



NORGE

(12) UTLEGNINGSSKRIFT

(19) NO

(11) 180301

(13) B

(51) Int Cl⁶ C 07 D 209/54

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	954932	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	05.12.95	(85) Videreføringsdag	25.08.89, US, 399056
(24) Løpedag	24.08.90	(30) Prioritet	10.08.90, US, 564623
(41) Alm. tilgj.	26.02.91		
(44) Utlegningsdato	16.12.96		
(62) Avdelt fra	903732		
(71) Søker	Warner-Lambert Co, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105, US		
(72) Oppfinner	Rex Allen Jennings, Holland, MI, US		
	Ronald Everett Seamans, Holland, MI, US		
	James Robert Zeller, Holland, MI, US		
	Don Richard Johnson, Pinckney, MI, US		
(74) Fullmektig	Johan H. Gørbitz, Bryn & Aarflot AS, 0104 OSLO		

(54) Benevnelse Fremgangsmåte for fremstilling av azaspiroalkanderivater

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel VI hvor n er et helt tall mellom ett og tre, ved at man:

Trinn (a)

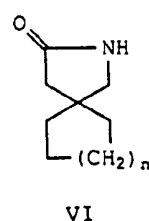
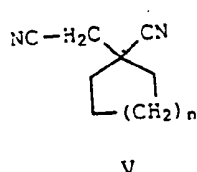
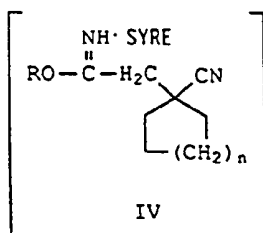
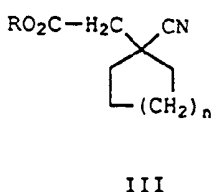
omsetter en forbindelse med formel V hvor n er som ovenfor definert, med en forbindelse med formel R-OH hvor R er alkyl med ett til seks karbonatomer, i et oppløsningsmiddel og en syre for å oppnå in situ, etter fjernelse av overskudd av syre, en forbindelse med formel IV hvor n og R er som ovenfor definert,

Trinn (b)

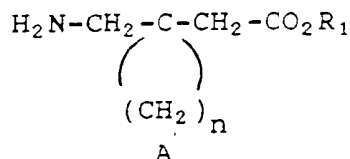
tilsetter vann og derefter justerer pH med en vandig base, tilsetter et ikke-vannblandbart oppløsningsmiddel og fjerner den vandige fase for å oppnå, etter fjernelse av det ikke-vannblandbare oppløsningsmiddel, en forbindelse med formel III hvor n og R er som ovenfor definert,

Trinn (c)

behandler en forbindelse med formel III med hydrogen i nærvær av en katalysator og et oppløsningsmiddel for å oppnå en forbindelse med formel VI.



US patentskrifter nr. 4.024.175 og 4.087.544 omtaler
cykliske aminosyrer med formel A

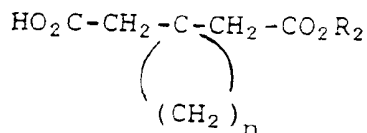


hvor R_1 er et hydrogenatom eller et lavere alkylradikal, og n er 4, 5 eller 6, samt de farmakologisk kompatible salter derav.

De i ovennevnte US patentskrifter beskrevne forbindelser er nyttige i behandlingen av visse cerebrale sykdommer, eksempelvis kan de anvendes ved terapi av visse former for epilepsi, svimmelhetsanfall, hypokinesi og kranielesjoner. Hertil kommer at de medfører bedring av cerebrale funksjoner og således er nyttige ved behandlingen av geriatiske pasienter. Særlig verdifull er 1-(aminoetyl)-cykloheksaneddiksyre (gabapentin).

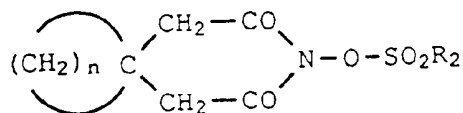
Gamma-aminosmørsyre (GABA) er en hemmende aminosyre som finnes i sentralnervesystemet (CNS) hos pattedyr. Det er beskrevet hvorledes dysfunksjon med GABA neurotransmisjon i CNS kan bidra til eller endog forårsake psykiatiske og neurologiske sykdommer så som epilepsi, schizofreni, Parkinsons sykdom, Huntingtons chorea og dyskinesi (Saletu, B. et al, International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology, 24, side 362 til 373 (1986)). Gabapentin ble betegnet som en GABA-analog som ville krysse blod-hjernebarrieren. Det ble konstatert at gabapentin hadde anti-konvulsiv og antispastisk aktivitet med ekstremt lav toksisitet hos mennesket.

De ovennevnte forbindelser med formel A inklusive gabapentin er fremstilt fra en forbindelse med formel



hvor R_2 er et alkylradikal inneholdende opptil åtte karbonatomer, og n er som ovenfor definert, ved hjelp av velkjente standardreaksjoner som for eksempel Hofmann-, Curtius- eller Lossen-omleiringer til aminoderivatene med formel A. Selv om disse reaksjoner tilveiebringer målforbindelsene, krever de et stort antall syntesetrinn og involverer i noen tilfeller potensielt eksplosive mellomprodukter.

US patentskrift nr. 4.152.326 beskriver cycliske sulfonyloksyimider med formel

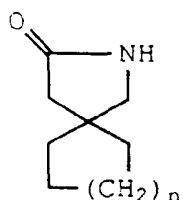


hvor R_2 er et mettet, rettkjedet eller forgrenet eller cyclisk lavere alifatisk radikal eller et usubstituert eller substituert arylradikal, og n er 4, 5 eller 6, hvilke kan omdannes til en forbindelse med formel A. På samme måte, i likhet med de foregående fremgangsmåter, krever denne fremgangsmåte et stort antall syntesetrinn for å oppnå en forbindelse med formel A. Endelig krever alle de foregående fremgangsmåter som det nest siste trinn, omdannelse av et mellomproduktsalt av målforbindelsen til en aminosyre med formel A.

Det er den foreliggende oppfinnelses formål å tilveiebringe en forbedret fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel VI

180301

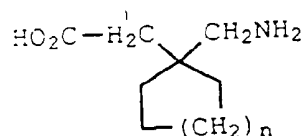
3



VI

hvor n er et helt tall mellom ett og tre.

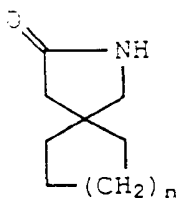
Forbindelsen med formel VI er et verdifullt mellomprodukt til fremstilling av en forbindelse med formel I



I

og farmasøytisk akseptable salter derav, hvor n er et helt tall mellom ett og tre.

Den foreliggende oppfinnelse angår således en forbedret fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel VI

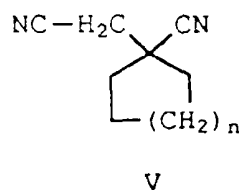


VI

hvor n er et helt tall mellom ett og tre, hvilken fremgangsmåte omfatter, at man:

Trinn (a)

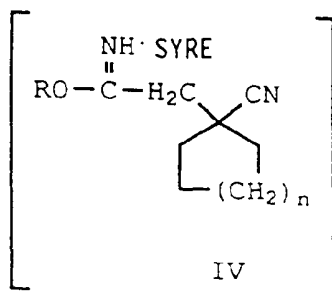
omsetter en forbindelse med formel V



hvor n er som ovenfor definert med en forbindelse med formel



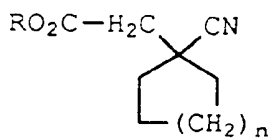
hvor R er alkyl med ett til seks karbonatomer, i et oppløsningsmiddel og en syre for å oppnå in situ, etter fjernelse av overskudd av syre, en forbindelse med formel IV



hvor n og R er som ovenfor definert,

Trinn (b)

tilsetter vann og derefter justerer pH med en vandig base, tilsetter et ikke-vannblandbart oppløsningsmiddel og fjerner den vandige fase for å oppnå, etter fjernelse av det ikke-vannblandbare oppløsningsmiddel, en forbindelse med formel III



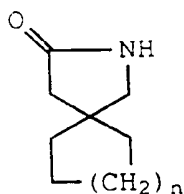
III

hvor n og R er som ovenfor definert,

Trinn (c)

behandler en forbindelse med formel III med hydrogen i nærvær av en katalysator og et oppløsningsmiddel for å oppnå en forbindelse med formel VI.

En forbindelse med formel VI



VI

hvor n er som ovenfor definert, kan hydrolyseres på konvensjonell måte for å oppnå et salt av en forbindelse med formel $\text{I}^{\text{--}}$, som kan omdannes til en forbindelse med formel I på konvensjonell måte, og om ønsket kan den resulterende forbindelse med formel I omdannes til et tilsvarende farmasøytisk akseptabelt salt på konvensjonell måte.

I den foreliggende oppfinnelse betyr uttrykket "alkyl" en rettkjedet eller forgrenet hydrokarbongruppe med ett til tolv karbonatomer og omfatter for eksempel metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tertiær-butyl, n-pentyl, n-heksyl, n-heptyl, n-oktyl, n-nonyl, n-decyl, undecyl, dodecyl og lignende.

"Alkalimetall" er et metall i gruppe IA i det periodiske system og omfatter for eksempel litium, natrium, kalium og

lignende.

"Jordalkalimetall" er et metall i gruppe IIA i det periodiske system og omfatter for eksempel kalsium, barium, strontium, magnesium og lignende.

"Faseoverføringsmiddel" betyr et oppløsningsmiddel som er gjensidig oppløselig i den vandige fase og i den organiske fase og omfatter for eksempel metanol, etanol, isopropanol, tetrahydrofuran, dioksan og lignende.

Forbindelsene med formel I er i stand til ytterligere å danne både farmasøytisk akseptable syreaddisjons- og/eller basesalter. Alle disse former ligger innenfor omfanget av den foreliggende oppfinnelse.

Farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter av forbindelsene med formel I omfatter salter avledet av ikke-toksiske uorganiske syrer, så som saltsyre, salpetersyre, fosforsyre, svovelsyre, bromhydrogensyre, jodhydrogensyre, fosforsyrling og lignende, såvel som saltene avledet av ikke-toksiske organiske syrer, så som alifatiske mono- og dikarboksylder, fenylsubstituerte alkansyrer, hydroksyalkansyrer, alkandisylder, aromatiske syrer, alifatiske og aromatiske sulfonsyrer etc. Slike salter omfatter således sulfat, pyrosulfat, bisulfat, sulfitt, bisulfitt, nitrat, fosfat, monohydrogenfosfat, dihydrogenfosfat, metafosfat, pyrofosfat, klorid, bromid, jodid, acetat, propionat, kaprylat, isobutytrat, oksalat, malonat, succinat, suberat, sebacat, fumarat, maleat, mandelat, benzoat, klorbenzoat, metylbenzoat, dinitrobenzoat, ftalat, benzensulfonat, toluensulfonat, fenylacetat, citrat, laktat, maleat, tartrat, metansulfonat og lignende. Likeledes omfattes salter av aminosyrer så som arginat og lignende og glukonat, galakturonat (se for eksempel Berge, S. M., et al, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, Bind 66, side 1-19 (1977)).

Syreaddisjonssaltene av ovennevnte baseforbindelser fremstilles ved å bringe den frie baseform i kontakt med en tilstrekkelig mengde av den ønskede syre for å oppnå saltet på konvensjonell måte. Den frie baseform kan regenereres ved å

bringe saltformen i kontakt med en base og isolere den frie base på konvensjonell måte. De frie baseformer avviker fra deres respektive saltformer i noen grad med hensyn til visse fysiske egenskaper så som oppløselighet i polare oppløsningsmidler, men bortsett fra dette er saltene ekvivalente med deres respektive frie baser, hva angår den foreliggende oppfinnelses formål.

Farmasøytisk akseptable baseaddisjonssalter dannes med metaller eller aminer så som alkali- og jordalkalimetaller eller organiske aminer. Eksempler på metaller som anvendes som kationer, er natrium, kalium, magnesium, kalsium og lignende. Eksempler på egnede aminer er N,N'-dibenzyletylendiamin, klorprokain, cholin, dietanolamin, etylendiamin, N-metylglukamin og prokain (se for eksempel Berge, S. M., et al, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 66, side 1-19 (1977)).

Baseaddisjonssaltene av ovennevnte syreforbindelser fremstilles ved å bringe den frie syreform i kontakt med en tilstrekkelig mengde av den ønskede base for fremstilling av saltet på konvensjonell måte. Den frie syreform kan regenereres ved å bringe saltet i kontakt med en syre og isolere den frie syre på konvensjonell måte. De frie syreformer avviker i noen grad fra deres respektive saltformer med hensyn til visse fysiske egenskaper så som oppløselighet i polare oppløsningsmidler, men bortsett fra dette er saltene ekvivalente med deres respektive frie syrer, hva angår den foreliggende oppfinnelses formål.

Visse av de omhandlede forbindelsene kan eksistere i usolvaterte former såvel som i solvaterte former, herunder hydrerte former. I almindelighet er de solvaterte former, herunder hydrerte former, ekvivalente med de usolvaterte former og ligger innenfor omfanget av den foreliggende oppfinnelse.

US patentansøking nr. 188819 beskriver gabapentin-monohydrat og en fremgangsmåte for fremstilling av gabapentin-monohydrat.

En foretrukket forbindelse med formel VI fremstilt ved

hjelp av den forbedrede fremgangsmåte ifølge den foreliggende oppfinnelse er:

2-azaspiro[4.5]dekan-3-on

Som beskrevet ovenfor er forbindelsene med formel I nyttige til behandling av visse former for epilepsi, svimmelhetsanfall, hypokinesi og kranielesjoner.

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen og den videre omdannelse av en forbindelse VI til en forbindelse I er vist i nedenstående skjema.

Således behandles en forbindelse med formel V, hvor n er et helt tall mellom ett og tre, med ca. én ekvivalent av en forbindelse med formel

R-OH

hvor R er alkyl med ett til seks karbonatomer, i ca. én til fem dager i et oppløsningmiddel, så som for eksempel toluen, etylacetat, metylenklorid, etanol, metanol og lignende, og ca. én til tre ekvivalenter av en uorganisk eller organisk syre, som for eksempel saltsyre, bromhydrogensyre, svovelsyre, metansulfonsyre, trifluoreddiksyre og lignende ved et trykk på ca. 2 mm til ca. 50 pund pr. kvadrattomme (psig) og ved ca. 20°C til ca. 55°C for å oppnå, etter fjernelse av overskudd av syre, en forbindelse med formel IV, hvor n og R er som ovenfor definert, hvilken ikke isoleres. Reaksjonen utføres fortrinnsvis ved tilsetning av ca. to ekvivalenter vannfri hydrogenklorid ved et trykk på ca. 3 mm til ca. 10 mm Hg og ca. 10°C til en lufttom kolbe inneholdende dinitril med formel V i toluen inneholdende ca. 2 ekvivalenter etanol eller metanol, omrøring i to dager og fjernelse av overskudd av syre ved destillasjon.

Vann tilsettes, og pH justeres til ca. 4 til 4,5 ved hjelp av en vandig base som for eksempel et vandig alkali- eller jordalkalimetallhydroksyd eller -karbonat, for eksempel natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd, kalsiumhydroksyd, natriumkarbonat, kaliumkarbonat, kalsiumkarbonat og lignende. Blandingen omrøres i ca. én til 36 timer ved ca. 0°C til ca.

50°C, og et ikke-vannblandbart oppløsningsmiddel som for eksempel toluen, etylacetat, metylklorid, heksan, heptan, oktan, isooktan, tertiær-butylmetyleter og lignende tilsettes for å oppnå, etter fjernelse av den vandige fase, en forbindelse med formel III, hvor n og R er som ovenfor definert. Reaksjonen utføres fortrinnsvis ved justering av pH med vandig natriumhydroksyd, omrøring i ca. 24 timer og tilsetning av toluen.

En forbindelse med formel III isoleres og behandles med hydrogen i nærvær av en katalysator som for eksempel rhodium-på-karbon inneholdende palladium, rhodium-på-karbon inneholdende platina, rhodium-på-kalsiumkarbonat inneholdende palladium, rhodium-på-aluminiumoksyd inneholdende palladium, palladium-på-karbon, palladium-på-karbon i nærvær av en mineralsk syre som for eksempel saltsyre, svovelsyre, fosforsyre og lignende, Raney-nikkel, Raney-nikkel og en base som for eksempel et alkalimetallhydroksyd, ammoniumhydroksyd og lignende, Raney-kobolt, metallhydrider som for eksempel litiumaluminiumhydrid, rhodiumhydridkompleks, rutheniumhydridkompleks, boranmetylsulfidkompleks og lignende og metaller som for eksempel jern, kobolt, nikkel, rhodium og lignende i et oppløsningsmiddel som for eksempel metanol, etanol og lignende ved ca. -20°C til ca. 50°C for å oppnå en forbindelse med formel I, hvor n er som ovenfor definert. Reaksjonen utføres fortrinnsvis med 0,5% til 10% rhodium-på-karbon inneholdende 1% til 10% palladium i metanol ved ca. romtemperatur.

En forbindelse med formel VI omdannes til et salt av en forbindelse med formel I ved hjelp av konvensjonell syre- eller basehydrolyse som for eksempel syrehydrolyse med saltsyre, svovelsyre og lignende eller basehydrolyse med natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd og lignende, og omdannes derefter til en forbindelse med formel I ved hjelp av konvensjonelle fremgangsmåter som for eksempel ionebytterteknikker.

En forbindelse med formel V kan fremstilles ved den av Schafer, H., Liebigs Annalen der Chemie, 688, side 113 til 121

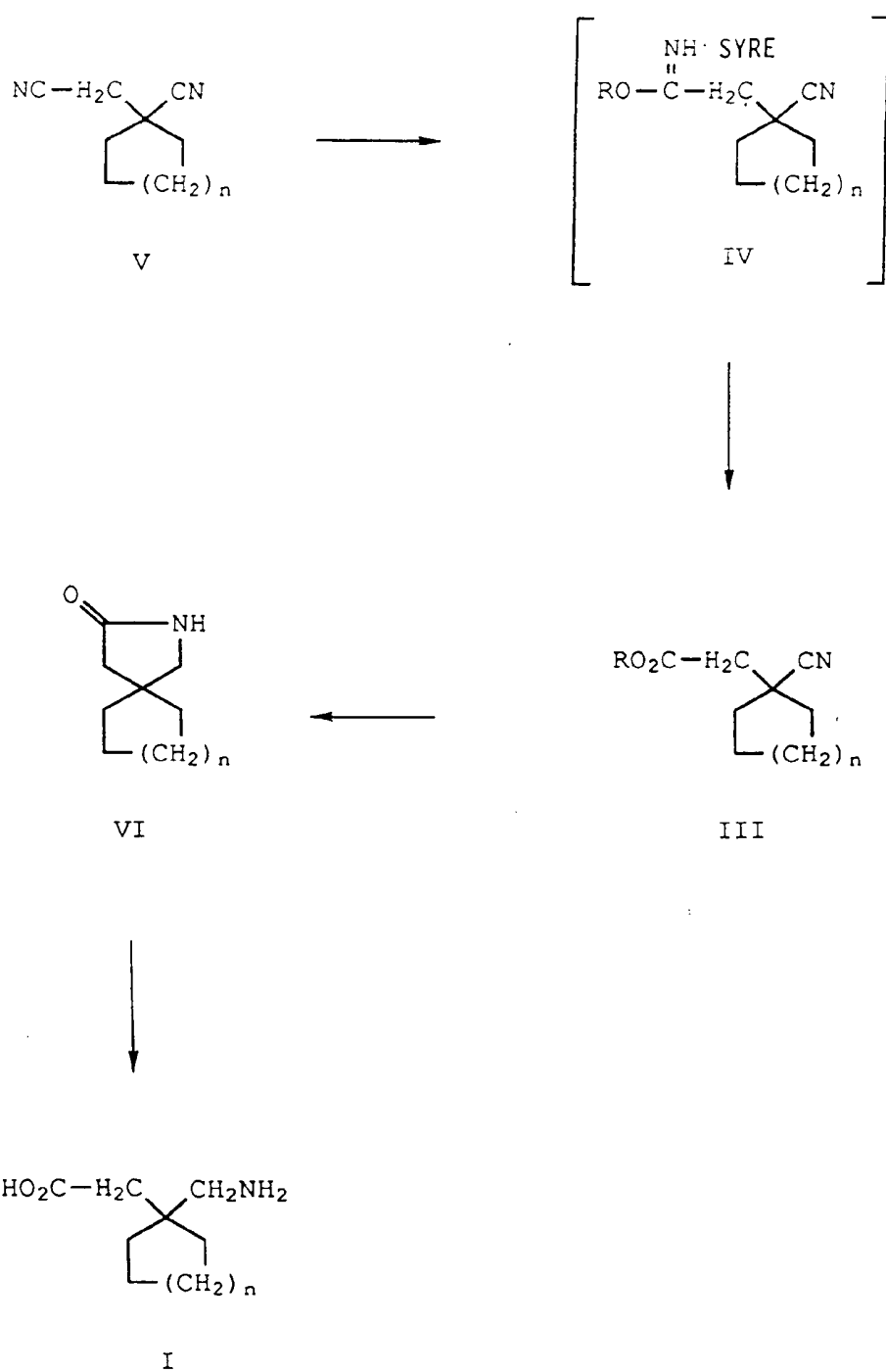
(1965) beskrevne metodikk.

Det følgende ikke-begrensede eksempel belyser oppfinnelsen.

180301

11

Skjema



EKSEMPEL 11-(Aminometyl)-cykloheksaneddiksyre

FREMGANGSMÅTE A

Trinn A: Fremstilling av 1-cyanocykloheksaneddiksyre

En 2 l kolbe påfylles 242 g (1,63 mol) 1-cyanocykloheksan-acetonitril, 150 g etanol og 536 ml toluen. Kolben avkjøles til 10°C og gjøres lufttom. Vannfri hydrogenklorid (159 g, 4,35 mol) settes til den lufttomme kolbe, hvilket får trykket til å stige til omgivelsenes trykk. Blandingen holdes kald i tre dager, hvorefter ytterligere 40 g hydrogenkloridgass tilsettes. Blandingen omrøres kald i ytterligere fire dager, hvorefter oppløsningsmiddel og overskudd av hydrogenklorid fjernes ved destillasjon under vakuum, idet kolben holdes under 25°C. Blandingen avkjøles i isbad, og 1500 ml vann tilsettes over en 30 minutters periode. Vandig natriumhydroksyd tilsettes for å heve pH til 4 til 4,5. Denne blanding omrøres i 24 timer, og derefter tilsettes 300 ml toluen. Den vandige fase fjernes, og 100 ml metanol og 600 ml 3M natriumhydroksyd tilsettes til toluenfasen. Blandingen oppvarmes til 40°C og omrøres i fire timer. Toluenfasen fjernes, og den vandige fase avkjøles til 0°C til 5°C, derefter justeres den vandige fases pH til 3 med konsentrert saltsyre under omrøring ved 0 til 5°C og filtreres. Filterkaken tørres for å oppnå 212,5 g (78% teoretisk) hvit krystallinsk 1-cyanocykloheksaneddiksyre, smp. 102-103°C.

Trinn B: Fremstilling av 1-(aminometyl)-cykloheksaneddiksyre

Et gram 10% rhodium på karbon, inneholdende 1% palladium, (Pearlman, W. M., Tetrahedron Letters, side 1663-1664 (1967)) oppslemmes i 30 ml metanol og reduseres under hydrogen i et Parr-rysteapparat. 1-Cyanocykloheksaneddiksyre (16,7 g, 0,1 mol) oppløses i 40 ml metanol og kombineres med den reduserte katalysator. Blandingen anbringes under 50 pund pr.

kvadrattomme (psig) hydrogen og rystes i to timer ved romtemperatur. Katalysatoren fjernes ved filtrering, og filtratet kondenseres til et volum på 25 ml ved vakuumdestillasjon. Isopropanol, 100 ml, tilsettes, og ytterligere 25 til 50 ml av oppløsningsmidlet fjernes ved vakuumdestillasjon. Den resulterende oppslemning avkjøles ved 0 til 5°C i 24 timer og filtreres og tørres for å oppnå 13,65 g (79% teoretisk) 1-(aminometyl)-cykloheksaneddiksyre, smp. 162-163°C.

FREMGANGSMÅTE B

Til en 500 ml Parr-bombe settes 23,5 g (0,1 mol) 1-cyanocykloheksaneddiksyre, 28% vannfuktet, 16 g 50% vannfuktet Raney-nikkel #30 og en avkjølt (20°C) metylalkohol- (160 ml) og 50% vandig natriumhydroksyd- ((8,8 g, 0,11 mol) oppløsning. Reaksjonsblandingen omrøres ved 22°C til 25°C i 21 timer ved 180 pund pr. kvadrattomme (psig) hydrogen. Etter 21 timer luftes hydrogenet, og den reduserte blanding skylles med nitrogen.

Reaksjonsblandingen trykkfiltreres over celite, vaskes med metylalkohol (100 ml) og strippes til et volum på 50 ml ved 35°C på rotasjonsinndamperen. Isopropylalkohol (100 ml) tilsettes, etterfulgt av dråpevis tilsetning av 6,6 g (0,11 mol) eddiksyre. Produktoppløsningen strippes på rotasjonsinndamperen til et volum på 50 ml. Tetrahydrofuran (125 ml) settes til den konsentrerte produktoppløsning, oppløsningen avkjøles i isbad, sugefiltreres og vaskes under anvendelse av 50 ml tetrahydrofuran. Den rå produktkake tørres under vakuum ved 45°C i 16 timer.

Det rå produkt omkrystalliseres fra metylalkohol, demineralisert vann og isopropylalkohol for å oppnå 10,3 g 1-(aminometyl)-cykloheksaneddiksyre som et krystallinsk, hvitt faststoff. Høytrykksvæskeskromatografi (HPLC) resultatene viser ingen organiske urenheter iaktatt med 97,2% vekt/vekt (w/w) renhet.

FREMGANGSMÅTE C**Trinn A: Fremstilling av etyl-1-cyanocykloheksanacetat**

En 1 l trykk-kolbe påfylles 148 g (1 mol) 1-cyanocykloheksanacetonitril, 206 ml etanol og 100 ml toluen. Blandingen avkjøles til 5°C og gjøres lufttom. Vannfri hydrogenklorid (148 g, 4,05 mol) settes til den lufttomme kolbe, hvilket forårsaker trykkstigning til 10 pund pr. kvadrattomme (psig), samtidig med at man lar temperaturen stige til 35°C. Denne temperatur holdes i 7 timer, i løpet av hvilken periode ytterligere hydrogenklorid (25 g, 0,68 mol) tilsettes for å opprettholde et trykk på 5 pund pr. kvadrattomme (psig). Ved slutten av 7 timers perioden fjernes overskudd av hydrogenklorid og etanol ved vakuumdestillasjon, idet blandingen holdes under 25°C. Til den resulterende oppslemning settes 200 ml toluen som derefter fjernes ved vakuumdestillasjon. Denne fremgangsmåte gjentas to ganger mer med 150 ml toluen. Etter den siste destillasjon tilsettes 150 ml toluen og 500 ml isvann, og pH justeres til fire med vandig natriumhydroksydoppløsning. Etter omrøring i 18 timer filtreres blandingen, filtratfasene separeres, den vandige fase vaskes med 100 ml toluen, og derefter vaskes de kombinerte toluenfaser med 100 ml 1 N vandig natriumhydroksydoppløsning etterfulgt av to ganger vask med vann på 50 ml hver. Toluenuoppløsningen tørres derefter ved azeotrop destillasjon, hvilket etterfølges av vakuumdestillasjon til fjernelse av toluenen. Den gjenværende gule olje (166 g) er 91% etyl-1-cyanocykloheksanacetat. Ytterligere rensning oppnås ved vakuumdestillasjon, idet destillatet oppsamles ved kp. 85° til 95°C ved 0,2 til 0,3 mm Hg.

Trinn B: Fremstilling av 1-cyanocykloheksaneddiksyre

En egnet reaktor påfylles 120 ml vann, 32 kg 50% vandig natriumhydroksydoppløsning, 21 l metanol og 70 kg etyl-1-cyanocykloheksanacetat. Blandingen omrøres ved 50°C i 1 time, hvorefter 40 til 60 l av oppløsningsmidlet fjernes ved vakuumdestillasjon, samtidig med at temperaturen holdes under 50°C.

Efter avkjøling til 20° til 25°C filtreres reaksjonsblandingen gjennom et 0,45 mikron Pall-filter. Den filtrerte oppløsning fortynnes derefter med 70 l vann og ekstraheres med 20 l metylenklorid, etterfulgt av en andre ekstraksjon med 15 l metylenklorid. Den vandige oppløsning påfylles med 37% saltsyreoppløsning til en pH på 8. Det kreves 6 til 8 kg 37% saltsyreoppløsning. Oppløsningen ekstraheres derefter to ganger med hver 20 l metylenklorid. Etter den siste ekstraksjon omrøres den vandige oppløsning under fullt vakuum ved 20° til 30°C i minimum 30 minutter, avkjøles derefter til 3° til 10°C. Under opprettholdelse av denne temperatur påfylles 37% saltsyreoppløsning til en pH på 3. Det kreves ca. 32 til 36 kg 37% saltsyreoppløsning. Etter at tilsetningen er fullført, omrøres produktoppslemningen ved 3° til 10°C i 30 minutter. Produktet oppsamles derefter i en sentrifuge og vaskes med 300 til 400 l vann som er forut-avkjølt til 5°C eller lavere. Produktet slynges så tørt som mulig i sentrifugen og fjernes derefter fra sentrifugen og oppbevares som en våt kake i et kaldt rom ved 5°C eller lavere. Etter vakuumbtørring ved 40° i 24 timer oppnås 1-cyanocykloheksaneddiksyre, smp. 103°-105°C.

Trinn C: Fremstilling av 1-(aminometyl)-cykloheksaneddiksyre

Under anvendelse av fremgangsmåte B omdannes 1-cyanocykloheksaneddiksyre til 1-(aminometyl)-cykloheksaneddiksyre.

FREMGANGSMÅTE D

Trinn A: Fremstilling av natrium-1-cyanocykloheksanacetat

Til en 250 ml kolbe under nitrogen settes 7,1 g (0,13 mol) natriummetoksyd etterfulgt av 20 ml metylalkohol og 270 ml tetrahydrofuran. Oppløsningen sugfiltreres over celite og vaskes under anvendelse av 10 ml tetrahydrofuran. Filtratene kombineres og overføres til en skilletrakt på en 500 ml kolbe inneholdende 20 g 1-cyanocykloheksaneddiksyre og 100 ml

tetrahydrofuran. Natriummetoksydoppløsningen tilsettes over 3 minutter til den sistnevnte oppløsning. Det utfelte produkt avkjøles i isbad, sugefiltreres og vaskes under anvendelse av 20 ml tetrahydrofuran. Filterkaken tørres i vakuumovn ved 50°C i 16 timer for å oppnå 21,9 g natrium-1-cyanocykloheksanacetat som et off-white, krystallinsk faststoff, smp. 206°-209°C.

Trinn B: Fremstilling av 1-(aminometyl)-cykloheksaneddiksyre

Under anvendelse av fremgangsmåte B omdannes natrium-1-cyanocykloheksanacetat til 1-(aminometyl)-cykloheksaneddiksyre.

FREMGANGSMÅTE E

Trinn A: Fremstilling av kalium-1-cyanocykloheksanacetat

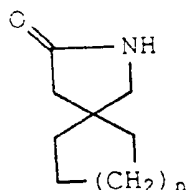
Til en 250 ml kolbe under nitrogen settes 14,8 g (0,13 mol) kaliumtertiærbutoksyd etterfulgt av 74 ml tetrahydrofuran. Oppløsningen omrøres i 10 minutter, sugefiltreres og vaskes under anvendelse av 50 ml tetrahydrofuran. Filtratene samles og overføres til en skilletrakt på en separat 250 ml kolbe inneholdende 20 g (0,12 mol) tørret 1-cyanocykloheksaneddiksyre og 100 ml tetrahydrofuran. Kaliumtertiærbutoksydoppløsningen tilsettes dråpevis over 5 minutter til den sistnevnte oppløsning. Bunnfallet avkjøles i isbad, sugefiltreres og vaskes med 25 ml kald tetrahydrofuran. Filterkaken tørres i vakuumovn ved 50°C i 16 timer for å oppnå 24,8 g kalium-1-cyanocykloheksanacetat som et hvitt, krystallinsk faststoff, smp. 196-199°C.

Trinn B: Fremstilling av 1-(aminometyl)-cykloheksaneddiksyre

Under anvendelse av fremgangsmåte B omdannes kalium-1-cyanocykloheksanacetat til 1-(aminometyl)-cykloheksaneddiksyre.

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel VI

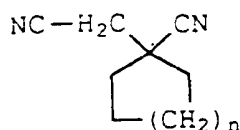


(VI)

hvor n er et helt tall mellom ett og tre,
k a r a k t e r i s e t v e d at man:

Trinn (a)

omsetter en forbindelse med formel V

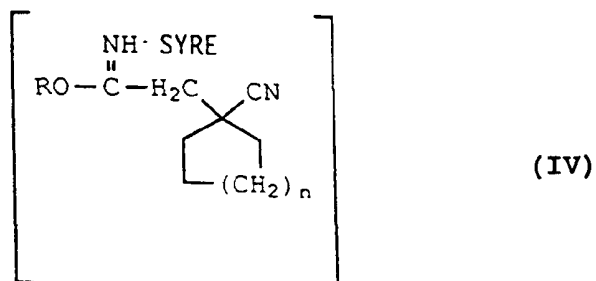


(V)

hvor n er som ovenfor definert, med en forbindelse med formel



hvor R er alkyl med ett til seks karbonatomer, i et
oppløsningsmiddel og en syre for å oppnå in situ, efter
fjernelse av overskudd av syre, en forbindelse med formel IV

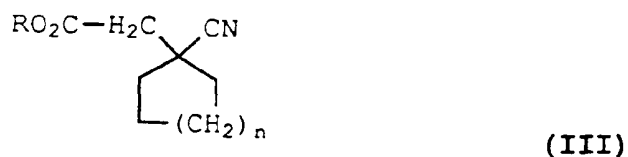


(IV)

hvor n og R er som ovenfor definert,

Trinn (b)

tilsetter vann og derefter justerer pH med en vandig base, tilsetter et ikke-vannblandbart oppløsningsmiddel og fjerner den vandige fase for å oppnå, etter fjernelse av det ikke-vannblandbare oppløsningsmiddel, en forbindelse med formel III



hvor n og R er som ovenfor definert,

Trinn (c)

behandler en forbindelse med formel III med hydrogen i nærvær av en katalysator og et oppløsningsmiddel for å oppnå en forbindelse med formel VI.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at pH i trinn (b) justeres
til 4 til 4,5.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det fremstilles 2-aza-
spiro[4.5]dekan-3-on.