

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁴
C07C 93/06
C07C 103/44

(45) 공고일자 1988년 12월 07일
(11) 공고번호 특 1988-0002619

(21) 출원번호	특 1982-0005677	(65) 공개번호	특 1984-0002769
(22) 출원일자	1982년 12월 18일	(43) 공개일자	1984년 07월 16일
(71) 출원인	에이비 헤슬레 크젤 홀름퀴스트 스웨덴왕국 83 밀른달 에스-431		

(72) 발명자 에르키 훈카넨
핀란드, 00300 헬싱키 30, 반하 비에르토리 1에이 13
페카 카이리살로
핀란드, 00950 헬싱키 95, 바르티오하르준티 4디 16
베이쥬 이코넨
핀란드, 02780 에스프 78, 하루제르벤티 8
펜티노레
핀란드, 00530 헬싱키 53, 하아파니에멘카투 16비 161
아이노 피푸리
핀란드, 02360 에스푸 36, 소우칸티 16에이 37
(74) 대리인 박사룡

심사관 : 김영우 (책자공보 제1491호)

(54) 메토프로롤의 제조방법

요약

내용 없음.

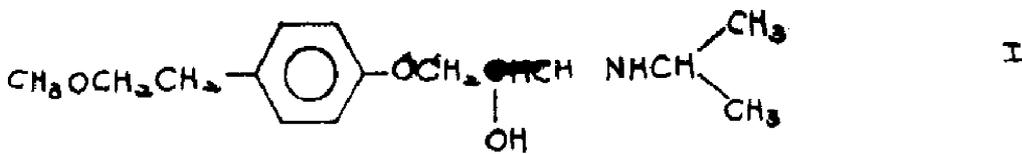
명세서

[발명의 명칭]

메토프로롤의 제조방법

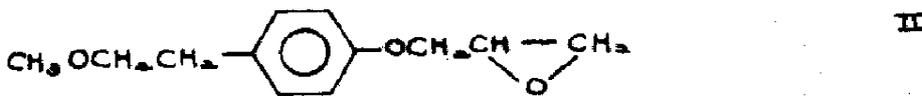
[발명의 상세한 설명]

본 발명은 다음 구조식(I)의 메토프로롤, 즉 1-이소프로필아미노-3-[4-(2-메톡시에틸)페녹시]-2-프로판올의 제조방법에 관한것이다.



메토프로롤은 공지의 치료제이다.

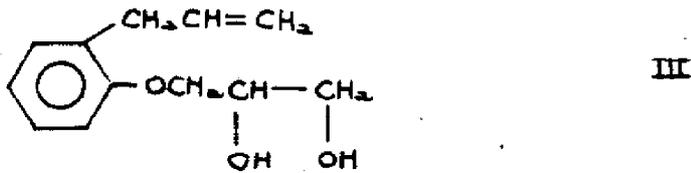
스웨덴 특허 명세서 354851호는 메토프로롤의 여러 제조방법에 관하여 기술하고 있다. 이들 방법중 가장 좋은 방법은 다음 구조식(II)의 화합물을 이소프로필 아민과 반응시키는 것이다.



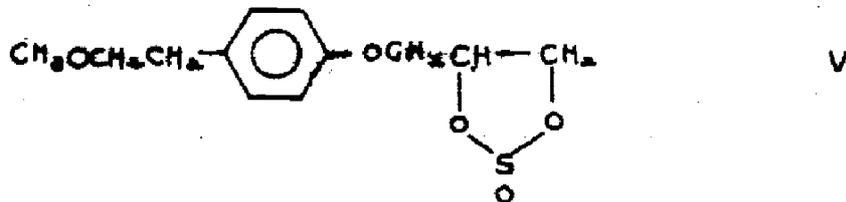
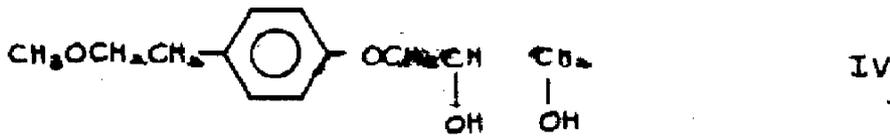
그러나, 이 방법의 수율은 약 50%뿐이다. 이것은 주로 바람직하지 못한 부반응에 기인하며, 이 부반응으로 인하여, 이성체인 1-프로판올이 생성된다. 부반응은 또한 화합물(II)의 제조를 방해한다.

일본 공고공보 57-2246호(C.A.97 : 5962참조)는 다음 구조식(III)의 화합물을 피리딘 존재하에 디에틸 에테르중에서 티오닐클로라이드와 반응시켜서 4-[2-알릴페녹시)메틸]-1,3,2-디옥사티올란을 얻고

이것을 다음에 디메틸포름아마이드 중에서 2일간 가압 반응시켜서 1-이소프로필아미노-3-(2-알릴)페녹시-2-프로파놀을 제조하는 방법에 대하여 기술하고 있다.



본 발명자들은 다음 구조식(IV)의 3-[4-(2-메톡시에틸)페녹시]-1,2-프로판디올을 당량의 트리알킬아민 존재하에 디클로로메탄 중에서 티오닐클로라이드와 반응시켜서 다음 구조식(V)의 4-[4-(2-메톡시에틸)페녹시]메틸]-1,3,2-디옥사티올란-2-옥사이드를 제조한 후 이 화합물을 아세트니트릴 중에서 이소프로필아민과 반응시켜서 메토프로롤을 제조하는 방법을 발견하였다.



본발명은 다음 실시예에 기술한 방법대로 행하는 것이 바람직하다.

구조식(IV)의 화합물을 염기성 촉매 존재하에 4-(2-메톡시에틸)페놀과 글라이시돌로 부터 제조한다.

본 발명의 방법으로 메토프로롤은 좋은 수율(화합물(IV)로의 전환율 약 77%)로 제조된다.

일본 공고 제57-2246호의 방법은 첫 공정에서 디에틸에테르가 사용되고, 제2공정에서 반응시간이 오래 걸리기 때문에 공업적 제조에는 편리하게 적용할 수 없다. 그러나, 본 발명의 반응은 쉽게 진행되고, 공업적 규모로 경제적으로 제조할 수 있다.

[실시예]

a) 4-[4-(2-메톡시에틸)페닐]메틸-1,3,2-디옥사티올란-2-옥사이드(V)

3-[4-(2-메톡시에틸)페녹시]-1,2-프로판디올 22.6g(0.1몰)과 트리에틸아민 10.1g(0.1몰)을 디클로로메탄 100ml에 용해 시키고, 이 용액에 디클로로메탄 10ml에 용해시킨 티오닐 클로라이드 10ml을 0°C에서 가하고, 혼합물을 0-5°C에서 15분간 교반한 다음, 0.1N 염산 및 물로 차례로 세척한후, Na₂SO₄로 탈수시킨다. 용액을 진공 증발시켜서 원하는 생성물 25.8g(95%)를 얻는다.

¹H-NMR : 2.76(2Ht), 3.27(3Hs), 3.50(2Ht), 3.76-4.81

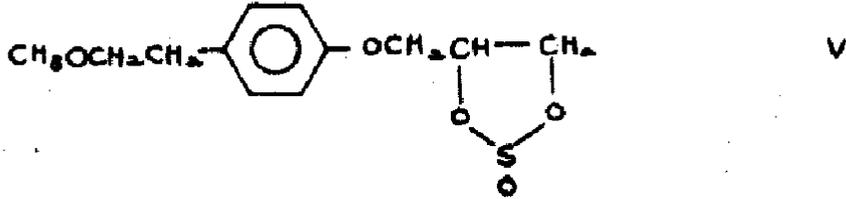
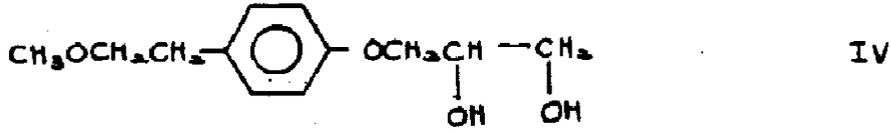
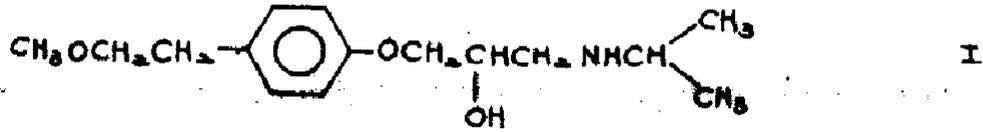
(4Hm), 5.20(1Hqv), 6.66(2Hd), 7.03(2Hd).

b) 1-이소프로필아미노-3-[4-(2-메톡시에틸)페녹시]-2-프로파놀화합물(V) 2.74g(0.01몰)과 이소프로필아민 7ml를 아세트니트릴 25ml에서 20시간 환류시키고, 용매를 제거한 다음, 잔류물에 1N NaOH 25ml를 가하고, 혼합물을 초산에틸로 추출한다. 추출액을 물로 세척하고 탈수한다. 다음에 메타놀에 용해시킨 당량의 주석산을 가하여 원하는 생성물을 주석산 염으로서 2.79g(81%)를 얻는다. 융점 -114-16°C).

(57) 청구의 범위

청구항 1

다음 구조식(IV)의 3-[4-(2-메톡시에틸)페녹시]-1,2-프로판디올을 당량의 트리알킬아민 존재하에 디클로로메탄 중에서 티오닐클로라이드와 반응시켜서 다음 구조식(V)의 4-[4-(2-메톡시에틸)페녹시]메틸]-1,3,2-디옥사티올란-2-옥사이드를 제조한후, 이 구조식(V)의 화합물을 아세트니트릴중에서 이소프로필아민과 반응시켜서 다음 구조식(1)의 1-이소프로필아미노-3-[4-(2-메톡시에틸)페녹시]-2-프로파놀을 제조하는 방법.



청구항 2

제 1항에서 3-[4-(2-메톡시에틸)페녹시]-1,2-프로판디올과 티오닐클로라이드와의 반응을 0-5°C에서 약 15분간 반응 시킴을 특징으로 하는 방법.

청구항 3

제 1 또는 2항에서, 4-[4-(2-메톡시에틸)페녹시]메틸-1,3,2-디옥사티올란-2-옥사이드와 이소프로필아민과의 반응을 약 80°C에서 약 20시간 행함을 특징으로 하는 방법.

청구항 4

제 1-3항에서, 트리알킬아민이 트리에틸아민임을 특징으로 하는 방법.