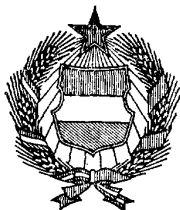


MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

179984

Bejelentés napja: 1978. XII. 1.

(HO—2118)

Elsőbbségei: 1977. XII. 2. (857 177)

1978. X. 5. (948 908)

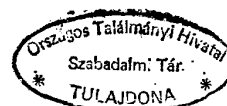
Amerikai Egyesült Államok

Közzététel napja: 1982. V. 28.

Megjelent: 1984. V. 31.

Nemzetközi osztályozás:

NSZO₃
C 07 D 495/10



Feltalálók:

Hu Ong Helen vegyész, Whippany,
Anderson Vernon Brian vegyész, High Bridge,
Proffitt James Arthur vegyész, Somerville, N. J.,
Amerikai Egyesült Államok

Szabadalmaz:

Hoechst Aktiengesellschaft,
Frankfurt am Main,
Német Szövetségi Köztársaság

Eljárás szubsztituált 1,3-dihidro-spiro [benzo(c)tiofén]- -származékok előállítására

1

A találmány tárgya eljárás új szubsztituált 1,3-dihidro-spiro[benzo(c)tiofén] előállítására, mely vegyületek mint antidepresszánsok és trankvillánsok hasznosak, valamint ezek előállításához szükséges közbenső termékeként alkalmazhatók.

A találmány tárgya kiterjed továbbá az új vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására is.

Ismereteink szerint az új vegyületeket eddig még nem állították elő és nem írták le. A (XI) általános képletű szubsztituált 1,3-dihidro-spiro[izobenzofuránokat] — ahol

R jelentése hidrogénatom, alkil-, alkoxi-, trifluormetil-csoport, halogénatom, hidroxi- vagy metiléndioxycsoport,

R¹ jelentése hidrogénatom, alkil-, cikloalkilalkil-, alkenil-, fenilalkil-, difenilalkil-, difenilmetoxialkil-, alkanoil-, fenilalkanoil-, benzoil-, benzoilalkil-, fenilhidroxialkil-, alkoxikarbonil-, feniloxikarbonil- vagy cikloalkilkarbonilcsoport,

R² jelentése alkil- vagy fenilcsoport,

Y jelentése hidrogénatom, alkil-, alkoxi-, hidroxi-csoport,

m, n és n' jelentése 1—3,

valamint ezek optikai antipódjai és gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sói a 3 959 475 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban vannak leírva (Victor J. Bauer és társai), a szabadalmat 1976. május 25-én adták meg. Hasonlóan különféle izobenzofurán-származékok leírását [(XIII), (XIV) és (XV) általános képlet, ahol X jelentése hidrogénatom, halogén-

2

atom vagy metoxycsoport, R jelentése metil- vagy benzil-csoport, R' jelentése fenil-, szubsztituált fenil-, alkil-, fenilalkil-, difenilalkil- vagy tienilcsoport és R" jelentése alkil-, fenil-, benzil-, 3-metil-5-izoxazolil- vagy piridil-csoport] Marxer et al. „Spiro Piperidines Synthesis of Spiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidines] és Spiro[isobenzofuran-1(3H),3'-piperidines]”, J. Org. Chem. 40. kötet, 10 (1975) irodalmi helyen találhatjuk meg. Ebben a cikkben azonban a leírt izobenzofuránok gyógyászati hatásáról nem történt említés.

A jelen találmány szerint előállított vegyületekről egyik irodalmi hely sem tesz említést. Mindegyik izobenzofuránokkal és nem benzo(c)tiofénekkel foglalkozik. A találmány szerint előállított vegyületeket a fent leírt irodalmi helyen leírt szintézissel nem is állíthatjuk elő.

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű új szubsztituált 1,3-dihidro-spiro[benzo(c)tiofén], valamint gyógyászatiilag elfogadható sóik előállítására.

Az (I) általános képletben

R jelentése hidrogénatom, benzoiloxi-, 1—4 szénatomos alkil-, 3—5 szénatomos cikloalkil-(1—4 szénatomos)-alkil-, előnyösen ciklopropilmetil-, fenil-(1—4 szénatomos)-alkil-, a benzolgyűrűn halogénatommal helyettesített benzoil-(1—3 szénatomos)-alkil-, előnyösen fluorbenzoil-propil-, fenoxikarbonilcsoport vagy (XII) általános képletű csoport, ahol Ph jelentése fenilcsoport R¹, R² fluoratomot és hidrogénatomot vagy mindkettő fluoratomot jelent, s m'=1, 2 vagy 3,

179984

R^1 és R^2 azonos vagy különböző és mindegyik jelenthet hidrogénatomot, 1–4 szénatomos alkilcsoportot, klór-, bróm- vagy fluoratomot,

$m=1$ vagy 2,

n, n' értéke azonosan 2.

A gyógyászati alkalmas savaddíciós sók előállítására szervesen savak, például sósav, brómhidrogénsav, kénsav, salétromsav, foszforsav és perklórsavak, valamint szerves savak, például borkősav, citromsav, ecetsav, borostyánkősav, maleinsav, fumársav és oxálsav alkalmasak.

A találmány szerint előállított vegyületek némelyike hatásosabb gyógyászati, mint más vegyületek. Ez utóbbi vegyületek is hasznosak azonban, mint a hatásosabb vegyületek előállítására alkalmas közbenső termékek. Előnyösek azok a vegyületek, ahol R jelentése hidrogénatom, 1–3 szénatomos alkilcsoport, különösen metilcsoport, vagy halogénnel szubsztituált benzoil-policsoport.

A találmány szerint az új vegyületeket az alábbi módszerekkel állíthatjuk elő. R, R^1, R^2, n, n' és m jelentése, ahol külön nem tüntetjük fel, a fenti.

Az őskiindulási anyag előállítására szolgáló módszert az 1. reakcióvázlat szemlélteti és abból áll, hogy valamely (II) képletű 2-bróm-fluorbenzolt, ahol R jelentése a megadott, lítio-származékává alakítunk bármilyen alkalmas módszerrel, például (rövidszénláncú)-alkillítiummal történő reagáltatással -100 – (-50) °C hőmérsékleten, oldószerben, például éterben, hexánban vagy tetrahidrofuranban. Egy előnyös foganatosítási mód szerint a reakciót butillítiummal tetrahidrofuranban (-70) és (-60) °C között végezzük.

A kapott 2-lítio-származékot (XVI) általános képletű cikloazalkanonnal reagáltatjuk, ahol a képletben R jelentése alkil- vagy fenilalkilcsoport, olyan reakciófeltételek mellett, melyeket általában az ilyen típusú reakcióknál alkalmazunk, például (-80) – (-20) °C-on, előnyösen (-80) – (-40) °C-on oldószerben, például éterben, tetrahidrofuranban vagy hexánban és ily módon (III) általános képletű fenil-cikloazalkanolt kapunk. A (III) általános képletű fenilcikloazalkanolt (XVII) általános képletű benzilmerkaptánnal valamint Lewis-savval, például titán-tetrakloriddal vagy bór-trifluorid-éteráttal szobahőmérsékleten 100 °C-ig terjedő hőmérsékleten reagáltatjuk és ily módon a megfelelő (IV) általános képletű benziltio-fenil-cikloazalkánt kapjuk. A benziltio-fenil-cikloazalkánt (I) általános képletű 1,3-dihidro-spiro[benzo(c)tiofén-cikloazalkán] alakítjuk, ahol R jelentése alkil- vagy fenilalkil-csoport.

Egy előnyös foganatosítási mód szerint kondenzáló/ciklizáló szerként nátriumhidridet használunk oldószerrel együtt, például dimetilformamiddal 25–100 °C hőmérsékleten.

A fenti módszerrel előállított (I) általános képletű 1,3-dihidro-spiro[benzo(c)tiofén-cikloazalkán]-t kívánt esetben klórhangyasav-észterrel, például fenilészterrel kezeljük 15–125 °C-on, oldószerben, például toluolban, benzolban vagy metilénkloridban, savmegkötőszerek jelenlétében vagy anélkül; savmegkötőszereként például nátriumbikarbonátot alkalmazhatunk. Ily módon a (VI) általános képletű N-fenoxikarbonil-1,3-dihidro[benzo(c)tiofén-cikloazalkán]-t kapjuk, ahol R^3 jelentése fenilcsoport.

Az így előállított vegyületet bázissal, például nátrium- vagy kálium-hidroxiddal tovább kezelhetjük, oldószer-

ben, például vízben, etanolban vagy etilén-glikolban, 15 °C-tól a visszafolyatás hőmérsékletéig terjedő hőmérsékleten, vagy savval kezelhetjük, például hidroxigén-bromiddal ecetsavban 15–125 °C-on és így a megfelelő (VII) általános képletű N-szubsztituátatlan-1,3-dihidro-spiro[benzo(c)tiofén-cikloazalkán]-t állítjuk elő.

Az előző módon előállított (VII) általános képletű vegyületet a (XVIII) általános képletű vegyülettel kezelhetjük, ahol a képletben R^1, R^2 és m' jelentése a bevezetőben megadott, és normális reakciófeltételeket alkalmazva a megfelelő (VIII) általános képletű vegyületet kapjuk. Egy előnyös foganatosítási mód szerint reakcióiniciátorként kálium-jodidot, savmegkötőszereként nátriumhidrogénkarbonátot és oldószerként dimetilformamidot használunk, 75 °C körüli reakcióhőmérsékleten.

A fenti módszerrel kapott ketál vegyületet hidrolízisnek vethetjük alá és így olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R jelentése a fenti. Egy előnyös kivitelezési mód szerint erős savat, például 3 n sósavat használunk oldószerben, mint például vízben vagy etanolban.

A (VII) általános képletű N-szubsztituátatlan-1,3-dihidro-spiro[benzo(c)tiofén-cikloazalkán]-t a b) utólagos eljárás értelmében tovább reagáltatjuk egy alkilhalogéniddel, egy cikloalkilalkil-halogeniddel vagy egy fenilalkil-halogeniddel és így olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R jelentése alkil-, fenilalkil- vagy cikloalkilalkilcsoport.

A c) utólagos eljárás értelmében az előállított (VII) általános képletű vegyületet egy (XX) általános képletű peroxiddal kezelhetjük, a reakciót normális reakciófeltételekkel végezve a megfelelő (IX) általános képletű vegyületet állíthatjuk elő. A reakció előnyös foganatosítási módja szerint nátriumkarbonátot, benzololdószerrel használunk és 65–70 °C-on dolgozunk.

A találmány szerint előállított vegyületek hasznosnak mutatkoznak emlősök depressziójának kezelésében, a hatást az anti-depresszáns tulajdonságok kimutatására használatos standard teszttel mutattuk ki [lásd International Journal of Neuropharmacology, 8, 73 (1969)]. Ezzel a módszerrel kimutatható egereken a tetrabenazinnal kiváltott depresszió gátlásának képessége. Ily módon 1,1 és 2,5 mg/kg intraperitoneális dózist adagoltunk 1,3-dihidro-3-fenil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-ből és 1,3-dihidro-1'-metil-3-fenil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-ből és így 50%-os gátlást értünk el egéren a tetrabenazinnal kiváltott depresszió ptózisában. Ezek az adatok azt mutatják, hogy a vegyületek hasznos anti-depresszánsok emlősöknél, ha 0,1–50 mg/testsúlykg/nap adagban adagoljuk.

A találmány szerint előállított vegyületek továbbá az emlősök központi idegrendszerére gyakorolt depresszáns hatásuk következtében hasznos trankvillánsok is. Ezt a képességüket a trankvillánsok kimutatására használatos standard módszer szerint mutattuk ki [lásd Sidman Avoidance Paradigm [Science, 118, 157–8 (1953)]]. Eszerint a találmány szerint előállított vegyületek hasznos trankvillánsoknak mutatkoznak, ha 0,1 mg/kg/nap dózisban adagoljuk.

A találmány szerint előállított további vegyületek a következők:

6-fluor-3-(4-fluor-fenil)-1,3-dihidro-1'-metil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin];

6-fluor-1'-[3-(4-fluor-benzoil)-propil]-1,3-dihidro-3-fenil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin];
 4,6-difluor-1,3-dihidro-3-fenil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin];
 6-fluor-1'-[3-(4-fluor-benzoil)-propil]-3-(4-fluor-fenil)-1,3-dihidro-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin];
 6-metil-1,3-dihidro-1'-metil-3-fenil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin].

A találmány szerint előállított vegyületek hatékony mennyiségeit különféle módon adagolhatjuk a páciensnek, például orálisan, kapszula vagy tabletták formájában, parenterálisan, steril oldat vagy szuszpenzió formájában, és néhány esetben intravénásan steril oldatok formájában. Bár a szabad bázis formájú végtermékek hatékonyak önmagukban, gyógyászati algalmas savaddíciós sói formáiban is kikészíthetők és adagolhatók stabilitási célokból a könnyebb kristályosítás és a megnövekedett oldékonyság céljából stb.

A találmány szerint előállított hatóanyagokat orálisan adagolhatjuk például iners hígítószerrel vagy ehető hordozóval vagy zselatin kapszulában vagy tabletták formájában. Az orális gyógyászati adagolás céljából a hatóanyagot segédanyagokkal keverhetjük össze és tabletták, pasztilla, kapszula, elixír, szuszpenzió, szirup, ostya, rágógumi stb. formájában használhatjuk. Ezek a készítmények legalább 0,5% hatóanyagot tartalmaznak, de a hatóanyag-tartalom a kikészítési formától függően változhat és előnyösen egységenként 4–70 súly% között mozog. A hatóanyag mennyisége a készítményekben olyan, hogy megfelelő dózist kapjunk. A találmány szerint előállított előnyös készítmények 1–300 mg hatóanyagot tartalmaznak orális dózisegységenként.

A tabletták, pirulák, kapszulák, pasztillák stb. a következő komponenseket tartalmazhatják még: kötőanyagot, például mikrokristályos cellulózt, tragant-mézgát vagy zselatint; segédanyagot, például keményítőt vagy laktózt; szétválasztó segédanyagot, például algin-savat, Primogel, kukoricakeményítőt stb.; síkosító anyagot, például magnézium-sztearátot vagy Sterotexet; csúszást elősegítő anyagot, például koloid-szilikium-dioxidot; édesítő szert, például szacharózt vagy szacharint vagy ízesítő szert, mint fodormentát, metil-szalicilátot vagy narancsízest. Ha a dózisegység-forma kapszula, akkor a fent említett anyagokon kívül még folyékony hordozót, például zsírolajat is tartalmazhat. Más dózisegység-formák, egyéb, a dózisegység fizikai formáját módosító anyagokat, például bevonó anyagokat tartalmazhatnak, így például a tablettákat vagy pirulákat bevonhatjuk cukorral, shellakkal vagy más bélben oldódó anyaggal. A szirup a fent felsorolt anyagokon kívül szacharózt tartalmazhat édesítő szerként, valamint más tartósító szereket, festékeket, színezékeket és ízesítő anyagokat. A különböző készítmények előállításához szükséges anyagoknak gyógyászati algal tisztának és a felhasznált mennyiségben nem toxikusnak kell lenni.

Parenterális gyógyászati adagolás céljából a hatóanyagot oldatban vagy szuszpenzióban készítjük ki. Ezek a készítmények gyógyászati algal hatékony mennyiséget, azaz legalább 0,1% hatóanyagot tartalmaznak, de ez a mennyiség 0,5–30 súly% között változhat. Az ilyen készítményekben a hatóanyagnak olyan mennyiségűnek kell lenni, hogy megfelelő dózist kapjunk. Az előnyös készítmények parenterális dózisegységei 0,5–100 mg hatóanyagot tartalmaznak.

Az oldatok és/vagy szuszpenziók a következő komponenseket tartalmazhatják még: steril hígítószer, például injekciós vizet, fiziológiai sóoldatot, szilárd olajokat, polietilén-glikolokat, glicerint, propilén-glikolt vagy más szintetikus oldószert; antibakteriális szert, például benzilalkoholt vagy metil-parabéneket; antioxidáns, például aszkorbinsavat vagy nátrium-biszulfitot; kelátképző szert, például etilén-diamin-tetraecetsavat; pufferket, például acetátot, citrátot vagy foszfátot és a tónus beállításához szükséges nátriumkloridot vagy dextrózt. A parenterális készítmény ampullába lehet készíthető, eldobható fecskendő vagy többszörös dózist tartalmazó üvegből vagy műanyagból levő fiolákat is készíthetünk a készítmény tárolására.

A találmány további részleteit a következő példák szemléltetik:

1. példa

a) 46 ml 2,4 M n-butil-lítiumot 15 perc alatt hozzáadunk -70°C -ra lehűtött 17,5 g 2-bróm-fluorbenzol és 50 ml tetrahidrofurán elegyéhez. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet -60 – $(-70)^{\circ}\text{C}$ -on 15 percig kevertetjük, hogy a lítiumozást befejezzük. Ezután csereszínű oldatot kapunk. 11,3 g 1-metil-4-piperidon 20 ml tetrahidrofuránnal készített elegyét hozzáadjuk az oldathoz olyan ütemben, hogy a reakcióközeg hőmérsékletét -60°C alatt tarthassuk. A teljes adagolás befejezése után a reakcióelegyet ugyancsak az alacsony hőmérsékleten 1 óra hosszat kevertetjük, mielőtt hagyjuk felmelegedni szobahőmérsékletre. Vizet adunk hozzá és a kétfázisú elegyet szerves és vizes fázissá hagyjuk szétválni. A szerves fázist összegyűjtjük és a vizes fázist háromszor extraháljuk éterrel és az éteres extraktumokat összeöntjük a szerves fázissal. Az összeöntött szerves oldószert 2 n sósav feleslegével extraháljuk, majd elkülönítjük. A savas oldatot ammóniumhidroxiddal meg-lúgosítjuk és így módon nehéz olajat kapunk, amelyet etilacetát és éter 1 : 1 arányú elegyében feloldunk. Az oldatot megszáritjuk, szárazra pároljuk, maradékként viszkózus olajat kapunk, amely hűtés hatására kristályosodik. A szilárd terméket benzol és hexán elegyből átkristályosítjuk és így prizmákat kapunk; op.: 127–129 $^{\circ}\text{C}$; a termék: 4-(2-fluor-fenil)-4-hidroxi-1-metil-piperidin. Termelés: 67%.

b) 4,5 g 4-(2-fluor-fenil)-4-hidroxi-1-metil-piperidin, 8 ml benzil-merkaptán, 10 ml bótrifluorid-éterát és 10 ml jégcet elegyét 65°C -on 16 órán át kevertetjük. A feleslegben levő reagenseket 70°C -on vákuumban eltávolítjuk és a maradékot éter és 2 n sósav 1 : 1 arányú elegyében felvesszük. Az elegyet ezután alacsony hőmérsékleten 2 órán át állni hagyjuk. A lehűtött elegyet leszűrjük és a kristályos terméket összegyűjtjük. A terméket aceton és éter elegyből átkristályosítjuk. Így módon 182–184 $^{\circ}\text{C}$ -on olvadó szintelen 4-benziltio-4-(2-fluor-fenil)-1-metil-piperidin-hidroklorid-prizmákat kapunk. Termelés: 50%.

c) 0,9 g 50%-os nátrium-hidrid 20 ml dimetilszulf-oxiddal készített elegyét 80 – 85°C -on nitrogénatmoszférában 30 percig melegítjük, hogy nátrium-metilszulfonil-metidet kapjunk. Az oldatot hagyjuk lehűlni szobahőmérsékletre, majd 4,9 g 4-benziltio-4-(2-fluor-fenil)-1-metil-piperidin [a b] lépés szerint kapott szabad bázis] 10 ml dimetilszulf-oxiddal készített oldatát adjuk

hozzá 5 perc alatt. Az adagolás befejezése után az elegyet szobahőmérsékleten 1 órán át kevertetjük, majd jég és víz elegyére öntjük. A kapott terméket szűrővel elválasztjuk, éter és hexán elegyből átkristályosítjuk és így 120–121 °C-on olvadó színtelen 1,3-dihidro-1'-metil-3-fenil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-prizmákat kapunk.

Analízis a $C_{19}H_{21}NS$ képlet alapján:

számított: C=77,24%; H=7,17%; S=10,85%;

talált: C=77,31%; H=7,20%; S=10,71%.

Termelés: 67%.

2. példa

a) 9,9 ml (11,9 g) 4-klór-benzil-merkaptánt és 11,1 ml bórt trifluorid-éterátot egymás után 5 g, az 1. a) példa szerint előállított 4-(2-fluor-fenil)-4-hidroxi-1-metil-piperidin 11,1 ml jégcettel készített oldatához adunk. Az elegyet 55–60 °C-on 48 órán át kevertetjük. A reagensek feleslegét 80 °C-on eltávolítjuk vákuumban, a maradékot éter és 2 n sósav 1 : 1 arányú elegyében felvesszük. Ezt a kétfázisú elegyet 2 és 1/2 órán át kevertetjük, majd még 10 percig 50 ml jég hozzáadása után tovább kevertetjük. Az éteres réteget dekantáljuk. A vizes réteget többször mossuk éterrel, leszűrjük és így elkülönítjük a nyers terméket. A terméket kis adag vízzel, majd nagy adag éterrel mossuk és így módon fehér port kapunk. A port acetontól átkristályosítjuk és így fehér kristályok formájában 164–166 °C-on olvadó 4-(4-klór-benzil-tio)-4-(2-fluor-fenil)-1-metil-piperidin-hidrokloridot kapunk. Termelés: 57%.

Analízis a $C_{19}H_{21}NCIFS \cdot HCl$ képlet alapján:

számított: C=59,08%; H=5,74%; N=3,63%;

F=4,92%;

talált: C=59,04%; H=5,56%; N=3,68%;

F=4,78%.

b) Az 1. c) példához hasonlóan nátrium-metil-szulfonil-metid-oldatot állítunk elő 0,7 g 50%-os nátrium-hidridből és 15 ml dimetilszulfidból. 4,2 g, az a) példa szerinti 4-(4-klór-benzil-tio)-4-(2-fluor-fenil)-1-metil-piperidin szabad bázist 15 ml dimetilszulfidban hozzáadunk ehhez az oldathoz 3 perces időtartam alatt. Az adagolás befejezése után az elegyet szobahőmérsékleten 1 órán át kevertetjük, majd 70 ml jég és víz elegyére öntjük. Az elegyet vízzel 120 ml teljes térfogatra hígítjuk, mielőtt a nyers termék összegyűjtéséhez leszűrjük. A terméket vízzel mossuk, majd éterben feloldjuk. Az éteres oldatot háromszor mossuk egymás után vízzel, egyszerűen telített nátrium-klorid-oldattal, majd megszáritva sárgás fehér kristályokat kapunk. A kristályokat alumínium-oxid-oszlopon éterrel kromatografáljuk és fehér kristályokat kapunk, amelyek 121–123 °C-on olvadnak. A termék 3-(4-klór-fenil)-1,3-dihidro-1'-metil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]. Termelés: 89%.

Analízis a $C_{19}H_{20}ClNS$ képlet alapján:

számított: C=69,19%; H=6,11%; N=4,25%;

Cl=10,75%;

talált: C=69,24%; H=6,21%; N=3,96%;

Cl=10,74%.

3. példa

2,3 g, az 1. példában előállított 1,3-dihidro-1'-metil-3-fenil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin], 1,4 g klór-

hangyasav-fenilészter és 0,5 g nátriumhidrogén-karbonát elegyének 40 ml metilénkloriddal készített oldatát szobahőmérsékleten 4 órán át kevertetjük, mielőtt leszűrjük. A szűrletet először híg nátrium-hidroxid-oldattal, majd vízzel mossuk, majd szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk és a visszamaradt szilárd maradékot benzol és hexán elegyből átkristályosítjuk. 171–173 °C-on olvadó 1,3-dihidro-1'-fenoxikarbonil-3-fenil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-rozettákat kapunk.

10 Termelés: 93%.

Analízis a $C_{25}H_{23}NO_2S$ képlet alapján:

számított: C=74,78%; H=5,77%; N=3,49%;

talált: C=75,04%; H=5,84%; N=3,43%.

15

4. példa

3 g, a 3. példa szerint előállított 1,3-dihidro-1'-fenoxikarbonil-3-fenil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin], 8 g kálium-hidroxid-pirulák 50 ml etilénlglikollal készített elegyét 155 °C-on addig kevertetjük, ameddig tiszta oldatot nem kapunk. Az oldatot hagyjuk lehűlni, vízzel hígítjuk és a kapott kétfázisú elegyet háromszor extraháljuk kloroformmal. Az egyesített kloroformos extraktumokat gondosan mossuk vízzel, majd megszáritjuk és a kloroformot eltávolítjuk. A kapott maradékot acetontól átkristályosítjuk és így 142–144 °C-on olvadó 1,3-dihidro-3-fenil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-prizmákat kapunk. Termelés: 94%.

30 Analízis a $C_{18}H_{19}NS$ képlet alapján:

számított: C=76,83%; H=6,80%; N=4,98%;

S=11,39%;

talált: C=77,05%; H=6,84%; N=4,68%;

S=11,26%.

35

5. példa

2,8 g, a 4. példában előállított 1,3-dihidro-3-fenil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin], 1,4 g benzil-klorid és 3,5 g nátrium-hidrogénkarbonát 50 ml dimetilformamiddal készített elegyét 70 °C-on 2 órán át kevertetjük. A lehűtött elegyhez vizet adunk és a kétfázisú elegyet négyszer extraháljuk metilénkloriddal. A metilénkloridos extraktumokat megszáritjuk, vákuumban besűrítjük és így olyan olajos maradékot kapunk, amely állás hatására kristályosodik. A terméket éter és hexán elegyből átkristályosítjuk és így finom tűk formájában kapjuk a 144–145 °C-on olvadó 1'-benzil-1,3-dihidro-3-fenil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-t. Termelés: 64%.

50 Analízis a $C_{25}H_{25}NS$ képlet alapján:

számított: C=80,82%; H=6,78%; N=3,78%;

S=8,63%;

talált: C=80,81%; H=6,68%; N=3,66%;

S=8,76%.

55

6. példa

60 3,9 g, a 4. példa szerint előállított 1,3-dihidro-3-fenil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin], 3,4 g dibenzoil-peroxid, 4 g kálium-karbonát 60 ml benzollal készített elegyét 65–70 °C-on 16 órán át kevertetjük szűrés előtt. A szűrletet lemossuk és szárítjuk, az oldószert vákuumban eltávolítjuk és így nyers olajos terméket kapunk.

65

A terméket szilikagéloszlopon kromatografáljuk, eluálószerként metilén-kloridot használunk. 1'-Benzoiloxi-1,3-dihidro-3-fenil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-t kapunk. Termelés: 60%.

Analízis a $C_{25}H_{23}NO_2S$ képlet alapján:
számított: C=74,78%; H=5,77%; N=3,48%;
talált: C=74,67%; H=5,82%; N=3,33%.

7. példa

0,6 g, a 4. példa szerint előállított 1,3-dihidro-3-fenil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin], 0,7 g γ -klór-4-fluor-buti-rofenon-etilénketál, 0,5 g kálium-jodid és 0,5 g nátrium-hidrogén-karbonát 15 ml dimetilformamidban készített elegyét 80 °C-on 16 órán át kevertetjük. A reakcióelegyet hagyjuk lehűlni, majd metilén-kloriddal hígítjuk. A hígított elegyet leszűrjük és a szűrletet vákuumban besűrítjük és így olajat kapunk, amely hűtés hatására kristályosodik. A szilárd terméket éter és pentán elegyből átkristályosítjuk és így csereszínű kristályokat kapunk. Op.: 121–122 °C. A termék: 1'-[3-(4-fluor-benzoi)-propil]-1,3-dihidro-3-fenil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-etilénketál. Termelés: 53%.

Analízis a $C_{30}H_{33}FNO_2S$ képlet alapján:
számított: C=73,59%; H=6,59%; N=2,80%;
talált: C=73,81%; H=6,33%; N=2,74%.

8. példa

A 7. példában előállított 1'-[3-(4-fluor-benzoi)-propil]-1,3-dihidro-3-fenil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-etilénketál-olajat 3 n sósav etanolos feleslegével kevertetjük 16 órán át. A feleslegben levő savat és etanolt vákuumban eltávolítjuk és a maradékot 20% nátriumhidroxid és metilén-klorid elegyében vesszük fel. A kétfázisos elegyet hagyjuk szétválni és a szerves fázist összegyűjtjük, szárítjuk, majd az oldószert eltávolítjuk és pirosas olajat kapunk, amely hűtés hatására kristályosodik. A szilárd terméket éter és pentán elegyből átkristályosítjuk és így 118–120 °C-on olvadó 1'-[3-(4-fluor-benzoi)-propil]-1,3-dihidro-3-fenil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin] kristályokat kapunk. Termelés: 52%.

Analízis a $C_{28}H_{28}FNOS$ képlet alapján:
számított: C=75,47%; H=6,33%; N=3,14%;
S=7,20%;
talált: C=75,74%; H=6,45%; N=2,93%;
S=7,21%.

9. példa

A 2. példában előállított 3-(4-klór-fenil)-1,3-dihidro-1'-metil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-t a 3. példa szerinti módszerrel kezeljük és így 3-(4-klór-fenil)-1,3-dihidro-1'-fenoxikarbonil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin] üvegszerű terméket kapunk. A terméket szilikagéloszlopon kromatografáljuk, eluálószerként metilén-kloridot használunk, és így tiszta fehér, szilárd terméket kapunk, amely 211–212 °C-on olvad. Termelés: 81%.

Analízis a $C_{25}H_{22}ClNO_2S$ képlet alapján:
számított: C=68,81%; H=5,08%; N=3,21%;
talált: C=69,04%; H=5,03%; N=2,97%.

10. példa

a) 13,3 ml bór-trifluorid-éterátot hozzáadunk 6 g, az 1. a) példában előállított 4-(2-fluor-fenil)-4-hidroxi-1-metil-piperidin és 9 ml 4-metil-benzil-merkaptán 13,3 ml jégecettel készített kevert oldatához. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 2 órán át 60–65 °C-on melegítjük. Ezután a reagensek feleslegét vákuumban 70 °C-on eltávolítjuk és a kapott maradékot 50 ml 2 n sósavval és 50 ml éterrel keverjük. Így módon a kapott közbelső rétegben félig szilárd terméket kapunk. Ezt a félig szilárd terméket összegyűjtjük és 20%-os nátrium-hidroxid-oldattal szabad bázisává alakítjuk. A szabad bázist hidrogén-bromiddal alakítjuk, majd metanol és éter elegyből átkristályosítjuk. 182–184 °C-on olvadó 4-(2-fluor-fenil)-1-metil-4-(4-metil-benzil-tio)-piperidin-hidrobromid fehér terméket kapunk. Termelés: 34,6%.

b) 0,7 g, 50%-os nátriumhidrid-(ásványi olaj)-diszperzió 20 ml dimetilszulfoxiddal készített oldatát 5 perc alatt hozzáadjuk 4,1 g 4-(2-fluor-fenil)-1-metil-4-(4-metil-benzil-tio)-piperidin [az a) lépés szerint kapott szabad bázis] 15 ml dimetilszulfoxiddal készített elegyéhez. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 30 percig kevertetjük, mielőtt 100 ml jég és víz elegyére öntjük. A kétfázisú elegyet leszűrjük és a kapott csereszínű terméket diklórmetánban feloldjuk, majd alumíniumoxid/éter oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként étert használunk. A kromatografált terméket éter és hexán elegyből átkristályosítjuk és így 121–122 °C-on olvadó 1,3-dihidro-1'-metil-3-(4-metil-fenil)-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-t kapunk. Termelés: 74,9%.

Analízis a $C_{20}H_{23}NS$ képlet alapján:
számított: C=77,62%; H=7,49%; N=4,53%;
talált: C=77,63%; H=7,67%; N=4,35%.

11. példa

1 g, a 10. példában előállított 1,3-dihidro-1'-metil-3-(4-metil-fenil)-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin] 10 ml diklórmetánnal készített oldatát hozzáadjuk 0,6 g klórhangyasav-fenilészter és 0,2 g nátrium-hidrogén-karbonát 20 ml diklórmetánnal készített kevert szuszpenziójához. Az adagolás befejezése után az elegyet szobahőmérsékleten 24 órán át kevertetjük, mielőtt teljesen leszűrjük, 50 ml metilén-kloriddal hígítjuk, majd 10%-os nátriumhidroxid-oldattal extraháljuk. Ezután vízzel extraháljuk, szárítjuk és szűrjük. Az oldószert eltávolítjuk, maradékként olajat kapunk, amelyet szilikagél/metilén-klorid oszlopon kromatografálunk, eluálószerként metilén-kloridot használunk. Fehér pelyhes terméket kapunk, amelyet benzol és hexán elegyből átkristályosítunk. 179–180 °C-on olvadó 1,3-dihidro-3-(4-metil-fenil)-1'-fenoxikarbonil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-t kapunk. Termelés: 35,7%.

Analízis a $C_{26}H_{25}NO_2S$ képlet alapján:
számított: C=75,15%; H=6,06%; N=3,37%;
talált: C=75,24%; H=6,10%; N=3,16%.

12. példa

14,4 g, a 9. példa szerint kapott 3-(4-klór-fenil)-1,3-dihidro-1'-fenoxikarbonil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin], 220 ml etilén-glikol és 35,3 g káliumhidroxid-pasztillák elegyét a 4. példa szerint kezeljük és így sárgás-fehér kristályos terméket kapunk. A terméket kirázzuk pentánnal, majd 0 °C-on 16 órán át állni hagyjuk, mielőtt az elegyet leszűrjük és így fehér port kapunk, amelyet aceton és hexán elegyéből átkristályosítunk. A termék: 1 3-(4-klór-fenil)-1,3-dihidro-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]. Op.: 138–140 °C. Termelés: 78,4%.

Analízis a $C_{18}H_{18}ClNS$ képlet alapján:

számított: C=68,46%; H=5,75%; N=4,44%;

Cl=11,23%;

talált: C=68,48%; H=5,81%; N=4,34%;

Cl=11,27%.

13. példa

1,4 g nátrium-hidrogénkarbonát és 1,4 g káliumjodid elegyét hozzáadjuk 2 g, a 15. példa szerint kapott 3-(4-klór-fenil)-1,3-dihidro-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin] és 2 g γ -klór-4-fluor-buti-rofenon-etilénketál 20 ml dimetilformamiddal készített elegyéhez. A reakcióelegyet keverés közben 17 óra hosszat 80–85 °C-on kevertetjük. Az elegyet hagyjuk lehűlni szobahőmérsékletre, mielőtt 50 ml kloroformmal hígítanánk. A hígított oldatot szárazra pároljuk, a maradékot 100 ml metilén-klorid és 50 ml víz között kirázzuk. A két réteget rázzuk és hagyjuk elválni. A szerves réteget vízzel, majd telített nátriumklorid-oldattal mossuk és szárítjuk. Így módon termékként olajat kapunk. Az olajat alumíniumoxid/éter oszlopon kromatografáljuk és éterrel eluálva tiszta olaj formájában 3-(4-klór-fenil)-1'-[3-(4-fluor-benzoil)-propil]-1,3-dihidro-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-etilénketált kapunk. Termelés: 100%.

Analízis a $C_{30}H_{31}ClFNO_2S$ képlet alapján:

számított: C=68,76%; H=5,96%; N=2,60%;

talált: C=68,63%; H=5,89%; N=2,71%.

14. példa

2 g, a 12. példa szerint előállított 3-(4-klór-fenil)-1,3-dihidro-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin], 0,7 g klór-metil-ciklopropán, 1,4 g kálium-jodid és 1,4 g nátrium-hidrogénkarbonát 20 ml dimetilformamiddal készített oldatát keverés közben 80–85 °C-on 17 óra hosszat melegítjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk lehűlni, majd 75 ml vízzel és 30 ml metilén-kloriddal hígítjuk. A vizes fázist kétszer extraháljuk metilén-kloriddal és az összes metilén-kloridos oldatot összeöntjük. Az összeöntött oldatokat vízzel, majd telített nátriumklorid-oldattal mossuk, majd szárítjuk és így tiszta olajat kapunk. Az olajat alumíniumoxid-oszlopon kromatografáljuk és eluálószerként étert használunk. Fokozott tisztaságú olajat kapunk. Az olajat maleinsav sójává alakítjuk, melyet aceton és éter elegyéből átkristályosítunk és így 217,5–218 °C-on olvadó 3-(4-klór-fenil)-1'-ciklopropilmetil-1,3-dihidro-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-maleát-sót kapunk. Termelés: 17,1%.

Analízis a $C_{22}H_{24}ClNS \cdot C_4H_4O_4$ képlet alapján:

számított: C=64,25%; H=5,81%; N=2,88%;

Cl=7,30%;

talált: C=64,13%; H=5,82%; N=2,77%;

Cl=7,36%.

15. példa

4,2 g, a 13. példa szerint előállított nyers 3-(4-klór-fenil)-1'-[3-(4-fluor-benzoil)-propil]-1,3-dihidro-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-etilénketál-olaj és 22 ml 3 n sósav 60 ml etanollal készített elegyét szobahőmérsékleten 20 óra hosszat kevertetjük, majd 0 °C-ra lehűtve még 20 óra hosszat keverjük. A gumyszerű csapadékot szűrőssel eltávolítjuk és a szűrletet rotációs bepárlásnak tesszük ki 50 °C-on, melynek eredményeképpen narancsszínű maradékot kapunk. A maradékot 50 ml 20%-os nátriumhidroxiddal és 100 ml éter és metilén-klorid 1 : 1 arányú elegyével kiegyensúlyozzuk. A rétegeket elválasztjuk és a vizes rétegeket még 40 ml fenti éter és metilénklorid-eleggyel extraháljuk. A szerves adagokat összeöntjük és 50 ml éterrel hígítjuk, majd vízzel és telített nátriumklorid-oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. Tiszta narancssárga olajat kapunk, melyet szilikagéloszlopon kromatografálunk, eluálószerként 5% metanolos metilén-kloridos elegyet használva, tisztított olajat kapunk. Az olajat éterben feloldjuk és hidrobromid-sójává alakítjuk. Fehér port kapunk, melyet kétszer átkristályosítunk metanol és éter elegyéből és így módon 240–241 °C-on olvadó 3-(4-klór-fenil)-1'-[3-(4-fluor-benzoil)-propil]-1,3-dihidro-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-hidrobromid-sót kapunk. Termelés: 64%.

Aralízis a $C_{18}H_{22}ClFNO_2S$ képlet alapján:

számított: C=59,96%; H=5,03%; N=2,05%;

talált: C=60,03%; H=4,85%; N=2,36%.

16. példa

a) 10,0 g, 1. a) példában előállított 4-(2-fluor-fenil)-4-hidroxi-1-metil-piperidin, 17,5 ml 3,4-diklór-benzil-merkaptán és 22 ml bór-trifluorid-éterát 22 ml jégeccettel készített elegyét 60–65 °C-on 16 óra hosszat kevertetjük. Ezután az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk és a maradékot éter és 1 n sósav elegyével eldörzsöljük. Az elegyet 0 °C-on 2 órán át kevertetjük, majd a kapott fehér kristályos csapadékot leszűrjük. A csapadékot aceton és éter elegyéből átkristályosítjuk és így módon 188–190 °C-on olvadó 4-(3,4-diklór-benzil-tio)-4-(2-fluor-fenil)-1-metil-piperidin-hidroklorid színtelen tüket kapunk. Termelés: 47%.

b) 8,2 g, az a) pont szerint kapott 4-(3,4-diklór-benzil-tio)-4-(2-fluor-fenil)-1-metil-piperidin szabad bázist 20 ml dimetilszulfoxidban feloldva óvatosan hozzáadjuk 20 perc leforgása alatt nátrium-metilszulfonil-metil lehűtött oldatához, melyet úgy állítunk elő, hogy 1,2 g 50%-os nátriumhidridet 50 ml dimetilszulfoxidban 30 percig 80 °C-on melegítünk. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percig kevertetjük, majd vízre öntjük. A kétfázisos elegyet metilén-kloriddal extraháljuk és a metilén-kloridos extraktumot szárítjuk, majd bepároljuk és így módon barnás olajat kapunk, amely állás közben kristályosodik. A terméket éterben maleinsav-sójává alakítjuk, melyet aceton

és éter elegyéből átkristályosítunk. A kapott só 212–213 °C-on olvad és 3-(3,4-diklór-fenil)-1,3-dihidro-1'-metil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-maleát. Termelés: 76%.

Analízis a $C_{19}H_{19}Cl_2NS \cdot C_4H_4O_4$ képlet alapján:
számított: C=57,50%; H=4,83%; N=2,95%;
Cl=14,76%;
talált: C=57,75%; H=4,81%; N=2,72%;
Cl=14,49%.

17. példa

a) 2-bróm-1,4-difluor-benzol mintát az 1. a) példa szerinti többlépéses eljárás alapján kezelünk és így módon 4-(2,5-difluor-fenil)-4-hidroxi-1-metil-piperidint kapunk, amelyet maleinsav-sóvá alakítunk és acetone és éter elegyéből átkristályosítunk. A kapott tiszta só olvadáspontja 163–165 °C. Termelés: 36%.

b) az a) lépés szerint kapott 4-(2,5-difluor-fenil)-4-hidroxi-1-metil-piperidin szabad bázist, 4 ml bór-trifluorid-éterátot és 5 ml benzilmerkaptánt, valamint 5 ml jegecet 65 °-on 16 óra hosszat kevertetünk. A savfelesleget csökkentett nyomáson eltávolítjuk és a maradékot 0,5 n sósavval és éterrel kiegyensúlyozzuk. A kapott oldatot 10–20 °C-on kevertetjük 4 óra hosszat. A kapott kristályos csapadékot szűrővel összegyűjtjük, meglúgosítjuk és éterrel extraháljuk. A kívánt terméket olaj formájában kapjuk. Az olajat maleinsav-sózává alakítjuk, melyet acetone és éter elegyéből átkristályosítunk. 164–166 °C-on olvadó 4-benziltio-4-(2,5-difluor-fenil)-1-metil-piperidin-maleát-prizmakat kapunk. Termelés: 37%.

c) Pentánnal mosott, 50%-os diszperzió formájában levő, 250 mg nátrium-hidridet 10 ml dimetilszulfoxidban 30 percig 80 °C-on melegítünk, a kapott nátrium-metilszulfonil-metid-oldatot 5 perc leforgása alatt szobahőmérsékleten hozzáadjuk a b) lépés szerinti 4-benziltio-4-(2,5-difluor-fenil)-1-metil-piperidin szabad bázis 5 ml dimetilszulfoxiddal képezett oldatához. Az adagolás befejezése után az elegyet szobahőmérsékleten 30 percig kevertetjük, majd 50 g jeges vízre öntjük. Az elegyet háromszor extraháljuk metilén-kloriddal és az egyesített extraktumokat vízzel mossuk, majd szárítjuk. A metilén-kloridot vákuumban eltávolítjuk és így szilárd maradékot kapunk, melyet éter és pentán elegyéből átkristályosítunk és így módon 136–137 °C-on olvadó 6-fluor-1,3-dihidro-1'-metil-3-fenil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin] szemcsés kristályokat kapunk. Termelés: 52%.

Analízis a $C_{19}H_{20}FNS$ képlet alapján:
számított: C=72,81%; H=6,42%; N=4,47%;
F=6,06%; S=10,23%;
talált: C=72,52%; H=6,46%; N=4,27%;
F=5,88%; S=10,49%.

18. példa

0,3 g 6-fluor-1,3-dihidro-1'-metil-3-fenil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin] és 0,3 g klórhangyasav-fenil-észter 10 ml metilén-kloriddal készített előzőleg szobahőmérsékleten 15 óra hosszat kevertetett oldatát vízzel elegyítjük, majd 10%-os nátrium-hidroxiddal mossuk és szárítjuk. A reakcióelegyet vákuumban besűrítjük és így módon viszkózus olajat kapunk, amely állás közben kristályosodik. A terméket éter és pentán elegyéből át-

kristályosítjuk és így 156–158 °C-on olvadó 6-fluor-1,3-dihidro-3-fenil-1'-fenoxikarbonil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-prizmakat kapunk. Termelés: 75%.

Analízis a $C_{25}H_{22}FNO_2S$ képlet alapján:
számított: C=71,57%; H=5,29%; N=3,34%;
talált: C=71,65%; H=5,38%; N=3,15%.

19. példa

10

2,5 g, a 16. példa szerint előállított 3-(3,4-diklór-fenil)-1,3-dihidro-1'-metil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin] szabad bázis és 1,3 g klórhangyasav-fenilészter 30 ml metilén-kloriddal készített oldatát szobahőmérsékleten 16 óráig kevertetjük. A jól kevert oldatot egymás után híg nátrium-hidroxiddal, majd vízzel mossuk, szárítjuk és így a terméket kikristályosítjuk. A terméket acetone és pentán elegyéből átkristályosítjuk és így 200–202 °C-on olvadó 3-(3,4-diklór-fenil)-1,3-dihidro-1'-fenoxikarbonil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin] finom tűkristályokat kapunk.

20

Analízis a $C_{25}H_{21}Cl_2NO_2S$ képlet alapján:
számított: C=63,83%; H=4,50%; N=2,98%;
talált: C=63,71%; H=4,56%; N=2,93%.

25

20. példa

30

a) 82 ml bór-trifluorid-éterátot hozzáadunk az 1a) példa szerint kapott 30 g 4-(2-fluor-fenil)-4-hidroxi-1-metil-piperidin és 82 ml 2-metil-benzil-merkaptán elegyéhez. A kapott oldatot kevertetjük és 75 °C-on 6 órán át melegítjük, majd a reagensek feleslegét 80–100 °C-on lepároljuk. A lombikban maradt oldatot 250 ml 2 n sósavval és 500 ml éterrel 1 óráig kevertetjük, majd 1500 ml jeget adunk hozzá, hogy szuszpenziót kapjunk. A szuszpenziót még 1 órán át kevertetjük és leszűrjük. Így módon fehér terméket kapunk, amelyet éterrel mossunk és levegőn szárítunk. Az anyagot metanol és acetone, valamint éter elegyéből átkristályosítjuk és így termékként 4-(2-fluor-fenil)-1-metil-4-(2-metil-benzil-tio)-piperidin-hidrokloridot kapunk. Egy elemi analízisre szánt mintát továbbkristályosítunk acetone és éter elegyéből és így állandó olvadáspontú terméket kapunk; op.: 206–208 °C. Termelés: 34,6%.

45

Analízis a $C_{20}H_{24}FNS \cdot HCl$ képlet alapján:
számított: C=65,64%; H=6,89%; N=3,83%;
talált: C=65,46%; H=6,82%; N=3,55%.

50

b) 0,73 g nátrium-hidrid 50%-os ásványolajjal készített szuszpenzióját hexánnal tisztítjuk. A tisztított nátriumhidridhez 20 ml dimetilszulfoxidot adunk és az oldatot 89 °C-on olajfürdőben 30 percig melegítjük. Az oldatot lehűtjük szobahőmérsékletre és az a) példa szerinti 4,05 g 4-(2-fluor-fenil)-1-metil-4-(2-metil-benzil-tio)-piperidin 15 ml dimetilszulfoxidos oldatát adagoljuk hozzá 5 perc leforgása alatt. Az elegyet még 30 percig kevertetjük, majd 100 ml jeges vízre öntjük és leszűrjük. A kapott csereszínű terméket diklórmetánban feloldjuk és alumíniumoxid/éter oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként étert használunk. Op.: 132–143 °C. A mintát éter és hexán elegyéből átkristályosítjuk és így 1,3-dihidro-1'-metil-3-(2-metil-fenil)-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-t kapunk. Op.: 132–134 °C. Termelés: 74,9%.

65

Analízis a $C_{20}H_{23}NS$ képlet alapján:

számított: C=77,62%; H=7,49%; N=4,53%;
talált: C=77,63%; H=7,67%; N=4,35%.

21. példa

3-(3,4-diklór-fenil)-1,3-dihidro-1'-fenoxikarbonil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin] (2,35 g), 7 g 85%-os kálium-hidroxid, 30 ml etilén-glikollal készített szuszpenzióját 160 °C-on kevertetjük 30 percig. Az elegyet lehűtjük, vízzel hígítjuk és háromszor 100 ml diklór-metánnal extraháljuk. Magnézium-szulfát felett szárítjuk, vákuumban bepároljuk és a nyers amint kristályos maleáttá alakítjuk éterben. Az elegyet metanol és éter elegyből átkristályosítjuk és így rombusz alakú 3-(3,4-diklór-fenil)-1,3-dihidro-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-maleát kristályokat kapunk. Op.: 192–193 °C. Termelés: 77%.

Analízis a $C_{18}H_{17}Cl_2NS \cdot C_4H_4O_4$ képlet alapján:
számított: C=56,65%; H=4,54%; N=3,00%;
Cl=15,20%;
talált: C=56,75%; H=4,51%; N=2,88%;
Cl=14,91%.

22. példa

1,5 g, a 21. példában kapott 3-(3,4-diklór-fenil)-1,3-dihidro-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin] szabad bázis, 1,3 g γ -klór-4-fluor-butiropfenon-etilénketál, 0,9 g káliumjodid, 0,9 g nátrium-hidrogénkarbonát, 15 ml vízmentes dimetilformamiddal készített elegyét 80 °C-on 16 óráig kevertetjük. Az elegyet jeges vízzel hígítjuk és háromszor CH_2Cl_2 -vel extraháljuk. A CH_2Cl_2 -os oldatot kálium-karbonáttal szárítjuk, vákuumban olajos maradékká koncentrálnak. A tisztítást alumíniumoxid/éter oszlopkromatográfiával végezzük és éteres hidrogénbromidos kezelés nyomán kristályos hidrogénbromidot kapunk, miközben a ketál-gyűrű lehasad. A szemcsés hidrogénbromidot metanolból és éterből átkristályosítva szintelen kristályokat kapunk. A termék 3-(3,4-diklór-fenil)-1'-[3-(4-fluor-benzoil)-propil]-1,3-dihidro-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-hidrobromid. Termelés: 60%.

Analízis a $C_{28}H_{26}Cl_2FNOS \cdot HBr$ képlet alapján:
számított: C=56,47%; H=4,57%; N=2,23%;
talált: C=56,43%; H=4,59%; N=2,31%.

23. példa

2 g, a 21. példa szerint előállított 3-(3,4-diklór-fenil)-1,3-dihidro-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin] szabad bázis, 1,8 g γ -klór-4-fluor-butiropfenon-etilénketál, 0,9 g nátrium-hidrogénkarbonát, 0,9 g kálium-jodid 15 ml vízmentes dimetilformamiddal készített elegyét 80 °C-on 16 óráig kevertetjük. A lehűtött elegyet vízzel és éterrel hígítjuk és a rétegeket elválasztjuk. A szerves oldatot vízzel mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk és vákuumban olajos maradékká pároljuk be. A nyers terméket alumíniumoxid/éter rövid oszlopon történő kromatográfiával tisztítjuk. Éterrel eluáljuk és így módon halvány sárga olajat kapunk, amelyet éterben kristályos maleáttá alakítunk. Aceton és éterből történő átkristályosítás után 116–119 °C-on olvadó 3-(3,4-diklór-

-fenil)-1'-[3-(4-fluor-benzoil)-propil]-1,3-dihidro-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-etilénketál-maleátot kapunk. Termelés: 62%.

Analízis a $C_{30}H_{30}Cl_2FNO_2S \cdot C_4H_4O_4$ képlet alapján:
5 számított: C=60,52%; H=5,08%; N=2,08%;
talált: C=60,53%; H=5,05%; N=1,86%.

24. példa

a) 10,5 g, az 1 a) példában kapott 4-(2-fluor-fenil)-4-hidroxi-1-metil-piperidin, 10 g p-fluor-benzil-merkaptán, 18 ml bór-trifluorid-éterát és 10 ml jégceget elegyét 60–65 °C-on 16 óráig kevertetjük. A feleslegben levő reagenset csökkentett nyomáson 100 °C-on eltávolítjuk és az olajos maradékot 0,5 n sósav és 200 ml éter feleslegével eldörzsöljük. A fehér csapadékot 2 óra múlva 5–10 °C-on leszűrjük és meglúgosítjuk. Így módon a kívánt terméket kapjuk. Az olajos amint éterben kristályos maleáttá alakítjuk, metanol és éter elegyből átkristályosítjuk és így 123–125 °C-on olvadó 4-(4-fluor-benzil-tio)-4-(2-fluor-fenil)-1-metil-piperidin-maleát szintelen prizmakat kapunk. Termelés: 50%.

Analízis a $C_{19}H_{21}F_2NS \cdot C_4H_4O_4$ képlet alapján:
25 számított: C=61,45%; H=5,61%; N=3,12%;
talált: C=61,71%; H=5,75%; N=3,15%.

b) Nátrium-metilszulfonil-metid-oldatot készítünk 0,87 g nátrium-hidrid 80 ml dimetilszulfoxidban 80 °C-on 30 percig történő melegítésével. Az oldatot ezután 8,9 g, a 27 a) példa szerint előállított 4-(4-fluor-benzil-tio)-4-(2-fluor-fenil)-1-metil-piperidin szabad bázissal kezeljük 20 ml dimetilszulfoxidban, több mint 2 percig, majd 15 percig 80 °C-on kevertetjük az elegyet, mielőtt jeges vízre öntjük. Az elegyet háromszor extraháljuk metilén-kloriddal, az összeöntött metilén-kloridos oldatot vízzel mossuk és szárítjuk, majd olajos maradékká sűrítjük. A nyers terméket alumíniumoxid/éter oszlopon oszlopkromatográfiával tisztítjuk és az összeöntött lefolyó folyadékokat besűrítve sűrű olajat kapunk, amely hűtés hatására kristályosodik. Éter és pentán elegyből átkristályosítva hosszú tűket kapunk, melyek 109–110 °C-on olvadnak. A termék 3-(4-fluor-fenil)-1,3-dihidro-1'-metil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]. Termelés: 83%.

Analízis a $C_{19}H_{20}FNS$ képlet alapján:
45 számított: C=72,81%; H=6,43%; N=4,47%;
F=6,38%;
talált: C=73,05%; H=6,31%; N=4,58%;
F=6,23%.

50

25. példa

3,6 g, a 24. példa szerint előállított 3-(4-fluor-fenil)-1,3-dihidro-1'-metil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin], 2,1 g klórhangyasav-fenilészter 100 ml metilénkloriddal készített elegyét szobahőmérsékleten 64 óráig kevertetjük. Az oldatot 10%-os vizes nátrium-hidroxiddal, majd vízzel mossuk és magnézium-szulfát felett szárítjuk. Csökkentett nyomáson bepároljuk és így kristályos maradékot kapunk, amely 198–200 °C-on olvad. A nyers terméket aceton és pentán elegyből átkristályosítva 200–201 °C-on olvadó 3-(4-fluor-fenil)-1,3-dihidro-1'-fenoxikarbonil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-t kapunk. Termelés: 87%.

65

Analízis a $C_{25}H_{22}FNO_2S$ képlet alapján:
számított: C=71,57%; H=5,28%; N=3,34%;
talált: C=71,73%; H=5,25%; N=3,20%.

26. példa

4,3 g, a 25. példa szerint előállított 3-(4-fluor-fenil)-1,3-dihidro-1'-fenoxikarbonil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin], 1,4 g kálium-hidroxid 50 ml etilénlikollal készített elegyét 160 °C-on 30 percig kevertetjük. A lehűtött elegyet vízzel hígítjuk és háromszor 150 ml éterrel extraháljuk. Az egyesített éteres extraktumokat 3–4-szer mossuk vízzel, majd szárítjuk és besűrítve a szekunder amin olajos maradékát kapjuk. A szekunder amin hidrokloridjává alakítjuk a szokásos módon, még hozzá sósavval több órán keresztül tartó keveréssel hűtés nélkül. Metanol, acetone és éter elegyéből átkristályosítva kapjuk a 259–260 °C-on olvadó 3-(4-fluor-fenil)-1,3-dihidro-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-hidroklorid-kristályokat. Termelés: 70%.

Analízis a $C_{18}H_{18}FNS.HCl$ képlet alapján:
számított: C=64,36%; H=5,70%; N=4,17%;
F=5,65%;
talált: C=64,09%; H=5,55%; N=4,28%;
F=5,78%.

27. példa

2,2 g, a 26. példa szerint előállított 3-(4-fluor-fenil)-1,3-dihidro-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin], 2,2 g γ -klór-4-fluor-butiropfenon-etilénketál, 1,5 g nátrium-hidrogénkarbonát, 1,5 g kálium-jodid 25 ml dimetil-formamiddal készített oldatát 80 °C-on 16 órán át kevertetjük. A lehűtött elegyet vízre öntjük, háromszor extraháljuk éterrel, majd szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk 80 °C-on és így pirosas olajat kapunk, melyet rövid alumíniumoxid-oszlopon éterben kromatografálva tisztítunk. Eluálószerként étert használunk és tiszta tercier amint kapunk, amelyet kristályos maleáttá alakítunk. Acetone és éter elegyéből átkristályosítva 175–177 °C-on olvadó szintelen prizmakat kapunk. A termék 1'-[3-(4-fluor-benzoil)-propil]-3-(4-fluor-fenil)-1,3-dihidro-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-etilénketál-maleát. Termelés: 71%.

Analízis a $C_{30}H_{31}F_2NO_2S.C_4H_4O_4$ képlet alapján:
számított: C=65,46%; H=5,64%; N=2,24%;
talált: C=65,28%; H=5,71%; N=2,21%.

28. példa

2,3 g, a 27. példa szerint előállított 1'-[3-(p-fluor-benzoil)-propil]-3-(4-fluor-fenil)-1,3-dihidro-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-etilénketál szabad bázis 200 ml éterrel és 10 ml metanollal készített oldatát vízmentes hidrogénbromiddal telítjük. Az elegyet szobahőmérsékleten 2 órán át állni hagyjuk, majd óvatosan 1 n ammóniával semlegesítjük és az éteres oldatot háromszor vízzel mossuk, szárítjuk és olajos maradékká sűrítjük. A szabad bázist éterben kristályos maleáttá alakítjuk és acetone és éter elegyéből átkristályosítva fehéres prizmakat kapunk. Op.: 149–150 °C. A termék 1'-[3-(4-fluor-benzoil)-propil]-3-(4-fluor-fenil)-1,3-dihidro-

-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-maleát. Termelés: 81%.

Analízis a $C_{28}H_{27}F_2NOS.C_4H_4O_4$ képlet alapján
számított: C=66,31%; H=5,40%; N=2,42%;
F=6,55%;
talált: C=66,41%; H=5,22%; N=2,36%;
F=6,64%.

29. példa

a) 59,7 g 2-klór-benzil-merkaptánt, majd 55 ml bór-trifluorid-éterátot adunk 25 g, az 1 a) példa szerint kapott 4-(2-fluor-fenil)-4-hidroxi-1-metil-piperidin 50 ml ecetsavval készített oldatához. Az elegyet 55–65 °C-on 20 óra hosszat kevertetjük. A felesleges savat csökkentett nyomáson 80–100 °C-on eltávolítjuk. Az olajos maradékot ezután 200 ml 2 n sósavval és 200 ml éterrel kiegyensúlyozzuk. Az étert és még két 125 ml-es éteradagot dekantáljuk. Az olajat és a vizes elegyet 650 ml térfogatra hígítjuk vízzel és 0 °C-on körülbelül 3 napig tároljuk, hogy kristályokat kapjunk. Az elegyet hígítjuk és szűrjük. A csapadékot vízzel és éterrel mossuk és szárítjuk. A terméket acetone és éter elegyéből átkristályosítjuk és 122–129 °C széles tartományban olvadó terméket kapunk. A terméket vízbe helyezzük, 10%-os vizes nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk, éterbe extraháljuk, mossuk, szárítjuk és éteres hidrogén-kloriddal kezelve fehér port kapunk. A port acetone és éter elegyéből átkristályosítjuk és így fehér kristályos terméket kapunk. Op.: 173–175 °C. A termék 4-(2-klór-benzil-tio)-4-(2-fluor-fenil)-1-metil-piperidin-hidroklorid. Termelés: 43%.

Analízis a $C_{19}H_{21}ClFNS$ képlet alapján:
számított: C=59,08%; H=5,74%; N=3,63%;
F=4,92%;
talált: C=58,81%; H=5,63%; N=3,37%;
F=5,03%.

b) 0,2 g nátrium-hidridet (50%-os olajos diszperzió mosásával előállított) 80 °C-on keverés közben 15 ml dimetilszulfoxidban melegítünk 30 percig. Ezután 2,1 g az a) példában kapott 4-(2-klór-benzil-tio)-4-(2-fluor-fenil)-1-metil-piperidin szabad bázis 10 ml vízmentes dimetilszulfoxiddal készített oldatát adjuk hozzá egy részletben és az olajos fűrdőt eltávolítjuk. Az elegyet kevertetjük 40 percig melegítés nélkül, majd 250 cm³ jégre öntjük 250 ml éterrel együtt. A rétegeket rázzuk és elválasztjuk. A vizes fázist 150 ml éterrel ismét extraháljuk. Az összeöntött étert kétszer 100 ml vízzel mossuk, majd 10 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. Magnézium-szulfát felett szárítva olajat kapunk. Az olajat alumíniumoxid/éter oszlopon kromatografáljuk és így a tiszta bázist kapjuk, amely egy foltot mutat ($R_f=0,54$, 25% metanol: CH_2Cl_2 , szilícium-dioxid) vékonyréteg-kromatográfián. A terméket éterben éteres maleinsavfelesleggel kezeljük, éterrel mossuk és így fehér port kapunk, amely 173–176 °C-on olvad és a termék 3-(2-klór-fenil)-1,3-dihidro-1'-metil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-maleát.

A só kis adagját kétszer átkristályosítjuk acetoneból és így 178–178,5 °C-on olvadó kristályokat kapunk. Termelés: 64%.

Analízis a $C_{19}H_{20}ClNS.C_4H_4O_4$ képlet alapján:
számított: C=61,95%; H=5,43%; N=3,14%;
Cl=7,95%;

talált: C=62,03%; H=5,46%; N=3,10%;
Cl=7,94%.

30. példa

a) 15,8 g, az 1 a) példában kapott 4-(2-fluor-fenil)-4-hidroxil-1-metil-piperidin, 12 ml 2-fluor-benzil-merkaptán és 20 ml bór-trifluorid-éterát 15 ml jégecettel készített elegyét 65–70 °C-on 16 órán át melegítjük. A reagensek feleslegét csökkentett nyomáson elpárologtatjuk, a maradékot 300 ml 0,5 n sósavval és 100 ml éterrel eldörzsöljük. 5–10 °C-on állni hagyjuk 30 percig és a kristályos csapadékot leszűrjük, levegőn szárítjuk és 10%-os vizes ammónium-hidroxiddal meglúgosítjuk. A felszabadított amint éterben vesszük fel, szárítjuk és sárgás olajjá sűrítjük, melyet ezután éterben maleáttá alakítunk. A nyers sötét metanol és éter elegyből átkristályosítva 153–154 °C-on olvadó 4-(2-fluor-benzil-tio)-4-(2-fluor-fenil)-1-metil-piperidin-maleát szintelen prizmat kapunk. Termelés: 41,3%.

Analízis a $C_{19}H_{21}F_2NS \cdot C_4H_4O_4$ képlet alapján:
számított: C=61,45%; H=5,61%; N=3,12%;
talált: C=61,28%; H=5,57%; N=2,98%.

b) 1,2 g nátrium-hidrid 100 ml dimetilszulfoxidban 80 °C-on 30 percig történő melegítésével nátrium-metilszulfonil-metid-oldatot állítunk elő. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük és hozzáadjuk 12 g 4-(2-fluor-benzil-tio)-4-(2-fluor-fenil)-1-metil-piperidin 40 ml dimetilszulfoxidtal készített oldatát 5 perc leforgása alatt. Az adagolás befejezése után az elegyet 70–80 °C-on még 30 percig kevertetjük. Az elegyet jég és víz elegyével hígítjuk és háromszor extraháljuk éterrel. Az összeöntött éteres oldatot négyszer mossuk vízzel, szárítjuk és sűrű olajjá töményítjük. Alumíniumoxid-éter oszlopon történő kromatografálással a kis mennyiségű szennyeződést eltávolítjuk és a tisztított amint kristályos hidrobromidá alakítjuk éterben. Metanol és éter elegyből átkristályosítva szintelen kristályokat kapunk, melyek 263–265 °C-on olvadnak bomlás közben. A termék 3-(2-fluor-fenil)-1,3-dihidro-1'-metil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-hidrobromid. Termelés: 83%.

Analízis a $C_{19}H_{20}FNS \cdot HBr$ képlet alapján:
számított: C=57,86%; H=5,37%; N=3,55%;
F=4,82%;
talált: C=57,67%; H=5,47%; N=3,58%;
F=4,80%.

31. példa

3-(2-fluor-fenil)-1,3-dihidro-1'-metil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin] szabad amin (30. példa alapján állítottuk elő, 6,3 g), és 3,9 g klórhangyasav-fenilészter 100 ml vízmentes metilén-kloriddal készített elegyét szobahőmérsékleten 4 órán át kevertetjük. Az elegyet 10%-os vizes nátrium-hidroxiddal mossuk és magnézium-szulfát felett 2 órán át szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk és sűrű olajat kapunk, melyet rövid, szilikagél/metilénklorid oszlopon tisztítunk. Nagy feleslegű metilénkloriddal eluáljuk és besűrítés után szintelen olajat kapunk, amely állás hatására megszilárdul. A termék 3-(2-fluor-fenil)-1,3-dihidro-1'-fenoxikarbonil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]; op.: 122–123 °C. Termelés: 71,5%.

10

Analízis a $C_{25}H_{22}FNO_2S$ képlet alapján:
számított: C=71,57%; H=5,28%; N=3,34%;
talált: C=71,49%; H=5,23%; N=3,27%.

32. példa

5,6 g, a 31. példa szerint előállított 3-(2-fluor-fenil)-1,3-dihidro-1'-fenoxikarbonil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin], 18 g kálium-hidroxid 100 ml etilénkloriddal készített elegyét 170 °C-on 30 percig kevertetjük. Az elegyet vízbe öntjük és háromszor extraháljuk éterrel. Az éteres oldatot vízzel mossuk, szárítjuk és vákuumban bepárolva a szabad amint kapjuk viszkozus olaj formájában. Kristályos maleátot állítunk elő és metanol, aceton és éter elegyből átkristályosítjuk és így 3-(2-fluor-fenil)-1,3-dihidro-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-maleátot fehér por formájában kapjuk. Termelés: 81%.

Analízis a $C_{18}H_{18}FNS \cdot C_4H_4O_4$ képlet alapján:
számított: C=63,59%; H=5,34%; N=3,37%;
F=4,57%.
talált: C=63,55%; H=5,33%; N=3,10%;
F=4,52%.

33. példa

2,2 g, a 32. példa szerint kapott 3-(2-fluor-fenil)-1,3-dihidro-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin], 2,2 g γ -klór-4-fluor-buti-rofenon-etilénketál, 1,5 g kálium-jodid és 1,5 g nátrium-hidrogénkarbonát 25 ml dimetilmamiddal képezett elegyét 70–75 °C-on 16 óráig kevertetjük. A lehűtött elegyet vízzel hígítjuk és az elegyet háromszor extraháljuk éterrel. Az éteres oldatot vízzel mossuk, szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Olajos maradékot kapunk, melyet rövid alumíniumoxid-oszlopon tisztítunk. Eluálószerként étert használunk. Szintelen olajat kapunk, melyet kristályos maleáttá alakítunk. 1'-[3-(4-fluor-benzil)-propil]-3-(2-fluor-fenil)-1,3-dihidro-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-etilénketál-maleátot kapunk, amely 150–151 °C-on olvad. Termelés: 71%.

Analízis a $C_{30}H_{30}F_2NO_2S \cdot C_4H_4O_4$ képlet alapján:
számított: C=65,46%; H=5,64%; N=2,24%;
talált: C=65,46%; H=5,37%; N=2,12%.

34. példa

1'-[3-(4-fluor-benzil)-propil]-3-(2-fluor-fenil)-1,3-dihidro-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-etilénketál (33. példa, 2,0 g) 20 ml etanollal és 20 ml 3 n sósavval készített oldatát 30 percig melegítjük gőzfürdőn. A lehűtött oldatot 40%-os vizes nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk és háromszor extraháljuk éterrel. Az összeöntött éteres oldatokat alaposan mossuk vízzel, szárítjuk, majd éteres maleinsav feleslegével kezeljük. Kristályos maleátot kapunk, amelyet aceton és éter elegyből átkristályosítunk és így fehér prizmat kapunk. A termék 1'-[3-(4-fluor-benzil)-propil]-3-(2-fluor-fenil)-1,3-dihidro-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-maleát, amely 137–138,5 °C-on olvad. Termelés: 81,5%.

Analízis a $C_{28}H_{27}F_2NO \cdot C_4H_4O_4$ képlet alapján:
számított: C=66,31%; H=5,40%; N=2,42%;
F=6,55%;
talált: C=66,18%; H=5,34%; N=2,42%;
F=6,49%.

35. példa

4,5 g klórhangyasav-fenilészter 150 ml diklórmétánnal készített oldatát 25 °C-on kevertetjük, miközben 7,5 g, a 20. példa szerint előállított 1,3-dihidro-1'-metil-3-(2-metil-fenil)spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin] 75 ml diklórmétánnal készített oldatát adjuk hozzá gyors tempóban. Az elegyet 24 óráig kevertetjük 25 °C-on, majd 225 ml 10%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatra öntjük. A szerves réteget elválasztjuk, vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és olajjá sűrítjük. Az olajat szilikagél/diklórmétán oszlopon kromatografáljuk. Eluálószerként diklórmétánt használunk. Az izolált termék halványsárga olaj formájú 1,3-dihidro-3-(2-metil-fenil)-1'-fenoxikarbonil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]. Termelés: 63,4%.

Analízis a $C_{26}H_{25}NO_2S$ képlet alapján:
számított: C=75,15%; H=6,06%;
talált: C=74,90%; H=6,05%.

36. példa

16 g kálium-hidroxidot feloldunk 100 ml etilenglikolban és az oldatot hozzáadjuk 6,0 g, a 35. példa szerint előállított 1,3-dihidro-3-(2-metil-fenil)-1'-fenoxikarbonil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-hez. A kapott oldatot kevertetjük és 160 °C-on 1 órán át melegítjük. Az oldatot 300 ml jeges vízbe öntjük és éterrel extraháljuk. Az éteres frakciókat összeöntjük, vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A termék 1,3-dihidro-3-(2-metil-fenil)-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-maleát, amelyet metanol és éter elegyből kristályosítunk át és az olvadáspont 178—179 °C. Termelés: 54,2%.

Analízis a $C_{19}H_{21}NS \cdot C_4H_4O_4$ képlet alapján:
számított: C=67,13%; H=6,12%; N=3,40%;
talált: C=67,10%; H=5,96%; N=3,14%.

37. példa

6,0 g, a 11. példa szerint előállított 1,3-dihidro-3-(4-metil-fenil)-1'-fenoxikarbonil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin], 16 g kálium-hidroxid és 100 ml etilenglikol elegyét kevertetjük és 1 óra hosszat 160 °C-on melegítjük. A reakcióelegyet jeges vízre öntjük és éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumokat összeöntjük, vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és olajjá bepároljuk. Az olajat 1,3-dihidro-3-(4-metil-fenil)-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-maleáttá alakítjuk. Op.: 214—215 °C. Termelés: 37,3%.

Analízis a $C_{19}H_{21}NS \cdot C_4H_4O_4$ képlet alapján:
számított: C=67,13%; H=6,12%; N=3,40%;
talált: C=67,05%; H=6,20%; N=3,21%.

38. példa

a) 25 g, az 1 a) példa szerint előállított 4-(2-fluor-fenil)-4-hidroxil-1-metil-piperidinhez hozzáadunk 50 g m-metil-benzil-merkaptánt. Az elegyhez 60 ml bór-trifluorid-éterátot adunk. A reakcióelegyet 65—70 °C-on mintegy 3 napig kevertetjük. A reagens feleslegét ez-

után vákuumban 60—100 °C-on eltávolítjuk. Az elegyet 360 ml 0,5 n sósavba öntjük 300 ml éterrel együtt. Ahogy az olaj kiválik, ledekantáljuk róla a vizet és az étert. Az olajat 250 ml 0,5 n sósav és 200 ml éter alá helyezzük. Az olajat az oldatoktól ismét elválasztjuk és 150 ml víz és 20 ml 10%-os vizes nátrium-hidroxid-oldat alá helyezzük. A szuszpenziót 200 ml vízzel tovább hígítjuk és kétszer 200 ml-es és egyszer 100 ml-es éteradaggal extraháljuk. Az összeöntött amin-éter-extraktumot hozzáadjuk 12,5 ml 48%-os vizes hidrogénbromid 300 ml vízzel készített oldatához és így fehér söt kapunk. Az elegyet 16 óráig állni hagyjuk, majd az étert ledekantáljuk. A vizes elegyet 200 ml éter hozzáadásával, majd dekantálással ismét mossuk. A söt ezután leszűrjük, vízzel és éterrel mossuk és fehér porrá szárítjuk. A 4-(2-fluor-fenil)-4-(3-metil-benzil-tio)-1-metil-piperidin-hidrobromid olvadáspontja 143—145 °C. A terméket acetont és éter elegyből háromszor átkristályosítva a minta 145—146 °C-on olvad. Termelés: 47%.

2) Analízis a $C_{20}H_{24}FNS \cdot HBr$ képlet alapján:
számított: C=58,54%; H=6,14%; N=3,4%;
talált: C=58,45%; H=6,16%; N=3,16%.

b) 3,43 g 50%-os nátrium-hidrid-diszperziót hexánnal száraz nitrogénáramban mosunk, majd 100 ml víztelenített dimetilszulfoxiddal 80—85 °C-on 40 percig melegítjük. Ezután 18,48 g, az a) példában előállított 4-(2-fluor-fenil)-4-(3-metil-benzil-tio)-1-metil-piperidin szabad bázis 70 ml vízmentes dimetilszulfoxiddal készített oldatát adjuk hozzá 60 másodperc alatt. A piros elegyet kevertetjük, több mint egy órán át hűtjük szobahőmérsékletre, majd 500 cm³ jeges vízre öntjük. A vizes elegyet háromszor 200 ml diklórmétánnal extraháljuk. Az összeöntött diklórmétános extraktumokat négyszer 200 ml vízzel és egyszer 100 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és így olajat kapunk. Az olajat éterben feloldjuk, leszűrjük, bepároljuk és 400 ml éter/alumíniumoxid-oszlopon kromatografáljuk és így termékként olajat kapunk, melyet éterben feloldunk és éteres hidrogénbromiddal kezelünk, így módon söt kapunk. A söt éterrel mossuk, metanol-aceton-éter-elegyből átkristályosítjuk és így fehér kristályos port kapunk. A kapott 1,3-dihidro-1'-metil-3-(3-metil-fenil)-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-hidrobromid olvadáspontja 258—260 °C. Termelés: 59%.

Analízis a $C_{20}H_{23}NS \cdot HBr$ képlet alapján:
számított: C=61,54%; H=6,20%; N=3,59%;
talált: C=61,27%; H=6,24%; N=3,45%.

39. példa

0,70 g, a 36. példa szerint előállított 1,3-dihidro-3-(2-metil-fenil)-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin], 0,76 g γ-klór-p-fluor-butirofenon-etilénketál, 0,38 g nátrium-hidrogénkarbonát, 0,38 g kálium-jodid és 10 ml vízmentes dimetilformamid oldatát 70—80 °C-on 24 órán át kevertetjük és melegítjük. A reakcióelegyet feldolgozzuk oly módon, hogy vízre öntjük és éterrel extraháljuk. Az éteres frakciókat összeöntjük, vízzel mossuk és magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldatot leszűrjük, bepároljuk és a kapott olajat alumíniumoxid/éter oszlopon kromatografáljuk és éterrel eluáljuk. Az izolált terméket 1'-[3-(4-fluor-benzil)-propil]-1,3-dihidro-3-(2-metil-fenil)-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-etilénketál-

-maleát-sóvá alakítjuk, amely 157–159 °C-on olvad. Termelés: 37,6%.

Analízis a $C_{31}H_{34}FNO_2S \cdot C_4H_4O_4$ képlet alapján:
számított: C=67,83%; H=6,18%; N=2,26%;
talált: C=67,78%; H=6,02%; N=2,24%.

40. példa

3,83 g klórhangyasav-fenilészter 850 ml diklórmétánnal készített oldatához hozzáadunk 6,73 g, 29. példa szerint kapott 3-(2-klór-fenil)-1,3-dihidro-1'-metil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-t 75 ml diklórmétánban oldva. Az adagolás 2 percig tart. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 64 óráig kevertetjük, majd 200 ml diklórmétánnal hígítjuk és kétszer 300 ml 5%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal, kétszer 200 ml vízzel és egyszer 75 ml telített nátrium-karbonáttal mossuk. Az oldatot magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepárolva olajat kapunk. Az olajat szilikagél-oszlopon diklórmétánnal kromatografáljuk és így 3-(2-klór-fenil)-1,3-dihidro-1'-fenoxikarbonil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-t kapunk. Termelés: 73%.

Analízis a $C_{25}H_{22}ClNO_2S$ képlet alapján:
számított: C=68,88%; H=5,09%; N=3,21%;
talált: C=69,36%; H=4,94%; N=3,33%.

41. példa

1,81 g klórhangyasav-fenilészter 40 ml diklórmétánnal készített oldatához 2,98 g, a 38. példa szerint előállított 1,3-dihidro-1'-metil-3-(3-metil-fenil)-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin] szabad bázis 35 ml diklórmétánnal készített oldatát adjuk 5 perc leforgása alatt. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 21 óráig kevertetjük. Az elegyet ezután 100 ml diklórmétánnal hígítjuk, kétszer 150 ml vizes nátrium-hidroxid-oldattal, kétszer 100 ml vízzel és egyszer 50 ml telített nátrium-karbonát-oldattal mossuk, majd magnézium-szulfát felett szárítjuk. A kapott olajat diklórmétánnal szilikagélen kromatografáljuk és így 1,3-dihidro-3-(3-metil-fenil)-1'-fenoxikarbonil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-terméket kapunk, amely 154–157 °C-on olvad. Toluol és hexán elegyből átkristályosítva a termék olvadáspontja 157–160 °C. Termelés: 60%.

Analízis a $C_{26}H_{25}NO_2S$ képlet alapján:

számított: C=75,16%; H=6,07%; N=3,37%;
talált: C=75,28%; H=6,12%; N=3,17%.

42. példa

6,19 g, a 40. példa szerint előállított 3-(2-klór-fenil)-1,3-dihidro-1'-fenoxikarbonil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin] 95 ml etilén-glikollal készített oldatához 150 °C-on 15,1 g 85%-os kálium-hidroxid-pirulákat adagolunk. A reakcióelegyet 160–165 °C-on fürdőn 40 percig kevertetjük, majd lehűtjük szobahőmérsékletre és 250 ml vízbe öntjük. Az elegyet 500 ml vízzel hígítjuk és háromszor 150 ml vízzel, egyszer 40 ml telített nátrium-klorid-oldattal extraháljuk és magnézium-szulfát felett szárítjuk. A kapott olajat éterben feloldjuk, leszűrjük és éteres maleinsavval kezeljük. A nyers sötétterrel mossuk, metanol, acetone és éter elegyből átkristályosítjuk és fe-

hér sötétterrel mossuk, amely 3-(2-klór-fenil)-1,3-dihidro-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-maleát és 172–173 °C-on olvad. Termelés: 68%.

Analízis a $C_{18}H_{18}ClNS$ képlet alapján:

5 számított: C=61,18%; H=5,14%; N=3,24%;
Cl=8,21%;
talált: C=61,47%; H=5,22%; N=3,18%;
Cl=7,85%.

43. példa

2,48 g, a 42. példa szerint kapott 3-(2-klór-fenil)-1,3-dihidro-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin] szabad bázis 28 ml víztelenített dimetilformamiddal készített oldatához és 2,78 g γ -klór-p-fluor-butyrofenon-etilénketálhoz hozzáadunk 2,02 g nátrium-hidrogénkarbonátot és 2,02 g kálium-jodidot. Az elegyet ezután 85–90 °C-on fürdőn 17 óráig kevertetjük. Az elegyet 90 ml kloroformmal hígítjuk és papíron keresztül szűrjük. Az oldatot bepároljuk és az olajat 140 ml diklórmétán és 75 ml víz között kirázzuk. A diklórmétánt 75 ml vízzel és 25 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az olajat éterrel töltött alumíniumoxid oszlopon kromatografáljuk és éteres oxálsavval kezelve sötétterrel mossuk. A sötétterrel mossuk, metanol, acetone és éter elegyből átkristályosítjuk és így 200–201 °C-on olvadó 3-(2-klór-fenil)-1'-[3-(4-fluor-benzoil)-propil]-1,3-dihidro-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-etilénketál-oxalátot kapunk fehér termék formájában. Termelés: 22,2%.

Analízis a $C_{30}H_{31}ClFNO_2 \cdot C_2H_2O_4$ képlet alapján:

számított: C=62,59%; H=5,42%; N=2,28%;
talált: C=62,53%; H=5,44%; N=2,26%.

44. példa

a) 14,45 g, az 1. a) példa szerint kapott 4-(2-fluor-fenil)-4-hidroxi-1-metil-piperidinhez 39,45 g 2,4-diklór-benzil-merkaptánt, majd 40 ml bór-trifluorid-éterátot adagolunk. Az elegyet körülbelül 4 napig 80–85 °C-on kevertetjük. A reagens feleslegét vákuumban 110 °C-on eltávolítjuk és a kapott olajat 200 ml 0,5 n sósavba és 200 ml éterbe öntjük. Az elegyet 18 óráig állni hagyjuk, az étert dekantáljuk és még 200 ml étert adunk hozzá, amelyet dekantálunk. A nyers csapadékot leszűrjük, 75 ml vízzel és háromszor 125 ml éterrel mossuk és szárítjuk. A sötét vizes ammónium-hidroxiddal meglúgosítjuk, éterrel extraháljuk, vízzel és telített nátrium-karbonát-oldattal mossuk és magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az éteres oldatot éteres hidrogén-bromiddal kezeljük, a kapott sötétterrel mossuk és szárítjuk. 4-(2,4-diklór-benzil-tio)-4-(2-fluor-fenil)-1-metil-piperidin-hidrobromid fehér port kapunk. Op.: 208,5–120 °C. Termelés: 40%.

Analízis a $C_{19}H_{22}Cl_2FNS \cdot HBr$ képlet alapján:

számított: C=49,05%; H=4,55%; N=3,01%;
talált: C=48,87%; H=4,52%; N=2,96%.

b) 0,3 g 50%-os nátrium-hidridet nitrogénáramban hexánal mosunk és 80 °C-on 11 ml vízmentes dimetilszulfoxiddal 30 percig melegítjük. Ezután 1,68 g, az a) példa szerint kapott 4-(2,4-diklór-benzil-tio)-4-(2-fluor-fenil)-1-metil-piperidin szabad bázis 7,3 ml vízmentes dimetilszulfoxiddal készített oldatát adagoljuk hozzá

egyszerre, majd a fűtést leállítjuk. A reakcióelegyet nitrogénáramban kevertetjük, miközben 45 percig szobahőmérsékletre hűtjük. Ezután jégre öntjük, 50 ml éterrel és 150 ml diklórmetánnal extraháljuk. Az összeöntött szerves fázisokat kétszer 100 ml vízzel és egyszer 25 ml telített nátrium-karbonát-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és a kapott olajat alumíniumoxid/éter oszlopon kromatografáljuk. Az éterben kapott olajat éteres hidrogén-bromiddal kezeljük. Ily módon sötét kapunk. A sötét éterrel mossuk, acetont és éter elegyből átkristályosítjuk és sárgás-fehér sötét kapunk, amely 3-(2,4-diklór-fenil)-1,3-dihidro-1'-metil-spiro[benzo(c)-tiofén-1,4'-piperidin]-hidrobromid. Op.: 259,5–261 °C. A nyers sötét metanol, acetont és éter elegyből háromszor átkristályosítva 260–261 °C-on olvadó terméket kapunk. Termelés: 34,4%.

Analízis a $C_{19}H_{15}Cl_2NS$ képlet alapján:
számított: C=51,26%; H=4,53%; N=3,15%;
Cl=15,93%;
talált: C=51,43%; H=4,56%; N=3,15%;
Cl=15,65%.

45. példa

1,34 g, a 41. példában kapott 1,3-dihidro-3-(3-metil-fenil)-1'-fenoxikarbonil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin] 22 ml etilén-glikollal készített oldatához nitrogénáramban 150 °C-on 3,44 g 85%-os vizes kálium-hidroxidot adunk. A reakcióelegyet 160 °C-on 40 percig kevertetjük, majd 50 ml jeges vízbe öntjük, 120 ml-re hígítjuk és kétszer 50 ml diklórmetánnal extraháljuk. Az összeöntött diklórmetános extraktumot kétszer 50 ml vízzel és egyszer 20 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk. A kapott olajat örvényléssel tisztítjuk és 50 ml, majd kétszer 25 ml forró hexánt dekantálunk. A bepárolt hexános oldatból a szabad bázist kapjuk olaj formájában, melyet éterben feloldunk, éteres maleinsavval kezelünk és acetontól átkristályosítunk. A kapott 1,3-dihidro-3-(3-metil-fenil)-spirop[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-maleát 175–176 °C-on olvad és a termék fehér por formájú. Termelés: 58%.

Analízis a $C_{19}H_{21}SN \cdot C_4H_4O_4$ képlet alapján:
számított: C=67,14%; H=6,12%; N=3,41%;
talált: C=67,29%; H=6,13%; N=3,30%.

46. példa

4,02 g, a 43. példa szerint előállított 3-(2-klór-fenil)-1'-[3-(4-fluor-benzil)-propil]-1,3-dihidro-spiro[benzo(c)-tiofén-1,4'-piperidin]-etilénketál szabad bázis 250 ml-es oldatához 15 ml metanollal együtt 120 ml éteres hidrogén-bromid-oldatot adagolunk. A reakcióelegyet 2 órán át hagyjuk keveredni, majd 120 ml 1:4 arányú 58%-os ammónium-hidroxid-víz-elegyet adagolunk hozzá keverés közben, hogy az egész anyag feloldódjék. A rétegeket szétválasztjuk és az étert háromszor 100 ml vízzel és egyszer 25 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk és magnézium-szulfát felett szárítjuk. A kapott szilárd terméket 125 ml éter és 64 ml víz és 58%-os ammónium-hidroxid 15:1 arányú elegyével 1 óra hosszat kevertetjük. A rétegeket szétválasztjuk és a vizes réteget kétszer 50 ml éterrel mossuk, majd szűrjük és szárítjuk.

Az összeöntött éteres oldatokat vízzel és telített nátrium-karbonát-oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A szilárd terméket etilacetáttól átkristályosítjuk és 3-(2-klór-fenil)-1'-[3-(4-fluor-benzil)-propil]-1,3-dihidro-spiro[benzo(c)-tiofén-1,4'-piperidin]-t kapunk, amely 144–148 °C-on olvad. Termelés: 38%.

Analízis a $C_{28}H_{27}ClFNO_2S$ képlet alapján:
számított: C=70,07%; H=5,67%; N=2,92%;
Cl=7,39%;
talált: C=69,81%; H=5,54%; N=2,79%;
Cl=7,29%.

47. példa

5,25 g, a 45. példa szerint kapott 1,3-dihidro-3-(3-metil-fenil)-spirop[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin] szabad bázisának 65 ml víztelenített dimetilformamiddal képezett oldatához 5,43 g γ -klór-p-fluor-butirofenon-etilénketált, 3,6 g nátrium-hidrogénkarbonátot, majd 3,6 g kálium-jodidot adagolunk. A reakcióelegyet 24 óra hosszat 85 °C-on fürdőben kevertetjük, majd 130 ml kloroformmal hígítjuk és leszűrjük. Az oldószer eltávolítjuk és a maradék olajat 250 ml diklórmetán és 150 ml víz, valamint 35 ml telített nátrium-klorid-oldat elegyével kirázzuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és így olajat kapunk. A kapott olajat alumíniumoxid/éter oszlopon kromatografáljuk és éteres maleinsavval történő kezeléssel maleátsóvá alakítjuk. Acetont és éter elegyből átkristályosítva 1'-[3-(4-fluor-benzil)-propil]-1,3-dihidro-3-(3-metil-fenil)-spirop[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-etilénketál-maleátot kapunk. Op.: 155–157 °C. Termelés: 49%.

Analízis a $C_{31}H_{34}FNO_2S \cdot C_4H_4O_4$ képlet alapján:
számított: C=67,84%; H=6,18%; N=2,26%;
talált: C=67,76%; H=6,19%; N=2,15%.

48. példa

8,5 g klórhangyasav-fenilészter 130 ml víztelenített diklórmetánnal készített oldatához nitrogén alatt 15,56 g, a 44. példa szerint előállított 3-(2,4-diklór-fenil)-1,3-dihidro-1'-metil-spirop[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin] szabad bázis 100 ml víztelenített diklórmetánnal készített oldatát adagoljuk 15 perc leforgása alatt. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 21 óra hosszat kevertetjük, majd 450 ml diklórmetánnal hígítjuk, 300 ml 10%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal, kétszer 300 ml vízzel és egyszer 100 ml telített nátrium-karbonáttal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk. A kapott olajat diklórmetánnal töltött szilikagél-oszlopon kromatografáljuk és így 3-(2,4-diklór-fenil)-1,3-dihidro-1'-fenoxikarbonil-spirop[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-t kapunk tiszta olaj formájában. Termelés: 77%.

Analízis a $C_{25}H_{21}Cl_2NO_2S$ képlet alapján:
számított: C=63,84%; H=4,50%; N=2,98%;
talált: C=63,71%; H=4,52%; N=2,79%.

49. példa

2,85 g, a 39. példa szerint előállított 1'-[3-(4-fluor-benzil)-propil]-1,3-dihidro-3-(2-metil-fenil)-spirop[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-etilénketál szabad bázis,

30 ml abszolút etanol, 30 ml 3 n sósav oldatát 45 percig visszafolyató hűtő alatt melegítjük. A reakcióelegyet lehűtjük, 40%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal megfogósítjuk és diklórmétánnal extraháljuk. A diklórmétános frakciókat összeöntjük, vízzel mossuk és magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldatot leszűrjük, majd bepároljuk és etilacetátból átkristályosítva kapjuk a tiszta 1'-[3-(4-fluor-benzoi)-propil]-1,3-dihidro-3-(2-metil-fenil)-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-t. Op.: 143–145 °C. Termelés: 63%.

Analízis a $C_{29}H_{30}FNOS$ képlet alapján:
számított: C=75,78%; H=6,58%; N=3,05%;
talált: C=75,51%; H=6,70%; N=2,85%.

50. példa

15,12 g, a 48. példa szerint előállított 3-(2,4-diklór-fenil)-1,3-dihidro-1'-fenoxikarbonil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin] 216 ml etilén-glikollal készített oldatához 150 °C-on nitrogénáramban 34,2 g 85%-os kálium-hidroxid-pasztillákat adagolunk. A reakcióelegyet 45 percig 160 °C-on kevertetjük, majd 1,4 liter vízbe öntjük és háromszor 350 ml diklórmétánnal extraháljuk. Az egyesített diklórmétános extraktumot kétszer 400 ml vízzel és egyszer 100 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és így olajat kapunk. Az olajat háromszor 225 ml, forrásban levő hexánnal dekantálva tisztítjuk. A kapott terméket éterben feloldjuk és éteres maleinsavval kezeljük. A kapott sót éterrel mossuk és metanol, acetone és éter elegyből átkristályosítjuk. 3-(2,4-diklór-fenil)-1,3-dihidro-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-maleátot kapunk fehér por formájában. Op.: 171–172,5 °C. Termelés: 71,7%.

Analízis a $C_{18}H_{17}Cl_2NS \cdot C_4H_4O_4$ képlet alapján:
számított: C=56,66%; H=4,54%; N=3,00%;
Cl=15,20%;
talált: C=56,49%; H=4,54%; N=2,81%;
Cl=14,99

51. példa

3,0 g, az 50. példa szerint kapott 3-(2,4-diklór-fenil)-1,3-dihidro-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin] szabad bázis 35 ml víztelenített dimetilformamiddal készített oldatához 2,62 g γ -klór-p-fluor-buti-rofenon-etilén-ketált adunk. Ezt követően 1,7 g nátrium-hidrogénkarbonátot és 1,7 g kálium-jodidot adunk hozzá. A reakcióelegyet 80–90 °C-on 20 óra hosszat kevertetjük. Az elegyet ezután 75 ml kloroformmal hígítjuk, leszűrjük és rotációs bepárlón 75 °C-on olajj pároljuk be. Az olajat 125 ml diklórmétán és 85 ml víz között kirázzuk, az elegyet 10 ml telített vizes nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal hígítjuk, a szerves réteget elválasztjuk és egyszer 80 ml vízzel és egyszer 30 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. A diklórmétános oldatot szárítjuk és olajj pároljuk be. Az olajat éter/alumíniumoxid-oszlopon kromatografáljuk és a kapott olajat éterben feloldjuk, majd éteres oxálsavval kezelve sót állítunk elő. A sót éterrel mossuk, majd metanol, acetone és éter elegyből átkristályosítjuk. 3-(2,4-diklór-fenil)-1'-[3-(4-fluor-benzoi)-propil]-1,3-dihidro-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-etilénketál-oxalátot kapunk fehér por formájában. Op.: 164–165 °C. Termelés: 34,9%.

Analízis a $C_{30}H_{30}Cl_2FNO_2S \cdot C_2H_2O_4$ képlet alapján:

számított: C=59,26%; H=4,97%; N=2,16%;
talált: C=59,15%; H=4,81%; N=2,11%.

52. példa

a) 26,33 g, az 1. a) példa szerint előállított 4-(2-fluor-fenil)-4-hidroxi-1-metil-piperidint és 20 ml (körülbelül 23,3 g) m-fluor-benzil-merkaptán 25 ml jégecettel készített oldatához 33 ml bórtrifluorid-éterátot adagolunk. A reakcióelegyet 44 óra hosszat 65–68 °C-on kevertetjük, majd még 17 ml bórtrifluorid-éterátot adunk hozzá és 65–68 °C-on kevertetjük. A kevertetést még 3 napig folytatjuk. Az oldószer feleslegét csökkentett nyomáson 110 °C-ig terjedő hőmérsékleten távolítjuk el. A maradékot 450 ml 0,5 n sósavval és 175 ml éterrel keverjük össze és így olajat kapunk. Az olajat és a vizes réteget éterrel való dekantálással mossuk, majd a vizes savat óvatosan az olajról ledekantáljuk. Az olajat víz alá helyezzük, pH=9–10-ig ammónium-hidroxiddal kezeljük és éterrel extraháljuk. Az éteres oldatot addig mossuk vízzel, amíg semleges nem lesz, majd 30 ml 48%-os hidrogén-bromid 350 ml-re hígított oldatába öntjük. A kapott sót leszűrjük, kis mennyiségű vízzel és nagy mennyiségű éterrel mossuk és 4-(3-fluor-benzil-tio)-4-(2-fluor-fenil)-1-metil-piperidin-hidrobromidot kapunk fehér só formájában. Op.: 176–178,5 °C. Metanol, acetone és éter elegyből háromszor átkristályosítva a minta 178–179 °C-on olvad. Termelés: 34%.

Analízis a $C_{19}H_{21}F_2NS \cdot HBr$ képlet alapján:
számított: C=55,08%; H=5,35%; N=3,38%;
talált: C=55,05%; H=5,38%; N=3,38%.

b) 2,87 g 50%-os nátriumhidrid-diszperzióhoz (1,404 g nátriumhidrid) nitrogén alatt 120 ml víztelenített dimetilszulfoxidot adunk. Az elegyet 80–85 °C-os fürdőn 35 percig kevertetjük, majd lehűtjük szobahőmérsékletre. 14 g, a) példa szerint kapott 4-(3-fluor-benzil-tio)-4-(2-fluor-fenil)-1-metil-piperidin szabad bázis 47 ml dimetilszulfoxiddal készített oldatát adjuk hozzá 6) másodperc alatt és az oldatot 1 óráig kevertetjük. Az elegyet ezután 700 ml jeges vízbe öntjük, háromszor 200 ml diklórmétánnal extraháljuk. Az összeöntött diklórmétános extraktumokat háromszor 300 ml vízzel és egyszer 75 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk és magnézium-szulfát felett szárítjuk. A kapott olajat alumíniumoxid/éter oszlopon kromatografáljuk és így kristályokat kapunk. Ezeknek egy részét éterben feloldjuk és éteres maleinsavval kezeljük. A kapott sót éterrel mossuk és szárítva 3-(3-fluor-fenil)-1,3-dihidro-1'-metil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-maleát-port kapunk. Op.: 137–140 °C. Egy kétszer átkristályosított minta 138,5–140,5 °C-on olvad. Folytatólagos melegítés hatására egy új kristályforma keletkezik, amely 175–180 °C-os tartományban bomlik. Termelés: 65,3%.

Analízis a $C_{19}H_{20}FNS \cdot C_4H_4O_4$ képlet alapján:
számított: C=64,32%; H=5,63%; N=3,26%;
F=4,42%;
talált: C=64,26%; H=5,58%; N=2,95%;
F=4,58%.

52. példa

3,26 g, az 51. példa szerint kapott 3-(2,4-diklór-fenil)-1'-[3-(4-fluor-benzoi)-propil]-1,3-dihidro-spiro[benzo-

(c)tiofén-1,4'-piperidin]-etilénketál szabad bázis 30 ml meleg metanollal készített oldatához lassan 30 ml 3 n sósavat adagolunk. Az elegyet gőzfürdön 54 percen keresztül melegítjük. 10 ml etanolt adunk még hozzá és a melegítést további 45 percig folytatjuk. A reakcióelegyet ezután lehűtjük szobahőmérsékletre és 40%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk. Az elegyet 200 ml vízzel hígítjuk, háromszor 80 ml diklórmétánnal extraháljuk. Az összeöntött diklórmétános extraktumokat kétszer 100 ml vízzel és egyszer 50 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk. A kapott olajat éterben feloldjuk és celiten keresztül leszűrjük, majd éteres maleinsavval kezeljük. Ily módon sót kapunk, amelyet éterrel jól átmosunk és acetont és éter elegyből átkristályosítva 3-(2,4-diklórfenil)-1'-[3-(4-fluor-benzoil)-propil]-1,3-dihidro-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-maleátot kapunk fehér por formájában. Op.: 124–127 °C. Háromszor átkristályosítva a minta 127–129 °C-on olvad. Termelés: 75%.

Analízis a $C_{28}H_{26}Cl_2FNO_4$ képlet alapján:
számított: C=60,96%; H=4,80%; N=2,22%;
Cl=11,25%;
talált: C=61,13%; H=4,78%; N=2,06%;
Cl=11,02%.

54. példa

5,0 g klórhangyasav-fenilészter 80 ml diklórmétánnal készített oldatához 7,89 g, az 52. példa szerint előállított 3-(3-fluor-fenil)-1,3-dihidro-1'-metil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin] szabad bázis 10 ml diklórmétános oldatát adagoljuk 20 perc alatt. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 21 óra hosszat kevertetjük, majd 200 ml diklórmétánnal hígítjuk. A kapott elegyet kétszer 175 ml 10%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal, kétszer 150 ml vízzel és egyszer 70 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és így módon olajat kapunk. Az olajat szilikagél-oszlopon (diklórmétán) kromatografáljuk és így a kapott olajat kristályosítjuk. 3-(3-fluor-fenil)-1,3-dihidro-1'-fenoxikarbonil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-terméket kapunk, amely 134–142 °C-on olvad. A termék egy részét toluol és hexán elegyből kétszer átkristályosítjuk és így az olvadáspont 144–146 °C. Termelés: 79%.

Analízis a $C_{25}H_{22}FNO_2S$ képlet alapján:
számított: C=71,58%; H=5,29%; N=3,34%;
talált: C=71,60%; H=5,33%; N=3,22%.

55. példa

6,97 g, az 54. példa szerint előállított 3-(3-fluor-fenil)-1,3-dihidro-1'-fenoxikarbonil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin] 100 ml etilén-glikollal készített oldatához nitrógen alatt 150 °C-on 16 g 85%-os kálium-hidroxid-pasztilákat adunk. A reakcióelegyet 160 °C-os fürdőben melegítjük 45 percig. Az oldatot ezután 225 ml jeges vízbe öntjük, amelyet 500 ml-re hígítunk és háromszor 175 ml diklórmétánnal extrahálunk. Az összeöntött diklórmétános extraktumokat 200 ml vízzel és 50 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk és magnézium-szulfát felett szárítjuk. A kapott szabad bázist éterben oldjuk és éteres maleinsavval kezeljük. A kapott

sót éterrel mossuk és metanol, acetont, valamint éter elegyből átkristályosítjuk. A kapott 3-(3-fluor-fenil)-1,3-dihidro-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-maleát fehér por formájú. Op.: 188–188,5 °C. Termelés: 56,4%.

Analízis a $C_{18}H_{18}FNS$ képlet alapján:
számított: C=63,61%; H=5,34%; N=3,37%;
F=4,57%;
talált: C=63,53%; H=5,37%; N=3,31%;
F=4,45%.

56. példa

2,75 g, az 55. példában kapott 3-(3-fluor-fenil)-1,3-dihidro-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin] 47 ml víztelenített dimetilformamiddal készített oldatához 2,81 g γ -klór-p-fluor-buti-rofenon-etilénketált, 1,82 g kálium-jodidot és 1,82 g nátrium-hidrogénkarbonátot adunk. A reakcióelegyet 20 óra hosszat 65–90 °C-on kevertetjük, majd 75 ml kloroformmal hígítjuk, leszűrjük és rotációs bepárlón 75 °C-on bepároljuk. Az olajat 125 ml diklórmétánnal és 85 ml vízzel kirázzuk. 10 ml-es telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá és az oldatokat elválasztjuk. A szerves fázist egyszer 80 ml vízzel és egyszer 30 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk és magnézium-szulfát felett szárítjuk. A kapott olajat éterrel töltött alumíniumoxid-oszlopon kromatografáljuk és így 3-(3-fluor-fenil)-1'-[3-(4-fluor-benzoil)-propil]-1,3-dihidro-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-etilénketált kapunk. Ciklohexán és pentán elegyből átkristályosítva a minta 121,5–123 °C-on olvad. Termelés: 92%.

Analízis a $C_{30}H_{31}F_2NO_2S$ képlet alapján:
számított: C=70,98%; H=6,17%; N=2,76%;
talált: C=70,97%; H=6,20%; N=2,43%.

57. példa

3,75 g, az 56. példa szerint előállított 3-(3-fluor-fenil)-1'-[3-(4-fluor-benzoil)-propil]-1,3-dihidro-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-etilénketál 38 ml etanollal készített oldatához 38 ml 3 n sósavat adunk. A reakcióelegyet 2 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt melegítjük és szobahőmérsékleten 16 óráig hagyjuk állni. Az oldatot 100 ml vízzel hígítjuk és néhány ml 40%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá, hogy a kapott pH=11 legyen. Az elegyet ezután 175 ml vízzel hígítjuk, háromszor 175 ml diklórmétánnal extraháljuk. Az összeöntött diklórmétános extraktumokat kétszer 125 ml vízzel és egyszer 60 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk és magnézium-szulfáttal szárítjuk. A kapott olajat éterbe helyezve éteres maleinsavval kezeljük. A kapott sót éterrel mossuk és acetont-éter elegyből átkristályosítva fehér kristályos por formájában 1'-[3-(4-fluor-benzoil)-propil]-3-(3-fluor-fenil)-1,3-dihidro-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-maleátot kapunk. Op.: 149–150,0 °C. Termelés: 83%.

Analízis a $C_{28}H_{27}F_2NO_4$ képlet alapján:
számított: C=66,31%; H=5,39%; N=2,42%;
F=6,56%;
talált: C=66,35%; H=5,54%; N=2,14%;
F=6,61%.

58. példa

3,10 g 1,3-dihidro-3-(4-metil-fenil)-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin] (37. példa) 54 ml dimetilformamiddal készített oldatához 3,21 g γ -klór-p-fluor-buti-rofenon-etilénketált, 2,07 g kálium-jodidot és 2,07 g nátrium-hidrogénkarbonátot adunk. A reakcióelegyet 65—90 °C-on 18 óra hosszat kevertetjük és melegítjük. Az elegyet ezután 75 ml kloroformmal hígítjuk, szűrjük és olajj pároljuk be. Az olajat 150 ml diklórmetán és 125 ml víz között kirázzuk. A szerves réteget vízzel és vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldatot leszűrjük és bepároljuk. A kapott olajat alumíniumoxid/dietiléter oszlopon kromatografáljuk. A kapott szabad bázist 1'-[3-(4-fluor-benzoil)-propil]-3-(4-metil-fenil)-1,3-dihidro-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-etilénketál-oxaláttá alakítjuk. Termelés: 59,0%.

Analízis a $C_{31}H_{34}FNO_2S$ képlet alapján: számított: C=66,76%; H=6,11%; N=2,36%; talált: C=66,85%; H=6,12%; N=2,32%.

59. példa

2,57 g, az 58. példa szerint előállított 1'-[3-(4-fluor-benzoil)-propil]-1,3-dihidro-3-(4-metil-fenil)-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-etilénketál 27 ml abszolút etanollal készített oldatát és 27 ml 3 n sósavat 45 percig gőzfürdőn melegítünk. A reakcióelegyet lehűtjük, 75 ml vízzel hígítjuk és 40%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal a pH-értéket 11-re állítjuk be. Az oldatot 150 ml vízzel hígítjuk és diklórmetánnal extraháljuk. A diklórmetán-frakciókat összeöntjük, vízzel és telített nátrium-karbonát-oldattal mossuk és magnézium-szulfát felett szárítjuk. A szárított diklórmetános oldatot leszűrjük és olajj pároljuk be, amely pentán alatt megszilárdul. A leszűrt terméket etilacetáttal átkristályosítjuk és így 1'-[3-(4-fluor-benzoil)-propil]-1,3-dihidro-3-(4-metil-fenil)-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-t kapunk. Op.: 134—135 °C. Termelés: 62,4%.

Analízis a $C_{29}H_{30}FNO_2S$ képlet alapján: számított: C=75,78%; H=6,58%; N=3,05%; talált: C=75,61%; H=6,67%; N=3,07%.

60. példa

6,87 g, a 12. példa szerint előállított 3-(4-klór-fenil)-1,3-dihidro-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin] 33 ml 2-butanonnal és 33 ml dimetilformamiddal készített oldatához 6,04 g γ -klór-2,4-difluor-buti-rofenon-etilénketált, majd 6,5 g nátrium-hidrogénkarbonátot és 4,08 g kálium-jodidot adunk. A reakcióelegyet 75—80 °C-on 18 óra hosszat kevertetjük, majd 400 ml jeges vizet adunk hozzá és az elegyet háromszor 125 ml éterrel extraháljuk. Az egyesített éteres extraktumokat kétszer 150 ml vízzel és egyszer 30 ml telített nátrium-karbonát-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és így olajat kapunk. Az olajat 300 ml alumíniumoxid/éter oszlopon kromatografáljuk és így olajat kapunk, amely termék kikristályosodik. A termék egy részét éterrel hígítjuk, éteres maleinsavval kezeljük és így sötépetünk. A söté metanol és éter elegyből átkristályosítjuk egyszer, majd másodszor acetone és etilacetát, valamint pentán

elegyből és így 3-(4-klór-fenil)-1'-[3-(2,4-difluor-benzoil)-propil]-1,3-dihidro-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-etilénketál-maleátot kapunk, amely 148—149 °C-on olvad. Termelés: 71,8%.

5 Analízis a $C_{30}H_{30}ClF_2NO_2S$ képlet alapján: számított: C=62,05%; H=5,21%; N=2,13%; talált: C=61,94%; H=5,01%; N=2,16%.

61. példa

8,21 g (15,15 mmól), a 60. példa szerint előállított 3-(4-klór-fenil)-1'-[3-(2,4-difluor-benzoil)-propil]-1,3-dihidro-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-etilénketál szabad bázis 62 ml meleg 95%-os etanolos oldatához 31 ml 3 n sósavat adagolunk lassan és így szuszpenziót kapunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 óra hosszat kevertetjük, majd 45 percig gőzfürdőn keverjük tovább. A reakcióelegyet 400 ml vízzel hígítjuk és amónium-hidroxiddal meglúgosítjuk. A vizes elegyet kétszer 150 ml éterrel és kétszer 250 ml éter és toluol 1 : 1 arányú elegyével extraháljuk. Az összeöntött szerves rétegeket vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és így barna olajat kapunk. Az olajat szilikagél/éter oszlopon kromatografáljuk és a termék egy részét éter és pentán elegyből háromszor átkristályosítjuk. 3-(4-klór-fenil)-1'-[3-(2,4-difluor-benzoil)-propil]-1,3-dihidro-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-t kapunk. Op.: 98—100 °C. Termelés: 84%.

30 Analízis a $C_{28}H_{26}ClF_2NOS$ képlet alapján: számított: C=67,52%; H=5,26%; N=2,81%; talált: C=67,25%; H=5,49%; N=2,69%.

62. példa

3,75 g, a 4. példa szerint kapott 1,3-dihidro-3-fenil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin], 3,7 g γ -klór-2,4-difluor-buti-rofenon-etilénketált, 2,5 g kálium-jodid, 4,0 g nátrium-hidrogénkarbonát elegyet 20 ml dimetilformamid és 20 ml 2-butanon elegyében 3 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt melegítjük. A lehűtött elegyet vízzel hígítjuk, háromszor extraháljuk éterrel és a mosott, szárított éteres oldatot olajos maradékká koncentrálnak. A maradékot alumíniumoxid-oszlopon engedjük keresztül és így tisztítjuk. Éterrel eluáljuk és így tercier amint kapunk, melyet 1'-[3-(2,4-difluor-benzoil)-propil]-1,3-dihidro-3-fenil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-etilénketál-maleáttá alakítunk. A termék kristályos. Op.: 171—172,5 °C. Termelés: 81,5%.

50 Analízis a $C_{30}H_{31}F_2NO_2S$ képlet alapján: számított: C=65,47%; H=5,66%; S=5,14%; talált: C=65,21%; H=5,68%; S=5,36%.

63. példa

5,0 g, a 62. példa szerint előállított 1'-[3-(2,4-difluor-benzoil)-propil]-1,3-dihidro-3-fenil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-etilénketál szabad bázis 20 ml 3 n sósavval és 20 ml vízzel készített oldatát szobahőmérsékleten 3 óra hosszat hagyjuk állni. A sav és az oldószer feleslegét csökkentett nyomáson 60 °C-on eltávolítjuk és a maradékot koncentrált ammónium-hidroxiddal meg-

lúgosítjuk. A felszabadult olajat éterben vesszük fel, mossuk és szárítjuk. Az oldószerek eltávolítása után tiszta olajat kapunk, amelyet éterben kristályos maleáttá alakítunk. A termék az 1'-[3-(2,4-difluor-benzoil)-propil]-1,3-dihidro-3-fenil-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-maleát. Op.: 134–135 °C. Termelés: 85%.

Analízis a $C_{28}H_{27}F_2NOS \cdot C_4H_4O_4$ képlet alapján: számított: C=66,67%; H=5,39%; S=5,53%; talált: C=66,21%; H=5,36%; S=5,79%.

64. példa

5,60 g, a 47. példa szerint előállított 1'-[3-(4-fluor-benzoil)-propil]-3-(3-metil-fenil)-1,3-dihidro-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-etilénketál szabad bázis 56 ml meleg etanollal készített oldatához lassan hozzáadunk 56 ml 3 n sósavat. A reakcióelegyet 45 percig visszafolyatató hűtő alatt melegítjük, majd lehűtjük szobahőmérsékletre és kis mennyiségű 40%-os vizes nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk, majd 350 ml vízzel hígítjuk. Az oldatot háromszor 150 ml diklórmétánnal extraháljuk. Az egyesített diklórmétános extraktumot kétszer 200 ml vízzel, egyszer 75 ml telített nátrium-karbonát-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és így olajat kapunk. Az olajat feloldjuk éterben, leszűrjük, éteres hidrogén-bromiddal kezeljük és így só képződik. A sötét éterrel mossuk, majd metanol, acetone és éter elegyből átkristályosítjuk. Poralakú 1'-[3-(4-fluor-benzoil)-propil]-1,3-dihidro-3-(3-metil-fenil)-spiro[benzo(c)tiofén-1,4'-piperidin]-hidrobromidot kapunk, amely 190–195 °C-on gélle zsugorodik és 217–218 °C-on sötét folyadékká olvad. Termelés: 67,4%.

Analízis a $C_{29}H_{31}FNOS \cdot HBr$ képlet alapján: számított: C=64,44%; H=5,78%; N=2,59%; F=3,52%; talált: C=64,30%; H=5,79%; N=2,48%; F=3,56%.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászati lag elfogadható sóik — ahol

R jelentése hidrogénatom, benzoiloxi-, 1–4 szénatomos alkil-, 3–5 szénatomos cikloalkil-(1–4 szénatomos)-alkil, előnyösen ciklopropilmetil-, fenil-(1–4 szénatomos)-alkil-, a benzolgyűrűn halogénatommal helyettesített benzoil-(1–3 szénatomos)alkil-, előnyösen fluorbenzoil-propil-, fenoxikarbonil-csoport, vagy (XII) általános képletű csoport, ahol pH jelentése fenilcsoport R^1 , R^2 fluoratomot és hidrogénatomot vagy mindkettő fluoratomot jelent, s $m'=1$, 2 vagy 3,

R^1 és R^2 azonos vagy különböző és mindegyik jelenthet hidrogénatomot, 1–4 szénatomos alkilcsoportot, klór-, bróm- vagy fluoratomot,

$m=1$ vagy 2,

n, n' értéke azonosan 2 —

előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely (IV) általános képletű 4-benziltio-4-fenil-cikloazalkánt — ahol R^1 , R^2 , m, n' és n jelentése a fenti és R jelentése 1–4 szénatomos alkil- vagy fenil-(1–4 szénatomos)-alkilcsoport — gyűrűbe zárunk, majd kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületet — ahol R, R^1 ,

R^2 , n, n' jelentése a tárgyi kör szerinti — egy klórhangyasav-fenilészterrel reagáltatunk 15–125 °C-on, alkalmas oldószerekben, majd kívánt esetben egy így kapott, az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (VI) általános képletű vegyületet — ahol R^3 jelentése fenilcsoport — 15 °C-tól a reakcióelegy visszafolyatási hőmérsékletéig terjedő hőmérsékleten lúgos közegben vagy 15–125 °C-on savas közegben kezelünk, majd kívánt esetben egy így kapott, az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (VII) általános képletű vegyületet — ahol R^1 , R^2 , m, n' és n jelentése a fenti —

a) valamely (XVIII) általános képletű vegyülettel — ahol R^1 , R^2 és m' jelentése a fenti — reagáltatunk, majd kívánt esetben egy kapott (VIII) általános képletű vegyületet — ahol R^1 , R^2 , m, m', n, n', R^1 és R^2 jelentése a fenti — hidrolízisnek vetünk alá így egy (XXI) általános képletű vegyületet kapunk, vagy

b) az R helyén 1–4 szénatomos alkil-, vagy fenil-(1–4 szénatomos)-alkilcsoportot vagy 3–5 szénatomos cikloalkil-(1–4 szénatomos)-alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek — ahol R^1 , R^2 , m, n és n' jelentése a fenti — előállítására a (VII) általános képletű vegyületet — ahol R^1 és R^2 , m, n és n' jelentése a fenti — egy 1–4 szénatomos alkil-halogeniddal vagy fenil-(1–4 szénatomos) alkilhalogeniddal vagy egy 3–5 szénatomos cikloalkil-(1–4 szénatomos) alkilhalogeniddal reagáltatjuk, vagy

c) az R helyén benzoiloxicsoprotot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek — ahol R^1 , R^2 , m, n és n' jelentése a fenti — előállítására a (VII) általános képletű vegyületet — ahol R^1 , R^2 , m, n és n' jelentése a fenti — dibenzoilperoxiddal reagáltatjuk normális reakciókörülmények mellett. (Elsőbbsége: 1978. október 5.)

2. Eljárás (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászati lag elfogadható sóik — ahol

R jelentése hidrogénatom, benzoiloxi-, 1–4 szénatomos alkil-, 3–5 szénatomos cikloalkil-(1–4 szénatomos)-alkil, előnyösen ciklopropilmetil-, fenil-(1–4 szénatomos) alkil-, halogénatommal helyettesített benzoil-(1–3 szénatomos)-alkil-, előnyösen fluorbenzoil-propil-, fenoxikarbonil-csoport, vagy (XII) általános képletű csoport, ahol Ph jelentése fenilcsoport R^1 , R^2 fluoratomot és hidrogénatomot vagy mindkettő fluoratomot jelent, s $m'=1$, 2 vagy 3,

R^1 és R^2 azonos vagy különböző és mindegyik jelenthet hidrogénatomot, 1–4 szénatomos alkilcsoportot, klór-, bróm- vagy fluoratomot,

$m=1$ vagy 2

n, n' értéke azonosan 2 —

előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely (IV) általános képletű 4-benziltio-4-fenil-cikloazalkánt — ahol R^1 , R^2 , m, n' és n jelentése a fenti és R jelentése 1–4 szénatomos alkil- vagy fenil-(1–4 szénatomos)-alkilcsoport — gyűrűbe zárunk, majd kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületet — ahol R, R^1 , R^2 , m, n és n' jelentése a tárgyi kör szerinti — egy klórhangyasav-fenilészterrel reagáltatunk 15–125 °C-on, alkalmas oldószerekben majd kívánt esetben egy így kapott, az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (VI) általános képletű vegyületet — ahol R^3 jelentése fenilcsoport — 15 °C-tól a reakcióelegy visszafolyatási hőmérsékletéig terjedő hőmérsékleten lúgos közegben vagy 15–125 °C-on savas közegben keze-

lünk, majd kívánt esetben egy így kapott (VII) általános képletű vegyületet — ahol R^1 , R^2 , m , n' és n jelentése a fenti —

a) valamely (XVIII) általános képletű vegyülettel — ahol R^1 , R^2 és m' jelentése a fenti — reagáltatunk, majd kívánt esetben a kapott (VIII) általános képletű vegyületet — ahol R^1 , R^2 , m , m' , n , n' , R^1 és R^2 jelentése a fenti — hidrolízisnek vetjük alá és így egy (XXI) általános képletű vegyületet kapunk, vagy

b) az R helyén 1—4 szénatomos alkil-, vagy fenil-(1—4 szénatomos)-alkilcsoportot vagy 3—5 szénatomos cikloalkil-(1—4 szénatomos)-alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek — ahol R^1 , R^2 , m , n és n' jelentése a fenti — előállítására a (VII) általános képletű vegyületet — ahol R^1 és R^2 , m , n és n' jelentése a fenti — egy 1—4 szénatomos alkil-halogeniddel vagy fenil-(1—4 szénatomos)-alkilhalogeniddel vagy egy 3—5 szénatomos cikloalkil-(1—4 szénatomos)-alkilhalogeniddel reagáltatjuk. (Elsőbbsége: 1977. december 2.)

3. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely 2. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet — ahol R , R^1 , m , n , n' jelentése a fenti — vagy gyógyászatilag elfogadható sóját, mint hatóanyagot a szokásos gyógyászatilag elfogadható hordozó és/vagy vivőanyagokkal összekeverjük és gyógyszerkészítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1977. december 2.)

4. Eljárás depresszió kezelésére alkalmas gyógyászati készítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy a 2. igénypont szerint előállított 0,5—70 súly% (I) általános képletű vegyületet, vagy gyógyászatilag elfogadható sóját — ahol R , R^1 , m , n , n' jelentése a fenti — mint hatóanyagot egy gyógyászatilag elfogadható hordozóval

és/vagy vivőanyaggal összekeverjük és gyógyszerkészítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1977. december 2.)

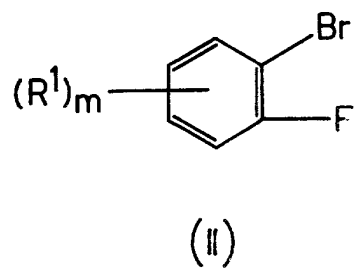
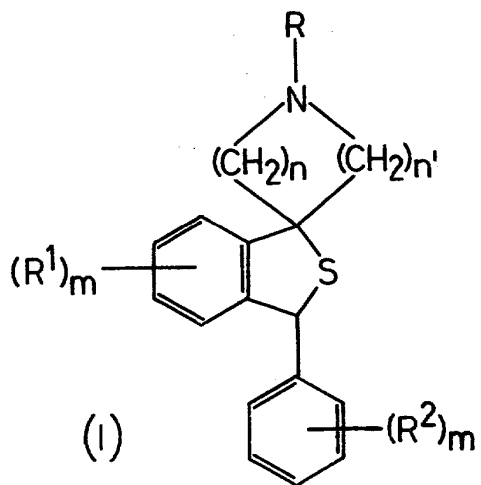
5. Eljárás trankvilláns hatású gyógyászati készítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely a 2. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet, vagy gyógyászatilag elfogadható sóját — ahol R , R^1 , m , n , n' jelentése a fenti — 0,5—70 súly% mennyiségben gyógyászatilag elfogadható hordozókkal és/vagy vivőanyagokkal összekeverjük és gyógyszerkészítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1977. december 2.)

6. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet — ahol R , R^1 , m , n , n' jelentése a fenti — vagy gyógyászatilag elfogadható sóját, mint hatóanyagot a szokásos gyógyászatilag elfogadható hordozó és/vagy vivőanyagokkal összekeverjük és gyógyszerkészítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1978. október 5.)

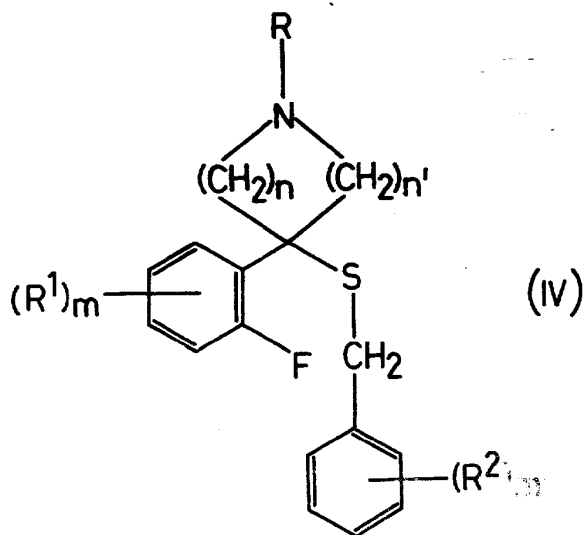
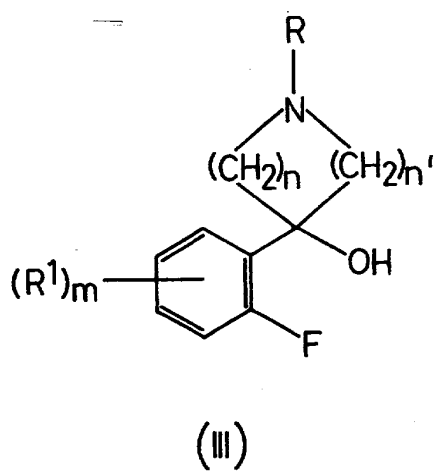
7. Eljárás depresszió kezelésére alkalmas gyógyászati készítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy az 1. igénypont szerint előállított 0,5—70 súly% (I) általános képletű vegyületet, vagy gyógyászatilag elfogadható sóját — ahol R , R^1 , m , n , n' jelentése a fenti — mint hatóanyagot egy gyógyászatilag elfogadható hordozóval és/vagy vivőanyaggal összekeverünk és gyógyszerkészítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1978. október 5.)

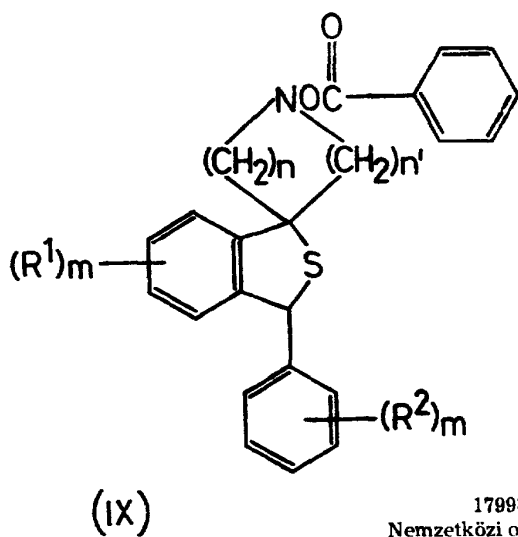
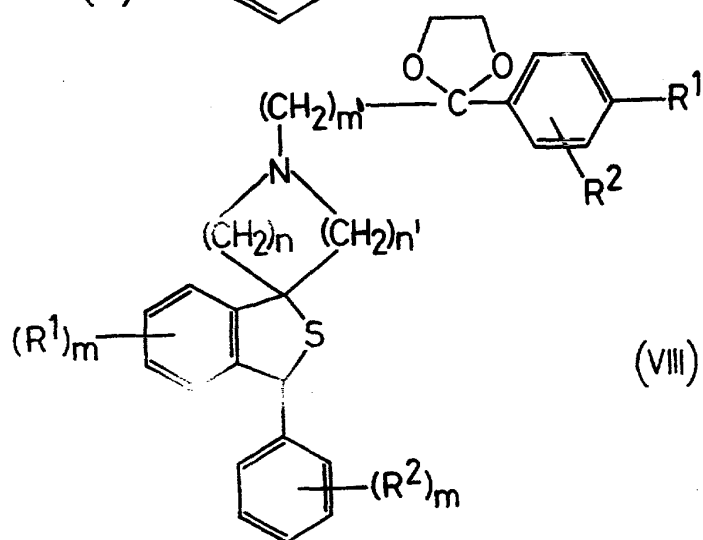
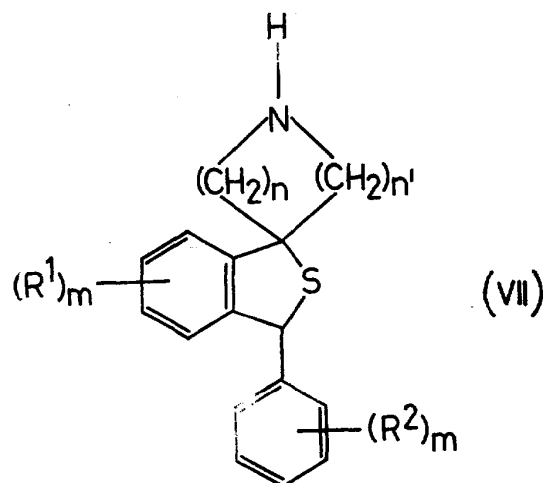
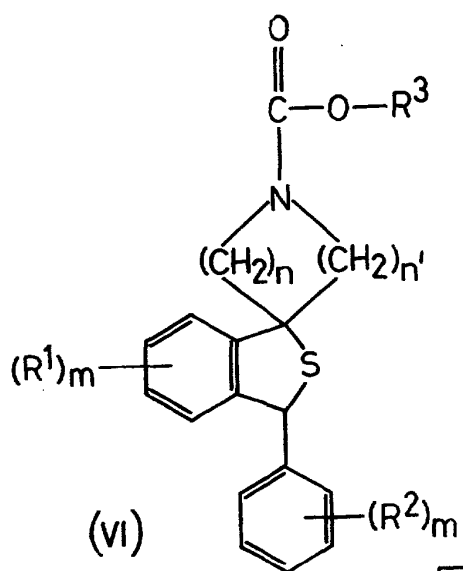
8. Eljárás trankvilláns hatású gyógyászati készítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet, vagy gyógyászatilag elfogadható sóját — ahol R , R^1 , m , n , n' jelentése a fenti — 0,5—70 súly% mennyiségben gyógyászatilag elfogadható hordozókkal és/vagy vivőanyagokkal összekeverjük és gyógyszerkészítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1978. október 5.)

4 lap képletekkel

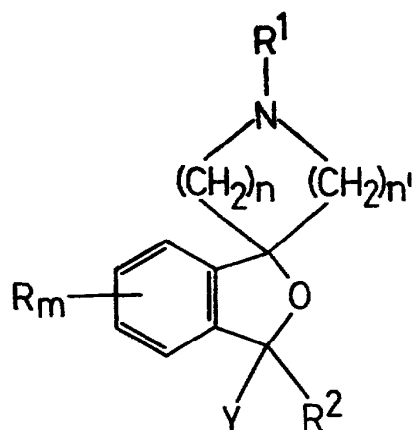


179984
Nemzetközi osztályozás:
C 07 D 495/10

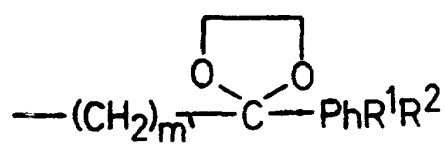




179984
Nemzetközi osztályozás:
C 07 D 495/10

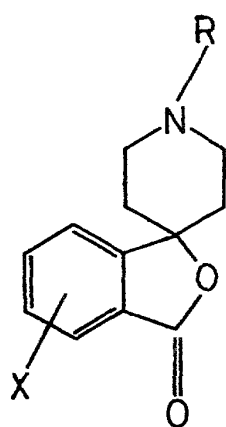


(XI)

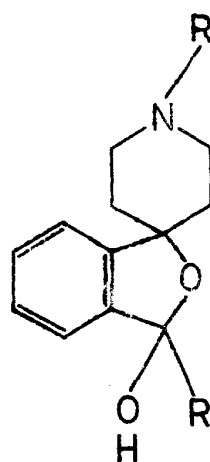


(XII)

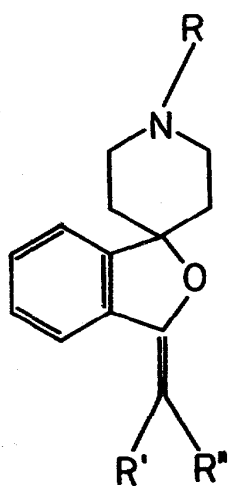
179984
Nemzetközi osztályozás:
C 07 D 495/10



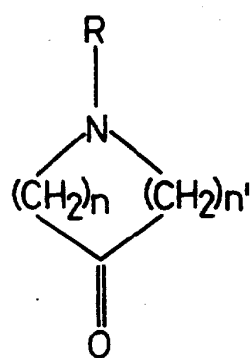
(XIII)



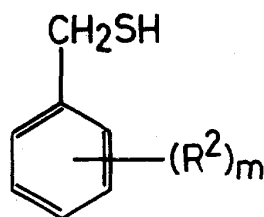
(XIV)



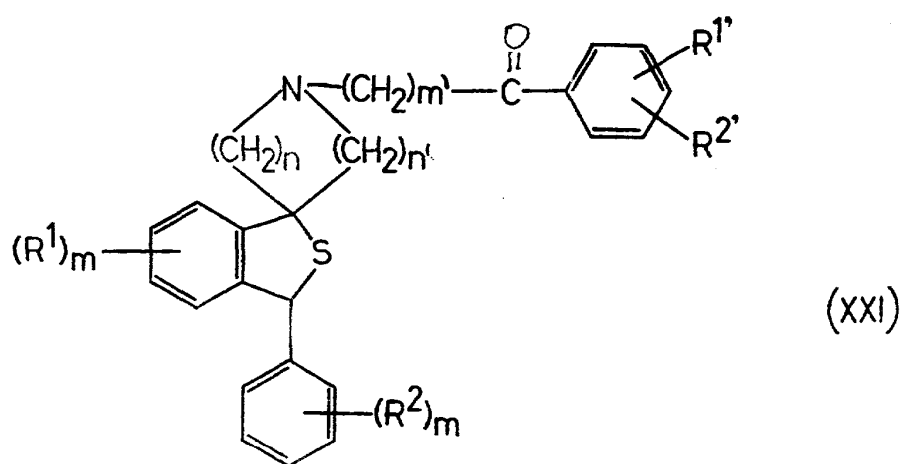
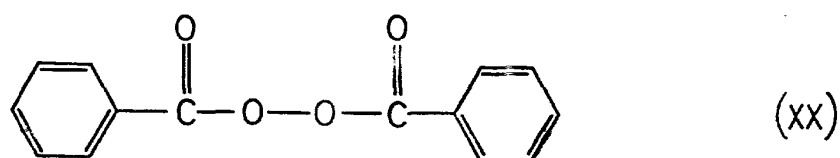
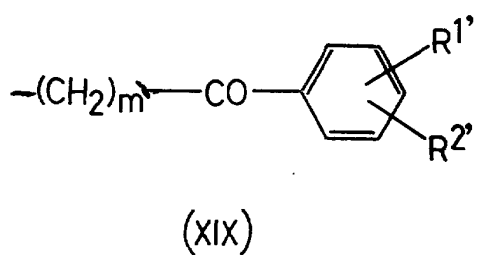
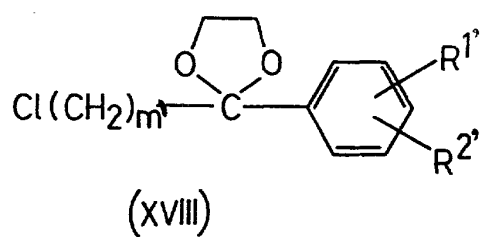
(XV)



(XVI)



(XVII)



179984
Nemzetközi osztályozás:
C 07 D 495/10

1. reakcióvázlat

