



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 18 653 T2** 2004.08.19

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 973 724 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 18 653.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP98/02213**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 922 719.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 98/045248**

(86) PCT-Anmeldetag: **06.04.1998**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **15.10.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **26.01.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **01.10.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **19.08.2004**

(51) Int Cl.⁷: **C07C 215/28**

**C07C 213/00, C07C 57/58, C07C 51/353,
C07C 229/36, C07C 227/08**

(30) Unionspriorität:

9704311 07.04.1997 FR

(73) Patentinhaber:

Parke-Davis, Courbevoie, FR

(74) Vertreter:

Henkel, Feiler & Hänzel, 81675 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**NICOLAS, Marc, F-49240 Avrille, FR; LABOUE,
Blandine, F-49440 Angrie, FR; DEPERNET,
Dominique, F-17000 La Rochelle, FR**

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON (+/-)-3-(3,4-DICHLOROPHENOL)-2-DIMETHYLAMI-
NO-2-METHYLPROPAN-1-OL ODER CERICLAMIN(INN)**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

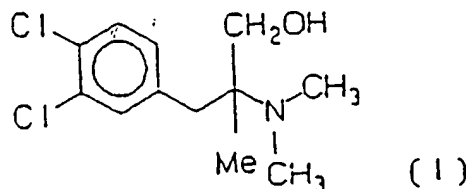
Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Cericlamin (INN), die Zwischenproduktsyntheseverbindungen des Verfahrens und deren Herstellung.

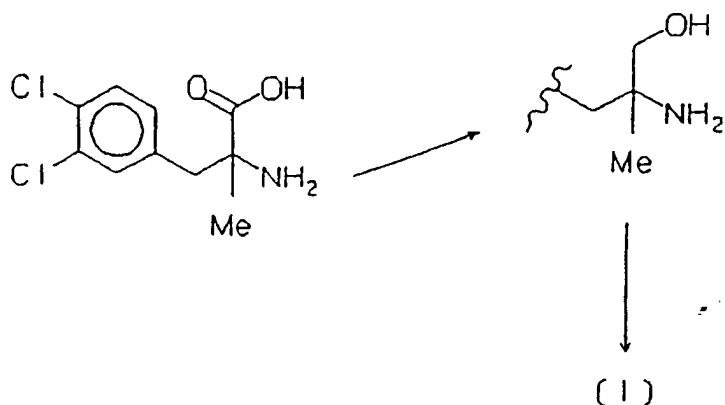
Gebiet der Erfindung und Stand der Technik

[0002] Cericlamin ist (+/-)-3-(3,4-Dichlorphenyl)-2-dimethylamino-2-methylpropan-1-ol der Formel (I)



von dessen Hydrochlorid bekannt ist, dass es ein Inhibitor der Wiederaufnahme von Serotonin aus pharmakologischem Blickwinkel ist und beim Menschen antidepressive Wirksamkeit zeigt.

[0003] Die Herstellung von Cericlamin ist im wesentlichen im Patent EP 237 366, veröffentlicht am 16. September 1987, sowie der Veröffentlichung, die in J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1966, S. 1495–1498 erschien, beschrieben. In diesen zwei Dokumenten ist die entscheidende Vorläuferverbindung von Cericlamin 2-Amino-3-(3,4-dichlorphenyl)-2-methylpropionsäure, die in ähnlicher Weise in einer ersten Stufe durch Borhydrid zu 2-Amino-3-(3,4-dichlorphenyl)-2-methylpropan-1-ol reduziert wird, wobei diese Verbindung in einer zweiten Stufe durch eine Reaktion mit Formaldehyd und Ameisensäure N,N-dimethyliert wird, was im folgenden Reaktionsschema 1 angegeben ist.



Reaktionsschema 1

[0004] In deren erster Stufe benötigt diese Synthese starke Reduktionsmittel und energetische Bedingungen, um die Carboxylfunktion effizient zu reduzieren. Diese Bedingungen begünstigen Nebenreaktionen, die zu Nebenprodukten führen, insbesondere ausgehend von Dehalogenierungen, die beispielsweise im im vorhergehenden genannten J. Chem. Soc. Perkin Trans. I angegeben sind, Produkte, deren Entfernung für die Ausbeute nur nachteilig sein kann, und die, wenn sie in Form von Spuren im Endprodukt vorhanden sind, aus dem pharmakologischen Blickwinkel als möglicherweise toxische Verunreinigungen betrachtet werden.

[0005] Im Hinblick auf die Herstellung von 2-Amino-3-(3,4-dichlorphenyl)-2-methylpropionsäure, einer entscheidenden Verbindung dieser Verfahren:

– gibt das Patent EP 237 366 eine Herstellung gemäß dem in dem Patent FR 77 02360 beschriebenen Verfahren an, das aus dem Alkylieren eines Isocyanoesters der Formel $\text{CH}_3\text{-CH(NC)-COOR}$ mit einem 3,4-Dichlorbenzylhalogenid und dem anschließenden Durchführen einer gleichzeitigen Hydrolyse der Isocyano- und Estergruppe an dem erhaltenen Zwischenprodukt unter Bildung der Amin- bzw. Säurefunktion der Aminosäure besteht.

[0006] Diese Synthese scheint wegen der beteiligten Reagentien, deren Verfügbarkeit im Handel unwahrscheinlich ist, oder die delicate Zubereitung davon, insbesondere sofern die Herstellung des Isocyanoesters betroffen ist, nur mit Schwierigkeiten an eine großtechnische Produktion anpassbar zu sein.

– beschreibt die Veröffentlichung J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1994, S. 1495–1498 eine Synthese ausgehend von dem Amid von N-Benzylidenalanin, das durch 3,4-Dichlorbenzylchlorid alkyliert wird, wobei ein Zwischenprodukt erhalten wird, das zwei aufeinanderfolgenden Hydrolysen unterzogen wird, zunächst der

der Schiff'schen Base und dann der Amidfunktion, wobei schließlich die Aminosäure erhalten wird.

[0007] In der gleichen Weise wie das Verfahren von FR 77 02360 weist diese Synthese größere Nachteile, beispielsweise die Notwendigkeit der Herstellung des Amins von N-Benzylidenalanin, auf.

[0008] Alternative Verfahren zur Herstellung dieser entscheidenden Verbindung können ins Auge gefasst werden. Daher ist es ausgehend von 1-(3,4-Dichlorphenyl)propan-2-on möglich, entweder durch Strecker-Reaktion ein Aminonitril zu erhalten, das hydrolysiert zur Säure führt, oder insbesondere durch eine Bucherer-Bergs-Reaktion 5-(3,4-Dichlorbenzyl)-5-methylhydantoin herzustellen, das in einem alkalischen Medium hydrolysiert in ähnlicher Weise zur Säure führt. Dieses letztere Verfahren kann durch eine geringfügige Anpassung des im Patent EP 569 276 beschriebenen Verfahrens ohne weiteres durchgeführt werden. Diese Synthesen hängen jedoch von der Bildung von 1-(3,4-Dichlorphenyl)propan-2-on ab, das, ungeachtet der ins Auge genommenen Herstellung eine wirtschaftlich nachteilige mehrstufige Synthese, beispielsweise die von 3,4-Dichlorbenzaldehyd ausgehende, die in Chimie Ther., 3, 1968, S. 313–320 beschrieben ist, benötigt.

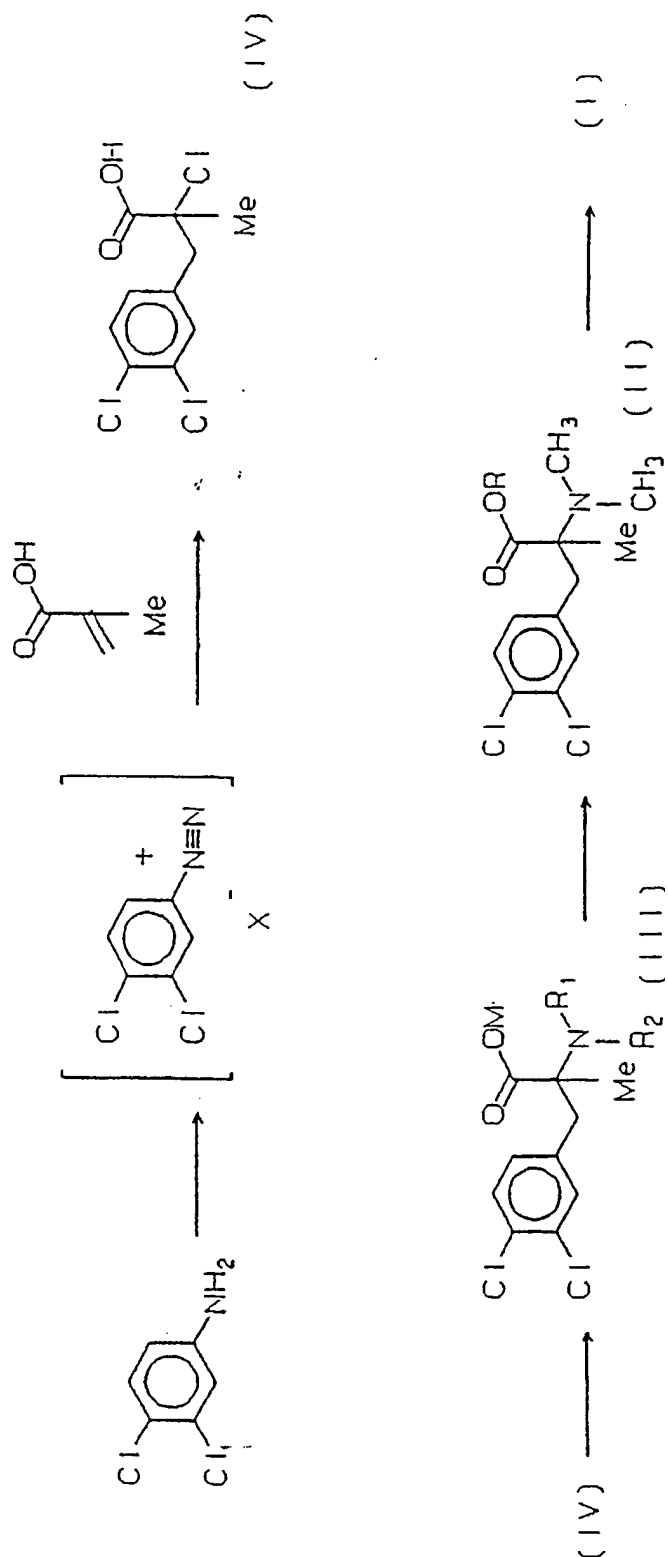
[0009] Zum Zwecke der Entwicklung und Kommerzialisierung von Cericlamin als pharmazeutisch wirksamen Grundstoff, der für die Behandlung von Depression beim Menschen verwendet werden soll, scheint im Hinblick auf diesen Stand der Technik Bedarf nach einem großtechnischen Herstellungsverfahren zu bestehen, das zuverlässig und von unwidersprochen wirtschaftlicher Signifikanz ist.

Zusammenfassung der Erfindung

[0010] Im Gegensatz zum Stand der Technik, der ungeachtet des Verfahrens arbeitsaufwändige Ausgangsverbindungen verlangt, die selbst schwierige und kostenaufwändige Herstellungsverfahren benötigen, ist die vorliegende Erfindung auf ein Verfahren zur Herstellung von Cericlamin auf einem neuen Weg gerichtet, das nur vier Synthesestufen ausgehend von derzeit im Handel vertriebenen Reagentien benötigt. Ferner führt das Verfahren zu chemischen Zwischenprodukten, die noch nicht veröffentlicht sind.

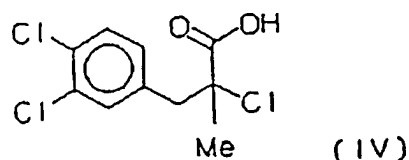
[0011] Daher zielt die Erfindung in ihrer Hauptaufgabe auf ein neues Verfahren zur Herstellung von Cericlamin und in einem zweiten Aspekt auf neue chemische Verbindungen, die Zwischenprodukte zur Durchführung des Verfahrens sind.

Reaktionsschema 2

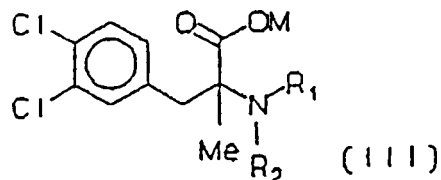


[0012] Die Hauptaufgabe der Erfindung ist, wie im obigen Reaktionsschema 2 gezeigt, auf ein Verfahren zur Herstellung von Cericlamin gerichtet, wobei das Verfahren aus den folgenden Stufen besteht:

- Arylieren von Methacrylsäure mit dem Diazoniumchlorid von in situ hergestelltem 3,4-Dichloranilin, wobei (+/-)-2-Chlor-3-(3,4-dichlorphenyl)-2-methylpropionsäure (IV) erhalten wird,

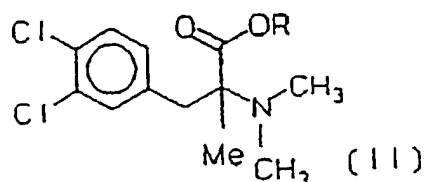


ii) Aminieren der Säure (IV) mit einem Amin HNR_1R_2 , worin R_1 und R_2 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind, wobei eine Aminosäure (III) erhalten wird,



worin M ein Alkali- oder Erdalkalimetall oder sonst Wasserstoff ist und R_1 und R_2 wie im vorhergehenden definiert sind,

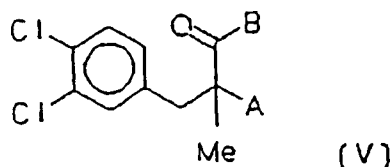
iii) Verestern der Säure (III) und anschließend, wenn R_1 und/oder R_2 Wasserstoff sind, Methylieren desamins mit Formaldehyd und Ameisensäure, wobei ein Ester von (+/-)-3-(3,4-Dichlorphenyl)-2-dimethyl-amino-2-methylpropanoic acid (II) erhalten wird,



worin R $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkyl ist,

iv) Reduzieren des Esters (II) durch ein Metall- oder Organometallhydrid, wobei (+/-)-3-(3,4-Dichlorphenyl)-2-dimethylamino-2-methylpropan-1-ol oder Cericlamin (INN) der Formel (I) erhalten wird, und Herstellen des Additionssalzes mit Salzsäure.

[0013] In einem zweiten Aspekt ist die Erfindung über chemische Zwischenproduktverbindungen des Verfahrens auf die Verbindungen der Formel (V)



gerichtet, worin

A eine Dimethylaminogruppe oder Chlor ist, mit dem Vorbehalt, dass B OH ist,

B OM ist, worin M ein Alkali- oder Erdalkalimetall oder Wasserstoff ist, oder B OR ist, worin R ein $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkylrest ist.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0014] Das Verfahren der Erfindung ermöglicht, wie angegeben, die Herstellung von Cericlamin in vier Stufen ausgehend von 3,4-Dichloranilin, was im Hinblick auf die bis jetzt durchgeführte eine unvergleichlich vorteilhafte Synthese bildet.

[0015] Genauer gesagt wird, sofern es um die Verfahrensstufen geht, die erste, die aus der Herstellung der Halogensäure (IV) durch Arylieren von Methacrylsäure mit einem Diazoniumsalz von 3,4-Dichloranilin (oder einem 3,4-Dichlorbenzoldiazoniumsalz) besteht, gemäß der Meerwein-Reaktion durchgeführt, wobei diese in großem Umfang, insbesondere in Org. React., 11, 189 (1960) & 24, 225-259 (1976) dokumentiert ist. Gemäß dieser Reaktion stellen G. Theodoridis et al. (J. Heterocyclic Chem., 28, 849 (1991)) den Methylester entsprechend dem chlorierten Zwischenprodukt (IV) des Verfahrens her. Es zeigt sich, dass dieser Ester, der am erfindungsgemäßen Verfahren beteiligt ist, in der Aminierungsstufe wegen der unkontrollierbaren Instabilität und/oder Reaktivität, die zu Gemischen von Verbindungen führen, die im Zusammenhang eines Verfahrens einer großtechnischen Anwendung nicht verwendbar sind, enttäuschend ist.

[0016] Gemäß der Durchführung in der vorliegenden Erfindung besteht die Meerwein-Reaktion aus der Her-

stellung des Diazoniumsalzes von 3,4-Dichloranilin in einer ersten Stufe in einer herkömmlichen Weise mit Natriumnitrit in saurem Medium und dann in einer zweiten Stufe in situ in der Durchführung des Arylierens der Methacrylsäure, das durch ein Metallhalogenid, das aus den Chloriden oder Bromiden von Cobalt, von Mangan oder alternativ von Eisen oder von Kupfer, die bevorzugt sind, ausgewählt ist, katalysiert wird. Wenn der Katalysator ein Bromid von Cu^+ oder Cu^{++} ist, wird das bromierte Analogon der Säure (IV) erhalten; günstigerweise wird die Diazotierung in salzsaurem Medium durchgeführt und das Arylieren der Methacrylsäure dann durch Fe^{++} -Chlorid oder ein Chlorid von Kupfer, wobei Cu^+ bevorzugt ist, katalysiert, wobei die 2-Chlor-3-dichlorphenyl-2-methylpropionsäure (IV) erhalten wird.

[0017] In der Praxis findet die Diazotierungsreaktion in Aceton bei einer Temperatur von niedriger als 10°C unter Verwendung eines Überschusses von 3 bis 5 und günstigerweise von 4 mol der Säure in Bezug auf 3,4-Dichloranilin und einer Menge von 1 bis 1,5 mol Natriumnitrit statt. Das anschließende Arylieren wird durch Reaktion eines Überschusses von 1,25 bis 2 mol und günstigerweise 1,5 mol Methacrylsäure durchgeführt, wobei die Reaktion durch die Zugabe von 0,05 bis 0,005 mol und vorzugsweise 0,02 mol des gewählten Metallhalogenids katalysiert wird.

[0018] Die zweite Stufe des Verfahrens betrifft das Aminieren einer Halogensäure und insbesondere das der Chlorsäure (IV) durch ein Amin HNR_1R_2 , worin R_1 , R_2 Wasserstoff oder Methyl sind. Dieser Reaktionstyp ist allgemein in der Arbeit "Advanced Organic Chemistry", J. March, 3. Auflage (Hrsg. J. Wiley Intersciences) S. 364 ff. dokumentiert und er besteht im Zusammenhang der vorliegenden Erfindung aus der Reaktion eines Amins, das aus Ammoniak, Methylamin und Dimethylamin gewählt ist, mit dem Zwischenprodukt (IV). Aus im wesentlichen praktischen Gründen sind Ammoniak und insbesondere Dimethylamin bevorzugt, wobei es möglich ist, dass die Reaktion in verschiedenen Lösemitteln durchgeführt wird, die aus Wasser, Alkoholen, halogenierten Kohlenwasserstoffen eines niedrigen Siedepunkts, aromatischen Kohlenwasserstoffen oder alternativ aliphatischen Ketonen oder Nitrilen ausgewählt sind, die insbesondere Aceton und Acetonitril umfassen, die die bevorzugten Lösemittel sind.

[0019] In der Praxis besteht die Durchführung der Reaktion aus dem Lösen oder Dispergieren des Zwischenprodukts (IV) in dem gewählten Lösemittel oder Lösemittelgemisch und im Zugeben von 0,1 bis 3 mol und vorteilhafterweise 1 mol Pottasche oder besser Soda in Chips und optional 0,01 bis 0,2 mol eines sog. Phasentransferkatalysators, wie Benzyltriethylammoniumchlorid, pro 1 mol (IV). Das betrachtete Amin wird in das auf 0°C gekühlte Gemisch entweder in flüssiger Form oder durch Einblasen in Gasform und in einer Menge von 2 bis 100 mol in Bezug auf (IV) eingeführt. Günstigerweise werden 30 bis 70 mol im Überschuss verwendet, wenn Ammoniak beteiligt ist, und 3 bis 10 mol im Überschuss verwendet, wenn Dimethylamin verwendet wird. Für letzteres besteht eine Alternative darin, dieses in Form von dessen Additionssalz mit einer Säure, beispielsweise in der Form von dessen Hydrochlorid, in festem Zustand einzuführen, wobei in diesem Fall eine äquimolare Menge von Pottasche oder Soda zu dem Medium gegeben wird, um in situ das Dimethylamin aus dessen Salz zu verdrängen.

[0020] Die Reaktion wird in einem hermetisch verschlossenen Reaktor unter Rühren bei einer Temperatur von 20 bis 80°C während 4 bis 48 h durchgeführt. Unter günstigen Bedingungen ist die Reaktion durch Erhitzen auf 30 bis 50°C und vorzugsweise 40°C nach einem Kontakt von 20 bis 20 h vollständig. Nach dem Abkühlen des Reaktors auf 10°C wird das überschüssige Amin durch Hindurchperlen einer geeigneten Flüssigkeit, die Wasser oder ein niedriger Alkohol sein kann, als Abluft entfernt, und danach wird das Reaktionsgemisch eingedampft, wobei ein Rückstand erhalten wird, der das Alkalimetallsalz der erwarteten Aminsäure (III), in der R_1 , R_2 dem verwendeten Amin entsprechen, umfasst, wobei das Salz entweder, so wie es ist, in der folgenden Stufe des Verfahrens verwendet wird, wenn es ausreichend rein ist, oder behandelt wird, um die Säure durch Verdrängen aus deren Salz zu erhalten, was durch Auflösen des Rückstands in einem minimalen Volumen Wasser und anschließendes Ansäuern der Lösung auf den isoelektrischen pH-Wert der Säure (III) mit einer stark konzentrierten Säure, wie Salzsäure oder Schwefelsäure, einen pH-Wert, bei dem die unlösliche Säure (III) isoliert werden kann, durchgeführt wird. Aus praktischen Gründen großtechnischer und wirtschaftlicher Natur ist es jedoch bevorzugt, das nicht-isolierte Alkalimetallsalz in der folgenden Stufe direkt zu verwenden.

[0021] Die dritte Stufe des Verfahrens besteht darin, das Zwischenprodukt (III) in Salzform oder nicht in Salzform zu verestern und anschließend optional das Amin zu N,N-dimethylieren, wenn R_1 und/oder R_2 Wasserstoff sind. Die möglichen Veresterungsverfahren sind unterschiedlich, und eine allgemeine Übersicht findet sich beispielsweise in der Arbeit "Advanced Organic Chemistry", J. March, 3. Auflage (Hrsg. J. Wiley Intersciences) S. 348 ff.. Es ist möglich, u. a. die Reaktionen mit den niederen primären Alkoholen, wie Methanol, Ethanol, Propanol, oder alternativ mit einem sekundären Alkohol, wie Isopropanol, durch Erhitzen der Säure (III) mit einem dieser Alkohole und derzeit verwendeten Katalysatoren, wie konzentrierte Schwefelsäure, p-Toluolsulfonsäure, oder alternativ Thionylchlorid zu verwenden, oder weiter alternativ durch Entfernen des durch die Reaktion gebildeten Wassers mit einem Dehydratisierungsmittel oder alternativ durch azeotrope Destillation fortzuführen, wobei diese Reaktionen zu den Aminoestern (II), in denen R ein C_1 - C_3 -Niederalkyl ist, führen.

[0022] In der Praxis wird das Alkylieren der Säuren (III) durch Alkylierungsreagentien der Formel $\text{W}(\text{R})_n$ durchgeführt, wobei n einen Wert von 1 oder 2 aufweist, R Methyl bedeutet, wenn n 1 oder 2 ist, oder, wenn n

2 ist, einer der zwei Reste R optional Wasserstoff sein kann, während der andere Methyl ist, W ein Rest eines einwertigen Anions ist, wenn n einen Wert von 1 aufweist, und das dann ein Halogen, wie vorzugsweise Brom, Chlor, ist, oder alternativ W vom zweiwertigen Typ ist, wenn n 2 ist, beispielsweise ein Carbonat oder ein Sulfat, wobei das letztere besonders bevorzugt ist.

[0023] Die Implementierung des Verfahrens ist eine Anpassung des Patents FR 71 08700, sofern die Alkylierung der Säuren (III) durch Dimethylsulfat betroffen ist. Sie besteht aus der Reaktion von 1 mol von (III) in Säureform oder vorzugsweise in Salzform, und worin R_1 , R_2 Methyl sind, in Toluol mit 0,9 bis 2,5 mol Dimethylsulfat, und, wenn R_1 und/oder R_2 Wasserstoff sind, in der Reaktion von (III) mit 1,2 bis 3,5 mol Dimethylsulfat. Vorzugsweise werden, wenn in (III) R_1 und R_2 Methyl sind, 1,2 bis 2,0 mol verwendet, um einen Aminoester (II) zu erhalten, worin R, R_1 , R_2 Methyl sind, und, wenn in (III) R_1 und/oder R_2 Wasserstoff sind, 1,4 bis 2,8 mol Dimethylsulfat verwendet. In diesem letzteren Fall wird ein Gemisch von Zwischenprodukten erhalten, worin R Methyl ist, R_1 und/oder R_2 Wasserstoff oder Methyl sind, wobei diese Verbindungen ohne Isolierung einer ergänzenden N-Methylierung durch eine Reaktion des Eschweiler-Clarke-Typs mit Formaldehyd und Ameisensäure unterzogen werden. In der Praxis besteht das Arbeitsverfahren der Reaktion aus dem Dispergieren der Säure (III), vorzugsweise in der Form von deren Natriumsalz in Toluol und dem anschließenden Einführen von Dimethylsulfat bei der Rückflusstemperatur des Lösemittels. Das Reaktionsgemisch wird dann 1 bis 5 h bei Rückflusstemperatur gehalten, danach mit Wasser versetzt, und nach einer alkalischen Extraktion, die die Gewinnung des Esters in der Toluolphase ermöglicht, wird das Lösemittel abgedampft und der N,N-dimethylierte Aminoester (II) erhalten. Optional wird die Toluolphase einer ergänzenden Methylierung unterzogen. Hierzu werden Formaldehyd in einer wässrigen Lösung und anschließend reine Ameisensäure zugegeben. Das Gemisch wird unter wirksamem Rühren 30 min bis 3 h auf Rückflusstemperatur gebracht, was eine vollständige Durchführung der Methylierung und die Gewinnung des Dimethylaminoesters (II) ermöglicht.

[0024] In Bezug auf die folgende Reduktionsstufe des Esters finden sich allgemeine Angaben bei "Advanced Organic Chemistry", J. March, 3. Auflage (Hrsg. J. Wiley Intersciences) S. 1093 ff.. Die Struktur des Esters (II) und insbesondere das Vorhandensein der Chlordisubstitution verbietet die Verwendung von Reduktionsmitteln und/oder scharfen Bedingungen, wie die einer katalytischen Hydrierung oder einer sog. Bouveault-Blanc-Reaktion. Daher bestehen die am besten geeigneten Verfahren aus der Reduktion von (II) mit Metall- oder Organometallhydriden, die für die Monometallhydride die allgemeine Formel $M_1(H)_{y1}(R_3)_{z1}$, worin M_1 Aluminium oder Bor ist, R_3 ein lineares oder verzweigt-kettiges C_1 - C_4 -Niederalkyl ist, $y1$ 1, 2 oder 3 ist, $z1$ 0, 1 oder 2 ist, wobei die Summe $y1 + z1$ in jedem Fall gleich 3 ist, aufweisen oder ansonsten von Silicium abgeleitete Hydride sind, beispielsweise das Hydrid von Polymethylhydroxysiloxan, dessen Wirkung durch einen Metallreduktionsmittelkomplex, der beispielsweise in der Veröffentlichung WO 96/12694 beschrieben ist, katalysiert wird. Die für die Reduktion von (II) verwendeten Dimetallkomplexhydride weisen die Formel $M_2M_1(H)_{y2}(R_3)_{z2}$ auf, worin M_1 Aluminium oder Bor ist, M_2 ein Alkalimetall, insbesondere Lithium oder Natrium ist, R_3 ein lineares oder verzweigt-kettiges C_2 - C_4 -Niederalkyl oder auch ein lineares oder verzweigt-kettiges C_2 - C_4 -Niederalkoxy oder alternativ Alkoxyalkoxy ist, $y2$ 2, 3 oder 4 ist, $z2$ 0, 1, 2 oder 3 ist, wobei die Summe $y2 + z2$ in jedem Fall gleich 4 ist.

[0025] Von diesen Hydriden sind diejenigen, die Dimetallhydride sind, bevorzugt und diejenigen, worin $z2$ 0 ist, diejenigen, worin M_1 Aluminium und M_2 Lithium ist, oder auch diejenigen, worin M_1 Bor und M_2 Natrium ist, d. h. im letzteren Fall Natriumborhydrid, das günstigerweise in Gegenwart einer Lewis-Säure, wie $AlCl_3$, oder in Gegenwart einer starken Säure, wie Schwefelsäure, verwendet wird, bevorzugt. In Bezug auf die Hydride, worin $z2$ 1, 2 oder 3 ist, sind diejenigen bevorzugt, worin $z2$ den Wert 2 aufweist, M_2 Natrium ist, M_1 Aluminium ist und R_3 Alkoxyalkoxy, beispielsweise die Methoxyethoxygruppe, ist.

[0026] Das besonders bevorzugte Hydrid ist Lithiumaluminiumhydrid (LAH), das in Form von dessen Assoziierungskomplex mit Tetrahydrofuran (THF) verwendet wird, einem Komplex, der in Toluol, das das bevorzugte Reaktionslösemittel ist, löslich ist. Daher besteht das Verfahren aus einer ersten Stufe des Herstellens des LAH-THF-Komplexes in Toluol durch die Zugabe von 3 bis 10 Moläquivalenten THF zu 1 mol LAH und, nach der Bildung des löslichen Komplexes, dem anschließenden Einführen von 1,5 bis 2,0 mol des Esters (II) und vorzugsweise von 1,65 bis 1,75 mol dieses Esters pro 1 mol des verwendeten LAH. Die Reaktion wird unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt, wobei während 30 min bis 24 h eine Temperatur zwischen 10 bis 110°C beibehalten wird. Die bevorzugten Bedingungen für diese Reduktion sind 1 bis 3 h bei 60 bis 110°C, und anschließend werden die Komplexe durch Wasser in einem alkalischen Medium zersetzt und Cericlamin (I) wird nach dem Filtrieren der Salze und Abdampfen der Lösemittel isoliert. Das im rohen Zustand erhaltene Produkt wird durch Kristallisation in Alkanen eines Siedepunkts zwischen 50 und 100°C, wie Hexan, gereinigt und dann nach für die Industrie angepassten herkömmlichen Verfahren durch Salzsäure in ein Salz überführt.

[0027] Die Gesamtheit der aufeinanderfolgenden Reaktionen, die zur Herstellung von Cericlamin ausgehend von 3,4-Dichloranilin in vier Stufen besonders geeignet sind, sind:

- i) Durchführen der Diazotierung des 3,4-Dichlor-anilins in Aceton in salzsaurem Medium bei einer Temperatur von niedriger als 10°C unter Verwendung von 4 mol Säure, bezogen auf 3,4-Dichloranilin und von 1 bis 1,5 mol Natriumnitrit, anschließendes Umsetzen von 1,5 mol Methacrylsäure, wobei die Arylierung durch 0,02 mol Kupferchlorid katalysiert wird, wobei das chlorierte Säurezwischenprodukt (IV) erhalten

wird, anschließend

ii) Aminieren des Zwischenprodukts (IV) mit Ammoniak oder vorzugsweise Dimethylamin in Aceton oder vorzugsweise Acetonitril durch Auflösen oder Dispergieren von (IV) in dem Lösemittel und Zugabe von 1 mol Soda in Chips, anschließend Einführen von entweder 30 bis 70 mol Ammoniak oder vorzugsweise 3 bis 10 mol Dimethylamin bei einer Temperatur von über 0°C, anschließendes Erhitzen des Gemischs unter Rühren und unter Druck bei 30 bis 50°C und vorzugsweise 40°C während 15 bis 20 h, anschließendes Eindampfen des Reaktionsgemischs unter Bildung des Natriumsalzes der Aminosäure (III), worin R₁, R₂ Wasserstoff sind, wenn mit Ammoniak aminiert wurde, und vorzugsweise Methyl sind, wenn mit Dimethylamin aminiert wurde, anschließend

iii) Methylieren des Natriumsalzes einer Aminosäure (III) durch Reaktion von Toluol mit 1 mol des Säuresalzes (III), worin R₁, R₂ Methyl sind, mit 1,2 bis 2,0 mol Dimethylsulfat unter Erhitzen unter Rückflusskühlung, wobei der Ester (II) gebildet wird, worin R, R₁ und R₂ Methyl sind, und, wenn in (III) R₁, R₂ Wasserstoff sind, Reaktion mit 1,4 bis 2,8 mol Dimethylsulfat, und anschließendes N-Methylieren des erhaltenen Estergemischs, wobei R Methyl ist, R₁ und/oder R₂ Wasserstoff oder Methyl sind, ohne Isolierung mit Formaldehyd und Ameisensäure, wobei der Ester (II) gebildet wird, und anschließend

iv) Reduzieren des Esters (II) mit Lithiumaluminiumhydrid (LAH) in Form des Assoziierungskomplexes mit Tetrahydrofuran (THF) in Toluol und unter Stickstoffatmosphäre, was aus der Zugabe von 3 bis 10 Moläquivalenten THF zu 1 mol LAH besteht, anschließendes Einführen von 1,65 bis 1,75 mol des Esters (II) und anschließendes Durchführen einer Reduktion während 1 bis 3 h bei einer Temperatur von 60 bis 100°C, anschließendes Zersetzen der Komplexe mit Wasser in einem alkalischen Medium und nach dem Abdampfen der Lösemittel die Gewinnung von Cericlamin (I), das durch Kristallisation aus Hexan gereinigt und dann gemäß für die Industrie angepassten Verfahren mit Salzsäure in ein Salz umgewandelt wird.

[0028] Ferner ist die Verbindung speziell auf neue chemische Verbindungen der Formel (V), die Zwischenprodukte des Verfahrens sind, gerichtet:

(+/-)-2-Chlor-3-(3,4-dichlorphenyl)-2-dimethylpropionsäure,

(+/-)-3-(3,4-Dichlorphenyl)-2-dimethylamino-2-methyl-propionsäure und dessen Natrium Salz, und

Methyl-(+/-)-3-(3,4-Dichlorphenyl)-2-dimethylamino-2-methylpropionat.

[0029] Der folgende experimentelle Abschnitt erläutert das bevorzugte Verfahren zur Herstellung von Cericlamin ausgehend von 3,4-Dichloranilin und Methacrylsäure, ohne dieses zu beschränken.

Experimenteller Abschnitt

[0030] Allgemeine Punkte in der Beschreibung der folgenden Beispiele:

- Trocknen der Lösemittel soll bedeuten, dass wasserfreies MgSO₄ in ausreichender Menge zugegeben und danach dieses Produkt durch Filtration abgetrennt wird.
- Destillieren oder Entfernen durch Destillation der Lösemittel soll bedeuten, dass deren Arbeitsgänge unter einem Vakuum von 25 bis 50 mm Hg durchgeführt werden.
- Die angegebenen Schmelzpunkte sind unkorrigiert und wurden durch Differentialthermoanalyse bestimmt (Mettler-Gerät, Typ-20-Ofen, TC11-Programmiervorrichtung).
- Die chromatographische Reinheit wird auf Dünnschichten (DC) aus Siliciumdioxid (Lieferant Merck) bestimmt, wobei die qualitative und anteilmäßige Zusammensetzung der Elutionsgemische angegeben ist.
- Die Protonenresonanzspektren werden auf einem Gerät Varian EM 360 (60 MHz) erhalten, wobei die Verbindungen in Deuteriochloroform oder deuteriertem Dimethylsulfoxid gelöst und TMS als innerer Standard verwendet werden. Die Spektren sind in den Beispielen durch die Verschiebung der Signale in ppm in Bezug auf TMS, ihr Aussehen und die Zahl der Protonen, für die sie stehen, angegeben.

Beispiel 1 (bevorzugt):

i) Herstellung von (+/-)-2-Chlor-3-(3,4-dichlor-phenyl)-2-methylpropionsäure [(IV), Verbindung (V) für A = Cl, B = OH]

[0031] In einem Reaktor werden 60,0 g (0,37 mol) 3,4-Dichloranilin in 300 ml Aceton gelöst. Ohne 20°C zu überschreiten, werden 125 ml 36%-ige HCl in 10 min zugegeben. Das Gemisch wird auf 0°C gekühlt und Stickstoffatmosphäre wird eine Lösung von 27,7 g (0,39 mol) von 97% Natriumnitrit in 74 ml Wasser innerhalb von 15 min zugegeben und das Gemisch zwischen 0 und 5°C gehalten. 47,8 g (0,56 mol) Methacrylsäure und 104 ml reine Essigsäure werden dann nacheinander zugegeben und danach wird zwischen 3 und 5°C eine Lösung von 0,76 g (7,4 mmol) Kupfer(I)-chlorid in 24 ml 10%-iger HCl zugegeben. Diese Zugabe ist exotherm und sie wird von einer Stickstoffentwicklung begleitet. Das Gemisch wird dann 2 h gerührt, wobei 20°C erreicht werden, und danach mit 74 ml Wasser versetzt.

[0032] Die untere organische Phase wird abgezogen und die wässrige Phase wird zweimal mit 200 ml Toluol extrahiert. 740 ml Wasser werden zu den vereinigten organischen Phasen gegeben und 150 ml einer 30%-igen NaOH-Lösung werden bei $t < 25^{\circ}\text{C}$ zugegeben. Die alkalische Phase wird abgetrennt und die Toluolphase wird mit 200 ml Wasser extrahiert.

[0033] Die vereinigten alkalischen wässrigen Phasen werden bei $t < 25^{\circ}\text{C}$ mit 60 ml 93%-iger H_2SO_4 angesäuert und das Gemisch wird mit 750 ml Toluol extrahiert. Die saure Phase wird abgetrennt, mit 350 ml Toluol extrahiert, und danach werden die vereinigten organischen Phasen getrocknet und das Lösemittel durch Destillation entfernt. Der Rückstand (106 g) wird mit 110 ml Hexan bei etwa 50°C aufgenommen und danach wird die Lösung unter Rühren auf 0°C gekühlt. Das unlösliche Material wird abfiltriert, zweimal mit 30 ml Hexan bei 0°C gewaschen und dann bei 40°C unter Vakuum zu konstantem Gewicht getrocknet. Gewicht: 80,2 g. Ausbeute = 80,9%.

Fp = $105,2^{\circ}\text{C}$

DC: Rf = 0,10 bis 0,40 (Hexan-Aceton V/V)

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm: 1,7 (s, 3H); 3,25 (s, 2H); 7,2 (m, 3H); 9,7 (s, 1H).

ii) Herstellung von (+/-)-3-(3,4-Dichlorphenyl)-2-dimethylamino-2-methylpropionsäure und von dessen Natriumsalz [(III) M = H Oder Na, Verbindung (V) für A = Dimethylamino, B = OM]

[0034] 50,0 ml Acetonitril, in das zuvor 10,0 g (220 mmol) Dimethylamin bei 0°C gegeben wurden, werden in einen Reaktor mit konstantem Volumen gegeben, und danach werden 1,5 g (37,5 mmol) NaOH in Chips und 10,0 g der in der vorherigen Stufe erhaltenen Chlorsäure gegeben. Der Reaktor wird geschlossen und dann unter Rühren 17 h auf 40°C erhitzt, im Verlaufe dessen der Druck zunächst steigt und dann im Laufe des Fortschreitens der Reaktion abfällt. Der Reaktor wird auf etwa 10°C gekühlt, dann geöffnet und das Gemisch wird unter Vakuum destilliert. 50 ml Toluol werden zu dem Rückstand gegeben, die entfernt werden, und der Rückstand wird erneut unter Rühren mit 30 ml Toluol aufgenommen. Das unlösliche Natrium-(+/-)-3-(3,4-dichlorphenyl)-2-dimethylamino-2-methylpropionat wird abfiltriert und unter Vakuum getrocknet. Gewicht: 8,6 g. Ausbeute = 76,9%. Fp = $255\text{--}260^{\circ}\text{C}$

DC: Rf = 0,20 bis 0,30 (Chloroform-Methanol-Toluol-konz. Ammoniak 30/20/20/1,5 V/V)

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm: 1,4 (s, 3H); 2,85 (s, 6H); 3,1 (s, 2H); 7,3 (m, 3H).

[0035] Die Säure wird durch Auflösen von 7,5 g (25 mmol) des Natriumsalzes in 40 ml Wasser und anschließendes Ansäuern auf einen pH-Wert von 6,5–6,6 mit 36%-iger HCl erhalten. Die Suspension wird 2 h unter Rühren bei 5°C gehalten, und danach wird die Säure (III) abfiltriert und unter Vakuum getrocknet.

Gewicht: 6,6 g. Ausbeute = 95%. Fp = 250°C

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm: 1,45 (s, 3H); 3,0 (s, 6H); 3,2 (s, 2H); 7,4 (m, 3H); 9,75 (s, 1H).

iii) Herstellung von Methyl-(+/-)-3-(3,4-dichlorphenyl)-2-dimethylamino-2-methylpropionat [(II), R = CH_3 ; Verbindung (V) für A = Dimethylamino, B = OR]

[0036] 7,0 g (23 mmol) des in der vorherigen Stufe erhaltenen Natriumsalzes in 21,0 ml Toluol werden in einen Reaktor gegeben. Die Suspension wird unter Rückflussschaltung erhitzt und 4,2 g (33 mmol) Dimethylsulfat werden dann innerhalb von 15 min zugegeben. Das Aussehen des Mediums ändert sich und es werden zwei Phasen erhalten; es wird 2 h bei Rückflusstemperatur gehalten, auf 70°C gekühlt, mit 10 ml Wasser versetzt und das Gemisch wird 12 h bei $20\text{--}25^{\circ}\text{C}$ gerührt.

[0037] Die wässrige Phase wird dann abgetrennt und die Toluolphase wird zweimal mit 10 ml Wasser extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen werden bei $t < 25^{\circ}\text{C}$ mit 6 ml 30%-iger Sodalaug alkalisch gemacht und dann mit 30 ml Toluol extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit 10 ml Toluol extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit 10 ml Wasser gewaschen.

[0038] Das Toluol wird durch Destillation entfernt und die Verbindung (II) wird roh in Form eines blassgelben viskosen Öls in einem Reinheitszustand, der zur Verwendung in der folgenden Reduktionsstufe ausreichend ist, erhalten.

Gewicht: 4,3 g. Ausbeute = 63,2

DC: Rf = 0,75 (Chloroform-Methanol-Toluol-konz. Ammoniak 30/30/30/1,5 V/V)

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm: 1,2 (t, 3H); 2,4 (s, 6H); 3,1 (q, 2H); 3,75 (s, 3H); 7,3 (m, 3H).

iv) Herstellung von (+/-)-3-(3,4-Dichlorphenyl)-2-dimethylamino-2-methylpropan-1-ol (I) oder Cericlamin (INN)

[0039] 0,35 g (8,74 mmol) Lithiumaluminiumhydrid als Pulver in 8,5 ml von vollständig trockenem Toluol werden in einen trockenen Reaktor vor Feuchtigkeit geschützt und unter Stickstoffatmosphäre eingeführt. 1,4 ml trockenes Tetrahydrofuran werden dann tropfenweise zu der Suspension gegeben. Die Zugabe ist leicht exotherm und danach wird eine Lösung von 4,3 g (15 mmol) des in der vorherigen Stufe iii) hergestellten Dime-

thylaminoesters in 4,3 mol Toluol zugegeben. Diese Zugabe ist in ähnlicher Weise exotherm und die Temperatur steigt von 23 auf 32°C.

[0040] Das Gemisch wird dann unter Rühren 2 h 30 bei 20°C gehalten, anschließend 1 h 30 auf 60°C erhitzt und dann erneut 1 h bei der Rückflusstemperatur des Toluols gehalten, bevor es 16 h stehengelassen wird. Danach werden 0,33 ml Wasser tropfenweise bei $t < 18^{\circ}\text{C}$, anschließend eine Lösung von 0,06 g NaOH-Chips in 0,33 ml Wasser und anschließend 1,00 ml Wasser zugegeben. Die Suspension wird 30 min gerührt. Das unlösliche Material wird abfiltriert, in zwei aufeinanderfolgenden Wiederholungsschritten mit 15,5 ml Toluol aufgenommen und filtriert.

[0041] Die vereinigten Toluolphasen werden eingedampft und der Rückstand wird bei Rückflusstemperatur in 16 ml Hexan gelöst, und beim Abkühlen ist gegen 40°C eine Kristallisation offensichtlich. Nach dem Abkühlen auf 20°C wird die Suspension 2 h bei $t < 5^{\circ}\text{C}$ gehalten. Das unlösliche Material wird abfiltriert, mit kaltem Hexan gewaschen und dann bei 50°C unter Vakuum auf konstantes Gewicht getrocknet.

Gewicht: 3,40 g. Ausbeute = 87,8%. Fp = 86,3°C

DC: Rf = 0,10–0,40 (Ethanol-Hexan-Chloroform V/V/V)

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm: 0,8 (s, 3H); 2,05 (s, 1H); 2,4 (s, 6H); 2,75 (s, 2H); 2,3 (s, 2H); 7,3 (m, 3H).

[0042] Hydrochlorid: 2,0 g (7,63 mmol) der erhaltenen Verbindung (I) werden bei 40°C in 5,2 ml trockenem Ethanol gelöst. Nach dem Abkühlen auf 30°C werden 2,5 g von 11,8-igem (Gew./V) salzsaurem Ethanol (8,01 mmol) zugegeben und danach wird die Lösung auf 50°C erhitzt und mit 8,0 ml Diisopropylether versetzt. Die Lösung wird unter Rühren gekühlt, eine Kristallisation findet bei 35°C statt und das Gemisch wird 2 h bei dieser Temperatur gehalten und dann auf 10°C gekühlt. Nach 2 h wird das unlösliche Material abfiltriert, gewaschen und unter Vakuum auf konstantes Gewicht getrocknet.

Gewicht: 1,9 g. Ausbeute = 83,3%. Fp = 173,3°C

DC: Rf = 0,40–0,60 (Chloroform-Ethanol-Hexan-konz. Ammoniak 30-30-30-1,5 V/V)

Beispiel 2:

i) (+/-)-2-Chlor-3-(3,4-dichlorphenyl)-2-methyl-propionsäure [(IV), Herstellung gemäß der Beschreibung in i) des obigen Beispiels 1]

ii) Herstellung von Natrium-(+/-)-2-amino-3-(3,4-dichlorphenyl)-2-methylpropionat [(III) M = Na, R₁ =, R₂ = H]

[0043] Die Reaktion wird gemäß dem Arbeitsverfahren, das in ii) von Beispiel 1 beschrieben ist, ausgehend von 10,0 g (0,037 mol) der Chlorsäure (IV) und 35,0 g (2,06 mol) Ammoniak durchgeführt. Nach den Behandlungen wird das Natriumsalz des Produkts erhalten. Gewicht: 8,3 g. Ausbeute = 82,2%.

Fp = 275–280°C

DC: Rf = 0,30–0,40 (Chloroform-Ethanol-Hexan-konz. Ammoniak 30-30-30-1,5 V/V)

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm: 1,35 (s, 3H); 2,1 (s, 2H); 3,0 (q, 2H); 7,4 (m, 3H).

iii) Herstellung von Methyl-(+/-)-3-(3,4-dichlor-phenyl)-2-dimethylamino-2-methylpropionat [(II), R = CH₃; Verbindung (V) für A = Dimethylamino, B = OR]

iii.a) 7,0 g (26 mmol) des oben erhaltenen Natriumsalzes der Säure in 21 ml trockenem Toluol werden in einen Reaktor eingeführt. Die Suspension wird unter Rühren auf Rückflusstemperatur gebracht und 4,6 g (36 mmol) Dimethylsulfat werden tropfenweise zugegeben. Das Gemisch wird 2 h bei Rückflusstemperatur gehalten und dann auf 40°C gekühlt und mit 10 ml Wasser versetzt, und danach wird das Gemisch auf 20°C gekühlt. Das Gemisch wird 15 min gerührt und dann 16 h stehengelassen. Die wässrige Phase wird abgetrennt und die Toluolphase wird zweimal mit 6 ml Wasser extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen werden bei $t < 25^{\circ}\text{C}$ mit 4,2 ml 30%-iger Sodalaug alkalisch gemacht und danach mit 20 ml Toluol extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase wird zweimal mit 5 ml Toluol extrahiert, und danach werden die vereinigten organischen Phasen mit 6 ml Wasser gewaschen.

iii.b) 7,8 g (78 mmol) einer 30%-igen Formaldehydlösung werden in einem Reaktor zu den erhaltenen Toluolphasen gegeben. Das Gemisch wird unter Rühren auf Rückflusstemperatur gebracht und danach mit 5,8 g (101 mmol) 80%-iger Ameisensäure unter Beibehalten einer Temperatur von 85–90°C versetzt.

[0044] Das Gemisch wird 1 h 30 unter Rühren auf 85–90°C erhitzt und nach dem Abkühlen auf 35°C mit 8,4 ml 30%-iger Sodalaug bei $t < 35^{\circ}\text{C}$ versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase wird zweimal mit 8 ml Toluol extrahiert, und danach werden die vereinigten Toluolphasen dreimal mit 6 ml Wasser gewaschen und das Toluol wird durch Destillation entfernt. Der Dimethylaminoester (II) wird roh in einem DC-Reinheitszustand, der zur Verwendung desselben in der letzten Reduktionsstufe ausreichend ist, erhalten. Gewicht: 4,3 g. Ausbeute = 57,2

DC: R_f = 0,40–0,60 (Dichlormethan-Aceton 85/15 V/V)

¹H-NMR: identisch zu der Verbindung, die in iii) von Beispiel 1 erhalten wurde

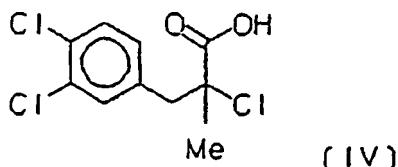
iv) Herstellung von (+/-)-3-(3,4-Dichlorphenyl)-2-dimethylamino-2-methylpropan-1-ol (I) oder Cericlamin (INN).

[0045] Das Produkt wird gemäß der Beschreibung in iv) von Beispiel 1 hergestellt.

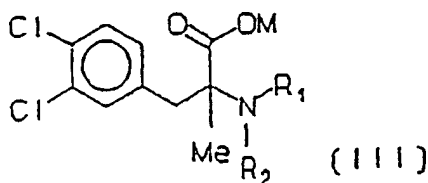
Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von (+/-)-3-(3,4-Dichlorphenyl)-2-dimethylamino-2-methylpropan-1-ol (I) oder Cericlamin, das aus den folgenden Stufen besteht:

i) Arylieren von Methacrylsäure mit dem Diazoniumchlorid von in situ hergestelltem 3,4-Dichloranilin, wobei (+/-)-2-Chlor-3-(3,4-dichlorphenyl)-2-methylpropionsäure (IV) erhalten wird,

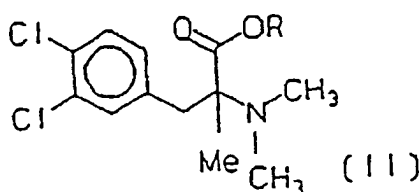


ii) Aminieren der Säure (IV) mit einem Amin HNR₁R₂, worin R₁ und R₂ unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind, wobei eine Aminosäure (III) erhalten



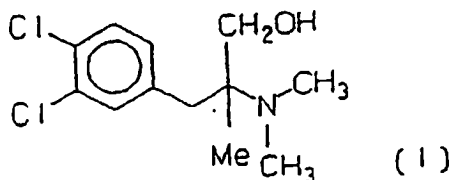
worin M ein Alkali- oder Erdalkalimetall oder auch Wasserstoff ist und R₁ und R₂ wie im vorhergehenden definiert sind,

iii) anschließendes Verestern der Säure (III) und anschließend, wenn R₁ und/oder R₂ Wasserstoff sind, Methylieren desamins mit Formaldehyd und Ameisensäure, wobei ein (+/-)-3-(3,4-Dichlorphenyl)-2-dimethylamino-2-methylpropionsäureester (II) erhalten wird, wird



worin R C₁-C₃-Alkyl ist,

iv) anschließendes Reduzieren des Esters (II) durch ein Metall- oder Organometallhydrid, wobei (+/-)-3-(3,4-Dichlorphenyl)-2-dimethylamino-2-methylpropan-1-ol oder Cericlamin (INN) der Formel (I) erhalten wird, und Herstellen des Additionssalzes mit Salzsäure.



2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das Diazoniumchlorid von 3,4-Dichloranilin mit einer Rate von 1 mol zur Arylierung mit 1,5 mol Methacrylsäure in Gegenwart von 0,02 mol Kupfer(I)-chlorid zur Bildung der Säure (IV) verwendet wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei 1 mol der Säure (IV) in Acetonitril durch Erhitzen unter Druck bei 40°C während 15 bis 20 h mit 1 mol Soda und 3–10 mol Dimethylamin aminiert wird, wobei die Aminosäure

(III), in der M Natrium ist und R_1 und R_2 beide Methyl sind, erhalten wird.

4. Verfahren nach Anspruch 1 oder 3, wobei 1 mol der Aminosäure (III) in Toluol mit 1,4 bis 2,8 mol Dimethylsulfat verestert und anschließend, wenn in (III) R_1 und R_2 Wasserstoff sind, mit Formaldehyd und Ameisensäure und, wenn in (III) R_1 und R_2 Methyl sind, mit 1,2 bis 2,0 mol Dimethylsulfat N-methyliert wird, wobei der Aminoester (II), worin R , R_1 und R_2 Methyl sind, erhalten wird.

5. Verfahren nach Anspruch 1 oder 4, wobei 1,65 bis 1,75 mol des Aminoesters (II) in Toluol mit einem Lithiumaluminiumhydrid-Tetrahydrofuran-Additionskomplex, der ausgehend von 1 mol Hydrid hergestellt wurde, reduziert werden, wobei (+/-)-3-(3,4-Dichlorphenyl)-2-dimethylamino-2-methylpropan-1-ol (I) oder Cericlamin erhalten wird, das optional mit Salzsäure in ein Salz umgewandelt wird.

6. Verfahren nach Anspruch 1, wobei:

- das Diazoniumchlorid von 3,4-Dichloranilin mit einer Rate von 1 mol zur Arylierung mit 1,5 mol Methacrylsäure in Gegenwart von 0,02 mol Kupfer(I)-chlorid zur Bildung der Säure (IV) verwendet wird,
- 1 mol der Säure (IV) in Acetonitril durch Erhitzen unter Druck bei 40°C während 15 bis 20 h mit 1 mol Soda und 3 bis 10 mol Dimethylamin aminiert wird, wobei die Aminosäure (III), in der M Natrium ist und R_1 und R_2 beide Methyl sind, gebildet wird,
- 1 mol Aminosäure (III) in Toluol mit 1,4 bis 2,8 mol Dimethylsulfat verestert und anschließend, wenn in (III) R_1 und R_2 Wasserstoff sind, mit Formaldehyd und Ameisensäure und, wenn in (III) R_1 und R_2 Methyl sind, mit 1,2 bis 2,0 mol Dimethylsulfat N-methyliert wird, wobei der Aminoester (II), worin R , R_1 und R_2 Methyl sind, gebildet wird,
- 1,65 bis 1,75 mol des Aminoesters (II) in Toluol mit einem Lithiumaluminiumhydrid-Tetrahydrofuran-Additionskomplex, der ausgehend von 1 mol Hydrid hergestellt wurde, reduziert werden, wobei (+/-)-3-(3,4-Dichlorphenyl)-2-dimethylamino-2-methylpropan-1-ol (I) oder Cericlamin erhalten wird, das optional mit Salzsäure in ein Salz umgewandelt wird.

7. Verbindung, die ausgewählt ist aus:

- (+/-)-2-Chlor-3-(3,4-dichlorphenyl)-2-methylpropionsäure,
- (+/-)-3-(3,4-Dichlorphenyl)-2-dimethylamino-2-methylpropionsäure und dessen Natriumsalz, und
- Methyl-(+/-)-3-(3,4-dichlorphenyl)-2-dimethylamino-2-methylpropionat.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen