

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **30.12.2010**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **08.02.2012**
(Věstník č. 6/2012)

(21) Číslo dokumentu:

2010-998

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07C 209/70 (2006.01)
C07C 213/02 (2006.01)
C07C 213/08 (2006.01)
C07C 235/34 (2006.01)
C07C 217/54 (2006.01)

(71) Přihlašovatel:

Zentiva, k.s., Praha 10 - Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:

Vlasáková Růžena, Pečky, CZ
Hájíček Josef, Nehvizdy, CZ

(74) Zástupce:

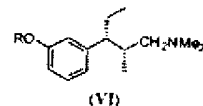
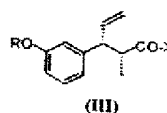
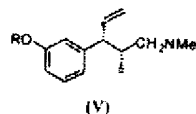
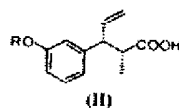
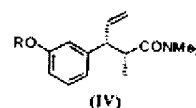
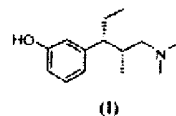
Rott, Růžička & Guttmann Patentové, známkové a
advokátní kanceláře, Ing. Jana Fuchsová, Vinohradská
37, Praha 2, 12000

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob výroby (2R,3R)-N,N-dimethyl-3-(3-
hydroxyfenyl)-2-methylpentylaminu
(tapentadolu)**

(57) Anotace:

Je popsán způsob výroby opticky čistého nebo opticky obohaceného tapentadolu vzorce I a jeho farmaceuticky akceptovatelných solí, přičemž O-chráněné (2R, 3R)-kyseliny obecného vzorce II, v němž R značí skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíky, ve stupni A reagují v inertním organickém rozpouštědle s aktivním činidlem, případně v přítomnosti katalyzátoru nebo base; ve stupni B získané sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém R i R¹ má shora uvedený význam a X značí chlor nebo skupinu alkoxykarbonyloxylovou O-CO-OR¹ nebo skupinu pivaloyloxylovou O-CO-t-Bu, reagují s dimethylaminem nebo jeho solemi případně v přítomnosti báze; ve stupni C získané N,N-dimethylamidy obecného vzorce IV, v němž R má shora uvedený význam, se redukuje pomocí hydridových činidel ve vhodném rozpouštědle; ve stupni D vyrobené alkenaminy obecného vzorce V, v němž R má shora uvedený význam, se hydrogenují na kovových katalyzátorech ve vhodném rozpouštědle; a na konec ve stupni E se vyrobené alkanaminy obecného vzorce VI, v němž R má shora uvedený význam, O-dealkylují pomocí dealkylačních činidel, a v případě potřeby se získaný tapentadol převede působením farmaceuticky akceptovatelných kyselin na příslušné soli, např. hydrochlorid. Dále jsou popsány sloučeniny obecných vzorců IV a V a vzorců IVa, Va.

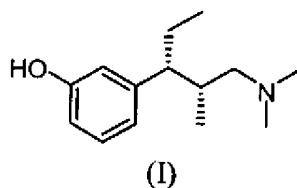


7V-2010-388

Způsob výroby (2*R*,3*R*)-*N,N*-dimethyl-3-(3-hydroxyfenyl)-2-methylpentylaminu (tapentadolu)

Oblast techniky

Vynález se týká nového způsobu výroby (2*R*,3*R*)-*N,N*-dimethyl-3-(3-hydroxyfenyl)-2-methylpentylaminu vzorce I, známého rovněž pod názvem tapentadol, a jeho solí.



Dosavadní stav techniky

Tapentadol (I), chemicky (2*R*,3*R*)-*N,N*-dimethyl-3-(3-hydroxyfenyl)-2-methylpentylamin, působí jako agonista μ -opioidních receptorů a inhibitor zpětného vstřebávání noradrenalinu. Byl vyvinut ve formě hydrochloridu (2*R*,3*R*)-enantiomeru firmou Johnson & Johnson, na základě vývoje firmy Gruenenthal, jako celkové analgetikum.

Podle původního postupu popsaného v dokumentu EP 0 693 475 (CZ 286441; Gruenenthal GmbH) se tapentadol vyrábí z (2*S*,3*S*)-1-dimethylamino-3-(3-methoxyfenyl)-2-methylpentan-3-olu (A), který se získává dvěma způsoby Grignardovou adicí na keton, např. adicí 2-methoxyfenylmagnesiumbromidu na 1-dimethylamino-2-methyl-3-pentanon. Reakce je nestereoselektivní a získání (2*R*,3*R*)-stereoisomeru vyžaduje dělení na chirální HPLC koloně. Sloučenina A se potom převádí na chlorid pomocí thionylchloridu a získaný chlorderivát se redukcí, např. pomocí NaBH₄/ZnCl₂, převádí na (2*R*,3*R*)-*N,N*-dimethyl-3-(3-methoxyfenyl)-2-methylpentylaminu (B), který se nakonec demethyluje působením bromovodíkové kyseliny. Postup je inherentně nevýhodný kvůli náročnému HPLC dělení stereoisomerů na chirální koloně.

Podle procesního patentu WO 2004/108658 (Gruenenthal GmbH) se sloučenina (2*S*,3*S*)-A převádí působením kyselých činidel, jako např. konc. kyseliny chlorovodíkové, na alken B, který se podrobí diastereoselektivní hydrogenaci za vzniku (2*R*,3*R*)-C, doprovázeného (2*R*,3*S*)-C epimerem jako vedlejší látkou. Nevýhodou je vznik diastereoisomerních směsí a nezbytnost stereochemického čištění produktů na konci syntézy.

Obdobný postup, tj. kyselá dehydratace A a následná hydrogenace alkenu B, je nárokována rovněž ve WO 2005/000788 a WO 2007/051576 (Gruenenthal GmbH).

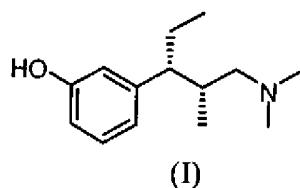
Tentýž terciární amin C se alternativně vyrábí podle WO 2008/12047 (Gruenenthal GmbH) tak, že se 1-dimethylamino-3-(3-methoxyfenyl)-2-methyl-1-propanon (D), získaný Mannichovou reakcí z 3'-methoxypropiofenonu, rozštěpí pomocí kyseliny (*R,R*)-dibenzoylvinné, a jeho (*S*)-enantiomer se nechá reagovat s ethylmagnesiumbromidem za vzniku (*2S,3S*)-stereoisomeru sloučeniny A jako převažujícího stereoisomeru. Dalším postupem, obdobně jak je uvedeno výše, se sloučenina A kysele dehydratuje a následnou hydrogenací alkenů B se získá převážně amin (*2R,3R*)-C, jehož závěrečnou demethylací se vyrobí nakonec tapentadol. Nevýhody jsou obdobné jako u předchozích postupů.

Úvodní kroky dalšího postupu podle WO 2008/012283 (Janssen Pharmaceutica) jsou obdobné jako u předchozího postupu; během nich se nakonec sloučenina (*S*)-D konvertuje Grignardovou reakcí v převažující (*2R,3S*)-A. Nárokováná deoxygenace se provádí postupem, při němž se nejprve provede pomocí trifluoracetanhydridu *O*-trifluoracetylace a následuje hydrogenolýza vodíkem na Pd/C, vedoucí k (*2R,3R*)-C s ee 92,6 %. Deoxygenační metoda se specificky týká methylu jako chránící skupiny fenolického hydroxylu.

Tatáž deoxygenační metoda, s využitím hydrogenolýzy trifluoracetylderivátů je nárokována rovněž ve WO 2008/012046 (Gruenenthal GmbH), týká se však chránících skupin fenolického hydroxylu jiných než methylová skupina. Nárokuje se rovněž odchránění, případně tvorba solí. Nevýhodou obou postupů je problém zajištění stereochemické homogenity celého procesu.

Podstata vynálezu

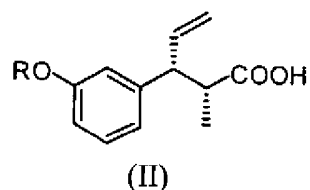
Předmětem vynálezu je nový efektivní způsob výroby tapentadolu vzorce I



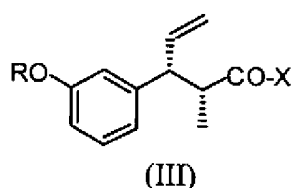
a jeho farmaceuticky akceptovatelných solí,

který zahrnuje

ve stupni A reakce *O*-substituované kyseliny (*2R,3R*)-3-(3-hydroxyfenyl)-2-methyl-4-pentenové obecného vzorce II,

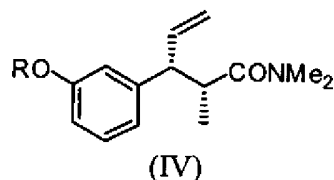


v němž R značí skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku, např. skupina methylová, ethylová, isopropylová nebo terc.-butylová,
s aktivačním činidlem, jako je thionylchlorid, oxalylchlorid, nebo alkyl-chlorformiát v inertním organickém rozpouštědle, případně v přítomnosti katalyzátoru nebo báze.
Ve stupni B se získaná sloučenina vzorce III,



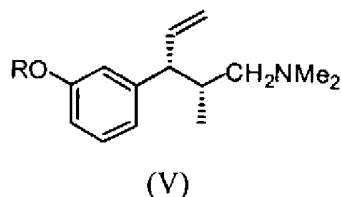
ve kterém R i R¹ má shora uvedený význam a X značí chlor nebo skupinu alkoxykarbonyloxylovou O-CO-OR¹ nebo skupinu pivaloyloxylovou O-CO-*t*-Bu, nechá reagovat s dimethylaminem nebo jeho solemi, případně v přítomnosti báze na sloučeninu vzorce IV.

Ve stupni C sloučenina vzorce IV, v němž R má shora uvedený význam, se pak redukuje



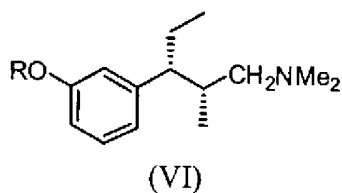
pomocí hydridových činidel ve vhodném rozpouštědle na alkenaminy obecného vzorce V, v němž R má shora uvedený význam.

Ve stupni D se hydrogenuje



na kovových katalyzátorech např. na palladiu ve vhodném rozpouštědle.

Ve stupni E se nakonec vyrobené alkanamin obecného vzorce VI,



v němž R má shora uvedený význam,

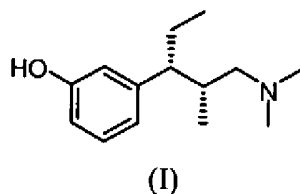
O-dealkyluje pomocí dealkylačních činidel.

V případě potřeby se získaný tapentadol převede na příslušné soli působením farmaceuticky akceptovatelných kyselin, např. hydrochloridem.

Detailní popis vynálezu

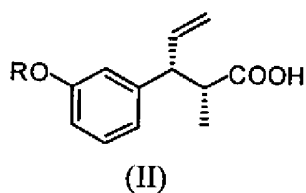
Zjistili jsme, že opticky čistý nebo opticky obohacený tapentadol vzorce I je možno efektivně, a ve vysoké čistotě, vyrábět způsobem, který je založen na použití diastereoselektivně a opticky čistých, nebo obohacených, kyselin obecného vzorce II jako intermediátů.

Způsob výroby opticky čistého nebo opticky obohaceného tapentadolu vzorce I



a jeho farmaceuticky akceptovatelných solí,

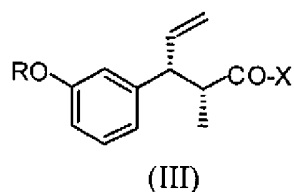
přičemž *O*-chráněná (2*R*,3*R*)-kyselina obecného vzorce II,



v němž R značí skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je skupina methylová, ethylová, isopropylová nebo terc.-butylová,

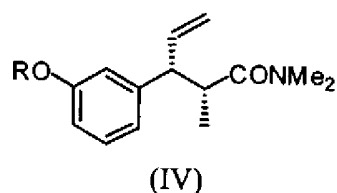
ve stupni A - reaguje s aktivačním činidlem, jako je thionylchlorid, oxalylchlorid, nebo alkylchlorformiát Cl-COOR¹, ve kterém R¹ značí methyl nebo ethyl, nebo chlorid kyseliny pivalové *t*-Bu-CO-Cl;

ve stupni B – získaná sloučenina obecného vzorce III,

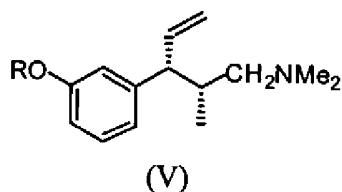


ve kterém R i R¹ má shora uvedený význam a X značí chlor nebo skupinu alkoxykarbonyloxylovou O-CO-OR¹ nebo skupinu pivaloyloxylovou O-CO-*t*-Bu, reaguje s dimethylaminem nebo jeho solemi, případně v přítomnosti báze;

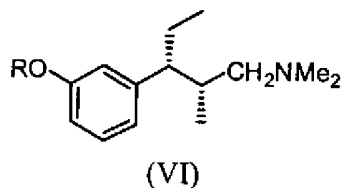
ve stupni C - získaný *N,N*-dimethylamid obecného vzorce IV,



v němž R má shora uvedený význam,
se redukuje pomocí hydridových činidel ve vhodném rozpouštědle;
ve stupni D - vyrobený alkenamin obecného vzorce V,



v němž R má shora uvedený význam,
se hydrogenuje na kovovém paladiovém katalyzátoru ve vhodném rozpouštědle;
a nakonec ve stupni E - se vyrobený alkanamin obecného vzorce VI,



v němž R má shora uvedený význam,
O-dealkyluje pomocí dealkylačních činidel,
a v případě potřeby se získaný tapentadol převede působením farmaceuticky akceptovatelných kyselin na příslušné soli.

Způsob výroby tapentadolu z kyseliny obecného vzorce II zahrnuje následující syntetické stupně:

Stupeň A. Konverze opticky čistých nebo opticky obohacených *O*-chráněných (2*R*,3*R*)-kyselin obecného vzorce II, v němž R značí skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je skupina methylová, ethylová, isopropylová nebo terc.-butylová, na aktivované sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém X značí chlor nebo skupinu alkoxykarbonyloxylovou O-CO-OR¹, v níž R¹ značí methyl nebo ethyl, nebo skupinu pivaloyloxylovou O-CO-*t*-Bu, se provádí pomocí aktivujících činidel: Jako aktivující činidla se používají např. chloridy anorganických kyselin, např. thionylchlorid, fosforylchlorid nebo chlorid fosforečný, nebo chloridy organických kyselin, např. oxalylchlorid. Reakce se výhodně provádí v přítomnosti katalytického množství dimethylformamidu. Reakce se provádí v přítomnosti nebo nepřítomnosti inertního organického rozpouštědla, např. v chloroformu, dichlormethanu nebo toluenu, v rozmezí teplot 10 °C až teplota varu směsi, s výhodou 25 °C až teplota varu směsi.

Podle výhodné formy provedení se použije thionylchloridu a katalytického množství dimethylformamidu, v dichlormethanu, chloroformu nebo toluenu, v rozmezí teplot 25 až 100 °C.

Jako aktivující činidla se používají rovněž alkyl-chlorformiáty Cl-COOR¹, ve kterém R¹ má shora uvedený význam, nebo chlorid kyseliny pivalové *t*-Bu-CO-Cl. Tyto reakce se provádí v přítomnosti base, jako např. triethylaminu, v inertním organickém rozpouštědle, v rozmezí teplot 0 °C až 50 °C, s výhodou 0 až 30 °C.

Podle výhodné formy provedení se sloučeniny obecného vzorce III neizolují ani nečistí, ale přímo se nechají reagovat s dimethylaminem.

Stupeň B. Syntéza *N,N*-dimethylamidů obecného vzorce IV, v němž R značí skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je skupina methylová, ethylová, isopropylová nebo terc.-butylová, z aktivovaných sloučenin obecného vzorce III, ve kterém X značí chlor nebo skupinu alkoxykarbonyloxylovou O-CO-OR¹, v níž R¹ značí methyl nebo ethyl, nebo skupinu pivaloyloxylovou O-CO-*t*-Bu, se provádí reakcí s dimethylaminem v inertním organickém rozpouštědle, v rozmezí teplot 0 °C až 40 °C, přednostně při 10 až 25 °C. Přitom se dimethylamin používá ve formě plynné, nebo ve formě vodného roztoku, nebo ve formě soli, např. hydrochloridu, v přítomnosti base, jako např. triethylaminu, nebo vodného roztoku anorganické base, jako např. uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu sodného nebo draselného.

Stupeň C. Redukce *N,N*-dimethylamidů obecného vzorce IV, v němž R značí skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je skupina methylová, ethylová, isopropylová nebo terc.-butylová, na aminy obecného vzorce V, se provádí pomocí hydridových činidel na bázi hliníku,

jako jsou hydridohlinitan lithný nebo bis(2-methoxyethoxy)hydridohlinitan sodný, v inertním organickém rozpouštědle, jako jsou např. ethery, např. tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, diethylether, nebo toluen, v rozmezí teplot 20 °C až teplota varu směsi, s výhodou 20 až 100 °C

Výhodně se redukce sloučeniny obecného vzorce IV provádí pomocí bis(2-methoxyethoxy)hydridohlinitanu sodného v toluenu při teplotě 25 °C až teplota varu směsi, přednostně při 60 až 100 °C.

Stupeň D. Nasycení terminální dvojné vazby ve sloučenině obecného vzorce V, v němž R značí skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je skupina methylová, ethylová, isopropylová nebo terc.-butylová, se provádí redukcí vodíkem na kovových katalyzátorech, jako je např. palladium nebo platina. Hydrogenace se provádí v inertním organickém rozpouštědle, jako jsou nižší alkoholy, např. methanol, ethanol nebo isopropylalkohol, nebo cyklické ethery, jako je tetrahydrofuran nebo 1,4-dioxan, nebo ethyl-acetát, nebo jejich směsi, za tlaku 0,1 až 5 MPa v rozmezí teplot 10 až 60 °C.

Podle výhodné formy provedení se použije např. vodíku na Pd/C v prostředí alkoholu, jako je methanol nebo ethanol, za tlaku 0,1 až 2 MPa.

Stupeň E. Odstranění *O*-chránící skupiny R ve sloučeninách obecného vzorce VI, v němž R značí skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je skupina methylová, ethylová, isopropylová nebo terc.-butylová, se provádí pomocí dealkylačních činidel, jako je např. kyselina bromovodíková, bromid boritý, nebo trimethylsilyljodid.

Získaná sloučenina vzorce I (tapentadol) se nakonec, v případě potřeby, převede působením farmaceuticky akceptovatelných kyselin na odpovídající sůl a čistí se krystalizací z vhodného organického rozpouštědla nebo směsi rozpouštědel, jako je např. ethyl-acetát, 2-propanol nebo methanol nebo jejich kombinace s vodou.

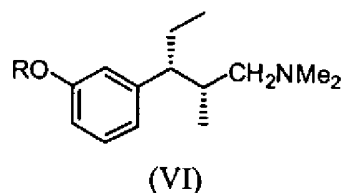
Alternativně je možno postupovat také tak, že se jako výchozí látky použijí racemické kyseliny obecného vzorce II, v němž R značí skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je skupina methylová, ethylová, isopropylová nebo terc.-butylová, které se shora uvedenými postupy transformují přes racemické aktivované sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém R má shora uvedený význam, X značí chlor nebo skupinu alkoxykarbonyloxylovou O-CO-OR¹, v níž R¹ značí methyl nebo ethyl, nebo skupinu pivaloyloxylovou O-CO-*t*-Bu, v racemické *N,N*-dimethylamidy obecného vzorce IV, v němž R má shora uvedený význam, a dále v racemické

alkenaminy obecného vzorce V, v němž R značí totéž co nahoře. Jejich hydrogenací se vyrobí racemické alkanaminy obecného vzorce VI, v němž R značí totéž co nahoře, a jejich *O*-odchráněním racemický tapentadol vzorce I, který se následovně opticky štěpí pomocí kyselých štěpících kyselin typu karboxylových nebo sulfonových kyselin.

Nevýhoda tohoto postupu spočívá v tom, že se ve všech stupních pracuje s většími množstvími výchozích látek obecných vzorců II, III, IV, V a VI, což tuto variantu znevýhodňuje jak z ekonomického, tak environmentálního hlediska.

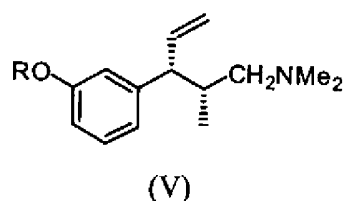
Alternativně je možno postupovat také tak, že se optické štěpení pomocí kyselých štěpících činidel provádí ve stadiu racemických alkanaminů obecného vzorce VI, v němž R značí totéž co nahoře, nebo racemických alkenaminů obecného vzorce V.

Způsob podle vynálezu zahrnuje jako klíčový stupeň výrobu opticky čistých nebo opticky obohacených, případně racemických, (2*R*,3*R*)-alkanaminů obecného vzorce VI,



v němž R značí skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je skupina methylová, ethylová, isopropylová nebo terc.-butylová,

vyznačující se tím, že se opticky čisté nebo opticky obohacené, případně racemické, (2*R*,3*R*)-alkenaminy obecného vzorce V,



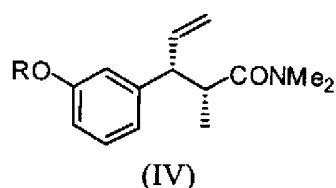
v němž R má shora uvedený význam, hydrogenují na kovovém katalyzátoru.

Nasycení terminální dvojné vazby ve sloučeninách obecného vzorce V, v němž R značí skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je skupina methylová, ethylová, isopropylová nebo terc.-butylová, se provádí redukcí vodíkem na kovových katalyzátorech, jako je např. palladium nebo platina. Hydrogenace se provádí v inertním organickém rozpouštědle, jako jsou nižší alkoholy, např. methanol, ethanol nebo isopropylalkohol, nebo cyklické ethery, jako je

tetrahydrofuran nebo 1,4-dioxan, nebo ethyl-acetát, nebo jejich směsi, za tlaku 0,1 až 5 MPa v rozmezí teplot 10 až 60 °C.

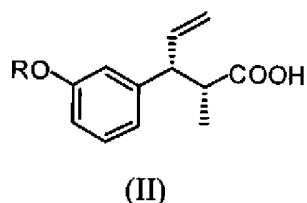
Podle výhodné formy provedení se použije např. vodíku na Pd/C v prostředí alkoholu, jako je methanol nebo ethanol, za tlaku 0,1 až 2 MPa.

Způsob podle vynálezu zahrnuje výrobu opticky čistých nebo opticky obohacených, případně racemických, (2*R*,3*R*)-*N,N*-dimethylamidů obecného vzorce IV,



v němž R značí skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je skupina methylová, ethylová, isopropyllová nebo terc.-butylová,

vyznačující se tím, že se *O*-chráněné (2*R*,3*R*)-kyseliny obecného vzorce II,

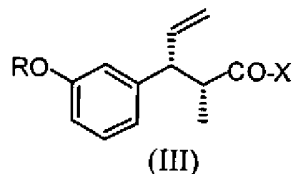


v němž R má shora uvedený význam,

opticky čisté nebo opticky obohacené, případně racemické,

a) reagují s aktivačním činidlem, jako je thionylchlorid, oxalylchlorid, nebo alkyl-chlorformiát Cl-COOR¹, ve kterém R¹ značí methyl nebo ethyl, nebo chlorid kyseliny pivalové *t*-Bu-CO-Cl,

b) a získané sloučeniny obecného vzorce III,



ve kterém R i R¹ má shora uvedený význam a X značí chlor nebo skupinu alkoxykarbonyloxylovou O-CO-OR¹ nebo skupinu pivaloyloxylovou O-CO-*t*-Bu, se reagují s dimethylaminem.

Konverze opticky čistých nebo opticky obohacených *O*-chráněných (2*R*,3*R*)-kyselin obecného vzorce II, v němž R značí skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je skupina

methylová, ethylová, isopropylová nebo terc.-butylová, na aktivované sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém X značí chlor nebo skupinu alkoxykarbonyloxylovou $O-CO-OR^1$, v níž R^1 značí methyl nebo ethyl, nebo skupinu pivaloyloxylovou $O-CO-t-Bu$, se provádí pomocí aktivujících činidel: Jako aktivující činidla se používají např. chloridy anorganických kyselin, např. thionylchlorid, fosforyl chlorid nebo chlorid fosforečný, nebo chloridy organických kyselin, např. oxalylchlorid. Reakce se výhodně provádí v přítomnosti katalytického množství dimethylformamidu. Reakce se provádí v přítomnosti nebo nepřítomnosti inertního organického rozpouštědla, jako je např. chloroform, dichlormethan nebo toluen, v rozmezí teplot $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ až teplota varu směsi, s výhodou $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ až teplota varu směsi.

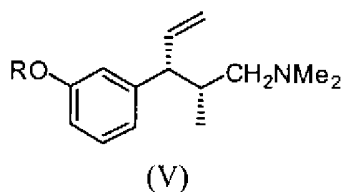
Podle výhodné formy provedení se použije thionylchloridu a katalytického množství dimethylformamidu, v dichlormethanu, chloroformu nebo toluenu, v rozmezí teplot 20 až teplota varu směsi.

Jako aktivující činidla se používají rovněž alkyl-chlorformiáty $Cl-COOR^1$, ve kterém R^1 má shora uvedený význam, nebo chlorid kyseliny pivalové $t-Bu-CO-Cl$. Tyto reakce se provádí v přítomnosti base, jako např. triethylaminu, v inertním organickém rozpouštědle, v rozmezí teplot $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, s výhodou 0 až $30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

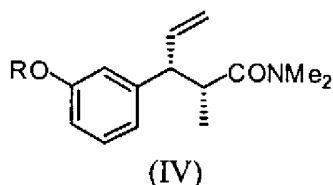
Podle výhodné formy provedení se sloučeniny obecného vzorce III neizolují ani nečistí, ale přímo se nechají reagovat s dimethylaminem.

Aktivované sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém X značí chlor nebo skupinu alkoxykarbonyloxylovou $O-CO-OR^1$, v níž R^1 značí methyl nebo ethyl, nebo skupinu pivaloyloxylovou $O-CO-t-Bu$, se potom konvertují v *N,N*-dimethylamidy obecného vzorce IV, v němž R má shora uvedený význam, reakcí s dimethylaminem v inertním organickém rozpouštědle, v rozmezí teplot $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, přednostně při 10 až $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Přitom se dimethylamin používá ve formě plynné, nebo ve formě vodného roztoku, nebo ve formě soli, např. hydrochloridu, v přítomnosti base, jako např. triethylaminu, nebo vodného roztoku anorganické base, jako např. uhličitanu nebo hydrogenuhlíčitanu sodného nebo draselného.

Způsob podle vynálezu zahrnuje i výrobu pokročilých intermediátů, (2*R*,3*R*)-aminů obecného vzorce V,



v němž R značí skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je skupina methylová, ethylová, isopropylová nebo terc.-butylová, opticky čistých nebo opticky obohacených, případně racemických, spočívající v tom, že se *N,N*-dimethylamidy obecného vzorce IV,



v němž R značí totéž co nahoře, opticky čisté nebo opticky obohacené, případně racemické, redukují pomocí hydridových činidel na bázi hliníku.

Redukce *N,N*-dimethylamidů obecného vzorce IV, v němž R má shora uvedený význam, na aminy obecného vzorce V, se provádí pomocí hydridových činidel na bázi hliníku, jako jsou hydridohlinitan lithný nebo bis(2-methoxyethoxy)hydridohlinitan sodný, v inertním organickém rozpouštědle, jako jsou např. ethery, např. tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, diethylether, nebo toluen, v rozmezí teplot 20 °C až teplota varu směsi, s výhodou 20 až 100 °C.

Výhodně se redukce sloučenin obecného vzorce IV provádí pomocí bis(2-methoxyethoxy)hydridohlinitanu sodného v toluenu při teplotě 25 °C až teplota varu směsi, přednostně při 60 až 100 °C.

Postup je možno realizovat také tak, že se ve shora uvedeném postupu použijí racemické kyseliny obecného vzorce II, a optické štěpení se provádí ve stadiu aminů obecného vzorce V nebo VI, v němž R má shora uvedený význam, pomocí kyselých štěpících činidel, jako je např. kyselina kafrsulfonová nebo mandlová. Tato alternativa má inherentní nevýhodu v tom, že se reakce s racemáty musí provádět ve větším měřítku.

Postup výroby tapentadolu vzorce I z *O*-chráněných (2*R*,3*R*)-kyselin obecného vzorce II, v němž R značí skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je skupina methylová, ethylová, isopropylová nebo terc.-butylová, opticky čistých nebo opticky obohacených, případně racemických, je možno realizovat také tak, že se nasycení dvojně vazby provede dříve než ve stadiu alkenaminů obecného vzorce V, v němž R má stejný význam jako nahoře. Tyto varianty výrobního postupu jsou znázorněny ve schématech 1 a 2.

Postupem podle varianty znázorněné ve schématu 1 se *O*-chráněné (2*R*,3*R*)-kyseliny obecného vzorce II, v němž R značí skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je skupina methylová, ethylová, isopropylová nebo terc.-butylová, opticky čisté nebo opticky obohacené, případně racemické,

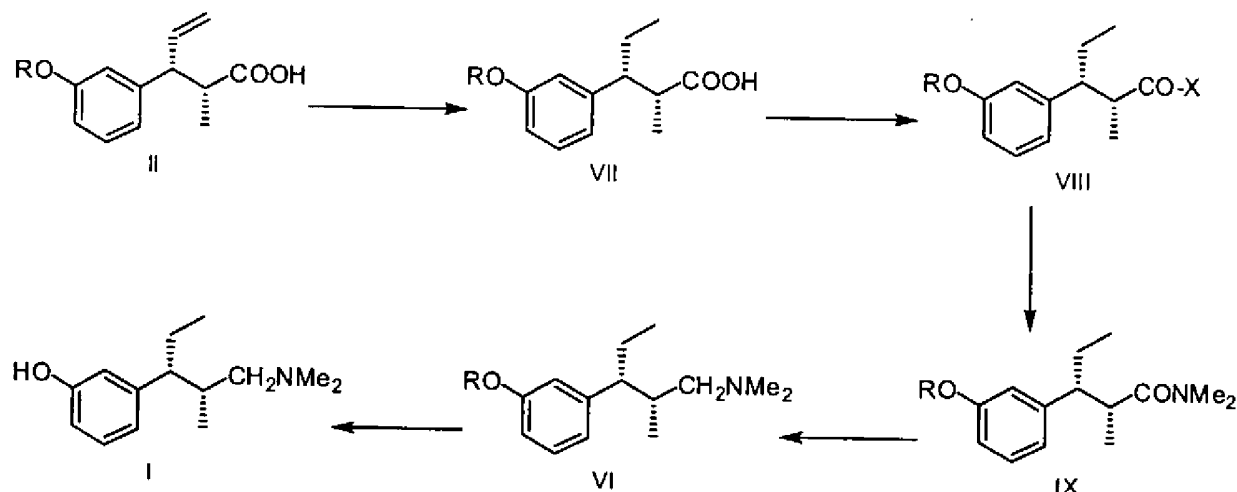


Schéma 1: Alternativní výroba tapentadolu z kyselin obecného vzorce II

nejprve hydrogenují na kovových katalyzátorech za vzniku *O*-chráněných (2*R*,3*R*)-kyselin obecného vzorce VII, které se dále transformují výše uvedenými postupy přes aktivované deriváty kyselin obecného vzorce VIII v nasycené *O*-chráněné (2*R*,3*R*)-amidy obecného vzorce IX. Jejich redukcí se vyrobí shora popsané *O*-chráněné (2*R*,3*R*)-aminy obecného vzorce VI, a nakonec odchráněním pomocí demethylačních činidel se získá tapentadol, případně jeho soli pomocí farmaceuticky akceptovatelných kyselin.

Postupem podle varianty znázorněné ve schématu 2 se *O*-chráněné (2*R*,3*R*)-amidy obecného vzorce IV, v němž R značí skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je skupina methylová, ethylová, isopropylová nebo terc.-butylová, opticky čisté nebo opticky obohacené, případně racemické, nejprve hydrogenují na kovových katalyzátorech, a získané *O*-chráněné (2*R*,3*R*)-amidy obecného vzorce IX, se potom převádí v tapentadol a jeho soli způsoby výše popsány.

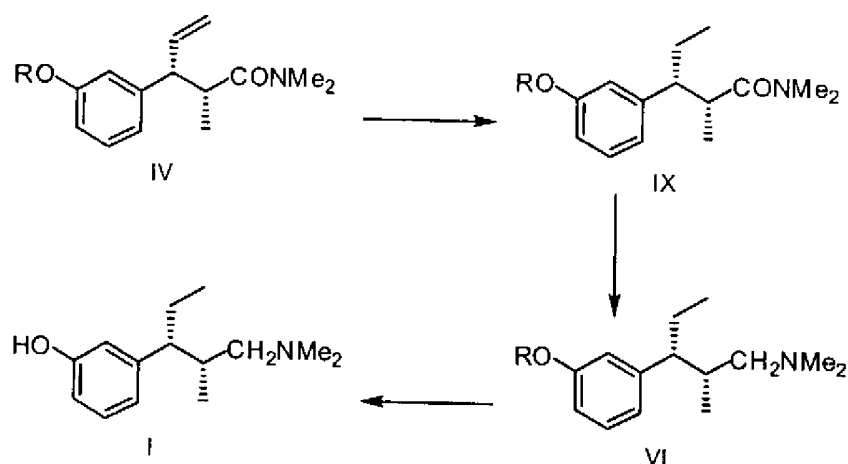
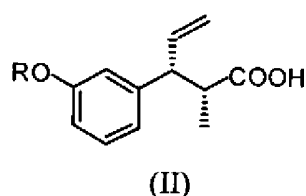


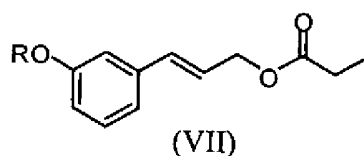
Schéma 2: Alternativní výroba tapentadolu z amidů obecného vzorce IV

Výchozí opticky čisté nebo opticky obohacené *O*-chráněné (2*R*,3*R*)-kyseliny obecného vzorce II,



v němž R značí skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je skupina methylová, ethylová, isopropyllová nebo terc.-butylová,

se výhodně vyrábí postupem, který spočívá v tom, že se estery obecného vzorce VII,



v němž R značí totéž co nahoře,

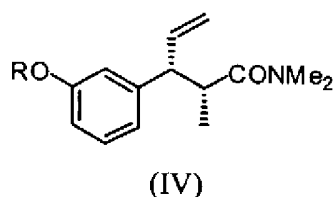
přesmykují působením silné base typu amidů kovů, např. lithium-hexamethyldisilazidu, a terciárního aminu, např. triethylaminu.

Postup výroby kyselin obecného vzorce II, v němž R značí skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je skupina methylová, ethylová, isopropyllová nebo terc.-butylová, spočívá v tom, že se estery obecného vzorce VI, v němž R má shora uvedený význam, enolisují působením silné base typu amidů kovů, např. lithium-hexamethyldisilazidu, a terciárního aminu, např. triethylaminu za nízkých teplot, a potom při ohřátí generované enoláty podlehnou přesmyku na očekávané kyseliny obecného vzorce II. Enolizace se provádí v inertních

organických rozpouštědlech, výhodně v toluenu, pomocí min. 2,5 ekvivalentu jak amidu kovu, tak i terciárního aminu, v rozmezí teplot -40 až -80 °C, výhodně při -60 až -70 °C; k přesmyku dochází během postupného ohřívání reakční směsi na laboratorní teplotu. Celý proces je vysoce diastereoselektivní a poskytuje racemický diastereoisomer s vysokou selektivitou.

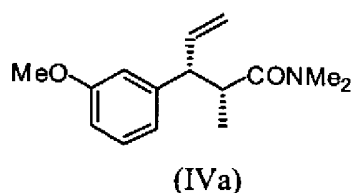
Takto získané racemické kyseliny obecného vzorce II se potom opticky štěpí pomocí basických štěpících činidel, přičemž dojde zároveň k jejich diastereosektivnímu dočištění.

O-Chráněné (2*R*,3*R*)-3-(3-hydroxyfenyl)-*N,N*,2-trimethylpent-4-enamidy obecného vzorce IV,



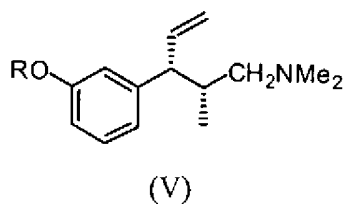
v němž R značí skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je skupina methylová, ethylová, isopropylová nebo terc.-butylová, ve formě opticky čisté, opticky obohacené, případně racemické, jsou nové a představují hodnotné intermediáty v syntéze tapentadolu.

Zvláště hodnotným intermediátem je enamid obecného vzorce IV, v němž R značí methylskupinu. Jedná se tedy o (2*R*,3*R*)-3-(3-methoxyfenyl)-*N,N*,2-trimethylpent-4-enamid vzorce IVa,



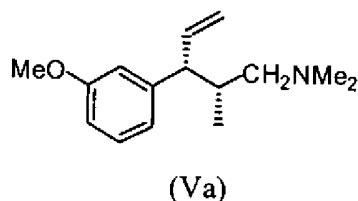
ve formě opticky čisté, opticky obohacené, případně racemické.

Nové jsou rovněž *O*-chráněné (2*R*,3*R*)-3-(3-hydroxyfenyl)-*N,N*,2-trimethylpent-4-en-1-aminy obecného vzorce V,



v němž R značí skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je skupina methylová, ethylová, isopropylová nebo terc.-butylová. Tyto sloučeniny jsou užitečnými intermediáty v syntéze tapentadolu ve formě opticky čisté, opticky obohacené, případně racemické.

Zvláště užitečný je amin obecného vzorce V, v němž R je methylová skupina, tj. (2*R*,3*R*)-3-(3-Methoxyfenyl)-*N,N*,2-trimethylpent-4-en-1-amin vzorce Va,



ve formě opticky čisté, opticky obohacené, případně i racemické.

Následující příklady provedení ilustrují, avšak nikterak neomezuji, obecnost způsobu výroby podle vynálezu.

Příklady provedení

Příklad 1

a) Příprava 3-[(1*R*,2*R*)-3-(dimethylamino)-1-ethyl-2-methylpropyl]fenolu (vzorec I, tapentadol)

Směs (2*R*,3*R*)-aminu obecného vzorce VI ($R = \text{Me}$; 3,04 g, 11 mmol) a 75 ml 48% kyseliny bromovodíkové se zahřívá 2,5 h v lázni o $t = 120^\circ\text{C}$. Po částečném schladnutí se směs odpaří na rotační vakuové odparce při $t = 60^\circ\text{C}$. Odparek se smísí s vodou a získaný roztok se basifikuje 2M hydroxidem sodným (cca 15 ml). Ke směsi se přidá solanka (5 ml) k vysolení produktu a extrahuje se 2x 30 ml dichlormethanu. Spojené extrakty se vysuší Na_2SO_4 , zfiltrují se a odpaří na rotační vakuové odparce. Získá se cca 2,58 g volné baze tapentadolu (vzorec I) ve formě oleje.

b) Příprava hydrochloridu 3-[(1*R*,2*R*)-3-(dimethylamino)-1-ethyl-2-methylpropyl]fenolu (vzorec I hydrochlorid, hydrochlorid tapentadolu)

Odparek base se rozpustí ve 20 ml methylethylketonu a za míchání se přikape 5 ml roztoku chlorovodíku v Et_2O . Směs se míchá 1 h za laboratorní teploty a ponechá se stát přes noc v lednici. Vyloučené krystaly se odsají, promyjí se 2 ml methylethylketonu a vysuší se. Získá se 2,16 g (75%) béžových krystalků (t.t. = $187 - 200^\circ\text{C}$), $[\alpha]_D = -21,7$ ($c = 2$, MeOH). Po krystalizaci z isopropanolu světle béžové krystaly o čistotě 99,6 % (HPLC) a optické čistotě 99,8% R,R (chirální HPLC), t.t. = $195 - 202^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D = -25,6$ ($c = 2$, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.73 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.15 (3H, d, $J=5.0$ Hz), 1.53-1.66 (1H, m), 1.83-1.93 (1H, m), 2.13-2.32 (2H, m), 2.77 (6H, s), 2.85-2.89 (2H, m), 6.64-6.70 (3H, m), 7.15 (1H, t, $J=7.8$ Hz).

Příklad 2

Příprava (2*R*,3*R*)-3-(3-methoxyfenyl)-*N,N*,2-trimethylpentan-1-aminu (obecný vzorec VI: R = Me)

Alkenamin obecného vzorce V (R = Me; 3,78 g, 16 mmol) se rozpustí v methanolu (40 ml) a v atmosféře dusíku se přidá 0,67 g katalyzátoru 5% Pd/C (18 % w/w). Hydrogenační nádoba se třikrát propláchne vodíkem a potom se hydrogenuje za tlaku 450 kPa, za laboratorní teploty 16 hodin. Po výměně atmosféry za dusík se odfiltruje katalyzátor a promyje se methanolem. Spojený filtrát se odpaří na rotační vakuové odparce. Získá se 95% surového produktu obecného vzorce VI (R = Me) jako žlutý olej.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.73 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 0.95 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 1.56-1.63 (1H, m), 1.74-1.90 (2H, m), 1.94-2.00 (2H, m), 2.12 (6H, s), 2.34-2.48 (1H, m), 3.80 (3H, s), 6.68-6.75 (3H, m), 7.19 (1H, t, $J=7,8$ Hz).

Látku je možno izolovat ve formě krystalického hydrochloridu, který se připraví tak, že se k roztoku shora uvedené base v isopropylalkoholu přidá roztok chlorovodíku v Et_2O .

Příklad 3

Příprava (2*R*,3*R*)-3-(3-methoxyfenyl)-*N,N*,2-trimethylpent-4-en-1-aminu (obecný vzorec V: R = Me)

Do baňky se v atmosféře N_2 předloží 70% w/w roztok Synhydridu (Red Al; 12,2 ml), naředí se 20 ml toluenu a přidá se roztok 4,80 g (2*R*,3*R*)-amidu obecného vzorce IV (R = Me) ve 20 ml toluenu, přičemž teplota směsi vzroste k cca 50 °C. Reakční směs se zahřívá v inertní atmosféře na 100 °C (t lázně) 1 h, po schladnutí na laboratorní teplotu se vychladí v ledové lázni, a přikape se postupně 2,3 ml vody a 2,3 ml 15% hydroxidu sodného. Směs se míchá 1 h za laboratorní teploty, zfiltruje se přes vrstvu křemeliny, a naředí se 10 ml vody a 20 ml ethyl-acetátu. Vrstvy se oddělí a organické podíly se vymyjí 2x 20 ml 1M kyseliny chlorovodíkové. Spojené kyselé vodné podíly se basifikují 30 ml 2M hydroxidu sodného, a extrahují se 2x 20 ml ethyl-acetátu. Spojené výtřeby se promyjí 5 ml solanky, vysuší se Na_2SO_4 a odpaří se na rotační vakuové odparce. Získá se 3,87 (85%) sloučeniny obecného vzorce V (R = Me) jako oranžovo-červený olej.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.93 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.95-2.09 (3H, m), 2.15 (6H, s), 3.20-3.24 (1H, m), 3.79 (3H, s), 5.03-5.11 (2H, m), 5.93-6.04 (1H, m), 6.71-6.80 (3H, m), 7.21 (1H, t, J=7.6 Hz).

Příklad 4

- a) Příprava (2*R*,3*R*)-3-(3-methoxyfenyl)-2-methylpent-4-enoylchloridu (obecný vzorec IV: R = Me)

K roztoku 4,8 g (22 mmol) (2*R*,3*R*)-kyseliny obecného vzorce II (R = Me) v 60 ml sušeného toluenu se přidá 9,5 ml thionylchloridu (130 mmol) a směs se zahřívá 4 h v lázni o t = 90 °C. Potom se směs zchladí na 50 °C a odpaří se na rotační vakuové odparce (při t = 60 °C). Surový chlorid obecného vzorce III (R = Me, X = Cl) se použije přímo do dalšího kroku.

- b) Příprava (2*R*,3*R*)-3-(3-methoxyfenyl)-*N,N*,2-trimethylpent-4-enamidu (obecný vzorec IV: R = Me)

Surový chlorid obecného vzorce III (R = Me, X = Cl) se rozpustí v 50 ml dichlormethanu, přidá se 2,66 g (33 mmol) hydrochloridu dimethylaminu, a směs se vychladí v ledové lázni. Potom se přikape 8,3 ml (60 mmol) triethylaminu, směs se míchá ještě 20 min za chlazení a pak 40 min za laboratorní teploty. Reakční směs se naředí 15 ml vody a 15 ml dichlormethanu a vrstvy se oddělí. Organická fáze se promyje 5 ml vody a 10 ml solanky, vysuší se Na₂SO₄, a po filtraci se odpaří na rotační vakuové odparce. Získá se 4,82 g (90%) surového amidu obecného vzorce IV (R = Me) jako červenohnědý polotuhý olej.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.20 (3H, d, J=6.7 Hz), 2.76 (6H, d, J=10.5 Hz), 3.05-3.11 (1H, m), 3.57 (1H, t, J=9.9 Hz), 3.79 (3H, s), 5.11-5.22 (2H, m), 6,00 (1H, dt, J=9.9, 16.9 Hz), 6.70-6.82 (3H, m), 7.19 (1H, t, J=7.9 Hz).

Příklad 5

- Příprava (2*R*,3*R*)-3-(3-methoxyfenyl)-2-methylpent-4-enové kyseliny (obecný vzorec II: R = Me)

8,1 g (23,7 mmol) soli (2*R*,3*R*)-kyseliny obecného vzorce II (R = Me) s (*R*)-fenylethylaminem se suspenduje v 80 ml ethyl-acetátu a za míchání se přikape 27 ml 1M kyseliny chlorovodíkové. Směs se míchá 15 min za laboratorní teploty, vrstvy se oddělí, a vodný podíl se extrahuje ještě 1x 10 ml ethyl-acetátu. Spojené organické podíly se vysuší Na₂SO₄, zfiltrují se a odpaří na rotační vakuové odparce. Získá se 4,99 g (95 %) opticky aktivní kyseliny obecného vzorce II (R = Me).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.21 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 2.83 (1H, dq, $J=7.0, 9.3$ Hz), 3.50 (1H, t, $J=9.3$ Hz), 3.77 (3H, s), 5.08-5.16 (2H, m), 5.90 (1H, dt, $J=9.8, 16.9$ Hz), 6.71-6.80 (3H, m), 7.19 (1H, t, $J=7.6$ Hz).

Příklad 6

a) Příprava (2*R*,3*R*)-3-(3-methoxyfenyl)-2-methylpentanové kyseliny (obecný vzorec VII: R = Me)

K roztoku kyseliny obecného vzorce II (R = Me; poměr *R,R* : *S,S* >98 : 2), uvolněné z 2,45 g její soli s (*R*)-fenylethylaminem (7,16 mmol) pomocí kyseliny chlorovodíkové, v methanolu (20 ml) se v atmosféře dusíku přidá 0,25 g katalyzátoru 5% Pd/C. Hydrogenační nádoba se dvakrát propláchne vodíkem a potom se hydrogenuje za tlaku 400 kPa při laboratorní teploty za třepání 18 hodin. Po výměně atmosféry za dusík se odfiltruje katalyzátor a promyje se methanolem. Spojený filtrát se odpaří na rotační vakuové odparce. Získá se 97 % surového produktu obecného vzorce VI (R = Me) jako bezbarvý olej (1,53 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.74 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.22 (3H, d, $J=6.9$ Hz), 1.55-1.65 (1H, m), 1.76-1.83 (1H, m), 2.63-2.81 (2H, m), 3.77 (3H, s), 6.69-6.80 (3H, m), 7.17 (1H, t, $J=7.8$ Hz).

b) Příprava (2*R*,3*R*)-3-(3-methoxyfenyl)-2-methylpentanoylchloridu (obecný vzorec VIII: R = Me)

K roztoku 1,53 g (6,88 mmol) (2*R*,3*R*)-kyseliny obecného vzorce VII (R = Me) v 20 ml sušeného toluenu se přidá 9,5 ml thionylchloridu (130 mmol) a směs se zahřívá 4 h v lázni o $t = 90^\circ\text{C}$. Potom se směs zchladí na 50°C a odpaří se na rotační vakuové odparce (při $t = 60^\circ\text{C}$). Surový chlorid obecného vzorce VIII (R = Me, X = Cl) se použije přímo do dalšího kroku.

c) Příprava (2*R*,3*R*)-3-(3-methoxyfenyl)-*N,N*,2-trimethylpentanamidu (obecný vzorec IX: R = Me)

Surový chlorid obecného vzorce VIII (R = Me, X = Cl) se rozpustí v 15 ml dichlormethanu, přidá se 0,84 g (10,4 mmol) hydrochloridu dimethylaminu, a směs se vychladí v ledové lázni. Potom se přikape 2,6 ml (18,8 mmol) triethylaminu, směs se míchá ještě 20 min za chlazení a pak 30 min za laboratorní teploty. Reakční směs se naředí 10 ml vody a 15 ml dichlormethanu a vrstvy se oddělí. Organická fáze se promyje 5 ml vody a 5 ml solanky, vysuší se Na_2SO_4 , a po filtraci se odpaří na rotační vakuové odparce. Získá se 1,45 g (84 %) surového amidu obecného vzorce IX (R = Me) jako hnědý hustý olej.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.72 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.20 (3H, d, $J=6.7$ Hz), 1.41-1.56 (1H, m), 1.87-1.96 (1H, m), 2.71 (6H, s), 2.74-2.80 (1H, m), 2.87-2.96 (1H, m), 3.78 (3H, s), 6.68-6.77 (3H, m), 7.16 (1H, t, $J=5.3$ Hz).

d) Příprava (2*R*,3*R*)-3-(3-methoxyfenyl)-*N,N*,2-trimethylpentan-1-aminu (obecný vzorec VI: R = Me)

Do baňky se v atmosféře N_2 předloží 65% w/w roztok Synhydridu (Red Al; 3,82 ml; 2,2 ekviv), naředí se 6 ml toluenu a přidá se roztok 1,41 g (2*R*,3*R*)-amidu obecného vzorce IX (R = Me) v 6 ml toluenu. Reakční směs se zahřeje k varu a udržuje se při téže teplotě v inertní atmosféře 1 h. Po schladnutí na laboratorní teplotu se vychladí v ledové lázni, a přikape se postupně 0,65 ml vody a 0,65 ml 15% hydroxidu sodného. Směs se míchá 30 min za laboratorní teploty, zfiltruje se přes vrstvu křemeliny a filtrační koláč se promyje 3 ml ethyl-acetátu. Filtrát se extrahuje 2x 7 ml 1M kyseliny chlorovodíkové. Spojené kyselé vodné podíly se basifikují 2M roztokem hydroxidu sodného, a extrahují se 2x ethyl-acetátem. Spojené výtřeby se promyjí 1x solankou, vysuší se Na_2SO_4 a odpaří se na rotační vakuové odparce. Získá se 1,11 (84 %) sloučeniny obecného vzorce VI (R = Me) jako oranžový olej.

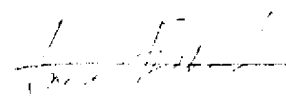
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.73 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 0.95 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 1.56-1.63 (1H, m), 1.74-1.90 (2H, m), 1.94-2.00 (2H, m), 2.12(6H, s), 2.34-2.48 (1H, m), 3.80 (3H, s), 6.68-6.75 (3H, m), 7.19 (1H, t, $J=7,8$ Hz).

Příklad 7

Příprava (2*R*,3*R*)-3-(3-methoxyfenyl)-*N,N*,2-trimethylpentanamidu (obecný vzorec IX: R = Me)

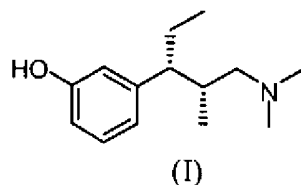
Alkenamid obecného vzorce IV (R = Me; 3,78 g, 16 mmol) se rozpustí v methanolu (40 ml) a v atmosféře dusíku se přidá 0,67 g katalyzátoru 5% Pd/C (18 % w/w). Hydrogenační nádoba se třikrát propláchne vodíkem a potom se hydrogenuje za tlaku 450 kPa, za laboratorní teploty 16 hodin. Po výměně atmosféry za dusík se odfiltruje katalyzátor a promyje se methanolem. Spojený filtrát se odpaří na rotační vakuové odparce. Získá se 95% surového produktu obecného vzorce VI (R = Me) jako žlutý olej.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.72 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.20 (3H, d, $J=6.7$ Hz), 1.41-1.56 (1H, m), 1.87-1.96 (1H, m), 2.71 (6H, s), 2.74-2.80 (1H, m), 2.87-2.96 (1H, m), 3.78 (3H, s), 6.68-6.77 (3H, m), 7.16 (1H, t, $J=5.3$ Hz).

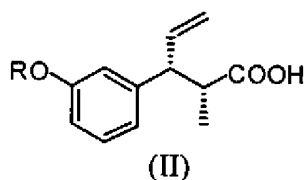

 ROTT, ROZÍŠKA + HOFFMANN

PATENTOVÉ NÁROKY

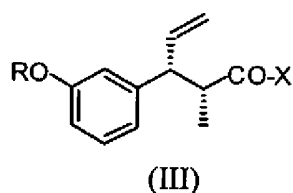
- 1) Způsob výroby opticky čistého nebo opticky obohaceného tapentadolu vzorce I



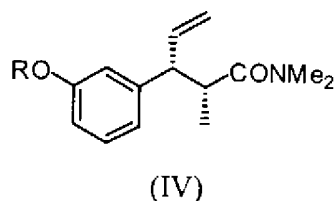
a jeho farmaceuticky akceptovatelných solí,
vyznačující se tím, že *O*-chráněná (2*R*,3*R*)-kyselina obecného vzorce II,



v němž R značí skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíky,
ve stupni A reaguje v inertním organickém rozpouštědle s aktivačním činidlem
vybraným ze skupiny zahrnující chloridy organických nebo anorganických kyselin a
chloroformiáty, případně v přítomnosti katalyzátoru nebo base;
ve stupni B získaná sloučenina obecného vzorce III,

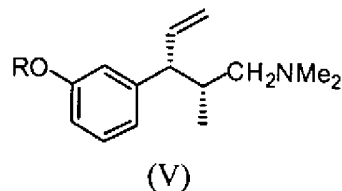


ve kterém R má shora uvedený význam a X značí chlor nebo skupinu
alkoxykarbonyloxylovou O-CO-OR¹ nebo skupinu pivaloyloxylovou O-CO-*t*-Bu,
příčemž R¹ je methyl nebo ethyl,
reaguje s dimethylaminem nebo jeho solemi případně v přítomnosti báze;
ve stupni C získaný *N,N*-dimethylamid obecného vzorce IV,

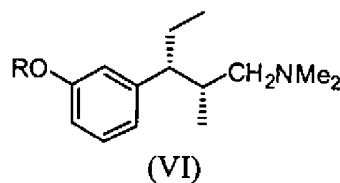


v němž R má shora uvedený význam, Me je methyl,

se redukuje pomocí hydridových činidel na bázi hliníku v organickém rozpouštědle vybraném z řady etherů a aromatických uhlovodíků;
ve stupni D vyrobený alkenamin obecného vzorce V,



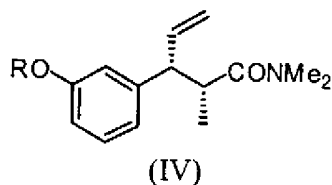
v němž R má shora uvedený význam,
se hydrogenují na kovovém paladiovém katalyzátoru ve vhodném rozpouštědle;
ve stupni E se vyrobené alkanaminy obecného vzorce VI,



v němž R má shora uvedený význam,
O-dealkyluje pomocí dealkylačních činidel, jehož výběr závisí na chránicí skupině a
v případě potřeby se získaný tapentadol převede působením farmaceuticky
akceptovatelných kyselin na příslušné soli, např. hydrochlorid.

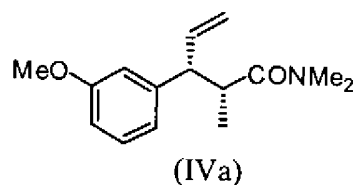
- 2) Způsob výroby podle nároku 1, vyznačující se tím, že se ve stupni A jako aktivační činidlo použije thionylchlorid nebo oxalylchlorid, v přítomnosti katalytického množství dimethylformamidu.
- 3) Způsob výroby podle nároku 1, vyznačující se tím, že se ve stupni A jako aktivační činidlo použije methyl-chlorformiát, ethyl-chlorformiát nebo pivaloylchlorid v přítomnosti base, kterou je triethylamin, v rozmezí teplot 0 °C až 50 °C, s výhodou 0 až 30 °C.
- 4) Způsob výroby podle nároku 1 až 3, vyznačující se tím, že se jako inertní organické rozpouštědlo použije chloroform, dichlormethan nebo toluen.
- 5) Způsob výroby podle nároku 1, vyznačující se tím, že se ve stupni B použije dimethylamin ve formě plynné, nebo ve formě vodného roztoku, nebo ve formě soli,

- v přítomnosti base, kterou je triethylaminu nebo vodný roztok anorganické base např. uhličitán nebo hydrogenuhlíčitán sodný nebo draselný.
- 6) Způsob výroby podle nároku 1, vyznačující se tím, že použitá hydridová činidla ve stupni C jsou hydridová činidla na bázi hliníku zvolená z řady hydridohlinitan lithný, bis-(2-methoxyethoxy)hydridohlinitan sodný nebo diisobutylaluminium hydrid.
 - 7) Způsob výroby podle nároku 1 a 6 vyznačující se tím, že se ve stupni C redukce provádí pomocí bis-(2-methoxyethoxy)hydridohlinitanu sodného v toluenu, tetrahydrofuranu nebo 2-methyltetrahydrofuranu.
 - 8) Způsob výroby podle nároku 1, 6 a 7 vyznačující se tím, že se redukce provádí v toluenu při teplotě 25 °C až teplota varu rozpouštědla.
 - 9) Způsob výroby podle nároku 1, vyznačující se tím, že se ve stupni D používá jako kovového katalyzátoru palladia na uhlí.
 - 10) Způsob výroby podle nároku 1 a 9, vyznačující se tím, že se ve stupni D jako vhodné rozpouštědlo použije rozpouštědlo zvolené z řady C1 až C3 alkoholů jako jsou methanol, ethanol nebo isopropylalkohol, cyklických etherů, jako je tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran nebo 1,4-dioxan, nebo v ethyl-acetátu, případně jejich směsí.
 - 11) Způsob výroby podle nároků 1 až 10, vyznačující se tím, že se vyrábí tapentadol a jeho soli s chemickou čistotou vyšší než 99,5 %.
 - 12) Způsob výroby podle nároků 1 až 10, vyznačující se tím, že se vyrábí tapentadol a jeho soli s optickou čistotou vyšší než 99,5 %.
 - 13) *O*-chráněný (2*R*,3*R*)-3-(3-hydroxyfenyl)-*N,N*,2-trimethylpent-4-enamid obecného vzorce IV,



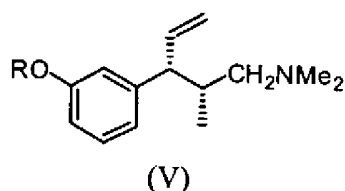
v němž R značí skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je skupina methylová, ethylová, isopropylová nebo terc.-butylová, opticky čisté, opticky obohacené, případně racemické.

- 14) (2*R*,3*R*)-3-(3-Methoxyfenyl)-*N,N*,2-trimethylpent-4-enamid vzorce IVa,



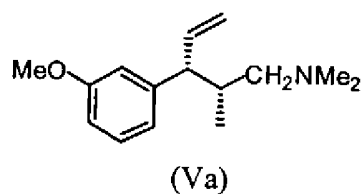
opticky čistý, opticky obohacený, případně racemický.

- 15) *O*-chráněný (2*R*,3*R*)-3-(3-hydroxyfenyl)-*N,N*,2-trimethylpent-4-en-1-amin obecného vzorce V,



v němž R značí skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je skupina methylová, ethylová, isopropylová nebo terc.-butylová, opticky čisté, opticky obohacené, případně racemické.

- 16) (2*R*,3*R*)-3-(3-Methoxyfenyl)-*N,N*,2-trimethylpent-4-en-1-amin vzorce Va,



opticky čistý, opticky obohacený, případně racemický.

ROTT, RUŽIČKA & GUTTMANN