

**NORGE**



**STYRET  
FOR DET INDUSTRIELLE  
RETTSVERN**

**Utlegningssskrift nr. 125588**

Int. Cl. C 07 c 93/14 Kl. 12q-32/21

|                                            |                                 |            |
|--------------------------------------------|---------------------------------|------------|
| Patentsøknad nr. 4909/69                   | Inngitt                         | 12.12.1969 |
| Løpedag 24.7.1969                          |                                 |            |
| Søknaden alment tilgjengelig fra           |                                 | 27.1.1970  |
| Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt |                                 | 2.10.1972  |
| Prioritet begjært fra:                     | 25.7.1968 Canada,<br>nr. 26 019 |            |
| Avdelt fra søknad nr. 3058/69              |                                 |            |

---

Merck & Co., Inc.,  
126 East Lincoln Avenue, Rahway, N.J., USA.

Oppfinner: Walfred Spencer Saari, Wagon Wheel Lane,  
Lansdale, Pa., USA.

Fullmektig: Siv.ing. Erling Quande.

Analogifremgangsmåte ved fremstilling av  
terapeutisk aktive benzylalkoholderivater.

Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte ved fremstilling av etherderivater av erythro-m-hydroxy- $\alpha$ -(1-aminoethyl)-benzylalkohol som er praktisk talt fri for forurensning av de tilsvarende threo-isomere.

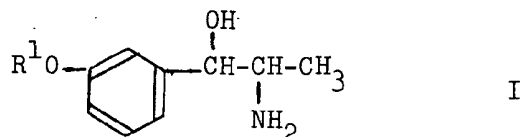
Det har vist seg at visse etherderivater av m-hydroxy- $\alpha$ -(1-aminoethyl)-benzylalkohol er nyttige som anti-hypertensive midler og er overlegne over det tidligere kjente middel, metaraminol, (-)-erythro-m-hydroxy- $\alpha$ -(1-aminoethyl)-benzylalkohol, for behandling av hypertensjon fordi foreliggende fremgangsmåteforbindelser ikke gir akutte kardiovaskulære virkninger som økning i blodtrykk og hjertehastighet.

Forbindelsene som har vist seg mest virksomme til å redusere hypertensjon uten å bevirke først en økning i blodtrykk eller hjertehastighet, er etherderivatene av metaraminol, dvs. de venstredreie-ende former av erythro-isomerene. Følgelig er det ønskelig å anvende erythro-formen av forbindelsene, enten som den racemiske blanding eller som den praktisk talt rene venstredreieende isomer. De fleste fremgangsmåter for å syntetisere slike forbindelser er imidlertid ikke stereospesifikke og gir en blanding av threo- og erythro-isomerene.

Den absolutte konfigurasjon av optisk aktive forbindelser kan beskrives ved å anvende "rekkefølgerregelen" ("sequence rule"). Ved denne metode blir de fire grupper som er bundet til et asymmetrisk karbonatom,  $C_{abcd}$ , tildelt prioriteter og ordnet i rekkefølge slik at de stereokjemiske symboler R eller S kan bestemmes. Når det asymmetriske karbonatom sees fra den side som er fjernest fra gruppen med lavest prioritet, d, og der gås fra a til b til c, tegnes enten en retning med urviseren eller mot urviseren. Hvis retningen er med urviseren, anvendes symbolet R for å betegne stereokjemien ved dette asymmetriske karbonatom. Hvis den er mot urviseren, anvendes symbolet S. Når molekylet inneholder mere enn ett asymmetrisk senter, anvendes metoden på begge, og stereokjemien uttrykkes som en rekke av R og S symboler. For stereoisomeridentifikasjon blir det hydroxylbærende karbonatom i sidekjeden betegnet som 1, og det aminobærende karbonatom betegnet som 2. Erythro-konfigurasjonen av foreliggende forbindelser er de som betegnes som enten (1R,2S) eller (1S,2R), idet førstnevnte er den venstredreieende isomer, og sistnevnte er den høyredreieende isomer.

Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte ved fremstilling av erythro-isomerene av etherer av  $\alpha$ -(1-aminoethyl)-benzylalkoholer med liten eller ingen forurensning med den tilsvarende threo-isomer. Oppfinnelsen forenkler derfor sterkt fremstillingen av praktisk talt ren erythro-isomer, og man unngår tap av store mengder av reaktanter som ellers ville bli omdannet til den mindre aktive og mindre nyttige threo-form.

Etherforbindelsene som fremstilles ved foreliggende fremgangsmåte, har formelen:

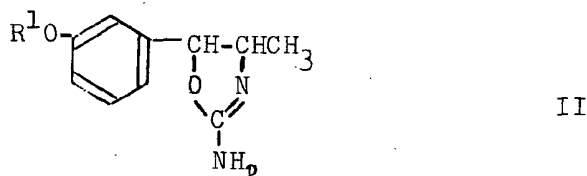


hvor  $R^1$  er m-halogenbenzyl eller p-halogenbenzyl, og fortrinnsvis m-klorbenzyl, p-klorbenzyl eller m-fluorbenzyl, og forbindelsene har erythro konfigurasjon.

Som nevnt er de foretrukne forbindelser de som foreligger i den venstredreieende form av erythro konfigurasjonen, og har den 1R,2S absolute konfigurasjon. Disse anti-hypertensive forbindelser fremstilt ved foreliggende fremgangsmåte administreres typisk i kombinasjon med en bærer som kan være et fast materiale eller en steril parenteral væske. Preparatet kan ta form av tabletter, pulvere, kapsler eller andre doseringsformer særlig nyttige ved oral inntagelse. Flytende fortynningsmidler anvendes i steril tilstand ved parenteral anvendelse. I alminnelighet gies fremgangsmåteforbindelsene til pasientene i doser på 5 - 500 mg pr. dag, særlig i oppdelte doser.

En undersøkelse av fremgangsmåteforbindelsenes terapeutiske aktivitet er beskrevet i J. Med. Chem. 13, (1970), s. 1057-61, hvorav det fremgår at de har metaraminol aktivitet uten noen pressorvirkning.

Forbindelsene av formel I fremstilles ifølge oppfinnelsen ved at et cis-oxazolin av formelen:



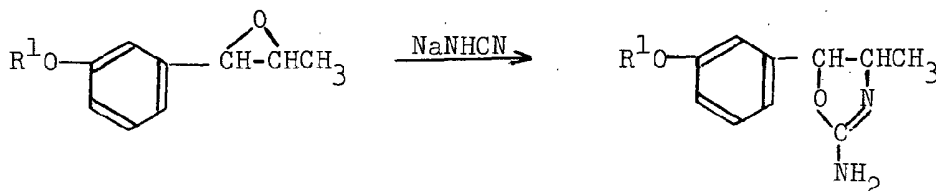
hvor  $R^1$  er som ovenfor angitt, hydrolyseres, og den erholdte forbindelse eventuelt overføres til et salt derav på i og for seg kjent vis.

Denne fremgangsmåte utgjør siste trinn i den ene av de to fremgangsmåter som er gjenstand for norsk patentansökning 3058/69.

Utgangsmaterialene kan fremstilles ved å omsette en ether av trans-1-[m-hydroxyfenyl]-1,2-epoxypropan med alkalimetallcyanamider som natriumcyanamid. Alkalimetallcyanamidene reagerer under dannelsen av et cis-2-amino-2-oxazolin-derivat i henhold til ligningen:

125588

4



og cis-2-amino-2-oxazolinet hydrolyseres så ifølge oppfinnelsen med syre eller base til den ønskede erythro-aminoalkohol.

Reaksjonene av epoxyforbindelsene med alkalimetallcyanamidet utføres fortrinnsvis i et inert oppløsningsmiddel som en lavere alkanol, dimethylsulfoxyd, dimethylformamid, dimethoxyethan, tetrahydrofuran, dioxan, etc. Reaksjonstemperaturene kan variere fra ca. 0°C til kokepunktet for oppløsningsmidlet, og vil fortrinnsvis være i området fra 50°C til 150°C. Passende reaksjonstrykk er i området fra ca. atmosfæretrykk opp til ca. 3,5 kg/cm<sup>2</sup>. Høyere trykk er av og til nyttige når gassformige eller lavtkokende reaktanter anvendes.

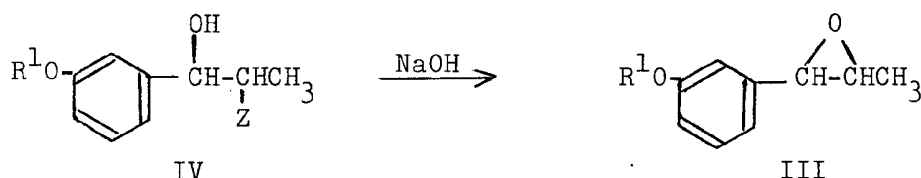
I reaksjonen anvendes alkalimetallcyanamidet fortrinnsvis i overskudd over den teoretiske mengde.

Det er en særlig fordel ved foreliggende fremgangsmåte at det dannede produkt er nesten fullstendig i erythro-konfigurasjonen med liten eller ingen forurensning med den tilsvarende threo-forbindelse. Produktet kan renses ved konvensjonelle metoder, som ved å danne methansulfonat-(mesylat)-saltet av aminet og omkrystallisere fra et passende oppløsningsmiddel. Om ønskes kan aminoalkoholproduktet anvendes som den racemiske blanding, eller blandingen kan spaltes for å få den venstredreie isomer i praktisk talt ren form. En hvilken som helst alminnelig metode for å spalte aminer, særlig metoden med å danne et optisk aktivt salt under anvendelse av optisk aktive syrer som optisk aktiv vinsyre, dibenzoylvinsyre, kamfersulfonsyre eller mandelsyre, og skille de diastereoisomere salter fulgt av regenerering av den optisk aktive base, kan anvendes. Andre spaltningsmetoder som spontan spaltning eller spaltning ved enzymatiske midler, er like anvendbare og kan også anvendes for å isolere erythro-enantiomorfene fra de racemiske blandinger.

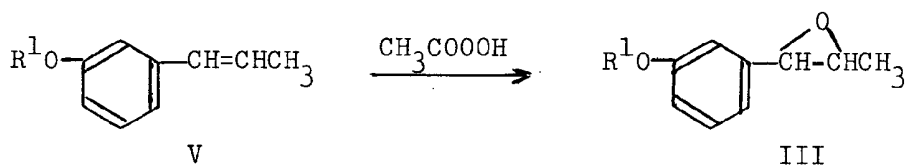
I visse tilfelle er det ønskelig å fremstille derivater av erythro-α-(1-aminoethyl)-benzylalkoholproduktene. Eksempelvis er salter som mesylat-, hydroklorid-, hydrogenmaleat- og hydrogentartratsaltene nyttige både terapeutisk og til rensning av forbind-

elsene ved omkrystallisasjon. Disse salter fremstilles lett ved å behandle det frie amin med den ønskede syre i et passende oppløsningsmiddel som en lavere alkanol, og derefter felle saltet ved tilsetning av et ikke-oppløsningsmiddel som ethylether. Om ønskes kan saltene spaltes ved behandling med en base for å regenerere det frie amin.

Trans-epoxyreaktantene som anvendes ved fremstilling av utgangsmaterialet som anvendes ved foreliggende fremgangsmåte, fremstilles bekvemt enten ved å omsette den tilsvarende ether av erythro- $\alpha$ -(1-halogenethyl)-m-hydroxy-benzylalkohol med en sterk base, eller ved å omsette en persyre med den passende ether av m-hydroxy-transpropenylbenzen. Disse reaksjoner illustreres ved ligningene:



hvor  $\text{R}^1$  er som ovenfor angitt, og Z er klor, brom eller jod, og

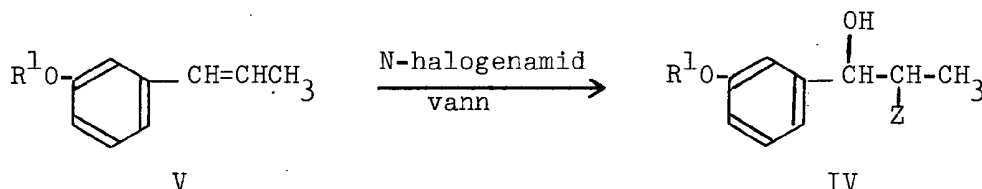


hvor  $\text{R}^1$  er som ovenfor angitt.

Halogenhydrinreaksjonen kan utføres under anvendelse av bromhydrin-, klorhydrin- eller jodhydrinforbindelsen, men fortrinnsvis bromhydrinforbindelsen. En hvilken som helst sterk base kan anvendes, men alkalimetallhydroxydene er særlig egnet. Reaksjonen utføres fortrinnsvis i et inert oppløsningsmiddel som vann eller en lavere alkanol. Temperaturer fra  $0^\circ\text{C}$  opp til kokepunktet for oppløsningsmidlet er passende, og reaksjonen kan bekvemt utføres ved atmosfæretrykk, skjönt høyere eller lavere trykk også kan anvendes. Den foretrukne fremgangsmåte ved fremstilling av erythro-halogenhydrinreaktanten er ved å omsette den tilsvarende trans-propenylbenzenforbindelse med et N-halogenamid i nærvær av vann i henhold til ligningen:

125588

6

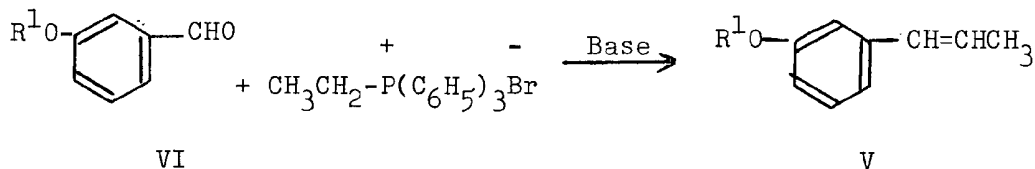


N-halogenamidene som kan anvendes ved denne reaksjon, er forbindelsene som gir positivt halogen. Uttrykket "N-halogenamid" er anvendt generisk for å betegne en N-halogenforbindelse hvori nitrogenatomet er bundet til minst en carbonylgruppe, og innbefatter f.eks. N-klor-, N-brom- og N-jod-derivatene av lavere alkylamider som acetamid, propionamid, etc., såvel som cycliske imider som succinimid og fthalimid. De foretrukne N-halogenamider er N-bromacetamid og N-bromsuccinimid.

Reaksjonen utføres i nærvær av vann. I alminnelighet gjøres dette mest bekvemt ved å utføre reaksjonen i et inert organisk oppløsningsmiddel som er i stand til å oppløse betraktelige mengder vann, som dioxan, tetrahydrofuran eller aceton. Det er ønskelig å anvende et betraktelig overskudd av N-halogenamidet for å bringe utbyttet til et maksimum. Reaksjonstemperaturer fra 0°C til ca. 100°C er passende.

De erholdte produkter er nesten stereokjemisk rene erythro-m-(halogenbenzyloxy)-α-(1-halogenethyl)-benzylalkoholer med bare meget små mengder av den annen stereoisomer, og kan vanligvis anvendes uten ytterligere rensning.

Trans-m-halogenbenzyloxy-propenylbenzenforbindelsene som anvendes ved fremstilling av ovenstående erythro-α-(1-halogenethyl)-benzylalkoholforbindelser fremstilles bekvemt ved å kondensere det tilsvarende m-halogenbenzyloxy-benzaldehyd med et passende trifenylethyl-fosfoniumhalogenid ifølge ligningen:



I ovenstående reaksjon kan konfigurasjonen av den dannede propenylbenzenforbindelse reguleres i stor utstrekning ved valget av den passende base. Når f.eks. en alkyl-lithiumforbindelse som

fenyllithium, anvendes som base, vil produktet bestå av ca. 80% trans-propenylbenzen som lett kan skilles fra den lille mengde cis-isomer.

Reaksjonen utføres fortrinnsvis i et inert ether- eller hydrocarbon-oppløsningsmiddel som benzen, toluen, n-heptan, ethyl-ether, petrolether eller lignende, ved temperaturer i området fra ca. 0°C til ca. 100°C. Trifenylethylfosfonium-jodidet, -bromidet eller -kloridet og basen anvendes i minst den teoretiske mengde og kan anvendes i betraktelig molart overskudd over m-aralkoxybenzaldehydet.

Trans-propenylbenzenforbindelsene kan også omsettes direkte med en persyre, som tidligere nevnt, for å danne de ønskede epoxy-forbindelser. Passende vanlige persyrer innbefatter permaursyre, pereddiksyre, perbenzoesyre og aminoperftalsyre. Persyren anvendes passende i minst den teoretiske mengde, fortrinnsvis i overskudd, og reaksjonen utføres mest bekvemt ved lavere temperaturer, av størrelsesorden 0° - 20°C, i et inert oppløsningsmiddel som et klorert hydrocarbon f.eks. kloroform. Atmosfæretrykk er egnet, skjönt høyere og lavere trykk kan anvendes.

#### Eksempel

Fremstilling av (-)-erythro- $\alpha$ -(1-aminoethyl)-m-(m-klorbenzyloxy)-benzylalkohol

---

#### Fremstilling av utgangsmateriale

##### Trinn a): Fremstilling av m-(m-klorbenzyloxy)-benzaldehyd

En blanding av 36,1 g (0,296 mol) m-hydroxybenzaldehyd, 55,3 g (0,40 mol) vannfritt kaliumcarbonat og 2 g natriumjodid i 200 ml ethanol og 10 ml vann ble oppvarmet til tilbaketilbake under omrøring. 66,6 g (0,32 mol) m-klorbenzylbromid ble tilsatt i løpet av 45 minutter, og blandingen ble omrørt under tilbaketilbake i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble så inndampet under nedsatt trykk, og residuet ble oppløst i 250 ml vann og 250 ml ethylether. Etherskiktet ble fraskilt, vasket etter hverandre med vann, 5%-ig natriumhydroxyd og vann, tørret over vannfritt natriumsulfat, filtrert og inndampet. Destillasjon av residuet gjennom en kort Vigreux-kolonne ga praktisk talt rent m-(m-klorbenzyloxy)-benzaldehyd.

Trinn b): Fremstilling av trans-m-(m-klorbenzyloxy)-propenylbenzen

Til en oppløsning av 0,14 mol fenyllithium i 400 ml tørr ethyl-ether ble tilsatt 52 g (0,14 mol) trifenylethyl-fosfoniumbromid, og den dannede oppløsning ble omrørt i 2 timer ved 25°C. Til denne oppløsning ble langsomt tilsatt en oppløsning av 33,4 g (0,135 mol) m-(m-klorbenzyloxy)-benzaldehyd fra trinn a) i 200 ml tørr ethyl-ether. Etter avsluttet tilsetning ble blandingen oppvarmet under tilbaketrekning og omrøring i 23 timer, filtrert, vasket med vann, tørret og inndampet. Det oljeaktige residuum ble destillert under nedsatt trykk, hvilket ga i det vesentlige ren trans-m-(m-klorbenzyloxy)-propenylbenzen.

Trinn c): Fremstilling av erythro- $\alpha$ -(1-bromethyl)-m-(m-klorbenzyloxy)-benzylalkohol

Til en oppløsning av 12,9 g (0,050 mol) av trans-m-(m-klorbenzyloxy)-propenylbenzenen fra trinn b) i 200 ml aceton og 20 ml vann ble tilsatt i porsjoner 20,7 g (0,150 mol) N-bromacetamid. Blandingen ble omrørt ved 20 - 25°C i 24 timer, derpå oppvarmet til 50°C og holdt ved denne temperatur i 2 timer. Det meste av acetonet ble avdrevet under nedsatt trykk, og residuet ble tatt opp i ethyl-ether. Etherekstraktet ble tørret over vannfritt natriumsulfat, filtrert og inndampet under nedsatt trykk, hvilket ga rå erythro- $\alpha$ -(1-bromethyl)-m-(m-klorbenzyloxy)-benzylalkohol.

Trinn d): Fremstilling av trans-1-[m-(m-klorbenzyloxy)-fenyl]-1,2-epoxypropan

En oppløsning av 0,15 mol kaliumhydroxyd i 75 ml 95%-ig ethanol ble tilsatt til en oppløsning av 35,6 g (0,10 mol) erythro- $\alpha$ -(1-bromethyl)-m-(m-klorbenzyloxy)-benzylalkohol i 200 ml 95%-ig ethanol ved 25°C. Oppløsningen ble omrørt over natten ved værelsetemperatur, 500 ml vann ble tilsatt og oxydet ekstrahert i 3 x 100 ml ethylether. De forenede etherekstrakter ble vasket med vann, tørret over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet hvorved man fikk trans-epoxydet.

Fremstilling av sluttproduktTrinn e): Fremstilling av erythro- $\alpha$ -(1-aminoethyl)-m-(m-klorbenzyloxy)-benzylalkohol

1,28 g (0,020 mol) natriumcyanamid og 2,75 g (0,010 mol) av

trans-1-[m-(m-klorbenzyloxy)-fenyl]-1,2-epoxypropanet fra trinn d) i 100 ml 95%-ig ethanol ble kokt under tilbakesløp i 10 timer. Vann ble tilsatt til den avkjølte oppløsning og cis-2-amino-5-[m-(m-klorbenzyloxy)-fenyl]-4-methyl-2-oxazolin-produktet ble fjernet ved filtrering og tørret ved 50°C i en vakuumovn. Oxazolinet ble blandet med 100 ml 3N saltsyre og omrørt ved 100°C i 2 timer. Opp-løsningen ble inndampet til tørrhet under nedsatt trykk, 50 ml vann ble tilsatt, og oppløsningen ble igjen konsentrert. Hydrolysen ble gjort fullstendig ved tilsetning av 20 ml 10%-ig natriumhydroxyd og 100 ml ethanol og oppvarming under tilbakesløp i 20 timer. Reak-sjonsblandingen ble opparbeidet ved konsentrering, ekstrahering av residuet med ethylacetat og inndampning av ethylacetatekstraktet. Det rå produkt ble overført til mesylatsaltet med en oppløsning av methansulfonsyre i ethanol. Omkrystallisasjon fra ethanol-ether ga det rene mesylatsalt av erythro- $\alpha$ -(1-aminoethyl)-m-(m-klorbenzyl-oxy)-benzylalkohol, som ble spaltet ved behandling med en base for å regenerere det frie amin.

Trinn f): Isolering av (-)-erythro- $\alpha$ -(1-aminoethyl)-m-(m-klor-benzyloxy)-benzylalkohol

2 g (6,85 mmol) av den racemiske erythro-aminoalkohol fra trinn e) i 20 ml methanol ble tilsatt til en oppløsning av 2,7 g (7,0 mmol) (+)-di-p-toluoyl-l-vinsyre i methanol. Tilsetning av ethylacetat og forsiktig avkjøling ga et fast stoff som ble om-krystallisert fra isopropanol eller methanol-ethylacetat til kon-stant smeltepunkt og optisk dreining. Morlutene inneholdende den annen diastereoisomer ble konsentrert hvorved man fikk et fast stoff som ble omkrystallisert på lignende måte.

Det rensede tartratsalt av den venstredreieende aminoalkohol ble suspendert i vann og rystet med en fortynnet natriumhydroxyd-oppløsning og ethylether inntil oppløsning var fullstendig. Ether-skiktet ble vasket med vann, tørret over natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Residuet ble behandlet med ethanolisk methansulfon-syre for å danne mesylatsaltet. Omkrystallisasjon fra ethanol-ether ga det rene mesylatsalt av (-)-erythro- $\alpha$ -(1-aminoethyl)-m-(m-klorbenzyloxy)-benzylalkohol som smeltet under spaltning ved 117 - 120°C,  $[\alpha]_D^{25} = -15,2^\circ$  vann (c, 1,0).

Ved å erstatte methansulfonsyren med en ekvivalent mengde

maleinsyre ble der dannet hydrogenmaleatsaltet av (-)-erythro- $\alpha$ -(1-aminoethyl)-m-(m-klorbenzyloxy)-benzylalkohol som smeltet ved 155,8 - 157,5°C,  $[\alpha]_D^{25} = -21,2^\circ$  methanol (c, 2,0).

På lignende måte anvendes saltsyre for å danne det tilsvarende hydrokloridsalt.

Ved å følge fremgangsmåtene i ovenstående eksempel og ved å anvende den passende m-ethersubstituent istedenfor m-klorbenzyloxy-forbindelsen, fåes følgende forbindelser:

(-)-erythro- $\alpha$ -(1-aminoethyl)-m-(p-klorbenzyloxy)-benzylalkohol-hydrogenmaleatsalt, sm.p. 165,2 - 167,2°C.

$[\alpha]_D^{25} = -19^\circ$  methanol (c, 2,0), analyse: funnet C 58,80;

H 5,34; N 3,38; teoretisk C 58,89; H 5,43; N 3,43.

(-)-erythro- $\alpha$ -(1-aminoethyl)-m-(m-fluorbenzyloxy)-benzylalkohol-hydrogenmaleatsalt, sm.p. 137,0 - 139,5°C.

$[\alpha]_D^{25} = -20,7^\circ$  methanol (c, 2,0), analyse: funnet C 61,34;

H 5,52; N 3,58; teoretisk C 61,37; H 5,66; N 3,57.

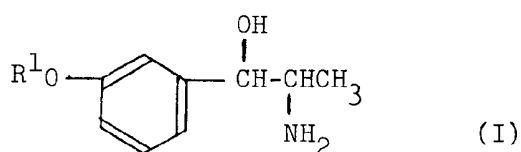
(-)-erythro- $\alpha$ -(1-aminoethyl)-m-(p-klorbenzyloxy)-benzylalkohol-mesylatsalt, sm.p. 193,5 - 195,5°C.

$[\alpha]_D^{25} = -19,5^\circ$  vann (c, 2,0), analyse: funnet C 52,82; H 5,63;

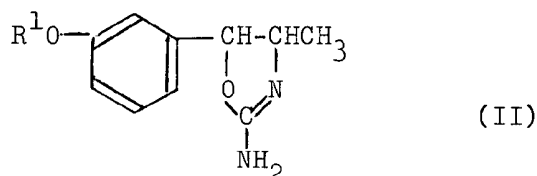
Cl 8,98; teoretisk C 52,64; H 5,72; Cl 9,14.

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser av formelen:



i erythro konfigurasjon, hvor R<sup>1</sup> er m-halogenbenzyl eller p-halogenbenzyl, og salter derav, k a r a k t e r i s e r t v e d a t e t cis-oxazolin av formelen:



hvor R<sup>1</sup> er som ovenfor angitt, hydrolyseres, og den erholdte forbindelse eventuelt overføres til et salt derav på i og for seg kjent vis.

Anførte publikasjoner:

Norsk patent nr. 82.791, 85.062