

Винахід відноситься до удосконаленого способу виробництва основи метопрололу 1-(ізопропіламін)-3-[p-(2-метоксиетил)-фенокси]-2-пропанол реакцією p-(2-метоксиетил)-фенолу (A) і епіхлоргідрину (B), а потім реакцією отриманого 1-(2,3-епоксипропокси)-4-(2-метоксиетил)-бензолу (AB) з ізопропіламіном (C). Потім очищення отриманої неочищеної основи метопрололу.

У рефераті 197820 (Chemical Abstracts.vol. 112(1990)) описана реакція p-(2-метоксиетил)-фенолу і епіхлоргідрину у двофазній системі води і органічного розчинника.

У шведських патентах 354851 і 368004 описана реакція p-(2-метоксиетил)-фенолу і епіхлоргідрину, де епіхлоргідрин використовують не тільки як будівельний блок у реакції, але і як розчинник.

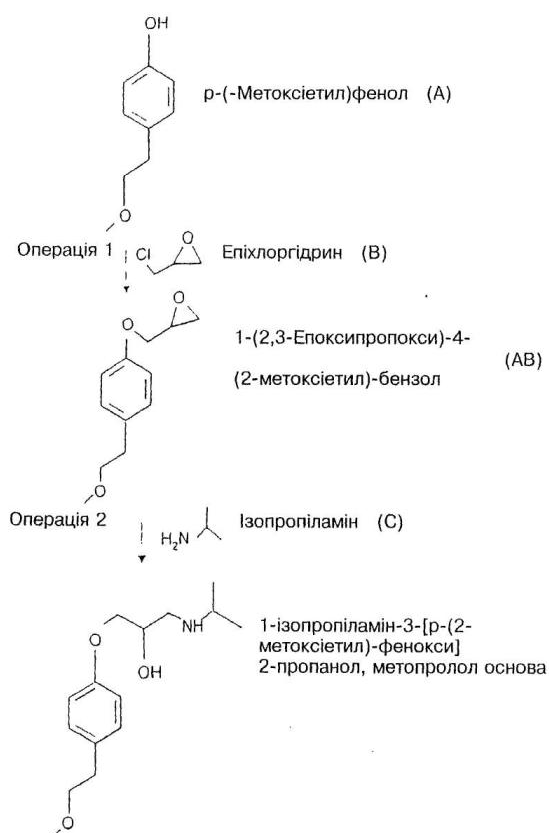
Опис винаходу

Було знайдено, що метопролол може бути отриманий способом який є більш швидким, безпечним для навколишнього середовища, дає добрий вихід і високу чистоту, використовуючи відомі реагенти. Різниця між відомими способами і новим в тому, що у новому способі не використовують ніяких інших розчинників окрім води для реакції A і B. З точки зору збереження навколишнього середовища і безпеки персоналу великою перевагою є заміна небезпечного органічного розчинника на нешкідливий розчинник, яким є вода.

Спосіб ілюструється наведеною схемою реакції.

Загальний приклад

p-(2-метоксиетил)фенол (A) і епіхлоргідрин (B, 1,4-2,0екв) вводять в реакцію у воді (принаймні 1,5кг, переважно приблизно 2кг води на кг фенолу) на протязі додавання розчину гідроксиду натрію (калію), (1,3-1,7екв) до утворення 1-(2,3-епоксипропокси)-4-(2-метоксиетил)бензолу; (p-метоксиетил-епоксипропоксибензол). Переважно реакцію проводять при температурі 50-70°C.



Дві фази відокремлюють і p-метоксиетилепокси-пропоксибензол виділяють дистилюванням під зниженим тиском. Зокрема, надлишок епіхлоргідрину випарюють, а епоксид дистилюють під зниженим тиском до отримання продукту з чистотою приблизно 96-98%. При бажанні, перед дистилюванням основної фракції епоксиду можуть бути дистильовані його попередні фракції (2-8%, переважно 4-6%). Виділення епоксиду дистилюванням під зниженим тиском є важливою частиною процесу і суттєвою для якості кінцевого продукту.

Епоксид вводять у реакцію з ізопропіламіном переважно у ізопропіловому спирті до утворення основи метопрололу. Кількість ізопропіламіну по відношенню до епоксиду складає принаймні 1 еквівалент, переважно 3-6 еквівалентів. Потім реакційну суміш обробляють для вилучення надлишку ізопропіламіну.

Альтернативно, амінування ізопропіламіном проводять у системі під тиском без ізопропілового спирту при температурі 70±10°C під тиском 2,8-3,2кг/275-315кПа.

Отриманий метопролол розчиняють у толуолі, ізобутилметилкетоні чи бутилацетаті і екстрагують розрідженою гідрохлорною чи сульфатною кислотою, переважно при pH 4-6. Фази відокремлюють і до водної фази додають вибраний розчинник з розчином гідроксиду натрію чи калію для доведення pH до 11-13. Дві фази розділяють, і органічну фазу випарюють у вакуумі до отримання маслянистого осаду основи метопрололу, який розчиняють у ацетоні. Очищену основу метопрололу потім отримують традиційними засобами.

Робочий приклад

1-(2,3-епоксипропокси)-4-(2-метоксиетил)бензол

p-(2-метоксиетил)фенол (A, ~6,6 молів), епіхлоргідрин (B, 1,45екв) і воду (~2кг) комбінували і суміш

нагрівали до ~50°C.

Розчин гідроксиду натрію (50%, 1,4екв) додавали на протязі 3 годин і температуру піднімали до приблизно 60°C під час додавання. За цей період відбувалося утворення названого у заголовку продукту.

Продукт перемішували на протязі наступної години при приблизно 60°C, а потім охолоджували до приблизно 50°C, і фази відокремлювали і продукт промивали водою.

Осад дистильовали при <190°C і тиску <20мм ртутного стовпця, а дистиллят збирали. Вихід названої сполуки становив 80% від теоретичного, а чистота була 90% згідно газово-хроматографічному аналізу.

Основа метопрололу

1-(2,3-епоксипропокси)-4-(2-метоксиетил)бензол (1кг, 4,8молів), ізопропіловий спирт (~0,9кг) і ізопропіламін (0,8-1,7кг, 3-бекв.) були змішані і реагували на протязі 2-5 годин при рефлюксі. На протязі цього періоду відбувалося утворення основи метопрололу.

Потім реакційну суміш концентрували при атмосферному тиску до досягнення внутрішньої температури ~100°C. До продукту додавали воду, а потім дистильовали у вакуумі поки внутрішня температура не досягала ~100°C до утворення концентрату.

Отриманий концентрат розріджували ізобутилметилкетонем (~0,6кг) і водою (~2,2кг), і додавали концентровану сульфатну кислоту до досягнення 4-6 pH.

Після відокремлення до водного шару додавали ізобутилметилкетон (~1кг) і додавали розчин гідроксиду натрію до досягнення 13 pH.

Органічний шар концентрували у вакуумі при <80°C до зупинення дистиляції і концентрований продукт повторно розчиняли у ацетоні (~1,6кг) і фільтрували до виходу розчину основи метопрололу. Аналіз основи метопрололу у розчині виконували шляхом титрації. Вихід: ~1.2кг основи метопрололу (100%) ~95% від теоретичного. Чистота основи метопрололу склала 96%.