



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2014142439/04, 21.10.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
21.10.2014

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 21.10.2014

(45) Опубликовано: 20.09.2015 Бюл. № 26

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: Аникина Л.В. и др.: "Противовоспалительная и анальгетическая активность N-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-)-аминокислот", Химико-фармацевтическая журнал, 36(2), стр.19-23, 2002. Сыропятов Б.Я. и др.: "Синтез и антиаритмическая и антиагрегационная активность 3,4-дигидроизохинолинаминокислот", Химико-фармацевтическая журнал, 30(11), стр.13-14, 1996

Адрес для переписки:

614013, г.Пермь, ул. Академика Королева, 3,
Институт технической химии УрО РАН,
Шкляеву Ю.В.

(72) Автор(ы):

Шкляев Юрий Владимирович (RU),
Смоляк Андрей Алексеевич (RU),
Стрельников Владимир Николаевич (RU),
Астафьева Светлана Асылхановна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт технической
химии Уральского отделения Российской
академии наук (RU)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ N-(3,3-ДИМЕТИЛ-3,4-ДИГИДРОИЗОХИНОЛИЛ-1)-6-АМИНОКАПРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области органической химии, а именно к способу получения N-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолил-1)-6-аминокапроновой кислоты, заключающийся во взаимодействии 1-метилтио-3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолина с ε-аминокапроновой кислотой при нагревании в автоклаве без растворителя с последующей очисткой продукта

кристаллизацией из воды. Технический результат: предлагаемый способ получения позволяет существенно увеличить выход целевого продукта, сократить время проведения процесса, а также снизить пожароопасность и материальные затраты за счет использования для перекристаллизации воды. 1 з.п. ф-лы, 2 пр.

RU 2 563 244 C1

RU 2 563 244 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2014142439/04, 21.10.2014**(24) Effective date for property rights:
21.10.2014

Priority:

(22) Date of filing: **21.10.2014**(45) Date of publication: **20.09.2015** Bull. № 26

Mail address:

**614013, g.Perm', ul. Akademika Koroleva, 3, Institut
tehnicheskoy khimii UrO RAN, Shkljaevu Ju.V.**

(72) Inventor(s):

**Shkljaev Jurij Vladimirovich (RU),
Smoljak Andrej Alekseevich (RU),
Strel'nikov Vladimir Nikolaevich (RU),
Astaf'eva Svetlana Asylkhanovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federal'noe gosudarstvennoe bjudzhetnoe
uchrezhdenie nauki Institut tekhnicheskoy
khimii Ural'skogo otdelenija Rossijskoj akademii
nauk (RU)**(54) **METHOD OF PRODUCING N-(3,3-DIMETHYL-3,4-DIHYDROISOQUINOLYL-1)-6-AMINOCAPROIC ACID**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to a method of producing N-(3,3-dimethyl-3,4-dihydroisoquinolyl-1)-6-aminocaproic acid, which includes reacting 1-methylthio-3,3-dimethyl-3,4-dihydroisoquinoline with ε-aminocaproic acid while heating in an autoclave without a solvent, followed by purification of the

product by crystallisation from water.

EFFECT: method significantly increases the output of the end product, cuts the duration of the process, reduces the risk of fire and material costs owing to use of water for recrystallisation.

2 cl, 2 ex

RU 2 563 244 C1

RU 2 563 244 C1

Изобретение относится к области химии гетероциклических соединений, а именно к способу получения N-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолил-1)-6-аминокапроновой кислоты, являющейся ненаркотическим анальгезирующим средством [Патент RU №2223763. Анальгезирующее средство. Опубл. 20.02.2004. БИ №5].

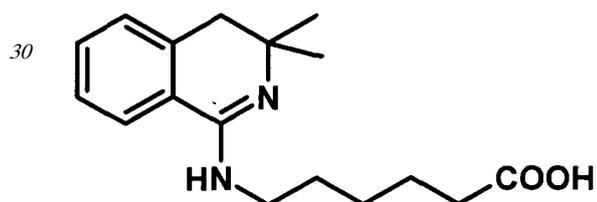
5 Известен способ получения 1-N-замещенных производных 3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолина взаимодействием 1-метилтио-3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолина с аминами при температуре 150°C с выделением продуктов известными способами [Взаимодействие 1-метилтио-3,4-дигидроизохинолинов с аминами / Шкляев Ю.В.; Глушков В.А.; Белогуб Н.Б.; Мисюра И.Л. // Химия гетероциклических соединений. - 10 1996. - №6. - С. 800-806]. К недостаткам указанного способа относится сравнительно низкая температура проведения реакции, которая не позволяет проводить реакцию в гомогенных условиях, поскольку т.пл. ε-аминокапроновой кислоты равна 210-212°C и, кроме того, в реакции используется избыток амина, что в данном случае затрудняет выделение целевого продукта.

15 Наиболее близким по технической сущности, принятым за прототип, является способ получения N-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолил-1)-6-аминокапроновой кислоты взаимодействием 1-метилтио-3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолина с ε-аминокапроновой кислотой в среде этилового спирта при нагревании [Противоспалительная и 20 анальгетическая активность N-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолил-1)-аминокислот / Л.В. Аникина, Ю.Б. Вихарев, В.А. Сафин, А.А. Горбунов, Ю.В. Шкляев, В.И. Карманов. // Хим. - фарм. журнал. - 2002. - Т. 36.- №2. - С. 19-23].

К недостаткам данного способа следует отнести сравнительно низкий выход (71%) целевого продукта, большую длительность процесса (4 ч) и использование пожароопасного этилового спирта.

25 Задачей предлагаемого изобретения является увеличение выхода целевого продукта, сокращение времени реакции и уменьшение пожароопасности при проведении процесса.

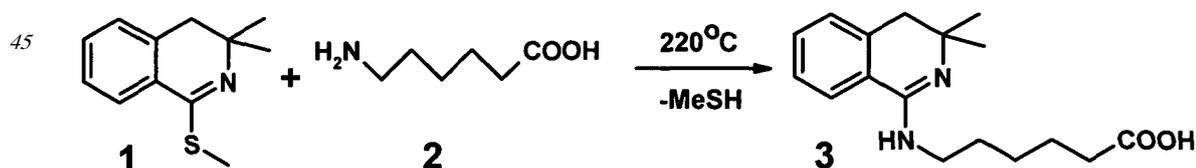
1. Для решения поставленной задачи предлагается способ получения N-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолил-1)-6-аминокапроновой кислоты



35 взаимодействием 1-метилтио-3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолина с ε-аминокапроновой кислотой при нагревании, где реакцию проводят в автоклаве без растворителя.

40 2. Способ получения N-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолил-1)-6-аминокапроновой кислоты по п. 1 отличается тем, что очистку продукта проводят кристаллизацией из воды.

Указанная задача решается взаимодействием смеси эквимольных количеств 1-метилтио-3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолина и ε-аминокапроновой кислоты при повышенном давлении и температуре.



Повышение давления за счет выделения метилмеркаптана повышает т. кип. 1-метилтио-3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолина, что способствует протеканию реакции в гомогенной фазе, а повышение температуры способствует увеличению скорости реакции. В совокупности данные факторы приводят к увеличению выхода целевого продукта и уменьшению времени проведения процесса. Использование воды вместо этилового спирта на стадии очистки N-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолил-1)-6-аминокапроновой кислоты снижает пожароопасность процесса.

Предлагаемый способ отличается от выбранного прототипа тем, что реакцию проводят в автоклаве без растворителя, а очистку продукта проводят кристаллизацией из воды. Это позволяет сделать вывод о соответствии заявляемого решения критерию "новизна".

Достижение указанного технического результата возможно только при использовании всех существенных признаков предлагаемого технического решения в совокупности, что обеспечивает соответствие его критерию "изобретательский уровень".

Возможность осуществления предлагаемого способа подтверждается примерами.

Пример 1 (прототип)

В двугорлую круглодонную колбу емкостью 50 мл, снабженную трубкой для ввода аргона, помещают 6.55 г (0.05 моля) 6-аминокапроновой кислоты и 10.25 г (0.05 моля) 1-метилтио-3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолина. Колбу закрывают обратным холодильником, снабженным ловушкой для поглощения выделяющегося метилмеркаптана, подают ток аргона (1-2 пузырька в сек) и помещают на металлическую баню, нагретую до 180°C. Температуру постепенно поднимают до 220°C и выдерживают в течение 30 мин. Колбу охлаждают, добавляют 2 г активированного угля и 100 мл дистиллированной воды, после чего кипятят в течение 10 мин. Раствор фильтруют горячим через складчатый фильтр и охлаждают. Выделившиеся кристаллы отделяют и сушат при 200°C. Получают 21.6 г (75%) N-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолил-1)-6-аминокапроновой кислоты, т.пл. 210-214°C. Найдено, %: С 71.03; Н 8.54; N 9.75. $C_{17}H_{24}N_2O_2$. Вычислено, %: С 70.80; Н 8.39; N 9.71.

В литературе [Противоспалительная и анальгетическая активность N-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолил-1)-аминокислот / Л.В. Аникина, Ю.Б. Вихарев, В.А. Сафин, А.А. Горбунов, Ю.В. Шкляев, В.И. Карманов. // Хим. - фарм. журнал. - 2002. - Т. 36. - №2. - С. 19-23] т.пл. 179-182°C, что связано с кристаллизацией продукта из другого растворителя. Сравнительно низкий выход целевого продукта объясняется тем, что его т.пл. значительно выше, чем т.кип. 1-метилтио-3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолина, и часть исходного не вступает в реакцию.

Пример 2

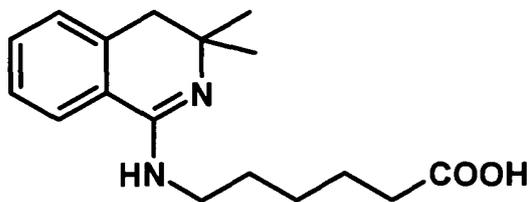
В стальной вращающийся автоклав емкостью 500 мл помещают 13.1 г (0.1 моля) 6-аминокапроновой кислоты и 20.5 г (0.1 моля) 1-метилтио-3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолина. Автоклав продувают аргоном, закрывают, включают вращение, нагревают до 220°C и выдерживают до прекращения повышения давления (~30 мин). Давление сбрасывают, содержимое автоклава обрабатывают, как описано в примере 1, используя 4 г активированного угля и 200 мл воды. Получают 25 г (~87%) N-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолил-1)-6-аминокапроновой кислоты, константы которой совпадают с описанными в примере 1.

Таким образом, применение предлагаемого способа позволяет существенно увеличить выход целевого продукта, сократить время проведения процесса, а также снизить пожароопасность и материальные затраты за счет использования для перекристаллизации воды вместо этилового спирта.

Формула изобретения

1. Способ получения N-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолил-1)-6-аминокапроновой кислоты

5



10

взаимодействием 1-метилтио-3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолина с ϵ -аминокапроновой кислотой при нагревании, отличающийся тем, что реакцию проводят в автоклаве без растворителя.

2. Способ получения N-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолил-1)-6-аминокапроновой кислоты по п. 1, отличающийся тем, что очистку продукта проводят кристаллизацией из воды.

20

25

30

35

40

45