

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

269 271

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.⁴

C 07 C 85/04

C 07 C 87/29

(21) PV 3707-88.V.

(22) Přihlášeno 30 05 88

(40) Zveřejněno 12 09 89

(45) Vydáno 16 01 91

(75)
Autor vynálezu

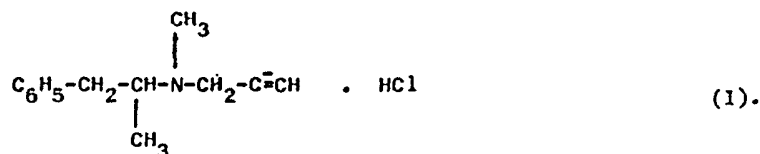
HÁJÍČEK JOSEF ing. CSc., PRAHA,
HRBATA JIŘÍ Pharm. Dr., OLOMOUC,
PIHERA PAVEL,
BRŮNOVÁ BOHUMILA ing. CSc., PRAHA,
FERENC MILAN RNDr., OLOMOUC,
KŘEPELKA JIŘÍ ing. CSc., PRAHA,
KVAPIL LUBOMÍR RNDr., DRAHANOVICE,
POSPÍŠIL JOSEF, OLOMOUC

(54)

Způsob výroby hydrochloridu selegilinu

(57) Hydrochlorid selegilinu, zvláště ve formě (R)-(-)-enantiomeru, je výsoce účinným anti-Parkinsonikem s nízkou toxicitou. Tato sůl se nově vyrábí tak, že se 1-fenyl-2-methylaminopropan nechá reagovat se směsí propargylbromidu a kalium-karbonátu v množství nejméně 1,1 ekvivalentu, v chloroformu, methyl-enchloridu, methanolu nebo dimethylformamidu, při teplotě +5 °C až teplota varu směsi, a potom s bhlorovodíkem v isopropylalkoholu.

Vynález se týká způsobu výroby hydrochloridu selegilinu vzorce I



Sůl vzorce I je známá a zvláště ve formě (R)-(-)-enantiomeru je selektivním MAO B inhibítorem, používá se při léčbě Parkinsonovy choroby.

Podle známého způsobu z literatury se selegilin vyrábí tak, (Britský patent č. 1031425, Rakouský patent č. 271437), že se metamfetamin zahřívá na 100 °C s dibrompropenem po dobu 7 h, a produkt reakce se působením vroucího roztoku hydroxidu draselného během 16 h dehydrobromuje a isomerisuje. Nevýhodou postupu je velká pracnost výroby a technologická náročnost. Podle jiného postupu (Neth. Appl. č. 6605956, Rakouský patent č. 251560) se methamfetamin a propargylaldehyd podrobí kondensaci a následné redukci hliníkovou amalgamou. V tomto případě je nevýhodou nutnost pracovat se silně dráždivým a nestálým eldehydem. Podle dalšího postupu (Rakouský patent č. 252901, Neth. Appl. č. 6695956) se methamfetamin podrobí reakci s acetylenem v přítomnosti formaldehydu a chloridu měďného v dioxanu za zvýšené teploty v průběhu 30 h. Nevýhodou je velká časová náročnost postupu a riziko spojené s použitím acetylenu. Podle dalšího postupu (Britský patent č. 1031425 a NSR Patent č. 1227447) se N-methylpropargylamin alkyluje 1-fenyl-2-chlorpropanem. V tomto případě nevýhoda postupu spočívá v nízkých výtěžcích a vysoké ceně výchozího aminu.

Podle dalšího postupu se selegilin vyrábí alkylací methamfetaminu propargylbromidem za vysokých teplot buď v toluenu (Neth. Appl. č. 6605956, US Patent č. 3496195, Britský patent č. 1031425 a Rakouský patent č. 271437), nebo v toluenu v přítomnosti lithi-um-amidu (Švýcarský patent č. 393306), nebo v dvojfázové směsi benzenu a vodného roztoku hydroxidu sodného při teplotě kolem 65 °C (Evropský patent č. 99302, Maďarský patent č. 35630). Společnou nevýhodou v těchto postupech je technologická náročnost spojená s prací za vysokých teplot, a zvláště termická nestálost - polymerisace propargylbromidu, zvláště v přítomnosti silných basí. Selegilin se převádí na sůl vzorce I působením chlorovodíku v ethanolu (Rakouský patent č. 271437) nebo ve směsi benzenu a ethanolu (Evropský patent č. 99302), nebo etheru (Fowler J. S.: J. Org. Chem. 42, 2637 (1977)).

Podstata způsobu výroby podle vynálezů spočívá v tom, že se 1-fenyl-2-methylamino-propan vzorce II



nechá reagovat se směsí propargylbromidu a kalium-karbonátu v množství minimálně 1,1 ekvivalentu, v inertním organickém rozpouštědle, v rozmezí teplot +5 °C až teplota varu reakční směsi, a potom s chlorovodíkem v isopropylalkoholu.

Při alkylaci se jako inertního org. rozpouštědla používá chlorovaného uhlovodíku, např. chloroformu nebo methylenchloridu nebo dichlorethanu, nebo nižšího alkoholu, jako je methanol nebo dimethylformamid.

Kalium-karbonát plní při reakci dvojí roli: Nejenom váže uvolňující se bromovodík, ale zároveň v kombinaci s inertním org. rozpouštědlem zvyšuje nukleofilitu sloučeniny vzorce II, a tím podstatně usnadňuje alkylaci. Jedinečnost kalium-karbonátu vyplývá z toho, že se stejným výsledkem není možno použít příbuzných solí, např. natrium-karbonátu nebo kalcium-karbonátu; stejně tak jako kombinaci např. s aromatickými uhlovodíky působí značné snížení výtěžku.

Při přípravě hydrochloridu má použití isopropylalkoholu tu výhodu, že krystalizace sloučeniny vzorce I probíhá s vysokou výtěžností, a rozpouštědlo má zároveň vysokou čistící schopnost. Pro krystalizaci je možno dále s přijatelným výsledkem použít i aceton.

Při alkylační reakci je možno použít se stejným výsledkem racemické sloučeniny vzorce II i obou jejích enantiomerů.

Zjistili jsme, že sloučeniny vzorce I je možno vyrábět s vysokou výtěžností a ve vysoké čistotě za mírných podmínek bez použití silných basí, které působí rozklad alkylačního činidla.

Následující příklady pouze ilustrují, avšak nikterak neomezuji obecnost způsobu výroby podle vynálezu.

Příklad 1

K rozkladu 20,0 g (0,108 mol) hydrochloridu(R)-(-)-desoxyfedrinu (II.HCl) v 70 ml vody se přidá za chlazení 24 ml 5N roztoku hydroxidu sodného a 80 ml chloroformu. Po protřepání se organická fáze oddělí a vodná fáze se extrahuje 10 ml chloroformu. Spojené chloroformové výtřeby se vysuší a zfiltrují do reakční nádoby s předloženou bezvodou potaší, (24,5 g; 1,65 ekvivalentu), a sušidlo se promyje 10 až 20 ml chloroformu. K heterogenní míchané směsi se přidá 10,2 ml (1,25 ekvivalentu) propargylbromidu (nejednou nebo během 5 minut). Směs se míchá celkem 3 h, přičemž zpočátku se podle potřeby chladí studenou vodou tak, aby teplota reakční směsi nepřestoupila 30 až 35 °C.

Po přidání benzenu (50 ml), chloroformu (10 ml) a vody (125 ml) a po promíchání se organická fáze oddělí, promyje vodou (2 x 50 ml) a extrahuje 2 x 6 až 7% kyselinou chlorovodíkovou (130 a 45 ml).

Spojené kyselé výtřeby se promyjí benzenem (30 ml), alkalizují se 30 ml koncentrovaného vodného amoniaku, a vyloučený olej se vyjme do benzenu nebo toluenu (100 a 30 ml). Spojené organické fáze se promyjí vodou (40 a 30 ml), vysuší se a odpaří se ve vakuu. Odparek se rozpustí v isopropylalkoholu (30 ml) a za chlazení a míchání se uvádí plyný chlorovodík do pH cca 3. Roztok se naočkuje a ponechá krystalovat nejprve 3 h při 20 °C a potom 5 h při +5 °C. Vyloučené krystaly se odsají, promyjí isopropylalkoholem (cca 10 ml), a eventuálně vysuší. Produkt se rozpustí ve 40 ml horkého isopropylalkoholu, přidá se 0,2 g karborafinu a po povaření se směs zfiltruje. Filtrát se zahustí na objem 35 až 40 ml, a krystalizace a izolace krystalů se provede za shora uvedených podmínek. Získá se 13,7 g, tj. 56,6 % hydrochloridu (R)-(-)-selegilinu (I) s t.t. 140,5 až 141,5 °C, specifickou otáčivostí (α_D^{20} -11,97° (c 6,5; voda), a čistotou 99,9 % podle HPLC.

Příklad 2

K roztoku 14,9 g (0,10 mol) (S)-(+)-desoxyfedrinu vzorce II v 85 ml methanolu se přidá 15,2 g (1,1 ekvivalentu) bezvodého uhlíčitánu draselného a za míchání při teplotě 5 °C se přikape během 5 minut 13,1 g (1,1 ekvivalentu) propargylbromidu. Směs se při téže teplotě míchá dále 24 h. K reakční směsi se potom přidá 150 ml toluenu nebo

benzenu a 125 ml vody. Po promíchání a oddělení fází se toluenová vrstva promyje 2x 75 ml vody, vysuší se síranem sodným a odpaří se na rotační vakuové odparce. Odparek se předestiluje ve vakuu vodní vývěvy; jímá se frakce vroucí v rozmezí 126 až 129 °C. Získá se 12,23 g base, která se převede na hydrochlorid pomocí chlorovodíku v isopropylalkoholu, postupem podle příkladu 1. Připraví se 11,5 g (51,4 %) hydrochloridu (S)-(+)-selegilinu (I) s t.t. 139,5 až 141 °C, specifickou otáčivostí ($\alpha_D^{21} + 11,95^\circ$ (c 6,3; voda) a čistotou 99,9 % dle HPLC.

Příklad 3

Postupem podle příkladu 2, s tím rozdílem, že se místo methanolu použije dimethylformamid a reakce se provádí při teplotě 30 °C po dobu 2,5 h, se připraví z (R)-(-)-desoxyfedrinu vzorce II hydrochlorid (R)-(-)-selegilinu vzorce I ve výtěžku 51,7 %; jeho vlastnosti jsou shodné se solí vzorce I z příkladu 1.

Příklad 4

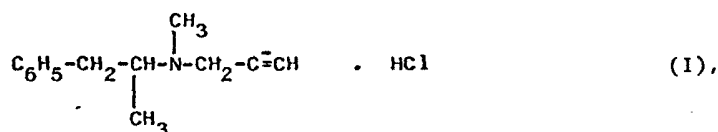
Postupem podle příkladu 1, s tím rozdílem, že se místo chloroformu použije methylchlorid a reakce s propargylbromidem se provede při teplotě varu směsi, se z hydrochloridu racemického desoxyfedrinu vzorce II.HCl připraví hydrochlorid (+)-selegilinu vzorce I ve výtěžku 52,6 %. Teplota tání leží v rozmezí 130 až 131,5 °C.

Příklad 5

Provedením reakce postupem podle příkladu 1 a zpracováním reakční směsi podle příkladu 2, s tím rozdílem, že se místo chloroformu použije dichlorethanu nebo ethanolu, se připraví z (R)-(-)-desoxyfedrinu (II) hydrochlorid (R)-(-)-selegilinu (I) ve výtěžku 47,8, resp. 49,2 %, jehož vlastnosti jsou plně srovnatelné se solí vzorce I z příkladu 1.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby hydrochloridu selegilinu vzorce I



vyznačující se tím, že se 1-fenyl-2-methylaminopropan vzorce II



nechá reagovat se směsí propargylbromidu a kalium-karbonátu v množství minimálně 1,1 ekvivalentu, v inertním organickém rozpouštědle, v rozmezí teplot +5 °C až teplota varu reakční směsi, a potom s chlorovodíkem v isopropylalkoholu.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako inertního organického rozpouštědla používá chlorovaného uhlovodíku, například chloroformu nebo methylenchloridu nebo dichlorethanu, nebo nižšího alkoholu, jako je ethanol nebo methanol, nebo dimethylformamidu.