



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

217956
(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁵
C 07 C 101/36
C 07 C 103/19
C 07 C 103/737

(22) Přihlášeno 28 05 76
(21) (PV 961-78)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 02 06 75
(CI-1580) Maďarská lidová republika
(40) Zveřejněno 26 02 82
(45) Vydáno 15 01 85

(72)
Autor vynálezu BERNÁTH GÁBOR dr., GERA LAJOS dr., GÖNDÖS GYÖRGY dr., SZEGED,
KOVACS KÁLMÁN dr., JANVARI ERZSEBET, SEBESTYÉN GYULA dr.,
ECSERY ZOLTÁN, HERMANN JUDIT dr., BUDAPEŠT (MLR)
(73)
Majitel patentu CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA RT.,
BUDAPEŠT (MLR)

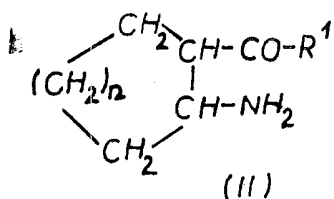
(54) Způsob výroby nových cis popřípadě trans 2-aminocyklohexan-
karboxylových nebo cis popřípadě trans 2-aminocyklopentankarbo-
xylových kyselin

1

2

Vynález se týká způsobu výroby nových
cis, popřípadě trans 2-aminocyklohexan-
karboxylových nebo cis popřípadě trans 2-ami-
nocyklopentankarboxylových kyselin obec-
ného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce I se vyrábí
tak, že se sloučeniny obecného vzorce II

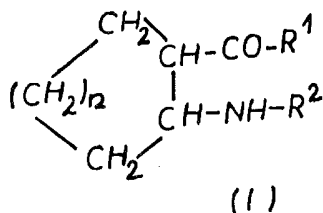


nechají zreagovat s oxosloučeninou obecné-
ho vzorce III a získané Schiffovy báze se
redukuje a získané sloučeniny obecného
vzorce I se popřípadě převedou ve své adi-
ční soli s kyselinami.

Získané sloučeniny obecného vzorce I ma-
jí cenné farmakologické účinky, v první řa-
dě protizánětlivé, dále účinky snižující ho-
řečku, tišící bolest a umocňující narkotic-
ké účinky.

Vynález se týká způsobu výroby nových stereoisomerních 2-aminocykloalkankarboxylových kyselin a jejich derivátů.

Nové sloučeniny odpovídající obecnému vzorci I



kde n znamená 1 nebo 2

R^1 je skupina $-\text{NH}-R^3$, kde

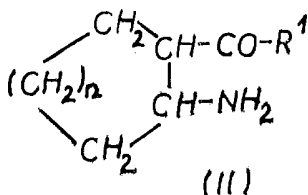
R^3 představuje fenyl- C_{1-4} -alkylovou skupinu, thiazolylovou skupinu, halogenfenylovou skupinu, methylfenylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu,

R^2 znamená vodík, benzyloxykarbonylovou skupinu, formylovou skupinu nebo C_{1-4} -alkylkarbonylovou skupinu, fenyllovou skupinu nebo benzylovou skupinu.

Sloučeniny obecného vzorce I vykazují cenné farmakologické účinky, v první řadě účinky brzdící záněty, snižující horečku, tišící bolest a umocňující narkotické účinky. Toto je překvapující, neboť z literatury byly až dosud u příbuzných sloučenin známy zcela jiné nebo vůbec žádné účinky. V USA patentním spisem č. 3 510 492 je popsán antidiabetický a diuretický účinek 2-anilin-cykloalkylaminů a 2-(anilinmetyl)-cykloalkylaminů. Několik derivátů 2-aminocykloalkankarboxylové kyseliny, tvořící předmět vynálezu je sice zmíněno jako intermediéry, o jejich farmakologickém účinku ale neexistuje žádná zpráva. Ačkoliv jsou v citovaném patentním spise uvedeny cis a trans deriváty, nehodí se tam popsaný způsob pro výrobu stereojednotných sloučenin, jak to dokázaly vlastní reprodukováné pokusy.

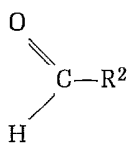
Z maďarského patentního spisu č. 156 542 jsou známy deriváty cyklohexyl-(methylaminocyklohexylaminu a 2-(aminometyl)-cyklohexylaminu, které se mohou používat jako uklidňující prostředky a jako prostředky pro léčení epilepsie. Shora popsané farmakologické účinky sloučenin obecného vzorce I jsou proto překvapující.

Podstata způsobu výroby sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu spočívá v tom, že se sloučeniny obecného vzorce II



kde R^1 a n mají shora uvedený význam ne-

chají zreagovat s oxosloučeninou obecného vzorce III



(III)

kde R^2 má shora uvedený význam a získané Schiffovy báze se redukuje a získané sloučeniny obecného vzorce I se popřípadě převedou ve své adiční soli.

Reakce se provádí s výhodou v rozpouštědle. Jako rozpouštědla se mohou používat například benzen nebo jiné aromáty, nebo alkoholy, například metanol, etanol, chlorované uhlovodíky atd. Reakce se může provádět při teplotě místnosti, pro zvýšení reakční rychlosti se ale také může zahřát. U několika málo reaktivních oxosloučenin se používají s výhodou kyselé katalyzátory. Reakce se může také urychlit oddestilováním vznikající vody, s výhodou s rozpouštědlem, nemísitelným s vodou.

Po ukončení reakce se reakční směs odpaří a zbytek se čistí překrystalováním. Tímto způsobem získané Schiffovy báze se mohou popřípadě redukovat a tímto způsobem se získají 2-alkylaminocyklohexankarboxylové kyseliny nebo deriváty těchto kyselin, například amidy karboxylových kyselin.

Redukce se může provádět jako katalytická hydrogenace, ale velmi výhodná je také redukce Schiffových bází komplexními kovovými hydridy, například natriumtetrahydroboritanem. Reakční směs se odpaří a derivát 2-aminocykloalkankarboxylové kyseliny se izoluje buď jako báze, nebo jako sůl utvořená s kyselinou. Produkt se čistí překrystalováním.

Příklad 1

0,02 molu cis, popřípadě trans 2-(benzyloxykarbonylamino)-cyklohexankarboxylové kyseliny se rozpustí v 70 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Roztok se ochladí na -10°C a za míchání a chlazení se doplní 0,02 molu triethylaminu a 0,02 molu isobutyloxykarbonylchloridu. Směs se míchá 2 až 3 minuty. Potom se za dalšího míchání a chlazení přidá 0,02 molu triethylaminu ve 20 ml bezvodého tetrahydrofuranu, ochlazeného na -10°C . Reakční směs se míchá při -5 až -10°C 5 hodin a potom se nechá stát při teplotě místnosti 15 hodin. Zbytek, získaný po odpaření se vytřepává 20 minut ve směsi petroléteru a vody (jako organické rozpouštědlo se může také použít dietyléter nebo benzen). Potom se zfiltruje, získaná pevná látka se digeruje 5 minut studeným 10%ním louhem sodným. Potom se znovu zfiltruje a odfiltrovaný produkt se promývá až do neutrální reakce vodou.

Vlastnosti tímto způsobem vyrobených
cis popřípadě trans amidů 2-(benzylkarbo-

nylamino)-cyklohexankarboxylové kyseliny
jsou v tabulkách 1 a 2.

Tabulka 1

Teploty tání, výsledky analýz a výtěžky N-substituovaných cis amidů 2-(benzyloxykar-
bonylamino)-cyklohexankarboxylové kyseliny

amid	extrakční rozpouštědlo	teplota tání °C a rozpouštědlo použité k pře- krystalování	analýza vypočteno/nalezeno			výtěžek %
			C %	H %	N %	
-amid	voda	148 až 149 (etanol)	65,20 65,00	7,30 7,49	10,14 9,70	61,23
-metylamid	voda	137 až 138 (etanol)	66,18 66,26	7,64 7,62	9,65 9,74	65,17
n-butylamid	voda	101 až 103 (etanol)	68,64 67,76	8,49 8,58	8,43 8,31	65,25
cyklohexylamid	éter	164 až 165 (etanol)	70,36 70,00	8,44 8,20	7,82 7,45	70,17
-anilid	éter	172 až 173 (etanol)	71,58 71,52	6,87 6,92	7,94 7,79	72,20
o-toluidid	éter	169 až 171 (etanol)	72,10 72,42	7,15 7,31	7,64 7,54	71,15
m-toluidid	éter	186 až 188 (etanol)	72,10 71,97	7,15 6,98	7,64 7,38	70,27
p-toluidid	etanol	178 až 179 (etanol)	72,10 72,10	7,15 7,18	7,64 7,40	72,35
m-fluoranilid	éter	187 až 188 (etanol)	68,10 68,30	6,26 6,29	7,56 7,55	65,07
o-chloranilid	éter	175 až 177 (etanol)	65,20 65,69	5,99 6,18	7,24 7,61	74,20
m-chloranilid	éter	197 až 199 (etanol)	65,20 65,36	5,99 6,16	7,24 7,06	73,15
p-chloranilid	benzen	179 až 180 (etanol)	65,20 65,41	5,99 5,59	7,24 7,57	54,03*)
p-bromanilid	benzen	184 až 185 (etanol)	58,48 58,24	5,38 5,43	6,50 6,23	79,25
m-(trifluormetyl)- -anilid	benzen	167 až 169 (etanol)	62,85 62,42	5,52 5,45	6,66 6,61	64,38
p-metoxyanilid	éter	170 až 172 (etanol)	69,08 69,07	6,85 6,94	7,32 7,09	63,10
p-etoxyanilid	benzen	165 až 167 (etanol)	69,67 69,27	7,12 7,10	7,07 6,78	62,15
-benzylamid	éter	125 až 127 (etanol)	72,10 71,80	7,15 7,34	7,64 7,20	69,36
p-chlorbenzylamid	benzen	160 až 161 (etanol)	65,91 66,47	6,29 6,25	6,99 6,83	68,70
p-metoxybenzylamid	benzen	140 až 142 (etanol)	69,67 69,77	7,12 7,00	7,07 7,05	65,30
2-(fenyletyl)amid	éter	154 až 155 (etanol)	72,60 72,69	7,42 7,38	7,36 7,72	68,45
2-(3,4-dimetoxyfe- nyletyl)-amid	éter	137 až 139 (etanol)	68,17 67,95	7,32 7,45	6,36 6,26	65,40
2-(p-sulfamoylfenyl) etylamid	benzen	155 až 157 (etanol)	60,11 59,70	6,36 6,41	9,14 9,19	71,20
3-pyridylamid	benzen	173 až 174 (etanol)	67,97 68,43	6,56 6,62	11,89 11,53	70,15
2-chinovalylamid	etylacetát	195 až 197 [dioxan]	67,96 68,43	6,45 6,05	13,78	49,57
2-(2-pyridyletyl)- -amid	benzen	142 až 143 (etanol)	69,27 68,90	7,13 7,52	11,01 10,90	67,15
2-thiazolylamid	benzen	187 až 189 (etanol)	60,14 60,10	5,89 6,01	11,69 11,40	68,30
2-benzthiazolylamid	éter	205 až 208 (benzen)	64,21 64,24	6,12 5,92	10,21 10,13	55,20

*) vyrobeno metodou Ø dicyklohexylkarbodiimidovou.

Tabulka 2

Teploty tání, výsledky analýzy a výtěžky N-substituovaných trans amidů 2-(benzyloxy-karbonylamino)-cyklohexankarboxylové kyseliny

amid	extrakční rozpouštědlo	teplota tání °C a rozpouštědlo použité k překrystalování	analýza vypočteno/nalezeno			výtěžky %
			C %	H %	N %	
n-butylamid	voda	187 až 189 (etanol)	68,64 69,19	8,49 8,84	8,43 8,92	61,13
cyklohexylamid	éter	239 až 241 (etanol)	70,36 70,41	8,44 8,63		61,35
p-toluidid	benzen	228 až 230 (dioxan)	72,10 72,32	7,15 7,27	7,64 7,37	68,27
p-chloranilid	benzen	242 až 244 (etanol)	65,20 64,80	5,99 6,00	7,24 7,38	71,10
p-bromanilid	benzen	251 až 253 (metanol)	58,48 58,88	5,38 5,91	6,50 6,44	70,17
benzylamid	éter	223 až 225 (etanol)	72,10 71,87	7,15 7,16	7,64 7,84	61,20
(2-fenyletyl)amid	éter	185 až 187 (etanol)	72,60 72,90	7,42 7,47	7,36 7,56	63,30

Příklad 2

0,1 molu benzaldehydu nebo 0,1 molu salicylaldehydu a 0,1 molu N-substituovaného cis amidu 2-aminocyklohexankarboxylové kyseliny se míchají 1 hodinu při 50 až 60 °C

ve 200 ml rozpouštědla, uvedeného v tabulce 3. Potom se směs odpaří a odparek se tak dlouho překrystalovává z rozpouštědla, uvedeného v tabulce 3 až se dosáhne konstantní teploty tání. Data získaných produktů jsou shrnuta v následující tabulce 3.

Tabulka 3

Teploty tání, výtěžky a výsledky analýz Schiffových bází cis amidů 2-aminocyklohexankarboxylové kyseliny

Schiffova báze cis amidů 2-aminocyklohexankarboxylové kyseliny	rozpuštědlo použité pro reakci	teplota tání °C a rozpouštědlo použité k překrystalování	analýza vypočteno/nalezeno			výtěžek %
			C %	H %	N %	
-n-butylamid a benzaldehyd	benzen	112 až 114 (éter)	71,49 70,83	8,67 8,34	9,26 9,21	79,55
-anilid a benzaldehyd	metanol	139 až 141 (etanol)	78,41 78,34	7,24 7,07	7,34 7,07	85,37
-anilid a salicylaldehyd	metanol	173 až 175 (metanol)	74,51 74,72	6,88 7,06	8,69 8,41	89,73
-benzylamid a salicylaldehyd	benzen	153 až 155 (benzen)	74,98 75,15	7,19 7,34	8,33 8,19	89,34

Příklad 3

2,86 g (0,02 molu) cis-2-aminocyklohexankarboxylové kyseliny a 2,12 g (0,02 molu) benzaldehydu se vaří ve 30 ml metanolu 90 minut pod zpětným tokem. Potom se reakční směs odpaří do sucha a zbytek se překrystaluje z etanolu. Získá se 2,9 g cis 2-(benzalamino)-cyklohexankarboxylové kyseliny, která taje při 144 až 146 °C.

Pro $C_{14}H_{17}NO_2$

vypočteno:
72,7 % C, 7,41 % H, 6,06 % N;

nalezeno:
72,5 % C, 7,78 % H, 6,42 % N.

2,31 g (0,01 molu) cis 2-(benzalamino)-cyklohexankarboxylové kyseliny se rozpustí v 60 ml etanolu a potom se za míchání a chlazení přidá 0,57 g (0,015 molu) natriumtetrahydroboritanu. Směs se za míchání 5 hodin chladí a potom se nechá stát přes noc při teplotě místnosti. Potom se okyslí ledovou kyselinou octovou na pH 6, potom kyselinou solnou na pH 3 a nakonec se odpaří. Zbytek se překrystalovává z etanolu až do dosažení konstantního bodu tání. Získá se 1,8 g (66,72 %) cis 2-(benzalamino)-cyklohexankarboxylové kyseliny, která taje při 212 až 214 °C.

Pro $C_{14}H_{20}NO_2Cl$

vypočteno:

62,32 % C, 7,47 % H, 5,12 % N,
13,14 % Cl;

nalezeno:

61,76 % C, 7,92 % H, 5,33 % N,
12,95 % Cl.

Farmakologické testy

Byly zkoumány účinky protizánětlivé, a-

nalgetické účinky, účinky snižující teplotu a umocňující narkotické účinky.

1. Účinek zabraňující zánětům (kaolino-vý otok)

Účinek byl stanoven 3 hodiny po podání zkoušené sloučeniny a 2 hodiny po podání prostředku, vyvolávajícího zánět.

Výsledky zkoušek na protizánětlivý účinek:

	sloučenina	dávka mg/kg p. o.	% účinnosti
JATE 23	trans amid 2-(amino-N-p-chlorfenyl)-cyklohexankarboxylové kyseliny hydrobromidu	50	14,8*
JATE 28	trans amid N-p-chlorfenylhexahydroantranilové kyseliny hydrobromidu	50	14,2
JATE 33	cis amid 2-amino(N-p-tolyl)-cyklohexankarboxylové kyseliny hydrobromidu	100	22,5*
JATE 39	cis amid 2-amino-(N-2-thiazolyl)-cyklohexankarboxylové kyseliny	100	31,4***
Fenylbutazon		50	27,5***
salicylan sodný		100	10,5
salicylan sodný		200	34,3***

*_p < 0,05***_p < 0,001

2. Účinek snižující teplotu

a) u zvířat majících horečku

Následující sloučeniny projevovaly účinek snižující teplotu:

	sloučenina	dávka mg/kg p. o.	1 h	změna teploty °C 2 h 3 h		
JATE 13	trans amid 2-(benzylamino-N-benzyl)-cyklohexankarboxylové kyseliny	50	—1,4**	—1,3**	—1,1**	
JATE 13		100	—2,0***	—1,6***	—1,0**	
JATE 23	trans amid 2-(amino-N-p-chlorfenyl)-cyklohexankarboxylové kyseliny hydrobromidu	100	—0,9**	—0,9**	—0,9**	
JATE 28	trans amid N-p-chlorfenylhexahydroantranilové kyseliny hydrobromidu	50	Ø	—0,4	—0,3	
Fenylbutazon		50	—1,05**	—1,07**	—0,76*	
amidozofen		25	—1,17***	—0,94**	—0,95*	

*_p < 0,05**_p < 0,01***_p < 0,01

b) u zvířat při normální tělesné teplotě

	sloučenina	dávka mg/kg p. o.	změna teploty °C 1 h 2 h
JATE 30	cis amid 2-aminocyklohexankarboxylové kyseliny hydrobromidu	100	—0,70 =1,10
JATE 31	cis amid 2-amino(N-p-bromfenyl)-cyklohexankarboxylové kyseliny	100	—0,92 —1,04

3. Analgetický účinek (metoda horké desky)

Zvýšení bolestivé reakce v závislosti na čase bylo zkoušeno 1 hodinu po podání

zkoušené sloučeniny. Malá analgetická účinnost byla pozorována v následujících případech:

	sloučenina	dávka mg/kg p. o.	účinnost
JATE 23	trans amid-2-(amino-N-p-chlorfenyl)-cyklohexankarboxylové kyseliny hydrobromidu	50	30,5
JATE 28	trans amid N-p-chlorfenyl-hexahydroantranilové kyseliny hydrobromidu	50	22,8
JATE 39	cis amid 2-amino-(N-2-thiazolyl)-cyklohexankarboxylové kyseliny	50	37,0

Účinek umocňující narkotické účinky

Doba usnutí pro anesthesii při dávce

40 mg/kg. Venobarbital byl podáván zvířatům léčeným následujícími sloučeninami:

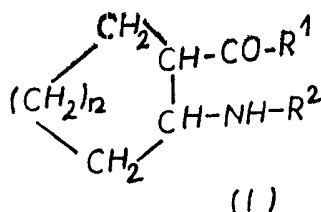
	sloučenina	dávka mg/kg p. o.	doba uspání kontrola	sek. léčba
JATE 23	trans amid 2-(amino-N-p-chlorfenyl)-cyklohexankarboxylové kyseliny hydrobromidu	50	167	322
JATE 28	trans amid N-p-chlorfenyl-hexahydroantranilové kyseliny hydrobromidu	50	171	384
JATE 32	cis amid 2-amino-(N-m-fluorfenyl)-cyklohexankarboxylové kyseliny hydrobromidu	50	148	350
JATE 33	cis amid 2-amino(N-p-tolyl)-cyklohexankarboxylové kyseliny hydrobromidu	100	147	538
JATE 35	cis amid 2-amino(N-m-tri-fluormetylphenyl)cyklohexankarboxylové kyseliny hydrobromidu	50	147	734
JATE 43	cis amid 2-amino-(N-fenyletyl)-cyklohexankarboxylové kyseliny	50	154	482
Andaxin		20	186	391

Na základě zkoumání protizánětlivého účinku bylo zjištěno, že JATE 23, 28 a 33 lze srovnávat s účinkem salicylanu sodného a účinek JATE 39 s účinkem fenylobutazonu. Nejvýznamnější analgetický účinek lze pozorovat u sloučeniny JATE 39 v dávce 50 mg/

/kg p. o. Účinnost odpovídající účinku andaxinu v dávce 20 mg/kg. JATE 39 projevuje nejvýznamnější umocňování narkotického účinku, doba usnutí se prodlouží dávkou 50 mg/kg p. o. pětinašobně.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových cis popřípadě trans 2-aminocyklohexankarboxylových nebo cis popřípadě trans 2-aminocyklopentankarboxylových kyselin obecného vzorce I

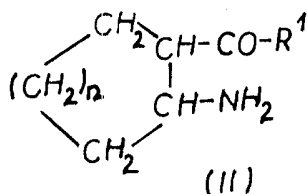


kde n znamená 1 nebo 2

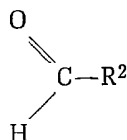
R¹ je skupina —NH—R³, kde

R³ představuje fenyl-C₁-₄-alkylovou skupinu, thiazolylovou skupinu, halogenfenylovou skupinu, metylfenylovou skupinu, tri-fluormetylovou skupinu,

R² vodík, benzyloxykarbonylovou skupinu, formylovou skupinu nebo C₁-₄-alkylkarbonylovou skupinu, fenylovou skupinu nebo benzylovou skupinu, jakož i adičních solí kyselin, vyznačující se tím, že se sloučeniny obecného vzorce II



kde R¹ a n mají shora uvedený význam, nechají zreagovat s oxosloučeninou obecného vzorce III



(III),

kde R² má shora uvedený význam a získané Schiffovy báze se redukuje a získané sloučeniny obecného vzorce I se popřípadě převedou ve své adiční soli kyselin.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí v přítomnosti rozpouštědla, s výhodou v aromátech nebo alkoholech nebo chlorovaných uhlovodících a popřípadě se použije katalyzátor.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se redukce provádí jako katalytická hydrogenace nebo komplexními kovovými hydridy, jako například natriumtetrahydroboritanem.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako sloučeniny obecného vzorce II použijí stereojednotné cis, popřípadě trans deriváty cykloalkankarboxylových kyselin.