



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

219944

(11) (B2)

(22) Přihlášeno 19 01 81
(21) (PV 7019-81)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 29 01 80
(724/80) Švýcarsko

(40) Zveřejněno 30 07 82

(45) Vydáno 15 09 85

(51) Int. Cl.³
C 07 C 87/452
C 07 C 87/455
//A 61 K 31/13

(72)

Autor vynálezu

BRUDERER HANS dr., BENKEN, FISCHLI ALBERT EDUARD prof. dr.,
RIEHEN, PFISTER RUDOLF dr., BASILEJ (Švýcarsko)

(73)

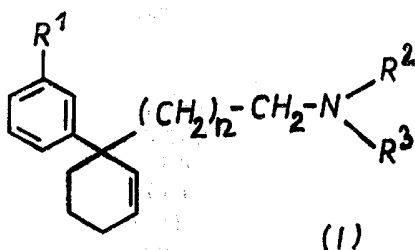
Majitel patentu

F. HOFFMANN — LA ROCHE AND CO., AKTIENGESELLSCHAFT,
BASILEJ (Švýcarsko)

(54) Způsob výroby racemických a opticky jednotných derivátů 1-fenyl-2-cyklohexen-1-alkylaminu

1

Vynález se týká způsobu výroby racemických a opticky jednotných derivátů 1-fenyl-2-cyklohexen-1-alkylaminu obecného vzorce I



v němž

R¹ znamená hydroxyskupinu nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

n znamená číslo 1 nebo 2,

R² znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R³ znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku nebo cykloalkylmethylovou skupinu se 4 až 5 atomy uhlíku.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou nové a vyznačují se cennými farmakodynamickými vlastnostmi.

Sloučeniny shora definovaného vzorce I

2

mají jeden asymetrický atom uhlíku. Vynález se týká jak způsobu výroby opticky jednotných enantiomerních forem těchto sloučenin, tak i jejich směsí, zejména racemátů.

Ze sloučenin shora definovaného obecného vzorce I jsou výhodné ty, v nichž R¹ znamená hydroxyskupinu nebo methoxyskupinu, R² a R³ znamenají alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, zejména methylovou skupinu a n znamená číslo 1.

Zvláště výhodnou sloučeninou v rámci vynálezu spadající pod vzorec I je 1-(m-methoxyfenyl)-N,N-dimethyl-2-cyklohexen-1-ethylamin. To platí jak pro obě opticky jednotné enantiomerní formy této sloučeniny, tak i pro jejich směsi, zejména pro racemát, který je v rámci vynálezu zcela zvláště výhodným.

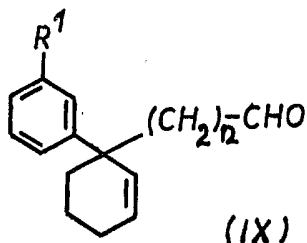
Rovněž výhodnou sloučeninou v rámci vynálezu spadající pod vzorec I je 1-(m-hydroxyfenyl)-N,N-dimethyl-2-cyklohexen-1-ethylamin.

Dalšími reprezentativními zástupci skupiny sloučenin, která je definována vzorcem I, je

1-(m-methoxyfenyl)-N,N-dimethyl-2-cyklohexen-1-propylamin,
1-(m-methoxyfenyl)-N-methyl-2-cyklohexen-1-ethylamin,

N-allyl-1-(m-methoxyfenyl)-N-methyl-2-cyklohexen-1-ethylamin a
N-cyklopropylmethyl-1-(m-methoxyfenyl)-N-methyl-2-cyklohexen-1-ethylamin.

Sloučeniny vzorce I a jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami se mohou podle vynálezu vyrábět tak, že se na sloučeninu obecného vzorce IX



v němž

R^1 a n mají shora uvedené významy, působí za redukčních podmínek aminem obecného vzorce VI



v němž

R^2 a R^3 mají shora uvedený význam, načež se racemická sloučenina výše uvedeného vzorce I popřípadě rozštěpí na opticky aktivní antipody, a/nebo sloučenina výše uvedeného vzorce I se popřípadě převede na farmaceuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou.

Výraz „alkyl“ označuje nasycené uhlovodíkové zbytky s nejvýše 4 atomy uhlíku, které mohou mít řetězec přímý nebo rozvětvený, jako je zbytek methylový apod.

Výraz „alkoxyskupina“ označuje alkyloxy skupinu ve smyslu shora uvedené definice výrazu „alkyl“. Výraz „alkenyl“ označuje uhlovodíkové zbytky se 3 až 5 atomy uhlíku, které obsahují olefinickou dvojnou vazbu a mohou mít řetězec přímý nebo rozvětvený, jako je allyl apod.

Výraz „cykloalkylmethyl“ zahrnuje zbytky s nejvýše 5 atomy uhlíku, jako cyklopropylmethyl apod.

Metody pro reakci sloučeniny vzorce IX s aminem vzorce VI, která se provádí za redukčních podmínek, jsou každému odborníkovi běžné, přičemž se musí přirozeně dbát na to, že v úvahu přicházejí jenom takové metody, při kterých nedochází ani k napadení olefinické dvojné vazby přítomné v cyklohexenové části sloučenin vzorce IX, ani k

napadení redukovatelných skupin, které jsou popřípadě přítomné v aminech vzorce VI. Jako redukční činidla přicházejí v úvahu hydridy boru, jako natriumkyanborhydrid, natriumborhydrid nebo podobně.

Účelně se pracuje v přítomnosti vhodného inertního organického rozpouštědla, například v nižším alkanolu, jako methanolu, ethanolu, isopropylalkoholu apod.

Rozštěpení racemických sloučenin vzorce I na oba opticky jednotné enantiomerní isomery se provádí známými metodami, účelně reakcí s opticky aktivní kyselinou, jako s (+)-di-O,O'-p-toluyld-D-vinnou kyselinou, a následujícím rozdělením takto získaných diastereoizomerních solí, například frakční krystalizací, ze kterých se mohou uvolnit opticky jednotné sloučeniny vzorce I pomocí báze.

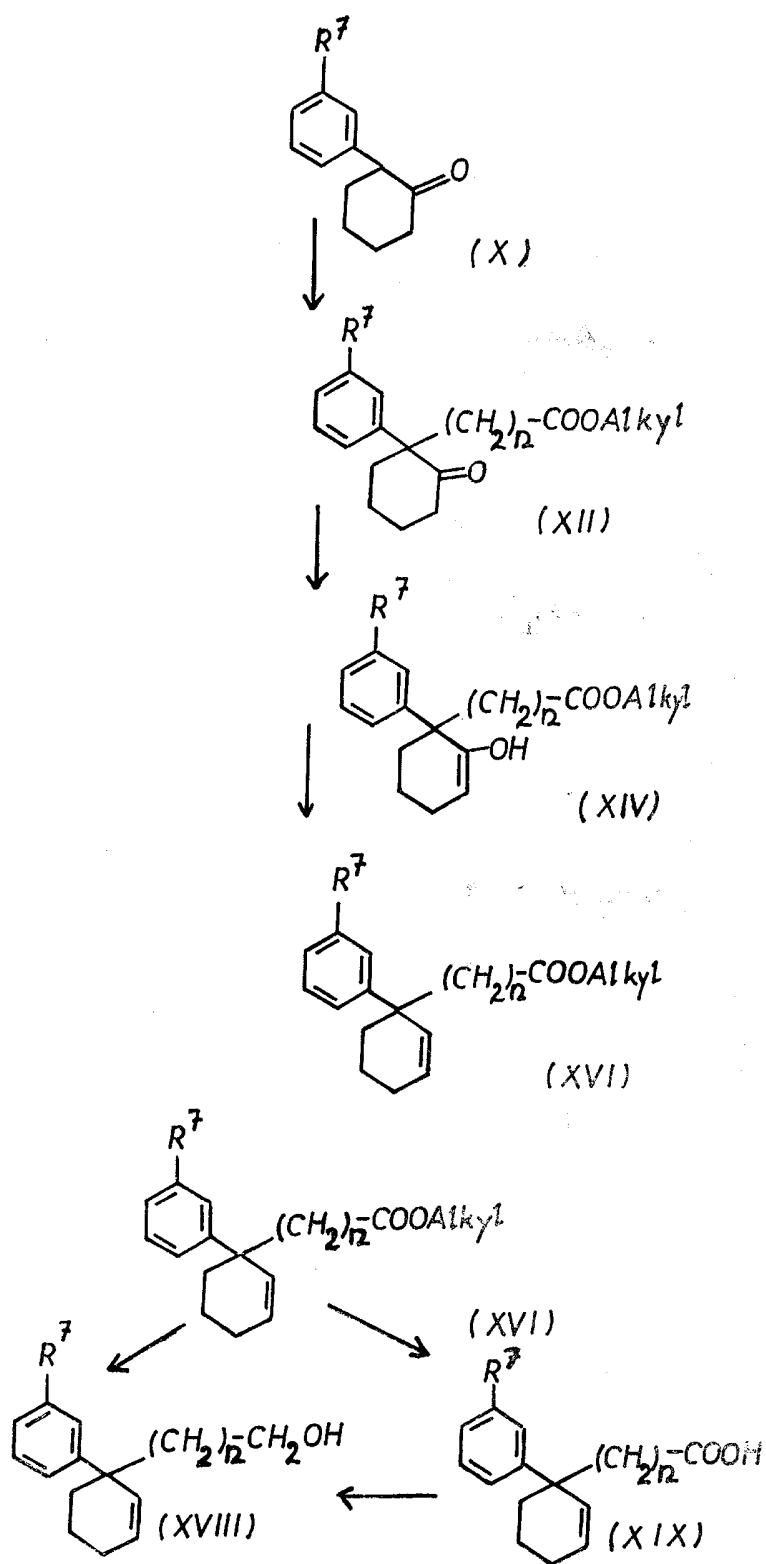
Převedení sloučenin vzorce I na farmaceuticky použitelné adiční soli se kyselinami se provádí podle obecně obvyklých metod. V úvahu přicházejí jak soli s anorganickými, tak i soli s organickými kyselinami, například hydrochloridy, hydrobromidy, sulfáty, methansulfonáty, p-toluensulfonáty, oxaláty, tartráty, citráty, maleináty, askorbáty, acetáty atd.

K objasnění výroby meziproduktů obecného vzorce IX se poukazuje nejprve na následující reakční schémata, ve kterých n má shora uvedený význam a R^7 znamená alkokyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo chráněnou hydroxyskupinu.

Jako chránicí skupiny jsou vhodné samozřejmě jen takové, které se mohou odštěpit pomocí metod, při kterých se tyto chránicí skupiny selektivně odstraňují, aniž by byly nějakým způsobem napadeny jiné strukturální prvky přítomné v molekule. Jako takové to chránicí skupiny se hodí například snadno odštěpitelné organokovové skupiny, zejména trialkylsilylové skupiny, jako trimethylsilyl apod., snadno odštěpitelné acetalové a ketalové chránicí skupiny, jako hexahydropyran-2-yllová skupina apod. Odstranění chránicí skupiny se provádí podle známých metod, přičemž se pro volbu metody, která se použije, musí vzít přirozeně v úvahu povaha chránicí skupiny, která má být odstraněna a musí se dbát na to, že pouze chránicí skupina se selektivně odstraňuje, zatímco další strukturální prvky přítomné v molekule však nesmí být napadeny.

Tak se například trimethylsilylová skupina dá odštěpit působením zředěné chlorovodíkové kyseliny v tetrahydrofuranu nebo podobně a hexahydropyran-2-yllová skupina se dá odštěpit za mírných kyselých podmínek ve vodě (například působením 0,1 N chlorovodíkové kyseliny).

Reakční schémata výroby meziproduktu vzorce IX:



Sloučeniny vzorce X, jako 2-(m-methoxy-fenyl)cyklohexanon, jsou známé nebo jsou dostupné podle metod známých a pro každého odborníka běžných.

Sloučeniny vzorce XII se získají ze sloučenin vzorce X reakcí s ethylesterem bromoctové kyseliny, ethylesterem β -propionové

kyseliny, ethylesterem akrylové kyseliny nebo podobně v přítomnosti silné báze.

Sloučeniny vzorce XIV se získají ze sloučenin vzorce XII redukcí, přičemž se redukcí sloučenin vzorce XII provádí účelně katalytickou hydrogenací (například v přítomnosti platiny).

Sloučeniny vzorce XVI se získají ze sloučenin vzorce XIV, například reakcí s oxychloridem fosforečným v pyridinu nebo reakcí s methansulfochloridem a působením octanu draselného na získaný produkt v hexamethyltriimidu kyseliny fosforečné nebo v podobných sloučeninách.

Sloučeniny vzorce XVIII se získají ze sloučenin vzorce XVI nebo XIX účelně redukcí reaktivními komplexními hydridy, jako lithiualuminiumhydridem, diisobutylaluminiumhydridem nebo podobných sloučenin.

Sloučeniny vzorce XIX se získají ze sloučenin vzorce XVI alkalickou hydrolýzou, na směsi ethanolu a vody.

Sloučeniny vzorce IX se získají oxidací sloučenin vzorce XVIII, účelně pomocí komplexu kysličníku sírového a pyridinu v dimethylsulfoxidu, nebo oxalylchloridu a dimethylsulfoxidu nebo pomocí dalších vhodných činidel a následujícím odštěpením případně přítomné chránicí skupiny na atomu kyslíku.

Jak již bylo na začátku uvedeno, jsou deriváty cyklohexenu vzorce I novými sloučeninami s cennými farmakodynamickými vlastnostmi. Jak se dá prokázat při známém testu na bolestivou reakci „Writhing-Test“, jsou tyto sloučeniny analgeticky účinné. V následující tabulce se uvádí v tomto testu zjištěné hodnoty ED₅₀ pro reprezentativní zástupce skupiny sloučenin definované vzorcem I. Tabulka obsahuje kromě toho údaje o akutní toxicitě testovaných sloučenin (DL₅₀ v mg/kg při jednorázové orální aplikaci myším).

sloučenina	hodnota ED ₅₀ při testu na bolestivou reakci	DL ₅₀
racemický 1-(m-methoxyfenyl)-N,N-dimethyl-2-cyklohexen-1-ethylaminhydrochlorid	33 mg/kg p. o. (po 30 minutách) 35 mg/kg p. o. (po 60 minutách)	150 až 300 mg/kg
(+)-1-(m-methoxyfenyl)-N,N-dimethyl-2-cyklohexen-1-ethylaminhydrochlorid	24 mg/kg p. o. (po 60 minutách)	250 až 500 mg/kg
(-)-1-(m-methoxyfenyl)-N,N-dimethyl-2-cyklohexen-1-ethylaminhydrochlorid	19 mg/kg p. o. (po 60 minutách)	250 až 500 mg/kg
racemický 1-(m-hydroxyfenyl)-N,N-dimethyl-2-cyklohexen-1-ethylaminhydrochlorid	41 mg/kg p. o. (po 30 minutách) 26 mg/kg p. o. (po 60 minutách)	250 až 500 mg/kg

Intenzita účinku shora uvedených sloučenin odpovídá přibližně intenzitě účinku kodeinu a propoxyfenu. Ve srovnání s kodeinem a propoxyfenem se však tyto sloučeniny vyznačují slabšími nežádoucími vedlejšími účinky, zejména snížením účinku projevujícím se vyvoláváním návyku na léčivo, popřípadě naprostou nepřítomností takového účinku.

Sloučeniny vzorce I a jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami lze používat při potírání chorob, popřípadě k zabránění chorob, zejména při potírání bolesti. Dávka sloučenin vzorce I a jejich farmaceuticky použitelných adičních solí s kyselinami může přitom kolísat v širších mezích a dá se přirozeně v každém jednotlivém případě přizpůsobit individuálním po-

žadavkům. Obecně činí při orální aplikaci jednotlivá dávka 100 až 300 mg a denní dávka 400 až 1200 mg.

Léčiva, která obsahují sloučeninu vzorce I nebo její farmaceuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou, se mohou vyrábět tak, že se jedna nebo několik sloučenin vzorce I nebo jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami a popřípadě jedna nebo několik dalších terapeuticky cenných látek převede na galenickou formu.

Sloučeniny vzorce I a jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami se mohou používat jako léčiva, například ve formě farmaceutických přípravků. Farmaceutické přípravky se mohou aplikovat orálně, například ve formě tablet, lakovaných

tablet, dražé, tvrdých a měkkých želatino-vých kapslí, roztoků, emulzí nebo suspenzí. Aplikace se může provádět také rektálně, například ve formě čípků, místně nebo per-kutánně, například ve formě mastí, kte-mů, želé, roztoků, nebo parenterálně, napří-klad ve formě injekčních roztoků.

Pro výrobu tablet, lakovaných tablet, dra-žé a tvrdých želatinových kapslí se mohou zpracovávat sloučeniny vzorce I a jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s ky-selinami s farmaceutickými inertními, anor-ganickými nebo organickými pomocnými látkami. Jako takové přicházejí v úvahu na-příklad pro tablety, dražé a tvrdé želatino-vé kapsle laktóza, kukuřičný škrob nebo deriváty těchto látek, mastek, stearová ky-selina nebo její soli atd.

Pro měkké želatinové kapsle se hodí ja-ko pomocné látky například rostlinné ole-je, vosky, tuky, polopevné a kapalné poly-oly atd.; podle skupenství účinné látky ne-jdou však u měkkých želatinových kapslí zapotřebí vůbec žádné pomocné látky.

Pro výrobu roztoků a sirupů se hodí jako pomocné látky například voda, polyoly, sa-charóza, glukóza apod.

Pro injekční roztok se hodí jako pomoc-né látky například voda, alkoholy, polyoly, glycerin, rostlinné oleje atd.

Pro čípky, lokální nebo perkutánní apli-kační formy se jako pomocné prostředky hodí například přírodní nebo ztužené ole-je, vosky, tuky, polotekuté nebo tekuté poly-oly apod.

Farmaceutické přípravky mohou kromě toho obsahovat ještě konzervační prostřed-ky, pomocná rozpouštědla, stabilizátory, smáčedla, emulgátory, sladidla, barviva, aro-matizující prostředky, soli k ovlivňování osmotického tlaku, pufrů, potahovací pro- středky nebo antioxidační prostředky. Mo-hou obsahovat také ještě další terapeuticky cenné látky.

Následující příklad ilustruje vynález, je- ho rozsah však žádným způsobem neome- zuje:

200 g ethylesteru 1-(m-methoxyfenyl)-2-oxocyklohexanoctové kyseliny se rozpustí v 2 000 ml ethanolu a po přidavku 20 g oxi-du platičitého při 50 °C a 5 MPa se prová- dí redukce vodíkem. Po oddělení katalyzá- toru se rozpouštědlo oddestiluje. Získá se ethylester 2-hydroxy-1-(m-methoxyfenyl)cy- klohexanoctové kyseliny ve formě světle- žlutého oleje.

V baňce s kulatým dnem o obsahu 3 litrů, která je opatřena teploměrem, míchadlem a kapací nálevkou, se rozpustí 195 g ethyl- esteru 2-hydroxy-1-(m-methoxyfenyl)cyklo- hexanoctové kyseliny v 1 800 ml methylen- chloridu (vysušeného přes molekulární sí- to), přidá se 93,8 g triethylaminu (0,93 mol) a reakční směs se smísí ledu a methanolu ochladí na 0 °C. Za míchání se při této tep- lotě asi během 30 minut pomalu přikape roztok 78 g methansulfochloridu ve 400 ml

methylenchloridu tak, aby teplota nepřesá- hla 0 °C. Potom se reakční směs dále mí- chá po dobu 1 hodiny při teplotě místnosti, načež se reakční směs vylije na 2 000 ml ledové vody a vodná fáze se extrahuje 500 ml methylenchloridu. Organická fáze se dvakrát promyje vždy 250 ml vody a vysuší se síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se od- destiluje. Získá se ethylester 1-(m-methoxy- fenyl)-2-[(mmethylsulfonyl)oxy]cyklohe- xanoctové kyseliny ve formě slabě žlutého oleje.

V sulfonační baňce o obsahu 2,5 litru, která je opatřena míchadlem, teploměrem a zpětným chladičem, se rozpustí 100 g ethylesteru 1-(m-methoxyfenyl)-2-[(methyl- sulfonyl)oxy]cyklohexanoctové kyseliny v 1 000 ml hexamethyltriimidu fosforečné ky- seliny, k získanému roztoku se přidá 290 g octanu draselného (roztaveného a uchová- vaného v exsikátoru) a směs se míchá 16 hodin při 100 °C pod atmosférou dusíku. Po ochlazení se reakční směs vylije na 5 litrů ledové vody a směs se dvakrát extrahuje vždy 2 litry etheru. Etherický roztok se tři- krát promyje vždy 500 ml vody a vysuší se síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se od- destiluje. Získá se žlutý olej, který podle plynového chromatogramu sestává z ethyl- esteru 1-(m-methoxyfenyl)-2-cyklohexen-1- octové kyseliny a oktahydro-3a-(m-metho- xyfenyl)benzofuran-2-onu. Tento olej se roz- pustí ve 375 ml ethanolu, načež se přidá roztok 15,5 g hydroxidu draselného ve 155 ml vody a směs se míchá 16 hodin při tep- lotě místnosti. Po přidání 100 ml 3 N roztoku chlorovodíkové kyseliny se rozpouš- tědlo z největší části oddestiluje ve vakuu vodní vývěvy. Ke zbytku se přidá 200 ml le- dové vody a 100 ml 3 N roztoku hydroxidu sodného a neutrální podíl se dvakrát vyjme 500 ml etheru. Etherický roztok se dvakrát promyje vždy 50 ml vody, načež se spoje- né vodné fáze okyslí přidáním 3 N roztoku chlorovodíkové kyseliny na kongoče- vení. Vyloučená 1-(m-methoxyfenyl)-2-cyklo- hexen-1-octová kyselina se dvakrát vyjme 1 000 ml etheru, načež se etherický roztok dvakrát promyje vždy 100 ml vody a vysu- ší se síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se oddestiluje ve vakuu vodní vývěvy a získá se žlutý olej, který po přidání 50 ml isopro- pyl etheru krystaluje. Vyloučené krystaly se odfiltrují a vysuší se při 30 °C. Krystalická 1- (m-methoxyfenyl)-2-cyklohexan-1-octová ky- selina taje při 59 až 61 °C.

K suspenzi 2,4 g lithialuminiumpulchridu v 50 ml absolutního tetrahydrofuranu se přikape roztok 6,2 g 1-(m-methoxyfenyl)-2- cyklohexen-1-octové kyseliny v 50 ml abso- lutního tetrahydrofuranu, načež se reakční směs vaří přes noc pod zpětným chladičem. Po ochlazení na teplotu místnosti se přidá 20 ml alkoholu a potom 50 ml vodného roz- toku tetrahydrofuranu (1:1), sraženina se odfiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se vy-

jme etherem. Organická fáze se extrahuje 1 N roztokem hydroxidu sodného a potom vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Jakožto zbytek zbylý 1-(m-methoxyfenyl)-2-cyklohexen-1-ethanol představuje bezbarvý olej.

K témuž produktu se dospěje také redukcí ethylesteru 1-(m-methoxyfenyl)-2-cyklohexen-1-octové kyseliny lithiualuminiumhydridem.

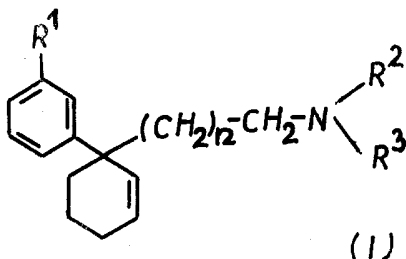
Roztok 1 ml oxalchloridu ve 25 ml methylenchloridu se ochladí na -60°C . Při této teplotě se přikape roztok 1,7 ml dimethylsulfoxidu v 5 ml methylenchloridu (za míchání). Po 5 minutách se při teplotě -60°C přikape během 5 minut roztok 2,32 g 1-(m-methoxyfenyl)-2-cyklohexen-1-ethanolu v 10 ml methylenchloridu a potom se směs míchá ještě 15 minut při teplotě -50°C a po přidání 7 ml triethylaminu dalších 5 minut při teplotě -50°C . Poté co reakční směs dosáhla teploty místnosti vylije se na ledovou vodu a 1-(m-methoxyfenyl)-

-2-cyklohexen-1-acetaldehyd se vyjme methylenchloridem. Organická fáze se promyje vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Získaná sloučenina představuje bezbarvý olej.

1,0 g 1-(m-methoxyfenyl)-2-cyklohexen-1-acetaldehydu se rozpustí v 10 ml methanolu a po přidání 10 ml methylaminu se směs míchá v zatavené trubici přes noc při teplotě místnosti pomocí magnetického míchadla. Po odpaření rozpouštědla se zbytek rozpustí v ethanolu, načež se přidá 0,5 g natriumborhydridu, směs se míchá po dobu 2 hodin při teplotě místnosti, rozpouštědlo se odpaří a zbytek se vyjme 3 N roztokem chlorovodíkové kyseliny. Vodná fáze se extrahuje etherem a přidáním koncentrovaného amoniaku v nadbytku se zalkalizuje, načež se získaný racemický 1-(m-methoxyfenyl)-N-methyl-2-cyklohexen-1-ethylamin vyjme methylenchloridem. Hydrochlorid této sloučeniny taje při 177 až 179°C .

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby racemických a opticky jednotných derivátů 1-fenyl-2-cyklohexen-1-alkylaminu obecného vzorce I



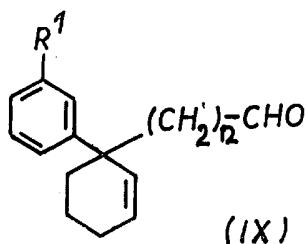
v němž

R^1 znamená hydroxyskupinu nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

n znamená číslo 1 nebo 2,

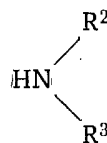
R^2 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R^3 znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku nebo cykloalkylmethylovou skupinu se 4 až 5 atomy uhlíku, a jejich farmaceuticky použitelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce IX



v němž

R^1 a n mají shora uvedené významy, působí za redukčních podmínek aminem obecného vzorce VI



(VI),

v němž

R^2 a R^3 mají shora uvedené významy, načež se popřípadě racemická sloučenina vzorce I rozštěpí na opticky aktivní antipody, a/nebo sloučenina vzorce I se popřípadě převede na farmaceuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozích látek používá sloučenin obecných vzorců VI a IX, v nichž R^1 znamená hydroxyskupinu nebo methoxyskupinu, n znamená číslo 1, R^2 a R^3 znamenají alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se jako výchozích látek používá sloučenin obecných vzorců VI nebo IX, v nichž R^2 a R^3 znamenají methylovou skupinu a R^1 a n mají významy uvedené v bodě 1 nebo 2.

4. Způsob podle bodu 3, k výrobě 1-(m-methoxyfenyl)-N,N-dimethyl-2-cyklohexen-1-ethylaminu, vyznačující se tím, že se jako výchozích látek používá sloučenin obecných vzorců VI a IX, v nichž R^1 znamená methoxyskupinu, n znamená číslo 1 a R^2 a R^3 znamenají methylové skupiny.

5. Způsob podle bodu 3, k výrobě 1-(m-hydroxyfenyl)-N,N-dimethyl-2-cyklohexen-1-ethylaminu, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají sloučeniny obecných vzorců VI a IX, v nichž R^1 znamená hydroxyskupinu, n znamená číslo 1, a R^2 a R^3 znamenají methylové skupiny.