



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP



(21) Patentansøgning nr.: 0084/80

(51) Int.Cl.⁵ C 07 C 233/05

(22) Indleveringsdag: 08 jan 1980

(41) Alm. tilgængelig: 11 jul 1980

(44) Fremlagt: 24 sep 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 10 jan 1979 FI 790067 23 okt 1979 DE 2942723

(71) Ansøger: *Dr. Karl Thomae GmbH; Biberach an der Riss, DE

(72) Opfinder: Jarkko *Ruohonen; FI, Kauko *Nieminen; FI, Johannes *Keck; DE, Gerd *Krueger; DE

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af alfa-acyloxyacetamider

(56) Fremdragne publikationer

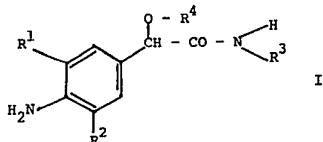
fulde farmakologiske egenskaber, især broncholytiske virkninger.

Forbindelserne I fremstilles ved omsætning af det tilsvarende (R¹, R²)-substituerede 4-aminobenzaldehyd med en isonitril, NC-R³, og med en carboxylsyre, R⁴-OH.

(57) Sammendrag:

84-80

Hidtil ukendte α-acyloxyacetamider med den almene formel I

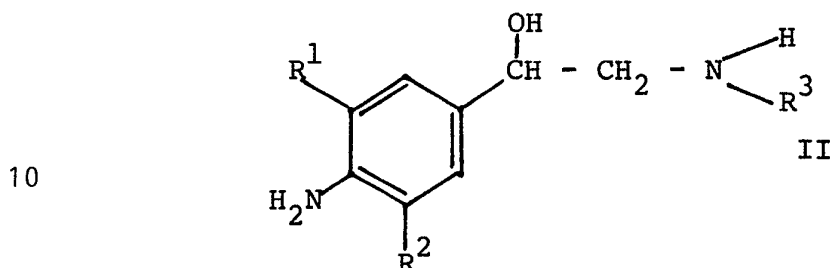


hvor R¹ er et chlor- eller bromatom, R² er en trifluor-methylgruppe, et fluor- eller chloratom, R³ er en forgrenet alkylgruppe eller en cycloalkylgruppe, og R⁴ er en acylrest af en carboxylsyre.

De hidtil ukendte mellemprodukter opnås ved omsætning af et tilsvarende benzaldehyd med en tilsvarende isonitril samt en tilsvarende carboxylsyre. Disse hidtil ukendte mellemprodukter lader sig reducere til de tilsvarende phenylethanolaminer, der har værdi-

Opfindelsen angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte α -acyloxyacetamider med den almene formel I (se krav 1), der kan anvendes som mellemprodukter til fremstilling af phenylethanol-

5 aminer med den almene formel II



der har værdifulde farmakologiske egenskaber, især broncholytiske virkninger. Fremgangsmåden er ejendommelig

15 ved det i krav 1's kendetegnende del angivne.

I de ovenfor anførte almene formler I og II betyder

R^1 et chlor- eller bromatom,

R^2 en trifluormethylgruppe, et fluor- eller chloratom,

20 R^3 en forgrenet alkylgruppe eller en cycloalkylgruppe hver med fra 3 til 5 carbonatomer og

R^4 en COR gruppe, hvori R betegner en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer eller en phenylgruppe.

Under de ved de ved definitionerne af grupperne

25 R^3 og R^4 tidligere nævnte betydninger kommer for R^3 især betydningen en isopropyl-, isobutyl-, tert.butyl-, isopentyl-, neopentyl-, tert.pentyl-, cyclopropyl-, cyclobutyl- eller cyclopentylgruppe i betragtning og

eksempler på R^4 er en acylrest af eddikesyre, propionsyre,

30 trimethyleddikesyre, valeriansyre og benzoesyre.

Ifølge opfindelsen opnås de hidtil ukendte α -acyloxyacetamider med den ovenfor anførte almene formel I ved omsætning af et 4-amino-benzaldehyd med den almene formel III (se krav 1), hvori R^1 og R^2 er som defineret

35 tidligere, med en isonitril med den almene formel IV (se krav 1), hvori R^3 er defineret som tidligere, og med en carboxylsyre med den almene formel V (se krav 1), hvori

R⁴ er defineret som tidligere.

Til fremstilling af en phenylethanolamin med den almene formel II reduceres et således opnået α -acyloxy-acetamid med den almene formel I, der også som råprodukt
5 kan omsættes videre, med hydrid, f.eks. med et metalhydrid eller et komplekst metalhydrid, såsom boran/tetrahydrofuran eller lithiumaluminiumhydrid.

Omsætningen af et 4-amino-benzaldehyd med den almene formel III med en isonitril med den almene formel
10 IV og med en carboxylsyre med den almene formel V gennemføres hensigtsmæssigt i et egnet opløsningsmiddel, såsom methylenchlorid, chloroform, benzen, ether, tetrahydrofuran eller dioxan ved lave temperaturer, f.eks. ved temperaturer mellem -20 og 75°C, hensigtsmæssigt
15 dog stuetemperatur. Omsætningen gennemføres dog fortrinsvis på den måde, at der enten samtidigt fra hver sin tildrypningstragt tildryppes en forbindelse med den almene formel IV og en carboxylsyre med den almene formel V til en opløsning af et aldehyd med den almene
20 formel III eller til en opløsning af en isonitril med den almene formel IV og et aldehyd med den almene formel III tildryppes en carboxylsyre med den almene formel V ~~inden for flere timer~~, f.eks. 5-10 timer, alt dette under omrøring og ved stuetemperatur, og derpå omrøres
25 i yderligere 10 til 165 timer.

Reduktionen af et opnået α -acyloxy-acetamid med den almene formel I med et hydrid gennemføres fortrinsvis i et egnet opløsningsmiddel, såsom ether, tetrahydrofuran eller dioxan ved lave eller let forhøjede
30 temperaturer, f.eks. ved temperaturer mellem 0 og 100°C, hensigtsmæssigt dog ved reaktionsblandingsens kogetemperatur. Særlig fordelagtig gennemføres reduktionen dog med boran/tetrahydrofuran ved kogetemperaturen af det som opløsningsmiddel anvendte tetrahydrofuran.

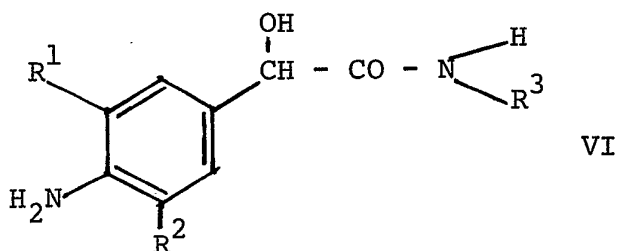
35 Isoleringen af det ønskede slutprodukt med den almene formel II sker hensigtsmæssigt med vandige baser, f.eks. med vand/ammoniak, hvorved en eventuelt stadig tilstedeværende α -acyloxygruppe fraspaltes.

En således opnået phenylethanolamin med den almene formel II lader sig om ønsket derpå med en uorganisk eller organisk syre overføre i dens fysiologisk forligelige
 5 syreadditionssalt med den pågældende syre. Som syre kommer hertil f.eks. saltsyre, hydrogenbromid, svovlsyre, phosphorsyre, mælkesyre, vinsyre, citronsyre, fumar-
 syre eller maleinsyre i betragtning.

De som udgangsmaterialer anvendte forbindelser
 10 med de almene formler IV og V er kendte fra litteraturen.

Et som udgangsprodukt anvendt aldehyd med den almene formel III opnås f.eks. ved reduktion af et tilsvarende 4-amino-benzoesyrehalogenid eller -ester og påfølgende
 15 oxidation af den i påkommende tilfælde opnåede benzylalkohol med brunsten.

Fra litteraturen er der allerede kendt en fremgangsmåde til fremstilling af phenylethanolaminer med den almene formel II, der er kendetegnet ved, at et
 20 glycolsyreamid med den almene formel VI



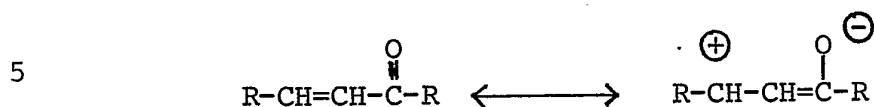
25 hvori R^1 , R^2 og R^3 er defineret som tidligere, reduceres med et kompleks metalhydrid.

Denne fremgangsmåde har dog den ulempe, at det
 30 hertil som udgangsprodukt nødvendige glycolsyreamid kun vanskeligt lader sig fremstille.

De med den omhandlede nye fremgangsmåde opnåede gode udbytter kan ikke forudses af en fagmand, da det fra litteraturen er kendt (se J.Amer. chem. Soc. 67
 35 1499-1500 (1945)), at Passerini-reaktionen ikke lader sig gennemføre med sterisk blokerede og med α, β -umættede carbonylforbindelser. Her forklares α, β -umættede carbonylforbindelsers, f.eks. crotonaldehyds, ureaktivitet over for Passerini-reaktionen ved neutralisationen

4

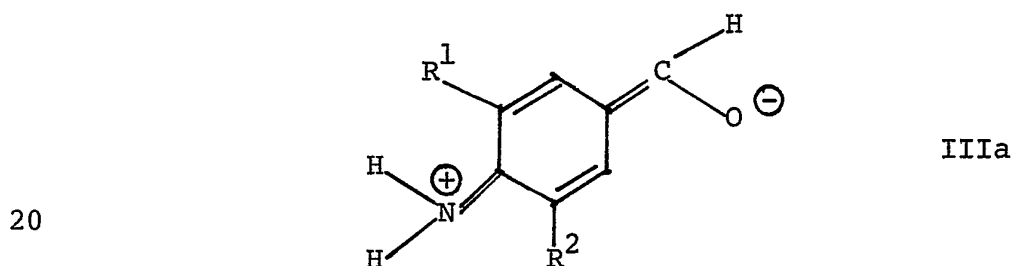
af carbonylfunktionens elektroniske centrum på grund af de mesomere grænsestrukturer



altså på grund af den elektronleverende virkning fra en nabogruppe.

Yderligere er det kendt, at aminogruppen i o- eller p-positionen af en phenylkerne har en stærk elektronleverende virkning.

Fagmanden måtte derfor forvente, at det elektroniske centrum i carbonylfunktionen af et 4-aminobenzaldehyd med den almene formel III på grund af den mesomere grænsestruktur med den almene formel IIIa



deaktiveres, og at Passerinireaktionen dermed ikke er tilgængelig. Dette er overraskende ikke tilfældet.

De efterfølgende eksempler belyser opfindelsen nærmere:

Eksempel 1

α -Acetoxy- α -(4-amino-3,5-dichlor-phenyl)-N-tert.butyl-acetamid.

Til en opløsning af 3,8 g (0,02 mol) 4-amino-3,5-dichlor-benzaldehyd i 50 ml absolut methylenchlorid dryppes under omrøring ved stuetemperatur 3,32 g (0,04 mol) tert.butylisonitril og 4,8 g (0,08 mol) iseddike med samme hastighed fra to adskilte tildrypningstragte i løbet af 8 timer. Derpå indampes den opnåede opløsning til halvdelen og afkøles. Det herved udfældede, ikke-omsatte 4-amino-3,5-dichlor-benzaldehyd suges af, og filtratet indampes påny til halvdelen.

Til den opnåede blanding sættes det samme rumfang diisopropylether, hvorved det ønskede produkt udkrystalliserer, suges af, og vaskes med diisopropylether.

5 Smp.: 175-176°C.

Eksempel 2

α -Acetoxy- α -(4-amino-3,5-dichlor-phenyl)-N-tert.butyl-acetamid.

10 Til en opløsning af 30 g (0,16 mol) 4-amino-3,5-dichlor-benzaldehyd i 280 ml methylenchlorid sættes 45 ml tert.butylisocyanid, og derpå tildryppes under omrøring og ved stuetemperatur ca.40 ml iseddike i løbet af 16 timer. Derefter omrøres i yderligere 4 timer og
15 inddampes så længe i vakuum, at de første krystaller udfældes. Efter afkøling til 0°C afsuges det udfældede ikke-omsatte 4-amino-3,5-dichlor-benzaldehyd. Dette kan direkte omsættes påny. Filtratet tilsættes n-hexan, hvorved det ønskede produkt udfældes. Bundfaldet afsuges,
20 vaskes med n-hexan og tørres.
Smp.: 175-176°C.

Eksempel 3

1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-tert.butylamino-ethanol.

25 Til en opløsning af 4,01 g α -acetoxy- α -(4-amino-3,5-dichlor-phenyl)-N-tert.butylacetamid i 50 ml absolut tetrahydrofuran sættes 100 ml af en 1-molær opløsning af boran i tetrahydrofuran. Efter 2 timers opvarmning under tilbagesvaling inddampes der, 100 ml vand tilsættes, og blandingen gøres sur med saltsyre til pH 2. Den
30 vandige fase vaskes med ethylacetat, gøres derpå alkalisk med ammoniak og ekstraheres med methylenchlorid. Efter inddampningen af den organiske fase opnås hydrochloridet fra isopropanol ved tilsætning af etherholdig saltsyre. Hydrochloridets smp.: 174-175°C.

35

Eksempel 4

α -Acetoxy- α -(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-eddikesyre-tert.butylamid.

Til en opløsning af 4,47 g (20 mmol) 4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzaldehyd i 50 ml methylenchlorid

rid tildryppes ved stuetemperatur under omrøring 3,32 g (40 mmol) tert.butylisonitril og 4,8 g (80 mmol) ised-dike samtidigt i løbet af 5 timer, og derpå omrøres blandingen i 65 timer ved stuetemperatur. Efter fjernelse af opløsningsmidlet i vakuum opløses resten i ether, vaskes efter hinanden med vand og en mættet natriumhydrogen-carbonatopløsning, tørres over magnesiumsulfat og ind-dampes i vakuum til tørhed. Resten chromatograferes på en kiselgelsøjle med methylenchlorid som elueringsmiddel. De fraktioner, der indeholder den ønskede forbindelse, samles og indampes, og resten krystalliseres i ether. Smp.: 155-156°C.

Eksempel 5

1-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-tert.-butylamino-ethanol-hydrochlorid.

2 g (5,4 mmol) α -acetoxy- α -(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-eddikesyre-tert.butylamid opløses i 15 ml absolut tetrahydrofuran og sættes under nitrogen på én gang til 27 ml af en 1-molær opløsning af boran i tetrahydrofuran. Efter 4 timers kogning under tilbagesvaling sættes der yderligere 15 ml 1-molær boranopløsning til og opvarmes yderligere i 2 timer under tilbagesvaling. Derefter nedbrydes overskuddet af boran med acetone. Borkomplekset opløses med vand, og derpå afdampes opløsningsmidlet i vakuum. Den vandige destillationsrest gøres sur med 2n-saltsyre, gøres atter alkalisk med ammoniak og ekstraheres med ether.

Etherekstrakten ekstraheres med 0,5n saltsyre, syreopløsningen vaskes med ether, gøres alkalisk med ammoniak og ekstraheres påny med ether. Therekstrakten vaskes med vand, tørres med magnesiumsulfat og indampes i vakuum. Den olieagtige indampningsrest opløses i ether og gøres sur med etherholdig saltsyre. De udfældede krystaller suges af og vaskes med ether.

Smp.: 192-193°C.

Eksempel 6

α -Acetoxy- α -(4-amino-3,5-dichlor-phenyl)-N-tert.butyl-acetamid.

- 5 Til en opløsning af 14,1 g (0,08 mol) 4-amino-3,5-dichlor-benzaldehyd i 60 ml methylenchlorid tilsættes ved stuetemperatur og under omrøring 3,6 g (0,06 mol) eddikesyre og 2,5 g (0,03 mol) tert.butylisonitril. Derpå opvarmes reaktionsblandingen i 3 timer under til-
- 10 bagesvaling. Efter at den ovennævnte operation (tilsætning af eddikesyre, tert.butylisonitril og opvarmning under tilbagesvaling) er gentaget fire gange, hældes reaktionsblandingen over i kold 2N natronlud, og den organiske fase isoleres. Efter vask med vand og tørring
- 15 af den organiske fase over natriumsulfat inddampes der i vakuum, og resten krystalliseres af methylenchlorid/hexan. Smp. 175-176°C.

Eksempel 7

- 20 α -(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)- α -benzoyloxy-N-tert.-butylacetamid.

Fremstillet analogt med eksempel 4 af 4-amino-3,5-dichlor-benzaldehyd, tert.butylisonitril og benzoesyre i chloroform og ved tilbagesvalingstempera-

25 tur.
Smp.: 189-192°C (sintreer fra 185°C).

Eksempel 8

- 30 α -(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)- α -valeroyloxy-N-tert.-butylacetamid.

Fremstillet analogt med eksempel 4 af 4-amino-3,5-dichlor-benzaldehyd, tert.butylisonitril og valeriansyre.
Smp.: 95-98°C.

35

Eksempel 9

1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-tert.butylamino-ethanol.
Fremstillet analogt med eksempel 3 af α -(4-amino-3,5-dichlor-phenyl)- α -benzoyloxy-N-tert.butylacetamid

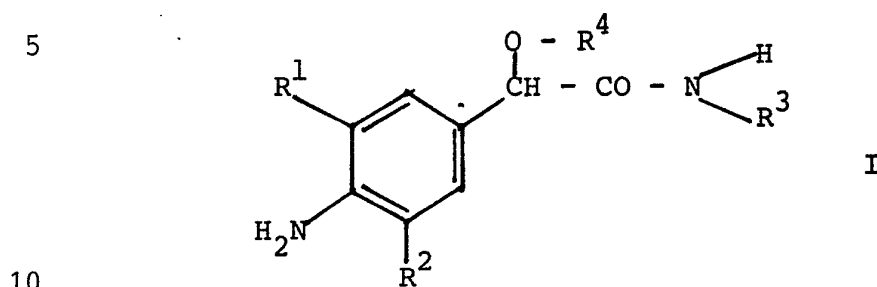
og lithiualuminiumhydrid i tetrahydrofuran.
Hydrochloridets smp.: 174-175°C.

Eksempel 10

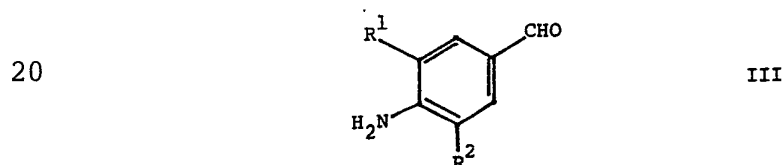
- 5 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-tert.butylamino-ethanol.
Fremstillet af 4-amino-3,5-dichlor-benzaldehyd,
tert.butylisonitril og valeriansyre analogt med eksemplerne 2 og 5 uden isolering af det dannede α -(4-amino-
10 3,5-dichlorphenyl)-N-tert.butyl- α -valeroyloxy-acetamid.
Hydrochloridets smp.: 174-175°C.
Analogt med de foregående eksempler blev de
følgende forbindelser fremstillet:
1-(4-amino-3-brom-5-fluor-phenyl)-2-tert.butylamino-
15 ethanol-hydrochlorid,
smp.: 207-208°C
1-(4-amino-3-chlor-5-fluor-phenyl)-2-cyclopropylamino-
ethanol-hydrochlorid,
smp.: 175-177°C
20 1-(4-amino-3-chlor-5-fluor-phenyl)-2-tert.butylamino-
ethanol-hydrochlorid,
smp.: 206-208°C
1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-cyclo-
butylamino-ethanol-hydrochlorid,
25 smp.: 177-178°C
1-(4-amino-3-brom-5-fluor-phenyl)-2-cyclobutylamino-
ethanol-hydrochlorid,
smp.: 164-166°C
1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-tert.-
30 pentylamino-ethanol-hydrochlorid,
smp.: 176-178°C (sønderdeling)
1-(4-amino-3-chlor-5-fluor-phenyl)-2-isopropylamino-
ethanol-hydrochlorid,
smp.: 152-154°C (sønderdeling)
35 1-(4-amino-3-brom-5-trifluormethyl-phenyl)-2-cyclopentylamino-ethanol,
smp.: 100-102,5°C (sønderdeling).

P A T E N T K R A V

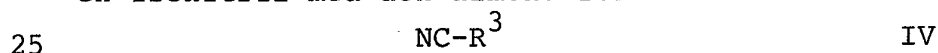
1. Fremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte α -acyloxy-acetamider med den almene formel I



hvor R^1 er et chlor- eller bromatom, R^2 er en tri-
fluormethylgruppe, et fluor- eller chloratom, R^3 er
en forgrenet alkylgruppe eller en cycloalkylgruppe, i
15 hvert tilfælde med 3-5 carbonatomer, og R^4 er en COR-
gruppe, hvor R er en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer
eller en phenylgruppe, k e n d e t e g n e t ved, at et
4-amino-benzaldehyd med den almene formel III



hvor R^1 og R^2 er som defineret tidligere, omsættes med
en isonitril med den almene formel IV



hvor R^3 er som defineret tidligere, samt en carboxyl-
syre med den almene formel V



hvor R^4 er som defineret tidligere.

30 2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g -
n e t ved, at omsætningen gennemføres i et opløsnings-
middel og ved temperaturer mellem -20 og 75°C .

3 3. Fremgangsmåde ifølge kravene 1 og 2, k e n -
d e t e g n e t ved, at omsætningen foregår ved stue-
35 temperatur og i løbet af flere timer, f.eks. 5-175 timer.