



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 233 126 A5

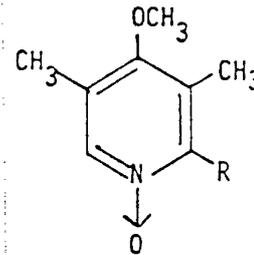
4(51) C 07 D 213/89

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

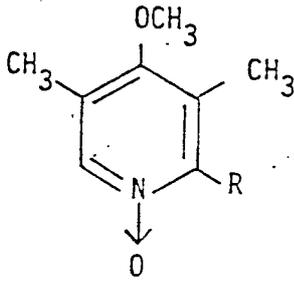
(21)	AP C 07 D / 254 056 7	(22)	18.08.83	(44)	19.02.86
(31)	8204879-4	(32)	26.08.82	(33)	SE
(71)	siehe (73)				
(72)	Brändström, Arne E.; Lamm, Bo R., SE				
(73)	Aktiebolaget Hässle, 43183 Mölndal, SE				
(54)	Verfahren zur Herstellung von Pyridin-N-oxiden				

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Pyridin-N-oxiden, die als Zwischenprodukte für die Herstellung pharmakologisch aktiver Verbindungen verarbeitbar sind. Durch das erfindungsgemäße Verfahren werden Pyridin-N-oxide der allgemeinen Formel, worin R H oder CH₃ bedeutet, hergestellt. Formel

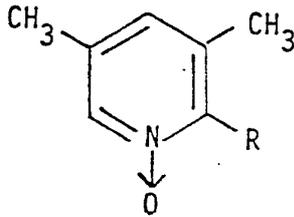


Erfindungsanspruch:

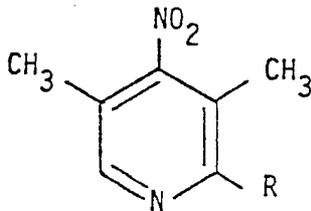
Verfahren zur Herstellung von Pyridin-N-oxiden der allgemeinen Formel



worin R H oder CH₃ bedeutet, **gekennzeichnet dadurch**, daß man
a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



mit einem Nitriermittel, wie
HNO₃
unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin R die obige Bedeutung hat, umgesetzt und danach
b) die so erhaltene Verbindung der Formel IV direkt mit Alkali umsetzt.

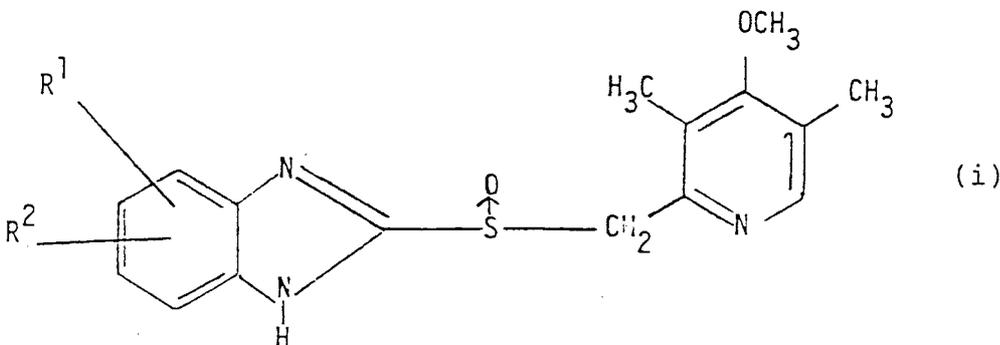
IV

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die durch das erfindungsgemäße Verfahren hergestellten Pyridin-N-oxide dienen als Zwischenprodukte für die Herstellung pharmakologisch aktiver Substanzen.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Verbindungen der allgemeinen Formel (i), worin R¹ und R² gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatome, Alkylgruppen, Halogenatome, Carbomethoxygruppen, Alkoxygruppen oder Alkanoylreste bedeuten, sind in der EP-PS 0005129 als therapeutisch verwendbare Verbindungen beschrieben. Eine dieser Verbindungen, die unter der Freibezeichnung Omeprazol (R¹ = 5-OCH₃, R² = H)



bekannt ist, wurde als die Magensäuresekretion hemmendes Arzneimittel entwickelt. Sie kann auch wegen ihrer zellschützenden Wirkungen im Magen-Darm-Trakt bei Säugetieren einschließlich Menschen verwendet werden.

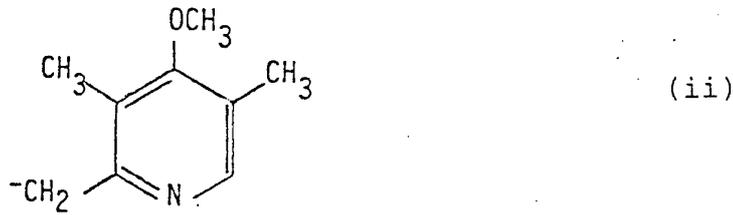
Ein Problem bei den in der EP-PS 0005129 beschriebenen Benzimidazole ist deren Stabilität. Bei der Lagerung ohne Vorkehrungen werden sie mit einer Geschwindigkeit abgebaut, die höher als erwünscht ist. Beispielsweise bei der Lagerung von Omeprazol bei verschärften Bedingungen, z. B. bei 37°C und einer relativen Feuchtigkeit von 80% während 6 Monaten werden etwa 6% der Substanz in Zersetzungsprodukte umgewandelt.

Ziel der Erfindung

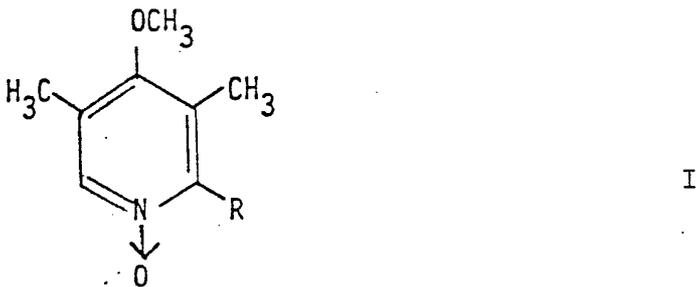
Ziel der Erfindung ist die Herstellung von Zwischenprodukten für die Synthese von Omeprazol und anderer therapeutisch wirksamer Benzimidazolderivate.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Zwischenprodukten, die leicht in Benzimidazolderivate umgewandelt werden können, die den Pyridylmethylrest (ii)



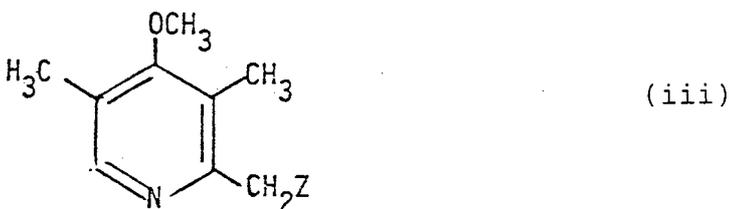
enthalten. Diese Zwischenprodukte sind Pyridin-N-oxide der allgemeinen Formel



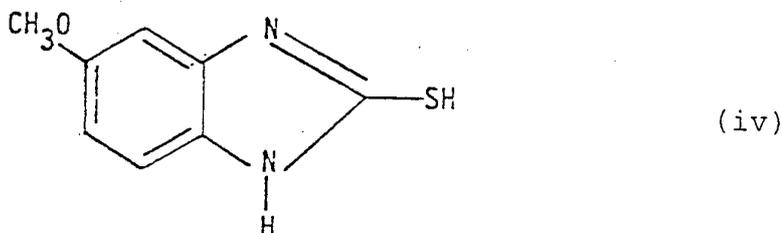
worin R H oder CH₃ bedeutet. Die Verbindungen der Formel I sind die Produkte, die man bei der vorausgehenden Nitrierungsreaktion (siehe nachfolgende Beschreibung der Herstellung) erhält, für welche die N-Oxid-Form als notwendig angesehen werden kann, und durch anschließende Substitutionsreaktion, bei der das Pyridin-N-oxid hinsichtlich der Ausbeuten sehr vorteilhaft ist.

Außerdem ist der N-Oxid-Zustand der Verbindungen der Formel I sehr vorteilhaft für die anschließende Umwandlung in das 2-Hydroxymethylpyridin (Verfahren A und B). Direkte Hydroxymethylierung der entsprechenden nichtoxidierten Pyridine zu I ergibt nur geringe Ausbeuten (weniger als 20%).

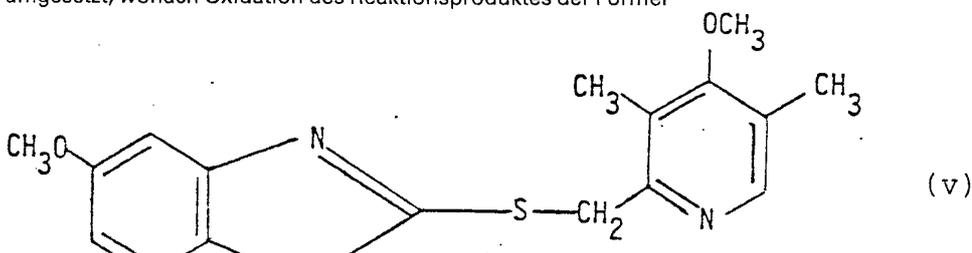
Die Verbindungen der Formel I können vorteilhaft hergestellt werden, indem man die Nitrierstufe und die Substitutionsstufe ohne Isolierung des Nitropyridinzwischenproduktes durchführt. Außerdem sind sie stabil und können in Masse gelagert werden. Beispielsweise sind die Verbindungen nach der Erfindung der Formel I brauchbar als Zwischenprodukte bei der Herstellung des entsprechenden 2-Hydroxymethylpyridins und reaktiver Derivate desselben mit der Formel



oder eines Salzes derselben, worin Z eine Hydroxylgruppe oder eine reaktive veresterte Hydroxylgruppe, wie ein Halogenatom, wie Cl, oder p-Toluolsulfonyl bedeutet, und diese Verbindungen können für die Herstellung beispielsweise von Omeprazol verwendet werden. Das reaktive Zwischenprodukt der Formel (iii) wird dann in bekannter Weise mit einem Benzimidazolderivat der Formel

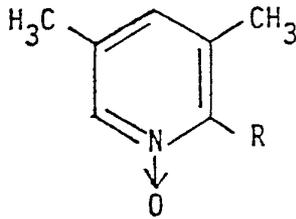


umgesetzt, wonach Oxidation des Reaktionsproduktes der Formel



in bekannter Weise Omeprazol ergibt. Eine bevorzugte Methode zur Herstellung von Omeprazol ist die, eine Verbindung mit der allgemeinen Formel I, worin R H bedeutet, als ein Zwischenprodukt zu verwenden. Die am meisten bevorzugte Methode zur Herstellung von Omeprazol ist die Verwendung einer Verbindung, worin R CH₃ ist, als Zwischenprodukt. Die erfindungsgemäße Herstellung der Verbindungen der Formel I erfolgt in der Weise, daß man

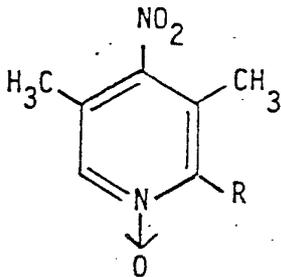
a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



II

worin R H oder CH₃ bedeutet, mit einem Nitriermittel, wie Salpetersäure HNO₃ unter Bildung einer Verbindung der Formel

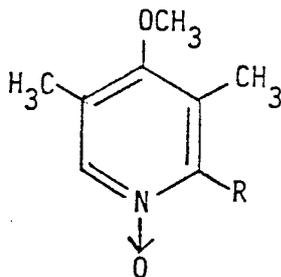
III



IV

worin R die obige Bedeutung hat, umsetzt und danach

b) die Verbindung der Formel IV direkt mit Methoxid unter Bildung des erwünschten Endproduktes der allgemeinen Formel



I

worin R H oder CH₃ bedeutet, umsetzt.

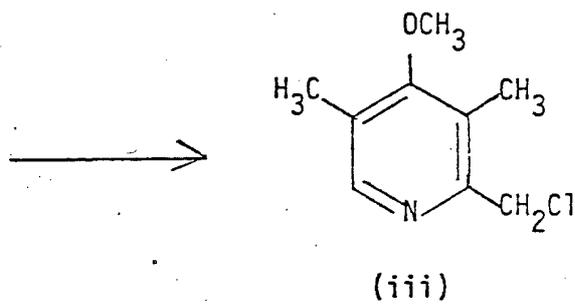
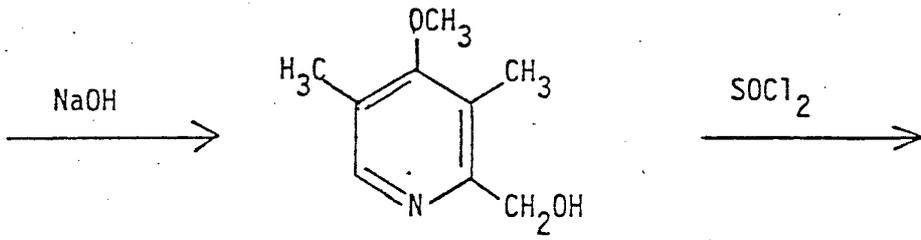
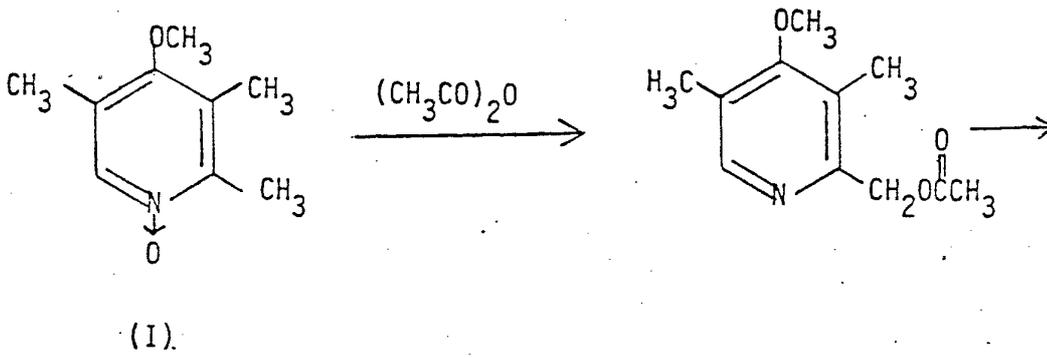
Die Reaktionsbedingungen für die Stufen a) und b) sind zweckmäßig die folgenden:

Für die Umsetzung a) werden übliche Nitrierbedingungen angewendet, d. h. eine Mischung von konzentrierter Schwefelsäure und Salpetersäure unterschiedlicher Konzentrationen. Gemische, die organische Lösungsmittel, wie Essigsäure und Nitromethan, enthalten, können ebenfalls verwendet werden.

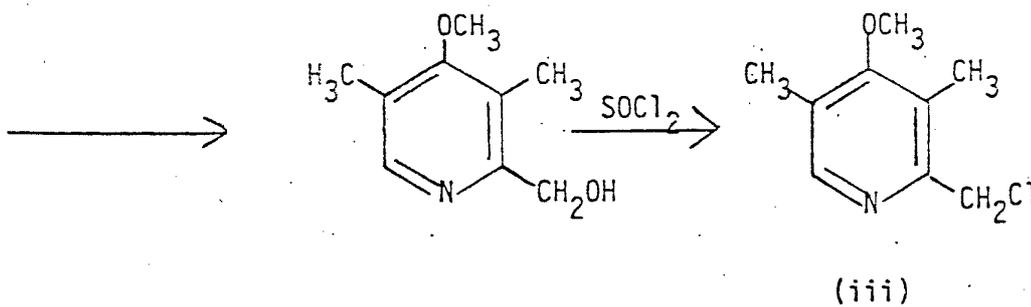
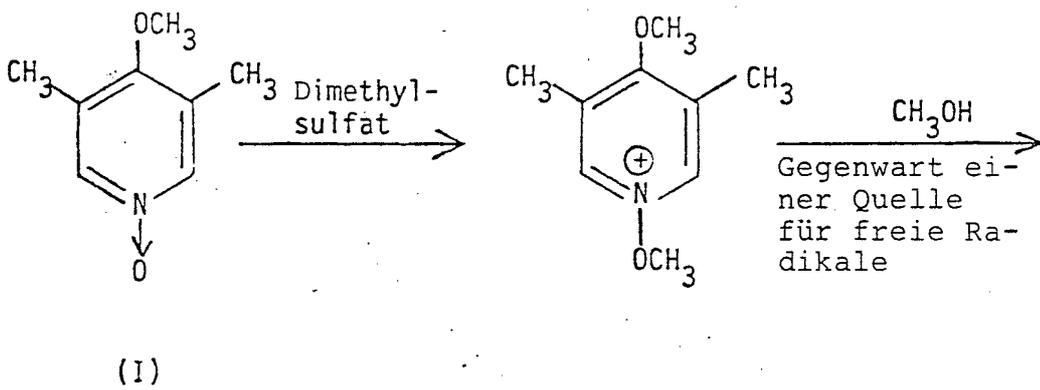
Für die Umsetzung b) wird vorzugsweise eine Lösung von Methoxidanion in Methanol verwendet. Methoxidsalze in inerten Lösungsmitteln, wie Toluol, können auch benutzt werden. Eine Methoxidlösung in Methanol kann aus Natriumhydroxid und Methanol hergestellt werden.

Die Benutzung der Verbindungen I bei der Herstellung reaktiver Derivate von entsprechendem 2-Hydroxymethylpyridin kann erfolgen, wie nachfolgend erläutert ist.

A. Für die Herstellung einer Verbindung der Formel (iii) brauchbares Verfahren unter Benutzung einer Verbindung der Formel I, worin R CH₃ ist:



B. Für die Herstellung einer Verbindung der Formel (iii) brauchbares Verfahren unter Benutzung einer Verbindung der Formel I, worin R H ist:



Geeignete Quellen für freie Radikale sind beispielsweise $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ oder andere Salze von Perschwefelsäure. Die so erhaltene Verbindung der Formel (iii) oder ein Salz derselben wird danach in bekannter Weise, wie in der Literatur beschrieben ist, mit dem erwünschten Benzimidazolderivat (iv), wie oben beschrieben, umgesetzt.

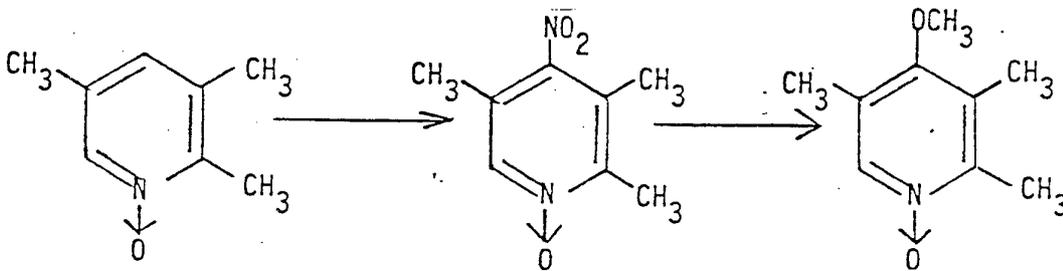
Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

Herstellung von 2,3,5-Trimethyl-4-methoxypyridin-N-oxid

2,3,5-Trimethylpyridin-N-oxid (1457 g, 10 Mol) wurde in konzentrierter H_2SO_4 (1200 ml, 22,08 Mol) in einem 50l-Reaktionskessel gelöst. Eine Nitrierlösung (1750 ml, 32,2 Mol konzentrierte H_2SO_4 und 2065 ml, 29,84 Mol 65%ige HNO_3) wurde während 1 Stunde bei 90°C zugegeben. Die Lösung wurde bei 90°C 1,5 Stunden gerührt und danach auf 30°C gekühlt. Der pH-Wert des Reaktionsgemisches wurde dann durch Zugabe von 10 m NaOH (11,65l, 116,5 Mol) unter derartigem Kühlen mit Wasser, daß die Temperatur unter 40°C gehalten wurde, eingestellt. Das NaOH wurde während etwa 2 Stunden zugegeben. Danach wurde CH_2Cl_2 (25l) zugesetzt, und das Gemisch wurde 30 Minuten heftig gerührt. Die gebildeten Phasen wurden getrennt, und die CH_2Cl_2 -Phase wurde in einen 100l-Reaktionskessel überführt. Die Wasserphase wurde weggeworfen. Das Methylenchlorid wurde abdestilliert. Zu dem Rest wurden 15l Toluol zugegeben, welches ebenfalls durch Destillation entfernt wurde. 8l Methanol wurden zugegeben, und das Gemisch wurde auf Siedetemperatur erhitzt. Eine Lösung von NaOH (595 g, 14,9 Mol) in CH_3OH (16l) wurde während etwa 1,5 Stunden zugesetzt. Das erhaltene Reaktionsgemisch wurde gekühlt und sein pH-Wert unter Verwendung von konzentrierter H_2SO_4 (250 ml, 4,6 Mol) auf 8 eingestellt. Restliches Methanol wurde abdestilliert, und CH_2Cl_2 (20l) wurde zu dem Rest zugegeben. Das Gemisch wurde während etwa 30 Minuten gerührt, und anorganische Salze wurden abfiltriert und mit CH_2Cl_2 gewaschen. Die erhaltenen Filtrate wurden gesammelt und eingedampft und ergaben 1287 g 2,3,5-Trimethyl-4-methoxypyridin-N-oxid mit einer Reinheit von 89%. Die Identität des Reaktionsproduktes wurde mit ^1H - und ^{13}C -NMR bestätigt. ^1H -NMR: δ (COCl) 2,22 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 8,18 (s, 1H).

Die Reaktionsfolge ist:



Das als Ausgangsmaterial verwendete 2,3,5-Trimethylpyridin-N-oxid wurde folgendermaßen hergestellt:

Herstellung von 2,3,5-Trimethylpyridin-N-oxid

Zu einem 100l-Reaktionskessel wurden 2,3,5-Trimethylpyridin (10,9 kg, 89,2 Mol) und Essigsäure (30l) zugegeben. Die Temperatur wurde auf 90°C gesteigert. Das Gemisch wurde 3 Stunden gerührt und danach auf 60°C gekühlt, wonach H_2O_2 (35%ige Lösung, 3122 ml, 35,67 Mol) während 1 Stunde zugegeben wurde. Die Temperatur wurde dann auf 90°C gesteigert. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt. Nach Kühlen auf 40°C wurde eine weitere Menge einer H_2O_2 -Lösung (936 ml, 10,7 Mol) während 1 Stunde zugegeben. Die Temperatur wurde dann auf 90°C gesteigert. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden gerührt und ohne Erhitzen über Nacht stehen gelassen. Überschüssige Essigsäure wurde unter Vakuum abdestilliert. Zu dem Rest wurde NaOH (10 m) bis pH 10 zugegeben. CH_2Cl_2 (10l) wurde zugesetzt, und das resultierende Gemisch wurde heftig gerührt. Die CH_2Cl_2 -Phase wurde abgetrennt, und die Wasserphase wurde zweimal mit CH_2Cl_2 (10l) extrahiert. Die vereinigten CH_2Cl_2 -Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde eingedampft und ergab 2,3,5-Trimethylpyridin-N-oxid (11920 g, 94%ige Reinheit). Die Identität des Produktes wurde mit ^1H - und ^{13}C -NMR bestätigt.

Beispiel 2

Herstellung von 3,5-Dimethyl-4-methoxypyridin-N-oxid

3,5-Dimethylpyridin-N-oxid (3500 g, 28,5 Mol) wurde in konzentrierter H_2SO_4 (3500 ml, 64,4 Mol) gelöst. Die Lösung wurde auf 90°C gekühlt, und Nitrierlösung (5l, 91,5 Mol, konzentrierte H_2SO_4 und 5,9l, 85 Mol, 65%ige HNO_3) wurde während 4 Stunden bei 90°C zugegeben. Die Lösung wurde über Nacht bei 90°C gerührt. Die Lösung wurde auf 30°C gekühlt und mit 10 m NaOH (36l, 360 Mol) während 4 Stunden neutralisiert, und die Temperatur wurde unter 30°C gehalten. Acetonitril (35l) wurde zugegeben, und das Gemisch wurde 30 Minuten heftig gerührt. Die Acetonitrilschicht wurde abgetrennt. Das Extraktionsverfahren wurde mit 15l Acetonitril wiederholt, und das vereinigte Acetonitril wurde mit Wasser extrahiert (10l bei 60°C). Die obere Schicht wurde gesammelt und bei vermindertem Druck ($\text{Kp}_{-130\text{mm Hg}} = 30$ bis 55°C) eingedampft. Toluol (10l) wurde zugegeben, und restliches Wasser wurde durch Azeotropdestillation bei vermindertem Druck ($\text{Kp}_{-130\text{mm Hg}} = 55$ bis 65°C) sorgfältig entfernt. Methylalkohol (7l, 173 Mol) wurde zugegeben, und das Gemisch wurde auf Rückflußtemperatur erhitzt. Eine Lösung von NaOH (1138 g, 28,45 Mol) in 30l Methylalkohol wurde während 15 Stunden zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde gekühlt und der pH-Wert unter Verwendung konzentrierter Salzsäure (1200 ml, 14 Mol) auf 9 eingestellt. Restliches Methanol wurde verdampft. Der Rückstand wurde gekühlt, und CH_2Cl_2 (30l) und aktivierte Kohle (50g) wurden zugegeben. Das Gemisch wurde 30 Minuten gerührt, filtriert und der Rückstand mit CH_2Cl_2 gewaschen. Die Filtrate wurden eingedampft. Das feste Produkt wurde mit Petroläther (5l, $\text{Kp. } 60$ bis 80°C) bei 50°C während 30 Minuten gewaschen und filtriert. Das Verfahren wurde einmal wiederholt. Das Produkt wurde bei vermindertem Druck getrocknet. Ausbeute 2400 g 3,5-Dimethyl-4-methoxypyridin-N-oxid mit einer 90%igen Reinheit. Die Identität des Produktes wurde mit ^1H - und ^{13}C -NMR bestätigt. ^1H -NMR: δ (COCl) 2,23 (s, 6H), 3,81 (2, 3H), 8,03 (s, 2H).

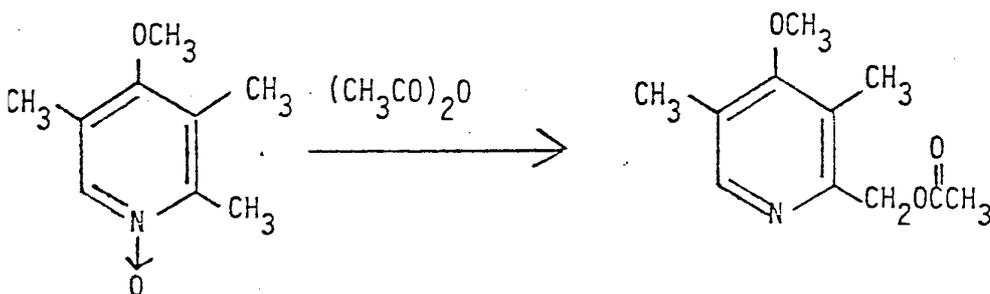
Das als Ausgangsmaterial verwendete 3,5-Dimethylpyridin-N-oxid wurde folgendermaßen hergestellt:

3,5-Lutidin (15 kg, 140,2 Mol) wurde in Essigsäure (48 l) bei 60°C gelöst. Wasserstoffperoxid (8430 ml, 98 Mol) wurde während 3 Stunden zugegeben. Die Lösung wurde auf 90°C erhitzt und 3 Stunden auf dieser Temperatur gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde auf 60°C gekühlt, und Wasserstoffperoxid (3500 ml, 41 Mol) wurde während 1 Stunde zugegeben. Die Temperatur wurde auf 90°C gesteigert und 16 Stunden gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde bei vermindertem Druck (70°C, 300 mm Hg) eingedampft. Der Rückstand (etwa 25 l) wurde gekühlt und der pH-Wert mit NaOH-Lösung (23 l, 10 m) auf 10 eingestellt. Acetonitril (30 l) wurde zugegeben, und das Gemisch wurde 30 Minuten gerührt. Das Natriumacetat wurde abgetrennt und mit 10 l Acetonitril gewaschen. Die flüssige Phase wurde bei vermindertem Druck (55°C, 200 mm Hg) eingedampft. Die restliche Lösung (etwa 25 l) wurde mit CH₂Cl₂ (20 l und 3 × 5 l) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und bei vermindertem Druck (50°C, 200 mm Hg) eingedampft. Wenn alles CH₂Cl₂ abdestilliert war, wurde unumgesetztes 3,5-Lutidin bei 75°C und 8 mm Hg verdampft. Ausbeute 14940 g 3,5-Dimethylpyridin-N-oxid. Die Identität wurde mit ¹H- und ¹³C-NMR bestätigt.

Die Umwandlung der Verbindungen der Formel I in 3,5-Dimethyl-4-methoxy-2-hydroxymethylpyridin kann nach dem oben beschriebenen Verfahren A. und B. durchgeführt werden, wie nachfolgend erläutert ist.

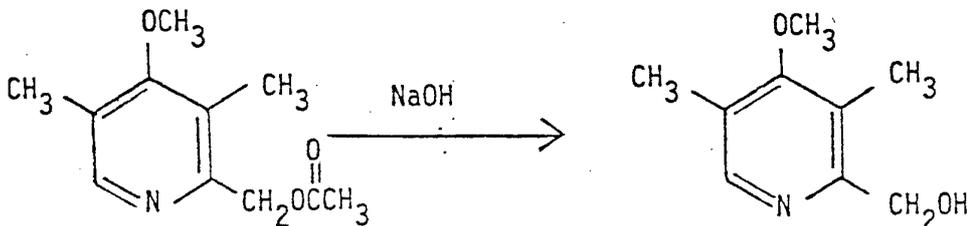
Verfahren A:

Stufe 1:



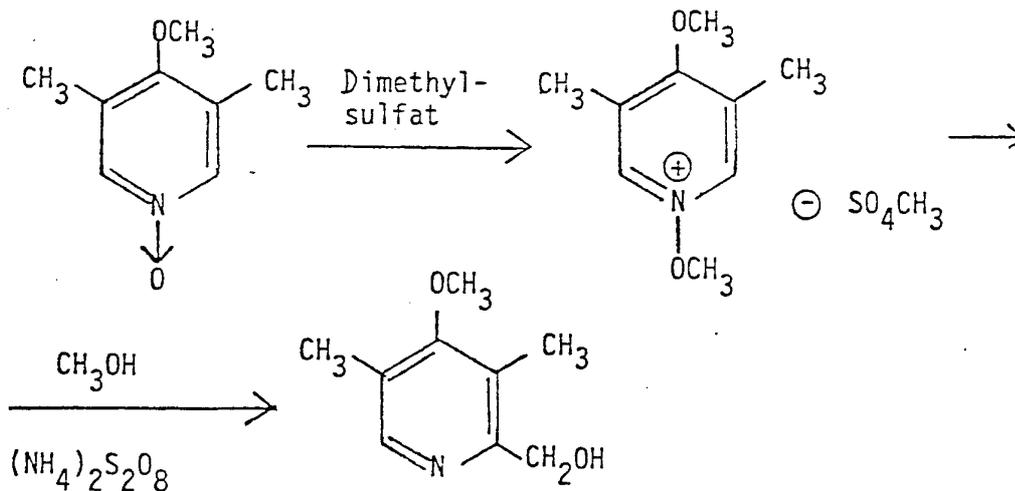
2,3,5-Dimethyl-4-methoxy-2-(acetoxymethyl)pyridin (1 268 g, 6,75 Mol), gemäß Beispiel 1 erhalten und in Essigsäure (740 ml) gelöst, wurde tropfenweise zu (CH₃CO)₂O (2 140 ml) zugegeben, das auf 90°C erhitzt war. Das Erhitzen wurde während der Zugabe unterbrochen. Die Temperatur stieg auf 130°C. Danach wurde die Reaktionslösung 1 Stunde gerührt und dann auf 80°C gekühlt, wonach CH₃OH (2460 ml) zugegeben wurde. Die Reaktionslösung wurde verdampft und der Rückstand direkt in der Stufe 2 verwendet.

Stufe 2:



Zu dem Rückstand aus der Stufe 1 wurde NaOH (3300 ml, 10 m) zugegeben. Das Gemisch wurde 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt, gekühlt und mit CH₂Cl₂ (8 l) extrahiert. Die Phasen wurden getrennt und die Wasserphase mit CH₂Cl₂ (2 × 4 l) extrahiert. Die kombinierten CH₂Cl₂-Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, mit einigen Gramm Entfärbungskohle unter Rückfluß erhitzt und filtriert und ergaben 3,5-Dimethyl-4-methoxy-2-hydroxymethylpyridin (941 g). Die Identität des Produktes wurde mit ¹H- und ¹³C-NMR bestätigt.

Verfahren B:



3,5-Dimethyl-4-methoxypyridin-N-oxid (61,2g), das gemäß Beispiel 2 erhalten worden war, wurde in CH₃OH (458 ml) gelöst. Dimethylsulfat (38 ml, 0,4 Mol) wurde tropfenweise während 15 Minuten zugesetzt und der pH-Wert unter Verwendung von 10 m NaOH auf 5,0 eingestellt. Das Gemisch wurde 15 Minuten gerührt und danach 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Eine zusätzliche Menge von Dimethylsulfat (3,8 ml, 0,04 Mol) wurde tropfenweise zugesetzt, und das Gemisch wurde 1,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Rühren wurde bei Raumtemperatur über Nacht fortgesetzt. Danach wurde das Gemisch unter Rückfluß erhitzt und (NH₄)₂S₂O₈ (91,2g, 0,4 Mol), gelöst in Wasser (169 ml), wurde während 1,75 Stunden zugesetzt. Danach wurde 1,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nunmehr wurde CH₃OH (542 ml) zugegeben. Ausgefällte Salze wurden abfiltriert und weggeworfen. Nach dem Verdampfen von CH₃OH wurde die restliche Wasserphase (pH 0,6) auf pH 10,0 unter Verwendung von 10 m NaOH (145 ml) eingestellt. Die Wasserphase wurde dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten CH₂Cl₂-Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, eingedampft und getrocknet und ergaben 3,5-Dimethyl-4-methoxy-2-hydroxymethylpyridin (44,2g). Die Identität des Produktes wurde mit ¹H- und ¹³C-NMR bestätigt und die Reinheit durch Gaschromatographie geprüft.