



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 3236/83

(51) Int.Cl.5

C 07 C 211/63

(22) Indleveringsdag: 13 jul 1983

(41) Alm. tilgængelig: 15 jan 1984

(44) Fremlagt: 27 jan 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 14 jul 1982 HU 2278/82

(71) Ansøger: *CHINOIN GYOGYSZER ES VEGYESZETI TERMEKEK GYARA RT.; 1-5, To Utca; 1045 Budapest, HU

(72) Opfinder: Zoltan *Ecsery; HU, Eva *Somfai; HU, Judit *Hermann; HU, Lajos *Nagy; HU, Gabor *Szabo; HU, Otto *Orban; HU, Laszlo *Arvai; HU

(74) Fuldmægtig: Budde, Schou & Co. A/S

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af propargylammoniumchlorider

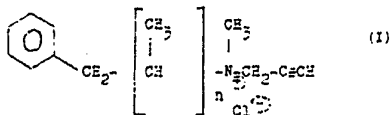
(56) Fremdragne publikationer

US pat. nr. 3496195

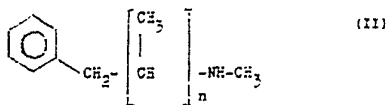
(57) Sammendrag

3236-83

Propargylammoniumchlorider med formel I



hvor n er 0 eller 1, fremstilles ved alkalisk sønderdeling af D-tartratet af L-isomeren af en amin med formel II



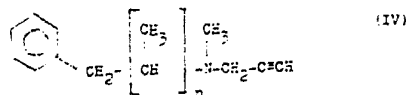
efterfulgt af omsætning med et halogenid med formel III



hvor X er halogen, i nærværelse af et organisk opløsningsmiddel, et alkali og vand.

Omsætningen sker ved, at aminen II opløses i et med vand ikke-blandbart organisk opløsningsmiddel, isæt omsætningen med halogenidet III sker i denne fase, som dernæst i nærværelse af vand omsættes med en organisk syre, som eventuelt er i vandig opløsning med en pH-værdi på 1,5-6.

Derved går aminen II som salt over i vandfasen, mens den dannede amin med formel IV



forbliver i den organiske fase, hvorfra den udfældes som ammoniumchloridet I ved tilsætning af hydrogenchlorid.

Ved fremgangsmåden opnås, at propargylhalogenid ikke skal anvendes i overskud, og at det er let at adskille den tertiære amin fra den sekundære amin.

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af propargylammoniumchlorider med nedenstående almene formel I.

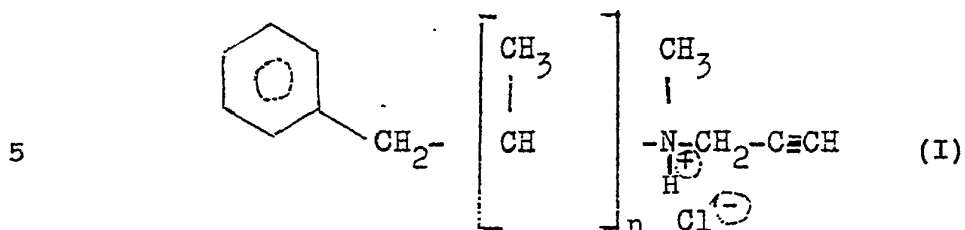
Det er kendt, at visse phenylisopropylaminderivater er i besiddelse af værdifulde pharmaceutiske egenskaber og udviser en særlig værdifuld MAO-inhiberende og antiparkinsonvirkning.

Flere metoder er kendte til fremstilling af propargylaminer. Således kan et bromallylaminderivat fremstilles ved at omsætte den sekundære amin med 0,5 mol bromallylbromid [Ann. 445, 206 (1925)]. Denne metode er imidlertid kompliceret, langvarig, kræver meget arbejde og giver et udbytte på kun 30-40%.

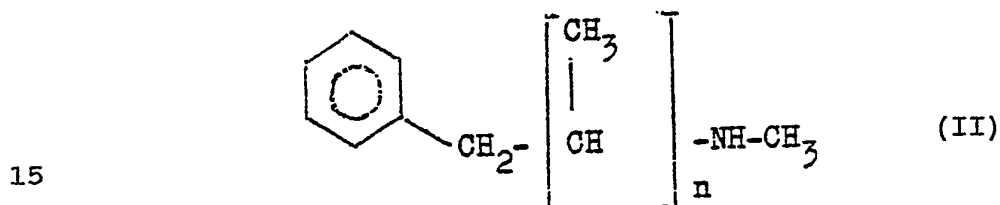
Også i US patentskrift nr. 3.196.195 er der beskrevet en fremgangsmåde til fremstilling af phenylisopropylaminderivater. Det er deri erkendt, at et problem ved fremstillingen af disse forbindelser er at adskille det ønskede produkt (en tertiær amin) fra uomsat udgangsmateriale (en sekundær amin). Ifølge US patentskriftet løses dette problem ved acylering af aminnitrogenatomet i den sekundære base til et amid. Denne løsning giver dog også problemer. Udgangsmaterialet, den sekundære amin, som er ret kostbar, skal anvendes i overskud, og uomsat udgangsmateriale genvindes i første omgang som et acylderivat, f.eks. et benzoylderivat, som kan være svært at hydrolysere til genanvendeligt udgangsmateriale. Desuden kræves der en destillation til rensning af slutproduktet, den tertiære amin.

Det er opfindelsens formål at tilvejebringe en fremgangsmåde, som undgår disse problemer ved den kendte teknik.

Den foreliggende opfindelse angår med dette formål for øje en hidtil ukendt fremgangsmåde til fremstilling af propargylammoniumchlorider med den almene formel



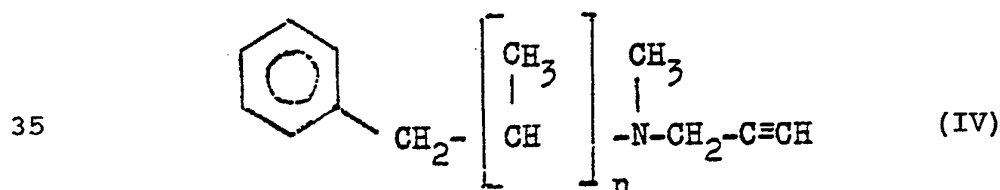
ved alkalisk sønderdeling af en vandig suspension af D-tar-
10 tratet af L-isomeren af en amin med den almene formel II



til opnåelse af den frie base med formel II uden isolering,
i hvilke almene formler I og II n er 1 eller 0, og efterføl-
20 gende omsætning af aminen med den almene formel II med et
halogenid med den almene formel III



25 hvor X betyder halogen, i nærvær af et alkali og vand, og
den her omhandlede fremgangsmåde er ejendommelig ved, at man
(a) opløser den frie base med den almene formel II i et med
vand ikke-blandbart, organisk opløsningsmiddel og propar-
gylerer den frie base med et halogenid med den almene for-
30 mel III ved 40-70°C til opnåelse af en blanding af den uom-
satte frie base med formel II og en fri base med formel IV



hvor n har den ovenfor anførte betydning, i et tofasesystem indeholdende en organisk fase og en første vandig fase;

(b) skiller den organiske fase, som indeholder blandingen af den frie base med formel II og den frie base med formel

5 IV fra den første vandige fase;

(c) behandler den organiske fase indeholdende blandingen af den frie base med formel II og den frie base med formel IV med vand og en mængde syre, som er tilstrækkelig til ind-

10 stilling af opløsningens pH-værdi på 6,8-7, til, i det derved dannede, andet tofasesystem, selektivt at opløse et salt af forbindelsen med formel II i den vandige fase, medens den frie base med formel IV forbliver i den organiske fase;

(d) skiller den vandige fase fra den organiske fase; og

(e) behandler den organiske fase indeholdende den frie base
15 med formel IV med hydrogenchlorid til udfældning af saltet med formel I.

Den foreliggende opfindelse er baseret på den erkendelse, at propargylhalogenidet ikke skal anvendes i et overskud, fordi dette medfører dannelse af polymere biprodukter af tjæreagtig
20 karakter. Denne risiko forekommer især i produktion i stor målestok, hvor den også er ledsaget af den irriterende virkning af propargylhalogenider, hvilket forårsager sikkerhedsmæssige problemer.

Opfindelsen er desuden baseret på den erkendelse, at
25 adskillelse af den tertiære amin, f.eks. [N-methyl-N-(2-phenyl-1-methyl)-N-propargylamin], der er til stede i reaktionsblandingen, fra den sekundære amin, f.eks. [N-methyl-N-(2-phenyl-1-methyl)-ethyl-amin], der også er til stede i reaktionsblandingen, og som er i besiddelse af
30 meget ens egenskaber, er meget vanskelig og medfører så alvorlige problemer i oparbejdningen af reaktionsblandingen, at allerede dette virker uheldigt på den egentlige gennemførelse af reaktionen.

Man har fundet frem til, at pKA-værdien af den tertiære base andrager 6,2, medens pKA-værdien for den sekundære
35 base er 9,8. Ovennævnte forskel kan anvendes til at gøre reaktionen mere selektiv hhv. til adskillelse af produkterne.

0

I det første reaktionstrin omsættes D-tartratet af L-isomeren af aminen med den almene formel II i en vandig suspension med et alkali, og den således frigjorte base opløses uden isolering i et med vand ikke-blandbart organisk opløsningsmiddel (fortrinsvis f.eks. benzen, 5 toluen, dichlorethan eller diisopropylether).

Den frie base omsættes i den organiske fase med et halogenid med den almene formel III. I dette organiske lag er begge aminer med de almene formler II og IV til stede. 10 Den organiske fase kan omsættes med en opløsning, der har en pH-værdi på 1,5-6, og som består af en uorganisk syre og vand. Man opnår på denne måde saltet af den sekundære amin, der er dannet med den tilsatte uorganiske syre, og som går over i det vandige lag. Som uorganisk syre kan fortrinsvis anvendes 15 saltsyre, phosphorsyre eller svovlsyre.

Man kan også gå frem på den måde, at man omsætter det organiske lag, der indeholder aminerne med de almene formler II og IV, med en organisk syre i nærværelse af vand. Til dette formål kan man fortrinsvis anvende mono- eller polycarboxyl- 20 syrer (f.eks. eddikesyre, propionsyre, myresyre, glycolsyre og/eller mælkesyre). Det med den organiske carboxylsyre dannede salt af aminen med den almene formel II opnås og opløses i det vandige lag. Det sekundære aminindhold i den organiske fase af to-faseblandingen nedsættes til så lav en værdi, 25 at det ikke længere påvirker isoleringen af aminen af den almene formel I på uheldig måde. Det således opnåede slutprodukt er egnet til direkte medicinsk anvendelse.

Reaktionsblandingen kan fortrinsvis oparbejdes ved at sætte alkoholisk hydrogenchlorid eller gasformigt hydrogen- 30 chlorid til det organiske lag, der indeholder forbindelsen med den almene formel IV.

De salte, der er til stede i det vandige lag, kan adskilles fra de aminer, der er til stede i den organiske fase, på basis af principperne for adskillelse af faser 35 (f.eks. sedimentering, dekantering osv.).

0

Da omsætningerne gennemføres i et flerfasesystem, kan man fortrinsvis gå frem på den måde, at man omsætter forbindelserne med de almene formler II og III i nærværelse af en fase-overføringskatalysator (f.eks. N-benzyl-N,N,N-

5

-triethyl-ammonium-chlorid). Propargyleringsomsætningen gennemføres ved en temperatur mellem 40°C og 70°C.

10

Ifølge en yderligere udførelsesform for fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse sættes propargylhalogenidet og det vandige alkali og eventuelt faseoverføringskatalysatoren parallelt til den sekundære aminbase eller en opløsning deraf dannet med et opløsningsmiddel.

15

Yderligere detaljer om den foreliggende opfindelse er angivet i nedenstående eksempler.

Eksempel 1

20

351,2 g 1-N-methyl-(2-phenyl-1-methyl)-ethylamin-D-tartrat suspenderes i 500 ml vand. Suspensionen indstilles på en alkalisk pH-værdi på 13 ved tilsætning af 700 ml af en 40% s natriumhydroxidopløsning ved stuetemperatur. Opløsningen ekstraheres med benzen. Til ekstrakten sættes ved 60°C 98 ml propargylbromid og en opløsning af 46 g natriumhydroxid og 170 ml vand. Reaktionsblandingen omrøres ved 60°C i 2 timer, hvorefter de to faser skilles ad. Benzenfasen vaskes med vand. Til benzenlaget sættes en opløsning af 100 ml vand og 5 ml eddikesyre (pH-værdi 6,5-7).

25

30

Hvis pH-værdien af det vandige lag er højere end 7, tilsættes en yderligere mængde eddikesyre, og de to faser blandes igen.

Derefter skilles benzenfasen fra det vandige lag, der indeholder 1-N-methyl-(2-phenyl-1-methyl)-ethylamin-acetat, det organiske lag vaskes med vand og tørres.

35

Fra benzenopløsningen afdestilleres ca. 200 ml benzen ved en badtemperatur på 50°C i vakuum (200 mm Hg). Filtratet gøres klart og surt til en pH-værdi på 1 ved dråbevis til-

0

sætning af en 37%'s ethanolisk hydrogenchloridopløsning. Således opnås 170 g N-methyl-N-(2-phenyl-1-methyl)-ethyl-N-propargyl-ammoniumchlorid, smp.: 141-143°C; $[\alpha]_D^{20} = -12^\circ$ (c = 10, vand).

5

Fra moderluden og vaskeopløsningen kan en yderligere 20-50 g af produktet isoleres.

Fra eddikesyrevaskevasken udvindes 30 g l-N-methyl-(2-phenyl-1-methyl)-ethyl-aminbase, som kan anvendes i den næste portion.

10

Eksempel 2

Man går frem ifølge eksempel 1 med den undtagelse, at man anvender en opløsning af 121 g N-benzyl-N-methyl-amin i 850 ml benzen, 4,3 g N-benzyl-N,N,N-trimethyl-ammoniumchlorid, 84 ml propargylbromid, en vandig opløsning af 39 g natriumhydroxid i 145 ml vand og eddikesyre. Der opnås således 159 g N-benzyl-N-methyl-propargyl-ammoniumchlorid.

20

Eksempel 3

Fra 351,2 g l-N-methyl-(2-phenyl-1-methyl)-ethyl-amin-D-tartrat frigøres basen med en 40%'s natriumhydroxidopløsning ifølge eksempel 1. Til basen i benzen sættes 5 g N-benzyl-N,N,N-triethylammoniumchlorid, hvorpå der ved 60°C tilsættes 9,8 ml propargylbromid og en opløsning af 46 g natriumhydroxid i 25 170 ml vand. Reaktionsblandingen oparbejdes som beskrevet i eksempel 1. Der opnås således 167,0 g N-methyl-N-(2-phenyl-1-methyl)-ethyl-N-propargyl-ammoniumchlorid.

30

Eksempel 4

Man går frem som beskrevet i eksempel 3 med den undtagelse, at man anvender 351,2 g l-N-methyl-(2-phenyl-1-methyl)-ethyl-amin-D-tartrat, 91,8 ml propargylbromid og en opløsning af 46 g natriumhydroxid i 170 ml vand. Således opnås benzenopløsningen af N-methyl-N-(2-phenyl-1-methyl)-ethyl-N-propargyl-amin. 35

0

pH-Værdien af denne opløsning indstilles på 6,5-7 ved tilsætning af 100 ml 5%'s saltsyre. Hvis pH-værdien af den vandige fase er højere (pH over 7), tilsættes en yderligere mængde saltsyre for at indstille pH-værdien på den

5
ønskede værdi af 6,5-7. Benzenopløsningen skilles fra og oparbejdes som beskrevet i eksempel 1. Der opnås således 155,0 g N-methyl-N-(2-phenyl-1-methyl)-ethyl-N-propargyl-ammoniumchlorid.

10

15

20

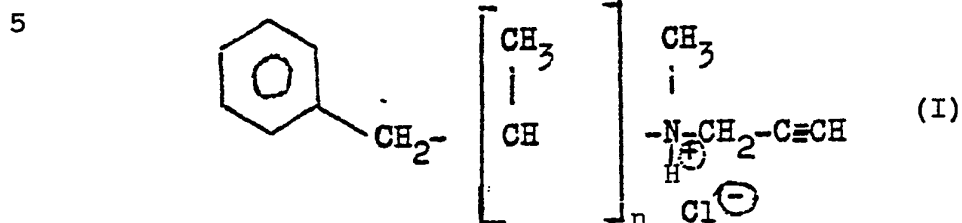
25

30

35

P a t e n t k r a v .

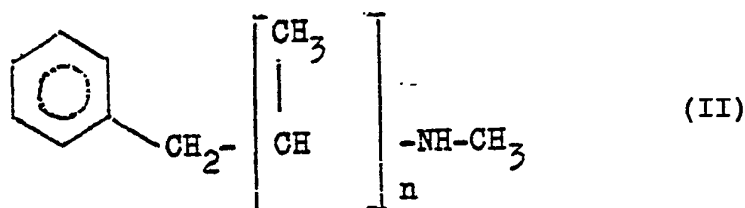
1. Fremgangsmåde til fremstilling af propargylammoniumchlorider med den almene formel I



10

ved alkalisk sønderdeling af en vandig suspension af D-tartratet af L-isomeren af en amin med den almene formel II

15



20 til opnåelse af den frie base med formel II uden isolering, i hvilke almene formler I og II n er 1 eller 0, og efterfølgende omsætning af aminen med den almene formel II med et halogenid med den almene formel III

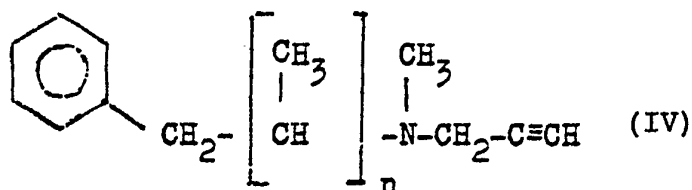
25



hvor X betyder halogen, i nærvær af et alkali og vand, k e n d e t e g n e t ved, at man

(a) opløser den frie base med den almene formel II i et med
30 vand ikke-blandbart, organisk opløsningsmiddel og propargylerer den frie base med et halogenid med den almene formel III ved 40-70°C til opnåelse af en blanding af den uomsatte frie base med formel II og en fri base med formel IV

5



- hvor n har den ovenfor anførte betydning, i et tofasesystem indeholdende en organisk fase og en første vandig fase;
- (b) skiller den organiske fase, som indeholder blandingen af den frie base med formel II og den frie base med formel IV fra den første vandige fase;
- (c) behandler den organiske fase indeholdende blandingen af den frie base med formel II og den frie base med formel IV med vand og en mængde syre, som er tilstrækkelig til indstilling af opløsningens pH-værdi på 6,8-7, til, i det derved dannede, andet tofasesystem, selektivt at opløse et salt af forbindelsen med formel II i den vandige fase, medens den frie base med formel IV forbliver i den organiske fase;
- (d) skiller den vandige fase fra den organiske fase; og
- (e) behandler den organiske fase indeholdende den frie base med formel IV med hydrogenchlorid til udfældning af saltet med formel I.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendet tegn et ved, at man anvender benzen, toluen, dichlorethan eller diisopropylether som med vand ikke-blandbart organisk opløsningsmiddel.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendet tegn et ved, at omsætningen af forbindelser med formel II og III gennemføres i nærværelse af en faseoverføringskatalysator, fortrinsvis i nærværelse af N-benzen-N,N,N-triethylammoniumchlorid.

30