



(12) **BREVET DE INVENȚIE**

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată
în termen de 6 luni de la data publicării

(21) Nr. cerere: **98-00616**

(61) Perfecționare la brevet:
Nr.

(22) Data de depozit: **27.02.1998**

(62) Divizată din cererea:
Nr.

(30) Prioritate:

(86) Cerere internațională PCT:
Nr.

(41) Data publicării cererii:
30.08.1999 BOPI nr. 8/1999

(87) Publicare internațională:
Nr.

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
28.02.2002 BOPI nr. 2/2002

(56) Documente din stadiul tehnicii:
US 4282251

(45) Data eliberării și publicării brevetului:
BOPI nr.

(71) Solicitant: **INSTITUTUL NAȚIONAL DE CERCETARE-DEZVOLTARE CHIMICO-FARMACEUTICĂ - ICCF, BUCUREȘTI, RO;**

(73) Titular: **INSTITUTUL NAȚIONAL DE CERCETARE-DEZVOLTARE CHIMICO-FARMACEUTICĂ - ICCF, BUCUREȘTI, RO;**

(72) Inventatori: **TUDOR DANIELA, BUCUREȘTI, RO; RADU ROMANA, BUCUREȘTI, RO; DRĂGOLICI AURORA, BUCUREȘTI, RO; FUNIERU GABRIELA, BUCUREȘTI, RO; BURCĂ DUMITRU SENCA, BUCUREȘTI, RO; DRAGOȘ MARIANA, BUCUREȘTI, RO; BĂZDOACĂ CRISTINA MIRELA, BUCUREȘTI, RO;**

(74) Mandatar:

(54) **PROCEDEU DE PREPARARE A N-METIL(1-METILNAFTIL)AMINEI DE PURITATE AVANSATĂ ȘI INTERMEDIAR ÎN REALIZAREA ACESTUIA**

(57) **Rezumat:** Prezenta invenție se referă la un procedeu de preparare a N-metil-(1-metilnaftil)-aminei de puritate avansată și la un intermediar în realizarea acestuia. Procedul are loc prin reacția de aminare a α -clormetilnaftalinei cu metilamină și constă în aceea că se utilizează soluție apoasă de metilamină și reacția are loc în

prezența sau în absența unui solvent organic, după care produsul brut de reacție se purifică prin tratare cu acid formic, cu sau fără izolarea formiatului de N-metil-(1-metilnaftil)amină cristalizat.

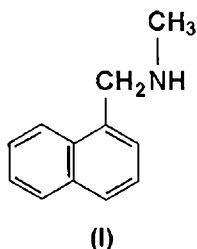
Revendicări: 2

RO 117370 B



Invenția se referă la un procedeu de preparare a N-metil-(1-metilnaftil)aminei de puritate avansată utilizată ca intermediar în sinteza medicamentelor antimicotice și la un intermediar în realizarea procedurii.

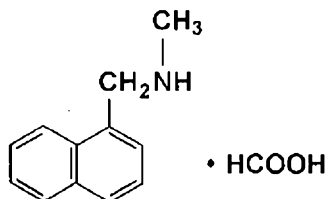
Se cunosc procedee de obținere a N-metil-(1-metilnaftil)aminei, cu formula I:



10 prin aminarea 1-clormetilnaftalinei cu metilamină în mediu de alcool etilic absolut sau benzen anhidru, la temperaturi, de 0...5°C sau la 100°C în autoclavă (US 4282251). Procedul prezintă dezavantajul că izolarea N-metil-(1-metilnaftil)aminei se efectuează prin distilare fracționată la presiune redusă.

15 Procedul, conform invenției, înlătură dezavantajul procedurii de mai sus prin aceea că o soluție apoasă de metilamină reacționează cu α -clormetilnaftalină, în prezența sau absența unui solvent organic, la un raport molar α -clormetilnaftalină/metilamină de 1/5...25, la concentrații de lucru cuprinse, între 15...50% în greutate și temperaturi cuprinse, între 20 0...25°C, după care produsul brut de reacție se purifică prin tratare cu acid formic de diferite concentrații, cu sau fără izolarea formiatului de N-metil-(1-metilnaftil)amină cristalizat.

Un alt obiect al invenției îl constituie intermediarul pentru realizarea procedurii care este reprezentat de formiatul de N-metil-(1-metilnaftil)amină cu formula structurală:



30 și se prezintă ca un produs cristalin de culoare albă, cu p.t.=96...98°C.

Invenția prezintă următoarele avantaje:

- asigură obținerea N-metil-(1-metilnaftil)aminei de calitate superioară;
- folosește o tehnologie simplă de sinteză și purificare evitând lucrul cu metilamina și operații de distilare la vid înaintat.

35 Se dau, în continuare, trei exemple de realizare a procedurii, conform invenției.

Exemplul 1. Prepararea N-metil-(1-metilnaftil)aminei

Într-un balon prevăzut cu agitator magnetic, termometru și refrigerent ascendent conectat la un vas de captare a metilaminei se introduc 100 g soluție apoasă de metilamină 50% (1,5 mol) și sub agitare și răcire se adaugă gradual o soluție formată din 17,6 g (0,1 mol) α -clormetilnaftalină și 70 ml toluen. Se menține sub agitare și 1 h, la temperatura de 40 5...10°C și apoi, 1 h, la temperatura de 20...25°C. După degazarea masei de reacție, separarea straturilor și îndepărtarea toluenului prin distilare se obțin 17,5 g N-metil-(1-metilnaftil)amină brută sub formă de ulei care se purifică, conform exemplului 2.

Exemplul 2. Purificarea N-metil-(1-metilnaftil)aminei

45 A. Într-un balon prevăzut cu agitator și pâlnie de picurare se introduc 17,5 g N-metil-(1-metilnaftil)amină brută, 70 ml toluen și sub răcire se adaugă gradual 47 ml soluție acid formic 10%. Se menține sub agitare, timp, de 20 min; se separă straturile iar stratul apos se tratează cu 5,2 g NaOH și 65 ml toluen. Stratul toluenic se separă și se îndepărtează toluenul prin distilare. Se obțin 16,5 g N-metil-(1-metilnaftil)amină de puritate 95%.

B. Prepararea formiatului de N-metil-(1-metilnaftil)amină

50

În instalația de la exemplul A se introduc 13,4 g N-metil-(1-metilnaftil)amină brută și 100 ml acetonă după care se picură sub agitare 3,68 g acid formic concentrat. Produsul cristalizat format se filtrează, se spală cu 20 ml acetonă și se usucă. Se obțin 7,6 g formiat de N-metil-(1-metilnaftil)amină sub formă de cristale albe, cu p.t. 96...98°C, de puritate 94,25%.

55

Analiza elementară:

	%C	%N
- teoretic:	71,77	6,43
- găsit:	71,30	6,40

C. În instalația de la exemplul A se introduc 7,3 g formiat de N-metil-(1-metilnaftil)amină (0,33 moli) și 20 ml toluen. Peste suspensia formată se adaugă 16,5 g soluție de NaOH 10%.

60

Masa de reacție se menține sub agitare, timp, de 15 min. După separarea straturilor, se face spălarea stratului toluenic la pH neutru și îndepărtarea toluenului.

Se obțin 5,7 g N-metil-(1-metilnaftil)amină de puritate 95%.

65

Exemplul 3. În instalația de la exemplul 1 se introduc 41,1 g soluție apoasă de metilamină de concentrație 40% (0,5 mol) și sub agitare și răcire exterioară se adaugă gradual 17,6 g (0,1 mol) clormetilnaftalină, astfel, încât temperatura să nu depășească 25°C. Masa de reacție se menține sub agitare, timp de 4 h, la temperatura camerei. Peste masa de reacție se introduc 100 ml toluen. Se separă straturile, iar stratul toluenic se spală cu apă la pH neutru. Se îndepărtează toluenul prin distilare și se obțin 17,5 g N-metil-(1-metilnaftil)amină brută de concentrație 52%.

70

Revendicări

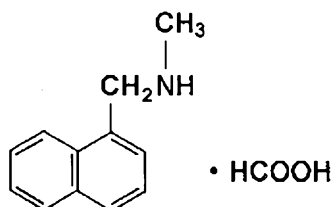
75

1. Procedeu de preparare a N-metil-(1-metilnaftil)aminei de puritate avansată prin reacția de aminare a α -clormetilnaftalinei cu metilamină, **caracterizat prin aceea că**, o soluție apoasă de metilamină reacționează cu α -clormetilnaftalină, în prezența sau absența unui solvent organic, la un raport molar α -clormetilnaftalină/metilamină de 1/5...25, la concentrații de lucru cuprinse, între 15...50% în greutate și temperaturi cuprinse, între 0...25°C, după care produsul brut de reacție se purifică prin tratare cu acid formic de diferite concentrații, cu sau fără izolarea formiatului de N-metil-(1-metilnaftil)amină cristalizat.

80

2. Intermediar pentru realizarea procedurii de preparare, definit în revendicarea 1, **caracterizat prin aceea că** este reprezentat de formiatul de N-metil-(1-metilnaftil)amină cu formula structurală:

85



90

și se prezintă ca un produs cristalin de culoare albă, cu p.t.=96...98°C.

Președintele comisiei de examinare: **chim. Gruia Amelia**

Examinator: **ing. Cernat Daniela**

