



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

235316

(11)

(B2)

(22) Přihlášeno 19 07 82
(21) (PV 1747-83)

(32) (31)(33) Právo přednosti od 20 07 81
(2112/81) Maďarská lidová republika

(40) Zveřejněno 31 08 84

(45) Vydáno 15 01 87

(51) Int. Cl.³
C 07 D 471/08//
A 61 K 31/495

(72) Autor vynálezu

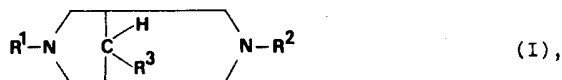
NÁDOR KÁROLY dr., KRAISS GÁBOR dr., SINKÓ KATALIN dr.,
PARÓCZAI MARGIT dr., KÁRPÁTI EGON dr., SZPORNÝ LÁSZLÓ dr.,
BUDAPEŠT (MLR)

(73) Majitel patentu

RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYÁR RT, BUDAPEŠT (MLR)

(54) Způsob výroby bicyklických sloučenin

Vynález se týká způsobu výroby nových bicyklických sloučenin obecného vzorce I



ve kterém

R^1 a R^2 znamenají jednotlivě alkylovou skupinu

s 1 až 6 atomy uhlíku a

R^3 znamená esterifikovanou hydroxyskupinu obecného vzorce $-OCO-R^5$, který představuje

-fenylacetoxyskupinu

-cinnamoyloxyskupinu, popřípadě obsahující halogenový substituent nebo alespoň jeden alkoxylový substituent s 1 až 4 atomy uhlíku,

- benzoyloxyskupinu, popřípadě obsahující alkylový substituent s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylový nebo trihalogenmethylový substituent nebo alespoň jeden alkoxylový substituent s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alespoň jeden halogenový substituent a/nebo nitrosubstituent,

- benzyloxyskupinu,

- xanthen-9-karbonyloxyskupinu,

- naftoyloxyskupinu nebo

- furoyloxyskupinu, thenoyloxyskupinu nebo popřípadě

halogenem substituovanou nikotinoyloxyskupinu,

nebo jejich stereoisomerů nebo farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami.

Nové sloučeniny obecného vzorce I jsou biologicky účinné látky a vykazují zvláště silný antiarytmický účinek. Tyto nové sloučeniny jsou deriváty 3,7-diazabicyklo- [3,3,1] nonanu (bispidinu) substituované v poloze 9.

Syntézu jednoduchých sloučenin s bispidinovým skeletem, který neobsahuje substituent nebo je substitutován ketoskupinou v poloze 9, popsali L. J. Anet a spol. [Austral J. Sci. Res. 34, 330 (1950)] a S. Chiavarelli a spol. [Gazz. Chim. Ital. 87, 109 (1957), porovnej Chem. Abstr. 52, 15 519d], aniž by se zmínili o biologických účincích připravených sloučenin.

Struktura 3-methyl-7-alkyl-3,7-diazabicyklo[3,3,1] nonanů a příslušných 9-on derivátů byla rozebrána na základě NMR spektra a dipolových momentů J. E. Douglassem a spol. [J. Org. Chem. 33, 355 (1968)] a na základě hmotového spektra P. C. Ruenitzem a spol. [J. Heterocyclic Chem. 14, 423 (1977)]. Relativní konfiguraci atomu uhlíku v poloze 9 vyšetřil P. Scheiber a spol. [Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 102 (3), 297 (1979)] na 9-keto-sloučeninách a 9-hydroxysloučeninách, které jsou asymetricky substituované v polohách 3 a 7. Avšak tyto publikace uvádějí jen výsledky zkoumání struktury.

Bispidinové sloučeniny nesubstituované v poloze 9 jsou uváděny v patentovém spise DOS 2 749 584 jako stimulační prostředky pro centrální nervový systém a antiparkinsonické prostředky a v patentovém spise DOS č. 3 726 571 jako antiarytmické látky. Směsi s antiarytmickými účinky zahrnující 9-substituované bispidinové sloučeniny společně s kalciovými antagonistickými prostředky byly popsány v patentovém spise DOS č. 2 744 248.

9-Keto a 9-nesubstituované bispidinové sloučeniny jsou také uvedeny v belgickém patentu č. 830 153 (viz také patentový spis DOS č. 2 428 792). Z těchto sloučenin mají antiarytmické účinky 9-nesubstituované sloučeniny, přičemž terapeutická šíře je dvakrát tak široká jako u lidokainu.

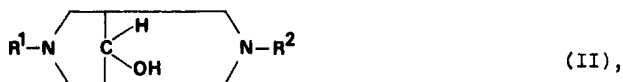
9-Substituované 3,7-diazabicyklo[3,3,1] nonanové deriváty nebo sloučeniny obsahující takové skupiny byly popsány v těchto publikacích:

Smitsman a spol. [J. Med. Chem. 19(1), 186 (1976), porovnej Chem. Abstr. 84, 43995e] popsali methylther a ethylester 9-ol-sloučeniny jako látky, které mají analgetické účinky.

Deriváty obsahující cykloalkylenovou skupinu nebo methylovou a fenylovou skupinu v poloze 9 byly popsány v patentovém spise DOS č. 2 658 558 jako prostředky stimulující centrální nervovou soustavu a jako analgetické prostředky.

Belgický patent č. 867 086 (viz také patentový spis DOS č. 2 821 058) popisuje deriváty 6-aminopenicilánové kyseliny s protivirovými a antibakteriálními účinky, které mohou mimo jiné obsahovat N-formylbispidin jako substituent v poloze 6. V nyní vyrobených sloučeninách bispidinový skelet nemá substituent v poloze 9.

Nyní bylo objeveno, že nové sloučeniny obecného vzorce I, které se mohou vyrábět z příslušných sloučenin obecného vzorce II



ve kterém

R¹ a R² mají shora uvedené významy,

etherifikační nebo esterifikační metodou o sobě známou, jsou zvláště účinné antiarytmické prostředky. Toto zjištění je velmi překvapivé, protože takový účinek nebyl dříve pozorován u známých 9-substituovaných derivátů bispidinu.

Biologické účinky nových sloučenin byly stanoveny takto: Při zkoušení antiarytmických účinků bylo krysám předem intravenózně podáno 1 mg/kg akonitinu, aby se vyvolala nepravidelnost srdečního rytmu [Med. Exp. (Basilej) 10, 93 (1964)], potom byla intravenózně podána testovaná sloučenina a zjišťovala se dávka vyžadovaná k obnovení pravidelného rytmu v 50 % případů (ED_{50} mg/kg).

Akutní toxicity sloučenin byly zkoušeny na myších po intravenózním podání a zjistily se dávky, které způsobily v 50 % případů uhynutí (LD_{50} mg/kg). U obou testů se jako referenční látka aplikoval lidokain. Výsledky farmakologických testů jsou shrnuty v následující tabulce. Terapeutické údaje (ED_{50}/LD_{50}), stejně jako poměr indexů (terapeutický index nové sloučeniny: terapeutický index lidokainu) jsou v tabulce rovněž uvedeny.

Sloučenina	ED_{50}	LD_{50}	Terapeutický index	Poměr indexů
3,7-dimethyl-9-benzoyloxy-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonan	0,8	9,0	0,009	39
3-methyl-7-ethyl-9 α -(4'-chlor-benzoyloxy)-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonandihydrochlorid	0,6	26,0	0,023	15
hydrát 3,7-diethyl-9-(4'-chlor-benzoyloxy)-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonandihydrochloridu	0,4	11,0	0,036	10
3,7-di-n-butyl-9-(4'-chlor-benzoyloxy)-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonanfumarát	0,25	5,0	0,050	7
3,7-dimethyl-9-fenoxy-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonanfumarát	1,15	39,0	0,029	12
3,7-dimethyl-9-(4'-chlor-fenoxy)-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonanfumarát	0,9	52,0	0,017	21
3,7-dimethyl-9-benzhydryloxy-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonanfumarát	1,2	21,0	0,057	6
3-methyl-7-ethyl-9 α -(4'-chlor-fenoxy)-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonandihydrochlorid	1,25	41,0	0,030	12
3-methyl-7-ethyl-9 α -(2'-chlor-fenoxy)-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonandihydrochlorid	1,15	28,0	0,041	8
3-methyl-7-ethyl-9 α -(2',4'-dichlorbenzoyloxy)-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonandihydrochlorid	1,1	20,0	0,055	6
3-methyl-7-ethyl-9 α -(4'-fenylbenzoyloxy)-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonan	1,2	19,5	0,061	6
3,7-dimethyl-9-(xanthen-9'-karbonyloxy)-2,7-diazabicyklo[3,3,1]nonan	0,27	14,0	0,019	16

Sloučenina	ED ₅₀	LD ₅₀	Terapeutický index	Poměr indexů
3,7-dimethyl-9-(2'-naftoyloxy)- -3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonan- bis-(methansulfonát)	0,11	17,0	0,006	58
3,7-dimethyl-9-(3'-methoxy-4'- -ethoxybenzoyloxy)-3,7-diazabi- cyklo [3,3,1]nonan	1,0	13,5	0,074	5
lidokain	10,0	28,5	0,351	1

Údaje z tabulky ukazují, že nové sloučeniny mají pětikrát až 58krát příznivější terapeutické účinky než lidokain.

Podobně dobré výsledky se pozorovaly, když se zkoušely účinky potlačení nepravidelnosti srdečního rytmu působením nových sloučenin na morčatech předem intravenózně ošetřených 1 mg/kg ouabainu za účelem vyvolání nepravidelnosti srdečního rytmu.

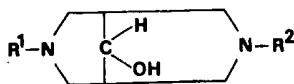
Nové sloučeniny podle vynálezu nemají β -receptorové blokuující účinky, zatímco jejich lokálně anestetické účinky se přibližují lidokainu. Z hlediska mechanismu účinku je zvláště příznivé, že nové sloučeniny mají také kalciové antagonistické účinky (pA_2). Tyto účinky 3-methyl-7-ethyl-9 α -(4'-chlorbenzoyloxy)-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonandihydrochloridu jsou asi stejně velké jako účinky verapramilu, sloučeniny použité úspěšně v terapii (4, (4,33 až 4,6 pro první a 4,58 až 4,7 pro druhou látku).

Bylo také stanoveno, jak nové sloučeniny ovlivňují elektropsychologické parametry srdce. Bylo nalezeno, že nové sloučeniny mají účinky odstraňující podráždění a zvyšují stimulační práh, impuls doby vedení a období odolnosti, kterou se ovlivňuje stimulací vyvolávající a impulsně vodící systém srdce ve směru, který je zvláště příznivý pro odstranění poruchy pravidelného rytmu.

Budoucí terapeutické dávky nových sloučenin, pokud se aplikují při klinickém ošetření, jsou asi 0,5 až 1 mg/kg při intravenózním podávání a asi 10 mg/kg při orálním podávání. Toto množství účinného prostředku se může podat buď v jedné dávce nebo ve vícenásobných dávkách za den, v závislosti na chorobě, která se léčí.

Pro orální podávání se zdá být zvláště vhodný 3-methyl-7-ethyl-9 α -(4'-chlorbenzoyloxy)-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonan-dihydrochlorid, sloučenina s poměrem ED₅₀i.v. = 16,7.

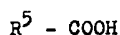
Podstata výroby nových bicyklických sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I způsobem podle vynálezu je v tom, že se sloučenina obecného vzorce II



(II),

ve kterém R¹ a R² mají shora uvedené významy,

nechá reagovat s karboxylovou kyselinou obecného vzorce IV



(IV),

v němž skupina $-O-CO-R^5$ má shora uvedený význam, nebo s jejím reaktivním derivátem, popřípadě v přítomnosti prostředku vázajícího kyselinu nebo v přítomnosti alkalického kovu nebo jiné látky katalyzující transesterifikaci. Izo- merní směs se popřípadě rozdělí na jednotlivé isomery a/nebo se sloučenina obecného vzorce I získaná jako volná báze převede na svou farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou, nebo se báze obecného vzorce I uvolní ze své soli.

Výchozí sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém R^1 a R^2 jsou stejně a znamenají ethy- lovou nebo n-butylovou skupinu, jsou nové sloučeniny. Tyto látky se mohou vyrábět kataly- tickou hydrogenací příslušných 9-on derivátů.

S ohledem na výchozí látky obecného vzorce II je také nový způsob výroby 3-methyl- -7-ethyl-3,7-diazabicyklo[3,3,1]-nonan-9-olu, stejně jako dělení 9α -ol a 9β -ol isomerů.

Podle vynálezu se sloučenina obecného vzorce II acyluje na hydroxyskupině v poloze 9, aby se získal ester obecného vzorce I.

Použije-li se volné karboxylové kyseliny obecného vzorce IV jako acylačního prostředku, reakce se s výhodou provádí v přítomnosti dehydratačního prostředku a/nebo prostředku pro aktivaci karboxylové skupiny.

Výhodnější však je jako acylačního prostředku používat funkčního derivátu sloučeniny obecného vzorce IV, jako anhydridu, halogenidu nebo alifatického esteru s 1 až 5 atomy uhlíku.

Když se jako acylačního prostředku použije halogenidu, s výhodou chloridu, kyseliny obecného vzorce IV, reakce se s výhodou provádí v přítomnosti prostředku, který váže ky- selinu. Je-li rozpouštědlo pro reakci báze látkou, jako je pyridin, může přebytek rozpou- štědla také účinkovat jako prostředek k vázání kyseliny. Naopak, inertní organické rozpou- štědlo, které vhodně rozpouští výchozí látku a produkt, se může také používat jako reakční prostředí, v kombinaci s libovolným prostředkem vázajícím kyselinu, jako je triethylamin. Pro případ, kdy se při reakci nepoužívá prostředku k vázání kyseliny, doporučuje se použí- vat aprotického organického rozpouštědla, ve kterém jsou výchozí látka a produkt dobře rozpustné, jako reakčního prostředí. Takovými rozpouštědly jsou chlorované uhlovodíky, především chloroform. Reakce se s výhodou provádí za teploty místnosti nebo za mírného chlazení, při teplotě 3 až 10 °C.

Použije-li se jako acylačního prostředku alifatického esteru s 1 až 5 atomy uhlíku sloučeniny obecného vzorce IV, je výhodné použít acylačního prostředku v přebytku a prová- dět reakci v přítomnosti alkalického kovu nebo jiného transesterifikačního katalyzátoru.

Jako katalyzátory se mohou používat například alkalické kovy nebo jejich alkoholáty, hydridy nebo amidy. Kovový sodík se osvědčil jako zvlášť výhodný katalyzátor. Při reakci se používá obvykle 0,01 až 0,1 molu katalyzátoru, vztaženo na jeden mol diazabicyklické sloučeniny. Reakce se provádí za sníženého tlaku při teplotě asi 80 až 100 °C; za takových podmínek reakce proběhne za 1 až 24 hodin.

Reakční směs se zpracovává s výhodou takto:

Přebytek rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku a pokud se reakce prováděla v pří- tomnosti katalyzátoru, odparek se zpracuje, aby se rozložily stopy katalyzátoru. Potom se odparek vyjme vodnou kyselinou, nebáze látky se odstraní ze směsi extrakcí, kyselá vodná fáze se zalkalizuje, volná báze obecného vzorce I se oddělí z vodné směsi extrak- cí a extrakt se zpracuje o sobě známým způsobem. Volná báze obecného vzorce I se získávají obecně ve vysoké čistotě, takže není zapotřebí produkt podrobovat čištění před tím, než

se převádí na sůl. Báze jsou obvykle krystalické pevné látky, které se mohou čistit, je-li zapotřebí rekrystalizací. Podle potřeby se mohou volné báze převádět o sobě známými metodami na jejich adiční soli s kyselinami, s výhodou na dihydrochloridy, dihydrobromidy, dimethansulfonáty a podobně.

Nové sloučeniny podle vynálezu se mohou převádět na farmaceutické prostředky metoda-
mi dobře známými v oboru, za použití běžných farmaceutických nosičů, ředidel a/nebo jiných přísad.

Vynález je podrobněji objasňován pomocí následujících příkladů, které však vynález nijak neomezuje.

P ř í k l a d 1

10 g 3,7-dimethyl-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonan-9-olu se rozpouští v 10 ml suchého pyridinu a k získanému roztoku míchanému za teploty 5 až 10 °C se přikape roztok 11,24 g benzoylchloridu v 50 ml suchého pyridinu během 30 minut. Reakční směs se potom míchá 3 hodiny za teploty místnosti a převážná část pyridinu se oddestiluje za sníženého tlaku. Odparek se vyjme 30 ml vody, směs se okyslí 20 ml koncentrovaného roztoku kyseliny chlorovodíkové a směs se extrahuje vždy 50 ml etheru, aby se odstranily nebázické látky. Vodná fáze se zalkalizuje uhlíčitánem draselným a extrahuje třikrát vždy 50 ml chloroformu. Chloroformové roztoky se spojí, vysuší síranem hořečnatým, filtrují a filtrát se odpaří. Odparek se krystalizuje z n-hexanu a ve výtěžku 42,5 % se získá 3,7-dimethyl-9-benzoyloxy-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonan, teplota tání 100 až 102 °C.

Báze se převede na svůj hydrochlorid způsobem, který je sám o sobě znám. Krystalická sůl taje za teploty 260 °C, po rekrystalizaci z isopropylalkoholu.

P ř í k l a d 2

3,7-Dimethyl-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonan-9-ol se nechá reagovat s vhodnými acylhalogenidy, jak je popsáno v příkladě 1, aby se získaly tyto sloučeniny:

a) Použije-li se jako reaktantu 4-nitrobenzoylchloridu, získá se ve výtěžku 80,6 % 3,7-dimethyl-9-(4'-nitrobenzoyloxy)-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonan. Tento produkt taje za teploty 150 °C, po rekrystalizaci z glykolu-dimethyletheru.

Dihydrochlorid výše uvedené sloučeniny se oddělí jako hemihydrát, po rekrystalizaci z methanolu. Látka má teplotu tání 272 °C.

b) Použije-li se jako reaktantu 4-chlorcinnamoylchloridu, získá se ve výtěžku 75,3 % 3,7-dimethyl-9-(4'-chlorcinnamoyloxy)-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonan. Tento produkt taje za teploty 111 až 112 °C, po rekrystalizaci z diisopropyletheru.

c) Použije-li se jako reaktantu 4-methoxycinnamoylchloridu, získá se ve výtěžku 87,2 % 3,7-dimethyl-9-(4'-methoxycinnamoyloxy)-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonan. Výsledný viskózní žlutý olej se převede přímo na dihydrochlorid. Sůl taje při teplotě 230 °C (za rozkladu), po rekrystalizaci z alkoholu.

d) Použije-li se jako reaktantu 3,4,5-trimethoxycinnamoylchloridu, získá se ve výtěžku 61,5 % 3,7-dimethyl-9-(3',4',5'-trimethoxycinnamoyloxy)-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonan. Tento produkt má teplotu tání 130 °C, po rekrystalizaci z diisopropyletheru. Dichlorid báze taje při teplotě 248 °C (za rozkladu), po rekrystalizaci z vodného alkoholu.

P ř í k l a d 3

6 g 3-methyl-7-ethyl-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonan-9-olu se nechá reagovat s 9,16 g benzoylchloridu, jak je popsáno v příkladě 1. Získá se 3-methyl-7-ethyl-9-benzoyloxy-

-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonan ve výtěžku 60,7 %. Olejovitý produkt má teplotu varu 175 až 178 °C/1,2 kPa; $n_D^{20} = 1,5275$. Monohydrát dihydrochloridu volné báze taje při 236 až 237 °C, po rekrystalizaci z isopropylalkoholu.

P ř í k l a d 4

Dále uvedené deriváty 3-methyl-7-ethyl-9 α -aroyloxy-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonanu se vyrobí z příslušných výchozích látek metodou popsanou v předchozích příkladech:

- a) Dihydrochlorid 3-methyl-7-ethyl-9 α -(2'-dichlorbenzoyloxy)-3,7-diazabicyklo 3,3,1 nonan, teplota tání 105 až 107 °C (po rekrystalizaci ze směsi ethanolu a etheru), výtěžek 48,1 %.
- b) Dihydrochlorid 3-methyl-7-ethyl-9 α -(4'-chlorbenzoyloxy)-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonanu, teplota tání 140 až 142 °C (po rekrystalizaci ze směsi ethanolu a etheru), výtěžek 48,2 %.
- c) 3-Methyl-7-ethyl-9 α -(4'-fenylbenzoyloxy)-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonan; teplota tání 91 až 92 °C (po rekrystalizaci z n-hexanu), výtěžek 50 %. Dihydrochlorid taje při 183 až 185 °C, po rekrystalizaci ze směsi ethanolu a etheru.

P ř í k l a d 5

3-Methyl-7-ethyl-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonan-9-ol se nechá reagovat s 4-chlorbenzoylchloridem, jak je popsáno v příkladě 1. Získá se 3-methyl-7-ethyl-9 β -(4'-chlorbenzoyloxy)-3,7-diazabicyklo [3,3,1]nonan ve výtěžku 70 %. Báze má teplotu tání 66 až 67 °C, po rekrystalizaci z petroletheru (teplota varu 120 °C).

Dihydrochlorid shora uvedené báze, vyrobený o sobě známým způsobem, je bezbarvá krystalická látka o teplotě tání 175 °C, po rekrystalizaci z isopropylalkoholu.

P ř í k l a d 6

9,9 g 3,7-diethyl-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonan-9-olu se nechá reagovat s 4-chlorbenzoylchloridem, jak je popsáno v příkladě 1, za vzniku monohydrátu hydrochloridu 3,7-diethyl-9-(4'-chlorbenzoyloxy)-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonanu ve výtěžku 53,8 %; teplota tání je 116 až 120 °C.

Výchozí látka se může získávat takto:

1-Ethyl-4-piperidon se nechá reagovat s paraformaldehydem a ethylaminem. Ve výtěžku 68 % se dostane 3,7-diethyl-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonan-9-on; teplota varu 87 °C/1,3 Pa, $n_D^{20} = 1,4935$; 76 g výsledné látky se rozpustí ve 300 ml suchého alkoholu, přidá se 0,6 g kysličníku platistického (Adamsova katalyzátoru) a směs se hydrogenuje za výbožního tlaku 7 MPa asi 7 hodin. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se odpaří. Odparek se překrystalizuje z heptanu a získá se 54 g (71 %) 3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonan-9-olu, teplota tání 61,5 °C.

P ř í k l a d 7

10,18 g 3,7-di-n-butyl-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonan-9-olu se nechá reagovat s 7,7 g 4-chlorbenzoylchloridu, jak je popsáno v příkladě 1. Získá se 3,7-di-n-butyl-9-(4'-chlorbenzoyloxy)-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonan, který se převede na svůj fumarát. Sůl o teplotě tání 180 až 181 °C se získá ve výtěžku 57,5 %.

Výchozí látka se vyrobí z 3,7-di-n-butyl-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonan-9-onu (teplota varu 123 °C/7 Pa, $n_D^{20} = 1,4863$) katalytickou redukcí, metodou popsanou v příkladě 6. Výsledný 3,7-di-n-butyl-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonan-9-ol se rekrystalizuje z petroletheru

(teplota varu 120 °C) a potom se podrobí sublimaci za sníženého tlaku. Bezbarvá krystalická látka má teplotu tání 31 až 32 °C.

P ř í k l a d 8

10 g 3,7-dimethyl-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonan-9-olu se nechá reagovat s 19,57 g xanthen-9-karbonylchloridu, jak je popsáno v příkladě 1. Získá se 3,7-dimethyl-9-(xanthen-9'-karbonyloxy)-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonan ve výtěžku 58,3 %. Volná báze má teplotu tání 10108 °C, po rekrystalizaci z n-hexanu. Příslušný fumarát má teplotu tání 191 až 193 °C, po rekrystalizaci ze směsi ethanolu a etheru.

P ř í k l a d 9

K roztoku 8,5 g 3,7-dimethyl-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonan, 9-olu ve 100 ml chloroformu se přidá 13,3 g 2-naftoylchloridu za teploty pod 20 °C a potom se reakční směs nechá stát za teploty místnosti jednu hodinu. Chloroformový roztok se odpaří za sníženého tlaku a odparek vyjme 100 ml vody. Vodný roztok se okyslí 10 ml kyseliny chlorovodíkové a potom dvakrát extrahuje vždy 50 ml etheru. Vodná fáze se zalkalizuje uhličitánem draselným a uvolněná báze se třikrát extrahuje vždy 50 ml chloroformu. Chloroformové extrakty se spojí, vysuší síranem hořečnatým a filtrují, načež se filtrát odpaří. Krystalický odparek má teplotu tání 76 až 78 °C, po rekrystalizaci z 2-butanonu. Výtěžek činí 99 %. Výsledný 3,7-dimethyl-9-(2'-naftoyloxy)-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonan se převede na svůj di(methan-sulfonát) způsobem, který je sám o sobě znám. Sál taje za teploty 212 °C, po rekrystalizaci z ethanolu.

P ř í k l a d 10

3,7-Dimethyl-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonan-9-ol se nechá reagovat s vhodným acylačním prostředkem, jak je popsáno v příkladě 9. Získají se tyto sloučeniny:

- a) 3,7-Dimethyl-9-(4'-methylbenzoyloxy)-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonan; výtěžek 83 %, teplota tání 59 až 60 °C (po sublimaci ve vakuu). Dihydrobromid vyrobený o sobě známým způsobem má teplotu tání 231 až 233 °C, po rekrystalizaci z methanolu.
- b) 3,7-Dimethyl-9-(4'-ethylbenzoyloxy)-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonan; výtěžek 90 %, teplota tání 62 až 63 °C (po sublimaci ve vakuu). Dihydrobromid vyrobený o sobě známým způsobem má teplotu tání 233 až 234 °C (za rozkladu), po rekrystalizaci z ethanolu.
- c) 3,7-Dimethyl-9-(4'-chlorbenzoyloxy)-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonan; výtěžek 93 %, teplota tání 87 až 89 °C (po sublimaci ve vakuu). Dihydrobromid vyrobený o sobě známým způsobem má teplotu tání 260 °C, po rekrystalizaci z vodného acetonu.
- d) 3,7-Dimethyl-9-(2'-chlor-4'-nitrobenzoyloxy)-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonan; výtěžek 73 %, teplota tání 116 až 117 °C (po rekrystalizaci z acetonu). Dihydrobromid vyrobený o sobě známým způsobem má teplotu tání 237 až 238 °C (za rozkladu), po rekrystalizaci z vodného acetonu.
- e) 3,7-Dimethyl-9-(3'-methoxy-4'-ethoxybenzoyloxy)-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonan; výtěžek 93 %, teplota tání 72 až 73 °C (po sublimaci ve vakuu). Dihydrobromid vyrobený o sobě známým způsobem má teplotu tání 178 až 180 °C (za rozkladu), po rekrystalizaci z ethanolu.
- f) 3,7-Dimethyl-9-(2'-furoloxy)-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonan; výtěžek 71,9 %, teplota tání 131 až 132 °C (po rekrystalizaci z acetonu). Dihydrobromid vyrobený o sobě známým způsobem má teplotu tání 239 až 241 °C (za rozkladu), po rekrystalizaci z methanolu.

g) 3,7-Dimethyl-9-(2'-chlornikotinoyloxy)-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonan; výtěžek 85 %, teplota tání 123 až 125 °C (po rekrystalizaci z methylethylketonu). Dihydrobromid vyrobený o sobě známým způsobem má teplotu tání 260 °C (za rozkladu), po rekrystalizaci z vodného methanolu.

h) 3,7-Dimethyl-9-(2'-thenoyloxy)-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonan; výtěžek 83 %, teplota tání 96 až 97 °C. Dihydrobromid vyrobený o sobě známým způsobem má teplotu tání 260 až 262 °C (za rozkladu), po rekrystalizaci z methanolu.

P ř í k l a d 11

Ke směsi 8 g 3,7-dimethyl-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonan-9-olu a 22 g (přebytek 185 %) ethylesteru kyseliny fenylactové se přidá 0,3 g kovového sodíku ve formě malých odřezků. Reakční směs se udržuje 6 hodin za sníženého tlaku 3 kPa na vodní lázni zahřívané na 90 °C. Potom se tlak upraví na tlak atmosférický, reakční směs se zředí 50 ml etheru a bázecké látky se dvakrát extrahují vždy 75 ml 10%ního vodného roztoku chlorovodíkové kyseliny. Vodné fáze se spojí, zalkalizují uhlíčitánem draselným a produkt oddělený jako olej se třikrát extrahuje vždy 50 ml chlorformu. Chloroformové extrakty se spojí, vyšší síranem hořečnatým, filtrují, rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a odparek se destiluje ve vakuu.

3,7-Dimethyl-9-fenylacetoxy-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonan se získá ve výtěžku 88,5 %. Látka má teplotu varu 168 °C při 20 Pa, $n_D^{25} = 1,5310$. Dihydrobromid vyrobený o sobě známým způsobem má teplotu tání 230 °C, po rekrystalizaci z methanolu.

P ř í k l a d 12

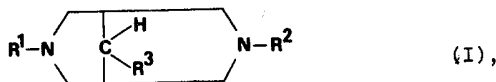
3,7-Dimethyl-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonan-9-ol se nechá reagovat se 100% přebytkem vhodného esteru karboxylové kyseliny, jak je popsáno v příkladě 11. Získají se tyto sloučeniny:

a) 3,7-Dimethyl-9-benzyloxyloxy-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonan; výtěžek 57,8 %, teplota tání 119 °C (po rekrystalizaci z diisopropyletheru). Fumarát má teplotu tání 205 °C, po rekrystalizaci ze směsi methanolu a ethanolu.

b) 3,7-Dimethyl-9-nikotinoyloxy-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonan; teplota varu 183 °C/140 Pa, teplota tání 70 až 75 °C. Trihydrobromid připravený o sobě známým způsobem má teplotu tání 262 °C, po rekrystalizaci z methanolu.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby bicycklických sloučenin obecného vzorce I



ve kterém

R^1 a R^2 znamenají jednotlivě alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a 6 atomy uhlíku a

R^3 znamená esterifikovanou hydroxyskupinu obecného vzorce $OCO-R^5$, který představuje

-fenylacetoxyskupinu,

-cinnamoyloxyskupinu, popřípadě obsahující halogénový substituent nebo alespoň jeden alkoxylový substituent s 1 až 4 atomy uhlíku,

- benzoyloxyskupinu, popřípadě obsahující alkylový substituent s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylový nebo trihalogenmethylový substituent nebo alespoň jeden alkoxylový substituent s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alespoň jeden halogénový substituent a/nebo nitrosubstituent,

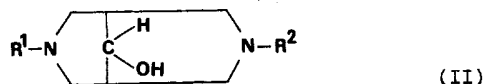
- benzyloxyskupinu,

- xanthen-9-karboxyloxyskupinu,

- naftoyloxyskupinu nebo

- furoyloxyskupinu, thenoyloxyskupinu nebo popřípadě halogenem substituovanou nikotinoyloxyskupinu,

nebo jejich stereoisomerů nebo farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém R^1 a R^2 mají shora uvedené významy,

nechá reagovat s karboxylovou kyselinou obecného vzorce IV



v němž skupina $-O-CO-R^5$ má shora uvedený význam,

nebo s jejím reaktivním derivátem, popřípadě v přítomnosti prostředku vázajícího kyselinu nebo v přítomnosti alkalického kovu nebo jiné látky katalyzující transesterifikaci, popřípadě se získaná izomerní směs rozdělí na jednotlivé izoméry a/nebo se sloučenina obecného vzorce I získaná jako volná báze převede na svou farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou, nebo se báze obecného vzorce I uvolní ze své soli.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako reaktivního derivátu karboxylové kyseliny obecného vzorce IV používá halogenidu kyseliny.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se reakce provádí v přítomnosti prostředku vázajícího kyselinu.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako reaktivního derivátu karboxylové kyseliny obecného vzorce IV používá alkylesteru s 1 až 5 atomy uhlíku.

5. Způsob podle bodu 1 nebo 4, vyznačující se tím, že se reakce provádí v přítomnosti látky, která katalyzuje transesterifikaci.

6. Způsob podle bodu 1, pro výrobu 3,7-dimethyl-9-benzoyloxy-3,7-diazabicyklo[3,3,1]-nonanu, vyznačující se tím, že se 3,7-diazabicyklo[3,3,1]-nonan-9-ol nechá reagovat s benzoylchloridem.

7. Způsob podle bodu 1, pro výrobu 3-methyl-7-ethyl-9-(4'-chlorbenzoyloxy)-3,7-diazabicyklo[3,3,1]-nonanu a jeho dihydrochloridu, vyznačující se tím, že se 3-methyl-7-ethyl-3,7-diazabicyklo[3,3,1]-nonan-9-ol nechá reagovat s 4-chlorbenzoylchloridem a popřípadě se výsledná báze převede na svůj dihydrochlorid.

8. Způsob podle bodu 1, pro výrobu 3,7-diethyl-9-(xanthen-9'-karbonyloxy)-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonanu a jeho fumarátu, vyznačující se tím, že se 3,7-dimethyl-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonan-9-ol nechá reagovat s xanthen-9-karbonylchloridem a popřípadě se výsledná báze převede na svůj fumarát.

9. Způsob podle bodu 1, pro výrobu 3,7-dimethyl-9-(2'-naftoyloxy)-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonanu a jeho di(methansulfonátu), vyznačující se tím, že se 3,7-dimethyl-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonan-9-ol nechá reagovat s 2-naftoylchloridem a popřípadě se výsledná báze převede na svůj di(methansulfonát).