



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP



(21) Patentansøgning nr.: 3895/82

(51) Int.Cl.⁵ C 07 C 233/55

(22) Indleveringsdag: 31 aug 1982

(41) Alm. tilgængelig: 02 mar 1983

(44) Fremlagt: 21 maj 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 01 sep 1981 JP 137344/81

(71) Ansøger: *KISSEI PHARMACEUTICAL CO. LTD.; 19-48, Yoshino; Nagano-Pref., 399-65, Matsumoto-City, JP

(72) Opfinder: Kinji *Iizuka; JP, Tetsuhide *Kamijoo; JP, Ryoji *Yamamoto; JP, Hiromu *Harada; JP

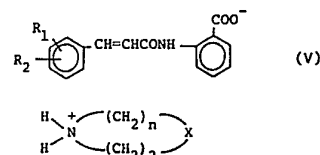
(74) Fuldmægtig: Th. Ostenfeld Patentbureau A/S

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af cinnamoylanthranylsyrederivater

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

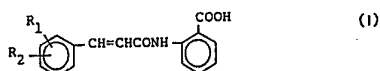
hvor X er methylen eller oxygen, og n er 1 eller 2 med den betingelse, at n er 2, når X er oxygen, idet den cykliske amin anvendes i omtrent ækvimolær mængde i forhold til benzaldehydderivatet eller 2-carboxymalonanilsyren til frembringelse af et mellemprodukt med formel (V)



og behandler mellemproduktet med et surt reagens til frembringelse af et cinnamoylanthranylsyreprodukt med formel (I), der herved fås i højt udbytte og med høj renhed.

3895-82

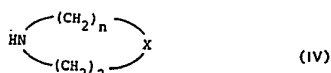
Cinnamoylanthranylsyrederivater med den almene formel (I)



hvor R_1 og R_2 betegner hydroxy- eller alkoxy med ca. 1-3 carbon atomer fremstilles ved, at man i et inert organisk opløsningsmedium omsætter et benzaldehydderivat med formel (II)



med 2-carboxymalonanilsyre og en cyklisk amin med formel (IV)



Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af ringsubstituerede cinnamoylanthranilsyrederivater og nærmere bestemt en særlig fremgangsmåde til fremstilling af di-ring-substituerede cinnamoylanthranilsyrederivater, som har stærk anti-
5 allergisk aktivitet og således er værdifulde til behandling af sådanne lidelser som astma, høfeber, atopisk dermatitis og urticaria. Fremgangsmåden er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del angivne.

Ringsubstituerede cinnamoylanthranilsyrederivater, især N-
10 (3,4-dimethoxycinnamoyl)anthranilsyre, vides at udvise stærk anti-allergisk aktivitet og at være værdifulde til behandling af astma, høfeber, atopisk dermatitis og urticaria som rapporteret i USA patentskrift nr. 4.070.484, Allergy 34, 213-219 (1979); og Igaku no Ayumi, 106, nr. 8, 576-585 (1979).

15 Der er også blevet beskrevet flere fremgangsmåder til fremstilling af disse derivater i de japanske patentansøgninger nr. 7359/73, 42273/74, 42465/74, 43673/74, 43678/74, 158554/75, 158555/75, 158556/75, 139368/76, 38555/80, 38556/80 og 8858/81 og i USA patentskrift nr. 3.940.422. En af de fremgangsmåder, der er beskrevet i ovennævnte patentbeskrivelser, den i japansk patentansøgning
20 nr. 8858/81 beskrevne fremgangsmåde, kan udføres let og effektivt, og denne fremgangsmåde er således fordelagtig til fremstilling i industriel målestok. Fremgangsmåden ifølge japansk patentansøgning nr. 8858/81 illustreres af følgende foretrukne udførelsesform.

25 Et benzaldehydderivat, der eventuelt er ringsubstitueret, opvarmes sammen med et 2-carboxymalonanilsyrederivat til 80-100°C i adskillige timer i et opløsningsmedium, såsom pyridin eller benzen, toluen eller xylen (10-20 gange mængden af benzaldehydderivatet eller 2-carboxymalonanilsyrederivatet efter vægt) i nærværelse af en
30 katalytisk mængde af en basisk forbindelse, såsom piperidin. Den resulterende reaktionsblanding indampes, og remanensen opløses i en lille mængde af en alkohol. Den alkoholiske opløsning hældes i isvand, hvorefter saltsyre tilsættes for at gøre det vandige medium surt, og det krystallinske bundfald, som dannes, opsamles ved filtrering og omkrystalliseres i et passende organisk opløsningsmiddel
35 til frembringelse af det ønskede produkt.

Som det fremgår af den ovenfor beskrevne procedure kræver udførelsen af fremgangsmåden, at der som reaktionsmedium anven-

des et volumen pyridinopløsningsmiddel. Dette er uønskværdigt, fordi pyridinopløsningsmidlet ud over den påførte omkostning har ulemper i form af toxicitet og lugt. Da endvidere det ønskede produkt fås som et bundfald fra en vandig, sur opløsning af den ind-

5 dampede reaktionsblanding ved surgøring med en mineralsyre, udfældes der også uomsatte materialer og biprodukter, som er uopløselige i en vandig, sur opløsning, og disse komponenter er vanskelige at fjerne ved omkrystallisation og er således indeholdt i det ønskede produkt. Det ved omkrystallisation rensede, ønskede produkt inde-

10 holder således altid sådanne urenheder, og det kan ikke anvendes til medicinske formål uden en omfattende omkrystallisationsprocedure med dertil knyttet formindskelse af produktudbyttet.

Det er følgelig et formål med den foreliggende opfindelse at tilvejebringe en fremgangsmåde til fremstilling af anthranilsyrederivater, der er bedre end kendte fremgangsmåder, såsom den, der er

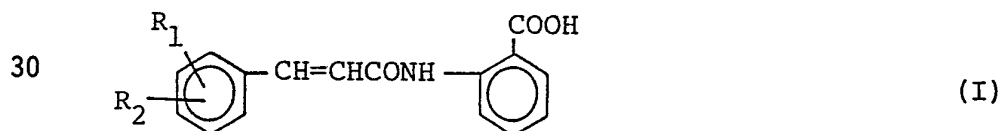
15 beskrevet i japansk patentansøgning nr. 8858/81.

Det er endvidere et formål med opfindelsen at tilvejebringe en forbedret fremgangsmåde til fremstilling af di-ringsubstituerede cinnamoylanthranilsyrederivater med høj renhed og i højt udbytte, hvilke

20 ke derivater har stærk antiallergisk aktivitet og således er værdifulde til behandling af astma, høfeber, atopisk dermatitis og urticaria.

Andre formål og fordele ved opfindelsen vil fremgå af beskrivelsen og eksemplerne.

25 Opfindelsen tilvejebringer en særlig fremgangsmåde til fremstilling af ringsubstituerede cinnamoylanthranilsyrederivater med den almene formel (I)



hvor R_1 og R_2 , der kan være ens eller forskellige, hver især re-

35 præsenterer en hydroxy- eller en alkoxy substituent med ca. 1-3 carbonatomer. Disse derivater har stærk antiallergisk aktivitet og er værdifulde til behandling af allergisk fremkaldte lidelser, såsom astma, høfeber, atopisk dermatitis og urticaria.

Et eller flere af formålene med opfindelsen opfyldes således ved tilvejebringelsen af en fremgangsmåde, der omfatter, at man i et inert organisk opløsningsmiddel omsætter et di-ringsubstitueret benzaldehyd med den almene formel (II)

5



10

hvor R_1 og R_2 har den tidligere definerede betydning, med 2-carboxymalonanilsyre med den almene formel (III)

15



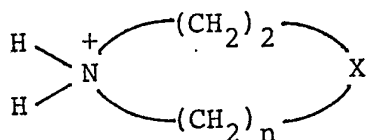
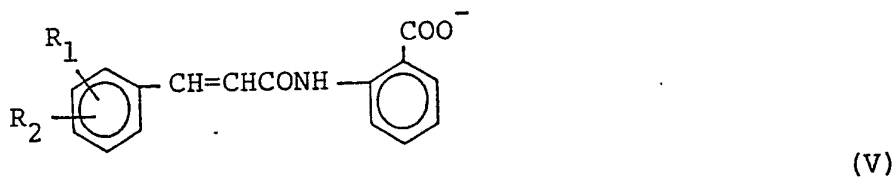
og en cyklisk amin med den almene formel (IV)

20



25 hvor X er en methylengruppe eller et oxygenatom, n er 1 eller 2, med den betingelse, at n er 2, når X er et oxygenatom, idet den cykliske amin anvendes i en ækvimolær mængde i forhold til det ringsubstituerede benzaldehydderivat med formel (II) eller 2-carboxymalonanilsyren med formel (III), til frembringelse af en forbindelse med den almene formel (V)

35



hvor R_1 , R_2 , X og n har den tidligere definerede betydning, og behandler forbindelsen med formel (V) under sure betingelser til frembringelse af et produkt med formel (I) ovenfor.

I almindelighed gennemføres denne type omsætning i nærværelse af en katalytisk mængde af en amin, såsom piperidin, morpholin, methylamin, ethylamin, pyridin eller lignende, som beskrevet i japansk patentansøgning nr. 8858/81. Ifølge den foreliggende opfindelse anvendes der imidlertid som beskrevet ovenfor en specifik type cyklisk aminforbindelse i en ækvimolær mængde med hensyn til udgangsmaterialet med ovenstående formel (II) eller (III). Ved at der anvendes ækvimolære mængder af den cykliske amin og benzaldehydet (II) eller 2-carboxymalonanilsyren (III) i et inert organisk opløsningsmiddel som reaktionsmedium, udfældes mellemproduktet med formel (V), dvs. saltet af det ringsubstituerede cinnamoylanthranilsyrederivat og den cykliske amin, som krystaller fra reaktionsblandingen, efterhånden som reaktionen forløber, og udvindes derefter let i højt udbytte fra reaktionsblandingen. Som en yderligere fordel er den krystallinske forbindelse (V) forholdsvis fri for uomsatte materialer og biprodukter, og den kan let omdannes til det ønskede fri syre-produkt i meget ren form ved behandling med et surt reagens, såsom en mineralsyre.

Ifølge den foreliggende opfindelse elimineres således de problemer, der er forbundet med den i japansk patentansøgning nr. 8858/81 beskrevne fremgangsmåde, og ringsubstituerede cinnamoylanthranilsyrederivater fremstilles effektivt i højt udbytte og med høj renhed.

Illustrerende eksempler på inerte organiske opløsningsmidler, der er egnede ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen (dvs. opløsningsmidler, der krystalliserer mellemproduktet (V) efterhånden som reaktionen forløber), er benzen, toluen, xylen, ethylacetat og chloroform. Foretrukne inerte organiske opløsningsmidler er aromatiske carbonhydrider, såsom benzen og toluen.

Den cykliske aminkomponent, der anvendes ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, skal have en katalytisk evne til at kondensere et di-ringsubstitueret benzaldehyderivat og 2-carboxymalonanilsyre og skal have sådanne egenskaber, at der dannes et uopløseligt salt af cinnamoylanthranilsyrederivat i et inert opløsningsmedium. Blandt passende cykliske aminer er pyrrolidin, piperidin og

morpholin, og den mest foretrukne cykliske amin er piperidin.

Blandt sure reagenser, der er egnede til omdannelsen af mellemproduktet (V) ovenfor til den ønskede forbindelse (I), er uorganiske syrer, såsom saltsyre, svovlsyre og lignende, og organiske
5 syrer, såsom eddikesyre eller p-toluensulfonsyre. Det foretrækkes at anvende en mineralsyre, såsom saltsyre.

De di-ringssubstituerede benzaldehydderivater med formel (II), der anvendes som udgangsmateriale, er kendte forbindelser, og fremgangsmåder til deres fremstilling er beskrevet i den kemiske
10 litteratur. Blandt eksempler på disse aldehyder er 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- og 3,5-dihydroxybenzaldehyd, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- og 3,5-dimethoxybenzaldehyd, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 3,4- og 3,5-diethoxybenzaldehyd, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 3,4- og 3,5-dipropoxybenzaldehyd, 2-hydroxy-3-methoxybenzaldehyd, 3-hydroxy-4-methoxy-
15 benzaldehyd, 3-ethoxy-4-methoxybenzaldehyd, 3-methoxy-4-propoxybenzaldehyd, 3-propoxy-4-methoxybenzaldehyd og lignende.

Den som udgangsmateriale anvendte 2-carboxymalonanilsyre er også en kendt forbindelse, og den kan fremstilles i henhold til den fremgangsmåde, der er beskrevet i japansk patentansøgning nr.
20 43677/74.

Da der ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen samtidig indtræffer dehydratiserings- og decarboxyleringsreaktioner under dannelsen af mellemproduktet med formel (V) ovenfor, gennemføres omsætningen fortrinsvis under kontinuert fjernelse af vand, som dannes
25 under omsætningen.

Som en generel fremgangsmåde opløses en blanding af et benzaldehydderivat med formel (II), 2-carboxymalonanilsyre og en cyklisk amin med formel (IV) (f.eks. piperidin) i en ækvimolær mængde i forhold til benzaldehydderivatet (II) eller 2-carboxymalonanilsyren
30 (III), i et inert organisk opløsningsmiddel (f.eks. benzen eller toluen) i en mængde på ca. 1-3 liter opløsningsmiddel pr. mol benzaldehydderivat, hvorefter den resulterende reaktionsopløsning opvarmes under tilbagesvaling i et tidsrum på ca. 3-5 timer under kontinuert fjernelse af vand, efterhånden som det dannes under omsætningen.

35 Efter køling udvindes det udfældede mellemprodukt ved filtrering og opløses i vand under opvarmning. Den resulterende vandige opløsning sættes dråbevis til en fortyndet saltsyreopløsning. Det krystallinske produkt, som fælder ud, opsamles ved filtrering og

omkrystalliseres eventuelt fra et organisk opløsningsmiddel til frembringelse af det ønskede produkt med formel (I).

Det er en fordel ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, at den cykliske amin, der anvendes, kan genvindes fra filtratet og recirkuleres i processen.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er en forbedret fremgangsmåde, der er tilpasset efter fremstilling af di-ringssubstituerede cinnamoylanthranilsyrederivater, som har stærk antiallergisk aktivitet og er værdifulde til behandling af astma, høfeber, atopisk dermatitis og urticaria.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen illustreres nærmere i de efterfølgende eksempler. Katalysatorer og andre specifikke ingredienser og procesparametre er vist som værende typiske, og forskellige modifikationer kan foretages inden for opfindelsens rammer i lyset af den foregående beskrivelse.

Eksempel 1

A.

En opløsning af 8,4 g 3,4-dimethoxybenzaldehyd, 11,4 g 2-carboxymalonanilsyre og 4,3 g piperidin i 50 ml benzen opvarmes under tilbagesvaling i 3 timer under fjernelse af vand, efterhånden som det dannes i reaktionsperioden. Efter afslutning af omsætningen køles reaktionsblandingen, og de udfældede krystaller opsamles ved filtrering og tørres, hvorved der fås 19,7 g piperidinium-N-(3,4-dimethoxycinnamoyl)anthranilat (udbytte 95,8%), smeltepunkt 154-156°C. Forbindelsens struktur bekræftes ved grundstofanalyse og ved IR- og NMR-spektroskopi.

B.

En opløsning af 8,4 g 3,4-dimethoxybenzaldehyd, 11,4 g 2-carboxymalonanilsyre og 4,3 g piperidin i 50 ml toluen opvarmes i 3 timer under tilbagesvaling og med kontinuert fjernelse af vand i reaktionsperioden. Efter afslutning af omsætningen køles reaktionsblandingen, og de udfældede krystaller opsamles ved filtrering og tørres, hvorved der fås 19,5 g piperidinium-N-(3,4-dimethoxycinnamoyl)anthranilat (udbytte 94,8%), hvilket bekræftes ved grundstofanalyse og spektroskopi.

Eksempel 2

En opløsning af 8,4 g 3,4-dimethoxybenzaldehyd, 11,4 g 2-carboxymalonanilsyre og 4,4 g morpholin i 50 ml benzen opvarmes i 3 timer under tilbagesvaling og under fjernelse af vand, efterhånden som det dannes under omsætningen.

Efter afslutning af omsætningen køles reaktionsblandingen, og de udfældede krystaller opsamles ved filtrering, hvorved der fås 19,5 g morpholinium-N-(3,4-dimethoxycinnamoyl)anthranilat (udbytte 94,2%), smeltepunkt 132-136°C. Forbindelsens struktur bekræftes ved grundstofanalyse og ved IR- og NMR-spektroskopi.

Eksempel 3

En opløsning af 8,4 g 3,4-dimethoxybenzaldehyd, 11,4 g 2-carboxymalonanilsyre og 3,56 g pyrrolidin i 50 ml benzen opvarmes under tilbagesvaling i 3 timer under fjernelse af reaktionsvand.

Efter afslutning af omsætningen køles blandingen, og de udfældede krystaller opsamles ved filtrering og tørres, hvorved der fås 18,6 g pyrrolidinium-N-(3,4-dimethoxycinnamoyl)anthranilat (udbytte 93,4%), smeltepunkt 141-142°C. Forbindelsens struktur bekræftes ved IR- og NMR-spektroskopi og ved grundstofanalyse.

Eksempel 4

En opløsning af 2,54 g vanillin, 3,8 g 2-carboxymalonanilsyre og 1,43 g piperidin i 20 ml benzen opvarmes under tilbagesvaling i 3 timer under fjernelse af reaktionsvand. Efter afslutning af omsætningen køles reaktionsblandingen, og de udfældede krystaller opsamles ved filtrering og tørres, hvorved der fås 6,3 g piperidinium-N-(4-hydroxy-3-methoxycinnamoyl)anthranilat (udbytte 94,7%), smeltepunkt 188-189°C. Forbindelsens struktur bekræftes ved grundstofanalyse og ved IR- og NMR-spektroskopi.

Eksempel 5

En opløsning af 2,3 g 3,4-dihydroxybenzaldehyd, 3,8 g 2-carboxymalonanilsyre og 1,43 g piperidin i 50 ml benzen opvarmes under tilbagesvaling i 3 timer under fjernelse af reaktionsvand.

Efter afslutning af omsætningen køles reaktionsblandingen, og de udfældede krystaller opsamles ved filtrering og omkrystalliseres fra ethanol, hvorved der fås 3,8 g piperidinium-N-(3,4-dihydroxy-

cinnamoyl)anthranilat som bleggule krystaller (udbytte 59,2%), smeltepunkt 206-208⁰C. Forbindelsens struktur bekræftes ved grundstofanalyse og IR- og NMR-spektroskopi.

5

Eksempel 6

20 g piperidinium-N-(3,4-dimethoxycinnamoyl)anthranilat opløses i 60 ml vand under opvarmning, og den resulterende vandige opløsning sættes dråbevis til 45 ml fortyndet saltsyre (5 ml koncentreret saltsyre og 40 ml vand) under omrøring. De udfældede krystaller, som dannes, opsamles ved filtrering, vaskes med vand og tørres så ved 90-100⁰C under reduceret tryk i 3 timer, hvorved der fås 15,5 g N-(3,4-dimethoxycinnamoyl)anthranilsyre (udbytte 98,0%), smeltepunkt 208-208,5⁰C. Forbindelsens struktur bekræftes ved grundstofanalyse og ved IR- og NMR-spektroskopi.

15

Eksempel 7

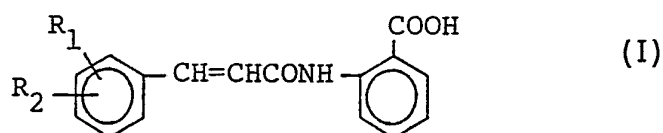
20 g morpholinium-N-(3,4-dimethoxycinnamoyl)anthranilat opløses i 40 ml vand, og den resulterende opløsning sættes dråbevis til 45 ml fortyndet saltsyre (5 ml koncentreret saltsyre og 40 ml vand) under omrøring. De udfældede krystaller, som dannes, opsamles ved filtrering, vaskes med vand og tørres så ved 90-100⁰C under reduceret tryk i 3 timer, hvorved der fås 15,5 g N-(3,4-dimethoxycinnamoyl)anthranilsyre (udbytte 98%). Forbindelsen bekræftes at være identisk med den, der opnåedes i eksempel 6.

25

PATENTKRAV

1. Fremgangsmåde til fremstilling af et ringsubstitueret cinnamoylanthranilsyrederivat med den almene formel (I)

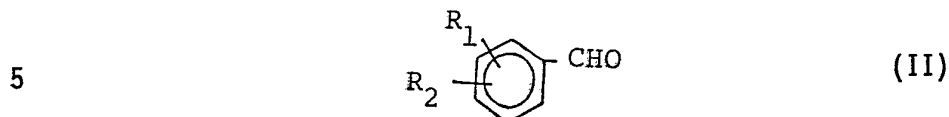
30



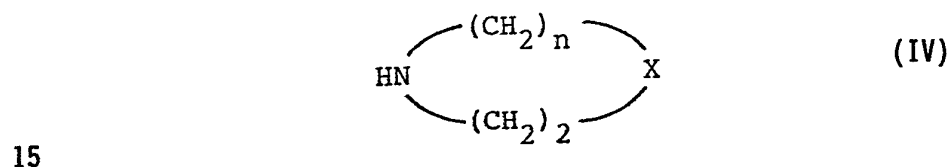
35

hvor R_1 og R_2 hver især betegner en hydroxygruppe eller en alkoxygruppe med ca. 1-3 carbonatomer, KENDETEGNET ved, AT den omfatter, at man

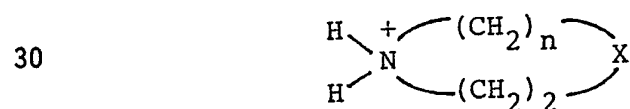
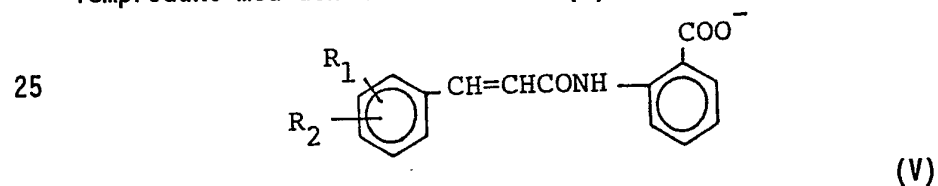
(1) i et inert organisk opløsningsmedium omsætter et ringsubstitueret benzaldehydderivat med den almene formel (II)



hvor R_1 og R_2 har den tidligere definerede betydning, med 2-carboxymalonanilsyre og en cyklisk amin med den almene for-
10 mel (IV)



hvor X er en methylengruppe eller et oxygenatom, n er 1 eller 2 med den betingelse, at n er 2, når X er et oxygenatom,
20 idet den cykliske amin anvendes i omtrent ækvimolær mængde med hensyn til den substituerede benzaldehydderivatreaktant eller 2-carboxymalonanilsyrereaktant, til frembringelse af et mellemprodukt med den almene formel (V)



hvor R_1 , R_2 , n og X har den tidligere definerede betydning og

(2) behandler mellemproduktet med et surt reagens til frembringelse af et ringsubstitueret cinnamoylanthranilsyreprodukt med
35 den almene formel (I) ovenfor.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, AT reaktionsvand fjernes fra reaktionszonen under opvarmningsperioden.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, AT det inerte organiske opløsningsmiddel er et aromatisk carbonhydrid.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, AT benzaldehydreaktanten er 3,4-dimethoxybenzaldehyd.

5 5. Fremgangsmåde ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, AT benzaldehydreaktanten er vanillin.

6. Fremgangsmåde ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, AT benzaldehydreaktanten er 3,4-dihydroxybenzaldehyd.

10 7. Fremgangsmåde ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, AT den cykliske amin er piperidin.

8. Fremgangsmåde ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, AT den cykliske amin er morpholin.

9. Fremgangsmåde ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, AT den cykliske amin er pyrrolidin.

15 10. Fremgangsmåde ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, AT det ringsubstituerede cinnamoylanthranilsyreprodukt er N-(3,4-dimethoxycinnamoyl)anthranilsyre, N-(4-hydroxy-3-methoxycinnamoyl)anthranilsyre eller N-(3,4-dihydroxycinnamoyl)anthranilsyre.

20

25

30