NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO (11) **170149** (13) **B**

(51) Int Cl[5] C 07 C 217/60, 213/00

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr 901454
(22) Inng. dag 30.03.90
(24) Løpedag 30.03.90
(41) Alm. tilgj. 01.10.90
(44) Utlegningsdato 09.06.92

(86) Int. inng. dag og søknadsnummer
(85) Videreføringsdag
(30) Prioritet 31.03.89, IT, 19959/89

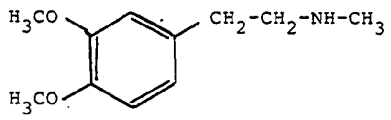
(71) Patentsøker Alfa Chemicals Italiana SrL, Galleria Cavour, 4, I-40124 Bologna, IT
(72) Oppfinner Vincenzo Cannata, Pontecchio Marconi, IT
Giancarlo Tamerlani, Pontecchio Marconi, IT
Graziano Zagnoni, Vergato, IT
(74) Fullmektig AS Bergen Patentkontor, Bergen

(54) Benevnelse **Fremgangsmåte til fremstilling av N-metyl-3,4-dimetoksyfenyletylamin**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag

Ved en fremgangsmåte til fremstilling av N-metyl-3,4-dimetoksyfenyletylamin med formelen



I

som er et mellomprodukt ved fremstilling av legemidlet verapamil, dannes ved hjelp av en Darzen-kondensasjon av 3,4-dimetoksybenzaldehyd en epoksiester, som ved alkalisk hydrolyse og etterfølgende dekarboksylering gir 3,4-dimetoksyfenylacetaldehyd. Av dette aldehyd dannes aminet med formelen I ved omsetning med monometylamin etterfulgt av reduksjon med natriumborhydrid.

N-metyl-3,4-dimetoksyfenyletylamin, også kjent under navnet N-metylomoveratrylamin, er et mellomprodukt som er anvendelig ved fremstillingen av et legemiddel som har koronarodilatorakivitet, internasjonalt kjent som verapamil (INN), beskrevet i US-patentskrift 3.261.859.

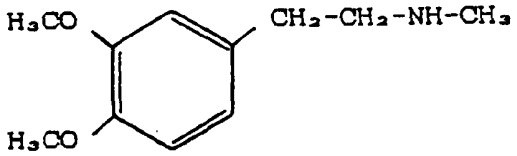
Fremstillingen av N-metylomoveratrylamin er beskrevet både i patentpublikajoner, så som den ikke granskede japanske publikasjon JP 77036606, den tyske publikasjon DE 3338681 samt den europeiske publikasjon EP 0233766, samt i vitenskaplige publikasjoner, f.eks. J. Med. Chem., Vol. 16, (6), 1973, p 630-3, i J. Org. Chem., Vol. 104, (3), 1982, p. 877-9 samt i J. Org. Chem., Vol. 52., (7), 1987, p. 1309-15.

Ifølge den japanske publikasjon oppnås N-metylomoveratrylaminet ved reduksjon av det tilsvarende amid ved hjelp av en blanding fremstilt av en organsisk syre og natriumborhydrid.

Ifølge den tyske publikasjon hydrogeneres veratrylcyanid katalytisk under anvendelse av en nikkelkatalysator i nærvær av et høyt molart overskudd (10:1) av metylamin.

Ifølge den europeiske publikasjon EP 0233762 oppnås N-metylomoveratrylamidet ved acylering av omoveratrylamin med metylklorformiat og deretter reduksjon av den derved oppnådde forbindelse ved hjelp av et molart overskudd av litiumaluminiumhydrid i vannfritt tetrahydrofuran.

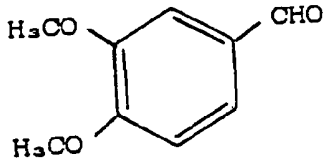
Ifølge den foreliggende oppfinnelse er det frembrakt en fremgangsmåte til fremstilling av N-metyl-3,4-dimetoksyfenyl-etylamin med formelen



I

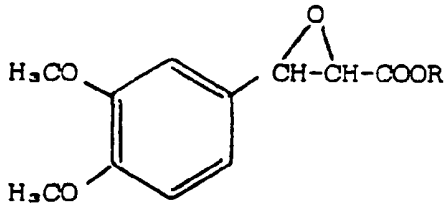
også kjent som N-metylomoveratrylamin,

som kjennetegnes ved at 3,4-dimetoksybenzaldehyd med formelen



II

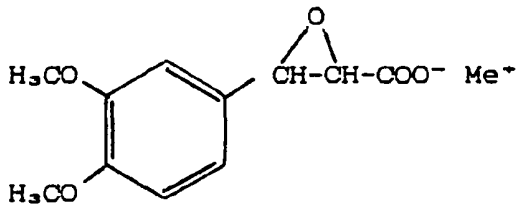
også kjent som veratraldehyd, underkastes Darzens-kondensasjon ved hjelp av en alkylester av en -halogeneddiksyre i nærvær av et alkoholat av et alkalimetall eller av natriumamid eller natriumhydrid, tilдannelse av - epoksyester med formelen



III

hvor R er et uforgrenet eller forgrenet alkyladikal med 1-6 karbonatomer,

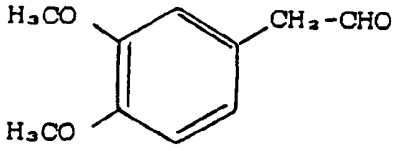
som ved alkalisk hydrolyse danner alkalisaltet av epoksisyren med formelen



IV

hvor Me^+ er et kation av et alkalimetall, fortrinnsvis natrium eller kalium,

som ved dekarboksylering danner 3,4-dimetoksy-benzenacetaldehyd med formelen

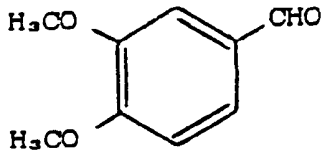


V

som ved behandling først med monometylamin og deretter med natriumborhydrid danner N-metyl-3,4-dimetoksyfenyletylaminet med formelen I.

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen utføres fortrinnsvis uten isolering og karakterisering av de forskjellige mellomprodukter med de ovenforangitte formler. Men dersom det er ønskelig kan de forskjellige trinn i fremgangsmåten også utføres ett for ett ved isolering og karakterisering av vedkommende mellomprodukter.

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen består i å omsette ett mol 3,4-dimetoksybenzaldehyd med formelen



II

med fra 1 til 4 mol av en - halogenester med formelen

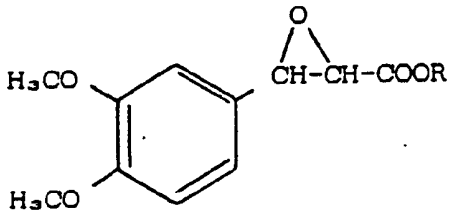
$$X\text{-}CH_2\text{-}COOR \qquad VI$$

hvor X et halogenatom, fortrinnsvis et kloratom, og R er et uforgrenet eller forgrenet alkylradikal med 1-6 karbonatomer, fortrinnsvis metyl, etyl eller 2-butyl, i nærvær av fra 1 til 4 mol av en base valgt blant et alkoholat av et alkalimetall med formelen

$$R_1O^- \ Me^+ \qquad VII$$

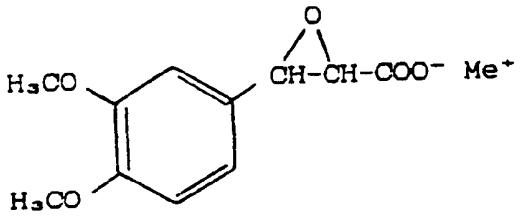
hvor Me^+ er kationet av et alkalimetall, fortrinnsvis natrium eller kalium, og R_1 er et uforgrenet eller forgrenet alkylradikal med 1-6 karbonatomer, eller natriumamid eller natriumhydrid. Natriummetoksid, kalium-tert-butoksid, natrium-2-butoksid, kalium-2-butoksid og kalium-n-propoksid er de baser som fortrinnsvis anvendes. Reaksjonen foregår i et tidsrom på mellom 1 og 6 timer ved en temperatur på mellom 0°C og 40°C. Reaksjonen kan foregå med eller uten løsningsmidler. De aromatiske hydrokarboner, fortrinnsvis toluen, og de uforgrenete eller forgrenete alkoholer som inneholder fra 1 til 6 karbonatomer, fortrinnsvis 2-butanol, eller blandinger derav har vist seg å være egnet til løsningsmidler.

Glycidylesteren med formelen



III

som dannes under reaksjonen og hvor R har den ovenfor angitte betydning, isoleres vanligvis ikke, men den omdannes til alkalisaltet av epoksisyren med formelen

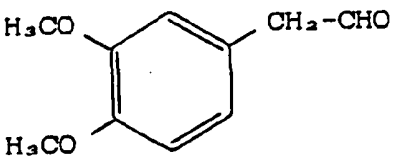


IV

hvor Me^+ er et kation av et alkalimetall, fortrinnsvis natrium eller kalium,

via en alkalisk hydrolyse som utføres ved behandling av løsningen som inneholder epoksiesteren med formelen III med en vandig løsning av natrium- eller kaliumhydroksid i et tidsrom på mellom 6 og 24 timer ved en temperatur på mellom 10°C og 40°C.

Saltet av epoksiesteren med formelen IV dekarboksileres deretter i surt medium, fortrinnsvis i nærvær av monokaliumfosfat, ved en temperatur på mellom 10°C og 40°C i et tidsrom på mellom 1 og 8 timer. Derved oppnås 3,4-dimetoksbenzenacetaldehydet med formelen



V

som ved reaksjon med fra 1 til 6 mol av en vandig løsning av monometylamin ved en temperatur på mellom -10°C og 40°C i et tidsrom på mellom 1 og 6 timer og etterfølgende behandling med

fra 0,5 til 1 mol natriumborhydrid ved en temperatur på mellom -10°C og 80°C i et tidsrom på mellom 2 og 8 timer danner N-metyl-3,4-dimetoksyfenyletylamin med formelen I.

Det derved oppnådde råprodukt kan renses enten ved destillasjon under vakuum eller ved krysstallisasjon av hydrokloridet som oppnås ved å løse produktet i et egnet løsningsmiddel eller en egnet løsningsmiddelsblanding og behandling av løsningen med gassformet saltsyre.

Oppfinnelsen vil bli nærmere belyst i de etterfølgende eksempler.

Eksempel 1.

N-metyl-3,4-dimetoksyfenyletylamin

948,4 ml. av en 14,57% vekt/volum løsning av natrium-2-butoksid (1,23 mol) i 2-butylalkohol ble under omrøring i løpet av ca. 1 time helt i en løsning av 166,2 g (1 mol) 3,4-dimetoksybenzaldehyd i 205 ml (1,44 mol) 2-butylkloracetat mens temperaturen ble holdt mellom 15°C og 20°C. Reaksjonsblandingen ble holdt på romtemperatur under omrøring i ytterligere én time, og deretter ble den i løpet av ca. 2 timer tilsatt til en løsning som innholdt 93 g 90% kaliumhydroksid (1,49 mol) i 130 ml vann mens temperaturen ble holdt på mellom 15°C og 20°C. Reaksjonsblandingen ble under omrøring holdt på denne temperatur i 3 timer, hvoretter den ble hensatt i 12 timer ved romtemperatur og til slutt avkjølt til 10°C og filtrert. Faststoffet ble vasket med 150 ml 2-butylalkohol og deretter med 300 ml metylenklorid, og deretter ble det porsjonsvis tilsatt til en blanding fremstilt av 500 ml vann, 500 ml metylenklorid og 140 g monokaliumfosfat mens reaksjonsblandingen ble omrørt i ca. 2 timer ved romtemperatur. De to sjikt ble deretter atskilt. Den vandige fase ble ekstrahert to ganger med 50 ml metylenklorid, og deretter ble den kastet, mens de organiske sjikt ble oppsamlet, vasket med 100 ml vann og dryppet under kraftig omrøring på 296 ml av en 33,1 % vekt/volum vandig løsning av monometylamin (3,15 mol), mens temperaturen ble holdt på ca. -5°C i ca. 2 timer. Sjiktene ble atskilt etter tilsetning av 4 g natriumklorid, det vandige sjikt ble ekstrahert 3 ganger med 50 ml metylenklorid, og deretter ble det kastet, mens det organiske sjikt ble oppsamlet og tilsatt 500 ml etylalkohol.

I løpet av ca. 1 time ble det til blandingen tilsatt en løsning som inneholdt 18,90 g (0,50 mol) natriumborhydrid i 188 ml vann som inneholdt to dråper av en 15% vekt/volum vandig løsning av natriumhydroksid, mens temperaturen ble holdt på mellom 0°C og 5°C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i ytterligere to timer ved en temperatur på mellom 0°C og 10°C, hvoretter den ble tilsatt 100ml av en 30% vekt/volum vandig løsning av natriumhydroksid og 500ml vann. Sjiktene ble atskilt. Det vandige sjikt ble ekstrahert 3 ganger ved 100 ml metylenklorid og ble deretter kastet, mens de organiske sjikt ble oppsamlet, vasket med 250 ml vann og deretter tilsatt først 700 ml vann og deretter 114 ml av en 86% vekt/volum svolvelsyre. Sjiktene ble atskilt. Det organiske sjikt ble ekstrahert to ganger med 100 ml vann og deretter kastet, mens det organiske sjikt ble oppsamlet, vasket med 600 ml toluen og 220 ml av en 30% vekt/volum vandig løsning av natriumhydroksid. Sjiktene ble atskilt, og det vandige sjikt ble ekstrahert tre ganger med 100 ml toluen og deretter kastet, mens de organiske sjikt ble oppsamlet, tørket på vannfritt natriumssulfat og avdampet under vakuum, hvorvidt det ble oppnådd 173,5 g råprodukt.

Råproduktet ble renset ved destillasjon under vakuum, hvorved den porsjon som destillerte mellom 122°C og 127°C ved et trykk på ca. 2 mm Hg. ble oppsamlet. 149,4 g rent produkt som hadde en væskekromatografi-renhet på 98% ble oppnådd i et utbytte på 76,5%, regnet av 3,4-dimetoksybenzaldehyd-utgangsmaterialet.

Eksempel 2.

N-metyl-3,4-dimetoksyfenyletylamin-hydroklorid.

910 ml av en 15,15% vekt/volum løsning av kalium-2-butoksid (1,23 mol) i 2-butylalkohol ble under omrøring i løpet av ca. 2 timer tilsatt til en løsning som inneholdt 166,2 g (1 mol) 3,4-dimetoksybenzaldehyd i 210 ml (1,48 mol) 2-butylkloracetat, mens temperaturen ble holdt på ca. 15°C. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i ytterligere 30 minutter, og deretter ble det i løpet av 45 minutter tilsatt til den 50 ml vann og i løpet av 90 minutter en løsning som innholdt 92 g 85% kaliumhydroksid i 75 ml vann, mens temperaturen ble holdt på ca. 20°C. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved ca. 20°C i 15 timer, og deretter ble den filtrert. Faststoffet ble porsjonsvis og under omrøring i 1 time tilsatt til en blanding fremstilt av 500 ml toluen, 500 ml vann, 67,8 g 85% kaliumhydroksid og 70 ml 85 %

vekt-prosentig fosforsyre mens temperaturen ble holdt på ca. 20°C, og omrøringen fortsatte ved denne temperatur i ytterligere 2½ time.

Sjiktene ble atskilt, og 175 ml av en 40% vekt/volum vandig løsning av monometylamin (2,25 mol) ble tilsatt under omrøring i løpet av ca. 1 time til det organiske sjikt mens temperaturen ble holdt på ca. 10°C. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved denne temperatur i ytterligere 1½ time, hvoretter den ble avkjølt til ca. 5°C og tilsatt 150 ml metanol, ytterligere avkjølt til -5°C og i løpet av ca. 1 time tilsatt en vandig løsning inneholdende 18,90 g (0,50 mol) natriumborhydrid i 39 ml vann som inneholdt 2 dråper av en 30% vekt/volum vandig løsning av natriumhydroksid. Reaksjonsblandingen ble omrørt i ytterligere 1 time ved -5°C, hvoretter temperaturen ble brakt på 25°C i løpet av 1 time. Reaksjonsblandingen ble holdt på denne temperatur i 1 time, ved 40°C i 1 time, 50°C i 1 time og ved 68°C i ytterligere 1 time. Deretter ble 250 ml vann tilsatt til reaksjonsblandingen, og sjiktene ble atskilt. Det vandige sjikt ble ekstrahert 2 ganger med 60 ml toluen og deretter kastet, mens de organiske sjikt ble oppsamlet og tilsatt 250 ml vann og 100 ml 32% vekt/volum vandig saltsyre. Sjiktene ble atskilt etter 30 minutter. Det organiske sjikt ble kastet, mens det vandige sjikt ble konsentrert under vakuum inntil nærværende metanol var fjernet, hvoretter det ble vasket 2 ganger med 100 ml metylenklorid, igjen satt under vakuum for å fjerne sporene av det organiske løsningsmiddel og til slutt tilsatt 140 ml toluen og 100 ml av en 30% vekt/volum vandig løsning av natriumhydroksid. De to sjikt ble atskilt. Det vandige sjikt ble ekstrahert 2 ganger med 80 ml toluen og deretter kastet. Toluensjiktene ble inndampet under vakuum, hvorved det ble oppnådd en rest som ble løst i en blanding fremstilt av 480 ml aceton og 24 ml vann. Gassformet saltsyre ble tilsatt inntil sur pH til den resulterende løsning, som deretter ble avkjølt under omrøring til 5°C i løpet av 1 time, og den resterende suspensjon ble filtrert. Faststoffet på filteret ble vasket med aceton og tørket i ovn under vakuum.

159 g N-metyl-3,4-dimetoksyfenyletylamin-hydroklorid ble oppnådd i et utbytte på 69%, regnet av 3,4-dimetoksybenzaldhyd-utgangsmaterialet.

Eksempel 3.

N-metyl-3,4-dimetoksyfenyletylamin-hydroklorid.

Forbindelsen ble fremstilt under samme betingelser og med samme mengder som angitt i eksempel 2, men under anvendelse 1,1,1-trikloretan som løsningsmiddel istedenfor toluen.

152 g forbindelse ble oppnådd i et utbytte på 66%, regnet av 3,4-dimetoksybenzaldehyd utgangsmateriale.

Eksempel 4.

N-metyl-3,4-dimetoksyfenyletylamin-hydroklorid.

948,4 ml av en 14,57% vekt/volum løsning av kalium-2-butoksid (1,23 mol) i 2-butylalkohol ble under omrøring tilsatt i løpet av 1½ time til en løsning av 166,2 g (1 mol) 3,4-dimetoksybenzaldehyd i 205 ml (1,44 mol) 2-butylkloracetat mens temperaturen ble holdt på mellom 15°C og 20°C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i ytterligere 1 time ved romtemperatur og ble deretter i løpet av ca. 2 timer tilsatt til en løsning inneholdende 93 g 90% kaliumhydroksid (1,49 mol) i 130 ml vann mens temperaturen ble holdt på mellom 15°C og 20°C. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 15 timer og ble deretter i løpet av ca. 1 time tilsatt til en blanding fremstilt av 780 ml vann, 109,2 ml 85% fosforsyre, 99,84 g 90% kaliumhydroksid og 100 ml toluen, hvoretter reaksjonsblandingen ble omrørt ved ca. 20°C i ytterligere 1 time. Deretter ble sjiktene atskilt. Det vandige sjikt ble ekstrahert med 50 ml toluen og deretter kastet, mens de organiske sjikt ble oppsamlet, vasket med 100 ml av en 10% vekt/volum vandig løsning av vannfritt natriumsulfat og under omrøring tilsatt til 300 ml av en 33,1% vekt/volum vandig løsning av monometylamin (3,19 mol) mens temperaturen ble holdt på mellom 10°C og 15°C.

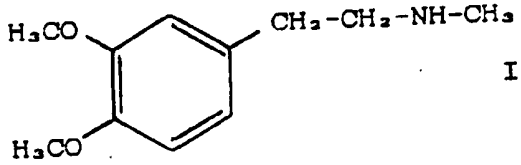
Reaksjonsblandingen ble holdt under disse betingelser i 1 time, hvoretter den ble avkjølt til 0°C i løpet av 1 time og tilsatt en vandig løsning inneholdende 18,90 g (0,5 mol) natriumborhydrid i 39 ml vann som ble gjort alkalisk med 2 dråper av en 30% vekt/volum vandig løsning av natriumhydroksid. Reaksjonsblandingen ble holdt 1 time ved 0°C under omrøring, og deretter ble den langsomt oppvarmet til en temperatur på ca. 78°C. En 32% vekt/volum vandig løsning av saltsyre ble tilsatt til reaksjonsblandingen, som var avkjølt til romtemperatur, inntil pH 2, og deretter ble sjiktene atskilt.

Det organiske sjikt ble kastet, mens den vandige fase ble vasket 2 ganger med 100 ml metylenklorid, hvoretter den ble tilsatt 250 ml toluen og brakt på alkalisk pH ved tilsetning av 100 ml av en 30% vekt/volum vandig løsning av natriumhydroksid.

Sjiktene ble atskilt. Det vandige sjikt ble ekstrahert 2 ganger med 100 ml toluen og deretter kastet, mens toluenløsningen ble oppsamlet og inndampet under vakuum, hvorved det ble oppnådd en rest som ble løst i en blanding av 480 ml aceton og 24 ml vann, hvor gjennom gassholdig saltsyre ble boblet inntil sur pH. Suspensjonen ble etter 1 time avkjøling til 5°C under omrøring filtrert, og det oppnådde faststoff ble vasket med aceton og tørket i ovn under vakuum. 145,5 g ren forbindelse ble oppnådd i et utbytte på 63% regnet av 3,4-dimetoksybenzakldehyd-utgangs-materialet.

P A T E N T K R A V.

1. Fremgangsmåte til fremstilling av N-metyl-3,4-dimetoksy-fenyl-etylamin med formelen

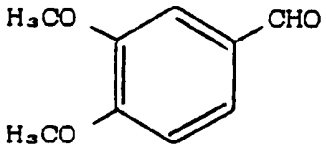


I

I

k a r a k t e r i s e r t v e d

a) at 3,4-dimetoksybenzaldehyd med formelen



II

omsettes med en -halogenester med formelen

$$X\text{-}CH_2\text{-}COOR \qquad VI$$

hvor X er et halogenatom og R er et uforgrenet eller forgrenet alkylradikal med 1 - 6 karbonatomer,

i nærvær av et alkalimetall alkoholat med formelen

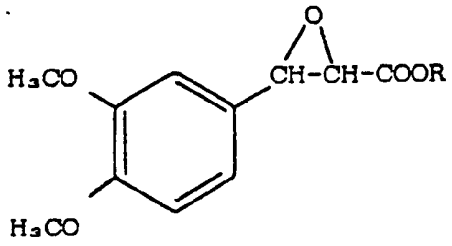
$$R_1O^- \ Me^+ \qquad VII$$

hvor Me^+ er kationet av et alkalimetall, R_1 er et uforgrenet eller forgrenet alkylradikal med 1 - 6 karbonatomer, eller natriumamid eller natriumhydrid,

eventuelt i nærvær av et løsningsmiddel valgt blant et aromatisk hydrokarbon og en uforgrenet eller forgrenet alkohol med 1 - 6 karboner, eller blandinger derav,

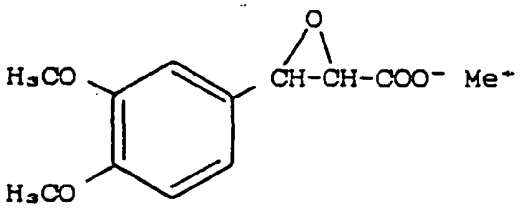
i et tidsrom på mellom 1 og 6 timer ved en temperatur på mellom 0°C og 40°C,

b) at den resulterende glycidylester med formelen



III

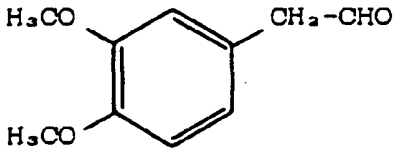
hvor R har den ovenfor angitte betydning, underkastes alkalisk hydrolyse ved en temperatur på mellom 10°C og 40°C i et tidsrom på mellom 6 og 24 timer, til dannelse av et alkalisalt av epoksisyren med formelen



IV

hvor Me^+ har den ovenfor angitte betydning,

c) at forbindelsen med formelen IV dekarboksyleres under sure betingelser ved en temperatur på mellom 10°C og 40°C i et tidsrom på mellom 1 time og 8 timer, til dannelse av 3,4-dimetoksybenzenacetaldehyd med formelen



V

samt,

d) at aldehydet med formelen V behandles først med monometylamin ved en temperatur på mellom -10°C og 40°C i et tidsrom på mellom 1 time og 6 timer, og deretter med natriumhydrid ved en temperatur på mellom -10°C og 80°C i et tidsrom på mellom 2 timer og 8 timer, til dannelse av N-metyl-3,4-dimetoksyfenyletylaminet med formelen I.

2. Fremgangsmåte i samsvar med krav 1, k a r a k t e r - i s e r t v e d at det for hvert mol 3,4-dimetoksybenzaldehyd anvendes fra 1 til 4 mol av en - halogenester med formelen VI og fra 1 til 4 mol av en base valgt blant et alkalisk alkoholat med formel VII, natriumamid og natriumhydrid.

3. Fremgangsmåte i samsvar med krav 1, k a r a k t e r - i s e r t v e d at det som - halogenester med formelen VI anvendes metylkloracetat, etylkloracetat eller 2-butylkloracetat.

4. Fremgangsmåte i samsvar med krav 1, k a r a k t e r - i s e r t v e d at det som alkoholat med formelen VII anvendes natriummetoksid, kalium-2-butoksid, natrium-2-butoksid, kalium-tert-butoksid eller kalium-n-propoksid.

5. Fremgangsmåte i samsvar med krav 1, k a r a k t e r - i s e r t v e d at løsningsmidlet som anvendes for å oppnå glycidylesteren med formelen III er 2-butanol.

6. Fremgangsmåte i samsvar med krav 1, k a r a k t e r - i s e r t v e d at dekarboksileringen utføres i nærvær av monokaliumfosfat.

7. Fremgangsmåte i samsvar med krav 1, k a r a k t e r - i s e r t v e d at det anvendes fra 1 til 6 molekvialenter monoetylamin i vandig løsning.