



**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**  
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

12 PATENTSCHRIFT A5

11 642 613

21 Gesuchsnummer: 5887/79

22 Anmeldungsdatum: 22.06.1979

30 Priorität(en): 23.06.1978 GB 27707/78

24 Patent erteilt: 30.04.1984

45 Patentschrift veröffentlicht: 30.04.1984

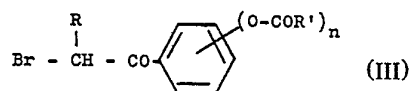
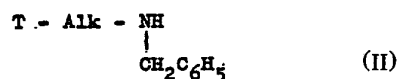
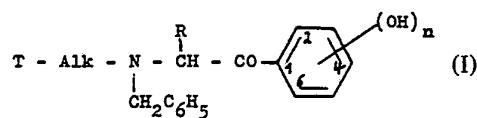
73 Inhaber:  
Deutsche Gold- und Silber- Scheideanstalt  
vormals Roessler, Frankfurt a.M. (DE)

72 Erfinder:  
Dr. Karl Heinz Klingler, Langen (DE)  
Franz Hitzel, Mörfelden (DE)  
Erich Bickel, Frankfurt 60 (DE)

74 Vertreter:  
Bovard AG, Bern 25

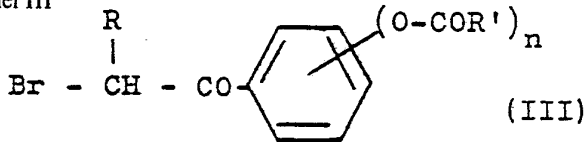
54 Verfahren zur Herstellung von alpha-Bromacetophenonderivaten und von basisch substituierten Amino-alkyltheophyllinderivaten.

57 Die Verbindungen der Formel III, worin R, R' und n wie im Anspruch 1 definiert sind, werden erhalten durch Bromierung der entsprechenden Acetophenone und anschliessender Behandlung mit einem Trialkylphosphit. Die erhaltenen Verbindungen sind rein, d.h. frei von höher bromierten Nebenprodukten. Sie werden als Ausgangsstoffe in einem Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I verwendet. T bedeutet den Theopyllinyl-7-Rest und Alk ist ein C<sub>2-4</sub>-Alkyl. Das Verfahren besteht in einer Umsetzung mit einer Verbindung der Formel II und einer anschliessenden Deacylierung. Die erhaltenen Verbindungen sind Zwischenprodukte zur Herstellung von pharmakologisch verwendbaren Theophyllinen.

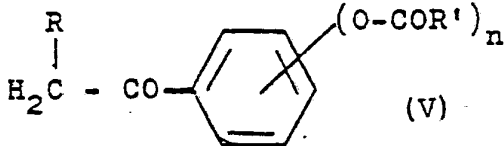


PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel III



worin R Wasserstoff oder Methyl, R' Niederalkyl und n 1 oder 2 bedeuten und wobei zwei -O-CO-R'-Gruppen nicht in 3,4-Stellung stehen können, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel V

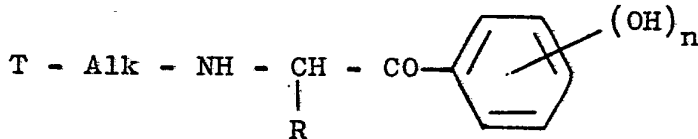
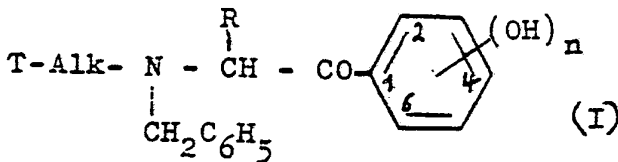


bromiert und anschliessend mit einem Trialkylphosphit nachbehandelt.

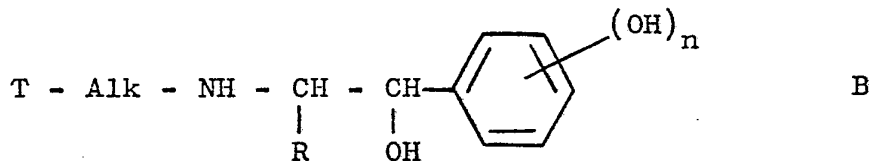
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man mit einem niederen Trialkylphosphit nachbehandelt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man in Gegenwart von Essigsäure nachbehandelt.

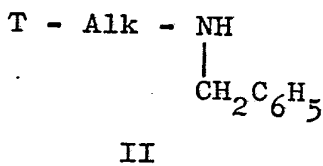
4. Verfahren zur Herstellung von Theophyllinderivaten der Formel I



worin T der Theophyllinyl-(7)-rest, Alk eine gerade oder verzweigte Alkylkette mit 2-4 C-Atomen und R Wasserstoff oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe ist, n die Zahl 1 oder 2 bedeutet und die phenolischen OH-Gruppen und/oder das ba-

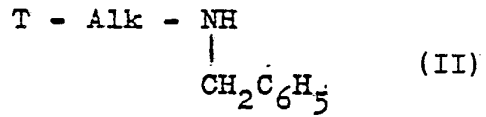


Zur Herstellung solcher Zwischenprodukte der Formel A wird in der DE-PS 1 545 725 empfohlen, die Benzylamino-

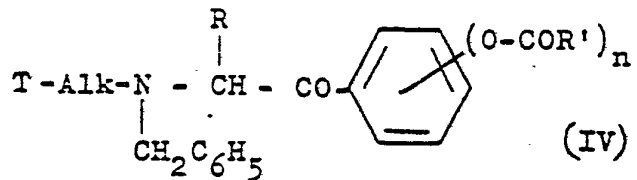


Bei dieser Reaktion ist es oft zweckmässig, insbesondere für den Fall n = 2, die OH-Gruppen durch Acyl- oder Benzylgruppen zu schützen. Beispiele hierfür sind in der DE-OS 2 136 643 sowie in Arzneimittelforschung 27, 4-14 (1977) beschrieben. So bietet das auf Seite 13 dieser Veröffentlichung

worin T der Theophyllinyl-7-Rest, Alk gerades oder verzweigtes Alkyl mit 2-4 C-Atomen, R Wasserstoff oder Methyl und n 1 oder 2 bedeuten und wobei zwei Hydroxygruppen des Phenylringes nicht in 3,4-Stellung stehen können, dadurch gekennzeichnet, dass man eine nach Verfahren gemäss Anspruch 1 hergestellte Verbindung der Formel III mit einer Verbindung der Formel II



zu einer Verbindung der Formel IV

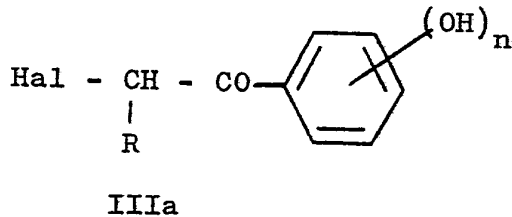


umsetzt und anschliessend in der erhaltenen Verbindung die Acylgruppen -CO-R' abspaltet.

Verfahren zur Herstellung von alpha-Bromacetophenonderivaten und von basisch substituierten Amino-alkyltheophyllinderivaten.  
Verbindungen der Formel

sische Stickstoffatom geschützt sein können, sind wichtige Zwischenprodukte zur Herstellung der pharmakologisch verwendeten Verbindungen der Formel

alkyl-theophylline der allgemeinen Formel II mit den Halogenketonen der Formel IIIa umzusetzen.



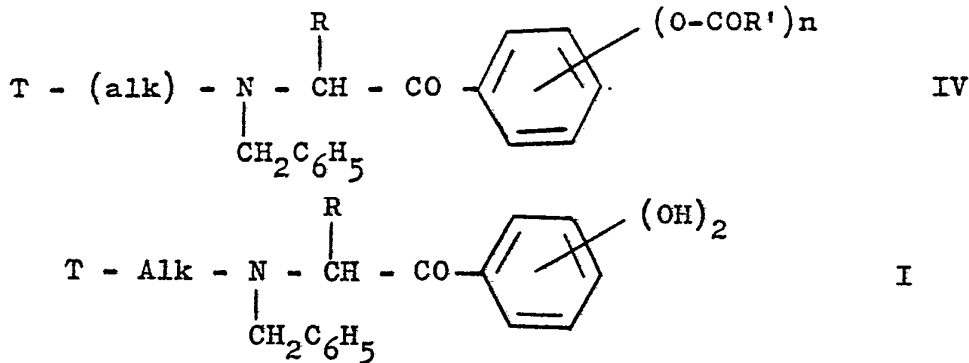
unter 4.7.1 bis 4.7.3 angegebene Verfahren zur Herstellung des 7-{3-[2-(3,5-Dihydroxyphenyl)-2-oxo-äthyl-benzylamino]-propyl}-theophyllins Vorteile gegenüber dem in Beispiel 2 der DE-PS 1 545 725 beschriebenen Verfahren mit ungeschützten phenolischen Hydroxygruppen.

Die Oxydationsempfindlichkeit von Zwischenprodukten der Formel IIIa konnte durch die Acetyl-Schutzgruppe beseitigt werden. Ausserdem ist zum Beispiel das 3,5-Diacetoxy- $\alpha$ -bromacetophenon durch Bromierung des käuflichen 3,5-Diacetoxyacetophenons leicht zugänglich, während das in dem Beispiel 2 der DE-OS 1 545 725 verwendete 3,5-Dihydroxy- $\alpha$ -chloracetophenon in einer Vierstufensynthese aus 3,5-Dihydroxybenzoesäure aufgebaut werden muss [siehe für das 2,5-Isomere J. Org. Chem. 20, 38 (1955)].

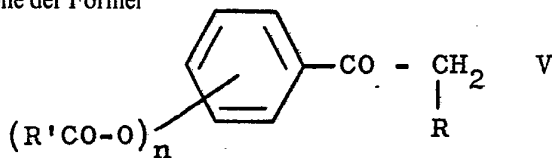
Aufgrund der geschilderten Vorteile eignet sich zum Beispiel das vom 3,5-Diacetoxy-acetophenon ausgehende Verfahren als Grundlage für ein Produktionsverfahren. In der Praxis treten jedoch bei Vergrößerung der Ansätze, insbesondere im Produktionsmassstab, folgende erhebliche Schwierigkeiten auf:

1. Das durch Bromierung des Dialkanoyloxyacetophenons erhaltene Bromketon enthält stets grössere Mengen (zum Beispiel 10–20 Gew.-%) an weiteren höher bromierten Nebenprodukten (Di- und Tribromketone sowie auch kernbromierte Produkte). Diese Nebenprodukte können nicht in befriedigender Weise entfernt werden.

2. Die Ausbeute bei der Kondensation des durch die übliche Bromierung erhaltenen verunreinigten Bromketons III



Zur Durchführung des beanspruchten Verfahrens zur Herstellung von Verbindungen der Formel III werden die Ketone der Formel



worin R Wasserstoff oder eine Methylgruppe und R' eine niedere Alkylgruppe (vorzugsweise mit 1–4 C-Atomen) ist, in der Regel in einem organischen Lösungsmittel bromiert. Als Lösungsmittel kommen beispielsweise in Betracht: C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Polyhalogenalkane (zum Beispiel Polychloralkane), insbesondere C<sub>1</sub>–C<sub>2</sub>-Dichloralkane, C<sub>1</sub>–C<sub>2</sub>-Dibromalkane, C<sub>1</sub>–C<sub>2</sub>-Trichloralkane, C<sub>1</sub>–C<sub>2</sub>-Tetrachloralkane, C<sub>1</sub>–C<sub>2</sub>-Tribromalkane oder C<sub>1</sub>–C<sub>2</sub>-Tetrabromalkane, wie Methylenchlorid, Chloroform, Kohlenstofftetrachlorid; aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Chlorbenzole oder C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkylbenzole (Toluol, Xylole); niedere aliphatische gesättigte symmetrische oder unsymmetrische Äther mit Alkylresten aus 1–6 C-Atomen, wie Diäthyläther, Dibutyläther; Eisessig. Vorzugsweise werden Brom-Überschüsse zwischen 5 und 30% verwendet. Das Brom kann unverdünnt oder in einem der oben angegebenen Lösungsmittel gelöst zu der gerührten Lösung des Ketons zugetropft werden.

Das Brom kann auch dampfförmig mittels eines Gasstroms (Stickstoff, CO<sub>2</sub>, Luft) in die Reaktionslösung eingeleitet werden. Zur Entfernung des gebildeten Bromwasserstoffs ist auch bei der Zutropfmethode die Bromierung in ei-

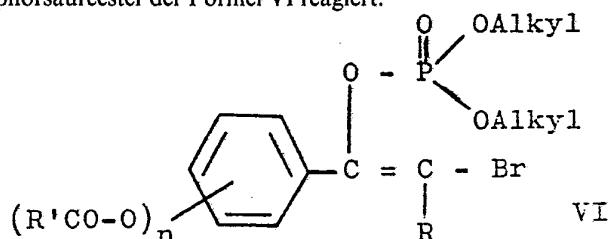
mit dem Amin der Formel II ist besonders bei grösseren Ansätzen unbefriedigend.

3. Das so erhaltene Zwischenprodukt IV liefert bei der Entacetylierung ein für die anschliessende Hydrierung zu unreines Produkt. Die daher erforderliche Umkristallisation ist im Produktionsmassstab viel zu verlustreich.

Es wurde nun gefunden, dass man die geschilderten Nachteile dadurch beheben kann, indem man bei der Herstellung der Verbindung der Formel III durch Bromierung des 3,5-Dialkanoyloxyacetophenons V die Reaktionslösung nach der Bromierung mit einem Trialkylphosphit nachbehandelt. Das nun isolierte Bromketon III ist frei von überbromierten Ketonen und liefert bei der folgenden Kondensationsstufe mit der Verbindung der Formel II überraschenderweise in 90–100%iger Ausbeute das Zwischenprodukt der Formel IV. Die Entacetylierung verläuft ebenfalls in über 90%iger Ausbeute. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die in den Ansprüchen 1 und 4 definierten Verfahren. Das erfindungsgemäss erhaltene Produkt der Formel I ist bereits so rein, dass es ohne weitere Reinigung als Ausgangsstoff in einer katalytischen Hydrierung eingesetzt werden kann, wobei die Oxo-Gruppe zur Hydroxygruppe reduziert und die Benzylschutzgruppe an dem mittleren Stickstoffatom abgespalten wird.

nem Gasstrom zu empfehlen. Man arbeitet beispielsweise in einem Temperaturbereich von 0–60°C, vorzugsweise bei 10–40°C.

Nach der Bromierung wird vorzugsweise zu der Reaktionsmischung, die ein Gemisch der entsprechenden mono- und überbromierten Ketone sowie weiterer Nebenprodukte darstellt, Essigsäure, Glycin oder eine andere Säure mit einem P<sub>K</sub>-Wert grösser als 2 (zum Beispiel P<sub>K</sub>-Wert 2–10) und ein niederer Trialkylester (vorzugsweise mit Alkylresten aus 1–4 C-Atomen) der phosphorigen Säure in der dem angewandten Bromüberschuss etwa äquivalenten Menge zugesetzt und kurze Zeit (5 Minuten bis 2 Stunden) bei 0–30°C nachgerührt, wobei die Temperatur gegebenenfalls bis 40–100°C beziehungsweise bis zum Siedepunkt des angewandten Lösungsmittels erhöht werden kann. Verzichtet man auf die Zugabe der Säure, so erhält man ebenfalls reines Monobromketon. In diesem Fall kann unter Umständen jedoch die Ausbeute etwas geringer sein, da dann beispielsweise das ursprünglich vorhandene Dibromketon nicht in Monobromketon übergeht, sondern gemäss der Perkow-Reaktion mit dem Phosphit nur bis zum Bromvinylphosphorsäureester der Formel VI reagiert.



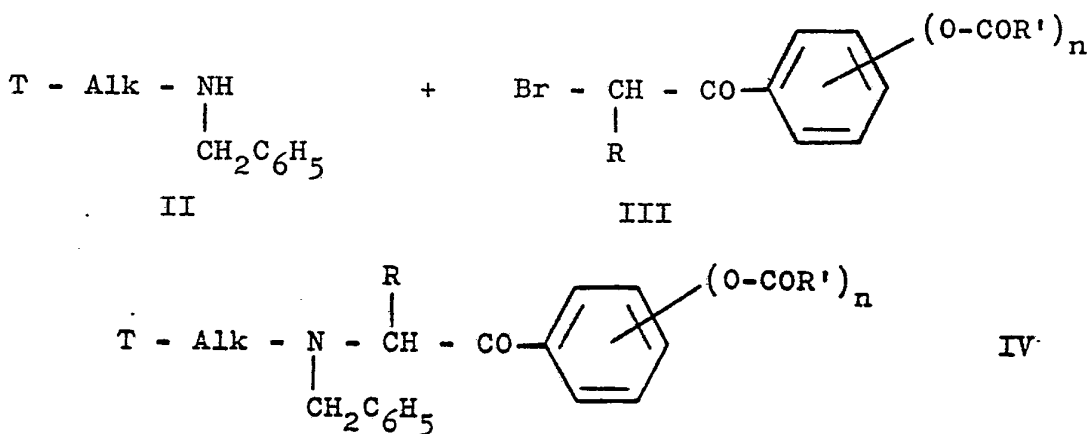
Der so gebildete Phosphorsäureester kristallisiert bei der Aufarbeitung jedoch nicht als störendes Nebenprodukt aus, sondern bleibt überraschenderweise beim Kristallisieren des Monobromketons in Lösung.

Vor der Phosphitzugabe sollte der bei der Bromierung entstandene Bromwasserstoff möglichst vollständig aus dem Reaktionsmedium entfernt werden (zum Beispiel 1–3stündiges Durchleiten eines inerten Gases, wie Stickstoff, Luft, CO<sub>2</sub>, Wasserstoff, durch die Reaktionsmischung).

Insbesondere bei grösseren Ansätzen ist es gegebenenfalls zweckmässig, nach der Bromierung, beispielsweise durch Zusatz eines tertiären Amins (zum Beispiel Pyridin

oder niedere Trialkylamine, wie Triäthylamin) einen pH-Bereich von 3–6,5 einzustellen und dann erst die Säure und das Phosphit zuzugeben. Ist noch zuviel HBr vorhanden (pH-Wert < 3), sinkt die Ausbeute und das Dibromid wird nicht ganz eliminiert; der pH-Wert darf aber nicht über 6,5 ansteigen, da man sonst ein stark gefärbtes und verunreinigtes Bromketon erhält, das im Trockenschrank zu einem dunklen Sirup verläuft.

Zur Herstellung einer Verbindung der Formel I wird das erhaltene reine Monobromketon der Formel III anschliessend mit einem Aminoalkyltheophyllin der Formel II zur Verbindung der Formel IV umgesetzt



Dieses Zwischenprodukt der Formel IV entsteht in sehr guter Ausbeute und wird durch Abspaltung der Acylgruppen -COR', beispielsweise durch saure Entacylierung in eine Verbindung der Formel I übergeführt. Durch katalytische Hydrierung können die pharmakologisch interessanten Endprodukte der Formel B erhalten werden (siehe zum Beispiel 35 Arzneimittelforschung 27, 4–14 (1977)).

Im erfindungsgemässen Verfahren zur Herstellung der Verbindung I ist es auch möglich, die Kondensation des Bromketons III mit dem Amin II zur Verbindung IV sowie die Entacylierung dieser Verbindung IV in einer Reaktionsstufe durchzuführen. Hierzu wird beispielsweise die Verbindung IV enthaltende Reaktionsmischung filtriert, ein Teil des Lösungsmittels unter vermindertem Druck abgezogen

(zum Beispiel 50–80%), der Rückstand in einem C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkohol oder in einer Alkoholwasser-Mischung (Mischung von C<sub>2</sub>–C<sub>4</sub>-Alkoholen und Wasser, zum Beispiel im Vol. Verhältnis 10–6 : 1) aufgenommen und dann mit 10–20gewichtspromzentiger alkoholischwässriger Mineralsäure (zum Beispiel 10gewichtspromzentige methanolische wässrige Salzsäure oder Schwefelsäure) angesäuert und auf 50–100 °C erhitzt.

Die Überlegenheit des erfindungsgemässen Verfahrens gegenüber dem in der Arzneimittelforschung beschriebenen Verfahren wird beispielsweise für die bereits erwähnte Synthese der Verbindung der Formel B, worin R = H, Alk = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, n = 2 bedeuten und die OH-Gruppe in 3,5-Stellung stehen, anhand der folgenden Zahlen nachgewiesen:

#### Technischer Massstab (5 kg bis 200 kg – Ansätze)

	Ausbeuten	
	a) bekanntes Verfahren	b) erfindungsgemässes Verfahren
3,5-Diacetoxyacetophenon		
↓		
3,5-Diacetoxy- $\alpha$ -brom-acetophenon	80% (enthält noch 10 bis 20% Verunreinigungen wie zum Beispiel Dibromketon)	85% (reines Monobromketon)
↓		
Kondensationsprodukt IV	62% (unrein)	97,5% (rein)
↓		
Entacyliertes Kondensationsprodukt I (Alk: -CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -, R = H, 3,5-dihydroxy) als unmittelbare Vorstufe der Verbindung B	71% (unrein)	92% (rein)
Gesamtausbeute: 35%		Gesamtausbeute: 76%

#### Beispiel 1

a)  $\alpha$ -Brom-3,5-diacetoxyacetophenon  
8,25 kg 3,5-Diacetoxyacetophenon werden in einer 100-l-Glasapparatur in 40 l Dichlormethan gelöst. Unter kräft-

tigem Rühren und Durchleiten von Stickstoff wird eine Lösung von 6,44 kg getrocknetem Brom in 12,5 l Dichlormethan innerhalb von 4 Stunden bei ca. 15 °C zulaufen lassen.

Zur völligen Entfernung des gebildeten HBr wird noch 1 Stunde lang Stickstoff durch die Lösung geleitet.

Nun gibt man 0,258 kg Eisessig und 0,694 kg Triäthylphosphit zu, rührt 1 Stunde lang bei 20–25 °C und kocht anschliessend 15 Minuten lang am Rückfluss. Man destilliert das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab. Der Rückstand wird in 28 l Isopropanol gelöst und die erhaltene Lösung bis auf ca. 10 °C unter Rühren abgekühlt. Nach 3stündigem Stehen bei dieser Temperatur wird zentrifugiert und mit etwas kaltem Isopropanol nachgewaschen. Man trocknet bei 40 °C unter vermindertem Druck.

Ausbeute: 9,3 kg = 85% der Theorie.

F. 70 °C.

DC (Fließmittel: Chloroform): 1 HF, Nebenflecken: 0–1%

b) 7-{3-[2-(3,5-Diacetoxyphenyl)-2-oxo-äthyl-benzylamino]-propyl}-theophyllin-hydrochlorid

Ein Gemisch von 6,9 kg  $\alpha$ -Brom-3,5-diacetoxyacetophenon, 15,05 kg 7-(3-Benzylamino-propyl)-theophyllin und 57 l Toluol wird 1 ½ Stunden lang unter Rühren und Durchleiten von Stickstoff am Rückfluss gekocht. Man lässt auf 50 °C abkühlen, zentrifugiert das ausgefallene HBr-Salz des überschüssigen Benzylaminopropyltheophyllins ab, wäscht mit ca. 5 l Toluol nach und destilliert aus dem Filtrat ca. 80% des vorhandenen Toluols unter vermindertem Druck ab. Anschliessend wird der Rückstand in 44 l Isopropanol und 7 l Wasser gelöst, die erhaltene Lösung auf 15–20 °C abgekühlt und mit einer isopropanolisch-wässrigen Salzsäure angesäuert. (pH-Wert 2–3).

Nach 3stündigem Stehen unter Wasserkühlung zentrifugiert man, wäscht mit kaltem Isopropanol nach und stellt die Ausbeute mittels einer Probetrocknung fest.

Ausbeute: 12,8 kg = 97,5% der Theorie.

F. 115 °C.

c) 7-{3-[2-(3,5-Dihydroxyphenyl)-2-oxo-äthyl-benzylamino]-propyl}-theophyllin-hydrochlorid

Das 12,8 kg Diacetylverbindung enthaltende Feuchtprodukt von Stufe b) wird in 25,6 l Methanol und 12,8 l 10%ige Salzsäure gegeben. Man kocht 1 Stunde lang am Rückfluss, versetzt mit etwas Aktivkohle und Kieselgur, filtriert und lässt abkühlen. Am nächsten Tag wird zentrifugiert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 10,1 kg = 92% der Theorie.

F. 215 °C.

DC: 1 HF, keine Nebenflecken.

#### Beispiel 2

a)  $\alpha$ -Brom-4-acetoxyacetophenon

Zu einer Lösung von 17,8 kg p-Acetoxyacetophenon in 90 l trockenem Chloroform wird eine Lösung von 9,2 kg

Brom in 20 l Chloroform unter Rühren im Stickstoffstrom innerhalb von 3 Stunden zugegeben. Nachdem das gebildete HBr durch N<sub>2</sub> vollständig verdrängt ist, gibt man 0,37 kg Eisessig und 1 kg Triäthylphosphit zu und rührt noch 1 Stunde lang bei 20 °C und ½ Stunde lang bei Rückflusstemperatur weiter. Nun wird unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand in Isopropanol gelöst.

Nach 8 Stunden saugt man ab und trocknet bei 40 °C unter vermindertem Druck.

Ausbeute: 20,8 kg = 81% der Theorie.

F. 68 °C.

DC (Fließmittel Chloroform): 1 HF, keine Nebenflecken.

b) 7-{3-[2-(4-Acetoxyphenyl)-2-oxo-äthyl-benzyl-amino]-propyl}-theophyllin-hydrochlorid

Man mischt 7,2 kg  $\alpha$ -Brom-4-acetoxyacetophenon mit 18,35 kg 7-(3-Benzylamino-propyl)-theophyllin und 67 l Toluol und kocht 2 Stunden lang am Rückfluss. Nach dem Abkühlen auf 50–60 °C wird abgesaugt und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird in Isopropanol gelöst und mit konzentrierter Salzsäure auf pH-Wert 2 eingestellt. Nach 5 Stunden saugt man ab und trocknet.

Ausbeute: 14,1 kg = 93,5% der Theorie.

F. 202–204 °C.

c) Das so erhaltene Rohprodukt wird durch 1stündiges Kochen mit Salzsäure analog wie im Beispiel 1 entacetyliert. Man erhält 12,5 kg 7-{3-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-oxo-äthyl-benzylamino]-propyl}-theophyllin-hydrochlorid = 96% der Theorie.

F. 200–202 °C (aus Methanol).

#### Beispiel 3

(Beispiel für eine Bromierung mit Amin-Zusatz:)

Zu einer Lösung von 236 g 3,5-Diacetoxyacetophenon in 1150 ml Methylenchlorid werden innerhalb 1 Stunde 184 g Brom in 230 ml Methylenchlorid unter Rühren im Stickstoffstrom zugetropft. Man rührt noch 1 Stunde lang unter Stickstoff und gibt soviel Triäthylamin hinzu, bis ein pH-Wert von 5–6 erreicht ist (ca. 17 g). Anschliessend werden 7,4 g Eisessig und 19,8 g Triäthylphosphit zugesetzt, und es wird 1 Stunde lang bei 20 °C und dann 20 Minuten lang bei 40 °C gerührt. Man destilliert das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab, löst den Rückstand in 125 ml Isopropanol, filtriert und lässt einen Tag lang im Kühlschrank stehen. Das  $\alpha$ -Brom-3,5-diacetoxyacetophenon wird abgesaugt, mit eiskaltem Isopropanol gewaschen und bei 40 °C unter vermindertem Druck getrocknet.

Ausbeute: 274 g = 87% der Theorie; F: 68–69 °C.