

K I V O N A T K Ö Z Z É T É T E L I P É L D Á N Y

Eljárás izopropil-metil-[2-(3-propoxi-fenoxi)-etil]-amin előállítására

A találmány tárgyát izopropil-metil-[2-(3-propoxi-fenoxi)-etil]-amin előállítására szolgáló új eljárás, az eljárás egy új közbenső terméke, az eljárásban adott esetben alkalmazható tisztítási lépés, ~~az izopropil-metil-[2-(3-propoxi-fenoxi)-etil]-amint tartalmazó gyógyszerkészítmény és a vegyület gyógyászati alkalmazása~~ képezi.

Az eljárást szerint

- 1) 3-propoxi-fenolt szilárd-folyadék fázistranszfer katalízis körülményei között etilén-karbonáttal reagáltatnak,
- 2) a kapott 2-(3-propoxi-fenoxi)-etanolból alkalmas reagenssel halogenidet vagy szulfonát-észtert készítenek,
- 3) ezt a vegyületet egy szerves oldószerben, víz jelenlétében izopropil-aminnal reagáltatják,
- 4) a kapott vizes oldatot palládiumos szén jelenlétében formaldehiddel reagáltatják, és
- 5) az így kapott izopropil-metil-[2-(3-propoxi-fenoxi)-etil]-amint adott esetben monofoszfát sóvá alakítva kristályosítással tisztítják, majd lúggal ismét felszabadítják.

FK

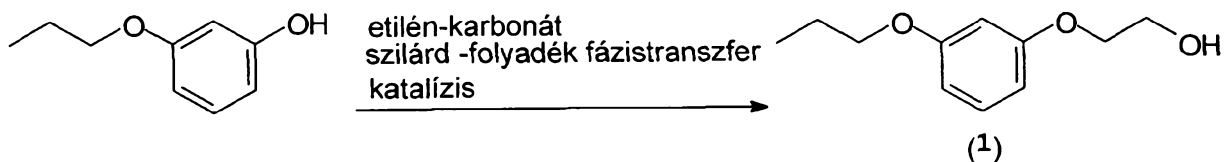


Az alábbi 1. reakcióvázlaton láthatók az izopropil-metil-[2-(3-propoxi-fenoxi)-etil]-amin előállításának fő lépései. Az alkalmazott kiindulási anyagok és reagensek a szakmában ismert

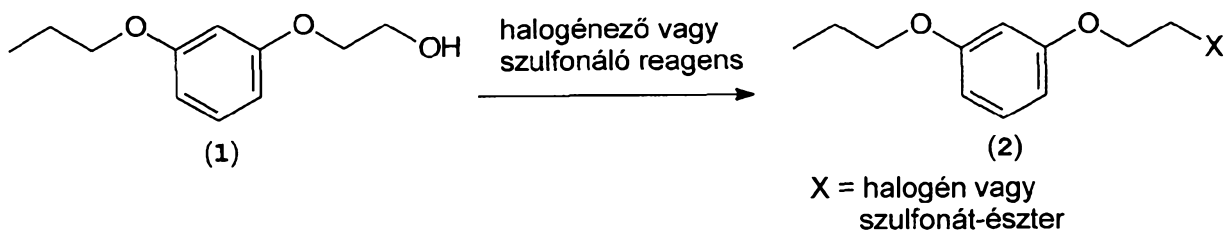
módszerekkel könnyen előállíthatók.

1. reakcióvázlat

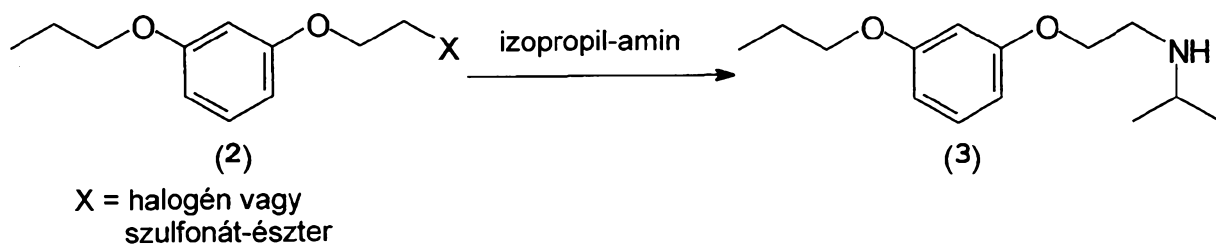
1. lépés



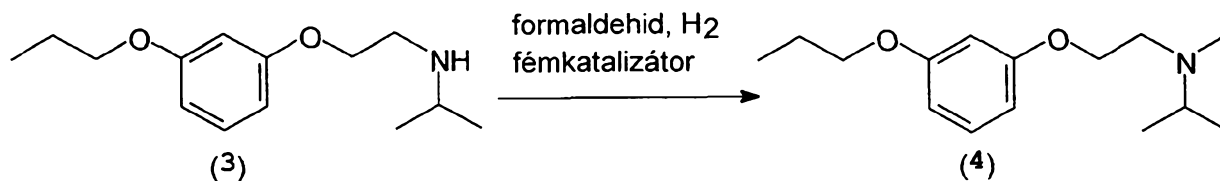
2. lépés



3. lépés



4. lépés



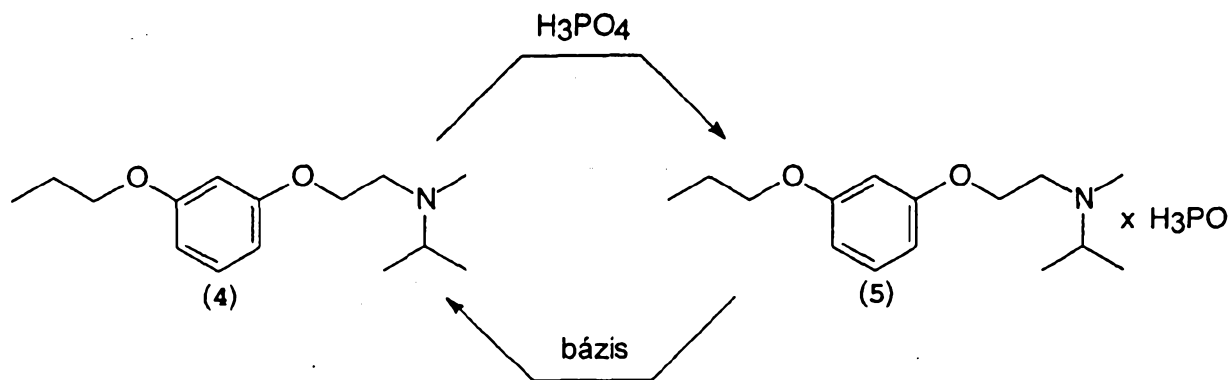
A találmány szerinti módosított eljárás előnyeit az alábbiakban ismertetjük.

A találmány további célja egy olyan eljárás, amely környezetbarát reagenseket és oldószereket alkalmaz. A gyógyszeriparon belüli és kívüli környezetvédő csoportok egyaránt foglalkoznak

azzal, hogy az ipar környezetbarát eljárásokat fejlesszen ki és alkalmazzon. A találmány szerinti eljárás nem alkalmaz mutagén (génmutációt előidéző) alkilezőszereket, amilyen például az ismert eljárásokban használatos 1,2-dibróm-etán. Tehát a találmány egyik célja az 1,2-dibróm-etán alkalmazását elkerülő eljárás izopropil-metil-[2-(3-propoxi-fenoxi)-etil]-amin előállítására. Az 1,2-dibróm-etán ismert mutagén vegyület, ezért alkalmazását, ha lehet, korlátozni kell. Különösen érvényes ez az ipari méretekben végzett gyártásra.

A találmány további tárgya egy új művelet, amely adott esetben a nyers izopropil-metil-[2-(3-propoxi-fenoxi)-etil]-amin tisztítására alkalmazható. Meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy az izopropil-metil-[2-(3-propoxi-fenoxi)-etil]-amin monofoszfát sója kristályos anyag. A választható tisztítási lépés a 2. reakcióvázlaton látható.

2. reakcióvázlat



Az 1. lépésben 3-propoxi-fenolt etilén-karbonáttal reagáltatunk szilárd-folyadék fázistranszfer katalízis körülményei között. A reakciót előnyösen 60 és 120°C közötti hőmérsékleten, hosszabb idő alatt, előnyösen valamilyen szerves oldószerben, például egy aprotikus szerves oldószerben vagy xilolban hajtjuk

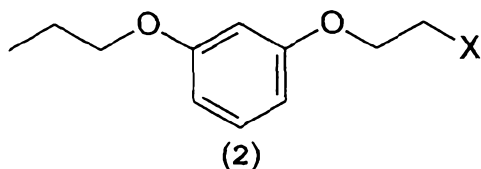
vége. Ilyen aprotikus szerves oldószer például a dimetil-formamid és az 1-metil-2-pirrolidon. Előnyösen ez utóbbit alkalmazzuk. A reakciót adott esetben további oldószer hozzáadása nélkül hajtjuk végre. Az etilén-karbonátot 1-4 mólekvalens, előnyösen 2-3 ekvivalensnyi mennyiségben alkalmazzuk. A szilárd-folyadék fázis-transzfer katalízis körülményeit egy szilárd, nem oldódó bázis és egy fázis-transzfer katalizátor alkalmazásával hozzuk létre. A fázis-transzfer katalizátor mennyisége nem meghatározó tényező, tehát a szakmában ismert módon változtatható. A bázis és a fázis-transzfer katalizátor lehet bármilyen, a szakmában a szilárd-folyadék fázis-transzfer katalízis körülményeinek kialakítására használatos bázis illetve katalizátor. E célra alkalmas bázisok például a nátrium-karbonát, kálium-karbonát, nátrium-hidrogén-karbonát és kálium-hidrogén-karbonát, közülük előnyös a kálium-karbonát. Fázistranszfer katalizátorként használható például (tetrabutil-ammónium)-jodid, (tetrabutil-ammónium)-hidrogén-szulfát vagy előnyösen (tetrabutil-ammónium)-bromid.

Az 1. lépésben használt fázistranszfer katalizátor helyettesíthető más olyan vegyülettel, amely jellege folytán az 1. lépésben alkalmazott körülmények között fázistranszfer katalizátorként képes működni. Ilyen vegyület például a polietilén-glikol, így például a PEG 6000.

A reakció befejeztével a reakcióelegyet lehűtjük, vízzel hígítjuk, és egy alkalmas szerves oldószerrel, például xilollal vagy metil-terc-butyl-éterrel extraháljuk. A szerves fázist bepároljuk, és a nyers 2-(3-propoxi-fenoxi)-etanolt desztillálással

tisztítjuk.

Az 1. lépésben kapott 2-(3-propoxi-fenoxi)-etanolt egy alkalmas reagenssel reagáltatva egy



általános képletű vegyületet kapunk, amely képletben X jelentése bróm-, klór-, jódatom vagy egy szulfonát-észter-csoport. A szulfonát-észter lehet például valamilyen alkin- vagy aril-szulfonát-észter, így például metánszulfonát, etánszulfonát, p-toluolszulfonát vagy p-bróm-benzolszulfonát. A (2) általános képletű vegyületek előnyösen szulfonát-észterek. Előnyös (2) általános képletű vegyületek előállítására használható reagensek például a metánszulfonil-klorid, etánszulfonil-klorid, p-toluolszulfonil-klorid és a p-bróm-benzolszulfonil-klorid.

A 3. lépésben a (2) általános képletű vegyületet egy szerves oldószerben, például metil-terc-butil-éterben vagy toluolban oldva, víz jelenlétében izopropil-aminnal reagáltatjuk. A reakciót magas, előnyösen 60 és 110°C közötti hőmérsékleten, hosszabb idő alatt és megnövelt, például 1-10 atm nyomáson hajtjuk végre. Az izopropil-amint feleslegben, például 2-6 ekvivalens, előnyösen 3-4 ekvivalens mennyiségben alkalmazzuk. Adott esetben egy további nem nukleofil bázist, például kálium- vagy nátrium-karbonátot is adhatunk a reakciókeverékhez. A reakciókeverékben jelenlévő víz mennyisége nem meghatározó tényező, a víz adott esetben el is hagyható. A reakciókeveréket ezután lehűtjük, és erőteljes keverés közben addig adunk hozzá savat vizes oldatban,

míg a vizes fázis pH-ja el nem éri a konstans 3-5, előnyösen 3-3,5 értéket. Ekkor a vizes fázist elválasztjuk, metil-terc-butil-éterrel vagy toluollal mossuk, és minden további tisztítás nélkül felhasználjuk a következő lépésben.

Az izopropil-metil-[2-(3-propoxi-fenoxi)-etil]-aminnak a fenti 3. lépésben kapott savas-vizes oldatát a 4. lépésben palládiumos szén jelenlétében formaldehiddel reagáltatjuk. A reakciót atmoszférikus vagy nagyobb, például 1-6 bar nyomáson néhány óra alatt hajtjuk végre. A formaldehid mennyisége nem meghatározó tényező, tömeg szerinti értéke 1 és 10 ekvivalens közé eshet. A palládiumos szenet 0,01-0,5, előnyösen 0,05-0,2 mólekvalens mennyiségben alkalmazzuk. A reakciókeverék pH-ját ezután egy bázis, például nátrium-hidroxid vizes oldatával 12-re állítjuk, majd a keveréket metil-terc-butil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist elválasztva és ledesztillálva megkapjuk a tiszta izopropil-metil-[2-(3-propoxi-fenoxi)-etil]-amint.

Meglepő módon azt találtuk, hogy a 4. lépés reakciókeverékéből az izopropil-metil-[2-(3-propoxi-fenoxi)-etil]-amin a megfelelő monofoszfát sóvá átalakítva kikristályosítható. Az izopropil-metil-[2-(3-propoxi-fenoxi)-etil]-amin-monofoszfát az izopropil-metil-[2-(3-propoxi-fenoxi)-etil]-amin kristályos és stabil sója, tehát előnyös tulajdonságokat mutat. Előnyös, ha az izopropil-metil-[2-(3-propoxi-fenoxi)-etil]-amin előállításába egy kristályos közbenső terméket viszünk be. Ezáltal egy további, adott esetben könnyen és egyszerűen alkalmazható tisztítási lépést viszünk be a reakciósorozatba, amelyben minden közbenső termék szirup. Ily módon elkerülhető az ismert eljárásokban al-

kalmazott idő- és energiaigényes desztilláció. Az izopropil-metil-[2-(3-propoxi-fenoxi)-etil]-amin-monofoszfát kikristályosításával nagy tisztaságú közbenső terméket kapunk, amely egy egyszerű lúgosítási művelettel átalakítható a megfelelő izopropil-metil-[2-(3-propoxi-fenoxi)-etil]-aminná.

Az adott esetben alkalmazható tisztítási lépésben először meghatározzuk, hogy az etil-acetátos oldat mennyit tartalmaz a fenti 4. lépésben előállított izopropil-metil-[2-(3-propoxi-fenoxi)-etil]-aminból, majd ezt az értéket úgy állítjuk be, hogy 1 g nyers izopropil-metil-[2-(3-propoxi-fenoxi)-etil]-aminra 6-10 ml, előnyösen 7-9 ml etil-acetát jusson. A mért tartalmú izopropil-metil-[2-(3-propoxi-fenoxi)-etil]-amin-oldathoz metanolt és metanolos foszforsav-oldatot adunk. A foszforsav mennyisége 0,9 és 1,0 mólekvivalens közé esik, előnyösen 0,95 ekvivalens. Az elemzett oldathoz adott metanol összes mennyiségét a felhasznált foszforsav mennyisége szerint kell beállítani. Az így kapott oldatban az izopropil-metil-[2-(3-propoxi-fenoxi)-etil]-amin koncentrációja a metanol és etil-acetát elegyében körülbelül 5-15 térfogat%, előnyösen 9-11 térfogat%. A kicsapódott sót például szűréssel vagy centrifugálással elválasztjuk, majd etil-acetáttal mossuk.

Az izopropil-metil-[2-(3-propoxi-fenoxi)-etil]-amin fenti módon előállított monofoszfát sóját ezután vízzel keverjük, majd a pH-ját vizes nátrium-hidroxid-oldattal 11,5-re állítjuk. Ezután metil-terc-butil-étert vagy más alkalmas oldószert adunk hozzá, és a két fázist elválasztjuk. A szerves fázist vízzel mossuk, és bepároljuk, így megkapjuk a tiszta izopropil-metil-[2-(3-

-propoxi-fenoxi)-etil]-amint.

A 4. lépésben előállított nyers izopropil-metil-[2-(3-propoxi-fenoxi)-etil]-amin végső ledesztillálását helyettesíthetjük ezzel a választható lépéssel, vagyis az izopropil-metil-[2-(3-propoxi-fenoxi)-etil]-amin monofoszfát sójának előállításával. Ez esetben a nyers izopropil-metil-[2-(3-propoxi-fenoxi)-etil]-amint tartalmazó lúgos vizes fázist metil-terc-butyl-éter helyett előnyösen etil-acetáttal extraháljuk. Az izopropil-metil-[2-(3-propoxi-fenoxi)-etil]-amin monofoszfát sója ezután egy egyszerű lúgosítási művelettel átalakítható izopropil-metil-[2-(3-propoxi-fenoxi)-etil]-aminná. Ezt a műveletet egy szakember könnyen elvégzi.

Az alábbi példa a találmány részletesebb ismertetésére szolgál, annak oltalmi körét nem korlátozza. A vegyületek számokkal jelzett képletei az 1. illetve 2. reakcióvázlaton láthatók.

1. példa

2-(3-Propoxi-fenoxi)-etanol (1)

17,9 kg (117,4 mol) 3-propoxi-fenolhoz 20,7 kg (234,8 mol) etilén-karbonátot, (17,9 kg, 126,7 mol) kálium-karbonátot, 3,8 kg (11,5 mol) (tetrabutyl-ammónium)-bromidot és 56,5 liter 1-metil-2-pirrolidinont adunk. A keveréket körülbelül 10 órán át körülbelül 90°C-on melegítjük, majd 45°C-ra hűtjük, és ezen a hőmérsékleten 132 liter vizet, majd 82 l metil-terc-butyl-étert adunk hozzá. A fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist 0,5 M vizes sósavoldattal, majd 0,5 M vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. A szerves fázist csökkentett nyomáson bepárol-



juk, és a kapott nyers (1) vegyületet 150°C-on, 0,95 mbar nyomáson ledesztillálva tisztítjuk. Ily módon 17,9 kg (1) vegyületet kapunk olaj alakjában, amelynek kromatográfiával meghatározott tisztasága nagyobb, mint 97 %.

MS (EI): 196 (34), 153 (13), 152 (7), 135 (4), 111 (67), 110 (100).

¹H-NMR (200 MHz): δ 7,15 (t, 1H), 6,5 (m, 3H), 4,0 (m, 2H), 3,9 (m, 4H), 2,5 (s, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,0 (t, 3 H).

¹³C-NMR (50 MHz): δ 160,4, 159,8, 129,9, 107,2, 106,7, 101,6, 69,5, 69,2, 61,4, 22,6, 10,5.

Metánszulfonsav-(3-propoxi-fenoxi)-etil-észter (2)

17,9 kg (91,0 mol) (1) vegyületet 83 liter metil-terc-butil-éter és 15,2 liter (108,1 mol) trietil-amin elegyében oldva 7,7 liter (99,12 mol) metánszulfonil-kloriddal reagáltatunk. A kapott szuszpenziót szobahőmérsékleten körülbelül 2 órán át állni hagyjuk, majd vizet adunk hozzá, a fázisokat elválasztjuk, és a szerves fázist a következő lépésben további feldolgozás nélkül felhasználjuk.

MS (EI): 274 (55), 232 (7), 195(1), 153(6), 135(16), 123 (100), 110 (66), 79 (64).

Izopropil-[2-(3-propoxi-fenoxi)-etil]-amin (3)

A (2) oldathoz 14,0 kg (98,1 mol) kálium-karbonátot, 36,2 liter (455,9 mol) izopropil-amint és 31 liter vizet adunk. A keveréket 90°C-on 16 órán át zárt reaktorban melegítjük, ami körülbelül 2 bar nyomást eredményez. Ezután a reakcióelegyet szobahő-



mérsékletre hűtjük, a vizes fázist kiöntjük, a szerves fázist vízzel mossuk. Ezután a szerves fázis pH-ját 0,5 M vizes kénsav-oldattal 3,5-re állítjuk, és a fázisokat elválasztjuk. A vizes fázist metil-terc-butil-éterrel mossuk, és a következő lépésben változatlanul felhasználjuk.

MS (EI): 237 (7), 222 (34), 194(1), 135 (7), 85 (80), 72 (100).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): δ 7,1 (m, 1H), 6,5 (m, 3H). 4,1 (t, 2H), 3,9 (t, 2H), 3,0 (t, 2H), 2,9 (m, 2H), 1,9 (m, 2 H), 1,6 (m, 1H), 1,0 (d + t, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz): δ 160,4, 160,1, 129,8, 107,0, 106,6, 101,5, 69,5, 67,6, 48,5, 46,5, 23,0, 22,6, 10,5.

Izopropil-metil-[2-(3-propoxi-fenoxi)-etil]-amin (4)

A (3) savas-vizes oldathoz 5,2 kg 10 % nedvességtartalmú palládiumos szenet (41,1 % Pd/C) és 20,3 liter 37 %-os formaldehid-oldatot (270,2 mol) adunk. A keveréket 3 bar nyomáson körülbelül 4 órán át hidrogénezzük, majd a pH-ját tömény nátrium-hidroxid-oldattal 12-re állítjuk. Ezután a szilárd anyagot szűréssel eltávolítjuk, és a kapott kétfázisú rendszert etil-acetáttal extraháljuk. A fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist vízzel mossuk, majd bepároljuk. A maradékot 128-130°C-on, 0,3 mbar nyomáson ledesztillálva 18,1 kg (72,1 mol) tiszta izopropil-metil-[2-(3-propoxi-fenoxi)-etil]-amint kapunk.

Az izopropil-metil-[2-(3-propoxi-fenoxi)-etil]-amin adott esetben alkalmazott tisztítása



19,0 kg (75,7 mol) nyers (4) vegyület etil-acetátos oldatához, amely a vegyület 1 g-jára számítva 8 ml etil-acetátot tartalmaz, szobahőmérsékleten 3 óra alatt 9,6 liter metanolt, majd 19,2 liter metanolban oldott 4,85 liter (72,5 mol) foszforsavat adunk, így az izopropil-metil-[2-(3-propoxi-fenoxi)-etil]-amin monofoszfát sójának szuszpenzióját kapjuk. Ezt szűréssel elválasztjuk, a szilárd részt etil-acetáttal mossuk. Az így kapott 41,8 kg (67,6 mol) nedves terméket (kihozatal: 89 %), amelynek kromatográfiával mért tisztasága nagyobb, mint 99 %, változatlanul használjuk fel a következő lépésben. Olvadáspont: 131-134°C.

Foszforsavtartalom: 27,8 tömeg%, ami azt jelenti, hogy az (5) képletű monofoszfát só és a foszforsav molaránya 1:1 (a számított érték 28,0 tömeg%).

A 41,8 kg (67,6 mol) nedves terméket 66 liter tisztított vízzel keverjük, majd pH = 11,5 eléréséig tömény nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá, és az így kapott két fázist metil-terc-butil-éterrel extraháljuk. A fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist tisztított vízzel mossuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. Végül a visszamaradt oldószereket filmbepárló alkalmazásával eltávolítjuk, így 14,28 kg (56,67 mol) olaj alakjában megkapjuk az izopropil-metil-[2-(3-propoxi-fenoxi)-etil]-amint, amelynek kromatográfiával mért tisztasága nagyobb, mint 99 %.

MS (EI): 251 (10), 236 (9), 86 (100).

^1H -NMR (400 MHz): δ 67,1 (m, 1H), 6,5 (m, 3H), 4,0 (t, 2 H), 3,9 (t, 2H), 2,9 (m, 1H), 2,8 (t, 2H), 2,3 (s, 3H), 1,8 (m, 2H), 1,0 (d + t, 9H).

^{13}C -NMR (50 MHz): δ 160,3, 160,1, 129,7, 106,9, 106,5, 101,4,



69,4, 66,8, 54,0, 51,7, 38,2, 22,5, 17,9, 10,5.

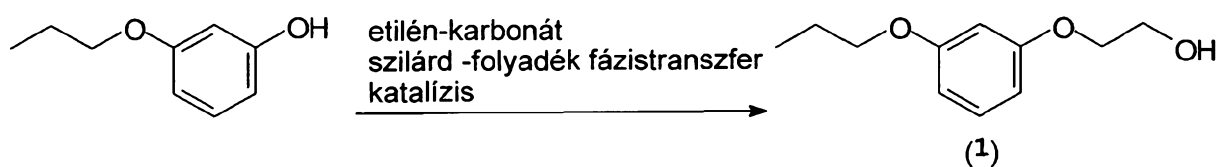
Az elemanalízis eredményei:

	C %	H %	N %	O %
mért:	71,5	10,3	5,7	12,5
számított:	71,67	10,02	5,57	12,73

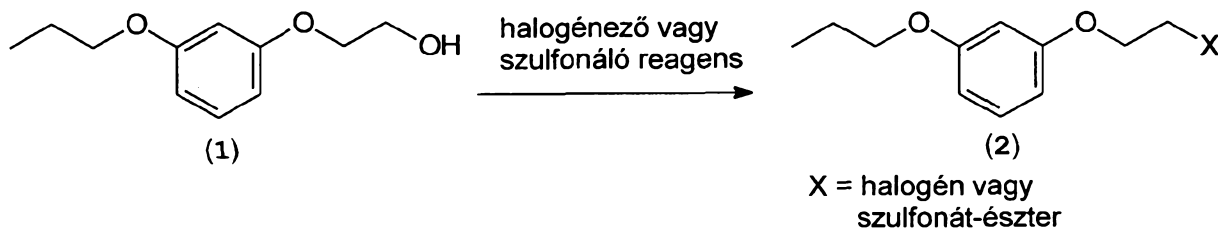
Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás izopropil-metil-[2-(3-propoxi-fenoxi)-etil] -amin előállítására, amely az alábbi lépésekből áll:

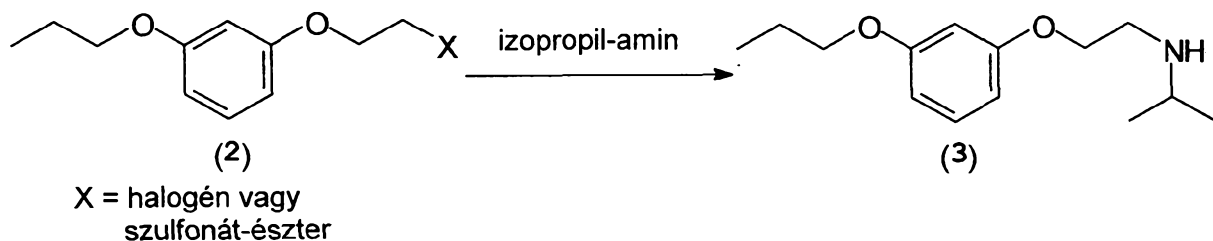
1. lépés



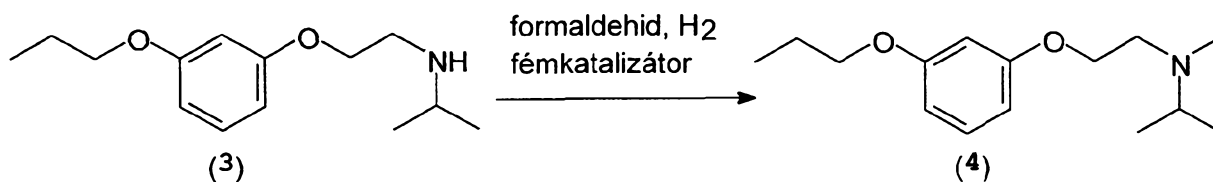
2. lépés



3. lépés



4. lépés



2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az 1. lépésben egy szilárd, nem oldódó bázist és egy fázis-transzfer katalizátort alkalmazunk.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy



bázisként nátrium-karbonátot, kálium-karbonátot, nátrium-hidrogén-karbonátot vagy kálium-hidrogén-karbonátot alkalmazunk.

4. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy fázistranszfer katalizátorként PEG 6000-et, (tetrabutil-ammónium)-bromidot, (tetrabutil-ammónium)-hidrogén-szulfátot vagy (tetrabutil-ammónium)-jodidot alkalmazunk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az 1. lépést egy aprotikus szerves oldószerben hajtjuk végre.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy aprotikus szerves oldószerként 1-metil-2-pirrolidinont alkalmazunk.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (2) általános képletű vegyületben X jelentése bróm-, klór-, jódatom, metánszulfonil-, p-toluolszulfonil- vagy p-bróm-fenil-szulfonil-csoport.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a 3. lépést atmoszferikusnál nagyobb nyomáson hajtjuk végre.

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a 3. lépést 1 és 10 bar közötti nyomáson hajtjuk végre.

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a 3. lépést emelt hőmérsékleten hajtjuk végre.

11. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a 3. lépést 60 és 110°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

12. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve,

hogy a 3. lépésben a reakcióelegyben egy további bázis van jelen.

13. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a 3. lépést víz mint oldószer jelenlétében hajtjuk végre.

14. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a 4. lépésben fémkatalizátorként palládiumot alkalmazunk.

15. A 10. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a palládiumot aktívszénen megkötve alkalmazzuk.

16. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a 4. lépésben a formaldehidet vizes oldat alakjában adjuk a reakcióelegyhez.

17. Izopropil-[2-(3-propoxi-fenoxi)-etil]-amin.

~~18. Izopropil-metil-[2-(3-propoxi-fenoxi)-etil]-amint és egy gyógyászatilag elfogadható hordozó- vagy hígítóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy az 1-16. igénypontok bármelyike szerinti eljárással előállított izopropil-metil-[2-(3-propoxi-fenoxi)-etil]-amint tartalmaz.~~

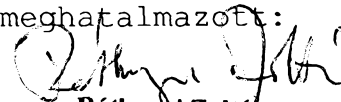
19. Az 1-16. igénypontok bármelyike szerinti eljárással előállított izopropil-metil-[2-(3-propoxi-fenoxi)-etil]-amin.

0104473/64 ikt. n. levél
alapján 

rajz nélkül

2002. 01. 15. JK

A meghatalmazott:


Ráthonyi Zoltán

szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
1120 Budapest, Andrássy út 113.