

74.051/SM

K I V O N A T

Eljárás midodrin előállítására

Chemagis Ltd., Bnei Brak, Izrael

**NYOMDAPÉLDÁNY
MÁSOLATA**

A bejelentés napja: 2002. 01. 04.

Elsőbbsége: 2001. 02. 26. (141,655) IL

A találmány tárgya új eljárás az (1) képletű 2-amino-N-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-acetamid előállítására az (5) általános képletű, szubsztituált 2-(dibenzil-amino)-N-[2-(2',5'-dimetoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-acetamidok hidrogenolízisével, ahol a képletben Ar és Ar' arilcsoportot jelent.

Az (1) képletű vegyület antihipotenzív hatású gyógyszer.



P02 34
74.051/SM

Magyarországi
Szabadalmi Hivatal
Budapest, Magyarországi
Szabadalmi Hivatal 113,
H-1077 Budapest, Magyarországi

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

és intermediere

Eljárás midodrin előállítására

Chemagis Ltd., Bnei Brak, Izrael

Feltalálók: Michael Brand, Raanana, IL
Ronit Chen, Rehovot, IL,
Deby Yigal, Tzur Yigal, IL
Joseph Kaspi, Givatayim, IL

A bejelentés napja: 2002. 01. 04.

Elsőbbsége: 2001. 02. 26. (141,655) IL

A találmány tárgya új eljárás az (I) képletnek megfelelő 2-amino-N-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-acetamid-hidroklorid előállítására. Az (I) képletű vegyület midodrin-hidroklorid néven is ismert.

A midodrin (Midodrine) az antihipotenzív gyógyszerek közé tartozik. Első alkalommal a 3,340,298 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertették és igényelték az oltalmát. A gyógyszert tablettá formában, az (I) képletű hidroklorid só formájában állítják elő.

A midodrin előállításához szükséges kulcsfontosságú intermedier a (2) képletű 1-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-amino-etanol-hidroklorid.

A midodrin-hidroklorid szintézisére úgy járnak el, hogy a (2) képletű kulcs intermediert klór-acetil-kloriddal reagáltatják, és így a (3) képletű 2-klór-N-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-acetamidot kapják. A (3) képletű vegyületet nátrium-aziddal reagáltatják, így a (4) képletű 2-azido-N-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]acetamid keletkezik, amelyet ezután hidrogéneznek, és így kapják a (6) képletű midodrin bázist. Ha ezt a vegyületet vizes sósavoldattal megsavanyítják, az (1) képletű midodrin-HCl keletkezik. Ezt a reakciósémát az 1. reakcióvázlattal mutatjuk be (például az osztrák AT 336584 számú szabadalmi leírás szerint).

A midodrin-HCl fenti szintézisének súlyos hátránya, hogy a veszélyesen robbanóképes nátrium-azid alkalmazásával jár. Ezenfelül e szintézis során a (4) képletű szerves azid keletkezik, ami szintén potenciálisan robbanóképes anyag. Mind a nátrium-azid, mind a (4) képletű azid toxikus anyag is.

Nagy előnnyel jár olyan eljárás kidolgozása a midodrin-HCl előállítására, amely kiküszöböli az erősen toxikus és robbanékony nátrium-azid használatát.

A találmány értelmében az (1) képletű midodrin-hidroklorid előállítására biztonságos úton megvalósítható eljárást dolgoztunk ki. Ezen felül az (1) képletű vegyület előállítására felhasznált valamennyi intermedier biztonságosan kezelhető. A találmány szerint a mérgező és potenciálisan robbanóképes nátrium-azidot biztonságosan kezelhető bisz(szubsztituált)-diaril-aminnal, előnyösen dibenzil-amiddal helyettesítjük. A midodrin-HCl új szintézise abban áll, hogy a (2) képletű 1-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-amino-etanol-hidrokloridot klór-acetil-kloriddal reagáltatjuk metilén-klorid (diklór-metán) és vizes kálium-hidroxid oldat elegyében 5-10°C hőmérsékleten, így kapjuk a (3) képletű 2-klór-N-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-acetamidot.

A (3) képletű klór-acetamid származékot nem izoláljuk, hanem in situ reagáltatjuk - a metilén-klorid eltávolítása után - valamely (6) általános képletű

bisz(szubstituíált)-diaril-aminnal, ezt a reakciót visszafolyóhűtő alatt forralt toluolban körülbelül 10 percig végezzük. A (6) általános képletű vegyületekben az Ar és Ar' csoportok jelentése egymástól függetlenül fenilcsoport vagy szubsztituált fenilcsoport. Szubsztituensek lehetnek az 1-4 szénatomos alkilcsoportok, az 1-4 szénatomos alkoxics csoportok, az 1-4 szénatomos dialkil-amino-csoportok és a halogénatomok. A (6) általános képletű aminok között előnyös a (8) képletű dibenzil-amin, amelyben mind az Ar, mind az Ar' jelentése fenilcsoport. Az (5) általános képletű 2-[(szubsztituált)-dibenzil-amino]-N-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-acetamid terméket szűréssel különítjük el. A következő lépésben az (5) általános képletű intermediert hidrogenolízisnek vetjük alá, így megkapjuk a (9) képletű midrodrin szabad bázist. A hidrogenolízist 40-70°C-on, előnyösen 50°C-on, és 4-6 bar hidrogéngáz nyomáson 5% Pd/aktívszén katalizátor alkalmazásával végezzük. A reakciót alkoholos közegben, előnyösen etanolban hajtjuk végre. Az alkoholt eltávolítjuk, és ezután a (9) képletű midodrin bázist szűréssel különítjük el.

Az utolsó lépésben a (9) képletű midodrin bázist feloldjuk etanolban. Sósavgáz izopropanollal készített oldatát adjuk ehhez az oldathoz, ennek hatására az oldatból kiválik a midodrin hidroklorid sója. Szűréssel nagy tisztaságú (1) képletű midodrin-hidrokloridot nyerünk ki.

Ki kell emelnünk, hogy az eljárásban alkalmazott valamennyi reagens és intermediér biztonságosan kezelhető, és nem okoz biztonsági kockázatot. A fentiekben ismertetett reakciólépéseket a 2. reakcióvázlattal mutatjuk be.

Bár a találmány előnyös kiviteli formáit mutatjuk be a következő példákkal annak érdekében, hogy az teljesen érthetővé és értékelhetővé váljon, e példák nem korlátozzák az igényelt oltalmi kört. Ellenkezőleg a találmány tárgyát képezik mindazok az alternatívák, módosítások és ekvivalens megoldások, amelyeket az igény-



pontok meghatároznak. Ennélfogva az itt következő példák, amelyek az előnyös kiviteli formákra vonatkoznak, a találmány gyakorlati megvalósításának illusztrációjára szolgálnak. A szakember számára érthető, hogy a részletek példaként tekintendők és csak a találmány előnyös kiviteli formáinak illusztratív részletezését célozzák, és annak érdekében mutatjuk be azokat, hogy ismertessük a leghasznosabbnak ítélt megoldásokat, és könnyen érthetővé tegyük az eljárás bemutatását, valamint a találmány elveit és koncepcionális szempontjait.

1. példa

2-Klór-N-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-acetamid előállítása

A reakcióedénybe bemérünk 15,5 g 1-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-amino-etanol-hidrokloridot, 115 ml metilén-kloridot és 100 ml vizet. Az elegyet 25-30°C-on keverjük, amíg tiszta kétfázisú elegyet kapunk. Az elegyet 5-10°C-ra hűtjük, és 18,7 g 50%-os kálium-hidroxid és 18,5 ml víz oldatát adjuk hozzá részletekben 5-10°C-on.

Az elegyet 5-10°C-on 15 percig keverjük. 8,0 ml klór-acetil-kloridot adunk hozzá részletekben 5-10°C-on, ez a reaktáns exoterm reakció végbemenetelét idézi elő. Az adagolás befejezése után a pH-t 3-6 értékre állítjuk be. Az elegyet hagyjuk felmelegedni 25-30°C-ra, és a pH-t újra beállítjuk 3-6 értékre. Az elegyet egy órán át keverjük 25-30°C-on, ezután a pH-ját 6-7 értékre állítjuk be 5%-os vizes kálium-hidroxid oldat adagolásával. A keverést leállítjuk, és a fázisokat elválasztjuk.

A felső, vizes fázist 25 ml metilén-kloriddal mossuk. A szerves fázisokat egyesítjük, és magnézium-szulfáton szárítjuk. A 2-klór-N-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-acetamid metilén-kloridos oldatát úgy használjuk fel a következő lépésben, ahogy az itt keletkezett.

2. példa

2-(Dibenzil-amino)-N-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-acetamid előállítása

A reakcióedénybe adagoljuk az 1. példa szerinti lépésben előállított 2-klór-N-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-acetamid metilén-kloriddal képezett oldatát. A metilén-klorid legnagyobb részét atmoszférikus nyomáson ledesztilláljuk. A desztilláció befejezése után 155 ml toluolt adagolunk a maradékhoz. Az elegyet keverjük, és így egy oldatot kapunk. A toluol 45-50 ml-ét ledesztilláljuk, hogy eltávolítsuk a visszamaradt metilén-kloridot. Az elegyet 85-90°C-ra hűtjük, és részletekben hozzáadunk 28,4 g dibenzil-amint 85-90°C-on. Az adagolás befejezése után az elegyet visszafolyóhűtő alatt forraljuk 10 óra hosszat.

A reakció teljessé válása után a kapott szuszpenziót 45-50°C-ra hűtjük. Hozzáadunk 110 ml vizet, majd 7,5 g 50%-os kálium-hidroxid oldatot. Az elegyet 25-30°C-on 2-3 órán át keverjük, amely idő alatt a termék kikristályosodik az oldatból. Ezt az elegyet 5-10°C-ra lehűtjük, a terméket leszűrjük, így 21,7 g 2-(dibenzil-amino)-N-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-acetamidot kapunk. Ez a mennyiség 75% hozamnak felel meg az 1. példa kiindulási anyagára vonatkoztatva. A termék a (7) képletnek felel meg, ezt jellemző adatai igazolják.

Olvadáspont: 110,0-111,1°C.

MS: 434 (M⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 7,65 ppm, triplett, J=6Hz, CH₂-NH, 1H; 7,35-7,26 ppm, multiplett, benzil aromás protonok, 10H; 7,06-6,81 ppm, multiplett, dimetoxi aromás protonok, 3H; 5,60 ppm, dublett, J=5Hz, CH-OH, 1H; 4,95 ppm, multiplett, CH-OH, 1H; 3,71 és 3,65 ppm, két szingulett, két OCH₃, 6H; 3,54 ppm, széles szingulett, két CH₂Ph, 4H; 3,36 ppm, szingulett, H₂O; 3,45 és 3,15 ppm, két multiplett, CH₂-NH, 2H; 2,93 ppm, széles szingulett, CH₂-H, 2H.

^{13}C -NMR (DMSO- d_6): 169,62 ppm, C_{11} ; 153,19+149,82 ppm, C_1+C_4 ; 138,21 ppm, $\text{C}_{15}/\text{C}_{21}$; 132,26 ppm, C_6 ; 128,78 ppm, $\text{C}_{16}/\text{C}_{20}/\text{C}_{22}/\text{C}_{26}$; 128,31 ppm, $\text{C}_{17}/\text{C}_{19}/\text{C}_{23}/\text{C}_{25}$; 127,14 ppm, $\text{C}_{18}/\text{C}_{24}$; 112,79+112,25+111,59 ppm, $\text{C}_2+\text{C}_3+\text{C}_5$; 65,49 ppm, C_9 ; 57,72 ppm, $\text{C}_{13}/\text{C}_{14}$; 56,45 ppm, C_{12} ; 55,80+55,18 ppm, C_7+C_8 ; 44,38 ppm, C_{10} .

3. példa

Amino-N-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-acetamid (midodrin bázis)

előállítása

Autoklávba töltünk 15,0 g 2-(dibenzil-amino)-N-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-acetamidot, 200 ml etanolt és 1,5 g 5% Pd/aktívszén katalizátort. A rendszert háromszor átöblítjük nitrogéngázzal, ezután hidrogéngázzal. A hidrogéngáz nyomását 4-6 bar értékre állítjuk be. A hőmérsékletet beállítjuk 45-50°C-ra. Az elegyet 45-50°C-ra melegítve 24 órán át keverjük.

A reakció befejezése után az elegyet 25-30°C-ra hűtjük le, és Celit szűrőbetétten át leszűrjük, hogy elválasszuk a katalizátort. A tiszta szűrletet egy tiszta reakcióedénybe visszük át. Az etanolnak körülbelül a felét atmoszférikus nyomáson ledestilláljuk. Az elegyet hűtjük és beoltjuk, ennek hatására az oldatból midodrin bázis kristályosodik ki. Az elegyet 5-10°C-ra hűtjük, a terméket leszűrjük, így 6,3 g fehér midodrin bázist kapunk. A hozam 71%. A termék a (9) képletnek felel meg, jellemzői a következők:

Olvadáspont: 105,8-106,8°C

MS: 254 (M^+)

^1H -NMR (DMSO- d_6): 7,88 ppm, triplett, $J=6\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-NH}$, 1H; 7,02-6,76 ppm, multiplett, aromás protonok, 3H; 5,42 ppm: széles szingulett, CH-OH , 1H; 4,90 ppm, multiplett, CH-OH , 1H; 3,73+3,70 ppm, két szingulett, két OCH_3 , 6H; 3,45+3,01 ppm, két multiplett, $\text{CH}_2\text{-NH}$, 2H, 3,06 ppm, széles szingulett, $\text{CH}_2\text{-NH}_2$, 2H.

^{13}C -NMR (DMSO- d_6): 172,75 ppm, C_{11} ; 153,11+149,65 ppm, C_1+C_4 ; 132,45 ppm, C_6 ; 112,53+112,17+111,48 ppm, $\text{C}_2+\text{C}_3+\text{C}_5$; 65,64 ppm, C_9 ; 55,74+55,18 ppm, C_7+C_8 ; 44,82+44,54 ppm, $\text{C}_{10}+\text{C}_{12}$.

4. példa

A midodrin bázis átalakítása midodrin-hidrokloriddá

A reakcióedénybe bemérünk 5,0 g midodrin bázist és 60 ml etanolt. Az elegyet reflux hőmérsékletre hevítjük, hogy tiszta oldatot kapjunk. A forró elegyhez részletekben hozzáadjuk egy izopropanollal készült 22%-os sósavoldat 6,3 ml-ét. Az adagolás során a midodrin-HCl kikristályosodik az oldatból. Az elegyet lehűtjük 5-10°C-ra a terméket leszűrjük, így 4,8 g midodrin-HCl-t kapunk. A hozam 96%, olvadáspont: 200,8-201,8°C.

A szakember számára nyilvánvaló, hogy a találmány nem korlátozódik az előbbi illusztratív példák részleteire, és a találmánynak más specifikus kiviteli formái is lehetnek anélkül, hogy eltérnének az alapvető jellemzőktől. Ennek megfelelően a jelen kiviteli alakokat és a példákat minden tekintetben úgy kell felfognunk, hogy azok szemléltető és nem korlátozó jellegűek. Hivatkozásokat az igénypontokra vonatkozóan kell tenni, nem pedig az előbbi leírásra, és ezért minden változtatás, ami az igénypontokra nézve az ekvivalencia jelentésén és tartományán belül történik, a találmány oltalmi körébe tartozik.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (1) képletű 2-amino-N-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-acetamid-hidroklorid előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely (5) általános képletű, szubsztituált 2-(dibenzil-amino)-N-[2-(2',5'-dimetoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-acetamidot - melyben Ar és Ar' jelentése arilcsoport - hidrogenolízisnek vetünk alá.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (5) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy a (3) képletű 2-klór-N-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-acetamidot reagáltatjuk egy (6) általános képletű szubsztituált dibenzil-aminnal, ahol Ar és Ar' jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan (6) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelyben az Ar és Ar' csoportok jelentése egymástól függetlenül fenilcsoport vagy szubsztituált fenilcsoport, ahol e szubsztituensek 1-4 szénatomos alkilcsoportok, 1-4 szénatomos alkoxics csoportok, 1-4 szénatomos dialkil-amino-csoportok vagy halogénatomok lehetnek.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan (6) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelyben mind Ar, mind Ar' jelentése fenilcsoport.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a hidrogenolízis reakciót hidrogéngázzal, palládium/aktívszén katalizátor jelenlétében végezzük.

6. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a hidrogén nyomása 4-6 bar.

7. A 3. és 4. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakciót 40-70°C hőmérséklettartományban végezzük.

8. A 3., 4. és 5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakciót ROH általános képletű alkohol reakcióközegben végezzük, ahol R jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport.

9. A 6. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy reakcióközegként etanolt alkalmazunk.

10. A (7) képletnek megfelelő 2-(dibenzil-amino)-N-[2-(2',5'-dimetoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-acetamid.

A meghatalmazott


Somlai Mária

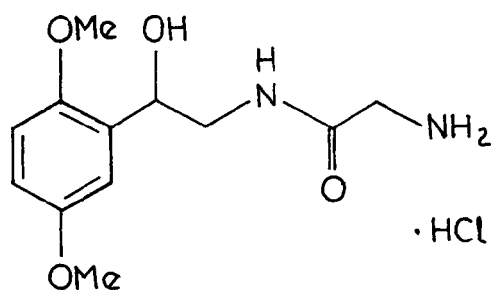
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

3 lap rajz

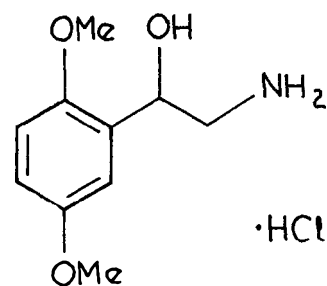

BOBOS ISTVÁN

NYOMDAPÉLDÁNY

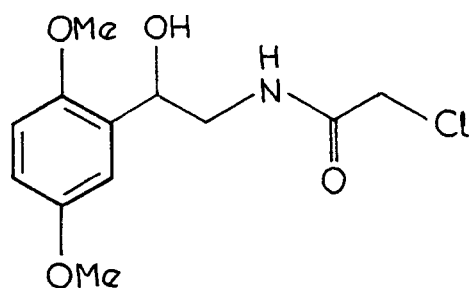
1/3



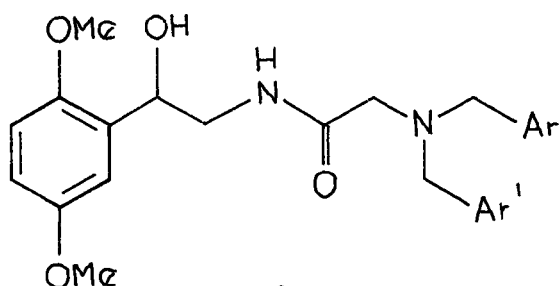
(1)



(2) (mint HCl - só)



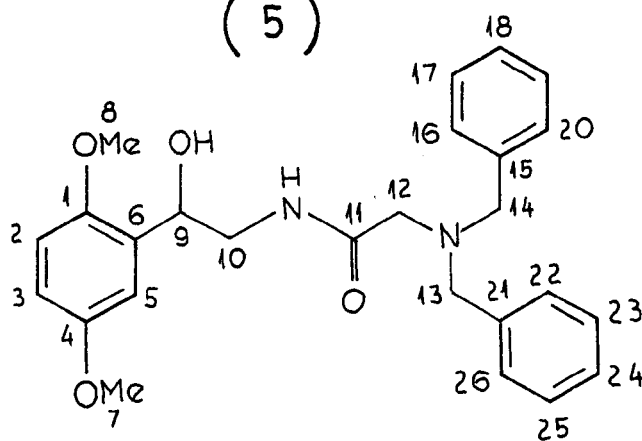
(3)



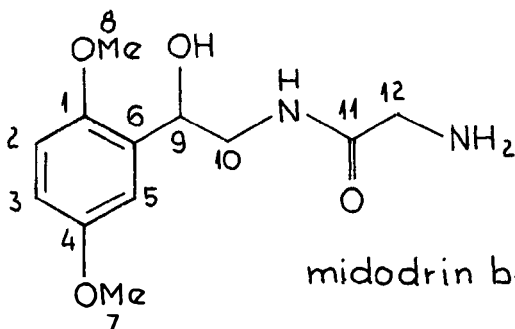
(5)

$ArCH_2NHCH_2Ar'$

(6)



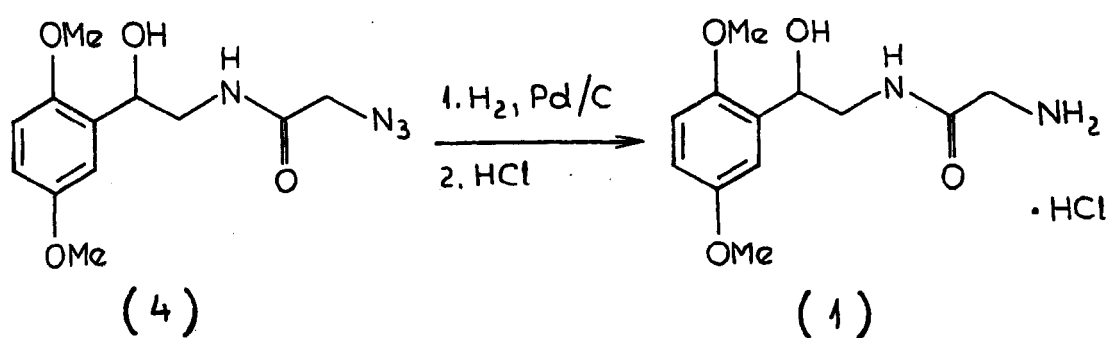
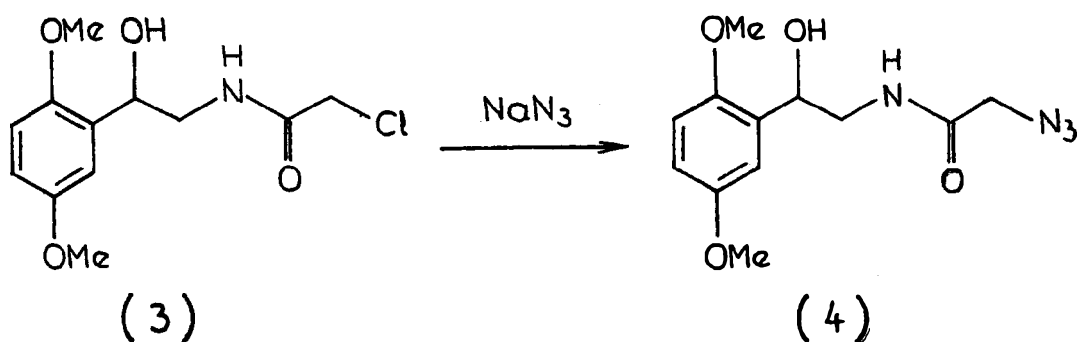
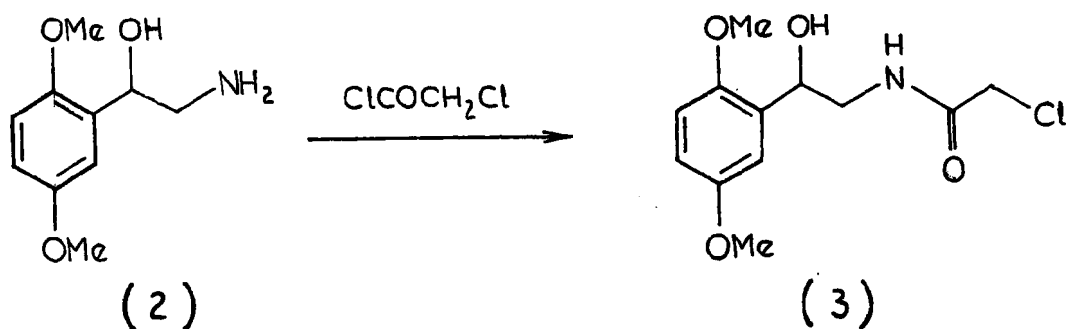
(7)



midodrin bázis (9)

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

1. reakcióvázlat



2. reakcióvázlat

