

(19) DANMARK



(12) **FREMLÆGGESESSKRIFT** (11) 143753 B

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET



- (21) Ansøgning nr. 196/78 (51) Int.Cl.³ C 07 D 473/08
(22) Indleveringsdag 16. jan. 1978
(24) Løbedag 16. jan. 1978
(41) Alm. tilgængelig 18. jul. 1978
(44) Fremlagt 5. okt. 1981
(86) International ansøgning nr. -
(86) International indleveringsdag -
(85) Videreførelsesdag -
(62) Stamansøgning nr. -
(30) Prioritet 17. jan. 1977, 2701629, DE

(71) Ansøger DEGUSSA AKTIENGESELLSCHAFT, D-6000 Frankfurt 1, DE.

(72) Opfinder Karl-Heinz Klingler, DE: Erich Bickel, DE.

(74) Fuldmægtig Internationalt Patent-Bureau.

- (54) Fremgangsmåde til fremstilling af
basisk substituerede alkyltheophyl=
linderivater.

Tysk patentskrift nr. 1.545.725 og tysk offentliggørelses-
skrift nr. 2.136.643 angår blandt andet en fremgangsmåde til frem-
stilling af forbindelser med den almene formel A (se formelblad),
hvor Alk er en ligekædet eller forgrenet alkylenkæde med 3 og flere
C-atomer, og R er hydrogen eller en alkylgruppe med 1-6 C-atomer,
ved katalytisk hydrogenering af ketoner med den almene formel B
(se formelblad), idet de phenoliske hydroxygrupper og/eller det
basiske sekundære nitrogenatom kan være beskyttet med en benzylgrup-
pe.

Hydrogeneringen gennemføres i vand, methanol, ethanol eller
vand-alkohol-blandinger.

En stor ulempe ved hydrogeneringen af sådanne forbindelser består imidlertid deri, at der må arbejdes i stor fortynding, da udgangsketonerne er meget tungt opløselige. Hvis der for eksempel anvendes en udgangsketon med formlen B, ved hvilken det sekundære basiske nitrogenatom indeholder en benzylgruppe som beskyttelsesgruppe, bliver ved hydrogeneringen først denne benzylgruppe fraspaltet, således at den fremkomne næsten uopløselige keton selv ved højere temperaturer og store fortyndinger meget ofte udfælder i reaktionsbeholderen og derved inaktiverer katalysatoroverfladen således, at den i sig selv allerede vanskeligt hydrogenerbare ketogruppe nu kun reduceres overordentligt langsomt og ufuldkomment. Debeskrevne ulemper gør sig navnlig bemærket i industriel målestok og produktions-målestok.

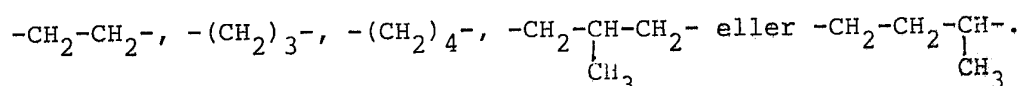
Som det for eksempel fremgår af tysk patentskrift nr. 1.545.725, kræves ved hydrogeneringen af ketoner med formlen B (eksempler 1, 2, 6 og 7) en 25- til 72-gange så stor opløsningsmiddel-mængde i form af blandinger. Selv ved anvendelse af det undtagelsesvis ved katalytisk hydrogenering af tungtopløselige forbindelser benyttede dimethylformamid må for eksempel forproduktet fra eksempel 2 opløses i en 15 gange så stor mængde af dette opløsningsmiddel. Ved de for denne reaktion optimale temperaturer fra 60 til 70°C udfælder imidlertid også under disse betingelser den afbenzylerede keton B, hvorved den videre hydrogenering, navnlig ved store reaktionsmængder, vanskeliggøres overordentligt. Ved de hertil nødvendige hydrogeneringstider på ca. 48 timer fremkommer farvede biprodukter, og det dannede, endnu stærkt ketonholdige slutprodukt må, til opnåelse af en for farmaceutisk anvendelse nødvendig renhed, efterhydrogeneres og omkrystalliseres under store tab. En storteknisk produktion er på denne måde meget kostbar og uøkonomisk.

Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde til fremstilling af basisk substituerede alkyltheophyllinderivater med den almene formel I (se formelblad), hvor Alk er en ligekædet eller forgrenet alkylenkæde med 2-4 C-atomer, og R er hydrogen eller en methylgruppe, ved katalytisk hydrogenering af forbindelser med den almene formel II (se formelblad), hvor Alk og R er som ovenfor defineret, og idet de phenoliske hydroxygrupper og/eller det sekundære basiske nitrogenatom kan indeholde beskyttelsesgrupper, hvilken fremgangsmåde ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at hydrogeneringen foretages i et opløsningsmiddel med den almene formel III

(se formelblad), hvor R', R'' og R''' er ens eller forskellige og betyder alkylgrupper med 1-2 C-atomer, hvorhos R' sammen med R''' også kan danne en alkylbro med 3 eller 4 C-atomer.

Hvis reaktionsprodukterne endnu indeholder beskyttelsesgrupper, kan disse fraspaltes på hertil sædvanlig måde.

I formlerne I og II betyder Alk navnlig følgende grupper:



Det er overraskende, at de ovenfor beskrevne vanskeligheder ikke foreligger, når hydrogeneringen udføres i et opløsningsmiddel med den almene formel III. Hvis R' og R''' i formlen III tilsammen danner en alkylbro med 3 eller 4 C-atomer, er den almene formel i dette tilfælde IIIa (se formelblad), hvor $n = 3$ eller 4 og $\text{R}'' = \text{CH}_3$ eller C_2H_5 .

De foretrukne opløsningsmidler med den beskrevne struktur er dimethylacetamid og N-methyl-pyrrolidon. Også blandinger af disse i handlen sædvanlige opløsningsmidler med vand er anvendelige, idet vandindholdet ikke skal udgøre mere end 50%. For eksempel er et vandindhold på op til 30% muligt. Vandindholdet udgør fortrinsvis mellem 0 og 10%.

Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen bliver ketonerne med den almene formel II opløst i den 5- til 15-dobbelte mængde af et opløsningsmiddel med formlen III og efter tilsætning af hydrogeniseringskatalysatoren hydrogeneret ved temperaturer mellem 20 og 100°C. Reaktionen kan gennemføres under tryk (for eksempel op til 50 bar, fortrinsvis 2-10 bar) eller trykløst. Skulle det ved enhver hydrogenering, som følge af tilstedeværelse af kontaktgiftspor, undertiden mulige tilfælde indtræde, at hydrogenoptagningen er meget utilstrækkelig, kan man filtrere og efter tilsætning af frisk katalysator hydrogenere til ende. Ved den ældre fremgangsmåde er dette ikke muligt, da den ved forhaling af reaktionen udfældende udgangsketon ikke længere på simpel måde lader sig skille fra katalysatoren. Til oparbejdning er det tilstrækkeligt med inddampning af den filtrerede hydrogeneringsopløsning i vakuum og rensning af inddampningsresten ved sædvanlige metoder, såsom omkrystallisation, omfældning eller udkogning med et opløsningsmiddel, fortrinsvis med alkohol. Genvindingen af opløsningsmidlet ved inddampningen af reaktionsopløsningen er let mulig, da det ved hydrogeneringen af udgangs-

ketoner, der indeholder benzyl-beskyttelsesgrupper, dannede toluen let kan fraskilles (høj kogepunktsforskel mellem toluen og de her anvendte opløsningsmidler).

Reduktionen ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen foregår ved hjælp af katalytisk aktiveret hydrogen under anvendelse af sædvanlige metalkatalysatorer, der kommer i betragtning ved reduktion af en oxogruppe til en hydroxygruppe. Katalysatorerne kan komme til anvendelse med eller uden bærer. Navnlig egner sig ædelmetalkatalysatorer, såsom palladium (for eksempel palladium-kul, palladium på barriumsulfat), platin eller platindioxid.

Tilstedeværende hydrogenolytisk fraspaltelige beskyttelsesgrupper bliver i almindelighed fraspaltet ved reduktionen, hvis denne foregår med hydrogen i nærværelse af palladiumkatalysatorer. Hvis tilstedeværende beskyttelsesgrupper ikke fraspaltes under reaktionen, kan disse for eksempel fjernes efter endt reduktion af oxogruppen ved behandling med hydrogen i nærværelse af palladiumkatalysatorer eller sædvanlig hydrolyse.

Ved den foreliggende fremgangsmåde er det ofte hensigtsmæssigt at beskytte de phenoliske hydroxygrupper såvel som den sekundære aminogruppe med i og for sig kendte beskyttelsesgrupper. Ofte er sådanne beskyttelsesgrupper allerede nødvendige for fremstillingen af udgangsforbindelserne. Disse beskyttelsesgrupper kan let fraspaltes fra slutprodukterne. Det drejer sig enten om let solvolytisk fraspaltelige acylgrupper eller ved hydrogenering fraspaltelige grupper, såsom benzylgruppen. De solvolytisk fraspaltelige beskyttelsesgrupper bliver for eksempel fraspaltet ved forsæbning med fortyndede syrer ved stuetemperatur eller også ved kort kogning. Alt efter arten af beskyttelsesgruppen foregår der imidlertid også allerede fraspaltning under fremgangsmådereaktionen. Dette er for eksempel tilfældet, når den sekundære aminogruppe såvel som eventuelt også de phenoliske hydroxygrupper er beskyttet med en benzylgruppe eller med en carbobenzoxygruppe, og der anvendes palladiumkatalysatorer. Hvis beskyttelsesgruppen ikke fraspaltes under reaktionen, kræves en simpel efterbehandling af reaktionsproduktet, hvorved fraspaltningen af beskyttelsesgruppen eller -grupperne for eksempel foregår under betingelser som de ovenfor beskrevne.

Som beskyttelsesgrupper for der sekundære aminogruppe kommer for eksempel følgende i betragtning: α -arylalkylgrupper, såsom benzylgruppen, α -phenylethylgruppen, tritylgruppen, i benzenkernen

substituerede benzylgrupper, såsom p-bromo- eller p-nitrobenzylgruppen, hydroxycarbonylgrupper, såsom carbobenzoxoygruppen, carbobenzthiogruppen, eller tert.-butylhydroxycarbonylgruppen, trifluoroacetylgruppen, phthalylgruppen, tert.-butylcarboxygruppen, p-toluen-sulfonylgruppen og lignende. For de phenoliske hydroxygrupper kommer i det væsentlige de samme grupper i betragtning, og yderligere egner sig her for eksempel også simple acylgrupper, såsom lavere alkanoylgrupper, f.eks. acetylgruppen eller formylgruppen, eller lavere carbalkoxygrupper.

Sammenfattende lader de væsentlige fordele ved den omhandlede fremgangsmåde sammenlignet med den kendte fremgangsmåde sig udtrykke ved følgende:

1. Uopløselige mellemprodukter udfælder ikke under reaktionen.
2. Højere udbytter (f.eks. 94,5% i stedet for 66,5% svarende til eksempel 2 i tysk patentskrift nr. 1.545.725).
3. Kortere hydrogeneringstid.
4. Højere koncentration. Herved er det i samme reaktionsbeholder muligt med betydeligt større charger, hvorved der spares opløsningsmiddel og fabrikationsomkostninger.
5. Der er ingen vanskeligheder i forbindelse med chargeforøgelse.
6. Oparbejdningen er simplere end hidtil.
7. Højere renhed hos slutproduktet opnås.
8. Genvinding af opløsningsmidlet er lettere.

Opfindelsen beskrives nærmere gennem følgende eksempler.

Eksempel 1

500 g 7-{3-[2-(3,5-Dihydroxyphenyl)-2-oxo-ethyl-benzylamino]-propyl}-theophyllin-hydrochlorid blev opløst i 5 liter dimethylacetamid. Der blev tilsat 25 g af en 10% 's palladium-kul-katalysator, opvarmet til 70°C og hydrogenet under omrøring ved denne temperatur og et tryk på 2 bar, indtil hydrogeneringshastigheden var aftaget mærkbart (ca. 2 timer). Derefter blev der filtreret, og efter tilsætning af yderligere 25 g af palladiumkatalysatoren blev der hydrogenet til ende ved 6 bar (2-3 timer). Der blev filtreret, hvorefter størstedelen af opløsningsmidlet blev afdestilleret i vand-

strålevakuum, og der blev tilsat 8 liter ethanol. Opløsningen blev afkølet 12 timer med strømmende vand, og det udfældede stof blev frasuget. Derefter blev der kogt med 2 liter methanol 1 time under omrøring og gennemledning af nitrogen og derefter henstillet til afkøling til 25°C og frasuget. Efter tørring i vakuum ved 55°C vandtes 391 g (= 94,5% af de teoretiske) af rent 7-{3- $\int$ 2-(3,5-dihydroxyphe-nyl)-2-hydroxy-ethylamino $\int$ -propyl}-theophyllin-hydrochlorid, smp. 263-265°C.

Eksempel 2

50 g af det i eksempel 1 anvendte udgangsprodukt blev opløst i 0,4 liter N-methyl-pyrrolidon-(2) og efter tilsætning af 5 g palladium-kul-katalysator hydrogenet uden overtryk ved 75°C. Efter endt hydrogenoptagning blev der filtreret, opløsningsmidlet blev afdestilleret ved ca. 5 Torr i vandbad, og inddampningsresten blev kogt 1 time under omrøring med 90%'s ethanol. Efter 20 timers henstand ved 20°C blev der frasuget, vasket med ethanol og tørret. Udbytte: 31g (= 75% af det teoretiske) af det i eksempel 1 vundne produkt, smp. 262-264°C.

Eksempel 3

850 g 7-{2- $\int$ 2-(3,4-Dibenzyloxyphenyl)-2-oxo-ethyl-benzylamino $\int$ -ethyl}-theophyllin-hydrochlorid blev i 10 liter dimethylacetamid under tilsætning af 60 g af en 5%'s palladium-kul-katalysator hydrogenet ved 5 bar hydrogentryk og 50°C. Opløsningsmidlet blev afdestilleret i vakuum, og inddampningsresten blev kogt under omrøring og gennemledning af nitrogen 1 time med 8 liter absolut ethanol. Efter 15 timers henstand ved stuetemperatur blev der frasuget og atter kogt med 5 liter ethanol som ovenfor. Det frasugede og tørrede stof var analytisk rent. Der vandtes 460 g (= 89,2% af det teoretiske) af 7-{2- $\int$ 2-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-hydroxy-ethylamino $\int$ -ethyl}-theophyllin-hydrochlorid, dekomponeringspunkt 186-188°C.

Udgangsforbindelsen vandtes på følgende måde:

En opløsning af 643 g 3,4-dibenzyloxy- ω -bromoacetophenon og 980 g 7-(2-benzylaminoethyl)-theophyllin blev i 10 liter toluen kogt 4 timer under omrøring med tilbagesvaling. Der blev henstillet til afkøling til 60°C, og det dannede hydrobromid blev frasuget, eftervasket med 0,5 liter toluen og henstillet 15 timer i køleskab. Den udkrystalliserede base blev frasuget, suspenderet i methanol og ved omrøring med 230 ml methanolisk saltsyre overført i hydrochloridet. Efter 10 timer blev der frasuget, vasket med kold methanol og tørret

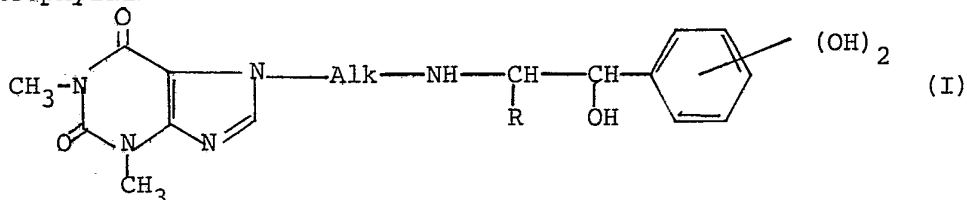
ved 60°C. Der vandtes 834 g (= 78,4% af det teoretiske) 7-{2- $\overline{2}$ -(3,4-dibenzyloxyphenyl)-2-oxo-ethyl-benzylamino $\overline{7}$ -ethyl}-theophyllin-hydrochlorid med smp. 170-174°C.

Eksempel 4

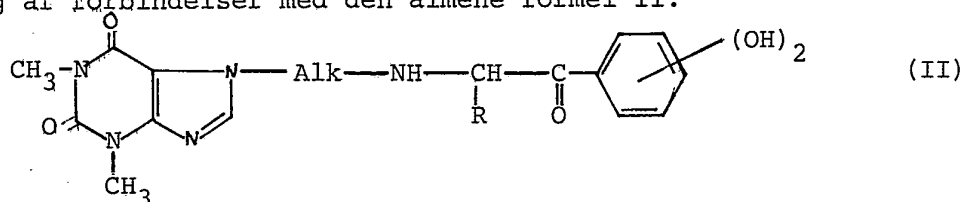
12 g 7-{3- $\overline{2}$ -(3,5-Dihydroxyphenyl)-2-oxo-ethylamino $\overline{7}$ -propyl}-theophyllin-hydrochlorid blev i 200 ml diethylacetamid under tilsætning af 0,8 g palladium-kul (5%'s) hydrogeneret ved 60-70°C. Efter optagning af den beregnede hydrogenmængde blev der filtreret, indampet i vakuum, og inddampningsresten blev udkogt med 90%'s ethanol i 1 time. Den næste dag blev der frasuget, vasket med ethanol og tørret. Der vandtes 10,1 g (85%) 7-{3- $\overline{2}$ -(3,5-dihydroxyphenyl)-2-hydroxy-ethylamino $\overline{7}$ -propyl}-theophyllin-hydrochlorid, smp. 262-265°C.

P A T E N T K R A V

1. Fremgangsmåde til fremstilling af basisk substituerede alkyltheophyllinderivater med den almene formel I:



hvor Alk er en ligekædet eller forgrenet alkylenkæde med 2-4 C-atomer, og R er hydrogen eller en methylgruppe, ved katalytisk hydrogenering af forbindelser med den almene formel II:



hvor Alk og R er som ovenfor defineret, og idet de phenoliske hydroxygrupper og/eller det sekundære basiske nitrogenatom kan indeholde beskyttelsesgrupper, k e n d e t e g n e t ved, at hydrogeneringen gennemføres i et opløsningsmiddel med den almene formel III:

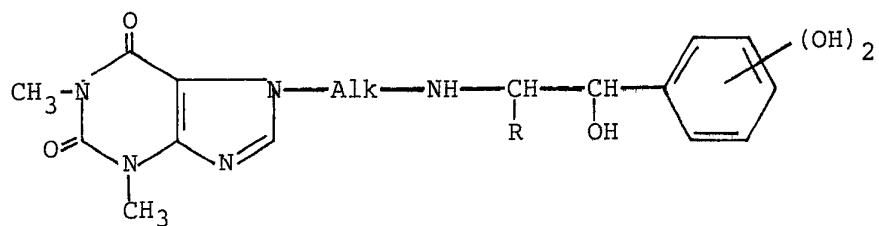


hvor R', R'' og R''' er ens eller forskellige og betyder alkylgrupper med 1-2 C-atomer, hvorhos R' sammen med R''' også kan danne en alkylenbro med 3 eller 4 C-atomer, og at eventuelt tilstedeværende beskyttelsesgrupper fraspaltes.

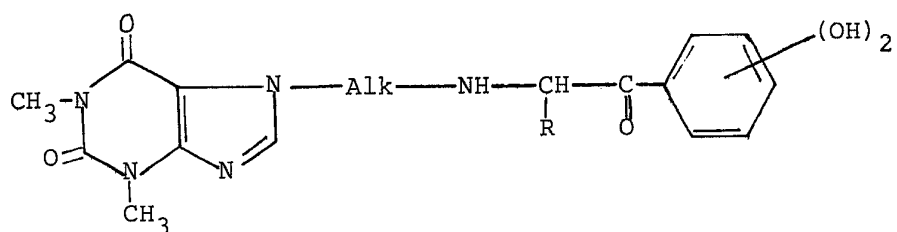
2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det sekundære basiske nitrogenatom og/eller de to phenoliske hydroxygrupper indeholder benzylgruppen som beskyttelsesgruppe.

Fremdragne publikationer:

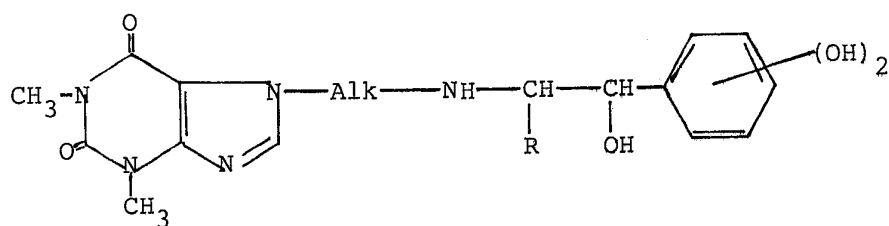
F O R M E L B L A D



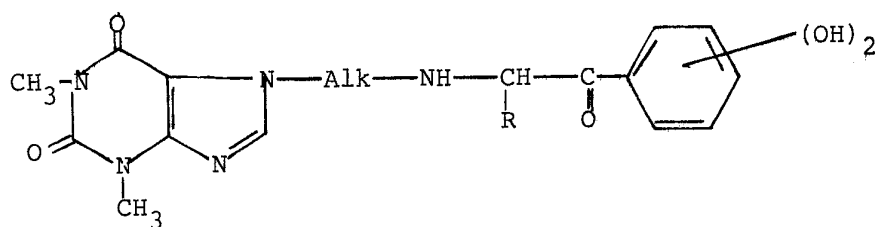
A



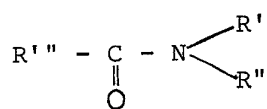
B



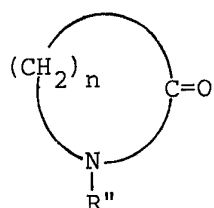
I



II



III



IIIa