[19]中华人民共和国专利局

[11] 公开号 CN 1101036A

# [12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94103496.8

[51]Int.Cl[5]

C07D213/61

[43]公开日 1995年4月5日

[22]申请日 94.4.6

[30]优先权

[32]93.4.6 [33]DE[31]P4311247.1

[71]申请人 拜尔公司

地址 联邦德国莱沃库森

[72]发明人 E·里瓦登内拉

K·耶利希

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

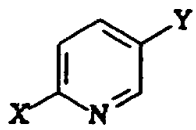
代理人 孟八一 姜建成

说明书页数: 附图页数:

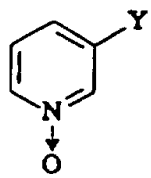
[54]发明名称 2-卤代-吡啶衍生物的制备方法

[57]摘要

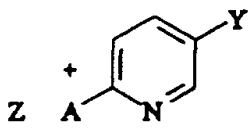
本发明涉及制备通式（Ⅰ）的2-卤代-吡啶衍生物的方法，式（Ⅰ）中X和Y的意义如说明书中所述，该方法的特征在于在第一步，如果适宜在稀释剂存在下，将通式（ⅠⅠ）的吡啶1-氧化物（其中Y如说明书中所定义）与有机氮碱A和亲电子化合物反应，得到通式（ⅠⅠⅠ）化合物（其中A，Y，Z-如说明书中所定义），如果适宜，分离出式（ⅠⅠⅠ）化合物作为粗产物或者如果适宜可进一步纯化，在第二步，如果适宜在烷基卤存在下以及如果适宜在稀释剂存在下，于10℃和150℃之间的温度下将这些化合物与卤化剂反应。另外，本发明还涉及新的式（ⅠⅠⅠ）化合物。



(I)



(II)



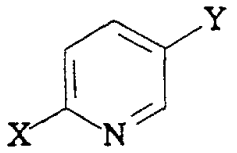
(III)

# 权利要求书

CPCH946062

---

1. 制备通式(I)的2-卤代-吡啶衍生物的方法，



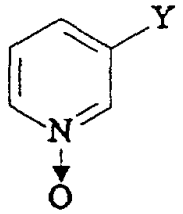
(I)

其中

X 表示卤素，和

Y 表示卤素、硝基、甲酰基、氰基、羧基、氨基甲酰基、烷基、卤代烷基、烷氧基烷基、二烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基氨基羰基或二烷基氨基羰基，

条件是除了其中X表示氯和Y同时表示甲基的化合物以外，其特征在于第一步，如果适宜在稀释剂存在下，将下列通式(II)的吡啶1-氧化物：

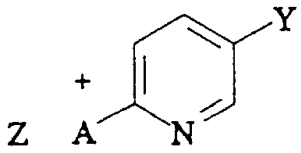


(II)

其中：

Y具有上述意义，

与有机氮碱A和亲电子化合物反应，得到下列通式(III)化合物：




(III)

其中

A 表示有机氮碱基团

Y 具有上述意义，和

$Z^-$ 表示由亲电子化合物形成的阴离子，

如果适宜，分离出式(III)化合物作为粗产物或者如果适宜可进一步纯化，

在第二步中，如果适宜在烷基卤存在下以及如果适宜在稀释剂存在下，于10℃和150℃之间的温度下将这些化合物与卤化剂反应。

2. 根据权利要求1的方法，其特征在于：

X 表示氟、氯、溴或碘，和

Y 表示氟、氯、溴、碘、硝基、甲酰基、氰基、羧基或氨基甲酰基，或者表示任意地被氟、氯或溴取代的(一至三取代)或被$C_1$-$C_4$-烷氧基取代的(一或二取代)$C_1$-$C_4$-烷基，或表示$C_1$-$C_4$-烷氧羰基、$C_1$-$C_4$-烷基氨基-羰基或二-($C_1$-$C_4$-烷基)氨基羰基，

条件是除了其中X表示氯和Y同时表示甲基的化合物以外。

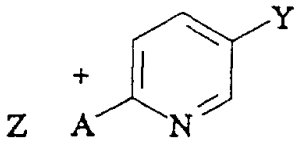
3. 根据权利要求1的方法，其特征在于：

X 表示氟、氯或溴，和

Y 表示氟、氯、溴、甲酰基、氰基、羧基、氨基甲酰基、乙基、正

-或异-丙基、正-,异-,仲-或叔-丁基、三氟甲基、三氯甲基、三溴甲基、二氟甲基、二氯甲基、二溴甲基、氟甲基、氯甲基、溴甲基、甲氧基甲基、乙氧甲基、正-或异-丙氧基甲基、正-,异-,仲-或叔-丁氧基甲基、二甲氧基甲基或二乙氧甲基、甲氧羰基、乙氧羰基、甲基氨基羰基、乙基氨基羰基、二甲基氨基羰基或二乙基氨基羰基。

4.下列式(III)化合物:




(III)

其中

A 表示有机氮碱的阳离子基团,

Z 表示亲电子化合物上形成的阴离子,和

Y 表示卤素、硝基、甲酰基、氰基、羧基、氨基甲酰基、烷基、卤代烷基、烷氧基烷基、二烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基氨基羰基或二烷基氨基羰基,

条件是除了氯化三甲基-(5-甲基-吡啶-2-基)铵和氯化三乙基-(5-甲基-吡啶-2-基)铵以外。

5.根据权利要求4的式(III)化合物,其中

A 表示选自包含三-($C_1$-$C_4$-烷基)胺、N,N-二-($C_1$-$C_4$-烷基)苄胺、N,N-二-($C_1$-$C_4$-烷基)环已胺的有机氮碱或表示任意地被$C_1$-$C_4$-烷基一至三取代的吡啶,和

Z 表示氯离子或$C_1$-$C_4$-烷基羧酸根离子;和

Y 表示氟、氯、溴、碘、硝基、甲酰基、氰基、羧基或氨基甲酰基，或者表示任意地被氟、氯或溴取代的（一至三取代）或被$C_1$-$C_4$-烷氧基取代的（一或二取代）$C_1$-$C_4$-烷基，或表示 $C_1$-$C_4$-烷氧羰基、$C_1$-$C_4$烷基氨基羰基或二-($C_1$-$C_4$-烷基）氨基羰基，

条件是除了氯化三甲基-(5-甲基-吡啶-2-基）铵和氯化三乙基-(5-甲基-吡啶-2-基）铵以外。

6.根据权利要求4的式(III)化合物，其中

A 表示三甲胺、三乙胺、三丙胺、三丁胺、N,N-二甲基苄胺、N,N-二乙基苄胺,N,N-二甲基环己胺、N,N-二乙基环己胺，或者任意地被甲基或乙基一或二取代的吡啶。

$Z^-$ 表示氯离子或乙酸根离子，和

Y 表示氟、氯、溴、甲酰基、氰基、羧基、氨基甲酰基、乙基、正-或异-丙基、正-,异-,仲-或叔-丁基、三氟甲基、三氯甲基、三溴甲基、二氟甲基、二氯甲基、二溴甲基、氟甲基、氯甲基、溴甲基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、正-或异-丙氧基甲基、正-,异-,仲或叔-丁氧基甲基、二甲氧基甲基或二乙氧基甲基、甲氧羰基、乙氧羰基、甲基氨基羰基、乙基氨基羰基、二甲基氨基羰基或二乙基氨基羰基，

条件是除了氯化三甲基-(5-甲基-吡啶-2-基）铵和氯化三乙基-(5-甲基-吡啶-2-基）铵以外。

# 说 明 书

CPCH946062

---

## 2-卤代-吡啶衍生物的制备方法

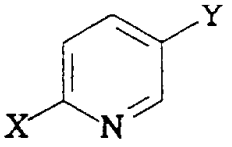
本发明涉及一种新的制备2-卤代-吡啶衍生物的方法以及用于此方法的新的中间产物。

已知，如果将相应的吡啶1-氧化物与磷酰氯（参照Chem. pharm. Bull. 36 (1988), 2244-2247; 和EP-A 324174/LeA 25745)、含氯磷酸衍生物（参照EP-A 370317/LeA 264 29)、酰氯（参照 EP-A 438691/LeA 27429)、磺酰氯（参照EP-A 463464/LeA 27658)或其它氯化剂（参照EP-A 439745/LeA 27472)反应可得到2-卤代-吡啶衍生物，如果适宜在碱性有机氮的化合物存在下进行。

但这些方法所达到的产率以及因此所得产物的质量在许多情况下并不令人满意，产物中经常含有大量异构体。

其中首先将3-甲基-吡啶1-氧化物与有机氮碱反应得到1:1可被分离出的加合物，然后将后者与氯化剂反应制备2-氯代-5-甲基-吡啶的方法是以前尚未公开的在先专利申请的主题（参照DE-P 4204920/LeA 28939)。

现已发现用下述方法可以好的产率和优良的质量得到通式(I)的2-卤代-吡啶衍生物：



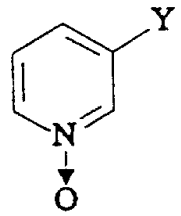

(I)

其中

X 表示卤素，和

Y 表示卤素、硝基、甲酰基、氰基、羧基、氨基甲酰基、烷基、卤代烷基、烷氧基烷基、二烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基氨基羰基或二烷基氨基羰基，

条件是除了其中X 表示氯和Y同时表示甲基的化合物以外，此方法包括在第一步，如果适宜在稀释剂存在下，将下列通式(II)的吡啶1-氧化物：

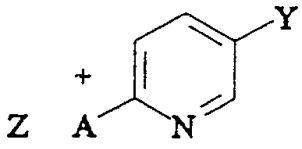


(III)

其中：

Y具有上述意义，

与有机氮碱A和亲电子化合物反应，得到下列通式(III)化合物：



(III)

其中

A 表示有机氮碱基团

Y 具有上述意义，和

$Z^-$ 表示由亲电子化合物形成的阴离子，

如果适宜，分离出式(III)化合物作为粗产物或者如果适宜可进一步纯化，

在第二步中，如果适宜在烷基卤存在下以及如果适宜在稀释剂存在下，于10℃和150℃之间的温度下将这些化合物与卤化剂反应。

令人惊奇地是，利用本发明的方法可以以高产率和显著提高的异构体纯度得到式(I)2-卤代-吡啶衍生物（与已知方法相比）。未反应的式(III)中间产物还可以在此方法中再次使用。

因此，本发明方法极大地丰富了现有技术。

本发明方法优选涉及式(I)化合物的制备方法，式(I)中

X 表示氟、氯、溴或碘，和

Y 表示氟、氯、溴、碘、硝基、甲酰基、氰基、羧基或氨基甲酰基，或者表示任意地被氟、氯或溴取代的（一至三取代）或被$C_1$-$C_4$-烷氧基取代的（一或二取代）$C_1$-$C_4$-烷基，或表示$C_1$-$C_4$-烷氧羰基、$C_1$-$C_4$-烷基氨基-羰基或二-($C_1$-$C_4$-烷基)氨基羰基。

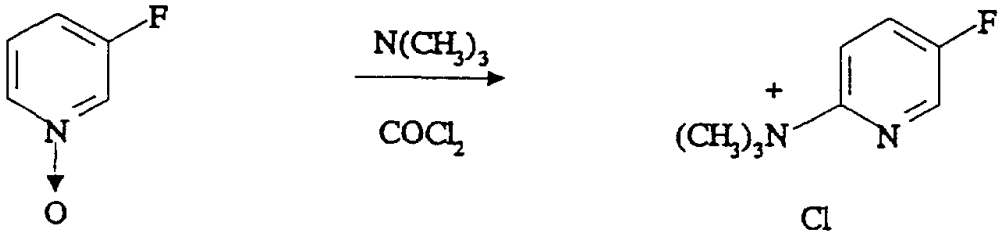
本发明方法特别涉及式(I)化合物的制备方法，式(I)中

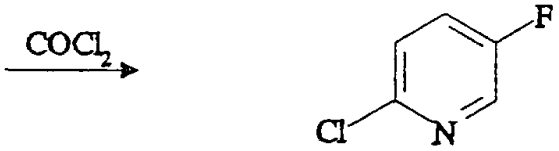
X 表示氟、氯或溴，和

Y 表示氟、氯、溴、甲酰基、氰基、羧基、氨基甲酰基、乙基、正-或异-丙基、正-，异-，仲-或叔-丁基、三氟甲基、三氯甲基、三溴甲基、二氟甲基、二氯甲基、二溴甲基、氟甲基、氯甲基、溴甲基、

甲氧基甲基、乙氧甲基、正-或异-丙氧基甲基、正-,异-,仲-或叔-丁氧基甲基、二甲氧基甲基或二乙氧甲基、甲氧羰基、乙氧羰基、甲基氨基羰基、乙基氨基羰基、二甲基氨基羰基或二乙基氨基羰基。

例如,如果在第一步中用 3-氟-吡啶 1-氧化物作原料,三甲胺作有机氮碱A而光气作亲电子化合物和第二步中用光气作卤化剂,本发明方法的反应过程可通过下列反应式说明:




在本发明制备式(I)化合物的方法中,式(II)为用作反应原料的具有一般定义的吡啶1-氧化物。

式(II)中Y优选或特别具有于本发明制备式(I)化合物中所述上述已经定义的优选或特别优选的意义。

式(II)反应原料是已知有机化学药品(参照J. Chem. Soc. 1959, 3680-3683,
J. Med. Chem. 11 (1968), 1172-1176; Liebigs Ann. Chem. 618 (1958), 152-158 and Z. Chem 10 (1970), 184-185).

式(III)为在本发明方法第一步中所形成的具有一般定义的加合

物。

式(III)中优选

A 表示选自三-($C_1$-$C_4$-烷基)胺、N,N-二-($C_1$-$C_4$-烷基)苄胺、N,N-二-($C_1$-$C_4$-烷基)环已胺的有机氮碱或表示任意地被$C_1$-$C_4$-烷基一至三取代的吡啶,和

$Z^-$ 表示氯离子或$C_1$-$C_4$-烷基羧酸根离子;和

Y 优选具有本发明制备式(I)化合物中所述上述已定义的优选意义。

特别是式(III)中

A 表示三甲胺、三乙胺、三丙胺、三丁胺、N,N-二甲基苄胺、N,N-二乙基苄胺、N,N-二甲基环已胺、N,N-二乙基环已胺,或者可任意地被甲基或乙基一或二取代的吡啶。

$Z^-$ 表示氯离子或乙酸根离子,和

Y 特别具有本发明制备的式(I)化合物中所

述上述已定义的特别优选的含义。

作为新的化合物,与在先申请DE-P 4204920相比,除了氯化三甲基-(5-甲基-吡啶-2-基)铵和氯化三乙基-(5-甲基-吡啶-2-基)铵之外,式(III)加合物在文献中尚未公开,这也是本专利申请的一个主题。

在第一步中本发明方法可利用有机氮碱A进行。优选或特别优选的A的意义可见式(III)化合物的定义。

本发明方法中作为有机氮碱,三甲胺是特别优选的。

本发明方法第一步中还使用了亲电子化合物,本发明方法优选的亲电子化合物是酰基氯或酸酐,例如乙酰氯、丙酰氯、乙酸酐、丙酸酐、苯甲酰氯、三氯甲苯、光气、草酰氯、苯磺酰氯、对甲苯磺酰

氯、氯化磷(III)、磷酰氯(三氯氧化磷)、氯化磷(V)、亚硫酰氯、硫酰氯、氯化二氯亚甲基-二甲基亚铵、氯尿酰氯和三甲基氯硅烷。

光气、亚硫酰氯、硫酰氯、苯磺酰氯和对甲苯磺酰氯是用于本发明方法的特别优选的亲电子物质。

第二步中本发明方法可利用卤化剂进行。本发明方法中优选的卤化剂是能够向其它反应物提供卤素离子的化合物，例如乙酰氯、苯甲酰氯、光气、草酰氯、苯磺酰氯、氯化磷(III)、溴化磷(III)、磷酰氯、氯化磷(V)、亚硫酰氯、硫酰氯、氯化氢、氟化氢、溴化氢、氯化四乙基铵、氯化四丁基铵和氯化苄基-三乙基铵。

光气、氯化氢、氯化氢和溴化氢是本发明方法第二步中特别优选的卤化剂。

在第二步中如果适宜，本发明方法可在烷基卤存在下进行。优选的烷基氯有氯代甲烷、溴代甲烷、氯代乙烷、氯代丙烷和氯代丁烷、特别优选氯代甲烷。

在第一步中本发明方法优选利用稀释剂进行。可能的稀释剂包括实际上所有惰性有机溶剂，优选包括脂肪族和芳香族的、任意卤代的烃，例如戊烷、己烷、庚烷、环己烷、石油醚、汽油、轻汽油、苯、甲苯、二甲苯、二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氯化碳、氯苯和邻二氯苯、醚例如乙醚和丁醚、乙二醇二甲醚和二乙二醇二甲醚、四氢呋喃和二噁烷、酮例如丙酮和甲基乙基酮、甲基异丙基酮和甲基异丁基酮、酯例如乙酸甲酯和乙酯、腈例如乙腈和丙腈、酰胺例如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺和N-甲基吡咯烷酮以及二甲亚砜，四氢噻吩砜和六甲基磷酸三酰胺。

如果适宜，在第二步中本发明方法也可以在稀释剂存在下进行。

在此可能的稀释剂，除水以外，包括实际上所有惰性有机溶剂，优选包括醇例如甲醇、乙醇以及正-和异-丙醇、羧酸例如甲酸、乙酸和丙酸以及上述本发明方法第一步中所提及的溶剂。

如果使用三甲胺作为有机氮碱，由本发明方法第一步通常在-50℃和+120℃之间，优选-30℃和+80℃之间的温度范围内进行。如果使用非三甲胺的有机氮碱，则第一步通常在-30℃至+100℃，优选-15 ℃和+10℃之间的温度范围内进行。

本发明方法第一步通常在常压下进行。然而在升压或减压下，通常在0.1和100巴之间，也可进行第一步反应。

为了进行本发明方法第一步反应，每摩尔式(II)起始化合物通常使用1—10摩尔，优选1—5摩尔有机氮碱和1—10摩尔，优选1—5摩尔亲电子化合物。

在本发明方法第一步的优选实施方案中，最初向稀释剂中加入式(II)起始化合物，冷却后，于搅拌下依次缓慢地计量加入有机氮碱然后是亲电子化合物。

如果适宜，在反应完成后，可于减压　下蒸除较易挥发的组分。基本上含有式(III)加合物的粗中间产物可用常规方法例如经柱色谱法纯化，或者也可以以粗产物形式用于第二步反应中。

优选的是将如此所得的粗中间产物—如果适宜也未除去稀释剂—直接用于第二步反应中。

本发明方法第二步通常是在10℃和150℃之间，优选20℃和120℃之间，特别是30℃和110℃之间的温度范围内进行。

本发明方法第二步通常是在常压下进行的。但在加压或减压下通常在0.01—200巴之间也可进行第二步反应。

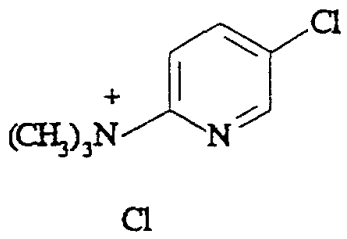
后处理可用常规方法进行。例如粗产物可用与水几乎不混溶的有机溶剂浸提，用水洗涤并干燥。于减压下通过蒸馏小心地除掉有机溶剂后，得到基本上含有式(I)产物的残余物。

利用本发明方法制备的2-卤代-吡啶衍生物可以在药物（参照DE-A 2812585）或植物治疗剂（参照DE-A2630046, EP-A 192060,DE-A 3726993和 DE-A 3924682）的制备中用作中间产物。

**制备实施例：**

实施例1

第一步：

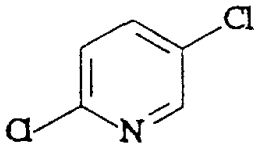



于-25℃下将47.2g(0.8mol)三甲胺加入到32.4g(0.25mol)3-氯代吡啶N-氧化物的250ml1,2-二氯乙烷溶液中，在40分钟内于0℃滴加入52.95g(0.31mol)苯磺酰氯。将混合物于0℃搅拌2小时，然后令其融化过夜。于低于50℃的浴温下将其真空浓缩，残余物经反复柱色谱法纯化。

得到24.3g（理论产率的47%）氯化三甲基-2-(5-氯代吡啶基)铵。

$^1$H-NMR (300 MHz, $D_6$-DMSO: δ/ppm = 3.63 (9H, s ),
8.25 (IH, d J = 8.7 Hz),
8.42 (IH, dd ,
$J_1$ = 9 Hz, $J_2$ = 2.4 Hz, 8.77
(IH, d , J = 2.4 Hz).

第二步：

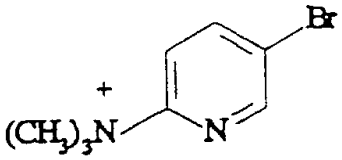



按照上述方法由32.4g(0.25mol)3-氯代吡啶N-氧化物制得氯化三甲基-2-(5-氯代吡啶基)铵，但粗产物未经柱色谱法纯化。将粗产物加入到500ml 1,2-二氯乙烷中并于50℃下通入氯化氢气达30小时。然后将混合物浓缩，残余物溶于水中，该混合物用稀氢氧化钠溶液调至pH9-10 并用二氯甲烷萃取3次。合并的有机相用硫酸钠干燥，过滤并于旋转蒸发仪上浓缩，粗产物经色谱法纯化。

得到19.7g（理论产率的53%,以所用的3-氯代吡啶N-氧化物计）2,5- 二氯吡啶。

实施例2

第一步：



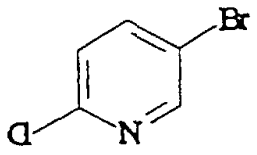
Cl

于-25℃下将41.9g(0.71mol)三甲胺加入到37.4g(0.215mol)3-溴代吡啶N-氧化物的250ml 1,2-二氯乙烷溶液中。在1小时内于0℃滴加入45.6g(0.258mol)苯磺酰氯。随后将混合物于0℃搅拌2小时并令其融化过夜。将其于低于50℃的浴温下真空浓缩，残余物经数次柱色谱层析纯化。

得到27.4g(理论产率的50.7%)氯化三甲基-2-(5-溴代吡啶基)铵。

$^1$H-NMR (300 MHz, $D_6$-DMSO): δ/ppm = 3.61 (9H, s ), 8.145 (IH, d J = 8.7 Hz), 8.54 (IH, dd, $J_1$ = 9Hz, $J_2$ = 2.4 Hz), 8.85 (IH, d , J = 2.4 Hz).

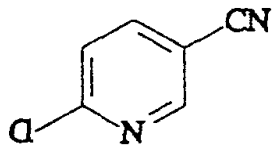
第二步：



按照上述方法由52.2g(0.3mol)3-溴代吡啶N-氧化物制得氯化三甲基-2-(5-溴代吡啶基)铵，但粗产物未经柱色谱法纯化。将粗产物加入到500m l 1,2-二氯乙烷中并于50℃下通入氯化氢气30小时。然后将混合物浓缩，残余物溶于水中，该混合物用稀氢氧化钠溶液碱化(pH9-10)并用二氯甲烷萃取3次。合并的有机相用硫酸钠干燥，过滤并于旋转蒸发仪上浓缩，粗产物经色谱法纯化。

得到32.7g(理论产率的56.6%，以所用3-溴代吡啶N-氧化物计)5-溴代-2-氯代吡啶。

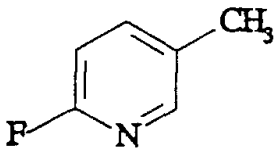
实施例3




将6g(0.03mol)氯化三甲基-2-(5-氰基吡啶基)铵加入到80ml 1,2-二氯乙烷中并于50℃通入氯化氢气5小时。然后将混合物浓缩，残余物溶于水中，该混合物用氢氧化钠溶液调至pH9-10并用二氯甲烷萃取3次。合并的有机相用硫酸钠干燥，过滤并于旋转蒸发仪上浓缩。

得到3.8g(理论产率的91%)2-氯代-5-氰基吡啶。

实施例4




先将54.5g(0.5mol)3-甲基吡啶1-氧化物加入到350ml二氯甲烷

中并将混合物冷却至0℃，于此温度下向该混合物中加入202g(2mol)三甲胺，然后通入148.5g(1.6mol)光气，期间通过充分冷却使温度保持在0℃。当反应完成时于20℃用水泵抽真空除去过量的光气。将所剩残余物溶于350ml 1,2-二氯乙烷中并加入30g(1.5mol)无水氟化氢。将装置密封并施加10巴氮气压并将混合物加热至120℃，将其于此温度下搅拌20小时。然后使其冷却，用水泵抽真空除去过量的氟化氢并将残余物倾入冰中。混合物用固体氢氧化钾使之呈碱性，然后用二氯甲烷萃取。有机相经干燥并浓缩后，将残余物蒸馏。

得到38g(理论产率的68.5%)2-氟代-5-甲基吡啶($b \cdot p \cdot_{48-45}$ =65-75℃)。