



(19) **DANMARK**



(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **148278 B**

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: 3164/76

(51) Int.Cl.⁴: **C 07 C 97/10**

(22) Indleveringsdag: 13 jul 1976

(24) Løbedag: 22 okt 1974

(41) Alm. tilgængelig: 13 jul 1976

(44) Fremlagt: 28 maj 1985

(86) International ansøgning nr.: –

(62) Stamansøgning nr.: 5522/74

(30) Prioritet: 02 nov 1973 DE 2354959

(71) Ansøger: **DR. KARL *THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRAENKTER HAFTUNG**; Biberach/Riss, DE.

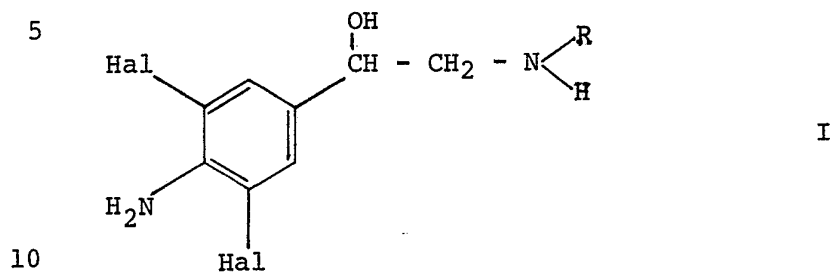
(72) Opfinder: **Johannes *Keck**; DE, **Gerd *Krueger**; DE, **Helmut *Pleper**; DE, **Klaus-Reinhold *Noll**; DE.

(74) Fuldmægtig: **Internationalt Patent-Bureau**

(54) **Phenylglyoxylderivat eller et hydrat heraf til anvendelse som mellemprodukt ved fremstilling af phenylethanolderivater eller syreadditionssalte heraf**

DK 148278 B

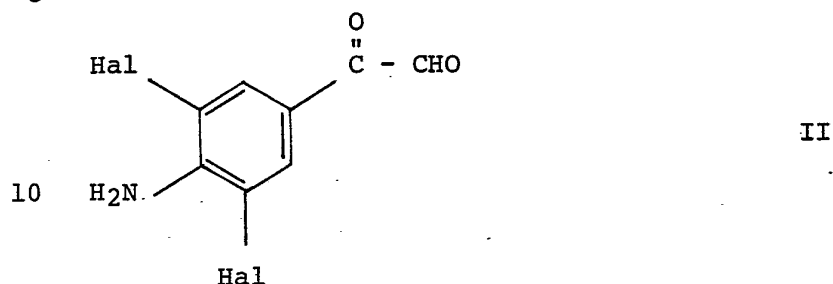
Den foreliggende opfindelse angår et hidtil ukendt phenylglyoxylderivat til anvendelse som mellemprodukt ved fremstilling af phenylethanolderivater med den almene formel I:



hvor i Hal betegner et chloratom eller et bromatom, og R betegner

en alkyl- eller en cycloalkylgruppe med 3-5 carbonatomer, eller deres fysiologisk acceptable syreadditionssalte med uorganiske eller organiske syrer, der er ejendommeligt ved, at det svarer til den almene formel II:

5



hvor Hal har den ovennævnte betydning, eller er et hydrat heraf.

Det kunne ikke forventes, at omdannelsen af forbindelsen med den almene formel II kunne gennemføres, da det er velkendt, at forbindelser, som samtidig indeholder en amingruppe og en aldehydgruppe, især i nærværelse af baser er ustabile og har tendens til selv-kondensation.

Forbindelserne med den almene formel I og deres syreadditionssalte har værdifulde farmakologiske egenskaber, især en virkning på β -receptorer.

Phenylglyoxylderivater med den almene formel II og hydrater heraf kan opnås f. eks. ved oxidation af en tilsvarende acetophenon med selenoxid eller ved oxidation af et tilsvarende phenacylbromid med dimethylsulfoxid.

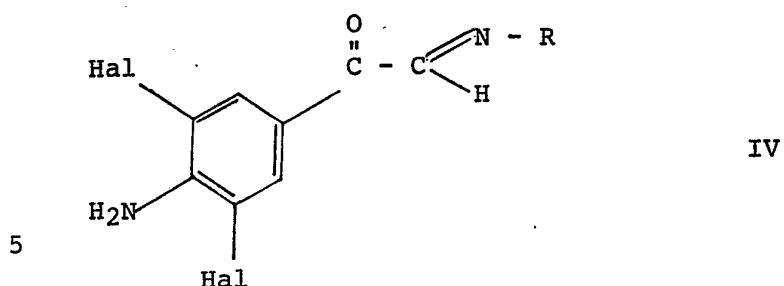
Det har overraskende vist sig, at forbindelser med den ovennævnte almene formel I kan fremstilles i udmærket udbytte ud fra forbindelser med formlen II ved følgende fremgangsmåde:

Forbindelsen med formlen II eller et hydrat deraf omsættes med en amin med den almene formel III:



i hvilken formel R har den ovenfor angivne betydning, til en Schiff'sk base med den almene formel IV:

35



hvor Hal og R har den ovenfor angivne betydning, som derpå reduceres, hvorefter man om ønsket overfører den dannede forbindelse med den almene formel I i et fysiologisk acceptabelt syreadditions-
 10 salt heraf.

Denne omdannelse af forbindelsen med formel II eller dens hydrat udføres hensigtsmæssigt i et opløsningsmiddel, såsom methanol, ethanol, dioxan, i benzen eller toluen under anvendelse af en vandudlader, eller i et overskud af den anvendte amin med den
 15 almene formel III, med et reduktionsmiddel, såsom katalytisk aktiveret hydrogen, f.eks. med hydrogen i nærværelse af Raney-nikkel eller Raney-cobolt, med nascerende hydrogen, f.eks. med aktiveret metallisk aluminium og vand, med natriumamalgam og ethanol, med zink og saltsyre, eller med et komplekst metalhydrid, f.eks. med
 20 natriumborhydrid eller lithiumaluminiumhydrid i et egnet opløsningsmiddel, såsom methanol, ethanol, en blanding af ethanol og vand, ether, tetrahydrofuran, dioxan eller en blanding af dioxan og vand, og fortrinsvis ved temperaturer mellem 0 og 115°C, f.eks. ved temperaturer på indtil kogetemperaturen for det anvendte opløsningsmid-
 25 del.

Til dannelse af fysiologisk acceptable syreadditionssalte er f.eks. saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovlsyre, phosphorsyre, mælkesyre, citronsyre, vinsyre, maleinsyre og fumarsyre egnede.

Opfindelsen belyses nærmere i de følgende eksempler, hvor
 30 eksemplerne A-D illustrerer omdannelsen af en forbindelse med formel II til en forbindelse med formel I.

Eksempel 1

4-Amino-3,5-dichlorphenylglyoxalhydrat.

35 40,8 g 4-amino-3,5-dichloracetophenon sættes portionsvis under omrøring til en 60-70°C varm opløsning af 22,2 g selendioxid i 200 ml dioxan og 6 ml vand. Efter 4 timers kogning under tilba-

gesvaling afkøles, tilsættes lidt aktivt kul, filtreres og inddampes i vandstrålevakuum. Remanensen opløses i en 1:4 blanding af ethylacetat og benzen, og der tilsættes cyclohexan til begyndende uklarhed og filtreres, hvorpå opløsningen henstår 2 dage ved stuetemperatur til langsom udkrystallisation af 4-amino-3,5-dichlorphenylglyoxalhydrat. Smp.: 95-98°C.

Eksempel A

1-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-2-tert.-butylaminoethanol.
10 4,7 g (0,02 mol) 4-amino-3,5-dichlorphenylglyoxylhydrat og 8,8 g (0,12 mol) tert.-butylamin opløses i 50 ml methanol. Derved dannes under let opvarmning først en klar opløsning, og senere begynder et bundfald af udfældes. Efter omrøring i 1 time til-dryppes en opløsning af 1,9 g (0,05 mol) natriumborhydrid i 10 ml
15 vand, hvorved bundfaldet under let opvarmning går i opløsning. Efter 2 timers omrøring tilsættes til destruktion af overskud af natriumborhydrid dråbevis koncentreret saltsyre til kraftigt sur reaktion, hvorpå der filtreres og med henblik på udfældning af 1-(4-amino-3,5-dichlorphenyl)-2-tert.-butylaminoethanol gøres
20 basisk med koncentreret ammoniakopløsning.

Udbytte: 4,8 g (86,6%). Smp.: 110-118°C. Smp. af hydrochlorid: 174-175,5°C (dekom.).

Eksempel B

25 1-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-2-cyclopropylaminoethanol.
Smp.: 135-137°C. Fremstilles ud fra 4-amino-3,5-dichlorphenylglyoxylhydrat, cyclopropylamin og natriumborhydrid analogt med eksempel A. Udbytte: 80,2% af det teoretiske.

Eksempel C

30 1-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-2-cyclobutylaminoethanol.
Smp. af hydrochlorid: 184-184,5°C (dekom.). Fremstilles ud fra 4-amino-3,5-dichlorphenylglyoxylhydrat, cyclobutylamin og natriumborhydrid analogt med eksempel A. Udbytte: 82,7% af det teoreti-
35 ske.

Eksempel D

1-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-2-cyclopentylaminoethanol.

Smp. af hydrochlorid: 148-150°C (dekomp.). Fremstilles ud fra 4-amino-3,5-dichlorphenylglyoxylhydrat, cyclopentylamin og natriumborhydrid analogt med eksempel A. Udbytte: 85,3% af det teoretiske.

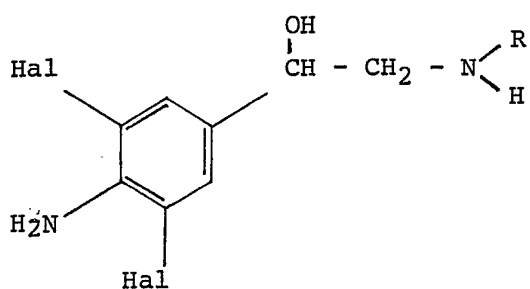
10

P A T E N T K R A V

Phenylglyoxylderivat til anvendelse som mellemprodukt ved fremstilling af phenylethanolderivater med den almene formel I:

15

20



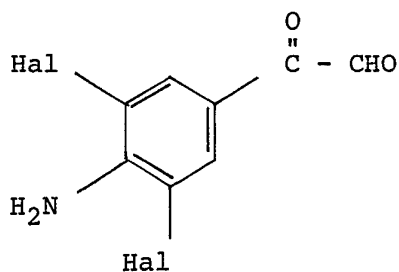
I

25

hvor Hal betegner et chloratom eller et bromatom, og R betegner en alkyl- eller en cycloalkylgruppe med 3-5 carbonatomer, eller deres fysiologisk acceptable syreadditionssalte med uorganiske eller organiske syrer, kendt og tegnet ved, at det svarer til den almene formel II:

30

35



II

hvor Hal har den ovennævnte betydning, eller er et hydrat heraf.

Fremdragne publikationer: