

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **12.04.2005**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.02.2006**
(Věstník č. 2/2006)

(21) Číslo dokumentu:

2005-230

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07C 209/62 (2006.01)

C07C 209/54 (2006.01)

(71) Přihlašovatel:

Zentiva, a. s., Praha 10, CZ

(72) Původce:

Rádl Stanislav, Praha 2, CZ
Jarrah Kamal, Praha 10, CZ

(74) Zástupce:

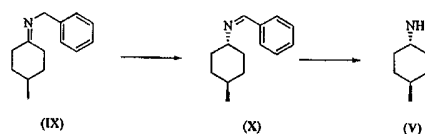
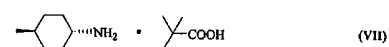
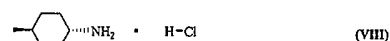
ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN Patentová,
známková a advokátní kancelář, Ing. Ivana Jirotková,
Nad Štolou 12, Praha 7, 17000

(54) Název přihlášky vynálezu:

Nový způsob syntézy báze trans-4-methylcyklohexylaminu a odvozených solí hydrochloridu nebo pivalátu trans-4-methylcyklohexylaminu použitelných jako meziproduktů pro výrobu antidiabetika glimepiridu

(57) Anotace:

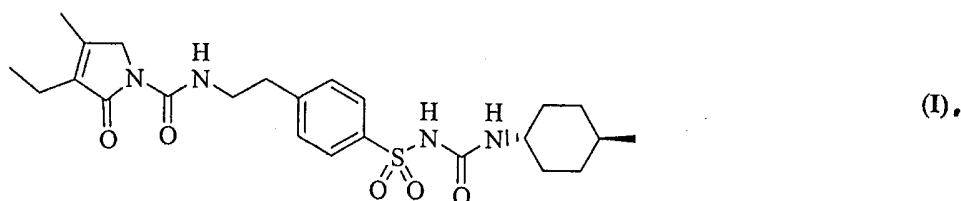
Způsob výroby trans-4-methylcyklohexylaminu vzorce V, popřípadě odpovídajícího hydrochloridu vzorce VIII nebo pivalátu trans-4-methylcyklohexylaminu vzorce VII o vysokém obsahu trans-izomeru, při němž a) Schiffova báze vzorce IX se izomerizuje působením silné báze v rozpouštědle ze skupiny alifatických etherů, cyklických etherů, dialkylsulfoxidů, nebo dialkylsulfonů, na izomerní sloučeninu vzorce X; b) izomerní sloučenina vzorce X se podrobí kyselé hydrolýze působením minerální kyseliny, která poskytne příslušnou sůl trans-4-methylcyklohexylaminu; c) získaná sůl trans-4-methylcyklohexylaminu se popřípadě převede na bázi vzorce V nebo hydrochlorid vzorce VIII nebo pivalát vzorce VII. Sloučeniny vzorců V, VII nebo VIII se používají k výrobě glimepiridu.



Nový způsob syntézy báze *trans*-4-methylcyklohexylaminu a odvozených solí hydrochloridu nebo pivalátu *trans*-4-methylcyklohexylaminu použitelných jako meziproduktů pro výrobu antidiabetika glimepiridu

Oblast techniky

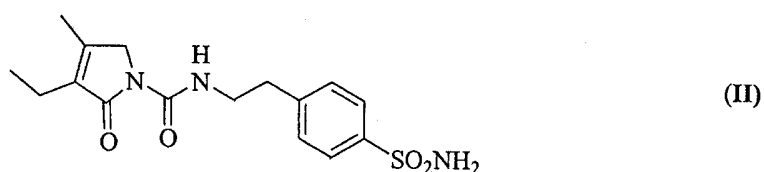
Vynález se týká nového způsobu výroby *trans*-4-methylcyklohexylaminu a jeho solí hydrochloridu a pivalátu, které jsou přímo použitelné jako meziprodukty výroby antidiabetika glimepiridu vzorce I.



Uvedené léčivo je významným představitelem antidiabetických léčiv ze skupiny sulfonamidů.

Dosavadní stav techniky

Glimepirid se vyrábí dle původního patentu EP 031058 (US 4379785) buď reakcí 3-ethyl-4-methyl-2-oxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-karbox-[2-(4-sulfamoyl-fenyl)ethyl]-amidu vzorce II



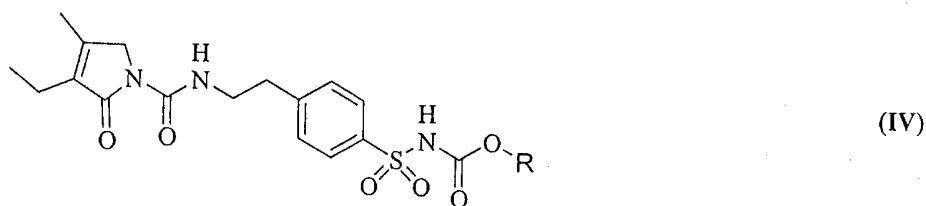
s *trans*-4-methylcyklohexylizokyanátem vzorce III



nebo reakcí alkyl [4-(2-[[3-ethyl-4-methyl-2-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl]karbonyl]amino)ethyl]fenyl]sulfonylkarbamátu vzorce IV, kde R je C₁-C₅ alkyl,

25802

→ 2 -



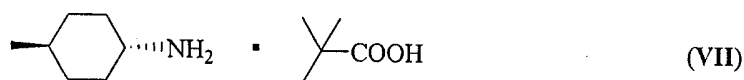
s *trans*-4-methylcyklohexylaminem vzorce V. *trans*-4-Methylcyklohexyl^zisokyanát vzorce III se vyrábí z *trans*-4-methylcyklohexylaminu vzorce V



Pro výrobu glimepiridu je klíčovým faktorem dostatečná čistota *trans*-4-methylcyklohexylaminu vzorce V s co nejnižším obsahem *cis*-^zisomeru. Nejběžnějším používaným postupem je redukce 4-methylcyklohexanonoximu vzorce VI



*^z) sodíkem v alkoholech, nejčastěji v ethanolu. Tímto způsobem získaný amin má typicky obsah *cis*-^zisomeru v rozmezí 8 až 10 % (T. P. Johnston, J. Med. Chem. 1971, 14, 600-614). Další dočištění aminu na vyšší obsah *trans*-isomeru není dostatečně dokumentováno. V našem patentu CZ 293789 jsme vyřešili tento problém krystalizací příslušné soli s pivalovou kyselinou. Tímto postupem získaný amin obsahuje velmi nízký obsah všech nečistot, zvláště pak příslušného *cis*-isomeru. Navíc jsme překvapivě zjistili, že tento pivalát *trans*-4-methylcyklohexylaminu vzorce VII



o vysokém obsahu *trans*-isomeru lze s výhodou přímo použít k výrobě velmi čistého glimepiridu. Přesto nelze považovat výrobu *trans*-4-methylcyklohexylaminu vzorce V redukcí 4-methylcyklohexanonoximu vzorce VI dosud popsány postupů za ideální. Použití kovového sodíku představuje vždy určité bezpečnostní riziko a v případě redukcí kovovým

*^z) Dale v textu vždy ... izo..., např. *cis*-isomer, isokyanát a pod.

57862

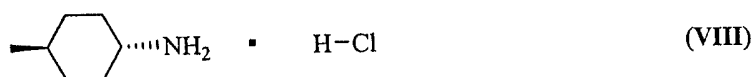
- 3 -

sodíkem v alkoholech dochází k bouřlivému uvolňování vodíku, který tvoří se vzduchem výbušnou směs a proto taková výroba vyžaduje speciální odvětrání.

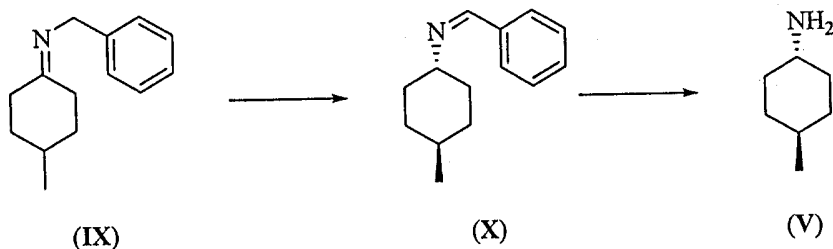
Tento vynález popisuje nový způsob výroby meziproduktů na bázi *trans*-4-methylcyklohexylaminu, který odstraňuje výše uvedené nevýhody.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je způsob výroby *trans*-4-methylcyklohexylaminu vzorce V, popřípadě jeho hydrochloridu vzorce VIII



nebo pivalátu vzorce VII o vysokém obsahu *trans*-isomeru a jejich přímé použití k výrobě glimepiridu. Celý tento postup je založen na překvapivém zjištění, že Schiffova báze vzorce IX, snadno připravitelná reakcí 4-methyl-cyklohexanonu s benzylaminem, působením silnýchází přesmykne na isomerní sloučeninu vzorce X, přičemž obsah příslušného *trans*-derivátu silně převažuje nad nežádoucím *cis*-derivátem. Tato látka potom kyselou hydrolyzou poskytne přímo příslušnou sůl odpovídající kyselině použité při hydrolyze, například hydrochlorid vzorce VIII, hydrobromid, hydrogensulfát, dihydrogenfosfát, s výhodou pak hydrochlorid vzorce VIII, kterou lze jednoduchým postupem převést na bázi vzorce V nebo pivalát vzorce VII. Obě tyto látky jsou významnými intermediáty použitelnými k výrobě glimepiridu vzorce I.



Následuje podrobnější popis vynálezu.

Ve vědecké literatuře je popsáno pouze několik případů isomerizace *N*-benzylových iminů vzorce XI na příslušné isomerní látky XII. Dochází zde k vytvoření rovnováhy mezi oběma

isomery, přičemž preparativně využitelné výsledky jsou popsány prakticky jen v případě perfluorovaných derivátů, kde $R^1 = CF_3$, CF_2Cl , CF_2CF_3 a $R^2 =$ methyl, fenyl, benzyl, ethoxykarbonyl (Soloshonok V. A., Gerus I. I., Yagupol'skii Yu. L., Kukhar' V. G.: *Zh. Org. Khim.* **1988**, 24, 993; Soloshonok V. A., Kirilenko A. G., Kukhar V. P., Resnati G.: *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 3119; Ono T., Kukhar V. P., Soloshonok V. A.: *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 6563; Ohkura H., Berbasov D. O., Soloshonok V. A.: *Tetrahedron* **2003**, 59, 1647). Reakce je prováděna působením organických bází jako triethylaminu nebo diaza[5.4.0]bicycloundec-7-enu. Pro nefluorované deriváty je popsána isomerizace iminů XI na příslušné isomerní látky XII pro cyklické deriváty, kde $R^1, R^2 = (CH_2)_4$, $(CH_2)_5$ a $(CH_2)_6$ za použití *tert*-butanolátu draselného v DMSO (Richer J.-C., Perelman D.: *Can. J. Chem.* **1970**, 48, 570).



Překvapivě jsme zjistili, že tato reakce je využitelná i pro syntézu *trans*-4-methylcyklohexylaminu, význačného intermediátu syntézy antidiabetika glimepiridu, přičemž lze využít i jiné báze než *tert*-butanolát draselný a s výhodou i jiná rozpouštědla než DMSO.

Výchozí látku vzorce IX lze jednoduše připravit reakcí 4-methylcyklohexanonu s benzylaminem v různých rozpouštědlech za různých podmínek. Reakci lze provádět za katalytického působení kyselých katalyzátorů, s výhodou kyseliny 4-toluensulfonové, popřípadě zahříváním bez přítomnosti katalyzátoru. S výhodou lze použít uspořádání s azeotropickým oddestilováním vznikající vody, popřípadě může být vznikající voda vázána přidáním vhodných sušidel, s výhodou síranu hořečnatého, do reakční směsi. Látka vzorce IX může být izolována a čištěna destilací, s výhodou ale může být použita přímo k isomerizaci.

Reakci lze dle tohoto vynálezu provádět v řadě vhodných rozpouštědel, zejména ze skupiny alifatických etherů, cyklických etherů, dialkylsulfoxidů nebo dialkylsulfonů, s výhodou konkrétně v tetrahydrofuranu, 2-methyltetrahydrofuranu, 1,2-dimethoxyethanu nebo dioxanu. Jako báze se osvědčily alkoholáty alkalických kovů obecného vzorce XIII

R-O-M

(XIII),

kde R je nerozvětvený nebo libovolně rozvětvený alkyl C_1-C_{10} a M je Na, K nebo Li, s výhodou lze použít *terc*-butanolátu draselného, *terc*-amylalkoholátu draselného nebo 3,7-dimethyl-3-oktylalkoholátu draselného. Postupem dle vynálezu se získá reakční směs obsahující sloučeninu vzorce X spolu s malým množstvím výchozí látky vzorce IX. Tuto směs lze dále dělit běžnými postupy a získat čistou látku vzorce X. Postupem dle vynálezu ale není toto dělení nutné, surová reakční směs se podrobí kyselé hydrolýze působením vhodné kyseliny, s výhodou chlorovodíkové kyseliny. Kromě kyseliny chlorovodíkové lze k hydrolýze použít i kyselinu bromovodíkovou, kyselinu sírovou, kyselinu fosforečnou a další kyseliny. Vznikne tak příslušná sůl *trans*-4-methylcyklohexylaminu znečištěná malým množstvím soli benzylaminu.

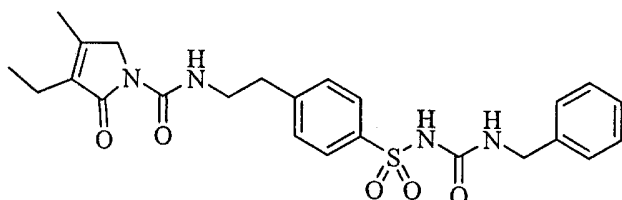
Postupem dle vynálezu lze z této směsi uvolnit běžným způsobem bázi a tu pak čistit frakční destilací za tlaku 0,001 až 104 kPa, s výhodou za tlaku 1,33 až 101 kPa. Takto získaný amin vzorce V obsahuje jen malé množství *cis*-isomeru i benzylaminu a je vhodný pro přípravu glimepiridu.

Dále lze postupem dle vynálezu získanou sůl *trans*-4-methylcyklohexylaminu převést na příslušný amin a ten dále čistit přeháněním s vodní parou a jímáním do zředěné kyseliny, například chlorovodíkové, bromovodíkové, sírové, fosforečné získat příslušnou sůl *trans*-4-methylcyklohexylaminu. Jako vhodné rozpouštědlo pro krystalizaci surové soli zejména hydrochloridu, se ukázaly C_1-C_5 alkoholy, jejich estery s kyselinami C_1-C_5 , popřípadě směsi obou, a to jak bezvodé, tak s obsahem vody do 50 % hmotn., s výhodou do 5 % hmotn.. Zvláště výhodný je ethylacetát a zejména směs ethylacetátu s přídavkem ethanolu do 50 % hmotn., s výhodou do 5 % hmotn.

Další preferovanou možností je převedení soli *trans*-4-methylcyklohexylaminu na pivalát a jeho další krystalizací získat pivalát *trans*-4-methylcyklohexylaminu vzorce VII o vysokém obsahu *trans*-isomeru a nízkým obsahem pivalátu benzylaminu, který je vhodný k výrobě glimepiridu.

Postupy čištění glimepiridu získaného reakcí sloučeniny vzorce IV s pivalátem *trans*-4-methylcyklohexylaminu vzorce VII byly dříve popsány v patentu CZ 293789.

Nyní bylo zjištěno, že postupy čištění popsané v patentu CZ 293789 jsou efektivní i pro glimepirid získaný postupem popsaným v tomto vynálezu a lze jimi získat čistý glimepirid vzorce I, neobsahující běžnými postupy detekovatelná množství nečistoty vzorce XIV



(XIV) .

Výhodou postupu dle vynálezu je snadná dostupnost výchozích surovin i reagensů a hlavně fakt, že reakční podmínky jsou snadno dosažitelné, nepoužívá se redukčních činidel jako jsou alkalické kovy nebo hydridy a také to, že se při reakci neuvolňuje vodík, tvořící se vzduchem výbušnou směs. Další výhodou je to, že poměr isomerů *trans* : *cis* je již v surové reakční směsi mnohem výhodnější než je tomu u ostatních postupů.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady, které ilustrují přednostní alternativy podle vynálezu, mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezuje.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

N-(4-Methylcyklohexyliden)benzylamin (IX)

Směs 4-methylcyklohexanonu (33,6 g, 0,3 mol), benzylaminu (35 g, 0,33 mol), kyseliny 4-toluensulfonové (0,5 g) a toluenu (400 ml) byla refluxována 10 h s azeotropickým oddestilováním vody. Kalný roztok byl přefiltrován přes křemelinu, filtrát byl odpařen k suchu a podroben frakční destilaci. Bylo získáno 29,9 g frakce t.v. 80-87 °C/27 Pa (dle GC obsah 92 % IX). a 12,9 g frakce o t.v. 87-92 °C/13 - 27 Pa (dle GC obsah 94 % IX).

Příklad 2

trans-N-benzylidene-4-methylcyclohexylamin (X) - standard

Směs benzaldehydu (10,6 g, 0,1 mol), *trans*-4-methylcyclohexylaminu (11,3 g, 0,1 mol), kyseliny 4-toluensulfonové (0,1 g) a toluenu (160 ml) byla refluxována 6 h s azeotropickým oddestilováním vody. Reakční směs byla promyta nasyceným roztokem uhličitanu sodného a sušena síranem hořečnatým. Filtrát byl odpařen k suchu a podroben frakční destilaci. Bylo získáno 11,5 g frakce t.v. $76-78^{\circ}\text{C} / 27 \text{ Pa}$ (dle GC obsah 97 % X).

Příklad 3

trans-4-Methylcyclohexylamin hydrochlorid (VIII)

Směs 4-methylcyclohexanonu (10,2 g, 0,1 mol), benzylaminu (11 g, 0,1 mol) a toluenu (200 ml) byla refluxována 10 h s azeotropickým oddestilováním vody. Reakční směs byla oddestilována k suchu, byl přidán suchý toluen (50 ml) a směs byla opět odpařena k suchu, což bylo dvakrát opakováno. Odparek byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (500 ml), byl přidán *tert*-butanolát draselný (15 g) a směs byla míchána pod dusíkem při teplotě 60°C 14 hodin. K chladné reakční směsi byla přidána za chlazení koncentrovaná chlorovodíková kyselina (200 ml) a směs byla refluxována 5 hodin. Zbytek po odpaření k suchu byl zředěn vodou (200 ml) a extrahován etherem. Vodný podíl byl povařen 1 h s karborafinem, karborafin byl za horka zfiltrován přes křemelinu a filtrát byl odpařen k suchu. Odparek byl několikrát rozpuštěn v ethanolu a odpařen k suchu a takto vzniklý odparek byl povařen s ethylacetátem, ochlazen a nerozpustný podíl byl odsát. Bylo získáno 14,1 g bílých krystalů hydrochloridu 4-methylcyclohexylaminu (dle GC obsah 92 % 4-methylcyclohexylaminu, 5,5 % benzylaminu, 4-methylcyclohexylamin *trans-cis* = 96,2 : 3,8).

Příklad 4

trans-4-Methylcyclohexylamin hydrochlorid (VIII)

Směs 4-methylcyclohexanonu (10,2 g, 0,1 mol), benzylaminu (11 g, 0,1 mol) a toluenu (200 ml) byla vyhřáta k varu. Po azeotropickém odstranění vody byl toluen oddestilován, odparek byl následně rozpuštěn v tetrahydrofuranu při 50 °C pod dusíkem a po přidání 50% roztoku 3,7-dimethyl-3-oktylalkoholátu draselného v hexanu (25 ml) byla směs míchána při této teplotě 12 h. Po ochlazení byla přidána koncentrovaná chlorovodíková kyselina (200 ml) a směs byla refluxována dalších 5 hodin. Následně byl oddestilován ze směsi tetrahydrofuran a heptan a reakční směs byla zalkalizována 50% roztokem hydroxidu sodného. Uvolněný amin byl přeháněn vodní parou a destilát byl jímán do koncentrované chlorovodíkové kyseliny. Okyselený destilát byl odpařen k suchu, odparek byl rozpuštěn v ethylacetátu (100 ml) a po zahřátí a následném ochlazení vypadly čistě bílé krystaly. Bylo získáno 8,9 g bílých krystalů. Obsah dle GC (po převedení na bázi) byl 97,7 % 4-methylcyclohexylaminu, 1,4 % benzylaminu, 4-methylcyclohexylamin *trans-cis* = 99,9 : 0,1).

Příklad 5

trans-4-Methylcyclohexylamin hydrochlorid (VIII)

Směs 4-methylcyclohexanonu (51,5 g, 0,46 mol) a benzylaminu (56 g, 0,52 mol) v toluenu (900 ml) byla vyhřáta na reflux. Po azeotropickém odstranění vody byl toluen oddestilován, odparek byl následně rozpuštěn v tetrahydrofuranu při 60 °C pod dusíkem a po přidání *tert*-butanolátu draselného (75 g) bylo mícháno při této teplotě přes noc. Další den byla přidána koncentrovaná chlorovodíková kyselina (800 ml) a směs byla refluxována dalších 5 hodin. Následně byl oddestilován ze směsi tetrahydrofuran (poslední zbytky azeotropicky po přidání malého množství vody) a reakční směs byla zalkalizována 50% roztokem hydroxidu sodného (440 ml). Uvolněný amin byl přeháněn vodní parou a destilát byl jímán do koncentrované chlorovodíkové kyseliny. Okyselený destilát byl odpařen k suchu, odparek byl rozpuštěn v ethylacetátu (100 ml) a po zahřátí a následném ochlazení vypadly čistě bílé krystaly. Bylo získáno 28 g bílých krystalů. Obsah dle GC (po převedení na bázi) byl 96 % 4-methylcyclohexylaminu, 3,8 % benzylaminu, 4-methylcyclohexylamin *trans-cis* = 99,9 : 0,1).

Příklad 6

Pivalát *trans*-4-methylcyklohexylaminu (VII)

Krystaly získané dle postupu popsaného v minulém příkladu byly rozpuštěny v minimálním množství vody a roztok byl zalkalizován hydroxidem sodným. Po oddělení horní fáze s uvolněným *trans*-4-methylcyklohexylaminem (VIII) byla spodní fáze ~~se~~ vytřepána s dichlormethanem. Dichlormethan byl oddestilován a destilační zbytek byl přidán k první oddělené fázi. Tyto spojené podíly *trans*-4-methylcyklohexylaminu byly rozpuštěny v methanolu (50 ml) a k takto vzniklému roztoku bylo přidáno 8,5 g kyseliny pivalové. Bylo získáno přibližně 18 g surového produktu, který byl za varu rozpuštěn v hexanu (80 ml). Po 1 hodině byla směs ochlazená a vyloučené bílé krystaly byly odsáty. Bylo získáno 16,3 g pivalátu *trans*-4-methylcyklohexylaminu (VII), T.t. 168-173. °C. Obsah dle GC 97 % 4-methylcyklohexylaminu, 2,2 % benzylaminu, 4-methylcyklohexylamin *trans-cis* = 99,5 : 0,5 .

Příklad 7

Pivalát *trans*-4-methylcyklohexylaminu (VII)

K roztoku hydroxidu sodného (9,3 g) ve vodě (24 ml) byl do dělicí nálevky přidán hydrochlorid *trans*-4-methylcyklohexylaminu (22,5 g, 0,15 mol) získaný postupem popsaným v ^p příkladu 5 a směs byla protřepána. Po oddělení byla horní fáze přelita do baňky, spodní vrstva byla vrácena do dělicí nálevky, byla přidána voda (5 ml) a směs byla protřepána. Spojené horní vrstvy uvolněného aminu byly rozmíchány s methanolem (32 ml). Za míchání byla přidána kyselina pivalová (15,3 g, 0,15 mol). Při teplotě 65 °C se vzniklý čirý roztok nechal míchat ještě 10 min. Z roztoku byl vakuově oddestilován methanol při teplotě lázně do 50 °C.

K surovému pivalátu byl za tepla přidán cyklohexan (10 ml) a směs byla vyhřátá na teplotu 65-70 °C a byly oddestilovány poslední zbytky methanolu. K husté reakční směsi byl přidán další cyklohexan (90 ml) a směs byla vyhřátá se na teplotu 75 °C, při které byla míchána 0,5 h. Následně byla směs ochlazená během 1,5 h na teplotu 15 °C a při této teplotě byla míchána 30 min. Vzniklé krystaly byly odsáty a promyty cyklohexanem vychlazeným na teplotu 7 až 10 °C (20 ml). Bylo získáno 26,7 g (83% výtěžek) bílých krystalů pivalátu

57862

- 10 -

trans-4-methyl-cyklohexylaminu. Obsah dle GC 98,3 % 4-methylcyklohexylaminu, 1,4 % benzylaminu, 4-methylcyklohexylamin *trans-cis* = 99,92 : 0,08 .

Příklad 8

trans-4-Methylcyklohexylamin (V)

Směs 4-methylcyklohexan^xonu (102 g, 1 mol), benzylaminu (110 g, 1 mol) a toluenu (2 l ml) byla refluxována 10 h s azeotropickým oddestilováním vody. Reakční směs byla oddestilována k suchu, byl přidán suchý toluen (250 ml) a směs byla opět odpařena k suchu, což bylo dvakrát opakováno. Odparek byl rozpuštěn v 2-methyltetrahydrofuranu (4 l), byl přidán *ter*^c-amylalkoholát draselný (150 g) a směs byla míchána pod dusíkem při teplotě 50 °C 24 hodin. K chladné reakční směsi byla přidána za chlazení koncentrovaná chlorovodíková kyselina (2 l ml) a směs byla refluxována 5 hodin. Zbytek po odpaření k suchu byl zředěn vodou (2 l) a extrahován etherem. Vodný podíl byl odpařen k suchu, odparek byl rozpuštěn v minimálním množství vody a roztok byl zalkalizován hydroxidem sodným. Po oddělení horní fáze s uvolněným *trans*-4-methylcyklohexylaminem (V) byla spodní fáze vytřepána dichlormethanem. Dichlormethanový extrakt byl spojen s první oddělenou organickou fází a vzniklý roztok byl sušen síranem sodným. Filtrát byl odpařen k suchu a podroben frakční destilací. Bylo získáno 75,5 g frakce t.v. 150-153 °C (dle GC obsah 98,5 % 4-methylcyklohex^kylaminu, 1,3 % benzylaminu, 4-methylcyklohexylamin *trans-cis* = 98,3 : 1,7).

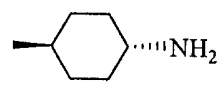
~~72~~

~~57862~~

~~742005-280~~

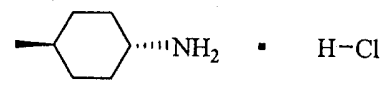
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob výroby *trans*-4-methylcyklohexylaminu vzorce V



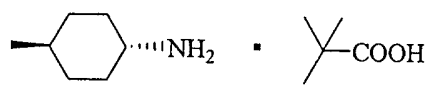
(V)

popřípadě odpovídajícího hydrochloridu vzorce VIII



(VIII)

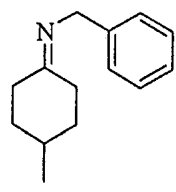
nebo pivalátu *trans*-4-methylcyklohexylaminu vzorce VII



(VII)

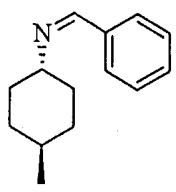
vyznačující se tím, že

a) Schiffova báze vzorce IX



(IX)

se ²isomerizuje působením silné báze v rozpouštědle ze skupiny alifatických etherů, cyklických etherů, dialkylsulfoxidů nebo dialkylsulfonů na ²isomerní sloučeninu vzorce X

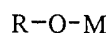


(X)

b) ²isomerní sloučenina vzorce X se podrobí kyselé hydrolýze působením minerální kyseliny, která poskytne příslušnou sůl *trans*-4-methylcyklohexylaminu;

c) získaná sůl *trans*-4-methylcyklohexylaminu se převede na bázi vzorce V nebo hydrochlorid vzorce VIII nebo pivalát vzorce VII.

2. Způsob výroby *trans*-4-methylcyklohexylaminu vzorce V podle nároku 1, vyznačující se tím, že se jako silná báze použije alkoholát alkalického kovu obecného vzorce XIII



(XIII),

kde R je nerozvětvený nebo libovolně rozvětvený alkyl $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ a M je Na, K nebo Li.

3. Způsob výroby *trans*-4-methylcyklohexylaminu vzorce V podle nároku 1, vyznačující se tím, že se jako silná báze použije *terc*-butanolát draselný.

4. Způsob výroby *trans*-4-methylcyklohexylaminu vzorce V podle nároku 1, vyznačující se tím, že se jako silná báze použije *terc*-amylalkoholát draselný.

5. Způsob výroby *trans*-4-methylcyklohexylaminu vzorce V podle nároku 1, vyznačující se tím, že se jako silná báze použije 3,7-dimethyl-3-oktylalkoholát draselný.

6. Způsob výroby *trans*-4-methylcyklohexylaminu vzorce V podle nároku 1, vyznačující se tím, že se jako rozpouštědlo použije tetrahydrofuran.

7. Způsob výroby *trans*-4-methylcyklohexylaminu vzorce V podle nároku 1, vyznačující se tím, že se jako rozpouštědlo použije 2-methyltetrahydrofuran.

8. Způsob výroby *trans*-4-methylcyklohexylaminu vzorce V podle nároku 1, vyznačující se tím, že se vzniklý amin vzorce V dále čistí frakční destilací za tlaku 0,001 až 104 kPa, s výhodou za tlaku 1,33 až 101 kPa.

9. Způsob výroby hydrochloridu *trans*-4-methylcyklohexylaminu vzorce VIII podle nároku 1, vyznačující se tím, že se získaný hydrochlorid vzorce VIII dále čistí krystalizací z rozpouštědla ze skupiny $\text{C}_1\text{-C}_5$ alkoholů, jejich esterů s kyselinami $\text{C}_1\text{-C}_5$, popřípadě ze

~~HA 82P~~

směsi obou, a to jak bezvodých, tak s obsahem vody do 50 % hmotn., s výhodou do 5 % hmotn..

10. Způsob výroby *hydrochloridu trans-4-methylcyklohexylaminu* vzorce VIII podle nároku 9, vyznačující se tím, že se hydrochlorid vzorce VIII čistí krystalizací z ethylacetátu.

11. Způsob výroby *hydrochloridu trans-4-methylcyklohexylaminu* vzorce VIII podle nároku 9, vyznačující se tím, že se jako rozpouštědlo použije směs ethylacetátu s přísadkou ethanolu do 50 % hmotn., s výhodou do ~~5~~% hmotn..

13. Způsob podle nároku 12, u něhož nanesení nanášecí kompozice zahrnuje nastříkání, nanesení vylitím, naválcování nebo nanesení stěrkou.

14. Způsob podle nároku 11, u něhož opatření povrchu skla vrstvou zahrnuje nanesení nanášecí kompozice v pevném stavu vrstvy.

15. Způsob podle nároku 14, u něhož nanesení nanášecí kompozice zahrnuje přilnutí samonosné fólie nanášecí kompozice na povrch skla.

16. Způsob podle nároku 14, u něhož nanesení nanášecí kompozice zahrnuje přilnutí celku vytvořeného z nanášecí kompozice a nosné fólie na povrch skla.

17. Způsob podle nároku 16, u něhož se nosná fólie po ozáření stáhne z povrchu skla.

18. Způsob výroby nanášecí kompozice podle jednoho z předcházejících nároků, s kroky:

- příprava směsi z prvního roztoku alespoň jedné sloučeniny stříbra ve vodném a/nebo organickém rozpouštědle a z druhého roztoku alespoň jednoho pojiva ve vodném a/nebo organickém rozpouštědle,

- opatření nosného povrchu vrstvou směsi a

- odstranění rozpouštědla.

19. Způsob podle nároku 18, u něhož opatření vrstvou zahrnuje nanesení na povrch skla určený ke zpracování nebo nanesení na nosnou fólii.