



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

227018
(11) (B2)

[22] Přihlášeno 12 11 81
[21] (PV 8317-81)
[32] [31] [33] Právo přednosti od 17 11 80
(P 30 43 350.2)
Německá spolková republika
[40] Zveřejněno 29 07 83
[45] Vydáno 15 06 86

(51) Int. Cl.³
C 07 C 97/065

[72]
Autor vynálezu ENGEL JÜRGEN dr., ALZENAU (NSR)

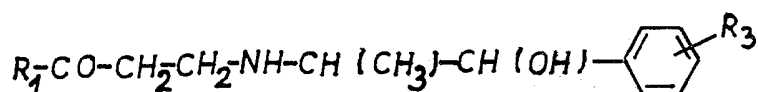
[73]
Majitel patentu DEGUSSA AKTIENGESELLSCHAFT, FRANKFURT (NSR)

(54) Způsob výroby cykloalifatických ketoaminů

1

2

Vynález se týká způsobu výroby cykloalifatických ketoaminů obecného vzorce I



(I)

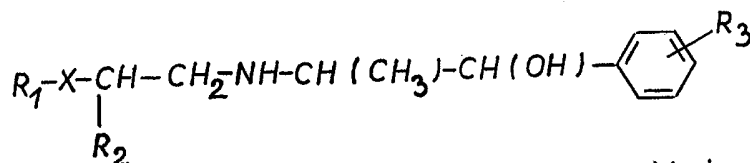
ve kterém značí

R_3 vodíkový atom nebo hydroxylovou skupinu a

R_1 adamantylovou skupinu nebo nasycený nebo jednoduše nenasyčený cykloalkylový zbytek se 3 až 16 uhlíkovými atomy,

příčemž tento cykloalkylový zbytek může být substituován alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo atomem halogenu, a jejich adičních solí s kyselinami.

Z DE-OS č. 29 19 495 jsou známy různé způsoby výroby sloučenin obecného vzorce Ia



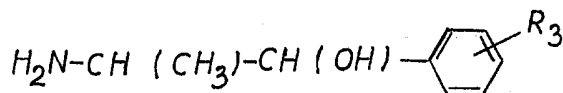
(Ia)

ve kterém mají R_1 a R_3 výše uvedený význam, přičemž

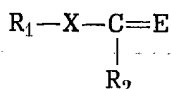
X značí skupinu $=CO$ nebo skupinu $=CH(OH)$ a

R_2 značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy.

Nejdůležitější z těchto způsobů spočívá v tom, že se nechá reagovat amin obecného vzorce



ve kterém má R_3 výše uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce



ve kterém mají X, R_1 a R_2 výše uvedený význam a

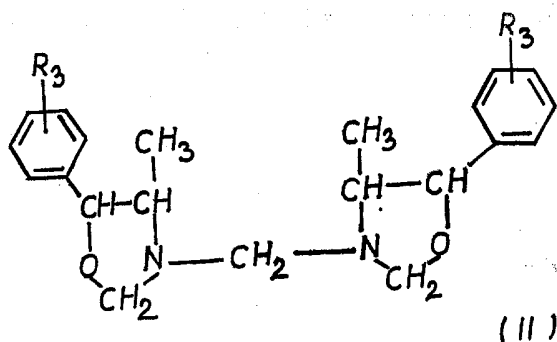
E značí methylenovou skupinu; atom vodíku a skupinu $-CH_2-NR_aR_b$, přičemž R_a a R_b značí nízkomolekulární alkylové zbytky, které mohou být též uzavřené v kruhu; nebo v případě, že X značí skupinu $=CO$, může značit také dva vodíkové atomy, za přítomnosti formaldehydu nebo látky formaldehyd poskytující a popřípadě se v získaných sloučeninách redukuje izolované dvojné vazby a/nebo karbonylové skupiny. Ostatní způsoby uvedené v DOS č.

2 919 495 jsou zdlouhavější a pro technické použití prakticky nepřicházejí v úvahu.

Způsob podle předloženého vynálezu představuje novou cestu pro výrobu sloučenin obecného vzorce I; vykazuje například vyšší výtěžky a je jednodušší proveditelný.

Sloučeniny obecného vzorce I způsobují rozšiřování cév, obzvláště periferního krevního oběhu, a jsou proto použitelné pro výrobu léčiv.

Podstata předloženého vynálezu spočívá v tom, že se nechá reagovat N,N'-metylen-bis-oxazolidin obecného vzorce II



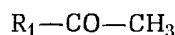
ve kterém má R_3 výše uvedený význam, s ketonem obecného vzorce III



ve kterém má R_1 výše uvedený význam, a popřípadě se v získané sloučenině obecného vzorce I, kde R_1 obsahuje dvojnou vazbu, tato dvojná vazba redukuje.

V obecném vzorci I značí R_1 nasycený nebo nenasyčený cykloalkylový zbytek se 3 až 16 uhlíkovými atomy, který obsahuje výhodně 3 až 12 uhlíkových atomů, obzvláště 3 až 8 uhlíkových atomů. Pokud je tento cykloalkylový zbytek substituovaný, potom se jedná výhodně o jeden nebo dva stejné nebo různé substituenty, jako je methylová nebo ethylová skupina, atom chloru, bromu a/nebo fluoru.

Při způsobu podle předloženého vynálezu se například nechá reagovat jeden mol sloučeniny obecného vzorce II se dvěma až třemi moly, obzvláště 2,3 až 2,5 moly, ketonu vzorce



za přítomnosti kyseliny při teplotě v rozmezí 20 až 150 °C.

Způsob podle předloženého vynálezu se všeobecně provádí v inertním rozpouštědle nebo suspenzačním prostředku při teplotách v rozmezí 5 až 250 °C, výhodně v rozmezí 20 až 150 °C, obzvláště při teplotě v rozmezí 40 až 90 °C. Jako rozpouštědla přicházejí v úvahu následující:

Nižší alifatické alkoholy, jako je například ethylalkohol, methylalkohol, isopropylalkohol nebo propylalkohol, nasycené alicyklické a cyklické ethery, jako je například dioxan, tetrahydrofuran a diethylether, nižší alifatické ketony, jako je například aceton, nižší alifatické uhlovodíky, nižší alifatické halogenuhlovodíky, jako je například chloroform nebo 1,2-dichlorethan, aromatické uhlovodíky, jako je například benzen, toluen a xylen, ledová kyselina octová, voda, popřípadě směsi těchto látek.

Reakční roztok musí být v každém případě upraven na kyselou reakci, výhodně pomocí minerálních kyselin, jako je například kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová nebo kyselina fosforečná. K tomuto je však možné použít také organické kyseliny a kyselí iontoměniče. Jako organické kyseliny přicházejí v úvahu následující:

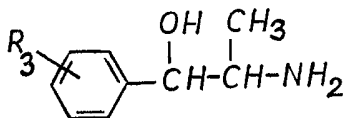
Nasycené a jednoduše nenasyčené alifatické monokarboxylové a dikarboxylové kyseliny s 1 až 4 uhlíkovými atomy, jako je například kyselina mravenčí, kyselina octová, kyselina propionová, kyselina oxalová, kyselina maleinová a kyselina fumarová, aromatické karboxylové kyseliny, jako je například kyselina benzoová, alkybenzoové kyseliny s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylové části, nebo alifatické, popřípadě aromatické sulfonové kyseliny, jako je například kyselina methansulfonová, kyselina ethansulfonová, kyselina benzensulfonová nebo kyselina toluensulfonová, jako kyselina p-toluensulfonová.

Použít se mohou také směsi uvedených kyselin. Jako kyselý iontoměnič přicházejí například v úvahu takové, které jsou uvedeny v knize K. Dorfnera Ionenaustauscher, nakladatelství De Gruyter, 3. vydání 1970; v díle 1 práce Ionenaustauscher od E. Helffericha, nakladatelství Chemie 1959 nebo v Römpps Chemie Lexikon, díl 3, str. 1616—1618 [1976].

Jednotlivě se jedná například o organické iontoměniče, jejichž aktivní, to znamená iontovorné skupiny jsou skupiny karboxylové nebo organické kyselých skupiny, jako je například zbytek kyseliny sulfonové (SO_3H) nebo kyseliny fosforečné, zatímco vysokomolekulární matrice je tvořena z umělé pryskyřice, jako je například akrylová pryskyřice, polystyrenová pryskyřice, kopolymerisát styrenu a divinylbenzenu, kopolymerisát styrenu a kyseliny akrylové, polymerisát divinylbenzenu, polymerisát vinylbenzenu a kondenzační produkty z fenolu a formaldehydu. Dále přicházejí v úvahu iontoměniče na bázi kyselých celulózy, škrobu a dextrinu, iontoměniče na bázi uhlí (sulfonované vysokomolekulární humusové uhlí), jakož i kyselých anorganických iontoměničů, jako jsou zeolity a alumosilikáty.

Hodnota pH reakčního roztoku, popřípadě reakční směsi má být v rozmezí 1 až 6, výhodně 2 až 3.

Výchozí látky obecného vzorce II se mohou například získat tak, že se nechá reagovat fenylethylamin obecného vzorce IV



(IV)

ve kterém má R_3 výše uvedený význam, s formaldehydem, který se může použít také ve formě látky běžně formaldehyd poskytující. Tato reakce se provádí v rozpouštědle nebo v suspenčním činidlo při teplotách v rozmezí 20 až 180 °C, obzvláště při teplotách v rozmezí 30 až 150 °C. Jako rozpouštědla, popřípadě suspenční činidla přicházejí v úvahu následující látky:

Voda, nižší nasycené alifatické alkoholy s 1 až 6 uhlíkovými atomy, nižší nasycené alifatické ethery s alkylovými zbytky s 1 až 5 uhlíkovými atomy, aromatické uhlovodíky, jako je například benzen, methylbenzen, dimethylbenzeny. Všeobecně se pracuje při teplotě varu použitého rozpouštědla. Voda vznikající při reakci se může odstraňovat například přidávkou vysoušecích činidel, jako je síran sodný, uhličitán draselný, chlorid draselný, molekulární síta (například typ 4A) nebo pomocí azeotropické destilace (například za použití aromatických uhlovodíků jako rozpouštědel).

Tento způsob se musí provádět za vyloučení kyselin, neboť produkty tohoto způsobu jsou vůči kyselinám labilní.

Všeobecně se používá na jeden mol fenylethylaminu obecného vzorce IV 1,5 až 5 molů formaldehydu. Výhodně se používají 3 moly formaldehydu, popřípadě ekvivalent látky poskytující formaldehyd, na 2 moly fenylethylaminu obecného vzorce IV. Jako látky poskytující formaldehyd přicházejí v úvahu například následující: polyformaldehyd, paraformaldehyd.

Při použití látek poskytujících formaldehyd, u nichž se formaldehyd uvolňuje v kyselém prostředí, je třeba uvolňování formaldehydu provést před vlastní reakcí a přebytkovou kyselinu úplně zneutralizovat, aby nebyla porušována požadovaná tvorba dimerních oxazolidinů kyselým prostředím.

N,N' -metylen-bis-(4-methyl-5-fenyl-oxazolidin) se může například získat následujícím způsobem:

400 g (2,6 molu) 1-norefedrinové báze se za horka rozpustí v 800 ml vody a do tohoto roztoku se po kapkách přidá 330 g 35% vodného roztoku formaldehydu. Reakční směs se potom zahřívá po dobu 4 hodin na vroucí vodní lázni. Potom se tato reakční směs několikrát extrahuje methylenchloridem, extrakt se vysuší bezvodým uhličitánem draselným a rozpouštědlo se ve vakuu odpaří. Pevný zbytek se překrystalizuje z diisopropyletheru.

Výtěžek činí 423 g, což odpovídá 94,5 % teorie;
teplota tání: 98 až 99 °C.

Uvedená sloučenina se může také vyrobit následujícím způsobem:

10 g (0,066 molu) 1-norefedrinové báze, 4 g (0,132 molu) paraformaldehydu a 6,6 g bezvodého síranu sodného se suspenduje ve 100 ml bezvodého xylenu a za míchání se tato reakční směs zahřívá po dobu 5 hodin pod zpětným chladičem. Anorganické součásti se potom odfiltrují, rozpouštědlo se ve vakuu odstraní a pevný surový produkt se překrystalizuje z diisopropyletheru.

Výtěžek činí 6,1 g (55 %)
teplota tání: 98 až 99 °C.

Rovněž je možno postupovat následujícím způsobem:

10 g (0,066 molu) 1-norefedrinové báze a 4 g (0,132 molu) paraformaldehydu se suspenduje ve 150 ml xylenu a reakční směs se po dobu 5 hodin zahřívá pod zpětným chladičem v odlučovací vody. Rozpouštědlo se potom ve vakuu odpaří a pevný zbytek se překrystalizuje z diisopropyletheru.

Výtěžek činí 7,6 g (68 %);
teplota tání: 100 °C.

Výchozí sloučenina obecného vzorce II,

ve kterém R_3 značí hydroxylovou skupinu, může obsahovat běžnou ochrannou skupinu, která se po reakci odštěpí. Jedná se při tom obzvláště o zbytky, které jsou lehce odštěpitelné hydrolýzou v nekyselém prostředí a popřípadě se odštěpí již během reakce. Pokud se takové ochranné skupiny při tomto způsobu při reakci neodštěpí, provádí se odštěpení po reakci. Často obsahují výchozí sloučeniny na základě své výroby již takovéto ochranné skupiny.

U takovýchto ochranných skupin se jedná například o lehce solvolyticky odštěpitelné acylové skupiny. Solvolyticky odštěpitelné ochranné skupiny se například odštěpují zmýdlením pomocí bazických substancí (uhlíčitan draselný, uhlíčitan sodný, vodné roztoky alkálií, alkoholické roztoky alkálií nebo vodný amoniak) při teplotách v rozmezí 10 až 150 °C, obzvláště v rozmezí 20 až 100 °C. Jako rozpouštědla, popřípadě suspenzační činidla přicházejí v úvahu například následující:

Voda, nižší alifatické alkoholy, cyklické ethery, jako je dioxan nebo tetrahydrofuran alifatické ethery, dimethylformamid a podobně, jakož i jejich směsi.

Příklady hydrolyticky odštěpitelných zbytků jsou následující:

Trifluoracetylová skupina, italylová skupina, tritylová skupina, p-toluensulfonylová skupina a podobně, jakož i nižší alkanoylové zbytky, jako je například acetylový zbytek, formylový zbytek, terc.-butyloxykarbonylový zbytek a podobně. V úvahu přichází také karbalkoxyskupiny (například nízkomolekulární).

Případná redukce dvojnás vazby zbytku R_1 se všeobecně provádí katalytickou hydrogenací. Jako katalyzátory přicházejí v úvahu například běžné jemně rozptýlené kovové katalyzátory, jako jsou katalyzátory na bázi vzácných kovů, například platina. Raneyův nikl nebo obzvláště palladium. Při způsobu se může pracovat při normálních teplotách nebo za teplot zvýšených.

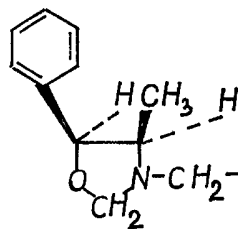
Účelně se pracuje při teplotě v rozmezí asi 40 až 200 °C, popřípadě za zvýšeného tlaku v rozmezí 0,1 až 10 MPa, obzvláště v rozmezí 0,1 až 5,0 MPa. Když obsahuje fenolická hydroxylová skupina benzylovou ochrannou skupinu, potom se tato při katalytické hydrogenaci rovněž odštěpí, když se pracuje například s palladiovým katalyzátorem.

Selektivní redukce dvojnás vazby zbytku R_1 se například provádí za šetrných podmínek hydrogenací za přítomnosti katalyzátorů na bázi vzácných kovů (palladium nebo platina) nebo Raneyova niklu.

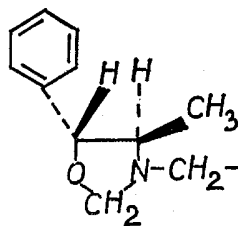
Použité výchozí sloučeniny obecného vzorce IV mohou patřit do diastereoisomerní řady efedrinu (erythro řada) nebo pseudoefedrinu. Mohou se použít jak čisté enantiomery, tak také odpovídající racemáty. V závislosti na tom se získají bis-oxazolidiny

obecného vzorce II, které patří buď do erythro-řady nebo do threo-řady.

Bis-oxazolidiny obou řad se liší v poloze methylové skupiny a fenylového kruhu. Poloha obou substituentů vyplývá z následujících vzorců:



erythro



threo(pseudo)

Vždy podle toho, zda se vychází z odpovídajících čistých enantiomerů nebo z racemátu obecného vzorce IV, získá se bis-oxazolidin obecného vzorce II rovněž ve formě čistých enantiomerů nebo racemátu. Při štěpení bis-oxazolidinů v kyselém prostředí se asymetrická centra nezruší, takže se vždy získává původní konfigurace.

Produkty obecného vzorce I, jakož i výchozí bis-oxazolidiny obecného vzorce II, které vypadávají jako racemáty, se mohou známým způsobem rozdělit za šetrných podmínek při nízkých teplotách, například za použití opticky aktivní kyseliny, na opticky aktivní isomery.

Je přirozeně také možné vycházet z opticky aktivních, popřípadě diastereoisomerních, výchozích sloučenin, přičemž se získá jako konečný produkt obecného vzorce I odpovídající čistá opticky aktivní forma, popřípadě diastereoisomerní konfigurace. Například se jedná o sloučeniny konfigurační Norefedrinu (erythro-řada) nebo konfigurace pseudoefedrinu (threo-řada). Mohou se také vyskytnout diastereoisomerní racemáty, neboť ve vyráběných sloučeninách se mohou vyskytovat dva nebo více asymetrických uhlíkových atomů. Dělení je možné běžnými způsoby, například krystalizací.

Vždy podle podmínek způsobu a výchozích látek, získají se konečné produkty obecného vzorce I ve volné formě nebo ve formě svých solí. Soli sloučenin obecného vzorce I se mohou opět převést na volné báze o sobě známými způsoby, například působením alkálií nebo iontoměničů. Z volných bází se dají získat soli reakcí s organickými nebo anorganickými kyselinami, obzvláště s takovými, které jsou vhodné ke tvor-

bě fyziologicky neškodných solí. Jako takové kyseliny je možno například uvést následující:

kyseliny halogenovodíkové, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina dusičná, kyselina chloristá, organické monokarboxylové, dikarboxylové nebo trikarboxylové kyseliny alifatické, alicyklické, aromatické nebo heterocyklické řady, jakož i kyseliny sulfonové. Jako příklady je možno uvést kyselinu mravenčí, kyselinu octovou, kyselinu propionovou, kyselinu jantarovou, kyselinu glykolovou, kyselinu mléčnou, kyselinu jablčnou, kyselinu vinnou, kyselinu citrónovou, kyselinu askorbovou, kyselinu maleinovou, kyselinu fumarovou, kyselinu hydroxymaleinovou, nebo kyselinu benzthiozovou; kyselinu fenylacetic, kyselinu benzoovou, kyselinu p-aminobenzoovou, kyselinu anthranilovou, kyselinu p-hydroxybenzoovou, kyselinu salicylovou nebo kyselinu p-aminosalicylovou, kyselinu embonovou, kyselinu methansulfonovou, kyselinu ethansulfonovou, kyselinu hydroxyethansulfonovou, kyselinu ethylensulfonovou; halogenbenzen-sulfonové kyseliny, kyselinu toluensulfonovou, kyselinu naftalensulfonovou, kyselinu sulfanilovou nebo 8-chlortheofylin.

Příklad 1

Smísí se 16,92 g (0,05 molu) 1-N,N'-methylen-bis-(4-methyl-5-fenyl-oxazolidinu) (vyrobeného z 1-norefedrinu), 15,14 g (0,12 molu) acetylcyklohexanu, 35 ml isopropylalkoholu a 19 ml 5,1 n isopropanolické kyseliny chlorovodíkové a tato reakční směs se po dobu 6 hodin zahřívá za míchání pod zpětným chladičem. Potom se získaná reakční směs ponechá stát přes noc při teplotě místnosti, vytvořený krystalický produkt se odsaje a promyje se 5 ml isopropylalkoholu a 20 ml acetonu.

Uvedeným způsobem se získá 32,58 g 1-[3-hydroxy-3-fenylpropyl-(2)]-(3-cyklohexyl-3-oxo-propyl)-amin-hydrochloridu, což odpovídá 67 % teorie.

Teplota tání získané sloučeniny činí 219 až 221 °C.

Příklad 2

1-[3-hydroxy-3-fenyl-propyl-2)]-(3-(1-cyklohexen-1-yl)-3-oxo-propyl)-amin

Reakční směs ze 16,92 g (0,05 molu) 1-N,N'-methylen-bis-(4-methyl-5-fenyl-oxazolidinu), 14,90 g (0,12 molu) 1-acetyl-1-cyklohexenu, 35 ml isopropylalkoholu a 19 ml 5,1 n isopropanolické kyseliny chlorovodíkové se po dobu 6 hodin za míchání zahřívá pod zpětným chladičem. Potom se tato reakční směs ponechá stát přes noc při teplotě místnosti. Vykrytalizovaný hydrochlorid se odsaje a promyje se 5 ml isopropylalkoholu a 20 ml acetonu.

Výtěžek: 23,3 g.

Teplota tání hydrochloridu: 203 až 204 °C.

Příklad 3

1-(3-hydroxy-3-fenyl-2-propyl)-(3-cyklopropyl-3-oxo-propyl)-amin

Reakční směs ze 16,92 g (0,05 molu) 1-N,N'-methylen-bis-(4-methyl-5-fenyl-oxazolidinu), 10,10 g (0,12 molu) acetylcyklopropanu, 35 ml isopropylalkoholu a 19 ml 5,1 n isopropanolické kyseliny chlorovodíkové se po dobu 6 hodin zahřívá za míchání pod zpětným chladičem. Tato reakční směs se potom nechá stát přes noc při teplotě místnosti. Vykrytalizovaný hydrochlorid se odsaje a promyje se 5 ml isopropylalkoholu a 20 ml acetonu.

Výtěžek: 10,2 g;

Teplota tání hydrochloridu: 188 °C.

Příklad 4

1-(3-hydroxy-3-fenyl-2-propyl)-[3-(1-adamantyl)-3-oxo-propyl]-amin

Reakční směs ze 16,92 g (0,05 molu) 1-N,N'-methylen-bis-(4-methyl-5-fenyl-oxazolidinu), 21,40 g 1-acetyl-adamantanu, 40 ml isopropylalkoholu a 20 ml 5,1 n isopropanolické kyseliny chlorovodíkové se zahřívá po dobu 6 hodin pod zpětným chladičem. Potom se ponechá tato reakční směs stát přes noc při teplotě místnosti. Vykrytalizovaný hydrochlorid se odsaje a promyje se 10 ml isopropylalkoholu a 20 ml acetonu.

Výtěžek: 12,7 g;

Teplota tání hydrochloridu: 241 °C.

Příklad 5

1-(3-hydroxy-3-fenyl-2-propyl)-[3-(2-methyl-1-cyklohexen-1-yl)-3-oxo-propyl]-amin

Reakční směs ze 16,92 g (0,05 molu) 1-N,N'-methylen-bis-(4-methyl-5-fenyl-oxazolidinu), 16,56 g 2-methyl-1-acetyl-1-cyklohexenu, 35 ml isopropylalkoholu a 19 ml 5,1 n isopropanolické kyseliny chlorovodíkové se zahřívá po dobu 6 hodin za míchání pod zpětným chladičem. Potom se tato reakční směs nechá stát přes noc při teplotě místnosti. Vykrytalizovaný hydrochlorid se odsaje a promyje se 5 ml isopropylalkoholu a 20 ml acetonu.

Výtěžek: 13,7 g;

Teplota tání hydrochloridu: 197 °C.

Příklad 6

d,l-1-[3-hydroxy-3-(4-hydroxy-fenyl)-2-propyl]-[3-cyklohexyl-3-oxo-propyl]-amin

Reakční směs z 18,5 g (0,05 molu) d,l'-N,N'-methylen-bis-[4-methyl-5-(4-hydroxy-fenyl)-oxazolidinu], 15,14 g (0,12 molu) acetylcyklohexanu, 45 ml isopropylalkoholu a 19 ml 5,1 n isopropanolické kyseliny chlorovodíkové se zahřívá po dobu 6 hodin za míchání pod zpětným chladičem. Potom se ponechá tato reakční směs stát přes noc při teplotě místnosti. Vykrytalizovaný hyd-

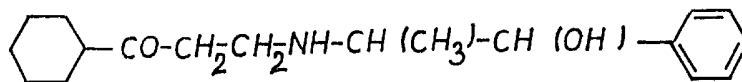
rochlorid se odsaje a promyje se 15 ml isopropylalkoholu a 25 ml acetonu.

Výtěžek: 8 g;

Teplota tání hydrochloridu: 160 až 161 °C.

Příklad 7

1-(3-hydroxy-3-fenyl-2-propyl)-(3-cyklohexyl-3-oxo-propyl)-amin



25 g 1-[3-hydroxy-3-fenyl-propyl-(2)]-[3-(1-cyklohexen-1-yl)-3-oxo-propyl]-aminu-hydrochloridu se rozpustí ve 250 ml směsi methylalkoholu a vody (2 : 1), tento roztok se smísí se 2,5 g palladia na uhlí (10%) a tato směs se za tlaku 0,5 MPa a teplotě 50 stupňů Celsia hydrogenuje až do ukončení spotřeby vodíku. Potom se katalyzátor odfiltruje, rozpouštědlo se ve vakuu oddestiluje a produkt se překrytalizuje z methylalkoholu.

Výtěžek: 85 %;

Teplota tání hydrochloridu: 219 až 221 °C.

Další příklady redukce jsou uvedeny v tabulce 2.

Příklad 8

1-(3-hydroxy-3-fenyl-2-propyl)-[3-(2-chlor-

-1-cyklopenten-1-yl)-3-oxo-propyl]-amin

Reakční směs ze 16,92 g (0,05 molu) 1-N,N'-methylen-bis-(4-methyl-5-fenyl-oxazolidinu), 17,3 g 0,12 molu 1-acetyl-2-chlor-1-cyklopentenu, 35 ml isopropylalkoholu a 19 ml 5,1 n isopropanolické kyseliny chlorovodíkové se zahřívá po dobu 6 hodin pod zpětným chladičem za míchání. Reakční směs se ponechá potom přes noc stát při teplotě místnosti. Vykrytalizovaný produkt (hydrochlorid) se odfiltruje a promyje se 5 mililitry isopropylalkoholu a 20 ml acetonu.

Výtěžek: 9 g

Teplota tání hydrochloridu 204 až 205 °C.

Tabulka 2

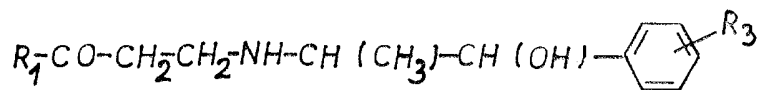
příklad	R ₁	R ₃	Teplota tání (hydrochlorid)	výtěžek	množství výchozí sloučeniny ob. vz. I (hydrochlorid); je udán pouze zbytek, který má jiný význam než ve sl. 1	poznámky
9	2-methyl-cyklohexyl	H	200 °C	67 %	R ₁ : 2-methyl-1-cyklohexenyl; 4 g	analogicky jako v př. 7
10	cyklopentyl	H	194 °C	62 %	R ₁ : 1-cyklopentyl; 6,5 g	analogicky jako v př. 7
11	cyklohexyl	4-OH	160— —161 °C	59 %	R ₁ : 1-cyklohexenyl; 15 g	analogicky jako v př. 7 z DL-p-OH-norefedrinu ⁺)
12	cykloheptyl	H	209— —211 °C	85 %	R ₁ : 1-cykloheptenyl; 24,8 g	analogicky jako v př. 7
13	cyklooktyl	H	190 °C	81 %	R ₁ : 1-cyklooktenyl; 6 g	analogicky jako v př. 7
14	cyklododecyl	H	164 °C	42 %	R ₁ : 1-cyklododecyl; 5 g	analogicky jako v př. 7

⁺) Výchozí látka se rozpustí ve 100 ml methylalkoholu a smísí se s roztokem 8 g natriumborhydridu ve 100 ml methylalkoholu. Tato reakční směs se zahřívá po dobu 8 hodin pod zpětným chladičem, potom se smísí s 50 ml acetonu a rozpouš-

tědlo se ve vakuu odpaří. Po přidavku 100 ml vody se několikrát extrahuje chloroformem. Zbytek získaný po vysušení síranem sodným a odpaření rozpouštědla ve vakuu se překrytalizuje z isopropylalkoholu.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby cykloalifatických ketoaminů obecného vzorce I

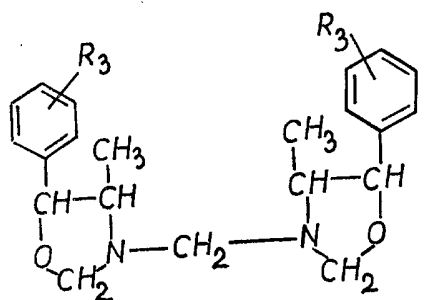


(I)

ve kterém značí

 R_3 vodíkový atom nebo hydroxylovou skupinu a

R_1 adamantylový zbytek nebo nasycený nebo jednoduše nenasyčený cykloalkylový zbytek se 3 až 16 uhlíkovými atomy, přičemž tento cykloalkylový zbytek může být substituován alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo atomem halogenu, a jejich adičních solí s kyselinami, vyznačený tím, že se nechá reagovat N,N'-metylen-bis-oxazolidin obecného vzorce II



(II)

ve kterém má R_3 výše uvedený význam, s ketonem obecného vzorce III

ve kterém má R_1 výše uvedený význam, za přítomnosti kyseliny nebo kyselého iontoměniče a popřípadě se v získané sloučenině obecného vzorce I, kde R_1 obsahuje dvojnou vazbu, tato dvojná vazba redukuje a/nebo se získaná sloučenina obecného vzorce I převede na svoje fyziologicky neškodné soli.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II, ve kterém značí R_3 vodíkový atom, se sloučeninou obecného vzorce III, ve kterém značí R_1 nasycený nebo jednoduše nenasyčený cykloalkylový zbytek se 6 až 8 uhlíkovými atomy.