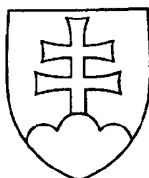


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **937-2001**
(22) Dátum podania prihlášky: **23. 12. 1999**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **7. 9. 2009**
Vestník ÚPV SR č.: **9/2009**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **P 9803034**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **29. 12. 1998**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **HU**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **7. 1. 2002**
Vestník ÚPV SR č.: **01/2002**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **21. 8. 2009**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(67) Číslo pôvodnej prihlášky úžitkového vzoru v prípade odbočenia:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/HU99/00102**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO00/39074**
(96) Číslo podania európskej patentovej prihlášky:

(11) Číslo dokumentu:

287019

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. (2009):

C07C 227/00

C07C 229/00

C07C 205/00

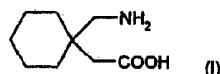
(73) Majiteľ: **RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT., Budapest, HU;**

(72) Pôvodca: **Gizur Tibor, Budapest, HU;**
Lengyel Zoltánné, Budapest, HU;
Szalai Krisztina, Budapest, HU;

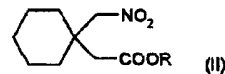
(74) Zástupca: **ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN, v. o. s., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Spôsob prípravy kyseliny 1-(aminometyl)cyklohexyloctovej a medziprodukt pri jej príprave**

(57) Anotácia:
Spôsob prípravy kyseliny 1-(aminometyl)cyklohexyloctovej vzorca (I), t. j. gabapentínu, cez medziprodukt, ktorým je derivát kyseliny 1-(nitrometyl)cyklohexyloctovej všeobecného vzorca (II), kde R znamená vodík, benzyl, difenylmetyl, ktoré môžu byť na aromatickom kruhu substituované C₁-C₄alkylovou skupinou alebo C₁-C₄alkoxy skupinou.



(I)



(II)

Oblasť techniky

Vynález zahrnuje nový spôsob prípravy kyseliny 1-(aminometyl)cyklohexyloctovej cez nový medziprodukt, derivát kyseliny 1-(nitrometyl)cyklohexyloctovej.

Doterajší stav techniky

Kyselina 1-(aminometyl)cyklohexyloctová vzorca (I) má synonymum gabapentín, a používa sa ako účinná zložka liečiv majúcich antagonistické účinky proti GABA. V literatúre je opísaných niekoľko spôsobov syntézy uvedenej zlúčeniny.

V najobvyklejších uskutočneniach sa medziprodukt hydrolyzuje kyselinou a vzniknutá hydrochloridová soľ gabapentínu sa prevedie pomocou iónomeniča na gabapentín. Tento spôsob je opísaný v nemeckom patente č. DE 2 460 891, kde podľa uvedeného spôsobu sa anhydrid kyseliny 1,1-cyklohexyldioctovej prevedie na hydroxámovú kyselinu a tá sa transformuje Lossenovou degradáciou na hydrochloridovú soľ produktu. V US patente č. 4 024 175 je opísaný spôsob s použitím rovnakej východiskovej zložky, t. j. anhydridu kyseliny 1,1-cyklohexyldioctovej. Uvedený anhydrid sa najprv prevedie na monometyléster, ktorý sa ďalej spracuje na azid monokyseliny. Hydrochlorid gabapentínu sa pripraví Curtiovým odbúraním.

Podobne sa pripraví hydrochlorid gabapentínu spôsobom opísaným v európskom patente č. EP 414 274. Spôsobom podľa uvedeného vynálezu sa alkylester kyseliny 1-(nitrometyl)-octovej prevedie katalytickou hydrogenáciou na derivát 2-aza-spiro[4,5]dekán-3-ónu. Z tohto laktámového derivátu sa získa hydrochlorid gabapentínu jeho zahrievaním pri teplote spätného toku s kyselinou chlorovodíkovou a gabapentín sa potom separuje použitím iónomeničovej živice.

Uvedené spôsoby majú nasledujúce nevýhody. Gabapentín sa pripraví vo forme hydrochloridovej soli a voľný gabapentín je možné izolovať len prácnym a drahým spôsobom s použitím výmeny iónov. Tiež zabránenie nežiaducej tvorbe laktámu vedľajšou reakciou vyžaduje prácne a nákladné spôsoby. Ďalšie nevýhody uvedených spôsobov spočívajú v použití nebezpečných chemických prostriedkov, napríklad kyanidu draselného, azidu sodného a nákladného tlakového zariadenia.

Spôsob opísaný v európskom patente č. EP 414 275 sa vyhýba tvorbe laktámu a príprave hydrochloridu gabapentínu, a tým tiež použitiu nákladného spôsobu s výmenou iónov. Podľa uvedeného spôsobu sa deriváty kyanocyklohexán-maleínovej kyseliny hydrolyzujú pomocou bázy, potom sa uskutoční dekarboxylácia a nakoniec sa nitril katalyticky hydrogenuje. Na druhej strane v uvedenom patentovom spise nie je opísaná syntéza derivátov kyanocyklohexán-maleínovej kyseliny, čo je viacstupňový, zdĺhavý proces. Dôležité je uviesť, že syntéza esteru kyseliny maleínovej je pri použití cyklohexanónu ako východiskovej zložky štvorstupňový spôsob, takže syntéza gabapentínu tak zahrnuje celkom sedem stupňov. V uvedenom spise tiež nie je, na rozdiel od ostatných patentových spisov týkajúcich sa syntézy gabapentínu, napríklad EP 414 274, opísaná čistota získaného gabapentínu.

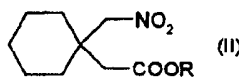
Cieľom vynálezu je vypracovať ekonomický, priemyselne využiteľný spôsob syntézy gabapentínu, ktorý by eliminoval nevýhody uvedených spôsobov a umožňoval jednoduchú prípravu veľmi čistého konečného produktu vzorca (I) zahrnujúcu menší počet stupňov a vysoký výťažok.

Podstata vynálezu

Vynález sa týka nového spôsobu prípravy kyseliny 1-(aminometyl)cyklohexyloctovej vzorca (I) cez nový medziprodukt, derivát kyseliny 1-(nitrometyl)cyklohexyloctovej všeobecného vzorca (II), kde R znamená vodík, benzylovú skupinu, difenylmetylovú skupinu alebo aromatický kruh substituovaný C₁-C₄alkylovou skupinou alebo alkoxykupinou.



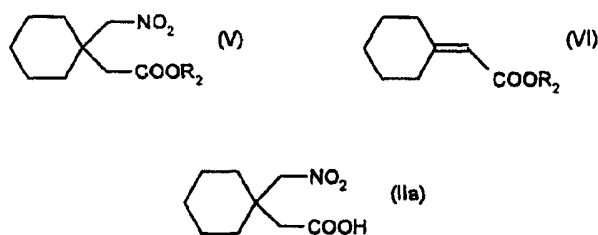
(I)



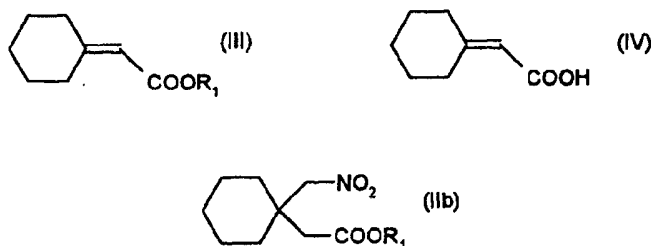
(II)

Príprava gabapentínu spôsobom podľa vynálezu sa uskutoční nasledujúcim spôsobom:

a) alkylester cyklohexyldioctovej kyseliny všeobecného vzorca (VI), kde R₂ znamená C₁-C₄alkylovú skupinu, sa prevedie nitrometánom v prítomnosti bázy na alkylester kyseliny 1-(nitrometyl)cyklohexyloctovej všeobecného vzorca (V), kde R₂ má uvedený význam, a získaný produkt sa hydrolyzuje vo vodno-metanolickej roztoku hydroxidu draselného a získaná 1-(nitrometyl)cyklohexyloctová kyselina vzorca (IIa) sa hydrogenuje v rozpúšťadle v prítomnosti katalyzátora za vzniku požadovaného produktu vzorca (I), alebo

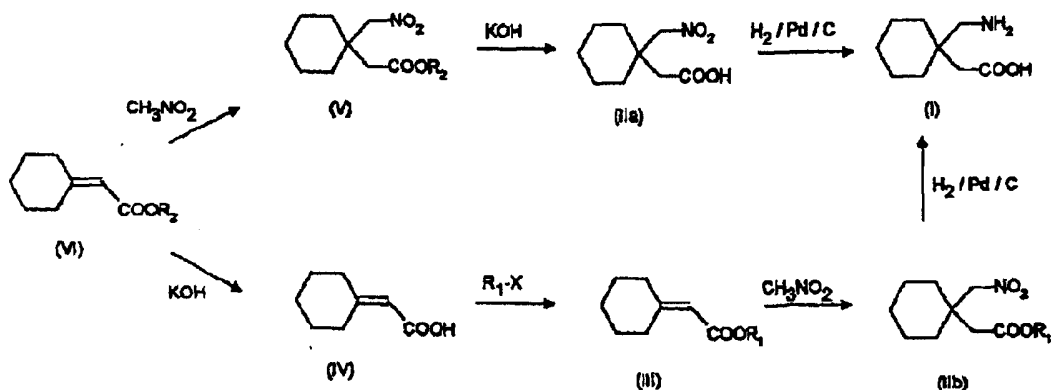


- 5 b) alkylester cyklohexylidénocetovej kyseliny všeobecného vzorca (VI), kde R_2 má uvedený význam, sa hydrolyzuje vodno-metanolickým roztokom hydroxidu draselného a získaná kyselina cyklohexylidénocetová vzorca (IV) sa nechá reagovať s reakčným činidlom všeobecného vzorca (R_1-X), kde R_1 znamená benzylovú skupinu, difenylmetylovú skupinu alebo ich deriváty substituované na aromatickom kruhu skupinou C_1-C_4 alkyl alebo C_1-C_4 alkoxy a X znamená atóm halogénu a získa sa tak príslušný derivát kyseliny cyklohexylidénocetovej všeobecného vzorca (III), kde R_1 má uvedený význam, a tento medziprodukt sa prevedie nitrometánom na derivát kyseliny 1-(nitrometyl)cyklohexylidénocetovej všeobecného vzorca (IIb), kde R_1 má uvedený význam, a produkt sa hydrogenuje v rozpúšťadle v prítomnosti katalyzátora.



10

Spôsob podľa vynálezu znázorňuje schéma 1.



Vynález je založený na zistení, že redukciou nových zlúčenín všeobecného vzorca (II) pri atmosférickom tlaku sa priamo pripraví čistý požadovaný konečný produkt.

- 15 Prekvapujúco bolo zistené, že pri použití zlúčenín všeobecného vzorca (II) ako východiskových zložiek v redukčnom stupni nevzniká laktámová zlúčenina, ale priamo sa získa veľmi čistý gabapentín. Podľa skúseností z doterajších postupov sa tento proces nedal predvídať, pretože z literatúry je pri tomto type zlúčenín známa možnosť tvorby laktámu (napríklad EP 414 274).

- 20 Uvedený alkylester kyseliny cyklohexylidénocetovej všeobecného vzorca (VI), použitý ako východisková zložka, sa pripraví spôsobom známym opísaným v literatúre reakciou cyklohexanónu a príslušného esteru kyseliny dietylfosfónocetovej.

- 25 V konečnom hydrogenačnom stupni je možné použiť všetky katalyzátory všeobecne používané v hydrogenačných reakciách, ako katalyzátory na báze vzácnych kovov, napríklad ródia alebo paládia, Raney-niklu alebo kobaltových katalyzátorov, v danom prípade na nosiči, napríklad na uhlíku, výhodne paládia na aktívnom uhlí, a ešte výhodnejšie v množstve 10 % zlúčeniny určenej na redukciiu.

Hydrogenácia sa uskutoční v inertnom organickom rozpúšťadle, výhodne v C_1-C_4 alkohole, ešte výhodnejšie v metanole, pri teplote 10 - 50 °C, pri tlaku 1 - 20 kPa, výhodne pri teplote miestnosti a pri atmosférickom tlaku.

Michaelova adičná reakcia esteru kyseliny cyklohexylidénocetovej s nitrometánom sa uskutoční v prítomnosti bázy, výhodne v prítomnosti hydroxidu draselného.

Hydrolyza alkylesterovej skupiny sa uskutoční pomocou bázy, výhodne hydroxidom draselným vo vodnom metanolicom roztoku pri teplote miestnosti, a potom sa kyselina uvoľní 10 % roztokom dihydrogénfosforečnanu.

Produkt sa izoluje odfiltrovaním katalyzátora a zahustením filtrátu. Produkt získaný zahustením má čistotu 98 - 99 % a výťažok je 50 - 70 %.

Spôsob podľa vynálezu má nasledujúce výhody:

- pripravený produkt má vysokú čistotu,
- počet reakčných stupňov je menší než pri známych spôsoboch,
- nevzniká laktámová zlúčenina, ktorá sa ťažko odstraňuje,
- nie je potrebné ani špeciálne tlakuodolné zariadenie ani drahé katalyzátory,
- konečný produkt sa pripraví bez použitia ťažkej a zložitej iónomeničovej technológie,
- použitie jedovatých alebo nebezpečných činidiel nie je nutné.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

a) Príprava kyseliny 1-(nitrometyl)cyklohexyloctovej

Roztok 4,3 g (0,02 mol) metyl-1-(nitrometyl)cyklohexylacetátu v zmesi 50 ml metanolu a 20 ml 10 % vodného hydroxidu draselného sa mieša 24 hodín pri teplote miestnosti a potom sa metanol oddestiluje vo vákuu. Hodnota pH získaného vodného roztoku sa upraví pomocou 10 % vodného roztoku dihydrogénfosforečnanu draselného na 7. Tento roztok sa potom trikrát extrahuje 30 ml etylacetátu, spojené organické podiely sa vysušia síranom sodným a zahustením sa získa 3,2 g (80 %) titulnej zlúčeniny vo forme oleja.

b) Príprava kyseliny 1-(aminometyl)cyklohexyloctovej

Roztok 2,01 g (0,01 mol) kyseliny 1-(nitrometyl)cyklohexyloctovej v 50 ml metanolu sa hydrogenuje v prítomnosti 0,2 g paládia na aktívnom uhlí. Potom sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa zahustí na 10 ml. Ku zvyšku sa pridá 20 ml tetrahydrofuránu, vyzrážané kryštály sa odfiltrujú a vysušením sa získa 1,3 g (80 %) titulnej zlúčeniny. T. t. 164 - 169 °C.

Príklad 2

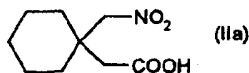
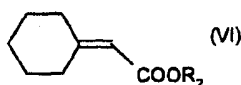
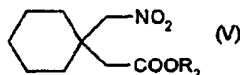
Príprava kyseliny 1-(aminometyl)cyklohexyloctovej

Roztok 5 g (0,017 mol) benzyl-1-(nitrometyl)cyklohexylacetátu v 50 ml metanolu sa pridá ku zmesi 0,5 g prehydrogenovaného paládia, 10 % na aktívnom uhlí, v 50 ml metanolu. Táto zmes sa hydrogenuje pri teplote miestnosti a pri atmosférickom tlaku až do zodpovedajúcej spotreby vodíka a potom sa katalyzátor odfiltruje, filtrát sa zahustí na asi 15 ml a na vyzrážanie titulnej zlúčeniny sa pridá 30 ml tetrahydrofuránu. Výťažok: 1,5 g (51 %). T. t. 168 °C.

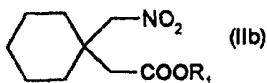
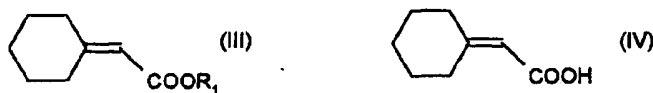
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Spôsob prípravy kyseliny 1-(aminometyl)cyklohexyloctovej a jej farmaceuticky prijateľnej soli, v y - z n a č u j ú c i s a t ý m , že zahrnuje

a) transformáciu alkylesteru cyklohexylidénocetovej kyseliny všeobecného vzorca (VI), kde R_2 znamená C_1 - C_4 alkylovú skupinu, na alkylester kyseliny 1-(nitrometyl)cyklohexyloctovej všeobecného vzorca (V), kde R_2 má uvedený význam, nitrometánom v prítomnosti bázy, hydrolyzu vodno-metanolicým roztokom hydroxidu draselného, hydrogenáciu získanej 1-(nitrometyl)cyklohexyloctovej kyseliny vzorca (IIa) v prítomnosti katalyzátora a prípadne transformáciu pripravenej zlúčeniny na jej farmaceuticky prijateľnú soľ, alebo



b) hydrolýzu alkylesteru cyklohexylidénocetovej kyseliny všeobecného vzorca (VI), kde R_2 znamená C_1 - C_4 alkylovú skupinu, na cyklohexylidénocetovú kyselinu vzorca (IV) s vodno-metanolickým roztokom hydroxidu draselného, reakciu kyseliny vzorca (IV) s reakčným činidlom vzorca (R_1 -X), kde R_1 znamená benzylovú skupinu, difenylmetylovú skupinu alebo ich deriváty substituované na aromatickom kruhu skupinou C_1 - C_4 alkyl alebo C_1 - C_4 alkoxy a X znamená atóm halogénu, ktorou sa získa ako medziprodukt derivát kyseliny cyklohexylidénocetovej všeobecného vzorca (III), kde R_1 má uvedený význam, transformáciu tohto medziproduktu na derivát kyseliny 1-(nitrometyl)cyklohexyloctovej všeobecného vzorca (IIb), kde R_1 má uvedený význam, a hydrogenáciu získaného produktu v rozpúšťadle v prítomnosti katalyzátora a prípadne transformáciu získanej zlúčeniny na farmaceuticky prijateľnú soľ.



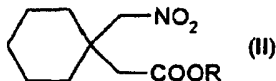
2. Spôsob (b) podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že ako činidlo všeobecného vzorca R_1 -X sa použije benzyhalogenid.

3. Spôsob (b) podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že ako činidlo všeobecného vzorca R_1 -X sa použije difenylmetylhalogenid.

4. Spôsob podľa niektorého z nárokov 1 až 3, vyznačujúci sa tým, že hydrogenácia sa uskutoční v inertnom organickom rozpúšťadle.

5. Spôsob podľa niektorého z nárokov 1 až 3, vyznačujúci sa tým, že ako katalyzátor sa použije paládium na aktívnom uhlí.

6. Zlúčeniny všeobecného vzorca (II),



kde R znamená vodík, benzyl, difenylmetyl alebo deriváty benzylu a difenylmetylu substituované na aromatickom kruhu skupinou C_1 - C_4 alkyl alebo C_1 - C_4 alkoxy.

7. Zlúčenina podľa nároku 6, ktorou je kyselina 1-(nitrometyl)cyklohexyloctová.

8. Zlúčenina podľa nároku 6, ktorou je benzyl 1-(nitrometyl)cyklohexylacetát.

9. Zlúčenina podľa nároku 6, ktorou je difenylmetyl-1-(nitrometyl)cyklohexylacetát.

Koniec dokumentu