



(19) **HU**

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG
Magyar Szabadalmi Hivatal

(11) Lajstromszám: **225 502**

(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 98 03034**

(22) A bejelentés napja: **1998. 12. 29.**

(51) Int. Cl.: **C07C 227/04** (2006.01)

C07C 205/51 (2006.01)

C07C 229/28 (2006.01)

(40) A közzététel napja: **2001. 02. 28.**

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2007. 01. 29.**

(72) Feltalálók:

dr. Gizur Tibor 40%, Budapest (HU);
Lengyel Zoltánné dr. 30%, Budapest (HU);
Szalai Krisztina 30%, Budapest (HU)

(73) Jogosult:

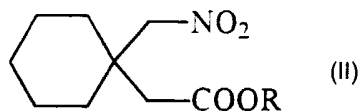
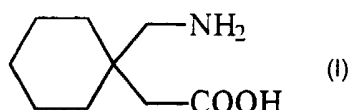
RICHTER Gedeon Vegyészeti Gyár Rt.,
Budapest (HU)

(54) **Eljárás 1-(amino-metil)-ciklohexil-ecetsav előállítására, és a köztitermékek**

(57) Kivonat

A találmány tárgya új eljárás az (I) képletű 1-(amino-metil)-ciklohexil-ecetsav előállítására új (II) általános képletű 1-(nitro-metil)-ciklohexil-ecetsav-származék köztitermékeken keresztül, ahol R jelentése hidrogén-

atom, benzilcsoport, difenil-metil-csoport vagy ezek aromás gyűrűn 1–4 szénatomos alkil- vagy alkoxicsoporthal szubsztituált származékai.



HU 225 502 B1

A találmány tárgya új eljárás az (I) képletű 1-(amino-metil)-ciklohexil-ecetsav előállítására új (II) általános képletű 1-(nitro-metil)-ciklohexil-ecetsav-származék köztitermékeken keresztül, ahol R jelentése hidrogén-atom, benzilcsoport, difenil-metil-csoport vagy ezek aromás gyűrűn 1–4 szénatomos alkil- vagy alkoxicsop-

porttal szubsztituált származékai. Az (I) képletű 1-(amino-metil)-ciklohexil-ecetsav, más néven gabapentin, a GABA-antagonista gyógyszerkészítmény hatóanyaga. Előállítására több módszer is ismeretes az irodalomból.

A módszerek túlnyomó többségénél egy köztiterméket savasan hidrolizálnak, majd az így kapott gabapentin-hidroklorid sóból ioncserélő gyanta alkalmazásával nyerik ki a gabapentint. Ilyen eljárást ismert a DE 2 460 891 számú német szabadalmi dokumentum, amelyben az 1,1-ciklohexil-diecetsavanhidridből hidroxámsavat készítenek, majd azt Lossen-féle lebontással alakítják a termék hidrogén-klorid-sójává. Ugyancsak az 1,1-ciklohexil-diecetsavanhidridből kiinduló módszert ismert az US 4 024 175 számú USA szabadalmi dokumentum. Az anhidridet először félmetil-észter-félsóvá alakítják, majd abból félsav-félazid-származékot képeznek. E termékből Curtius-lebontással kapják a gabapentin sósavas sóját.

Hasonlóan gabapentin-hidroklorid só képződik az EP 414 274 számú európai szabadalmi dokumentumban ismertett eljárás végeredményeképpen. Eszerint 1-(nitro-metil)-ecetsav alkil-észtert katalitikusan hidrogénezéssel 2-aza-spiro[4.5]dekan-3-on-származékká alakítanak. Ez utóbbi laktámszármazékból sósavas forralással kapják a gabapentin sósavas sóját, és ebből ioncserélő alkalmazásával izolálják a gabapentint.

A fent ismertett eljárások több hátránnyal is rendelkeznek. Mindegyikben sósavas só formájában kapják a gabapentint, és ebből azt csak bonyolult, munkaigényes és költséges ioncserés eljárással tudják kinyerni. A nem kívánt mellékreakcióként fellépő laktámképződés elkerülése szintén költséges és munkaigényes technikát igényel. További hátránya még ezen eljárásoknak az élet- és balesetveszélyes reagensek, mint például kálium-cianid, nátrium-azid, illetve a költséges nyomástartó berendezések használata.

A laktámvegyület és a gabapentin-hidroklorid képződését, így a költséges ioncserés eljárás alkalmazását elkerüli az EP 414 275 számú európai szabadalmi dokumentumban ismertett eljárás, mely szerint ciano-ciklohexán-maleinsav-észter-származékokat lúgosan hidrolizálnak, decarboxileznek, majd végül a nitrilcsoportot katalitikusan hidrogénezik. A dokumentum viszont nem tesz említést ezen ciano-ciklohexán-maleinsav-észter-származékok előállításáról, noha ezek szintézise többlépéses, igen munkaigényes eljárás. Fontos kiemelni, hogy ciklohexanonból kiindulva négy lépés szükségeltetik a maleinsav-észter-származékok előállításáig, azaz a gabapentinig vezető szintézisút így összesen hét lépésből áll. A dokumentum továbbá – ellentétben más, gabapentin-előállítást leíró dokumentumokkal (például EP 414 274) – nem tesz említést a kapott gabapentin tisztaságáról.

A találmány célkitűzése ezért olyan gazdaságos, ipari méretekben alkalmazható eljárás kidolgozása gabapentin előállítására, amellyel a fent ismertett eljárások hátrányai kiküszöbölhetők, és egyszerű körülmények között, kevesebb lépéssel, jó termeléssel, nagy tisztaságú (I) képletű végtermék állítható elő.

A találmány szerinti eljárással a gabapentin előállítása úgy történik, hogy

a) (VI) általános képletű ciklohexilidén-ecetsav-alkil-észtert – ahol R_2 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport – nitro-metánnal bázis jelenlétében (V) általános képletű 1-(nitro-metil)-ciklohexil-ecetsav alkil-észterre – ahol R_2 jelentése a fenti – alakítjuk; majd ezt elhidrolizáljuk vizes-metanolos kálium-hidroxid-oldattal (IIa) képletű 1-(nitro-metil)-ciklohexil-ecetsavvá, majd a (IIa) képletű 1-(nitro-metil)-ciklohexil-ecetsavat oldószerben katalizátor jelenlétében hidrogénezünk, és így a kívánt (I) képletű terméket kapjuk, vagy

b) (VI) általános képletű ciklohexilidén-ecetsav-alkil-észtert – ahol R_2 jelentése a fenti – vizes metanolos kálium-hidroxid-oldattal elhidrolizálunk (IV) képletű ciklohexilidén-ecetsavvá; a kapott (IV) képletű ciklohexilidén-ecetsavat egy R_1-X általános képletű reagenssel – ahol R_1 jelentése benzilcsoport, difenil-metil-csoport vagy adott esetben ezek aromás gyűrűn 1–4 szénatomos alkil- vagy alkoxicsoporttal szubsztituált származékai és X jelentése halogénatom – reagáltatva a megfelelő (III) általános képletű ciklohexilidén-ecetsav-származékká – ahol R_1 jelentése a fenti – alakítjuk, majd ezen köztiterméket nitro-metánnal a (IIb) általános képletű 1-(nitro-metil)-ciklohexil-ecetsav-származékká – ahol R_1 jelentése a fenti – alakítjuk, a keletkező (IIb) általános képletű köztiterméket oldószerben katalizátor jelenlétében hidrogénezünk. Az (1) reakció-séma a találmány szerinti eljárást szemlélteti.

A találmány alapja az a felismerés, hogy az irodalomból eddig nem ismert (II) általános képletű vegyületek atmoszferikus nyomáson végrehajtott redukciója azonnal a tiszta, kívánt végterméket eredményezi.

Meglepetéssel tapasztaltuk, hogy (II) általános képletű vegyületeket a redukciós lépés kiindulási vegyületeiként használva nem képződik laktámvegyület, hanem azonnal nagy tisztaságú gabapentint kapunk. A korábbi megoldások ismeretében ez egyáltalán nem volt várható, hiszen az irodalomból (lásd például EP 414 274) ismert az ilyen jellegű vegyületek erős laktámképződési hajlama.

A kiindulási vegyületeként használt (VI) általános képletű ciklohexilidén-ecetsav-alkil-észter előállítása az irodalomból ismert módon, ciklohexanon és a megfelelő dietil-foszfono-ecetsav-észter reakciójával történhet.

Az utolsó hidrogénezési lépésnél katalizátorként a hidrogénezéseknél általánosan használt katalizátorokat alkalmazhatjuk, így nemesfém-katalizátorokat, mint például ródium vagy palládium, Raney-nikkel vagy kobaltkatalizátorokat, adott esetben hordozón, például szénen. A találmány szerinti eljárásnál előnyösen csontszemes palládiumkatalizátort alkalmazunk, még előnyösebben a redukálendő anyagra mérve 10% mennyiségben.

A hidrogénezésnél inert szerves oldószert használunk, előnyösen egy 1–4 szénatomos alkoholt, még előnyösebben metanolt. A hidrogénezést 10–50 °C hőmérsékleten és 1–20 kPa nyomáson, előnyösen szobahőmérsékleten és atmoszferikus nyomáson hajtjuk végre.

A ciklohexilidén-ecetsav-észter nitro-metánnal történő Michael-addícióját bázis, előnyösen kálium-hidroxid jelenlétében végezzük.

Az alkil-észter-csoport hidrolízisét bázissal, előnyösen vizes-metanolos kálium-hidroxid-oldattal végezzük szobahőmérsékleten, majd a szabad savat 10%-os kálium-dihidrogén-foszfát-oldattal szabadítjuk fel.

A terméket a katalizátor kiszűrése után bepárlással izoláljuk. A bepárlás után kapott termék 98–99% tisztaságú. A termelés 50–70%-ot ér el. A találmány szerinti eljárás előnyeit a következőkben foglalhatjuk össze:

- a kapott termék nagy tisztaságú,
- a reakciólépések száma az eddig ismert eljárásokénál kevesebb,
- nem képződik nehezen feldolgozható laktámvagyület,
- nem igényel speciális nyomástartó berendezéseket és drága katalizátort,
- a végterméket bonyolult ioncserés technika alkalmazása nélkül nyeri ki,
- nem alkalmaz mérgező, veszélyes anyagokat.

Példák

1. példa

a) 1-(Nitro-metil)-ciklohexil-ecetsav előállítása

4,3 g (0,02 mol) 1-(nitro-metil)-ciklohexil-ecetsav metil-észtert feloldunk 50 ml metanol és 20 ml 10%-os kálium-hidroxid-oldat elegyében. Az oldatot szobahőmérsékleten 24 órán átkevertetjük, majd a metanolt vákuumban kidesztilláljuk. A maradék vizes oldat pH-ját 10%-os kálium-dihidrogén-foszfátoldattal 7-re állítjuk. Az oldatot 3×30 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat szárítjuk nátrium-szulfáttal, majd bepároljuk.

Termelés: 3,2 g (80%) olaj, cím szerinti vegyület.

b) 1-(Amino-metil)-ciklohexil-ecetsav előállítása

2,01 g (0,01 mol) 1-(nitro-metil)-ciklohexil-ecetsavat feloldunk 50 ml metanolban, és 0,2 g csontszénes palládium jelenlétében atmoszferikus nyomáson hidrogénezzük. A katalizátort kiszűrjük, majd az oldatot 10 ml térfogatra pároljuk. A maradékhoz 20 ml tetrahidrofuránt adunk. A kivált kristályos terméket szűrjük, szárítjuk.

Termelés: 1,3 g (80%) cím szerinti vegyület. Olvadáspont: 164–169 °C.

2. példa

1-(Amino-metil)-ciklohexil-ecetsav előállítása

5 g (0,017 mol) 1-(nitro-metil)-ciklohexil-ecetsav benzil-észtert feloldunk 50 ml metanolban, s hozzáadjuk 50 ml metanolban előhidrogénezett 0,5 g 10%-os csontszénés palládiumkatalizátorhoz. Az elegyet szobahőfokon és atmoszférás nyomáson hidrogénezzük a

számított hidrogénmennyiség felvételéig, a katalizátort kiszűrjük, az oldatot kb. 15 ml-re bepároljuk, és 30 ml THF hozzáadásával kicsapjuk a terméket.

Termelés: 1,5 g (51%). Olvadáspont: 168 °C.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás 1-(amino-metil)-ciklohexil-ecetsav és 10 gyógyászatiilag elfogadható sóinak előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

a) (VI) általános képletű ciklohexilidén-ecetsav-alkil-észtert – ahol R_2 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport – nitro-metánnal bázis jelenlétében az (V) 1-(nitro-metil)-ciklohexil-ecetsav-alkil-észterre alakítjuk – 15 ahol R_2 jelentése a fenti –, majd ezt vizes-metanolos kálium-hidroxid-oldattal a (IIa) képletű 1-(nitro-metil)-ciklohexil-ecetsavvá hidrolizáljuk, végül a (IIa) képletű 1-(nitro-metil)-ciklohexil-ecetsavat oldószerben katalizátor jelenlétében hidrogénezzük, és kívánt esetben a kapott vegyületet gyógyászatiilag elfogadható sóvá alakítjuk, vagy

b) (VI) általános képletű ciklohexilidén-ecetsav-alkil-észtert – ahol R_2 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport – vizes-metanolos kálium-hidroxid-oldattal (IV) képletű ciklohexilidén-ecetsavvá hidrolizálunk, a kapott (IV) képletű savat egy R_1-X általános képletű reagenssel – ahol R_1 jelentése benzilcsoport, difenil-metil-csoport vagy adott esetben ezek aromás gyűrűn 30 1–4 szénatomos alkil- vagy alkoxicsoporttal szubsztituált származékai és X jelentése halogénatom – reagáltatva (III) általános képletű ciklohexilidén-ecetsav-származékká alakítjuk, ahol R_1 jelentése a fenti, majd ezen köztiterméket nitro-metánnal (IIb) általános képletű 1-(nitro-metil)-ciklohexil-ecetsav-származékká alakítjuk – ahol R_1 jelentése a fenti –, a keletkező (IIb) általános képletű köztiterméket oldószerben katalizátor jelenlétében hidrogénezzük, és kívánt esetben a kapott vegyületet gyógyászatiilag elfogadható sóvá alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás, *azzal jellemezve*, hogy R_1-X általános képletű reagensként egy benzil-halogenidet alkalmazunk.

3. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás, *azzal jellemezve*, hogy R_1-X általános képletű reagensként egy difenil-metil-halogenidet alkalmazunk.

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a hidrogénezést inert szerves oldószerben végezzük.

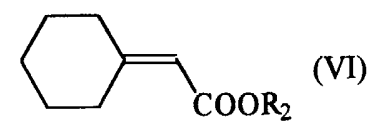
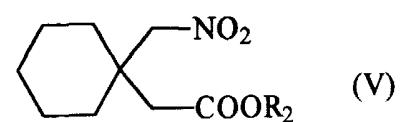
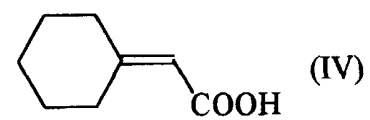
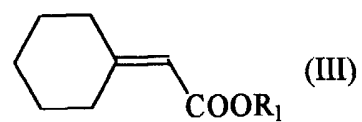
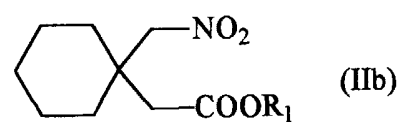
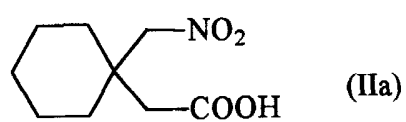
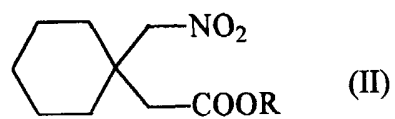
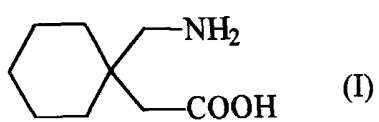
5. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy katalizátorként csontszénés palládiumot alkalmazunk.

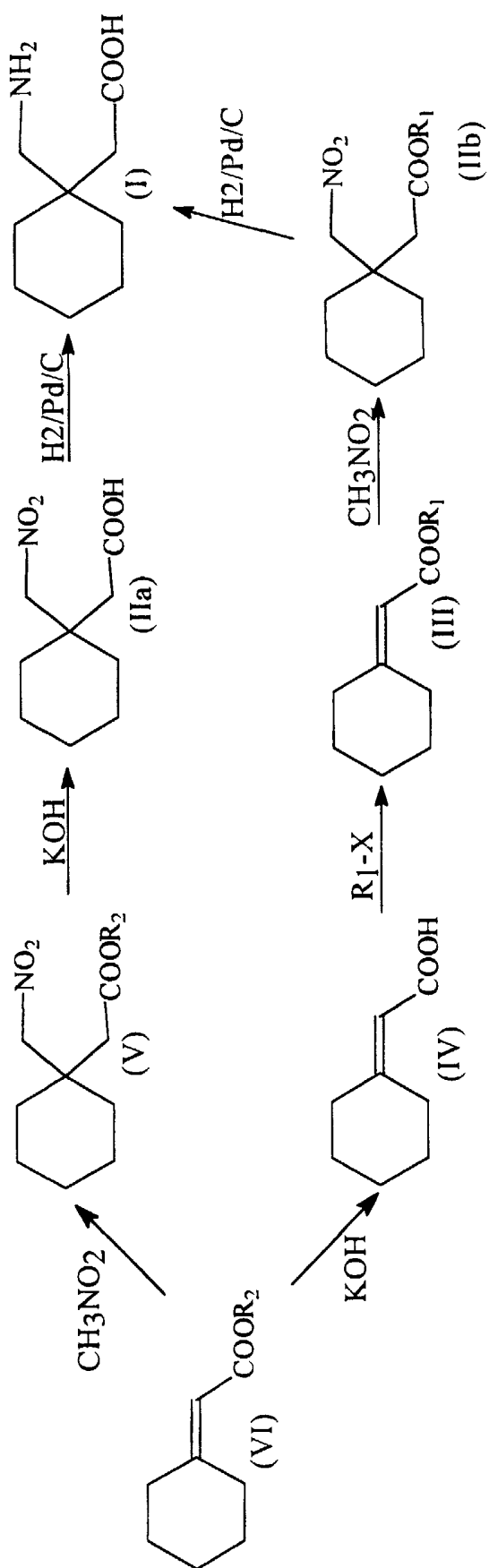
6. (II) általános képletű vegyületek, ahol R jelentése hidrogénatom, benzil-, difenil-metil-csoport vagy adott esetben ezek aromás gyűrűn 1–4 szénatomos alkil- vagy alkoxicsoporttal szubsztituált származékai.

7. 1-(Nitro-metil)-ciklohexil-ecetsav.

8. 1-(Nitro-metil)-ciklohexil-ecetsav benzil-észter.

9. 1-(Nitro-metil)-ciklohexil-ecetsav difenil-metil-észter.





(1) reakcióséma