



(19) **UA** (11) **73 108** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07C 227/04, 229/28, 205/51**

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2001075268, 23.12.1999

(24) Дата начала действия патента: 15.06.2005

(30) Приоритет: 29.12.1998 HU P 9803034

(46) Дата публикации: 15.06.2005

(86) Заявка РСТ:
РСТ/HU99/00102, 19991223

(72) Изобретатель:

Гизур Тибор, HU,
Лендьел Зольтанн, HU,
Салаи Кристина, HU

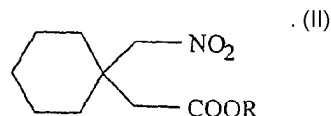
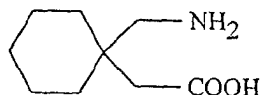
(73) Патентовладелец:

РИХТЕР ГЕДЕОН ВЕДЬЕСЕТИ ДЬЯР РТ., HU

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 1-(АМИНОМЕТИЛ)ЦИКЛОГЕКСИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ И ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к новому способу получения 1-(аминометил)циклогексилуксусной кислоты формулы (I) из новой промежуточной производной 1-(нитрометил)циклогексилуксусной кислоты формулы (II), где R представляет собой водород, бензильную группу, дифенилметильную группу или их производные, замещенные в ароматическом кольце C₁-C₄алкилом или алкокси



Официальный бюлетьн "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2005, N 6, 15.06.2005. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **73 108** (13) **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07C 227/04, 229/28, 205/51**

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 2001075268, 23.12.1999

(24) Effective date for property rights: 15.06.2005

(30) Priority: 29.12.1998 HU P 9803034

(46) Publication date: 15.06.2005

(86) PCT application:
PCT/HU99/00102, 19991223

(72) Inventor:

GIZUR TIBOR, HU,
LENGYEL ZOLTANNE, HU,
SZALAI KRISTINA, HU

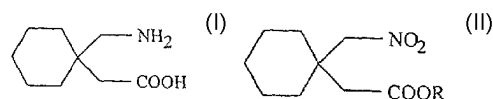
(73) Proprietor:

RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT., HU

(54) **METHOD OF SYNTHESIS OF 1-(AMINOMETHYL)CYCLOHEXYL-ACETIC ACID AND INTERMEDIER COMPOUNDS**

(57) Abstract:

The invention relates to a new process for the synthesis of 1-(aminomethyl)cyclohexyl-acetic acid of formula (I) via the new intermediar 1-(nitromethyl)cyclohexyl-acetic acid derivative of formula (II), wherein R represents hydrogen, benzyl group, diphenylmethyl group or C₁-C₄ alkyl or alkoxy aromatic ring substituted derivatives thereof.



Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2005, N 6, 15.06.2005. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **73 108** ⁽¹³⁾ **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07C 227/04, 229/28, 205/51**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2001075268, 23.12.1999

(24) Дата набуття чинності: 15.06.2005

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 29.12.1998 HU P 9803034

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.06.2005

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:
PCT/HU99/00102, 19991223

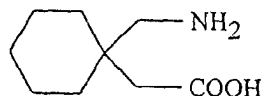
(72) Винахідник(и):
Гізур Тібор , HU,
Лендьєл Зольтанн , HU,
Салаї Крістіна , HU

(73) Власник(и):
РІХТЕР ГЕДЕОН ВЕДЬЄСЕТІ ДЬЯР РТ., HU

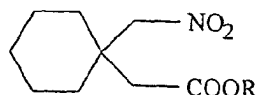
(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 1-(АМІНОМЕТИЛ)ЦИКЛОГЕКСИЛОЦТОВОЇ КИСЛОТИ ТА ПРОМІЖНІ СПОЛУКИ

(57) Реферат:

Винахід належить до нового способу одержання 1-(аміном етил)циклогексаної кислоти формули (I) із нового проміжного похідного 1-(нітрометил)циклогексаної кислоти формули (II), де R являє собою водень, бензильну групу, дифенілметильну групу або їх похідні, заміщені в ароматичному кільці C₁-C₄алкілом або алкокси



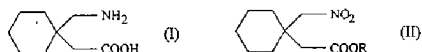
(I)



(II)

Опис винаходу

Винахід належить до нового способу одержання 1-(амінометил)циклогексаної кислоти формули (I) із нового проміжного похідного 1-(нітрометил)циклогексаної кислоти загальної формули (II), де R - являє собою водень, бензильну групу, дифенілметильну групу або їх похідні, заміщені в ароматичному кільці C₁-C₄ алкілом або алкоксі.



1-(амінометил)циклогексаної кислота формули (I), відома як габапентін (gabapentin), є активним інгредієнтом GABA-антагоністичних лікарських засобів. Із рівня техніки відомо декілька способів синтезу цієї сполуки.

У більшості відомих способів проміжну сполуку гідролізують кислотою, при цьому габапентін одержують із утвореної солі гідрохлориду габапентину при використанні іонообмінної смоли. Згаданий спосіб описаний в DE 2 460 891, у відповідності з ним ангідрид 1,1-циклогексидіоїтової кислоти перетворюють у гідроксамову кислоту й останню перетворюють за допомогою реакції розкладання по Лозену у гідрохлоридну сіль продукту. US 4 024 175 описує спосіб, в якому використовують той же ангідрид 1,1-циклогексидіоїтової кислоти як вихідного реагента. Ангідрид спочатку перетворюють у монометильний ефір моносолі а потім із нього одержують моноазид монокислоти. Гідрохлорид габапентіна одержують із останнього за допомогою реакції розкладання за Курциусом.

Таким же чином гідрохлорид утворюється способом, описаним у EP 414 274. У відповідності з цим винаходом алкільний ефір 1-(нітрометил)оїтової кислоти перетворюють у похідне 2-аза-спіро[4,5]декан-3-она каталітичним гідруванням. Гідрохлорид габапентіна одержують із останнього похідного лактама шляхом його нагрівання із зворотнім холодильником у присутності соляної кислоти й габапентін виділяють з використанням іонообмінної смоли.

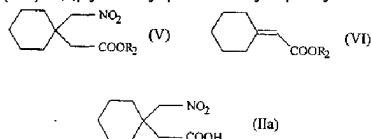
Недоліком згаданих вище способів є наступне. Габапентін утворюється у вигляді його гідрохлоридної солі й габапентін сам по собі може бути виділений лише з використанням трудомісткого й дорогоцінного іонообмінного методу. Для усунення небажаного утворення лактама при побочній реакції також вимагається трудомістка й дорогоцінна техніка. Наступним недоліком цих способів є використання небезпечних реагентів, а саме, ціаніда калію, азиду натрію й дорогоцінного обладнання, стійкого до тиску.

Спосіб, описаний в EP 414 275 усуває утворення лактамної сполуки й гідрохлориду габапентину, й таким чином застосування дорогоцінного іонообмінного методу. У відповідності до цього способу похідні ціаноциклогексанмалеїнової кислоти гідролізують основою, декарбоксилують й нарешті нітрильну групу гідрують у присутності каталізатора. З другого боку цей патент не описує синтез похідних ціаноциклогексанмалеїнової кислоти, який є багатостадійним, втомлюючим процесом. Важно відзначити, що синтез ефіру maleїнової кислоти із циклогексанону включає чотири стадії, тому синтез габапентину в цілому включає сім стадій. На противагу іншим патентам, які описують синтез габапентину, наприклад EP 414 274 у даному патенті не приведена характеристика чистоти отриманого габапентину.

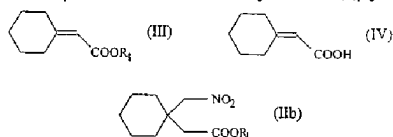
Завданням винаходу є розробка економічного, промисловозастосовуваного способу синтезу габапентину, який усуває незручності приведених вище способів й робить можливим здійснення простого синтезу дуже чистого кінцевого продукту формули (I) в декілька стадій з добрим виходом.

Синтез габапентину у відповідності до способу по винаходу заключається в наступному:

А) алкільний ефір циклогексидіоїтової кислоти загальної формули (VI) - де R₂ являє C₁-C₄ алкільну групу - перетворюють в алкільний ефір 1-(нітрометил)циклогексидіоїтової кислоти загальної формули (V) - де значення R₂ є таким, як визначено вище - з нітрометаном у присутності основи, потім останній гідролізують водно-метанольним розчином гідроксиду калію й одержану 1-(нітрометил)циклогексидіоїтову кислоту формули (IIa) гідрують у розчині у присутності каталізатора з одержанням потрібного продукту формули (I), або



б) алкільний ефір циклогексидіоїтової кислоти загальної формули (VI) - де значення R₂ визначено вище - гідролізують водно-метанольним розчином гідроксиду калію й одержану циклогексидіоїтову кислоту формули (IV) піддають взаємодії з реагентом формули R₁-X - де R₁ являє собою бензильну групу, дифенілметильну групу або при необхідності їх похідні, заміщені в ароматичному кільці C₁-C₄ алкілом або алкоксі - з одержанням відповідної похідної циклогексидіоїтової кислоти загальної формули (III) — де значення R₁ є таким, як визначено вище - й цей проміжний продукт перетворюють у похідне 1-(нітрометил)циклогексидіоїтової кислоти загальної формули (IIb) - де значення R₁ є таким, як визначено вище - з нітрометаном й наступним гідруванням у розчині у присутності каталізатора.



Спосіб за винаходом представлений на Фіг.1

Винахід оснований на спостереженні, що відновлення нових сполук загальної формули (II) при атмосферному тиску безпосередньо приводить до утворення необхідного чистого кінцевого продукту.

Несподівано було виявлено, що використання сполучень загальної формули (11) як вихідних на стадії відновлення не приводить до утворення лактамної сполуки, але безпосередньо отримується дуже чистий габапентин. Цього не можна було чекати при вивченні попередніх способів, оскільки з рівня техніки відома здатність такого типу сполук до утворення лактаму (наприклад, EP 414 274).

Алкиловий ефір циклогексиліденоцтової кислоти загальної формули (VI), який використовують як вихідну сировину, може бути отриманий у відповідності з відомим рівнем техніки за допомогою реакції циклогексанону й відповідного ефіру діетилфосфоноцтової кислоти.

На останній стадії гідрування можуть бути застосовані будь-які каталізatori, які, як правило, застосовують у реакціях гідрування, каталізatori на основі рідких металів, наприклад, родію або палладію, нікель-Ренею або кобальтові каталізatori, у даному випадку на носіїв, наприклад, вугіллі, краще, палладій на активованому вугіллі, ще краще у кількості 10% від відновлюваної сполуки.

Гідрування проводять в інертному органічному розчиннику, краще в C₁-C₄ спирті, ще краще в метанолі, при 10-50°C, під тиском 1-20кПа, краще при кімнатній температурі й під атмосферним тиском.

Конденсацію по Міхаелю ефіру циклогексиліденоцтової кислоти з нітрометаном проводять у присутності основи, краще гідроксиду калію.

Гідроліз алкільної групи проводять за допомогою основи, краще водно-метанольного гідроксиду калію при кімнатній температурі, потім кислоту вивільнюють 10% водним розчином дигідрофосфату калію.

Після відфільтрування каталізатора продукт виділяють шляхом концентрування фільтрату. Продукт, одержаний при концентруванні, має чистоту 98-99%, вихід 50-70%.

Перевагами цього способу є:

- одержаний продукт є дуже чистим;
- кількість реакційних стадій менша, ніж у відомих способах;
- лактамна сполука, яку дуже важко видалити, не утворюється;
- не потребується ні спеціального обладнання, стійкого до тиску, ані дорогоцінного каталізатора;
- кінцевий продукт може бути одержаний без застосування важкого й складного іонообмінного методу;
- не потрібно ядовитих або шкідливих речовин.

Приклади

Приклад 1

а) Синтез 1-(нітрометил)циклогексаноїчної кислоти

Розчин 4,3г (0,02моль) метил-1-(нітрометил)циклогексаноїлату у суміші 50мл метанола й 20мл 10% водного розчину гідроксиду калію перемішують при кімнатній температурі протягом 24год, потім метанол упарюють у вакуумі. Значення pH одержаного водного розчину доводять до 7 за допомогою 10%-ного водного розчину дигідрофосфату калію. Розчин тричі екстрагують 30мл етилацетату, органічні шари об'єднують, висушують над сульфатом натрію й концентрують з одержанням 3,2г (80%) згаданого у заголовку сполучення у вигляді масла.

б) синтез 1-(амінометил)циклогексаноїчної кислоти

Розчин 2,01 (0,01моль) 1-(нітрометил)циклогексаноїчної кислоти в 50мл метанола гідрують у присутності 0,2 г палладію на активованому вугіллі при атмосферному тиску. Каталізатор відфільтровують й фільтрат концентрують до 10мл. До залишку добавляють 20мл тетрагідрофурану й осаджені кристали відфільтровують, висушують й одержують на виході 1,3 (80%) згаданого в заголовку сполучення. T_{пл}: 164-169°C.

Приклад 2

синтез 1-(амінометил)циклогексаноїчної кислоти

Розчин 5г (0,017моль) бензил-1-(нітрометил)циклогексаноїлату в 50мл метанола добавляють до суміші 0,5г 10%-ного попередньо гідрованого палладію на активованому вугіллі в 50мл метанолу. Цю суміш гідрують при кімнатній температурі під атмосферним тиском до тих пір, поки не використається розрахункова кількість кисню, потім каталізатор відфільтровують, й фільтрат концентрують до 15 мл й добавляють 30мл тетрагідрофурану для осадження згаданого в заголовку сполуки. Вихід 0,5г (51%). T_{пл}: 168°C.

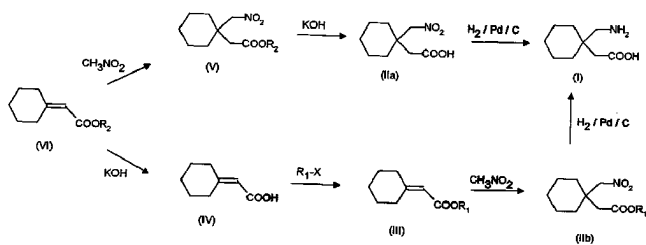


Fig. 1

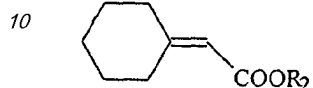
Формула винаходу

1. Спосіб одержання 1-(амінометил)циклогексаноїчної кислоти або її фармацевтично прийнятної солі, який

відрізняється тим, що здійснюють

а) перетворення алкілового ефіру циклогексиліденоцтової кислоти формули (VI) - де R_2 являє собою C_1 - C_4 алкілну групу - в алкіловий ефір 1-(нітрометил)циклогексаної кислоти формули (V) - де значення R_2 є таким, як визначено вище - за допомогою нітрометану у присутності основи, гідролізом водно-метанольним розчином гідроксиду калію й гідрування одержаної 1-(нітрометил)циклогексаної кислоти формули (IIa) в присутності каталізатора й при необхідності переведення одержаної сполуки у фармацевтично придатну сіль або

, (VI)



, (V)

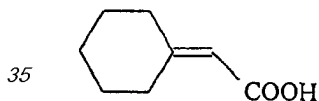


, (IIa)

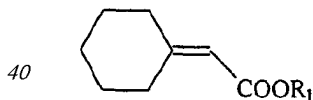


б) гідроліз алкілового ефіру циклогексиліденоцтової кислоти формули (VI) - де R_2 являє собою C_1 - C_4 алкілну групу - в циклогексиліденоцтову кислоту формули (IV) водно-метанольним розчином гідроксиду калію, взаємодію одержаної кислоти формули (IV) з реагентом формули R_1 -X - де R_1 являє собою бензильну групу, дифенілметильну групу або при необхідності їх похідні, заміщені в ароматичному кільці C_1 - C_4 алкілом або алкокси, та X являє собою атом галогену - з одержанням проміжного похідного циклогексиліденової кислоти формули (III) - де значення R_1 є таким, як визначено вище - перетворення цього проміжного продукту у похідне 1-(нітрометил)циклогексаної кислоти формули (IIb) - де значення R_1 є таким, як визначено вище - й гідрування останнього у розчиннику у присутності каталізатора й при необхідності переведення одержаної сполуки у фармацевтично придатну сіль

, (IV)



, (III)



, (IIb)



2. Спосіб по п. 1, в якому на стадії б) як реагент формули R_1 -X використовують бензилгалогенід.
3. Спосіб по п. 1, в якому на стадії б) як реагент формули R_1 -X використовують дифенілметилгалогенід.
4. Спосіб по будь-якому з пунктів 1-3, в якому гідрування проводять в інертному органічному розчиннику.
5. Спосіб по п. 1, в якому як каталізатор використовують палладій на активованому вугіллі.
6. Сполуки формули (II)

, (II)



де R являє собою водень, бензил, дифенілметильну групу або при необхідності їх похідні, заміщені в ароматичному кільці C_1 - C_4 алкілом або алкокси.

7. 1-(нітрометил)циклогексаної кислота.
8. Бензил-1-(нітрометил)циклогексаної ацетат.
9. Дифенілметил-1-(нітрометил)циклогексаної ацетат.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2005, N 6, 15.06.2005. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.