



Republik
Österreich
Patentamt

(11) Nummer: **AT 392 782 B**

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 2576/86

(51) Int.Cl.⁵ : **C07D 211/22**

(22) Anmeldetag: 26. 9.1986

(42) Beginn der Patentdauer: 15.11.1990

(45) Ausgabetag: 10. 6.1991

(30) Priorität:

27. 9.1985 IT 48596/85 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:

DE-OS2303306

(73) Patentinhaber:

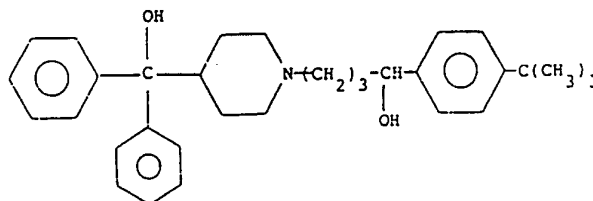
INDUSTRIALE CHIMICA S.R.L.
MILANO (IT).

(72) Erfinder:

BENIGNI FULVIO
SARONNO (IT).

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON ALPHA-(P-TERT.BUTYLPHENYL)-4-(HYDROXYDIPHENYLMETHYL)-1-PIPERIDINOBUTANOL

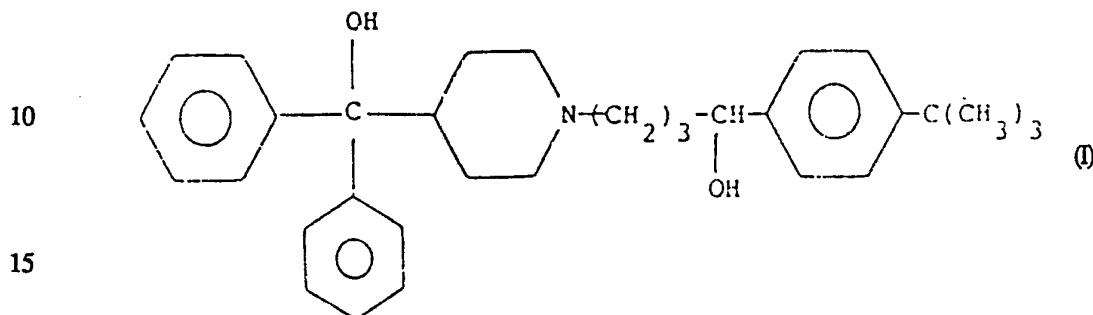
(57) Alpha-(p-tert-Butylphenyl)-4-(hydroxydiphenylmethyl)-1-piperidinobutanol (I) ist ein bekanntes Arzneimittel mit antihistaminischer und antiallergischer Wirkung und wird durch Umsetzung eines aktivierten Abkömmlinges der 3-(4-tert Butylbenzoyl)-propionsäure mit 1.1-Diphenyl-1-(piperidyl-4)methanol und anschließende Reduktion mit LiAlH₄ erhalten.



AT 392 782 B

Die vorliegende Erfindung betrifft ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von α -(p-tert.-Butylphenyl)-4-hydroxydiphenylmethyl-1-piperidinobutanol der Formel I

5

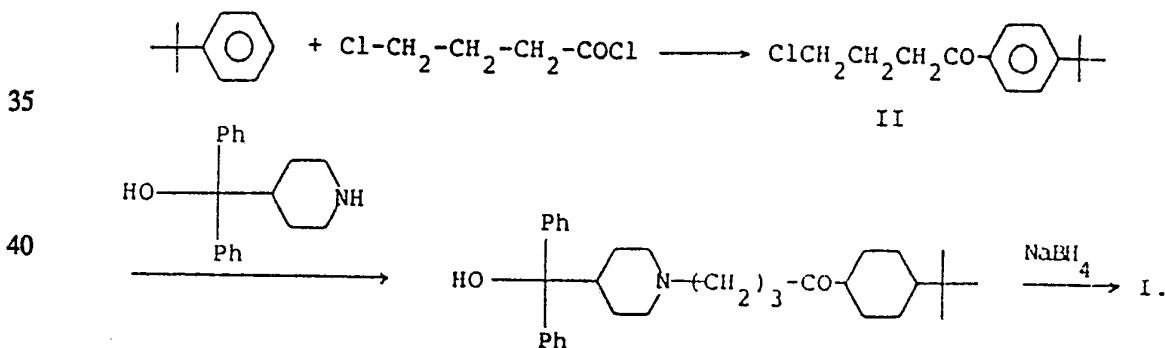


20 einem antihistaminischen und antiallergischen Arzneimittel, das auch unter der internationalen allgemeinen Bezeichnung von Terfenadin bekannt ist. Die Verbindung ist in DE-OS-2 303 245 (Richardson-Merrel) beschrieben. Die bekannte und in obengenannter Patentschrift beschriebene Herstellung erfolgt durch Kondensation nach Friedel-Crafts des tert.-Butylbenzols mit 4-Chlor-buttersäurechlorid, nachfolgende Umsetzung mit 1,1-Diphenyl-1-(piperidyl-4)-methanol und abschließende Reduktion der Ketongruppe mit metallischen Hydriden (zum Beispiel NaBH_4), laut folgenden Schemas I

25

Schema I

30

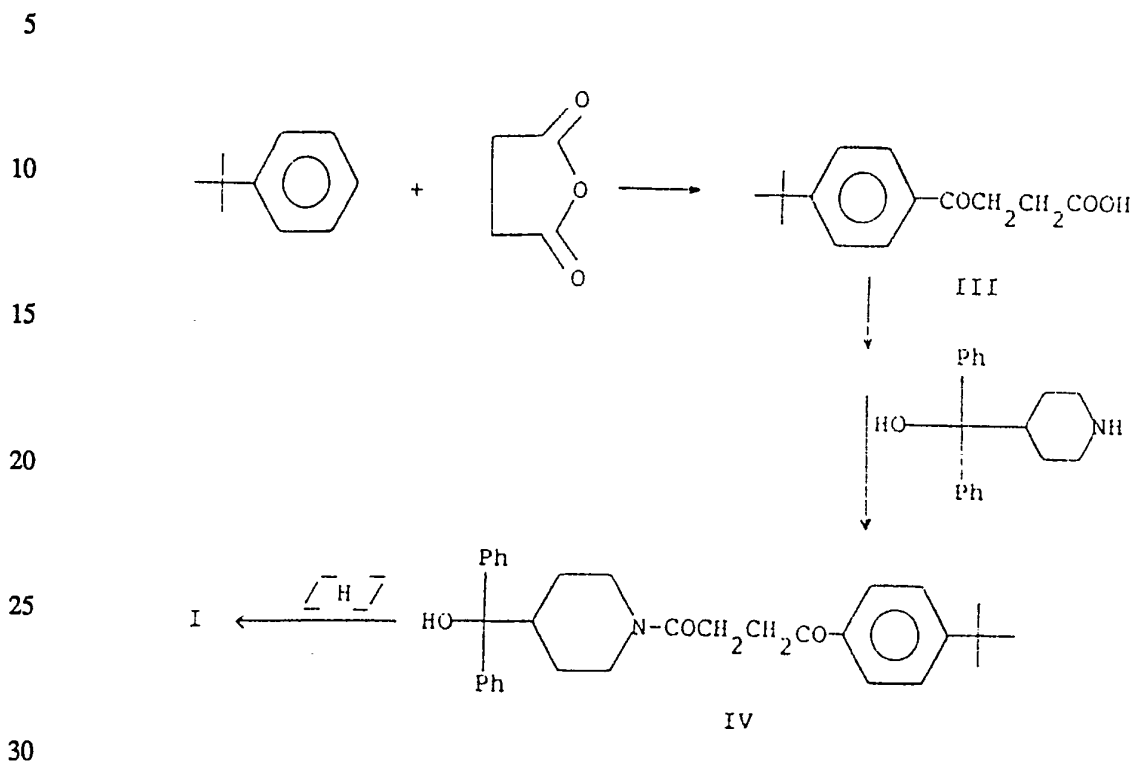


50 Die bekannte Herstellungsmethode weist aber schwerwiegende Mängel auf: nämlich ist das Zwischenprodukt II schwer zu isolieren und wegen seiner ungenügenden Reaktivität liefert es unbefriedigende Ausbeuten wenn es mit dem Piperidinderivat umgesetzt wird. Durch das erfindungsgemäße Verfahren können die Nachteile der bekannten Methode beseitigt werden, wobei die Herstellung des Terfenadins in hoher Ausbeute und ohne Bildung ungewünschter Nebenprodukte möglich wird. Bei diesem in Schema II dargestellten Verfahren wird tert.-Butylbenzoyl mit Bernsteinsäureanhydrid nach Friedel-Crafts umgesetzt, nachdem die erhaltene Säure III in einen aktivierten Abkömmling (Säurehalogenid, gemischtes Anhydrid u.s.w.) umgewandelt wird, der mit 1,1-Diphenyl-1-(piperidyl-4)-methanol kondensiert wird. Das so erhaltene 1-(3-(4-tert.-Butyl)benzoyl-propionamido)-4-diphenyl-hydroxymethyl)piperidin wird anschließend zu Terfenadin mit geeigneten Reduktionsmitteln reduziert.

55

60

Schema II



35 Die Friedel-Crafts'sche Umsetzung erfolgt in bekannter Weise in einem Lösungsmittel wie Nitrobenzol oder Halogenkohlenwasserstoffe, in Gegenwart von Lewis-Säuren wie Zinkchlorid, Aluminiumtrichlorid n. ä.

Nach einer bevorzugten Gestaltung der Erfindung wird dann die 3-(4-tert.-Butylbenzoyl)-propionsäure in das entsprechende Säurechlorid durch Reaktion mit Thionylchlorid, Phosphorpentachlorid oder Phosphoroxychlorid umgewandelt und mit 1.1-Diphenyl-1-(piperidyl-4)-methanol in Anwesenheit von Säureakzeptoren kondensiert. Ein bevorzugter Säureakzeptor ist Pyridin, das gleichzeitig als Lösungsmittel und als Base dient. Die Reduktion des Zwischenproduktes IV kann durch verschiedene Methoden und mit bekannten reduzierenden Mitteln erfolgen: vorzugsweise wird Lithiumaluminiumhydrid benützt. Das erfindungsgemäße Verfahren hat den Vorteil, daß die als Zwischenprodukt gebildete 3-(4-tert.-Butylbenzoyl)-propionsäure leicht zu reinigen ist und in hoher Ausbeute erhalten wird. Die Ausbeute der Kondensation des entsprechenden Säurechlorids mit 1.1-Diphenyl-1-(piperidyl-4)-methanol ist sehr gut. Außerdem ist die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid sehr einfach und liefert keine Abbauprodukte.

Einige nicht einschränkende Beispiele werden beschrieben um die Erfindung besser zu erläutern. Es ist leicht verständlich, daß der Fachmann verschiedene nicht kritische Abänderungen, zum Beispiel durch Abwechslung der Lösungsmittel, der Reagentien und der Reaktionsbedingungen, vornehmen kann ohne aus dem Rahmen der Erfindung abzuweichen.

Beispiel 1a) 3-(4-tert.-Butylbenzoyl)-propionsäure.

In einem Kolben von 500 ml, welcher mit einem mechanischen Rührer, einem Rückflußkühler, einem Thermometer und einem Tropftrichter ausgestattet ist, werden 26.5 ml tert.-Butylbenzol, 60 ml Nitrobenzol und 50 g wasserfreien Aluminiumchlorids in Pulverform vorgelegt. Unter Rühren wird eine Lösung von 17 g Bernsteinsäure-anhydrid in 40 ml Nitrobenzol langsam zutropft so, daß die Temperatur der Mischung bei etwa 70-80 °C (wobei wenn nötig mit einem Wasserbad von außen gekühlt wird) gehalten wird. Man erhitzt auf dem Wasserbad zu 70-80 °C für 30 Minuten. Nach dem Erkalten zu Raumtemperatur werden 75 ml Wasser langsam und unter Kühlung mit dem Eisbad zugesetzt und abschließend 25 ml konzentrierter Salzsäure zugegeben. Das Nitrobenzol wird mit Wasserdampf ausgetrieben. Die noch warme Reaktionsmischung wird in einem Becherglas von 500 ml gegossen und gekühlt; der ausgeschiedene braune feste Körper wird abgesaugt und zweimal mit

10 ml Wasser gewaschen.

Der Körper wird dann in einer Lösung von 26 g Kaliumcarbonat in 125 ml Wasser durch 10-minütiges Kochen gelöst. Man saugt ab und das Produkt wird 5 Minuten mit 2 g Tierkohle geschüttelt und erneut abgesaugt. Die Flüssigkeit wird anschließend mit vorsichtiger Zugabe von 30-35 ml konzentrierter Salzsäure sauer gemacht. Es wird mit dem Eisbad gekühlt und das erhaltene feste Produkt wird abgesaugt und mehrmals mit kleinen Mengen Wasser, um die Salzsäure zu entfernen, gewaschen. Der leicht braune Körper wird in Methanol gelöst, nochmals mit Tierkohle geschüttelt, filtriert, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne verdampft. Das erhaltene Produkt wird aus Essigsäureäthylester/Hexan umgelöst. Man erhält 28 g eines weißen festen Produkts, das aus praktisch reiner 3-(4-tert.-Butylbenzoyl)-propionsäure besteht. Schmelzpunkt 120-122 °C. Ein Teil wird aus Benzin (Siedepunkt 80-100 °C) umgelöst und zeigt dann einen Schmelzpunkt von 122-125 °C.

IR-Spektrum, nujol: 1705, 1670, 1600 cm^{-1}

NMR-Spektrum in CDCl_3 δ :

1,33 (s, 9H); 2,8 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 7,46 (d, 2H); 7,93 (d, 2H); 11,7 (r.s., 1H, mit D_2O austauschbar).

Analyse:

	Ber.	Gef.
C	71,77	72,30
H	7,74	7,68.

b) 3-(4-tert.-Butylbenzoyl)-propionsäurechlorid.

In einem Kolben von 50 ml, welcher mit einem CaCl_2 -Rohr und einem Magnetührer versehen ist, werden 5 g 3-(4-tert.-Butylbenzoyl)-propionsäure, 6 ml wasserfreien Benzols und 3 ml über Chinolin destillierten Thionylchlorids vorgelegt. Um die Reaktion in Gang zu setzen, wird 1 Tropfen N,N-Dimethylformamid zugesetzt. Man rührt bei Raumtemperatur, wobei die Entwicklung von Gasbläschen beobachtet wird. Man rührt bei Raumtemperatur bis die Chlorwasserstoff-Entwicklung beendet ist, worauf man noch 10 Minuten auf dem Wasserbad zu etwa 40-50 °C um die Umsetzung zu vervollständigen erhitzt. Anschließend wird das Benzol in Vakuum verdampft und zum Rückstand werden 10 ml Benzol zugefügt, worauf nochmals verdampft wird. Das Verfahren wird drei Mal wiederholt, um das anfänglich in Überschuß zugesetzte Thionylchlorid vollständig zu entfernen.

Das erhaltene Rohprodukt, welches in Form eines harzigen Öles von leicht grüner Farbe ist, wird als solches ohne weitere Reinigung für die folgende Umsetzung benützt. Das Produkt ist dünnschichtchromatographisch praktisch einheitlich (auf Kieselgel mit Dichlormethan als Elutionsmittel). Das IR-Spektrum des Rohproduktes weist die charakteristische Säurechlorid-Bande bei 1755 cm^{-1} auf.

c) 1-(3-(4-tert.-Butylbenzoyl)-propionamido)-4-diphenyl-hydroxymethyl)piperidin.

In einem Erlenmeyerschen Kolben von 500 ml Inhalt werden 6 g 3-(4-tert.-Butylbenzoyl)-propionsäure in 50 ml Pyridin gelöst. Der Kolben wird im Eisbad gekühlt und das rohe Chlorid (welches durch die oben beschriebene Umsetzung aus 5 g (tert.-Butylbenzoyl)propionsäure erhalten wurde) wird in 30 ml Pyridin gelöst und zugefügt. Die leicht braun gefärbte Mischung wird bei Raumtemperatur über Nacht geschüttelt und auf dem Eisbad gekühlt. Dann werden 100 g Eis zugegeben. Anschließend wird verdünnte (1 : 3) Salzsäure bis zu deutlich saurer Reaktion unter nochmaliger Zugabe von Eis zugetropft. Das ausgeschiedene, leicht braune und feste Produkt wird abgesaugt und mit Wasser bis zur Neutralisation gewaschen.

Der feste Körper wird in Methanol gelöst, mit Tierkohle (5 g) versetzt, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, worauf das Methanol verdampft wird.

Der Rückstand (8.3 g) wird aus Ligroin umgelöst.

Das weiße feste Produkt schmilzt bei 125-127 °C.

IR-Spektrum, nujol: 1690, 1650, 1640, 1615 cm^{-1} .

NMR-Spektrum in DMSO:

1,32 (s, 9H); 1,45 (m, 3H); 2,68 (m, 6H); 3,25 (m, 2H); 7,4 (m, 12H); 7,95 (d, 2H).

Analyse:

	Ber.	Gef.
C	79,46	78,98
H	7,71	7,95
N	2,89	2,43.

d) α -(p-tert.-Butylphenyl)-4-(hydroxydiphenylmethyl)-1-piperidinobutanol (Terfenadin)

In einem Kolben, welcher mit Rührer und Rückflußkühler mit Entwicklungsrohr versehen ist, wird eine Suspension von 6 g LiAlH_4 in 200 ml wasserfreien Äthylethers unter N_2 -Atmosphäre und Feuchtigkeitausschluß vorgelegt. Man kühlt mit dem Eisbad und das Amid (20 g) wird portionsweise zugefügt. Man rührt für 5 Stunden, wobei die Temperatur ständig bei 0-5 °C gehalten wird. Dann wird die Temperatur auf

20 °C erhöht und man rührt noch 2 Stunden. Das Verschwinden des Amids wird dünnschichtchromatographisch verfolgt, wobei ein neuer Fleck mit kleinerem R_f beobachtet wird. Die Reaktions-Mischung wird wie gewöhnlich verarbeitet und man erhält ein Rohprodukt das nach Trocknen unter Vakuum 9.5 g wiegt. Das Rohprodukt wird aus Aceton umgelöst. Es werden 7.2 g eines weißen Festkörper erhalten, der laut Dünnschichtchromatographie rein ist und bei 146-148 °C schmilzt. Er ist mit einer Probe des Produktes nach DE-OS-2 303 245 identisch.

IR-Spektrum, nujol: 3470, 3370 cm⁻¹.

NMR-Spektrum in CDCl₃ (δ):

(s, 9H); 1,7 (m, 7H); 2,33 (m, 4H); 3,15 (m, 2H); 4,54 (m, 1H); 7-7,8 (m, 14H).

Analyse:

	Ber.	Gef.
C	81,48	81,48
H	8,65	8,76
N	2,84	2,97

Beispiel 2

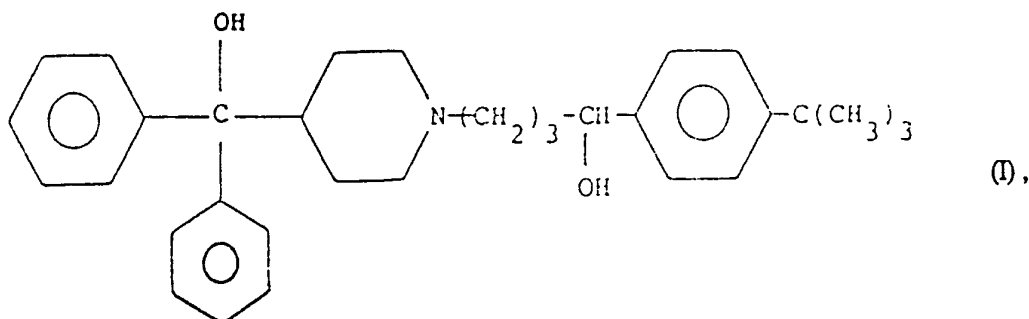
1-(3-(4-tert.-Butylbenzoyl-propionamido)-4-diphenyl-hydroxymethyl)piperidin.

13.1 Gramm Triphenylphosphin werden einer Mischung aus 50 ml Tetrachlorkohlenstoff und 150 ml wasserfreien Tetrahydrofurans zugesetzt. Die Mischung wird am Rückflußkühler 30 Minuten erhitzt. Man kühlt auf +5 °C und man fügt 11.7 g 3-(4-tert.-Butylbenzoyl)-propionsäure. Die Reaktionsmischung wird bei +5 °C 10 Minuten lang aufbewahrt, dann fügt man 26 g 1,1-Diphenyl-1-(piperidyl-4)methanol und erhitzt man am Rückflußkühler 2 Stunden. Der Lösungsmittel wird verdampft.

Der Rückstand wird mit Äthylether aufgenommen und das Ungelöste wird abgesaugt. Die klare Lösung wird verdampft und der Rückstand auf Kieselgel mit Dichlormethan/Aceton 100 : 3 als Elutionsmittel chromatographiert. Es werden 12 g eines mit dem Produkt nach Beispiel 1c) identischen Körper erhalten.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von α-(p-tert.-Butylphenyl)-4-(hydroxydiphenylmethyl)-1-piperidinobutanol der Formel



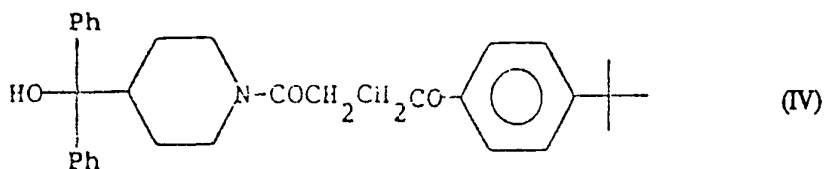
dadurch gekennzeichnet, daß es die folgenden Stufen umfaßt:

a) Umsetzung nach Friedel-Crafts des tert.-Butylbenzols mit Bernsteinsäureanhydrid und Umwandlung der so erhaltenen 3-(4-tert.-Butylbenzoyl)-propionsäure in einen aktivierten Abkömmling;

- b) Kondensation des aktivierten Abkömmlings der 3-(4-tert.-Butylbenzoyl)-propionsäure mit 1,1-Diphenyl-1-(piperidyl-4)methanol;
 c) Reduktion des Zwischenproduktes aus Stufe b), der Formel

5

10



15

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als aktivierter Abkömmling der 3-(4-tert.-Butylbenzoyl)-propionsäure das Säurechlorid eingesetzt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Reduktion des Zwischenproduktes (IV) durch metallische Hydride erfolgt.
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß Lithiumaluminiumhydrid benützt wird.

20