



УКРАЇНА

(19) UA (11) 39938 (13) C2

(51) 7 C07C211/62

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ L-ІЗОМЕРНИХ ПОХІДНИХ ПРОПАРГІЛАМОНІЙ ХЛОРИДУ

(21) 94129143

(22) 08.12.1994

(24) 16.07.2001

(31) 3342/94

(32) 22.11.1994

(33) HU

(46) 16.07.2001, Бюл. № 6, 2001 р.

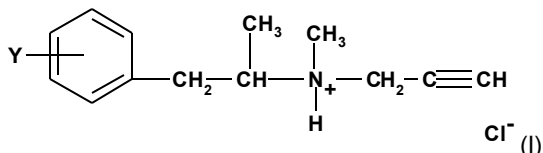
(72) Жужанна Надь, HU, Тамас Каллаї, HU, Марія Сіладі, HU, Тібор Монтаї, HU

(73) ХІНОІН ДЬОДЬСЕР ЕШ ВЕДЬЄСЕТІ ТЕРМЕ-КЕК ДЬЯРАТ, HU

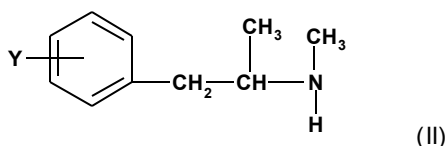
(56) 1. EP, патент, 0186 680, 1985.

2. EP, патент, 0 099 302, 1983.

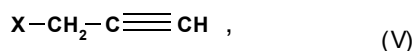
(57) 1. Способ получения L-изомерных производных пропаргилламмоний хлорида общей формулы (I):



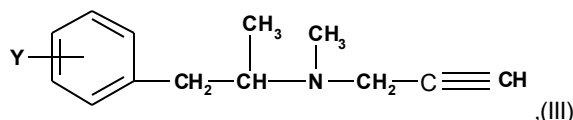
путем разложения D-тартрата L-изомерного амина общей формулы (II):



и взаимодействия полученного L-изомерного амина общей формулы (II) с галогенпроизводным общей формулы (V):

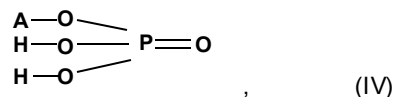


где X представляет собой атом галогена, в присутствии основания с последующим взаимодействием полученного таким образом L-изомера общей формулы (III):

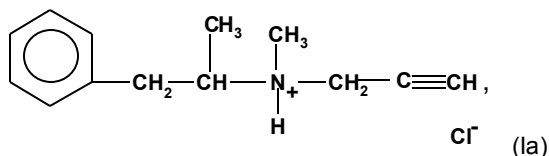


где Y представляет собой атом водорода или фтора, с хлористым водородом в органическом растворителе, **отличающийся** тем, что выделение амина в форме основания из D-тартрата L-изомерного амина общей формулы (II) производят в водной суспензии в присутствии гидроокиси аммония или основной соли щелочного металла и/или аммониевой соли, дальнейшее взаимодействие амина с 1-1,5 моль-эквивалентами галогенпроизводного общей формулы (V) осуществляют при температуре от 0 до 50°C в буферной системе с pH=8-12, непосредственно образующейся в процессе выделения основания, после отделения водного слоя производят экстрагирование органического слоя, содержащего смесь L-изомерных аминов общих формул (II) и (III), водой, смесью гидроокиси аммония с водой и/или водным раствором фосфатной соли с pH=5,5-7,5, растворение L-изомерного амина общей формулы (II) или его солей в водном слое, селективное отделение соединений от L-изомерного амина общей формулы (III) и превращение его после перегонки в L-изомерную соль общей формулы (I).

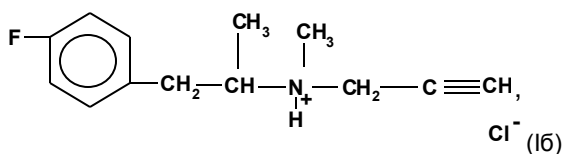
2. Способ по п.1, **отличающийся** тем, что в качестве фосфатной соли используют однозамещенную соль орто-фосфорной кислоты общей формулы (IV):

где ион A⁺ представляет собой ион натрия, калия или аммония.3. Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что в качестве органического растворителя используют ацетон или изопропанол.

Настоящее изобретение направлено на разработку безопасного для окружающей среды способа получения 1-N-метил-N-(2-фенил-1-метил)-этил-N-пропаргиламин-гидрохлорида общей формулой (Ia):

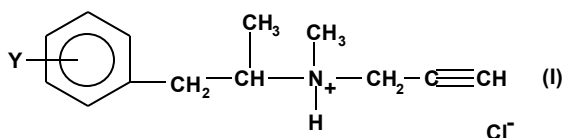


далее именуемого "Селегилин-HCl", и 1-N-метил-N-(2-(4-фтор-фенил)-1-метил)-этил-N-пропаргиламин-гидрохлорида общей формулой (Ib):



далее именуемого "n-фтор-Селегилин-HCl", с хорошим выходом и в свободной от посторонних примесей форме.

Ссылки на способы получения производных пропаргиламина общей формулой (I) неоднократно встречаются в технической литературе. Часть известных способов следует реакционной схеме, которая существенно отличается от предлагаемой в настоящей спецификации. Исходные вещества других известных способов соответствуют реагентам, используемым в данной работе.



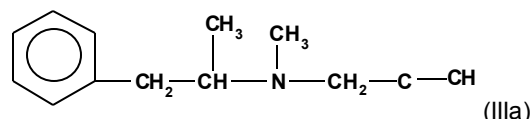
Синтез соединения, строение которого отвечает формуле (Ia), не обладающего, однако, оптической активностью, описан в спецификации Венгерского патента № 151,090. Рацемическую форму соединения, описываемого формулой (Ia), получают несколькими способами. В соответствии с примерами 1 и 2 вышеназванной патентной спецификации, 1,3-дибромпропен добавляют к N-(2-фенил-1-метил)-этил-N-метиламину и нагревают реакционную смесь, при 100°C в течение 7 часов. На первой стадии реакции получают N-(2-фенил-1-метил)-этил-N-метил-N-(2-бромпропенил)-амин, который после выделения обрабатывают щелочью.

После перегонки получают N-метил-N-(2-фенил-1-метил)-этил-N-пропаргиламин с выходом 20% по отношению к исходному амину и 40% по отношению к используемому в реакции 1,3-дибромпропену. В соответствии с примером 7 той же патентной спецификации, N-метил-N-(2-фенил-1-метил)-этиламин взаимодействует с пропаргилальдегидом в спиртовой среде в присутствии металлического алюминия. После добавления к реакционной смеси щелочи получают требуемое производное N-пропаргиламина с выходом 48,6%.

Другой известный способ описан там же в примере 11. Под давлением проводят реакцию конденсации между 2-фенил-1-метил-этилхлоридом и N-метил-N-пропаргиламином. Реакционную смесь обрабатывают щелочью и получают требуемый продукт с выходом 35%.

В примере 5 спецификации Венгерского патента № 151,090 описан способ, аналогичный предлагаемому нами, в части используемых исходных материалов, к 0,2 моль N-метил-N-(2-фенил-1-метил)-этиламина добавляют 0,1 моль пропаргил-бромид и нагревают реакционную смесь при 100°C в течение 2 часов. Половинное количество используемого исходного амина расходуется на связывание образующегося в результате реакции бромистого водорода. Хотя выход реакции по отношению к пропаргил-бромиду составляет 85% рацемического продукта, этот способ в целом не является подходящим с практической точки зрения, как отмечается на стр. 2 аналитического обзора спецификации Венгерского патента № 187,775, так как для регенерирования дорогостоящего исходного амина, используемого в качестве связующего кислоту агента, предлагается бензоилирование с последующим отделением продукта и его гидролизом, без учета выхода регенерированного амина.

Способ получения оптически активных производных пропаргиламина общей формулой (Ia), в соответствии с данным изобретением, был впервые изложен в Примерах спецификации Венгерского патента А 154,655 без данных о выходе продукта. Согласно способу, описанному в Примере 5, N-метил-N-(2-фенил-1-метил)-этиламин реагирует вначале с пара-формальдегидом, а затем с ацетиленом в виде газа в присутствии катализатора - двухлористой меди. В результате получают оптически активное основание, отвечающее формуле (IIIa), с выходом около 20%:



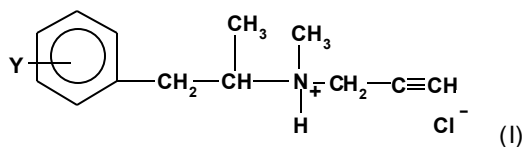
Следует упомянуть также Пример 1 вышеназванной патентной спецификации, так как именно там в качестве среды впервые был использован водонерастворимый растворитель, а также была проведена реакция с пропаргил-бромидом при температуре 50-60°C. В реакции не использовался никакой активный связующий агент, и выделяющийся бромистый водород связывался с избытком амина.

На основании Примеров, приведенных в вышеупомянутых венгерских патентных спецификациях, можно сделать очевидный вывод, что не существовало доступного способа, который мог бы обеспечить получение соединения, отвечающего формуле (Ia), в промышленных масштабах с хорошим выходом. Авторы венгерской патентной спецификации № 187,775 стремились устранить эти недостатки.

Впервые в практике они не использовали более избыток исходного N-метил-N-(2-фенил-1-метил)-этиламина для связывания кислоты, так как невозможно было эффективно решить задачу

регенерации израсходованного с этой целью амина. В соответствии с предложенным ими способом, они выделяли оптически активное основание из L-N-метил-N-(2-фенил-1-метил)-этиламин-d-тарtrate, полученного в результате расщепления (далее именуемого в тексте L-метил-анара-D-тарtrat). Этот процесс осуществляли путем добавления воды к вышеупомянутому тартрату с последующим сильным подщелачиванием водным раствором щелочи (в Примерах использовался исключительно 40%-ый раствор гидроксида натрия) до pH=13; выделившийся при этом в форме основания амин экстрагировали из водного раствора несмешивающимся с водой растворителем. С целью более полной экстракции амина водный слой экстрагировали повторно. В качестве несмешивающихся с водой растворителей использовали неполярные растворители, такие как бензол, толуол, дихлорэтан, диизопропиловый эфир. Алкилирование проводили путем взаимодействия растворенного в органическом растворителе 1-метил-N-(2-фенил-1-метил)-этиламина, далее именуемого 1-метиланара, с пропаргил-бромидом при температуре 55-60°C. Реакция алкилирования, проводимая в органическом растворителе с пропаргил-бромидом при температуре 50-60°C, была упомянута впервые в Примере 1 венгерской патентной спецификации № 154,655. Из венгерской патентной спецификации № 187,775 можно далее увидеть, что новизна способа заключается в использовании водного раствора щелочи в качестве связующего кислоту агента для связывания бромистого водорода, выделяющегося при реакции алкилирования, а также в использовании в качестве реакционной среды эмульсии вода/растворитель.

Реакционную смесь процесса алкилирования обрабатывают, отделяя органический слой и промывая его водой. Этот слой органического растворителя содержит непрореагировавшие исходные вещества и побочные продукты реакции, наиболее сходные по строению с основанием, соответствующим формуле (IIIa). Аминные основания, более сильные в органическом растворителе, чем амин, описываемый формулой (IIIa), можно удалить посредством экстракции водными растворами кислот. С этой целью используют неорганические кислоты с кислотной экспонентой 1,0-2,12 или органические кислоты с кислотной экспонентой 3,75-4,87, а для того, чтобы снизить растворимость основного продукта, применяют метод, аналогичный титрованию. Очищенное таким образом основание, отвечающее формуле (IIIa), растворяют в несмешивающемся с водой растворителе, обрабатывают раствором этилового спирта в соляной кислоте, и часть полученной смеси растворителей отгоняют; остаток охлаждают, в результате чего получают кристаллический гидрохлорид общей формулой (I). Максимальный выход составляет 65% (Пример 1):



Резюмируя все вышесказанное касательно способа, описанного в венгерской патентной спецификации № 187,775, можно сделать вывод, что указанный способ является шагом вперед по сравнению с таковым, описанным в Примере 5 венгерской патентной спецификации № 151,090, в соответствии с которым рацемическое основание "Селегилин", отвечающее формуле (IIIa), получали в очищенном виде с выходом 85% относительно пропаргил-бромиды, однако по отношению к более ценному метил-анара выход составлял только 43%.

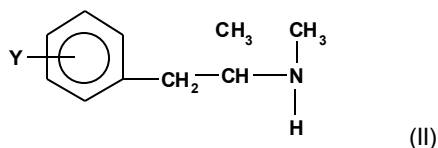
В соответствии с Примерами Европейской патентной спецификации № 0,344,675 продукт, отвечающий формуле (Ia), получали в безводных растворителях в присутствии карбоната калия в качестве связующего кислоту агента путем алкилирования, причем выход конечного продукта после сложных процедур по его очистке составлял максимум 56,6%. Это является шагом назад по сравнению с известными способами.

В соответствии с Европейской патентной заявкой № 0,186,680 требуемым соединением является 1-n-фтор-Селегилин-HCl. При алкилировании исходят из рацемического и оптически-активного амина, соответственно; конечный продукт получают из 1-n-фтор-метиланара-d-тартата и пропаргил-бромиды, причем реакция алкилирования в каждом Примере осуществляется в присутствии безводного растворителя и карбоната калия в качестве связующего кислоту агента или в эмульсионной среде вода/растворитель с использованием гидроксида натрия в качестве кислотосвязующего агента. Максимальный выход конечного продукта составляет 47,1% (Пример 5).

После обзора раскрытых в патентных описаниях способов можно сделать вывод, что хотя технологическая сторона получения соединений общей формулой (I) развивалась, в настоящее время не существует доступного способа, посредством которого эти соединения можно было бы получать с хорошим выходом, простым и не загрязняющим окружающую среду методом, в очень чистом виде. Настоящее изобретение предлагает способ, позволяющий устранить перечисленные недостатки.

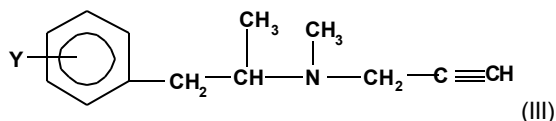
Неожиданно было обнаружено, что, если в процессе выделения основания общей формулой (II) и в ходе реакции пропаргилирования в качестве реакционной среды использовать не органический растворитель, а водный буферный раствор, включающий винную кислоту, а также гидроокись аммония либо основные соли щелочных металлов и/или соли аммония в качестве связывающего кислоту агента, с pH=8-12, то реакция пропаргилирования может быть осуществлена с высокой степенью превращения исходных веществ без стадии отделения основания общей формулой (II). Используемые умеренные значения pH и низкая температура реакции (в интервале от 0 до 50°C) приводят к значительному сокращению нежелательных побочных реакций, благодаря чему небольшие количества непрореагировавших исходных веществ и примесей могут быть удалены из сферы реакции путем экстрагирования гидроокисью аммония и водой или при помощи метода селективного солеобразования. Данный метод по-

звolyет также получать соли соединений общей формулой (I) с превосходным выходом из такого растворителя, применение которого в известных ранее способах было невозможно из-за низкого качества полученного материала.

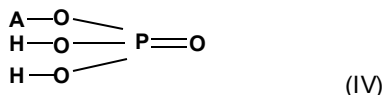


Преимущества данного способа можно подытожить следующим образом. Выделение оптически активного вторичного амина осуществляется в щелочной реакционной среде, вследствие чего отпадает необходимость таких операций, как экстракция растворителем и разделение слоев, что повышает выход и не наносит ущерба окружающей среде (описание венгерского патента - 187,775).

В ходе реакции пропаргилирования не используется ни разведение растворителем, ни щелочная гидроокись в качестве связующего кислоту агента; алкилирование проводится в виннокислой буферной смеси, обеспечивающей pH, равное 8-1-, в интервале температур от 0 до 50°C. Условия реакции таковы, что полученное аминное основание общей формулой (III) почти не содержит загрязнений или исходных веществ.



Степень чистоты аминного основания общей формулой (III), полученного способом, предлагаемым настоящим изобретением, позволяет удалять небольшие количества не прореагировавших исходных веществ и побочных продуктов путем водной или водно-аммиачной экстракции или при помощи простой и весьма избирательной методики образования двойных солей. Для этого используют кислые соли общей формулой (IV) в виде водных растворов.



В этой формуле A^+ представляет собой ион натрия, калия или аммония. Кислые соли общей формулой (IV) обладают очень низкой кислотностью, $\text{pK}_\text{a}=7,21$ (pK_a - показатель степени кислотной диссоциации или кислотная экспонента), следовательно, при их использовании для очистки от примесей в предложенном способе отсутствует опасность растворения аминного основания общей формулой (III), так как основность таких соединений также слишком низка для образования солей. Неорганические кислоты с $\text{pK}_\text{a}=1,0-2,12$ и органические кислоты с $\text{pK}_\text{a}=3,75-4,87$, применяемые для очистки в соответствии с описанием венгерского патента № 187,775, являются сильными или средней силы кислотами, использование ко-

торых приводит к растворению основного продукта общей формулой (III).

Еще одно преимущество способа, в соответствии с настоящим изобретением, состоит в том, что отпадает необходимость использования не смешивающихся с водой растворителей, таких, в основном, как бензол, толуол, с целью регенерации конечного продукта общей формулой (I). Применение таких растворителей является большим недостатком, с точки зрения возможности промышленного использования, регенерации, а также с точки зрения здоровья людей и охраны окружающей среды. В промышленно развитых странах, где существует контроль качества, благодаря строгому тесту на наличие остатков растворителей, нельзя использовать исходные материалы для фармацевтической промышленности, полученные из растворителей, не смешивающихся с водой. Применяя данный способ, можно использовать вместо смеси растворителей, обладающих перечисленными недостатками, водорастворимый растворитель, предпочтительнее, ацетон или изопропанол, с целью получения соединений общей формулой (I). Использование ацетона в качестве реакционной среды обладает еще одним преимуществом, благодаря избирательной растворяющей способности этого растворителя; удерживая в растворенном состоянии загрязняющие вещества, присутствующие в минимальном количестве, ацетон позволяет получить конечный продукт такой степени чистоты, которая намного превышает требования, предъявляемые к качеству данного продукта. Чистота, определяемая методом ХПЛС (HPLC), составляет минимум 99,9%, а содержание известных и неизвестных примесей не превышает 0,1%.

Селегилин-гидрохлорид в соответствии со способом, предлагаемым настоящим изобретением, получают с очень хорошим выходом, составляющим около 91%. Наилучший, из до сих пор полученных, выход составлял 85% (Пример 5 описания венгерского патента № 151,090), но это величина, рассчитанная по отношению к алкилирующему агенту и полученная при использовании в реакции двойного избытка основания метиланара относительно основания Селегилина, отвечающего формуле (III), неустановленной степени чистоты. Ссылка на стр. 2 описания венгерского патента № 187,775, согласно которому расчетный уровень потерь при регенерации избытка исходного амина составляет 40-50%, что делает данный способ весьма неэкономичным. В соответствии с описанием венгерского патента № 187,775, его авторы не использовали более избыточного количества L-метиланара, но при этом значительно снизился выход конечного продукта. Наилучший выход по отношению к исходному L-метиланара-D-тарtrate составил 65% (Пример 1). Из маточника и промывных вод было выделено еще 7.6-19% конечного продукта, но компонентный состав полученного материала приведен не был, и поэтому не представляется также возможным определить, какая дополнительная обработка требуется для получения продукта, по чистоте соответствующего первоначально выделенному. Данный опыт, свидетельствует о том, что в таком случае выход составляет только 30%.

Максимальный выход при получении п-фтор-Селегилин-гидрохлорида, указанный в Примере 5 Европейской патентной заявки № 0,186,680, составляет только 47,1% в противоположность 85%-ному выходу, достигаемому при использовании способа, являющегося предметом настоящего изобретения.

Настоящее изобретение относится к способу получения L-изомерных производных пропаргил-аммоний-хлорида общей формулой (I) путем разложения D-тарtrate L-изомера амина общей формулой (II) под действием основания с последующим взаимодействием L-изомерного амина общей формулой (II) с галогенпроизводным общей формулой (V) в присутствии основания; полученный таким образом L-изомер общей формулой (III) реагирует с хлористым водородом в органическом растворителе, причем в приведенных общих формулах X представляет собой атом галогена, а Y - атом водорода или фтора. Данный способ характеризуется выделением амина в форме основания из D-тарtrate L-изомерного амина общей формулой (II), где Y - как указано выше, в водной суспензии с гидроокисью аммония или основной солью щелочного металла и/или аммония; далее, каждое соединение взаимодействует с галогенпроизводным общей формулой (V), где X - как указано выше, в буферной системе, непосредственно образующейся в процессе выделения основания и имеющей значение pH от 8 до 12, при температурах от 0 до 50°C; водный слой отделяют; органический слой, содержащий смесь L-изомерных аминов общими формулами (II) и (III), экстрагируют водным раствором гидроокиси аммония и/или водным раствором, содержащим смесь гидроокиси аммония и фосфатной соли, при pH=5,5-7,5; при этом L-изомерный амин общей формулой (II) или его соль растворяется в водном слое, и его избирательно отделяют от L-изомерного амина общей формулой (III); после перегонки L-изомерный амин общей формулой (III) переводят в L-изомерную соль общей формулой (I) общеизвестным методом:



Детально способ, являющийся предметом настоящего изобретения, иллюстрируется следующими Примерами.

Пример 1.

Смешивают 149,7 г (0,5 моль) L-метил-анара-D-тарtrate и 210 г концентрированной гидроокиси аммония и перемешивают при 20-25°C в течение 10 минут. Добавляют 65,5 г (0,55 моль) пропаргилбромид и перемешивают реакционную смесь в течение 3 часов при 30-35°C. Затем добавляют 210 мл воды и разделяют слои при 20-25°C.

Маслянистый слой встряхивают со смесью 25 мл воды и 25 г концентрированной гидроокиси аммония, а затем с 50 мл воды, и разделяют слои. Верхний слой (Селегилин в форме основания) перегоняют в вакууме при давлении 0,1-0,2 кПа. Отгон растворяют в 300 мл ацетона и доводят раствор до pH=2-2,5 посредством пропускания газообразного хлористого водорода при 20-30°C. Суспензию подвергают кристаллизации в течение 2 часов при температуре -10°C, осадок отфильтро-

вывают, промывают ацетоном и высушивают. Получают 101,8 г L-N-метил-N-(2-фенил-1-метил)-этил-N-пропаргил-амин-гидрохлорида; выход составляет 91%. Чистота, по данным анализа методом ХПЛС (HPLC), составляет 99,9%. Известные и неизвестные общие загрязнители составляют менее, чем 0,1%.

Пример 2.

149,7 г (0,5 моль) L-метил-анара-D-тарtrate, 210 мл воды и 210 г концентрированной гидроокиси аммония перемешивают в течение 10 минут, после чего при температуре 20-25°C добавляют 65,5 г (0,55 моль) пропаргил-бромид. Реакционную смесь перемешивают при 30-35°C в течение часа, а затем при 40-45°C - в течение еще одного часа. После охлаждения до 20-25°C и разделения слоев процедуру продолжают, как описано в Примере 1.

Выход Селегилин-гидрохлорида составляет 100,7 г (90%). Чистота полученного продукта соответствует таковой, указанной в Примере 1.

Пример 3.

Реакцию алкилирования проводят, как описано в Примере 2, и осуществляют разделение слоев при температуре 20-25°C. Верхний слой дважды встряхивают с водой (по 25 мл), затем дважды - с 10%-ным (по весу) раствором дигидрофосфата натрия (по 30 г), а затем опять с 25 мл воды. Смесь разделяют. Верхний слой перегоняют, как описано в Примере 1, и обрабатывают, как описано там же. Выход конечного продукта составляет 98,5 г (88%).

Чистота, на основании данных анализа методом ХПЛС (HPLC), составляет минимум 99,8%, количество известных и неизвестных примесей не превышает 0,05%.

Пример 4.

Смешивают 149,7 г (0,5 моль) L-метил-анара-D-тарtrate, 175 г концентрированной гидроокиси аммония и 175 мл воды. После 10-минутного перемешивания при 20-25°C добавляют 41,0 г (0,55 моль) пропаргилхлорида. Далее следуют процедуре, описанной в Примере 1 или в Примере 3. Выход конечного продукта составляет 95 г (85%). Чистота полученного продукта идентична таковой, указанной в Примере 1.

Пример 5.

Смешивают 178,6 г (0,5 моль) п-фтор-L-метил-анара-D-тарtrate-дигидрата, 210 г концентрированной гидроокиси аммония и 210 мл воды, и полученную смесь перемешивают в течение 10 минут при 20-25°C. Затем смесь охлаждают до 0°C и добавляют 65,5 г (0,55 моль) пропаргил-бромид. Смесь перемешивают при температуре 0-5°C, а затем полтора часа - при 20-25°C. Слои разделяют. Верхний маслянистый слой встряхивают с насыщенным раствором хлористого натрия (2 раза по 30 г) и с раствором дигидрофосфата натрия (10% по весу, 2 раза по 30 г), затем опять с насыщенным раствором хлористого натрия (2 раза по 30 г), после чего слои разделяют. Верхний слой, содержащий п-фтор-Селегилин в форме основания, перегоняют в вакууме при давлении 0,1-0,2 кПа. Отогранный материал растворяют в 300 мл ацетона и доводят pH до значения 2,5 путем пропускания через раствор газообразного хлористого водорода при 15-25°C. Суспензию

подвергают кристаллизации в течение 2 часов при температуре -10°C , осадок отфильтровывают, промывают ацетоном и высушивают. В результате получают 102,3 г п-фтор-Селегилин-гидрохлорида с выходом 85%.

Чистота продукта, согласно данным анализа методом HPLC, составляет 99,9%. Содержание известных и неизвестных примесей не превышает 0,1%.

Пример 6.

Смешивают 149,7 г (0,5 моль) L-метил-анара-D-тарtrate, 750 мл воды и 414,6 г (3,0 моль) карбоната калия и перемешивают в течение 10 минут при $30-35^{\circ}\text{C}$. Затем добавляют 65,5 г (0,55 моль) пропаргил-бромида и перемешивают в течение часа при $35-40^{\circ}\text{C}$, и еще один час - при $40-45^{\circ}\text{C}$. Смесь вновь охлаждают до температуры $20-25^{\circ}\text{C}$ и отделяют нижний слой. Верхний маслянистый слой встряхивают с водой (5 раз по 50 мл), вновь разделяют слои, после чего верхний слой перегоняют и обрабатывают, как описано в Примере 1.

Выход Селегилин-гидрохлорида составляет 101,8 г (91%). Чистота, согласно данным анализа методом ХПЛС (HPLC), составляет 99,9%. Содержание известных и неизвестных примесей не превышает 0,1%.

Пример 7.

Смешивают 149,7 г (0,5 моль) L-метил-анара-D-тарtrate, 750 мл воды и 318,0 г (3 моль) карбоната натрия и перемешивают в течение 10 минут при $30-35^{\circ}\text{C}$. Затем добавляют 65,5 г (0,55 моль) пропаргил-бромида и перемешивают сначала в течение часа при $35-40^{\circ}\text{C}$, а затем еще полчаса при $45-50^{\circ}\text{C}$. После охлаждения смеси до $20-25^{\circ}\text{C}$ отделяют нижний слой. Верхний маслянистый слой встряхивают с водой (5 раз по 50 мл) и вновь разделяют слои. Верхний слой перегоняют и обрабатывают, как описано в Примере 1.

Выход конечного продукта составляет 101,8 г (93%). Чистота, согласно данным анализа методом ХПЛС (HPLC), составляет 99,9%. Содержание известных и неизвестных примесей не превышает 0,1%.

Пример 8.

Реакционную смесь, полученную в результате реакции алкилирования, проведенной в соответствии с Примером 6 или 7, разделяют при $20-25^{\circ}\text{C}$. Верхний слой встряхивают с водой (дважды по 50 мл), затем с 10%-ным (по весу) раствором дигидрофосфата натрия (дважды по 30 г), после чего вновь разделяют слои. Верхний слой перегоняют и обрабатывают, как описано в Примере 1.

Выход конечного продукта составляет 99,5 г (89%). Чистота, согласно данным анализа методом ХПЛС (HPLC), составляет 99,9%. Содержание известных и неизвестных примесей не превышает 0,05%.

Пример 9.

Смешивают 88,3 г (0,25 моль) п-фтор-L-метил-анара-D-тарtrate-дигидрата, 375 мл воды и 138,2 г (1 моль) карбоната калия и перемешивают в течение 10 минут при $30-35^{\circ}\text{C}$. Смесь охлаждают до $10-15^{\circ}\text{C}$, добавляют 35,7 г (0,3 моль) пропаргил-бромида и сначала перемешивают полчаса при $15-20^{\circ}\text{C}$, а потом еще 2,5 часа при $20-25^{\circ}\text{C}$. Слой разделяют. Верхний маслянистый слой встряхивают с 25 мл воды, 25 г насыщенного раствора

хлористого натрия, 10%-ным (по весу) раствором дигидрофосфата натрия (дважды по 15 г) и вновь с насыщенным раствором хлористого натрия (дважды по 25 г), после чего разделяют слои. Верхний маслянистый слой, содержащий п-фтор-Селегилин в виде основания, перегоняют в вакууме при давлении 0,1-0,2 кПа. Отопленное вещество растворяют в 150 мл ацетона и доводят pH раствора до 2,5-3,5 путем пропускания газообразного хлористого водорода при $15-25^{\circ}\text{C}$. Суспензию оставляют кристаллизоваться на 2 часа при температуре -10°C , осадок отфильтровывают, промывают ацетоном и высушивают. В результате получают 45,3 г п-фтор-Селегилин-гидрохлорида с выходом 75%.

Чистота, в соответствии с данными анализа методом ХПЛС (HPLC), составляет 99,9%. Содержание известных и неизвестных примесей не превышает 0,1%.

Пример 10.

Смешивают 88,3 г (0,25 моль) п-фтор-L-метил-анара-D-тарtrate-дигидрата, 375 мл воды и 159,0 г (1,5 моль) карбоната натрия и перемешивают в течение 10 минут при $30-35^{\circ}\text{C}$. Далее процедуру проводят в соответствии с Примером 9.

Выход конечного продукта составил 45,3 г (75%). Чистота, в соответствии с данными анализа методом ХПЛС (HPLC), идентична таковой, указанной в Примере 9.

Пример 11.

88,3 г (0,25 моль) п-фтор-L-метил-анара-D-тарtrate-дигидрата, 105 г концентрированной гидроокиси аммония и 105 г воды смешивают и перемешивают в течение 10 минут при $20-25^{\circ}\text{C}$. Затем смесь охлаждают до $5-10^{\circ}\text{C}$ и добавляют 32,8 г (0,275 моль) пропаргил-бромида. Смесь перемешивают в течение часа при $5-10^{\circ}\text{C}$ и еще один час - при $20-25^{\circ}\text{C}$, а затем нагревают до $40-45^{\circ}$ и перемешивают еще один час. Слой разделяют, верхний маслянистый слой встряхивают со смесью 2 x 25 мл воды, и 25 мл концентрированной гидроокиси аммония, и с 2 x 25 г насыщенного раствора хлористого натрия и разделяют слои. Далее смесь обрабатывают, как описано в Примере 9.

Выход конечного продукта составляет 48,3 г (80%). Чистота, согласно данным анализа методом ХПЛС (HPLC), соответствует таковой, указанной в Примере 9.

Пример 12.

88,3 г (0,25 моль) п-фтор-L-метил-анара-D-тарtrate-дигидрата перемешивают в течение 10 минут при $20-25^{\circ}\text{C}$ в 105 г концентрированной гидроокиси аммония. Затем смесь охлаждают до $5-10^{\circ}\text{C}$ и добавляют 32,8 г (0,275 моль) пропаргил-бромида. Смесь перемешивают в течение часа при $5-10^{\circ}\text{C}$, затем час при $25-30^{\circ}\text{C}$ и разделяют слои. Верхний маслянистый слой встряхивают с 25 мл воды, 25 г насыщенного раствора соли, 2 x 15 г 9%-ного (по весу) раствора дигидрофосфата натрия и 1%-ного (по весу) динатрий-гидрофосфата, а также с 25 г насыщенного раствора хлористого натрия, после чего слои разделяют. Далее обработку проводят, как описано в Примере 9.

Выход конечного продукта составляет 48,3 г (80%). Чистота соответствует таковой, указанной в Примере 9.

Пример 13.

Смешивают 88,3 г (0,25 моль) п-фтор-L-метиланара-D-тарtrat-дигидрата, 105 г концентрированной гидроокиси аммония и 105 г воды и перемешивают в течение 10 минут при 20-25°C. Затем смесь охлаждают до 5°C и добавляют 32,8 г (0,275 моль) пропаргил-бромида. Смесь перемешивают в течение получаса при 5-10°C и в течение полутора часов - при 25-30°C. Смесь охлаждают до 20-25°C и разделяют слои. Верхний маслянистый слой встряхивают с 25 мл воды, 25 г насыщенного раствора хлористого натрия, 2 x 15 г водного раствора, содержащего 2% по весу ди-

натрий-гидрофосфата и 8% по весу дигидрофосфата натрия, после чего опять с 25 г насыщенного раствора хлористого натрия. Слои разделяют. Верхний слой, содержащий п-фтор-Селегилин в форме основания, перегоняют в вакууме под давлением 0,1-0,2 кПа. Отопленный материал растворяют в 150 мл изопропилового спирта и доводят pH до 3,0-3,5 путем добавления хлористоводородной (соляной) кислоты при 15-25°C. Суспензию оставляют кристаллизаться на 2 часа, осадок отфильтровывают, промывают изопропиловым спиртом и высушивают.

В результате получают 48,3 г (80%) п-фтор-Селегилин-гидрохлорида. Качество продукта соответствует таковому, указанному в Примере 9.

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60x84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22
