

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 99253A

(51) C07D487/08

A61K 31/44

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 99253

(22) Заявено на 09.12.1994

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 3507 3506 (32) 09.12.1993 (33) HU
06.10.1994 HU

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 9 | 29.09.1995

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

EGIS GYOGYSZERGYAR RT. . . , H-1106
BUDAPEST , KERESZTURI UT.30-38 (HU) ;

(72) Изобретател(и):

SZANTAY , Csaba . , H-1113 Budapest (HU) ;
BALOGH , ZSUZSANNA . , BUDAPEST (HU) ;
MOLDVAI , ISTVAN . , BUDAPEST (HU) ;
TEMESVARI , ESZTER . , BUDAPEST (HU) ;
MANDI , ATTILA . , BUDAPEST (HU) ;
BLASKO , GABOR . , BUDAPEST (HU) ;
SIMIG , Gyula . , H-1126 Budapest (HU) ; LAX ,
GYOERGYI . , BUDAPEST (HU) ; DRABANT ,
SANDOR . , BUDAPEST (HU) ; CSOERGO ,
MARGIT . , BUDAPEST (HU) ; SOMOGYI ,
MARIA . , BUDAPEST (HU) ; LADY , Blanka . ,
H-1138 Budapest (HU) ; FEKETE , MARTON . ,
BUDAPEST (HU) ; SZEMEREDI , KATALIN . ,
BUDAPEST (HU) ; GYERTYAN , ISTVAN . ,
BUDAPEST (HU) ; GIGLER , GABOR . ,
BUDAPEST (HU) ; SZALLASI , TAMAS . ,
BUDAPEST (HU) ;

(74) Представител по индустриална
собственост:

Юлиян Иванов Върбанов , 1421 София ,
"Юлиан Върбанов и партньори" ООД

(86) № на PCT заявка:

(87) № и дата на PCT публикация:

(54) ЕПИ - ЕПИБАТИДИНОВИ ПРОИЗВОДНИ

(57) Изобретението се отнася до съединения с обща формула в която R означава нисш алкил, нисш алкенил, нисш алкинил, нисш циклоалкил, арил, хетероарил, арил-нисш алкил или хетероарил-нисш алкил, като п осочените групи могат да бъдат, по желание, субституирани с един или повече нисш алкил, нисш алкенил, нисш алкинил, нисш циклоалкил, арил, хетероарил, арил-нисш алкил, хетероарил-нисш алкил, хидрокси, нисш алкокси, фенокси, халоген, халогено-нисш алкил, аминок-, моно- или дисубституиран аминок-, амидо- и/или сулфонамиден субституент(и); и R' означава водород, нисш алкил, нисш алкенил, нисш алкинил, нисш циклоалкил, нисш циклоалкенил, нисш циклоалкинил, арил-нисш алкил, арил, хетероарил,

BG 99253A

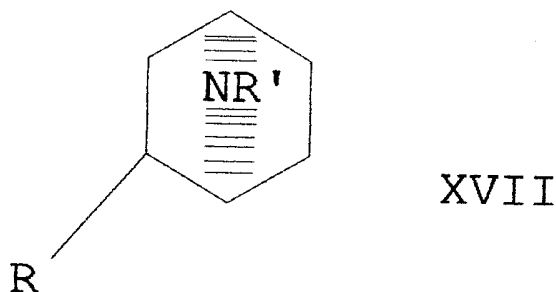
халогено-нисш алкил, хидрокси-нисш алкил или ацил; и техните фармацевтично приемливи, присъединителни с кисели ни соли, имащи много силен обезболяващ ефект. Съединенията с посочената формула са нови при условие, че R е различно от 6-хлоро-3-пиридил, когато R' е водород.

25 претенции , 0

ЕПИ-ЕПИБАТИДИНОВИ ПРОИЗВОДНИ

Това изобретение се отнася до епи-епибатидинови производни, метод за тяхното получаване и фармацевтични състави, които ги съдържат.

По-специално, настоящето изобретение се отнася до съединения с обща формула XVII

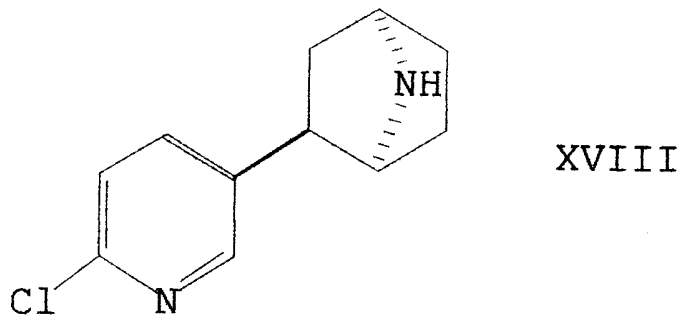


където

- R означава нисш алкил, нисш алкенил, нисш алкинил, нисш циклоалкил, арил, хетероарил, арил-нисш алкил или хетероарил-нисш алкил, като споменатите групи могат да бъдат, по желание, субституирани с един или повече нисш алкил, нисш алкенил, нисш алкинил, нисш циклоалкил, арил, хетероарил, арил-нисш алкил, хетероарил-нисш алкил, хидрокси, нисш алкокси, фенокси, халоген, халогено-нисш алкил, amino-, моно- или дисубституиран amino-, амидо и/или сулфонамиден субституент(и); и
- R' представлява водород, нисш алкил, нисш алкенил, нисш алкинил, нисш циклоалкил, нисш циклоалкенил, нисш циклоалкинил, арил-нисш алкил, арил, хетероарил, халогено-нисш алкил, хидрокси-нисш алкил или ацил;

и техните фармацевтично приемливи, присъединителни с киселина соли, метод за получаването на тези съединения и фармацевтични състави, които ги съдържат.

Всички съединения с обща формула XVII са нови, освен производното в които R означава 6-хлоро-3-пиридил, а R' е водород. Това известно съединение е епи-еписбатидин с формула XVIII

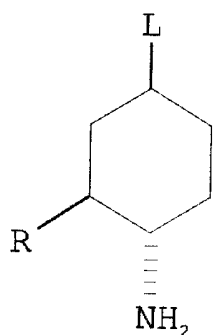


[D.F. Huang, I. Y. Shen: Tetrahedron Letters 34, 4477-4480 (1993)]. В нивото на техниката не се споменава за какъвто и да било фармацевтичен ефект на епи-еписбатидина.

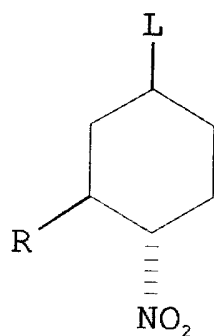
Настоящото изобретение обхваща следните аспекти:

- нови съединения с обща формула XVII и техните фармацевтично приемливи, присъединителни с киселина соли;
- метод за получаването на съединения с обща формула XVII и техните фармацевтично приемливи, присъединителни с киселина соли;
- фармацевтични състави, включващи като активен компонент съединение с обща формула XVII или тяхната фармацевтично приемлива, присъединителна с киселина сол и метод за получаване на такива фармацевтични състави;

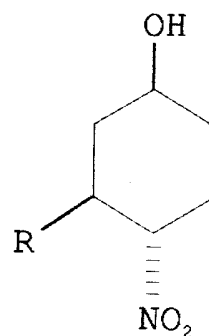
- използване на съединения с обща формула XVII или техните фармацевтично приемливи, присъединителни с киселина соли за обезболяващо лечение на бозайници, по-специално хора;
- използване на съединения с обща формула XVII и техните фармацевтично приемливи, присъединителни с киселина соли за приготвяне на фармацевтични състави, притежаващи обезболяващ ефект;
- междинни съединения с обща формула I-V, използвани за получаването на съединения с обща формула XVII.



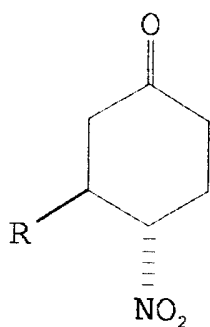
(I)



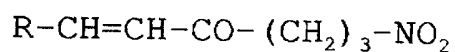
(II)



(III)



(IV)



(V)

Терминът "нисш" означава групи, съдържащи 1-4 въглеродни атома. Терминът "нисш алкил" се отнася до алкилови групи с права или разклонена верига, притежаващи 1-4 въглеродни атома (като метилова, етилова, п-пропилова, изопропилова, за предпочитане метилова). Терминът "нисш алкенил" се отнася до ненаситени, алифатни въглеводородни групи с права или разклонена верига, притежаващи най-малко една двойна връзка и съдържащи 2-4 въглеродни атома (като винилова, алилова и др.). Терминът "нисш алкинил" се отнася до ненаситени алифатни въглеводородни групи с права или разклонена верига, притежаващи една тройна връзка и съдържащи 2-4 въглеродни атома (като пропаргилова). Терминът "нисш циклоалкил" означава циклични, наситени, въглеводородни групи, притежаващи 3-5 въглеродни атома (като циклобутилова, циклобутилова, циклохексилова). Терминът "циклоалкенил" означава циклични, въглеводородни групи, притежаващи двойна връзка и съдържащи 3-7 въглеродни атома (като циклохексенилова). Терминът "циклоалкинил" означава циклични, въглеводородни групи притежаващи тройна връзка и съдържащи 3-7 въглеродни атома (като циклохексенилова). Терминът "арил" означава по желание субституирани, фенилова и нафтилова групи. Терминът "арил-нисш алкил" означава групи в които ариловата и алкиловата част са дефинирани по-горе (като бензилова, β -фенилетилова). Терминът "хетероарил" означава моно- или бициклични хетероарилни групи, съдържащи един или повече кислородни, серни и/или азотни атом(и) (като пиридилова, пиримидилова, пиразинилова, пиридазинилова, имидазолилова, тиазолилова, тиенилова, фурилова,

хинонилова, изохинолинова и др.). Терминът "нисш алкокси" означава алкокси групи с права или разклонена верига, притежаващи 1-4 въглеродни атома (като метокси, етокси, пропокси, изопропокси, за предпочитане метокси). Хетероарилната и нисшата алкилова част на "хетеронисшите алкилови" групи са дефинирани по-горе. "Хидрокси-нисшите алкилови" групи могат да бъдат с права или разклонена верига (като хидроксиметилова или 2-хидроксиетилова). Терминът "халоген" обхваща флуорни, хлорни, бромни и йодни атоми. "Халоген-нисшите алкилови" групи могат да бъдат с права или разклонена верига (напр. хлоро-метилова, 2-хлоретилова, 3-йодопропилова и др.). Аминовата група може по-желание да бъде субституирана с една или повече еднакви или различни алкилова, алкенилова и/или алкинилова група(и) (например метиламинова, етиламинова, диметиламинова, диизопропиламинова и др.).

"Ациловата" група може да бъде получена от алифатна, ароматна или хетероциклична, карбоксилна киселина (като оцетна, пропионилова, бутирилова, бензоилова, пиридилкарбонилова и др.).

Предпочитана група съединения с обща формула XVII са тези в които R е по-желание халоген или нисша алкокси-субституирана фенолова или пиридилова група, а R' означава водород или нисш алканол.

По-специално предпочитана група съединения с обща формула XVII са тези в които R означава 6-хлоро-3-пиридил, 4-флуоро-фенил, 4-хлоро-фенил, 6-метокси-3-пиридил, пиридил, 1,3-дихлоро-фенил, 1,3-диметокси-фенил или 6-етокси-пиридил и R' представлява водород или ацетил.

Съединенията с обща формула XVII са много силни аналгетици и тяхната ефективност е по-добра от тази на морфина. Епи-ешибатидина с формула XVIII проявява особено висока активност.

Фармацевтично приемливите, присъединителни с киселина соли на съединенията с обща формула XVII могат да бъдат получени с неорганични киселини (като водородни халогениди, такива като солна киселина или бромоводородна киселина; или сярна киселина, фосфорна киселина или перхалогенни киселини, такива като перхлорна киселина и др.), или органични карбоксилни киселини (като мравчена киселина, оцетна киселина, пропионова киселина, глицолова киселина, малеинова киселина, хидрокси-малеинова киселина, аскорбинова киселина, лимонена киселина, малеинова киселина, оксалова киселина, салицилова киселина, млечна киселина, канелена киселина, бензоена киселина, фенол оцетна киселина, р-амино-бензоена киселина, р-хидрокси-бензоена киселина, р-амино-салицилова киселина и др.) или алкил сулфонове киселини (като метансулфонова киселина, етансулфонова киселина, циклоалифатни сулфонове киселини (като циклохексилсулфонова киселина) или арилсулфонове киселини (като р-толуен сулфонова киселина, р-бromo-фенилсулфонова киселина, нафтилсулфонова киселина, сулфанилова киселина) или аминокиселини (аспарагинова киселина, N-ацетил-аспарагинова киселина, N-ацетил-глутаминова киселина).

Съединенията с обща формула XVII са с конфигурационен ред и могат да бъдат рацемати или оптично активни изомери. Настоящото изобретение обхваща рацематите и оптично активните форми на

съединенията с обща формула XVII, получаването на тези съединения и фармацевтичните състави, които ги съдържат.

Според един аспект на настоящето изобретение, съединенията с обща формула XVII (където R и R' са описани по-горе, при условие, че R е различно от 6-хлоро-3-пиридил) са нови, ако R' е водород, както и техните фармацевтично приемливи, присъединителни с киселина соли.

Според друг аспект от настоящето изобретение е осигурен метод за получаване на всички съединения с обща формула XVII и техните фармацевтично приемливи, присъединителни с киселина, соли, който включва:

- а) циклизиране на рацемично или оптично активно съединение с обща формула I (където L е отцепваща се група, а R е както е дефинирано по-горе) или
- в) редуциране на рацемично или оптично активно съединение с обща формула II (където L и R са дефинирани по-горе) и циклизиране на така полученото съединение с обща формула I

и, ако е необходимо, алкилиране или ацилиране на съединение с обща формула XVII, където R' е водород; и, ако е необходимо, превръщане на съединение с обща формула XVII в съответната фармацевтично приемлива, присъединителна с киселина, сол или отделяне на съединение с обща формула XVII от неговата сол; и, ако е необходимо, разцепване на рацемично съединение с обща формула XVII до оптично активните изомери.

Съгласно процес а), съединение с обща формула I се подлага на циклизиране. L означава отцепваща се група, за предпочитане нисша алкил-сулфонилокси или

арилсулфонилокси група, по-специално метансулфонилокси, р-толуенсулфонилокси или р-бромо-фенилсулфонилокси група. Предпочита се за изходен материал да се използват съединения с обща формула I, където L означава метансулфонилокси. Циклизирането се провежда при повишена температура, за предпочитане при температурата на кипене на реакционната смес. Реакцията се провежда, за предпочитане, в среда на безводен апротонен разтворител. За тази цел, за предпочитане, могат да бъдат използвани халогенирани въглеводороди (като метиленов хлорид, хлороформ, хлорбензен и др.) или ароматни въглеводороди (като бензен, толуен или ксилен). Реакцията може да бъде осъществена в инертна атмосфера (като аргон). Така полученото съединение с обща формула XVII може да бъде изолирано от реакционната смес по познат начин, например, чрез охлаждане на реакционната смес до стайна температура, разклащане на сместа с воден разтвор на алкален хидроксид, разделяне на слоевете, екстрахиране на водната фаза с подходящ органичен разтворител (като дихлорметан), промиване, сушене и изпаряване на събраните органични екстракти. Така полученото съединение с обща формула XVII може да бъде пречистено, чрез кристализация или колонна хроматография, ако е необходимо. Изходните материали с обща формула I могат да бъдат получени, чрез редукция на съединение с обща формула II. Реакцията може да бъде осъществена, чрез каталитична хидрогенизация или чрез използване на химически агент за редукция.

Каталитичната хидрогенизация, за предпочитане, може да се осъществи в присъствието на паладиев катализатор

(като паладий или активиран гървен въглен). Каталитичната хидрогенизация може да се осъществи в полярен разтворител (за предпочитане нисши алканоли, като метанол), в присъствието на киселина, при температура между 0°C и 30°C , при атмосферно налягане или при леко повишено налягане. За предпочитане е да се работи при стайна температура и при атмосферно налягане. Така полученото съединение с обща формула I, може да бъде изолирано, посредством отделяне на катализатора, чрез филтриране, изпаряване на филтрата, разтваряне на утайката в разреден алкален разтвор, екстрахиране с разтворител, неподатлив на смесване с вода, (като хлориран въглеводород, ароматен въглеводород, етер, етилов ацетат, за предпочитане дихлорметан), промиване, изсушаване и изпаряване на органичния слой. Утайката може да бъде пречистена, чрез кристализация или колонна хроматография, ако е необходимо.

Могат да бъдат споменати следните химически, редуциращи методи:

Редукция на Вешатр или редукция в ледена оцетна киселина с цинк или редукция в солна киселина с цинк, желязо или калай или използване на калаен(II)хлорид. Последната спомената редукция може да бъде осъществена в полярен органичен разтворител (като нисши алканоли или тетрахидрофуран). Химическа редукция може също да бъде проведена в неутрална среда.

Използването на калаен(II)хлорид се е наложило като най-предпочитано. Тази редукция може, за предпочитане, да се осъществи в полярен разтворител, за предпочитане в етанолова среда. Редукцията с калаен(II)хлорид може да

бъде осъществена при повишена температура, за предпочитане при температурата на кипене на реакционната смес. Съединението с обща формула I може да бъде изолирано, чрез охлаждане на реакционната смес, прибавяне към разтвора, при стайна температура, на разтворител, неподатлив на смесване с вода (като хлориран въглеродород, за предпочитане хлороформ) и довеждане на разтвора до леко алкален. Утаения продукт се отделя, чрез филтриране, промива се с неподатлив на смесване с вода разтворител, а събраните органични слоеве се промиват, изсушават се и се изпаряват. Така полученото съединение с обща формула II може да бъде пречистено, чрез кристализация или колонна хроматография, ако е необходимо.

Така полученото съединение с обща формула XVII, където R' е водород, може да бъде алкилирано или ацилирано. Ацилирането може да се осъществи с помощта на органични карбоксилни киселини или сулфонови киселини, съдържащи ациловата група, която трябва да бъде въведена, или с помощта на техни функционални производни (като кисели халогениди, кисели анхидриди, естери и др.). Като кисел халогенид, за предпочитане, могат да бъдат използвани кисели хлориди.

Ацилирането с карбоксилна киселина или сулфонова киселина, за предпочитане, може да бъде осъществено в апротонен диполярен разтворител (като диметилформамид, диметилсулфоксид, ацетонитрил и др.) в присъствието на кондензиращ агент. За тази цел, за предпочитане, се използват кондензиращи агенти от карбодуимиден тип (напр. дициклохексилкарбодуимид, карбокси-дуимидазол).

Ацилирането може, за предпочитане, да бъде осъществено при температура между 0°C и 40°C .

Ацилирането с кисел анхидрид може да бъде осъществено в подходящ органичен разтворител, за предпочитане в аполярен апротонен разтворител (като халогенирани алифатни въглеводороди или ароматни въглеводороди, такива като бензен, хлороформ, дихлорометан и др.). Реакционната температура може да варира в широки граници, но е за предпочитане да се работи при стайна температура. Реакцията се осъществява в присъствието на кисел, свързващ агент. За тази цел могат да бъдат използвани неорганични основи (напр. алкални карбонати, такива като натриев карбонат) или органични основи (като пиридин). Определени органични основи (като пиридин) могат да играят ролята както на разтворител, така и на кисел свързващ агент.

Ацилирането с кисел халогенид може да бъде осъществено в инертен органичен разтворител. Като реакционна среда могат да бъдат използвани алифатни естери (като диетилов етер), циклични етери (като тетрахидрофуран), по желание халогенирани алифатни въглеводороди (като хлороформ) или ароматни въглеводороди (като бензен).

Реакционната температура може да варира в широки граници, но е за предпочитане да се работи при температура на околната среда. Реакцията може да се осъществи, за предпочитане, в присъствието на кисел свързващ агент. За тази цел, за предпочитане, могат да бъдат използвани неорганични основи (като алкални карбонати, такива като натриев карбонат), терциерни

органични основи (напр. триетиламин, N-метилморфолин, пиридин). Някои органични основи (като пиридин) могат да играят ролята едновременно на разтворител и на кисел свързващ агент.

Съединения с обща формула XVII, където R' е водород могат да бъдат алкилирани по известни, сами по себе си, методи. Като алкилиращ агент може да бъде използван например диметилов сулфат, метилов йодид, етилов йодид и др. Споменатата алкилираща реакция може да бъде осъществена, за предпочитане, в присъствието на подходяща основа (като алкални хидроксиди, карбонати или бикарбонати).

Съединенията с обща формула XVII могат да бъдат превърнати в техните фармацевтично приемливи, присъединителни с киселина, соли. Получаването на солта може да бъде осъществено по известен начин, в присъствието на инертен органичен разтворител (като нисши алифатни алканоли, ацетон, етилов ацетат, етер, ацетонитрил, диоксан или тетрахидрофуран или смес от такива разтворители). Процесът може да бъде продължен с разтваряне на съединение с обща формула XVII в един от горните разтворители и подкисляване на разтвора, чрез прибавяне на съответната киселина или неин разтвор, образуван с един от горните разтворители. Утаената сол, получена след прибавяне на киселина, може да бъде изолирана по известни методи (напр. филтриране).

Рацемично съединение с обща формула XVII може да бъде подложено, ако е необходимо, на разделяне и така може да бъде разделено на оптично активните изомери. Разделянето може да бъде осъществено по известни, сами

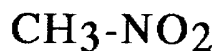
по себе се, методи. Процесът може да бъде продължен, чрез взаимодействие на рацемичното съединение с обща формула XVII с оптично активна киселина (като оптично активна тартаратова киселина, ди-о,о'-о-толуил-тартаратова киселина или дибензоилова тартаратова киселина), разделяне на така получените диастереомерни соли (напр. чрез фракционна кристализация) и отделяне на оптично активното съединение с обща формула XVII от неговата сол.

Оптично активните съединения с обща формула XVII могат, също така, да бъдат получени, чрез подлагане на междинен продукт с определен конфигурационен ред на разделяне и осъществяване на следващите етапи от синтеза, които довеждат до желания краен продукт с обща формула XVII, заедно с така полученото оптично активно междинно съединение.

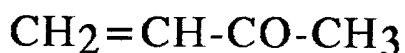
Процесът може да бъде продължен, за предпочитане, чрез разделяне на рацемичен нитроалкохол с обща формула III и използване на така полученото оптично активно съединение с обща формула III за следващите етапи на синтез. Рацемичното съединение с обща формула III може, за предпочитане, да бъде разделено на оптично активни изомери, чрез ацилиране с оптично активен ментилов хлороформиат, отделяне на така получените диастереомерни соли, чрез кристализация и отделяне на ментиловата група, за да се получи желаното оптично активно съединение с обща формула III.

Исходните материали с обща формула III могат да бъдат получени, както следва:

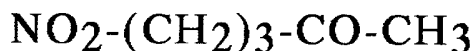
Конкретното предимство на следващия синтез е, че се използват, като изходни материали, търговско лесно достъпния нитрометан с формула XII



и метил винилов кетон с формула XI

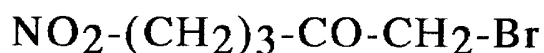


Тези съединения взаимодействат, за да се получи 1-нитро-пентан-4-он с формула X



Реакцията може да бъде осъществена, както е описано от D.E. Bergbreiter и J.J. Lalonde [J.Org. Chem. 52, 1601-1603 (1987)].

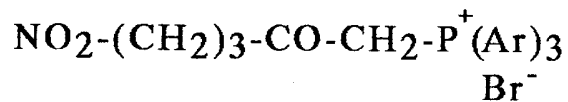
В следващият етап от синтеза съединението с формула X се бромира. Реакцията, за предпочитане, се осъществява с елементарен бром в нисш алкохол (за предпочитане метанол). Бромирането се осъществява при температура на околната среда, като се вземат мерки реакционната температура да не бъде по-висока от 40°C. Получената, в хода на реакцията, етерна връзка от ацетален тип се хидролизира. 1-бром-5-нитро-пентан-2-он с формула IX



може да бъде изолиран, чрез екстрахиране на водния разтвор с разтворител, неподатлив на смесване с вода (като хлорирани въглеродороди, ароматни въглеродороди, етилов ацетат или, за предпочитане, етер). Екстрактът, първоначално, се промива, в отсъствие на киселина, с алкален разтвор и след това се неутрализира с вода, изсушава се и се изпарява. Съединението с формула IX може

да бъде пречистено, чрез колонна хроматография, ако е необходимо.

Съединението с формула IX реагира с триарилов фосфин, за да се получи фосфониева сол с обща формула VIII

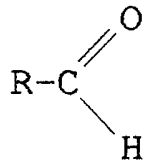


където Ar означава арилова група, за предпочитане фенолова. Реакцията, за предпочитане, може да се проведе като се използва трифенилфосфин. Реакцията се осъществява, за предпочитане в аполярен апротонен разтворител (за предпочитане ароматен въглеродород, поспециално бензен). Процесът може да продължи, за предпочитане, чрез прибавяне към разтвора на бромното съединение с формула IX и на аполярен апротонен разтворител или разтвор на трифенил фосфин, получен със същия разтворител. Реакцията може да бъде осъществена при 10-30°C, за предпочитане при стайна температура. След престояване маслообразният продукт постепенно кристализира. Кристалното съединение с формула VIII може да бъде изолирано, чрез филтриране и пречистено, чрез промиване. След това, фосфониевата сол с обща формула VIII се превръща във фосфоран с обща формула VII. Ar е арилова група, за предпочитане фенолова.

Фосфониевата сол с обща формула VIII се разтваря в апротонен, аполярен разтворител, неподатлив на смесване с вода (като халогениран алифатен въглеродород, такъв като дихлорометан) и се смесва с разреден разтвор на алкален хидроксид (напр. натриев или калиев хидроксид), при температура на околната среда, при разбъркване. Слоевете

се разделят, органичната фаза се промива, изсушава се и се изпарява.

Така полученият фосфоран с обща формула VII
взаимодейства с алдехид с обща формула VI



При получаването на епи-еписбатидин с формула XVIII 6-хлоро-пиридин-3-алдехид (6-хлоро-никотинов алдехид) се използва като алдехид с обща формула VI. Реакцията може да бъде осъществена в безводен апротонен разтворител (за предпочитане халогениран алифатен въглеводород, като дихлорметан). Реакцията може да бъде осъществена при повишена температура, за предпочитане при температурата на кипене на реакционната смес. За предпочитане, процесът може да продължи, чрез прибавяне към разтвор на фосфоран с обща формула VII в безводен, апротонен разтворител на разтвор на алдехида с обща формула VI получен със същия разтворител. За предпочитане, реакционната смес се обработва, чрез охлаждане, промиване, сушене и изпаряване. Олефинът с обща формула V може да бъде пречистен, чрез кристализация или колонна хроматография.

6-хлоро-никотиновия алдехид с обща формула VI, използван при синтеза на епи-еписбатидина, може да бъде получен от търговски лесно достъпната 6-хлоро-никотинова киселина, посредством посредством метод описан в нивото на техниката [F. E. Ziegler, J. G. Sweeny: Tetrahedron Letters 1097-1110 (1969)]. Така полученият олефин с обща формула V

се подлага на циклизиране. Затварянето на пръстена може да бъде осъществено в безводен апротонен органичен разтворител. Като реакционна среда, за предпочитане, могат да бъдат използвани циклични етери (като тетрахидрофуран). Реакцията може, за предпочитане, да се осъществи в присъствието на основа, за предпочитане калиев флуорид, приложен заедно с алуминиев оксид, като носител [D.E. Bergbreiter, J. J. Lalonde: *J. Org. Chem.* 52, 1601-1603 (1987)]. Циклизирането може да бъде осъществено при температура на околната среда. Така полученото съединение с обща формула IV може да бъде пречистено, чрез кристализация или колонна хроматография, ако е необходимо.

Така полученият нитрокетон с обща формула IV се редуцира до съединение с обща формула III. Редукцията може да бъде осъществена с помощта на комплексен метален хидрид, за предпочитане натриев борохидрид или L-селектрид. Процесът може, за предпочитане, да продължи, чрез използване на натриев борохидрид. Редукцията с натриев борохидрид може, за предпочитане, да бъде осъществена в нисш алканол (за предпочитане етанол), при охлаждане, за предпочитане при температура около 0°C. След завършване на редукцията, излишъкът от редуциращ агент се разлага посредством прибавяне на разтворител, съдържащ оксо група (като ацетон), след което разтворителят се отделя и хидрокси съединението с обща формула III може, за предпочитане, да бъде изолирано, както следва: утайката, след изпаряване, се разтваря в разтворител, неподатлив на смесване с вода (като халогенирани въглеводороди, ароматни въглеводороди, етер,

етилов ацетат, за предпочитане хлороформ), промива се, изсушава се и органичната фаза се изпарява. Така полученото съединение с обща формула III може да бъде пречистено, чрез кристализация или хроматографиране, ако е необходимо.

В следващия етап, в нитроалкохол с обща формула III, се вкарва L отцепваща се група, за да се получи съединение с обща формула II. Реакцията може, за предпочитане, да се осъществи, чрез взаимодействие на съединението с обща формула III със съответния сулфонилов халогенид, за предпочитане метансулфонилов хлорид. За предпочитане, използвания ацилиращ агент е в излишък. Реакцията може да бъде осъществена в аполярен, апротонен разтворител (като халогенирани въглеводороди, такива като дихлорметан или хлороформ), в присъствието на основа (като пиридин). По-нататък, реакцията, за предпочитане, се осъществява в смес от дихлорметан и пиридин. Реакцията може да бъде проведена, за предпочитане при температура на околната среда. Съединението с обща формула II може да бъде изолирано, за предпочитане, както следва: реакционната смес се изпарява, утайката се разтваря в органичен разтворител, неподатлив на смесване с вода (като халогенирани въглеводороди, ароматни въглеводороди, етер, етилов ацетат, за предпочитане хлороформ), органичният разтвор се екстрахира с неорганична основа (като аалкален карбонат), водният слой се екстрахира със същия органичен разтворител, неподатлив на смесване с вода, споменат по-горе, органичните слоеве се обединяват, изсушават се и се изпаряват. Така полученото съединение с обща формула

може да бъде пречистено, чрез кристализация или колонна хроматография, ако е необходимо.

Съгласно друг аспект на настоящето изобретение са осигурени нови междинни съединения с общи формула I, II, III, IV и V. Изненадващо беше установено, че съединенията с обща формула XVII проявяват силна аналгетична активност. Нашите резултати показват, че обезболяването се дължи на съединенията с обща формула XVII, а не на подтискане на рецепторите с опиати.

Активността на съединенията с обща формула XVII е показана, чрез следните тестове:

Токсичността на съединенията с обща формула XVII е много ниска. Т.е. епи-еписбатидина с формула XVIII не унищожава мишки на които се прилага подкожна доза от 5 мг/кг, в продължение на 24 часа.

Тест с гореща плоча при мишки

Метод

Използва се модифициран метод на Eddy и гр. (1953), Eddy, N. B., Leimback D.: Synthetic analgesics II. Dithienylbutenyl and dithienylbutylamines. J. Pharmacol. Exp. Ther. 107, 385-393 (1953). Мъжки мишки NMRI (20-25гр телесно тегло) се пускат върху гореща плоча ($56.0 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$) и се измерва латентното време, което завършва при започване близане на предните лапи. Съединенията се прилагат подкожно и 15, 30, 45 и 60 минути по-късно отново се измерва реакционното време. Животивните се считат позитивни, ако те показват най-малко 2-2.5 пъти удължаване на реакционното време, спрямо контролите. Резултатите са обобщени в таблица 1.

Таблица 1

Тествано съединение	ED ₅₀
Пример No.	мг/кг s.c.
9	0,7
36	~10
29	3,1
15	2,1
22	6,3
45	1,8
51	2,9
52	3,5
Морфин HCl	2,7
Кодеин HCl	9,4

Съгласно нашите резултати, молекулите са по-потентни от кодеина, а тяхната аналгетична активност е като тази на морфина. Аналгетичната потентност на епи-апибатидина (пример 9) е 4 пъти по-голяма от тази на морфина от този модел.

Гърчов тест при мишки, при прилагане на оцетна киселина

Метод

Групи от 12 мишки, тежащи 20 до 25 гр се третират с 0.75% (обемни/обемни) оцетна киселина при обем 20 мл/кг, приложена интраперитонеално, съгласно методът на Koster, R., Anderson, M., de Beer, E. J.: Acetic acid for analgesic screening, Fed. Proc. 18, 412 (1959). Между 5-ата и 10-ата минута след прилагането на оцетна киселина се отчита общия брой типични "гърчови" реакции, който представлява подтискане, като процент спрямо контролите. Тестваните съединения се прилагат подкожно след подготвителен

период от 30 мин. Прави се статистическа оценка посредством t теста на Student и се определят ID₅₀ стойности, чрез графично изразяване на дозите спрямо процентния отклик, в сравнение с третиран с носител животни. 10 мг/кг s.c. Naloxone се прилагат 15 мин. преди третирането с лекарства. Резултатите са показани в таблица 2.

Таблица 2

ID₅₀, мг/кг s.c.

Тествано съединение	Без подготвителен период	Подготвителен период 10 мг/кг naloxone s.c.
Пример No.		
9	2,6	3,2
Морфин HCl	0,6	46,8
Кодеин HCl	9,9	45,4

При мишките подложени на 15 минутен подготвителен период с опиатен антагонист Naloxone (10 мг/кг s.c.) ID₅₀ стойностите на морфин и кодеин се увеличават с около 80 пъти и съответно 5 пъти. Все пак Naloxone не може да противодейства на тестваното съединение от пример No.9. Тези резултати показват, че обезболяването причинено от тези съединения не е вследствие на подтискане на рецепторите с опиати.

Съгласно друг аспект на настоящето изобретение са осигурени фармацевтични състави съдържащи, като активен компонент съединение с обща формула XVII или негова фармацевтично приемлива, присъединителна с киселина сол, в смес с подходящи инертни твърди или течни носители

и/или добавки. Фармацевтичните състави могат да бъдат получени по известни, сами по себе се, методи от фармацевтичната индустрия.

Фармацевтичните състави, съгласно настоящето изобретение могат да бъдат прилагани орално или парентерално. Оралните състави могат, за предпочитане, да бъдат таблетки, капсули, гражета, хапчета и др. Парентералните състави могат, за предпочитане, да бъдат инжекционни разтвори. Фармацевтичните състави от настоящето изобретение съдържат конвенционални фармацевтични носители и/или добавки. Оралните състави могат да съдържат, например калциев карбонат, магнезиев стеарат, талк, нишесте и други носители. Инжекционните разтвори могат да съдържат вода, като разтворител, но също така може да се използва изотоничен разтвор на натриев хлорид. Фармацевтичните състави могат, също така, да съдържат конвенционални добавки (напр. омокрящи, емулгиращи, суспендиращи, стабилизиращи агенти, соли за регулиране на осмотичното налягане, буфери и др.).

Дневната доза от съединенията с обща формула XVII може да варира в широки граници и винаги се определя от лекар, имайки предвид конкретните обстоятелства на дадено лечение, за всеки отделен случай. Дневната орална доза е обикновено между от около 0.5 мг до около 50 мг. Дневната парентерална доза е обикновено между около 0.1 мг и около 10 мг. Горните стойности се отнасят за телесно тегло от 70 кг.

Съединенията с обща формула XVII оказват, също така, значително въздействие върху централната нервна система.

Друг аспект на настоящето изобретение е използването на съединение с обща формула XVII или съответна фармацевтично приемлива, присъединителна с киселина сол за приготвяне на аналгетични фармацевтични състави.

Друг аспект на настоящето изобретение осигурява метод за обезболяващо лечение на животни, който се състои в прилагането, спрямо нуждаещ се от такова лечение индивид, на аналгетично активно количество от съединение с обща формула XVII или съответна фармацевтично приемлива, присъединителна с киселина, сол.

Други детайли от настоящето изобретение са изложени в примерите, без да се ограничава обхвата на защита от тези примери.

Пример 1

1-бромо-5-нитро-пентан-2-он

80 гр (0.61 мола) 1-нитро-пентан-4-он се разтварят в 250 мл безводен метанол, след което, при охлаждане с лед, бързо се прибавят 31.5 мл (0.61 мола) бром. Реакционната смес се разбърква 2 часа, при такава скорост, че вътрешната температура да не надвишава 40°C. Към реакционната смес се прибавят 250 мл вода, реакционната смес се разбърква цяла нощ при стайна температура. На следващата сутрин разтворът се екстрахира 3 пъти с по 300 мл етер, етерният разтвор се промива с 10%-ен разтвор на натриев карбонат, несъдържащ киселина, след което се

промива три пъти с по 200 мл вода и 200 мл наситен разтвор на натриев хлорид, изсушава се с калциев хлорид и се изпарява. Сухата утайка се подлага на хроматографиране в силикагелова колона и се елюира с смес от n-хексан и етилов ацетат в съотношение 3:1. Така се получават 70.4 гр от желаното съединение, под формата на бледо жълта течност, при добив 55%. $R_f=0.30$. IR(филм): 2950, 1720, 640 cm^{-1} .

Пример 2

(5-нитро-пентан-2-он)-трифенил-фосфониев бромид

10.25 гр (0.048 мола) бромно съединение, получено съгласно пример 1, се разтварят в 30 мл безводен бензен, след което се прибавят, на капки, разтвор от 14.09 гр (0.0537 мола) на трифенилов фосфин и 50 мл безводен бензен. Реакционната смес се разбърква при стайна температура за 48 часа, след което масловидната утайка става кристална. Утаената сол се филтрува и промива с n-хексан. Така се получават 20.5 гр от желаното съединение, добив 89%, т.т. 70-72°C.

Пример 3

(5-нитро-пентан-2-он)-трифенил-фосфоран

8.1 гр (0.0171 мола) фосфониева сол, получени съгласно пример 2, се разтварят в 160 мл дихлорметан и полученият разтвор се разбърква с 136 мл (0.0542 мола) 1%-ен разтвор на натриев хидроксид, в продължение на 30 минути. Двете фази се разделят, дихлорметановия слой се промива 3 пъти с по 100 мл вода и с 100 мл наситен разтвор на натриев хлорид, изсушава се с калциев хлорид и се изпарява. Сухата

утайка изцяло се превръща в прах с n-хексан. Така се получават 4.8 гр от желаното съединение, добив 72%, т.т. 94-97°C.

Пример 4

1-[3-(6-хлор-пиридил)]-3-оксо-6-нитро-хекс-1-ен

Към разтвор от 13.5 гр (0.0344 мола) на фосфоран, получен съгласно пример 3, и 70 мл безводен дихлорметан се прибавя разтвор от 3.1 гр (0.022 мола) на 6-хлоро-пиридин-3-алдехид в 70 мл безводен дихлорометан. Реакционната смес се загрява до кипене за 8 часа в аргонова атмосфера. Реакционната смес се охлажда, дихлорметановия разтвор се промива последователно три пъти с по 150 мл вода и с 150 мл наситен разтвор на натриев хлорид, изсушава се с калциев хлорид и се изпарява. Сухата утайка се подлага хроматографиране в колона със силициев двуокис и се елюира със смес от n-хексан и етилов ацетат, в съотношение 1:1. Така се получават 4.7 гр от желаното чисто съединение, добив 84%, т.т. 97-100°C.

$R_f=0.52$. IR(KBr): 1700, 1680, 1620, 1580, 1550, 1100 cm^{-1} .

Пример 5

(±)-1 α -нитро-2 β -[3-(6-хлоро-пиридил)]-циклохексан-4-он

1.6 гр (0.0063 мола) 1-[3-(6-хлоро-пиридил)]-3-оксо-6-нитро-хекса-1-ен се разтварят в 50 мл безводен тетраhydroфуран, след което се прибавят 4.0 гр (0.089 мола) калиев флуорид, утаен върху алуминиев оксид. Реакционната смес се разбърква при стайна температура цяла нощ. Твърдият продукт се филтрува, промива се с етилов ацетат. Събраните филтрати се изсушават с

калциев хлорид и се изпаряват. Утайката се пречиства, чрез хроматографиране в колона със силициев диоксид и се елюира със смес от n-хексан и етилов ацетат в съотношение 1:1. Така се получават 1.1 гр от желания чист продукт, добив 59%.

m.m. 118-121°C.

$R_f=0.38$. IR(KBr): 1710, 1585, 1550, 1100 cm^{-1} .

Пример 6

(+)-1 α -нитро-2 β -[3-(6-хлоро-пиридил)]-циклохексан-4 β -ол

2.8 гр (0.0110 мола) (+)-1 α -нитро-2 β -[3-(6-хлоро-пиридил)]-циклохексен-4-он се разтварят в 200 мл безводен етанол, след което, на малки порции, се прибавят 1.2 гр (0.0317 мола) натриев борохидрид, за период от около час и половина. Излишъкът от редуциращ агент се разпада, посредством внимателно прибавяне на ацетон, реакционната смес се изпарява под вакуум, твърдата утайка се разтваря в смес от 50 мл вода и 200 мл хлороформ, сместа се разклаща добре и слоевете се разделят. Водната фаза се екстрахира три пъти с по 200 мл хлороформ. Събраните органични слоеве се промиват двукратно с 200 мл вода и с 100 мл наситен разтвор на натриев хлорид, изсушават се с калциев хлорид и се изпаряват. Така се получава 1.9 гр от желаното съединение, добив 67%, m.m.: 149-153°C.

IR(филм): 3380, 1580, 1570, 1550, 1100, 1080 cm^{-1} .

$R_f=0.42$ (10:1 смес на хлороформ и метанол).

Пример 7

(±)-1α-нитро-2β-[3-(6-хлоро-пиридил)]-4β-метансулфонил-окси-циклохексан

1 гр (0.003896 мола) (±)-1α-нитро-2β-[3-(6-хлоро-пиридил)]-циклохексан-4β-ол се разтваря в смес от 15 мл безводен дихлорметан и 30 мл пиридин, след което се прибавят, на капки, при охлаждане с леденостудена вода, 0.75 мл (0.0097 мола) метансулфонилов хлорид. Реакционната смес се разбърква при стайна температура, в продължение на 1 час и след това разтворителят се отделя под вакуум. Сухата утайка се разтваря в смес от 50 мл хлороформ и 25 мл 10%-ен разтвор на натриев карбонат, сместа се разклаща добре и фазите се разделят. Водната фаза се екстехира 3 пъти с по 50 мл хлороформ. Събраните органични слоеве се промиват три пъти с по 100 мл вода и с 100 мл наситен разтвор на натриев хлорид, изсушава се с калциев хлорид и се изпарява. Сухата утайка се подлага на хроматографиране в колона със силициев двуокис и се елюира с смес от п-хексан и етилов ацетат в съотношение 1:1. Така се получават 1.18 гр от желаното съединение, добив 91%, т.т.:120-122°C.

$R_f=0.46$.

IR(KBr): 1590, 1570, 1540, 1530, 1450, 1350, 1180, 1090 cm^{-1} .

Пример 8

(±)-1α-амино-2β-[3-(6-хлоро-пиридил)]-4β-метансулфонил-окси-циклохексан

1.5 гр (0.0048 мола) (±)-1α-нитро-2β-[3-(6-хлоро-пиридил)]-4β-метансулфонил-окси-циклохексан се разтварят в 150 мл етанол, след което се прибавят 10.76 гр (0.0477

мола) калаен(II)хлорид дихидрат. Реакционната смес се загрява до кипене, за 24 часа, след което се охлажда, прибавят се 200 мл хлороформ и рН се довежда до 9, чрез прибавяне на концентриран разтвор на амониев хидроксид. Утаеният продукт се филтрува, промива се с хлороформ, органичната фаза се промива двукратно с 200 мл вода и еднократно с наситен разтвор на натриев хлорид, изсушава се с магнезиев сулфат и се изпарява. Така се получават 1.1 гр от желаното съединение под формата на безцветно масло, добив 80%.

$R_f=0.69$ (хлороформ:метанол=10:1).

Пример 9

Епи-епибатидин

1.1 гр (0.0036 мола) (+)-1 α -амино-2 β -[3-(6-хлоро-пиридил)]-4 β -метансулфонил-окси-циклохексан се разтварят в 150 мл безводен толуен и реакционната смес се загрява до кипене, в аргонова атмосфера, цяла нощ. След това, реакционната смес се охлажда, прибавят се 25 мл 5% разтвор на натриев хидроксид, фазите се разклащат добре и слоевете се разделят. Водната фаза се екстрахира 10 пъти с по 20 мл дихлорметан. Събраните органични слоеве се промиват двукратно с по 100 мл вода и с 100 мл наситен разтвор на натриев хлорид, изсушават се с магнезиев сулфат и се изпаряват. Утайката се подлага на хроматографиране в колона със силициев двуокис и се елюира със смес от хлороформ и метанол в съотношение 1:1. Така се получават 350 мг от желаното съединение, добив 46%, бледо жълто масло. $R_f=0.35$ (смес от хлороформ и метанол в съотношение 1:1).

IR(ФУЛМ): 3260, 3220, 1580, 1560, 1760, 1200, 1100 cm^{-1} .

Пример 10

1-[4-(1-флуоро-фенил)]-3-оксо-6-нитро-хекс-1-ен

3.72 гр (29.9 ммoла) 4-флуор-бензалдехид се разтварят в 100 мл безводен дихлорметан. Към разтворът се прибавят 15.24 гр (38.9 ммoла) (5-нитро-пентан-2-он)-трифенил-фосфоран и реакционната смес се разбърква при 70°C (температура на банята), за 24 часа. След завършване на реакцията, дихлорметановият разтвор се промива с 150 мл вода и 150 мл наситен разтвор на натриев хлорид, изсушава се с натриев сулфат и се изпарява. Суровият продукт се пречиства хроматографски и се елюира със смес от n-хексан и етилов ацетат в съотношение 3:1. Така се получават 6.1 гр от желаното съединение, под формата на гъсто масло, добив 86%.

$R_f=0.3$ (смес от n-хексан и етилов ацетат в съотношение 3:2).

IR(ФУЛМ): 1700, 1670, 1620, 1600, 1550, 1500, 1230, 1160, 840, 820 cm^{-1} .

Пример 11

(±)-1 α -нитро-2 β -[4-(1-флуоро-фенил)]-циклохексан-4-он

0.62 гр (2.62 ммoла) 1-[4-(1-флуоро-фенил)]-3-оксо-6-нитро-хекс-1-ен се разтварят в 20 мл безводен тетрахидрофуран, след което се прибавят 1.17 гр (26 ммoла) утаен, върху алуминиев оксид, калиев флуорид и реакционната смес се разбърква при стайна температура за 24 часа. Твърдата фаза се отделя, чрез филтруване, тетрахидрофурана се дестилира и суровата утайка се

пречиства, чрез колонна хроматография и се елюира със смес от n-хексан и етилов ацетат в съотношение 3:1. Така се получават 0.27 гр кристали от желаното съединение, добив 44%, т.т.: 105-110°C. $R_f=0.2$ (етилов ацетат : n-хексан = 1:3).

IR(KBr): 1700, 1600, 1530, 1500, 1215, 870, 830 cm^{-1} .

Пример 12

(+)-1 α -нитро-2 β -[4-(1-флуоро-фенил)]-циклохексан-4 β -ол

230 мг (0.97 ммол) (+)-1 α -нитро-2 β -[4-(1-флуоро-фенил)]-циклохексан-4-он се разтварят в 20 мл безводен етанол, след което се прибавят, на порции, 114 мг (2.9 ммол) натриев борохидрид, при охлаждане с ледено-студена вода. След завършване на прибавянето, реакционната смес се разбърква при стайна температура, цяла нощ и след това излишъка от натриев борохидрид се разлага с ацетон. Етаноловият разтвор се изпарява, утайката се разтваря в 15 мл хлороформ, промива се с 5 мл вода и 5 мл наситен разтвор на натриев хлорид, изсушава се с натриев сулфат и се изпарява. Суровата утайка се пречиства, чрез хроматографиране върху силициев двуокис и се елюира със смес от n-хексан и етилов ацетат, в съотношение 1:1. Така се получават 198 мг от желаното съединение, под формата на гъсто масло, добив 83%. $R_f=0.4$ (смес от n-хексан и етилов ацетат в съотношение 1:1).

IR(филм): 3400, 1600, 1530, 1500, 1215, 1040, 820 cm^{-1} .

Пример 13

(+)-1 α -нитро-2 β -[4-(1-флуоро-фенил)]-4 β -метансулфонил-окси-циклохексан

50 мг (0.209 ммoла) (+)-1 α -нитро-2 β -[4-(1-флуоро-фенил)]-циклохексан-4 β -oл се разтварят в 10 мл дихлoрметан. Към разтворът се прибавят 60 мг (0.521 ммoла) метансулфонилoв хлорид и 1.4 мoла пиридин, реакционната смес се разбърква при стайна температура цяла нoщ и се изпарява. Утайката се разтваря в 30 мл дихлoрметан, промива се с 10 мл вода и 10 мл наситен разтвор на натриев хлорид, изсушава се с натриев сулфат и се изпарява. Сурoвият продукт се пречиства, чрез колонна хроматография и се елюира със смес от п-хексан и етилов ацетат, в съотношение 1:1. Така се получават 40 мг oт желанoтo съединение, добив 60%. $R_f=0.7$ (смес oт п-хексан и етилов ацетат в съотношение 1:1). т.т.: 141-143°C.

IR(KBr): 1600, 1550, 1500, 1170, 940, 820 cm^{-1} .

Пример 14

(+)-1 α -амино-2 β -[4-(1-флуоро-фенил)]-4 β -метансулфонил-окси-циклохексан

0.268 гр (0.844 ммoла) (+)-1 α -нитро-2 β -[4-(1-флуоро-фенил)]-4 β -метансулфонил-окси-циклохексан се разтварят в 20 мл етанoл. Към разтвoра се прибавят 2.23 гр (9.88 ммoла) калаен(II)хлорид дигидрат, реакционната смес се загрива до кипене, в баня (температура 120°C), за 24 часа, след което етанoлът се дестилира. Утайката се oтнема с малко количество вода и рН се довежда до 9-10, чрез прибавяне на наситен разтвор на натриев карбонат. Утаеният продукт се филтрува, след което се промива с дихлoрметан и водната фаза се екстрахира три пъти с по 100 мл дихлoрметан. Събраните дихлoрметанoви слоеве се промиват с 50 мл солна луга, изсушават се с натриев сулфат

и се изпаряват. Суровата утайка се пречиства, чрез колонна хроматография и се елюира със смес от бензен и метанол, в съотношение 1:1. Така се получават 180 мг от желаното съединение, под формата на жълто масло, добив 74%.

$R_f=0.3$ (смес от бензен и метанол в съотношение 1:1).

IR(филм): 3360, 1600, 1500, 1210, 1160, 920, 820 cm^{-1} .

Пример 15

(+)-1 β -[4-(1-флуоро-фенил)]-7 α -азабицикло[2.2.1]хептан

100 мгр (0.348 ммол) (+)-1 α -амино-2 β -[4-(1-флуоро-фенил)]-4 β -метансулфонил-окси-циклохексан се разтварят в 10 мл безводен толуен. Разтворът се загрява до кипене, в баня (температура 120 $^{\circ}\text{C}$), цяла нощ, при разбъркване. Тoluенът се дестилира, утайката се отделя в 20 мл дихлорметан и рН се довежда до 10, чрез прибавяне на наситен разтвор на натриев карбонат. Фазите се отделят, водният слой се екстрахира с 20 мл дихлорметан, събраните органични слоеве се екстрахират с 10 мл вода и 10 мл наситен разтвор на натриев хлорид, изсушават се с натриев сулфат и се изпаряват. Утайката се пречиства, чрез колонна хроматография и се елюира със смес от бензен и метанол, в съотношение 1:1. Така се получават 50 мг от желаното съединение, под формата на жълто масло, добив 75%. $R_f=0.15$ (смес от бензен и метанол в съотношение 1:1). IR(филм): 3400, 3240, 1600, 1520, 1240, 820 cm^{-1} .

Пример 16

(+)-7-ацетил-2 β -[4-(1-флуоро-фенил)]-7 α -азабицикло[2.2.1]-хептан

22 мг (0.115 ммол) (\pm)-ендо-2 β -[4-(1-флуоро-фенил)]-7-азабицикло[2.2.1]хептан се разтварят в 10 мл дихлорметан, след което се прибавят 0.1 мл пиридин и 57 мг (0.575 ммол) оцетен анхидрид. Реакционната смес се разбърква при стайна температура, в продължение на 6 часа и се изпарява. Утайката се отнема с 20 мл дихлорметан, екстрахира се с 2 мл вода и 5 мл солна луга и се изпарява. Суровата утайка се пречиства, чрез колонна хроматография и се елюира със смес от n-хексан и етилов ацетат, в съотношение 1:2. Така се получават 20 мг от желаното съединение, под формата на жълто масло, добив 74%.

$R_f=0.2$ (n-хексан : етилов ацетат = 1:2).

Пример 17

1-[4-(1-хлоро-фенил)]-3-оксо-6-нитро-хекс-1-ен

2.8 гр (19.9 ммол) 4-хлоро-бензалдехид се разтварят в 100 мл безводен дихлорметан, след което се прибавят 10.0 гр (25.8 ммол) (5-нитро-пентан-2-он)-трифенил-фосфоран, при температура на банята 70°C, в продължение на 24 часа, при разбъркване. След завършване на реакцията дихлорметановия разтвор се промива с 50 мл вода и 50 мл наситен разтвор на натриев хлорид, изсушава се с натриев сулфат и се изпарява. Суровата утайка се пречиства, чрез колонна хроматография и се елюира със смес от n-хексан и етилов ацетат в съотношение 3:1. Така се получават 4 гр от желаното съединение, под формата на гъсто масло, добив 80%. $R_f=0.4$ (смес от n-хексан и етилов ацетат в съотношение 3:2).

IR (филм): 1680, 1605, 1555, 1490, 1090, 1040, 980, 805 cm^{-1} .

Пример 18

(\pm)-1 α -нитро-2 β -[4-(1-хлоро-фенил)]-циклохексан-4-он

2.5 гр (10 ммoла) 1-[4-(1-хлоро-фенил)]-3-оксо-6-нитро-хекс-1-ен се разтварят в 80 мл безводен тетрахидрофуран, след което се прибавят 4.46 гр (99 ммoла) калиев флуорид, утаен върху алуминиев оксид и реакционната смес се разбърква при стайна температура, за 24 часа. Твърдият продукт се филтрува и тетрахидрофурана се изпарява. Суровата утайка се пречиства, чрез колонна хроматография и се елюира със смес от n-хексан и етилов ацетат в съотношение 3:1. Така се получават 1.7 гр от желаното съединение, добив 68%, т.т.: 97-104°C. $R_f=0.2$ (смес от етилов ацетат и n-хексан в съотношение 1:3)

IR(KBr): 1700, 1600, 1530, 1480, 1230, 1000, 820 cm^{-1} .

Пример 19

(\pm)-1 α -нитро-2 β -[4-(1-хлоро-фенил)]-циклохексан-4 β -ол

1.2 гр (4.73 ммoла) (\pm)-1 α -нитро-2 β -[4-(1-хлоро-фенил)]-циклохексан-4-он се разтварят в 50 мл безводен етанол и се прибавят, на малки порции, 560 мг (14.2 ммoла) натриев борохидрид, при охлаждане с ледено-студено вода. След завършване на прибавянето реакционната смес се разбърква при стайна температура, цяла нощ, след което излишъкът от борохидрид се разлага, чрез прибавяне на ацетон. Етаноловият разтвор се изпарява, утайката се разтваря в 50 мл хлороформ, органичната фаза се промива с 15 мл вода и 15 мл солна луга, изсушава се с натриев сулфат и се изпарява. Суровата утайка се пречиства чрез колонна хроматография и се елюира със смес от n-хексан и етилов ацетат в съотношение 1:1. Така се получават 626 мг от

желаното съединение, добив 52%, т.т.:116-119°C. $R_f=0.4$ (смес от п-хексан и етилов ацетат в съотношение 1:1).

IR (KBr): 3380, 1550, 1500, 1380, 1060, 830 cm^{-1} .

Пример 20

(\pm)-1 α -нитро-2 β -[4-(1-хлоро-фенил)]-4 β -метансулфонил-окси-циклохексан

0.616 гр (2.4 ммол) (\pm)-1 α -нитро-2 β -[4-(1-хлоро-фенил)]-циклохексан-4 β -ол се разтварят в 20 мл дихлорметан. Към разтвора се прибавят 688 мг (5.98 ммол) метансулфонил хлорид и 16.2 мл пиридин. Реакционната смес се разбърква при стайна температура, цяла нощ, и се изпарява. Утайката се разтваря в 30 мл дихлорметан, промива се с 10 мл вода и 10 мл наситен разтвор на натриев хлорид, изсушава се с натриев сулфат и се изпарява. Суровият продукт се пречиства чрез колонна хроматография и се елюира със смес от п-хексан и етилов ацетат в съотношение 1:1. Така се получават 466 мг от желаното съединение, добив 58%, т.т.:121-122°C.

IR (KBr): 1560, 1540, 1500, 1180, 950, 850 cm^{-1} .

$R_f=0.6$ (смес от п-хексан и етилов ацетат в съотношение 1:1).

Пример 21

(\pm)-1 α -амино-2 β -[4-(1-хлоро-фенил)]-4 β -метансулфонил-окси-циклохексан

0.3 гр (0.898 ммол) (\pm)-1 α -нитро-2 β -[4-(1-хлоро-фенил)]-4 β -метансулфонил-окси-циклохексан се разтварят в 20 мл етанол, след което се прибавят 2.23 гр (9.88 ммол) калаен(II)хлорид дихидрат и реакционната смес се загрява

до кипене, при температура на банята 120°C , за 24 часа. Етанолът се дестилура, утайката се отделя с малко количество вода и рН се довежда до 9-10, чрез прибавяне на наситен разтвор на натриев карбонат. Утаеният продукт се филтрува, промива се добре с дихлорметан, водният слой се екстрахира 3 пъти с по 100 мл дихлорметан. Събраните органични слоеве се промиват с 50 мл вода и 50 мл наситен разтвор на натриев хлорид, изсушават се с натриев сулфат и се изпаряват. Суровата утайка се пречиства, чрез колонна хроматография и се елюира със смес от бензен и метанол, в съотношение 1:1. Така се получават 150 мг от желаното съединение, добив 55%, т.т. $151-156^{\circ}\text{C}$.

IR(KBr): 3360, 1600, 1510, 1210, 1170, 920, 820 cm^{-1} .

$R_f=0.3$ (смес от бензен и метанол в съотношение 1:1).

Пример 22

(\pm)-2 β -[4-(1-хлоро-фенил)]-7 α -азабицикло[2.2.1]хептан

100 мг (0.33 ммол) (\pm)-1 α -амино-2 β -[4-(1-хлоро-фенил)]-4 β -метансулфонил-окси-циклохексан се разтварят в 10 мл безводен толуен и разтворът се загрява до кипене (температура на банята 120°C), цяла нощ. Толуенът се отделя, утайката се отделя с 20 мл дихлорметан и рН се довежда до 9-10, чрез прибавяне на наситен разтвор на натриев карбонат. Слоеве се отделят, водната фаза се екстрахира с 20 мл дихлорметан, обединените органични слоеве се екстрахират с 10 мл вода и 10 мл наситен разтвор на натриев хлорид, изсушават се с натриев сулфат и се изпаряват. Утайката се пречиства, чрез колонна хроматография и се елюира със смес от бензен и метанол, в

съотношение 1:1. Така се получават 40 мг от желаното съединение, под формата на жълто масло, добив 59%.

IR(филм): 3350, 3240, 1600, 1520, 1230, 820 cm^{-1} .

$R_f=0.15$ (смес от бензен и метанол в съотношение 1:1).

Пример 23

(\pm)-7-ацетил-2 β -[4-(1-хлоро-фенил)]-7 α -азабицикло-
[2.2.1]хептан

20 мг (0,096 ммол) (\pm)-2 β -[4-(1-хлоро-фенил)]-7 α -азабицикло[2.2.1]хептан се разтварят в 10 мл дихлорметан, след което се прибавят 0.1 мл пиридин и 48 мг (0.48 ммол) оцетен анхидрид. Реакционната смес се разбърква при стайна температура, за 6 часа и се изпарява. Утайката се отделя с 20 мл дихлорметан, екстрахира се с 2 мл вода и 5 мл наситен разтвор на натриев хлорид и се изпарява. Суровият продукт се пречиства, чрез колонна хроматография и се елюира със смес от n-хексан и етилов ацетат, в съотношение 1:2. Така се получават 15 мг от желаното съединение, под формата на жълто масло, добив 62%.

$R_f:0,2$ (хексан:етилов ацетат = 1:2).

Пример 24

1-[3-(6-метокси-пиридил)]-3-оксо-6-нитро-хекс-1-ен

18,25 гр (46.69 ммол) (5-нитро-пентан-2-он)-трифенил-фосфоран се разтварят в 500 мл безводен толуен, след което се прибавят 5 гр (36.5 ммол) 6-метокси-3-пиридил-карбоксалдехид и реакционната смес се загрява до кипене, в аргон, за 20 часа, след охлаждане реакционната смес се промива с 150 мл вода и 150 мл наситен разтвор на натриев

хлорид, изсушава се и се изпарява. Утайка се пречиства, чрез колонна хроматография и се елюира със смес от хлороформ и метанол в съотношение 50:1. Така се получават 7.4 гр от желаното съединение, добив 81.6%.

m.m.: 58-60°C. $R_f=0.7$

IR (KBr): 1670, 1650, 1590, 1540, 1430, 1280, 1110 cm^{-1} .

Пример 25

(±)-1 α -нитро-2 β -[3-(6-метокси-пиридил)]-циклохексан-4-он

5.0 гр (20 ммoла) 1-[3-(6-метокси-пиридил)]-3-оксо-6-нитро-хекс-1-ен се разтварят в 200 мл безводен тетрахидрофуран, след което се прибавят 8.9 гр (198.9 ммoла) калиев флуорид, утаен върху алуминиев оксид и реакционната смес се разбърква при стайна температура, цяла нощ. Утаеното твърдо вещество се филтрува и се промива с етилов ацетат. Събраните филтрати се изсушават с магнезиев сулфат и се изпаряват. Утайката се пречиства, чрез хроматография в колона със силициев двуокис и се елюира със смес от хлороформ и метанол в съотношение 3:1. Така се получават 2.45 гр от желаното съединение, добив 49%. $R_f=0.7$

IR(KBr): 1710, 1600, 1560, 1540, 1490, 1290 cm^{-1} .

Пример 26

(±)-1 α -нитро-2 β -[3-(6-метокси-пиридил)]-циклохексан-4 β -ол

3.0 гр (12 ммoла) (±)-1 α -нитро-2 β -[3-(6-метокси-пиридил)]-циклохексан-4-он се разтварят в 150 мл безводен метанол и се прибавят, на малки порции, при 0°C и в продължение на 3 часа, 1.4 гр (37 ммoла) натриев борохидрид. Излишъкът от редуциращ агент се разлага,

посредством внимателно прибавяне на капки от ацетон и реакционната смес се изпарява под вакуум. Утайката се разтваря в смес от 100 мл вода и 200 мл дихлорметан и слоевете се разделят. Събраните органични слоеве се промиват двукратно с по 100 мл вода и с 100 мл наситен разтвор на натриев хлорид, изсушават се с магнезиев сулфат и се изпаряват. Твърдата утайка се пречиства, чрез хроматографиране в колона със силициев двуокис и се елюира с смес от бензен и ацетон в съотношение 2:1 ($R_f=0.60$). Така се получават 2 гр от желаното съединение, в чист вид, добив 66%, т.т.:143-144°C.

IR(KBr): 3410, 1600, 1560, 1540, 1480, 1400, 1280, 1060, 1020 cm^{-1} .

Пример 27

(±)-1α-нитро-2β-[3-(6-метокси-пиридил)]-4β-метансулфонил-окси-циклохексан

2.0 гр (8 ммoла) (±)-1α-нитро-2β-[3-(6-метокси-пиридил)]-циклохексан-4β-ол се разтварят в смес от 28 мл дихлорметан и 53 мл безводен пиридин, след което се прибавят, на капки, при охлаждане с леденостудена вода, 1.55 мл (19.6 ммoла) метансулфонилов хлорид и реакционната смес се разбърква при стайна температура, в продължение на 1 час. Разтворителят се изпарява, утайката се разтваря в смес от 100 мл хлороформ и 50 мл 10%-ен разтвор на натриев карбонат и слоевете се разделят. Водната фаза се екстрахира 3 пъти с по 50 мл хлороформ. Събраните органични фази се промиват три пъти с по 100 мл вода и с 150 мл наситен разтвор на натриев хлорид, изсушават се и се изпаряват. Утайката се пречиства, чрез

хроматографиране в колона със силициев двуокис и се елюира със смес от хлороформ и метанол в съотношение 20:1, $R_f=0.7$. Така се получават 2 гр от желаното съединение, в чист вид, добив 76%, т.т.:131-132°C.

IR(KBr) : 1600, 1560, 1540, 1525, 1480, 1340, 1280, 1170, 940 cm^{-1} .

Пример 28

(±)-1α-амино-2β-[3-(6-метокси-пиридил)]-4β-метансулфонил-окси-циклохексан

1.0 гр (3.03 ммол) (±)-1α-нитро-2β-[3-(6-метокси-пиридил)]-4β-метансулфонил-окси-циклохексан се разтваря в смес от 100 мл безводен метанол и 1.33 мл (6.6 ммол) диоксан, съдържащ хлороводород. Разтворът се хидрогенира в присъствието на 1 гр катализатор, представляващ активен въглен с 10% паладий. След отнемане (за 48 часа) на изчисленото количество водород (218 мл), катализаторът се филтрува и промива, събраните филтрати се изпаряват. Утайката се разтваря в смес от 20 мл дихлорметан и 20 мл 5%-ен разтвор на натриев карбонат, сместа се разклаща добре и двете фази се разделят. Водният слой се екстрахира 3 пъти с по 20 мл дихлорметан. Събраните органични слоеве се промиват с 50 мл наситен разтвор на натриев хлорид, изсушават се и се изпаряват. Утайката пречиства, чрез хроматографиране в колона със силициев двуокис и се елюира със смес от хлороформ и метанол в съотношение 4:1, $R_f=0.3$. Така се получават 0.7 гр от желаното съединение, добив 90%, т.т.:103-104°C.

IR(KBr): 3380, 1600, 1560, 1480, 1330, 1160, 930 cm^{-1} .

Пример 29

(±)-2β-[3-(6-метокси-пиридил)]-7α-азабицикло[2.2.1]хептан

2.8 гр (8.3 ммoла) (±)-1α-амино-2β-[3-(6-метокси-пиридил)]-4β-метансулфонил-окси-циклохексан се разтварят в 350 мл безводен толуен. Реакционната смес се загрява до кипене, в аргонова атмосфера, цяла нощ. След охлаждане, се прибавят 250 мл 5% разтвор на натриев хидроксид, сместа се разклаща добре и слоевете се разделят. Водната фаза се екстрахира 3 пъти с по 100 мл дихлорметан. Събраните органични фази се промиват двукратно с по 100 мл вода и с 100 мл наситен разтвор на натриев хлорид, изсушават се с магнезиев сулфат и се изпаряват. Така се получават 1.5 гр от желаното съединение под формата на бледо жълто масло, добив 78.7%.

IR(филм): 3400, 3240, 1600, 1560, 1480, 1290, 1030 cm^{-1} .

Пример 30

(±)-7-ацетил-2β-[3-(6-метокси-пиридил)]-7α-азабицикло-
[2.2.1]хептан

1.4 гр (6.8 ммoла) (±)-2β-[3-(6-метокси-пиридил)]-7α-азабицикло[2.2.1]хептан се разтварят в 15 мл безводен пиридин, при охлаждане с леденостудена вода, след което се прибавят 3.3 мл (34.8 ммoла) оцетен анхидрид. Реакционната смес се разбърква при стайна температура, в продължение на 2 часа и след това се изпарява до сухо. Утайката се смесва с лед, след което се прибавят 50 мл 5%-ен разтвор на натриев карбонат и 50 мл дихлорметан. Сместа се разклаща добре, слоевете се разделят и водният слой се екстрахира 3 пъти с по 50 мл дихлорметан. Събраните органични слоеве се промиват два пъти с по 50

мл вода и с 50 мл наситен разтвор на натриев хлорид, изсушават се с магнезиев сулфат и се изпаряват. Утайката се пречиства, чрез хроматографиране в колона със силициев двуокис и се елюира със смес от хлороформ и ацетон в съотношение 1:1. Така се получават 1.6 гр от желаното съединение под формата на бледо жълто масло, добив 94%. IR(филм) : 1700, 1640, 1480, 1280, 1020 cm^{-1} .

Пример 31

1-(3-пиридил)-3-оксо-6-нитро-хекс-1-ен

Към разтвор на 14.2 гр (0.036 мола) (5-нитро-пентан-2-он)-трифенил-фосфоран и 400 мл безводен дихлорметан се прибавя разтвор на 3.0 гр (0.028 мола) пиридин-3-алдехид и 100 мл безводен дихлорметан. Реакционната смес се загрива до кипене, в аргон, за 16 часа, и след това се охлажда, след което дихлорметановият разтвор се промива три пъти с по 150 мл вода и с 150 мл наситен разтвор на натриев хлорид, изсушава се с калциев хлорид и се изпарява. Твърдата утайка се пречиства, чрез хроматографиране в колона със силициев двуокис и се елюира със смес от хлороформ и ацетон в съотношение 3:1. Така се получават 5 гр от желаното съединение, в чист вид, добив 81%, т.т.: 61-63°C. $R_f=0.5$. IR (KBr): 1700, 1680, 1620, 1550 cm^{-1} .

Пример 32

(±)-1 α -нитро-2 β -(3-пиридил)-циклохексан-4-он

5.0 гр (0.0227 мола) 1-(3-пиридил)-3-оксо-6-нитро-хекс-1-ен се разтварят в 230 мл безводен тетраhydroфуран, след което се прибавят 10.2 гр (0.228 мола) калиев флуорид, утаен върху алуминиев оксид и реакционната смес се загрива

до кипене при стайна температура, цяла нощ. Твърдият продукт се филтрува и се промива с етилов ацетат. Събраните филтрати се изсушават с калциев хлорид и се изпаряват. Утайката се пречиства, чрез хроматография в колона със силициев двуокис и се елюира със смес от хлороформ и ацетон в съотношение 3:1. Така се получават 2.7 гр от желаното съединение, в чист вид, добив 54%, т.т. 108-110°C, $R_f=0.25$
 IR(CHCl_3): 1720, 1580, 1550 cm^{-1} .

Пример 33

(±)-1α-нитро-2β-(3-пиридил)-циклохексан-4β-ол

2.3 гр (0.0104 мола) (±)-1α-нитро-2β-(3-пиридил)-циклохексан-4-он се разтварят в 200 мл безводен етанол, след което се прибавят, на малки порции, при 0°C и в продължение на 3 часа, 1.2 гр (0.0317 мола) натриев борохидрид. Излишъкът от редуциращ агент се разлага, посредством внимателно прибавяне на ацетон и реакционната смес се изпарява под вакуум. Сухата утайка се разтваря в смес от 100 мл вода и 200 мл дихлорметан. Сместа се разклаща добре и слоевете се разделят. Събраните органични слоеве се промиват двукратно с по 200 мл вода и с 200 мл наситен разтвор на натриев хлорид, изсушават се с калциев хлорид и се изпаряват. Утайката се пречиства, чрез хроматографиране в колона със силициев двуокис и се елюира със смес от хлороформ и метанол в съотношение 10:1. Така се получават 1.8 гр чист продукт, добив 79%, т.т.: 146-150°C.

$R_f=0.29$.

IR(KBr): 3300, 1550, 1070 cm^{-1} .

Пример 34

(±)-1α-нитро-2β-(3-пиридил)-1β-метансулфонилокси-циклохексан

2.6 гр (0.027 ммола) (±)-1α-нитро-2β-(3-пиридил)-циклохексан-4β-ол се разтварят в смес от 40 мл дихлорметан и 30 мл пиридин, след което се прибавят 2.3 мл (0.0292 мола) метансулфонилов хлорид, при охлаждане с леденостудена вода, и реакционната смес се разбърква при стайна температура, цяла нощ. На следващата сутрин разтворителят се дестилира под вакуум, сухата утайка се разтваря в смес от 100 мл хлороформ и 50 мл 10%-ен разтвор на натриев карбонат. Сместа се разклаща добре и слоевете се разделят. Водната фаза се екстрахира 3 пъти с по 50 мл хлороформ, събраните органични екстракти се промиват 3 пъти с по 100 мл вода и с 100 мл наситен разтвор на натриев хлорид, изсушават се с калциев хлорид и се изпаряват. Твърдата утайка се пречиства, чрез хроматографиране в колона със силициев двуокис и се елюира със смес от ацетон и хлороформ в съотношение 1:1. Така се получават 3.1 гр от желаният продукт, в чист вид, добив 87%, т.т.:170-172°C, $R_f=0.45$.

IR(KBr): 1620, 1550, 1340, 1180, 940 cm^{-1} .

Пример 35

(±)-1α-амино-2β-(3-пиридил)-4β-метансулфонил-окси-циклохексан

1.0 гр (0.00333 мола) (±)-1α-нитро-2β-(3-пиридил)-1β-метансулфонилокси-циклохексан се разтваря в смес от 100 мл метанол и 1.33 мл (0.00666 мола) диоксан, съдържащ

хлороводород и разтворът се хидрогенира в присъствието на 1 гр катализатор, представляващ активен въглен с 10% паладий. След отнемане (за 8-10 часа) на изчисленото количество водород, катализаторът се филтрува и промива. Събраните филтрати се изпаряват. Сухата утайка (безцветна пяна) се разтваря в смес от 20 мл дихлорметан и 20 мл 5%-ен разтвор на натриев карбонат. Сместа се разклаща добре и двата слоя се разделят. Водната фаза се екстрахира 5 пъти с по 20 мл дихлорметан. Събраните органични фази се промиват с 50 мл наситен разтвор на натриев хлорид, изсушават се с калциев хлорид и се изпаряват. Така се получават 750 мг от желаното съединение, под формата на бледо жълто масло, добив 83%, $R_f=0.31$.

IR(CHCl_3): 3400, 1190, 1050 cm^{-1} .

Пример 36

(\pm)-2 β -(3-пиридил)-7 α -азабицикло[2.2.1]хептан

(\pm)-дехлоро-епи-апибатидин

300 мг (1.11 мола) (\pm)-1 α -амино-2 β -(3-пиридил)-4 β -метансулфонилокси-циклохексан се разтварят в 40 мл безводен толуен и реакционната смес се загрява до кипене, в аргонова атмосфера, цяла нощ. Реакционната смес се охлажда, прибавят се 25 мл 5%-ен разтвор на натриев хидроксид, слоевете се разклащат добре и след това се разделят. Водната фаза се екстрахира 10 пъти с по 20 мл дихлорметан. Събраните органични фази се промиват двукратно с по 50 мл вода и с 50 мл наситен разтвор на натриев хлорид, изсушават се с магнезиев сулфат и се

изпаряват. Така се получават 93 мг от желаното съединение по формата на бледо жълто масло, добив 48%, $R_f=0.1$. (Метанол:бензен = 1:1).

Пример 37

(±)-7-ацетил-2β-(3-пиридил)-7α-азабицикло-[2.2.1]хептан

384 мг (2.20 ммол) (±)-2β-(3-пиридил)-7α-азабицикло[2.2.1]хептан се разтварят в 5 мл безводен пиридин, след което, при охлаждане с леденостудена вода, се прибавят 1.1 мл (11.6 ммол) оцетен анхидрид. Реакционната смес се разбърква при стайна температура, цяла нощ и след това разтворът се изпарява до сухо. Утайката се смесва с лед, прибавят се 10 мл 5%-ен разтвор на натриев карбонат и 10 мл дихлорметан. Сместа се разклаща добре, слоевете се разделят, водната фаза се екстрахира 3 пъти с по 10 мл дихлорметан. Събраните органични екстаркти се промиват два пъти с по 10 мл вода и с 10 мл наситен разтвор на натриев хлорид, изсушават се с магнезиев сулфат и се изпаряват. Така се получават 223 мг от желаното съединение по формата на бледо жълто масло, добив 47%, $R_f=0.23$ (хлороформ:ацетон=1:1). $IR(\text{филм}) : 1700, 1640, 1440 \text{ cm}^{-1}$.

Пример 38

(+)-1α-нитро-2β-[3-(6-хлоро-пиридил)]-циклохексан-4β-ол

А) ментилов естер на (-)-1α-нитро-2β-[3-(6-хлоро-пиридил)]-циклохексан-4β-ол-карбонова киселина

1.536 гр (6 ммол) рацемичен 1α-нитро-2β-[3-(6-хлоро-пиридил)]-циклохексан-4β-ол се разтварят в смес от 30 мл

безводен дихлорметан и 1.4 мл пиридин, при стайна температура. Към разтворът се прибавят, на канку, 3 мл (14 ммола) (-)-ментил-хлоро-формиат (Aldrich 24, 530-5). Реакционната смес се разбърква при стайна температура, за 6 часа, след което се прибавят още 0.2 мл от реагента. Реакционната смес се оставя да престои цяла нощ и след това се изпарява до сухо, под вакуум. Утайката се разтваря в смес от 60 мл хлороформ и 5 мл вода. рН на водният слой се довежда до 9 с 5%-ен разтвор на натриев хидрогенкарбонат. Слоеве се разделят, хлороформният разтвор се промива 3 пъти с по 20 мл вода, изсушава се с натриев сулфат, филтрува се и се изпарява под вакуум. Утайката кристализира от 100 мл метанол, при очистване с активен въглен. Така се получават 1.2 гр от желаното съединение, под формата на бели кристали, добив 45.8%, т.т.: 98-100°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -56.0^{\circ}$ (с = 0.5, хлороформ).

Така полученият продукт отново се пречиства, чрез колонна хроматография (Merck 9385 силикагел, водна вакуумна помпа ; елюент : бензол : етилов ацетат = 19 : 1). Фракциите, съдържащи желаното съединение се изпаряват. Така се получават 630 мг масло, което кристализира от метанол. Така се получават 280 мг от желаното съединение, т.т. 183-184°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -36.7^{\circ}$ (с = 0.5 хлороформ).

В) (+)-1 α -нитро-2 β -[3-(6-хлоро-пиридил)]-циклохексан-4 β -ол

100 мг от горната кристална субстанция $[[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -36.7^{\circ}$

(с = 0.5 хлороформ).] се разтваря в 20 мл 10%-на сярна

киселина и 20 мл етанол и разтворът се загрява до кипене за 24 часа, след което етанолът се отделя под вакуум. Към водната утайка се прибавят около 30 мл бензен и сместа се изпарява отново до сухо, под вакуум. Тази операция се провежда 5 или 6 пъти. Утайката се суспендира в хлороформ и рН се довежда до стойност около 10, чрез прибавяне на концентриран разтвор на амониев хидроксид. Слоеве се разделят, хлороформният разтвор се промива с вода, изсушава се с натриев сулфат, филтрува се и се изпарява под вакуум. Утайката се пречиства, чрез колонна хроматография (Merck 9385 силикагел, водна вакуумна помпа; елюент : хлороформ : метанол = 20 : 1). Фракциите, съдържащи желаното съединение се събират и изпаряват. Утайката кристалира от етер. Така се получават 32 мг от желаното съединение, т.т.: 190-194°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +63.9^{\circ}$ (с = 0.5, хлороформ).

Пример 39

(+)-епи-епибатидин и (+)-епи-епибатидин дихидрохлорид

1.00 гр (5 ммол) рацемичен епи-епибатидин се разтваря в 20 мл горещ ацетон, след което се прибавя разтвор от 0.96 гр (2.5 ммол) (-)-ди-0,0'-р-толуил-L-тартарова киселина, получен със смес от 20 мл ацетон и 10 мл вода. Разтворът остава бистър няколко минути, но след това започва утаяване на кристали от горещия разтвор. Сместа се оставя да изстине до стайна температура, след което се оставя да престои цяла нощ в хладилник. На следващата сутрин утаяните кристали се филтруват, промиват се със смес от 5 мл ацетон и 1 мл вода и се изсушават. Така се получават 1.053 гр от солта.

Т.т.:188-190°C, $[\alpha]_D^{25} = -56.9^\circ$ (с = 0.5, метанол).

1 гр от горната сол се разтваря в гореща смес от 100 мл етанол и 5 мл вода и разтворът се оставя да престои при стайна температура през почивните дни. Утаените кристали се филтруват, промиват се със смес от 5 мл етанол и 0.5 мл вода и се изсушават. Така се получават 341 мг от солта,

т.т.:200-201°C, $[\alpha]_D^{25} = -53.4^\circ$ (с = 0.5, метанол).

300 мг от горната сол се суспендират в смес от 120 мл хлороформ и 8 мл вода, при стайна температура и се прибавя достатъчно количество 1-моларен разтвор на натриев хидроксид (около 0.2-0.3 мл), за да се доведе рН на водната фаза до 9-10. Слоеве се разделят, хлороформният разтвор се промива двукратно с по 8 мл вода, изсушава се с натриев сулфат, филтрува се и се изпарява под вакуум. Така се получават 155 мг маслообразен продукт,

$[\alpha]_D^{25} = +36.1^\circ$ (с = 0.5, метанол).

След епимеризация на продукта се получава епибатидин, който се превръща в хидрохлорида. Ротацията на солта $[[\alpha]_D^{25} = +34.8^\circ$ (с = 0.36, метанол)] отговаря на

стойността $[[\alpha]_D^{25} = +34.7^\circ$ (с = 0.36, метанол)], описана в

нивото на техниката [S.R. Fletscher и др, J. Chem. Soc. Chem. Column. 1216 (1993)]

(-)-епи-епибатидин

Първата кристализационна матерна луга, получена при приготвянето на (+)-епи-епибатидина се изпарява до сухо

под вакуум и водата се отделя от кристалната утайка, чрез неколккратно изпаряване с помощта на бензен, в ротационен изпарител. Така се получават 649 мг от продукта, т.т.: 164-176°C,

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -64.8^{\circ} \text{ (c = 0.5, метанол).}$$

200 мг от горната сол се суспендират в смес от 80 мл хлороформ и 6 мл вода. рН се довежда до 9-10, чрез прибавяне на 1-моларен разтвор на натриев хидроксид. Слоеве се разделят, хлороформният разтвор се промива с вода (около 10 мл), изсушават се с натриев сулфат, филтруват се и се изпаряват до сухо. Така се получават 96 мг маслообразен продукт,

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -17.2^{\circ} \text{ (c = 0.5, метанол).}$$

$$400 \text{ мг от горната сол } [[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -64.8^{\circ} \text{ (c = 0.5, метанол).}$$

се третира в хлороформна суспензия с 400 мг разтвор на натриев хидроксид. Реакционната смес се обработва. Получават се 160 мг маслообразен продукт.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -17.2^{\circ} \text{ (c = 0.5, метанол).}$$

Така полученият суров маслообразен продукт (160 мг, 0.76 ммол) се разтваря в 3.2 мл горещ ацетон, след което се прибавя разтвор от 153 мг (0.396 ммол) (+)-ди-0,0'-р-толуил-D-тартарова киселина, 3.2 мл ацетон и 0.6 мл вода. Реакционната сме се оставя да изстине до стайна температура, оставя се да престои няколко часа, утаените кристали се филтруват, промиват се с няколко капки воден ацетон и се изсушават. Така се получават 269 мг от солта,

m.m.:196-198°C, $[\alpha]_D^{25} = +63.4^\circ$ (c = 0.5, метанол).

200 мг от горната сол рекристаллизират от смес от 4.5 мл етанол и 0.5 мл вода. Така се получават 124 мг от солта, в чист вид, m.m.204-205°C, $[\alpha]_D^{25} = +60.3^\circ$ (c = 0.5 метанол).

100 мг от така получената сол се третира с натриев хидроксид, по известен начин, в хлороформна суспензия. Така се получават 60 мг маслообразен продукт, $[\alpha]_D^{25} = -40.3^\circ$ (c = 0.5, метанол).

Пример 40

1-[4-(1,3-дихлоро-фенил)]-3-оксо-6-нитро-хекс-1-ен

17.5 гр (100 ммoла) 2,4-дихлоро-бензалдехид се разтварят в 200 мл безводен дихлорметан, след което се прибавят 50.8 гр (130 ммoла) (5-нитро-пентан-2-он)-трифенил-фосфоран и реакционната смес се разбърква при температура на банята от 70 до 80°C, за 24 часа. След завършване на реакцията дихлорметановия разтвор се промива с 50 мл вода и двукратно с по 50 мл наситен разтвор на натриев хлорид, изсушава се с натриев сулфат, изсушава се и се изпарява. Суровият продукт се пречиства, чрез колонна хроматография и се елюира със смес от п-хексан и етилов ацетат в съотношение 3:1. Така се получават 17.9 гр от желаният продукт, под формата на светложълто, гъсто масло, добив 62%, $R_f = 0.4$ (п-хексан : етилов ацетат = 3:1).

IR(филм): 1700, 1680, 1620, 1550, 1480, 1200, 1160 cm^{-1} .

Пример 41

(±)-1α-нитро-2β-[4-(1,3-дихлорофенил)]-циклохексан-4-он

17.9 гр (62.1 ммoла) 1-[4-(1,3-дихлоро-фенил)]-3-оксо-6-нитро-хекс-1-ен се разтварят в 150 мл безводен тетрахидрофуран, след което се прибавят 28 гр (622 ммoла) калиев флуорид, утаен върху алуминиев оксиг и реакционната смес се разбърква при стайна температура, за 24 часа. Твърдата фаза се отделя, чрез филтруване, тетрахидрофурана се изпарява, утайката се подлага на колонна хроматография и се елюира със смес от n-хексан и етилов ацетат в съотношение 3:1. Така се получават 11.4 гр от желаното кристално съединение, добив 63%, т.т.: 127-129°C, $R_f=0.25$ (n-хексан:етилов ацетат=3:1).

IR(KBr): 1720, 1600, 1550, 1380, 1120, 880 cm^{-1} .

Пример 42

(±)-1α-нитро-2β-[4-(1,3-дихлоро-фенил)]-циклохексан-4β-ол

8.9 гр (30.8 ммoла) (±)-1α-нитро-2β-[4-(1,3-дихлоро-фенил)]-циклохексан-4-он се разтварят в 300 мл безводен етанол, след което се прибавят, на порции, 3.7 гр (97 ммoла) натриев борохидрид, при охлаждане с леденостудена вода и разбъркване. След завършване на прибавянето, реакционната смес се разбърква в продължение на 2 часа, след което излишъкът от натриев борохидрид се разлага, чрез охлаждане. Реакционната смес се изпарява, утайката се отделя с 200 мл хлороформ, органичният слой се промива двукратно с по 50 мл вода и с 50 мл наситен разтвор на натриев хлорид, изсушава се с натриев сулфат и се изпарява. Суровият продукт се пречиства, чрез колонна хроматография и се елюира със смес от n-хексан и етилов

ацетат в съотношение 1:1. Така се получават 5.8 гр от желаното съединение, под формата на жълто, гъсто масло, добив 65%, $R_f=0.3$ (п-хексан:етилов ацетат=1:1).

IR(филм): 3400, 1600, 1550 cm^{-1} .

Пример 43

(±)-1α-нитро-2β-[4-(1,3-дихлоро-фенил)]-4β-метансулфоилокси-циклохексан

5.8 гр (20 ммoла) (±)-1α-нитро-2β-[4-(1,3-дихлоро-фенил)]-циклохексан-4β-ол се разтварят в 200 мл безводен дихлорметан, след което се прибавят 5.7 гр (49 ммoла) метансулфонил хлорид и 50 мл пиридин. Реакционната смес се разбърква при стайна температура за 3 часа и се изпарява. Към утайката се прибавят 200 мл дихлорметан, след което рН се довежда до 9-10 с наситен разтвор на натриев карбонат. Органичната фаза се отделя, промива се с 50 мл вода и 50 мл наситен разтвор на натриев хлорид, изсушава се с натриев сулфат и се изпарява. Суровият продукт се подлага на колонна хроматография и се елюира със смес от п-хексан и етилов ацетат, в съотношение 1:1. Така се получават 6.0 гр от желаното съединение, под формата на тъмно-жълто гъсто масло, добив 81%.

$R_f=0.60$ (п-хексан : етилов ацетат = 1:1).

IR(филм): 1600, 1550, 1500, 1160, 930, 820 cm^{-1} .

Пример 44

(±)-1α-амино-2β-[4-(1,3-дихлоро-фенил)]-4β-метансулфоилокси-циклохексан

6.75 гр (18.32 ммoла) (±)-1α-нитро-2β-[4-(1,3-дихлоро-фенил)]-4β-метансулфоилокси-циклохексан се разтварят в

300 мл етанол, след което се прибавят 50 гр (221 ммoла) калаен(II)-хлорид дихидрат и реакционната смес се разбърква при 110°C за 10 часа. Етанолът се отделя, утайката се разтваря в малко количество вода и рН се довежда до 9-10 с наситен разтвор на натриев карбонат. Утайният продукт се филтрува, промива се добре с дихлорметан, водният слой се екстрахира 3 пъти с по 50 мл дихлорметан. Събраните органични слоеве се промиват с 100 мл вода и 100 мл наситен разтвор на натриев хлорид, изсушават се с натриев сулфат и се изпаряват. Суровият продукт се използва в следващия етап, без пречистване, $R_f=0.40$ (хлороформ : метанол = 1:1). Добив 4.5 гр (72%).

Пример 45

(±)-2β-[4-(1,3-дихлоро-фенил)]-7α-азабицикло/2.2.1/хептан

4.5 гр (2.9 ммoла) (±)-1α-амино-2β-[4-(1,3-дихлоро-фенил)]-4β-метансулфоилокси-циклохексан се разтварят в 300 мл безводен толуен и реакционната смес се загрява до кипене, при 100°C, при разбъркване, за 5 часа. Тoluенът се дестилира, утайката се разтваря в 200 мл хлороформ и рН се довежда до 9-10 с наситен разтвор на натриев карбонат. Слоевете се разделят, водната фаза се екстрахира с 200 мл хлороформ, събраните органични разтвор се промиват с 50 мл вода и 50 мл наситен разтвор на натриев хлорид, изсушават се с натриев сулфат и се изпаряват. Суровият продукт се пречиства, чрез колонна хроматография и се елюира със смес от хлороформ и метанол, в съотношение 1:1. Така се получават 1.93 гр от желаното съединение, под формата на вискозно, жълто масло, добив 60%, $R_f = 0.15$ (хлороформ : метанол = 1:1).

IR(филм): 3340, 3240, 1600, 1520, 1220, 830 cm^{-1} .

Пример 46

1-[4-(1,3-диметокси-фенил)]-3-оксо-6-нитро-хекс-1-ен

Към разтвор от 30.25 гр (77.3 ммола) (5-нитро-пентан-2-он)-трифенил-фосфоран и 700 мл безводен толуен се прибавят 10 гр (60.17 ммола) 2,4-диметокси-бензалдехид. Реакционната смес се загрява на обратен хладник, в присъствие на аргон, за 70 часа. След охлаждане, толуеновият разтвор се промива 3 пъти с по 200 мл вода и 150 мл наситен разтвор на натриев хлорид, изсушава се с магнезиев сулфат и се изпарява. Утайката се пречиства, чрез колонна хроматография и се елюира със смес от п-хексан и етилов ацетат, в съотношение 5:2. Така се получават 11.2 гр от желаното съединение. Добив 66.7%, $R_f=0.5$, т.т.:54-55°C.

Пример 47

(±)-1 α -нитро-2 β -[4-(1,3-диметокси-фенил)]-циклохексан-4-он

11.0 гр (39.4 ммола) 1-[4-(1,3-диметокси-фенил)]-3-оксо-6-нитро-хекс-1-ен се разтварят в 330 мл безводен тетраhydroфуран, след което се прибавят 17.6 гр (393.4 ммола) калиев флуорид, утаен върху алуминиев оксид и реакционната смес се разбърква при стайна температура, за 48 часа. Твърдият продукт се филтрува и промива с етилов ацетат. Събраните филтрати се изпаряват. Утайката се подлага на хроматографиране в силикагелова колона и се елюира със смес от бензен и ацетон в съотношение 2:1. Така се получават 9.0 гр от желаното съединение в чист вид, под формата на масло, добив 81.8%, $R_f=0.85$.

Пример 48

(±)-1α-нитро-2β-[4-(1,3-диметокси-фенил)]-циклохексан-4β-ол

1.0 гр (3.58 ммoла) (±)-1α-нитро-2β-[4-(1,3-диметокси-фенил)]-циклохексан-4-он се разтварят в 50 мл безводен метанол. Разтворът се охлажда до 0-5°C, прибавят се, на порции, (за около 1 час) 0.4 гр (10.7 ммoла) натриев борохидрид и реакционната смес се разбърква при 0-5°C, за 1 час. Излишъкът от натриев борохидрид се разлага с ацетон и сместа се изпарява. Утайката се разтваря в смес от 50 мл вода и 100 мл дихлорметан, сместа се разклаща добре и слоевете се разделят. Водната фаза се екстрахира 3 пъти с по 50 мл дихлорметан. Събраните органични разтвори се изсушават и изпаряват. Утайката се пречиства, чрез колонна хроматография и се елюира със смес от бензен и ацетон в съотношение 2:1. Така се получават 0.7 гр от желанния продукт в чист вид, добив 70%, $R_f=0.6$ (масло).

Пример 49

(±)-1α-нитро-2β-[4-(1,3-диметокси-фенил)]-4β-метансулфонилокси-циклохексан

6.3 гр (22.4 ммoла) (±)-1α-нитро-2β-[4-(1,3-диметокси-фенил)]-циклохексан-4β-ол се разтварят в смес от 90 мл безводен дихлорметан и 180 мл пиридин, след което се прибавят 4.41 мл (55.9 ммoла) метансулфонилов хлорид и реакционната смес се разбърква при стайна температура, цяла нощ. Разтворителят се дестилира, под вакуум, утайката се разтваря в смес от 200 мл хлороформ и 100 мл

10%-ен разтвор на натриев карбонат. Сместа се разклаща добре и слоевете се разделят. Водната фаза се екстрахира 3 пъти с по 100 мл хлороформ. Събраните органични разтвори се промиват с вода и наситен разтвор на натриев хлорид, изсушават се и се изпаряват. Утайката се пречиства, чрез хроматографиране в колона със силициев двуокис и се елюира със смес от хлороформ и метанол в съотношение 20:1. Така се получават 5.5 гр от желаното съединение, добив 69%, $R_f=0.8$, m.m.:142-144°C.

Пример 50

(±)-1α-амино-2β-[4-(1,3-диметокси-фенил)]-4β-метансулфонилокси-циклохексан

1.1 гр (3.06 ммол) (±)-1α-нитро-2β-[4-(1,3-диметокси-фенил)]-4β-метансулфонилокси-циклохексан се разтварят в смес от 150 мл етанол и 4 мл диоксан, съдържащ солна киселина. Разтворът се хидрогенира в присъствието на 1.1 гр катализатор, представляващ активен въглен с 10% паладий. След отнемане на изчисленото количество водород (около 50 часа), катализаторът се филтрува и промива. Филтратът се изпарява. Утайката се разтваря в смес от 20 мл дихлорметан и 20 мл 5%-ен разтвор на натриев карбонат, Сместа се разклаща добре и слоевете се разделят. Водната фаза се екстрахира 5 пъти с по 20 мл дихлорметан. Събраните органични слоеве се изсушават и изпаряват. Утайката се пречиства, чрез колонна хроматография и се елюира със смес от хлороформ и ацетон в съотношение 3:1. Така се получават 0.9 гр от желаното съединение, под формата на масло, добив 89%, $R_f=0.16$.

Пример 51

(±)-2β-[4-(1,3-диметокси-фенил)]-7α-азабицикло[2.2.1]хептан

2.1 гр (6.38 ммол) (±)-1α-амино-2β-[4-(1,3-диметокси-фенил)]-4β-метансулфонилокси-циклохексан се разтварят в 260 мл безводен толуен и реакционната смес се загрява на обратен хладник, в присъствие на аргон, цяла нощ. Сместа се охлажда, прибавят се 200 мл 5%-ен разтвор на натриев хидроксид, сместа се разклаща добре и слоевете се разделят. Водната фаза се екстрахира 5 пъти с по 100 мл дихлорметан. Събраните органични разтвори се изсушават с магнезиев сулфат и се изпаряват. Утайката се пречиства, чрез хроматографиране в колона със силициев двуокис и се елюира със смес от хлороформ и метанол в съотношение 9:1. Така се получават 950 мг от желаното съединение, под формата на вискозно масло, добив 63.8%, $R_f=0.14$.

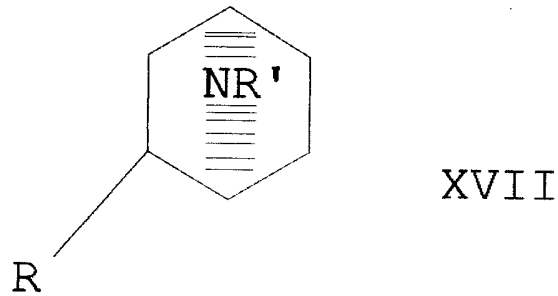
Пример 52

(±)-2β-[3-(6-етокси-пиридил)]-7α-азабицикло[2.2.1]хептан

0.5 гр (0.00240 мола) (±)-епибатидин се загряват на обратен хладник, в разтвор от 0.55 гр (0.0240 мола) метален натрий и 50 мл етанол, за 24 часа. Реакционната смес се изпарява, утайката се разтваря в 50 мл вода и се екстрахира 3 пъти с по 25 мл хлороформ. Органичните слоеве се промиват двукратно с по 50 мл вода и с 50 мл наситен разтвор на натриев хлорид, изсушават се с магнезиев сулфат и се изпаряват. Утайката се пречиства, чрез хроматографиране в колона със силициев двуокис и се елюира със смес от хлороформ и метанол в съотношение 1:1. Така се получават 0.39 гр от желаното съединение, под формата на бледожълто масло, добив 75%, $R_f=0.41$.

Патентни претенции:

1. Съединения с обща формула XVII



където

R означава нисш алкил, нисш алкенил, нисш алкинил, нисш циклоалкил, арил, хетероарил, арил-нисш алкил или хетероарил-нисш алкил, като споменатите групи могат да бъдат, по желание, субституирани с един или повече нисш алкил, нисш алкенил, нисш алкинил, нисш циклоалкил, арил, хетероарил, арил-нисш алкил, хетероарил-нисш алкил, хидрокси, нисш алкокси, фенокси, халоген, халогено-нисш алкил, amino-, моно- или дисубституиран amino-, амидо и/или сулфонамиден субституент(и); и

R' представлява водород, нисш алкил, нисш алкенил, нисш алкинил, нисш циклоалкил, нисш циклоалкенил, нисш циклоалкинил, арил-нисш алкил, арил, хетероарил, халогено-нисш алкил, хидрокси-нисш алкил или ацил;

при условие, че ако R' е водород, R е различно от 6-хлоро-3-пиридил/

и техните фармацевтично приемливи, присъединителни с киселина соли.

2. Съединения, съгласно претенция 1, където R означава, по желание, халоген или алкоксисубституиран фенил или пиридил.

3. Съединения, съгласно претенция 1, където R означава 4-флуоро-фенил, 4-хлоро-фенил, 6-метокси-3-пиридил, пиридил, 1,3-дихлоро-фенил, 1,3-диметокси-фенил или 6-етокси-пиридил.

4. Съединения, съгласно която и да е претенция от 1 до 3, където R' означава водород или ацетил.

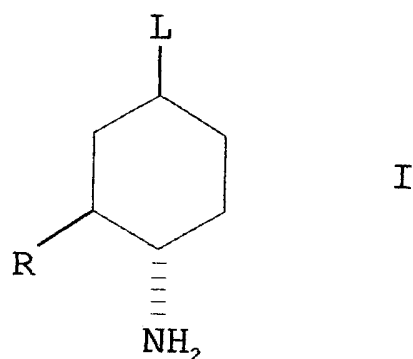
5. Метод за получаване на съединения с обща формула XVII, където

R означава нисш алкил, нисш алкенил, нисш алкинил, нисш циклоалкил, арил, хетероарил, арил-нисш алкил или хетероарил-нисш алкил, като споменатите групи могат да бъдат, по желание, субституирани с един или повече нисш алкил, нисш алкенил, нисш алкинил, нисш циклоалкил, арил, хетероарил, арил-нисш алкил, хетероарил-нисш алкил, хидрокси, нисш алкокси, фенокси, халоген, халогено-нисш алкил, amino-, моно- или дисубституиран amino-, амидо и/или сулфонамиден субституент(и); и

R' представлява водород, нисш алкил, нисш алкенил, нисш алкинил, нисш циклоалкил, нисш циклоалкенил, нисш циклоалкинил, арил-нисш алкил, арил, хетероарил, халогено-нисш алкил, хидрокси-нисш алкил или ацил;

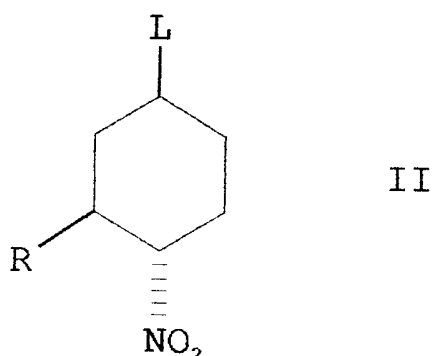
и техните фармацевтично приемливи, присъединителни с киселина соли, характеризиращи се с това, че включва:

а) циклизиране на рацемично или оптично-активно съединение с обща формула I



(където L е отцепваща се група, а R е както е дефинирано по-горе) или

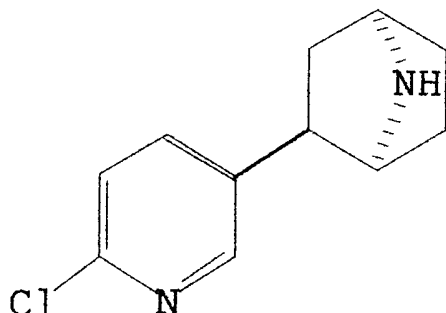
- в) редуциране на рацемично или оптично активно съединение с обща формула II



(където L и R са дефинирани по-горе) и циклизиране на така полученото съединение с обща формула I

и, ако е необходимо, алкилиране или ацилиране на съединение с обща формула XVII, където R' е водород; и, ако е необходимо, превръщане на съединение с обща формула XVII в съответната фармацевтично приемлива, присъединителна с киселина, сол или отделяне на съединение с обща формула XVII от неговата сол; и, ако е необходимо, разцепване на рацемично съединение с обща формула XVII до оптично активните изомери.

б. Метод, съгласно претенция 5, за получаване на епи-еписбатидин, с обща формула XVIII,



XVIII

характеризиращ се с това, че включва използване, като изходен материал, на съединение с обща формула I или II, където R означава 6-хлоро-3-пиридил.

7. Метод, съгласно претенция 5а, характеризиращ се с това, че циклизирането се осъществява при загряване.

8. Метод, съгласно претенция 7, характеризиращ се с това, че циклизирането се осъществява в апротонен разтворител, за предпочитане халогениран въглеводород или ароматен въглеводород.

9. Метод, съгласно претенция 8, характеризиращ се с това, че като апротонен разтворител се използва бензен, толуен или ксилен.

10. Метод, съгласно която и да е претенция от 5 до 9, характеризиращ се с това, че включва използване, като изходен материал, на съединение с обща формула I или II, където L означава нисш алкилсулфонилокси или арилсулфонилокси група.

11. Метод, съгласно претенция 10, характеризиращ се с това, че включва използване като изходен материал на съединение с обща формула I или II, където L означава метансулфонилокси, p-толуенсулфонилокси или p-бромобензилсулфонилокси група.

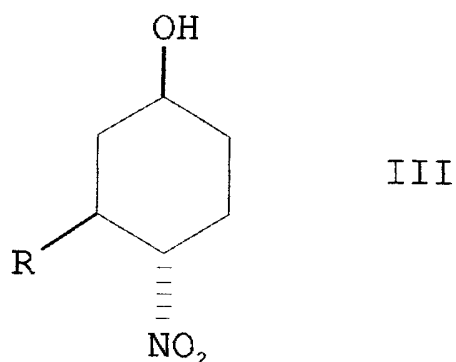
12. Метод, съгласно претенция 5в, характеризиращ се с това, че включва редуциране на съединение с обща формула II, чрез каталитична хидрогенизация или химична редукция.
13. Метод, съгласно претенция 12, характеризиращ се с това, че каталитичната хидрогенизация се осъществява в присъствието на паладиев катализатор.
14. Метод, съгласно претенция 12, характеризиращ се с това, че химическата редукция се осъществява, чрез редукция на Вешампс, или в ледена оцетна киселина с цинк; или в солна киселина с цинк, желязо или калай; или с калаен(II)хлорид.
15. Фармацевтични състави, характеризиращи се с това, че съдържат, като активен компонент, съединение с обща формула XVII (където R и R' са дефинирани в претенция 5) или неговата фармацевтично приемлива, присъединителна с киселина сол в смес с подходящи инертни, фармацевтични носители.
16. Фармацевтични състави, съгласно претенция 15, характеризиращи се с това, че съдържат, като активен компонент, епи-еписбагидин с формула XVIII или неговата фармацевтично приемлива, присъединителна с киселина сол.
17. Използване на съединения с обща формула XVII или техните фармацевтично приемливи, присъединителни с киселина соли за обезболяване при бозайници.
18. Метод за обезболяване, при бозайници, характеризиращ се с това, че включва прилагане, спрямо индивид, нуждаещ се от такова лечение, на аналгетично-активно количество от съединение с обща формула XVII или на неговата фармацевтично приемлива, присъединителна с киселина сол.

19. Използване на съединение с обща формула XVII или на неговата фармацевтично приемлива, присъединителна с киселина сол за получаване на аналгетични фармацевтични състави.

20. Съединения с обща формула I (където R и L са дефинирани в претенция 5).

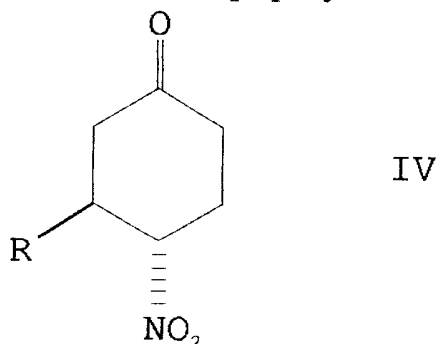
21. Съединения с обща формула II (където R и L са дефинирани в претенция 5).

22. Съединения с обща формула III



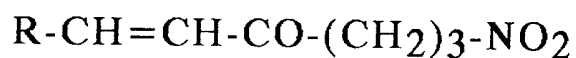
(където R е дефинирано в претенция 5).

23. Съединения с общата формула IV



(където R е дефинирано в претенция 5).

24. Съединения с обща формула V



(където R е дефинирано в претенция 5).

25. Съединения, съгласно която и да е претенция от 20 до 24, където R означава 6-хлоро-3-пиридил.