



(19) Republik
Österreich
Patentamt

(11) Nummer: AT 395 712 B

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 825/88

(51) Int.Cl.⁵ : C07C 281/04

(22) Anmeldetag: 30.11.1984

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 7.1992

(45) Ausgabetag: 25. 2.1993

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

(30) Priorität:

30.11.1983 US 556727 beansprucht.

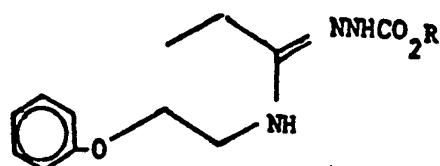
(73) Patentinhaber:

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

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON NEUEN ALKYL(1-((2-PHOXYETHYL)AMINO)-PROPYLIDEN)HYDRAZINCARBOXYLATEN

(57) Die neuen Alkyl(1-((2-phenoxyethyl)amino)propyliden)hydrazincarboxylate II, worin R für eine (C₁-C₄) -Alkylgruppe steht, 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 II werden ausgehend von Phenol und 2-Ethyl-2-oxazolin zur Gewinnung von N-(2-Phenoxyethyl)propionamid, Aktivierung der funktionellen Amidgruppe desselben mit einem amidaktivierenden Reagens zur Herstellung eines Imidoylhalogenid- oder -ester-Zwischenproduktes und Umsetzung desselben mit einem Carbazatesther der Formel H₂NNCO₂R hergestellt.



B

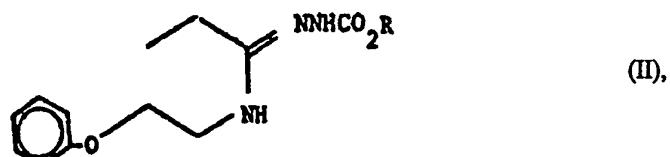
395 712

AT

AT 395 712 B

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von neuen Alkyl[1-[(2-phenoxyethyl)amino]propyliden]hydrazincarboxylaten der allgemeinen Formel

5



10

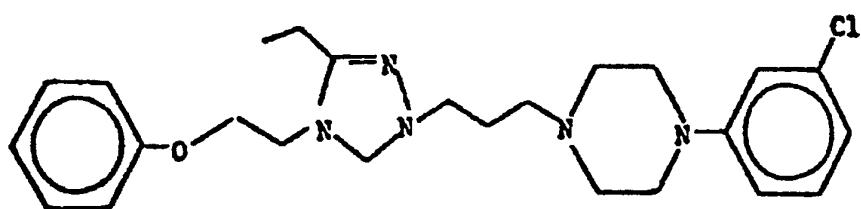
worin R für eine (C_1 - C_4)-Alkylgruppe steht, in Form eines Säureadditionssalzes oder in Form der freien Base.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel II sind Zwischenprodukte bei der Herstellung von 5-Ethyl-4-(2-phenoxyethyl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on der Formel

85

Dieses Ethyl-phenoxyethyl-triazolon der Formel I ist seinerseits wieder ein Ausgangsprodukt zur Gewinnung des antidepressiv wirkenden Mittels 2-[3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl]-5-ethyl-4-(phenoxyethyl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on, das auch unter dem Namen Nefazodon bekannt ist:

30



35

Nefazodon (III)

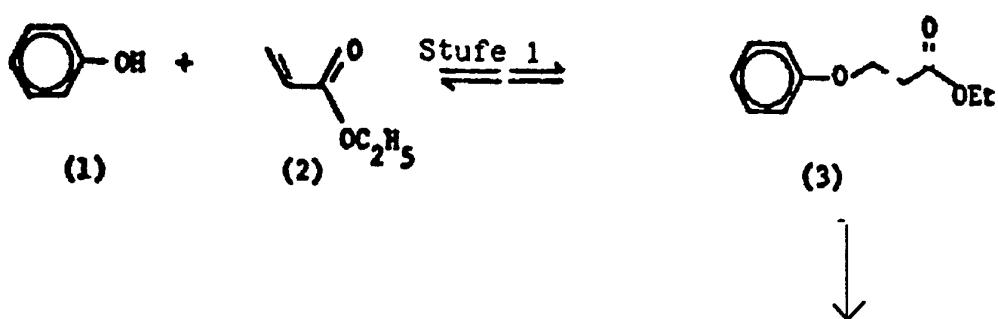
40

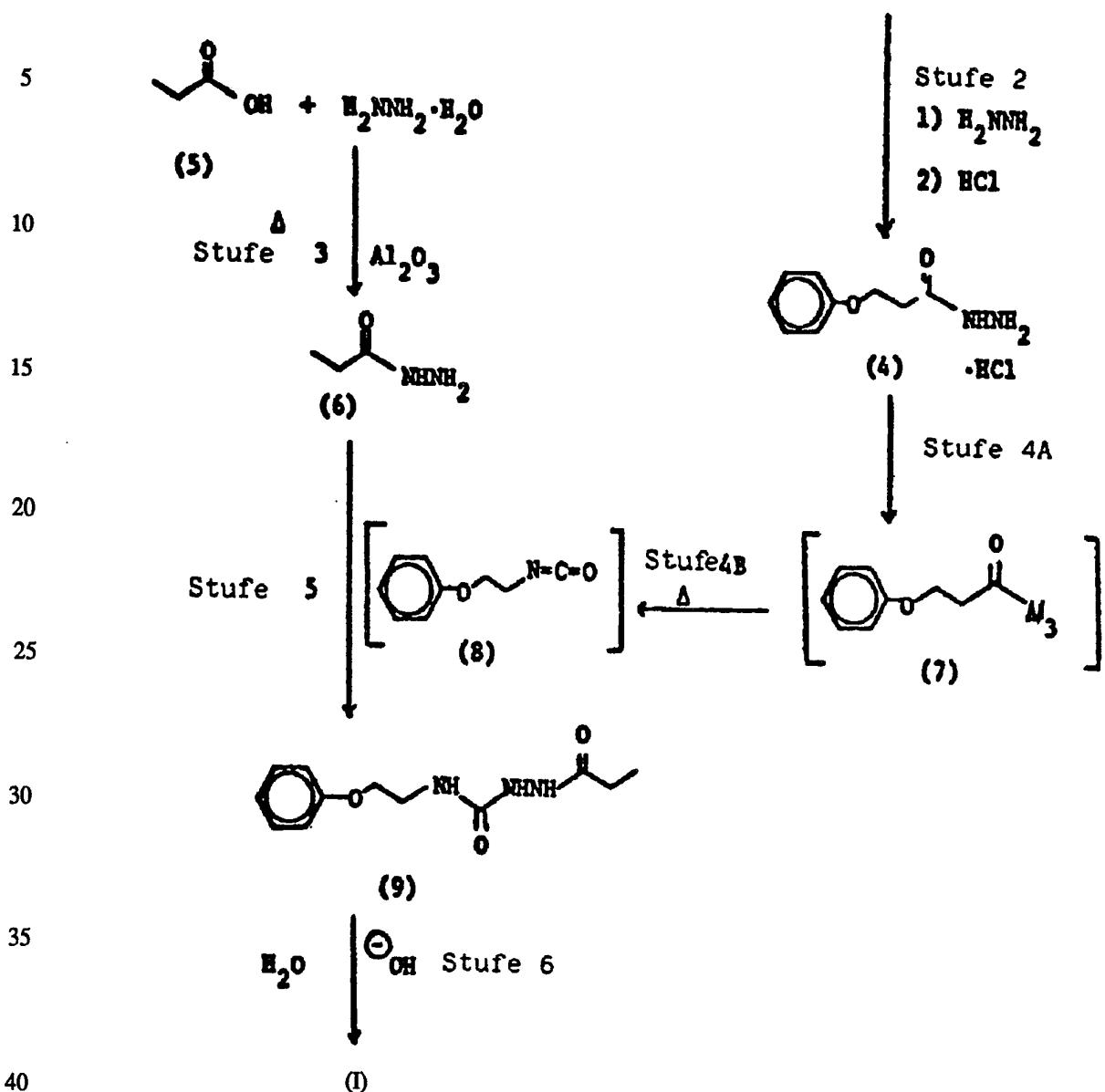
Das Zwischenprodukt der Formel I und seine übliche Synthese, die in der US-PS 4 487 773 als Beispiel 5 beschrieben ist, ist im folgenden Schema 1 wiedergegeben. Aus den Ausbeuteangaben der einzelnen Stufen von Beispiel 5 der genannten Patentschrift lässt sich eine Gesamtausbeute für das Verfahren nach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

45

Schema 1

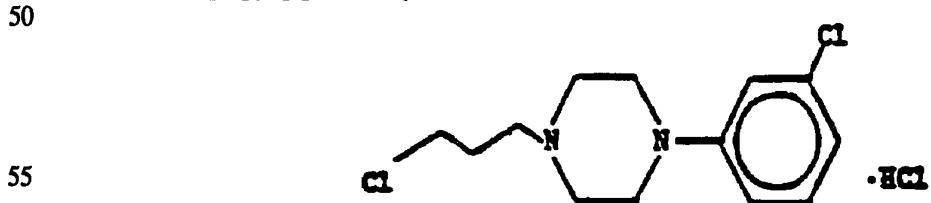
50





Wie aus Schema 1 ersichtlich, beginnt die Herstellung der Verbindung I mit Phenol und Ethylacrylat, einem Material mit einem hohen Dampfdruck, dessen Handhabung besonderer Sorgfalt bedarf. Dieses Verfahren wurde erfolgreich im großen Maßstab ausgearbeitet und wird häufig durchgeführt, um die Verbindung I mit einer Gesamtausbeute, bezogen auf Phenol, von 25-30 % zu ergeben.

Die Verbindung I wird nach den Angaben der genannten Patentschrift zu dem Antidepressivum Nefazodon (Verbindung III) verarbeitet. Diese Umsetzung erfolgt über die Reaktion der Verbindung I mit 1-(3-Chlorphenyl)-4-(3-chlorpropyl)piperazin-Hydrochlorid:



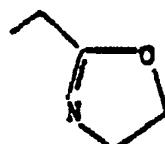
AT 395 712 B

Die Herstellung der Verbindung I 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.

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:

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

10

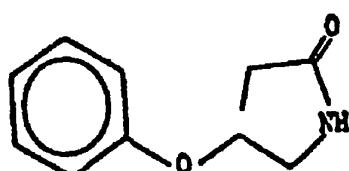


(V)

15

zur Gewinnung von N-(2-Phenoxyethyl)propionamid

20

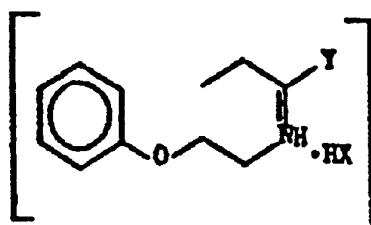


(IV),

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



(VI),

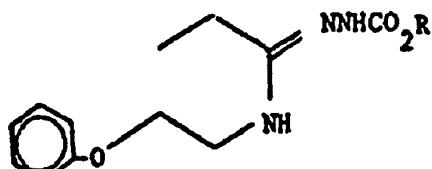
35

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

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

45



(II),

50

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.

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

Die folgenden Literaturstellen betreffen einzelne Verfahrensstufen dieses Herstellungsprozesses:

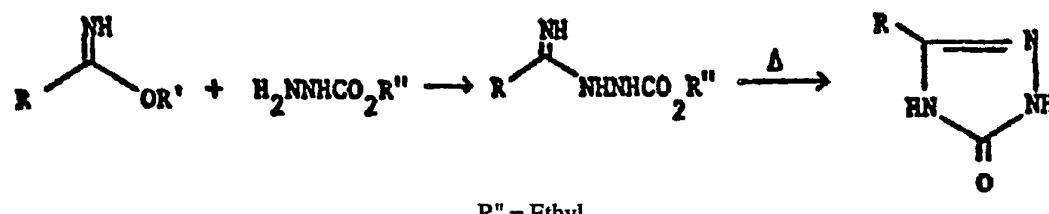
5 1. Dow Technical Bulletin, „Developmental 2-Ethyl-2-Oxazoline XAS-1454 Ethyloxazoline: An Intermediate for Aminoethylation.“ Diese Literaturstelle beschreibt die Synthese von N-(2-phenoxyethyl)propionamid, einer Zwischenverbindung des vorliegenden Verfahrens.

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:

10

Schema 2

15



20

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

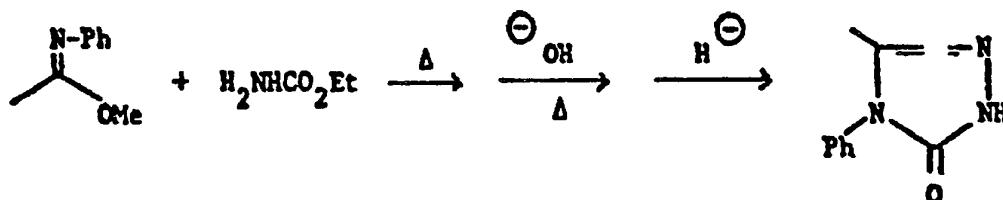
25

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

30

Schema 3

35



0,3% Ausbeute

40

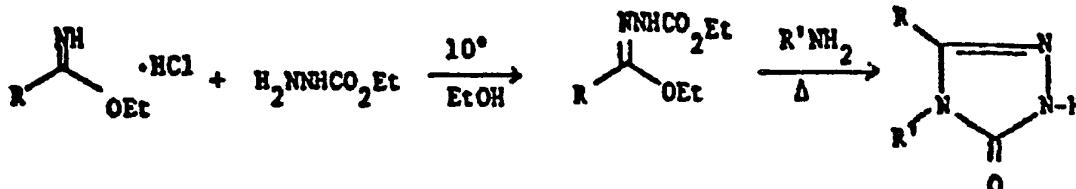
Die Autoren geben an, daß die Imidoylther der sekundären Amide schwierig herzustellen sind (Seite 1364, Ende der zweiten Spalte). Pesson et al. beschreiben zwar die Herstellung eines Triazolons mit der gewünschten Substitutionsanordnung, jedoch über eine Synthese, die in Schema 4 gezeigt wird und die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

45

50

Schema 4

55



AT 395 712 B

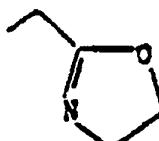
Es ist zu bemerken, daß das Carbazat die Iminfunktion in Schema 4 verschiebt, was somit einen weiteren Unterschied zum Verfahren gemäß der vorliegenden Erfindung darstellt.

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 Dimethylsulfat 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 Carbazatestern 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.

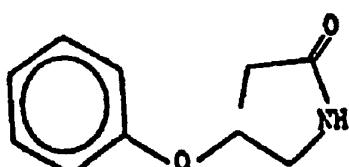
Bei dem Verfahren nach der AT-PS 387 571 wird ein neues Zwischenprodukt, die Verbindung der Formel II, erhalten. Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist das Verfahren zur Herstellung dieses Zwischenproduktes der Formel II, welches Verfahren gekennzeichnet ist durch folgende Verfahrensschritte:

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



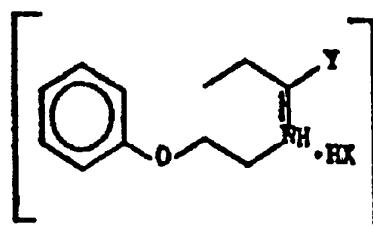
(V)

zur Gewinnung von N-(2-Phenoxyethyl)propionamid



(IV).

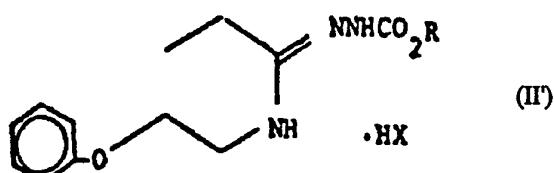
2) Aktivierung der funktionellen Amidgruppe der Verbindung IV durch Umsetzung der Verbindung IV mit einem amidaktivierenden Reagens, wie beispielsweise Thionylchlorid, Thionylbromid, Phosphoroxychlorid Phosgen oder Dimethylsulfat, zur Herstellung eines Imidoylhalogenid- oder -ester-Zwischenproduktes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



(VI),

in welcher X für Chlor, Brom oder SO_4 und Y für Chlor, Brom oder den Rest -OR mit R gleich $C_1\text{-}C_4$ -Alkyl steht,

3) Umsetzung des Produkts von Stufe 2) ohne Isolierung der Verbindung VI mit einem Carbazatester der Formel $\text{H}_2\text{NNHCO}_2\text{R}$ zur Gewinnung eines Alkyl[1-[(2-phenoxyäthyl)aminolpropyliden]hydrazincarboxylat-Säure-additionssalzes



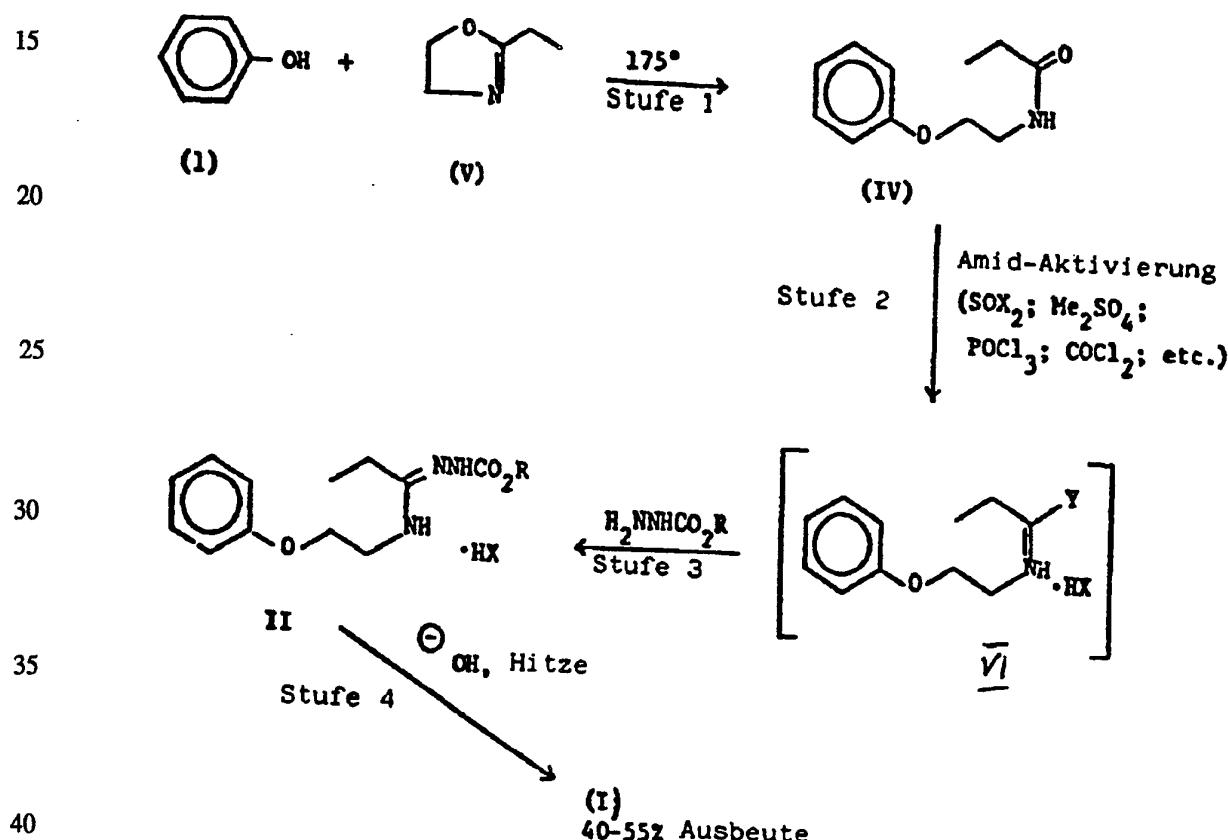
AT 395 712 B

worin R die oben genannte Bedeutung hat und X für ein Anion steht, das im allgemeinen dem Anion des amidaktivierenden Reagens von Stufe 2) entspricht, und worauf das erhaltene Säureadditionssalz II, gegebenenfalls durch Einwirkung von Alkali in die freie Base übergeführt wird, welche gewünschtenfalls in ein anderes Säureadditionssalz übergeführt werden kann.

Das vorliegende Verfahren 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 der Verbindung I aus leicht zugänglichen Ausgangsmaterialien unter Einsatz des erfundungsgemäßen Verfahrens beschrieben.

Schema 5



In Schema 5 steht R für C_{1-4} -Alkyl, X für Chlor, Brom oder SO_4^- , 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 SOCl_2 , SOBr_2 , POCl_3 , Dimethylsulfat, Phosgen etc.

Stufe 1 des oben angegebenen Schemas stellt die Umsetzung von Phenol (I) und 2-Ethyl-2-oxazolin (V) zur Herstellung der Zwischenverbindung N-(2-phenoxyethyl)propionamid (IV) dar. Die Ausgangsstoffe für Stufe 1 sind im Handel erhältlich. Stufe 2, die Aktivierung des Amids (IV), erfolgt durch Behandlung von IV mit einem amidaktivierenden Reagens, wie z. B. Thionylchlorid, Thionylbromid, Phosphoroxychlorid, Phosgen, oder Dimethylsulfat, zur Gewinnung eines Imidoylhalogenids oder -esters als Zwischenprodukt(VI). Die bevorzugten Reagentien sind Phosgen oder Phosphoroxychlorid. Die Zwischenverbindung VI wird nicht isoliert, kann aber mit einem Alkylcarbazat der Formel $\text{H}_2\text{NNHCO}_2\text{R}$, wobei R vorzugsweise für Methyl steht, in Stufe 3 umgesetzt werden, um die neue Triazolon-Vorstufe (II) zu ergeben.

Die das Verfahren bildenden Stufen sind die folgenden:

(1) Zusatz von 2-Ethyl-2-oxazolin zu heißem (150 °C) Phenol und weiteres Erhitzen auf 175 °C während 16 Stunden. Das ölige Reaktionsprodukt wird in Wasser gegossen und ergibt N-(2-Phenoxyethyl)propionamid (IV) in etwa 90%iger Ausbeute.

(2) Zusatz von Phosgen oder Phosphoroxychlorid zu einer Lösung von IV, die eine katalytisch wirksame Menge von Imidazol in Methylenchlorid enthält, zur Gewinnung des Zwischenproduktes Imidoylchlorid Hydrochlorid (VI).

5 (3) Behandlung der Lösung von VI mit einer Lösung eines Alkylcarbazats zur Gewinnung von Alkyl-[1-[(2-phenoxyethyl)amino]propyliden]-hydrazincarboxylat-Hydrochlorid (II) in etwa 75%iger Ausbeute.

Beispiel:

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

10 Phenol (13,1 Mol) wurde auf 150 °C erhitzt und 2-Ethyl-2-oxazolin (12,2 Mol) während 1 h unter Röhren und unter Stickstoff zugesetzt. Die Mischung wurde auf 175 ± 3 °C erhitzt. Nach 16-stündigem Erhitzen wurde das Öl auf etwa 140 °C abgekühlt und unter heftigem Röhren in Wasser (12 l) gegossen. Die Mischung wurde gerührt und gekühlt und bei etwa 25 °C mit einem kristallinen Amidprodukt beimpft. Die Masse verfestigte sich und die überstehende Flüssigkeit wurde abgegossen. Der zurückbleibende Feststoff wurde mit 17 l heißen (85 °C) Wassers gerührt. Die Mischung wurde auf 25 °C gekühlt, mit dem Amidprodukt beimpft und abgekühlt. Der entstehende körnige Feststoff wurde abfiltriert, mehrmals mit Wasser gewaschen und an der Luft trocknen gelassen. Ausbeute 15 92 %, Schmp. 61,5-64 °C.

20 2. Herstellung von Methylcarbazat:

Eine andere Bezeichnung für dieses käuflich erhältliche Produkt ist Methylhydrazinocarboxylat. Methylcarbazat kann durch Zusatz von 85%igem Hydrazinhydrat (58,5 g, 1,00 Mol) zu Dimethylcarbonat (90,0 g, 1,00 Mol) während eines Zeitraums von 10 min hergestellt werden. Die Mischung erwärmt sich rasch auf 64 °C und wurde klar. Die Lösung wurde weitere 15 min gerührt und die flüchtigen Anteile im Vakuum bei 70 °C abgezogen. Nach dem Abkühlen verfestigte sich der Rückstand. Er wurde abfiltriert und nach dem Trocknen an Luft ergab er 69,3 g (76,9 %) eines weißen Feststoffes mit dem Schmelzpunkt 69,5-71,5 °C

25 3. Herstellung von

A. Methyl[1-[(2-Phenoxyethyl)amino]propyliden]-hydrazincarboxylat-Hydrochlorid (II)

30 Zu einer Lösung von N-(2-Phenoxyethyl)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 Röhren Phosgen (57,4 g, 0,58 Mol) zugesetzt, wobei die Temperatur 25 °C nicht überstieg. Die Reaktionslösung wurde dann weitere 2,5 h bei 25 °C gerührt. Eine Lösung von Methylcarbazat (52,5 g, 0,58 Mol) in 500 ml Methylenchlorid wurde mit 25 g eines Molekularsiebs 15 min gerührt und die Lösung dann abfiltriert. Das Filtrat wurde unter N₂ während eines Zeitraumes von 0,5 h zu der Amid-Phosgen-Lösung unter Kühlung auf 15-20 °C zugesetzt. Es bildete sich ein voluminöser Niederschlag und die Mischung wurde bei 25 °C unter Stickstoff weiter gerührt. Nach insgesamt 16 stündigem Röhren wurde die Mischung abfiltriert und der Feststoff gewonnen. Der Feststoff wurde dann 15 min 750 ml Methylenchlorid gerührt, neuerlich abfiltriert und dann 2 h im Vakuum bei 65 °C getrocknet, wodurch 135 g (77 %) eines weißen Feststoffs mit dem Schmelzpunkt 150-154 °C erhalten wurden. Die Umkristallisation des Produkts aus Isopropanol ergab ein analytisch reines Material mit dem Schmelzpunkt 157-159 °C.

40 Analyse: Ber. für C₁₃H₁₉N₃O₃ · HCl: C, 51,74; H, 6,68; N, 13,92; Cl, 11,75.

Gef.: C, 51,73; H, 6,76; N, 13,94; Cl, 11,78.

45 NMR (DMSO-d₆): 1,15 (3,t [7,5 Hz]); 1,28 (3,t [7,5 Hz]); 2,74 (2,m); 3,66 (3,s); 3,70 (3,s); 3,81 (2,m); 4,19 (2,m); 6,98 (3,m); 7,31 (2,m); 9,67 (3,dt [6,8 Hz]); 10,04 (3,bs); 10,40 (3,bs); 10,90 (3,bs); 11,72 (3,bs).

IR (KBr): 695, 755, 1250, 1270, 1500, 1585, 1600, 1670, 1745, und 2900 cm⁻¹.

Durch geeignete Abwandlung des obigen Verfahrens (A) kann Thionylchlorid, Thionylbromid, Dimethylsulfat oder ein anderes amidaktivierendes Reagens anstelle von Phosgen eingesetzt werden. Es kann auch ein geringfügig abgewandeltes Verfahren (B) verwendet werden.

50 B. Methyl-[1-[(2-Phenylethyl)amino]propyliden]-hydrazincarboxylat (II) in Basenform

Zu einer Lösung von N-(2-Phenoxyethyl)propionamid (IV, 100,0 g, 0,518 Mol) in 200 ml Methylenchlorid wurde unter Röhren und Stickstoffatmosphäre Phosphoroxychlorid (53,0 g, 0,346 Mol) langsam zugesetzt. Diese Lösung wurde 4 h gerührt und dann eine Lösung (getrocknet über Molekularsieb 4A) von Methylcarbazat (46,4 g, 0,518 Mol) in 600 ml Methylenchlorid unter Röhren während eines Zeitraums von 0,5 h zugesetzt. Die entstehende Mischung wurde gerührt und unter geringem Rückfluß und unter Stickstoff 18 h erhitzt. Die Mischung wurde dann mit 0,1 l

AT 395 712 B

Eiswasser gerührt. Die Schichten wurden getrennt und die wässrige Schicht mit weiteren 200 ml Methylenchlorid extrahiert. Die wässrige Schicht wurde mit wässrigem Natriumhydroxid alkalisch (pH 12) gemacht. Der entstehende Niederschlag der freien Base (II), der durch Filtrat isoliert wurde, wurde mit Wasser gewaschen und an Luft getrocknet. Es ergaben sich 65,8 g des Produkts mit einem Schmelzpunkt von 97-99 °C.

5

Analyse: Ber. für $C_{13}H_{19}N_3O_3$: C: 58,85; H: 7,22; N: 15,84.
Gef.: C: 59,02; H: 7,24; N: 15,92.

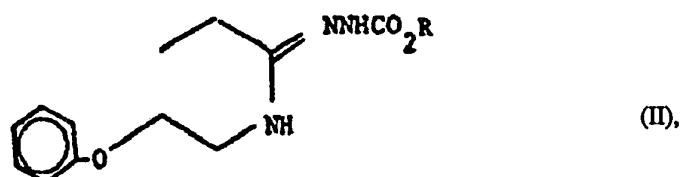
10

PATENTANSPRÜCHE

15

1. Verfahren zur Herstellung von neuen Alkyl[1-[(2-phenoxyethyl)amino]propyliden]hydrazincarboxylaten der allgemeinen Formel

20



25

worin R für eine (C_1 - C_4)-Alkylgruppe steht,
30 in Form eines Säureadditionssalzes oder in Form der freien Base, dadurch gekennzeichnet, daß man

1) Phenol mit 2-Ethyl-2-oxazolin der Formel

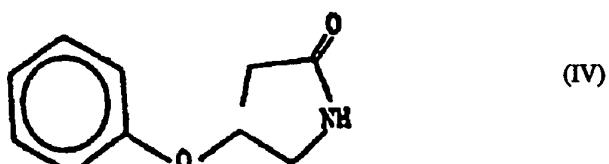
35



40

zu N-(2-Phenoxyethyl)propionamid der Formel

45



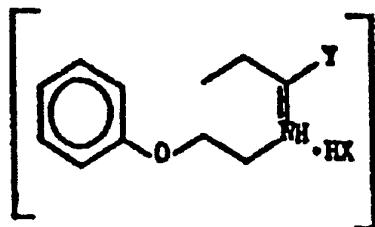
50

umsetzt,

55

2) durch Aktivierung der funktionellen Amidgruppe der Verbindung IV durch Reaktion der Verbindung IV mit einem amidaktivierenden Reagens, vorzugsweise mit Thionylchlorid, Thionylbromid, Phosphoroxychlorid, Phosgen oder Dimethylsulfat, ein Imidoylhalogenid oder einen Imidoylester der Formel

5



(VI),

10

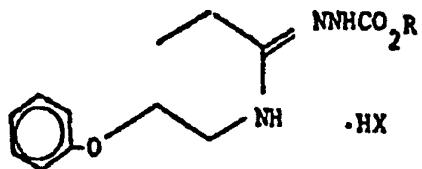
in welcher X für Chlor, Brom oder SO_4 und Y für Chlor, Brom oder den Rest -OR mit R gleich $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl steht, herstellt, und

15

3) durch Umsetzung des Produkts von Stufe 2) - ohne Isolierung desselben - mit einem Carbazatester der Formel $\text{H}_2\text{NNHCO}_2\text{R}$ das Alkyl[1-[(2-phenoxyäthyl)amino]propyliden]-hydrazincarboxylat-Säureadditionssalz der Formel

20

25



(II),

30

worin R die oben genannte Bedeutung hat und X für ein Anion steht, das im allgemeinen dem Anion des amidaktivierenden Reagens von Stufe 2) entspricht, herstellt, worauf gegebenenfalls das erhaltene Säureadditions-salz in die freie Base oder gewünschtenfalls in ein anderes Säureadditionssalz übergeführt wird.

35

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß zur Amidaktivierung in Stufe 2) Phosgen eingesetzt wird.

40

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß zur Amidaktivierung in Stufe 2) Phosphoroxychlorid eingesetzt wird.

45

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß als Carbazatester in Stufe 3) der Methylester eingesetzt wird.

50

55