


 PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP


(21) Patentansøgning nr.: 5172/89

(51) Int.Cl.⁵ C 07 C 215/68

(22) Indleveringsdag: 18 okt 1989

(24) Løbedag: 08 jan 1980

(41) Alm. tilgængelig: 18 okt 1989

(44) Fremlagt: 24 sep 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stamansøgning nr.: 0084/80

(30) Prioritet: 10 jan 1979 FI 790067 23 okt 1979 DE 2942723

(71) Ansøger: *Dr. Karl Thomae GmbH; Biberach an der Riss, DE

(72) Opfinder: Jarkko *Ruohonen; FI, Kauko *Nieminen; FI, Johannes *Keck; FI, Gerd *Krueger; DE

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

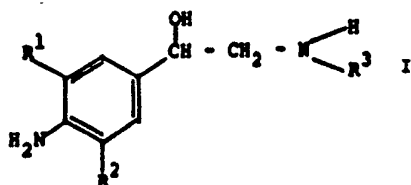
(54) Fremgangsmåde til fremstilling af phenylethanolaminer

(56) Fremdragne publikationer

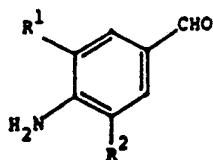
(57) Sammendrag:

5172-89

Phenylethanolaminer med den almene formel I



hvor R^1 er et chlor- eller bromatom, R^2 er en trifluor-methylgruppe, et fluor- eller chloratom og R^3 er en forgrenet alkylgruppe eller cycloalkylgruppe, fremstilles ved omsætning af et 4-aminobenzaldehyd med den almene formel II



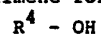
II

5172-89

hvor R^1 og R^2 er som defineret tidligere, med et
isonitril med den almene formel III



hvor R^3 er som defineret tidligere, samt med en carbox-
ylsyre med den almene formel IV



hvor R^4 er en acylrest af en carboxylsyre, og reduktion af det opnåede α -acyloxy-acetamid med et hydrid, f.eks. et metalhydrid eller et komplekst metalhydrid. Forbindelserne har broncholytiske virkninger og er nyttige til anvendelse som lægemidler.

Opfindelsen angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af phenylethanolaminer med den almene formel I (se krav 1), der har værdifulde farmakologiske egenskaber, især broncholytiske virkninger. Fremgangsmåden er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del angivne.

I den ovenfor anførte almene formel I betyder R^1 et chlor- eller bromatom, R^2 en trifluormethylgruppe, et fluor- eller bromatom, og R^3 en forgrenet alkylgruppe eller en cycloalkylgruppe hver med fra 3 til 5 carbonatomer.

Under de ved de ved definition af gruppen R^3 tidligere nævnte betydninger kommer især betydningen en isopropyl-, isobutyl-, tert.butyl-, isopentyl-, neopentyl-, tert.pentyl-, cyclopropyl-, cyclobutyl- eller cyclopentylgruppe i betragtning.

Ifølge opfindelsen opnås de hidtil ukendte phenylethanolaminer med den almene formel I ved omsætning af et 4-amino-benzaldehyd med den almene formel II (se krav 1), hvori R^1 og R^2 er som defineret tidligere, med et isonitril med den almene formel III (se krav 1), hvori R^3 er defineret som tidligere, og med en carboxylsyre med den almene formel IV (se krav 1), hvori R^4 er en acylgruppe af en carboxylsyre, og reduktion af et således opnået α -acyloxyacetamid med den almene formel V (se krav 1), hvori R^1 til R^4 er som ovenfor defineret, reduceres med et hydrid, f.eks. med et metalhydrid eller et komplekst metalhydrid.

Blandt de ved definitionen af gruppen R^4 givne betydninger kommer især en acylgruppe af en alifatisk eller aromatisk carboxylsyre, såsom eddike-, propion-, trimethyleddike-, valeriane-, benzoe-, nitrobenzoe- og naphthalen-2-carboxylsyre, på tale.

Omsætningen af et 4-amino-benzaldehyd med den almene formel II med et isonitril med den almene formel III og med en carboxylsyre med den almene formel IV gennemføres hensigtsmæssigt i et egnet opløsningsmiddel, såsom methylenchlorid, chloroform, benzen, ether, tetra-

hydrofuran eller dioxan ved lave temperaturer, f.eks. ved temperaturer mellem -20 og 75°C , hensigtsmæssigt dog stuetemperatur. Omsætningen gennemføres dog fortrinsvis på den måde, at der enten samtidigt fra hver sin tildrypningstragt tildryppes en forbindelse med den almene formel III og en carboxylsyre med den almene formel IV til en opløsning af et aldehyd med den almene formel II eller til en opløsning af et isonitril med den almene formel III og et aldehyd med den almene formel II tildryppes en carboxylsyre med den almene formel IV inden for flere timer, f.eks. 5-10 timer, alt dette under omrøring og ved stuetemperatur, og derpå omrøres i yderligere 10 til 165 timer.

Reduktionen af et opnået α -acyloxy-acetamid med den almene formel V med et hydrid gennemføres fortrinsvis i et egnet opløsningsmiddel, såsom ether, tetrahydrofuran eller dioxan ved lave eller let forhøjede temperaturer, f.eks. ved temperaturer mellem 0 og 100°C , hensigtsmæssigt dog ved reaktionsblandingens kogetemperatur. Særlig fordelagtig gennemføres reduktionen dog med boran/tetrahydrofuran ved kogetemperaturen af det som opløsningsmiddel anvendte tetrahydrofuran.

Isoleringen af det ønskede slutprodukt med den almene formel I sker hensigtsmæssigt med vandige baser, f.eks. med vand/ammoniak, hvorved en eventuelt stadig tilstedeværende α -acyloxygruppe fraspaltes.

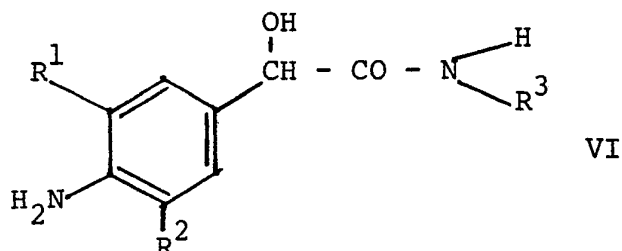
En således opnået phenylethanolamin med den almene formel I lader sig om ønsket derpå med en uorganisk eller organisk syre overføre i dens fysiologisk forligelige syreadditionssalt med den pågældende syre. Som syre kommer hertil f.eks. saltsyre, hydrogenbromid, svovlsyre, phosphorsyre, mælkesyre, vinsyre, citronsyre, fumar-syre eller maleinsyre i betragtning.

De som udgangsmaterialer anvendte forbindelser med de almene formler IV og III'er kendte fra litteratu-

ren.

Et som udgangsprodukt anvendt aldehyd med den almene formel II opnås f.eks. ved reduktion af et tilsvarende 4-amino-benzoesyrehalogenid eller -ester og påfølgende oxidation af den i påkommende tilfælde opnåede benzylalkohol med brunsten.

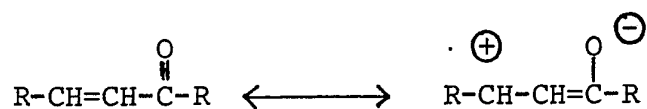
Fra litteraturen er der allerede kendt en fremgangsmåde til fremstilling af phenylethanolaminer med den almene formel I, der er kendetegnet ved, at et glycolsyreamid med den almene formel VI



hvor R^1 , R^2 og R^3 er defineret som tidligere, reduceres med et kompleks metalhydrid.

Denne fremgangsmåde har dog den ulempe, at det hertil som udgangsprodukt nødvendige glycolsyreamid kun vanskeligt lader sig fremstille.

De med den omhandlede nye fremgangsmåde opnåede gode udbytter kan ikke forudses af en fagmand, da det fra litteraturen er kendt (se J. Amer. chem. Soc. 67 1499-1500 (1945)), at Passerini-reaktionen ikke lader sig gennemføre med sterisk blokerede og med α, β -umættede carbonylforbindelser. Her forklares α, β -umættede carbonylforbindelsers, f.eks. crotonaldehyds, ureaktivitet over for Passerini-reaktionen ved neutralisationen af carbonylfunktionens elektroniske centrum på grund af de mesomere grænsestrukturer

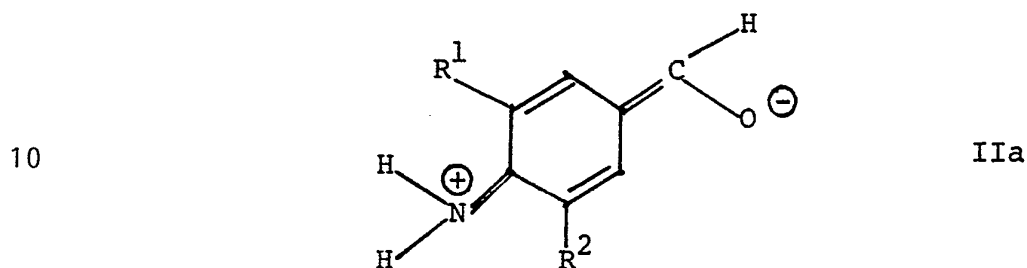


altså på grund af den elektronleverende virkning fra en nabogruppe.

Yderligere er det kendt, at aminogruppen i o- eller p-positionen af en phenylkerne har en stærk elektronle-

verende virkning.

Fagmanden måtte derfor forvente, at det elektro-
niske centrum i carbonylfunktionen af et 4-aminobenzaldehyd
5 med den almene formel II på grund af den mesomere
grænsestruktur med den almene formel IIa



deaktiveres, og at Passerinireaktionen dermed ikke er
15 tilgængelig. Dette er overraskende ikke tilfældet.

De efterfølgende eksempler belyser opfindelsen
nærmere:

20

Eksempel 1

α-Acetoxy-α-(4-amino-3,5-dichlor-phenyl)-N-tert.butyl-
25 acetamid.

Til en opløsning af 3,8 g (0,02 mol) 4-amino-3,5-
dichlor-benzaldehyd i 50 ml absolut methylenchlorid
dryppes under omrøring ved stuetemperatur 3,32 g
(0,04 mol) tert.butylisonitril og 4,8 g (0,08 mol)
30 iseddike med samme hastighed fra to adskilte tildryp-
ningstragte i løbet af 8 timer. Derpå indampes den op-
nåede opløsning til halvdelen og afkøles. Det herved
udfældede, ikke-omsatte 4-amino-3,5-dichlor-benzaldehyd
suges af, og filtratet indampes påny til halvdelen.

35

Til den opnåede blanding sættes det samme rumfang diisopropylether, hvorved det ønskede produkt udkrystalliserer, suges af, og vaskes med diisopropylether.

5 Smp.: 175-176°C.

Eksempel 2

α -Acetoxy- α -(4-amino-3,5-dichlor-phenyl)-N-tert.butyl-acetamid.

10 Til en opløsning af 30 g (0,16 mol) 4-amino-3,5-dichlor-benzaldehyd i 280 ml methylenchlorid sættes 45 ml tert.butylisocyanid, og derpå tildryppes under omrøring og ved stuetemperatur ca. 40 ml iseddike i løbet af 16 timer. Derefter omrøres i yderligere 4 timer og
15 inddampes så længe i vakuum, at de første krystaller udfældes. Efter afkøling til 0°C afsuges det udfældede ikke-omsatte 4-amino-3,5-dichlor-benzaldehyd. Dette kan direkte omsættes påny. Filtratet tilsættes n-hexan, hvorved det ønskede produkt udfældes. Bundfaldet afsuges,
20 vaskes med n-hexan og tørres.
Smp.: 175-176°C.

Eksempel 3

1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-tert.butylamino-ethanol

25 Til en opløsning af 4,01 g α -acetoxy- α -(4-amino-3,5-dichlor-phenyl)-N-tert.butylacetamid i 50 ml absolut tetrahydrofuran sættes 100 ml af en 1-molær opløsning af boran i tetrahydrofuran. Efter 2 timers opvarmning under tilbagesvaling inddampes der, 100 ml vand tilsættes, og blandingen gøres sur med saltsyre til pH 2. Den
30 vandige fase vaskes med ethylacetat, gøres derpå alkalisk med ammoniak og ekstraheres med methylenchlorid. Efter inddampningen af den organiske fase opnås hydrochloridet fra isopropanol ved tilsætning af etherholdig saltsyre. Hydrochloridets smp.: 174-175°C.

35

Eksempel 4

α -Acetoxy- α -(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-eddikesyre-tert.butylamid.

Til en opløsning af 4,47 g (20 mmol) 4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzaldehyd i 50 ml methylenchlorid

rid tildryppes ved stuetemperatur under omrøring 3,32 g (40 mmol) tert.butylisonitril og 4,8 g (80 mmol) ised-dike samtidigt i løbet af 5 timer, og derpå omrøres blandingen

- 5 i 65 timer ved stuetemperatur. Efter fjernelse af opløsningsmidlet i vakuum opløses resten i ether, vaskes efter hinanden med vand og en mættet natriumhydrogen-carbonatopløsning, tørres over magnesiumsulfat og ind-dampes i vakuum til tørhed. Resten chromatograferes på
10 en kiselgelsøjle med methylenchlorid som elueringsmiddel. De fraktioner, der indeholder den ønskede forbindelse, samles og inddampes, og resten krystalliseres i ether. Smp.: 155-156°C.

15 Eksempel 5

1-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-tert.-butylamino-ethanol-hydrochlorid.

- 2 g (5,4 mmol) α -acetoxy- α -(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-eddikesyre-tert.butylamid oplø-
20 ses i 15 ml absolut tetrahydrofuran og sættes under nitrogen på én gang til 27 ml af en 1-molær opløsning af boran i tetrahydrofuran. Efter 4 timers kogning under tilbagesvaling sættes der yderligere 15 ml 1-molær boranopløsning til og opvarmes yderligere i 2 timer
25 under tilbagesvaling. Derefter nedbrydes overskuddet af boran med acetone. Borkomplekset opløses med vand, og derpå afdampes opløsningsmidlet i vakuum. Den van-dige destillationsrest gøres sur med 2n-saltsyre, gøres atter alkalisk med ammoniak og ekstraheres med ether.
30 Etherekstrakten ekstraheres med 0,5n saltsyre, syreop-løsningen vaskes med ether, gøres alkalisk med ammoniak og ekstraheres påny med ether. Etherekstrakten vaskes med vand, tørres med magnesiumsulfat og inddampes i vakuum. Den olieagtige inddampningsrest opløses i
35 ether og gøres sur med etherholdig saltsyre. De udfælde-de krystaller suges af og vaskes med ether. Smp.: 192-193°C.

Eksempel 6

α -Acetoxy- α -(4-amino-3,5-dichlor-phenyl)-N-tert.butyl-acetamid.

- 5 Til en opløsning af 14,1 g (0,08 mol) 4-amino-3,5-dichlor-benzaldehyd i 60 ml methylenchlorid tilsættes ved stuetemperatur og under omrøring 3,6 g (0,06 mol) eddikesyre og 2,5 g (0,03 mol) tert.butylisonitril. Derpå opvarmes reaktionsblandingen i 3 timer under til-
- 10 bagesvaling. Efter at den ovennævnte operation (tilsætning af eddikesyre, tert.butylisonitril og opvarmning under tilbagesvaling) er gentaget fire gange, hældes reaktionsblandingen over i kold 2N natronlud, og den organiske fase isoleres. Efter vask med vand og tørring
- 15 af den organiske fase over natriumsulfat inddampes der i vakuum, og resten krystalliseres af methylenchlorid/hexan. Smp. 175-176°C.

Eksempel 7

- 20 α -(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)- α -benzoyloxy-N-tert.-butylacetamid.
- Fremstillet analogt med eksempel 4 af 4-amino-3,5-dichlor-benzaldehyd, tert.butylisonitril og benzoesyre i chloroform og ved tilbagesvalingstempera-
- 25 tur.
- Smp.: 189-192°C (sintrer fra 185°C).

Eksempel 8

- α -(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)- α -valeroyloxy-N-tert.-
- 30 butylacetamid.
- Fremstillet analogt med eksempel 4 af 4-amino-3,5-dichlor-benzaldehyd, tert.butylisonitril og valeriansyre.
- Smp.: 95-98°C.

35

Eksempel 9

- 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-tert.butylamino-ethanol.
- Fremstillet analogt med eksempel 3 af α -(4-amino-3,5-dichlor-phenyl)- α -benzoyloxy-N-tert.butylacetamid

og lithiualuminiumhydrid i tetrahydrofuran.
Hydrochloridets smp.: 174-175°C.

Eksempel 10

- 5 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-tert.butylamino-ethanol.
Fremstillet af 4-amino-3,5-dichlor-benzaldehyd,
tert.butylisonitril og valeriansyre analogt med eksemplerne 2 og 5 uden isolering af det dannede α -(4-amino-
10 3,5-dichlorphenyl)-N-tert.butyl- α -valeroyloxy-acetamid.
Hydrochloridets smp.: 174-175°C.

Analogt med de foregående eksempler blev de følgende forbindelser fremstillet:

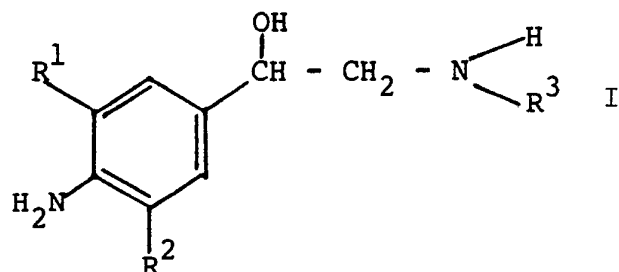
- 1-(4-amino-3-brom-5-fluor-phenyl)-2-tert.butylamino-
15 ethanol-hydrochlorid,
smp.: 207-208°C
1-(4-amino-3-chlor-5-fluor-phenyl)-2-cyclopropylamino-
ethanol-hydrochlorid,
smp.: 175-177°C
20 1-(4-amino-3-chlor-5-fluor-phenyl)-2-tert.butylamino-
ethanol-hydrochlorid,
smp.: 206-208°C
1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-cyclo-
butylamino-ethanol-hydrochlorid,
25 smp.: 177-178°C
1-(4-amino-3-brom-5-fluor-phenyl)-2-cyclobutylamino-
ethanol-hydrochlorid,
smp.: 164-166°C
1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-tert.-
30 pentylamino-ethanol-hydrochlorid,
smp.: 176-178°C (sønderdeling)
1-(4-amino-3-chlor-5-fluor-phenyl)-2-isopropylamino-
ethanol-hydrochlorid,
smp.: 152-154°C (sønderdeling)
35 1-(4-amino-3-brom-5-trifluormethyl-phenyl)-2-cyclopentylamino-ethanol,
smp.: 100-102,5°C (sønderdeling).

P A T E N T K R A V

1. Fremgangsmåde til fremstilling af phenyl-ethanolaminer med den almene formel I

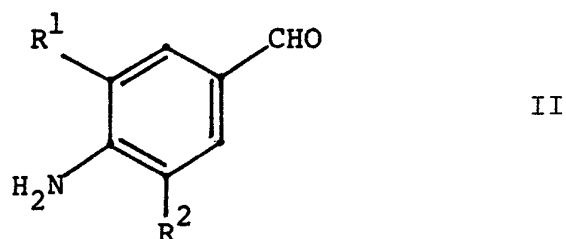
5

10



hvor R^1 er et chlor- eller bromatom, R^2 er en trifluor-methylgruppe, et fluor- eller chloratom og R^3 er en forgrenet alkylgruppe eller cycloalkylgruppe i hvert
15 tilfælde med 3-5 carbonatomer samt disses fysiologisk forligelige syreadditionssalte med uorganiske eller organiske syrer, k e n d e t e g n e t ved, at et 4-amino-benzaldehyd med den almene formel II

20



25 hvori R^1 og R^2 er som defineret tidligere, omsættes med et isonitril med den almene formel III



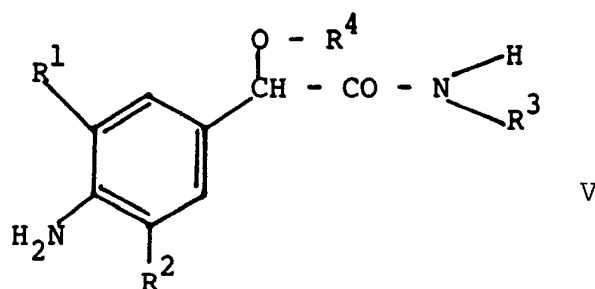
hvor R^3 er som defineret tidligere, samt med en carboxylsyre med den almene formel IV

30



hvor R^4 er en acylrest af en carboxylsyre, og at et sådant opnået α -acyloxy-acetamid med den almene formel V

35



hvor R^1 til R^4 er som defineret tidligere, reduceres med et hydrid, f.eks. et metalhydrid eller et komplekst
5 metalhydrid, og at en opnået phenylethanolamin med den almene formel I om ønsket overføres i et fysiologisk forligeligt syreadditionssalt med en uorganisk eller organisk syre.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e -
10 t e g n e t ved, at omsætningen gennemføres i et opløsningsmiddel.

3. Fremgangsmåde ifølge kravene 1 og 2, k e n d e -
t e g n e t ved, at det første reaktionstrin gennemføres ved temperaturer mellem -20 og 75°C , dog fortrins-
15 vis ved stuetemperatur.

4. Fremgangsmåde ifølge kravene 1 og 2,
k e n d e t e g n e t ved, at reduktionen gennemføres ved lave til let forhøjede temperaturer, f.eks. ved temperaturer mellem 0 og 100°C .

20 5. Fremgangsmåde ifølge kravene 1 og 4,
k e n d e t e g n e t ved, at oparbejdningen sker over en vandig base, f.eks. over vand/ammoniak.