(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년04월02일
(11) 등록번호 10-1379383
(24) 등록일자 2014년03월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 217/30 (2006.01) *C07F 15/06* (2006.01)
B01J 31/12 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-0029678
(22) 출원일자 2012년03월23일
심사청구일자 2012년03월23일
(65) 공개번호 10-2013-0107698
(43) 공개일자 2013년10월02일
(56) 선행기술조사문헌
US20050107635 A1
KR1020000057134 A
WO2007141593 A1
KR100332399 B1
전체 청구항 수 : 총 5 항

(73) 특허권자
주식회사 알에스텍
대전광역시 대덕구 신일동로 105, 벤처타운장영실관 306호 (신일동)
(72) 발명자
김원섭
대전 유성구 배울2로 114, 1107동 704호 (용산동, 대덕테크노밸리11단지아파트)
최훈
대전광역시 유성구 전민동 339-117
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인아주양헌

심사관 : 이선화

(54) 발명의 명칭 **고순도 (s)-메토프롤롤의 제조방법**

(57) 요 약

본 발명은 혈압강하제로 사용되는 (S)-메토프롤롤의 제조방법에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 출발물질인 (R)-에피클로로히드린과 4-(2-메톡시에틸)페놀을 키랄 살렌(chiral salen) 촉매 하에서 매우 온화한 조건으로 라세미화가 억제되는 축합반응을 수행하고, 다시 염기 존재 하에서 에폭시화 반응시킨 다음 이소프로필아민과 축합반응시킴으로써 고순도의 (S)-메토프롤롤을 효율적으로 제조하는 새로운 방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

김광섭

대전 유성구 송강로42번길 61, 511동 708호 (송강동, 청솔아파트)

한치형

대전 유성구 와룡로136번길 15, 103동 1103호 (봉산동, 하늘바람휴먼시아)

조광진

전북 전주시 덕진구 진버들1길 58, (인후동1가)

특허청구의 범위

청구항 1

CmHnXo(*C는 탄소, H는 수소, X는 할로겐원소를 나타내며, m은 1~4, n은 2~8, o는 1~2 이다.*)의 지방족 용매, CmHnXo(*C는 탄소, H는 수소, X는 할로겐원소를 나타내며, m은 6~8, n은 2~5, o는 1~2 이다.*)의 방향족 용매, 아세톤, 에틸에테르, 이소프로필에테르, 메틸 t-부틸에테르, 노말프로필에테르, 에틸아세테이트, 헥산, 헵탄 중에서 선택된 어느 하나의 단일용매 또는 둘 이상의 혼합용매 중에서 키랄 살렌(chiral salen) 촉매 하에 (R)-에피클로로히드린과 4-(2-메톡시에틸)페놀을 반응시켜서 (R)-1-[4-(2-메톡시에틸)페녹시]-3-클로로-2-프로판올을 제조하는 I 단계와;

물, 알코올, CmHnXo(*C는 탄소, H는 수소, X는 할로겐원소를 나타내며, m은 1~4, n은 2~8, o는 1~2 이다.*)의 지방족 용매, CmHnXo(*C는 탄소, H는 수소, X는 할로겐원소를 나타내며, m은 6~8, n은 2~5, o는 1~2 이다.*)의 방향족 용매, 아세톤, 에틸에테르, 이소프로필에테르, 메틸 t-부틸에테르, 노말프로필에테르, 에틸아세테이트 중에서 선택된 어느 하나의 단일용매 또는 둘 이상의 혼합용매 중에서 상기 (R)-1-[4-(2-메톡시에틸)페녹시]-3-클로로-2-프로판올을 염기 화합물과 반응시켜서 (S)-2-{[4-(2-메톡시에틸)페녹시]메틸}옥시란을 얻는 II 단계와;

탄소수 C1~C4의 알코올 용매 중에서 상기 (S)-2-{[4-(2-메톡시에틸)페녹시]메틸}옥시란을 이소프로필아민과 반응시켜서 (S)-1-[4-(2-메톡시에틸)페녹시]-3-(이소프로필아미노)-2-프로판올을 얻는 III 단계;

를 포함하는 것을 특징으로 하는 (S)-메토프롤롤의 제조방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 I 단계 및 II 단계의 반응용매로는 디클로로메탄, 디클로로에탄, 톨루엔 또는 클로로벤젠을 사용하는 것을 특징으로 하는 (S)-메토프롤롤의 제조방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 I 단계 및 II 단계는 5~25℃의 온도에서 진행하는 것을 특징으로 하는 (S)-메토프롤롤의 제조방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 I 단계에서 키랄 살렌(chiral salen) 촉매의 사용량은 0.3~0.5몰%인 것을 특징으로 하는 (S)-메토프롤롤의 제조방법.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 II 단계의 염기 화합물로는 수산화칼륨, 수산화나트륨, 삼인산칼륨(K_3PO_4), 삼인산나트륨(Na_3PO_4), 탄산수소칼륨, 탄산수소나트륨 중에서 선택된 어느 하나 이상을 사용하는 것을 특징으로 하는 (S)-메토프롤롤의 제조방법.

명 세 서

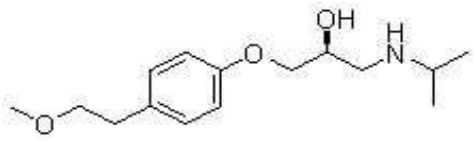
기 술 분 야

[0001] 본 발명은 혈압강하제로 사용되는 (S)-메토프롤롤의 제조방법에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 출발물질인 (R)-에피클로로히드린과 4-(2-메톡시에틸)페놀을 키랄 살렌(chiral salen) 촉매 하에서 매우 온화한 조건으로 라세미화가 억제되는 축합반응을 수행하고, 다시 염기 존재 하에서 에폭시화 반응시킨 다음 이소프로필아민과 축합반응시킴으로써 고순도의 (S)-메토프롤롤을 효율적으로 제조하는 새로운 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 다음 구조식 1로 표시되는 (S)-메토프롤롤(S-Metoprolol), 즉 (S)-1-[4-(2-메톡시에틸)페녹시]-3-(이소프로필아미노)-2-프로판올은 혈압강하제로 사용되는 공지의 물질로서, 메토프롤롤 라세믹체에 비해 훨씬 향상된 약리효과를 나타낸다.

[0003] [구조식 1]

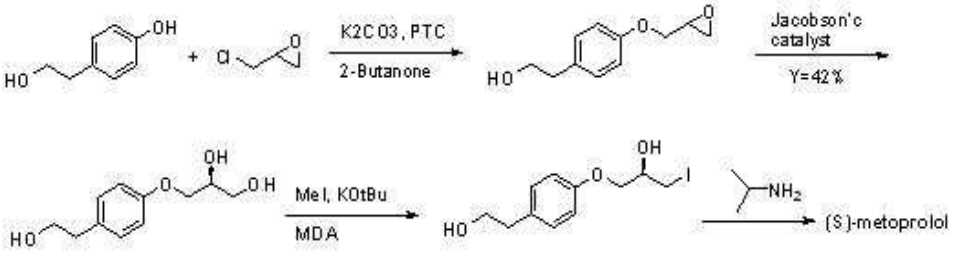
[0004] 

[0005] 종래에 알려진 (S)-메토프롤롤의 제조방법을 살펴보면, 우선 국내 특허등록 제10-0332399호(등록일자; 2002.04.01.)에는 메토프롤롤 라세미체에다 광학이성체화 시약인 멘틸클로로포메이트(Menthyl chloroformate)를 가하여

[0006] 다이어스트레오머(diastreomer)를 제조하고, 이를 HPLC로 분리 및 가수분해하여 메토프롤롤 에난티오머를 얻는 방법이 소개되어 있다. 그러나, 이러한 방법은 HPLC를 이용한 분리공정에서 고가의 장비와 많은 양의 용매를 사용해야 하고, 동시에 소요 시간이 상대적으로 매우 길어지는 단점이 있어서 상업적으로 대량 생산에 적용하기가 어렵다.

[0007] 또한, Tetrahedron 2007, 63, 1872에는 다음 반응식 A와 같이 제이콥슨 촉매(Jacobson's catalyst)를 이용하여 중간체인 라세믹 에폭시드를 광학 분할하는 방법이 명시되어 있다. 그러나, 상기 방법에서는 광학 분할공정의 수율이 50% 이하로 매우 낮아서 전체 수율이 저조할 수밖에 없으며, 또한 그 이후의 히드록시기의 메틸화 공정에서 라세미화가 일어나는 단점이 있어서 이 방법 역시 상업적으로 적용하기가 쉽지 않다.

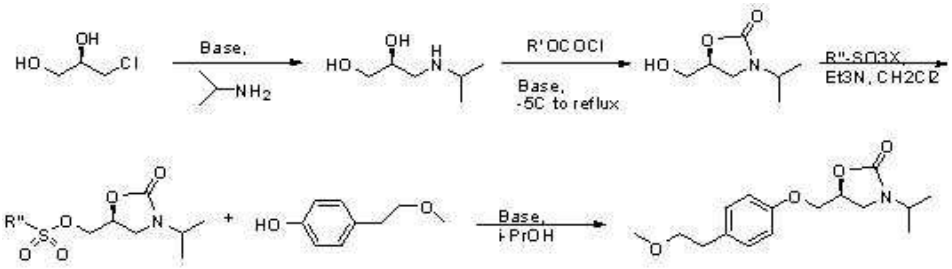
[0008] [반응식 A]

[0009] 

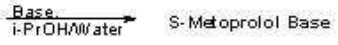
[0010] 미국 특허 제4,956,284호(등록일자; 1990.09.11.)에는 미생물을 이용하여 중간체인 4-(2-메톡시에틸)페닐 알릴에테르의 알릴에테르기를 광학 선택적으로 에폭시화하여 글리시딜 에테르기로 변환하고, 이 중간체로부터 목적물질의 (S)형 광학이성체를 제조하는 방법이 소개되어 있다. 이 방법은 미생물을 이용하여 친환경적인 장점은 있으나, 미생물 배양 및 중간체 분리 공정에 많은 시간이 소요되고, 생산성이 매우 낮은 단점이 있다.

[0011] 또한 미국 특허 제5,034,535호(등록일자; 1991.07.23.)에는 다음 반응식 B와 같이 5단계의 반응공정을 거쳐 (S)-메토프롤롤을 제조하는 방법이 소개되어 있다. 이 방법은 전체적인 공정이 비교적 용이하지만, 각 단계마다 고가의 화합물들을 사용해야 하는 문제가 있고, 특히 반응과정에서 불순물이 생성되어 전체 수율이 약 33% 정도에 불과하기 때문에 보다 경제적인 제조방법의 개발이 요구된다.

[0012] [반응식 B]

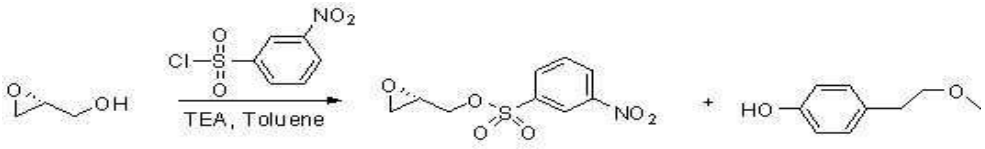


[0013]

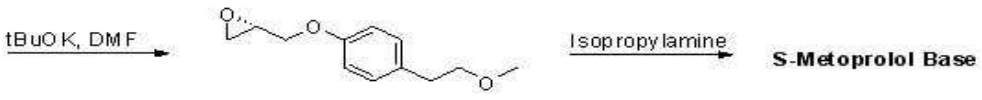


[0014] 마지막으로 미국 특허 제5,362,757호(등록일자; 1994.11.08.)에는 다음 반응식 C와 같은 제조방법이 소개되어 있다, 이 방법은 세 단계의 반응 공정으로서 앞에서 설명한 다른 제조방법들에 비해서 보다 효율적인 방법이라 할 수 있으나, 고가의 S-글리시돌을 출발물질로 사용하기 때문에 제조원가가 너무 높다는 점에서 개선의 여지가 남아 있다.

[0015] [반응식 C]



[0016]



선행기술문헌

특허문헌

[0017] (특허문헌 0001) 1. 국내 특허등록 제10-0332399호(등록일자; 2002.04.01.)

(특허문헌 0002) 2. 미국 특허 제4,956,284호(등록일자; 1990.09.11.)

(특허문헌 0003) 3. 미국 특허 제5,034,535호(등록일자; 1991.07.23.)

(특허문헌 0004) 4. 미국 특허 제5,362,757호(등록일자; 1994.11.08.)

비특허문헌

[0018] (비특허문헌 0001) 1. Tetrahedron 2007, 63, 1872

발명의 내용

해결하려는 과제

[0019] 이에 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 고혈압 치료제로 사용되는 (S)-메토프롤롤 및 그 염의 제조방법에 있어서, 앞서 설명한 종래 방법들의 문제점을 개선하기 위하여 보다 경제적인 출발물질을 사용하여 보다 온화한 반응조건에서 광학적으로 고순도의 목적물질을 고효율로 수득할 수 있는 새로운 제조방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0020] 본 발명자들은 상기와 같은 과제를 달성하기 위하여 연구 노력하던 중, 상업적으로 저렴한 (R)-에피클로로히드린[(R)-epichlorohydrin]을 출발물질로 사용하되, 키랄 살렌(chiral salen) 촉매 존재 하에서 라세미화 부반응을 억제하여 불순물의 생성을 최소화 하는 새로운 공정을 개발함으로써 본 발명을 완성하게 되었다.

[0021] 본 발명은 (S)-메토프롤롤을 제조함에 있어서, CmHnXo(*C는 탄소, H는 수소, X는 할로겐원소를 나타내며, m은 1~4, n은 2~8, o는 1~2 이다.*)의 지방족 용매, CmHnXo(*C는 탄소, H는 수소, X는 할로겐원소를 나타내며, m은 6~8, n은 2~5, o는 1~2 이다.*)의 방향족 용매, 아세톤, 에틸에테르, 이소프로필에테르, 메틸 t-부틸에테르, 노말프로필에테르, 에틸아세테이트, 헥산, 헵탄 중에서 선택된 어느 하나의 단일용매 또는 둘 이상의 혼합용매 중에서 키랄 살렌(chiral salen) 촉매 하에 (R)-에피클로로히드린과 4-(2-메톡시에틸)페놀을 반응시켜서 (R)-1-[4-(2-메톡시에틸)페녹시]-3-클로로-2-프로판올을 제조하는 I 단계와;

[0022] 물, 알코올, CmHnXo(*C는 탄소, H는 수소, X는 할로겐원소를 나타내며, m은 1~4, n은 2~8, o는 1~2 이다.*)의 지방족 용매, CmHnXo(*C는 탄소, H는 수소, X는 할로겐원소를 나타내며, m은 6~8, n은 2~5, o는 1~2 이다.*)의 방향족 용매, 아세톤, 에틸에테르, 이소프로필에테르, 메틸 t-부틸에테르, 노말프로필에테르, 에틸아세테이트 중에서 선택된 어느 하나의 단일용매 또는 둘 이상의 혼합용매 중에서 상기 (R)-1-[4-(2-메톡시에틸)페녹시]-3-클로로-2-프로판올을 염기 화합물과 반응시켜서 (S)-2-{[4-(2-메톡시에틸)페녹시]메틸}옥시란을 얻는 II 단계와;

[0023] 탄소수 C1~C4의 알코올 용매 중에서 상기 (S)-2-{[4-(2-메톡시에틸)페녹시]메틸}옥시란을 이소프로필아민과 반응시켜서 (S)-1-[4-(2-메톡시에틸)페녹시]-3-(이소프로필아미노)-2-프로판올을 얻는 III 단계; 를 포함하는 것을 특징으로 한다.

발명의 효과

[0024] 본 발명은 메토프롤롤 라세미체에 비해 월등히 뛰어난 약리효과를 갖는 (S)-메토프롤롤을 고순도로 제조할 수 있는 매우 경제적인 방법을 제공한다.

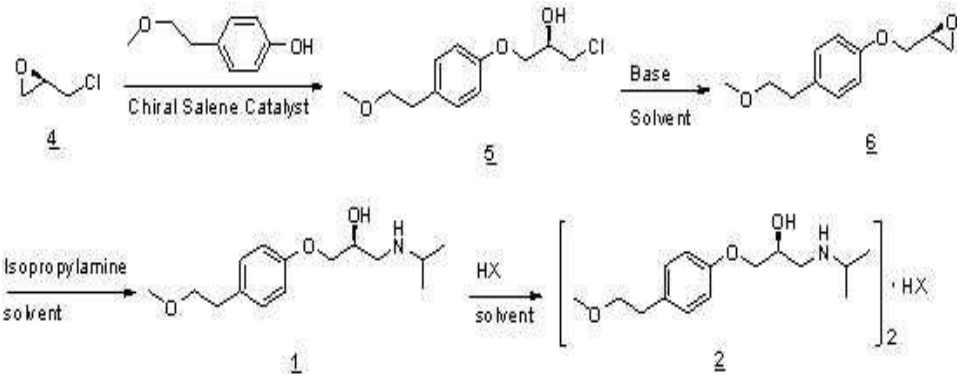
[0025] 즉, 본 발명에서는 상업적으로 저렴하게 구입할 수 있는 (R)-에피클로로히드린을 출발물질로 사용하고, 키랄 살렌 촉매를 사용하여 라세미화 부반응을 효율적으로 억제함으로써, 저렴한 제조비용으로 고순도의 목적물질을 수득할 수 있는 효과가 있다.

[0026] 또한, 본 발명은 매우 온화한 조건에서 소량의 반응용매를 사용함으로써 친환경적으로 목적물질을 수득할 수 있는 효과가 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0027] 본 발명에 따른 (S)-메토프롤롤 및 그 염의 제조방법은 다음 반응식 1로 표시할 수 있다.

[0028] [반응식 1]



[0029]

[0030] 본 발명에서 (S)-메토프롤롤의 염은 약제학적으로 허용 가능한 모든 염을 포함하지만, 특히 주석산염, 숙신산염 또는 푸마르산염인 것이 바람직하다.

[0031] 이하, 상기 반응식 1을 참조하여 본 발명을 각 단계별로 상세히 설명한다. 단, 각 화합물을 지칭하는 구조식 ( ) 속의 숫자는 상기 반응식 1에 표시된 구조식의 번호를 의미한다.

[0032] I 단계; (R)-에피클로로히드린과 4-(2-메톡시에틸)페놀의 축합 반응

[0033] 먼저 출발물질인 상기 구조식(4)의 (R)-에피클로로히드린과 4-(2-메톡시에틸)페놀을 유기용매 중에서 키랄 살렌 촉매(chiral salen, organo-bimetallic catalyst; US 6,884,750, EP 1,292,602) 하에 축합 반응시켜서 상기 구조식(5)의 (R)-1-[4-(2-메톡시에틸)페녹시]-3-클로로-2-프로판올을 제조한다.

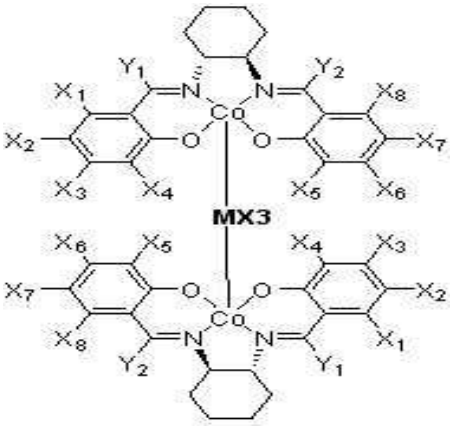
[0034] 이때, 반응용매로 사용되는 상기 유기용매로는 CmHnXo(*C는 탄소, H는 수소, X는 할로겐원소를 나타내며, m은 1~4, n은 2~8, o는 1~2 이다.*)의 지방족 용매, CmHnXo(*C는 탄소, H는 수소, X는 할로겐원소를 나타내며, m은 6~8, n은 2~5, o는 1~2 이다.*)의 방향족 용매, 아세톤, 에틸에테르, 이소프로필에테르, 메틸 t-부틸에테르, 노말프로필에테르, 에틸아세테이트, 헥산, 헵탄 중에서 선택된 어느 하나의 단일용매 또는 둘 이상의 혼합용매를 사용할 수 있으나, 이중에서 디클로로메탄, 디클로로에탄, 톨루엔 또는 클로로벤젠을 반응용매로 사용하는 것이 바람직하다.

[0035] 그리고 상기 유기용매의 사용량은 출발물질인 상기 구조식(4)의 (R)-에피클로로히드린에 대하여 부피비로 0.5~20배량을 사용할 수 있으며, 바람직하게 0.5~2배량 사용하는 것이 좋다.

[0036] 또한 상기 축합반응은 0~60℃의 온도에서 진행할 수 있으나, 5~25℃의 온화한 온도에서 진행하는 것이 바람직하고, 반응시간은 0.5~20시간 동안 실시할 수 있으며, 0.5~7시간으로 진행하는 것이 바람직하다. 만일 상기반응온도 및 반응시간의 범위를 벗어나게 되면 불순물의 생성이 증가하여 수율이 감소하는 결과를 초래할 수 있다.

[0037] 상기 키랄 살렌 촉매는 다음 구조식 2로 표시되며, 그 사용량은 0.1몰% 이상을 사용할 수 있으며, 바람직하게 0.3~0.5몰%를 사용하는 것이 좋다. 상기 키랄 살렌 촉매는 본 출원인이 개발한 촉매로서, 국내 특허등록 제 319045호(등록일자; 2001.12.14.) 등에 공지되어 있으며, 비메탈 키랄 살렌(Bimetal Chiral Salen) 촉매라 명명되는 새로운 구조적 특징을 갖고 있다. 이러한 구조적 특징에 의해 사용 후 촉매 회수가 용이하고, 촉매 활성 재생 공정 없이 동일한 촉매 활성을 유지하므로 반복적으로 재사용이 가능하며, 또한 고 순도의 광학순도 화합물을 제조할 수 있는 기능을 갖고 있다.

[0038] [구조식 2]



[0039]

[0040] II 단계; 에폭시화 반응(Epoxidation)

[0041] 다음으로 조품의 상기 구조식(5) 화합물을 물 및 유기용매 중에서 염기 화합물과 반응시켜 상기 구조식(6)의 (S)-2-{[4-(2-메톡시에틸)페녹시]메틸}옥시란을 얻고, 조품의 상기 구조식(6) 화합물을 증류하여 고순도의 구조식(6) 화합물 얻는다.

[0042] 이때, 상기 반응용매로는 물, 알코올, CmHnXo(*C는 탄소, H는 수소, X는 할로겐원소를 나타내며, m은 1~4, n은 2~8, o는 1~2 이다.*)의 지방족 용매, CmHnXo(*C는 탄소, H는 수소, X는 할로겐원소를 나타내며, m은 6~8, n은 2~5, o는 1~2 이다.*)의 방향족 용매, 아세톤, 에틸에테르, 이소프로필에테르, 메틸 t-부틸에테르, 노말프로필에테르, 에틸아세테이트 중에서 선택된 어느 하나의 단일용매 또는 둘 이상의 혼합용매를 사용할 수 있으나, 이중에서 디클로로메탄을 반응용매로 사용하는 것이 바람직하다.

[0043] 그리고 상기 반응용매의 사용량은 상기 구조식(5) 화합물에 대하여 부피비로 1~10배량을 사용할 수 있으나, 바람직하기로는 1.5~3배량 사용하는 것이 좋다.

[0044] 상기 염기 화합물로는 수산화칼륨, 수산화나트륨, 삼인산칼륨(K_3PO_4), 삼인산나트륨(Na_3PO_4), 탄산수소칼륨, 탄산수소나트륨 등을 사용할 수 있으며, 이중에서 수산화나트륨이 바람직하다. 상기 염기 화합물의 사용량은 상기 구조식(5) 화합물에 대하여 몰비로 1~3배량 사용할 수 있으며, 바람직하게는 1.0~1.5배량을 사용하는 것이 좋다. 또한, 반응온도는 0~60℃에서 반응시킬 수 있으며, 5~25℃에서 진행하는 것이 바람직하다.

[0045] III 단계; (S)-메토프롤롤 염기의 제조

[0046] 다음은 상기 구조식(6) 화합물과 이소프로필아민을 반응시킨 후 농축하여 상기 구조식 (1)의 (S)-메토프롤롤 염기, 즉 (S)-1-[4-(2-메톡시에틸)페녹시]-3-(이소프로필아미노)-2-프로판올을 제조한다. 이러한 반응은 용매 없이 진행할 수도 있으나, 탄소수 C1~C4의 알코올 용매를 사용하는 것이 좋고, 특히 이소프로판올을 사용하는 것이 바람직하며, 물과 혼합하여 사용할 수도 있다. 상기 알코올 용매의 사용량은 1~10배량 사용할 수 있으나, 바람직하게 1~2배량을 사용하는 것이 좋다.

[0047] 또한, 상기 이소프로필아민은 상기 구조식(6) 화합물에 대하여 몰비로 2~10배량 사용할 수 있으며, 바람직하게 4~6배량 사용하는 것이 좋다. 그리고, 반응온도는 20~90℃의 온도에서 진행할 수 있으며, 80~85℃에서 진행하는 것이 반응속도 측면에서 바람직하다.

[0048] IV 단계; (S)-메토프롤롤 염의 제조

[0049] 마지막으로 알코올이나 아세톤, 이들의 혼합용매, 또는 이들 각각에 물이 첨가된 혼합용매 중에서 상기 (S)-메토프롤롤과 약제학적으로 허용 가능한 유기산을 반응시켜서 고순도의 S-메토프롤롤 염을 고체 상태로 수득한다.

[0050] 이때, 반응용매로는 탄소수 C1~C4의 알코올이나 아세톤의 단일 용매, 또는 이들의 혼합용매를 사용할 수 있고,

나아가 상기 단일 용매 또는 혼합 용매에 물이 혼합된 용매를 사용할 수도 있다. 바람직하게는 회수의 편의성 및 효율성 측면에서 이소프로판올 단일 용매를 사용하는 것이 바람직하며, 그 사용량은 상기 구조식(1) 화합물에 대하여 부피비로 4~10배량, 바람직하게는 4~6배량 사용하는 것이 좋다.

[0051] 또한 상기 유기산으로는 약제학적으로 허용 가능한 유기산이면 어떤 것을 사용해도 좋으나, 바람직하기로는 주석산, 숙신산 또는 푸마르산을 사용하는 것이 좋고, 그 사용량은 상기 구조식(1) 화합물에 대하여 몰비로 0.5~1.0배량 사용하는 것이 좋다.

[0052] 이하, 본 발명에 대한 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 이들 실시예에 의해서 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아니다.

[0053] 실시예 1; (R)-1-[4-(2-메톡시에틸)페녹시]-3-클로로-2-프로판올(구조식 5)의 제조

[0054] 4-(2-메톡시에틸)페놀 600g (3.942mol)을 디클로로메탄 300mL에 넣고, 여기에 (R)-에피클로로히드린 437.7g (4.731mol)을 첨가한 후 5~10℃로 냉각한다. R-form의 살렌 촉매 26.2g (0.0197mol)을 서서히 첨가하고, 10℃에서 7시간 동안 교반한다.

[0055] 반응 완료 후에 디클로로메탄을 감압 증류하고, 메탄올 600mL와 L-아스코빅산 13.9g (0.0789mol)을 첨가한 다음, 실온에서 2시간 교반한 후 셀라이트를 사용해 여과한다. 여과액을 농축하여 상기 구조식(5)의 (R)-1-[4-(2-메톡시에틸)페녹시]-3-클로로-2-프로판올을 정량적으로 얻었다.

[0056] 실시예 2; (S)-2-{[4-(2-메톡시에틸)페녹시]메틸}옥시란(구조식 6)의 제조

[0057] 상기 (R)-1-[4-(2-메톡시에틸)페녹시]-3-클로로-2-프로판올 1047.0g (4.278mol)을 디클로로메탄 2094mL에 넣고 5~10℃로 냉각한다. 여기에 수산화나트륨 205.4g (5.134mol)을 첨가한 후 서서히 승온하여 실온에서 3시간 동안 교반한다.

[0058] 반응 완료 후 5~10℃로 냉각하고, 디클로로메탄 500mL을 추가로 첨가한 다음, 물 4L로 3회 나누어 유기층을 세척한다. 상기 유기층을 무수 황산마그네슘으로 처리하여 여과하고, 여과된 용액을 감압 농축한 후 증류 정제하여 상기 구조식(6)의 (S)-2-{[4-(2-메톡시에틸)페녹시]메틸}옥시란 735.0g(수율 89.5%)을 얻었다.

[0059] 실시예 3; (S)-메토프롤롤 염기의 제조

[0060] 상기 (S)-2-{[4-(2-메톡시에틸)페녹시]메틸}옥시란 866.8g (4.163mol)을 이소프로판올 867mL에 넣고, 여기에 이소프로필아민 1476.4g (24.977mol)을 첨가한 후 4시간 동안 환류 교반한다.

[0061] 반응 완료 후 감압 농축하여 (S)-메토프롤롤 염기, 즉 (S)-1-[4-(2-메톡시에틸)페녹시]-3-(이소프로필아미노)-2-프로판올을 정량적으로 얻었다.

[0062] 1) 화학순도= 99.7%

[0063] 2) 광학순도= 99.8%

[0064] 3) 1H NMR (CDCl3): 7.15 (2H, d, J= 8.4Hz), 6.84 (2H, d, 8.4Hz), 3.99 (1H, m), 3.95 (2H, m), 3.56 (2H, t, J= 7.2Hz), 3.35 (3H, s), 2.86 (1H, dd, J= 3.6, 12.0Hz), 2.82 (3H, m), 2.71 (1H, dd, J= 7.8Hz, 12.0Hz), 1.08 (6H, d, J= 6.6Hz)

[0065] 실시예 4; (S)-메토프롤롤 주석산염의 제조

[0066] 상기 (S)-1-[4-(2-메톡시에틸)페녹시]-3-(이소프로필아미노)-2-프로판올 173.5g (0.649mol)을 이소프로판올 867mL에 넣고, 60~70℃로 승온하여 1시간 교반한 다음, 여기에 L-주석산 54.1g (0.360mol)을 첨가하고 약 30분

간 교반한다.

[0067] 이어 25~30℃로 냉각하여 1시간 동안 교반하고, 석출된 결정을 여과한 다음, 이소프로판올 및 아세톤으로 세척하고 40℃에서 진공 건조하여 고체 형태의 (S)-메토프롤롤 주석산 염 193.7g (수율 92.0%)을 얻었다.

[0068] 1) 화학순도= 100%

[0069] 2) 광학순도= 99.8%

[0070] 3) 1H NMR ($CDCl_3$): 7.06 (4H, d, J= 9.0Hz), 6.77 (4H, d, J= 8.4Hz), 4.45 (2H, m), 4.39 (2H, s), 3.98 (2H, dd, J= 4.2, 9.6Hz), 3.88 (2H, dd, J= 5.4, 9.6Hz), 3.52 (4H, t, J= 7.2Hz), 3.33 (6H, s), 3.30 (2H, m), 3.05~3.14 (4H, m), 2.78 (4H, t, J= 6.6Hz), 1.32 (6H, d, J= 6.6Hz), 1.29 (6H, d, J= 6.6Hz)

[0071] 실시예 5; (S)-메토프롤롤 숙신산염의 제조

[0072] 상기 (S)-1-(4-(2-메톡시에틸)페녹시)-3-(이소프로필아미노)-2-프로판올 173.5g (0.649mol)을 이소프로판올 867mL에 넣고, 60~65℃로 승온하여 1시간 교반한 다음, 여기에 숙신산 39.5g (0.340mol)을 첨가하고 약 30분간 교반한다.

[0073] 이어 25~30℃로 냉각하여 1시간동안 교반하고, 석출된 결정을 여과한 다음 이소프로판올 및 아세톤으로 세척하고, 40℃에서 감압 건조하여 고체 형태의 (S)-메토프롤롤 숙신산 염 181.5g (수율 85.7%)을 얻었다.

[0074] 1) 화학순도= 99.7%

[0075] 2) 광학순도= 99.8%

[0076] 3) 1H NMR ($CDCl_3$): 7.90 (6H, bs), 7.10 (4H, d, J= 8.4Hz), 6.81 (4H, d, J= 8.4Hz), 4.31 (2H, m), 4.00 (2H, dd, J= 4.8, 9.6Hz), 3.92 (2H, dd, J= 5.4, 9.6Hz), 3.55 (4H, t, J= 7.2Hz), 3.34 (6H, s), 3.17 (2H, m), 3.10~2.95 (4H, m), 2.81 (4H, t, J= 6.6Hz), 2.50 (4H, s), 1.27 (6H, d, J= 6.6Hz), 1.25 (6H, d, J= 6.6Hz)