



Republik
Österreich
Patentamt

(11) Nummer:

392 275 B

(12)

PATENTCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 958/89

(51) Int.Cl.⁵ : C07D 307/20

(22) Anmeldetag: 21. 4.1989

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 8.1990

(45) Ausgabetag: 25. 2.1991

(56) Entgegenhaltungen:

DE-OS2539218 (SANIBB) EP-AS 83335 (ANMELDER)
US-PS4535179 (LAROCHE) CHEM.ABSTR. 86-139445B

(73) Patentinhaber:

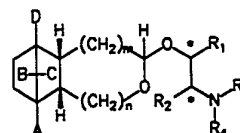
KNOLLMÜLLER MAX DR.
A-1030 WIEN (AT).
NOE CHRISTIAN DR.
A-1130 WIEN (AT).

(72) Erfinder:

KNOLLMÜLLER MAX DR.
WIEN (AT).
NOE CHRISTIAN R. DR.
WIEN (AT).
GÜSTL GEORG DIPL.ING.
MISTELBACH, NIEDERÖSTERREICH (AT).
GÄRTNER PETER DIPL.ING.
WIEN (AT).

(54) ENANTIOMERENREINE VERZWEIGTE 1,2-AMINOALKOHOLE, WELCHE AM SAUERSTOFF ACETALISCH GESCHÜTZT SIND, DEREN HERSTELLUNG UND VERWENDUNG

(57) Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind enantiomerenreine verzweigte 1,2-Aminoalkohole der allgemeinen Formel I, in welcher A, B, C und D Wasserstoff oder eine Methylgruppe in beliebiger Kombination, m und n die Zahlen 0, 1 oder 2 bedeuten, wobei die Summe aus m und n 1 oder 2 sein muß, in welcher R₁ und R₂ = substituiertes oder unsubstituiertes Aryl und substituiertes oder unsubstituiertes Heteroaryl in beliebiger Kombination und R₃ und R₄ verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Acyl, Aryl oder Heteroaryl bedeuten, und welche an den mit * bezeichneten Kohlenstoffen eine erythro-Anordnung aufweisen, sowie das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der obigen Formel dadurch gekennzeichnet, daß man auf die entsprechenden enantiomerenreinen acetalisch geschützten Cyanhydrine hintereinander eine Grignard-Verbindung R₂ MgX, worin R₂ die oben angegebene Bedeutung hat und X = Chlor, Brom oder Jod bedeutet, und ein Hydridreagens und gegebenenfalls ein geeignetes Acylierungs-, Alkylierungs oder Arylierungsmittel einwirken läßt.

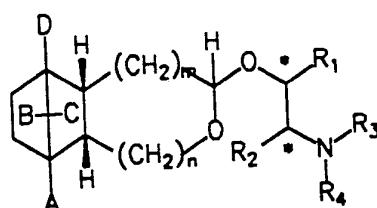


AT 392 275 B

Die Erfindung betrifft enantiomerenreine verzweigte 1,2-Aminoalkohole, welche am Sauerstoff acetalisch geschützt sind, deren Herstellung und Verwendung.

Verzweigte 1,2-Aminoalkohole sind ein Strukturtyp, welcher bei vielen pharmazeutisch wirksamen Verbindungen, z. B. Ephedrin, Isoephedrin u. v. a. auftritt. Durch die Verzweigung weisen diese Verbindungen 2 benachbarte Chiralitätszentren auf, deren relative Anordnung je nach Wirkstoff erythro oder threo konfiguriert ist. Manche Wirkstoffe dieses Strukturtyps werden als Razemate eingesetzt.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind enantiomerenreine verzweigte 1,2-Aminoalkohole, welche am Sauerstoff acetalisch geschützt sind, der allgemeinen Formel

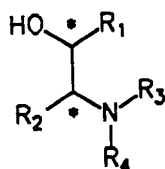


I,

in welcher A, B, C und D Wasserstoff oder eine Methylgruppe in beliebiger Kombination, m und n die Zahlen 0, 1 oder 2 bedeuten, wobei die Summe aus m und n 1 oder 2 sein muß, in welcher R_1 und R_2 = substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl (1 - 10 Kohlenstoffe), substituiertes oder unsubstituiertes Aryl und substituiertes oder unsubstituiertes Heteroaryl in beliebiger Kombination und R_3 und R_4 = H, verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Acyl, Aryl oder Heteroaryl in beliebiger Kombination bedeutet und welches an den mit * bezeichneten Kohlenstoffen eine erythro-Anordnung aufweist.

Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind solche, in welchen das Bicycloheptan-Ringsystem ein Borneanringsystem (A, B, C = Methyl, D = H) ist und n die Zahl 0 bedeutet, da solche Verbindungen sowohl als (R)- als auch als (S)-Enantiomere relativ leicht aus gängigen Naturstoffen (D-Campher, L-Borneol) zugänglich sind.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung enantiomerenreiner verzweigter 1,2-Aminoalkohole der allgemeinen Formel I, welche am Sauerstoff acetalisch geschützt sind, sowie deren Verwendung als lipophiles verzweigtes 1,2-Aminoalkohol-Prodrug, beziehungsweise die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Herstellung enantiomerenreiner verzweigter erythro-1,2-Aminoalkohole, sowie deren Salze der allgemeinen Formel



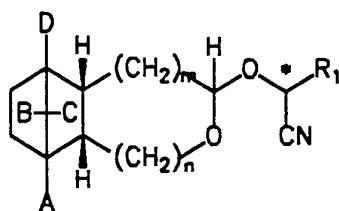
II,

in welcher R_1 , R_2 , R_3 und R_4 = H dieselbe Bedeutung haben, wie in der Verbindung der allgemeinen Formel I und welche an den mit * bezeichneten Kohlenstoffen eine erythro-Anordnung aufweisen.

Die tricyclische acetalische Schutzgruppe ist in EP-0083335 beschrieben. Zur Herstellung der Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel

5

10



III,

15 in der A, B, C, D und R₁ die in Formel I angegebene Bedeutung haben, werden enantiomerenreine oder
 20 razemische Cyanhydrine mit einem in EP-0083335 beschriebenen, enantiomerenreinen, anomer selektiven Lactol
 oder einer seiner Anhydroformen umgesetzt und im Fall der razemischen Cyanhydrine die erhaltenen
 Diastereomeren getrennt.

Die Herstellung der Verbindungen gemäß Formel I erfolgt in einem einstufigen Verfahren, wobei die
 Verbindung der allgemeinen Formel III zunächst mit einer Grignard-Verbindung der allgemeinen Formel



IV,

25

worin R₂ die in Formel I angegebene Bedeutung hat und in der X = Chlor, Brom oder Jod bedeutet, in Gegenwart
 eines für Grignard Reaktionen geeigneten Lösungsmittels, wie Diethylether oder Tetrahydrofuran, etwa bei
 Temperaturen von -20 °C bis +30 °C zur Reaktion gebracht wird und anschließend das Reaktionsgemisch mit
 einem Hydridreagens, vorzugsweise Lithiumaluminiumhydrid zur Reduktion umgesetzt wird.

30 Das Magnesiumatom des bei der Grignard Reaktion gebildete Imin-Magnesiumsalz komplexiert bei dieser
 Reaktion mit dem benachbarten Sauerstoff und schafft so eine Komplexverbindung, welche bei der
 anschließenden Reaktion vom Hydridreagens selektiv von der weniger behinderten Seite angegriffen wird, sodaß
 das erhaltene Reduktionsprodukt an den mit * bezeichneten Kohlenstoffen eine erythro-Anordnung aufweist.
 Geringe Mengen des als Nebenprodukt gebildeten threo-Diastereomeren können vorzugsweise durch
 35 Chromatographie oder Kristallisation abtrennt werden. Die enantiomerenreinen am Sauerstoff acetalisch
 geschützten verzweigten 1,2-Aminoalkohole der allgemeinen Formel I können einfach zur Herstellung
 enantiomerenreiner 1,2-Aminoalkohole der allgemeinen Formel II und gegebenenfalls derer Salze mit starken
 Säuren verwendet werden, indem man die Verbindung der allgemeinen Formel I mit geringfügig mehr als
 äquimolarer Menge starker Säure behandelt, wobei die tricyclische acetalische Schutzgruppe abgespalten wird und
 40 bei nicht neutralisierender Aufarbeitung der 1,2-Aminoalkohol in Form seines Salzes mit der starken Säure
 gewonnen wird. Bei der Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel II kann gegebenenfalls die
 Abtrennung des als Nebenprodukt gebildeten threo-Diastereomeren erst nach Abspaltung der Schutzgruppe,
 vorzugsweise durch Kristallisation, vorgenommen werden.

Die abgespaltene Schutzgruppe kann leicht rückgewonnen und wieder eingesetzt werden. Modifikationen der
 45 Schutzgruppenabspaltung werden in EP 0162235 B1 angegeben.

Beispiele:

50

Beispiel 1:

[2S-(2α(R*,S*),3α,4β,7β,7α)]-α-Methyl-β-[(Octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy]-
 benzoethanamin:

Unter N₂ wurde zu 926 mg Magnesiumspäne in 30 ml wasserfreiem Ether eine Lösung von 5.41 g
 Jodmethan in 20 ml wasserfreiem Ether getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten auf
 55 Rückflußtemperatur gehalten. Die klare Lösung von Methylmagnesiumjodid wurde nun auf 0 °C gekühlt. Bei
 dieser Temperatur wurde eine Lösung von 7.9 g [2S-(2α(R*),3α,4β,7β,7α)]-α-Methyl-β-[(Octahydro-7,8,8-
 trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy]benzoacetnitril (hergestellt nach EP-0083335) in 70 ml
 wasserfreiem Ether zugegeben. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch auf -50 °C
 abgekühlt und 1.45 g Lithiumaluminiumhydrid zugegeben. Nun wurde 15 h gerührt, wobei die Temperatur von
 60 -50 °C auf +10 °C anstieg. Unter Eiskühlung wurde nun mit 50 ml 30 % Natronlauge versetzt. Die wäßrige

Phase wurde abgetrennt und 4mal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet und eingedampft. Nach chromatographischer Reinigung wurden 2.13 g reines Produkt erhalten. Farbloses Öl; $[\alpha]_{D20} = -52.1^\circ$ ($c = 1.17$ in Dichlormethan).

5 Beispiel 2:

$[2S-(2\alpha(R^*,S^*),3\alpha,4\beta,7\beta,7\alpha)]-\alpha-[1-[(\text{Octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl})\text{oxy}]\text{ethyl}]-\text{benzolmethanamin}$:

Unter N_2 wurde zu einer Suspension von 743 mg Magnesiumspänen in 25 ml wasserfreiem Ether eine Lösung von 4.79 g Brombenzol in 25 ml wasserfreiem Ether getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 45 Minuten auf Rückflußtemperatur gehalten. Die klare Lösung von Phenylmagnesiumbromid wurde auf 0°C abgekühlt und bei dieser Temperatur mit einer Lösung von 5.07 g $[2S-(2\alpha(R^*),3\alpha,4\beta,7\beta,7\alpha)]-2-[(\text{Octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl})\text{oxy}]\text{propionitril}$ (hergestellt gemäß allgemeiner Vorschrift in EP 0083335) in 30 ml wasserfreiem Ether versetzt. Nachdem 1 h bei Raumtemperatur gerührt worden war, wurde auf -40°C abgekühlt, 1.3 g Lithiumaluminiumhydrid zugegeben und 17 h gerührt, wobei die Temperatur von -40°C auf $+10^\circ\text{C}$ anstieg. Unter Eiskühlung wurden 100 ml 30 % Natronlauge zugetropft. Die abgetrennte wäßrige Phase wurde mehrmals mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet und eingedampft. Nach chromatographischer Reinigung wurden 5.5 g Produkt eines Produktes mit einem Gehalt an threo-Diastereomer von 7 % erhalten. (Eine vollständige Abtrennung des threo-Diastereomers durch Chromatographie ist möglich.) Farbloses Öl; $[\alpha]_{D20} = -83.8^\circ$ ($c = 1.61$ in Dichlormethan).

20

Beispiel 3:

$[2S-(2\alpha(S^*,R^*),3\alpha,4\beta,7\beta,7\alpha)]-\alpha-[1-[(\text{Octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl})\text{oxy}]\text{ethyl}]-\text{benzolmethanamin}$:

Unter N_2 wurde zu einer Suspension von 740 mg Magnesiumspänen in 30 ml wasserfreiem Ether eine Lösung von 4.76 g Brombenzol in 30 ml wasserfreiem Ether getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 40' auf Rückflußtemperatur gehalten. Zur klaren Lösung von Phenylmagnesiumbromid wurde bei 0°C eine Lösung von 5.0 g $[2S-(2\alpha(S^*),3\alpha,4\beta,7\beta,7\alpha)]-2-[(\text{Octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl})\text{oxy}]\text{propionitril}$ in 25 ml wasserfreiem Ether getropft. Nachdem 1 h bei Raumtemperatur gerührt worden war, wurde auf -50°C abgekühlt und mit 1.3 g Lithiumaluminiumhydrid versetzt. Nun wurde 16 h gerührt, wobei die Temperatur langsam von -50°C auf $+15^\circ\text{C}$ anstieg. Unter Eiskühlung wurden 100 ml 30 % Natronlauge zugetropft. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt und 6mal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet und eingedampft. Man erhält ein Gemisch der beiden Diastereomeren im Verhältnis 5.3:1. Nach chromatographischer Reinigung wurden 4.0 g des erythro-Diastereomers (Verunreinigung durch das threo-Diastereomer < 5 %) erhalten. Farbloses Öl; $[\alpha]_{D20} = -91.4^\circ$ ($c = 2.04$ in Dichlormethan).

35

Beispiel 4:

(+)-Norephedrin:

638 mg $[2S-(2\alpha(R^*,S^*),3\alpha,4\beta,7\beta,7\alpha)]-\alpha\text{-Methyl-}\beta-[(\text{Octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl})\text{oxy}]\text{benzolethanamin}$ wurden in 3 ml Methanol gelöst und mit 10 ml 2N Salzsäure 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet und eingedampft. Dabei wurden 397 mg $[2S-(2\alpha),3\alpha,4\beta,7\beta,7\alpha)]-2\text{-Methoxy-[octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran]}$ erhalten. Die wäßrige Phase wurde mit 30 % Natronlauge alkalisch gemacht, mit Natriumchlorid gesättigt und mit Dichlormethan sorgfältig extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet und eingedampft. Ausbeute: 262 mg $[S-(R^*,S^*)]-\alpha-(1\text{-Aminoethyl})\text{-benzolmethanol}$ ((+)-Norephedrin). Hydrochlorid: $[\alpha]_{D27} = +33.2^\circ$ ($c = 1.2$ in Wasser).

45

Beispiel 5:

Herstellung von [(-)-erythro-Norisoephedrin]

2 g des in Beispiel 2 erhaltenen Produkts (Gehalt > 92 %) wurden in 10 ml Methanol gelöst und mit 30 ml 2N Salzsäure 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde 2mal mit Petrolether/Ether = 1:1 extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet und eingedampft. Es wurden 1.23 g $[2S-(2\alpha),3\alpha,4\beta,7\beta,7\alpha)]-2\text{-Methoxy-[octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran]}$ rückgewonnen. Die wäßrige Phase wurde mit 2N Natronlauge alkalisch gemacht, mit Natriumchlorid gesättigt und sorgfältig mit Dichlormethan extrahiert und eingedampft. Durch Umkristallisation aus Petrolether/Ether = 1:1 konnten 607 mg (66 %) reines $[S-(R^*,S^*)]-\beta\text{-Amino-}\alpha\text{-methyl-benzolethanol}$ [(-)-erythro-Norisoephedrin] erhalten werden.

55

Davon wurden 490 mg in 2 ml wasserfreiem Ethanol gelöst und mit 2 ml absoluter ethanolischer Salzsäure versetzt. Durch Zugabe von 8 ml wasserfreiem Ether wurde das Hydrochlorid gefällt. Ausbeute: 585 mg $[S-(R^*,S^*)]-\beta\text{-Amino-}\alpha\text{-methyl-benzolethanol}$, Hydrochlorid. $[\alpha]_{D25} = -11.0^\circ$ ($c = 0.918$ in Wasser), Schmp. $179-181^\circ\text{C}$.

60

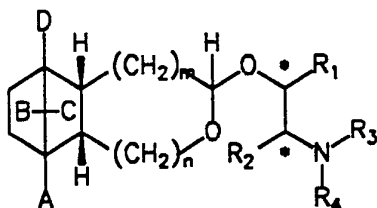
Beispiel 6:

Herstellung von [(+)-erythro-Norisoephedrin]

1.55g des Rohgemisches aus Beispiel 3 (Verhältnis der beiden Diastereomeren = 5.3:1) wurden in 10 ml Methanol gelöst und mit 30 ml 2N Salzsäure 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde 3mal mit Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet und eingedampft. Es wurden 988 mg [2S-(2 α),3 α ,4 β ,7 β ,7 α]-2-Methoxy-[octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran] rückgewonnen. Die wäßrige Phase wurde mit 30 % Natronlauge alkalisch gemacht und sorgfältig mit Dichlormethan extrahiert und eingedampft. Der Rückstand wurde in 3 ml wasserfreiem Ethanol gelöst und mit 3 ml absoluter ethanolischer Salzsäure versetzt. Durch Zugabe von 12 ml wasserfreiem Ether wurde das Hydrochlorid ausgefällt. Durch Umkristallisation aus Ether/Ethanol = 5:1 konnten 281 mg reines [R-(R*,S*)]- β -Amino- α -methyl-benzoethanol Hydrochlorid erhalten werden. $[\alpha]_{D25} = +11^\circ$ (c = 1 in Wasser), Schmp. 180-181 °C.

PATENTANSPRÜCHE

1. Enantiomerenreine verzweigte 1,2-Aminoalkohole, welche acetalisch am Sauerstoff geschützt sind, der allgemeinen Formel

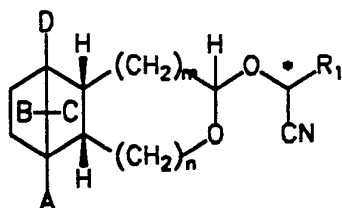


(I),

in welcher A, B, C und D Wasserstoff oder eine Methylgruppe in beliebiger Kombination, m und n die Zahlen 0, 1 oder 2 bedeuten, wobei die Summe aus m und n 1 oder 2 sein muß, in welcher R₁ und R₂ = substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl (1 bis 10 Kohlenstoffe), substituiertes oder unsubstituiertes Aryl und substituiertes oder unsubstituiertes Heteroaryl in beliebiger Kombination und R₃ und R₄ = H, verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Acyl, Aryl oder Heteroaryl bedeutet und welche an den mit * bezeichneten Kohlenstoffen eine erythro-Anordnung aufweisen.

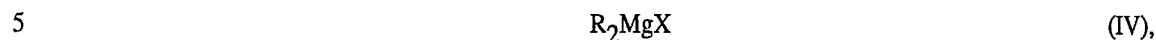
2. Enantiomerenreine verzweigte 1,2-Aminoalkohole der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, welche acetalisch am Sauerstoff geschützt sind, **dadurch gekennzeichnet**, daß A, B und C je eine Methylgruppe und D Wasserstoff bedeutet.

3. Verfahren zur Herstellung enantiomerenreiner verzweigter 1,2-Aminoalkohole, welche acetalisch am Sauerstoff geschützt sind, **dadurch gekennzeichnet**, daß man ein enantiomerenreines acetalisch geschütztes Cyanhydrin der allgemeinen Formel



(III),

in der A, B, C, D und R_1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, zunächst mit einer Grignard-Verbindung der allgemeinen Formel



10 worin R_2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und in der X = Chlor, Brom oder Jod bedeutet und anschließend mit einem Hydridreagens, vorzugsweise Lithiumaluminiumhydrid, umgesetzt und gegebenenfalls das erhaltene Reduktionsprodukt, welches an den mit * bezeichneten Kohlenstoffen eine erythro-Anordnung aufweist von geringen Mengen des als Nebenprodukt gebildeten Diastereomeren, vorzugsweise durch Chromatographie oder Kristallisation, abtrennt.

15 4. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1 mit dem Namen [2S-(2 α (R*,S*),3 $\alpha\alpha$,4 β ,7 β ,7 $\alpha\alpha$)]- α -Methyl- β -[(Octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy]benzolethanamin und das [2R]-Enantiomer.

5. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1 mit dem Namen [2S-(2 α (R*,S*),3 $\alpha\alpha$,4 β ,7 β ,7 $\alpha\alpha$)]- α -[1-[(Octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy]ethyl]benzolmethanamin und das [2R]-Enantiomer.

20 6. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1 mit dem Namen [2S-(2 α (S*,R*),3 $\alpha\alpha$,4 β ,7 β ,7 $\alpha\alpha$)]- α -[1-[(Octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy]ethyl]benzolmethanamin und das [R]-Enantiomer.