



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 0030/95

(51) Int.Cl.6

C 07 D 209/54

(22) Indleveringsdag: 11 jan 1995

(24) Løbedag: 31 aug 1989

(41) Alm. tilgængelig: 11 jan 1995

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 18 mar 1996

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stamansøgning nr.: 4306/89

(30) Prioritet: 01 sep 1988 CH 3272/88 12 apr 1989 CH 1382/89 12 apr 1989 CH 1383/89

(73) Patenthaver: *Lonza AG; Gampel/Wallis, CH

(72) Opfinder: Hans Peter *Mettler; CH, Gareth *Griffiths; CH, Lester *Mills; CH, Felix *Previdoli; CH

(74) Fuldmægtig: Budde, Schou & Co. A/S

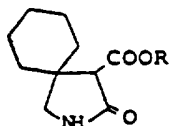
(54) Fremgangsmåde til fremstilling af 2-aza-4-(alkoxycarbonyl)spiro[4,5]decan-3-oner

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

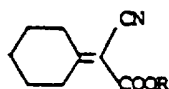
30 - 95

Fremgangsmåde til fremstilling af 2-aza-4-(alkoxy-carbonyl)spiro[4,5]decan-3-oner med formlen



(1)

hvor R betyder alkyl, fremstilles ved omsætning af et cyclohexylidencyanalkylat med formlen

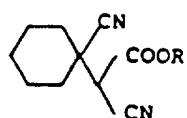


(4)

hvor R betyder en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, i et første trin enten med en støkiometrisk mængde alkalimetalcyanid i en alkohol eller med HCN i nærværelse af en katalytisk mængde alkalimetalcyanid til dannelse af den tilsvarende (1-cyanocyclohexyl)cyaneddikesyrealkylester med formlen

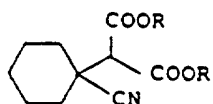
fortsættes

30-95



(5)

og omsætter denne i et andet trin i en alkohol med en syre til den tilsvarende (1-cyanocyclohexyl)malonsyredialkyl-ester med formlen



(3)

der i et tredje trin ved katalytisk hydrogenering omdannes til en 2-aza-4-(alkoxycarbonyl)spiro[4,5]decan-3-on.

Forbindelsen (1) opnås i godt udbytte på enkel måde.

Opfindelsen angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af 2-aza-4-(alkoxycarbonyl)spiro[4,5]-decan-3-oner med den almene formel



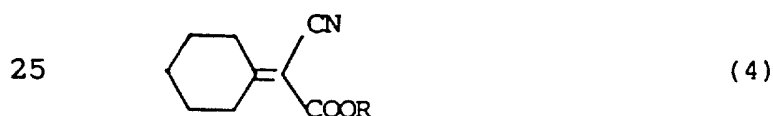
hvor R betyder en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer.

2-Aza-4-(alkoxycarbonyl)spiro[4,5]decan-3-onerne er hidtil ukendte og værdifulde udgangsprodukter til fremstillingen af anticonvulsivumet gabapentin (1-(aminomethyl)cyclohexaneddikesyre). Gabapentin samt dets fremstilling er beskrevet i Drugs of the Future, vol. 9, nr. 6, 1984 s. 418-419 samt i US-patentskrift nr. 4.024.175 og nr. 4.152.326. Den kendte fremgangsmåde forløber ud fra cyclohexanon over 7-8 trin og er forbundet med relativ store omkostninger.

Det er formålet med opfindelsen at tilvejebringe en særlig 3-trinsfremgangsmåde til fremstilling af de nye forbindelser (1), som er egnede til fremstilling af 1-(aminomethyl)cyclohexaneddikesyre på enkel måde ved hydrolyse.

20 Dette opnås ifølge opfindelsen med den i krav 1-4 anførte fremgangsmåde.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at man omsætter et alkylcyclohexylidencyanoacetat med formelen



hvor R har den ovenfor anførte betydning, i et første trin enten med en støkiometrisk mængde alkalimetalcyanid i en alkohol eller med HCN i nærværelse af en katalytisk mængde alkalimetalcyanid til dannelsen af den tilsvarende (1-cyanocyclohexyl)cyaneddikesyrealkylester med formlen



hvor R har den ovenfor anførte betydning, og omsætter denne i et andet trin i en alkohol ROH med en syre til den tilsvarende (1-cyanocyclohexyl)malonsyredialkylester med formlen



hvor R har den ovenfor angivne betydning, der i et tredje trin ved katalytisk hydrogenering omdannes til en 2-aza-4-(alkoxycarbonyl)spiro[4,5]decan-3-on med formlen (1).

Det ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen anvendte udgangsprodukt (4) kan fremstilles på enkel og kendt måde ved en Knoevenagel kondensationsreaktion ud fra cyclohexanon og cyaneddikesyrealkylester.

Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen omdannes alkylcyclohexylidencyanoacetatet (4) i et første trin enten med HCN i nærværelse af katalytiske mængder alkalimetalcyanid eller med en støkiometrisk mængde alkalimetalcyanid i alkohol til (1-cyanocyclohexyl)cyaneddikesyrealkylesteren (5).

HCN -mængden udgør 1-20 ækvivalenter, fortrinsvis 3-5 ækvivalenter, beregnet på udgangsproduktet (4).

Alkalimetalcyanidmængden udgør i dette tilfælde 0,1-50 mol%, fortrinsvis 10-20 mol%, beregnet på udgangsproduktet (4).

- 5 Som alkalimetalcyanid kan anvendes natrium- eller kaliumcyanid, fortrinsvis kaliumcyanid.

- Omsætningen kan gennemføres uden opløsningsmiddel eller med opløsningsmiddel. Som opløsningsmidler kan anvendes lave alkoholer, såsom methanol, ethanol, propanol eller
10 butanol eller alkohol/vandblandinger, estere med lave alkoholer i estergruppen, såsom ethylacetat, methylacetat eller propylacetat, eller ketoner, såsom acetone eller methylethylketon.

Omsætningen gennemføres fortrinsvis uden opløsningsmiddel.

- 15 Omsætningen i det første trin gennemføres ved en temperatur fra 20 til 150°C, fortrinsvis ved 90-120°C, idet omsætningen fortrinsvis gennemføres i en lukket beholder (autoklav) og under det tryk, som indstilles ved den pågældende reaktionstemperatur.
- 20 Når der ikke anvendes HCN, udgør alkalimetalcyanidmængden 1 ækvivalent, beregnet på udgangsproduktet (4).

Som alkohol kan anvendes lave alkoholer, såsom methanol, ethanol, propanol og butanol.

- Fortrinsvis gennemføres omsætningen i den alkohol, som
25 svarer til alkylestergruppen.

- Den i det første trin dannede (1-cyanocyclohexyl)cyaneddikesyrealkylester (5) omdannes i et andet trin, fortrinsvis i en lukket beholder, med 1-100 ækvivalenter syre fortrinsvis med 10-20 ækvivalenter, beregnet på mellemproduktet (5), ved en temperatur på fra -20 til 50°C og et
30

tryk på 1-10 bar, fortrinsvis ved en temperatur på 0-20°C og et tryk på 2-3 bar, til (1-cyanocyclohexyl)-malonsyredialkylesteren (3).

- 5 Som syrer kan anvendes mineralsyre, f.eks. saltsyre eller svovlsyre, samt organiske syrer, f.eks. myresyre eller eddikesyre. Der anvendes fortrinsvis saltsyre.

- Som opløsningsmidler kan anvendes den til alkylestergruppen svarende lave alkohol, enten alene eller i forbindelse med en ether, et carbonhydrid, f.eks. toluen eller hexan, eller et halogeneret carbonhydrid, f.eks. methylenchlorid.
- 10

Fortrinsvis gennemføres omsætningen til ethylesteren med ethanol.

- 15 Den i det andet trin dannede (1-cyanocyclohexyl)malonsyredialkylester (3) omdannes i et tredje trin ved katalytisk hydrogenering til den ønskede 2-aza-4-(alkoxy-carbonyl)-spiro[4,5]decan-3-on med formlen (1).

- Som katalysator kan anvendes Raney-nikkel, Raney-cobalt eller ædelmetalkatalysatorer, såsom platin, palladium, rhodium eller ruthenium, på et bærestof, som f.eks. kul. Katalysatormængden ligger ved den foretrukne anvendelse af Raney-nikkel hensigtsmæssigt på 1-50 vægt%, beregnet på udgangsproduktet (3).
- 20

- 25 Som opløsningsmidler kan anvendes lave alkoholer, såsom ethanol, eller andre polære opløsningsmidler, såsom estere eller ethere.

- Reaktionstemperaturen ligger ved 20-150°C, fortrinsvis ved 80-100°C. Det anvendte hydrogentryk ligger ved 1-100 bar, fortrinsvis ved 5-10 bar.
- 30

De fremstillede 2-aza-4-(alkoxycarbonyl)spiro[4,5]decan-3-oner kan på kendt måde ved hydrolyse med HCl eller svovlsyre ved temperaturer på fra ca. 50 til ca. 250°C omdannes til det tilsvarende gabapentinsalt. Når der anvendes HCl, f.eks. som 20% vandig opløsning, får man det tilsvarende gabapentin-hydrochlorid.

Opfindelsen belyses nærmere i de efterfølgende eksempler, hvor eksempel 1 angår fremstillingen af udgangsmaterialet (1), eksempel 2 belyser fremgangsmåden ifølge opfindelsen, eksempel 3 og 4 belyser alternative udførelser af fremgangsmådens første trin, og eksempel 5 belyser anvendelsen af en fremstillet forbindelse (1).

Eksempel 1

15 Ethyl-cyclohexylidencyanoacetat (4)

En opløsning af 58,9 g (0,6 mol) cyclohexanon, 3,8 g (0,5 mol) cyaneddikesyreethylester, 3,8 g (0,05 mol) ammoniumacetat og 6,0 g (0,1 mol) eddikesyre opvarmes til tilbagesvaling i 50 ml toluen. Derefter udskilles 16 g vandfase på en vandudskiller i løbet af 6 timer. Den organiske opløsning vaskes med 3 x 100 ml vand og destilleres i vacuum. Ved destillationen (111-115°C/0,3 mbar) fås 71,4 g produkt, hvilket svarer til et udbytte på 74%, beregnet på anvendt cyaneddikesyreethylester.

25

Eksempel 2

(1-Cyanocyclohexyl)cyaneddikesyreethylester (5)

En suspension af 33,0 g (0,5 mol) kaliumcyanid i 400 ml ethanol opvarmes til tilbagesvaling, hvorpå der tilsættes 103,3 g (0,5 mol) ethyl-cyclohexylidencyanoacetat. Efter en reaktionstid på 45 min. afkøles blandingen til 60°C., hvorpå den indstilles på en pH-værdi på ca. 5 ved tilled-

ning af HCl-gas (ca. 18 g. 0,5 mol). Det udskilte kaliumchlorid frafiltreres og vaskes med 200 ml ethanol.

5 Filtratet inddampes og remanensen omkrystalliseres fra ethanol, hvorved man får ialt 99,6 g produkt, hvilket svarer til et udbytte på 94%, beregnet på anvendt ethyl-cyclohexylidencyanoacetat.

(1-Cyanocyclohexyl)malonsyrediethylester (3)

En blanding af 2,50 g (11,3 mmol) (1-cyanocyclohexyl)cyan-
 10 eddikesyreethylester i 100 ml ethanol mættes i en auto-
 klave ved 0°C med ca. 11 g (0,3 mol) HCl-gas. Efter en
 reaktionstid på 16 timer ved 0°C/2bar inddampes blandin-
 gen i en rotationsfordamper, hvorpå der tilsættes 3 ml
 ethanol og 10 ml vand, hvorpå blandingen omrøres ved 0°C i
 15 4 timer. Ved filtrering fås 2,27 g produkt, hvilket svarer
 til et udbytte på 75%, beregnet på anvendt (1-cyanocyclo-
 hexyl)cyaneddikesyreethylester. Smp. 90-92°C.

¹H-NMR: (CDCl₃, 300 MHz) δ

1,30 (t, J = 7,2 Hz, 6 H)

20 1,15-2,23 (m, 10 H)

3,40 (s, 1 H)

4,20-4,35 (m, 4 H)

Elementæranalyse for C₁₄H₂₁NO₄ (267,3):

beregnet C 62,9 H 7,9 N 5,2

25 fundet C 62,9 H 7,9 N 5,5

2-Aza-4-(ethylcarbonyl)spiro[4,5]decan-3-on

(1-Cyanocyclohexyl)malonsyrediethylester hydrogeneres
 analogt med den i det følgende beskrevne hydrogenering af
 den tilsvarende methylester til dannelse af 2-aza-4-(eth-
 30 ylcarbonyl)spiro[4,5]decan-3-on.

Smp. 72-74°C

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 300 MHz) δ

1,29 (t, $J = 7,2$ Hz 3 H)

5 1,25-1,68 (m, 10 H)

3,06 (s, 1 H)

3,18 (dxd, $J_1 = 9,5$ Hz, $J_2 = 1,1$ Hz, 1 H)

3,34 (d, $J = 9,5$ Hz, 1 H)

4,21 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H)

10 6,92 (s, 1 H)

Elementæranalyse for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (225,3):

beregnet C 64,0 H 8,5 N 6,2

fundet C 63,6 H 8,6 N 6,4

På tilsvarende måde fremstilles først (1-cyanocyclohexyl)-

15 malonsyredimethylester med følgende data:

Smp. 74-75°C.

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 300 MHz) δ

1,0-2,3 (m, 10 H)

3,47 (s, 1 H)

20 3,81 (s, 6 H)

Elementæranalyse for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (239,3):

beregnet C 60,2% H 7,2% N 5,9%

fundet C 60,6% H 7,3% N 6,5%

og herudfra

25 2-Aza-4-(methoxycarbonyl)spiro[4,5]decan-3-on (1)

En opløsning af 7,50 g (29 mmol) (1-cyanocyclohexyl)-malonsyredimethylester i 150 ml ethanol hydrogeneres ved et hydrogentryk på 10 bar og 90°C over 3,00 g Raney-nikkel i 4,5 timer. Reaktionsblandingen filtreres, og filtratet
30 indampes og tørres. Til remanensen sættes 5 g varm toluen, der podes med nogle produktkrystaller, hvorpå blandingen henstår i 4 timer ved 4°C. De dannede krystaller

fracfiltreres, vaskes med toluen og tørres. Der fås 4,13 g produkt, hvilket svarer til et udbytte på 66%, beregnet på det anvendte malonat.

5 Smp. 73-75°C

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 300 MHz) δ

1,28-1,71 (m, 10 H)

3,10 (s, 1 H)

3,20 (d, $J=10\text{Hz}$, 1 H)

10 3,36 (d, $J=10\text{Hz}$, 1 H)

3,78 (s, 3 H)

6,89 (3, 1 H)

Elementæranalyse for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (211,3):

beregnet C 62,5% H 8,1% N 6,6%

15 fundet C 62,9% H 8,3% N 7,2%

Eksempel 3

(1-Cyanocyclohexyl)cyaneddikesyreethylester

19,71 g, 100 mmol, ethyl-cyclohexylidencyanoacetat sættes til en suspension af 1,33 g, 20 mmol, kaliumcyanid i 100 ml ethanol ved 50°C. Til blandingen sættes 23,1 ml, 84 mmol, hydrogencyanidsyre, således at pH-værdien holdes i intervallet 10,5-11,5. Efter 6 timers forløb ved 50°C syrenes blandingen med gasformig hydrogenchlorid (55 mmol). Det udfældede kaliumchlorid fracfiltreres og vaskes med 50 ml ethanol. Filtratet koncentrerer til 28 g og afkøles til 0°C. De dannede krystaller fracfiltreres, vaskes med ethanol og tørres. Der fås 18,10 g produkt, hvilket svarer til et udbytte på 82%, beregnet på anvendt cyanoacetat.

Eksempel 41-(Cyanocyclohexyl)cyaneddikesyreethylester

En opløsning af 0,5 g, 10 mmol, natriumcyanid i 3 ml vand
5 sættes ved 20-30°C til en opløsning af 2,0 g, 10 mmol,
ethyl-cyclohexylidencyanoacetat i 5 ml ethanol. Efter 1
times forløb konstateres det ved gaskromatografi på reak-
tionsblandingen (syret med eddikesyre), at produktet er
dannet (86 areal-% af (1-cyanocyclohexyl)cyclohexylidencyano-
10 ethylester, 5 areal-% af cyclohexylidencyanoacetat).

Eksempel 51-(Aminomethyl)cyclohexaneddikesyre-hydrochlorid

En opløsning af 1,53 g (7,2 mmol) 2-aza-4-(methoxycarb-
onyl)spiro[4,5]decan-3-on i 30 ml 20%'s saltsyre omrøres i
15 24 timer ved tilbagesvaling. Reaktionsopløsningen afkøles
og indampes, remanensen opløses i 30 ml vand, hvorpå der
indampes endnu engang og tørres. Den dannede olieagtige
væske opslættes i 20 ml acetone, og der omrøres i 5 min.
Derefter filtreres den dannede suspension, og remanensen
20 vaskes med acetone og tørres. Der fås 894 mg produkt med
et smeltepunkt på 114°C. Filtratet indampes, remanensen
opløses i 10 ml 20%'s saltsyre, og der opvarmes i 48 timer
ved tilbagesvaling. Reaktionsopløsningen afkøles, indam-
pes, opløses i 10 ml vand, hvorpå der atter indampes samt
25 tørres. Den dannede olieformige væske opslættes i 20 ml
acetone, og der omrøres i 5 min.. Derefter filtreres den
dannede suspension, remanensen vaskes med acetone og
tørres. Der opnås yderligere 326 mg produkt med et
smeltepunkt på 117°C.

30 Udbytte: 81%, beregnet på anvendt lactam (råprodukt).

Smp. 114-117°C.

Elementæranalyse for $C_9H_{18}NO_2Cl$ (207,7):

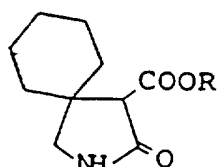
beregnet C 52,0% H 8,7% N 6,7%

5 fundet C 50,1% H 8,9% N 7,0%

vandindhold: 4,2%.

P A T E N T K R A V

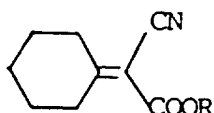
1. Fremgangsmåde til fremstilling af 2-aza-
4-(alkoxycarbonyl)spiro[4,5]decan-3-oner med den almene
5 formel



(1)

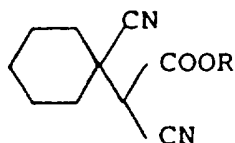
hvor R betyder en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer,
kendetegnet ved, at man omsætter et alkylcyclohexyliden-
cyanoacetat med formelen

10



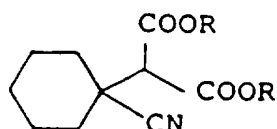
(4)

- hvor R har den ovenfor anførte betydning, i et første
trin enten med en støkiometrisk mængde alkalimetalcyanid i
en alkohol eller med HCN i nærværelse af en katalytisk
mængde alkalimetalcyanid til dannelselse af den tilsvarende
15 (1-cyanocyclohexyl)cyaneddikesyrealkylester med formelen



(5)

- hvor R har den ovenfor anførte betydning, og omsætter
denne i et andet trin i en alkohol ROH med en syre til
den tilsvarende (1-cyanocyclohexyl)malonsyredialkylester
20 med formelen



(3)

hvor R har den ovenfor angivne betydning, der i et tredje trin ved katalytisk hydrogenering omdannes til en 2-aza-4-(alkoxycarbonyl)spiro[4,5]decan-3-on med formlen (1).

- 5 2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendetegnet ved, at man gennemfører omsætningen i det første trin enten med en mængde på 1 ækvivalent alkalimetalcyanid, beregnet på udgangsproduktet med formlen (4), under opvarmning til tilbagesvaling i en alkohol, eller ved temperaturer på
- 10 20-150°C og under det ved reaktionstemperaturen indstillede tryk med HCN i en mængde på 1-20 ækvivalenter, beregnet på udgangsproduktet med formlen (4), og i nærværelse af alkalimetalcyanid i en mængde på 0,1-50 mol%, beregnet på udgangsproduktet med formlen (4).
- 15 3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 og 2, kendetegnet ved, at man gennemfører omsætningen i det andet trin ved temperaturer fra -20 til 50°C og under et tryk på 1-10 bar med 1-100 ækvivalenter syre, beregnet på mellemproduktet med formlen (5), i en alkohol.
- 20 4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, 2 og 3, kendetegnet ved, at man gennemfører den katalytiske hydrogenering i det tredje trin ved temperaturer på 20-150°C og et hydrogentryk på 1-100 bar.