



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 C 93/06

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENT SCHRIFT** A5

⑪

644 839

⑳① Gesuchsnummer: 8217/80

⑦③ Inhaber:
CIBA-GEIGY AG, Basel

⑳② Anmeldungsdatum: 05.11.1980

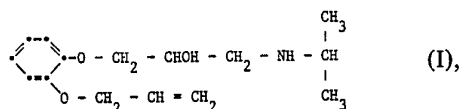
⑳④ Patent erteilt: 31.08.1984

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 31.08.1984

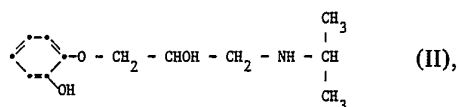
⑦② Erfinder:
Dr. Franz Ostermayer, Riehen
Dr. Dieter Beck, Basel

⑤④ **Verfahren zur Herstellung des 1-(2-Allyloxy-phenoxy)-3-isopropylamino-2-propanols.**

⑤⑦ Nach einem neuen und technisch fortschrittlichen Verfahren werden das bekannte 1-(2-Allyloxyphenoxy)-3-isopropylamino-2-propanol der Formel



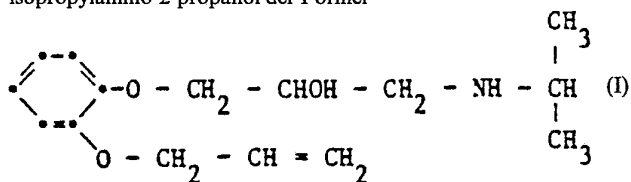
oder Salze davon hergestellt, indem man die Verbindung der Formel



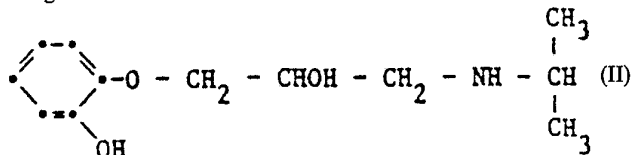
mit einem reaktionsfähigen Ester des Allylalkohols umgesetzt, und wenn erwünscht, die erhaltene freie Verbindung in ein Salz oder ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung oder ein anderes Salz überführt.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung des 1-(2-Allyloxyphenoxy)-3-isopropylamino-2-propanol der Formel



oder Salzen davon, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung der Formel



mit einem reaktionsfähigen Ester des Allylalkohols umsetzt, und, wenn erwünscht, die erhaltene freie Verbindung in ein Salz oder ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung oder ein anderes Salz überführt.

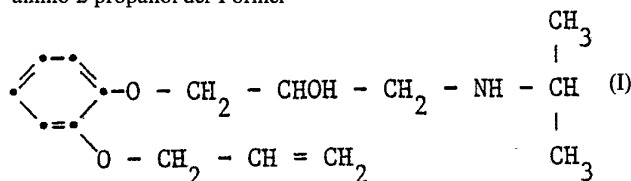
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als reaktionsfähigen Ester des Allylalkohols den mit einer starken anorganischen oder organischen Säure veresterten Allylalkohol verwendet.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man Allylbromid oder Allyljodid, Methansulfonsäureallylester oder p-Toluolsulfonsäureallylester verwendet.

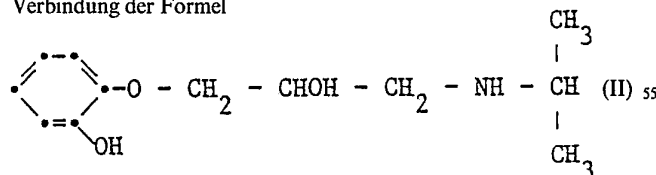
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in einem polaren Lösungsmittel durchführt.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in Gegenwart eines weiteren Lösungsmittels unpolaren Charakters vornimmt.

Die Erfindung betrifft ein neues und technisch fortschrittliches Verfahren zur Herstellung des 1-(2-Allyloxyphenoxy)-3-isopropylamino-2-propanol der Formel



und Salzen davon, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man die Verbindung der Formel



mit einem reaktionsfähigen Ester des Allylalkohols umsetzt, und, wenn erwünscht, die erhaltene freie Verbindung in ein Salz oder ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung oder ein anderes Salz überführt.

Ein reaktionsfähiger Ester des Allylalkohols ist insbesondere der mit einer starken anorganischen oder organischen Säure, vor allem einer Halogenwasserstoffsäure, wie Chlor- Brom- oder Jodwasserstoffsäure, ferner Schwefelsäure oder einer starken organischen Sulfonsäure, wie beispielsweise Benzolsulfonsäure oder Methansulfonsäure veresterte Allylalkohol. Dementsprechend werden als reak-

tionsfähige Ester des Allylalkohols Allylchlorid, insbesondere aber Allylbromid oder Allyljodid, ferner der Methansulfonsäureallylester oder der p-Toluolsulfonsäureallylester genannt.

Salze der Verbindung der Formel I sind in erster Linie Säureadditionssalze, und insbesondere pharmazeutisch verwendbare, nichttoxische Säureadditionssalze mit geeigneten organischen oder anorganischen Säuren. Als solche Säuren seien beispielsweise genannt: Halogenwasserstoff-, Schwefel-, Phosphor-, Salpeter-, Perchlorsäure, aliphatische, alicyclische, aromatische oder heterocyclische Carbon- oder Sulfonsäuren, wie Ameisen-, Essig-, Propion-, Bernstein-, Glykol-, Milch-, Apfel-, Wein-, Zitronen-, Ascorbin-, Malein-, Hydroxymalein- oder Brenztraubensäure; Phenyl-, Benzoe-, p-Aminobenzoe-, Anthranil-, p-Hydroxybenzoe-, Salicyl- oder p-Aminosalicyl-, Embon-, Methansulfon-, Äthansulfon-, Hydroxyäthansulfon-, Äthylensulfonsäure; Halogenbenzolsulfon-, Toluolsulfon-, Naphthalinsulfon- oder Sulfanilsäure; Methionin, Tryptophan, Lysin oder Arginin.

Zweckmässigerweise führt man die Umsetzung in einem Lösungsmittel durch. Als solche kommen polare Verbindungen, z.B. aliphatische oder cycloaliphatische Niederalkanone mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, wie Aceton oder Cyclohexanon, ferner Niederalkane mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen wie Äthanol oder Isopropanol, ferner Sulfolan, oder N-niederalkylierte Fettsäureamide, wobei der Fettsäurerest und der Niederalkylrest jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatome haben, wie z.B. Dimethylform-, N-Methylacet- oder N,N-dimethylacetamid, oder Gemische solcher Lösungsmittel in Betracht.

Gegebenenfalls kann man ein weiteres Lösungsmittel, z.B. ein solches unpolaren, wie etwa aromatischen Charakters, z.B. Benzol oder Chlorbenzol, zufügen.

Sulfonsäureester des Allylalkohols, z.B. solche der angegebenen Art, sind an sich bekannt. Sofern solche Verbindungen neu sind, können sie nach üblichen Methoden, wie z.B. für den Methan- bzw. p-Toluolsulfonsäureester aus „J. Amer. Chem. Soc.“, 47, 521 (1925) bzw. 79, 3474-5 (1957) bekannt ist, erhalten werden.

Gemäss dem erfindungsgemässen Verfahren wird die Verbindung der Formel I in Ausbeuten von mehr als 70% d. Th. und in vorzüglicher Reinheit erhalten. Ausserdem sind die benötigten Ausgangsmaterialien in verhältnismässig einfacher Weise zugänglich und werden in guter, teilweise hervorragender Ausbeute und Reinheit erhalten.

In „Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft“, 13, 246-50 (1880) wird die Umsetzung von o-Aminophenol mit Methyljodid beschrieben, welche nach abwechselnder Zugabe von Methyljodid und Kalilauge schliesslich zum quaternären Methylammoniumsalz des o-Aminophenols führt. Hieraus ist zu folgern, dass nur die primäre Aminogruppe alkyliert, z.B. also in erster Stufe zum sekundären Amin und dieses dann bei weiterer Zugabe von Methyljodid zum tertiären Amin umgesetzt wird, während die phenolische Hydroxygruppe an der Umsetzung nicht beteiligt ist. Aus der D-PS Nr. 233069 ist die Umsetzung von Hydroxy-β-phenyläthylaminen, z.B. des p-, aber auch des o-Hydroxy-β-phenyläthylamins mit Methyljodid bekannt. Nach abwechselnder Zugabe von Methyljodid und Natriumäthylat wird schliesslich das quaternäre o-Methylammoniumsalz des p- bzw. o-Hydroxy-β-phenyläthylamins erhalten. Auch hier findet eine Methylierung lediglich am Stickstoffatom, d.h. zum Beispiel auch die Umsetzung des sekundären Amins mit Methyljodid zum tertiären Amin etc. statt, während die phenolische Hydroxygruppe nicht angegriffen wird. Es wird ferner angegeben, dass ähnlich wie Methylgruppen sich auch andere Radikale in die Aminogruppe des Hydroxy-β-phenyläthylamins einführen lassen.

In der US-PS Nr. 2286678 wird die Umsetzung von p-Aminophenol mit Allylbromid beschrieben. Als Reaktionsprodukte werden sowohl N-Allyl-p-aminophenol als auch N,N-Diallyl-p-aminophenol erhalten, woraus deutlich wird, dass das gebildete N-Allyl-p-aminophenol als sekundäres Amin mit weiterem Allylbromid zur N,N-Diallylverbindung, nicht dagegen zu einer an der phenolischen Hydroxygruppe allylierten Verbindung umgesetzt wird.

Es ist deshalb überraschend, dass nach dem erfindungsgemässen Verfahren ein reaktionsfähiger Ester des Allylalkohols, z.B. Allylbromid, mit der phenolischen Hydroxygruppe der Verbindung der Formel II unter Bildung der Verbindung der Formel I umgesetzt wird. Dieses Ergebnis konnte nach dem erläuterten Stand der Technik nicht erwartet werden und stellt daher, insbesondere aber auch im Hinblick auf die bereits dargelegten guten Ausbeuten, einen überraschenden Befund dar.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung. Temperaturen sind in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel 1:

Eine Lösung von 2,25 g (0,01 M) 1-(2-Hydroxyphenoxy)-3-isopropylamino-2-propanol in 20 ml wasserfreiem Dimethylformamid wird unter Rühren portionenweise mit 0,50 g (0,011 M) Natriumhydridsuspension (55%) versetzt, wobei die Temperatur bis 35° steigt. Nach weiterem Rühren während 30 min werden 0,95 ml (0,011 M) Allylbromid zugetropft und das Reaktionsgemisch eine weitere Stunde bei ca. 25° gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 50 ml Eiswasser gegossen und zweimal mit je 40 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherlösungen werden nacheinander mit 5 ml konz. Natronlauge und 20 ml wässriger gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck eingedampft. Der verbleibende kristalline Rückstand wird aus Ätherpetroläther umkristallisiert und ergibt reines 1-(2-Allyloxyphenoxy)-3-isopropylamino-2-propanol vom Smp. 77-79°; Ausbeute 71% d. Th. Das Hydrochlorid schmilzt bei 107-109°.

Der Ausgangsstoff kann auf folgende Weise hergestellt werden:

a) 300 g Benzkatechinmonobenzyläther werden mit 565 g Epichlorhydrin und 3 ml Piperidin 2 h unter Rückfluss gekocht. Nach dem Eindampfen unter vermindertem Druck erhält man das 1-(2-Benzyloxyphenoxy)-3-chlor-2-propanol als braunes Öl, welches als solches weiterverarbeitet wird.

b) Eine Lösung von 550 g rohem 1-(2-Benzyloxyphenoxy)-3-

chlor-2-propanol in 1200 ml Methanol wird mit 450 g Isopropylamin versetzt. Nach Abklingen der exothermen Reaktion wird die Lösung während 24 h unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen des Reaktionsgemisches, erschöpfendem Extrahieren des Rückstandes mit Äther, Extrahieren der Ätherlösung mit 2-n-Salzsäure, Versetzen des sauren Extraktes mit konz. Natronlauge bis zur bleibenden alkalischen Reaktion, Extrahieren der Lösung mit Äther, Waschen der Ätherlösung mit Wasser, Trocknen über Magnesiumsulfat und Abdampfen des Äthers erhält man rohes 1-(2-Benzyloxyphenoxy)-3-isopropylamino-2-propanol, welches aus Cyclohexan umkristallisiert wird; Smp. 85-87°; Ausbeute 63,5% d. Th.

c) Die Lösung von 302 g 1-(2-Benzyloxyphenoxy)-3-isopropylamino-2-propanol in 3000 ml Methanol wird nach Zugabe von 15 g Palladium-auf-Kohle im Katalysator unter Normalbedingungen hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Wasserstoffmenge wird vom Katalysator abfiltriert, das Filtrat zur Trockne verdampft und der Rückstand aus Benzolpetroläther umkristallisiert, wonach man reines 1-(2-Hydroxyphenoxy)-3-isopropylamino-2-propanol vom Smp. 102-104° erhält; Ausbeute 93% d. Th.

Beispiel 2:

13,6 g Methansulfonsäureallylester werden entsprechend der Arbeitsweise des Beispiels 1 mit 22,5 g 1-(2-Hydroxyphenoxy)-3-isopropylamino-2-propanol umgesetzt. Nach dem Aufarbeiten erhält man 1-(2-Allyloxyphenoxy)-3-isopropylamino-2-propanol als langsam kristallisierendes Öl vom Smp. 75-79°; Ausbeute 71% d. Th.

Beispiel 3:

21,2 g p-Toluolsulfonsäureallylester werden entsprechend Beispiel 1 mit 22,5 g 1-(2-Hydroxyphenoxy)-3-isopropylamino-2-propanol umgesetzt. Nach dem Aufarbeiten erhält man 1-(2-Allyloxyphenoxy)-3-isopropylamino-2-propanol, welches langsam kristallisiert; Ausbeute 75% d. Th.