



SUOMI-FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

C (19) Patentti myönnetty Patent délivré le 10 10 1992	
(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5	
C 07C 237/24	
(21) Patentihakemus - Patentansökning	861755
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	25.04.86
(24) Alkupäivä - Löpdag	25.04.86
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	26.10.86
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.08.92
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
25.04.85 FR 8506335 P	

(71) Hakija - Sökande

1. P. F. Medicament, 125, rue de la Faisanderie, 75116 Paris, France, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Bonnaud, Bernard, 2, rue Georges Bizet, 81100 Castres, France, (FR)
2. Cousse, Henri, La Foun de los Nobios, Chemin de Lastinos, 81100 Castres, France, (FR)
3. Mouzin, Gilbert, 21, rue Sainte Foy, 81100 Castres, France, (FR)
4. Patoiseau, Jean-Francois, 7, rue Jules Ferry, 81100 Castres, France, (FR)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

**Menetelmä (Z)-1-fenyyli-1-dietyyliaminokarbonyyli-2-aminometyylisyklopropani
hydrokloridin valmistamiseksi
Förfarande för framställning av (Z)-1-fenyl-1-dietylaminokarbonyl-2-aminometylcyklopropan
hydroklorid**

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

Bull. Chim. Farm. 117 (1978), p. 331-342

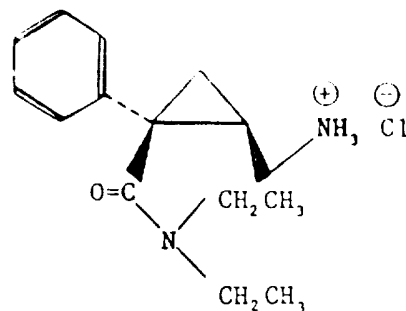
(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee 1-fenyyli-1-dietyyliaminokarbonyyli-2-aminometyyli-
syklopropanin hydrokloridin valmistusta (Z). Keksinnön mukaisesti
toteutetaan seuraavat peräkkäiset reaktiovaiheet: 1-fenyyli-2-okso-
3-oksabicyklo (3:1:0) heksaani avataan käsittelemällä ftalimidin suo-
lalla orgaanisessa liuottimessa; Näin saatu 1-fenyyli-2-ftaali-imido-
metyylisyklopropani-1-karboksylihappo (Z) käsitellään kloridireag-
enssilla, minkä jälkeen näin muodostunut happokloridi amidoidaan
kondensoimalla dietyyliamiinin kanssa orgaanisessa liuottimessa; ja
näin saatu 1-fenyyli-1-dietyyliaminokarbonyyli-2-ftaali-imidimetyyli-
syklopropani (Z) käsitellään tämän jälkeen primaarilla hydroksialkyy-
liamiinilla, jotta saataisiin kloorihydrataation jälkeen 1-fenyyli-1-
dietyyliaminokarbonyyli-2-aminometyylisyklopropanin hydrokloridi (Z).

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av hydro-
kloriden av 1-fenyl-1-dietylaminokarbonyl-2-aminometyl-cyklopropan
(Z). Enligt uppfinningen utföres nedanstående reaktionssteg efter
varandra: - 1-fenyl-2-oxo-3-oxabicyklo (3:1:0) hexan öppnas genom
behandling med ett ftalimidsalt i ett organiskt lösningsmedel;
- den på detta sätt erhållna 1-fenyl-2-ftalimidometylcyklopropan-
1-karbonylsyran (Z) behandlas med en klorreaktant, varefter den på
detta sätt bildade syrakloriden amideras genom kondensering med
dietylamin i ett organiskt lösningsmedel; och - det sålunda
erhållna 1-fenyl-1-dietylaminokarbonyl-2-ftalimidometylcyklo-
propanet (Z) behandlas därefter med primär hydroksialkylamin för
erhållande av 1-fenyl-1-dietylaminokarbonyl-2-aminometylcyklo-
propan-hydroklorid (Z) efter klorhydratisering.

Menetelmä (Z)-1-fenyyli-1-dietyyliaminokarbonyyli-2-aminometyylisyklopropaani hydrokloridin valmistamiseksi

Esillä oleva keksintö on toteutettu P.F. Medicament-tutkimuskeskuksessa ja koskee "Midalcipran" in ((Z)-1-fenyyli-1-dietyyliaminokarbonyyli-2-aminometyylisyklopropaanin hydrokloridin yhtenäinen kansainvälinen nimitys) uutta teollista valmistusmenetelmää, jolla yhdisteellä on rakennekaava (I)



(I)

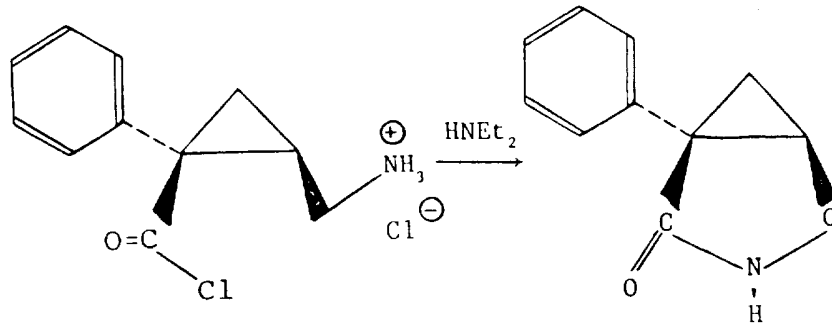
Midalcipran on tällä hetkellä kehitetty kliinisesti antidepressiivisenä aineena käytettäväksi.

Aikaisemmin käytetyssä menetelmässä, joka on kuvattu patentissa FR-A-2 508 035, yhdiste on valmistettu viisivaiheisella menetelmällä käyttäen lähtöaineena 1-fenyyli-2-okso-3-oksabisyklo(3:1:0)heksaania, jolloin tämä viimeinen johdannainen on kuvattu patentissa FR-A-2 302 994.

Tunnetun tekniikan mukaisesti menetelmän rajoittava vaihe on 1-fenyyli-2-aminometyylisyklopropaanihappokloridin hydrokloridin reaktio dietyyliamiinin kanssa. Tämän reaktion aikana tapahtuu sivureaktio, nimittäin molekyylinsisäinen syklisaatio, josta on seurauksena laktaamin, so. 1-fenyyli-2-okso-3-atsa-bisyklo(3:1:0)heksaanin muodostuminen.

Rinnakkaisen sekundaarisen reaktion reaktioyhtälö

5



10

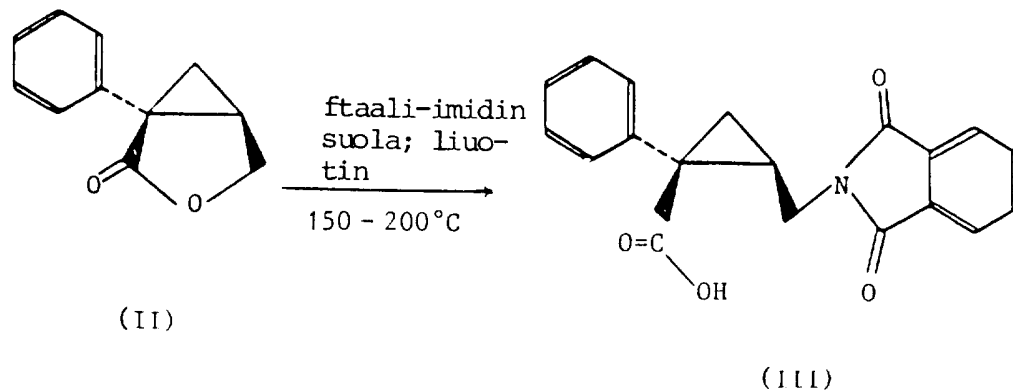
Laktaamin eliminoinnin vuoksi on tehtävä ylimääräinen puhdistus, joka pienentää Midalcipranin saantoa.

15

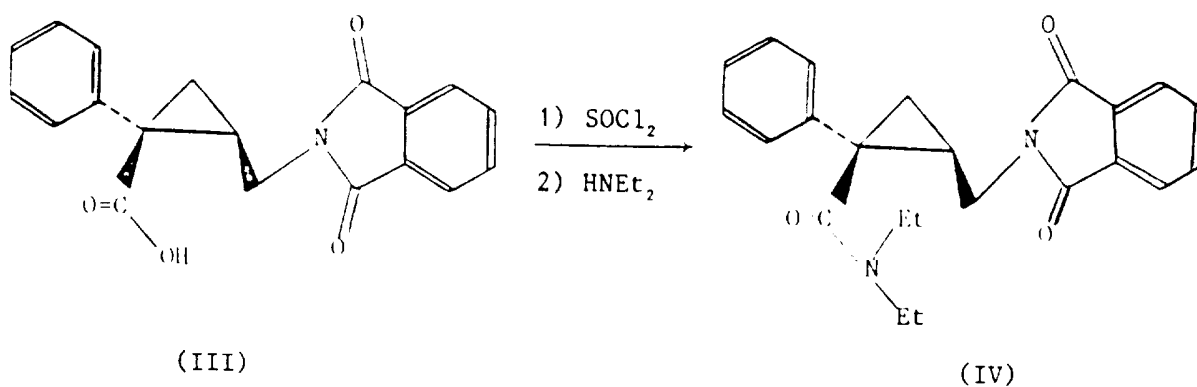
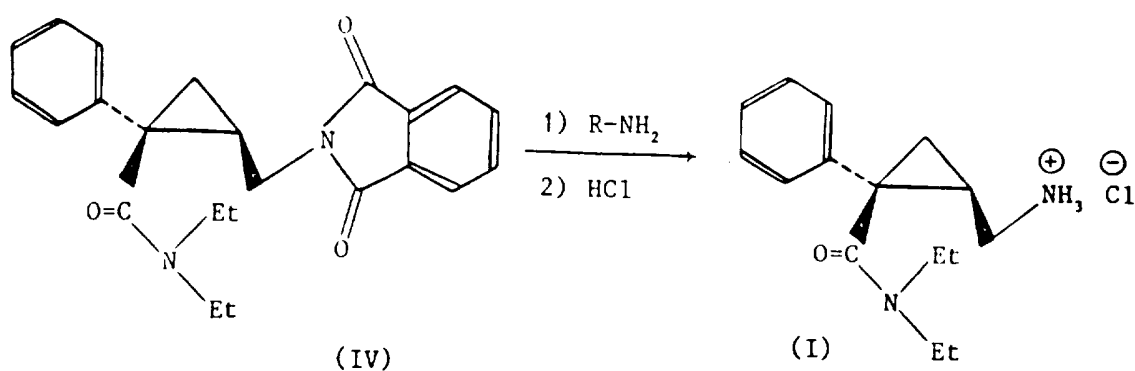
Esillä oleva keksintö koskee Midalcipranin uutta teollista valmistusmenetelmää, joka käsittää kolme synteesivaihetta. Menetelmälle on tunnusomaista, että ensimmäisestä vaiheesta lähtien muodostuu suojatussa muodossa oleva funktionaalinen amiini, joka täten sallii funktionaalisen karboksyylin aktivoinnin dietyyliamiinin kondensaatiota ajatellen ilman sekundaarisen tuotteen muodostumista.

20

Keksinnön mukainen menetelmä voidaan esittää seuraavilla reaktioyhtälöillä:

Reaktiokaavio1. vaihe

(1. vaihe tunnettu julkaisusta
Boll. Chim. Farm. 117 (1978), s. 331-342)

2. vaihe3. vaihe

Menetelmän ensimmäinen vaihe käsittää kaavan II mukaisen laktonin kondensaation ftaali-imidin suolan, erikoisesti kaliumftaali-imidin kanssa, orgaanisessa liuottimessa, joka on edullisesti valittu seuraavista: dimetyyli-
5 formamidi, dimetyyliasetamidi ja metyylipyrrolidoni. Reaktiolämpötila pidetään edullisesti 150°C:n ja 200°C:n välillä ja reaktioaika vaihtelee ollen 5 - 15 tuntia.

Toisessa reaktiovaiheessa kaava III mukainen happo käsitellään happokloridilla, erikoisesti tionyylikloridilla,
10 la, edullisesti käyttäen stökiometristä ylimäärää. Reaktio toteutetaan edullisesti palautusjäähdytyksellä lämmitetään 0,5 - 2 tunnin ajan. Tionyylikloridin poistamisen jälkeen muodostunut happokloridi kondensoidaan dietyyliamiinilla orgaanisessa liuottimessa, joka valitaan edullisesti seuraavista: metyleenikloridi, kloroformi, tetrahydrofuraani ja dioksaani. Tämän amidoinnin lämpötila on
15 edullisesti alueella 5 - 30°C.

Kolmannessa reaktiovaiheessa primaarinen funktionaalinen amiiniryhmä vapautetaan käsittelemällä kaavan IV mukaista amidia alkyyliamiinilla tai pienen moolimassan omaavalla hydroksialkyyliamiinilla (erikoisesti etanoli-
20 amiinilla), sellaisenaan tai liuottimen, kuten veden tai pienen molekyylipainon omaavan alkoholin (metanolin, etanolin, propanolin, isopropanolin) läsnäollessa. Tämä reaktio suoritetaan ympäristön lämpötilan ja reaktioväliaineen kiehumispisteen välillä.

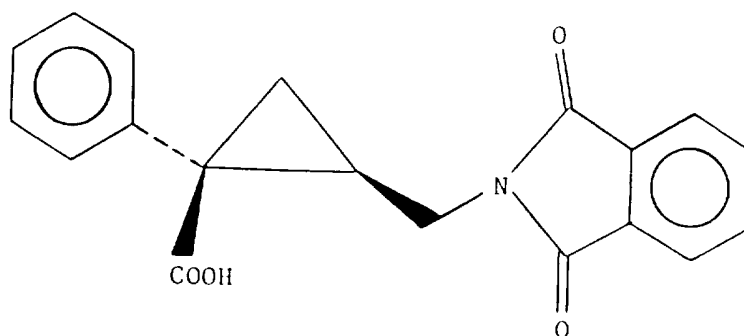
Reaktioliuos ekstrahoidaan metyleenikloridilla, kloroformilla tai etyyliasetaatilla, ja liuottimen poistamisen jälkeen saatu jäännösöljy hydrokloorataan esim.
30 kloorivetyhapon etanoliliuoksen avulla, ja kaavan I mukainen yhdiste kiteytetään lisäämällä eetteriä (isopropyylieetteri tai formaldehydimetyylietyyliasetali).

Valmistusohje1. vaihe(Z)-1-fenyyli-2-ftaali-imidimetyylisyklopropani-1-karboksyylihappo (yhdiste III)

5 Suspensiota, jossa on 52,56 g (0,3 mol) 1-fenyyli-2-okso-3-oksabisyklo(3:1:0)heksaania (yhdiste II) ja 61 g (0,33 mol) kaliumftaali-imidiä 270 cm³:ssa dimetyyliformamidia, lämmitetään 150°C:ssa samalla sekoittaen 12 tunnin ajan.

10 Liuos jäädytetään ympäristön lämpötilaan ja lisätään 1 000 cm³:iin vettä. Ekstrahoidaan etyyliasetaatilla, minkä jälkeen vesifaasi tehdään happameksi ylimäärällä etikkahappoa ja jäädytetään jäissä. Kiteytynyt happo suodatetaan, pestään vedellä ja uudelleenkiteytetään etanolista, jolloin saadaan 62,6 g yhdistettä III (saanto 65 %).

20



25

Sulamispiste: 186°C

Kaava: C₁₉H₁₅NO₄ : 321,22

CCM (piidioksidi - GF 254 Merck)

Rf: 0,6 (kloroformi 85 - metanoli 15)

30 IR : (KBr) ν C=O : 1775, 1710 ja 1650 cm⁻¹

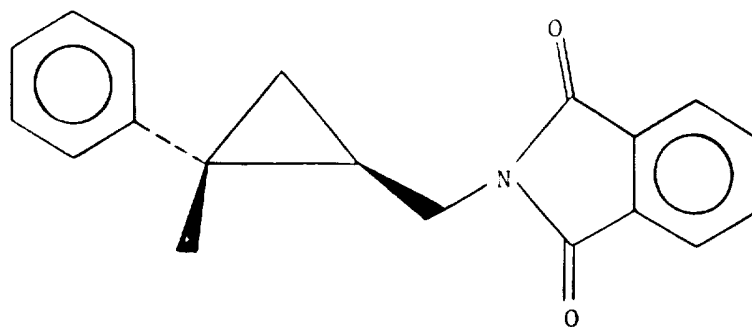
¹H NMR (CDCl₃) δ ppm (TMS) : 1,1 - 2 (m, 3H, syklopropaanit); 3,9 (d, 2H, CH₂N); 7,15 (s, 5H, aromaattiset); 7,75 (s, 4H, aromaattiset)

35

2. vaihe(Z)-1-fenyyli-1-dietyyliaminokarbonyyli-2-ftaali-imidometyylisyklopropani (yhdiste IV)

30 cm³:iin tionyylikloridia lisätään vähitellen sekoittaen ympäristön lämpötilassa 16,2 g (0,05 mol) 1-fenyyli-2-ftaali-imidometyylisyklopropanikarboksyylisäilyhappoa (yhdiste III). Ympäristön lämpötilassa saadaan 2 tunnin kuluttua homogeeninen liuos.

Liuosta pidetään sitten palautusjäähdyttimessä 2 tuntia. Ylimääräisen tionyylikloridin poistamisen jälkeen liuos, jossa on raaka happokloridi 50 cm³:ssa metyleenikloridia, lisätään vähitellen liuokseen, jossa on 10,3 cm³ (0,1 mol) dietyyliamiinia ja 150 cm³ metyleenikloridia, jäähäuteessa samalla sekoittaen. Yhden yön ympäristön lämpötilassa tapahtuvan sekoituksen jälkeen saatu liuos pestään vedellä, kuivataan Na₂SO₄:llä, suodatetaan ja konsentroidaan alipaineessa. Lisäämällä isopropyylieetteriä saadaan 15,4 g yhdistettä IV (saanto 82 %).



Sulamispiste 131°C

Kaava : C₂₃H₂₄N₂O₃ : 376,46

CCM (piidioksidi GF 254 Merck);

RF : 0,66 (kloroformi 95 - metanoli 5)

IR (KBr) ν C=O 1630, 1705 ja 1770 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm (TMS) : 0,65 (t, 3H, CH₃); 1,15

(t, 3H, CH₃); 1,25 (m, 1H, syklopropanit); 1,5 - 2,3 (m,

2H, syklopropanit); 3 - 3,7 (m, 5H, CH₂N, syklo-CH-N);

4,15 (dd, 1H, syklo-CH-N); 7,1 (s, 5H, aromaattiset); 7,6 (m, 4H, aromaattiset).

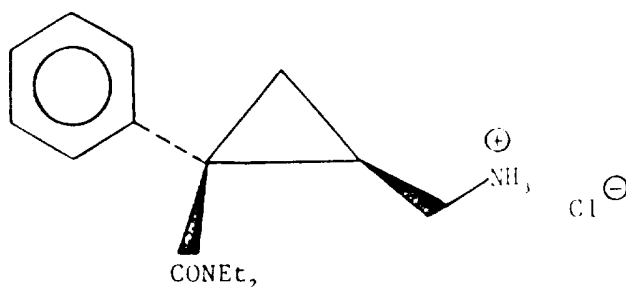
3. vaihe

5 (Z)-1-fenyyli-1-etyyliaminokarbonyyli-2-aminometyyli-
lisyklopropanihydrokloridi (yhdiste I). Midalcipran

10 a) Suspensiota, jossa 18,82 g (0,05 mol) 1-fenyyli-1-dietyyliaminokarbonyyli-2-ftaali-imidometyyllisyklopropania (yhdiste IV) 95 cm³:ssä metyyliamiinin 40 %:ista vesiliuosta, sekoitetaan ympäristön lämpötilassa 5 tunnin ajan.

15 Tuote liuotetaan ja sitten kiteytetään N,N-dimetyyli-ftaaliamidista. Suspensio ekstrahoidaan 3 kertaa etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestään vedellä, kuivataan Na₂SO₄:llä, suodatetaan ja liuotin poistetaan alipaineessa. Kloorivetyhapon etanoliliuoksen ja sitten eetterin lisäyksen jälkeen saadaan 10 g kiteistä yhdistettä I (saanto 71 %).

20



25

Sulamispiste: 180°C

Kaava: C₁₅H₂₃ClNH₄OH: 282,82

CCM (piidioksidi GF 245 Merck)

Rf: 0,43 (kloroformi 84 - metanoli 14 - NH OH)

30

IR (KBr): ν C=O 1610 cm⁻¹

¹H NMR (D₂O) δ ppm (T.S.P.) 0,8 (t, 3H, CH₃); 1,15 (t, 3H, CH₃); 1,5 - 2,1 (m, 3H, syklopropanit); 3 - 3,7 (m, CH₂N); 7,3 (s, aromaattiset).

35

b) Suspensiota, jossa on 60 g (0,159 mol) 1-fenyyli-1-dietyyliaminokarbonyyli-2-ftaali-imidometyyllisyklo-

propania 60 cm³:ssa etanoliamiinia, sekoitetaan 1 tunnin ajan 90°C:ssa.

Lisätään 300 ml jäävettä, minkä jälkeen ekstrahoidaan 3 kertaa etyyliasetaatilla.

5 Orgaaninen faasi pestään vedellä, kuivataan Na₂SO₄:llä, suodatetaan ja liuotin poistetaan alipaineessa.

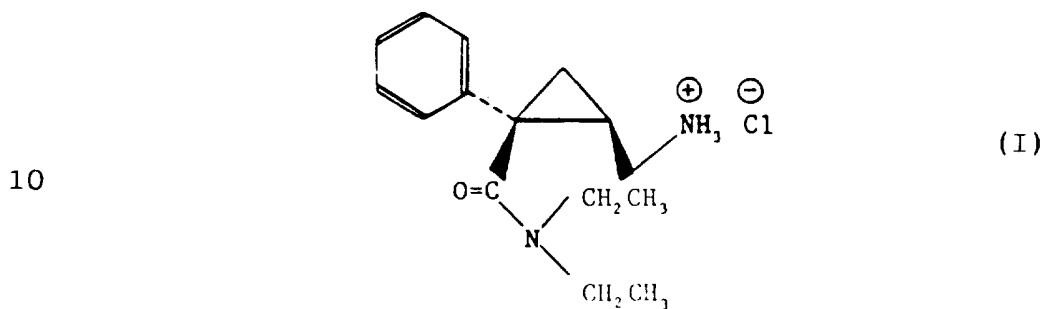
3N kloorivetyhapon etanoliliuoksen ja sitten eetterin lisäyksen jälkeen saadaan 39,7 g kiteistä yhdistettä I (saanto 88 %).

10 Sulamispiste: 178 - 180°C.

Patenttivaatimukset

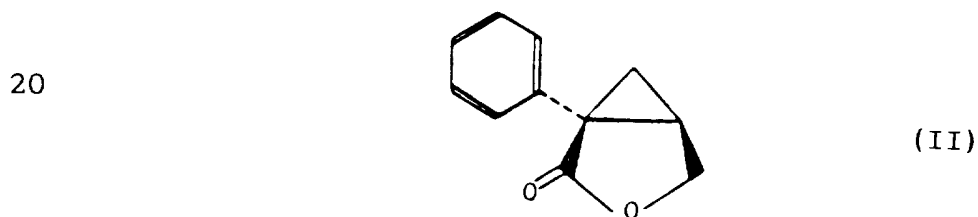
1. Menetelmä kaavan (I) mukaisen (Z)-1-fenyyli-1-dietyyliaminokarbonyyli-2-aminometyylisyklopropaanin hydrokloridin valmistamiseksi teollisesti,

5



15 jossa menetelmässä

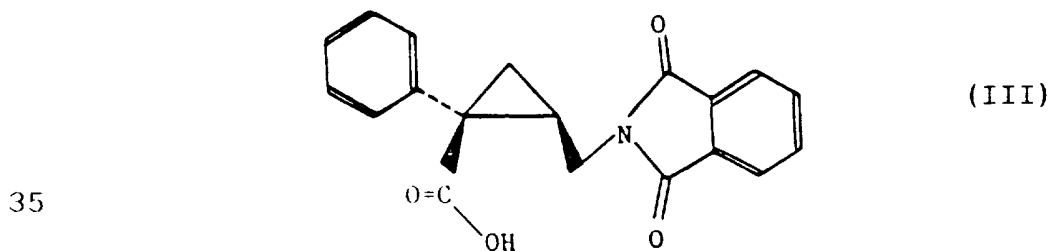
i) 1-fenyyli-2-okso-3-oksabicyklo(3:1:0)heksaani, jonka rakennekaava on (II)



25 avataan ftaali-imidin suolalla orgaanisessa liuottimessa, tunnettu siitä, että sen jälkeen

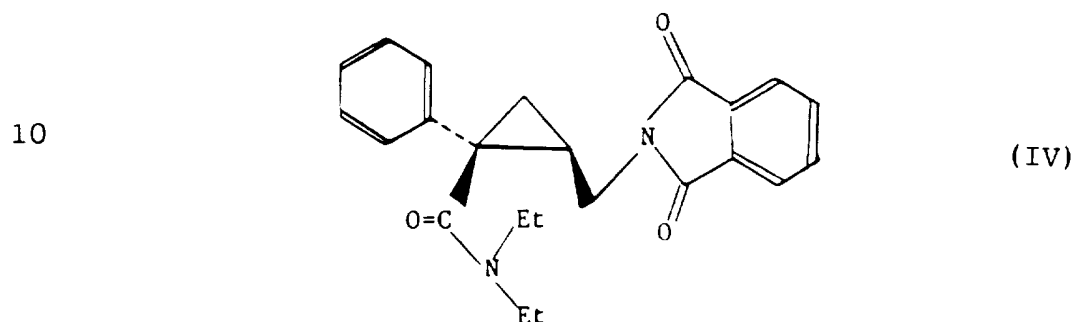
ii) näin saatu (Z)-1-fenyyli-2-ftaali-imidometyylisyklopropaani-1-karboksylihappo, jonka rakennekaava on (III)

30



käsitellään happokloridilla, minkä jälkeen näin muodostunut happokloridi amidoidaan kondensoimalla dietyyliamiinin kanssa orgaanisessa liuottimessa, ja

5 iii) näin saatu (Z)-1-fenyyli-1-dietyyliaminokarbonyyli-2-ftaali-imidometyylisyklopropani, jonka rakennekaava on (IV)



käsitellään alkyyliamiinilla tai primaarisella hydroksialkyyliamiinilla sellaisenaan tai liuottimen läsnäollessa, jolloin hydrokloridin muodostamisen jälkeen saadaan rakennekaavan (I) mukainen yhdiste.

20 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetty ftaali-imidin suola on kaliumftaali-imidi.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä t u n n e t t u siitä, että kaavan (II) mukaisen laktonin
25 käsittely ftaali-imidin suolalla toteutetaan orgaanisessa liuottimessa, joka on valittu dimetyyliformamidista, dimetyyliasetamidista ja metyyli pyrrolidonista.

4. Jonkin patenttivaatimuksen 1, 2 tai 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että ftaali-imidin suolan kondensaation ensimmäinen vaihe kaavan (II) mukaisen laktonin kanssa toteutetaan reaktiolämpötilassa, joka on
30 tässä vaiheessa käytettävän liuottimen kiehumispisteen alueella, edullisesti 150 - 200°C.

5. Jonkin patenttivaatimuksen 1, 2, 3 tai 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että toisessa reaktiovaiheessa käytetty happokloridi on tionyylikloridi.
35

6. Jonkin patenttivaatimuksen 1, 2, 3, 4 tai 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan (III) mukaisen yhdisteen käsittely happokloridilla suoritetaan kuumentaen palautusjäähdyttäen.

5 7. Jonkin patenttivaatimuksen 1, 2, 3, 4, 5 tai 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että toisen reaktiovaiheen amidointi toteutetaan orgaanisessa liuottimessa, joka on valittu metyleenikloridista, tetrahydrofuraanista ja dioksaanista.

10 8. Jonkin patenttivaatimuksen 1, 2, 3, 4, 5, 6 tai 7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että toisen vaiheen amidoinnin reaktiolämpötila on 5 - 30°C.

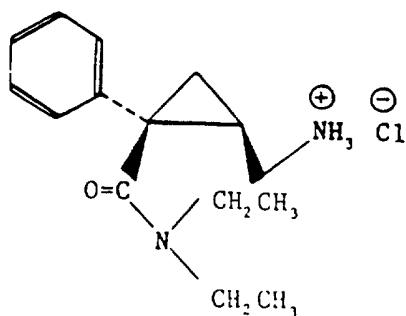
15 9. Jonkin patenttivaatimuksen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 tai 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kolmannessa reaktiovaiheessa käytetty primaarinen amiini on etanoliamiini.

20 10. Jonkin patenttivaatimuksen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 tai 9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan (IV) mukaisen amidin reaktio primaarisen hydroksi-alkyyliamiinin kanssa toteutetaan lämpötilassa 60 - 100°C.

25 11. Jonkin patenttivaatimuksen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 tai 10 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lopullinen hydrokloridin muodostus toteutetaan kloorivetyhapon etanoliliuoksen avulla.

Patentkrav

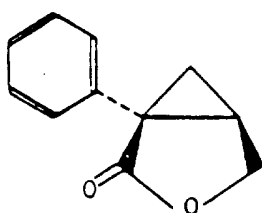
1. Förfarande för industriell framställning av (Z)-
1-fenyl-1-dietylaminokarbonyl-2-aminometylcyklopropan-
5 hydroklorid med formeln (I)



(I)

vid vilket förfarande

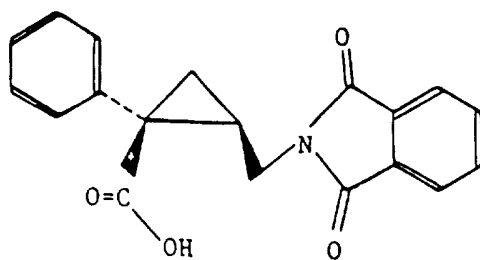
15 i) 1-fenyl-2-oxo-3-oxabicyclo(3:1:0)hexan med
strukturformeln (II)



(II)

öppnas med ett salt av ftalimid i ett organiskt lösnings-
25 medel, k ä n n e t e c k n a t därav, att därefter

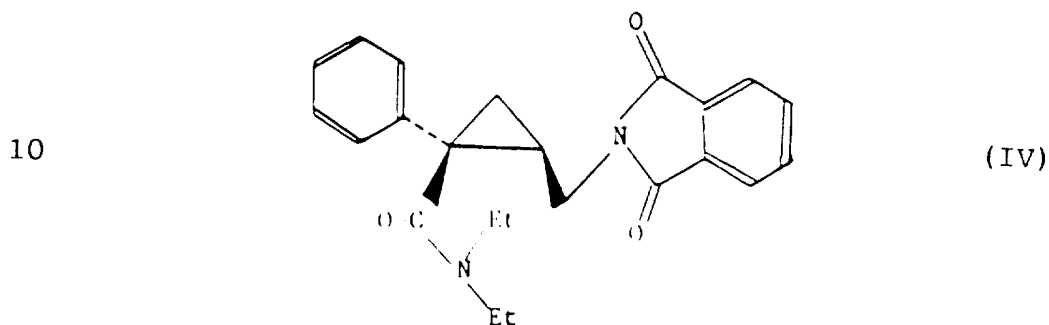
ii) behandlas den så erhållna (Z)-1-fenyl-2-ftal-
imidometylcyklopropan-1-karboxylsyran med formeln (III):



(III)

med en syraklorid, varefter den så bildade syrakloriden amideras genom kondensering med dietylamin i ett organiskt lösningsmedel, och

5 iii) det så erhållna (Z)-1-fenyl-1-dietylaminokarbonyl-2-ftalimidometylcyklopropanet med strukturformeln (IV)



15 behandlas med en alkylamin eller primär hydroxialkylamin som sådan eller i närvaro av ett lösningsmedel, varvid efter bildandet av hydrokloriden erhålls en förening med strukturformeln (I).

20 2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att ftalimidsaltet, som används, är kaliumftalimid.

25 3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att behandlingen av laktonen med formeln (II) med ftalimidsaltet utförs i ett organiskt lösningsmedel, som valts bland dimetylformamid, dimetylacetamid och metylpyrrolidon.

30 4. Förfarande enligt patentkravet 1, 2 eller 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att första steget vid kondensationen av ftalimidsaltet med laktonen med formeln (II) utförs vid en reaktionstemperatur, som är inom området av kokpunkten hos lösningsmedlet, som används i detta steg, företrädesvis vid 150 - 200°C.

35 5. Förfarande enligt patentkravet 1, 2, 3 eller 4, k ä n n e t e c k n a t därav, att syrakloriden, som används i andra reaktiossteget, är tionylklorid.

6. Förfarande enligt patentkravet 1, 2, 3, 4 eller 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att behandlingen av föreningen med formeln (I) med syrakloriden utförs genom uppvärmning under återloppskylning.

5 7. Förfarande enligt något av patentkraven 1, 2, 3, 4, 5 eller 6, k ä n n e t e c k n a t därav, att amideringen i andra reaktionssteget utförs i ett organiskt lösningsmedel, som valts bland metylenklorid, tetrahydrofuran och dioxan.

10 8. Förfarande enligt något av patentkraven 1, 2, 3, 4, 5, 6 eller 7, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionstemperaturen vid amideringen i andra steget är 5 - 30°C.

15 9. Förfarande enligt något av patentkraven 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8, k ä n n e t e c k n a t därav, att den primära aminen, som används i tredje reaktionssteget, är etanolamin.

20 10. Förfarande enligt något av patentkraven 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 eller 9, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen av amiden med formeln (IV) med den primära hydroxialkylaminen utförs vid en temperatur av 60 - 100°C.

25 11. Förfarande enligt något av patentkraven 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 eller 10, k ä n n e t e c k n a t därav, att det slutliga bildandet av hydrokloriden utförs med hjälp av en etanollösning av klorvätesyra.