



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 04.02.77 (P.195815)

Pierwszeństwo: 01.09.76 Finlandia

Zgłoszenie ogłoszono: 13.03.78

Opis patentowy opublikowano: 15.01.1981

Int. Cl² C07C 93/06

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Państw. Zakładu Inżynierii

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Huhtamäki Oy, Turku (Finlandia)

Sposób wytwarzania 1-izopropylamino-3-[p-(2-metoksyetylo)fenoksy]propanolu-2

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 1-izopropylamino-3-[p-(2-metoksyetylo)fenoksy]propanolu-2, przedstawionego wzorem 1 oraz addycyjnych soli tego związku z kwasami. Powyższy związek jest znany ze swych właściwości farmakologicznych. Stosuje się go w leczeniu duszniczy bolesnej i zaburzeń rytmu serca.

Wytwarzanie 1-izopropylamino-3-[p-(2-metoksyetylo)fenoksy]propanolu-2 jest opisane między innymi w szwedzkim opisie patentowym nr 354 851. W sposobie tym materiał wyjściowy otrzymuje się w kilku operacjach, przy czym niektóre z nich zachodzą z małą wydajnością.

W sposobie wg wynalazku jako materiał wyjściowy stosuje się p-(1,1-dwuetoksy-2-metoksyetylo)fenol lub inne, odpowiednie pochodne ketalowe. Powyższy materiał wyjściowy można łatwo otrzymać z 4-acetoksyfenonu, sposobami opisanymi w literaturze.

Na pochodną ketalową o wzorze 2 działa się epichlorohydryną, otrzymując związek o wzorze 3, który aminuje się izopropylaminą, po czym rozpuszcza się ketal w kwaśnym roztworze wodnym, otrzymując związek o wzorze 4. Synteza nie wymaga oczyszczania produktów przejściowych i może być przeprowadzana sposobem ciągłym.

Produkt końcowy o wzorze 1 można otrzymać ze związku o wzorze 4 w drodze katalitycznego uwodornienia. Odpowiednim katalizatorem jest pallad, a nośnikiem może być np. aktywny wę-

2

giel, tlenek glinu lub siarczan baru. Jako rozpuszczalnik można stosować np. niższe alkohole, ewentualnie z dodatkiem kwasów nieorganicznych, lodowatego kwasu octowego lub ich mieszanin. Zależnie od rozpuszczalnika, odpowiednią temperaturą jest temperatura od pokojowej do 80°C, a odpowiednim ciśnieniem 1–5 atmosfer. W zależności od rozpuszczalnika, temperatury, ciśnienia i katalizatora, uwodornienie związku o wzorze 4 prowadzi do grupy metylenowej lub zatrzymuje się na pochodnej wodorotlenowej.

Wynalazek jest ilustrowany przykładami, nie ograniczającymi jego zakresu.

Przykład I. 1-izopropylamino-3-[p-(metoksyacetylo)fenoksy]propanol-2. Z. 4,4 g sodu i 270 ml etanolu sporządza się roztwór etanolanu sodu. Do roztworu dodaje się w temperaturze pokojowej 37,7 g p-(1,1-dwuetoksy-2-metoksyetylo)fenolu i 55 ml epichlorohydryny, po czym miesza całość w temperaturze pokojowej w ciągu 24 godzin. Mieszaninę odparowuje się do sucha, a pozostałość rozpuszcza w chloroformie i przemywa wodą. Po wysuszeniu nad siarczanem sodu i odparowaniu, pozostałość rozpuszcza się w 300 ml izopropylaminy, a roztwór w ciągu 24 godzin ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, po czym odparowuje do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w wodzie i kwasem solnym doprowadza roztwór do pH 1. W celu całkowitego rozpuszczenia ketalu, miesza się roztwór w ciągu godziny w tempera-

3

turze pokojowej. Roztwór przemywa się octanem etylu, następnie alkalizuje stężonym roztworem wodorotlenku amonu i ekstrahuje produkt octanem etylu. Produkt krystalizuje się w postaci chlorowodoru, rozpuszczając go w izopropanolowym roztworze HCl i wytrącając octanem etylu. Temperatura topnienia chlorowodoru 125–126°C.

Przykład II. 1-izopropylamino-3-[p-(2-metoksyetylo)fenoksy]-propanol-2. 10 g chlorowodoru 1-izopropylamino-3-[p-(metoksyacetylo)fenoksy]-propanolu-2 rozpuszcza się w 150 ml kwasu octowego. Do roztworu dodaje się 1,5 g 10% palladu na węglu i uwodornia go w 70°C, pod ciśnieniem 5 atmosfer, do pochłonięcia teoretycznej ilości wodoru. Katalizator odsącza się, przesącz odparowuje, a pozostałość rozpuszcza w wodzie. Roztwór alkalizuje się wodorotlenkiem sodu i ekstrahuje chloroformem. Po odparowaniu chloroformu, produkt przeprowadza się w winian, stosując w tym celu acetonowy roztwór kwasu winowego. Temperatura topnienia winianu ~120°C.

Przykład III. 1-izopropylamino-3-[p-(2-metoksy-1-hydroksyetylo)fenoksy]-propanol-2. Postępuje się, jak w przykładzie II, z tym, że uwodornianie przeprowadza się pod ciśnieniem atmosferycznym, w temperaturze 30–40°C. Pochłonięciu ulega 1 równoważnik wodoru. Produkt krystalizowany w postaci winianu ma temperaturę topnienia 104°C.

Przykład IV. 1-izopropylamino-3-[p-(2-metoksyetylo)fenoksy]-propanol-2. Do roztworu 10 g chlorowodoru 1-izopropylamino-3-[p-(metoksyacetylo)fenoksy]propanolu-2 w 150 ml etanolu dodaje się 1,2 g 10% Pd/BaSO₄ i uwodornia roztwór w 35°C do pochłonięcia 1 równoważnika wodoru. Katalizator odsącza się, a roztwór odparowuje. Otrzymany chlorowodorek 1-izopropylamino-3-[p-(2-metoksy-1-hydroksyetylo)fenoksy]propanolu-2 rozpuszcza się w 150 ml lodowatego kwasu octowego, dodaje 1,8 g 10% Pd/BaSO₄ i uwodornia roztwór w 35°C do pochłonięcia drugiego równoważnika wodoru. Katalizator odsącza się, przesącz odparowuje, a pozostałość rozpuszcza w wodzie

4

i alkalizuje wodorotlenkiem sodu. Produkt ekstrahuje się chloroformem. Po odparowaniu chloroformu, produkt przeprowadza się w winian, za pomocą acetonowego roztworu kwasu winowego. Temperatura topnienia winianu wynosi około 120°C.

Przykład V. 1-izopropylamino-3-[p-(2-metoksyetylo)fenoksy]-propanol-2. 10 g chlorowodoru 1-izopropylamino-3-[p-(2-metoksy-1-ketoetylo)fenoksy]-propanolu-2 rozpuszcza się w 150 ml lodowatego kwasu octowego. Dodaje się 1,8 g 10% Pd/BaSO₄ i uwodornia się w 35°C do zużycia dwóch równoważników wodoru. Katalizator odsącza się i odparowuje do suchości. Pozostałość rozpuszcza się w wodzie i roztwór alkalizuje się ługiem. Produkt ekstrahuje się chloroformem. Chloroform odparowuje się, po czym produkt przekształca się w winian za pomocą acetonowego roztworu kwasu winowego. Temperatura topnienia winianu wynosi około 120°C.

Zastrzeżenia patentowe

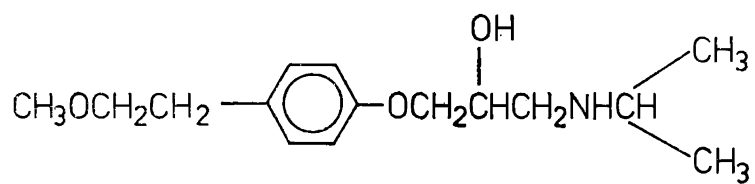
1. Sposób wytwarzania 1-izopropylamino-3-[p-(2-metoksyetylo)fenoksy]propanolu-2 o wzorze 1 ewentualnie w postaci jego addycyjnych soli z kwasami, **znamienny tym**, że poddaje się katalitycznemu uwodornieniu 1-izopropylamino-3-[p-(metoksyacetylo)fenoksy]propanol-2 o wzorze 4.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako katalizator stosuje się pallad na aktywowanym węglu, BaSO₄ lub tlenku glinu.

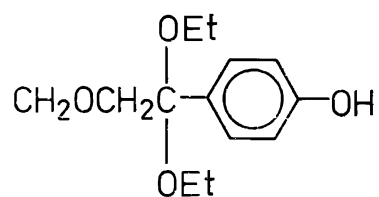
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się rozpuszczalnik, zawierający niższe alkohole, kwasy karboksylowe lub ich mieszaniny.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że uwodornienie prowadzi się pod ciśnieniem atmosferycznym lub nieco podwyższonym.

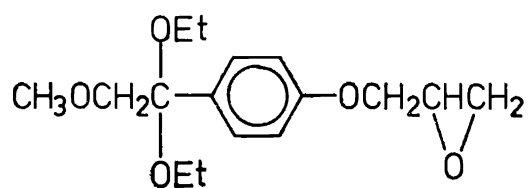
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że uwodornienie prowadzi się w zakresie temperatur od temperatury pokojowej do 80°C.



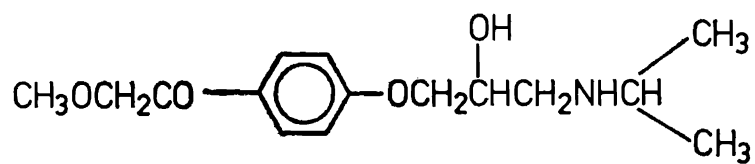
WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4