

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 801792 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **801792**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **04.06.1980**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **04.06.1980**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **01.01.1981**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Hässle Ab, 43210 Mölndal, Sverige, SUOMI - FINLAND, (FI)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Koskenniska, Lasse Antero, Oulu, SUOMI - FINLAND, (FI)

2 • Eloranta, Maire Marjatta, Oulu, SUOMI - FINLAND, (FI)

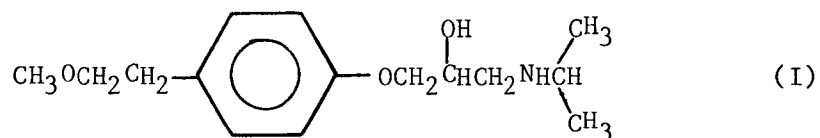
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä terapeutisesti aktiivisen propanoliamiinin valmistamiseksi.

Förfarande för framställning av en terapeutiskt aktiv propanolamin.

Menetelmä terapeuttisesti aktiivisen 1-isopropyliamino-3-[4-(2-metoksietyyli)-fenoksi]-2-propanolin ja sen happoadditiosuolojen valmistamiseksi - Förfarande för framställning av terapeutiskt aktiv 1-isopropylamino-3-[4-(2-metoxietyl)-fenoxi]-2-propanol samt dess syra-additionssalter

Tämän keksinnön kohteena on 1-isopropyliamino-3-[4-(2-metoksietyyli)-fenoksi]-2-propanolin eli metoprololin (I) ja sen happoadditiosuolojen uusi valmistusmenetelmä.

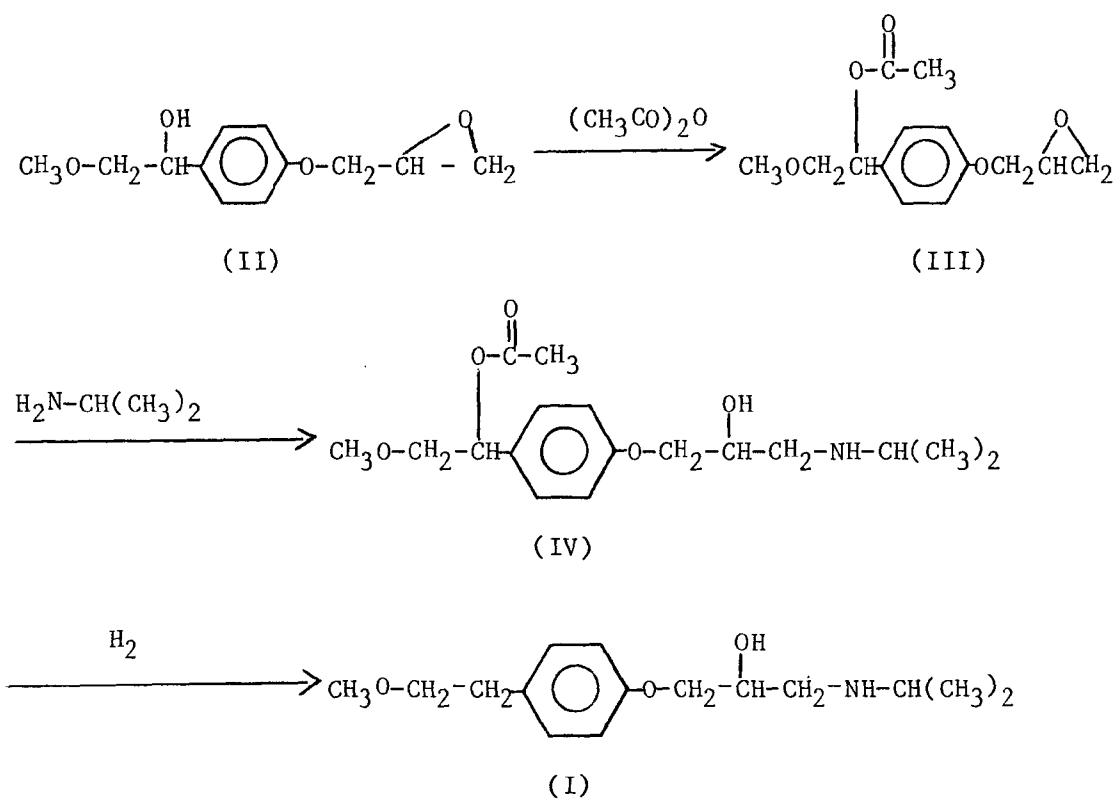


Metoprololi on terapeuttisesti arvokas ns. β -reseptorien salpaaja. Useimmilla β -reseptoreilla on haittapuolena se, että ne salpaavat sydämen β -reseptorien lisäksi myös verisuonien ja keuhkojen β -reseptoreja. Metoprololi sen sijaan on sydänspesifinen ja tästä syystä tärkeä lääkeaine sydänsairauksien hoidossa.

Metoprololin valmistusta käsitellään esimerkiksi ruotsalaisessa patentissa n:o 354 851, jossa on esitetty 12 analogiamenetelmää sen valmistamiseksi. Kyseiset menetelmät kohdistuvat isopropyliaminosivuketjun syntetisoimiseksi tapahtuviin reaktioihin.

Lähtöaineena tässä keksinnössä käytetään 1,2-epoksi-3-[4-(1-hydroksi-2-metoksietyyli)]fenoksipropania (II), joka on tunnettu suomalaisesta hakemuksesta 792 950. Tämä saatetaan sopivassa orgaanisessa liuottimessa reagoimaan asetanhydridin kanssa, jolloin muodostuu 1,2-epoksi-3-[4-(1-asetoksi-2-metoksietyyli)fenoksi]propani (III), joka on uusi aine. Kun välituotteen III annetaan reagoida isopropyyliamiinin kanssa, saadaan 1-isopropyyliamino-3-[4-(1-asetoksi-2-metoksietyyli)fenoksi]-2-propanolia (IV), joka niinikään on uusi aine. Viimeisessä vaiheessa tuote IV pelkistetään metoprololiksi (I), jonka jälkeen se muutetaan esimerkiksi tartraattisuolaksi.

Keksinnön mukainen menetelmä on kaavoin kuvattuna seuraava:



Bentsyyliryhmän vedytys on sinänsä tunnettu reaktio (ks. esim. Organic Reactions 7 (1953) 263), mutta kirjallisuudesta ei ole löydettävissä yhtään sellaista tapausta, jossa α -alkyyli-substituoidusta alkyyli- tai aryylibentsyyliesteristä poistettaisiin alkyyliesteri- tai aryyliesteri-ryhmä katalyyttisesti vedyttämällä, siis seuraava reaktio ei ole tunnettu:



missä R on alkyyli- tai aryyli-ryhmä.

Näin ollen tämän keksinnön kohteena oleva 1-isopropyyliamino-3-[4-(2-metoksietyyli)fenoksi]-2-propanolin eli metoprololin (I) uusi valmistusmenetelmä sisältää myös uuden menetelmän poistaa α -alkyyli-substituoidusta alkyylibentsyyliesteristä alkyyliesteri- tai aryyliesteriryhmä katalyyttisellä vedytyksellä.

Edellä kuvattu reaktiosarja on edullisinta suorittaa metoprololiin (I) saakka ilman välieristystä, mikä tekee reaktiosarjan käytännön suorituksen hyvin helpoksi ja yksinkertaiseksi. Lisäksi kaikki reaktiosarjan vaiheet onnistuvat korkeilla saannoilla. Reaktiosarja voidaan tehdä haluttaessa myös niin, että kukin välituote tai osa välituotteista eristetään. Tämä on luonnollisesti paljon hankalampi tapa kuin ilman välieristystä tapahtuva reaktiosarja, näin etenkin teollisessa mittakaavassa.

1,2-Epoksi-3-[4-(1-asetoksi-2-metoksietyyli)fenoksi]propanin (III) valmistus suoritetaan parhaiten keittämällä vastaavaa hydroksiyhdistettä (II) sopivassa liuottimessa, esim. tolueenissa, etikkahappoanhydridin kanssa. Seuraavassa vaiheessa bentsyyliesteri (III) kuumennetaan isopropyyliamiinin kanssa sopivassa liuottimessa kuten tolueenissa joko tavallisessa paineessa tai ylipaineessa, jolloin syntyy 1-isopropyyliamino-3-[4-(1-asetoksi-2-metoksietyyli)fenoksi]-2-propanolia (IV).

Viimeisessä vaiheessa bentsyyliesteri (IV) pelkistetään lähinnä katalyyttisesti vedyttämällä metoprololiksi. Vedytys on edullista suorittaa palladiumhiilikatalyytilla. Reaktio menee riittävällä nopeudella jo huoneenlämpötilassa, ja vielä 100°C :n lämpötilassakin reaktio onnistuu. Reaktion suuri tapahtumishelpous korotetussa lämpötilassa oli suuri yllätys, saati se, että reaktio menee jo huoneenlämpötilassa ja normaali-paineessa. Lopuksi tuotteesta tehdään esim. tartraattisuola. Keksintö kuvataan lähemmin seuraavassa esimerkissä.

Esimerkki 1.

a) 1,2-Epoksi-3-[4-(1-asetoksi-2-metoksietyyli)fenoksi]propaani

10 g 1,2-epoksi-3-[4-(1-hydroksi-2-metoksietyyli)fenoksi]propaania, 6 ml asetanhydridiä ja 50 ml tolueenia keitetään palauttaen 5 h. Liuotin ja ylimääräinen asetanhydridi haihdutetaan vakuumissa, jolloin saadaan 11,9 g (100 %) väritöntä öljyä, joka käytetään sellaisenaan seuraavassa reaktiossa. Tuotteen kp on n. 162°C/0,17 mmHg.

b) 1-isopropyliamino-3-[4-(1-asetoksi-2-metoksietyyli)fenoksi]-2-propanoli

11,9 g edellä saatua tuotetta ja 30 ml isopropyliamiinia kuumennetaan autoklaavissa 100°C:ssa 1 h tai refluksoidaan 30 ml:ssa tolueenia 4 h. Reaktioseos haihdutetaan vakuumissa kuiviin. Tällöin saadaan 14,3 g (98 %) vaalean keltaista öljyä, joka voidaan käyttää puhdistamatta seuraavassa reaktiossa.

Tuotteen ^1H -NMR-spektri on esitetty kuvassa 1 (FIG. 1).

c) 1-Isopropyliamino-3-[4-(2-metoksietyyli)fenoksi]-2-propanoli

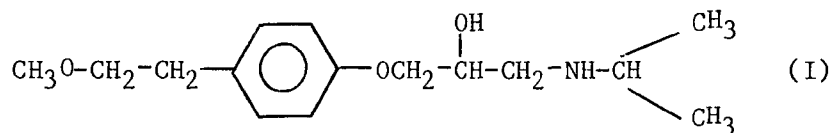
10,5 g vaiheessa b) saatua tuotetta liuotetaan 50 ml:aan jääetikkaa ja liuokseen lisätään 0,5 g 10 % Pd/C-katalyyttiä. Seosta vedytetään 50°C:ssa normaalipaineessa, kunnes laskettu määrä vetyä on kulunut. Katalyytti suodatetaan pois ja liuotin haihdutetaan vakuumissa. Jäännös liuotetaan 150 ml:aan vettä ja liuos tehdään emäksiseksi Na_2CO_3 :lla. Tuote uutetaan metyleenikloridiin, pestään vedellä ja kuivataan. Liuotin haihdutetaan pois, jolloin saadaan 7,4 g (86 %) kiinteätä metoprololia, joka voidaan kiteyttää esim. heptaanista.

Tuote, jonka sp on 44-45°C, voidaan muuttaa tartraatiksi viinihappoisessa asetonissa. Metoprololitartraatin sp on n. 120°C.

ks. tuloste :
vaat. 4

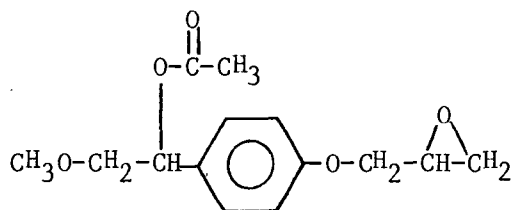
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti aktiivisen 1-isopropyylimino-3-[4-(2-metoksietyyli)fenoksi]-2-propanolin, jonka kaava on



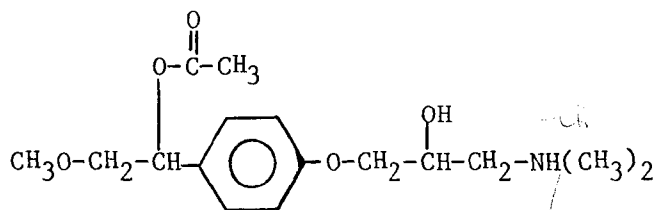
sekä sen happoadditiosuolojen valmistamiseksi, tunnettu siitä, että

a) 1,2-epoksi-3-[4-(1-hydroksi-2-metoksietyyli)fenoksi]propani saatetaan reagoimaan etikkahapponhydridin kanssa orgaanisessa liuottimessa, jolloin muodostuu 1,2-epoksi-3-[4-(1-asetoksi-2-metoksietyyli)fenoksi]propani, jonka kaava on



joka

b) saatetaan reagoimaan isopropyylimiinin kanssa orgaanisessa liuottimessa korotetussa lämpötilassa, jolloin muodostuu 1-isopropyylimino-3-[4-(1-asetoksi-2-metoksietyyli)fenoksi]-2-propanoli, jonka kaava on



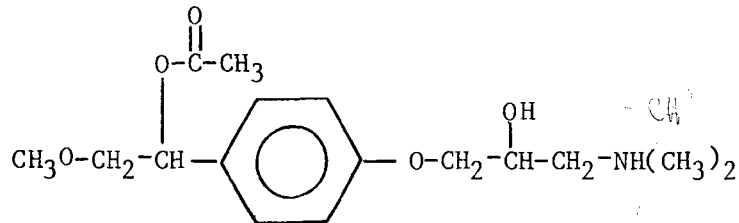
joka

c) hydrataan katalyyttisesti orgaanisessa liuottimessa, jolloin muodostuu 1-isopropyylimino-3-[4-(2-metoksietyyli)fenoksi]-2-propanoli (I), joka haluttaessa tavanomaisilla menetelmillä muutetaan happoadditiosuoloiksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vaiheessa c) katalyyttinä käytetään palladiumhiiltä.

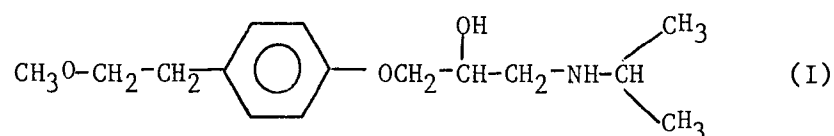
3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vaiheessa c) liuottimena käytetään etikkahappoa.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukaisen terapeuttisesti aktiivisen 1-isopropyyliamino-3-[4-(2-metoksietyyli)fenoksi]-2-propanolin valmistuksessa väli-
tuotteena käytettävä yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on 1-iso-
propyyliamino-3-[4-(1-asetoksi-2-metoksietyyli)fenoksi]-2-propanoli, jon-
ka kaava on



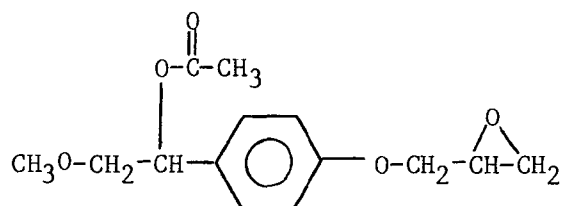
Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt aktiv 1-isopropylamino-3-[4-(2-metoxietyl)-fenoxi]-2-propanol med formeln



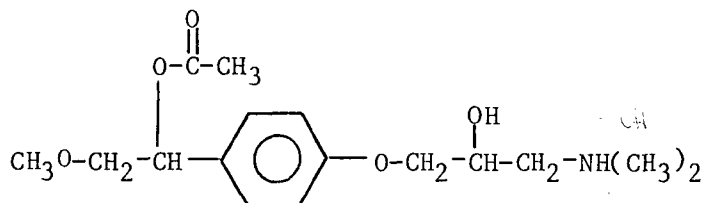
samt dess syra-additionssalter, k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) 1,2-epoxi-3-[4-(1-hydroxi-2-metoxietyl)fenoxi]propan omsättes med ättiksyraanhydrid i ett organiskt lösningsmedel, varvid bildas 1,2-epoxi-3-[4-(1-acetoxi-2-metoxietyl)fenoxi]propan med formeln



som

b) omsättes med isopropylamin i ett organiskt lösningsmedel vid förhöjd temperatur, varvid bildas 1-isopropylamino-3-[4-(1-acetoxi-2-metoxietyl)-fenoxi]-2-propanol med formeln



som

c) hydreras katalytiskt i ett organiskt lösningsmedel, varvid bildas 1-isopropylamino-3-[4-(2-metoxietyl)fenoxi]-2-propanol (I), som vid önskan med konventionella metoder överföres i syra-additionssalter.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att i steget c) som katalysator användes palladiumkol.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att i steget c) som lösningsmedel användes ättiksyra.

4. Förening, användbar som mellanprodukt vid framställning enligt patentkravet 1 av terapeutiskt aktiv 1-isopropylamino-3-[4-(2-metoxietyl)-fenoxi]-2-propanol, k ä n n e t e c k n a t därav, att den utgöres av 1-isopropylamino-3-[4-(1-acetoxi-2-metoxietyl)fenoxi]-2-propanol med formeln

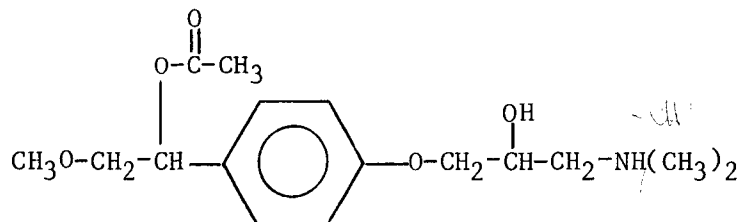


FIG. 1

