



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl. 3: C 07 C 93/06



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

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

639 065

⑳① Gesuchsnummer: 3012/79

⑦③ Inhaber:
Aktiebolaget Hässle, Mölndal 1 (SE)

⑳② Anmeldungsdatum: 30.03.1979

⑳③ Priorität(en): 01.04.1978 FI 781001

⑦② Erfinder:
Soini Kanerva Huhta, Kempele (FI)
Lasse Antero Koskenniska, Oulu 65 (FI)

⑳④ Patent erteilt: 31.10.1983

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 31.10.1983

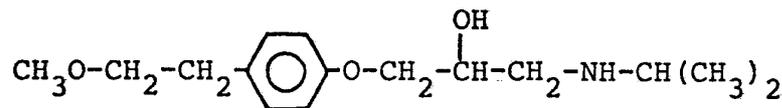
⑦④ Vertreter:
Bovard AG, Bern 25

⑤④ **Verfahren zur Herstellung von 1-Isopropylamino-3-(4-(2-methoxyäthyl)phenoxy)-2-propanol.**

⑤⑦ Die Herstellung der Verbindung mit dem Trivialnamen Metoprolol erfolgt in dreistufiger Reaktion. In der ersten Stufe durch Umsetzung von 4-Hydroxy- ω -methoxyacetophenon mit Epichlorhydrin in Gegenwart einer katalytischen Menge von Triäthylamin bei erhöhter Temperatur. In der zweiten Stufe durch Umsetzung des erhaltenen 1-Chlor-3-[4-(methoxymethylcarbonyl)phenoxy]-2-propanol mit Isopropylamin in einem Lösungsmittel bei erhöhter Temperatur. In der dritten Stufe durch Reduktion des erhaltenen 1-Isopropylamino-3-[4-(methoxymethylcarbonyl)phenoxy]-2-propanol mit Natriumborhydrid in Trifluoressigsäure oder in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart von Methan- oder p-Toluolsulfonsäure bei etwa 0 °C. Das erhaltene Metoprolol kann in ein Säureadditionssalz überführt werden. Metoprolol ist ein adrenergischer β -Rezeptorenblocker ohne den Nachteil, die β -Rezeptoren der Blutgefäße und der Lungen zu blockieren. Metoprolol ist daher ein gültiges Arzneimittel in der Herztherapie. Das Verfahren ist auf einfache und wirtschaftliche Art in technischem Massstab ausführbar und ergibt das Endprodukt mit guter Ausbeute in einer leicht zu reinigenden Form.

5 PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung von 1-Isopropylamino-3-[4-(2-methoxyäthyl)-phenoxy]-2-propanol der Formel

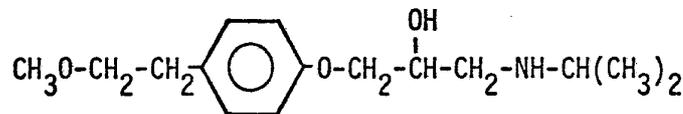


oder von Säureadditionssalzen davon, dadurch gekennzeichnet, dass man

- a) 4-Hydroxy- ω -methoxyacetophenon mit Epichlorhydrin in Gegenwart einer katalytischen Menge von Triäthylamin bei erhöhter Temperatur umsetzt,
 b) das erhaltene 1-Chlor-3-[4-(methoxymethylcarboxyl)-phenoxy]-2-propanol mit Isopropylamin in einem Lösungsmittel bei erhöhter Temperatur umsetzt,

- c) das erhaltene 1-Isopropylamino-3-[4-(methoxymethylcarboxyl)-phenoxy]-2-propanol mit Natriumborhydrid in Trifluoressigsäure oder in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart von Methan- oder p-Toluolsulfonsäure bei etwa 0°C reduziert und das erhaltene 1-Isopropylamino-3-[4-(2-methoxyäthyl)-phenoxy]-2-propanol gegebenenfalls in ein Säureadditionssalz überführt.

Gegenstand der Erfindung ist ein neues Verfahren zur Herstellung von 1-Isopropylamino-3-[4-(2-methoxyäthyl)phenoxy]-2-propanol oder Metoprolol der Formel

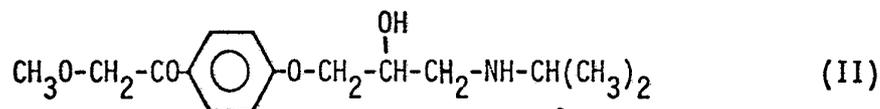


Metoprolol ist ein sogenannter adrenergischer β -Rezeptorenblocker. Die meisten β -Rezeptorenblocker besitzen den Nachteil, dass sie nicht nur die β -Rezeptoren des Herzens, sondern auch die β -Rezeptoren der Blutgefäße und der Lungen blockieren, welches in der Behandlung von Asthmapatienten ein Nachteil ist. Metoprolol hat diese Nebenwirkungen nicht und ist damit ein wichtiges Arzneimittel in der Herztherapie.

Die Herstellung des Metoprolols ist z. B. aus der SE-PS

354 851 bekannt, wo 12 Analogieverfahren zu seiner Herstellung beschrieben sind. Gemeinsam für diese Methoden ist, dass sich alle auf die Herstellung der Propanolseitenkette beziehen.

Der Erfindung gemäss wird Metoprolol durch andere Zwischenprodukte hergestellt. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man die Carbonylgruppe des 4-Substituenten der Phenylgruppe in dem Propanolaminderivat der Formel

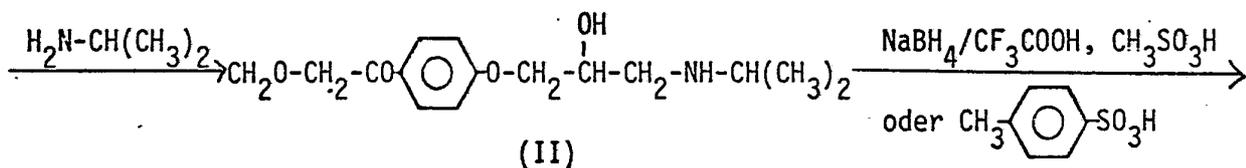
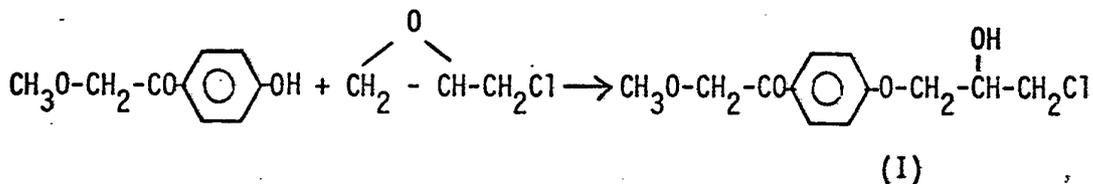


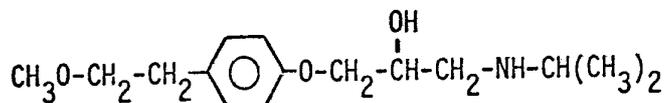
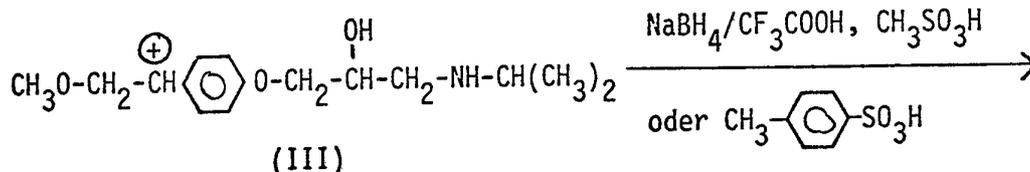
zu einer Methylengruppe mit Natriumborhydrid reduziert. Die Reaktion wird in Gegenwart von stark sauren Reagenzien, nämlich Trifluoressigsäure, Methan- oder p-Toluolsulfonsäure, ausgeführt, wobei die Reaktion über ein Carbokation (III) geht.

In der finnischen Patentschrift Nr. 762 507 ist beschrieben, dass das obengenannte Zwischenprodukt II zu

Metoprolol reduziert werden kann. In dieser Anmeldung ist jedoch das Verfahren zur Herstellung des Zwischenprodukts abweichend und die Reduktion wird durch katalytische Hydrierung unter ganz anderen Verhältnissen ausgeführt.

Das Verfahren der Erfindung kann durch das nachstehende Reaktionsschema dargestellt werden.





Die zwei ersten Stufen können nach üblichen Methoden ausgeführt werden. Die Reduktion der Carbonylgruppe mit Natriumborhydrid zu einer Methylengruppe ist auch an sich eine bekannte Reaktion, die aber früher nicht zur Herstellung von Verbindungen dieser Art verwendet worden ist. Anwendungen der Reaktion sind z. B. von Fieser & Fieser in «Reagents for Organic Synthesis», John Wiley and Sons: Vol I (1967) S. 1050, Vol. 3 (1972) S. 263 und Vol. 4 (1974) S. 209 beschrieben. Die Reaktion wird meistens in wässrigen Lösungsmitteln ausgeführt und führt in der Regel zur Bildung eines Alkohols, aber von Verbindungen und Bedingungen abhängig, auch zur entsprechenden Methylenverbindung.

Nach dem obengenannten Literaturhinweis, Vol. 3, S. 263, reagiert Acetophenon, das in 2- und 4-Stellung mit phenolischen Hydroxylen substituiert ist, mit Natriumborhydrid in kochender alkalischer wässriger Lösung zum entsprechenden Äthylbenzolderivat. Wenn man das Zwischenprodukt II unter denselben Verhältnissen umsetzt, geht die Reaktion nicht wie gewünscht.

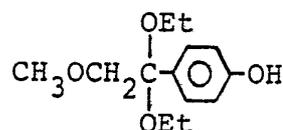
Der Erfindung gemäss gelingt die Reaktion unerwartet in Trifluoressigsäure und in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart von Methansulfonsäure oder p-Toluolsäure.

Aus der Publikation von G. W. Gribble, R. M. Leese in «Synthesis» 1977, 172-176, ist es bekannt, dass eine Keto-Gruppe zu einer Methylengruppe in Trifluoressigsäure reduziert werden kann, wobei die Reaktion über eine Carbokation-Zwischenstufe geht. Die Reduktion gelingt doch auf genügende Weise nur mit Benzophenonderivaten, die ein gut stabilisiertes Carbokation haben, aber nicht mit Acetophenonderivaten, die als Hauptprodukt Dimerisationsprodukte geben. Dagegen ist bekannt, dass Acetophenonderivate in Trifluoressigsäure mit Trialkylsilanen reduziert werden können («J. Org. Chem.» 38 (1973) 2675). Es ist deshalb überraschend, dass die Reduktion in Trifluoressigsäure unter den Verhältnissen, die in dieser Erfindung angewendet werden, mit so guter Ausbeute gelingt.

In weiteren Experimenten wurde gefunden, dass die Reaktion auch bei Anwendung von billigen organischen Säuren, wie Methansulfonsäure und p-Toluolsulfonsäure gelingt. Dieses ist insofern überraschend, als die Herstellung von Carbokationen durch Anwendung von Sulfonsäurederivaten bisher nicht bekannt ist.

Von den letztgenannten Reagenzien ist besonders Methansulfonsäure viel günstiger als Trifluoressigsäure. Erstens ist Methansulfonsäure wesentlich billiger, der Preis ist ca. 25% vom Preis der Trifluoressigsäure. Bei Verwendung von Methansulfonsäure gelingt die Reaktion auch mit kleineren Mengen von NaBH₄, ca. ein Drittel. Die Ausbeute ist trotzdem in derselben Grössenordnung wie bei Verwendung von Trifluoressigsäure. Methansulfonsäure ist dazu geruchlos und deshalb leichter zu hantieren als Trifluoressigsäure, die einen stechenden Geruch hat. p-Toluolsulfonsäure ist noch billiger als Methansulfonsäure; der Preis ist ca. 6% des Trifluoressigsäurepreises.

Wenn man das erfindungsgemässe Verfahren mit demjenigen der genannten finnischen Patentanmeldung vergleicht, kann man feststellen, dass das Zwischenprodukt II in der finnischen Patentanmeldung über das Ketal der Formel



IV

dargestellt wird.

In der vorliegenden Erfindung geht man direkt vom entsprechenden Keton aus. Dieses Verfahren ist somit zwei Stufen kürzer, weil die Herstellung des Ketals und die Hydrolysestufe wegfallen. Die Reduktionsstufe in der genannten Patentanmeldung ist eine katalytische Hydrierung, wo kein Carbokationszwischenprodukt vorkommt. Die Stufe kann deshalb als ein anderes Verfahren mit anderem Reaktionsmechanismus angesehen werden.

Im Beispiel 1 der genannten finnischen Patentanmeldung wird das Hydrochlorid des Zwischenprodukts II in einer Ausbeute von 45,3% erhalten. Im Verfahren der Erfindung wird das Zwischenprodukt in einer Ausbeute von 75% erhalten. Die Ausbeuten der Reduktionsstufen sind auch von ganz verschiedener Grösse. In der genannten finnischen Patentanmeldung gibt die katalytische Hydrierung 53,4% Metoprololtartrat, während die Reduktion NaBH₄/CF₃COOH eine Ausbeute von 91,0% und die Reduktion NaBH₄/CH₃SO₃H 85% Metoprolol ergeben. Diese hohen Ausbeuten geben ein merkbar besseres ökonomisches Endresultat, da das Zwischenprodukt II das Resultat einer langen Reaktionsreihe ist, die in der genannten Patentanmeldung aus 7 Stufen und nach der Erfindung aus 5 Stufen besteht.

Im Vergleich der Wirtschaftlichkeit der beiden Verfahren muss weiter berücksichtigt werden, dass eine katalytische Hydrierung ein technisch schwieriger und gefährlicher Prozess ist. Ausserdem ist die erforderliche Katalysatormenge hoch. Im Verfahren der Erfindung wird die Reaktion ganz einfach durch Rühren bei 0 °C von ungefährlichen Stoffen ausgeführt.

Das Zwischenprodukt I wird durch Erhitzen von 4-Hydroxy- ω -methoxyacetophenon in einem Überschuss an Epichlorhydrin unter Verwendung von Triäthylamin als Katalysator erhalten. Die Synthese ist praktisch quantitativ.

In der Herstellung vom Zwischenprodukt II werden Zwischenprodukt I, ein Überschuss an Isopropylamin und ein niedriger Alkohol zum Sieden erhitzt.

In der letzten Stufe wird Zwischenprodukt II mit Natriumborhydrid bei niedriger Temperatur von ca. 0 °C in Trifluoressigsäure oder in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart von Methansulfonsäure oder p-Toluolsulfonsäure umgesetzt. Bei Verwendung von Trifluoressigsäure wirkt diese sowohl als Reaktionskomponente und Lösungsmittel. Man verwendet einen Überschuss der Säure, die nach

der Reaktion leicht durch Destillation regeneriert werden kann. Wenn die Reaktion in Gegenwart von Methan- oder p-Toluolsulfonsäure ausgeführt wird, wird ein inertes Lösungsmittel, z. B. Methylenchlorid, gebraucht. In der letzten Stufe wird Metoprolol mit guter Ausbeute in einer leicht zu reinigenden Form erhalten.

Das Verfahren der Erfindung ist also sowohl ökonomisch als auch in technischem Masstab leicht durchführbar. Es ist deshalb eine gute neue Lösung für die Herstellung des Metoprolols.

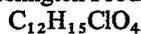
Die Erfindung wird mit den folgenden Beispielen veranschaulicht. Fig. 1 und 2 der Zeichnungen sind IR-Spektren der Zwischenprodukte.

Beispiel 1

a) 1-Chlor-3-[4-(methoxymethylcarbonyl)phenoxy]-2-propanol

7,5 g 4-Hydroxy-o-methoxy-acetophenon, 40 ml Epichlorhydrin und 0,2 ml Triäthylamin werden ca. 5 Stunden lang auf 100–120 °C erwärmt. Der Überschuss des Epichlorhydrins wird im Vakuum abdestilliert.

Ein öliger Rückstand, 11,7 g (100%), wird erhalten und ohne Reinigung in Stufe b) verwendet. Das IR-Spektrum des gereinigten Produkts ist in Fig. 1 dargestellt.

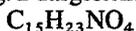


gefunden: C 56,00 H 5,95 Cl 13,65%

berechnet: C 55,71 H 5,84 Cl 13,71%

b) 1-Isopropylamino-3-[4-(methoxymethylcarbonyl)phenoxy]-2-propanol

11,7 g des Produkts aus Stufe a), 20 ml Methanol und 20 ml Isopropylamin werden 6 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Die Lösungsmittel werden abgedampft, und der Rückstand wird in 10%iger Essigsäure aufgelöst. Die Lösung wird mit Toluol gewaschen und mit Natronlauge alkalisch gestellt. Das abgeschiedene Öl wird mit Toluol extrahiert und das Toluol im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird aus z. B. Di-isopropyläther umkristallisiert, wobei 9,5 g farblose Kristalle erhalten werden. Schmelzpunkt 87–90 °C (75%). Das IR-Spektrum der Verbindung ist in Fig. 2 dargestellt.



gefunden: C 64,05 H 8,30 N 5,05%

berechnet: C 64,03 H 8,24 N 4,98%

c) 1-Isopropylamino-3-[4-(2-methoxyäthyl)phenoxy]-2-propanol

140 ml Trifluoressigsäure werden auf 0 °C abgekühlt und dann wird portionenweise eine Mischung von 9,5 g Keto-
5 produkt aus Stufe b) und 19 g Natriumborhydrid zugeführt. Nach ca. 1 Stunde fügt man Wasser zu und der pH-Wert wird mit Natronlauge auf ca. 10 gestellt. Das Produkt wird mit z. B. Toluol extrahiert, der Toluolextrakt mit Wasser gewaschen, mit Natriumcarbonat getrocknet und zur Trockene eingedampft.

Der Rückstand wird aus z. B. Heptan umkristallisiert. Man erhält 8,2 g farbloses Metoprolol vom Schmelzpunkt 45 °C (91%). Wenn das Produkt nach bekannten Methoden in das Hydrochlorid überführt wird, erhält man Kristalle
15 vom Schmelzpunkt 83 °C.

Beispiel 2

250 ml Methylenchlorid und 50 ml Methansulfonsäure werden auf 0 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wird portionenweise eine Mischung von 10 g 1-Isopropylamino-3-[4-(methoxymethylcarbonyl)phenoxy]-2-propanol und 5 g Natriumborhydrid zugeführt. Die Mischung wird 1 Stunde lang bei 0 °C gerührt und dann lässt man die Temperatur auf Zimmertemperatur steigen. Wasser wird zugesetzt und der
20 pH-Wert mit Natronlauge auf 10 gestellt. Die Methylenchloridphase wird abgeschieden, mit Wasser gewaschen, mit Natriumcarbonat getrocknet und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird aus z. B. Heptan umkristallisiert. Man erhält 8,1 g (85%) farbloses Metoprolol vom
25 Schmelzpunkt 45 °C. Wenn das Produkt nach üblichen Methoden in das Hydrochlorid umgewandelt wird, erhält man Kristalle vom Schmelzpunkt 83 °C. Das entsprechende Tartrat hat den Schmelzpunkt 118–120 °C.

Beispiel 3

150 g trockene p-Toluolsulfonsäure und 400 ml Methylenchlorid werden auf 0 °C abgekühlt. Dann wird eine Mischung von 10 g 1-(Isopropylamino-3-[4-(methoxymethylcarbonyl)phenoxy]-2-propanol und 20 g Natriumbor-
35 hydrid bei 0 °C eingetragen. Fortsetzung wie im Beispiel 2. Man erhält 5,0 g (52,6%) Metoprolol vom Schmelzpunkt 45 °C.

FIG. 1
IR-SPEKTRUM

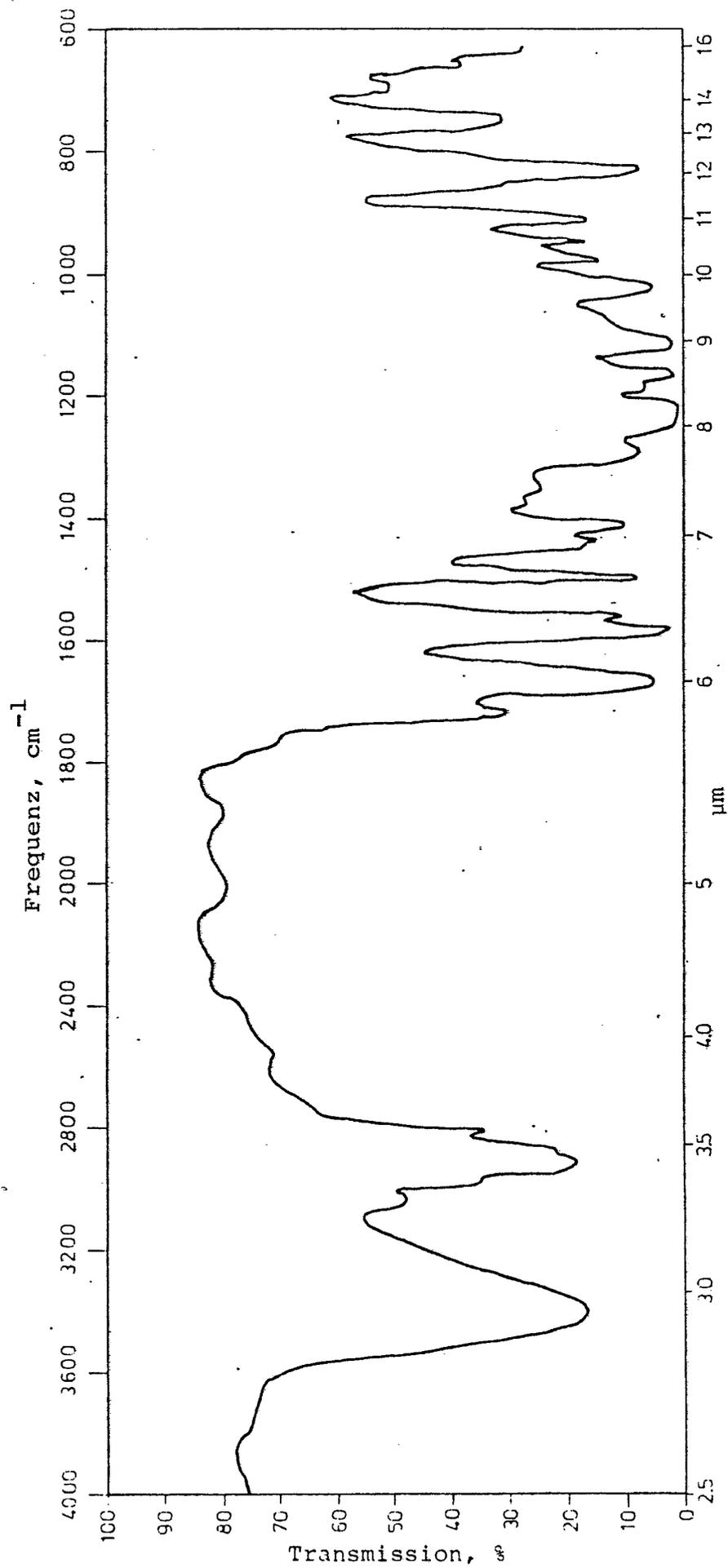
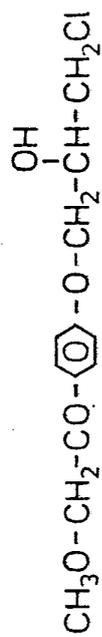


FIG. 2

IR-SPEKTRUM

