

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

219940
(11) (32)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 19 01 81
(21) (PV 362-81)

(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)

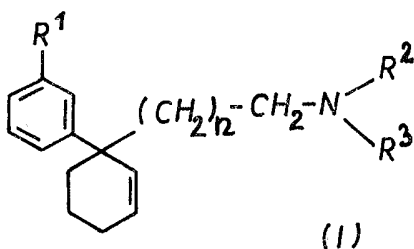
Majitel patentu

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 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 cykloalkylmethylou skupinu se 4 až 5 atomy uhlíku.

Sloučeniny uvedeného 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 methoxyskupinu, R² a R³ znamenají alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, zejména methylou 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.

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

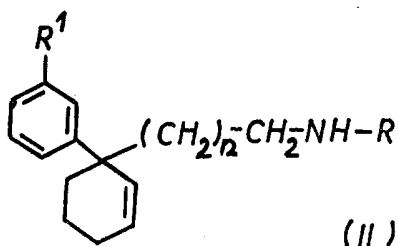
1-(m-methoxyfenyl)-N,N-dimethyl-2-cyklohexen-1-propylamin,

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



v němž

R^1 a n mají shora uvedený význam a

R 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, působí sloučeninami obsahujícími alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo, když R znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, také sloučeninami obsahujícími alkenylovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku nebo cykloalkylmethylovou skupinu se 4 až 5 atomy uhlíku, za jejich zavedení na atom dusíku, načež se popřípadě racemická sloučenina shora definovaného vzorce I rozštěpí na opticky aktivní antipody a /nebo sloučenina shora definovaného 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 „alkoxykupna“ — samotná nebo v kombinaci jako „alkoxykarbonyl“ označuje alkyloxyskupinu 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 „alkanoyl“ označuje acylové zbytky alkankarboxylových kyselin, které obsahují 2 až 4 atomy uhlíku, které mohou být přímé nebo rozvětvené, jako acetyl apod.

Výrazy „cykloalkylmethyl“ a „cykloalkylkarbonyl“ zahrnují zbytky s nejvýše 5 atomy uhlíku, jako cyklopropylmethyl, cyklopropylkarbonyl apod.

N-substituce sloučenin obecného vzorce II se provádí podle známých metod, například pomocí halogenidu nebo dialkylsulfátu, který odpovídá zaváděnému zbytku, výhodně však redukčně například pomocí aldehydu, který odpovídá zaváděnému zbytku, v přítomnosti kyseliny mravenčí nebo reakcí s aldehydem, který odpovídá zaváděnému

mu zbytku, a následujícím působením vhodného redukčního činidla, jako natriumkyanborhydridu, natriumborhydridu apod.

Tak se dospěje například za použití sloučeniny vzorce II, v němž R znamená methylovou skupinu, jako výchozí látky, reakcí s allylbromidem k odpovídající sloučenině vzorce I, v němž R^2 znamená methylovou skupinu a R^3 znamená allylovou skupinu. Působením formaldehydu a mravenčí kyseliny se získá například ze sloučeniny vzorce II, v němž R znamená vodík, nebo ze sloučeniny vzorce II, v němž R znamená methylovou skupinu, odpovídající sloučenina vzorce I, v němž R^2 a R^3 znamenají methylovou skupinu, nebo ze sloučeniny vzorce II, v němž R znamená cyklopropylmethylovou skupinu, se získá odpovídající sloučenina vzorce I, v němž R^2 znamená methylovou skupinu a R^3 znamená cyklopropylmethylovou skupinu.

Podmínky pro provádění různých forem provedení N-substituce sloučenin vzorce II jsou každému odborníkovi běžné. Přirozeně je nutno dbát na to, aby se používaly takové metody, které poskytují selektivně požadovanou N-substituci, přičemž je nutno zvláště dbát na to, že při použití redukčních metod přicházejí v úvahu jen takové, které nenapadají olefinickou dvojnou vazbu v cyklohexenové části molekuly.

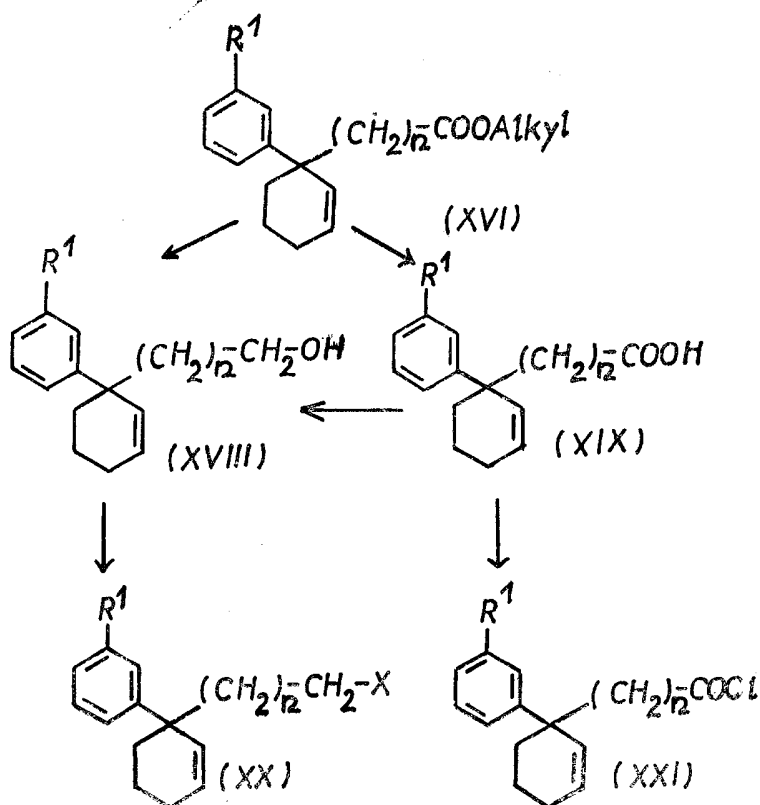
Rozštěpení racemických sloučenin vzorce I na oba opticky jednotné enantiomerní isomery se provádí známými metodami, účelně reakcí s opticky aktivní kyselinou, jako s (+)-di-O, O' -p-toluylo-D-vinnou kyselinou, a následujícím rozdělením takto získaných diastereoisomerních solí, například frakční krystalizací,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

Převedení sloučenin vzorce I na farmaceuticky použitelné adiční soli s 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 vzorce II se poukazuje nejprve na následující reakční schémata, ve kterých n a R^1 mají shora uvedený význam a X znamená odštěpitelnou skupinu.

Odštěpitelná skupina ve významu X ve vzorci XX může být představována atomem halogenu, zejména chloru, bromu nebo jódu. V úvahu přicházejí však bez dalšího také ekvivalentní další odštěpující se skupiny, například arylsulfonyloxyskupiny, jako tosyloxyskupina, alkylsulfonyloxyskupiny, jako mesyloxyskupina atd.

Reakční schémata výroby sloučenin vzorce II:



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

Sloučeniny vzorců XI a XII se získají ze sloučenin vzorce X reakcí s chloracetonitrilem, β -chlorpropionitrilem, akrylonitrilem nebo podobně popřípadě reakcí s ethylesterem bromoctové kyseliny, ethylesterem β -propiónové kyseliny, ethylesterem akrylové kyseliny nebo podobně v přítomnosti silné báze.

Sloučeniny vzorců XIII a XIV se získají ze sloučenin vzorců XI, popřípadě XII redukcí, přičemž redukce sloučenin vzorce XI se provádí účelně pomocí natriumborhydridu nebo podobně a redukce sloučenin vzorce XII se provádí účelně katalytickou hydrogenací (například v přítomnosti platiny).

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

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

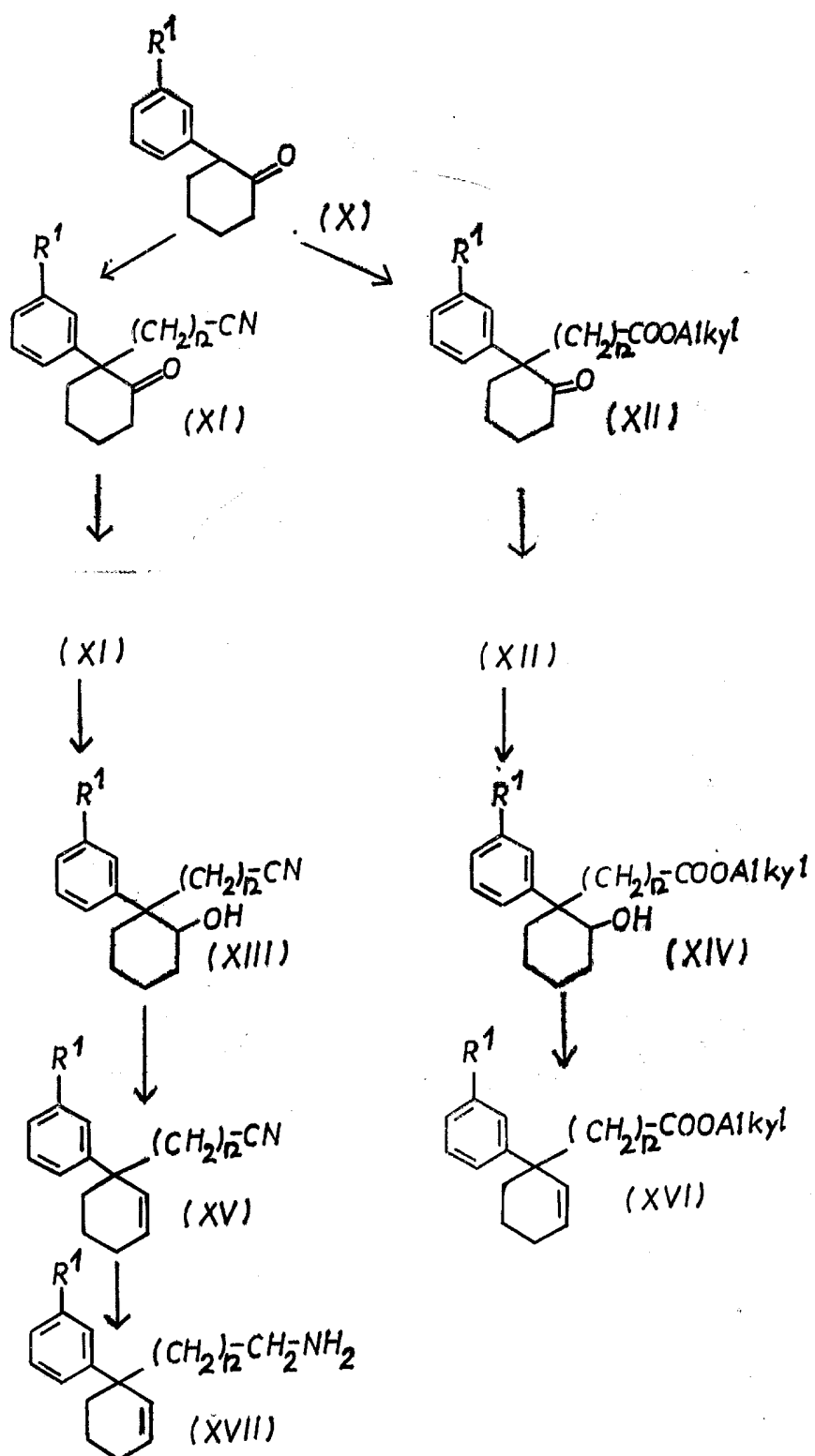
Sloučeniny vzorce XIX se získají ze slou-

čenin vzorce XVI alkalickou hydrolýzou, například pomocí hydroxidu draselného ve směsi ethanolu a vody.

Sloučeniny vzorce XX se získají ze sloučenin vzorce XVIII tím, že se hydroxylová skupina známými metodami nahradí odštěpující se skupinou například pomocí thionylchloridu, tosylchloridu, mesylchloridu nebo podobně. Sloučeniny vzorce XXI se získají ze sloučenin vzorce XIX známými metodami, například působením oxalylchloridu, thionylchloridu nebo podobných činidel.

Sloučeniny vzorce XVII jsou shodné se sloučeninami vzorce II, v němž, R znamená vodík. Ostatní sloučeniny vzorce II se získají ze sloučenin vzorce XVII příslušnou substitucí na atomu dusíku, přičemž se za účelem zavedení nižších alkyl- nebo nižších cykloalkylmethylových skupin účelně postupuje tak, že se nejprve vyrobí odpovídající formyl-, alkoxykarbonyl-, alkanoyl- nebo cykloalkylkarbonylderivát a ten se poté redukuje komplexním hydridem, jako lithiualuminiumhydridem, diisobutylaluminiumhydridem nebo podobnými hydridy.

Sloučeniny vzorce II lze vyrábět také tím, že se na sloučeniny vzorce XX působí amoniakem nebo odpovídajícím aminem, nebo tím, že se na sloučeniny vzorce XXI působí amoniakem nebo odpovídajícím primárním aminem a získaná sloučenina se redukuje komplexním hydridem, jako lithiualuminiumhydridem, diisobutylaluminiumhydridem nebo podobnými hydridy.



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

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 léčiva, 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 individuálnímu požadavkům. 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 želatinových kapslí, roztoků, emulzí nebo suspenzí.

Aplikace se může provádět také rektálně, například ve formě čípků, místně nebo perkutánně, například ve formě mastí, krémů, želé, roztoků, nebo parenterálně, například ve formě injekčních roztoků.

Pro výrobu tablet, lakovaných tablet, dražé a tvrdých želatinových kapslí se mohou zpracovávat sloučeniny vzorce I a jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami s farmaceutickými inertními, anorganickými nebo organickými pomocnými látkami. Jako takové přicházejí v úvahu, například pro tablety, dražé a tvrdé želatinové kapsle laktóza, kukuřičný škrob nebo deriváty těchto látek, mastek, stearová kyselina nebo její soli atd.

Pro měkké želatinové kapsle se hodí jako pomocné látky například rostlinné oleje, vosky, tuky, polopevné a kapalné polyoly atd., podle skupenství účinné látky nejsou však u měkkých želatinových kapslí zapotřebí vůbec žádné pomocné látky.

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

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

Pro čípky, lokální nebo perkutánní aplikací formy se jako pomocné prostředky hodí například přírodní nebo ztužené oleje, vosky, tuky, polotekuté nebo tekuté polyoly apod.

Farmaceutické přípravky mohou kromě toho obsahovat ještě konzervační prostředky, pomocná rozpouštědla, stabilizátory, smáčedla, emulgátory, sladidla, barviva, aromatizující prostředky, soli k ovlivňování osmotické tlaku, pufrů, potahovací prostředky nebo antioxidační prostředky. Mohou obsahovat také ještě další terapeuticky cenné látky.

Následující příklady ilustrují vynález, jeho rozsah však žádným způsobem neomezuje.

Příklad 1

K 57 g hydridu sodného (1,2 mol, 50% disperze v oleji) v 700 ml absolutního dimethylformamidu se za míchání a pod atmosférou dusíku přikape roztok 204 g (1,0 mol) 2-(m-methoxyfenyl)cyklohexanonu ve 150 ml dimethylformamidu během asi 30 minut, přičemž teplota vystoupí asi na 40 stupňů Celsia. Reakční směs se míchá po dobu další jedné hodiny, ochladí se na 10 stupňů Celsia a potom se k ní přikape za míchání roztok 76 ml chloracetonitrilu (90,6 gramu, tj. 1,2 mol) ve 150 ml absolutního dimethylformamidu, přičemž se teplota udržuje chlazením ledem na 10 až 15 °C.

Reakční směs se míchá další 2 hodiny při teplotě místnosti, potom se přidá 50 ml ethanolu, směs se vylíje asi do 2 litrů ledové vody a dvakrát se extrahuje vždy 2 litry etheru.

Etherická fáze se 3× promyje 250 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Zbylý hnědý olej se chromatografuje na 1 kg silikagelu. Vymývání se provádí nejdříve směsí etheru a petroletheru 1 : 9 (asi 10 litrů) až jsou vymyty všechny nepolární nečistoty. Pomocí směsi etheru a petroletheru 1 : 4 (asi 15 litrů) se vymývá 1-(m-methoxyfenyl)-2-oxo-cyklohexan-1-acetonitril. Frakce, které jsou podle chromatografie na tenké vrstvě jednotné, se spojí, načež se směs rozpouštědlem oddestiluje a krystalický zbytek se překrystaluje z isopropyletheru. Získají se bezbarvé krystaly o teplotě tání 62 °C.

243 g (1,0 mol) 1-(m-methoxyfenyl)-2-oxocyklohexan-1-acetonitrilu se rozpustí v 2,5 litru ethanolu, načež se za míchání po částech přidá celkem 25 g (0,66 mol) natriumborhydridu. Teplota vystoupí asi na 45 °C. Po 1 hodině nelze již pomocí chromatografie na tenké vrstvě prokázat žádný 1-(m-methoxyfenyl)-2-oxocyklohexan-1-acetonitril.

Po oddestilování rozpouštědla se ke zbytku přidá 500 ml ledové vody a extrahuje se 2× vždy 1,5 litru etheru. Spojené extrakty se postupně promyjí vždy 1× 0,5 litru vody, 0,5 litru 1 N roztoku chlorovodíkové kyseliny a 0,5 litru vody, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje. Získá se 240 g 1-(m-methoxyfenyl)-2-hydroxycyklohexan-1-acetonitrilu ve formě bezbarvého viskózního oleje, který se bez čištění rozpustí jako surový produkt ve 2 litrech pyridinu a k roztoku se přidá 130 ml (1,4 mol) oxychloridu fosforečného. Směs se vaří 3 hodiny pod zpětným chladičem a potom se odpaří ve vakuu vodní vývěvy. Ke zbytku se za chlazení ledem přidá voda a extrahuje se 2× vždy 1,5 litru etheru, přičemž se etherická fáze spojí, postupně se promyjí vždy 1× 0,5 litru vody a 0,5 litru 1 N roztoku chlorovodíkové kyseliny a potom 2× vodou, vysuší se síranem hořečnatým

tým a odpaří se. Získaný hnědý olej se čistí na 10násobném množství silikagelu.

Po vymytí nečistot směsí etheru a petroletheru 1 : 9 (asi 10 litrů) se provádí vymývání směsí etheru a petroletheru 1 : 3 (asi 10 litrů), přičemž se vymyje 1-(m-methoxyfenyl)-2-cyklohexen-1-acetonitril. Frakce, které jsou podle chromatogramu na tenké vrstvě jednotné, se spojí a rozpouštědlo se oddestiluje, přičemž zbyde produkt ve formě světležlutého oleje.

454 g (2,0 mol) shora uvedeného oleje se rozpustí v 1,5 litru absolutního tetrahydrofuranu a tento roztok se při teplotě místnosti pod atmosférou dusíku pomalu přikape k disperzi 152 g (4,0 mol) lithialuminiuhydridu v 1,5 litru absolutního tetrahydrofuranu za míchání a za příležitostného chlazení ledem tak, aby teplota nepřestoupila 28 °C.

Směs se dále míchá přes noc při teplotě místnosti a potom se k ní za chlazení ledem a pod atmosférou dusíku opatrně přidá nejdříve 50 ml ethanolu a potom 400 ml směsi tetrahydrofuranu a vody (1 : 1). Získaná sraženina se odfiltruje a dobře se promyje tetrahydrofuranem, načež se filtrát odpaří. Ke zbylému viskóznímu hnědému oleji se přidají 2 litry 1 N chlorovodíkové kyseliny, načež se směs 3× extrahuje vždy 0,5 litru etheru.

Vodná fáze se přidáním koncentrovaného roztoku hydroxidu amonného zalkalizuje za chlazení ledem a vyloučená sraženina se vyjme 2 litry etheru. Etherický roztok se 1× promyje vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Jako zbytek zbyde 1-(m-methoxyfenyl)-2-cyklohexen-1-ethylamin ve formě světle hnědého oleje, který se bez čištění dále zpracovává jako surový produkt.

K 344 g (1,5 ml) shora uvedeného surového oleje se za chlazení ledem přidá směs 380 ml 90% mravenčí kyseliny (7,5 mol) a 297 ml 35% vodného roztoku formaldehydu (3,3 mol). Směs se míchá přes noc při teplotě 100 °C, potom se chladí a přidá se k ní 310 ml 20% chlorovodíkové kyseliny (1,7 mol), načež se odpaří k suchu. Proveďte se 3× extrakce zbytku směsí vždy 500 mililitry ethanolu a 500 ml benzenu a spojené extrakty se odpaří k suchu. Surový hydrochlorid racemického 1-(m-methoxyfenyl)-N,N-dimethyl-2-cyklohexen-1-ethylaminu se překrystaluje z ethylacetátu za přidavku malého množství ethanolu, přičemž se získají bezbarvé krystaly o teplotě tání 161 až 162 °C.

Příklad 2

Redukcí 1-(m-methoxyfenyl)-2-oxocyklohexanpropionitrilu natriumborhydridem a následující dehydratací získaného 1-(m-methoxyfenyl)-2-hydroxy-cyklohexan-1-propionitrilu oxychloridem fosforečným v py-

ridinu analogicky, jak je popsáno v příkladu 1 pro výrobu 1-(m-methoxyfenyl)-2-cyklohexen-1-acetonitrilu, se získá 1-(m-methoxyfenyl)-2-cyklohexen-1-propionitril ve formě slabého žlutého oleje.

K suspenzi 20 g lithiualuminiumhydridu ve 300 ml absolutního tetrahydrofuranu se přikape roztok 31,5 g 1-(m-methoxyfenyl)-2-cyklohexen-1-propionitrilu ve 100 ml absolutního tetrahydrofuranu. Reakční směs se potom vaří po dobu 4 hodin pod zpětným chladičem, ochladí se a přidá se k ní nejdříve 20 ml ethanolu a potom směs tetrahydrofuranu a vody (1 : 1).

Vyloučená sraženina se odfiltruje a dobře se promyje methylenchloridem, načež se filtrát odpaří. K olejovitému zbytku se v nadbytku přidá 3 N roztok chlorovodíkové kyseliny, načež se provede extrakce etherem, kyselý vodný roztok se zalkalizuje přidáním 3 N roztoku hydroxidu sodného a báze se vyjme methylenchloridem. Organická fáze se vysuší uhlíčitánem draselným a odpaří se; 1-(m-methoxyfenyl)-2-cyklohexen-1-propylamin, který zbyde, se bez čištění dále zpracovává.

K 23,0 g získaného produktu se přidá směs 23 ml 90% mravenčí kyseliny a 20 ml 37% roztoku formaldehydu a směs se míchá 12 hodin při 100 °C. Po ochlazení se směs zalkalizuje 3 N roztokem hydroxidu sodného a racemický 1-(m-methoxyfenyl)-N,N-dimethyl-2-cyklohexen-1-propylamin se vyjme methylenchloridem. Oxalát této sloučeniny tvoří bezbarvé krystaly o teplotě tání 107 až 109 °C (po překrystalování z ethylacetátu).

Příklad 3

45 g 1-(m-methoxyfenyl)-2-cyklohexen-1-ethylaminu se rozpustí v 500 ml ethylesteru mravenčí kyseliny a roztok se vaří po dobu 8 hodin pod zpětným chladičem. Po oddestilování nadbytečného ethylesteru kyseliny mravenčí se získaný olej vyjme etherem, načež se organická fáze postupně promyje 1 N roztokem chlorovodíkové kyseliny a vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Získaný N-[2-(1-(m-methoxyfenyl)-2-cyklohexen-1-yl)ethyl]formamid, rozpuštěný ve 200 ml absolutního tetrahydrofuranu, se přikape k disperzi 24 g lithiualuminiumhydridu ve 250 ml absolutního tetrahydrofuranu. Směs se vaří přes noc pod zpětným chladičem, potom se ochladí na teplotu místnosti a přidá se k ní směs tetrahydrofuranu a vody (1 : 1), načež se vyloučená sraženina odfiltruje a filtrát se odpaří, přičemž se získá ve formě zbytku racemický 1-(m-methoxyfenyl)-N-methyl-2-cyklohexen-1-ethylamin.

Hydrochlorid této sloučeniny taje při 177 až 179 °C (bezbarvé krystaly, po překrystalování ze směsi ethylacetátu a methanolu).

K 5,0 g 1-(m-methoxyfenyl)-N-methyl-2-cyklohexen-1-ethylaminu se přidá směs 1,5 litru 35% vodného roztoku formaldehydu

a 2,0 ml 90% mravenčí kyseliny a po dobu 2 hodin se teplota udržuje na 100 °C. Po oddestilování rozpouštědla se ke zbytku přidá 1 N roztok chlorovodíkové kyseliny, neutralní podíl se vyjme etherem, vodná fáze se zalkalizuje přidáním 3 N roztoku hydroxidu sodného a racemický 1-(m-methoxyfenyl)-N,N-dimethyl-2-cyklohexen-1-ethylamin se vyjme methylenchloridem. Po oddestilování rozpouštědla se získaný olej čistí na 10násobném množství oxidu hlinitého.

Frakce extrahované toluenem se spojí a odpaří se, přičemž se získá čistý racemický 1-(m-methoxyfenyl)-N,N-dimethyl-2-cyklohexen-1-ethylamin ve formě zbytku. Hydrochlorid této sloučeniny taje při 161 až 162 stupních Celsia (po překrystalování ze směsi ethylacetátu a ethanolu).

Příklad 4

4,9 g 1-(m-methoxyfenyl)-N-methyl-2-cyklohexen-1-ethylaminu se rozpustí v 50 ml acetonu. Potom se k roztoku přidá 3,5 g uhlíčitánu draselného, za míchání se pomalu přikape 1,8 ml allylbromidu a reakční směs se míchá přes noc. Potom se sraženina odfiltruje a filtrát se odpaří, přičemž zbyde racemický N-allyl-1-(m-methoxyfenyl)-N-methyl-2-cyklohexen-1-ethylamin jakožto zbytek. Hydrochlorid této sloučeniny taje při 114 až 116 °C (po překrystalování ze směsi ethylacetátu a isopropyletheru).

Příklad 5

Předloží se 3,45 g chloridu cyklopropankarboxylové kyseliny v 50 ml methylenchloridu, načež se přidá 5,0 g uhlíčitánu draselného a za míchání se přikape roztok 7,0 g 1-(m-methoxyfenyl)-2-cyklohexen-1-ethylaminu v 10 ml methylenchloridu. Směs se míchá přes noc při teplotě místnosti a potom 30 minut při teplotě varu pod zpětným chladičem a potom se ochladí, načež se sraženina odfiltruje, filtrát se odpaří a získaný olej se vyjme etherem. Etherický roztok se promyje 1 N roztokem chlorovodíkové kyseliny a potom vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se, přičemž se ve formě zbytku získá N-[2-(1-(m-methoxyfenyl)-2-cyklohexen-1-yl)ethyl]cyklopropankarboxamid; 6,5 g této sloučeniny, rozpuštěné v 30 ml absolutního tetrahydrofuranu, se přikape k disperzi 6 g lithiualuminiumhydridu ve 100 ml absolutního tetrahydrofuranu, načež se směs vaří po dobu 3 hodin pod zpětným chladičem, ochladí se a zpracuje se obvyklým způsobem.

Získá se N-(cyklopropylmethyl)-1-(m-methoxyfenyl)-2-cyklohexen-1-ethylamin. Teplota tání hydrochloridu 141 až 142 °C.

4,0 g N-(cyklopropylmethyl)-1-(m-methoxyfenyl)-2-cyklohexen-1-ethylaminu se přidá ke směsi 1 ml 35% vodného roztoku form-

aldehydu a 1,5 ml 90% mravenčí kyseliny, směs se zahřívá po dobu 1 hodiny na 100 stupňů Celsia, přidá se 3 N roztok chlorovodíkové kyseliny, rozpouštědlo se oddestiluje a získaná krystalická sraženina se překrystaluje z toluenu. Získá se N-cyklopropylmethyl-1-(m-methoxyfenyl)-N-methyl-2-cyklohexen-1-ethylaminhydrochlorid ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 140 až 141 °C.

Příklad 6

34,4 g racemického 1-(m-methoxyfenyl)-N,N-dimethyl-2-cyklohexen-1-ethylaminu se rozpustí ve 250 ml absolutního ethanolu a k tomuto roztoku se přidá roztok 53,6 g (+)-di-O,O'-p-toluylo-D-vinné kyseliny ve 250 mililitrech absolutního ethanolu. Směs se odpaří, ke zbytku se přidá směs ethanolu a benzenu a znovu se odpaří. Ke zbytku se přidá 600 ml ethylacetátu a směs se zahřívá až do vzniku čirého roztoku, ten se nechá v klidu přes noc a vyloučená sraženina se odfiltruje. Filtrát se zahustí na objemu 400 ml a nechá se stát 6 hodin a pak se vyloučená sraženina odfiltruje. Spojené krystalizáty se překrystalují ze směsi ethanolu a etheru a získá se (+)-[1-(m-methoxyfenyl)-N,N-dimethyl-2-cyklohexen-1-ethylamin]2,3-di-O-p-toluylo-D-tartrát (1 : 1) o teplotě tání 138 °C, $[\alpha]_D = +73,8^\circ$ (c = 1, methanol).

Získaná sůl se suspenduje ve vodě a zalkalizuje přidáním 3 N roztoku hydroxidu sodného v nadbytku. Uvolněná báze se vyjme methylenchloridem, načež se methylenchloridový roztok vysuší síranem hořečnatým a odpaří se. Jako zbytek zbyde (-)-1-(m-methoxyfenyl)-N,N-dimethyl-2-cyklohexen-1-ethylamin ve formě bezbarvého oleje, $[\alpha]_D = -35,9^\circ$ (c = 1, methanol).

Hydrochlorid této sloučeniny se získá ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 156 až 157 °C, $[\alpha]_D = -32^\circ$ (c = 1, methanol).

Filtrát získaný po oddělení (+)-di-toluylo-D-tartrátu se odpaří, načež se ke zbytku

ku přidá 3 N roztok hydroxidu sodného v nadbytku, uvolněná báze se vyjme methylenchloridem a methylenchloridový roztok se odpaří. Zbytek se rozpustí ve 200 ml absolutního ethanolu, potom se přidá roztok 32,7 g (-)-di-O,O'-p-toluylo-L-vinné kyseliny ve 250 ml ethanolu, a po odpaření se ke zbytku přidá směs ethanolu a benzenu a znovu se odpaří. Získaný zbytek se rozpustí ve 150 ml ethanolu a roztok se ponechá v klidu přes noc. Vyloučené krystaly se odfiltrují a promyjí se ethylacetátem. Získá se (+)-[1-(m-methoxyfenyl)-N,N-dimethyl-2-cyklohexen-1-ethylamin]-2,3-di-O-p-toluylo-L-tartrát (1 : 1) o teplotě tání 138 °C, $[\alpha]_D = 73,2^\circ$ (c = 1, methanol).

Z něho shora popsaným způsobem uvolněný (+)-1-(m-methoxyfenyl)-N,N-dimethyl-2-cyklohexen-1-ethylamin představuje olej, $[\alpha]_D = +36,4^\circ$ (c = 1, methanol). Hydrochlorid této sloučeniny má t. t. 156 až 157 °C (ze směsi ethanolu a etheru, $[\alpha]_D = +31,6^\circ$ (c = 1, methanol)).

Příklad A

Tvrdé želatinové kapsle

a) složení

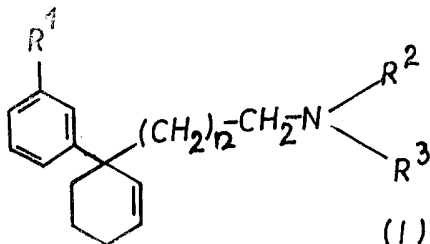
1-(m-methoxyfenyl)-N,N-dimethyl-2-cyklohexen-1-ethylaminhydrochlorid (účinná látka)	100,0 mg
laktóza krystalická	102,0 mg
kukuřičný škrob bílý	45,0 mg
mastek	10,4 mg
hořečnatá sůl kyseliny stearové	2,6 mg
	260,0 mg

b) Výroba:

Účinná látka se smísí s kukuřičným škrobem, mastkem a hořečnatou solí kyseliny stearové. Směs se proseje, přidá se laktóza, vše se znovu promísí a proseje. Prášková směs se plní do kapslí vhodné velikosti.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

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



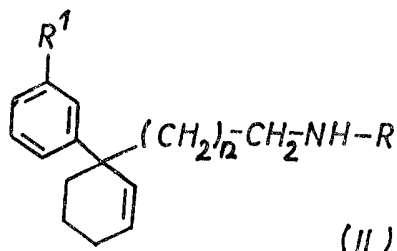
v němž

R¹ znamená 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, a jejich farmaceuticky použitelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce II



v němž

R^1 a n mají shora uvedený význam a

R 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, působí sloučeninami obsahujícími alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo když R znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, také sloučeninami obsahujícími alkenylovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku nebo cykloalkylmethylovou skupinu se 4 až 5 atomy uhlíku, za jejich zavedení na atom dusíku, načež se popřípadě racemická sloučenina shora definovaného vzorce I rozštěpí na opticky aktivní antipody a/nebo sloučenina shora definovaného vzorce I se po-

případě převede na farmaceuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, k výrobě sloučenin obecného vzorce I, v němž R^1 znamená methoxyskupinu, R^2 a R^3 znamenají alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a n znamená číslo 1, vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce II, v němž R^1 znamená methoxyskupinu, n znamená číslo 1 a R znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, působí sloučeninou obsahující alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, k výrobě sloučenin obecného vzorce I, v němž R^1 má význam uvedený v bodě 1 nebo 2, a R^2 a R^3 znamenají methylovou skupinu, vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce II, v němž R^1 má význam uvedený v bodě 1 nebo 2 a R znamená vodík nebo methylovou skupinu, působí methylačním činidlem.

4. Způsob podle bodu 3, k výrobě 1-(*m*-methoxyfenyl)-*N,N*-dimethyl-2-cyklohexen-1-ethylaminu, vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce II, v němž R^1 znamená methoxyskupinu, n znamená číslo 1 a R znamená vodík nebo methylovou skupinu, působí methylačním činidlem.