



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 201 918** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁷ **C 07 C 229/48, 227/40//A 61 K 31/215**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 2001123589/04, 15.01.2000
(24) Дата начала действия патента: 15.01.2000
(30) Приоритет: 22.01.1999 DE 199 02 590.8
(46) Дата публикации: 10.04.2003
(56) Ссылки: SU 196853 A, 01.07.1967. RU 2123998 C1, 27.12.1998. GB 1226218 A, 15.12.1970. DE 1518959 A, 17.07.1968. DE 1951587 A, 06.05.1971.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 22.08.2001
(86) Заявка РСТ: EP 00/00306 (15.01.2000)
(87) Публикация РСТ: WO 00/43353 (27.07.2000)
(98) Адрес для переписки: 103064, Москва, ул. Казакова, 16, НИИР - Канцелярия "Патентные поверенные Квашнин, Сапельников и партнеры", пат.пов. В.П.Квашнину, рег.№ 0004

(71) Заявитель: КНОЛЛЬ АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE)
(72) Изобретатель: ТАЙС Марко (DE), ФАЛЬКЕНБЕРГ Вольфганг (DE), ШНАЙДЕР Ульрих (DE)
(73) Патентообладатель: КНОЛЛЬ АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE)
(74) Патентный поверенный: Квашнин Валерий Павлович

(54) СПОСОБ СНИЖЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА
3-ДИМЕТИЛАМИНО-2-ФЕНИЛПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ В РАСТВОРАХ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА
2-ДИМЕТИЛАМИНО-1-ФЕНИЛ-3-ЦИКЛОГЕКСЕН-1-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

(57) Реферат:
Описан способ снижения содержания этилового эфира 3-диметиламино-2-фенилпропионовой кислоты в загрязненном указанным эфиром растворе этилового эфира 2-диметиламино-1-фенил-3-циклогексен-1-карбоновой кислоты в не смешивающемся с водой

растворителе путем смешивания этого раствора с 0,5-2,0 эквивалентами карбоновой кислоты на моль этилового эфира 2-диметиламино-1-фенил-3-циклогексен-1-карбоновой кислоты с последующим перемешиванием полученной смеси при температуре 50-100°C.



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 201 918** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 C 229/48, 227/40//A 61 K**
31/215

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2001123589/04 , 15.01.2000
(24) Effective date for property rights: 15.01.2000
(30) Priority: 22.01.1999 DE 199 02 590.8
(46) Date of publication: 10.04.2003
(85) Commencement of national phase: 22.08.2001
(86) PCT application:
EP 00/00306 (15.01.2000)
(87) PCT publication:
WO 00/43353 (27.07.2000)
(98) Mail address:
103064, Moskva, ul. Kazakova, 16, NIIR -
Kantsel'arija "Patentnye poverennye Kvashnin,
Sapel'nikov i partnery", pat.pov.
V.P.Kvashninu, reg.№ 0004

(71) Applicant:
KNOLL' AKTsIENGEZEL'ShAFT (DE)
(72) Inventor: TAJ'S Marko (DE),
FAL'KENBERG Vol'fgang (DE), ShNAJDER Ul'rikh
(DE)
(73) Proprietor:
KNOLL' AKTsIENGEZEL'ShAFT (DE)
(74) Representative:
Kvashnin Valerij Pavlovich

(54) METHOD OF REDUCTION OF CONTENT OF 3-DIMETHYL-AMINO-2-PHENYLPROPIONIC ACID ETHYL ESTER IN SOLUTION OF 2-DIMETHYLAMINO-1-PHENYL-3-CYCLO-HEXENE-1-CARBOXYLIC ACID ETHYL ESTER

(57) Abstract:
FIELD: organic chemistry, chemical technology. SUBSTANCE: invention describes method of reduction of content of 3-dimethylamino-2-phenylpropionic acid ethyl ester in the solution of 2-dimethylamino-1-phenyl-3-cyclo-hexene-1-carboxylic acid ethyl ester contaminated with the above indicated ester in solvent not

mixing with water. Method involves mixing this solution with 0.5-2.0 equivalents of carboxylic acid per mole of 2-dimethylamino-1-phenyl-3-hexene-1-carboxylic acid ethyl ester followed by stirring the prepared mixture at temperature 50-100 C. EFFECT: improved method of purification. 1 cl, 1 ex

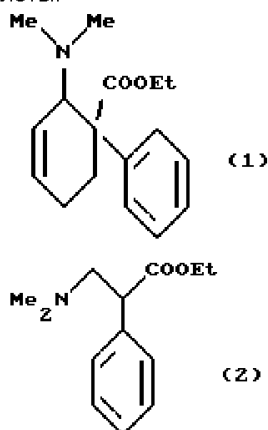
Настоящее изобретение относится к способу снижения содержания этилового эфира 3-диметиламино-2-фенилпропионовой кислоты [2] в этиловом эфире 2-диметиламино-1-фенил-3-циклогексен-1-карбоновой кислоты [1], являющемся исходным продуктом для получения анальгетика тилидина. Тилидин представляет собой транс-изомер этилового эфира 2-диметиламино-1-фенил-3-циклогексен-1-карбоновой кислоты и имеется в продаже в виде полугидрата тилидингидрохлорида.

Этиловый эфир

2-диметиламино-1-фенил-3-циклогексен-1-карбоновой кислоты образуется в виде цис/транс-изомерной смеси при взаимодействии этилового эфира атроповой кислоты с 1-диметиламинобутadiensом. В немецкой заявке на патент DE 1923620 описывается способ получения этилового эфира

2-диметиламино-1-фенил-3-циклогексен-1-карбоновой кислоты, который не требует применения 1-диметиламинобутadiensа для реакции с этиловым эфиром атроповой кислоты в выделенном виде; напротив, этот способ осуществляется так, что кротоновый альдегид подвергают взаимодействию с диметиламином в присутствии карбоната калия в качестве водосвязывающего средства, а также каталитических количеств хинона в инертном растворителе при температуре от 3 до 5°C и полученный таким образом продукт реакции подвергают взаимодействию с этиловым эфиром атроповой кислоты, получая этиловый эфир 2-диметиламино-1-фенил-3-циклогексен-1-карбоновой кислоты (цис/транс-изомерную смесь).

Синтез сопровождается образованием в качестве побочного компонента этилового эфира 3-диметиламино-2-фенилпропионовой кислоты.



Формально этиловый эфир 3-диметиламино-2-фенилпропионовой кислоты образуется в реакционной смеси благодаря присоединению диметиламина к этиловому эфиру атроповой кислоты, причем диметиламин высвобождается, например, как следствие поликонденсации 1-диметиламинобутadiensа или как следствие процессов конденсации между 1-диметиламинобутadiensом и избытком кротонового альдегида.

Количество образующегося этилового эфира 3-диметиламино-2-фенилпропионовой кислоты зависит от молярного соотношения прореагировавших количеств этилового

эфира атроповой кислоты и диметиламина и, кроме того, на него оказывает влияние вид применяемого растворителя [Ann. Chem. 728, 64 (1969)]. Присутствие карбоната калия во время реакции, по-видимому, тормозит образование этилового эфира атроповой кислоты.

Этиловый эфир

3-диметиламино-2-фенилпропионовой кислоты не удаляется известным способом (немецкая заявка на патент DE 1923620) выделения и очистки этилового эфира 2-диметиламино-1-фенил-3-циклогексен-1-карбоновой кислоты (цис/транс-изомерной смеси). При разделении изомеров с целью выделения тилидина (транс-изомера) известным образом (немецкая заявка на патент DE 1923620, заявка на патент GB 1226318), например, путем избирательного комплексообразования с ионами цинка или избирательного солеобразования с щавелевой кислотой, даже имеет место накопление примеси относительно действующего вещества (немецкая заявка на патент DE 1923620), в результате чего для достижения указанного в спецификации максимального значения содержания этилового эфира

3-диметиламино-2-фенилпропионовой кислоты 0,10% в тилидин-гидрохлорид-полугидрате приходится проводить отделение этого эфира, например, путем перекристаллизации соли тилидина.

Хотя в немецкой заявке на патент DE 1923620 указывается, что при получении этилового эфира 2-диметиламино-1-фенил-3-циклогексен-1-карбоновой кислоты по вышеописанному способу в принципе возможно достичь содержания этилового эфира 3-диметиламино-2-фенилпропионовой кислоты около 0,1%. На практике, однако, оказывается, что это содержание составляет от 0,3 до 2%.

Поэтому существует потребность в простом и дешевом способе снижения содержания этилового эфира 3-диметиламино-2-фенилпропионовой кислоты на ранней стадии процесса получения тилидина.

Объектом настоящего изобретения является способ снижения содержания этилового эфира 3-диметиламино-2-фенилпропионовой кислоты в загрязненном этим эфиром растворе этилового эфира 2-диметиламино-1-фенил-3-циклогексен-1-карбоновой кислоты в не смешивающемся с водой растворителе, заключающийся в том, что указанный раствор смешивают с 0,5-2,0 эквивалентами карбоновой кислоты на моль этилового эфира

2-диметиламино-1-фенил-3-циклогексен-1-карбоновой кислоты и эту смесь перемешивают при температуре 50-100°C.

В качестве не смешивающегося с водой растворителя пригодны ароматические углеводороды, такие как толуол, циклические или нециклические алифатические углеводороды, такие как циклогексан, или алифатические эфиры, такие как диизопропиловый эфир. В качестве карбоновой кислоты пригодны ароматические и алифатические карбоновые кислоты, такие как муравьиная кислота и предпочтительно

уксусная кислота. Кислоту используют в количестве 0,5-2,0 эквивалентов, предпочтительно 0,75-1,25 эквивалентов, на моль этилового эфира 2-диметиламино-1-фенил-3-циклогексен-1-карбоновой кислоты.

Полученную таким образом смесь перемешивают при температуре 50-100°C, предпочтительно 70-90°C, как правило, в течение приблизительно 0,5-2 часов до достижения содержания этилового эфира 3-диметиламино-2-фенилпропионовой кислоты, допустимого для дальнейшего процесса получения.

По окончании реакции этиловый эфир 2-диметиламино-1-фенил-3-циклогексен-1-карбоновой кислоты выделяют обычным образом из реакционной смеси. Так, для выделения и очистки эфира реакционную смесь можно смешать с водой и подщелочить. Затем водную фазу можно отделить, органическую фазу, при необходимости, промыть раствором сульфата натрия и сконцентрировать.

Таким образом получают этиловый эфир 2-диметиламино-1-фенил-3-циклогексен-1-карбоновой кислоты, который содержит менее 0,10% этилового эфира 3-диметиламино-2-фенилпропионовой кислоты.

При очистке предпочтительно применяют цис/транс-изомерную смесь, образующуюся при синтезе этилового эфира 2-диметиламино-1-фенил-3-циклогексен-1-карбоновой кислоты. При удалении этилового эфира 3-диметиламино-2-фенилпропионовой кислоты новым способом цис/транс-изомеризация этилового эфира 2-диметиламино-1-фенил-3-циклогексен-1-карбоновой кислоты практически не наблюдается. Это контрастирует с тем фактом, что при нагревании этилового эфира 2-диметиламино-1-фенил-3-циклогексен-1-карбоновой кислоты в уксусной кислоте или водном растворе уксусной кислоты устанавливается равновесие изомеров (DE 1951587). Так как при новом способе очистки практически не происходит цис/транс-изомеризации, то этот способ можно применить в отношении самого тилидина, то есть транс-изомера этилового эфира

2-диметиламино-1-фенил-3-циклогексен-1-карбоновой кислоты. Само собой разумеется, этиловый эфир

2-диметиламино-1-фенил-3-циклогексен-1-карбоновой кислоты для очистки может находиться также в цис-форме.

Предлагаемый способ формально основан на элиминировании диметиламина из этилового эфира

3-диметиламино-2-фенилпропионовой кислоты. Образующаяся в результате элиминирования диамина атроповая кислота не мешает при проведении дальнейшего процесса переработки, но тем не менее ее можно легко удалить путем экстракции раствора этилового эфира 2-диметиламино-1-фенил-3-циклогексен-1-карбоновой кислоты кислотой и промывки кислотного экстракта органическим не смешивающимся с водой растворителем.

Таким образом, преимущество предлагаемого способа состоит в том, что при получении тилидина этот способ позволяет на ранней стадии работы просто, быстро и дешево снизить содержание этилового эфира 3-диметиламино-2-фенилпропионовой кислоты настолько, что указанный эфир уже не оказывает неблагоприятного влияния на готовый продукт.

Пример

13,7 г (0,05 моля) этилового эфира 2-диметиламино-1-фенил-3-циклогексен-1-карбоновой кислоты (цис/транс-изомерная смесь) [содержание этилового эфира 3-диметиламино-2-фенилпропионовой кислоты (ЖХВР): 1%], растворенного в 40 мл циклогексана, нагревают с 3,0 г (0,05 моля) уксусной кислоты в течение 2 часов с обратным холодильником. После охлаждения добавляют 30 мл воды. Двухфазную смесь подщелачивают раствором едкого натра. Затем отделяют водную фазу. Органическую фазу промывают 30 мл воды и концентрируют. Получают 13,4 г (98%) изомерную смесь этилового эфира 2-диметиламино-1-фенил-3-циклогексен-1-карбоновой кислоты неизменного состава в смысле соотношения цис/транс-изомеров с содержанием этилового эфира 3-диметиламино-2-фенилпропионовой кислоты 0,05% (ЖХВР).

Формула изобретения:

Способ снижения содержания этилового эфира 3-диметиламино-2-фенилпропионовой кислоты в загрязненном указанным эфиром растворе этилового эфира 2-диметиламино-1-фенил-3-циклогексен-1-карбоновой кислоты в несмешивающемся с водой растворителе, который включает добавление в этот раствор 0,5-2,0 эквивалента карбоновой кислоты на моль этилового эфира 2-диметиламино-1-фенил-3-циклогексен-1-карбоновой кислоты и перемешивание полученной смеси при температуре 50-100 °C, причем содержание этилового эфира 3-диметиламино-2-фенилпропионовой кислоты составляет менее 0,10%.