



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) **178659**

(13) B

(51) Int Cl⁶ C 07 C 239/10

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	923685	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	22.09.92	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	22.09.92	(30) Prioritet	23.09.91, US, 763682
(41) Alm. tilgj.	24.03.93		
(44) Utlegningsdato	29.01.96		

(71) Patentsøker	Hoechst-Roussel Pharmaceuticals Inc, Route 202-206 North, Somerville, NJ 08876, US
(72) Oppfinner	George E. Lee, Somerville, NJ, US
(74) Fullmektig	Lars Brevig, Bryns Patentkontor AS, Oslo

(54) Benevnelse **Fremgangsmåte for fremstilling av N-etylhydroksylamin-hydroklorid**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag Ny, sikker fremgangsmåte for fremstilling av N-etylhydroksylaminhydroklorid fra di-t-butyldikarbonat og hydroksylaminhydroklorid.

Rettelse ~ Correction

(19) NO (11) 178659(13) C
(51) C 07 C 239/10

(73) Patenthaver
Hoechst-Roussel Pharmaceuticals Inc.
Route 202-206 North, Somerville,
NJ 08876, US

Rettes til/Correction to:

(73) Patenthaver
Hoechst Marion Roussel Inc.
P.O. Box 6800
Bridgewater, NJ 08807-0800, US

Foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av N-etylhydroksylaminhydroklorid. Mer spesielt angår oppfinnelsen en ny, sikker fremgangsmåte for fremstilling av N-etylhydroksylaminhydroklorid fra di-t-butyldi-
5 karbonat (BOC-anhydrid) og hydroksylaminhydroklorid.

N-etylhydroksylaminhydroklorid er nyttig i fremstillingen av farmasøytiske mellomprodukter.

10 Fremstillingen av N-etylhydroksylamin er velkjent, men fremstillingen av dette produktet fra N,O-bis[(1,1-dimetyletoksy)-karbonyl]-hydroksylamin-mellomprodukter er ny.

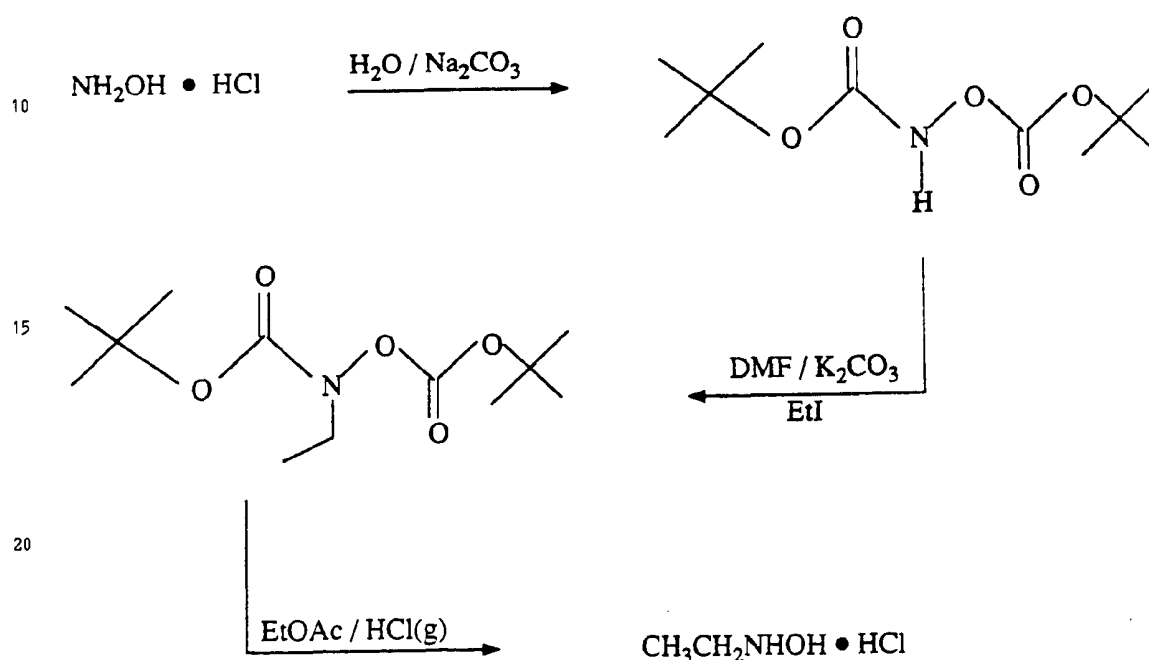
Louis Carpino et al i Journal of the American Chemical
15 Society, vol 81, 1959, sidene 955-957 beskriver syntesen av N- og N,O-bis[(1,1-dimetyletoksy)-karbonyl]hydroksylamin under anvendelse av t-butylazidoformeat. t-butylazidoformeat blir ikke lenger benyttet siden det er en termisk ustabil, støtfølsom forbindelse som er for farlig for anvendelser i
20 liten eller stor målestokk, og er ikke lenger kommersielt tilgjengelig av disse grunner.

Harris et al beskriver i Tetrahedron Letters, vol 24, 1983, sidene 231-32, en ny type forbindelse som kan benyttes for å
25 acylere aminer. Denne artikkelen beskriver bruken av di-tert-butyldikarbonat med hydroksylamin for fremstilling av t-butylaminokarbonat. N,O-bis-produktet ble imidlertid ikke oppnådd, men bare de O-substituerte og N-substituerte acylerte produktene.

30 Ifølge foreliggende oppfinnelse er det tilveiebragt en ny fremgangsmåte for fremstilling av N-etylhydroksylaminhydroklorid, og denne fremgangsmåten er kjennetegnet ved omsetning av hydroksylaminhydroklorid med di-t-butyldi-
35 karbonat i nærvær av et inert oppløsningsmiddel og en base, omsetning av det oppnådde N,O-bis-[(1,1-dimetyletoksy)-karbonyl]-hydroksylaminhydroklorid med et etyleringsmiddel og

deretter spalting med syre av tert.-butyloksykarbonyldelen i det etylerte produktet.

Denne fremgangsmåten kan illustreres ved følgende reaksjonsskjema:



En betydelig fordel ved foreliggende fremgangsmåte er fremstillingen av N-etylhydroksylamin i høyt utbytte og høy renhet.

Hydroksylaminhydroklorid tilsettes til en base slik som natriumkarbonat, kaliumbikarbonat eller natrium- eller kaliumhydroksyd i et ikke-reaktivt oppløsningsmiddel slik som vann, diklormetan eller dioksan, behandles deretter med di-tert-butyldikarbonat tilsatt over en periode fra 30 minutter til 6

timer ved 10-60°C. Uventet blir N,O-bis-BOC-hydroksylamin isolert. Dette er uventet fordi litteraturen antyder at N,O-bis-produktet bare er tilgjengelig når hydroksylaminhydrokloridet omsettes med t-butylazidoformeat.

Oppløsningens pH-verdi justeres slik at den er en basisk oppløsning med en pH-verdi mellom 7 og 11. Hvilke som helst av de ovennevnte baser kan benyttes og pH-verdien avhenger av valget av base.

Reaksjonen kan foretas med et hvilket som helst oppløsningsmiddel som ikke vil reagere med basen eller di-tert-butyl-dikarbonat. Det er derfor foretrukket at primære eller sekundære aminer, alkoholer eller tioler ikke anvendes. Vann er det foretrukne oppløsningsmidlet.

N,O-bis-BOC-hydroksylaminet isoleres etter ekstraksjon med toluen, konsentrasjon med azeotrop fjerning av t-butanol og krystallisering fra heksan.

N,O-bis-BOC-hydroksylaminet kan alkyleres på følgende måte. Produktet, i DMF, behandles med en base slik som kalium- eller natriumkarbonat eller kalium-t-butoksyd eller andre alkalimetallalkoksyder og et alkylhalogenid slik som etyliodid eller etylbromid. Denne alkyleringsreaksjonen utføres typisk ved en temperatur fra 0 til 70°C i fra 15 minutter til 6 timer. Reaksjonen utføres fortrinnsvis ved en temperatur i området 25-35°C i fra 30 minutter til 1 time. Temperaturen i alkyleringstrinnet reguleres av kokepunktet til alkyleringsmidlet.

N-etyl-N,O-bis-BOC-hydroksylamin isoleres som en olje etter fortynning med vann, ekstraksjon og konsentrasjon i vakuum.

Denne oljen, i etylacetat, behandles med HCl eller andre egnede syrer ved 30-40°C i fra 30 minutter til 3 timer for å spalte N,O-bis-BOC-delen i forbindelsen for oppnåelse av N-

etylhydroksylaminhydroklorid i høyt utbytte, når vannfritt HCl anvendes. For oppnåelse av en lett spalting av BOC-gruppen kreves en stor mengde saltsyre. Mer enn to ekvivalenter av HCl er nødvendig for å spalte BOC-gruppen. Mengden av HCl er i området 2-7 ekvivalenter, idet det foretrukne området er mellom 5 og 6 ekvivalenter av syren.

Forholdet for reaktantene i det første trinnet er 2 mol av BOC-katalysatoren pr mol hydroksylaminhydroklorid. Reaksjonen kan imidlertid foretas ved et forhold opptil 3 mol av BOC-katalysatoren pr mol hydroklorid uten signifikant minskning av utbyttet.

Foreliggende fremgangsmåte illustreres ytterligere av følgende eksempel. Alle deler, mengder, forhold og prosentandeler er beregnet på vekt med mindre annet er angitt.

EKSEMPEL

a. Omdannelser av hydroksylaminhydroklorid til N,O-bis-BOC-hydroksylamin

Hydroksylaminhydroklorid (1 mol) tilsettes til Na_2CO_3 (1,25 mol) i H_2O (500 ml) og behandles deretter med di-t-butyldikarbonat (BOC) (2,0-2,2 ekviv.) tilsatt i løpet av 3 timer ved 35-40°C. Etter ekstraksjon med toluen (2:1 v/v), konsentrasjon med azeotrop fjerning av t-butanol og krystallisering fra heksan (1:1 v/v), isoleres N,O-bis-BOC-hydroksylamin, smp 70-72°C i høyt utbytte. Produktet fra tre like reaksjoner ble kombinert og omkrystallisert fra heksan hvilket ga 629 g rensset produkt.

b. Alkylering til N-etyl-N,O-bis-BOC-hydroksylamin

N,O-bis-BOC-hydroksylamin (1,35 mol) i dimetylformamid (3:1 v/v) behandles med kaliumkarbonat (1,25 ekviv., malt) og etyliodid (1,025 ekviv.). Etyliodidet tilsettes i løpet av

3/4 time ved 30°C. Fullstendig omdannelse til N-etyl-N,0-bis-BOC-hydroksylamin ble observert ved tynnsjiktskromatografi ved 30 minutter/30°C etter tilsetning av etyliodidet. Produktet (704,7 g) isoleres som en olje fra to reaksjoner utført på samme måte etter fortynning med H₂O (8:1 v/v), ekstraksjon med toluen (2:1 v/v), vasking med vann (4 x 3:1 v/v) og konsentrasjon i vakuum.

c. Spalting til N-etylhydroksylaminhydroklorid

N-etyl-N,0-bis-BOC-hydroksylamin (1,35 mol) i etylacetat (3:1 v/v) behandles med HCl (5,5 ekviv., vannfritt) ved 37°C tilsatt i løpet av 1 3/4 timer. Produktet ble konsentrert i vakuum til oppnåelse av 129,8 g N-etylhydroksylaminhydroklorid i høyt utbytte.

P a t e n t k r a v

1.

5 Fremgangsmåte for fremstilling av N-etylhydroksylamin-
hydroklorid, k a r a k t e r i s e r t v e d omsetning av
hydroksylaminhydroklorid med di-t-butyldikarbonat i nærvær av
et inert oppløsningsmiddel og en base, omsetning av det
oppnådde N-O-bis-[(1,1-dimetyletoksy)-karbonyl]-hydroksyl-
aminhydroklorid med et etyleringsmiddel og deretter spalting
10 med syre av tert.-butyloksykarbonyldelen i det etylerte
produktet.

2.

15 Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t
v e d at basen velges fra natriumkarbonat, kaliumkarbonat,
natriumbikarbonat, natrium- eller kaliumhydroksyd eller
trietylamin.

3.

20 Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t
v e d at det som inert oppløsningsmiddel anvendes vann.

4.

25 Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t
v e d at di-t-butyldikarbonatet tilsettes til hydroksyl-
aminhydrokloridet over en periode på 0,5-6 timer ved en
temperatur i området 10-60°C.

5.

30 Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t
v e d at 1 mol hydroksylaminhydroklorid omsettes med 2-3
mol di-tert.-butyldikarbonat.

6.

35 Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t
v e d at det som etyleringsmiddel anvendes etylhalogenid.

7.

Fremgangsmåte ifølge krav -6, k a r a k t e r i s e r t
v e d at etylhalogenidet velges fra etyliodid og etyl-
bromid.

5

10

15

20

25

30

35