



(19) **DANMARK**



(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **147049 B**

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: 4341/76

(51) Int.Cl.³: **C 07 D 213/65**

(22) Indleveringsdag: 27 sep 1976

(41) Alm. tilgængelig: 04 apr 1977

(44) Fremlagt: 26 mar 1984

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 03 okt 1975 US 619302

(71) Ansøger: *PFIZER INC.; New York, US.

(72) Opfinder: Ronnie D. *Carroll; US, James Ray *Tretter; US, Bernard Shields *Moore; US.

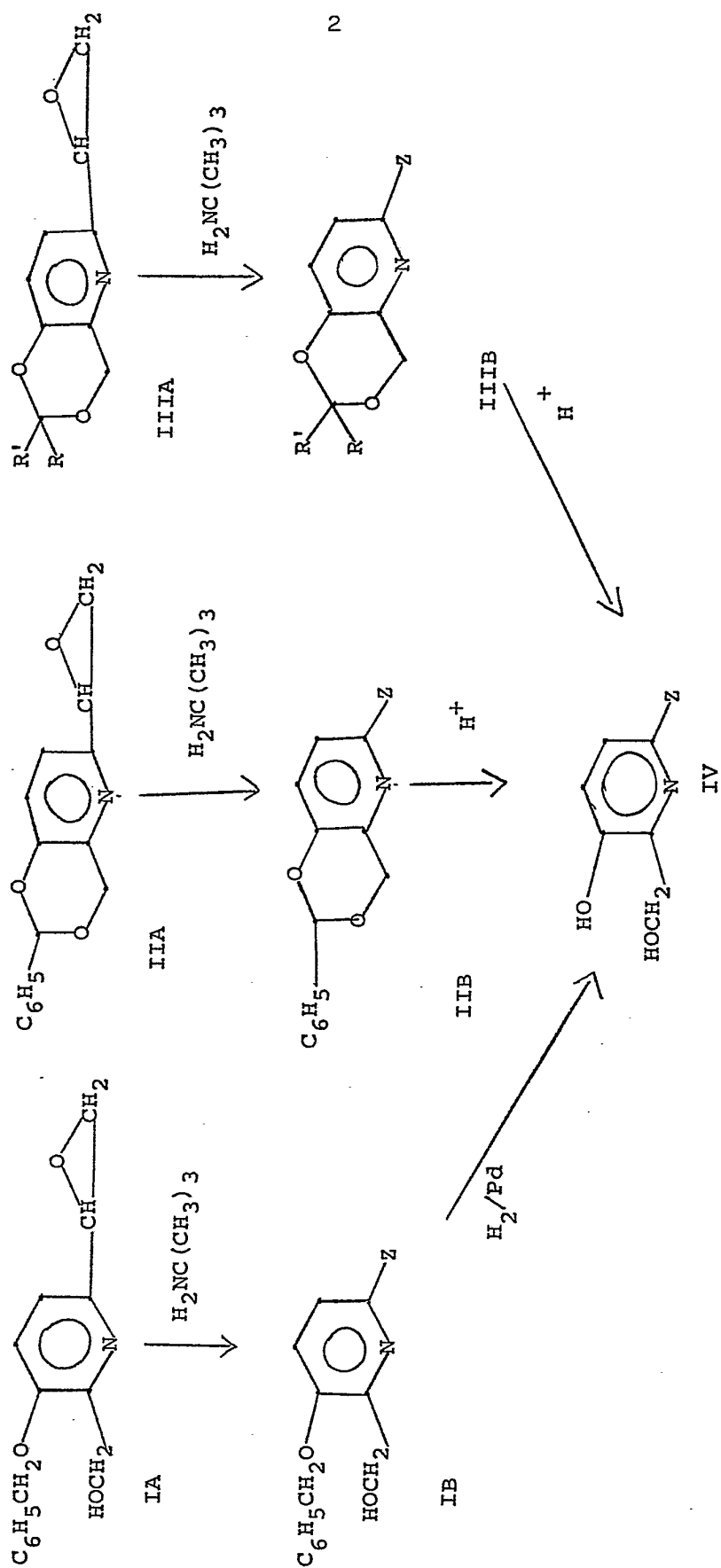
(74) Fuldmægtig: Patentbureauet Hofman-Bang & Boutard

(54) **Fremgangsmåde til fremstilling af 2-hydroxymethyl-3-hydroxy-6-(1-hydroxy-2-t-butylaminoethyl)pyridin eller dens dihydrochlorid**

Opfindelsen angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af 2-hydroxymethyl-3-hydroxy-6-(1-hydroxy-2-t-butylaminoethyl)pyridin eller dens dihydrochloridsalt.

I belgisk patentskrift nr. 823 616 beskrives fremstillingen af 2-hydroxymethyl-3-hydroxy-6-(1-hydroxy-2-t-butylaminoethyl)-pyridin (formel IV), en kendt bronchodilatator, ved de følgende tre beslægtede reaktionsfølger:

DK 147049 B



I de ovenstående formler betyder R og R' hver for sig phenyl eller methyl, og Z betyder $-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$.

Reaktionsfølgen $\text{IA} \rightarrow \text{IB} \rightarrow \text{IV}$ giver gode udbytter af slutproduktet (IV), men lider af den økonomiske ulempe, at den kræver katalytisk hydrogenering til fjernelse af benzylgruppen. Endvidere kræver fremstillingen af udgangs-benzyletheren (IA) benzylbromid, et ret dyrt stof, som reaktant.

Reaktionsfølgen $\text{IIIA} \rightarrow \text{IIIB} \rightarrow \text{IV}$ er mindre tiltrækkende ud fra et økonomisk synspunkt end reaktionsfølgen $\text{IIA} \rightarrow \text{IIB} \rightarrow \text{IV}$ på grund af de relativt høje omkostninger forbundet ved fremstillingen af reaktanten IIIA.

Reaktionsfølgen $\text{IIA} \rightarrow \text{IIB} \rightarrow \text{IV}$ er fri for de ovennævnte ulemper. Imidlertid medfører den ved drift i stor målestok, ligesom de to andre reaktionsfølger, dannelse af farvede urenheder i amineringsstrinnet. Disse urenheder skader isoleringen, udvindingen og rensningen af mellemproduktet IIB og slutproduktet IV. Urenhederne viser sig i det mindste delvis at stamme fra tilstedeværelsen af iodid, indført via trimethylsulfoniumiodid ved fremstillingen af epoxiderne (IA, IIA, IIIA).

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er en modifikation af reaktionsfølgen $\text{IIA} \rightarrow \text{IIB} \rightarrow \text{IV}$ som beskrevet i belgisk patentskrift nr. 823 616, hvorved der opnås en væsentlig forbedring i udbytte og renhed ved fremstilling i stor målestok af slutproduktet 2-hydroxymethyl-3-hydroxy-6-(1-hydroxy-2-t-butylaminoethyl)pyridin (formel IV). Der opnås også en forøget økonomisk fordel ved denne vej i forhold til de to andre veje, som er beskrevet i det ovennævnte patentskrift. Fremgangsmåden bygger på en omdannelse af acetalaminen, 2-phenyl-6-(1-hydroxy-2-t-butylaminoethyl)-4H-pyrido[3,2-d]-1,3-dioxin (IIB), til dens maleatsalt før dens omdannelse, ved behandling med syre, til 2-hydroxymethyl-3-hydroxy-6-(1-hydroxy-2-t-butylaminoethyl)pyridin.

I overensstemmelse hermed er fremgangsmåden ifølge opfindelsen ejendommelig ved, at maleatet af 2-phenyl-6-(1-hydroxy-2-t-butylaminoethyl)-4H-pyrido[3,2-d]-1,3-dioxin (IIB) hydrolyseres med syre til dannelse af et syreadditionssalt af forbindelsen med formel IV, som

derefter, om nødvendigt, omdannes til basen eller dihydrochloridsaltet deraf. Hvis der som syre anvendes et overskud af hydrogenchlorid, fortrinsvis i methanolopløsning, dannes dihydrochloridet af forbindelsen med formlen IV direkte.

Ved et sammenligningsforsøg har det vist sig, at udbyttet af produktet, beregnet på epoxyethanforbindelsen IIA, ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen er væsentligt højere (56,7%) end ved den fra BE patent-skrift nr. 823 616 kendte fremgangsmåde (42,3%), og at det opnåede produkt er rent hvidt med et skarpt smeltepunkt, mens det ved den kendte fremgangsmåde opnåede produkt er et brunligfarvet produkt med et lavere og mindre skarpt smeltepunkt. Dette er et overraskende resultat, da man normalt ville forvente, at indførelsen af et ekstra trin ville sænke udbyttet. Det har vist sig, at det er anvendelsen af det specifikke krystallinske maleatsalt af acetalaminen IIB, som muliggør den overraskende forøgelse i udbyttet.

Omdannelsen af acetalaminen (IIB) til dens maleatsalt kan udføres ved at omsætte den i ethylacetatopløsning med en opløsning af maleinsyre i ethylacetat. Molforholdet mellem acetalaminen og maleinsyren skal være mindst omkring 1:1. I praksis anvendes almindeligvis molforhold mellem acetalamin og maleinsyre på fra omkring 1:1 til omkring 1:1,5. Mængder af maleinsyre på mere end 1,5 mol pr. mol acetalamin giver anledning til udskillelse af overskud af maleinsyre sammen med det ønskede maleatsalt og anvendes derfor ikke. Et gunstigt forhold mellem acetalamin og maleinsyre er 1:1,2, da det giver tilfredsstillende udbytter af maleatsalt med høj kvalitet.

Det er muligt at anvende rå acetalepoxid, 2-phenyl-4H-pyrido(3,2-d)-1,3-dioxin-6-epoxyethan (IIA), i den samlede proces i stor målestok til fremstilling af slutproduktet (IV). Herved opnås større økonomisk fordel i forhold til de andre fremgangsmåder ifølge belgisk patent-skrift nr. 823 616, ikke blot ved at eliminere behovet for at rense acetalepoxidet, men også ved at give en acetalamin med højere renhed og i større udbytte.

En lang række opløsningsmidler kan anvendes ved fremstillingen

af maleatsaltet. Blandt anvendelige opløsningsmidler kan nævnes ethylacetat, ethylpropionat, propylacetat, acetonitril, acetone, methanol og ethanol. Blandt de ovennævnte opløsningsmidler foretrækkes ethylacetat, da det giver maleatsaltet i krystallinsk form af høj kvalitet og i tilfredsstillende udbytte.

Dannelsen af maleatsaltet kan gennemføres i et bredt temperatur-område, f.eks. fra omkring 20 °C til kogepunktet for opløsningsmidlet, f.eks. ethylacetat. Det foretrukne temperaturområde er fra omkring 30 °C til omkring 50 °C. I praksis anvendes oftest en temperatur på fra omkring 35 °C til omkring 42 °C, da den muliggør anvendelsen af homogene opløsninger, hensigtsmæssige volumener af opløsningsmiddel og giver optimalt udbytte og kvalitet af mellemproduktet.

Det således fremstillede maleatsalt kan anvendes som det er til fremstilling af 2-hydroxymethyl-3-hydroxy-6-(1-hydroxy-2-t-butyl-aminoethyl)pyridin. Det kan om ønsket renses ved opløsning i varmt methanol og affarvning af opløsningen. Fjernelse af methanoloopløsningsmidlet og tilsætning af ethylacetat til remanensen giver det rene maleatsalt.

Slutproduktet, 2-hydroxymethyl-3-hydroxy-6-(1-hydroxy-2-t-butyl-aminoethyl)pyridin, anvendes almindeligvis som dihydrochloridsaltet. Omdannelsen af acetalamin-maleatet til dihydrochloridsaltet af slutproduktet (IV) gennemføres let ved omsætning af maleatsaltet med et overskud af hydrogenchlorid. En foretrukken procedure består i at sætte acetalamin-maleatet til methanolisk hydrogenchlorid i et molært forhold mellem maleatsalt og HCl på fra omkring 1:3 til omkring 1:6, og mest ønskeligt omkring 1:4, ved en temperatur på fra omkring 20 til omkring 25°C. Der anvendes fra omkring 2 til omkring 3 l methanol pr. mol maleatsalt. Blandingen omrøres, indtil omdannelsen er fuldstændig, ca. 2 timer, og koncentrerer derpå under formindsket tryk, f.eks. til omkring 1/4 af dens oprindelige volumen, og det resulterende koncentrat fortyndes med et stort volumen acetone. Dihydrochloridsaltet af slutproduktet fælder ud, og efter granulering ved omkring 25°C i 0,5 - 1,0 time udvindes det ved filtrering eller

andre egnede midler.

De følgende præparationer A og B belyser fremstillingen af maleatsaltet, og eksemplet belyser fremgangsmåden ifølge opfindelsen. Sammenligningseksemplet viser den direkte omdannelse IIB $\rightarrow$ IV ifølge det belgiske patentskrift nr. 823 616.

PRÆPARATION A

2-Phenyl-6-(1-hydroxy-2-t-butylaminoethyl)-4H-pyrido[3,2-d]-1,3-dioxin-maleat (ud fra rått acetalepoxid)

En trykreaktor skylles med nitrogen og påfyldes 2-phenyl-4H-pyrido-[3,2-d]-1,3-dioxin-6-epoxyethan (12,672 kg, 49,6 mol) og t-butylamin (59,2 kg, 810 mol). Reaktoren sættes derpå under et tryk på 2,1 kp/cm² med nitrogen og opvarmes og omrøres ved 80°C i 28 timer. Reaktoren afkøles derpå til 20°C og får lov at stå natten over. Reaktionsblandingen koncentrerer under formindsket tryk til omkring 25 l. Der sættes 95 l benzen til det olieagtige koncentrat, og den resulterende opløsning koncentrerer til omkring 25 - 30 l under formindsket tryk. Derpå sættes en anden mængde benzen på 95 l til koncentratet, og opløsningen koncentrerer til omkring 25 l. Til remanensen af acetalaminen, en tyk opslæmning, sættes 45 l ethylacetat, og blandingen opvarmes til 40°C for at opløse opslæmningen. En opløsning af 7,0 kg (60 mol) maleinsyre i 135 l ethylacetat ved 40°C sættes til acetalaminopløsningen for at udfælde det krystallinske maleatsalt. Blandingen omrøres i 1 time og afkøles derpå til 25°C. Efter omrøring ved 25°C i 1 time udfældes det krystallinske maleatsalt ved filtrering, vaskes med ethylacetat (60 l) og tørres. Udbytte 13,3 kg (60,0%); smp. 192-195°C (dek.).

Det renses ved opløsning i methanol (20 l) ved 50°C og affarvning af opløsningen med aktivkul. Koncentrering af den affarvede opløsning, inklusive 38 l methanol-vaskeopløsning fra vaskningen af kulfilterkagen, til et lille volumen efterfulgt af tilsætning af ethylacetat (200 l) udfælder det rene salt. Det frafiltreres, vaskes med ethylacetat og tørres; smp. 195-196,5 °C; udbytte 12,3 kg (55,5%).

Analyse: beregnet for $C_{23}H_{28}N_2O_7$: C 62,15; H 6,35; N 6,30%
fundet: C 62,21; H 6,32; N 6,38%

PRÆPARATION B

2-Phenyl-6-(1-hydroxy-2-t-butylaminoethyl)-4H-pyrido[3,2-d]-1,3-dioxin-maleat (ud fra rå acetal-epoxid)

En trykreaktor skylles med nitrogen og påfyldes 2-phenyl-4H-pyrido[3,2-d]-1,3-dioxin-6-epoxyethan (13,53 kg, 53 mol) og t-butylamin (62,7 kg, 859 mol). Reaktoren sættes derpå under et tryk på 207 kPa med nitrogen og opvarmes og omrøres ved 80 °C i 28 timer. Reaktoren afkøles derpå til 10°C og får lov at stå natten over. Reaktionsblandingen koncentrerer under formindsket tryk til omkring 38 l. Der sættes 102 l benzen til det olieagtige koncentrat, og den resulterende opløsning koncentrerer til omkring 30-35 l under formindsket tryk. En anden mængde benzen på 102 l sættes til koncentratet, og opløsningen koncentrerer til omkring 25 l. Til remanensen af acetalamin, en tyk opslæmning, sættes 57 l ethylacetat, og blandingen opvarmes til 40°C for at opløse opslæmningen. En opløsning af 7,424 kg (64 mol) maleinsyre i 144 l ethylacetat ved 40°C sættes til acetalamin-opløsningen for at udfælde det krystallinske maleatsalt. Blandingen omrøres i 1 time og afkøles derpå til 25°C. Efter omrøring ved 25°C i 1 time udvindes det krystallinske maleatsalt ved filtrering, vaskes med ethylacetat (60 l) og tørres. Udbytte 16,1 kg (68,3%).

EKSEMPEL

2-Hydroxymethyl-3-hydroxy-6-(1-hydroxy-2-t-butylaminoethyl)-pyridin-dihydrochlorid (via maleatsalt af acetal-amin)

Til en opløsning af hydrogenchloridgas (620 g, 17 mol) i methanol (11,3 l) ved 20°C sættes under omrøring 2-phenyl-6-(1-hydroxy-2-t-butylaminoethyl)-4H-pyrido[3,2-d]-1,3-dioxin-maleat (1880 g 4,24 mol) i løbet af 5 min. Den resulterende opløsning omrøres derpå i 2 timer ved 20-25°C og koncentrerer derpå under formindsket tryk til et volumen på omkring 3 l. Der sættes 16 l acetone til koncentratet,

og det resulterende bundfald granuleres ved 25°C i 1/2 time. Det hvide krystallinske faste stof skilles fra ved filtrering og vaskes med acetone (4 l). Udbytte kvantitativt; smp. 183-187°C (dek.).

SAMMENLIGNINGSEKSEMPEL

2-Hydroxymethyl-3-hydroxy-6-(1-hydroxy-2-t-butylaminoethyl)pyridindichlorid (via direkte omdannelse fra acetal-amin)

En methanolisk hydrogenchloridopløsning (27,4 g HCl-gas i 400 ml) og 2-phenyl-6-(1-hydroxy-2-t-butylaminoethyl)-4H-pyrido[3,2-d]-1,3-dioxin (112,3 g) omrøres ved 25°C i 3,5 timer. Der sættes 2,4 l acetone til reaktionsblandingen i løbet af 15 min. Herved dannes en mørkfarvet olie. Blandingen koncentrerer under formindsket tryk til en opslæmning. Der tilsættes 1,5 l acetone, og opslæmningen granuleres i 1/2 time ved stuetemperatur. Det lysebrune faste stof plus nogle mørkere brune klumper frafiltreres og tørres (72,8 g). Det faste stof opløses i methanol (300 ml), behandles med aktivkul og filtreres. Kulfilterkagen vaskes med methanol (50 ml), og kombinationen af filtrat og vaskeopløsning fortyndes med acetone (1,5 l), den resulterende uklare opløsning omrøres i 1 time, og det dannede, næsten hvide bundfald frafiltreres, vaskes med acetone og tørres. Udbytte 59 g (55,1%); smp. 176-182°C (dek.).

SAMMENLIGNINGSFORSØG

Til sammenligning af udbytterne ud fra acetal-epoxidet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen og ved den kendte fremgangsmåde ifølge BE patentskrift nr. 823 616 udførtes følgende forsøg:

FORSØG A

2-Phenyl-6-(1-hydroxy-2-t-butylaminoethyl)-4H-pyrido[3,2-d]-1,3-dioxin (acetal-amin)

En trykreaktor skylles med nitrogen og påfyldes 2-phenyl-4H-pyrido[3,2-d]-1,3-dioxin-6-epoxyethan (53,5 g, 0,21 mol) og t-butylamin (140 g, 1,92 mol). Reaktoren sættes derpå under tryk til

207 kPa med nitrogen og opvarmes og omrøres til 80 °C i 28 timer. Reaktoren afkøles derpå til stuetemperatur i løbet af 1 time. Reaktionsblandingen opdeles i 2 lige store dele (A og B) som hver koncentrerer under formindsket tryk til et volumen på omkring 70 ml. Der sættes benzen (200 ml) til de olieagtige koncenterter, og de resulterende opløsninger koncentrerer under formindsket tryk. Endnu en mængde benzen (200 ml) sættes til hvert af koncenterterne, og opløsningerne koncentrerer til tykke olier.

FORSØG B

2-Phenyl-6-(1-hydroxy-2-t-butylaminoethyl)-4H-pyrido[3,2-d]-1,3-dioxin-maleat (maleatsalt af acetal-amin)

Til acetal-amin-remanensen fra del A i forsøg A (32,8 g) sættes ethylacetat (150 ml), og blandingen opvarmes til 40 °C for at opløse opslæmningen. Den sættes derpå til en opløsning af maleinsyre (13,9 g, 0,12 mol) i ethylacetat (250 ml) ved 45 °C for at udfælde det krystallinske maleatsalt. Blandingen afkøles til 20 °C og omrøres i 30 minutter. Det krystallinske maleatsalt udvindes ved filtrering, vaskes med ethylacetat og lufttørres. Udbytte 28,5 g (64,2%), smp. 192 - 193 °C (dec.).

Det renses ved opløsning i methanol (284 ml) ved 50 °C og affarvning af opløsningen med aktivkul. Koncentrering af den affarvede opløsning, inklusive 100 ml methanol-vaskeopløsning fra vaskningen af kulfilterkagen, til et lille volumen efterfulgt af tilsætning af ethylacetat (500 ml) udfælder det rensede salt. Det frafiltreres, vaskes med ethylacetat og tørres. Smp. 195 - 196,5 °C (dec.); udbytte 26,6 g ud fra 28,4 g rå acetal-aminmaleat.

FORSØG C

2-Hydroxymethyl-3-hydroxy-6-(1-hydroxy-2-t-butylaminoethyl)-pyridin-dihydrochlorid (via maleatsalt af acetal-amin)

Til en 1 N methanolisk hydrogenchloridopløsning (500 ml) ved

25 °C sættes under omrøring 2-phenyl-6-(1-hydroxy-2-t-butylaminoethyl)-4H-pyrido-[3,2-d]-1,3-dioxin-maleat (26,5 g, 0,06 mol). Den resulterende opløsning omrøres i 2 timer ved 25 °C og koncentrerer derpå under formindsket tryk til en olie. Olien optages i methanol (ca. 100 ml), og der tilsættes acetone (600 ml). Det resulterende bundfald granuleres ved 25 °C i 1 time, og det hvide krystallinske stof skilles fra ved filtrering, vaskes med acetone og tørres. Udbytte 18,6 g (99,6%), smp. 183 - 184,5 °C (dec.).

Det samlede udbytte af dihydrochloridet ud fra epoxyethan-reaktanten i forsøg A via procedurerne i forsøg A, B og C er 56,7%.

FORSØG D

2-Hydroxymethyl-3-hydroxy-6-(1-hydroxy-2-t-butylaminoethyl)-pyridin-dihydrochlorid (via direkte omdannelse af acetal-amin)

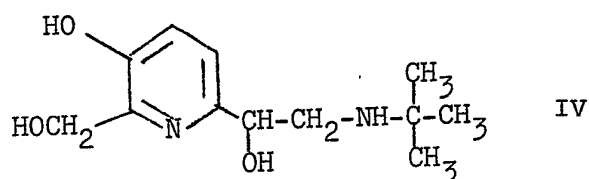
Til en 1 N methanolisk hydrogenchloridopløsning (500 ml) sættes 2-phenyl-6-(1-hydroxy-2-t-butylaminoethyl)-4H-pyrido[3,2-d]-1,3-dioxin (33,7 g rå remanens af del B fra forsøg A). Den resulterende opløsning omrøres ved 25 °C i 3,0 timer og koncentrerer derpå under formindsket tryk til et volumen på omkring 100 ml. Der tilsættes acetone (600 ml), og opløsningen granuleres i 1 time ved 25 °C. Det rødbrune faste stof frafiltreres, vaskes med acetone og tørres, 20,0 g; smp. 166 - 172 °C (dec.).

Det faste stof opløses i methanol (60 ml), behandles med aktivkul og filtreres. Kullet vaskes med methanol (20 ml), og det kombinerede filtrat og vaskeopløsning fortyndes med acetone (320 ml). Den resulterende uklare opløsning omrøres i 1 time, og det dannede brune bundfald frafiltreres, vaskes med acetone (ingen fjernelse af farve) og tørres; 13,9 g, smp. 177 - 181 °C (dec.).

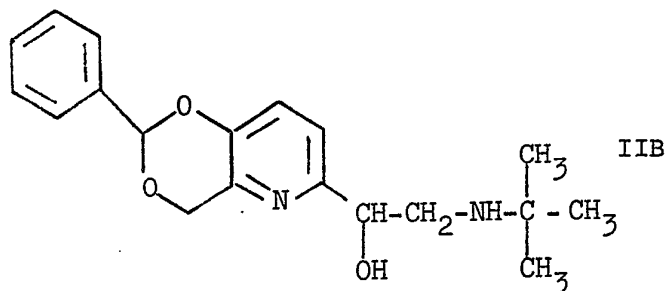
Det samlede udbytte af dihydrochloridsaltet ud fra epoxyethanreaktanten fra forsøg A via procedurerne i forsøg A og D er 42,3%.

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåde til fremstilling af 2-hydroxymethyl-3-hydroxy-6-(1-hydroxy-2-t-butylaminoethyl)pyridin med formlen



eller dens dihydrochloridsalt, k e n d e t e g n e t ved, at maleatet af 2-phenyl-6-(1-hydroxy-2-t-butylaminoethyl)-4H-pyrido[3,2-d]-1,3-dioxin med formlen IIB



hydrolyseres med syre til dannelse af et syreadditionssalt af forbindelsen med formlen IV, som derefter, om nødvendigt, omdannes til basen eller dihydrochloridsaltet deraf.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at der som syre anvendes et overskud af hydrogenchlorid, fortrinsvis i methanolopløsning, til dannelse af dihydrochloridet af forbindelsen med formlen IV.

Fremdragne publikationer:

DE offentliggørelsesskrift nr. 2461307.