



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

219943

(11)

(B2)

- (22) Přihlášeno 19 01 81
(21) (PV 7018-81)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 29 01 80
(724/80) Švýcarsko
(40) Zveřejněno 30 07 82
(45) Vydáno 15 09 85

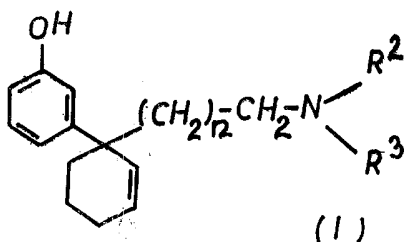
(51) Int. Cl.³
C 07 C 87/452
C 07 C 87/455
//A 61 K 31/13

- (72) Autor vynálezu BRUDERER HANS dr., BENKEN, FISCHLI ALBERT EDUARD prof. dr.,
RIEHEN, PFISTER RUDOLF dr., BASILEJ (Švýcarsko)
(73) Majitel patentu F. HOFFMANN — LA ROCHE AND CO., AKTIENGESELLSCHAFT,
BASILEJ (Švýcarsko)

(54) Způsob výroby racemických a opticky jednotných derivátů 1-fenyl-2-cyklohexen-1-alkylaminu

1

Vynález se týká způsobu výroby racemických a opticky jednotných derivátů 1-fenyl-2-cyklohexen-1-alkylaminu obecného vzorce I



v němž

n znamená číslo 1 nebo 2,
R² znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
R³ znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku nebo cykloalkylmethylou skupinu se 4 až 5 atomy uhlíku.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou nové a vyznačující se cennými farmakodynamickými vlastnostmi.

Sloučeniny shora definovaného vzorce I mají jeden asymetrický atom uhlíku. Vynález

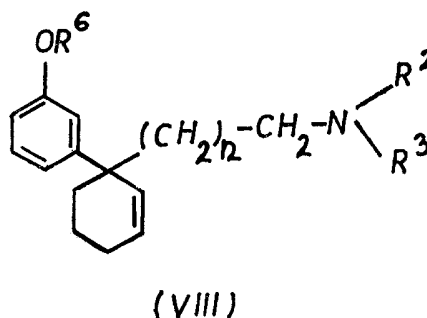
2

se týká jak způsobu výroby opticky jednotných enantiomerních forem těchto sloučenin, tak i jejich směsí, zejména racemátů.

Ze sloučenin shora definovaného obecného vzorce I jsou výhodné ty, v nichž R² a R³ znamenají alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, zejména methylovou skupinu a n znamená číslo 1.

Výhodnou sloučeninou v rámci vynálezu spadající pod vzorec I je 1-(m-hydroxyfenyl)-N,N-dimethyl-2-cyklohexen-1-ethylamin.

Sloučeniny vzorce I a jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami se mohou podle vynálezu vyrábět tak, že se sloučeniny obecného vzorce VIII



v němž

R^2 , R^3 a n mají shora uvedený význam a R^6 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo chránicí skupinu, odštěpí skupina R^6 , načež se popřípadě racemická sloučenina shora definovaného vzorce I rozštěpí na opticky aktivní antipody a/nebo sloučenina shora definovaného vzorce I se popřípadě převede na farmaceuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou.

Výraz „alkyl“ označuje nasycené uhlovodíkové zbytky s nejvýše 4 atomy uhlíku, které mohou mít řetězec přímý nebo rozvětvený, jako je zbytek methylový apod.

Výraz „alkoxyskupina“ označuje alkyloxy-skupinu ve smyslu shora uvedené definice výrazu „alkyl“. Výraz „alkenyl“ označuje uhlovodíkové zbytky se 3 až 5 atomy uhlíku, které obsahují olefinickou dvojnou vazbu a mohou mít řetězec přímý nebo rozvětvený, jako je allyl apod.

Výraz „cykloalkylmethyl“ zahrnuje zbytky s nejvýše 5 atomy uhlíku, jako cyklopropylmethyl apod.

Odštěpení alkylové skupiny ve významu symbolu R^6 ve sloučeninách obecného vzorce VIII se provádí za použití metod, které jsou každému odborníkovi běžné pro provádění takového štěpení etheru. Účelně se používá pro toto štěpení etheru kyselých činidel, jako bromidu boritého ve vhodném inertním organickém rozpouštědle, například v halogenovaném uhlovodíku, jako methylenchloridu, chloroformu atd., bromovodíkové kyseliny, pyridinhydrochloridu nebo podobně.

Jako chránicí skupiny ve sloučeninách obecného vzorce VIII (označené symbolem R^6) jsou vhodné samozřejmě jen takové, které se mohou odštěpit pomocí metod, při kterých se tyto chránicí skupiny selektivně odstraňují, aniž by byly nějakým způsobem napadeny jiné strukturní prvky přítomné v molekule. Jako takovéto chránicí skupiny se hodí například snadno odštěpitelné organokovové skupiny, zejména trialkylsilové skupiny, jako trimethylsilyl apod., snadno odštěpitelné acetalové a ketalové chránicí skupiny, jako hexahydropyran-2-yllová skupina apod.

Odstranění chránicí skupiny ze sloučenin vzorce VIII se provádí podle známých metod, přičemž se pro volbu metody, která se použije, musí vzít přirozeně v úvahu povaha chránicí skupiny, která má být odstraněna a musí se dbát na to, že pouze chránicí skupina se selektivně odstraňuje, zatímco další strukturní prvky přítomné v molekule však nesmí být napadeny. Tak se například trimethylsilylová skupina dá odštěpit působením zředěné chlorovodíkové kyseliny v tetrahydrofuran nebo podobně a hexahydropyran-2-yllová skupina se dá odštěpit za mírných kyselých podmínek ve vodě (například působením 0,1 N chlorovodíkové kyseliny).

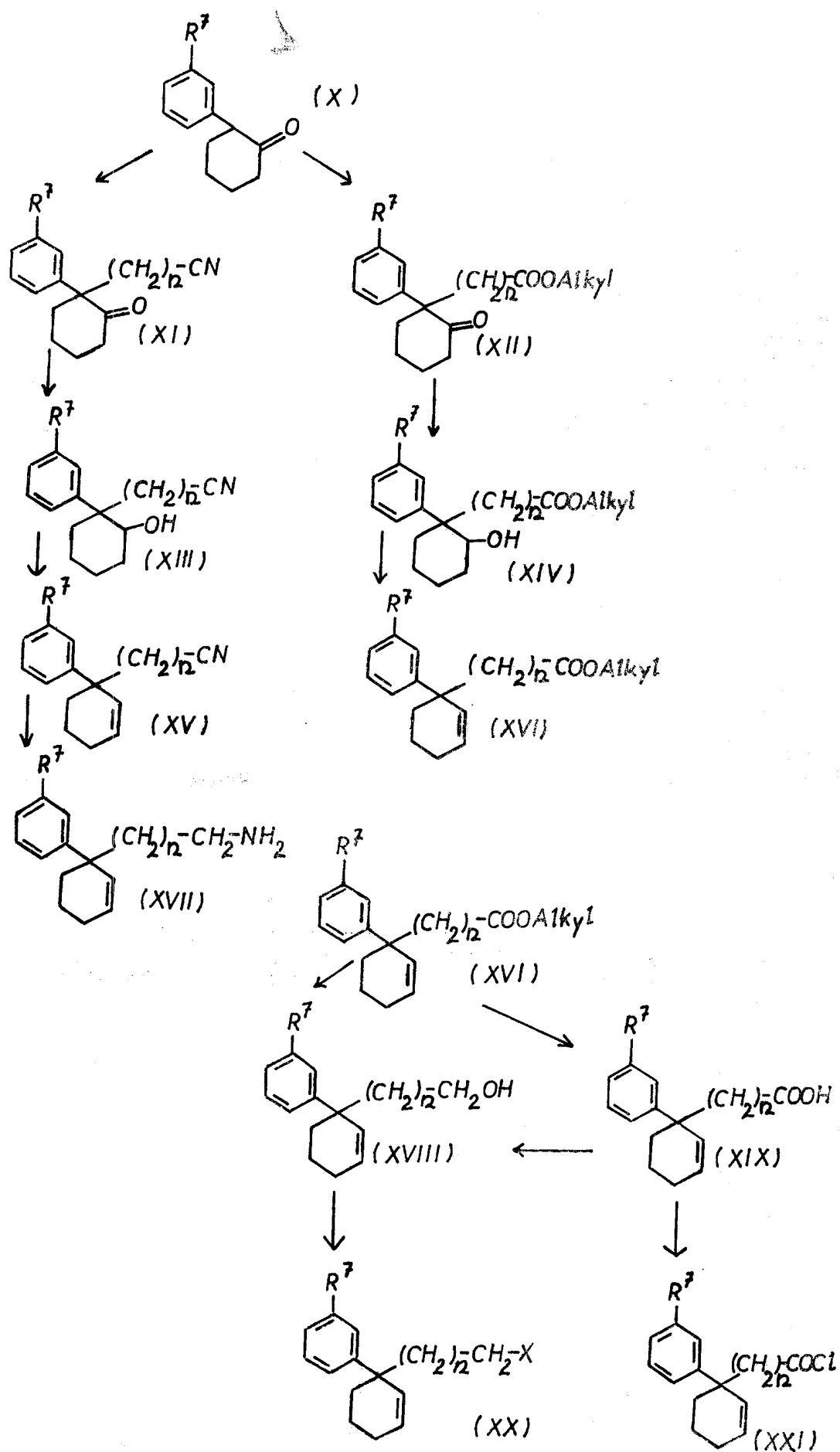
Rozštěpení racemických sloučenin vzorce I na oba opticky jednotné enantiomerní isomery se provádí známými metodami, účelně reakcí s opticky aktivní kyselinou, jako s (+)-di-O,O'-p-toluyl-D-vinnou kyselinou, a následujícím rozdělením takto získaných diastereoisomerních solí, například frakční krystalizací, ze kterých se mohou uvolnit opticky jednotné sloučeniny vzorce I pomocí báze.

Převedení sloučenin vzorce I na farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami se provádí podle obecně obvyklých metod. V úvahu přicházejí jak soli s anorganickými, tak i soli s organickými kyselinami, například hydrochloridy, hydrobromidy, sulfáty, methansulfonáty, p-toluensulfonáty, oxaláty, tartráty, citráty, maleináty, askorbáty, acetáty atd.

K objasnění výroby meziproductu obecného vzorce VIII se poukazuje nejprve na následující reakční schémata, ve kterých n má shora uvedený význam a R^7 znamená alkokyskupinu nebo chráněnou hydroxyskupinu a X znamená odštěpující se skupinu.

Odštěpující skupinou ve významu symbolu X může být atom halogenu, zejména chlóru, bromu nebo jódu. V úvahu přicházejí však bez dalšího i ekvivalentní další odštěpitelné skupiny, například arylsulfonyloxy-skupiny, jako tosyloxyskupina, alkylsulfonyloxy-skupiny, jako mesyloxyskupina, atd.

Reakční schémata výroby meziproductu vzorce VIII:



Sloučeniny vzorce X, jako 2-(m-methoxyfenylyl)cyklohexanon, jsou známé nebo jsou dostupné podle metod známých a pro každého odborníka běžných.

Sloučeniny vzorců XI a XII se získají ze sloučenin vzorce X reakcí s chloracetonitrilem, β -chlorpropionitrilem, akrylonitrilem nebo podobně, popřípadě reakcí s ethylesterem bromoctové kyseliny, ethylesterem β -propionové kyseliny, ethylesterem akrylové kyseliny nebo podobně v přítomnosti silné báze.

Sloučeniny vzorců XIII a XIV se získají ze sloučenin vzorců XI, popřípadě XII redukcí, přičemž redukce sloučenin vzorce XI se provádí účelně pomocí natriumborhydridu nebo podobně a redukce sloučenin vzorce XII se provádí účelně katalytickou hydrogenací (například v přítomnosti platiny).

Sloučeniny vzorců XV a XVI se získají ze sloučenin vzorce XIII, popřípadě XIV, například reakcí s oxychloridem fosforečným v pyridinu nebo reakcí s methansulfochloridem a působením octanu draselného na získaný produkt v hexamethyltriamidu kyseliny fosforečné nebo v podobných sloučeninách.

Sloučeniny vzorců XVII a XVIII se získají ze sloučenin vzorce XV, popřípadě XVI nebo XIX účelně redukcí reaktivními komplexními hydridy, jako lithiualuminiumhydridem, diisobutylaluminiumhydridem nebo podobných sloučenin.

Sloučeniny vzorce XIX se získají ze sloučenin vzorce XVI alkalickou hydrolýzou, na-

příklad pomocí hydroxidu draselného ve směsi ethanolu a vody.

Sloučeniny vzorce XX se získají ze sloučenin vzorce XVIII tak, že se hydroxylová skupina známými metodami nahradí odštěpující se skupinou například pomocí thionylchloridu, tosylchloridu, mesylchloridu nebo podobně. Sloučeniny vzorce XXI se získají ze sloučenin vzorce XIX známými metodami, například působením oxalylchloridu, thionylchloridu nebo podobných činidel.

Sloučeniny vzorce VIII se získají ze sloučenin vzorce XVII příslušnou mono- nebo disubstitucí na dusíku, která se může provádět známými a každému odborníkovi běžnými metodami. Sloučeniny vzorce VIII lze získat také tím, že se na sloučeniny vzorce XX působí aminem vzorce HNR^2R^3 , nebo že se na sloučeninu vzorce XXI působí aminem vzorce HNR^2R^3 a získaná sloučenina se poté redukuje komplexním hydridem, jako lithiualuminiumhydridem, diisobutylaluminiumhydridem nebo podobnými hydridy.

Jak již bylo na začátku uvedeno, jsou deriváty cyklohexenu vzorce I novými sloučeninami s cennými farmakodynamickými vlastnostmi. Jak se dá prokázat při známém testu na bolestivou reakci „Writhing-Test“, jsou tyto sloučeniny analgeticky účinné.

V následující tabulce se uvádí v tomto testu zjištěné hodnoty ED_{50} pro reprezentativního zástupce skupiny sloučenin definované vzorcem I. Tabulka obsahuje kromě toho údaje o akutní toxicitě testované sloučeniny (DL_{50} v mg/kg při jednorázové orální aplikaci myším).

sloučenina	hodnota ED_{50} při testu na bolestivou reakci	DL_{50}
racemický 1-(m-hydroxyfenylyl)-N,N-dimethyl-2-cyklohexen-1-ethylaminhydrochlorid	41 mg/kg p. o. (po 30 minutách) 26 mg/kg p. o. (po 60 minutách)	250 až 500 mg/kg

Intenzita účinku shora uvedených sloučenin odpovídá přibližně intenzitě účinku kodeinu a propoxyfenu. Ve srovnání s kodeinem a propoxyfenem se však tyto sloučeniny vyznačují slabšími nežádoucími vedlejšími účinky, zejména snížením účinku projevujícím se vyvoláváním návyku na léčivo, popřípadě naprostou nepřítomností takového účinku.

Sloučeniny vzorce I a jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami lze používat při potírání chorob, popřípadě k zabránění chorob, zejména při potírání bolestí. Dávka sloučenin vzorce I a jejich farmaceuticky použitelných adičních solí s kyselinami může přitom kolísat v širších mezích a dá se přirozeně v každém jednotlivém případě přizpůsobit individuálním požadavkům. Obecně činí při orální aplikaci jednotlivá dávka 100 až 300 mg a denní dávka 400 až 1200 mg.

Léčiva, která obsahují sloučeninu vzorce I nebo její farmaceuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou, se mohou vyrábět tak, že se jedna nebo několik sloučenin vzorce I nebo jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami a popřípadě jedna nebo několik dalších terapeuticky cenných látek převede na galenickou formu.

Sloučeniny vzorce I a jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami se mohou používat jako léčiva, například ve formě farmaceutických přípravků. Farmaceutické přípravky se mohou aplikovat orálně, například ve formě tablet, lakovaných tablet, dražé, tvrdých a měkkých želatinových kapslí, roztoků, emulzí nebo suspenzí. Aplikace se může provádět také rektálně, například ve formě čípků, místně nebo perkutánně, například ve formě mastí, krémů, želé, roztoků, nebo parenterálně, například ve formě injekčních roztoků.

Pro výrobu tablet, lakovaných tablet, dražé a tvrdých želatinových kapslí se mohou zpracovávat sloučeniny vzorce I a jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami s farmaceutickými inertními, anorganickými nebo organickými pomocnými látkami. Jako takové přicházejí v úvahu například pro tablety, dražé a tvrdé želatinové kapsle laktóza, kukuřičný škrob nebo deriváty těchto látek, mastek, stearová kyselina nebo její soli atd.

Pro měkké želatinové kapsle se hodí jako pomocné látky například rostlinné oleje, vosky, tuky, polopevné a kapalné polyoly atd., podle skupenství účinné látky nejsou však u měkkých želatinových kapslí zapotřebí vůbec žádné pomocné látky.

Pro výrobu roztoků a sirupů se hodí jako pomocné látky například voda, polyoly, sacharóza, glukóza apod.

Pro injekční roztoky se hodí jako pomocné látky například voda, alkoholy, polyoly, glycerin, rostlinné oleje atd.

Pro čípky, lokální nebo perkutánní aplikací formy se jako pomocné prostředky hodí například přírodní nebo ztužené oleje, vosky, tuky, polotekuté nebo tekuté polyoly apod.

Farmaceutické přípravky mohou kromě toho obsahovat ještě konzervační prostředky, pomocná rozpouštědla, stabilizátory, smáčedla, emulgátory, sladidla, barviva, aromatizující prostředky, soli k ovlivňování osmotického tlaku, puřry, potahovací prostředky nebo antioxidační prostředky. Mohou obsahovat také ještě další terapeuticky cenné látky.

Následující příklady ilustrují vynález, jeho rozsah však žádným způsobem neomezuje.

Příklad 1

K 57 g hydridu sodného (1,2 mol, 50% disperze v oleji) v 700 ml absolutního dimethylformamidu se za míchání a pod atmosférou dusíku přikape roztok 204 g (1,0 mol) 2-(m-methoxyfenyl)cyklohexanonu ve 150 mililitrech dimethylformamidu asi během 30 minut, přičemž teplota vystoupí asi na 40 stupňů Celsia. Reakční směs se míchá po dobu další jedné hodiny, ochladí se na 10 stupňů Celsia a potom se k ní přikape za míchání roztok 76 ml chloracetonitrilu (90,6 gramu, tj. 1,2 mol) ve 150 ml absolutního dimethylformamidu, přičemž se teplota udržuje chlazením ledem na 10 až 15 °C.

Reakční směs se míchá další 2 hodiny při teplotě místnosti, potom se přidá 50 ml ethanolu, směs se vylije asi do 2 litrů ledové vody a dvakrát se extrahuje vždy 2 litry etheru.

Etherická fáze se 3× promyje 250 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Zbylý hnědý olej se chromatografuje na 1 kg silikagelu. Vymývání se provádí nejdříve

ve směsi etheru a petroletheru 1 : 9 (asi 10 litrů) až jsou vymyty všechny nepolární nečistoty. Pomocí směsi etheru a petroletheru 1 : 4 (asi 15 litrů) se vymývá 1-(m-methoxyfenyl)-2-oxocyklohexan-1-acetonitril.

Frakce, které jsou podle chromatografie na tenké vrstvě jednotné, se spojí, načež se směs rozpouštědlem oddestiluje a krystalický zbytek se překrystaluje z isopropyletheru. Získají se bezbarvé krystaly o teplotě tání 62 °C.

243 g (1,0 mol) 1-(m-methoxyfenyl)-2-oxocyklohexan-1-acetonitrilu se rozpustí v 2,5 litru ethanolu, načež se za míchání po částech přidá celkem 25 g (0,66 mol) natriumborohydridu. Teplota vystoupí asi na 45 °C. Po 1 hodině nelze již pomocí chromatografie na tenké vrstvě prokázat žádný 1-(m-methoxyfenyl)-2-oxocyklohexan-1-acetonitril.

Po oddestilování rozpouštědla se ke zbytku přidá 500 ml ledové vody a extrahuje se dvakrát vždy 1,5 litru etheru. Spojené extrakty se postupně promyjí vždy jednou 0,5 litru vody, 0,5 litru 1 N roztoku chlorovodíkové kyseliny a 0,5 litru vody, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje. Získá se 240 g 1-(m-methoxyfenyl)-2-hydroxycyklohexan-1-acetonitrilu ve formě bezbarvého viskózního oleje, který se bez čištění rozpustí jako surový produkt ve 2 litrech pyridinu a k roztoku se přidá 130 ml (1,4 mol) oxychloridu fosforečného. Směs se vaří 3 hodiny pod zpětným chladičem a potom se odpaří ve vakuu vodní vývěvy. Ke zbytku se za chlazení ledem přidá voda a extrahuje se dvakrát vždy 1,5 litru etheru, přičemž se etherické fáze spojí, postupně se promyjí vždy jednou 0,5 litru vody a 0,5 litru 1 N roztoku chlorovodíkové kyseliny a potom dvakrát vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se.

Získaný hnědý olej se čistí na desetinasobném množství silikagelu. Po vymytí nečistot směsí etheru a petroletheru 1 : 9 (asi 10 litrů) se provádí vymývání směsí etheru a petroletheru 1 : 3 (asi 10 litrů), přičemž se vymyje 1-(m-methoxyfenyl)-2-cyklohexen-1-acetonitril. Frakce, které jsou podle chromatogramu na tenké vrstvě jednotné, se spojí a rozpouštědlo se oddestiluje, přičemž zbyde produkt ve formě světležlutého oleje.

454 g (2,0 mol) shora uvedeného oleje se rozpustí v 1,5 litru absolutního tetrahydrofuranu a tento roztok se při teplotě místnosti pod atmosférou dusíku pomalu přikape k disperzi 152 g (4,0 mol) lithiualuminiumhydridu v 1,5 litru absolutního tetrahydrofuranu za míchání a za příležitostného chlazení ledem tak, aby teplota nepřestoupila 28 °C. Směs se dále míchá přes noc při teplotě místnosti a potom se k ní za chlazení ledem a pod atmosférou dusíku opatrně přidá nejdříve 50 ml ethanolu a potom 400 mililitrů směsi tetrahydrofuranu a vody

(1 : 1). Získaná sraženina se odfiltruje a dobře se promyje tetrahydrofuranem, načež se filtrát odpaří.

Ke zbylému viskóznímu hnědému oleji se přidají 2 litry 1 N chlorovodíkové kyseliny, načež se směs třikrát extrahuje vždy 0,5 litru etheru. Vodná fáze se přidáním koncentrovaného roztoku hydroxidu amonného zalkalizuje za chlazení ledem a vyloučená sraženina se vyjme 2 litry etheru. Etherický roztok se jednou promyje vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Jako zbytek zbyde 1-(m-methoxyfenyl)-2-cyklohexen-1-ethylamin ve formě světlehnědého oleje, který se bez čištění dále zpracovává jako surový produkt.

K 344 g (1,5 mol) shora uvedeného surového oleje se za chlazení ledem přidá směs 380 ml 90% mravenčí kyseliny (7,5 mol) a 297 ml 35% vodného roztoku formaldehydu (3,3 mol). Směs se míchá přes noc při teplotě 100 °C, potom se ochladí a přidá se k ní 310 ml 20% chlorovodíkové kyseliny (1,7 mol), načež se odpaří k suchu. Provede se třikrát extrakce zbytku směsí vždy 500 ml ethanolu a 500 ml benzenu a spojené extrakty se odpaří k suchu. Surový hydrochlorid

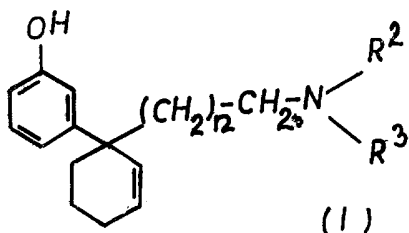
racemického 1-(m-methoxyfenyl)-N,N-dimethyl-2-cyklohexen-1-ethylaminu se překrystaluje z ethylacetátu za přidavku malého množství ethanolu, přičemž se získají bezbarvé krystaly o teplotě tání 161 až 162 °C.

2, 6 g racemického 1-(m-methoxyfenyl)-N,N-dimethyl-2-cyklohexen-1-ethylaminu rozpuštěného ve 25 ml chloroformu se během 2 minut při teplotě -50 °C přidá za míchání k roztoku 5,8 ml bromidu boritého ve 175 ml chloroformu. Reakční směs se dále míchá půl hodiny při teplotě -50 °C, potom se teplota nechá vystoupit na teplotu místnosti a pak se reakční směs vylije na led. Přidáním koncentrovaného amoniaku v nadbytku se reakční směs zalkalizuje a potom se extrahuje chloroformem. Organická fáze se promyje vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se, přičemž se získá ve formě zbytku 1-(m-hydroxyfenyl)-N,N-dimethyl-2-cyklohexen-1-ethylamin.

Hydrochlorid této sloučeniny taje při 179 až 181 °C (po překrystalování ze směsi methanolu a ethylacetátu). Krystalická báze uvolněná z hydrochloridu taje při 127 až 129 °C (po překrystalování z meylethylketonu).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby racemických a opticky jednotných derivátů 1-fenyl-2-cyklohexen-1-alkylaminu obecného vzorce I

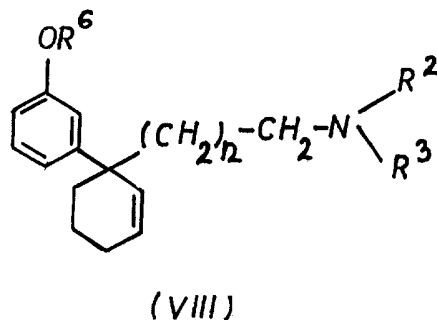


v němž

n znamená číslo 1 nebo 2,

R² znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R³ znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku nebo cykloalkylmethylou skupinu se 4 až 5 atomy uhlíku, a jejich farmaceuticky použitelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se ze sloučeniny obecného vzorce VIII



v němž

R², R³ a n mají shora uvedený význam a R⁶ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo chránicí skupinu, odštěpí skupina R⁶, načež se popřípadě racemická sloučenina vzorce I rozštěpí na opticky aktivní antipody a/nebo sloučenina vzorce I se popřípadě převede na farmaceuticky použitelnou sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se

tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny obecného vzorce VIII, v němž R^2 a R^3 znamenají alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a n znamená číslo 1 a R^6 má význam uvedený v bodě 1.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny obecného vzorce VIII, v němž R^2

a R^3 znamenají methylovou skupinu a n a R^6 mají význam uvedený v bodě 1 nebo 2.

4. Způsob podle bodu 3, k výrobě 1-(m-hydroxyfenyl)-N,N-dimethyl-2-cyklohexen-1-ethylaminu, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny obecného vzorce VIII, v němž R^2 a R^3 znamenají methylovou skupinu, n znamená číslo 1 a R^6 má význam uvedený v bodě 1.