

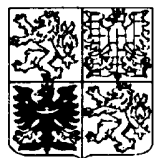
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

280 649

ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **477-92**

(22) Přihlášeno: 18. 02. 92

(30) Právo přednosti:
19. 02. 91 US 91/656389

(40) Zveřejněno: 16. 09. 92

(47) Uděleno: 01. 02. 96

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 13. 03. 96

(13) Druh dokumentu: **B6**

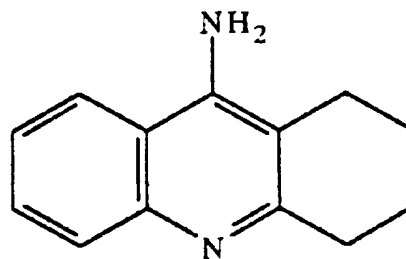
(51) Int. Cl.⁶:
C 07 D 219/10

(73) Majitel patentu:
HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS
INCORPORATED, Somerville, NJ, US;

(72) Původce vynálezu:
Lee Thomas Bing Kin, Whitehouse Station,
NJ, US;
Goehring Keith E., Piscataway, NJ, US;

(54) Název vynálezu:
Způsob přípravy
9-amino-1,2,3,4-tetrahydroakridinu

(57) Anotace:
Postup přípravy 9-amino-1,2,3,4-tetrahydroakridinu vzorce I reakcí 2-aminobenzonitrilu s cyklohexanonem v přítomnosti kyselého katalyzátoru vybraného ze skupiny zahrnující mono-hydrát kyseliny p-toluensulfonové, kyselinu methansulfonovou a kyselinu sírovou, v přítomnosti vhodného rozpouštědla vybraného ze skupiny zahrnující xyleny, toluen, aromatické ethery, jako je anisol a dimethoxybenzen, a halogenové aromatické uhlovodíky, jako je chlorbenzen a dichlorbenzen, přičemž potom popřípadě následuje převedení tohoto produktu na hydrochloridovou sůl.



(I)

Způsob přípravy 9-amino-1,2,3,4-tetrahydroakridinu

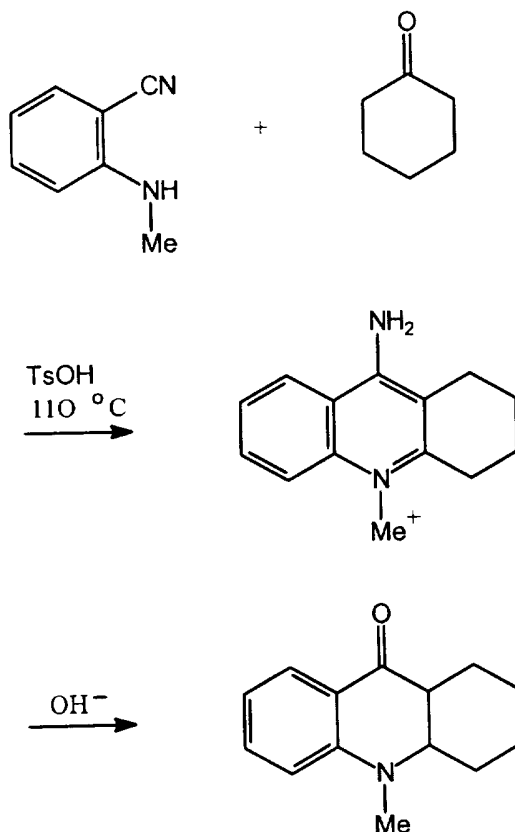
Oblast techniky

Vynález se týká způsobu přípravy 9-amino-1,2,3,4-tetrahydroakridinu reakcí 2-aminobenzonitrilu s cyklohexanonem. Získaná volná báze se popřípadě převede na hydrochloridovou sůl, známou jako takrin. Tento takrin představuje potenciálně vhodné léčivo pro léčení různých paměťových dysfunkcí charakterizovaných poklesem cholinergní funkce, jako je například Alzheimerova nemoc.

Dosavadní stav techniky

Postup přípravy takrinu, neboli hydrochloridové soli 9-amino-1,2,3,4-tetrahydroakridinu, je z dosavadního stavu techniky velice dobře znám.

Například v publikaci Journal of Heterocyclic Chemistry, Vol. 5, 1968, str. 737 až 739, se popisuje postup syntézy tetrahydroakridinů, při kterém se používá kyselina p-toluensulfonová, přičemž tento reakční postup je možno znázornit následujícím způsobem:



V publikaci J. Bielavsky, Collection Czechoslov. Chem. Commun. Vol. 42. 1977, str. 2802 až 2808 se popisuje příprava analogů takrinu Hofmanovým štěpením amidů. O tomto postupu se zde uvádí, že je zejména výhodný pro přípravu takrinu. Ovšem výtěžek tohoto postupu je malý a činí přibližně 65 %.

V publikaci Tetrahedron Letters, No. 20, 1963, str. 1277 až 1281 se popisuje přímá syntéza aminochinolinů, včetně takrinu. Ovšem při této metodě se používá chlorid zinečnatý a extrémně vysoké teploty.

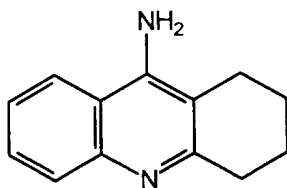
V publikaci Tetrahedron Letters, No. 27, 1986, str. 5323 až 5326 se popisuje syntetický postup přípravy tetrahydroakridinu z iminu za použití 2,0 ekvivalentů lithiiumdiisopropylamidu (LDA) v tetrahydrofuranu. V této publikaci se ale neuvádí žádná syntéza takrinu.

V publikaci Synthesis, 1985, str. 547 až 548 se uvádí syntetický postup přípravy takrinu za použití oxidu fosforečného, přičemž ovšem výtěžek reakce činí pouze 30 %.

Podstata vynálezu

Postup podle uvedeného vynálezu odstraňuje nedostatky postupů podle dosavadního stavu techniky, přičemž se při jeho provádění dosahuje vysokých výtěžků a získá se produkt o vysoké čistotě.

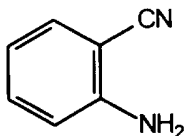
Podstata postupu přípravy 9-amino-1,2,3,4-tetrahydroakridinu vzorce I



(I)

a jeho hydrochloridu

spočívá podle uvedeného vynálezu v tom, že se do reakce uvádí 2-aminobenzonitril vzorce II



(II)

s cyklohexanonem v přítomnosti kyselého katalyzátoru vybraného ze skupiny zahrnující monohydrát kyseliny p-toluensulfonové, kyselinu methansulfonovou a kyselinu sírovou, v přítomnosti vhodného rozpouštědla vybraného ze skupiny zahrnující xyleny, toluen, aromatické ethery, jako je anisol a dimethoxybenzen, a halogenované aromatické uhlovodíky, jako je chlorbenzen a dichlorbenzen, přičemž potom popřípadě následuje převedení tohoto produktu na hydrochloridovou sůl.

Ve výhodném provedení podle vynálezu se jako rozpouštědla použije xylenu.

Podle dalšího výhodného provedení podle vynálezu se jako kyselého katalyzátoru použije monohydrátu kyseliny p-toluensulfonové a jako rozpouštědla se použije xylenu.

Získaný produkt ve formě volné báze se ve výhodném provedení podle vynálezu převede na hydrochloridovou sůl reakcí této volné báze s kyselinou chlorovodíkovou.

Mezi některé z výhod postupu podle uvedeného vynálezu patří:

- Výhodnost jednostupňového postupu, což je možno využít pro průmyslový postup výroby tohoto důležitého produktu.

- Možnost získat takrin ve vysokém výtěžku.

- Postup podle vynálezu je bezpečný z hlediska ochrany životního prostředí, protože se při něm nepoužívají toxické kovy, jako je například zinek.

- Postup podle vynálezu se provádí při teplotě nižší než 150 °C, takže je možno jej provádět šaržovitým způsobem.

- Xyleny použité jako rozpouštědlo je možno snadno zachycovat, regenerovat a znovu recyklovat do procesu, což přispívá ke snížení provozních nákladů a zefektivnění procesu, z čehož vyplývají i výhody týkající se účinné ochrany životního prostředí.

- Postup podle vynálezu je snadno proveditelný, protože se při něm nepoužívá žádných tekavých plynných reakčních složek ani při něm nevznikají žádné podobné látky jako vedlejší produkty, jako je tomu například při metodě pracující s oxychloridem fosforečným nebo s amoniakem a bromem při procesu na bázi Hofmannova štěpení.

Všechny tyto výhody znamenají, že postup podle vynálezu představuje značný pokrok v porovnání s dosavadním stavem techniky.

Konkrétně je možno uvést, že se při provádění postupu podle uvedeného vynálezu postupuje tak, že se roztok 2-aminobenzonitrilu v xylenech společně s 0,02 až 0,05 ekvivalentu monohydrátu kyseliny p-toluensulfonové zahřívá při teplotě varu pod zpětným chladičem za míchání. Při tomto varu roztoku pod zpětným chladičem se přidá cyklohexanon v xylenech. Takto získaná směs se zahřívá při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 8 až 12 hodin, potom se ochladí a přidá se další podíl 1,0 až 1,5 ekvivalentu monohydrátu kyseliny p-toluensulfonové. Tato směs se potom zahřívá při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 3 až 7 hodin. Takto získaný produkt, který je ve formě soli s kyselinou p-toluensulfonovou, se potom oddělí filtrací. Zalkalizováním tohoto produktu vodným roztokem hydroxidu sodného a následnou extrakcí dichlormethanem se získá požadovaný produkt, to znamená takrin ve formě volné báze.

Postup podle uvedeného vynálezu je možno provádět za použití celé řady nejrůznějších rozpouštědel, jako jsou například aromatické uhlovodíky, halogenované aromatické uhlovodíky nebo aromatické ethery. Jako příklad aromatických uhlovodíků je možno uvést

xyleny, toluen a mesitylen. Jako příklad vhodných halogenovaných uhlovodíků je možno uvést chlorbenzen, p-dichlorbenzen, m-dichlorbenzen, o-dichlorbenzen, 2-chlortoluen, 3-chlortoluen nebo 4-chlortoluen. Jako příklad aromatických etherů, kterých je možno také použít při provádění postupu podle vynálezu, je možno uvést anisol, p-dimethoxybenzen, m-dimethoxybenzen, o-dimethoxybenzen, 2-methylanisol, 3-methylanisol a 4-methylanisol. Výhodným rozpouštědlem jsou xylene, jako například směs p-isomeru, m-isomeru a o-isomeru.

Poměr množství rozpouštědla k množství reakčních složek se pohybuje v rozmezí od 5:1 do 15:1 (obj./hmotnost). Ve výhodném provedení je tento poměr 10:1.

Kyselého katalyzátoru se používá k urychlení reakce prováděné v jednostupňovém procesu, přičemž obvykle používaným typem kyselého katalyzátoru je Bronstedova kyselina. Jako příklad kyselin, kterých je možno použít jako kyselých katalyzátorů podle vynálezu, je možno uvést kyselinu p-toluensulfonovou a její hydráty, kyselinu methansulfonovou a kyselinu sírovou. Výhodným katalyzátorem je v tomto postupu podle vynálezu monohydrát kyseliny p-toluensulfonové.

Poměr množství katalyzátoru k množství 2-aminobenzonitrilu se může pohybovat v rozmezí od 1,02 do 1,6 molu/mol. Ve výhodném provedení se používá poměru 1,02 molu/mol.

Syntetický postup podle uvedeného vynálezu se obvykle provádí při teplotě přibližně od 110 °C do asi 180 °C. Ve výhodném provedení se k provedení této syntézy používá teploty v rozmezí od asi 130 °C do asi 150 °C, zejména je výhodná teplota přibližně 145 °C.

K úplnému proběhnutí této shora uvedené reakce je zapotřebí reakční interval v rozmezí od 10 do 15 hodin. Ovšem ve výhodném provedení se používá reakčního intervalu v rozmezí od 11 do 12 hodin.

Příklady provedení vynálezu

Postup podle uvedeného vynálezu bude blíže objasněn s pomocí konkrétních příkladů provedení, které jsou pouze ilustrativní a nijak neomezují rozsah tohoto vynálezu. V těchto příkladech jsou všechny díly, poměry a procenta hmot., pokud není v konkrétním případě výslovně uvedeno jinak.

Příklad 1

Postup přípravy 9-amino-1,2,3,4-tetrahydroakridinu.

Podle tohoto provedení bylo do tříhrdlové nádoby s kulatým dnem a o objemu 200 mililitrů, která byla opatřena shora poháněným míchadlem, Dean-Starkovým zachycovačem a teploměrem, vloženo 6,67 gramu 2-aminobenzonitrilu, 66,7 mililitrů xylenů a 0,213 gramu monohydrátu p-toluensulfonové kyseliny. Tento roztok byl potom za míchání zahřát na teplotu varu pod zpětným chladičem. Při této teplotě varu pod zpětným chladičem byl potom po kapkách

přidáván roztok 8,78 mililitru cyklohexanonu v 8,8 mililitru xylenů, což probíhalo po dobu 40 minut za současného odstraňování vody azeotropickou destilací. Získaná směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu dalších 10 hodin, potom byla mírně ochlazená a nakonec byl přidán další podíl 10,71 gramu monohydridu p-toluensulfonové kyseliny a tato směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu dalších 5 hodin. Po ochlazení na teplotu místnosti byl surový produkt oddělen filtrací a usušen za použití vakua, čímž bylo získáno 20,4 gramu pevného produktu. V dalším postupu bylo 19 gramů tohoto produktu rozděleno mezi 95 mililitrů dichlormethanu a 38 mililitrů 5% vodného roztoku hydroxidu sodného. Bazická vodná fáze byla potom extrahována dalším podílem 47,5 mililitru dichlormethanu a spojené organické fáze byly promyty 75 mililitry vody. Získaný roztok byl promícháván společně s 0,56 gramu aktivního uhlí a 11 gramy uhličitanu draselného, potom byl zfiltrován přes celit, produkt byl opláchnut dichlormethanem a filtrát byl zkoncentrován v rotačním odpařováku, čímž bylo připraveno 9,7 gramu požadovaného produktu (celkový výtěžek 93,4 %), tzn. 9-amino-1,2,3,4-tetrahydroakridinu, ve formě pevné látky o čistotě vyšší než 99 % (zjištěno metodou plynové chromatografie).

Příklad 2

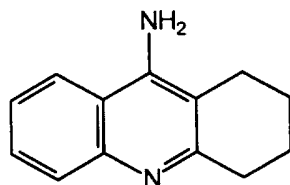
Postup převedení volné báze takrinu na hydrochloridovou sůl.

Podle tohoto postupu byl takrin (ve formě volné báze, v množství 10 gramů) v 6 N roztoku kyseliny chlorovodíkové (50 mililitrů) promícháván a zahříván tak dlouho, dokud se všechny pevné složky nerozpustily. Horký roztok byl potom dekantován do čisté nádoby, potom bylo přidáno 50 mililitrů acetonitrilu. Po ochlazení se vysrážela hydrochloridová sůl takrinu a tato pevná látka byla oddělena při teplotě 0 °C a usušena za použití vakua, čímž byla získána pevná látka ve výtěžku 90 %.

V dalším postupu byla hydrochloridová sůl takrinu (v množství 7 gramů) rekrystalována ze směsi acetonitrilu a vody v objemovém poměru 3:1 (v množství 42 mililitrů). Po vysrážení pevné látky byl přidán další podíl acetonitrilu (28 mililitrů), aby bylo možno suspenzi lépe míchat. Získaná pevná látka byla izolována při teplotě 0 °C, potom byla usušena za použití vakua, čímž byl získán produkt s výtěžkem 90 %, (čistota vyšší než 99,9 %, zjištěno metodou vysokotlaké kapalinové chromatografie).

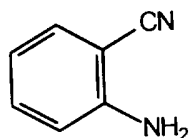
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob přípravy 9-amino-1,2,3,4-tetrahydroakridinu vzorce I



(I)

a jeho hydrochloridu,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že se do reakce uvádí
2-aminobenzonitril vzorce II



(II)

s cyklohexanonem v přítomnosti kyselého katalyzátoru vybraného ze skupiny zahrnující monohydrát kyseliny p-toluensulfonové, kyselinu methansulfonovou a kyselinu sírovou, v přítomnosti vhodného rozpouštědla vybraného ze skupiny zahrnující xyleny, toluen, aromatické ethery, jako je anisol a dimethoxybenzen, a halogenované aromatické uhlovodíky, jako je chlorbenzen a dichlorbenzen, přičemž potom popřípadě následuje převedení tohoto produktu na hydrochloridovou sůl.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako rozpouštědla se použije xylenu.
3. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako kyselého katalyzátoru se použije monohydrátu kyseliny p-toluensulfonové a jako rozpouštědla se použije xylenu.
4. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se produkt ve formě volné báze převede na hydrochloridovou sůl reakcí této volné báze s kyselinou chlorovodíkovou.

Konec dokumentu
