



(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 148420 B

DIREKTORATET FOR  
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

---

(21) Patentansøgning nr.: 0591/81

(51) Int.Cl.⁴: C 07 D 491/056

(22) Indleveringsdag: 12 feb 1981

(24) Løbedag: 27 sep 1976

(41) Alm. tilgængelig: 12 feb 1981

(44) Fremlagt: 01 jul 1985

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stamansøgning nr.: 4341/76

(30) Prioritet: 03 okt 1975 US 619302

(71) Ansøger: \*PFIZER INC.; New York, US.

(72) Opfinder: Ronnie D. \*Carroll; US, James Ray \*Tretter; US, Bernard Shields \*Moore; US.

(74) Fuldmægtig: Patentbureauet Hofman-Bang & Boutard

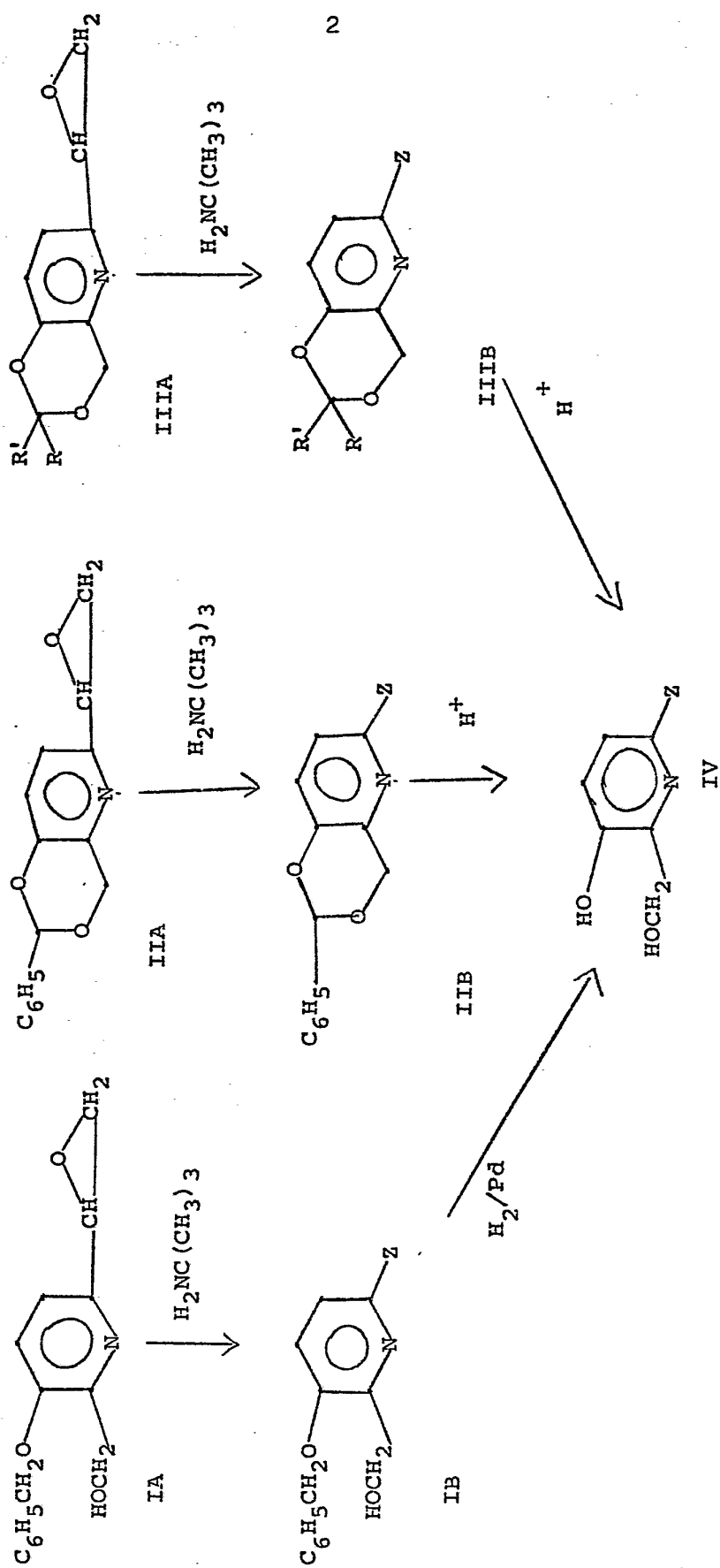
---

(54) Maleinsyresalt af 2-phenyl-6-(1-hydroxy-2-t-butylaminoethyl-4H-pyrido(3,2-d)-1,3-dioxin til anvendelse som mellemprodukt ved fremstilling af 2-hydroxymethyl-3-hydroxy-6-(1-hydroxy-2-t-butylaminoethyl)pyridin

LK 148420 B

Opfindelsen angår det hidtil ukendte maleinsyresalt af 2-phenyl-6-(1-hydroxy-2-t-butylaminoethyl)-4H-pyrido [3,2-d]-1,3-dioxin til anvendelse som mellemprodukt ved fremgangsmåden ifølge patent nr. 147 049 til fremstilling af 2-hydroxymethyl-3-hydroxy-6-(1-hydroxy-2-t-butylaminoethyl)pyridin eller dets dihydrochlorid.

I belgisk patentskrift nr. 823 616 beskrives fremstillingen af 2-hydroxymethyl-3-hydroxy-6-(1-hydroxy-2-t-butylaminoethyl)pyridin (formel IV), en kendt bronchodilatator, ved de følgende tre beslægtede reaktionsfølger:



I de ovenstående formler betyder R og R' hver for sig phenyl eller methyl, og Z betyder  $-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ .

Reaktionsfølgen IA  $\longrightarrow$  IB  $\longrightarrow$  IV giver gode udbytter af slutproduktet (IV), men lider af den økonomiske ulempe, at den kræver katalytisk hydrogenering til fjernelse af benzylgruppen. Endvidere kræver fremstillingen af udgangs-benzyletheren (IA) benzylbromid, et ret dyrt stof, som reaktant.

Reaktionsfølgen IIIA  $\longrightarrow$  IIIB  $\longrightarrow$  IV er mindre tiltrækkende ud fra et økonomisk synspunkt end reaktionsfølgen IIA  $\longrightarrow$  IIB  $\longrightarrow$  IV på grund af de relativt høje omkostninger forbundet ved fremstillingen af reaktanten IIIA.

Reaktionsfølgen IIA  $\longrightarrow$  IIB  $\longrightarrow$  IV er fri for de ovennævnte ulemper. Imidlertid medfører den ved drift i stor målestok, ligesom de to andre reaktionsfølger, dannelse af farvede urenheder i amineringstrinnet. I reaktionsfølgen IIA  $\longrightarrow$  IIB  $\longrightarrow$  IV skader disse urenheder isoleringen, udvindingen og rensningen af mellemproduktet IIB og slutproduktet IV. Urenhederne viser sig i det mindste delvis at stamme fra tilstedeværelsen af iodid, indført via trimethylsulfoniumiodid ved fremstillingen af epoxiderne (IA, IIA, IIIA).

Fremgangsmåden ifølge patent nr. 147 049 er en modifikation af reaktionsfølgen IIA  $\longrightarrow$  IIB  $\longrightarrow$  IV som beskrevet i belgisk patentskrift nr. 823 616, hvorved der opnås en væsentlig forbedring i udbytte og renhed ved fremstilling i stor målestok af slutproduktet 2-hydroxymethyl-3-hydroxy-6-(1-hydroxy-2-t-butylaminoethyl)pyridin (formel IV). Der opnås også en forøget økonomisk fordel ved denne vej i forhold til de to andre veje, som er beskrevet i det ovennævnte patentskrift. Fremgangsmåden bygger på en omdannelse af acetalaminen, 2-phenyl-6-(1-hydroxy-2-t-butylaminoethyl)-4H-pyrido [3,2-d]-1,3-dioxin (IIB), til dens maleatsalt før dens omdannelse, ved behandling med syre, til 2-hydroxymethyl-3-hydroxy-6-(1-hydroxy-2-t-butylaminoethyl)pyridin.

Omdannelsen af acetalamin (IIB) til dens maleatsalt udføres ved at omsætte den i ethylacetatopløsning med en opløsning af maleinsyre i ethylacetat. Molforholdet mellem acetalamin og maleinsyre skal være mindst omkring 1:1. I praksis anvendes almindeligvis molforhold mellem acetalamin og maleinsyre på fra omkring 1:1 til omkring 1:1,5. Mængder af maleinsyre på mere end 1,5 mol pr. mol acetalamin giver anledning til udskillelse af overskud af maleinsyre sammen med det ønskede maleatsalt og anvendes derfor ikke. Et gunstigt forhold mellem acetalamin og maleinsyre er 1:1,2, da det giver tilfredsstillende udbytter af maleatsalt med høj kvalitet.

Det er muligt at anvende rå acetalepoxid, 2-phenyl-4H-pyridin [3,2-d]-1,3-dioxin-6-epoxyethan (IIA), ved den samlede proces i stor målestok til fremstilling af slutproduktet (IV). Herved opnås større økonomisk fordel i forhold til de andre fremgangsmåder, idet ifølge belgisk patentskrift nr. 823 616, ikke blot ved at eliminere behovet for at rense acetalepoxidet, men også ved at give en acetalamin med højere renhed og i større udbytte.

En lang række opløsningsmidler kan anvendes ved fremstillingen af maleatsaltet. Blandt anvendelige opløsningsmidler kan nævnes ethylacetat, ethylpropionat, propylacetat, acetoneitril, methanol og ethanol. Blandt de ovennævnte opløsningsmidler foretrækkes ethylacetat, da det giver maleatsaltet i krystallinsk form af høj kvalitet og i tilfredsstillende udbytte.

Dannelsen af maleatsaltet kan gennemføres i et bredt temperatur-område, f.eks. fra omkring 20°C til kogepunktet for opløsningsmidlet, f.eks. ethylacetat. Det foretrukne temperaturområde er fra omkring 30°C til omkring 50°C. I praksis anvendes oftest en temperatur på fra omkring 35°C til omkring 42°C, da den muliggør anvendelsen af homogene opløsninger og hensigtsmæssige volumener af opløsningsmiddel og giver optimalt udbytte og kvalitet af produktet.

Det således fremstillede maleatsalt kan anvendes som det er til fremstilling af 2-hydroxymethyl-3-hydroxy-6-(1-hydroxy-2-t-butylaminoethyl)pyridin. Det kan om ønsket renses ved opløsning i varmt methanol og affarvning af opløsningen. Fjernelse af methanolopløsningsmidlet og tilsætning af ethylacetat til remanensen giver det rene maleatsalt.

**POOR QUALITY**

Slutproduktet, 2-hydroxymethyl-3-hydroxy-6-(1-hydroxy-2-t-butylaminoethyl)pyridin, anvendes almindeligvis som dihydrochlorid-saltet. Omdannelsen af acetalamin-maleatet til dihydrochlorid-saltet af slutproduktet (IV) gennemføres let ved omsætning af maleatsaltet med et overskud af hydrogenchlorid. En foretrukken procedure består i at sætte acetalamin-maleatet til methanolisk hydrogenchlorid i et molært forhold mellem maleatsalt og HCl på fra omkring 1:3 til omkring 1:6, og mest ønskeligt omkring 1:4, ved en temperatur på fra omkring 20 til omkring 25°C. Der anvendes fra omkring 2 til omkring 3 l methanol pr. mol maleatsalt. Blandingen omrøres, indtil omdannelsen er fuldstændig, ca. 2 timer, og koncentrerer derpå under formindsket tryk, f.eks. til omkring 1/4 af dens oprindelige volumen, og det resulterende koncentrat fortyndes med et stort volumen acetone. Dihydrochlorid-saltet af slutproduktet fælder ud, og efter granulering ved omkring 25°C i 0,5 - 1,0 time udvindes det ved filtrering eller andre egnede midler.

#### EKSEMPEL 1

2-Phenyl-6-(1-hydroxy-2-t-butylaminoethyl)-4H-pyrido[3,2-d]-1,3-dioxin-maleat (ud fra rået acetalalepoxid)

En trykreaktor skylles med nitrogen og påfyldes 2-phenyl-4H-pyrido-[3,2-d]-1,3-dioxin-6-epoxyethan (12,672 kg, 49,6 mol) og t-butylamin (59,2 kg, 810 mol). Reaktoren sættes derpå under et tryk på 2,1 kp/cm<sup>2</sup> med nitrogen og opvarmes og omrøres ved 80°C i 28 timer. Reaktoren afkøles derpå til 20°C og får lov at stå natten over. Reaktionsblandingen koncentrerer under formindsket tryk til omkring 25 l. Der sættes 95 l benzen til det olieagtige koncentrat, og den resulterende opløsning koncentrerer til omkring 25 - 30 l under formindsket tryk. Derpå sættes en anden mængde benzen på 95 l til koncentratet, og opløsningen koncentrerer til omkring 25 l. Til remanensen af acetalaminen, en tyk opslæmning, sættes 45 l ethylacetat, og blandingen opvarmes til 40°C for at opløse opslæmningen. En opløsning af 7,0 kg (60 mol) maleinsyre i 135 l ethylacetat ved 40°C sættes til acetalaminopløsningen for at ud-

**POOR QUALITY**

fælde det krystallinske maleatsalt. Blandingen omrøres i 1 time og afkøles derpå til 25°C. Efter omrøring ved 25°C i 1 time udvindes det krystallinske maleatsalt ved filtrering, vaskes med ethylacetat (60 l) og tørres. Udbytte 13,3 kg (60,0%); smp. 192-195°C (dek.).

Det renses ved opløsning i methanol (20 l) ved 50°C og affarvning af opløsningen med aktivkul. Koncentrering af den affarvede opløsning, inklusive 38 l methanol-vaskeopløsning fra vaskningen af kulfilterkagen, til et lille volumen efterfulgt af tilsætning af ethylacetat (200 l) udfælder det rene salt. Det frafiltreres, vaskes med diethylacetat og tørres; smp. 195-196,5°C; udbytte 12,3 kg.

Analyse: beregnet for  $C_{23}H_{28}N_2O_7$ : C 62,15; H 6,35; N 6,30%  
 Fundet: C 62,21; H 6,32; N 6,38%

#### EKSEMPEL 2

2-Phenyl-6-(1-hydroxy-2-t-butylaminoethyl)-4H-pyrido[3,2-d]-1,3-dioxin-maleat (ud fra rått acetal-epoxid)

En trykreaktor skylles med nitrogen og påfyldes 2-phenyl-4H-pyrido[3,2-d]-1,3-dioxin-6-epoxyethan (13,53 kg, 53 mol) og t-butylamin (62,7 kg, 859 mol). Reaktoren sættes derpå under et tryk på 2,1 kp/cm<sup>2</sup> med nitrogen og opvarmes og omrøres ved 80°C i 28 timer. Reaktoren afkøles derpå til 10°C og får lov at stå natten over. Reaktionsblandingen koncentrerer under formindsket tryk til omkring 38 l. Der sættes 102 l benzen til det olieagtige koncentrat, og den resulterende opløsning koncentrerer til omkring 30-35 l under formindsket tryk. En anden mængde benzen på 102 l sættes til koncentratet, og opløsningen koncentrerer til omkring 25 l. Til remanensen af acetalamin, en tyk opslæmning, sættes 57 l ethylacetat, og blandingen opvarmes til 40°C for at opløse opslæmningen. En opløsning af 7,424 kg (64 mol) maleinsyre i 144 l ethylacetat ved 40°C sættes til acetalamin-opløsningen for at udfælde det krystallinske maleatsalt. Blandingen omrøres i 1 time

og afkøles derpå til 25 °C. Efter omrøring ved 25 °C i 1 time udvindes det krystallinske maleatsalt ved filtrering, vaskes med ethylacetat (60 l) og tørres; udbytte 16,1 kg (68,3%), smp. 176-180 °C (dek.).

### EKSEMPEL 3

Fremstilling af slutproduktet, 2-hydroxymethyl-3-hydroxy-6-(1-hydroxy-2-t-butylaminoethyl)pyridin-dihydrochlorid (ud fra maleatsalt af acetal-amin)

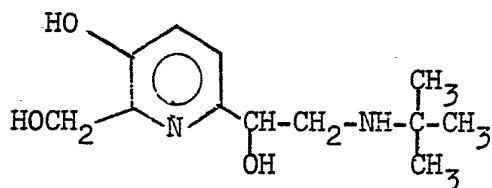
---

Til en opløsning af hydrogenchloridgas (620 g, 17 mol) i methanol (11,3 l) ved 20°C sættes under omrøring 2-phenyl-6-(1-hydroxy-2-t-butylaminoethyl)-4H-pyrido[3,2-d]-1,3-dioxin-maleat (1880 g 4,24 mol) i løbet af 5 min. Den resulterende opløsning omrøres derpå i 2 timer ved 20-25°C og koncentrerer derpå under formindsket tryk til et volumen på omkring 3 l. Der sættes 16 l acetone til koncentratet, og det resulterende bundfald granuleres ved 25°C i 1/2 time. Det hvide krystallinske faste stof skilles fra ved filtrering og vaskes med acetone (4 l). Udbytte kvantitativt; smp. 183-187°C (dek.).

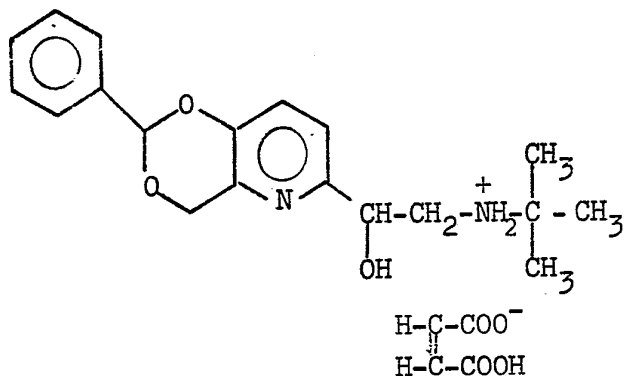
P a t e n t k r a v :

-----

Maleinsyreadditionssalt af 2-phenyl-6-(1-hydroxy-2-t-butylaminoethyl)-4H-pyrido[3,2-d]-1,3-dioxin til anvendelse som mellemprodukt ved fremgangsmåden ifølge patent nr. 147 049 til fremstilling af 2-hydroxymethyl-3-hydroxy-6-(1-hydroxy-2-t-butylaminoethyl)-pyridin med formlen



eller dets dihydrochloridsalt, k e n d e t e g n e t ved, at det har formlen



Fremdragne publikationer:

-----