

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **043598**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2023.06.05**

(51) Int. Cl. **C07D 213/74** (2006.01)

(21) Номер заявки  
**202291306**

(22) Дата подачи заявки  
**2020.10.29**

---

(54) **СИНТЕЗ 3-НИТРО-N-(2,2,2-ТРИФТОРЭТИЛ)-4-ПИРИДИНАМИНА**

---

(31) **PCT/CN2019/114253**

(56) **WO-A1-0195910  
WO-A1-2014081718  
WO-A1-2018187480**

(32) **2019.10.30**

(33) **CN**

(43) **2022.07.26**

(86) **PCT/EP2020/080379**

(87) **WO 2021/083996 2021.05.06**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ЯНССЕН САЙЕНСИЗ АЙРЛЭНД  
АНЛИМИТЕД КОМПАНИ (IE)**

(72) Изобретатель:  
**Тань Хунъюй, Хань Личэн (CN)**

(74) Представитель:  
**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,  
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов  
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,  
Кузнецова Т.В. (RU)**

---

(57) Изобретение относится к пути химического синтеза для получения 3-нитро-N-(2,2,2-трифторэтил)-4-пиридинамина - соединения, которое может быть использовано в качестве промежуточного соединения в синтезе имидазопиридинов или имидазопиримидинов, ингибирующих РСВ.

**B1**

**043598**

**043598**

**B1**

Изобретение относится к пути химического синтеза для получения 3-нитро-N-(2,2,2-трифторэтил)-4-пиридинамина - соединения, которое может быть использовано в качестве промежуточного соединения в синтезе имидазопиридинов или имидазопиримидинов, ингибирующих РСВ.

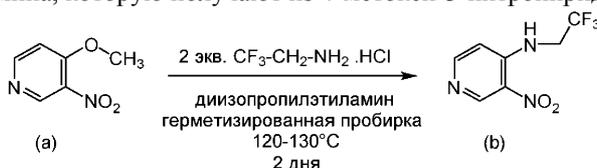
### Предпосылки изобретения

Респираторно-синцитиальный вирус является основной причиной острых инфекций нижних дыхательных путей у детей раннего возраста, взрослых с ослабленным иммунитетом и пожилых людей. Лечение противовирусными препаратами на основе малых молекул со специфичным против респираторно-синцитиального вируса действием представляет собой важную возможность в терапии, но на сегодняшний день ни одно из таких соединений не одобрено к применению.

3-нитро-N-(2,2,2-трифторэтил)-4-пиридинамин представляет собой соединение, которое можно использовать в качестве строительного блока в синтезе имидазопиридинов или имидазопиримидинов, ингибирующих РСВ, таких как соединения, раскрытые в WO-01/95910.

### Уровень техники

WO-01/95910 на стр. 65 раскрывает соль хлористоводородной кислоты 3-нитро-N-(2,2,2-трифторэтил)-4-пиридинамина, которую получают из 4-метокси-3-нитропиридина, как показано ниже:



### Описание изобретения

Было установлено, что 3-нитро-N-(2,2,2-трифторэтил)-4-пиридинамин можно легко получать обработкой 4-метокси-3-нитропиридина 2,2,2-трифторэтиламином при нагревании в присутствии водного раствора, содержащего кислоту.

В случае крупномасштабного производства этот новый способ синтеза позволяет избежать использования реакционного сосуда высокого давления (т.е. масштабированного варианта герметизированной пробирки) и сокращает время реакции с 2 дней до менее чем одного дня (обычно от 10 до 16 ч).

Настоящее изобретение предлагает способ получения 3-нитро-N-(2,2,2-трифторэтил)-4-пиридинамина формулы (b) обработкой 4-метокси-3-нитропиридина формулы (a) 2,2,2-трифторэтиламином при нагревании в присутствии водного раствора, содержащего кислоту.



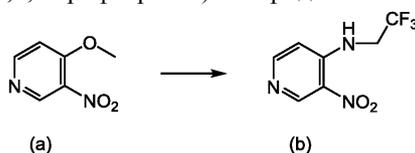
Используемая кислота может представлять собой любую неорганическую или органическую кислоту, которая растворима в воде и способна протонировать пиридиновую группу для активации пиридинового кольца при нуклеофильном замещении. Неорганические кислоты выбирают из хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, борной кислоты, азотной кислоты и т.п. Органические кислоты предпочтительно представляют собой карбоновые кислоты, выбранные из муравьиной кислоты, уксусной кислоты, п-толуолсульфокислоты, лимонной кислоты, щавелевой кислоты, малоновой кислоты, янтарной кислоты, молочной кислоты и т.п. Подходящей органической кислотой является лимонная кислота или моногидрат лимонной кислоты, который имеет низкую стоимость, низкую токсичность и прост в обращении. Количество органической кислоты может быть любым количеством от 1 до 5 молей по отношению к количеству 4-метокси-3-нитропиридина. На практике количество органической кислоты составляет от 1,2 до 3 молей, а предпочтительно - от 1,2 до 1,5.

Количество 2,2,2-трифторэтиламина может составлять любое количество от 1 до 5 молей по отношению к количеству 4-метокси-3-нитропиридина. На практике количество 2,2,2-трифторэтиламина составляет от 1,1 до 3 молей.

Реакцию удобно проводить при температуре в интервале от комнатной температуры до температуры кипения реакционной смеси с обратным холодильником. На практике температура может варьироваться от комнатной температуры до 90, или от 30 до 80°C, или от 40 до 70°C.

По окончании реакции требуемый 3-нитро-N-(2,2,2-трифторэтил)-4-пиридин-амин можно выделить из реакционной смеси путем экстракции органическим растворителем.

Пример. Синтез 3-нитро-N-(2,2,2-трифторэтил)-4-пиридинамина



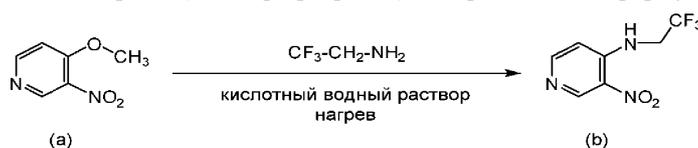
Моногидрат лимонной кислоты (295,0 г) растворяют в воде (370,0 г) и затем добавляют 4-метокси-3-нитропиридин (179,0 г), а затем - 2,2,2-трифторэтиламин (348,0 г). Смесь перемешивают при 50°C до полной конверсии (10-16 ч). После охлаждения до комнатной температуры добавляют 2-МеТНФ (1250 мл), смесь перемешивают в течение 1 ч, а затем фазы разделяют. Водную фазу повторно экстрагируют, используя 2-МеТНФ (530 мл). Объединенные органические слои промывают 7%-ным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (890 г) и, наконец, водой (903 г). Органический слой упаривают досуха, получая 3-нитро-N-(2,2,2-трифторэтил)-4-пиридинамин (233,7 г, выход 91%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 4,28 - 4,47 (m, 2 H); 7,28 (d, J= 6,27 Гц, 1 H); 8,38 (d, J= 6,02 Гц, 1H); 8,63 (br t, J=6,65 Гц, 1H); 9,08 (s, 1H).

<sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 43,15 (q, J=33,0 Гц); 109,30 124,05; 126,84; 130,70; 148,55 (d, J=4,4 Гц); 153,68.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения 3-нитро-N-(2,2,2-трифторэтил)-4-пиридинамина формулы (b)



обработкой 4-метокси-3-нитропиридина формулы (a) 2,2,2-трифторэтиламином при нагревании в водном растворе, содержащем кислоту.

2. Способ по п.1, где кислота представляет собой неорганическую кислоту или органическую кислоту.

3. Способ по п.2, где неорганическая кислота выбрана из списка, состоящего из хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, борной кислоты и азотной кислоты.

4. Способ по п.2, где органическая кислота выбрана из списка, состоящего из муравьиной кислоты, уксусной кислоты, п-толуолсульфокислоты, лимонной кислоты, щавелевой кислоты, малоновой кислоты, янтарной кислоты и молочной кислоты.

5. Способ по п.4, где органическая кислота представляет собой лимонную кислоту.

6. Способ по любому из пп.1-5, где реакционную смесь нагревают при температуре в интервале от комнатной температуры до температуры кипения реакционной смеси с обратным холодильником.

7. Способ по п.6, где температура варьируется в интервале от 30 до 80°C.

8. Способ по п.7, где температура варьируется в интервале от 40 до 70°C.

9. Способ по любому из предшествующих пунктов, где количество органической кислоты составляет от 1 до 5 молей, а количество 2,2,2-трифторэтиламина составляет от 1 до 3 молей.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2