

P02 0053 1

72:982/BE

A2

K I V O N A T

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

**Eljárás az etil-[3-(dimetil-amino)-2-fenil-propionát]-tartalom csökkentésére
etil-[2-(dimetil-amino)-1-fenil-3-ciklohexén-1-karboxilát] oldataiban**

A találmány tárgya eljárás az etil-[3-(dimetil-amino)-2-fenil-propionát]-tartalom csökkentésére az ezzel szennyezett etil-[2-(dimetil-amino)-1-fenil-3-ciklohexén-1-karboxilát] egy vízzel nem elegyedő oldószerrel készült oldatában. A találmány szerint 1 mol etil-[2-(dimetil-amino)-1-fenil-3-ciklohexén-1-karboxilát]-ra számítva 0,5-2,0 mol karbonsavat adnak az oldathoz, és az elegyet 50-100°C-on kevertetik, így 0,1% alá csökken az etil-[3-(dimetil-amino)-2-fenil-propionát]-tartalom.

DK

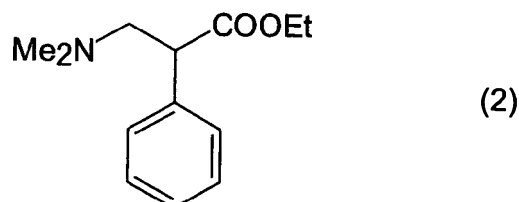
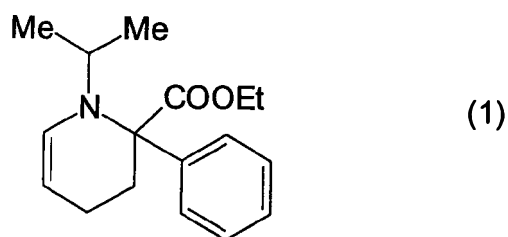
**Eljárás az etil-[3-(dimetil-amino)-2-fenil-propionát]-tartalom csökkentésére
etil-[2-(dimetil-amino)-1-fenil-3-ciklohexén-1-karboxilát] oldataiban**

A találmány tárgya eljárás az etil-[3-(dimetil-amino)-2-fenil-propionát]-tartalom (2) csökkentésére etil-[2-(dimetil-amino)-1-fenil-3-ciklohexén-1-karboxilát]-ban (1), ami a tilidin fájdalomcsillapító szer előállításának egyik kiindulási anyaga.

A tilidin az etil-[2-(dimetil-amino)-1-fenil-3-ciklohexén-1-karboxilát] *transz* izomere és tilidin-hidroklorid-hemihidrát-ként a kereskedelemben hozzáférhető.

Etil-atropát reakciója 1-(dimetil-amino)-butadiénnel etil-[2-(dimetil-amino)-1-fenil-3-ciklohexén-1-karboxilát] *cisz* és *transz* izomereinek keverékét eredményezi. A DE 1 923 620 számú szabadalmi irat leír egy eljárást etil-[2-(dimetil-amino)-1-fenil-3-ciklohexén-1-karboxilát] előállítására, amelyben nem szükséges az 1-(dimetil-amino)-butadiént izolált formában alkalmazni az etil-atropáttal való reakcióhoz; ellenkezőleg, az eljárásban krotonaldehidet reagáltatnak dimetil-aminnal 3-5°C-on kálium-karbonát mint vízmegkötőszer és katalitikus mennyiségű kinon jelenlétében egy inert oldószerben, és a reakcióban képződött terméket etil-atropáttal reagáltatva etil-[2-(dimetil-amino)-1-fenil-3-ciklohexén-1-karboxilát] *cisz* és *transz* izomereinek keverékét kapják.

Az eljárás egy másik vegyület, az etil-[3-(dimetil-amino)-2-fenil-propionát] képződésével is jár.



Az etil-[3-(dimetil-amino)-2-fenil-propionát] a reakcióelegyben formálisan dimetil-aminnak etil-atropátra való addíciójával keletkezik, a dimetil-amin például az 1-(dimetil-amino)-butadién polikondezációjának következtében vagy az 1-(dimetil-amino)-butadién és fölös mennyiségű krotonaldehid közötti kondenzációs folyamatok következtében keletkezik.

Az etil-[3-(dimetil-amino)-2-fenil-propionát] keletkezésének mértéke a reagáltatott etil-atropát és dimetil-amin mólarányától függ, és ezenfelül az alkalmazott oldószer minősége is befolyásolja [Ann. Chem. 728, 64 (1969)]. Úgy tűnik, hogy kálium-karbonát jelenléte a reakció alatt gátolja az etil-[3-(dimetil-amino)-2-fenil-propionát] képződését.

Az etil-[3-(dimetil-amino)-2-fenil-propionát] -ot nem távolítjuk el az etil-[2-(dimetil-amino)-1-fenil-3-ciklohexén-1-karboxilát] (*cisz* és *transz* izomerek keveréke) kinyerésére és tisztítására ismert úton [DE 1 923 620]. Az izomerek ismert módon való elválasztásában [DE 1 923 620, GB 1 226 318], például cinkionokkal való szelektív komplexképzéssel vagy oxálsavval történő szelektív sóképzéssel, ami a tilidin (*transz* izomer) izolálásához szükséges, valójában az aktív anyaghoz viszonyítva a szennyezés



feldúsul [DE 1 923 620] azzal a következménnyel, hogy ahhoz, hogy a tilidin-hidroklorid-hemihidrátban a specifikációnak megfelelően maximum 0,10% etil-[3-(dimetil-amino)-2-fenil-propionát] legyen, szennyezés eltávolítást kell végezni, például a tilidin só átkristályosításával.

A DE 1 923 620 számú szabadalmi iratban kétséggkívvül megállapítják, hogy lényegében lehetséges az etil-[2-(dimetil-amino)-1-fenil-3-ciklohexén-1-karboxilát] előbb leírt eljárással való előállításánál körülbelül 0,1% etil-[3-(dimetil-amino)-2-fenil-propionát] tartalmat elérni. A gyakorlatban azonban kiderült, hogy ez az érték 0,3% és 2% között van.

A találmány célja az, hogy egy egyszerű, olcsó eljárást nyújtson az etil-[3-(dimetil-amino)-2-fenil-propionát] tartalom csökkentésére a tilidin előállítás egy kezdeti lépésében.

Azt találtuk, hogy ezt a célt az etil-[3-(dimetil-amino)-2-fenil-propionát] tartalomnak az etil-[2-(dimetil-amino)-1-fenil-3-ciklohexén-1-karboxilát] egy vízzel nem elegyedő oldószerezrel készült, ezzel szennyezett oldatában való csökkentésére szolgáló olyan eljárással érjük el, amely 1 mol etil-[2-(dimetil-amino)-1-fenil-3-ciklohexén-1-karboxilát]-ra számítva 0,5-2,0 molekvivalens karbonsavnak az oldathoz való hozzáadásából és az elegy 50-100 °C-on való kevertetéséből áll.

Alkalmas vízzel nem elegyedő oldószerek aromás szénhidrogének, mint a toluol, gyűrűs vagy nyílt szénláncú alifás szénhidrogének, mint a ciklohexán vagy alifás éterek, mint a diizopropil-éter. Karbonsavként aromás vagy alifás karbonsavak alkalmasak, például hangyasav és előnyösen az ecetsav. A savat 1 mol etil-[2-(dimetil-amino)-1-fenil-3-ciklohexén-1-karboxilát]-ra szá-



mítva 0,5-2,0 ekvivalensnyi, előnyösen 0,75-1,25 ekvivalensnyi mennyiségben alkalmazzuk.

Az ezen a módon kapott reakcióelegyet 50-100°C-on, előnyösen 70-90°C-on kevertetjük, amíg az etil-[3-(dimetil-amino)-2-fenil-propionát] tartalom eléri azt a szintet, ami megfelelő az ezt követő előállítási eljáráshoz, ez rendszerint 0,5-2,0 óra.

A reakció befejeződése után az etil-[2-(dimetil-amino)-1-fenil-3-ciklohexén-1-karboxilát]-ot szokásos módon nyerjük ki a reakcióelegyből. Így az észter víz hozzáadásával és az elegy lúgosításával nyerhető ki és tisztítható. A vizes fázis azután elválasztható, és a szerves fázis adott esetben nátrium-diszulfit-oldattal mosható és bepárolható.

Ez az eljárás olyan etil-[2-(dimetil-amino)-1-fenil-3-ciklohexén-1-karboxilát]-ot eredményez, amelyben az etil-[3-(dimetil-amino)-2-fenil-propionát] tartalom 0,10% alatt van.

Ezt az eljárást *cisz* és *transz* izomerek olyan keverékének tisztítására alkalmazzuk, amely előzetesen etil-[2-(dimetil-amino)-1-fenil-3-ciklohexén-1-karboxilát] szintézisében keletkezett. Láthatóan nem észleltük az etil-[2-(dimetil-amino)-1-fenil-3-ciklohexén-1-karboxilát] *cisz/transz* izomerizációját az etil-[3-(dimetil-amino)-2-fenil-propionát]-nak az új eljárással való eltávolításakor. Ez ellentétben áll az etil-[2-(dimetil-amino)-1-fenil-3-ciklohexén-1-karboxilát] vízmentes ecetsavban vagy vizes ecetsav-oldatban való történő melegítésekor megfigyelt (DE 1 951 587) izomer egyensúllyal. Mivel az új tisztítási eljárásban láthatóan nem történik *cisz/transz* izomerizáció, így az eljárás alkalmazható tilidin, azaz az etil-[2-(dimetil-amino)-1-fenil-3-ciklohexén-1-karboxilát] *transz* izomere esetében is. Ez

természetesen szintén lehetséges az etil-[2-(dimetil-amino)-1-fenil-3-ciklohexén-1-karboxilát] *cisz* izomere esetében is.

Az új eljárás formálisan dimetil-amin etil-[3-(dimetil-amino)-2-fenil-propionát]-ból való eliminációján alapszik. Az eliminációval képződött etil-atropát nem zavarja azt ezt követő eljárást, de könnyen eltávolítható az etil-[2-(dimetil-amino)-1-fenil-3-ciklohexén-1-karboxilát] oldatának savas extrakciójával, és a savas extraktumnak egy vízzel nem elegyedő szerves oldószerrel történő mosásával.

Az új eljárásnak az előnye, hogy a tilidin előállításánál az etil-[3-(dimetil-amino)-2-fenil-propionát] tartalmat nagymértékben csökkenti, és egyszerűen, gyorsan és alacsony költséggel végrehajtható a feldolgozás kezdeti szakaszában, hogy nincsenek többé zavaró hatásai a végtermékre.

Példa

13,7 g (0,05 mol) etil-[2-(dimetil-amino)-1-fenil-3-ciklohexén-1-karboxilát]-ot (*cisz* és *transz* izomerek keveréke) [HPLC vizsgálat alapján az etil-[3-(dimetil-amino)-2-fenil-propionát]-tartalom 1%] feloldunk 40 ml ciklohexánban, és 3,0 g (0,05 mol) ecetsavval visszafolyatós hűtő alatt 2 óráig forraljuk. Lehűtés után 30 ml vizet adunk a reakcióelegyhez. A kétfázisú elegyet nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk. A vizes fázist elválasztjuk. A szerves fázist 30 ml vízzel mossuk, majd bepároljuk. Így 13,4 g, *cisz/transz* arány vonatkozásában változatlan összetételű etil-[2-(dimetil-amino)-1-fenil-3-ciklohexén-1-karboxilát]-ot kapunk (98%-os kitermelés) 0,05% (HPLC) etil-[3-(dimetil-amino)-2-fenil-propionát]-tartalommal.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az etil-[3-(dimetil-amino)-2-fenil-propionát]-tartalom csökkentésére etil-[2-(dimetil-amino)-1-fenil-3-ciklohexén-1-karboxilát] egy vízzel nem elegyedő oldószerrel készült, ezzel szennyezett oldatában, azzal jellemezve, hogy 1 mol etil-[2-(dimetil-amino)-1-fenil-3-ciklohexén-1-karboxilát]-ra számolva 0,5-2,0 mol karbonsavat adunk az oldathoz, és a reakcióelegyet 50-100°C-on kevertetjük, így az etil-[3-(dimetil-amino)-2-fenil-propionát] tartalom 0,10% alatti lesz.

rajz nélkül

2002. 05.14 TK

A meghatalmazott:

