



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (II) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 149588

**[C] (45) PATENT MEDDELT
- 16. MAI 1984**

(51) Int. Cl.³ C 07 D 491/056

(21) Patentsøknad nr. 770925

(22) Inngitt 15.03.77

(24) Løpedag 27.09.76

(62) Avdelt fra søknad nr. 763307
patent nr. 147027.

(41) Alment tilgjengelig fra 05.04.77

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 06.02.84

(30) Prioritet begjært 03.10.75, USA, nr. 619302

(54) Oppfinnelsens benevnelse Den nye forbindelse, maleinsyresaltet av 2-fenyl-6-(1-hydroksy-2-t-butyl-aminoetyl-4H-pyrido(3,2-d)-1,3-dioksin, for anvendelse som utgangsmateriale ved fremstilling av 2-hydroksymetyl-3-hydroksy-6-(1-hydroksy-2-t-butyl-aminoetyl)-pyridin.

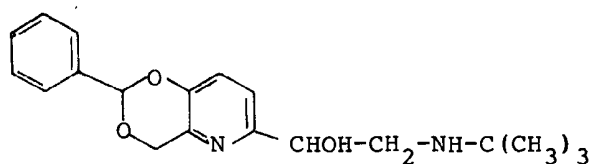
(71)(73) Søker/Patenthaver PFIZER INC.,
235 East 42nd Street,
New York, NY,
USA.

(72) Oppfinner RONNIE D. CARROLL, East Lyme, CT,
JAMES RAY TRETTER, Niantic, CT,
BERNARD SHIELDS MOORE, Waterford, CT,
USA.

(74) Fullmektig Cand.mag. Johan H. Gørbitz,
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Ingen

Denne oppfinnelse angår det nye maleinsyresaltet av 2-fenyl-6-(1-hydroksy-2-t-butylaminoetyl)-4H-pyrido(3,2-d)-1,3-dioksin, særlig i krystallinsk form, med formel



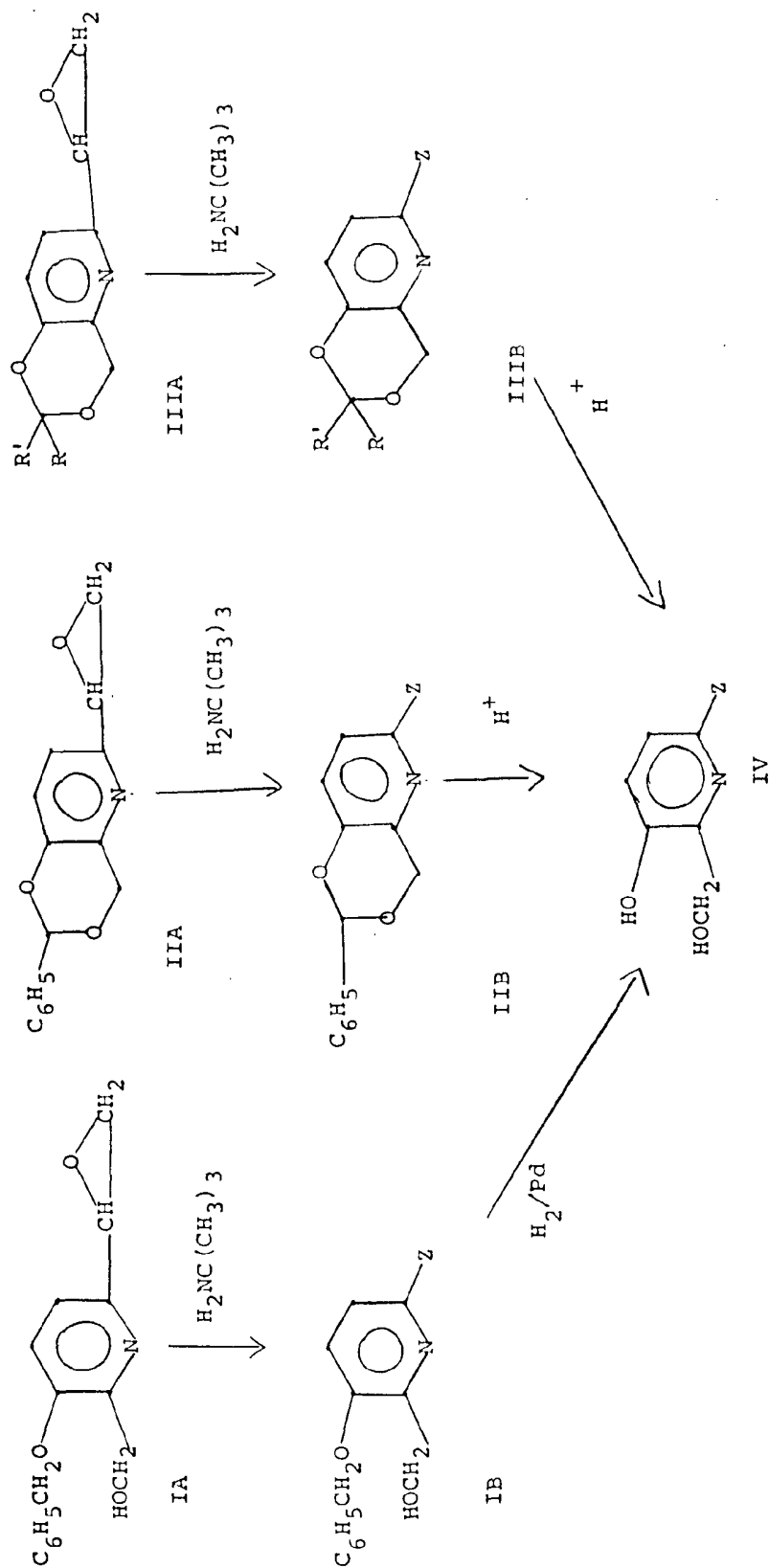
IIB

som anvendes som mellomprodukt til fremstilling av et hydrokloridsalt av 2-hydroksymetyl-3-hydroksy-6-(1-hydroksy-2-t-butylaminoetyl)-pyridin.

Belgisk patent 823.616, godkjent 20. juni 1975, beskriver fremstilling av 2-hydroksymetyl-3-hydroksy-6-(1-hydroksy-2-t-butylaminoetyl)-pyridin (formel IV), en bronkodilator, ved de følgende tre beslektede reaksjonsforløp:

149588

2



I de ovenstående formler er hver av R og R' fenyl eller metyl, og Z er $-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$.

Reaksjonsforløpet $\text{IA} \rightarrow \text{IB} \rightarrow \text{IV}$ medfører gode utbytter av sluttproduktet (IV), men er beheftet med den økonomiske ulempe at det er nødvendig med katalytisk hydrogenering for å fjerne benzylgruppen. Videre krever fremstilling av benzyleteren (IA) at det som reaksjonskomponent anvendes benzylbromid som er et forholdsvis dyrt stoff.

Reaksjonsforløp $\text{IIIA} \rightarrow \text{IIIB} \rightarrow \text{IV}$ er mindre tiltrekkende fra et økonomisk synspunkt enn reaksjonsforløp $\text{IIA} \rightarrow \text{IIB} \rightarrow \text{IV}$, på grunn av de forholdsvis høye omkostninger som fremstilling av reaksjonskomponent IIIA medfører.

Reaksjonsforløpet $\text{IIA} \rightarrow \text{IIB} \rightarrow \text{IV}$ er uten de ovennevnte ulemper. Ved utførelse i stor målestokk er den imidlertid, i likhet med de to andre reaksjonsforløp, utsatt for dannelsen av farvede forurensninger under amineringstrinnet. Tilstedeværelse av disse forurensninger sammen med andre forurensninger, ved siden av det forhold at av praktiske og økonomiske grunner renses mellomproduktene ikke ved utførelse av fremgangsmåten i stor målestokk, fører til at det dannes farvede forurensninger. Ved reaksjonsforløpet $\text{IIA} \rightarrow \text{IIB} \rightarrow \text{IV}$ påvirker disse forurensninger isoleringen, utvinningen og rensningen av mellomproduktet IIB og sluttproduktet IV. Forurensningene synes i det minste delvis å stamme fra jod som innføres via trimetylsulfoniumjodid ved fremstilling av epoksydene (IA, IIA, IIIA).

I norsk patent nr. 147.027 er beskrevet en fremgangsmåte som er en modifikasjon av reaksjonsforløpet $\text{IIA} \rightarrow \text{IIB} \rightarrow \text{IV}$ beskrevet i belgisk patent 823.616, og som fører til betydelig forbedring med hensyn til utbytte og renhet ved fremstilling i stor målestokk. Ifølge patentet fremstilles hydrokloridsaltet av 2-hydroksymetyl-3-hydroksy-6-(1-hydroksy-2-t-butylaminoetyl)-pyridin (formel IV) ved spaltning av acetalaminet, 2-fenyl-6-(1-hydroksy-2-t-butylaminoetyl)-4H-pyrido-(3,2-d)-1,3-dioksin (IIB) ved overskudd av hydrogenhalogenid. Fremgangsmåten karakteriseres ved at forbindelsen med formel IIB anvendes i form av sitt maleatsalt.

Omdannelsen av acetal-aminet (IIB) til maleatsaltet derav oppnås ved at det i et organisk

oppløsningsmiddel, fortrinnsvis i etylacetatoppløsning, omsettes med en oppløsning av maleinsyre i et organisk oppløsningsmiddel, fortrinnsvis etylacetat. Molforholdet mellom acetal-amin og maleinsyre bør være minst ca. 1:1. I praksis vil molforhold mellom acetal-amin og maleinsyre vanligvis være fra ca. 1:1 til ca. 1:1,5. Molforhold med større mengder av maleinsyre enn 1,5 mol pr. mol acetal-amin, fører til utskillelse av overskudd av maleinsyre sammen med det ønskede maleatsalt, og anvendes derfor ikke. Et foretrukket forhold mellom acetal-amin og maleinsyre er 1:1,2, ettersom dette medfører tilfredsstillende utbytter av maleatsalt av høy kvalitet.

Fremgangsmåten tillater at det anvendes rått acetal-epoksyd, 2-fenyl-4H-pyrido(3,2-d)-1,3-dioksin-6-epoksyetan (IIA) ved fremgangsmåten i stor målestokk som fører til dannelselse av sluttproduktet (IV) som beskrevet i patent nr. 147.027. Ved å gjøre dette oppnås en stor økonomisk fordel sammenlignet med de tidligere kjente fremgangsmåter ifølge belgisk patent 823.616, ikke bare ved at man fjerner behovet for å rense acetal-epoksydet, men også fordi acetal-aminet dannes med høyere renhet og større utbytte.

En rekke forskjellige oppløsningsmidler kan anvendes ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen for å danne maleatsaltet. De oppløsningsmidler som kan anvendes, er bl.a. etylacetat, etylpropionat, propylacetat, acetonitril, aceton, metanol og etanol. Blant alle de oppløsningsmidler som er nevnt ovenfor, foretrekkes etylacetat, ettersom dette gir maleatsaltet i krystallinsk form med høy kvalitet og i tilfredsstillende utbytte.

Fremstilling av maleatsaltet kan utføres innen et bredt temperaturområde, f.eks. fra ca. 20°C til kokepunktet for oppløsningsmidlet, f.eks. etylacetat. Det foretrukne temperaturområde er fra ca. 30 til ca. 50°C. Ved praktisk utførelse anvendes en temperatur fra ca. 35 til 42°C, ettersom dette tillater anvendelse av homogene oppløsninger, passende volummengde av oppløsningsmiddel og fører til optimalt utbytte og kvalitet av produktet.

Det således dannede maleatsalt kan eventuelt renses ved oppløsning i varm metanol og avfarging av oppløsningen. Fjernelse av metanol-oppløsningsmidlet og tilsetning av etylacetat til residuet gir det rene maleatsalt.

Omdannelse av acetal-amin-maleatet til dihydroklorid-saltet av sluttproduktet (IV) oppnås lett ved å omsette maleatsaltet med et overskudd av hydrogenklorid som beskrevet i patent 147027.

De følgende eksempler illustrerer fremstillingen av mellomproduktet ifølge oppfinnelsen.

Eksempel 1

2-fenyl-6-(1-hydroksy-2-t-butylaminoetyl)-4H-pyrido(3,2-d)-1,3-dioksin-maleat (fra rått acetal-epoksyd)

En trykkreaktor spyles med nitrogen og fylles med 2-fenyl-4H-pyrido(3,2-d)-1,3-dioksin-6-epoksyetan (12,672 kg, 49,6 mol) og t-butylamin (59,2 kg, 810 mol). Reaktoren settes derefter under trykk til 2,1 kg/cm² med nitrogen, og oppvarmes og omrøres ved 80°C i 28 timer. Reaktoren avkjøles derefter til 20°C og får stå natten over. Reaksjonsblandingen konsentreres under redusert trykk til et volum på ca. 25 liter. Benzen (95 liter) settes til det oljeaktige konsentrat, og den resulterende oppløsning konsentreres til ca. 25-30 liter under redusert trykk. En annen porsjon benzen (95 liter) settes til konsentratet, og oppløsningen konsentreres til et volum på ca. 25 liter. Til resten av acetal-aminet, en tykk oppslemning, settes etylacetat (45 liter), og blandingen oppvarmes til 40°C for å oppløse oppslemningen. En oppløsning av maleinsyre (7,0 kg, 60 mol) i etylacetat (135 liter) ved 40°C settes til acetal-amin-oppløsningen for å utfelle det krystallinske maleatsalt. Blandingen omrøres i 1 time og avkjøles derefter til 25°C. Etter omrøring ved 25°C i 1 time utvinnes det krystallinske maleatsalt ved filtrering, vaskes med etylacetat (60 liter) og tørres. Utbytte 13,3 kg, 60,0%, sm.p. 192-195°C (spaltn.).

Det renses ved oppløsning i metanol (208 liter) ved 50°C og avfarvning av oppløsningen med aktivt kull. Konsentrering av den avfarvede oppløsning, innbefattet 38 liter metanol-vasket oppløsning fra vasking av kullfilterkaken, til lite volum, fulgt av tilsetning av etylacetat (200 liter) fører til utfelling av det rensede salt. Det filtreres, vaskes med etylacetat og tørres. Sm.p. 195-196,5°C, utbytte 12,3 kg.

149588

6

Analyse:

Beregnet for $C_{23}H_{28}N_2O_7$: C 62,15, H 6,35, N 6,30%

Funnet: C 62,21, H 6,32, N 6,38%.

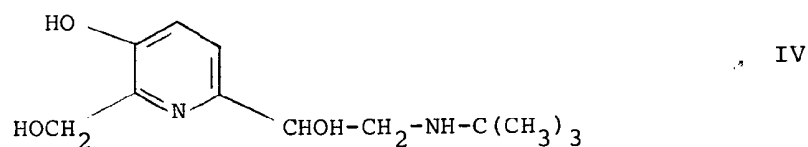
Eksempel 2

2-fenyl-6-(1-hydroksy-2-t-butylaminoetyl)-4H-pyrido(3,2-d)-1,3-dioksin-maleat (fra rått acetal-epoksyd)

En trykkreaktor spyles med nitrogen og fylles med 2-fenyl-4H-pyrido(3,2-d)-1,3-dioksin-6-epoksyetan (13,53 kg, 53 mol) og t-butylamin (62,7 kg, 859 mol). Reaktoren settes derefter under trykk til $2,1 \text{ kg/cm}^2$ med nitrogen og oppvarmes og omrøres ved 80°C i 28 timer. Reaktoren avkjøles derefter til 10°C og får stå natten over. Reaksjonsblandingen konsentreres under redusert trykk til et volum på ca. 38 liter. Benzen (102 liter) settes til det oljeaktige konsentrat, og den resulterende oppløsning konsentreres til et volum på ca. 30-35 liter under redusert trykk. En ytterligere porsjon benzen (102 liter) settes til konsentratet, og oppløsningen konsentreres til ca. 25 liter. Til residuet av acetal-amin, en tykk oppslemning, settes etylacetat (57 liter), og blandingen oppvarmes til 40°C for å oppløse oppslemningen. En oppløsning av maleinsyre (7,424 kg, 64 mol) i etylacetat (144 liter) ved 40°C settes til acetal-amin-oppløsningen for å utfelle det krystallinske maleatsalt. Blandingen omrøres i 1 time og avkjøles derefter til 25°C . Etter omrøring ved 25°C i 1 time utvinnes det krystallinske maleatsalt ved filtrering, vaskes med etylacetat (60 liter) og tørres. Utbytte = 16,1 kg, 68,3%.

P a t e n t k r a v

Ny forbindelse for anvendelse ved fremstilling av
2-hydroksymetyl-3-hydroksy-6-(1-hydroksy-2-t-butylaminoetyl)-
pyridin med formel IV



og dihydrokloridsaltet derav, k a r a k t e r i s e r t v e d
at den er maleinsyresaltet av 2-fenyl-6-(1-hydroksy-2-t-butyl-
aminoetyl-4H-pyrido(3,2-d)-1,3-dioksin med formelen

