

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **203902**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **372015**

(22) Data zgłoszenia: **30.12.2004**

(51) Int.Cl.

C07D 213/50 (2006.01)

C07D 213/38 (2006.01)

C07D 213/127 (2006.01)

(54) **Sposób wytwarzania pochodnych 3-(dialkiloamino)-1-(heteroarylo)-prop-2-en-1-onu**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

10.07.2006 BUP 14/06

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

30.11.2009 WUP 11/09

(73) Uprawniony z patentu:

Instytut Farmaceutyczny, Warszawa, PL

(72) Twórca(y) wynalazku:

Wojciech Szczeppek, Warszawa, PL

Bogdan Zagrodzki, Warszawa, PL

Dorota Samson-Łazińska, Warszawa, PL

Wojciech Łuniewski, Warszawa, PL

Maciej Skarżyński, Warszawa, PL

Łukasz Kaczmarek, Warszawa, PL

Wiesław Szelejewski, Warszawa, PL

(74) Pełnomocnik:

**Krzywdzińska Ewa, Rzecznik Patentowy,
Instytut Farmaceutyczny**

PL 203902 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych 3-(dialkiloamino)-1-(heteroarylo)-prop-2-en-1-onu przedstawionych wzorem ogólnym 1, w którym R₁ oznacza pirydynyl, a R₂ oznacza C₁-C₃ alkil.

Pochodne 3-(dialkiloamino)-1-(heteroarylo)-prop-2-en-1-onu mogą stanowić cenne związki wyjściowe do syntezy związków biologicznie czynnych, na przykład podstawionych pirazolo[1,5-a]pirymidyn o własnościach anksjolitycznych, opisanych w patentach Stanów Zjednoczonych nr 4 281 000 i 4 374 988 lub grupy pirydynopirymidyn stanowiących inhibitory kinazy tyrozynowej, opisanej w patencie EP 0 564 409.

Zgodnie z ujawnieniem patentów US 4 281 000 (odpowiednik EP 0 025 819) i US 4 374 988 oraz EP 0 233 461, pochodne 3-(dialkiloamino)-1-heteroarylo-prop-2-en-1-onu otrzymuje się w wyniku ogrzewania we wrzeniu mieszaniny związku aryloacylowego o wzorze 2, w którym R₁ oznacza nie podstawiony lub podstawiony pięcio- lub sześciocłonowy pierścień heterocykliczny wybrany z grupy obejmującej pirydyny, tiofeny i furany, z nadmiarem molowym (1,09-4,7 równoważnika) acetalu dimetylowego N,N-dimetyloformamidu, czyli związku o wzorze 3, w którym R₂ i R₃ oznaczają grupy metylowe, w czasie 6-16 godzin.

Produkt wydziela się zwykle na drodze ochłodzenia mieszaniny poreakcyjnej i odsączenia powstałych kryształów lub przez zatężenie mieszaniny poreakcyjnej pod zmniejszonym ciśnieniem, po traktowaniu pozostałości heksanem i odsączenie powstałych kryształów.

Tak otrzymany surowy produkt zazwyczaj wymaga oczyszczania na drodze bezpośredniej krystalizacji z odpowiedniego rozpuszczalnika lub filtracji roztworu surowego produktu w chlorku metylenu przez krzemian magnezu z następną krystalizacją.

Alternatywnie, oczyszczony produkt wydziela się przez zatężenie mieszaniny poreakcyjnej pod zmniejszonym ciśnieniem, rozpuszczenie pozostałości w chlorku metylenu i filtrację otrzymanego roztworu przez krzemian magnezu z następną krystalizacją.

Związki te są zazwyczaj dobrze rozpuszczalne w rozpuszczalnikach organicznych i wodzie, skutkiem czego jest niska wydajność produktu uzyskiwanego w wyniku krystalizacji (50-66%), w porównaniu z wydajnością zestalonego produktu surowego (85-89%).

Podstawowe parametry syntezy i wydajności produktu ujawnione w wyżej wymienionych patentach zebrane są w poniższej tabeli 1.

Tabela 1

Nr kolejny	Substrat	Acetal dimetylowy DMF [eq]	Czas reakcji [godz.]	Wydajność produktu
1	2	3	4	5
1 ^{a)}	2-acetylopirydyna	1,688	6	89,2% (d)
1 ^{b)}	2-acetylopirydyna	1,276	16	... (e)
2 ^{b)}	3-acetylotiofen	1,357	12	86,5% (d)
2 ^{c)}	3-acetylotiofen	1,582	16	66,6% (g)
				... (d, g)
3 ^{a)}	2-acetylo-5-metylotiofen	4,704	16	85,5% (e)
4 ^{c)}	2-acetylotiofen	1,582	16	63,7% (d, g)
5 ^{a)}	2-acetylo-5-metylofuran	3,763	16,5	52,6% (f)
6 ^{b)}	3-acetylopirydyna	1,094	16	50,2% (d, g)
6 ^{c)}	3-acetylopirydyna	powyżej 1,0	16	... (d, g)
7 ^{b)}	3-propionylpirydyna	1,119	15	48,9% (h)
8 ^{b)}	3-acetylofuran	0,994	16	... (d)
8 ^{c)}	3-acetylofuran	2,000	16	... (d, g)

cd. tabeli 1

1	2	3	4	5
9 ^{b)}	2-acetylo-6-metylopirydyna	1,424	16	... (e)
10 ^{b)}	4-acetylopirydyna	1,276	16	... (d)
11 ^{c)}	2-acetylofuran	1,657	16	... (d, g)

^{a)} wg EP 0 233 461

^{b)} wg US 4,281,000

^{c)} wg US 4,374,988

Sposób wyodrębniania produktu:

(d) zatężenie mieszaniny poreakcyjnej pod zmniejszonym ciśnieniem, potraktowanie pozostałości heksanem i odsączenie utworzonych kryształów;

(e) ochłodzenie mieszaniny poreakcyjnej i odsączenie utworzonych kryształów;

(f) zatężenie mieszaniny poreakcyjnej pod zmniejszonym ciśnieniem, rozpuszczenie pozostałości w chlorku metylenu i filtracja uzyskanego roztworu przez warstwę krzemianu magnezu a następnie krystalizacja z mieszaniny chlorek metylenu-heksan;

(g) rekrytalizacja z mieszaniny chlorek metylenu-heksan;

(h) zatężenie mieszaniny poreakcyjnej pod zmniejszonym ciśnieniem, ochłodzenie i odsączenie kryształów, rozpuszczenie kryształów w chlorku metylenu i filtracja uzyskanego roztworu przez warstwę krzemianu magnezu a następnie krystalizacja z mieszaniny chlorek metylenu-heksan

Zgodnie z powyższą tabelą, prowadząc reakcję 3-acetylopirydyny według patentu US 4 281 000 (przykład 1) z 1,09 równoważnika acetalu dimetylowego N,N-dimetyloformamidu, po krystalizacji surowego produktu uzyskuje się 3-(dimetyloamino)-1-(3-pirydylo)-prop-2-en-1-on z wydajnością zaledwie 50%.

Inną przyczyną niskiej wydajności może być niecałkowita konwersja związku aryloacylowego do pożądanego produktu.

Obecnie stwierdziliśmy, że stopień konwersji związku aryloacylowego do pożądanego produktu można zwiększyć bez zwiększania nadmiaru molowego stosowanego acetalu dialkiloowego N,N-dialkiloformamidu, usuwając ze środowiska reakcyjnego powstający w trakcie procesu alkohol, który obniża temperaturę reakcji.

Istotę wynalazku stanowi zatem sposób wytwarzania pochodnych 3-(dialkiloamino)-1-(heteroarylo)-prop-2-en-1-onu przedstawionych wzorem ogólnym 1, w którym R₁ oznacza pirydyl, a R₂ oznacza C₁-C₃ alkil, charakteryzujący się tym, że związek aryloacylowy o wzorze 2, w którym R₁ oznacza pirydyl, poddaje się reakcji z acetalem dialkiloowym N,N-dialkiloformamidu o wzorze 3, w którym R₂ i R₃ niezależnie oznaczają grupy C₁-C₃ alkilowe, usuwając powstający w trakcie reakcji C₁-C₃ alkohol.

W korzystnym wykonaniu wynalazku, związek aryloacylowy o wzorze 2 stanowi 3-acetylopirydyna, którą poddaje się reakcji z acetalem metylowym dimetyloformamidu, otrzymując 3-(dimetyloamino)-1-(3-pirydylo)-prop-2-en-1-on, stanowiący pośredni w syntezie substancji imatinib.

Zgodnie ze sposobem według wynalazku, reakcję związku aryloacylowego z acetalem dialkiloowym N,N-dialkiloformamidu prowadzi się przy niewielkim nadmiarze acetalu, na przykład 1,2-2,0, korzystnie 1,5 równoważników acetalu na 1 równoważnik związku aryloacylowego.

Odpowiednie środowisko reakcji stanowi zastosowany w reakcji acetal, choć można ją również prowadzić w obojętnym rozpuszczalniku organicznym o temperaturze wrzenia nie niższej niż temperatura wrzenia stosowanego acetalu.

Reakcję prowadzi się w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej do zaniku związku acylowego (TLC), przy czym czasy reakcji w przypadku użycia acetalu dimetylowego N,N-dimetyloformamidu, który jednocześnie stanowi rozpuszczalnik reakcji, są z reguły niższe niż w rozwiązaniach znanych ze stanu techniki.

Powstający C₁-C₃ alkohol można usuwać ze środowiska reakcji w dowolny sposób, na przykład przez destylację, okresowo lub w sposób ciągły lub okresowo (w określonych odstępach czasu w trakcie reakcji bądź też jednorazowo po jej zakończeniu), wykorzystując do tego celu aparaturę z nasadką destylacyjną Vigreux.

Produkt wyodrębnia się ze środowiska reakcji w zwykły sposób, zatężając mieszaninę reakcyjną przez oddestylowanie nadmiaru acetalu i ewentualnie dodatkowego rozpuszczalnika organicznego, a następnie odfiltrowanie powstałego osadu.

Produkt ten można dodatkowo oczyszczać przez krystalizację z odpowiedniego rozpuszczalnika lub też bez dalszego oczyszczania stosować w kolejnych etapach syntezy.

Sposób według wynalazku umożliwia znaczne skrócenie czasu syntezy i zwiększenie wydajności otrzymywanego produktu. I tak, prowadząc reakcję 3-acetylopirydyny zgodnie z przykładem 1 patentu US 4 281 000 z zastosowaniem 1,5 równoważnika acetalu dimetylowego N,N-dimetyloformamidu i zmieniając rozpuszczalniki użyte do krystalizacji, uzyskuje się po krystalizacji 3-(dimetyloamino)-1-(3-pirydylo)prop-2-en-1-on z wydajnością około 62%.

Natomiast w przypadku identycznej reakcji, prowadzonej z usuwaniem powstającego metanolu, można uzyskać po krystalizacji produkt z wydajnością około 72%.

Wynalazek ilustrują następujące przykłady.

Przykład 1

Mieszaninę 3-acetylopirydyny (181,5 g; 1,498 M; 1 eq.) i acetalu metylowego DMF (299 ml; 268,20 g; 2,250 M; 1,5 eq.) ogrzewano pod chłodnicą zwrotną we wrzeniu przez 7,5 godz. Mieszaninę poreakcyjną zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono na gorąco w toluenie (200 ml), ochłodzono do około 50°C i mieszając dodano heksan (340 ml). Mieszaninę ochłodzono do temperatury pokojowej i odsączono powstały osad. Otrzymany osad przemyto mieszaniną toluen-heksan (100 ml : 100 ml), a następnie mieszaniną toluen-heksan (100 ml : 150 ml). Po wysuszeniu uzyskano 162,4 g (61,5%) 3-(dimetyloamino)-1-(3-pirydylo)prop-2-en-1-onu o t.t. 81-83°C;

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): 2,91 (3H,s, CH₃), 3,14 (3H,s, CH₃), 5,66 (1H, d, J = 12,4 Hz, 3-H), 7,35 (1H, dd, J = 8,1 i 4,7 Hz, 5'-H), 7,85 (1H, d, J = 12,4 Hz, 2-H), 8,19 (1H, dt, J = 8,1, 1,9 i 1,9 Hz, 4'-H), 8,67 (1H, dd, J = 4,7 i 1,9 Hz, 6'-H), 9,09 (1H, d, J = 1,9 Hz, 2'-H).

Przykład 2

Mieszaninę 3-acetylopirydyny (24 g; 0,198 M; 1 eq.) i acetalu metylowego DMF (40 ml; 35,88 g; 0,301 M; 1,52 eq.) ogrzewano pod chłodnicą zwrotną we wrzeniu przez 1 godz. Następnie z mieszaniny reakcyjnej w ciągu 1 godz. oddestylowano metanol przy zastosowaniu nasadki Vigreux. Do cieplej mieszanej pozostałości dodano cykloheksan (25 ml) i mieszaninę ochłodzono do temperatury pokojowej. Powstały osad odsączono i przemyto cykloheksanem (30 ml). Po wysuszeniu uzyskano 23,0 g (65,8%) pomarańczowego 3-(dimetyloamino)-1-(3-pirydylo)prop-2-en-1-onu.

Przykład 3

Mieszaninę 3-acetylopirydyny (1272 g; 10,50 M; 1 eq.) i acetalu metylowego DMF (1877 g; 15,75 M; 1,5 eq.) ogrzewano pod chłodnicą zwrotną we wrzeniu przez 1 godz. Następnie z mieszaniny reakcyjnej w ciągu 1 godz. oddestylowano metanol przy zastosowaniu nasadki Vigreux. Mieszaninę ponownie ogrzewano pod chłodnicą zwrotną we wrzeniu przez 6 godz., po czym w ciągu 1 godz. oddestylowano metanol. Mieszaninę poreakcyjną zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono na gorąco w toluenie (1400 ml), ochłodzono do około 50°C i mieszając dodano heksan (2400 ml). Mieszaninę ochłodzono do około 10°C i odsączono powstały osad. Otrzymany osad macerowano najpierw w mieszaninie toluen-heksan (700 ml : 700 ml) i odsączono, po czym macerowano w mieszaninie toluen-heksan (700 ml : 1050 ml), odsączono i przemyto leksanem (500 ml). Po wysuszeniu uzyskano 1322 g (71,4%) pomarańczowego 3-(dimetyloamino)-1-(3-pirydylo)prop-2-en-1-onu.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych 3-(dialkiloamino)-1-(heteroarylo)prop-2-en-1-onu przedstawionych wzorem ogólnym 1, w którym R₁ oznacza pirydyl, a R₂ oznacza C₁-C₃ alkil, przez kondensację związku aryloacylowego z acetalem, **znamienny tym**, że związek aryloacylowy o wzorze 2, w którym R₁ oznacza pirydyl, poddaje się reakcji z acetalem dialkilowym N,N-dialkiloformamidu o wzorze 3, w którym R₂ i R₃ niezależnie oznaczają grupy C₁-C₃ alkilowe, usuwając powstający w trakcie reakcji C₁-C₃ alkanol.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 3-acetylopirydynę poddaje się reakcji z acetalem metylowym dimetyloformamidu, otrzymując 3-(dimetyloamino)-1-(3-pirydylo)prop-2-en-1-on.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że C₁-C₃ alkanol usuwa się w sposób okresowy albo ciągły.

4. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że C₁-C₃ alkanol usuwa się w sposób okresowy.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się przy nadmiarze acetalu.

6. Sposób według zastrz. 1 albo 5, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się przy nadmiarze 1,2-2,0 równoważników acetalu na 1 równoważnik związku aryloacylowego.

7. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się przy nadmiarze 1,5 równoważników acetalu na 1 równoważnik związku aryloacylowego.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w reakcji kondensacji z pochodną aryloacylową stosuje się acetal dialkylowy N,N-dimetyloformamidu.

9. Sposób według zastrz. 8, **znamienny tym**, że w reakcji kondensacji z pochodną aryloacylową stosuje się acetal dimetylowy N,N-dimetyloformamidu.

Rysunek



