



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 03.05.78 (P. 206555)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 17.12.79

Opis patentowy opublikowano: 15.02.1984

Int. Cl.²

C07C 101/18

A61K 31/215

CZYTELNIA

Urzedu Patentowego
ul. Dworkowa 15, 00-107 Warszawa

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Daiichi Seiyaku Co., Ltd., Tokio (Japonia)

Sposób wytwarzania estru 4-(2-karboksyetylo)fenyloвого kwasu trans-4-aminometylocykloheksanokarboksyloвого

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania estru 4'-(2-karboksyetylo)fenyloвого kwasu trans-4-aminometylocykloheksanokarboksyloвого oznaczonego w opisie skrótem „ester-CEP” oraz jego terapeutycznie użytecznych soli addycyjnych z kwasami, które są stosowane jako środki przeciwpłazmatyczne i środki przeciw wrzodom trawiennym. Wynalazek dotyczy również produktów przejściowych użytecznych do wytwarzania estru CEP.

Znane są trzy konwencjonalne procesy wytwarzania estru CEP.

Japońskie zgłoszenia patentowe opublikowane i przebadane nr 19950/71, nr 48975/77 opisują sposób wytwarzania estru CEP na drodze katalitycznej redukcji chlorowodoru estru 4'-(2-benzylksykarbonyloetylo)fenyloвого kwasu trans-4-N-benzylksykarbonyloaminometylocykloheksanokarboksyloвого lub chlorowodoru estru 4'-(2-benzylksykarbonyloetylo)fenyloвого kwasu trans-4-aminometylocykloheksanokarboksyloвого, który otrzymano na drodze kondensacji odpowiednio chloru trans-4-N-benzylksykarbonyloaminometylocykloheksano karbonylu lub chloru trans-4-aminometylocykloheksanokarbonylu z estrem benzylowym kwasu 4-hydroksyfenylopropionowego i sukcesywnym usuwaniu grupy ochronnej, tj. grupy benzylowej.

Opublikowane, japońskie zgłoszenie patentowe

2

nr 78143/73 opisuje wytwarzanie estru CEP na drodze kondensacji chloru trans-4-aminometylocykloheksanokarbonylu z chlorowodorkiem estru III rz. -butylowego kwasu 4-hydroksyfenylopropionowego z wytworzeniem przejściowego chlorowodoru estru 4'-(2-III rz. butoksykarbonyloetylo)fenyloвого kwasu trans-4-aminometylocykloheksanokarboksyloвого, który poddaje się działaniu mieszaniny chlorowodoru — kwas octowy dla usunięcia ochronnej grupy karbonylowej, tj. grupy III rz. -butylowej. Problematyczne jest dla czego te specyficzne grupy ochronne są zasadnicze w konwencjonalnych procesach ze względu na to, że wiązanie -ester fenylowy w cząsteczce estru CEP ma tendencje do hydrolizy łatwiej niż zasadnicze wiązanie estrowe. Ponadto, w reakcjach kondensacji opisanych w obydwu znanych procesach przy syntezach produktów przejściowych reszta karboksylowa jednej z substancji wyjściowych, tj. kwasu p-hydroksyfenylopropionowego musi być ochroniona odpowiednią grupą ochronną.

Zgodnie z powyższym w celu otrzymaniażądanego estru CEP po reakcji kondensacji grupę ochronną przejściowej reszty grupy karboksylowej uzyskanego produktu przejściowego należy selektywnie usunąć. W tym celu przejściową resztę grupy karboksylowej należy ochronić specyficzną grupą ochronną, która powinna być łatwo usuwalna na drodze katalitycznej redukcji lub

w warunkach innych niż te, które stosowano w zwykłej hydrolizie.

Zrozumiałe więc jest uzyskiwanie małej wydajności w trzecim konwencjonalnym sposobie opisanym poniżej, w którym nie stosowano specyficznej grupy ochronnej jako przejściowej grupy ochraniającej resztę karboksylową lecz stosowano zwykły ester alkilowy.

Opublikowany, nie badany japoński opis patentowy nr 17447/77 opisuje wytwarzanie estru CEP na drodze hydrolizy w obecności kwaśnego katalizatora estru 4'-(2-alkoksykarbonyloetylo)fenylowego kwasu trans-4-aminometylocykloheksanokarbonylowego lub jego soli addycyjnej z kwasem, który otrzymano w reakcji estru alkilowego kwasu 4-hydroksyfenylopropionowego z chlorkiem trans-4-aminometylocykloheksanokarbonylu.

Powyższy, ostatni sposób jest prostym procesem, który można stosować do wytworzenia estru CEP z zastosowaniem konwencjonalnej metody. Jednakże, ponieważ wydajność według tego sposobu wynosi poniżej 35%, sposób ten nie jest stosowany na skalę przemysłową. Jak stwierdzono powyżej, przyczyną tego są wiązania estrowe w cząsteczce tj. wiązanie-ester fenyłowy oraz wiązanie-ester alkilowy. W reakcji hydrolizy w cząsteczce wiązanie-ester alkilowy jest mniej stabilne tylko w bardzo marginalnym znaczeniu niż wiązanie-ester fenyłowy. Ze względu na tylko nieznaczną różnicę wiązanie-ester alkilowy nie może tylko samo ulegać hydrolizie i zachodzi selektywna hydroliza bez hydrolizowania również wiązania-ester fenyłowy.

W wyniku intensywnych badań dotyczących sposobów wytwarzania estru CEP obecnie stwierdzono, że końcowy ester CEP o wzorze 1 sposobem według wynalazku wytwarza się na drodze hydrolizy związku o wzorze 4, w którym R_1 oznacza grupę alkilową o 1—6 atomach węgla, podstawioną grupę alkilową o 1—6 atomach węgla w reszcie alkilowej, grupę aryłową, grupę alkoksylową o 1—6 atomach węgla lub grupę aminową, a R_2 oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—6 atomach węgla, grupę aryłową, grupę acylową, grupę alkoksylową o 1—6 atomach węgla w reszcie alkoksylowej lub grupę cyjanową.

Związek o wzorze 4 jest nowy i można go łatwo otrzymać na drodze reakcji halogenku trans-4-aminometylocykloheksanokarbonylu o wzorze 2 lub jego soli addycyjnej z kwasem ze związkiem o wzorze 3. We wzorach 1—4, X oznacza atom chlorowca, a R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie.

Sposób według wynalazku przedstawia szczegółowo schemat, przy czym we wzorach występujących w tym schemacie X, R_1 oraz R_2 mają wyżej podane znaczenie.

Pierwszy etap sposobu według wynalazku obejmuje reakcję wytwarzania nowego związku o wzorze 4. Użyteczne, nowe związki o wzorze 4 można otrzymać na drodze kondensacji halogenku trans-4-aminometylocykloheksanokarbonylu o wzorze 2 lub jego soli addycyjnej z kwasem ze związkiem o wzorze 3 w warunkach ogrzewania

w odpowiednim rozpuszczalniku. W powyższej reakcji można stosować każdy rozpuszczalnik, który nie inhibituje reakcji. Jako odpowiedni rozpuszczalnik stosuje się na przykład dwuchloroetan, trójchloroetan, chloroform, benzen, toluen lub dioksan. Reakcja przebiega w temperaturze w zakresie około 30—110°C, korzystnie 50—80°C. Po zakończeniu reakcji, związek o wzorze 4 można łatwo wydzielić z mieszaniny reakcyjnej w konwencjonalny sposób jaki szczegółowo przedstawiono w przykładach.

Nowy związek o wzorze 4 stosuje się w sposobie według wynalazku. Związek o wzorze 4 zawiera w cząsteczce dwa wiązania estrowe, przy czym każde wiązanie estrowe wykazuje w tych warunkach znaczne różnice w odporności na hydrolizę. Tak więc, jeżeli związek o wzorze 4 podaje się hydrolizie w łagodnych warunkach hydrolizy, takich jak w roztworze słabego kwasu lub słabej zasady w zwykłej temperaturze, reszta estru acetylowego może być łatwo odszczepialna i reszta estru fenyłowego pozostaje nieshydrolizowana. Ponadto, grupa acetylowa może być określona resztą o wzorze 5, w którym R_1 oraz R_2 mają wyżej podane znaczenie. Z tego względu związek przejściowy o wzorze 4 jest bardzo użytecznym i ważnym związkiem dla wytwarzania estru CEP na skalę przemysłową.

Substancją wyjściową o wzorze 2, tj. halogenek trans-4-aminometylocykloheksanokarbonylu lub jego sól addycyjną z kwasem, jest znany związek opisany w przebadanym, opublikowanym, japońskim zgłoszeniu patentowym nr 48978/77.

Związek wyjściowy o wzorze 3, stosowany w powyższym etapie można otrzymać łatwo z dobrą wydajnością na drodze reakcji kwasu 4-hydroksyfenylopropionowego ze związkiem o wzorze 6, w którym X oznacza atom chlorowca, a R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie. Szczegółowy opis wytwarzania estru hydroksyfenylopropionowego o wzorze 3 opisano w przykładach syntezy.

Sposób według wynalazku obejmuje hydrolizę związku o wzorze 4. Reakcję hydrolizy przeprowadza się przez proste wytworzenie suspensji związku o wzorze 4 w wodzie, w obecności zasady. Hydrolizę prowadzi się zwykle przy wartości około pH 5—12.

Przykładem odpowiednich i korzystnych zasad stosowanych w procesie hydrolizy są wodorotlenki metali alkalicznych lub metali ziem alkalicznych albo sole metali ziem alkalicznych ze słabym kwasem, takie jak węglan sodu, wodorowęglan sodu, octan sodu, wodorotlenek sodu, węglan potasu, wodorowęglan potasu, wodorotlenek baru itd., albo zasady organiczne, takie jak pirydyna, trójetyloamina, trójmetyloamina, dwuetyloamina, dwumetyloamina, monoetyloamina, monometyloamina itd. lub ich zasady ze słabym kwasem. Ilość stosowanej zasady nie jest szczególnie określona. Na przykład w przypadku hydrolizy soli addycyjnej z kwasem związku o wzorze 4 stosuje się w reakcji hydrolizy równomolową lub niewielki nadmiar molowy zasady w odniesieniu do związku o wzorze 4. Jak nadmieniono powyżej

jako odpowiedni rozpuszczalnik stosuje się wodę, wodny roztwór rozpuszczalnika organicznego, takiego jak alkohole, aceton lub dioksan.

Temperatura reakcji hydrolizy zależy od rodzaju grupy ochronnej użytej w związku o wzorze 4 lub rodzaju i ilości zasady albo wartości pH układu reakcji. Jednakże reakcja hydrolizy postępuje zwykle w temperaturze około 0—100°C, a korzystnie zwłaszcza w zakresie 20—70°C.

Po zakończeniu reakcji hydrolizy, żądany produkt, którym jest ester CEP, wydziela się w postaci kryształów z zastosowaniem znanych metod, np. opisanych poniżej w przykładach.

Substancje wyjściowe można otrzymać łatwo zgodnie z metodą opisaną poniżej w przykładach.

W przykładach wszystkie części, procenty, stosunki i temy podobne określono wagowo jeżeli nie zaznaczono inaczej.

Przykład I. W 160 ml dwumetyloformamidu rozpuszczono 49,9 g kwasu 4-hydroksyfenylopropionowego, po czym do roztworu w temperaturze pokojowej, tj. około 25°C dodano 21,8 g węglanu potasu. Następnie do roztworu w temperaturze 60°C wkroplono 29,1 g monochloroacetonu i poddano reakcji z kwasem 4-hydroksyfenylopropionowego w temperaturze 80—90°C w ciągu 1 godziny. Po zakończeniu reakcji z roztworu reakcyjnego oddestylowano dwumetyloformamid, otrzymując pozostałość. Pozostałość rozpuszczono w dwuchloroetanu, po czym roztwór przemyto wodą. Warstwę dwuchlorometanu oddzielono. Rozpuszczalnik oddestylowano, otrzymując 64,7 g 4-hydroksyfenylopropionianu acetonu z wydajnością 97%. Po rekrytalizacji z eteru dwuizopropylowego otrzymano bezbarwne kryształy o temperaturze topnienia 64,5°C.

Analiza elementarna:

Obliczono (%) dla $C_{12}H_{14}O_4$; 64,85 C; 6,35 H;

Znaleziono (%) 64,99 C; 6,39 H;

Analogiczne substancje wyjściowe o wzorze 3 otrzymano w sposób opisany powyżej. Wartości temperatury topnienia oraz analizy elementarnej reprezentatywnych substancji wyjściowych o wzorze 3, przedstawiono poniżej w tablicy 1.

Przykład II. (a) 63,3 g otrzymanego powyżej estru acetonu kwasu 4-hydroksyfenylopropionowego poddaje się reakcji z 60,4 g chlorowodoru chlorku kwasu trans-4-aminometylocykloheksanokarboksyłowego w 260 ml 1,2-dwuchloroetanu, w temperaturze 60—70°C, w ciągu 2,5 godziny, podczas mieszania. Po zakończeniu reakcji, krystaliczny osad wydziela się przez sączenie i suszy, otrzymując 105,5 g chlorowodoru estru 4'-/2-acetonyloksykarbonyloetylo/fenyłowego kwasu trans-4-aminometylocykloheksanokarboksyłowego z wydajnością 93,1%. Produkt poddaje się rekrytalizacji z 5% wodnego roztworu alkoholu izopropylowego. Otrzymuje się bezbarwne kryształy o temperaturze topnienia 199°C z rozkładem,

Analiza elementarna w %:

Obliczono dla $C_{20}H_{28}NO_5Cl$:

60,37 C; 7,09 H; 3,52 N; 8,91 Cl;

Znaleziono: 60,45 C; 7,02 H; 3,61 N; 9,04 Cl.

b) 4,97 g otrzymanego w powyższy sposób, chlorowodoru estru 4'-/2-acetonyloksykarbonyloetylo/fenyłowego kwasu trans-4-aminometylocykloheksanokarboksyłowego i 60 ml roztworu wodnego zawierającego 2,10 g wodorowęglanu sodu miesza się i poddaje reakcji hydrolizy w temperaturze 40°C w ciągu 40 godzin podczas mieszania. Po zakończeniu reakcji, wytrącone kryształy odsąca się i suszy z otrzymaniem 3,56 g estru 4'-/2-karboksyetylo/fenyłowego kwasu trans-4-aminometylocykloheksanokarboksyłowego tzw. estrem CEP, z wydajnością 93,4%. Produkt ten identyfikowano widmem magnetycznym rezonansu jądrowego (NMR)

Tablica I

R ₁	R ₂	Temperatura topnienia (°C) (lub postać produktu)	Analiza elementarna			Obliczono/znaleziono
			C	H	N	Cl
—CH ₃	—CH ₃	olej	66,09	6,82	—	—
			65,81	6,74	—	—
—CH ₃	—COCH ₃	olej	63,63	6,10	—	—
			63,41	6,03	—	—
—CH ₃	—COOC ₂ H ₅	olej	61,22	6,16	—	—
			61,15	6,25	—	—
—CH ₂ Cl	—H	86,5	56,15	5,10	—	13,81
			56,43	5,08	—	13,80
—NH ₂	—H	149,5	59,19	5,87	6,27	—
			59,39	5,99	6,30	—
—C ₆ H ₅	—H	78,5	71,82	5,67	—	—
			71,56	5,65	—	—
—OCH ₃	—H	olej	60,50	5,92	—	—
			61,00	6,20	—	—
—OC ₂ H ₅	—COOC ₂ H ₅	olej	59,25	6,22	—	—
			58,98	6,25	—	—

i widmem podczerwieni (IR). Następnie produkt poddano działaniu rozcieńczonego, wodnego roztworu kwasu solnego z otrzymaniem 3,84 g odpowiadającej soli addycyjnej z kwasem solnym o temperaturze topnienia 235°C z rozkładem, z

Przykład III. Otrzymany w przykładzie II(a) chlorowodorek estru 4'-/2-acetoniloksykarbonyloetylo/fenyloвого kwasu trans-4-aminometylocykloheksanokarboksyloвого rozpuszcza się w wodzie i otrzymany roztwór zobojętnia się rozcieńczonym roztworem wodnym wodorowęglanu sodu w temperaturze pokojowej do wytworzenia kryształów. Kryształy wydziela się przez sączenie i rekrystalizuje z wodnego roztworu metanolu. Otrzymuje się wolny ester 4'-/2-acetoniloksykarbonyloetylo/fenyloвого kwasu trans-4-aminometylocykloheksanokarboksyloвого o temperaturze topnienia 144°C z rozkładem.

Analiza elementarna (%):

Obliczono dla $C_{20}H_{27}NO_5$: 66,46 C; 7,53 H; 3,88 N;
Znaleziono: 66,34 C; 7,34 H; 3,98 N.

W 60 ml wody wytwarza się zawiesinę 4,52 g estru 4'-/2-acetoniloksykarbonyloetylo/fenyloвого kwasu trans-4-aminometylocykloheksanokarboksyloвого otrzymanego jak opisano powyżej, po czym przeprowadza hydrolizę w temperaturze 40°C, w ciągu 40 godzin, podczas mieszania. Po zakończeniu reakcji, roztwór poddaje się obróbce sposobem opisanym w przykładzie II(b) z wytworzeniem 3,25 g estru CEP z wydajnością 85,1%. Otrzymany produkt zidentyfikowano widmem NMR oraz IR.

Przykład IV. (a) 8,50 g estru α -metyloacetonylu kwasu 4-hydroksyfenylopropionowego poddaje się reakcji z 6,37 g chlorowodoru chlorku trans-4-aminometylocykloheksanokarbonylu w 50 ml 1,2-dwuchloroetanu w temperaturze 65–70°C w ciągu 3,5 godzin podczas mieszania. Po zakończeniu reakcji, z mieszaniny reakcyjnej wydziela się rozpuszczalnik przez destylację, a otrzymaną pozostałość rekrystalizuje się z alkoholu izopropylowego. Otrzymuje się 9,74 g chlorowodoru estru 4'-/2-/ α -metyloacetonyloksykarbonylo/etylo/fenyloвого kwasu trans-4-aminometylocykloheksanokarboksyloвого o temperaturze topnienia 187°C z rozkładem, z wydajnością 78,4%.

Analiza elementarna (%):

Obliczono dla $C_{21}H_{30}NO_5Cl$:
61,23 C; 7,43 H; 3,40 N; 8,61 Cl;
Znaleziono: 61,20 C; 7,29 H; 3,46 N; 8,64 Cl.

(b) Do 100 ml 5% roztworu wodnego wodorowęglanu sodu dodaje się 5,15 g chlorowodoru estru 4'-/2-/ α -metyloacetonyloksykarbonylo/etylo/fenyloвого kwasu trans-4-aminometylocykloheksanokarboksyloвого i mieszaninę poddaje się obróbce w sposób opisany w przykładzie II(b). Otrzymuje się 3,17 g estru CEP z wydajnością 83,0%. Produkt zidentyfikowano widmem NMR i IR.

Przykład V. (a) 15,86 g estru α -acetyloacetonyloвого kwasu 4-hydroksyfenylopropionowego poddaje się reakcji z 10,60 g chlorowodoru chlorku trans-4-aminometylocykloheksanokarbonylu w 50 ml 1,2-dwuchloroetanu podczas mieszania w temperaturze 65–70°C, w ciągu 3 godzin. Po za-

kończeniu reakcji, rozpuszczalnik oddestylowuje się, a otrzymaną pozostałość rozpuszcza w eterze dwuetylowym. Wytworzony, krystaliczny osad wydziela się przez sączenie i suszy, otrzymując 21,0 g chlorowodoru estru 4'-/2-/ α -acetyloacetonyloksykarbonylo/etylo/fenyloвого kwasu trans-4-aminometylocykloheksanokarboksyloвого z wydajnością 95,5%. Produkt rekrystalizuje się z alkoholu izopropylowego, otrzymując kryształy barwy jasnożółtej o temperaturze topnienia 144°C z rozkładem.

Analiza elementarna (%):

Obliczono dla $C_{22}H_{30}NO_5Cl$:

60,06 C; 6,87 H; 3,18 N; 8,06 Cl;

Znaleziono: 59,95 C; 6,80 H; 3,46 N; 8,09 Cl.

(b) 5,50 g otrzymanego jak opisano powyżej w (a) chlorowodoru estru 4'-/2-/ α -acetyloacetonyloksykarbonylo/etylo/fenyloвого kwasu trans-4-aminometylocykloheksanokarboksyloвого dodaje się do 100 ml 5% wodnego roztworu wodorowęglanu sodu i poddaje hydrolizie podczas mieszania w temperaturze 40°C w ciągu 29 godzin. Roztwór reakcyjny poddaje się obróbce analogicznie jak w przykładzie II(b) z otrzymaniem 2,79 g estru CEP z wydajnością 73,0%. Produkt zidentyfikowano widmem NMR i IR.

Przykład VI. (a) 17,70 g estru α -etoksykarbonyloacetonylu kwasu 4-hydroksyfenylopropionowego poddaje się reakcji z 10,60 g chlorowodoru chlorku trans-4-aminometylocykloheksanokarbonylu w 50 ml dwuchloru etylenu podczas mieszania w temperaturze 65–70°C w ciągu 3 godzin. Po zakończeniu reakcji, rozpuszczalnik oddestylowuje się, a otrzymaną pozostałość rozpuszcza w eterze dwuetylowym. Uzyskany, krystaliczny osad wydziela się przez sączenie i rekrystalizuje z alkoholu izopropylowego (n-heksanu), otrzymując 17,05 g chlorowodoru estru 4'-/2-/ α -etoksykarbonyloacetonyloksykarbonylo/etylo/fenyloвого kwasu trans-4-aminometylocykloheksanokarboksyloвого o temperaturze 140°C z rozkładem, z wydajnością 72,6%.

Analiza elementarna (%):

Obliczono dla $C_{23}H_{32}NO_7Cl$:

58,78 C; 6,86 H; 2,98 N; 7,54 Cl;

Znaleziono: 58,62 C; 6,88 H; 2,88 N; 7,44 Cl.

(b) 5,87 g chlorowodoru estru 4'-/2-/ α -etoksykarbonyloacetonyloksykarbonylo/etylo/fenyloвого kwasu trans-4-aminometylocykloheksanokarboksyloвого otrzymanego jak opisano powyżej w (a) rozpuszcza się w 100 ml 5% wodnego roztworu wodorowęglanu sodu i uzyskany roztwór poddaje się obróbce w sposób jaki opisano w przykładzie IV(a). Otrzymuje się 2,74 g estru CEP z wydajnością 71,9%. Produkt zidentyfikowano widmem NMR i IR.

Przykład VII. (a) 1,80 g estru γ -chloroacetonylu kwasu 4-hydroksyfenylopropionowego poddaje się reakcji z 1,48 g chlorowodoru chlorku trans-4-aminometylocykloheksanokarbonylu w 10 ml dwuchloru etylenu podczas mieszania w temperaturze 65–70°C w ciągu 3 godzin. Po zakończeniu reakcji, krystaliczny produkt odsącza się i suszy, otrzymując 2,68 g chlorowodoru estru 4'-/2-/ γ -chloroacetonyloksykarbonylo/etylo/fenylo-

łowego kwasu trans-4-aminometylocykloheksanokarboksylowego z wydajnością 86,8%. Po rekryształizacji z wodnego roztworu alkoholu, otrzymuje się bezbarwne kryształy o temperaturze topnienia 200°C z rozkładem.

Analiza elementarna (%):

Obliczono dla $C_{20}H_{27}NO_5Cl_2$:

55,56 C; 6,29 H; 3,24 N; 16,40 Cl;

Znaleziono: 55,63 C; 6,20 H; 3,44 N; 16,17 Cl.

(b) W 100 ml 5% wodnego roztworu wodorowęglanu sodu rozpuszcza się w 5,40 g chlorowodoru estru 4'-[2- γ -chloroacetylloksykarbonylo/etylo]fenylowego kwasu trans-4-aminometylocykloheksanokarboksylowego otrzymanego jak opisano powyżej w (a) i poddaje obróbce w sposób opisany w przykładzie IV(b). Otrzymuje się 1,98 g estru CEP z wydajnością 52,0%. Produkt zidentyfikowano widmem NMR i IR.

Przykład VIII. (a) 12,0 g estru fenacylowego kwasu 4-hydroksyfenylopropionowego poddaje się reakcji z 8,49 g chlorowodoru chlorku trans-4-aminometylocykloheksanokarbonylu w 50 ml dwuchloru etylenu. Roztwór reakcyjny poddaje się obróbce w sposób opisany w przykładzie II(a), otrzymując 16,09 g chlorowodoru estru 4'-2-fenacyloksykarbonyloetylo/fenylowego kwasu trans-4-aminometylocykloheksanokarboksylowego. Po rekryształizacji z wody otrzymuje się bezbarwne kryształy o temperaturze topnienia 205°C z rozkładem.

Analiza elementarna (%):

Obliczono dla $C_{25}H_{30}NO_5Cl$:

65,28 C; 6,57 H; 3,05 N; 7,71 Cl;

Znaleziono: 65,22 C; 6,49 H; 3,00 N; 7,43 Cl.

(b) 5,75 g chlorowodoru estru 4'-2-fenacyloksykarbonyloetylo/fenylowego kwasu trans-4-aminometylocykloheksanokarboksylowego otrzymanego jak opisano powyżej w (a) i 5,3 g wodorowęglanu sodu rozpuszcza się w 100 ml 50% wodnego roztworu acetonu i poddaje reakcji podczas mieszania w temperaturze 50°C w ciągu 45 godzin. Po zakończeniu reakcji, roztwór reakcyjny poddaje się obróbce jak opisano w przykładzie II(b) z wytworzeniem 1,83 g estru CEP z wydajnością 47,9%. Produkt zidentyfikowano widmem NMR i IR.

Przykład IX. (a) 2,23 g estru karbamylometylowego kwasu 4-hydroksyfenylopropionowego poddaje się reakcji z 2,11 g chlorowodoru chlorku trans-4-aminometylocykloheksanokarbonylu w 30 ml dioksanu podczas mieszania w temperaturze 75–80°C, w czasie 1,5 godziny. Po zakończeniu reakcji, wytworzony osad krystaliczny wydziela się przez sączenie i suszy, otrzymując 2,80 g chlorowodoru estru 4'-2-karbamylometoksykarbonyloetylo/fenylowego kwasu trans-4-aminometylocykloheksanokarboksylowego. Produkt rekrystalizowano z metanolu; otrzymując bezbarwne kryształy o temperaturze topnienia 242°C z rozkładem.

Analiza elementarna (%):

Obliczono dla $C_{19}H_{27}N_2O_5Cl$:

57,21 C; 6,82 H; 7,02 N; 8,89 Cl;

Znaleziono: 57,02 C; 6,74 H; 7,01 N; 9,16 Cl.

(b) 4,99 g chlorowodoru estru 4'-2-karbamylometoksykarbonyloetylo/fenylowego kwasu trans-4-aminometylocykloheksanokarboksylowego otrzyma-

nego jak opisano powyżej w (a), rozpuszcza się w 50 ml 5% wodnego roztworu wodorowęglanu sodu i hydrolizuje podczas mieszania w temperaturze 50°C w ciągu 10 godzin. Następnie roztwór reakcyjny traktuje się w sposób jaki opisano w przykładzie II(b), otrzymując 1,32 g estru CEP z wydajnością 34,6%. Produkt zidentyfikowano widmem NMR i IR.

Przykład X. 4,76 g estru metoksykarbonylo-metylowego kwasu 4-hydroksyfenylopropionowego poddaje się reakcji z 4,23 g chlorowodoru chlorku trans-4-aminometylocykloheksanokarbonylu w 30 ml 1,2-dwuchloroetanu poddaje się reakcji w warunkach jakie opisano w przykładzie V(a). Otrzymuje się 7,30 g chlorowodoru estru 4'-2-metoksykarbonyloetylo/fenylowego kwasu trans-4-aminometylocykloheksanokarboksylowego. Po rekryształizacji z etanolu, otrzymuje się produkt w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 198°C z rozkładem.

Analiza elementarna (%):

Obliczono dla $C_{20}H_{28}NO_5Cl$:

58,04 C; 6,82 H; 3,38 N; 8,57 Cl;

Znaleziono: 58,12 C; 6,87 H; 3,33 N; 8,35 Cl.

Przykład XI. 10,8 g dwuetoksykarbonylo-metylowego kwasu 4-hydroksyfenylopropionowego poddaje się reakcji z 6,36 g chlorowodoru chlorku trans-4-aminometylocykloheksanokarbonylu w 30 ml 1,2-dwuchloroetanu w warunkach opisanych w przykładzie V(a). Otrzymuje się 12,7 g chlorowodoru estru 4'-2-dwuetoksykarbonyloetyloksykarbonyloetylo/fenylowego kwasu trans-4-aminometylocykloheksanokarboksylowego z wydajnością 84,7%. Po krystalizacji z alkoholu izopropylowego otrzymany produkt w postaci bezbarwnych kryształów ma temperaturę topnienia 131°C z rozkładem.

Analiza elementarna (%):

Obliczono dla $C_{24}H_{34}NO_5Cl$:

57,65 C; 6,85 H; 2,80 N; 7,09 Cl;

Znaleziono: 57,35 C; 6,61 H; 2,77 N; 6,98 Cl.

Przykład XII. 4,97 g chlorowodoru estru 4'-2-acetylloksykarbonyloetylo/fenylowego kwasu trans-4-aminometylocykloheksanokarboksylowego otrzymanego jak opisano w przykładzie II(a) rozpuszcza się w 100 ml wody i dodaje 6,0 ml 10% wodnego roztworu wodorotlenku sodu. Następnie mieszaninę miesza się w temperaturze 40°C w ciągu 3 godzin dla przeprowadzenia hydrolizy. Roztwór reakcyjny poddaje się obróbce jak opisano w przykładzie II(b), otrzymując 2,32 g estru CEP z wydajnością 60,9%. Produkt zidentyfikowano widmem NMR i IR.

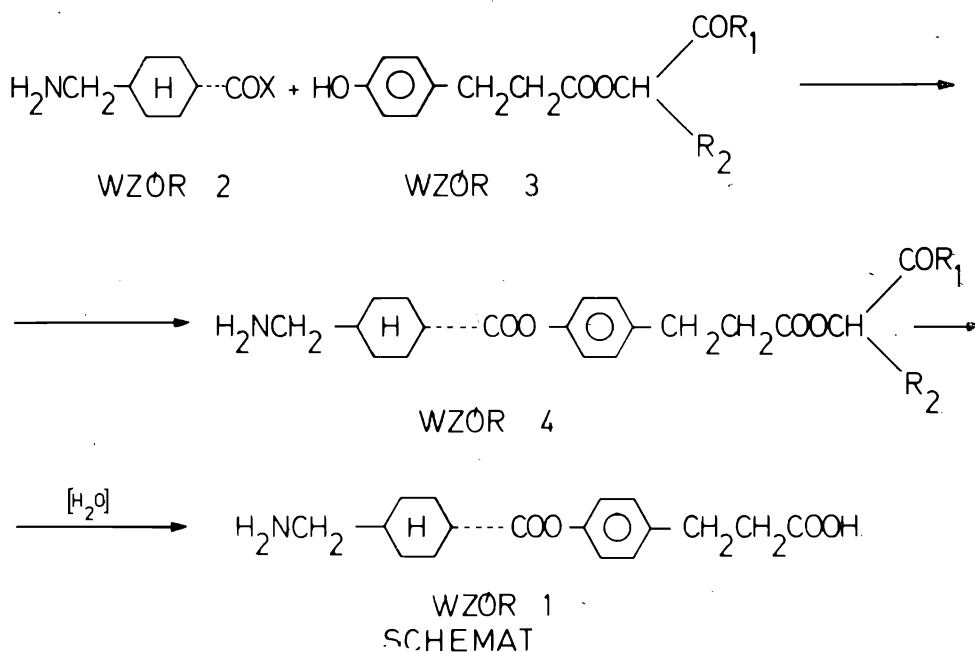
Przykład XIII. 4,97 g chlorowodoru estru 4'-2-acetylloksykarbonyloetylo/fenylowego kwasu trans-4-aminometylocykloheksanokarboksylowego otrzymanego jak opisano w przykładzie II(a) rozpuszcza się w 50 ml wody i dodaje 35 ml 2% wodnego roztworu węglanu sodu. Następnie, mieszaninę miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 43 godzin dla przeprowadzenia hydrolizy, po czym roztwór reakcyjny poddaje się obróbce w sposób jaki opisano w przykładzie II(b), otrzy-

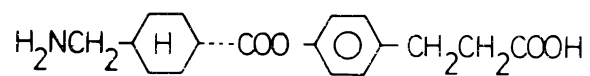
mując 3,14 g estru CEP z wydajnością 82,4%. Produkt zidentyfikowano widmem NMR i IR.

Przykład XIV. 4,97 g chlorowodoru estru 4'-/2-acetonyloksykarbonyloetylo/fenyłowego kwasu trans-4-aminometylocykloheksanokarboksyłowego otrzymanego jak opisano w przykładzie II(a) rozpuszcza się w 50 ml wody i dodaje 1,34 g trójetyloaminy. Następnie mieszaninę miesza się w temperaturze 40°C w ciągu 17 godzin dla przeprowadzenia hydrolizy. Po zakończeniu hydrolizy roztwór reakcyjny poddaje się obróbce w sposób jaki opisano w przykładzie II(b). Otrzymuje się 2,89 g estru CEP z wydajnością 75,9%. Produkt zidentyfikowano widmem NMR i IR.

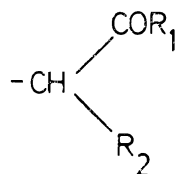
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania estru 4'-/2-karboksyetylo/fenyłowego kwasu trans-4-aminometylocykloheksanokarboksyłowego lub jego terapeutycznie użytecznych soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że poddaje się hydrolizie związek o wzorze 4, w którym R₁ oznacza grupę alkilową o 1—6 atomach węgla, podstawioną grupę alkilową o 1—6 atomach węgla w reszcie alkilowej, grupę aryłową, grupę alkoksyłową o 1—6 atomach węgla lub grupę aminową a R₂ oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—6 atomach węgla, grupę aryłową, grupę acylową, grupę alkoksykarbonyłową o 1—6 atomach węgla w reszcie alkoksyłowej lub grupę cyjanową albo jego sól addycyjną z kwasem.

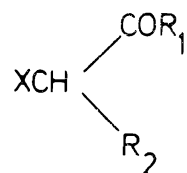




WZÓR 1



WZÓR 5



WZÓR 6