimetyyliamino)akroleiinia, 4 g maloninitriiliä 100 ml:ssa etanolia, kuumennettiin palautusjäähdyttäen yksi tunti, annettiin jäähtyä ja sakka koottiin. Sakka pestiin peräkkäin etanolilla ja eetterillä, kuivattiin, kiteytettiin uudelleen dimetyyliformamidista, pestiin peräkkäin etanolilla ja eetterillä ja kuivattiin antamaan 6 g 1,2-dihydro-2-okso-5-(4-pyridinyyli)nikotiininitriiliä, sulamispiste > 300°C. Yhdisteen ydinmagneettiset resonanssi-kirjoarvot ja TLC (3:1 etyyliasetaatti:metanoli, piihappogeelillä) olivat yhtäpitävät saman yhdisteen eri tavalla valmistetun tuotteen kanssa.

Esimerkki 3

2500 ml:aan isopropyylialkoholia, jota oli kuumennettu palautusjäähdyttäen, lisättiin sekoittaen 300 g 3-dimetyyliamino-2-(4-pyridinyyli)-2-propen-1-onia [sama kuin α-(4-pyridinyyli)-β-(dimetyyliamino)akroleiini]. Saatuun seokseen lisättiin 500 ml liuosta, joka sisälsi 138 g maloninitriiliä, 1500 ml isopropyylialkoholia ja 100 ml vettä. Lämpötila kohotettiin takaisin palautuslämpötilaan n. 10 minuutiksi ja loput maloninitriililiuoksesta lisättiin tiputussuppilosta n. 25 minuutin aikana. Reaktioseosta sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdyttäen vielä 35 minuuttia ja saatu oranssinvärinen suspensio jäähdytettiin 3°C:een. Saostunut jähmeä aine koottiin suodattamalla ja suodatuskakku pestiin neljällä 100 ml:n annoksella kylmää isopropyylialkoholia. Sakka kuivattiin senjälkeen 40°C:ssa tyhjössä yli yön (n. 15 tuntia) ja sitten kaksi tuntia 60°C:ssa antamaan 245 g 5-syaani[3,4'-bipyridiini]-6(1H)-onia [sama kuin 1,2-dihydro-2-okso-5-(4-pyridinyyli) nikotiininitriili], sulamispiste > 300°C. Tämän tuotteen ydinmagneettinen resonanssikirjo oli yhtäpitävä eri menetelmällä valmistetun saman tuotteen kirjon kanssa. Suodos haihdutettiin tyhjössä n. 500 ml:n tilavuuteen ja jäähdytettiin jääkylvyssä. Yhteensä saatiin 40 g toisen saannon ainetta, sulamispiste > 300°C.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä 1,2-dihydro-2-okso-5-(pyridinyyli)nikotiininitriilin valmistamiseksi saattamalla α-(pyridinyyli)-β-[di-(alempi alkyyli)amino]akroleiini reagoimaan nitriilin kanssa alemmassa alkanolissa, jossa alkoksidi-ioni ei ole läsnä, t u n n e t t u siitä, että käytetty nitriili on maloninitriili.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio saatetaan tapahtumaan kuumentamalla palautusjäähdyttäen etanolissa tai isopropyylialkoholissa.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että isopropyylialkoholi sisältää n. 5-10 % vettä.

4. Jonkun edellä esitetyn patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että α-(4-pyridinyyli)-β-(dimetyyliamino)akroleiinia käytetään antamaan 1,2-dihydro-2-okso-5-(4-pyridinyyli)nikotiininitriili.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av en 1,2-dihydro-2-oxo-5-(pyridinyl)nikotinnitril genom att reagera α-(pyridinyl)-β-[di-(lägre alkyl)amino]akrolein med en nitril i en lägre alkanol i bortovaro av alkoxid-jon, k ä n n e t e c k n a t därav, att den användna nitrilen är malonnitril.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen genomförs under återflöde i etanol eller isopropyl-alkohol.

3. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att isopropyl-alkoholen innehåller ca 5-10 % vatten.

4. Förfarande enligt något av de föregående patentkravet, k ä n n e t e c k n a t därav, att α-(4-pyridinyl)-β-(dimetyl-amino)akrolein används för framställning av 1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nikotinnitril.