



(19) Republik
Österreich
Patentamt

(11) Nummer: AT 395 585 B

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 824/88

(51) Int.Cl.⁵ : C07C 257/00

(22) Anmeldetag: 30.11.1984

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 6.1992

(45) Ausgabetag: 25. 1.1993

(62) Ausscheidung aus Anmeldung Nr.: 3808/84

(30) Priorität:

30.11.1983 US 556727 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:

US-PS4108883

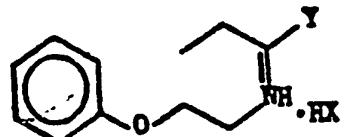
(73) Patentinhaber:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
10154 NEW YORK (US).

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON NEUEN IMIDOYLHALOGENIDEN

(57) Die neuen Imidoylhalogenide III in welcher X und Y für Chlor oder Brom stehen, sind Zwischenprodukte eines Verfahrens zur Herstellung von 5-Ethyl-4-(2-phenoxyethyl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on, aus dem seinerseits das antidepressiv wirkende Mittel Nefazodon hergestellt wird.

Die neuen Verbindungen III werden durch Umsetzung von N-(2-Phenoxyethyl)-propionamid mit einem amidaktivierenden Reagens hergestellt.

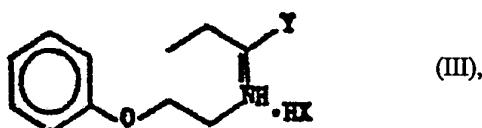


B
AT 395 585

AT 395 585 B

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von neuen Imidoylhalogeniden der allgemeinen Formel

5



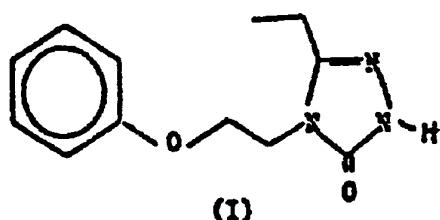
10

in welcher X und Y für Chlor oder Brom stehen.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel III sind Zwischenprodukte bei der Herstellung von S-Ethyl-4-(2-phenoxyethyl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on der Formel I

15

20



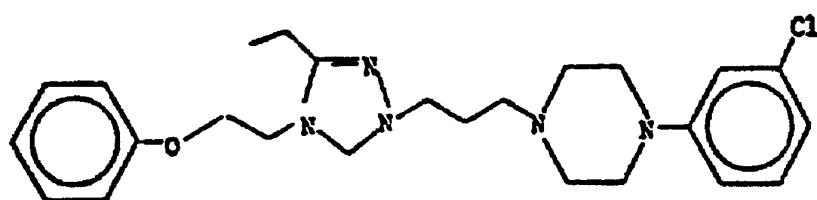
(I)

25

Dieses Ethyl-phenoxymethyl-triazolon der Formel I ist seinerseits wieder ein Ausgangsprodukt zur Gewinnung des antidepressiv wirkenden Mittels 2-[3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl]-S-ethyl-4-(2-phenoxyethyl)-2H-1,4-triazol-3(4H)-on, das auch unter den Namen Nefazodon bekannt ist.

30

35



Nefazodon

40

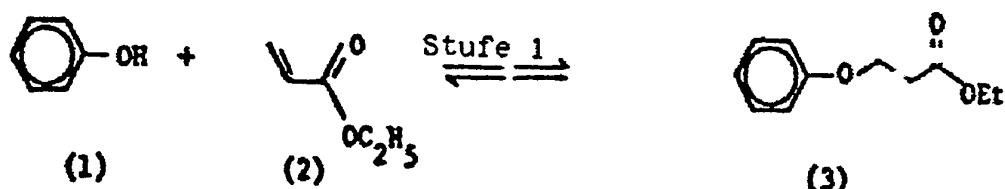
45

Das Zwischenprodukt der Formel I ist auch unter der Bezeichnung MJ 14814 bekannt und seine übliche Synthese, die in der US-PS 4 487 773 als Beispiel 5 beschrieben ist, ist im folgenden Schema 1 wiedergegeben. Aus den Ausbeuteangaben der einzelnen Stufen von Beispiel 5 der genannten Patentschrift lässt sich eine Gesamtausbeute für das Verfahren nach Schema 1 von 33% errechnen.

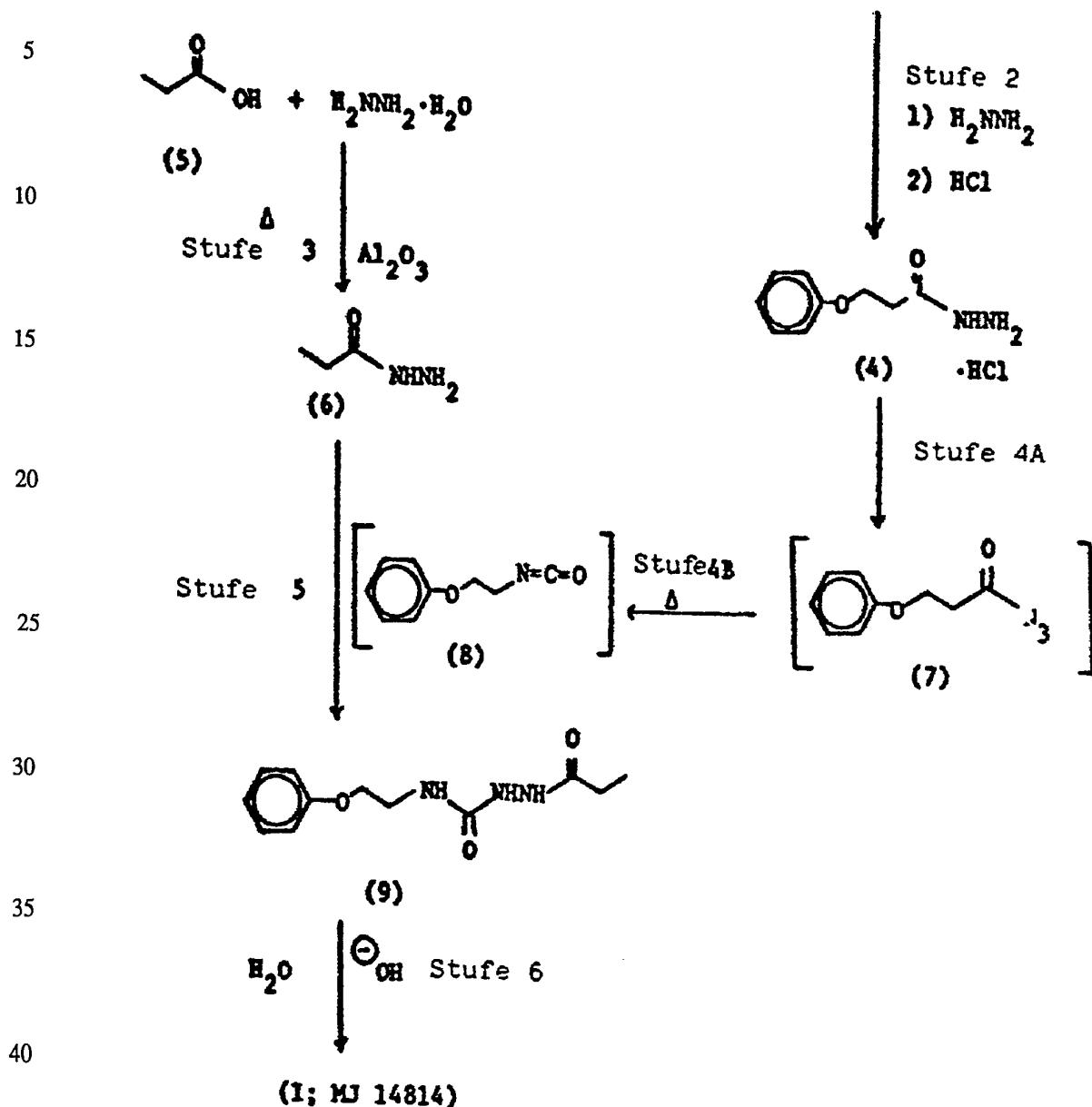
Schema 1

50

55

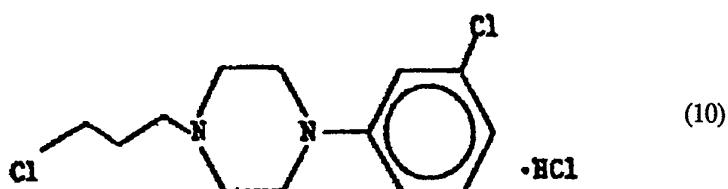


Schema 1 (Fortsetzung)



Wie aus Schema 1 ersichtlich, beginnt die Herstellung von MJ 14814 mit Phenol und Ethylacrylat, einem unangenehmen Material mit einem hohen Dampfeffekt. Dieses Verfahren wurde erfolgreich im großen Maßstab ausgearbeitet und wird häufig durchgeführt, um das MJ 14814 mit einer Gesamtausbeute bezogen auf Phenol von 25-30% zu ergeben.

MJ 14814 wird nach den Angaben der genannten Patentschrift zu dem Antidepressivum Nefazodon (MJ 13754) verarbeitet. Diese Umsetzung erfolgt über die Reaktion des MJ 14814 mit 1-(3-Chlorphenyl)-4-(3-chlorpropyl)piperazin-Hydrochlorid (10)



AT 395 585 B

Die Herstellung von MJ 14814 über Schema 1 erfolgt über 6 Stufen und erfordert vier Mal die Isolierung von Zwischenprodukten, von denen zwei Flüssigkeiten darstellen, die durch Vakuumdestillation gereinigt werden müssen.

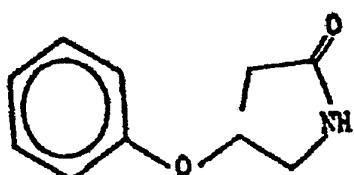
5 Im Gegensatz dazu gibt es ein verbessertes Verfahren zur Herstellung der Zwischenverbindung I, bei dem nur insgesamt drei Produkte isoliert werden müssen, die alle Feststoffe darstellen. Dieses Verfahren ist Gegenstand der AT-PS 387 571 und ist gekennzeichnet durch die folgenden Verfahrensschritte:

10 1) Umsetzung von Phenol mit 2-Ethyl-2-oxazolin



(V)

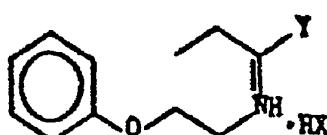
15 15 zur Gewinnung von N-(2-Phenoxyethyl)propionamid



(IV)

20 25 2) Aktivierung der funktionellen Amidgruppe der Verbindung IV durch Umsetzung der Verbindung IV mit einem amidaktivierenden Reagens, wie beispielsweise Thionylchlorid, Thionylbromid, Phosphoroxychlorid, Phosgen oder Dimethylsulfat, zur Herstellung eines Imidoylhalogenid- oder -ester-Zwischenproduktes der Formel

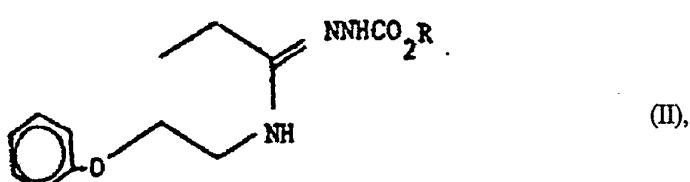
30 35 35



(III),

40 45 in welcher X für ein aus der Reaktion zwischen dem genannten amidaktivierenden Reagens und der Verbindung IV stammendes Anion und Y für Halogen oder Alkoxy steht,

40 45 3) Umsetzung des Produkts von Stufe 2) ohne Isolierung der Verbindung III mit einem Carbazatester der Formel H₂NNHCO₂R zur Gewinnung eines Alkyl[1-[2-phenoxyethyl]amino]propyliden]hydrazincarboxylat-Säure-additionssalzes



(II),

50 55 worin R für eine (C₁-C₄)-Alkylgruppe und X für ein Anion steht, das im allgemeinen dem Anion des amidaktivierenden Reagens von Stufe 2) entspricht und

55 4) Umwandlung der Verbindung II in Verbindung I durch eine geeignete thermische Behandlung von Verbindung II in Form ihrer freien Base.

AT 395 585 B

Die Gesamtausbeute, bezogen auf Phenol beträgt für das MJ 1484 40-55%. Im Vergleich dazu ist das durch Schema 1 dargestellte Verfahren nach dem Stand der Technik langwieriger, arbeitsaufwendiger und liefert MJ 14814 in wesentlich geringerer Ausbeute.

Die folgenden Literaturstellen betreffen einzelne Verfahrensstufen dieses Herstellungsprozesses:

5

1. Dow Technical Bulletin, „Developmental 2-Ethyl-2-Oxazoline XAS-1454 Ethyloxazoline: An Intermediate for Aminoethylation.“ Diese Literaturstelle beschreibt die Synthese von N-(2-phenoxyethyl)propionamid, einer Zwischenverbindung des vorliegenden Verfahrens.

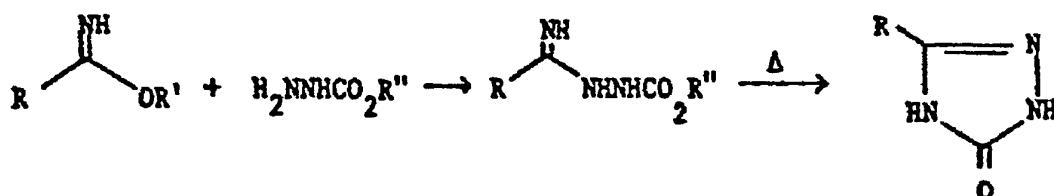
10

2. W.Reid und A.Czack, Ann. 676. Seiten 121-129 (1964). Diese Literaturstelle lehrt die Umsetzung von Imidoylthern mit Ethylcarbazat zur Herstellung von Amidrazonen, die dann bei weiterer Erhitzung zu 1,2,4-Triazolen cyclisieren, wie in dem folgenden Schema 2 dargestellt:

15

Schema 2

20



R'' = Ethyl

25

In dieser Literaturstelle ist jedoch keine Angabe bezüglich der Verwendung der N-substituierten Imidoylether, die zur Gewinnung des gewünschten N-substituierten Triazolons erforderlich wäre.

30

3. M.Pesson, et al., Bull. Soc. Chim. Fr., Seiten 1367-71 (1962). Diese Literaturstelle berichtet über eine Synthese eines Triazolns mit der gewünschten Substitutionsanordnung gemäß dem im folgenden Schema 3 gezeigten Verfahren, wobei nur eine sehr geringe Ausbeute (0,3%) erzielt wird.

Schema 3

35

40

0,3% Ausbeute

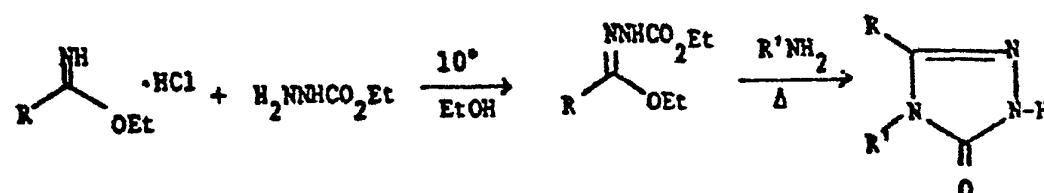
45

Die Autoren geben an, daß die Imidoylether der sekundären Amide schwierig herzustellen sind (Seite 1364, Ende der zweiten Spalte). Pesson et al. beschreiben zwar die Herstellung eines Triazolns mit der gewünschten Substitutionsanordnung, jedoch über eine Synthese, die in Schema 4 gezeigt wird und die unterschiedlich vom vorliegenden Verfahren ist. Die Synthese der genannten Literaturstelle beginnt mit einem Imidoylather eines primären Amids zur Herstellung eines Carbethoxyhydrazone-Zwischenprodukts, das dann mit einem primären Amin umgesetzt wird.

50

Schema 4

55



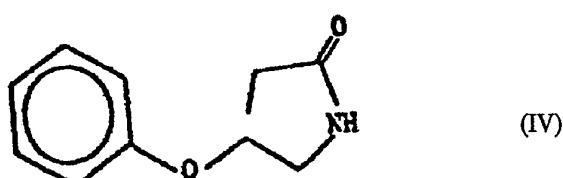
AT 395 585 B

Es ist zu bemerken, daß das Carbazat die Iminfunktion in Schema 4 verschiebt, was somit einen weiteren Unterschied zum Verfahren gemäß der vorliegenden Erfindung darstellt.

Pesson et al. beschreiben auch, daß Thioamide reaktionsfreudiger sind als Amide und bei der Reaktion mit Carbazat N-substituierte Amidrazone ergeben. Wenn jedoch der N-Substituent ein Alkyl ist, wie bei dem vorliegenden Verfahren gefordert wird, wird keine Reaktion mit Ethylcarbazat beobachtet. Schließlich lehren Pesson et al. die Aktivierung eines Thiobenzamids mit Dimethylsulf und anschließende Reaktion mit Carbazat, um das Triazolon-Produkt zu ergeben. Wiederum findet sich keine Lehre, die die Aktivierung von Alkylcarbonsäurethioamiden beschreibt, die eine Voraussetzung für das vorliegende Verfahren darstellt.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Literaturstellen 2 und 3 im wesentlichen die Reaktionen bestimmter Amidderivate mit Carbazaten zur eventuellen Gewinnung von Triazolonprodukten beschreiben, daß jedoch deutliche Unterschiede in struktureller Hinsicht zu dem Produkt bestehen, das nach dem Verfahren nach der AT-PS 387 571 hergestellt wird.

Bei dem Verfahren nach der AT-PS387 571 wird ein neues Zwischenprodukt, die Verbindung der Formel III erhalten. Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist das Verfahren zur Herstellung dieses Zwischenproduktes der Formel III, welches Verfahren dadurch gekennzeichnet ist, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel

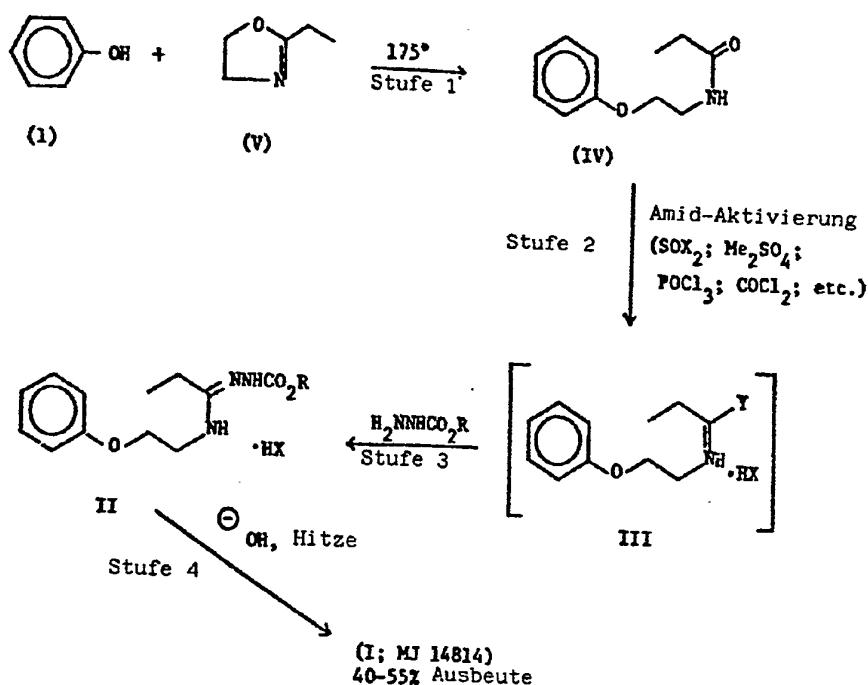


25 mit einem amidaktivierenden Reagens aus der Reihe Thionylchlorid, Thionylbromid, Phosphoroxychlorid oder Phosgen umgesetzt wird.

Das Verfahren zur Herstellung 5-Ethyl-4-(2-phenoxyethyl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on ist für eine Produktion in großem Maßstab geeignet. Es geht von Phenol und 2-Ethyl-2-oxazolin aus; das sind billige und leicht erhältliche Ausgangsmaterialien. Das gegenständliche verbesserte Verfahren bietet wirtschaftliche Vorteile sowohl in bezug auf die verwendeten Stoffe als auch die eingesetzte Arbeit, da es kürzer ist, die Isolierung von weniger Zwischenprodukten erfordert und eine höhere Produktionsausbeute hat.

Im folgenden Fließschema, dem Schema 5, wird die Herstellung von MJ 14814 aus leicht zugänglichen Ausgangsmaterialien unter Einsatz des erfundungsgemäßen Verfahrens beschrieben.

35 Schema 5



AT 395 585 B

In Schema 5 steht R für C₁₋₄-Alkyl, X für Chlor, Brom oder SO₄, Y für Chlor, Brom oder OR; unter Amidaktivierung versteht man die Bildung eines reaktionsfähigen Imidoylhalogenids oder -esters durch Behandlung des Amids mit einem geeigneten Aktivierungsreagens wie SOCl₂, SOBr₂, POCl₃, Dimethylsulfat, Phosgen etc.

5 Stufe 1 des oben angegebenen Schemas stellt die Umsetzung von Phenol (1) und 2-Ethyl-2-oxalin (V) zur Herstellung der Zwischenverbindung N-(2-Phenoxyethyl)propionamid (IV) dar. Die Ausgangsstoffe für Stufe 1 sind im Handel erhältlich.

Die anschließende Stufe 2 dieses Verfahrens stellt das erfindungsgemäße Verfahren dar. Die bevorzugten amidaktivierenden Reagentien sind Phosgen oder Phosphoroxychlorid.

10 Die neue Verbindung der Formel III kann isoliert werden, kann aber auch direkt mit dem Alkylcarbazat in der nächsten Verfahrensstufe umgesetzt werden.

15 Das folgende Beispiel erläutert die Erfindung, zeigt die Herstellung der Ausgangsprodukte und die Weiterverarbeitung der erfindungsgemäß hergestellten Verbindung. Im folgenden sind die Temperaturangaben in °C, die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die Werte der kernmagnetischen Resonanzspektren (NMR) beziehen sich auf chemische Verschiebungen (d), die als Teile pro Million (ppm) gegenüber Tetramethylsilan (TMS) als Vergleichsstandard angegeben sind. Die für die verschiedenen Verschiebungen in den H NMR-Spektraldaten angegebene relative Fläche entspricht der Anzahl von Wasserstoffatomen einer speziellen Funktionsart in dem Molekül. Die Art der Verschiebung bezüglich der Multiplizität wird als breites Singulett (bs), Singulett (s), Doublett (d), Triplet (t), Quartett (q) oder Multiplett (m) bezeichnet. Die verwendeten Abkürzungen bedeuten DMSO _d₆ (Deuteriodimethylsulfoxid), CDCl₃ (Deuterochloroform) und sind allgemein üblich. Die Beschreibungen der Infrarot(IR)-Spektren umfassen nur die Absorptionswellenzahlen (cm⁻¹), die einen Identifikationswert für funktionelle Gruppen haben. Die IR-Bestimmungen wurden unter Verwendung von Kaliumbromid (KBr) als Verdünnungsmittel vorgenommen. Die Werte der Elementaranalysen sind als Gewichtsprozent angegeben.

Beispiel:

25 1. Herstellung der Ausgangsverbindung N-(2-Phenoxyethyl)propionamid (IV)

Phenol (13,1 Mol) wurde auf 150° erhitzt und 2-Äthyl-2-oxazolin (12,2 Mol) während 1 h unter Röhren und unter Stickstoff zugesetzt. Die Mischung wurde auf 175 ± 3° erhitzt. Nach 16-stündigem Erhitzen wurde das Öl auf etwa 140° abgekühlt und unter heftigem Röhren in Wasser (12 l) gegossen. Die Mischung wurde gerührt und gekühlt und bei etwa 25° mit einem kristallinen Amidprodukt beimpft. Die Masse verfestigte sich und die überstehende Flüssigkeit wurde abgegossen. Der zurückbleibende Feststoff wurde mit 17 l heißen (85°) Wassers gerührt. Die Mischung wurde auf 25° gekühlt, mit dem Amidprodukt beimpft und abgekühlt. Der entstehende körnige Feststoff wurde abfiltriert, mehrmals mit Wasser gewaschen und an der Luft trocknen gelassen. Ausbeute 92%, Fp. 61,5-64°.

35

PATENTANSPRUCH

40

1. Verfahren zur Herstellung von neuen Imidoylhalogeniden der allgemeinen Formel

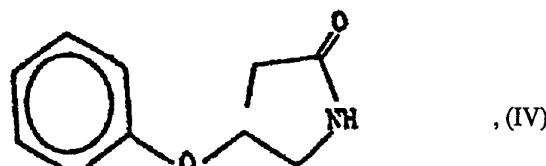
45



50

in welcher X und Y für Chlor oder Brom stehen, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel

55



AT 395 585 B

mit einem amidaktivierenden Reagens, wie beispielsweise Thionylchlorid, Thionylbromid, Phosphoroxychlorid oder Phosgen, umgesetzt wird.

2. Herstellung von N-(2-Phenoxyethyl)-propionimidoylchlorid

5

Zu einer Lösung von N-(2-Phenoxyäthyl)propionamid (IV, 112,0 g, 0,58 Mol) und Imidazol (0,4 g, 0,006 Mol) in 450 ml Methylenchlorid wurde während 1 h unter Rühren Phosgen (57,4 g, 0,58 Mol) zugesetzt, wobei die Temperatur 25° nicht überstieg. Die Reaktionslösung wurde dann weitere 2,5 h bei 25° gerührt.

10 In Abwandlung dieses Verfahrens kann auch folgendermaßen vorgegangen werden:

Zu einer Lösung von N-(2-Phenoxyäthyl)propionamid (IV, 100,0 g, 0,518 Mol) in 200 ml Methylenchlorid wurde unter Rühren und Stickstoffatmosphäre Phosphoroxychlorid (53,0 g, 0,346 Mol) langsam zugesetzt. Diese Lösung wurde 4 h gerührt.

15

Beide entstehenden Lösungen können direkt zur weiteren Umsetzung mit Methylcarbazat eingesetzt werden, um das substituierte Hydrazincarboxylat der Formel II zu gewinnen.

20

25

30

35

40

45

50

55