

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLUVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2001-2070**
(22) Přihlášeno: **23.12.1999**
(30) Právo přednosti: **29.12.1998 HU 9803034**
(40) Zveřejněno: **12.09.2001**
(Věstník č. 9/2001)
(47) Uděleno: **18.06.2010**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **28.07.2010**
(Věstník č. 30/2010)
(86) PCT číslo: **PCT/HU1999/000102**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2000/039074**

(11) Číslo dokumentu:

301 922

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07C 227/04 (2006.01)

C07C 229/28 (2006.01)

C07C 205/51 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

EP 414 274 A; DE 2 460 891 A.

Justin S. Bryans a kol.: Investigation into the preferred conformation of gabapentin Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. Volume 7, Issue 19, 7 October 1997, Pages 2481-2484.

(73) Majitel patentu:

RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT.,
Budapest, HU

(72) Původce:

Gizur Tibor, Budapest, HU
Lengyel Zoltánné, Budapest, HU
Szalai Krisztina, Budapest, HU

(74) Zástupce:

JUDr. Ing. Michal Guttmann, Nad Štolou 12, Praha 7,
17000

(54) Název vynálezu:

Způsob přípravy kyseliny 1-
(aminomethyl)cyklohexyloctové a meziprodukt
při její přípravě

(57) Anotace:

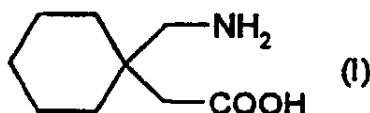
Je popsán nový způsob přípravy kyseliny 1-(aminomethyl)cyklohexyloctové vzorce I, tj. gabapentinu přes nový meziprodukt, kterým je derivát kyseliny 1-(nitromethyl)cyklohexyloctové obecného vzorce II, kde R znamená vodík, benzylovou skupinu, difenylmethylovou skupinu nebo jejich deriváty substituované na aromatickém kruhu C₁-C₄alkylovou nebo C₁-C₄alkoxy skupinou.



CZ 301922 B6

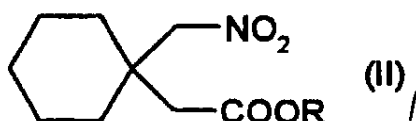
Způsob přípravy kyseliny 1-(aminomethyl)cyklohexyloctové a meziprodukt při její přípravě5 **Oblast techniky**

Vynález zahrnuje nový způsob přípravy kyseliny 1-(aminomethyl)cyklohexyloctové vzorce I



10

přes nový meziprodukt, derivát kyseliny 1-(nitromethyl)cyklohexyloctové obecného vzorce II



15

kde R znamená vodík, benzylovou skupinu, difenylmethylovou skupinu nebo jejich deriváty substituované na aromatickém kruhu C₁-C₄alkylovou nebo C₁-C₄alkoxy skupinou.

Dosavadní stav techniky

20

Kyselina 1-(aminomethyl)cyklohexyloctová vzorce I má synonymum gabapentin a používá se jako účinná složka léčiv majících antagonistické účinky vůči GABA. V literatuře je popsáno několik způsobů syntézy výše uvedené sloučeniny.

25

V nejobvyklejších provedeních se meziprodukt hydrolyzuje kyselinou a vzniklá hydrochloridová sůl gabapentinu se převede pomocí iontoměniče na gabapentin. Tento způsob je popsán v německém patentu DE 2 460 891, kde podle uvedeného způsobu se anhydrid kyseliny 1,1-cyklohexyldioctové převede na hydroxamovou kyselinu a ta se transformuje Lossenovou degradací na hydrochloridovou sůl produktu. V patentu US 4 024 175 je popsán způsob s použitím stejné výchozí složky, tj. anhydridu kyseliny 1,1-cyklohexyldioctové. Uvedený anhydrid se nejprve převede na monomethylester, který se dále zpracuje na azid monokyseliny. Hydrochlorid gabapentinu se připraví Curtiovým odbouráním.

30

35

Podobně se připraví hydrochlorid gabapentinu způsobem popsáným v evropském patentu EP 414 274. Způsobem podle uvedeného vynálezu se alkylester kyseliny 1-(nitromethyl)octové převede katalytickou hydrogenací na derivát 2-aza-spiro[4,5]dekan-3-onu. Z tohoto laktamového derivátu se získá hydrochlorid gabapentinu jeho zahříváním při teplotě zpětného toku s kyselinou chlorovodíkovou a gabapentin se pak separuje použitím iontoměničové pryskyřice.

40

Výše uvedené způsoby mají následující nevýhody. Gabapentin se připraví ve formě hydrochloridové soli a volný gabapentin lze izolovat pouze pracným a drahým způsobem s použitím výměny iontů. Také zabránění nežádoucí tvorby laktamu vedlejší reakcí vyžaduje pracné a nákladné způsoby. Další nevýhody výše uvedených způsobů spočívají v použití nebezpečných chemických prostředků, například kyanidu draselného, azidu sodného a nákladného tlakového zařízení.

45

Způsob popsáný v evropském patentu EP 414 275 se vyhýbá tvorbě laktamu a přípravě hydrochloridu gabapentinu, a tím rovněž použití nákladného způsobu s výměnou iontů. Podle uvedeného způsobu se deriváty kyan-cyklohexan-maleinové kyseliny hydrolyzují pomocí báze, pak se

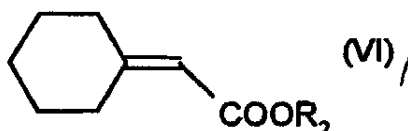
provede dekarboxylace a nakonec se nitril katalyticky hydrogenuje. Na druhé straně v uvedeném patentovém spise není popsána syntéza derivátů kyan–cyklohexan–maleinové kyseliny, což je vícestupňový, zdoluhavý proces. Důležité je uvést, že syntéza esteru kyseliny maleinové je při použití cyklohexanonu jako výchozí složky čtyřstupňový způsob, takže syntéza gabapentinu tak zahrnuje celkem sedm stupňů. V uvedeném spise také není, na rozdíl od ostatních patentových spisů týkajících se syntézy gabapentinu, například EP 414 274, popsána čistota získaného gabapentinu.

Cílem vynálezu je vypracovat ekonomický, průmyslově využitelný způsob syntézy gabapentinu, který by eliminoval nevýhody výše uvedených způsobů a umožňoval jednoduchou přípravu velmi čistého konečného produktu vzorce I zahrnující menší počet stupňů a vysoký výtěžek.

Podstata vynálezu

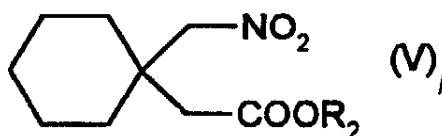
Příprava gabapentinu a jeho farmaceuticky přijatelných solí způsobem podle vynálezu se provede následujícím způsobem:

a) transformací alkylesteru cyklohexylidenoctové kyseliny obecného vzorce VI



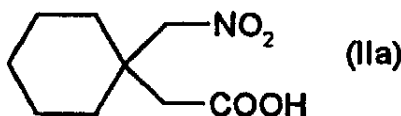
kde R_2 znamená C_1 – C_4 alkylovou skupinu,

na alkylester kyseliny 1–(nitromethyl)cyklohexyl–octové obecného vzorce V



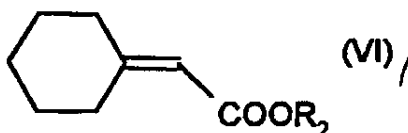
kde R_2 má výše uvedený význam,

nitromethanem v přítomnosti báze, dále hydrolyzou vodným methanolickým roztokem hydroxidu draselného, hydrogenací získané 1–(nitromethyl)cyklohexyloctové kyseliny vzorce IIa



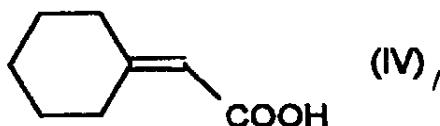
v přítomnosti katalyzátoru a případně transformací připravené sloučeniny na její farmaceuticky přijatelnou sůl, nebo

b) hydrolyzou alkylesteru cyklohexylidenoctové kyseliny obecného vzorce VI



kde R_2 znamená C_1 – C_4 alkylovou skupinu,

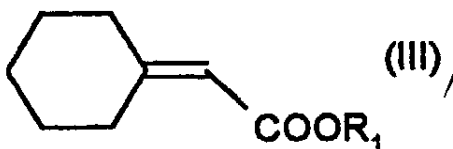
5 vodným methanolickým roztokem hydroxidu draselného, kterou se získá kyselina cyklohexyldenocetová vzorce IV



10 reakci kyseliny vzorce IV s reakčním činidlem obecného vzorce R_1 –X,

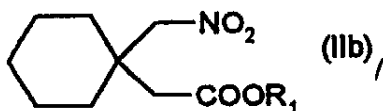
kde R_1 znamená benzylovou skupinu, difenylmethylovou skupinu nebo jejich deriváty substituované na aromatickém kruhu C_1 – C_4 alkylovou nebo C_1 – C_4 alkoxy skupinou a X znamená atom halogenu,

15 kterou se získá jako meziprodukt derivát kyseliny cyklohexyldenocetové obecného vzorce III



20 kde R_1 má výše uvedený význam,

transformací tohoto meziproduktu na derivát kyseliny 1-(nitromethyl)cyclohexyloctové obecného vzorce IIb



25 kde R_1 má výše uvedený význam,

a hydrogenací získaného produktu v rozpouštědle v přítomnosti katalyzátoru a případně transformací získané sloučeniny na farmaceuticky přijatelnou sůl.

30 Vynález je založený na zjištění, že redukcí nových sloučenin obecného vzorce II při atmosférickém tlaku se přímo připraví čistý požadovaný konečný produkt.

35 Překvapivě bylo zjištěno, že při použití sloučenin obecného vzorce II jako výchozích složek v redukčním stupni nevzniká laktamová sloučenina, ale přímo se získá velmi čistý gabapentin. Podle zkušeností z dosavadních postupů se tento proces nedal předvídat, protože z literatury je u tohoto typu sloučenin známá možnost tvorby laktamu (například EP 414 274).

40 Uvedený alkylester kyseliny cyklohexyldenocetové obecného vzorce VI, použitý jako výchozí složka, se připraví známým způsobem, popsáným v literatuře, reakcí cyklohexanonu a příslušného esteru kyseliny diethylfosfonoctové.

V konečném hydrogenačním stupni je možné použít všechny katalyzátory obecně používané v hydrogenačních reakcích, jako katalyzátory na bázi vzácných kovů, například rhodia nebo

palladia, Raney–niklu nebo kobaltových katalyzátorů, v daném případě na nosiči, například na uhlíku, výhodně palladia na aktivním uhlí, a ještě výhodněji v množství 10 % sloučeniny určené k redukci.

- 5 Hydrogenace se provede v inertním organickém rozpouštědle, výhodně v C₁–C₄alkoholu, ještě výhodněji v methanolu, při teplotě 10 až 50 °C, při tlaku 1 až 20 kPa, výhodně při teplotě místnosti a při atmosférickém tlaku.

- 10 Michaelova adiční reakce esteru kyseliny cyklohexylidenoctové s nitromethanem se provede v přítomnosti báze, výhodně v přítomnosti hydroxidu draselného.

Hydrolyza alkylesterové skupiny se provede pomocí báze, výhodně hydroxidem draselným ve vodném methanolickém roztoku při teplotě místnosti, a potom se kyselina uvolní 10% roztokem dihydrogenfosforečnanu.

- 15 Produkt se izoluje odfiltrováním katalyzátoru a zahuštěním filtrátu. Produkt získaný zahuštěním má čistotu 98 až 99 % a výtěžek je 50 až 70 %.

Způsob podle vynálezu má následující výhody:

- 20 – připravený produkt má vysokou čistotu,
 – počet reakčních stupňů je menší než u známých způsobů,
 – nevzniká laktamová sloučenina, která se obtížně odstraňuje,
 – není zapotřebí ani speciální tlakové zařízení, ani drahé katalyzátory,
 25 – konečný produkt se připraví bez použití obtížného a složitého způsobu s použitím iontoměničů,
 – použití jedovatých nebo nebezpečných činidel není nutné.

Příklady provedení vynálezu

30

Příklad 1

a) Příprava kyseliny 1–(nitromethyl)cyklohexyloctové

35

Roztok 4,3 g (0,02 mol) methyl–1–(nitromethyl)cyklohexyl–acetátu ve směsi 50 ml methanolu a 20 ml 10% vodného hydroxidu draselného se míchá 24 hodin při teplotě místnosti a pak se methanol oddestiluje ve vakuu. Hodnota pH získaného vodného roztoku se upraví na 7 pomocí 10% vodného roztoku dihydrogenfosforečnanu draselného. Tento roztok se pak třikrát extrahuje 40 30 ml ethylacetátu, spojené organické podíly se vysuší síranem sodným a zahuštěním se získá 3,2 g (80 %) titulní sloučeniny ve formě oleje.

b) Příprava kyseliny 1–(aminomethyl)cyklohexyloctové

45

Roztok 2,01 g (0,01 mol) kyseliny 1–(nitromethyl)cyklohexyloctové v 50 ml methanolu se hydrogenuje v přítomnosti 0,2 g palladia na aktivním uhlí. Pak se katalyzátor odfiltruje a filtrát se zahustí na 10 ml. Přidá se 20 ml tetrahydrofuranu, vysrážené krystaly se odfiltrují a vysušením se získá 1,3 g (80 %) titulní sloučeniny, T.t. 164 až 169 °C.

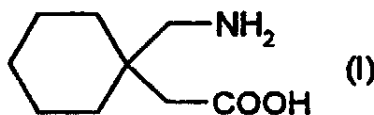
Příklad 2

Příprava kyseliny 1-(aminomethyl)cyklohexyloctové

Roztok 5 g (0,017 mol) benzyl-1-(nitromethyl)cyklohexyl-acetátu v 50 ml methanolu se přidá ke směsi 0,5 g prehydrogenovaného palladia, 10% na aktivním uhlí, v 50 ml methanolu. Tato směs se hydrogenuje při teplotě místnosti a při atmosférickém tlaku až do odpovídající spotřeby vodíku a pak se katalyzátor odfiltruje, filtrát se zahustí na asi 15 ml a k vysrážení titulní sloučeniny se přidá 30 ml tetrahydrofuranu. Výtěžek: 1,5 g (51 %). T.t. 168 °C.

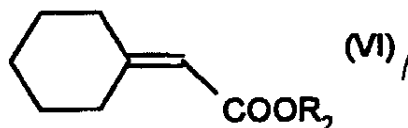
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy kyseliny 1-(aminomethyl)cyklohexyloctové vzorce I



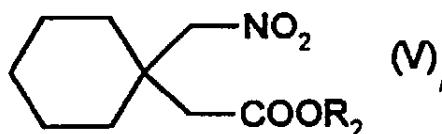
a jejich farmaceuticky přijatelných solí, vyznačující se tím, že zahrnuje

- a) transformaci alkylesteru cyklohexylidenoctové kyseliny obecného vzorce VI



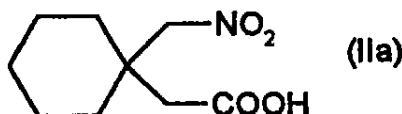
kde R₂ znamená C₁-C₄alkylovou skupinu,

- na alkylester kyseliny 1-(nitromethyl)cyklohexyl-octové obecného vzorce V



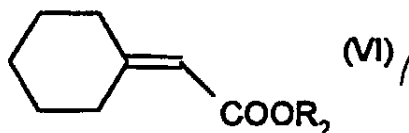
kde R₂ má výše uvedený význam,

nitromethanem v přítomnosti báze, dále hydrolýzu vodným methanolickým roztokem hydroxidu draselného, hydrogenaci získané 1-(nitromethyl)cyklohexyloctové kyseliny vzorce IIa



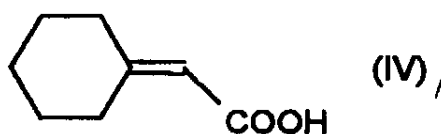
v přítomnosti katalyzátoru a případně transformaci připravené sloučeniny na její farmaceuticky přijatelnou sůl, nebo

b) hydrolýzu alkylesteru cyklohexylidenoctové kyseliny obecného vzorce VI



kde R_2 znamená C_1 – C_4 alkylovou skupinu,

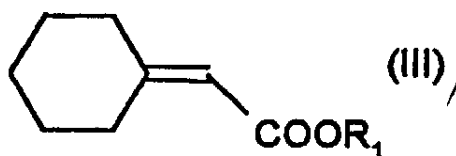
10 vodným methanolickým roztokem hydroxidu draselného, kterou se získá kyselina cyklohexylidenoctová vzorce IV



15 reakci kyseliny vzorce IV s reakčním činidlem obecného vzorce R_1 –X,

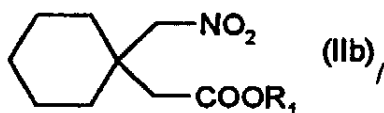
kde R_1 znamená benzylovou skupinu, difenylmethylovou skupinu nebo jejich deriváty substituované na aromatickém kruhu C_1 – C_4 alkylovou nebo C_1 – C_4 alkoxyskupinou a X znamená atom halogenu,

20 kterou se získá jako meziprodukt derivát kyseliny cyklohexylidenoctové obecného vzorce III



25 kde R_1 má výše uvedený význam,

transformaci tohoto meziproduktu na derivát kyseliny 1–(nitromethyl)cyklohexyloctové obecného vzorce IIb



30

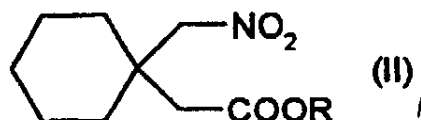
kde R_1 má výše uvedený význam,

35 a hydrogenaci získaného produktu v rozpouštědle v přítomnosti katalyzátoru a případně transformaci získané sloučeniny na farmaceuticky přijatelnou sůl.

2. Způsob (b) podle nároku 1, vyznačující se tím, že jako činidlo obecného vzorce R_1 –X, se použije benzylhalogenid.

40

3. Způsob (b) podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako činidlo obecného vzorce R_1-X , se použije difenylmethylhalogenid.
- 5 4. Způsob podle některého z nároků 1 až 3, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že hydrogenace se provede v inertním organickém rozpouštědle.
5. Způsob podle některého z nároků 1 až 3, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako katalyzátor se použije palladium na aktivním uhlí.
- 10 6. Sloučenina obecného vzorce II



15 kde R znamená vodík, benzylovou skupinu, difenylmethylovou skupinu nebo jejich deriváty substituované na aromatickém kruhu C_1-C_4 alkylovou nebo C_1-C_4 alkoxy skupinou.

7. Kyselina 1-(nitromethyl)cyklohexyloctová.
8. Benzyl 1-(nitromethyl)cyklohexyl-acetát.
- 20 9. Difenylmethyl-1-(nitromethyl)-cyklohexyl-acetát.

25

Konec dokumentu
