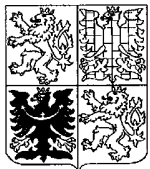


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **06.04.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **07.04.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/9704311**

(33) Země priority: **FR**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.04.2000**
(Věstník č. 4/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/EP98/02213**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/45248**

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 3485

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 213/00

C 07 C 215/28

C 07 C 57/58

C 07 C 229/36

(71) Přihlašovatel:

PARKE-DAVIS, Courbevoie, FR;

(72) Původce:

Nicolas Marc, Avrillé, FR;

Laboue Blandine, Angrie, FR;

Depernet Dominique, La Rochelle, FR;

(74) Zástupce:

**Čermák Karel Dr., Národní 32, Praha 1,
110 00;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Nový způsob přípravy (+/-) 3-(3,4-
dichlorfenyl)-2-dimethylamino-2-
methylpropan-1-olu neboli ceriklaminu (INN)**

(57) Anotace:

Způsob přípravy ceriklaminu zahrnuje: i) arylaci methakrylové kyseliny diazoniumchloridem 3,4-dichloranilinu za tvorby (+/-) 2-chlor-3-(3,4-dichlorfenyl)-2-methyl-propionové kyseliny, ii) aminací kyseliny dimethylaminem za tvorby (+/-) 3-(3,4-dichlorfenyl)-2-dimethylamino-2-methylpropionové kyseliny nebo její soli s alkalickým kovem, iii) esterifikaci aminokyseliny nebo její soli, iv) redukci esteru hydridem kovu nebo organokovovým hydridem za získání (+/-) 3-(3,4-dichlorfenyl)-2-dimethylamino-2-methyl-propan-1-olu.

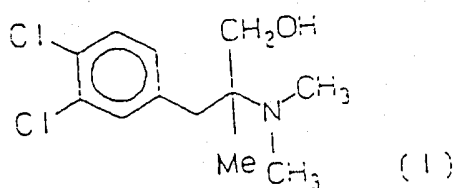
Nový způsob přípravy (+/-) 3-(3,4-dichlorfenyl)-2-dimethyl-amino-2-methylpropan-1-olu neboli ceriklaminu (INN)

Oblast vynálezu

Vynález se týká způsobu přípravy ceriklaminu (INN), meziproductových sloučenin pro jeho syntézu a jejich přípravy.

Dosavadní stav techniky

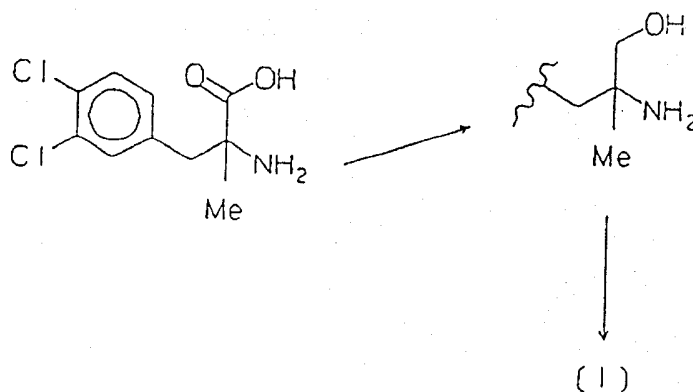
Ceriklamin je (+/-) 3-(3,4-dichlorfenyl)-2-dimethyl-amino-2-methylpropan-1-ol vzorce (I):



jehož hydrochlorid se projevuje z farmakologického hlediska jako inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a u lidí vykazuje antidepresivní účinky.

V zásadě je příprava ceriklaminu popsána v EP 237 366 patentovém spise publikovaném 16. září 1987, rovněž jako v publikaci uvedené v J.Chem.Soc.Perkin Trans.I, 1996, str.1495-1498. Podle těchto prací je klíčovým prekurzorem ceriklaminu kyselina 2-amino-3-(3,4-dichlorfenyl)-2-methylpropionová, která se v prvním stupni redukuje tetrahydroboritanem sodným na 2-amino-3-(3,4-dichlorfenyl)-2-methylpropan-1-ol, a takto získaná sloučenina se v druhém stupni N,N-dimethyluje reakcí s formaldehydem podle níže uvedeného schématu:

Schema 1



V prvním stupni uvedené syntézy je nutné použít silné redukční prostředky a energeticky náročné podmínky tak aby došlo k účinné redukci karboxylové funkční skupiny. Tyto podmínky však podporují průběh vedlejších reakcí, vedoucích k tvorbě vedlejších produktů, zejména dehalogenačních reakcí, jak je uvedeno ve výše uvedené práci v J.Chem.Soc.Perkin Trans.I, a kde odstranění těchto produktů je možné pouze na úkor výtěžku finálního produktu, přičemž z farmaceutického hlediska jsou stopy těchto nečistot ve finálním produktu pokládány za možné toxické nečistoty.

Přípravou 2-amino-3-(3,4-dichlorfenyl)-2-methylpropionové kyseliny, klíčovou vstupní složkou, se zabývají následující práce:

- v patentovém spise EP 237 366 je uvedena příprava způsobem podle patentu FR 77 02360, která spočívá v alkylaci isokyanesteru vzorce $\text{CH}_3\text{-CH(NC)-COOR}$ pomocí 3,4-dichlorbenzylhalogenidu, kde získaný meziprodukt se podrobí současné hydrolýze isokyanové a esterové skupiny za tvorby příslušné aminové a karboxylové funkční skupiny dané

aminokyseliny.

Tato syntéza se z hlediska průmyslové přípravy jeví problematická, a to zejména kvůli složkám potřebným k reakci, jejichž komerční dostupnost je nepravděpodobná, nebo jejichž příprava vyžaduje speciální postupy, zejména pokud jde o isokyanový ester,

- v publikaci v J.Chem.Soc.Perkin Trans.I., 1994, str.1495-1498, je uvedena syntéza vycházející z amidu benzylidenalaninu, ze kterého se alkyací pomocí 3,4-dichlorbenzylchloridu získá meziproduct, který se podrobí dvěma následným hydrolýzám, první vztažené k Schiffově bazi a druhé k amidové funkční skupině, čímž se závěrečně získá požadovaná aminokyselina.

Podobně jako při způsobu podle FR 77 02360, hlavní nevýhody tohoto způsobu spočívají v nutnosti přípravy N-benzilidenalaninu.

Je možné počítat i s alternativními způsoby přípravy uvedené klíčové sloučeniny. Při použití 1-(3,4-dichlorfenyl)-propan-2-onu jako výchozí složky lze Streckerovou reakcí připravit aminonitril, který hydrolýzou poskytne požadovanou kyselinu, a zejména, je možné Bucherer-Bergsovou reakcí připravit 5-(3,4-dichlorbenzyl)-5-methylhydantoin, který podobným způsobem vede hydrolýzou v alkalickém prostředí na požadovanou kyselinu. Poslední uvedený způsob lze snadno provést s menší úpravou způsobem popsáním v patentovém spise EP 569 276. Nicméně uvedené syntézy jsou závislé na získání 1-(3,4-dichlorfenyl)-propan-2-onu, jehož jakýkoliv návrh přípravy vyžaduje ekonomicky nákladné víceetapňové přípravy, jako jsou způsoby vycházející z 3,4-dichlorbenzaldehydu uvedené

v Chimie Ther., 3, 1968, str. 313-320.

Pro účely vývoje a obchodního využití ceriklaminu jako farmaceuticky účinné složky určené pro léčení deprese lidí se z hlediska dosavadního stavu v oboru jeví potřeba průmyslově využitelného způsobu přípravy, který by byl spolehlivý a ekonomicky využitelný.

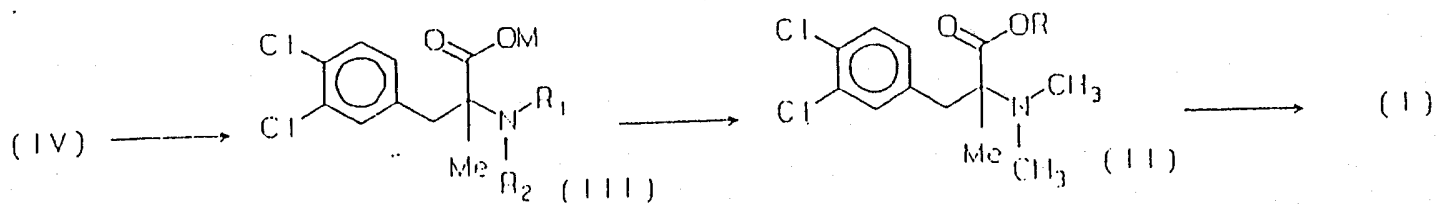
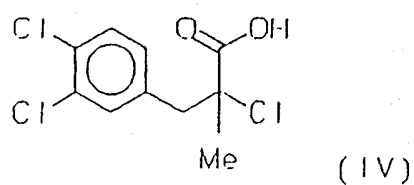
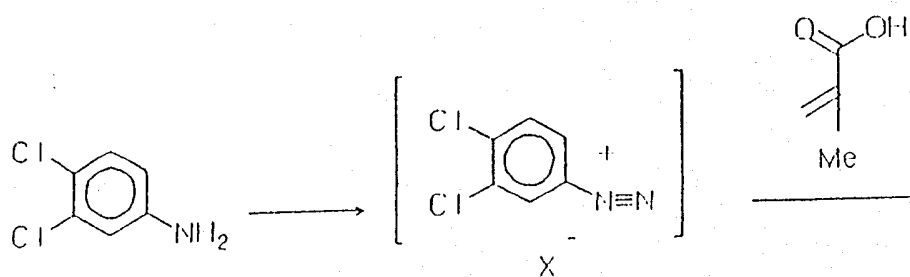
Podstata vynálezu

Na rozdíl od způsobů dosud v oboru používaných, kde každý z těchto způsobů vyžaduje vlastní přípravu výchozích sloučenin s použitím obtížných a nákladných způsobů přípravy, předložený vynález zahrnuje nový způsob přípravy ceriklaminu, který zahrnuje čtyřstupňovou syntézu s použitím obvyklých, komerčně dostupných reagensů. Kromě toho, tento způsob vede k chemickým meziproductům které jsou dosud nepublikované.

Hlavním cílem vynálezu je tedy poskytnutí nového způsobu přípravy ceriklaminu a druhým aspektem vynálezu je poskytnutí nových chemických sloučenin, které v uvedeném způsobu mají funkci meziproductů.

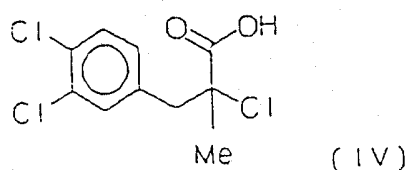
Hlavní cíl vynálezu je poskytnout způsob přípravy ceriklaminu, znázorněný na následujícím schematu 2:

Schema 2

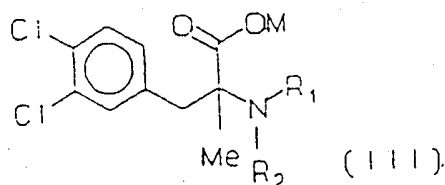


který zahrnuje:

i) -arylaci kyseliny methakrylové s diazoniumchloridem 3,4-dichloranilinu připraveným in situ, při které vznikne kyselina (+/-) 2-chlor-3-(3,4-dichlorfenyl)-2-methylpropionová (IV),

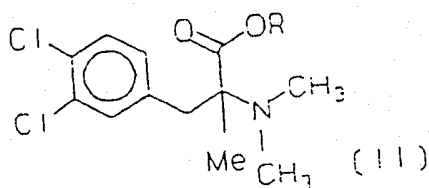


ii) -aminaci kyseliny (IV) aminem HNR_1R_2 , kde R_1 , R_2 znamenají vodík nebo methylovou skupinu, při které vznikne aminokyselina obecného vzorce (III),



kde M znamená alkalický kov nebo kov alkalické zeminy nebo jinak vodík, a R_1 , R_2 mají význam uvedený výše,

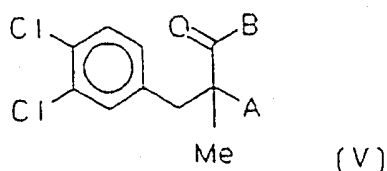
(iii) -esterifikaci kyseliny (III) a potom, jestliže R_1 a/nebo R_2 znamená vodík, methylaci aminu formaldehydem a kyselinou mravenčí za získání esteru (+/-) 3-(3,4-dichlorfenyl)-2-dimethylamino-2-methylpropionové kyseliny obecného vzorce (II),



kde R znamená nižší alkylovou skupinu,

(iv) -redukci esteru (II) hydridem kovu nebo organohydridem kovu za tvorby (+/-) 3-(3,4-dichlorfenyl)-2-dimethylamino-2-methylpropan-1-olu neboli ceriklaminu (INN) vzorce (I) a přípravu adiční soli této sloučeniny s kyselinou chlorovodíkovou.

Druhý aspekt vynálezu se týká meziproduktových chemických sloučenin uvedeného způsobu, sloučenin obecného vzorce (V),



kde

- A znamená dimethylaminoskupinu nebo chlor, s výhradou že B znamená OH,

- B znamená OM, kde M znamená kov alkalického kovu nebo kov alkalické zeminy nebo vodík, nebo v jiném případě B znamená OR kde R znamená nižší alkylový radikál.

Podrobný popis vynálezu

Jak je uvedeno výše, způsob podle vynálezu umožňuje přípravu ceriklaminu ve čtyřech stupních s použitím 3,4-dichloranilinu jako výchozí složky, která je ve srovnání s dosud možnými způsoby nesrovnatelně výhodnější.

Pokud jde o jednotlivé stupně uvedeného způsobu, je možné uvést podrobněji, že první stupeň, který zahrnuje přípravu halogenované kyseliny (IV) arylací kyseliny methakrylové diazoniovou solí 3,4-dichloranilinu (nebo 3,4-dichlorbenzendiazoniové soli) se provede Meerweinovou reakcí, o které existují značné literární podklady, zejména v Org.React., 11, 189 (1960) a 24, 225-259 (1976). Touto reakcí G.Théodoridis a sp., J.Heterocyclic Chem., 28, 849 (1991) připravili methylester odpovídajícího chlorovaného meziproduktu (IV) použitého v tomto způsobu. Tento ester, použitý ve způsobu podle vynálezu se však neosvědčil v aminačním stupni pro nekontrolovatelnou nestabilitu a/nebo reaktivitu s tvorbou směsi sloučenin které jsou v souvislosti s průmyslovou aplikací nepoužitelné.

Při provedení podle vynálezu Meerweinova reakce spočívá v prvním stupni v tvorbě diazoniové soli 3,4-dichloranilinu obvyklým způsobem s dusitanem sodným v kyselém prostředí a potom ve druhém stádiu se provede arylace methakrylové kyseliny in situ, katalyzovaná halogenidem kovu vybraným ze skupiny zahrnující chloridy nebo bromidy kobaltu, manganu nebo alternativně železa nebo mědi, které jsou výhodné. Jestliže katalyzátor je bromid Cu^+ nebo Cu^{++} , postup vede k bromovanému analogu kyseliny (IV); výhodnější je provedení diazotace v prostředí kyseliny chlorovodíkové a v tomto případě je arylace

kyseliny methakrylové katalyzovaná F^{++} chloridem nebo chloridem mědi, přičemž výhodný je chlorid Cu^+ , a získá se tak kyselina 2-chlor-3-aryl-2-methylpropionová (IV).

Prakticky se diazotační reakce provádí v acetonu při teplotě nižší než $10\text{ }^{\circ}C$ s použitím přebytku 3 až 5 a výhodněji okolo 4 molů kyseliny vzhledem k 3,4-dichloranilinu a použije 1 až 1,5 molu dusitanu sodného. Následující arylace, se provádí reakcí přebytku 1,25 až 2 molů, a výhodněji okolo 1,5 molu kyseliny methakrylové a reakce se katalyzuje přídavkem 0,05 až 0,005 molu, a výhodně okolo 0,02 molu zvoleného halogenidu kovu.

Druhý stupeň uvedeného způsobu zahrnuje aminaci halogenované kyseliny a zvláště chlorované kyseliny (IV) aminem HNR_1R_2 , kde R_1, R_2 znamenají vodík nebo methylovou skupinu. Obecně je tento typ reakce velmi dobře dokumentován v práci "Advanced Organic Chemistry", J.March, 3.vydání (ed. J.Wiley Intersciences) str.364 a následující, a spočívá v souvislosti s tímto vynálezem v reakci aminu vybraného ze skupiny zahrnující amoniak, methylamin a dimethylamin s meziproduktem (IV). V podstatě z praktických důvodů je výhodné použití amoniaku a ještě výhodněji dimethylaminu, umožňující provedení v různých rozpouštědlech vybraných ze skupiny zahrnující vodu, nižší alkoholy, halogenované uhlovodíky s nízkou teplotou varu, aromatické uhlovodíky nebo alternativně alifatické ketony nebo nitrily, zahrnující zejména aceton a acetonitril které patří mezi výhodná rozpouštědla.

Praktické provedení reakce spočívá v rozpuštění nebo dispergaci meziprojektu (IV) v rozpouštědle nebo ve směsi zvolených rozpouštědel a v přídavku 0,1 až 3 molů a výhodněji 1 mol potaše nebo sody ve vločkách na 1 mol sloučeniny (IV), a

v přídatku od 0,01 do 0,2 molů tak zvaného katalyzátoru fázového přenosu jako je benzyltriethylamoniumchlorid. Vybraný amin se zavede do směsi ochlazené na 0 °C buď v kapalně formě nebo probuláním ve formě plynu a to v množství od 2 do 100 molů vzhledem ke sloučenině (IV). Při použití amoniaku je výhodné použít přebytek od 30 do 70 molů a při použití dimethylaminu přebytek od 3 do 10 molů. Při použití druhého uvedeného aminu je možné alternativní provedení spočívající v přidání uvedeného aminu ve formě jeho adiční soli s kyselinou jako je hydrochloridová sůl, a v tomto případě se k médiu přidá ekvimolární množství potaše nebo sody k in situ vytěsnění dimethylaminu z jeho soli.

Reakce se provádí v hermeticky uzavřeném reaktoru, za míchání, při teplotách od 20 do 80 °C a po dobu od 4 do 48 hodin. Za podmínek podporujících průběh reakce, kdy reakční směs se zahřívá na teplotu 30 až 50 °C a výhodně na 40 °C, proběhne reakce za 15 až 20 hodiny kontaktu. Potom se reaktor ochladí na 10 °C, provede se odplynění přebytku aminu probuláním do vhodné tekutiny, jakou může být voda nebo nižší alkohol, a pak se reakční směs odpaří na zbytek obsahující sůl alkalického kovu předpokládáné kyseliny (III) ve které R_1, R_2 odpovídají použitému aminu, kde tato sůl, je-li dostatečně čistá, se použije v následujícím stupni uvedeného způsobu, nebo se zpracuje způsobem při kterém je kyselina vytěsněna z formy její soli, což se provede rozpuštěním zbytku v minimálním objemu vody, následným okyselením roztoku na hodnotu isoelektrického bodu kyseliny (III) silnou koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou nebo kyselinou sírovou, což je hodnota pH, při lze nerozpuštěnou kyselinu (III) izolovat. Z praktických důvodů, průmyslového provedení a ekonomických, je však výhodné použít přímo neizolovanou sůl alkalického kovu ve stupni který následuje.

Třetí stupeň způsobu podle vynálezu zahrnuje esterifikaci meziproduktu (III) ve formě jeho soli nebo ve formě kterou není jeho sůl a pak případnou N,N-dimethylaci aminu jestliže R_1 a/nebo R_2 znamenají vodík. Možné způsoby esterifikace zahrnují různé způsoby a obecný přehled lze najít v práci "Advanced Organic Chemistry", J. March, 3. vydání (ed. J. Wiley Intersciences) str. 348 a následující. Mezi jinými způsoby lze využít reakcí s nižšími primárními alkoholy jako je methanol, ethanol, propanol, nebo alternativně se sekundárním alkoholem jako je isopropanol, zahříváním kyseliny (III) s jedním z těchto alkoholů a s obvykle používanými katalyzátory jako je koncentrovaná kyselina sírová, kyselina para-toluensulfonová nebo alternativně s thionylchloridem nebo jiným alternativním prostředkem umožňujícím eliminaci vzniklé vody s dehydratačním prostředkem, nebo alternativně odstraňováním vody azeotropní destilací, přičemž uvedené reakce vedou k tvorbě aminoesterů (II), ve kterých R znamená C_1 až C_3 nižší alkylovou skupinu.

Z praktických důvodů je výhodné provést alkylaci kyselin (III) alkylačními činidly vzorce $W-(R)_n$, kde n znamená 1 nebo 2, R znamená methylovou skupinu v případě že n znamená 1 nebo 2, nebo jestliže n znamená 2, jeden ze dvou radikálů R může být případně vodík a druhý radikál může znamenat methylovou skupinu, v případě, kdy n znamená 1, W znamená radikál monovalentního halogenového aniontového typu jako je brom a chlor, nebo alternativně, jestliže n znamená 2, W je divalentního typu jako je uhličitán nebo síran, kde síran je zvláště výhodný.

Provedení způsobu podle vynálezu při použití dimethylsulfatu k alkylaci kyselin (III) je adaptací způsobu podle patentové spisu FR 71 08700. Toto provedení spočívá v

reakci provedené v toluenu kde na 1 mol sloučeniny (III) ve formě kyseliny nebo výhodně ve formě soli se v případě kde R_1 , R_2 znamenají methylové skupiny se použije 0,9 až 2,5 molu dimethylsulfatu, a v případě kdy R_1 a/nebo R_2 znamenají vodík se pro reakci sloučeniny (III) použije 1,2 až 3,5 molu dimethylsulfatu. V případě že ve sloučenině (III) znamenají R_1 , R_2 methylové skupiny, je výhodně použít 1,2 až 2,0 molu aby se získal aminoester (II) ve kterém R , R_1 , R_2 znamenají methylové skupiny a v případě, kdy ve sloučenině (III) R_1 a/nebo R_2 znamenají vodík, použít od 1,4 do 2,8 molu dimethylsulfatu. V posledním uvedeném případě se získá směs meziproductových esterů ve kterých R znamená methylovou skupinu, R_1 a/nebo R_2 znamenají vodík nebo methylovou skupinu, a tyto sloučeniny se bez izolace podrobí doplňkové N-methylaci reakcí Eschweiler-Clarkova typu s formaldehydem a s kyselinou mravenčí. V praktickém pracovním provedení reakce spočívá v dispergaci kyseliny (III), která je výhodně ve formě své sodné soli, v toluenu, potom se směs zahřeje na teplotu zpětného toku rozpouštědla a vnese se dimethylsulfat. Reakční médium se pak udržuje při teplotě zpětného toku po dobu 1 až 5 hodin, přidá se voda a následuje alkalická extrakce umožňující aby ester zůstal v toluenové fázi, a odpařením rozpouštědla se získá N,N-dimethylovaný aminoester (II). Případně se toluenová fáze podrobí doplňkové methylaci. V tom případě se k ní přidá vodn roztok formaldehydu a potom čistá kyselina mravenčí. Směs se za účinného míchání uvede na teplotu zpětného toku při které se udržuje 30 minut až 3 hodiny, což postačuje k úplné methylaci a získání dimethylaminoesteru (II).

Pokud se týká stupně zahrnujícího redukci esteru, obecný popis lze nalézt v práci "Advanced Organic Chemistry", J.March, 3.vydání (ed. J.Wiley Intersciences), str. 1093 a následující. Struktura esteru (II), a zejména disubstituce

atomy chloru nedovoluje použití redukčních prostředků a/nebo intenzivních redukčních podmínek jaké se používají při katalytické hydrogenaci nebo při tak zvané Bouveault a Blancově reakci. Takže nejvhodnější způsoby spočívají v redukci sloučeniny (II) hydridy kovů nebo organokovovými hydridy, které u monometalických hydridů mají obecný vzorec $M_1(H)_{y_1}(R_3)_{z_1}$, ve kterém M_1 znamená hliník nebo bor, R_3 znamená C_2-C_4 nižší alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, y_1 znamená 1, 2, nebo 3, z_1 znamená 0, 1 nebo 2, součet $y_1 + z_1$ je ve všech případech roven 3, nebo to mohou být jiné hydridy odvozené od křemíku jako je hydrid polymethylhydrosiloxanu jehož účinek je katalyzován metaloredukujícím komplexním prostředkem jak je uvedeno v publikaci WO 96/12694. Dimetalické komplexní hydridy, které lze použít pro redukci sloučeniny (II) mají vzorec $M_2M_1(H)_{y_2}(R_3)_{z_2}$, ve kterém M_1 znamená hliník nebo bor, M_2 znamená kov alkalického kovu, zejména lithium nebo sodík, R_3 znamená C_2-C_4 nižší alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, nebo další C_2-C_4 nižší alkoxy skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem nebo alternativně alkoxyalkoxy skupinu, y_2 znamená 2, 3 nebo 4, z_2 znamená 0, 1, 2, nebo 3, součet $y_2 + z_2$ je v každém případě roven 4.

Z těchto hydridů jsou výhodné hydridy dimetalické a těch hydridů, ve kterých z_2 znamená 0, ty ve kterých M_1 znamená hliník a M_2 znamená lithium, nebo v jiném případě, hydridy ve kterých M_1 znamená bor a M_2 sodík, v tomto druhém případě se jedná jmenovitě o tetrahydroboritan sodný, pro jehož použití je výhodná přítomnost Lewisovy kyseliny jako je $AlCl_3$, nebo přítomnost silné kyseliny jako je kyselina sírová. Pokud jde o hydridy ve kterých z_2 znamená 1, 2 nebo 3, výhodné jsou ty, ve kterých z_2 znamená 2, M_2 znamená sodík, M_1 znamená hliník a R_3 znamená alkoxyalkoxy skupinu jako je

methoxyethoxyskupina.

Zvláště výhodný hydrid je hydridohlinitan lithný (LAH), který se používá ve formě svého asociačního komplexu s tetrahydrofuranem (THF), kde uvedený komplex je rozpustný v toluenu, výhodném rozpouštědle pro uvedenou reakci. Uvedený stupeň tedy zahrnuje v prvním stádiu přípravu komplexu LAH-THF spočívající v přidavku 3 až 10 molárních ekvivalentů THF na 1 mol LAH, a potom, po vytvoření rozpustného komplexu, zavedení od 1,5 do 2,0 molů esteru (II), výhodně se použije 1,65 až 1,75 molu esteru na 1 mol použitého LAH. Reakce se provádí v atmosféře dusíku kdy směs se udržuje při teplotě mezi 10 až 110 °C po dobu 30 minut až 24 hodin. Výhodné podmínky pro redukci jsou při teplotě od 60 do 110 °C, na které se směs udržuje 1 až 3 hodiny, načež se komplexy rozloží vodou v alkalickém prostředí a po filtraci solí a odpaření rozpouštědel se izoluje ceriklamin (I). Produkt, získaný v surovém stavu, se přečistí krystalizací v alkanech majících teplotu varu mezi 50 až 100 °C jako je hexan, a pak se uvede do solné formé kyselinou chlorovodíkovou obvyklými způsoby přizpůsobenými pro průmyslovou výrobu.

Celkový postupný sled reakcí, zvláště vhodný pro uvedenou přípravu ceriklaminu ve čtyřstupňové přípravě, který vychází z 3,4-dichloranilinu zahrnuje:

i) -diazotaci 3,4-dichloranilinu v acetonu a v prostředí kyseliny chlorovodíkové při teplotě pod 10 °C s použitím 4 molů kyseliny vzhledem 3,4-dichloranilinu a od 1 do 1,5 molu dusitanu sodného, s následnou reakcí s 1,5 molem kyseliny methakrylové, kde arylace je katalyzovaná 0,02 moly chloridu mědi, čímž se získá chlorovaný meziprodukt kyseliny (IV), potom

ii) -aminaci meziproduktu (IV) amoniakem nebo výhodně dimethylaminem, v acetonu nebo výhodně v acetonitrilu, provedenou rozpuštěním nebo dispergací sloučeniny (IV) v rozpouštědle s následným přidavkem 1 molu sody ve vločkách na 1 mol sloučeniny a potom

zavedení při teplotě asi 0 °C, buď od 30 do 70 molů amoniaku, nebo ve výhodném způsobu, od 3 do 10 molů dimethylaminu, následným zahříváním směsi za míchání a za sníženého tlaku při teplotě od 30 do 50 °C, výhodně při 40 °C po dobu 15 až 20 hodin, následným odpařením reakční směsi za získání sodné soli aminokyseliny (III) ve které R_1 , R znamenají vodík při aminaci provedené amoniakem, a výhodně znamenají methyl, jestliže aminace byla provedena dimethylaminem, potom

iii) -methylaci sodné soli aminokyseliny (III) reakcí při teplotě zpětného toku toluenu 1 molu soli kyseliny (III) ve které R_1 , R_2 znamenají methylovou skupinu, s od 1,2 do 2,0 molu dimethylsulfatu za tvorby esteru (II) ve kterém R , R_1 a R_2 znamenají methylovou skupinu a v případě, kdy ve sloučenině (III) R_1 , R_2 znamenají vodík, reakcí s od 1,4 do 2,8 molu dimethylsulfatu a potom, bez izolace, N-methylaci směsi získaných esterů ve které R znamená methyl, R_1 a/nebo R_2 znamenají vodík nebo methylovou skupinu pomocí formaldehydu a kyseliny mravenčí za získání esteru (II), a pak

iv) -redukci esteru (II) hydridohlinitanem lithným (LAH) ve formě asociačního komplexu s tetrahydrofuranem (THF), v toluenu a v atmosféře dusíku, která spočívá v přidavku 3 až 10 molárních ekvivalentů THF k 1 molu LAH, potom v zavedení od 1,65 do 1,75 molu esteru (II) a v proběhnutí redukce po dobu 1

až 3 hodin při teplotě od 60 do 110 °C a potom v rozložení komplexů vodou v alkalickém prostředí kdy po odpaření rozpouštědel se tímto způsobem získá ceriklamin (I), který se přečistí krystalizací z hexanu a potom se uvede do formy soli kyselinou chlorovodíkovou, s použitím způsobů přizpůsobených pro průmyslovou výrobu.

Kromě toho se vynález týká nových chemických sloučenin vzorce (V), které jsou meziprodukty uvedeného způsobu, přičemž vynález se týká zejména:

(+/-) 2-chlor-3-(3,4-dichlorfenyl)-2-methylpropionové kyseliny,

(+/-) 3-(3,4-dichlorfenyl)-2-dimethylamino-2-methylpropionové kyseliny a její sodné soli,

methyl- (+/-) 3-(3,4-dichlorfenyl)-2-dimethylamino-2-methylpropionatu.

V experimentální sekci která následuje, jsou uvedeny výhodné způsoby přípravy ceriklaminu které vycházejí z 3,4-dichloranilinu a kyseliny methakrylové, které však vynález nijak neomezují.

Příklady provedení vynálezu

Obecné poznámky - v popise příkladů který následuje:

- sušením rozpouštědel se rozumí přídavek dostatečného množství MgSO_4 a následné oddělení produktu filtrací.

- destilací nebo odstraněním rozpouštědel destilací se

rozumí způsob, který se provádí ve vakuu 25 až 50 mm Hg,

- uváděné teploty tání nejsou korigované a jsou stanovené diferenční termickou analýzou (Mettler, pec typu 20, program TC11),

- chromatografická čistota se stanoví na tenké vrstvě (TLC) oxidu křemičitého (Merck), kvalitativní a kvantitativní složení elučních směsí je v příkladech uvedené,

- spektra protonové magnetické rezonance byla zaznamenána na přístroji Varian EM 360 (60 MHz), přičemž sloučeniny byly rozpuštěny v deuteriochloroformu nebo deuterovaném dimethylsulfoxidu, jako interní standard byl použit TMS. Hodnocení spekter je v příkladech uváděno v hodnotách posunu signálů v ppm vůči TMS, uveden je jejich popis a počet protonů které představují.

Příklad 1 (výhodný příklad)

i) Příprava (+/-) 2-chlor-3-(3,4-dichlorfenyl)-2-methylpropionové kyseliny - [(IV), sloučenina (V) pro A=Cl, B=OH]

60,0 g (0,37 mol) 3,4-dichloranilinu se v reaktoru rozpustí v 300 ml acetonu. Během 10 minut se přidá 125 ml 36% HCl a teplota se udržuje pod 20 °C. Pak se směs ochladí na 0 °C a v atmosféře dusíku se přidá během 15 minut roztok 27,7 g (0,39 mol) 97% dusitanu sodného v 74 ml vody a teplota se udržuje mezi 0 až 5 °C. Pak se postupně přidá 47,8 g (0,56 mol) kyseliny methakrylové a 104 ml čisté kyseliny octové a potom se přidá při teplotě mezi 3 a 5 °C roztok 0,76 g (7,4 mmol) chloridu měďného v 24 ml 10% HCl. Tento přírůstek vyvolá exotermní reakci a je doprovázen vývojem dusíku. Tato směs se pak 2 hodiny míchá až teplota dosáhne 20 °C a pak se přidá 74

ml vody.

Spodní organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje dvakrát 200 ml toluenu. Ke spojeným organickým fázím se přidá 740 ml vody a dále se přidá při $t < 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 150 ml 30% roztoku NaOH. Alkalická fáze se oddělí, a toluenová fáze se extrahuje 200 ml vody.

Spojené alkalické vodné fáze se okyselí při teplotě $< 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 60 ml 93% H_2SO_4 a pak se směs extrahuje 750 ml toluenu. Oddělí se kyselá fáze, která se pak extrahuje 350 ml toluenu, potom se spojené organické fáze vysuší a rozpouštědlo se odstraní destilací. Zbytek (106 g) se vyjme do 110 ml hexanu při asi $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ a potom se roztok ochladí za míchání na $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Nerozpuštěné složky se odfiltrují, promyjí se při $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ dvakrát 30 ml hexanu a pak se vysuší při $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ do konstantní hmotnosti.

Hmotnost: 80,2 g ; výtěžek: 80,9 %; t.t.: $105,2\text{ }^{\circ}\text{C}$.

TLC: $R_f = 0,10$ až $0,40$ (hexan-aceton obj./obj.)

^1H NMR δ ppm; 1,7 (s, 3H); 3,25 (s, 2H); 7,2 (m, 3H); 9,7 (s, 1H).

ii) Příprava kyseliny (+/-) 3-(3,4-dichlorfenyl)-2-dimethylamino-2-methylpropionové a její sodné soli -[(III) M = H nebo Na, sloučenina (V) pro A = dimethylamino, B = OM].

50,0 ml acetonitrilu, do kterého bylo předem za chladu zavedeno 10,0 g (220 mmol) dimethylaminu, se vnese za chladu do reaktoru o konstantním objemu, a potom se přidá 1,5 g (37,5 mmol) NaOH v šupinkách a 10,0 g chlorované kyseliny získané v předcházejícím stupni. Reaktor se pak uzavře a zahřívá se za

míchání obsahu při 40 °C po dobu 17 hodin, během kterých se tlak nejprve zvýší a potom klesne v závislosti na průběhu reakce. Pak se reaktor ochladí na asi 10 °C, potom se otevře a směs se destiluje ve vakuu. Ke zbytku se přidá 50 ml toluenu, který se pak odstraní, a zbytek se opět za míchání vyjme do 30 ml toluenu. Nerozpuštěná (+/-) 3-(3,4-dichlorfenyl)-2-dimethylamino-2-methyl-propionatová sůl se odfiltruje a vysuší se ve vakuu.

Hmotnost: 8,6 g; výtěžek : 76,9 %; t.t. 255-260 °C.

TLC: R_f = 0,20 až 0,30 (chloroform:methanol:toluen: koncentrovaný amoniak v poměru 30:20:201,5 obj./obj).

^1H NMR δ ppm: 1,4 (s, 3H); 2,85 (s, 6H), 3,1 (s, 2H); 7,3 (m, 3H).

Kyselina se získá rozpuštěním 7,5 g (25 mmol) její sodné soli v 40 ml vody a potom okyselením na pH 6,5-6,6 36% HCl. Suspenze se míchá 2 hodiny při 5 °C, potom se kyselina (III) odfiltruje a vysuší se ve vakuu.

Hmotnost: 6,6 g; výtěžek: 95 %; t.t. 250 °C.

^1H NMR δ ppm; 1,45 (s, 3H); 3,0 (s, 6H); 3,2 (s, 2H); 7,4 (m, 3H); 9,75 (s, 1H).

iii) Příprava methyl- (+/-) 3-(3,4-dichlorfenyl)-2-dimethylamino-2-methylpropionatu [(II), $\text{R}=\text{CH}_3$; sloučenina (V) pro $\text{A}=\text{dimethylamino}$, $\text{B}=\text{OR}$]

Do reaktoru se zavede 7,0 g (23 mmol) sodné soli získané v předcházejícím stupni, v 21,0 ml toluenu. Suspenze

se zahřeje na teplotu zpětného toku a pak se přidá během 15 minut 4,2 g (33 mmol) dimethylsulfatu. Vzhled prostředí se změní a vytvoří se dvě fáze; směs se pak udržuje 2 hodiny při teplotě zpětného toku, potom se ochladí na 70 °C, přidá se 10 ml vody a potom se směs míchá 12 hodin při teplotě 20-25 °C.

Potom se vodná fáze oddělí a toluenová fáze se dvakrát extrahuje 10 ml vody. Spojené vodné fáze se zalkalizují při teplotě < 25 °C 6 ml 30% sodného louhu a potom se extrahují 30 ml toluenu. Organická fáze se oddělí, a vodná fáze se extrahuje dvakrát 10 ml toluenu a spojené organické fáze se promyjí 10 ml vody.

Toluen se odstraní destilací čímž se získá surová sloučenina (II) ve formě světle žlutého, viskózního oleje, v takovém stupni čistoty, který je dostatečný pro použití v následujícím redukčním stupni.

Hmotnost: 4,3 g; výtěžek : 63,2 %.

TLC: $R_f=0,75$ (chloroform:methanol:toluen:koncentrovaný amoniak v poměru 30:30:30:1,5 (obj./obj)).

^1H NMR δ ppm: 1,2 (t, 3H); 2,4 (s, 6H); 3,1 (q, 2H); 3,75 (s, 3H); 7,3 (m, 3H).

iv) Příprava (+/-) 3-(3,4-dichlorfenyl)-2-dimethyl-amino-2-methylpropan-1-olu (I) neboli ceriklaminu (INN).

Do suchého reaktoru za ochrany před vlhkostí a v atmosféře dusíku se zavede 0,35 g (8,74 mmol) hydridohlinitanu lithného ve formě prášku v 8,5 ml dokonale suchého toluenu. K suspenzi se pak přidá po kapkách 1,4 ml

suchého tetrahydrofuranu. Tento přídavek vyvolá mírnou exotermní reakci a přidá se roztok 4,3 g (15 mmol) dimethylaminoesteru připraveného v předcházejícím stupni iii) v 4,3 ml toluenu. Tento přídavek, podobně jako předcházející, vyvolá exotermní reakci a teplota se zvýší z 23 na 32 °C.

Tato směs se pak míchá 2 hodiny 30 minut při 20 °C, pak se zahřívá 1 hodinu 30 minut při 60 °C a potom opět 1 hodinu při teplotě zpětného toku toluenu načež se ponechá 16 hodin. Potom se přidá po kapkách při $t < 18$ °C 0,33 ml vody, potom roztok 0,06 g NaOH ve vložkách v 0,33 ml vody a potom 1,00 ml vody. Tato suspenze se míchá 30 minut. Nerozpustný podíl se odfiltruje, vyjme se do dvou následných přídavek toluenu objemu 15,5 ml a směs se zfiltruje.

Spojené toluenové fáze se odpaří a zbytek se rozpustí v 16 ml hexanu při teplotě zpětného toku, načež ochlazováním na teplotu okolo 40 °C začne docházet ke krystalizaci. Po ochlazení na 20 °C se suspenze udržuje 2 hodiny při teplotě < 5 °C. Nerozpustný podíl se odfiltruje, promyje se chladným hexanem a potom se vysuší ve vakuu při 50 °C do konstantní hmotnosti.

Hmotnost: 3,40 g; výtěžek: 87,8 %; t.t.: 86,3 °C.

TLC: $R_f = 0,10-0,40$ (ethanol:hexan:chloroform, obj./obj./obj.).

^1H NMR δ ppm: 0,8 (s, 3H); 2,05 (s, 1H); 2,4 (s, 6H); 2,75 (s, 2H); 3,3 (s, 2H); 7,3 (m, 3H);

-hydrochlorid: 2,0 g (7,63 mmol) získané sloučeniny (I) se rozpustí při 40 °C v 5,2 ml suchého ethanolu. Po ochlazení

na 30 °C se přidá 2,5 g 11,8% (hmotn./obj.) kyseliny chlorovodíkové v ethanolu (8,01 mmol), roztok se zahřeje na 50 °C a přidá se 8,0 ml diisopropyletheru. Tento roztok se za míchání chladí a při 35 °C kdy začne probíhat krystalizace se směs udržuje na této teplotě 2 hodiny a potom se ochladí na 10 °C. Po dvou hodinách se nerozpuštěný podíl odfiltruje, promyje se a vysuší se ve vakuu do konstantní hmotnosti.

Hmotnost: 1,9 g; výtěžek: 83,3 %; t.t.: 173,3 °C.

TLC: $R_f=0,40-0,60$ (chloroform:ethanol:hexan:koncentrovaný amoniak, 30:30:30:1,5 obj./obj.).

Příklad 2

i) (+/-) 2-chlor-3-(3,4-dichlorfenyl)-2-methyl-propionová kyselina [(IV), připraví se způsobem i) výše uvedeného příkladu 1.

ii) (+/-) 2-amino-3-(3,4-dichlorfenyl)-2-methylpropionat sodný [(III) $M=Na$, $R_1=R_2=H$].

Připraví se způsobem popsaným v ii) podle příkladu 1 s tím, že se použije 10,0 g (0,037 mol) výchozí chlorované kyseliny (IV) a 35,0 g (2,06 mol) amoniaku. Po zpracování se získá produkt ve formě sodné soli.

Hmotnost: 8,3 g; výtěžek: 82,2 %; t.t.: 275-280 °C.

TLC: $R_f=0,30-0,40$ (chloroform:ethanol:hexan:koncentrovaný amoniak, 30:30:30:1,5 obj./obj.).

1H NMR δ ppm: 1,35 (s, 3H); 2,1 (s, 2H); 3,0 (q, 2H); 7,4

(m, 3H).

iii) Příprava methyl- (+/-) 3-(3,4-dichlorfenyl)-2-dimethylamino-2-methylpropionátu [(II), $R=CH_3$; sloučenina (V) pro A=dimethylamino, B=OR].

iii.a) 7,0 g (26 mmol) sodné soli kyseliny získané výše v 21 ml suchého toluenu se zavede do reaktoru. Tato suspenze se uvede za míchání na teplotu zpětného toku a po kapkách se přidá 4,6 g (36 mmol) dimethylsulfatu. Směs se udržuje 2 hodiny při teplotě zpětného toku, pak se ochladí na 40 °C, přidá se 10 ml vody a potom se směs ochladí na 20 °C. Směs se pak míchá 15 minut a pak se ponechá 16 hodin. Oddělí se vodná fáze a toluenová fáze se dvakrát extrahuje 6 ml vody. Spojené vodné fáze se při teplotě < 25 °C zalkalizují 4,2 ml 30% roztoku sodného louhu a pak se směs extrahuje 20 ml toluenu. Organická fáze se oddělí a vodná fáze se dvakrát extrahuje 5 ml toluenu a spojené organické fáze se promyjí 6 ml vody.

iii.b) Do reaktoru obsahujícího výše uvedené spojené toluenové fáze se vnese 7,8 g (78 mmol) 30% roztoku formaldehydu. Tato směs se za míchání uvede na teplotu zpětného toku a pak se přidá 5,8 g (101 mmol) 80% kyseliny mravenčí přičemž teplota se udržuje na 85-90 °C.

Směs se zahřívá 1 hodinu a 30 minut při 85-90 °C, potom se ochladí na 35 °C a při teplotě < 35 °C se přidá 30 % roztok sodného louhu. Organická fáze se oddělí a vodná fáze se dvakrát extrahuje 8 ml toluenu, načež se spojené toluenové fáze třikrát promyjí 6 ml vody a toluen se odstraní destilací. Hodnocením TLC je surový dimethylaminoester (II) takové čistoty, která je dostatečná k použití v konečném redukčním stupni.

Hmotnost: 4,3 g; výtěžek: 57,2 %.

TLC: R_f =0,40-0,60 (dichlormethan:aceton, 85:15 obj./obj).

^1H NMR: Spektrum odpovídá sloučenině získané podle iii) podle příkladu 1.

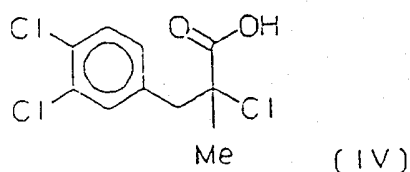
iv) Příprava (+/-) 3-(3,4-dichlorfenyl)-2-dimethylamino-2-methylpropan-1-olu (I) neboli ceriklaminu (INN).

Uvedený produkt se připraví způsobem popsaným v iv) podle příkladu 1.

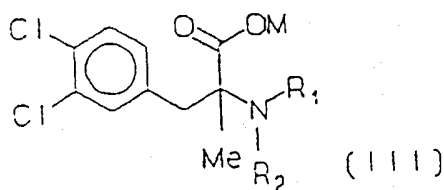
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob přípravy (+/-) 3-(3,4-dichlorfenyl)-2-dimethylamino-2-methylpropan-1-olu (I) neboli ceriklaminu, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje

i) -arylaci kyseliny methakrylové diazoniumchloridem 3,4-dichloranilinu připraveným in situ, při které vznikne kyselina (+/-) 2-chlor-3-(3,4-dichlorfenyl)-2-methylpropionová (IV),



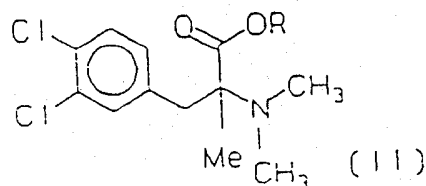
ii) -aminaci kyseliny (IV) aminem HNR_1R_2 , kde R_1 , R_2 nezávisle znamenají vodík nebo methylovou skupinu, při které vznikne aminokyselina obecného vzorce (III),



kde M znamená alkalický kov nebo kov alkalické zeminy nebo jinak vodík, a R_1 , R_2 mají význam uvedený výše,

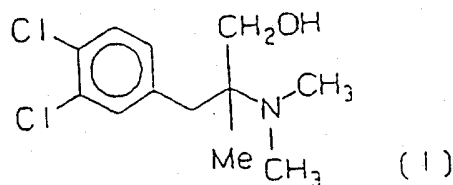
(iii) -esterifikaci kyseliny (III) a potom, jestliže R_1 a/nebo R_2 znamená vodík, methylaci aminu formaldehydem a

kyselinou mravenčí za získání esteru (+/-) 3-(3,4-dichlorfenyl)-2-dimethylamino-2-methylpropionové kyseliny obecného vzorce (II),



kde R znamená nižší alkylovou skupinu, a potom

(iv) -redukci esteru (II) hydridem kovu nebo organohydridem kovu za tvorby (+/-) 3-(3,4-dichlorfenyl)-2-dimethylamino-2-methylpropan-1-olu neboli ceriklaminu (INN) vzorce (I)



a přípravu adiční soli této sloučeniny s kyselinou chlorovodíkovou.

2. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m , že k získání kyseliny (IV) se při arylaci použije diazoniumchlorid 3,4-dichloranilinu v dávce 1 molu na 1,5 molu kyseliny methakrylové v přítomnosti 0,02 molu chloridu měďného.

3. Způsob podle nároku 1 nebo nároku 2 v y z n a č u j í c í

s e t í m , že se aminuje 1 mol kyseliny (IV) v acetonitrilu zahříváním 15 až 20 hodin při 40 °C za sníženého tlaku s 1 molem uhličitanu sodného a s dimethylaminem v množství od 3 do 10 molů pro přípravu aminokyseliny (III) ve které M znamená sodík, R_1 a R_2 oba znamenají methylovou skupinu.

4. Způsob podle nároku 1 nebo nároku 3 v y z n a č u j í c í s e t í m , že 1 mol aminokyseliny (III) se esterifikuje v toluenu, a to v případě když ve sloučenině (III) R_1 a R_2 znamenají vodík s 1,4 a 2,8 moly dimethylsulfatu a potom se methyluje s formaldehydem a kyselinou mravenčí, a v případě, když R_1 a R_2 ve sloučenině (III) znamenají methylovou skupinu s 1,2 až 2,0 moly dimethylsulfatu, kdy těmito způsoby se připraví aminoester (II), ve kterém R, R_1 a R_2 znamenají methylovou skupinu.

5. Způsob podle nároku 1 nebo nároku 4 v y z n a č u j í c í s e t í m , že 1,65 až 1,75 molu aminoesteru (II) se redukuje v toluenu s adičním komplexem hydridohlinitan lithný-tetrahydrofuran, který se připraví z výchozího 1 molu hydridu, a získá se tak (+/-) 3-(3,4-dichlorfenyl)-2-dimethylamino-2-methylpropan-1-ol (I) neboli ceriklamin, který se případně uvede do formy soli kyselinou chlorovodíkovou.

6. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m , že

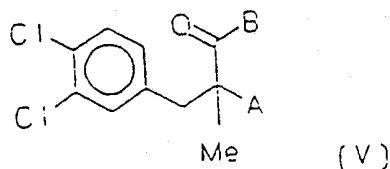
- k získání kyseliny (IV) se použije dávka 1 molu diazoniumchloridu 3,4-dichloranilinu k arylaci 1,5 molu kyseliny methakrylové v přítomnosti 0,02 molu chloridu měďnatého,

- 1 mol kyseliny (IV) se aminuje v acetonitrilu zahříváním po dobu 15 až 20 hodin při 40 °C za sníženého tlaku s 1 molem uhličitanu sodného a s 3 až 10 moly dimethylaminu čímž se získá aminokyselina (III), ve které M znamená sodík a R_1 a R_2 oba znamenají methylovou skupinu,

- 1 mol aminokyseliny (III) se esterifikuje v toluenu, a to v případě když ve sloučenině (III) R_1 a R_2 znamenají vodík, s 1,4 až s 2,8 moly dimethylsulfatu a pak se provede N-methylace s formaldehydem a s kyselinou mravenčí, a v případě, když ve sloučenině (III) R_1 a R_2 znamenají methylové skupiny s 1,2 až 2,0 moly dimethylsulfatu, čímž se získá aminoester (II), ve kterém R, R_1 a R_2 znamenají methylovou skupinu,

- 1,65 až 1,75 molu aminoesteru (II) se redukuje v toluenu adičním komplexem hydridohlinitanu lithného s tetrahydrofuranem, který se připraví z 1 molu výchozího hydridu a připraví se tak (+/-) 3-(3,4-dichlorfenyl)-2-dimethylamino-2-methylpropan-1-ol (I) neboli ceriklamin, který se případně uvede do formy soli kyselinou chlorovodíkovou.

7. Nové chemické sloučeniny, které jsou ve způsobech podle vynálezu meziprodukty, a které mají obecný vzorec (V)



kde

- A znamená dimethylaminovou skupinu nebo chlor s omezením že B znamená OH,

- B znamená OM, kde M znamená alkalický kov kov alkalické zeminy nebo vodík, nebo v jiném případě B znamená OR, kde R znamená nižší alkylový radikál,

a kterými jsou:

- (+/-) 2-chlor-3-(3,4-dichlorfenyl)-2-methyl-propionová kyselina,

- (+/-) 3-(3,4-dichlorfenyl)-2-dimethylamino-2-methyl-propionová kyselina a její sodná sůl,

- methyl- (+/-) 3-(3,4-dichlorfenyl)-2-dimethylamino-2-methylpropionát.