

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 143554 B

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

- (21) Ansøgning nr. 885/77 (51) Int.Cl.³ G 07 C 93/06
(22) Indleveringsdag 1. mar. 1977
(24) Løbedag 1. mar. 1977
(41) Alm. tilgængelig 3. sep. 1977
(44) Fremlagt 7. sep. 1981
(86) International ansøgning nr. -
(86) International indleveringsdag -
(85) Videreførelsesdag -
(62) Stamansøgning nr. -
(30) Prioritet 2. mar. 1976, GO 1331, HU

(71) Ansøger RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT., Budapest X, HU.

(72) Opfinder Andor Hajos, HU: Marton Fekete, HU: Marianna Kuerti,
HU: Tibor Lang, HU: Lajos Toldy, HU: m. fl.

(74) Fuldmægtig Kontor for Industriel Eneret v. Svend Schønning.

- (54) Fremgangsmåde til fremstilling af
1-t-butylamino-3-(2,5-diklorfenoxy)-2-propanol eller et syreadditionssalt deraf.

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af 1-t-butylamino-3-(2,5-diklorfenoxy)-2-propanol eller syreadditionssalte deraf eller enantiomerer deraf.

Britisk patentskrift nr. 1 337 921 beskriver for fremstillingen af 1-t-butylamino-3-(2,5-diklorfenoxy)-2-propanol og dets syreadditionssalte og enantiomerer følgende fremgangsmådevarianter:

- a) 1,2-epoxy-3-(2,5-diklorfenoxy)-propan omsættes med t-butylamin,
b) 1-klor-3-(2,5-diklorfenoxy)-2-propanol omsættes med t-butylamin,

DK 143554 B

- c) natriumsaltet af 2,5-diklorfenol omsættes med 1-t-butylamino-3-halogen-2-propanol,
- d) 2,5-diklorfenol omsættes med 1-t-butylamino-2,3-epoxypropan,

hvor den vundne base om ønsket omdannes til et salt deraf eller underkastes opspaltning.

Blandt de ovenfor nævnte fremgangsmåder kan kun varianterne a) og b) praktiseres under industrielle betingelser da udgangsmaterialerne til fremgangsmådevarianterne c) og d) kun kan fremstilles på en meget vanskelig måde ved hjælp af en reaktion under eksplosionsrisiko (se Chem. and Ind. 1971, 994). De væsentlige ulemper ved anvendelse af fremgangsmådevarianterne a) og b) er følgende:

- ved anvendelse af t-butylamin er spaltningen af epoxydringen ikke selektiv,
- ved anvendelse af t-butylamin kan slutproduktet reagere med andre molekyler af udgangsforbindelsen, hvorved der ikke blot sker en nedsættelse af udbyttet men også dannelse af forskellige biprodukter hvorfra slutproduktet kun kan fraskilles ved yderligere rensningstrin,
- der kræves en lang reaktionsperiode til fuldendelse af reaktionen,
- den til reaktionen nødvendige temperatur ligger over kogepunktet for t-butylamin som tilføres som reagens,
- det som reagens tilførte t-butylamin er en giftig og brændbar forbindelse, og disse uheldige egenskaber ved forbindelsen er endnu mere uheldige fordi forbindelsens kogepunkt er temmelig lavt ($44-45^{\circ}\text{C}$),
- t-butylaminen som har uheldige egenskaber må anvendes i et stort overskud.

Formålet med den foreliggende opfindelse er ved eliminering af de ovennævnte ulemper at udvikle en særlig fremgangsmåde, ved hvilken det ønskede produkt kan fremstilles på simpel måde og i gode udbytter.

Det har nu vist sig at dette kan opnås ved at man under visse betingelser lader 1,2-epoxy-3-(2,5-diklorfenoxy)-propan reagere med N-t-butylformimidsyreestere. Disse sidstnævnte forbindelser er hidtil ukendte i litteraturen med undtagelse af N-t-butylformimidsyremetylesteren (se J. Org. Chem. 39, 3855, 1974). Ætylesteren er særligt velegnet til gennemførelse af fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen til fremstilling af racemisk og optisk aktiv 1-t-butylamino-3-(2,5-diklorfenoxy)-2-propanol eller dets syreadditionssalte er ejendommelig ved at man omsætter racemisk eller optisk aktiv 1,2-epoxy-3-(2,5-diklorfenoxy)-propan i et apolært medium, fortrinsvis i diklormetan, i nærværelse af tin(IV)-klorid, med en N-t-butylformimidsyrealkylester, fortrinsvis ætylesteren, hvorpå der til reaktionsblandingen sættes en alkohol indeholdende saltsyre, fortrinsvis ætanol, hvorefter man om ønsket frigør basen fra det vundne hydroklorid eller omdanner hydrokloridet til et andet syreadditionssalt og/eller adskiller den racemiske forbindelse i dens enantiomerer.

Den ovenfor beskrevne spaltning af epoxydringen repræsenterer en ny spaltningstype. Det er overraskende for fagmanden at reaktionen efter fremgangsmåden ifølge opfindelsen kun kan gennemføres med N-substituerede formimidsyreestere. Ved de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen anvendte reaktionsbetingelser reagerer nemlig hverken N-t-butylformamid eller nogen anden N-t-butylimidsyreester. Til reaktionen ifølge opfindelsen er formimidsyreestere således helt specifikke.

De som udgangsmateriale anvendte N-t-butylformimidsyreestere kan fx fremstilles ved O-alkylering af N-t-butylformamid med dialkylsulfat eller klormyresyrealkylester og frigøring af N-t-butylformimidsyrealkylesteren med en base fra det således vundne salt af N-t-butylformimidsyreester.

Det ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen vundne racemiske produkt opspaltes om ønsket i dets optiske antipoder ved at underkaste det diastereoisomere saltpar der kan opnås ved behandling med (+)- eller (-)-dibenzoylvinylsyre fraktioneret krystallisation.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen giver et antal fordele i forhold til hidtil kendte fremgangsmåder.

Hovedfordelene er følgende:

- a) Reaktionen er selektiv, og derfor er slutproduktet rent.
- b) I formimidsyreesterreagenset er aminodelen beskyttet, således at der ikke dannes biprodukter under reaktionen.
- c) Reaktionen er af en helt ny type som giver høje udbytter (ca. 80%).
- d) Det anvendte formimidsyreesterreagens er ugiftigt, er ubrændbart og er ikke flygtigt.
- e) Reaktanterne anvendes i næsten støkiometriske mængder.
- f) Reaktionen foregår meget hurtigt, næsten øjeblikkeligt.
- 9) Reaktionen kan gennemføres ved stuetemperatur, der kræves ingen opvarmning i længere perioder.
- 10) Ved reaktions afslutning er der dannet et hydrokloridsalt der er egnet direkte til terapeutisk anvendelse, og som kan adskilles fra reaktionsblandingen på en simpel måde ved filtrering.

Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan ikke blot racemiske forbindelser men også optisk aktive forbindelser fremstilles når der anvendes et udvalgt, optisk aktivt epoxyd som udgangsmateriale eller når den racemiske forbindelse adskilles i de to optisk aktive isomerer.

Optisk aktiv 1,2-epoxy-3-(2,5-diklorfenoxy)-propan til anvendelse som udgangsmateriale kan fremstilles på en måde svarende til fremstillingen af de tilsvarende racemiske forbindelser (se britisk patentskrift nr. 1 337 921) ud fra natriumsaltet af 2,5-diklorfenol og optisk aktiv epi-halogenhydrin (se Ber. 47, 1856, 2884, 1914 og 48, 1863, 1915).

Udgangsforbindelsen (-)-1,2-epoxy-3-(2,5-diklorfenoxy)-propan kan også fremstilles ved at man lader (+)-1-(2,5-diklorfenoxy)-3-(4-toluensulfonyloxy)-2-propanol reagere med en base (se J. Med. Chem. 16, 168, 1973). I tilfælde af at der vindes et racemisk produkt kan opspaltning gennemføres med (+)- eller (-)-dibenzoylvinsyre på den måde der er beskrevet i britisk patentskrift nr. 1 337 921.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere i det følgende ved hjælp af nogle eksempler.

Eksempel 1

4,4 g 1,2-epoxy-3-(2,5-diklorfenoxy)-propan opløses i 40 ml vandfrit diklormetan under omrøring hvorefter der sættes 3,4 g N-4-butylformimidsyreætylester til blandingen. Opløsningen holdes på 25°C ved afkøling med koldt vand og til opløsningen sættes dråbevis i løbet af 30 min. 3,5 g tin(IV)-klorid i 15 ml vandfrit diklormetan. Der dannes øjeblikkeligt et hvidt krystallinsk bundfald. Suspensionen omrøres i 30 min. og derpå tilsættes 10 ml 25% ætanol indeholdende saltsyre, omrøringen fortsættes i yderligere 30 min. Det rå produkt filtreres, vaskes med diklormetan og tørres under vakuum. Produktet, der vejer 7,30 g, koges med 70 ml vand, de uopløselige uorganiske dele filtreres fra i varm tilstand og vaskes med noget varmt vand. Det rene 1-t-butylamino-3-(2,5-diklorfenoxy)-2-propanol-hydroklorid der udfælder fra filtratet afkøles og filtreres og vaskes derefter med noget vand og tørres under vakuum. Udbytte: 5,15 g (78,5%), smeltepunkt 211-212°C.

Eksempel 2

Man går frem som beskrevet i eksempel 1 med den forskel at der som udgangsforbindelse anvendes 4,4 g (+)-1,2-epoxy-3-(2,5-diklorfenoxy)-propan hvorved der vindes et produkt på 4,95 g (75%) af (-)-1-t-butylamino-3-(2,5-diklorfenoxy)-2-propanol-hydroklorid med smeltepunkt 211-212°C, $\alpha_D = -3,93^\circ$ (1% vandig opløsning).

Eksempel 3

Man går frem som beskrevet i eksempel 1 med den forskel at der som udgangsmateriale anvendes 4,4 g (-)-1,2-epoxy-3-(2,5-diklorfenoxy)-propan, hvorved der som produkt vindes 5,05 g (77%) (+)-1-t-butylamino-3-(2,5-diklorfenoxy)-2-propanol-hydroklorid, smeltepunkt 211-212°C, $\alpha_D = +3,90^\circ$ (1% vandig opløsning).

Eksempel 4

a) 10 g 1-t-butylamino-3-(2,5-diklorfenoxy)-2-propanol-hydroklorid opløses i 200 ml vand hvorpå der ^{til}sættes 45 ml af en 10% opløsning af natriumhydrogenkarbonat. Der udskilles en olie

som krystalliserer ved henstand. Suspensionen filtreres, vaskes med vand og tørres under vakuum. Udbytte: 8,8 g 1-t-butylamino-3-(2,5-diklorfenoxy)-2-propanol, smeltepunkt $83-84^{\circ}\text{C}$.

b) 10 g 1-t-butylamino-3-(2,5-diklorfenoxy)-2-propanol opløses i 100 ml ætanol hvorefter der tilsættes 50 ml 48% vandigt hydrogenbromid. De udfældede krystaller filtreres, vaskes med ætanol og tørres. Udbytte: 1,15 g 1-t-butylamino-3-(2,5-diklorfenoxy)-2-propanol-hydrobromid, smeltepunkt $172-173^{\circ}\text{C}$.

c) 10 g 1-t-butylamino-3-(2,5-diklorfenoxy)-2-propanol opløses i 50 ml ætanol hvorpå der tilsættes 5,5 g (+)-vinsyre. De udfældede krystaller filtreres, vaskes med ætanol og tørres. Udbytte: 1,25 g 1-t-butylamino-3-(2,5-diklorfenoxy)-2-propanol-(+)-tartrat med sønderdelingspunkt på $213-214^{\circ}\text{C}$.

d) 9,70 g (-)-dibenzoylvinsyre-monohydrat og 7,45 g 1-t-butylamino-3-(2,5-diklorfenoxy)-2-propanol opløses i 50 ml vandfri ætanol hvorpå opløsningen får lov at stå natten over ved $45-50^{\circ}\text{C}$. Det udfældede ld-salt vejer 6,67 g, smeltepunkt $165-167^{\circ}\text{C}$ (sønderdeling), $\alpha_D = -54,0^{\circ}$ (1% ætanolisk opløsning). Ld-saltet opløses i 15 ml ætanol, der tilsættes 3 ml ætanol indeholdende saltsyre, de udfældede krystaller filtreres og omkrystalliseres to gange fra 10 ml vand. Udbytte: 1,20 g (+)-1-t-butylamino-3-(2,5-diklorfenoxy)-2-propanol-hydroklorid, smeltepunkt $211-212^{\circ}\text{C}$, $\alpha_D = 39,0^{\circ}$ (1% vandig opløsning).

Fra ld-saltets modervæske vindes ll-saltet som vejer 9,45 g. Ved krystallisation fra æter: 7,02 g, smeltepunkt $152-153^{\circ}\text{C}$ (under sønderdeling), $\alpha_D = -64,3^{\circ}$ (1% ætanolisk opløsning). Krystallerne opløses i 20 ml ætanol, opløsningen henstår natten over ved stuetemperatur og det udfældede racemiske salt filtreres fra, hvorefter modervæsken inddampes til tørhed under vakuum. Remanensen behandles med æter og underkastes derpå sugning. Udbytte 5,25 g, smeltepunkt $156-157^{\circ}\text{C}$ (under sønderdeling), $\alpha_D = -66,1^{\circ}$ (1% ætanolisk opløsning). Krystallerne opløses i 15 ml ætanol hvorefter der tilsættes 5 ml ætanol indeholdende saltsyre og de udfældede krystaller filtreres fra og omkrystalliseres to gange fra 20 ml vand. Udbytte 2,10 g af (-)-1-t-butylamino-3-(2,5-diklorfenoxy)-2-propanol-hydroklorid, smeltepunkt $211-212^{\circ}\text{C}$, $\alpha_D = -3,93^{\circ}$ (1% vandig opløsning).

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåde til fremstilling af racemisk eller optisk aktiv 1-t-butylamino-3-(2,5-diklorfenoxy)-2-propanol eller et syre-additionssalt deraf, k e n d e t e g n e t ved at man omsætter racemisk eller optisk aktiv 1,2-epoxy-3-(2,5-diklorfenoxy)-propan i et apolært medium, fortrinsvis i diklormetan, i nærværelse af tin(IV)-klorid, med en N-t-butylformimidsyrealkylester, hvorpå der til reaktionsblandingen sættes en alkohol indeholdende saltsyre, fortrinsvis ætanol, hvorefter man om ønsket frigør basen fra det vundne hydroklorid eller omdanner hydrokloridet til et andet syre-additionssalt og/eller adskiller den racemiske forbindelse i dens enantiomerer.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved at den anvendte N-t-butylformimidsyrealkylester er N-t-butylformimidsyreæstylester.

Fremdragne publikationer:
