

(19) DANMARK



(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **146178 B**



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Patentansøgning nr.: 5708/81

(51) Int.Cl.³: **C 07 C 87/127**

(22) Indleveringsdag: 22 dec 1981

(24) Løbedag: 02 jun 1977

(41) Alm. tilgængelig: 22 dec 1981

(44) Fremlagt: 18 jul 1983

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stamansøgning nr.: 2446/77

(30) Prioritet: 03 jun 1976 BE 842528

(71) Ansøger: *SANOFI; Paris, FR.

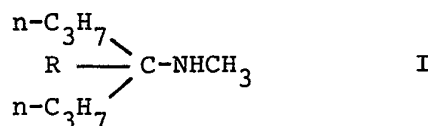
(72) Opfinder: Charles *Pigero; FR, Pierre *Eymard; FR, Jean-Claude *Vernieres; FR, Madeleine *Broll; FR.

(74) Fuldmægtig: Dansk Patent Kontor ApS

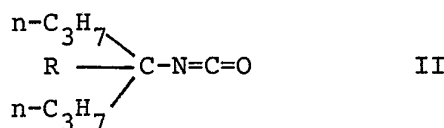
(54) **Analogifremgangsmåde til fremstilling af methyl-
aminderivater eller farmaceutisk acceptable syre-
additionssalte deraf**

LN 146178 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangs-
måde til fremstilling af hidtil ukendte farmakologisk virk-
somme methylaminderivater med den almene formel



- 5 hvori R betyder n-propyl, isopropyl, isobutyl eller allyl,
eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf,
hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at et isocyanat
med formlen



- 10 hvori R har den ovenfor angivne betydning, reduceres med
lithiumaluminiumhydrid i et vandfrit, indifferent opløs-
ningsmiddel til dannelse af det ønskede methylaminderivat,
som derpå eventuelt omsættes med en organisk eller uorga-
nisk syre til dannelse af et farmaceutisk acceptabelt sy-
15 readditionssalt deraf.

- De farmaceutisk acceptable syreadditionssalte af forbindel-
serne med formlen I er syreadditionssalte fremstillet med
en uorganisk syre, f.eks. saltsyre, eller med en organisk
syre, hvori den frie carboxylgruppe er knyttet til en mæt-
20 tet eller umættet alifatisk gruppe eller en aromatisk
gruppe eller en aralkylgruppe, som eventuelt kan indeholde
en yderligere carboxylgruppe, f.eks. fumarsyre.

- Som beskrevet i ansøgerens DK-patentansøgning nr. 2446/77
kan forbindelserne med formlen I og deres farmaceutisk accep-
25 table syreadditionssalte anvendes ved behandling af Parkin-
sons sygdom og til korrektion af ekstrapyramidale forstyr-
relser, som er fremkaldt af neuroleptika. Virkningen af de
omhandlede forbindelser er endvidere i nævnte ansøgning sam-

menlignet med virkningen af nærtbeslægtede forbindelser kendt fra GB-patentskrift nr. 1.467.739, og med amantadin. Disse sammenligningsforsøg viser en uventet fordelagtig virkning for forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen

- 5 Reduktionen af et isocyanat med formlen II gennemføres i et indifferent og vandfrit opløsningsmiddel, f.eks. ethyl-ether.

Udgangsforbindelserne med formlen II er kendte forbindelser, som tilligemed deres fremstilling er beskrevet i britisk
10 patentskrift nr. 1.467.739.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen illustreres nærmere i de følgende eksempler.

Eksempel 1

Fremstilling af N-methyl-1,1-di-n-propyl-n-butylamin, hydro-
15 chlorid

a) N-Methyl-1,1-di-n-propyl-n-butylamin

Til en suspension af 1,9 g (0,05 mol) lithiumaluminiumhydrid i 60 ml vandfri svovlsyre-ether sættes en opløsning af 3,66 g (0,02 mol) 1,1-di-n-propyl-n-butylisocyanat i 20 ml tør ether.

- 20 Tilsætningen gennemføres i løbet af 30 minutter ved stuetemperatur, hvorefter reaktionsblandingen opvarmes under tilbagesvaling i 3 timer. Efter hydrolyse, først med ether mættet med vand og derpå med vand, isoleres den organiske fraktion. Den organiske fase tørres over magnesiumsulfat og
25 destilleres under formindsket tryk.

På denne måde fås 3,2 g N-methyl-1,1-di-n-propyl-n-butylamin i form af en farveløs væske.

Kp.: 84°C under 13 mm Hg. Udbytte: 94%.

b) N-Methyl-1,1-di-n-propyl-n-butylamin, hydrochlorid

- 30 Ved at boble tør hydrogenchloridgas gennem en etheropløs-

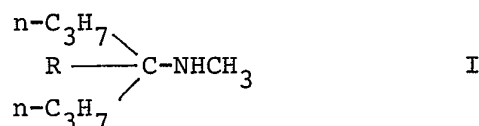
- ning af den ovenfor under a) fremstillede amin udfældes
- 5 N-methyl-1,1-di-n-propyl-n-butylamin, hydrochlorid i form af farveløse krystaller med smp. 133-134°C. Udbytte: 90%

Under anvendelse af den ovenfor beskrevne fremgangsmåde og tilsvarende udgangsforbindelser fremstilles nedenstående forbindelser:

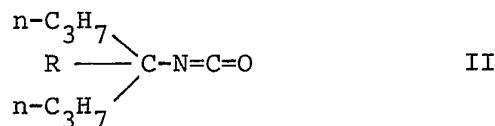
10	<u>Forbindelser</u>	<u>Smeltepunkt °C</u>
	N-Methyl-1-n-propyl-1-isopropyl-n-butylamin, hydrochlorid (udbytte: 80%)	144-145
15	N-Methyl-1-n-propyl-1-isobutyl-n-butylamin, hydrochlorid	139

P A T E N T K R A V.

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af methylamin-derivater med den almene formel



- 20 hvori R betyder n-propyl, isopropyl, isobutyl eller allyl, eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, k e n d e t e g n e t ved, at et isocyanat med formlen



- 25 hvori R har den ovenfor angivne betydning, reduceres med lithiumaluminiumhydrid i et vandfrit, indifferent opløsningsmiddel til dannelsen af det ønskede methylaminderivat, som derpå eventuelt omsættes med en organisk eller uorganisk syre til dannelsen af et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf.

2. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e -
t e g n e t ved, at man fremstiller N-methyl-1,1-di-n-
propyl-n-butylamin eller et farmaceutisk acceptabelt sy-
readditionssalt deraf.

Fremdragne publikationer:
