



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU UTLAGGNINGSSKRIFT

85585

C (43) Patentti- ja rekisterihallitus
Patent meddelat 11 08 1992

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 401/04

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	870453
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	02.02.87
(24) Alkuperä - Löpdag	02.02.87
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	13.08.87
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.01.92
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
12.02.86 JP 61-26970 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Mitsui Toatsu Chemicals, Inc., 2-5, Kasumigaseki 3-chome, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Fukazawa, Nobuyuki, Mitsui Toatsu Apartment 1-4-4, Yabe-cho 1541, Totsuka-ku, Yokohama-shi, Kanagawa-ken, Japan, (JP)
2. Kaiho, Tatsuo, Mitsui Toatsu Apartment 2-2-2, Yabe-cho 1541, Totsuka-ku, Yokohama-shi, Kanagawa-ken, Japan, (JP)
3. Yamashita, Hiroyuki, Mitsui Toatsu Apartment, Iizima-cho 2882, Sakae-ku, Yokohama-shi, Kanagawa-ken, Japan, (JP)

(74) Asiamies - Ombud: Ruska & Co Oy

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä 4-asetyyli-isokinolinonin valmistamiseksi
Förfarande för framställning av 4-acetyl-isokinolinon

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

EP A 207500 (C 07D 217/24)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Tämä keksintö koskee uutta menetelmää 4-asetyyli-1-metyyli-7-pyridiyl-5,6,7,8-tetrahydro-3(2H)-isokinolinonin valmistamiseksi, missä menetelmässä 2-asetyyli-4-pyridiylisykloheksanoni kondensoidaan asetoasetamidin kanssa. Tämä yhdiste on käyttökelpoinen lääkeaineena, erityisesti sydänlääkkeenä.

Föremålet för denna uppfinning är ett nytt förfarande för framställning av 4-acetyl-1-metyl-7-pyridyl-5,6,7,8-tetrahydro-3(2H)-isokinolin, i vilket förfarande 2-acetyl-4-pyridylcyklohexanon kondenseras med acetoacetamid. Denna förening kan användas som läkemedel, speciellt som hjärtmedicin.

Menetelmä 4-asetyyli-isokinolinonin valmistamiseksi

Keksinnön alue

Tämä keksintö koskee uutta menetelmää 4-asetyyli-isokinolinoniyhdisteiden valmistamiseksi, joita voidaan käyttää lääkeaineina, varsinkin sydänlääkkeinä, erityisesti hyvin käyttökelpoisen 4-asetyyli-1-metyyli-7-pyridyyli-5,6,7,8-tetrahydro-3(2H)-isokinolinonin valmistamiseksi.

10 Keksinnön tausta

Monia sydänlääkkeitä on pidetty lääkkeinä sydämen toiminnanvajavuuteen. Erityisesti, 4-asetyyli-isokinolinoniyhdisteinä, 4-asetyyli-1-metyyli-7-pyridyyli-5,6,7,8-tetrahydro-3(2H)-isokinolinonilla ja sen kaltaisilla on korkea aktiivisuus, kuten on esitetty japanilaisessa patenttihakemuksessa no 144008/1985, ja ne ovat käyttökelpoisia sydänlääkkeinä, joilla on laaja turvallisuusalue.

Tavallisesti näitä 4-asetyyli-isokinolinoniyhdisteitä on valmistettu kondensoimalla 2-asetyyli-4-pyridyyli-5,6,7,8-tetrahydro-3(2H)-isokinolinonin tuottamiseksi ja sitten antamalla saadun yhdisteen reagoida Grignard-reagenssin, kuten metyyylimagnesiumjodidin tai sen kaltaisten, kanssa, mitä seuraa hajottaminen hapolla.

25 Tämän tavanomaisen menetelmän ongelmana on sen taloudellinen puoli, koska se vaatii useita vaiheita, ja siksi taloudellinen menetelmä, jossa on lyhyempiä vaiheita, on ollut haluttu.

30 Keksinnön kohde

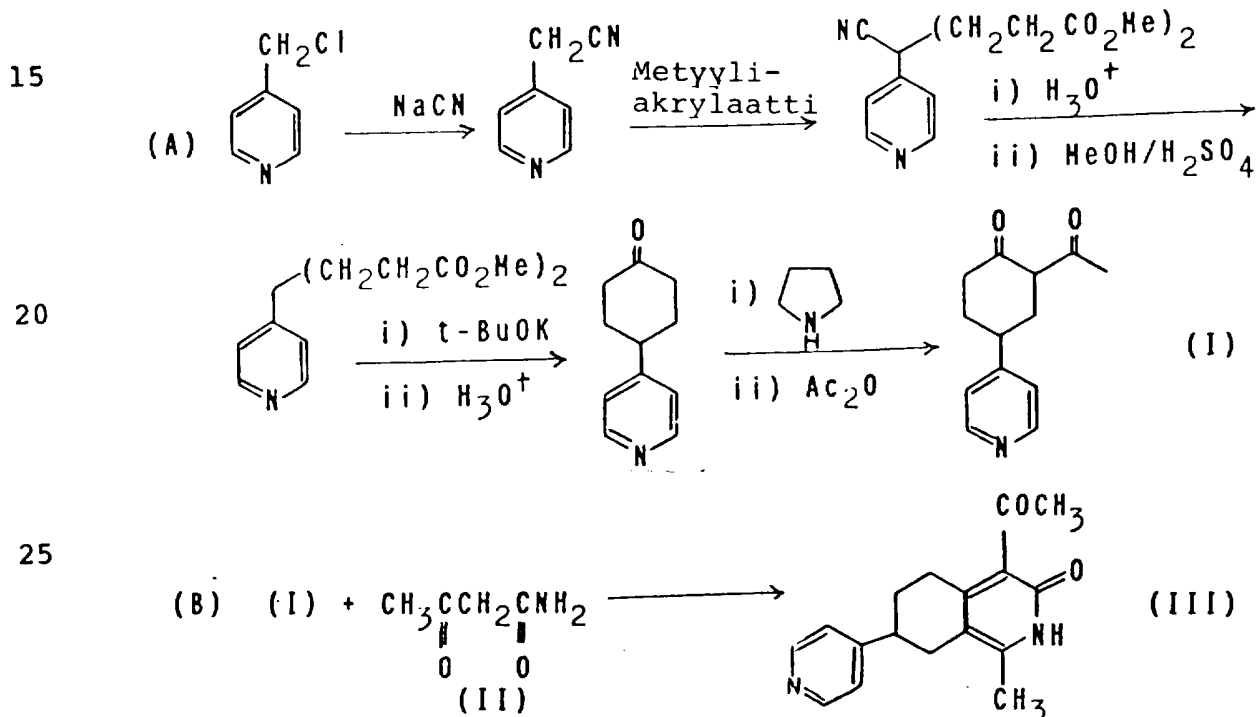
Keksinnön tarkoitus on tarjota uusi, taloudellinen menetelmä 4-asetyyli-1-metyyli-7-pyridyyli-5,6,7,8-tetrahydro-3(2H)-isokinolinonin valmistamiseksi, joka on 4-asetyyli-isokinolinoniyhdiste ja erittäin käyttökelpoinen sydänlääkkeenä.

Keksinnön paljastaminen

Tämän keksinnön tarkoitus on esitetty edellä, ja se voi-

daan saavuttaa antamalla 2-asetyyli-4-pyridyyli-sykloheksanonin reagoida asetoasetamidin kanssa ilman liuotinta tai käyttämällä sopivaa liuotinta, ilman katalyyttiä tai emäksen läsnäollessa, 4-asetyyli-1-metyyli-7-pyridyyli-5,6,7,8-tetrahydro-3(2H)-isokinolinonin valmistamiseksi.

Kuvaamalla tätä keksintöä yksityiskohtaisemmin, kuten on esitetty seuraavissa reaktioteissa, 2-asetyyli-4-pyridyyli-sykloheksanoni (I), joka on syntetisoitu japanilaisissa patenttihakemuksissa not 131940/1985, 142573/1985, 142574/1985 ja 149165/1985 kuvatun menetelmän mukaisesti, reagoi asetoasetamidin (II) kanssa käytettäessä sopivaa liuotinta, joka on liuotettu pieneen määrään sitä, vaikka saatetaan olla ilman liuotintakin.



30

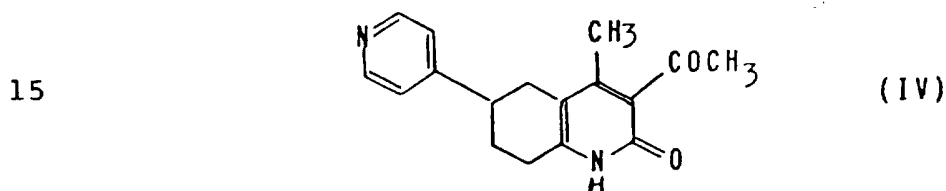
Liuottimena voidaan käyttää erilaisia liuottimia, kuten vettä, metanolia, etanolia, propanolia, tetrahydrofuraania, kloroformia, asetonitriiliä, pyridiiniä, dimetyyliformamidia tai niiden kaltaisia, yksinään tai niiden seoksen muodossa.

35

Reaktio tapahtuu ilman katalyyttiä, mutta on edullista suorittaa se emäksen läsnäollessa. Esimerkkeinä käytettävistä emäksestä ovat amiiniemäkset, kuten ammoniakki, metyyliamiini, dimetyyliamiini, dietyyliamiini, trietyyliamiini,

pyrrolidiini, piperidiini, morfoliini, 1,8-diatsabisyklo-
[5,4,0]-7-undekeeni (tästä lähin usein merkitty lyhenteenä
D.B.U.), alkalimetalliemäkset kuten natriumhydroksidi, ka-
liumhydroksidi, kaliumkarbonaatti, natriumasetaatti ja niit-
5 ten kaltaiset, ja metallialkoholaatit kuten natriummetoksi-
di, natriumetoksidi, kaliumbutoksidi ja vastaavat.

Reaktiolämpötila voidaan valita alhaisten lämpötilojen
ja käytetyn liuottimen kiehumispisteen väliltä, mutta edul-
lisesti reaktio tehdään alhaisessa lämpötilassa jos mahdol-
10 lista, koska seuraavan rakennekaavan esittämää kinoliiniyh-
distettä (IV), joka on sivutuote, tuotetaan suuremmassa mää-
rin lämpötilan noustessa.



20 3-Asetyyli-4-metyyli-6-(4-pyridyyli)-5,6,7,8-
tetrahydro-2(1H)-kinolinoni (IV)

Kuitenkin kun liuottimena käytetään sekundääristä amii-
nia, sivutuotetta muodostuu vähemmän, verrattuna tapauksiin,
jolloin käytetään muita liuottimia, jopa korkeassa lämpöti-
lassa.

25 Myös yllämainittu kinoliiniyhdistesivutuote (IV) voidaan
helposti poistaa uudelleenkiteyttämällä käytettäessä liuot-
timena metanolia, etanolia, kloroformia tai vastaavia.

Siten valmistetulla 4-asetyyli-isokinolinoniyhdisteellä
on voimakas sydäntävahvistava vaikutus. Erityisesti 4-ase-
30 tyyli-1-metyyli-7-(4-pyridyyli)-5,6,7,8-tetrahydro-3(2H)-
isokinolinonilla (III) on erinomaisen voimakas sydäntävah-
vistava vaikutus ja vähän sivuvaikutuksia, ja se on siten
käyttökelpoinen lääkkeenä sydämen toimintavajavuuteen.

35 Esimerkit

Tätä keksintöä kuvataan lisäksi konkreettisesti suori-
tusesimerkeillä.

Suorituseseimerkki 1

a) Dimetyyli-4-(4-pyridyyli)-pimelaatti

400 ml:aan tolueenia suspentoitiin 85 g 4-(klorometyyli) pyridiinihydrokloridia (kaupallinen tuote, 1. aste), ja
5 reaktioseos neutraloitiin lisäämällä natriumhydroksidin vesiliuosta jäähauteessa. Riittävän sekoittamisen jälkeen saatu liuos erotettiin, ja 40 g natriumsyanidia ja 220 ml dimetyylisulfoksidia (DMSO) lisättiin tolueeniliuokseen.

3 tunnin sekoittamisen jälkeen 40°C:ssa lisättiin 5 ml
10 1,8-diatsabisyklo[5,4,0]-7-undekeeniä (D.B.U.) ja edelleen lisättiin 129 g metyyliakksylaattia tipottain.

Lisäämisen jälkeen saatua seosta sekoitettiin 40°C:ssa
1 tunti ja jäähdytettiin jäällä, ja sitten lisättiin 260 ml vettä ja 590 ml tolueenia. Seosta sekoitettiin riittävästi
15 ja erotettiin.

Tolueeniliuos otettiin talteen, ja sinne lisättiin 700 ml 10N suolahappoa. Sekoittamisen jälkeen liuos erotettiin, ja erotettua suolahappoliuosta lämmitettiin sekoittaen
refluksoimalla 15 tuntia. Reaktioseos konsentroitiin alen-
20 netussa paineessa veden poistamiseksi. Jäännökseen lisättiin 270 ml metanolia ja 600 ml tolueenia, ja seosta sekoitettiin liuottimen poistamiseksi. Jäännökseen lisättiin 650 ml metanolia ja 13 g kons. rikkihappoa, ja seosta lämmitettiin sekoittaen refluksoimalla 2 tuntia. Liuottimen poistamisen jälkeen lisättiin 500 ml tolueenia jäännökseen, ja
25 lisäksi lisättiin natriumhydroksidin vesiliuosta liuoksen tekemiseksi heikosti alkaliseksi.

Sekoittamisen jälkeen liuos uutettiin, ja tolueeniliuos kuivattiin vedettömällä Glauber-suolalla ja suodatettiin
30 tolueenin poistamiseksi alipaineessa. Jäännöksenä saatiin 90 g dimetyyli-4-(4-pyridyyli)-pimelaattia.

Tuotteella, joka oli saatu puhdistamalla silikageelipylväässä, oli seuraavat fysikaaliset ominaisuusarvot:

35 IR $\nu_{\text{cm}^{-1}}^{\text{max}}$ (filmi) 2950, 1740, 1600, 1435, 1250, 1200, 1170

NMR δ_{ppm} (CCl₄) 1,6-2.2 (8H), 2,55 (1H), 3.58 (6H), 7.4 (2H), 8.6 (2H)

b) 2-asetyyli-4-(4-pyridyyli)-sykloheksanoni

Seokseen, jossa oli 800 ml tolueenia ja 70 g kalium-t-butoksidia, lisättiin tipottain 90 g dimetyyli-4-(4-pyridyyli)-pimelaattia, joka oli saatu a)-kohdassa kuvatulla menetelmällä. 2 tunnin sekoittamisen jälkeen 40°C:ssa reaktioseosta uutettiin lisäämällä 650 ml 6N suolahappoa.

Suolahappoliuosta lämmitettiin sekoittaen refluksoimalla 2 tuntia, neutraloitiin natriumhydroksidin vesiliuoksella ja uutettiin käyttämällä 800 ml kloroformia. Kloroformi poistettiin alipaineessa tuottaen 51 g 4-(4-pyridyyli)-sykloheksanonia. Silikageelipylväässä puhdistetulla tuotteella oli seuraavat fysikaaliset ominaisuusarvot:

IR $\nu_{\text{cm}^{-1}}^{\text{max}}$ (filmi) 3010, 2920, 2860, 1700, 1600, 1400

NMR δ_{ppm} (CDCl₃) 1.7-2.6 (m, 8H), 2.8-3.2 (m, 2H),
7.15 (m, 2H), 8.51 (m, 2H)

Sitten 51 g näin saatua 4-(4-pyridyyli)-sykloheksanonia liuotettiin 350 ml:aan tolueenia, ja 55 g pyrrolidiinia sekoitettiin mukaan. Reaktioseosta kuumennettiin sekoittamalla 80-85°C:een 1 tunti. Atseotrooppisen tolueeni-vesi-dehydrauksen jälkeen tolueeni poistettiin. Jäännökseen lisättiin 390 ml dioksaania ja 130 ml etikka-anhydridiä, ja seosta lämmitettiin sekoittamalla 40°C:ssa 10 tuntia. Kun vettä oli lisätty 240 ml, seosta kuumennettiin 100°C:ssa 1 tunti ja jäähdytettiin, minkä jälkeen reaktioseoksen pH säädettiin noin 13:een natriumhydroksidin vesiliuoksella. Saatuun liuokseen lisättiin 400 ml kloroformia, ja liuos erotettiin sekoittamisen jälkeen.

Vesipitoiseen kerrokseen lisättiin 350 g ammoniumkloridia, ja liuosta uutettiin kahdesti lisäämällä 500 ml kloroformia. Kloroformiliuos kuivattiin vedettömällä Glauber-suolalla ja suodatettiin, ja kloroformi poistettiin alipaineessa tuottaen 37 g 2-asetyyli-4-(4-pyridyyli)-sykloheksanonia. Silikageelipylväässä puhdistetulla tuotteella oli seuraavat fysikaaliset ominaisuusarvot:

NMR δ ppm (CDCl_3) 1.7-2.2 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.3-2.6 (m, 3H), 2.6-2.9 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 8.55 (m, 2H), 15.7 (s, 1H)

5 c) 4-asetyyli-1-metyyli-7-(4-pyridyyli)-5,6,7,8-tetrahydro-3(2H)-isokinolinoni

40 ml:aan dimetyyliamiinin 50 % vesiliuosta liuotettiin 20 g 2-asetyyli-4-(4-pyridyyli)-sykloheksanonia, joka oli saatu kohdan b) menetelmällä, jäähauteessa, ja 30 g asetoasetamidia lisättiin sitten. Sekoittamisen jälkeen huoneen-
 10 lämpötilassa 2 päivää reaktioseos neutraloitiin 6N-suolahapolla jäähauteessa. Tunnin seisottamisen jälkeen jäähauteessa saatu seos suodatettiin, jolloin saatiin 12 g raakoja kiteitä, jotka sisälsivät 3-4 % edellä mainittua kinoliini-
 15 yhdistettä (IV) epäpuhtautena. Raakakiteet kiteytettiin uudelleen 300 ml:lla metanolia, jolloin saatiin 8 g puhdistettua 4-asetyyli-1-metyyli-7-(4-pyridyyli)-5,6,7,8-tetrahydro-3(2H)-isokinolinonia. Fysikaaliset ominaisuusarvot olivat seuraavat:

20 sp. 296-301°C (hajooa)

IR $\nu_{\text{cm}^{-1}}^{\text{max}}$ (KBr) 2860, 1706, 1680, 1636, 1601, 1178

25 NMR δ ppm (CDCl_3) 1.6-3.1 (m, 7H), 2.35 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 7.18-7.28 (m, 2H), 8.50-8.60 (m, 2H), 13.68 (br.s. 1H)

Suorituseseimerkki 2

200 ml:aan metanolia liuotettiin 11 g 2-asetyyli-4-(4-pyridyyli)-sykloheksanonia, joka oli saatu suorituseseimer-
 30 kissä 1b) kuvatulla menetelmällä, ja 15 g asetoasetamidia lisättiin sitten. Viisi millilitraa 28 % natriummetoksidi-metanoli -liuosta lisättiin, ja seosta sekoitettiin huoneen-
 lämpötilassa 2 päivää. Liuottimen poistamisen jälkeen reaktioseos neutraloitiin 1N suolahapolla ja uutettiin kahdesti
 35 lisäämällä 200 ml kloroformia.

Uutetut liuokset yhdistettiin ja kuivattiin vedettömällä Glauber-suolalla, ja sitten kloroformi poistettiin, jolloin saatiin 6.5 g raakakiteitä.

Raakakiteet uudelleenkiteytettiin 200 ml:lle metanolia, jolloin saatiin 4.5 g 4-asetyyli-1-metyyli-7-(4-pyridyyli)-5,6,7,8-tetrahydro-3(2H)-isokinolinonia. Tämän tuotteen fysikaaliset ominaisuusarvot olivat tarpeeksi yhdenmukaiset
5 suoritus-esimerkki 1c):ssä kuvattujen arvojen kanssa.

Suoritus-esimerkki 3

Liutoseokseen, jossa oli 10 ml vettä ja 10 ml metanolia liuotettiin 10.9 g 2-asetyyli-4-(4-pyridyyli)-sykloheksanonia, joka oli saatu suoritus-esimerkissä 1b), ja 15 g asetoasetamidia ja edelleen 6.9 g kaliumkarbonaattia lisättiin siihen.

Sen jälkeen, kun reaktioseosta oli sekoitettu huoneenlämpötilassa 2 päivää, liutoseosta poistettiin ja saatu liuos
15 neutraloitiin 1N suolahapolla. Kiteytyneet kiteet suodatettiin, jolloin saatiin 6.5 g raakakiteitä. Raakakiteet uudelleenkiteytettiin 200 ml:lla metanolia ja saatiin 3.9 g 4-asetyyli-1-metyyli-7-(4-pyridyyli)-5,6,7,8-3(2H)-isokinoliinia. Tämän tuotteen fysikaaliset ominaisuusarvot olivat
20 myös riittävästi yhdenmukaiset suoritus-esimerkissä 1 kuvattujen arvojen kanssa.

Suoritus-esimerkki 4

20 ml:aan kloroformia liuotettiin 10.9 g 2-asetyyli-4-(4-pyridyyli)-sykloheksanonia, joka oli saatu suoritus-esimerkin 1b) menetelmällä, ja 15 g asetoasetamidia ja lisäksi 2 ml D.B.U:ta lisättiin.

Sen jälkeen, kun reaktioseosta oli sekoitettu huoneenlämpötilassa 2 päivää, sinne lisättiin 200 ml kloroformia. Seos
30 pestiin vedellä ja kloroformiliuos kuivattiin vedettömällä Glauber-suolalla. Kloroformi poistettiin, jolloin saatiin 7.1 g raakakiteitä. Raakakiteet kiteytettiin uudelleen 200 ml:lla metanolia tuottaen 4.3 g puhdistettua 4-asetyyli-1-metyyli-7-(4-pyridyyli)-5,6,7,8-tetrahydro-3(2H)-isokinolinonia. Tämän tuotteen fysikaaliset ominaisuusarvot olivat
35 myös riittävän yhdenmukaiset suoritus-esimerkissä 1 kuvattujen arvojen kanssa.

Suorituseseimerkki 5

40 ml:aan dietyyliamiinia liuotettiin 20 g 2-asetyyli-4-(4-pyridyyli)-sykloheksanonia, joka oli saatu suorituseseimerkin lb) menetelmällä, ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 30 minuuttia.

30 g asetoasetamidia lisättiin, ja reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 12 tuntia ja edelleen lämmitettiin sekoittaen 45°C:ssa 18 tuntia.

Dietyyliamiinin poistamisen jälkeen 300 ml vettä lisättiin jäännökseen ja liuos neutraloitiin 6N suolahapolla. Kiteytyneet kiteet suodatettiin, jolloin saatiin 12.8 g raakakiteitä. Raakakiteet uudelleenkiteytettiin 300 ml:lla metanolia, jolloin saatiin 9.3 g puhdistettua 4-asetyyli-1-metyyli-7-(4-pyridyyli)-5,6,7,8-tetrahydro-3(2H)-isokinolii-
nia. Tämän tuotteen fysikaaliset ominaisuusarvot olivat myös riittävän yhdenmukaiset suorituseseimerkissä 1 kuvattujen arvojen kanssa.

Suorituseseimerkit 6-10

Käyttämällä tolueenia, pyridiiniä, asetonitriiliä, tetrahydrofuraania tai etanolia liuottimena 10.9 g 2-asetyyli-4-(4-pyridyyli)-sykloheksanonia, joka oli saatu suorituseseimerkin lb) menetelmällä, liuotettiin 20 ml:aan liuotinta, vastaavasti, ja 2 g jotain emästä, joka oli valittu D.B.U:n, natriummetoksidin, dietyyliamiinin, kaliumkarbonaatin ja natriumvetykarbonaatin joukosta, lisättiin sinne. Sitten 15 g asetoasetamidia lisättiin reaktioseokseen, ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 päivää.

Liuottimen poistamisen jälkeen 100 ml vettä lisättiin ja saatu liuos neutraloitiin 1N suolahapolla. Kiteytyneet kiteet suodatettiin, jolloin saatiin 6.4 g raakakiteitä. Raakakiteet kiteytettiin uudelleen 200 ml:lla metanolia, jolloin saatiin noin 4 g puhdistettua 4-asetyyli-1-metyyli-7-(4-pyridyyli)-5,6,7,8-tetrahydro-3(2H)-isokinolinonia kussakin tapauksessa. Kunkin saadun tuotteen fysikaaliset ominaisuusarvot olivat myös riittävän yhdenmukaiset suorituseseimerkissä 1 kuvattujen arvojen kanssa.

Vaatimus

1. Menetelmä 4-asetyyli-1-metyyli-7-pyridyyli-5,6,7,8-tetrahydro-3(2H)-isokinolinonin valmistamiseksi, mikä menetelmä käsittää 2-asetyyli-4-pyridyyli-sykloheksanonin kondensoimisen asetoasetamidin kanssa emäksen läsnäollessa liuottimessa tai ilman liuotinta.

Krav

- 5 1. Förfarande för framställning av 4-acetyl-1-metyl-7-pyridyl-5,6,7,8-tetrahydro-3(2H)-isokinolinon, vilket förfarande består av kondensering av 2-acetyl-4-pyridyl-cyklohexanon med acetoacetamid i närvaro av bas i lösningsmedel eller utan lösningsmedel.