



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

196407

(11)

(B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 87/40
C 07 C 143/63

(22) Přihlášeno 06 05 76

(21) (PV 6149-77)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 08 05 75
(19348/75) Velká Británie

(40) Zveřejněno 29 06 79

(45) Vydáno 15 03 83

(72)

Autor vynálezu

HORWELL DAVID CHRISTOPHER, FARNBOROUGH a
TIMMS GRAHAM HENRY, CAMBERLEY (Velká Británie)

(73)

Majitel patentu

LILLY INDUSTRIES LIMITED, LONDÝN (Velká Británie)

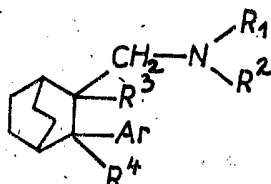
(54) Způsob výroby 2-fenylbicyklooktanových a oktenových derivátů

1

Vynález se týká způsobu výroby nové skupiny 2-fenylbicyklooktanových a oktenových derivátů, které výhodně působí na centrální nervový systém.

V DOS č. 2 354 931 téhož přihlašovatele je popsána a nárokována skupina transderivátů, které také mají 2-fenylbicyklooktanové jádro a které ovlivňují centrální nervový systém. Patentové spisy USA č. 3 308 160 a 3 362 787 také uvádějí bicyklooktany s působením na centrální nervový systém.

Předmětem vynálezu je způsob výroby aminu obecného vzorce I



nebo jeho adiční soli s kyselinou, v kterémžto vzorci

R¹ je alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy,

R² vodík nebo alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy a

R³ a R⁴ každý představuje atom vodíku, přičemž tyto atomy vodíku jsou v cis- polo-

2

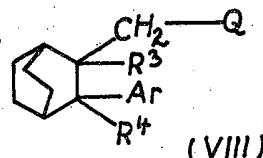
ze, nebo společně představují jednoduchou chemickou vazbu a

Ar představuje fenylovou skupinu substitovanou alespoň jedním atomem nebo skupinou zahrnujícími vodík, halogen, trifluormethyl, nitroskupinu, dialkylaminoskupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkoxykupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo alkylendioxykupinou v racemické nebo (+) nebo (−) enantiomerní formě, jehož podstata spočívá v tom, že se kondenzuje amin obecného vzorce



v němž

R¹ a R² mají výše uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce VIII,



(VIII)

v němž

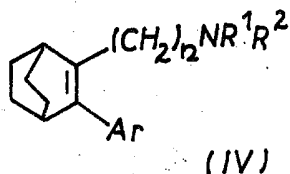
R³, R⁴ a Ar mají výše uvedený význam a Q je zbytková skupina ze skupiny zahrnu-

jící halogen, alkylsulfonát, načež se popřípadě, když

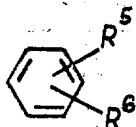
R^3 a R^4 představují atomy vodíku v poloze cis, získaná sloučenina obecného vzorce I, vytvořená kondenzací, rozštěpí na svou (+) nebo (−) enantiomerní formu.

Odborníkům je zřejmé, že sloučeniny obecného vzorce I mohou existovat ve dvou optických izomerech a je zřejmé, že vynález se týká jak (+), tak (−) formy, stejně jako jejich racemické směsi.

Když R^3 a R^4 společně představují jednoduchou chemickou vazbu, 2-fenylbicyklo-2-okten obecného vzorce I může mít vzorec IV.



Substituovaná fenylová skupina Ar ve sloučeninách obecného vzorce I má vzorec



v němž

R^5 a R^6 jednotlivě představují tytéž nebo rozdílné substituenty, vybrané ze skupiny zahrnující vodík, halogen, trifluormethyl, nitro, amino, acylamino s 1 až 5 uhlíkovými atomy, mono- nebo dialkylamino s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo alkoxy s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nebo společně představují alkylendi-oxys s 1 až 4 uhlíkovými atomy.

Výhodné sloučeniny obecného vzorce I jsou ty, které mají jednu nebo více následujících charakteristických vlastností:

- R^1 je C_1 až C_4 alkyl a R^2 je vodík nebo methyl nebo ethyl;
 - R^1 a R^2 jsou stejné nebo rozdílné C_1 až C_3 alkylové skupiny;
 - R^1 a R^2 jsou methyly;
 - R^3 a R^4 jsou cis-vodíkové atomy;
 - Ar je fenyl substituovaný halogenem v polohách 2, 6; 2, 5; 2, 4; 2, 3; 3, 5 nebo 3, 4;
 - Ar je fenyl jednou nebo dvakrát substituovaný halogenem;
 - Ar je p-chlor nebo p-bromfenylová skupina;
 - Ar je 3,4-dichlorfenyl nebo
 - R^3 a R^4 jsou cis-vodíkové atomy a sloučenina obecného vzorce I je (+) enantiomer.
- Nejvýhodnější mají sloučeniny obecného vzorce I vlastností a), d) a f); a) a e); c), f) a i); c) a g); nebo c), h) a i).

Aby nebylo pochyb, výraz „alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy“, jak je zde používán buď explicitně, nebo implicitně, jako ve výrazu „acylamino s 2 až 5 uhlíkovými atomy“, zahrnuje jakoukoli alkylovou skupinu, lineární nebo rozvětvenou, s 1 až 4 uhlíkovými atomy. Tak R^1 a/nebo R^2 může být methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, s-butyl nebo t-butylová skupina. Podobně výraz „halogen“ značí fluor, chlor, brom nebo jod.

Současně jsou výhodné tyto sloučeniny podle vynálezu:

cis-3-N,N-dimethylaminomethyl-
-2-(p-chlorfenyl)bicyklo-
[2,2,2]oktan;

cis-3-N-methylaminomethyl-2-
-(p-chlorfenyl)bicyklo-
[2,2,2]oktan;

cis-3-N,N-dimethylaminomethyl-
-2-(3,4-dichlorfenyl)bicyklo-
[2,2,2]oktan;

cis-3-N-methylaminomethyl-2-
-(3,4-dichlorfenyl)bicyklo-
[2,2,2]oktan;

cis-3-N,N-dimethylaminomethyl-
-2-(p-bromfenyl)bicyklo-
[2,2,2]oktan;

cis-3-N-methylaminomethyl-2-
-(p-bromfenyl)bicyklo-
[2,2,2]oktan;
a jejich (+) enantiomery;

3-N-methylaminomethyl-2-
-(3,4-dichlorfenyl)bicyklo-
[2,2,2]-2-okten a

3-N,N-dimethylaminomethyl-2-
-(3,4-dichlorfenyl)bicyklo-
[2,2,2]-okten.

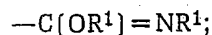
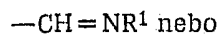
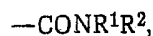
Podle vynálezu je vytvořen způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I nebo její adiční soli s kyselinou, který zahrnuje

- redukci
- sloučeniny obecného vzorce V

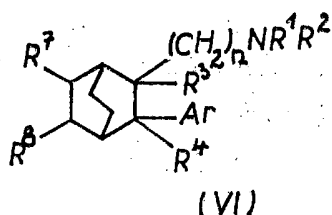


kde

m je 0, 1 nebo 2 a
Z je



nebo ii) olefinu vzorce VI,



kde

R^7 a R^8 společně představují jednoduchou vazbu nebo

R^3 a R^4 společně představují jednoduchou vazbu, nezávisle představují atomy vodíku

B) alkylaci sloučeniny obecného vzorce VII



nebo

C) kondenzaci aminu obecného vzorce



se sloučeninami obecného vzorce VIII,



kde

Q je zbytková skupina; volitelně následovanou, když

R^3 a R^4 představují cis-vodíkové atomy,

D) rozštěpením produktu obecného vzorce I, vytvořeného v reakci A) nebo B) nebo C), na jeho (+) nebo (−) enantiomernickou formu.

Výhodné způsoby přípravy podle předloženého vynálezu zahrnují použití meziprojektu obecného vzorce IX,



v němž

m má význam, jak výše uvedeno, tj. $n-1$, a v němž

Z' představuje Z nebo $-CHO$, $-CN$, $COCl$, $CONH_2$, CH_2NCO nebo $COOR^9$, kde R^9 je alkyl s 1 až 4 uhlíky, který může, je-li to výhodné, zreagovat in situ v reakčním prostředí, ve kterém se vytvoří.

Když R je bicyklooktanové jádro, použití nitrilového meziprojektu je výhodnější, protože cis-nitril je tepelně stabilní a nitrilová skupina je dobrou aktivační skupinou v Diels-Adlerově reakci, kterou se tato skupina meziprojektů připravuje. Když je R bicyklooktenové jádro je výhodnější použití aldehydového meziprojektu.

Sloučeniny obecného vzorce IX se snadno

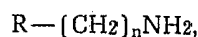
přeměňují ve sloučeniny obecného vzorce I nebo na jejich primární amino-analogy redukcí, ačkoliv, když R^3 a R^4 představují jednoduchou vazbu, musí být učiněna opatření pro zabránění redukce olefinické části.

V případě nitrilů a amidů obecného vzorce IX se redukce výhodně provádí za použití komplexního hydridového redukčního činidla závisí na takových faktorech, jako je hydrid sodný, zatímco v případě isokyanátů vzorce IX zpracování s koncentrovanou minerální kyselinou, jako je chlorovodíková kyselina, vytváří požadovanou konverzi. Aldehydy a estery vzorce IX se mohou redukčně aminovat na požadované sloučeniny vzorce I redukcí na odpovídající alkoholy, například, za použití komplexního hydridového redukčního činidla, přeměnou alkoholů na odpovídající alkyl nebo arylsulfonáty (reakcí s alkyl nebo arylsulfonylchloridem, jako je methylsulfonylchlorid nebo p-toluen-sulfonylchlorid), a reakcí sulfonátů s aminem obecného vzorce HNR^1R^2 .

Redukční aminace aldehydů vzorce IX se může také provést katalytickou hydrogenací v přítomnosti amoniaku nebo aminu vzorce HNR^1R^2 .

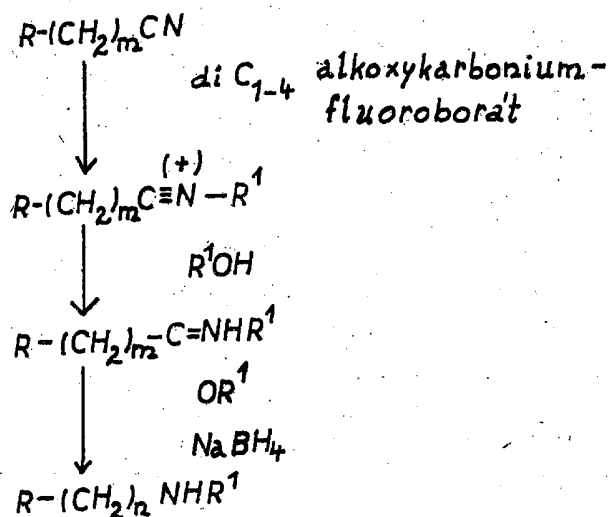
V jiném případě sloučeniny obecného vzorce IX, kde Z' je $-CHO$, mohou být kondenzovány přímo s aminem, aby se získala odpovídající Schiffova báze, která se může redukovat komplexním hydridem, výhodně borohydridem sodným, aby se získala sloučenina vzorce I, ve které R^2 je vodík.

Kde Z' je $-CN$, $-CONH_2$ nebo CH_2NCO , nebo se výše uvedená redukční aminace provádí v přítomnosti amoniaku, výsledným produktem je primární amin vzorce



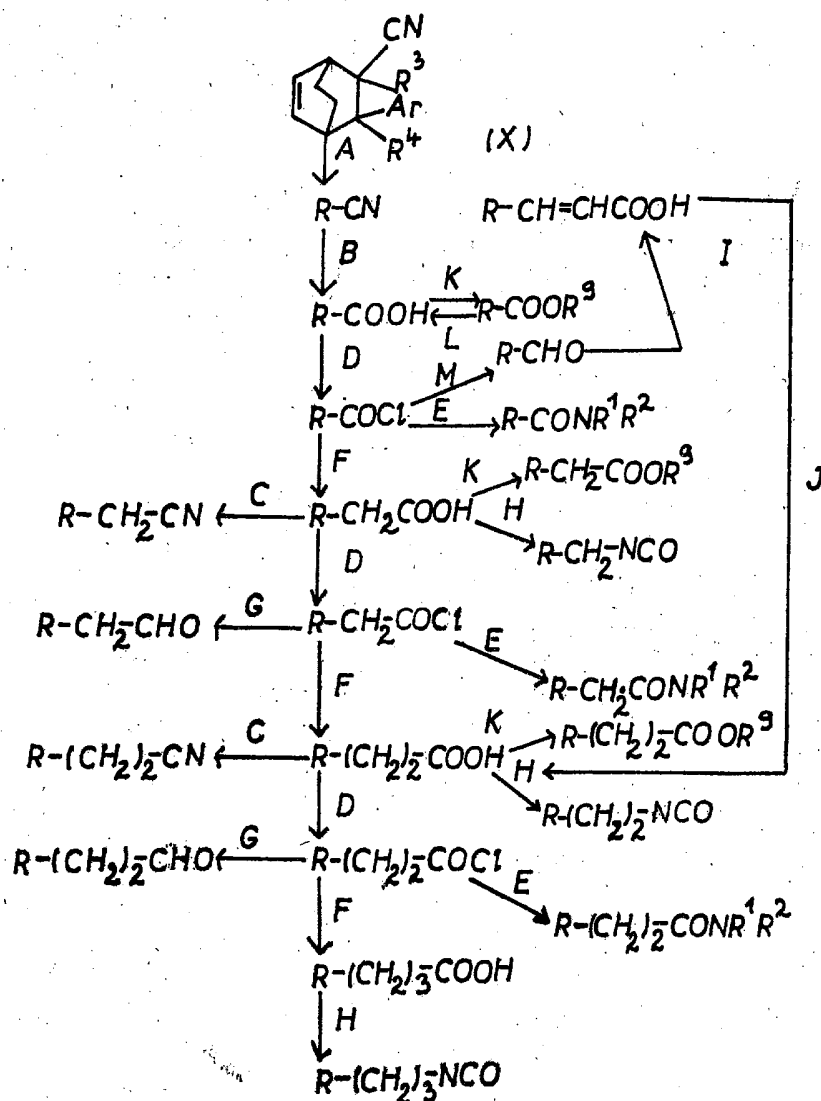
který se pak může alkylovat na sloučeninu vzorce I, ve které R^1 a/nebo R^2 je alkyl s 1 až 4 uhlíky. Alkylace se může provádět konvenčním způsobem, například redukční alkylací, reakcí s alkylhalogenidem nebo síranem, reakcí alkylchloridmravenčanem, následovanou redukcí výsledného uretanu, nebo když se má provést methylace, reakcí s kyselinou mravenčí/formaldehydem. Podobně monoalkylované produkty vzorce I, to je sloučeniny vzorce I, kde R^2 je vodík, se mohou alkylovat pro vytvoření dialkylovaných produktů vzorce I, kde R^2 je alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy.

V případě, kde Z' je CN, může se získat sloučenina vzorce I, ve které R^1 je vodík a R^2 alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy, zpracováním odpovídající oxoniovou solí, následovanými adicí odpovídajícího alkoholu a redukcí borohydridem sodným [viz J. Org. Chem. 34, 627(1969)]. Tato reakce může být schematicky znázorněna:

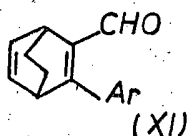


Výše uvedené meziprodukty vzorce IX, s výjimkou sloučeniny, ve které R je bicyklo-
oktanové jádro, m je 0, Z' je $-CN$ a Ar p-
chlorfenyl, jsou nové a v soulase s tím
tvoří část vynálezu.

Mohou se získat z nitrilu vzorce X násled-
ujícím sledem reakcí, ve kterých R, R^1 , R^2
a R^3 jsou definovány výše.



Když R^3 a R^4 jsou cis-vodíkové atomy, cis-6-fenylbicyklo[2,2,2]2-okten-5-karbonitril vzorce X se může připravit z odpovídajícího aldehydu následujícího vzorce XI



reakcí s hydroxylaminem, následovanou dehydratací oximu takto připraveného vhodným dehydratačním činidlem, například P_2O_5 nebo kyanurchloridem.

V jiném případě a výhodně se aldehyd vzorce XI přímo přeměňuje na kyselinu vzorce $RCOOH$ selektivní hydrogenací, následovanou zpracováním zčásti redukováného aldehydu Jones činidlem ($Na_2Cr_2O_7/H_2SO_4$).

Aldehyd vzorce XI se může připravit Diels-Alderovou reakcí mezi příslušným fenylpropargylaldehydem a 1,3-cyklohexadienem.

Uvedená reakce A umožňuje redukci sloučeniny vzorce X za použití například vodíku v přítomnosti vhodného katalyzátoru, jako je palladium nebo aktivní uhlí, k vytvoření nitrilu vzorce IX, ve kterém m je 0. Je zřejmé, že když R^3 a R^4 představují jednoduchou vazbu, musí se použít selektivní hydrogenace, přičemž se reakce zastaví po dosažení jednoho molu vodíku.

Reakce B se provádí hydrolýzou, jak je dobře známo, a výsledná karboxylová kyselina se pak může převést na odpovídající chlorid kyseliny — reakce D — známým způsobem, například reakcí s thionylchloridem. Chlorid se pak může převést Arndt-Eistertovou syntézou — reakce F — na substituovanou kyselinu octovou a opakováním reakcí D a F se mohou získat obdobně substituovaná kyselina propionová a kyselina máselná.

Výše uvedená substituovaná kyselina propionová se může také připravit z aldehydu $R-CHO$ reakcemi I a J, přičemž reakce I je dobře známá Knoevenagelova reakce k výrobě 3-substituované kyseliny akrylové a reakce J umožňuje redukci akrylové kyseliny za použití například vodíku na palladiovém katalyzátoru pro výrobu požadované kyseliny propionové.

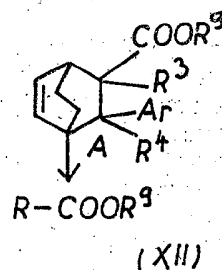
Reakcí se může výše uvedená karboxylová kyselina, substituovaná kyselina octová nebo substituovaná kyselina propionová, přeměnit na odpovídající nitrily vzorce IX, ve kterých m je 0, 1 nebo 2. Reakce C se může provádět působením amoniaku na kyselinu při zvýšené teplotě za přítomnosti kyslíčnicku hlinitého. Chloridy kyselin vytvořené uvedenou reakcí D se snadno přeměňují — reakce E — na požadované amidy vzorce IX reakcí s odpovídajícím aminem vzorce NHR^1R^2 .

Dále se redukcí substituovaných acetylchloridů a propionylchloridů dříve vytvořených — reakce G — mohou získat požadova-

né aldehydy vzorce IX, ve kterých m je 1 nebo 2. Dobře známá Rosenmundova reakce vytváří jeden prostředek pro dokončení této redukce.

Výše uvedené substituované kyseliny, octová, propionová a máselná, se mohou také přeměnit — reakce H — na požadované isokyanáty vzorce IX, ve kterých m je 0, 1 nebo 2. Tato konverze se může provést vytvořením příslušného azidu kyseliny buď zpracováním příslušného chloridu kyseliny azidem sodným, nebo vytvořením příslušného hydrazidu kyseliny a jeho zpracováním kyselinou dusitou, a pak zahřátím azidu kyseliny v benzenovém nebo chloroformovém roztoku.

Reakce K umožňuje konvenční esterifikaci příslušné kyseliny, například reakcí s alkoholem R^9-OH . Estery vzorce IX, ve kterých m je 0, se mohou připravit následujícím sledem reakcí



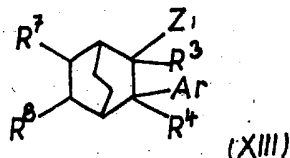
kde reakce A je popsána výše, přičemž sloučenina vzorce IX, kde R je bicyklooktanové jádro, se získá Diels-Alderovou reakcí mezi příslušným cis-nitrilem kyseliny skořicové a 1,3-cyklohexadienem, načež následuje hydrolýza a pak esterifikace. Výsledný ester se pak může hydrolýzovat — reakce L — pro získání odpovídající kyseliny. Reakce M se může provést dobře známou Rosenmundovou redukcí.

Jak je výše uvedeno, reakce A umožňuje redukci, například pomocí katalytické hydrogenace a odborníkům je tedy zřejmé, že jestliže je Ar substituován nitroskupinou, je možné tuto skupinu částečně nebo zcela zredukovat na odpovídající aminosubstituovaný produkt.

Jestliže se tedy požaduje nitrosubstituovaný produkt, příslušný meziprodukt vzorce IX se výhodně získá nitrací po provedení reakce A a následující konverze nitrovaného meziproduktu na požadovanou sloučeninu vzorce I se provede za podmínek, které neredukují nitrosubstituent.

Sloučeniny vzorce I se mohou také připravit redukcí olefinu vzorce VI, jak bylo dříve uvedeno. Tato redukce se může provést použitím vodíku na katalyzátoru, jako jsou kovy osmé skupiny, například platina nebo palladium. Katalyzátor může být uložen na inertním nosiči, například na aktivním uhlí. K provedení reakce se může nenasyčená sloučenina vzorce VI rozpustit ve vhodném inertním rozpouštědle, například v ethanolu

nebo ethylacetátu. Když je třeba vyrobit sloučeninu vzorce I, ve které R^3 a R^4 představují jednoduchou vazbu, musí se provést selektivní hydrogenace R^7/R^8 olefinické skupiny. Sloučeniny vzorce VI jsou nové. Mohou se připravit ze sloučenin vzorce XIII,



v němž

R^7 a R^8 mají význam jako u vzorce VI a kde

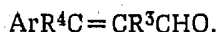
Z' je $-\text{CHO}$, CO_2H , CO_2R^9 nebo CN , kteroukoliv metodou výše popsanou pro přeměnu těchto Z' skupin ve sloučenině vzorce IX na $-\text{NR}^1\text{R}^2$, ovšem za předpokladu, že tyto úpravy nezníží nenasycenou povahu bicyklo-
oktenové části.

Sloučeniny vzorce XIII, ve kterém R^3 a R^4 společně představují jednoduchou vazbu, R^7 a R^8 vodíkové atomy a Z' aldehydovou skupinu, se mohou připravit:

1. Diel-Alderovou reakcí mezi příslušným trans-innamaldehydem a 1,3-cyklohexadienem, následovanou katalytickou redukcí, bromací bromidem měďnatým a následnou dehydrobromací, výhodně směsí chloridu lithného s uhlíčitánem lithným; nebo

2. Diels-Alderovou reakcí mezi příslušným fenypropargylaldehydem a 1,3-cyklohexadienem, následovanou katalytickou redukcí.

Sloučeniny vzorce XIII, kde R^7 a R^8 společně představují jednoduchou vazbu a Z' je CHO , se mohou připravit Diels-Alderovou reakcí mezi 1,3-cyklohexadienem a aldehydem vzorce



Analogy, kyselina, chlorid kyseliny, ester a nitril se mohou podobně připravit za použití příslušných modifikací výše uvedených postupů syntézy.

Příprava sloučenin vzorce XIII, ve kterém R^7 a R^8 představují jednoduchou vazbu, R^3 a R^4 cis-vodíkové atomy a Z' je nitril, byla již popsána dříve. Takové sloučeniny se mohou přeměnit na odpovídající kyselinu, esterové deriváty atd. Způsoby uvedenými dříve pro sloučeniny vzorce X, je ovšem třeba vynechat redukční stupeň A.

Další způsob přípravy aminů vzorce I umožňuje kondenzaci sloučenin vzorce VIII,



kde

Q je zbytková skupina zahrnující reaktivní atom, jako je atom halogenu, například atom jodu, nebo reaktivní skupinu, jako je sulfonát, například skupiny mesyl nebo tosyl, s aminem vzorce



kde

R , R^1 a R^2 jsou definovány výše.

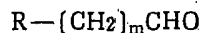
Uvedený typ reakce je dobře znám a kterýkoli odborník ihned určí povahu reakčních podmínek nutných pro provedení reakce a vhodné Q radikály. Avšak, mimochodem, se může poznamenat, že vzhledem k tomu, že reakce probíhá za eliminace HQ, přítomnost protonového akceptoru, jako je zásada, je vhodná. Je-li třeba, může se reakce provádět v přítomnosti vhodného rozpouštědla, jako je methylenchlorid nebo dimethylsulfoxid.

Sloučeniny vzorce VIII se mohou odvodit z odpovídajících alkoholů vzorce XIV.



Například k získání sloučeniny vzorce VIII, ve které Q je chlor, může výše uvedený alkohol reagovat s chloridem fosforečným nebo oxychloridem, a pro získání takové sloučeniny, ve které Q je tosyl nebo mesyl, může alkohol reagovat s p-toluensulfochloridem nebo methylsulfonylchloridem.

Alkoholy vzorce XIV se mohou odvodit z aldehydů vzorce:



redukcí za použití borohydridu alkalického kovu, jako je borohydrid sodíku nebo lithi-alumini-hydrid.

Meziprodukty vzorce VIII a XIV jsou nové sloučeniny a jsou dalším zřetelem vynálezu.

Odborníkům bude také zjevné, že výsledná sloučenina vzorce I, ve které je Ar substituován aminoskupinou, se může přeměnit na jiné sloučeniny vzorce I konvenčním způsobem. Tak se může aminosubstituovaná sloučenina acylovat k vytvoření požadovaného produktu vzorce I, ve kterém Ar je substituován C_2 až C_5 acylaminoskupinou nebo mono- nebo dialkylovat k vytvoření požadované sloučeniny, ve které Ar je substituován mono- nebo dialkylaminoskupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy. Dále se aminosubstituovaný produkt může diazotizovat a výsledná diazoniová sůl přeměnit na různé jiné produkty, například rozkladem v alkoholu pro získání příslušné alkoxy-substituované sloučeniny s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo reakcí s halogenidem mědným k získání odpovídající halogensubstituované sloučeniny vzorce I.

Sloučeniny vzorce I vytvořené předcházejícími postupy se mohou izolovat jako takové nebo ve formě adiční soli kyseliny.

Adiční soli s kyselinami jsou výhodné pro farmaceutické použití, a to netoxické adiční soli s vhodnými kyselinami, jako s anorganickými kyselinami, například chlorovodíkovou, bromovodíkovou, dusičnou, sírovou nebo fosforečnou, nebo s organickými kyselinami, jako jsou organické karboxylové kyseliny, například glykolová, maleinová, hyd-

roxymaleinová, jablečná, vinná, citrónová, salicylová, o-acetoxybenzoová, nikotinová nebo isonikotinová, nebo organické sulfonové kyseliny, například methansulfonová, ethansulfonová, 2-hydroxyethansulfonová, p-toluen-sulfonová nebo 2-naftalensulfonová.

Nehledě na farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami, jsou také jiné soli zahrnuté v rozsahu adičních solí s kyselinami, jako například soli s kyselinou pikrovou nebo šťavelovou; ty mohou sloužit jako mezi-produkty při čištění sloučenin nebo při přípravě jiných, například farmaceuticky přijatelných adičních solí kyselin, nebo jsou vhodné pro identifikaci, charakterizaci nebo čištění bází.

Výsledná adiční sůl kyseliny se může přeměnit na volnou sloučeninu známými způsoby, například zpracováním se zásadou, jako je hydroxid kovu nebo alkoholát, například hydroxid lithný, hydroxid sodný, hydroxid draselný nebo hydroxid vápenatý; s uhličitánem kovu, jako je uhličitán alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin nebo hydrogenuhlíčan; s amoniakem; nebo s výměnou hydroxylového iontu nebo s jiným vhodným činidlem.

Výsledná adiční sůl kyseliny se může také přeměnit na jinou adiční sůl známými způsoby; například sůl s anorganickou kyselinou se může zpracovat se solí kovu, například se sodnou, barnatou nebo stříbrnou solí kyseliny ve vhodném rozpouštědle, ve kterém je výsledná anorganická sůl nerozpustná, a takto se odstraňuje z reakčního média. Adiční sůl kyseliny se může také přeměnit na jinou adiční sůl kyseliny zpracováním s iontoměniči.

Jak bylo uvedeno dříve, když R^3 a R^4 představují cis-vodíkové atomy, sloučenina vzorce I může existovat ve dvou enantiomerních formách. Ačkoli racemát má antidepressivní účinnost sám o sobě, za jistých okolností může být žádoucí rozštěpit racemát na pravotočivou (+) a levotočivou (−) formu.

Rozštěpení se může provádět jakoukoliv obvykle používanou metodou ve štěpení aktivních bází, jako je reakce s opticky aktivními kyselinami známé stereochemie, následovanou frakční krystalizací vytvořených solí.

Vhodné opticky aktivní kyseliny, které mohou být vzaty v úvahu, jsou (+) nebo (−) vinná, jablečná, mandlová nebo sulfokafrová kyselina, přičemž se dává přednost použití poslední kyseliny.

Bylo zjištěno, že (+) enantiomery sloučenin vzorce I mají zvlášť specifickou CNS aktivitu.

Sloučeniny vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli kyselin mají antidepressivní účinnost, a tudíž jsou využitelné pro léčení různých depresivních stavů u savců. Jejich využitelnost byla demonstrována v dobře známých testovacích postupech, jako je antagonismus reserpinové hypotermie u myši a inhibice opětového vze-

stupu noradranalinu (NA) a 5-hydroxytryptaminu (5HT) v mozkových synaptosomech myši. Mají nízkou toxicitu.

Jak je uvedeno výše, aktivní sloučeniny vynálezu tvoří adiční soli s kyselinami a kde jsou tyto soli farmaceuticky přijatelné, jsou stejně vhodné pro zpracování zde uvedené. Aktivní sloučeniny a jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami podle vynálezu jsou účinné v širokém dávkovacím rozmezí, přičemž skutečná podaná dávka závisí na takových faktorech, jako je vlastní použitá sloučenina, léčený stav a typ a velikost savce, který se má léčit. Požadovaná denní dávka bude normálně spadat do rozmezí 0,1 až 20 mg/kg, například při léčení dospělých lidí, přičemž se může použít jednotlivá dávka od 0,1 do 5 mg/kg; zatímco při léčení zkušebních zvířat, jako jsou myši a krysy, se může použít jednotlivé dávky od 1 do 50 mg/kg.

Aktivní sloučeniny a soli podle vynálezu se budou normálně podávat ústy nebo injekcí, a pro tento účel se uvedené sloučeniny budou obvykle využívat ve formě farmaceutické směsi. Tyto směsi se připravují ve farmácii dobře známým způsobem a normálně obsahují alespoň jednu aktivní sloučeninu nebo sůl podle vynálezu spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem.

Při výrobě směsí podle vynálezu se aktivní složka obvykle smísí s nosičem nebo se jím zředí nebo uzavře v nosiči, který může být ve formě tobolek, papírového nebo jiného nosiče. Když nosič slouží jako ředidlo, může to být tuhý, polotuhý nebo kapalný materiál, který slouží jako vehikulum, excipient nebo prostředí pro aktivní složku. Příklady vhodných nosičů jsou laktosa, dextrosa, sacharosa, sorbitol, mannitol, škroby, arabská guma, fosforečnan vápenatý, algináty, tragant, želatina, sirup, methylcelulóza, methyl- a propylhydroxybenzoát, talek, stearát hořečnatý nebo minerální olej. Směsi mohou být formulovány, jak je známo, tak, aby se zajistilo rychlé, podpůrné nebo protirahované působení aktivní složky po podání pacientu.

V závislosti na způsobu podání mohou být předcházející směsi upraveny jako tablety, tobolky nebo suspenze pro orální použití a injekční roztoky pro parenterální použití. Obvykle jsou směsi upraveny do jednotkové dávkové formy, přičemž každá dávka obsahuje od 1 do 500 mg, obvykle 5 až 250 mg aktivní složky.

Je zřejmé, že výhodné rysy uvedené za počátečním popisem sloučenin vzorce I, lze aplikovat s příslušnými změnami na všech ostatních hlediska vynálezu.

Vynález bude nyní popsán s odkazem na následující příklady provedení.

Příklad 1

3-N,N-Dimethylaminomethyl-2-fenylbicyklo[2,2,2]-2-oktenhydrochlorid

(a)

3-Formyl-2-fenylbicyklo[2,2,2]-2,5-oktadien

1,3-Cyklohexadien (70% roztok, 10 ml, 0,09 molu) a afenylpropargylaldehyd (4 g, 0,03 molu) byly zahřívány pod zpětným chladičem za přítomnosti několika krystalů hydrochinonu po dobu 5 dní. Roztok byl odpařen a zbytek destilován. Výtěžek 3,8 g (61 procent), t. v. 110 až 120 °C při 0,1 mmHg. NMR analýza ukázala, že směs obsahuje 75 procent požadovaného produktu.

(b)

3-Formyl-2-fenylbicyklo[2,2,2]-2-okten

3-Formyl-2-fenylbicyklo[2,2,2]-2,5-oktadien (3,7 g, 0,018 molu), 5% paládium na aktivním uhlí (0,3 g) a ethylacetát (100 ml) byly hydrogenovány 1 týden. Katalyzátor byl odfiltrován a filtrát odpařen; zbytek pak byl dvakrát destilován; výtěžek 1,9 g (51 %), b. t. 160 °C při 0,2 mm Hg.

(c)

3-Formyl-2-fenylbicyklo[2,2,2]-2-okten (alternativní způsob)

trans-3-Formyl-2-fenylbicyklo[2,2,2]oktan (10,7 g, 0,05 molu) v chloroformu (50 ml) byl přidán k bromidu měďnatému (22,3 g; 0,1 molu) v ethylacetátu (50 ml). Směs byla vařena pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin, ponechána přes noc při teplotě místnosti, upravena aktivním uhlím a odpařena, čímž byl získán 3-brom-3-formyl-2-fenylbicyklo[2,2,2]oktan jako hnědý olej (t. v. 65 až 66 °C po krystalizaci z ethanolu). Olej byl rozpuštěn v dimethylformamidu (50 ml) a byl přidán bromid lithný (5 g, 0,0057 molu) a uhlíčitán lithný (5 g, 0,078 molu), načež byla směs vařena po dobu 2 hodin. Po vyli-tí do vody (600 ml) a extrahování etherem byl ether promyt, vysušen (MgSO₄) a odpařen, čímž byl získán olej, který byl destilován. Výtěžek 8,3 g (76 %), b. t. 160 °C při 0,2 mm Hg.

(d)

3-Hydroxymethyl-2-fenylbicyklo[2,2,2]-2-okten

K lithiualuminiumhydridu (1 g, 0,03 molu) v etheru (50 ml) byl přidán 3-formyl-2-fenylbicyklo[2,2,2]-oktan (4,2 g, 0,02 molu) etheru (40 ml) po kapkách při 0 °C. Po 1 hodině byl opatrně přidán 5N hydroxid sodný (1 ml), pak voda (5 ml). Po filtraci byl filtrát odpařen, čímž byl získán olej, který byl přímo použit dále v (e).

(e)

3-N,N-Dimethylaminomethyl-2-fenylbicyklo[2,2,2]-2-oktenhydrochlorid

K 3-Hydromethyl-2-fenylbicyklo[2,2,2]-2-oktenu (1,4 g, 0,008 molu) dichlormethanu (20 ml) a triethylaminu (5 ml) při 0 °C byl přidán methansulfonfylchlorid (2,4 ml, 20% přebytek) po kapkách. Po 1 dnu při 0 °C byla směs nalita na led a extrahována dichlormethanem. Dichlormethan byl vysušen (MgSO₄) a odpařen, čímž byl získán olej (1,7 g). Olej byl rozpuštěn v dichlormethanu (20 ml) a přidán k dimethylaminu (15 ml 30% roztoku v ethanolu) při 0 °C. Po smíchání při teplotě místnosti po dobu 3 dní byl roztok odpařen a zbytek rozpuštěn v 5N HCl a extrahován etherem. Ether byl vysušen (MgSO₄) a odpařen, čímž byl získán olej (0,5 g), který při rozpuštění v ethanolickém roztoku chlorovodíku vytvořil bílé jehlice. Výtěžek 0,48 g (26%), t. t. 236 až 237 °C.

Příklad 2

Cis-2-(3,4-dichlorfenyl)-3-N,N-dimethylaminomethylbicyklo[2,2,2]oktanhydrochlorid

Tato sloučenina byla vyrobena z cis-2-(3,4-dichlorfenyl)-3-hydroxymethylbicyklo[2,2,2]oktanu jako v příkladu 1 (e). Cis-2-(3,4-dichlorfenyl)-3-N,N-dimethylaminomethylbicyklo[2,2,2]oktan byl získán jako olej, který při rozpuštění v ethanolickém roztoku chlorovodíku a za přidání etheru vytvořil uvedenou sloučeninu, t. t. 223 až 225 stupňů Celsia.

Příklad 3

(+) a (−) cis-2-(3,4-Dichlorfenyl)-3-N,N-dimethylaminomethylbicyklo[2,2,2]oktanhydrochlorid

Aminhydrochloridový produkt byl rozpuštěn v horké vodě, obsahující dostatek ethanolu pro rozpuštění. Pak byl přidán přebytek roztoku uhlíčitanu draselného a směs byla míchána. Takto uvolněná volná báze pak byla extrahována etherem, etherové extrakty vysušeny síranem hořečnatým, odfiltrovány a odpařeny, přičemž byl získán olej, který vykřystalizoval po několikadenním stání.

Krystalická volná báze pak byla rozpuštěna v chladném ethylacetátu (2,63 g, v 25 ml), obsahujícím ethanol (2,5 ml). D-(+)-Sulfo-kafrová kyselina (1,95 g), rozpuštěná v horkém ethylacetátu (25 ml) byla přidána k tomuto roztoku. Sloučený roztok byl pomalu míchán až do vykřystalování bílých krystalů kyselinoaminové soli. Reakční směs se pak ponechala stát 24 hodin a sůl se získala filtrací. Tato sůl byla opětně rekrystalována

z ethylacetátu a ethanolu, až byl získán konstantní bod tání a měrná otáčivost.

$[\alpha]_D^{23} = +81^\circ$
(C = 0,5 %, ethanol)
b. t. 219 °C.

Čistá sůl sulfokafrové kyseliny aminu pak byla rozpuštěna v horké vodě a byl přidán uhličitán draselný k uvolnění volné báze, která byla extrahována etherem. Spojené etherové extrakty byly usušeny, zfiltrány a odpařeny na olej. Tento olej byl rozpuštěn v ethanolu. Pak byl přidán HCl k roztoku a dostatek etheru, aby se umožnila krystalizace hydrochloridové soli přes noc. Bílá HCl sůl, která se vytvořila, byla (+)-cis-2-(3,4-dichlorfenyl)-3-N,N-dimethylaminomethylbicyklo[2,2,2]oktanhydrochlorid

$[\alpha]_D^{22} = +99^\circ$
(C = 0,4 %, ethanol)
t. t. 224 až 226 °C.

Podobně za použití modifikace výše uvedeně štěpicí metody byl získán (—)-cis-2-(3,4-dichlorfenyl)-3-N,N-dimethylaminomethylbicyklo[2,2,2]oktanhydrochlorid

$[\alpha]_D^{22} = -99^\circ$
(C = 0,4 %, ethanol).

Příklad 4 až 21

Následující sloučeniny podle vynálezu byly připraveny za použití podobných postupů, jako v příkladu 1, odstavec (e):

cis-3-N-methylaminomethyl-2-(p-terc.butylfenyl)bicyklo[2,2,2]oktanhydrochlorid
(t. t. 273 až 276 °C),

cis-3-N-methylaminomethyl-2-(2,4-dichlorfenyl)bicyklo[2,2,2]oktanhydrochlorid
(t. t. 265 až 267 °C),

cis-3-N,N-dimethylaminomethyl-2-(p-bromfenyl)bicyklo[2,2,2]oktanhydrochlorid
(t. t. 238 °C),

cis-3-N-methylaminomethyl-2-(p-bromfenyl)bicyklo[2,2,2]oktanhydrochlorid
(t. t. 241 °C),

cis-3-N-methylaminomethyl-2-(4-chlor-3-trifluormethylfenyl)bicyklo[2,2,2]oktanhydrochlorid
(t. t. 223 °C),

cis-3-N,N-dimethylaminomethyl-2-(3,4-methylenedioxyfenyl)bicyklo[2,2,2]oktanmaleinan
(t. t. 124–125 °C),

3-N-methylaminomethyl-2-(4-nitrofenyl)bicyklo[2,2,2]-2-oktenhydrochlorid
(t. t. 246 až 247 °C),

3-N-methylaminomethyl-2-(4-chlorfenyl)bicyklo[2,2,2]-2-oktenhydrochlorid
(t. t. 251 až 253 °C),

3-N-methylaminomethyl-2-(4-chlorfenyl)bicyklo[2,2,2]-2-oktenhydrochlorid
(t. t. 195 °C),

cis-3-N,N-dimethylaminomethyl-2-(o-chlorfenyl)bicyklo[2,2,2]oktanhydrochlorid
(t. t. 215 až 217 °C),

cis-3-N,N-dimethylaminomethyl-2-(m-chlorfenyl)bicyklo[2,2,2]oktanhydrochlorid
(t. t. 260 až 207 °C),

cis-3-N,N-Dimethylaminomethyl-2-fenylbicyklo[2,2,2]oktanhydrochlorid
(t. t. 220 až 223 °C),

cis-3-N,N-dimethylaminomethyl-2-(p-fluorfenyl)bicyklo[2,2,2]oktanhydrochlorid
(t. t. 232 až 234 °C),

cis-2-(p-fluorfenyl)-3-N-methylaminomethylbicyklo[2,2,2]oktanhydrochlorid
(t. t. 236 až 238 °C),

cis-2-(3,4-dichlorfenyl)-3-N-methylaminomethylbicyklo[2,2,2]oktanhydrochlorid
(t. t. 247 až 248 °C),

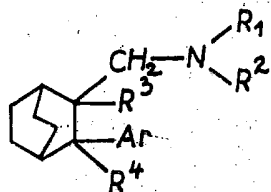
cis-3-N-methylaminomethyl-2-fenylbicyklo[2,2,2]oktanhydrochlorid
(213 až 215 °C),

3-N-methylaminomethyl-2-(3,4-dichlorfenyl)bicyklo[2,2,2]-2-oktenhydrochlorid
(t. t. 247 až 249 °C),

3-N,N-dimethylaminomethyl-2-(3,4-dichlorfenyl)bicyklo[2,2,2]-2-oktenhydrochlorid
(t. t. 204 až 207 °C).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby 2-fenylbicyklooktanových a oktenových derivátů obecného vzorce I



(I)

nebo jejich adičních solí s kyselinou, v kterémžto vzorci

R^1 je alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy,

R^2 je vodík nebo alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy a

R^3 a R^4 každý představuje atom vodíku, přičemž tyto atomy vodíku jsou v cis- poloze nebo společně představují jednoduchou chemickou vazbu, a

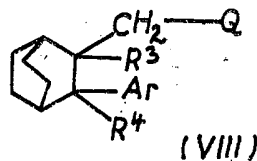
Ar představuje fenylovou skupinu substituoanou alespoň jedním atomem nebo skupinou ze souboru zahrnujícího vodík, halogen, trifluormethyl, nitroskupinu, dialkylaminoskupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkoxykupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo alky-

lendioxyskupinou v racemické nebo (+) nebo (−) enantiomerní formě, vyznačený tím, že se kondenzuje amin obecného vzorce



v němž

R^1 a R^2 mají výše uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce VIII,



(VIII)

v němž R^3 , R^4 a Ar mají výše uvedený význam a Q je zbytková skupina vybraná ze skupiny zahrnující halogen, alkylsulfonát, načež se popřípadě, když R^3 a R^4 představují atomy vodíku v poloze cis, získaná sloučenina obecného vzorce I, vytvořená kondenzací, rozštěpí na svou (+) nebo (−) enantiomerní formu.