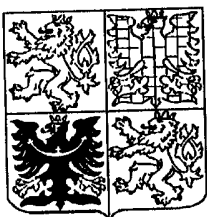


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 05.11.91
(32) 05.11.91, 05.11.90
(31) 91HU/9100048, 90HU/7014
(33) WO, HU
(40) 16.02.94

(21) 752-93

(13) A3

5(51)

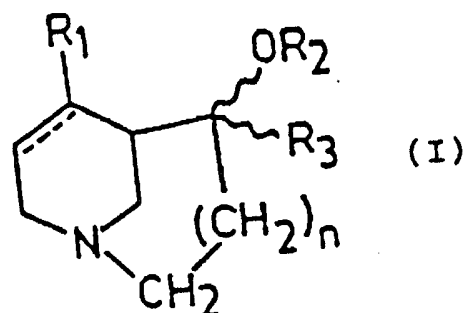
C 07 D 471/08
C 07 D 487/08
A 61 K 31/435
A 61 K 31/445

(71) Ggyógyszerkutató Intézet Kft., Budapest, HU;

(72) Sólyom Sándor, Budapest, HU;
Abrahám Gizella, Budapest, HU;
Szölössi Márta, Budapest, HU;
Borsi József, Budapest, HU;
Vitális Beáta, Budapest, HU;
Karimnétafer Mariann, Budapest, HU;
Szabóné Bady Erzsébet, Budapest, HU;
Csuzdi Emese, Budapest, HU;
Goldschmidtné Horváth Katalin, Budapest, HU;
Máté Györgyné, Budapest, HU;
Ling István, Budapest, HU;
Miklósné Kóvács Anikó, Budapest, HU;

(54) Deriváty 1-azabicykloalkanu, způsob jejich výroby a farmaceutické přípravky na jejich bázi

(57) Deriváty-azabicykloalkanu a jejich stereoisomery obecného vzorce I, kde R^1 představuje fenylyskupinu substituovanou fenylyskupinu, naftylyskupinu nebo thienylyskupinu, přičemž fenylyskupina je popřípadě substituována jedním nebo více atomy halogenu, methylskupinami, methoxyskupinami, methythioskupinami nebo trifluormethylskupinami, R^2 představuje atom vodíku nebo alifatickou acylovou skupinu obsahující 2 až 5 atomů uhlíku, R^3 představuje atom vodíku nebo methylskupinu, n představuje číslo s hodnotou 0 nebo 1, přerušovanou čarou je znázorněna popřípadě přítomná přídatná vazba uhlík-uhlík avlnitá čára znamená, že může být příslušný substituent vázán k atomu uhlíku v kterémkoliv ze dvou možných sterických poloh a jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami vykazují cennou terapeutickou, zejména anti-amnesickou účinnost. Popsány jsou též způsoby výroby těchto sloučenin a farmaceutické přípravky na jejich bázi.



Deriváty 1-azabicykloalkanu, způsob jejich výroby a farmaceutické přípravky na jejich bázi

Oblast techniky

Vynález se týká derivátů 1-azabicykloalkanu, způsobu jejich výroby a farmaceutických přípravků na jejich bázi. Tyto sloučeniny jsou nové a v literatuře nebyly dosud popsány.

Dosavadní stav techniky

Svou strukturou se sloučeninám podle vynálezu nejvíce blíží deriváty 1-azabicyklo[3.3.1]non-6-enu, které jsou popsány v japonských patentových přihláškách č. 75/49297 a 75/53518 (Kokai), jakož i v Chem. Pharm. Bull. 24, 515 (1976) a Synthesis 440 (1975). Některé z těchto sloučenin vykazují analgetický účinek. Deriváty 1-azabicykloalkanu, které jsou popsány v evropských patentových přihláškách č. 94 742, 94 744 a 239 321 obsahují benzamid substituenty nebo benzamidoalkyl substituenty a jedná se o antagonisty 5HT-receptoru.

V evropských patentových přihláškách č. 257 741, 261 763 a 287 356 jsou popsány deriváty 1-azabicykloalkanu, které obsahují substituenty v polohách 1,3, vzhledem k atomu dusíku, přičemž posledně jmenovaným substituentem je většinou kyselá funkční skupina nebo heterocyklus. Podle literatury tyto sloučeniny vykazují aktivitu muskarinových agonistů a hodí se pro zlepšování cholinergických funkcí.

Jedním ze zkoušených přístupů k léčbě demence Alzheimerova typu u starších lidí je snaha stimulovat různým způsobem sníženou cholinergickou neurotransmisi aplikací agonistů vůči cholinergickým receptorům. Zdá se, že se

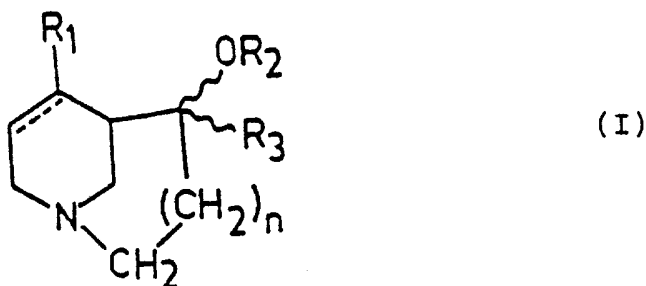
k tomuto účelu hodí agonisty, které se selektivně vážou na muskarinové receptory M_1 [Science 217, 408 (1982); Drug Dev. Res. 5, 77 (1985); Neuropharmacol. 9, 53 (1986)].

U některých sloučenin, které mají povahu muskarinových agonistů a které jsou známy z literatury, byly zaznamenány potíže s absorpcí, selektivitou a rychlým metabolismem. V důsledku toho nebylo z této oblasti dosud uvedeno na trh žádné léčivo.

Podstata vynálezu

Nyní se s překvapením zjistilo, že sloučeniny podle vynálezu se vážou na muskarinové receptory a i v malých dávkách inhibují amnesii u krys, vyvolanou skopolaminem. Jedná se tedy o potenciální činidla pro léčbu demence nebo demence Alzheimerova typu, zejména u starších lidí.

Předmětem vynálezu jsou deriváty 1-azabicykloalkanu a jejich stereoisomery obecného vzorce I



kde

R^1

představuje fenylskupinu, substituovanou fenylskupinu, naftylskupinu nebo thienylskupinu, přičemž fenylskupina je popřípadě substituována jedním nebo více atomy halogenu, methylskupinami, methoxyskupinami, methylthioskupinami nebo trifluormethylskupinami,

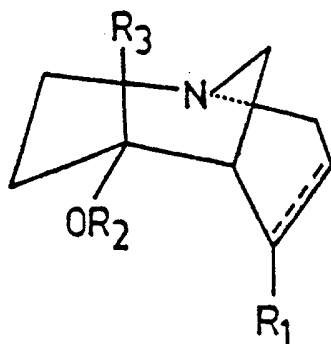
R^2 představuje atom vodíku nebo alifatickou acylovou skupinu obsahující 2 až 5 atomů uhlíku,

R^3 představuje atom vodíku nebo methylskupinu,

n představuje číslo s hodnotou 0 nebo 1,

přerušovanou čarou je znázorněna popřípadě přítomná přídavná vazba uhlík-uhlík a vlnitá čára znamená, že může být příslušný substituent vázán k atomu uhlíku v kterékoliv ze dvou možných sterických poloh a jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu mají asymetrickou strukturu a obecným vzorcem I jsou definovány všechny možné stereoisomery. Obecný vzorec Ia



(Ia)

jasně ukazuje strukturu těch sloučenin obecného vzorce I, kde n znamená číslo 1. Rozsah sloučenin obecného vzorce I se neomezuje na enantiomery představované obecným vzorcem Ia.

V nomenklatuře sloučenin obecného vzorce I mají substituenty R^2O a R^3 polohu endo, jestliže leží v protilehlé poloze vůči methylenovému můstku, ve vztahu k rovině definované dvěma atomy vytvářejícími předmostí a atomem uhlíku vázaným k příslušnému substituentu. V souladu s tím je substituent, orientovaný stejným způsobem jako methylenový můstek, označován jako exo substituent.

Ze sloučenin obecného vzorce I se obzvláštní přednost dává sloučeninám, které spadají do následujícího souboru:

hydrochlorid ($\pm$)endo-4-propionyloxy-6-(4-fluorfenyl)-1-azabicyklo[3.3.1]non-6-enu;

hydrochlorid (+)endo-4-propionyloxy-6-(4-fluorfenyl)-1-azabicyklo[3.3.1]non-6-enu;

hydrochlorid (-)endo-4-propionyloxy-6-(4-fluorfenyl)-1-azabicyklo[3.3.1]non-6-enu;

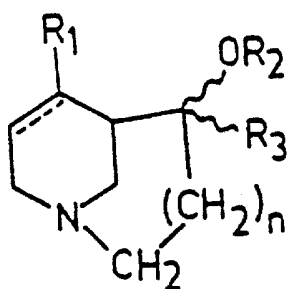
hydrochlorid ($\pm$)endo-4-acetoxy-6-(4-chlorfenyl)-1-azabicyklo[3.3.1]non-6-enu;

hydrochlorid ($\pm$)endo-4-hydroxy-6-(4-fluorfenyl)-1-azabicyklo[3.3.1]non-6-enu;

hydrochlorid ($\pm$)endo-4-acetoxy-6-fenyl-1-azabicyklo[3.3.1]non-6-enu a

hydrochlorid ($\pm$)endo-4-hydroxy-6(exo)-fenyl-1-azabicyklo[3.3.1]nonanu.

Předmětem vynálezu je také způsob výroby derivátů 1-azabicykloalkanu a jejich stereoisomerů obecného vzorce I



(I)

kde

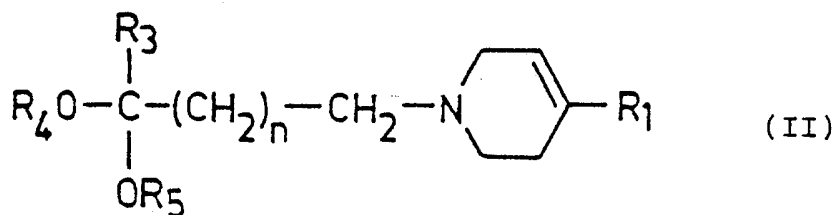
R^1 představuje fenylskupinu, substituovanou fenylskupinu, naftylskupinu nebo thienylskupinu, přičemž fenylskupina je popřípadě substituována jedním nebo více atomy halogenu, methylskupinami, methoxyskupinami, methylthioskupinami nebo trifluormethylskupinami,

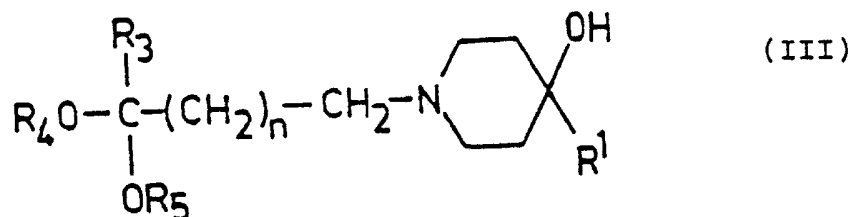
R^2 představuje atom vodíku nebo alifatickou acylovou skupinu obsahující 2 až 5 atomů uhlíku,

R^3 představuje atom vodíku nebo methylskupinu,

n představuje číslo s hodnotou 0 nebo 1,

přerušovanou čarou je znázorněna popřípadě přítomná přídatná vazba uhlík-uhlík a vlnitá čára znamená, že může být příslušný substituent vázán k atomu uhlíku v kterékoliv ze dvou možných sterických poloh a také jejich farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami, jehož podstata spočívá v tom, že se v derivátech 1,2,3,6-tetrahydropyridinu obecného vzorce II nebo derivátech piperidinolu obecného vzorce III





kde R^1 , R^3 a n mají výše uvedený význam, R^4 a R^5 představuje vždy alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo oba dohromady představují alkylenskupinu se 2 až 3 atomy uhlíku, kyselé katalyzovanou reakcí uzavře kruh, načež se popřípadě získané sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 , R^3 a n mají výše uvedený význam a R^2 představuje atom vodíku, acylují a/nebo se nasatí jejich dvojná vazba a/nebo se popřípadě výsledné sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 a n mají výše uvedený význam a R^2 a R^3 představuje vždy atom vodíku, izomerizují za kyselých podmínek a/nebo se popřípadě získané sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 , R^2 , R^3 a n mají výše uvedený význam podrobí optickému štěpení a/nebo se převedou na adiční soli s kyselinami.

Při přednostním provedení způsobu podle vynálezu se derivát 1-alkyl-4-aryl-1,2,3,6-tetrahydropyridinu obecného vzorce II, kde R^1 , R^3 , R^4 , R^5 a n mají výše uvedený význam, zahřívá ve vodném roztoku kyseliny chlorovodíkové a potom se vzniklá reakční směs odpaří a výsledný krystalický derivát 1-azabicykloalkenu se izoluje ve formě hydrochloridové soli. Uzavření kruhu se může provádět i za použití jiné minerální kyseliny, jako například vodné kyseliny sírové. Reakce se může přednostně provádět v teplotním rozmezí od 20 do 120 °C. Použije-li se kyseliny sírové, zpracovává se vzniklá reakční směs přednostně smísením s vodou a následující alkalizací, přičemž produkt se extrahuje organickým rozpouštědlem ve formě báze.

Při jiném přednostním provedení způsobu podle vynálezu se derivát 1-alkyl-4-aryl-4-hydroxypiperidinu obecného vzorce III, kde R^1 , R^3 , R^4 , R^5 a n mají výše uvedený význam, zahřívá v roztoku vodné kyseliny chlorovodíkové nebo kyseliny sírové. Reakční směsi se přednostně zpracovávají výše uvedenými postupy.

Hydroxylové skupiny ve sloučeninách obecného vzorce I, které se získají při reakcích spojených s uzavřením kruhu podle tohoto vynálezu, mají endo (ekvatoriální) polohu. Izomery, které obsahují hydroxyskupinu v exo (axiální) poloze, vznikají pouze v menších množstvích a je možno je zjistit v rekrystalizačních matečných louzích. Sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 a R^3 představuje vždy atom vodíku a v nichž je hydroxyskupina umístěna v endo poloze, je možno izomerizovat působením kyseliny, přednostně vodné kyseliny chloristé. Vzniklá směs endo- a exo-hydroxysloučenin se může rozdělit buď v této formě nebo po esterifikaci, která se provádí známými způsoby.

Je-li to žádoucí, může se hydroxyskupina ve sloučeninách obecného vzorce I, získaných reakcí spojenou s uzavřením kruhu, esterifikovat anhydridem alifatické karboxylové kyseliny se 2 až 5 atomy uhlíku nebo příslušným acylchloridem. Tato reakce se přednostně provádí za přítomnosti činidla vázajícího kyseliny, jako je například pyridin. Dvojná vazba se může přednostně nasýtit katalytickou hydrogenací.

Sloučeniny podle vynálezu, které se získají reakcí spojenou s uzavřením kruhu, mají povahu racemátů. Je-li to žádoucí, může se racemát štěpit oddělením diastereomerického páru, vytvořeného s opticky aktivní kyselinou, po němž se z odpovídající diastereomerické soli působením alkálie uvolní opticky aktivní báze obecného vzorce I. Jako opticky aktivní

kyseliny se může použít kyseliny vinné, kyseliny mléčné, kyseliny kamfensulfonové nebo aminokyselin. Přednostně se používá kyseliny kamfensulfonové a mono-4-chloranilidu kyseliny vinné. Páry solí diastereomerů se přednostně oddělují krystalizací.

Pro terapeutické účely je výhodné vyrábět ze sloučenin obecného vzorce I jejich adiční soli s kyselinami. Kromě již uvedené kyseliny chlorovodíkové se k tomuto účelu hodí všechny organické nebo anorganické kyseliny, které jsou vhodné pro terapeutické použití, jako je například kyselina šťavelová, kyselina fumarová, kyselina malonová, kyselina methansulfonová, kyselina sírová, kyselina fosforečná atd.

Výroba výchozích sloučenin obecného vzorce II, kterých se používá při způsobu podle vynálezu, je popsána v následujících příkladech. Sloučeniny obecného vzorce II, jejichž výroba v příkladech popsána není se mohou vyrábět z odpovídajících 4-arylsubstituovaných-1,2,3,6-tetrahydro-pyridinů způsoby, které jsou analogické způsobům popsaných v příkladech. Výsledné sloučeniny obecného vzorce II mají obvykle povahu olejů, kterých lze v této formě přímo použít při způsobu podle vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce III podle vynálezu jsou nové. Je možno je vyrobit způsoby popsanými v příslušných příkladech.

Známé deriváty 4-arylsubstituovaného 1,2,3,6-tetrahydro-pyridinu, které slouží pro výrobu sloučenin obecného vzorce II a III, jsou m.j. popsány v britské patentové publikaci č. 881 893, holandské patentové publikaci č. 6 510 107, patentové publikaci USA č. 2 973 363 a CS patentové publikaci č. 218 028. Výroba neznámých 4-arylsubstituovaných 1,2,3,6-tetrahydropyridinových derivátů je popsána v

příslušných příkladech.

Sloučeniny obecného vzorce I, podle tohoto vynálezu byly studovány při zkoušce vazby na receptor muskarinu, za použití tritiovaného chinuklidinylbenzoátu [(^3H) -QNB], jako ligandu, dále zkoušky potenciace oxotremorinu a zkoušky s amnesií, vyvolanou skopolaminem.

Zkouška vazby (^3H) -QNB na receptor

Vyrobí se membránový přípravek z kůry mozkové (Cortex cerebri) samce krysy OFA o hmotnosti 180 až 250 g Yamamura - Snyderovou metodou [Proc. Natl. Acad. Sci. USA 71, 1725 (1974)], modifikovanou Hershkowitzem a dalšími [Eur. J. Pharmacol. 86, 229 (1983)]. Proteiny se stanoví Petersonovou metodou [Anal. Biochem. 83, 346 (1977)]. Protein v množství 0,2 mg/ml se inkubuje za přítomnosti 0,2 nM (^3H) -QNB (44 Ci/mmol, Amersham) a zkoušené sloučeniny (v osmi různých koncentracích v rozmezí od 0,1 do 300 μM) v celkovém objemu 1 ml 50nM pufru TRIS-HCl (pH 7,4) při 25 °C po dobu 60 minut. Reakce se zastaví přidavkem 5 ml ledově chladného roztoku pufru a reakční směs se za sníženého tlaku přefiltruje přes filtr Whatman GF/B. Filtr se dvakrát promyje stejným objemem roztoku pufru. Nespecifická vazba se stanoví za přítomnosti 1 μM koncentrace atropinu. Všechna stanovení se provádějí třikrát. Vázaná radioaktivita se stanovuje v toluenovém kokteilu pomocí Packardovy kapalinové scintilační spektrometrie. Hodnoty IC_{50} se získají lineární regresní analýzou a disociační konstanta (K_D) se vypočítá Scatchardovou analýzou.

Zkouška potenciace oxotremorinu

Použije se Rathbun a Slaterovy metody [Psychopharmacology

4, 114 (1963)], modifikované Ogrenem a dalšími [Psychopharmacology 86, 258 (1985)]. Skupinám myší (5 až 15 myší na jednu dávku) se podá i.p. v dávce 1, 3 a 10 mg/kg a p.o. v dávce 3, 10 a 30 mg/kg zkoušená sloučenina. Ošetření se provede 15 minut před podání oxotremorinu, který se potom podá v dávce 0,125 mg/kg (ED_{16}). Polokvantitativním způsobem, ve srovnání s kontrolními skupinami myší se hodnotí jednak intenzita třesu a hypersalivace. Určí se dávka zkoušené sloučeniny indukující 50% účinek (minimální účinná dávka).

Zkouška u krys s amnesií vyvolanou skopolaminem

Zkouška se provádí ve Skinnerově boxu na naivních samcích krysy OFA o hmotnosti 100 až 120 g způsobem, který popsali Cumin a další [Psychopharmacology 78, 104 (1982)]. Zvířata se umístí v boxu, kdy obdrží elektrický šok o intenzitě 0,8 mA. Tomuto šoku se mohou vyhnout, jestliže zůstanou na desce z plastu, umístěné na mřížce, která je pod proudem. Tímto způsobem se u zvířat vyvine pasivní vyhýbací reflex. Po třech po sobě následujících trénincích se pro zkoušku vyberou krysy, které se zůstanou na plastové desce po dobu 1 minuty, aniž by vstoupily na mřížku. Z těchto krys se vytvoří skupiny, kterým se poskytne následující ošetření:

kontrolní skupina I:	rozpouštědlo i.p. a p.o.
kontrolní skupina II:	skopolamin i.p.
zkušební skupina:	skopolamin i.p. + zkoušená sloučenina

Ošetření zkoušenou sloučeninou se provede ihned po posledním tréninku. Po dvou hodinách se zvířata opakovaně umístí na plastovou desku a stanoví se počet zvířat, která na ní zůstanou po dobu 1 minuty, t.j. počet zvířat se

zlepšenou pamětí. Statistické vyhodnocení se provede próbou χ^2 . Výsledky jsou uvedeny v tabulce 1.

T a b u l k a 1

Sloučenina z příkladu č.	Zkouška vazby (^3H)-QNM na receptor [IC ₅₀ (μM)	Hodnota potence oxotremorinu u myši minimální účinná dávka [mg/kg]	
		i.p.	p.o.
2	1,6	>10	>10
4	2,3	3	3
9	29,5	0,3	1
32	0,5	10	30
59	1,8	3	10
60	1,8	10	10
61	15,4	10	>10
64	30,5	10	>30
67	1,1	10	30
68	2,0	10	>30
oxotremorin	0,8	-	-
arecholin	6,3	3	>30

T a b u l k a 1 - pokračování

Sloučenina z příkladu č.	zkouška na kryších s amnesií vyvolanou skopolaminem, mini- mální účinná dávka [mg/kg]	akutní toxicita na myších LD ₅₀ [mg/kg]	
		i.p.	p.o.
2	0,62	3-100	30-100
4	0,62	39	87
9	0,62	20	60
32	0,16	53,8	114,5
59	0,62	29	49
60	>2,5	30-100	>100
61	>2,5	30-100	>100
64	0,31	30-100	>100
67	0,04	30-100	>100
68	0,16	30-100	>100
oxotremorin	0,1	-	-
arecholin	>20	-	-

Data uvedená v tabulce 1, ukazují, že sloučeniny podle vynálezu vykazují výrazné farmakologické účinky a jsou schopny vyvíjet centrální cholinergickou aktivitu jak při parenterálním, tak při orálním podávání.

Sloučeniny podle vynálezu a jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami je možno zpracovávat na farmaceutické přípravky. Tyto farmaceutické přípravky mohou mít podobu tablet, potažených tablet, prášků, granulátů nebo kapslí nebo mohou být v kapalně formě, jako například ve formě roztoků nebo suspenzí a dále též ve formě sterilních roztoků nebo suspenzí, které se hodí pro parenterální podávání.

Při výrobě orálních přípravků se může jako vehikula používat laktózy nebo škrobu, jako pojiva nebo granulačního činidla želatiny, sodné soli karboxymethylcelulózy, methylcelulózy, polyvinylpyrrolidonu nebo škrobové pryskyřice, jako bubřidla bramborového škrobu nebo mikrokrytalické celulózy a jako antiadhesiva mastku, koloidní kyseliny křemičité, stearinu atd. Tablety, které se vyrábějí o sobě známými způsoby, mohou popřípadě obsahovat obvyklé ochranné povlaky s přísadou ochucovadel a barviv, jakých se obvykle používá ve farmaceutické výrobě. V případě kapslí se směs účinných přísad a pomocných látek plní do vhodných kapslí.

Kapalně orální přípravky se vyrábějí ve formě roztoků, sirupů nebo suchých látek, které se mísí s vodou nebo nějakým jiným nosičem až před bezprostředním použitím.

Pro parenterální podávání se účinná přísada zpracovává na sterilní roztok nebo suspenzi, přičemž sterilní vehikulum může obsahovat přídavná pomocná činidla, jako jsou anestetika nebo stabilizátory a pufry.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují.

Příklady provedení vynálezu

P ř í k l a d 1

Hydrochlorid ($\pm$)endo-4-hydroxy-6-fenyl-1-azabicyklo-[3.3.1]non-6-enu

Metoda A

14,2 g (54,8 mmol) 1-[3,3-(ethylenedioxy)propyl]-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinu, izolovaného ve formě surového produktu, se rozpustí v 70 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a vzniklý roztok se 4 hodiny vaří pod zpětným chladičem. Reakční směs se odpaří do sucha, ke zbytku se přidá aceton obsahující 5 až 10 % isopropylalkoholu a vzniklý krystalický produkt se odfiltruje (9,35 g). Překrystalováním z ethanolu se získá 8,06 g produktu o teplotě tání 263 až 264 °C.

Metoda B

1,00 g (3,6 mmol) 1-[3,3-(ethylenedioxy)propyl]-4-fenyl-4-hydroxypiperidinu se po dobu 3 hodin vaří pod zpětným chladičem v 10 ml směsi 2:1 koncentrované kyseliny chlorovodíkové a vody. Reakční směs se odpaří, ke zbytku se přidá aceton a vzniklý produkt se odfiltruje (výtěžek: 0,88 g; teplota tání: 256 až 257 °C). Po překrystalování stoupne teplota tání produktu na 263 °C. Získaný produkt je identický se sloučeninou syntetizovanou podle metody A.

Použitá výchozí látka se vyrobí reakcí 1,71 g (9,7 mmol) 4-fenyl-4-hydroxypiperidinu [B.G. Boggiano a další: J. Chem. Soc. (1959), 1143] s 2,00 g (11 mmol) 2-(2-bromethyl)-1,3-dioxolanu ve 20 ml dimethylformamidu při 80 °C, za přítomnosti 2,06 g uhličitanu sodného, jako činidla vázajícího kyselinu. Po 90 minutách se reakční směs nalije do vody a produkt se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se odpaří a zbytek (3,1 g oleje) se za chlazení překrystaluje. Po smíchání s diisopropyletherem se získá 1,56 g 1-[3,3-(ethylenedioxy)propyl]-4-fenyl-4-hydroxypiperidinu o teplotě tání 84 až 86 °C.

P ř í k l a d 2

Hydrochlorid ($\pm$)endo-4-acetoxy-6-fenyl-1-azabicyklo-
[3.3.1]non-6-enu

1,76 g (7 mmol) sloučeniny vyrobené způsobem podle příkladu 1 se rozpustí ve směsi 3 ml pyridinu, 5 ml dichlorethanu a 2 ml acetanhydridu a směs se 7 hodin vaří pod zpětným chladičem. Potom se směs odpaří a zbytek se rozpustí ve směsi vodného hydrogenuhlíčitanu sodného a ethylacetátu. Organická vrstva se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší a odpaří. Ke zbytku se přidá směs kyseliny chlorovodíkové v isopropylalkoholu a etheru a tím se získá 1,62 g příslušného hydrochloridu. Po překrystalování z methyl-ethylketonu se získá 1,1 g produktu o teplotě tání 274 až 276 °C (po dosažení teploty 216 °C dochází ke transformaci).

P ř í k l a d 3

Hydrochlorid ($\pm$)endo-4-hydroxy-6-(4-chlorfenyl-1-azabicyklo[3.3.1]non-6-enu

Metoda A

15,60 g (53 mmol) 1-[3,3-(ethylenedioxy)propyl]-4-(4-chlorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu se refluxuje ve 120 ml směsi 1:1 koncentrované kyseliny chlorovodíkové a vody po dobu 6 hodin. Reakční směs se odpaří do sucha a tak se získá 13,6 g krystalického produktu, z něhož se po překrystalování z ethanolu získá 10,4 g finálního produktu o teplotě tání 291 až 293 °C.

Metoda B

10 g (32 mmol) 1-[3,3-(ethylenedioxy)propyl]-4-(4-chlorfenyl)-4-hydroxypiperidinu se 4 hodiny vaří pod zpětným chladičem ve 100 ml 24% kyseliny chlorovodíkové a potom se směs za sníženého tlaku odpaří. Ke zbytku se přidá aceton a produkt se odfiltruje. Získá se 7 g produktu, který se překrystaluje ze 150 ml ethanolu. Výtěžek je 5,8 g produktu o teplotě tání 290 až 292 °C.

Výchozí látka použitá při této metodě se vyrobí reakcí 3,49 g (16,5 mmol) 4-(4-chlorfenyl)-4-hydroxypiperidinu (C.A. 98, 160,556) ve 25 ml předestilovaného dimethylformamidu s 3,6 g (2,33 ml, 20 mmol) 2-(2-bromethyl)-1,3-dioxolanu za přítomnosti 2,12 g (20 mmol) uhličitanu sodného, při 90 až 100 °C. Reakce se provádí po dobu 3 hodin, potom se směs ochladí, zředí 74 ml vody, směs se 1 hodinu míchá a vysrážená látka se odfiltruje (výtěžek: 3,28 g). Tento produkt se překrystaluje z 30 ml isopropylalkoholu a tak se získá 2,33 g produktu o teplotě tání 134 až 136 °C.

P ř í k l a d 4

Hydrochlorid (±)endo-4-acetoxy-6-(4-chlorfenyl)-1-azabicyklo[3.3.1]non-6-enu

5,0 g (17,5 mmol) produktu vyrobeného způsobem popsáním v příkladu 3 se acetyluje způsobem popsáním v příkladu 2. Surový produkt (4,8 g), který se získá tímto analogickým postupem, se překrystaluje z ethanolu. Získá se 4,2 g výsledného produktu o teplotě tání 276 až 278 °C (po přesmyku při asi 220 °C).

P ř í k l a d 5

Hydrochlorid ($\pm$)endo-4-hydroxy-6-(3-chlorfenyl)-1-aza-bicyklo[3.3.1]non-6-enu

10,1 g (43,8 mmol) hydrochloridu 4-(3-chlorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu v 80 ml dimethylformamidu se nechá reagovat za přítomnosti 11,6 g uhličitanu sodného s 10,0 g (54 mmol) 2-(2-bromethyl)-1,3-dioxolanu při 80 °C, po dobu 10 hodin. Reakční směs se nalije do vody a produkt se extrahuje ethylacetátem. Ethylacetátový extrakt se vysuší a odpaří. Získá se 14,8 g surového 1-[3,3-(ethylendioxy)-propyl]-4-(3-chlorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu. Tento produkt se nechá zreagovat způsobem popsáním v příkladu 3. Zpracováním reakční směsi se získá 5,84 g surového produktu, který se nechá překrystalovat z ethanolu. Získá se 5,2 g finálního produktu o teplotě tání 237 až 239 °C.

P ř í k l a d 6

($\pm$)endo-4-methyl-6-(4-chlorfenyl)-1-azabicyklo[3.3.1]non-6-en-4(exo)ol (A) a ($\pm$)exo-4-methyl-6-(4-chlorfenyl)-1-azabicyklo[3.3.1]non-6-en-4(endo)ol (B)

6,64 g (21,5 mmol) [3,3-(ethylendioxy)butyl]-4-(4-chlorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu se rozpustí ve 26 ml 85% kyseliny sírové a vzniklý roztok se nechá 10 dnů stát při teplotě místnosti. Potom se reakční směs nalije do ledové vody a její pH se nastaví na 9. Vysrážený produkt se extrahuje ethylacetátem, organická vrstva se promyje 10% roztokem chloridu sodného, vysuší a odpaří. Překrystalováním krystalického zbytku, který se získá z 55 ml ethylacetátu, se získá 2,81 g produktu A o teplotě tání 191 až 192 °C.

Matečný louh, který se získá při odfiltrování produktu A, se odpaří a 2,0 g získaného zbytku se chromatografuje (flash) za použití směsi chloroformu a methanolu (8:2), která obsahuje 1 kapku triethylaminu na každých 20 ml této směsi. Frakce s hodnotou $R_F = 0,8$ se spojí a odpaří. Získá se 0,8 g krystalického 1-(3-oxobutyl)-4-(4-chlorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu (který má po překrystalování z isopropyletheru teplotu tání 96 až 97 °C). V eluci se pokračuje a jednotné frakce s hodnotou R_F 0,2 až 0,3 se odpaří. Získá se 0,44 g produktu B. Překrystalování se vyvolá škrábáním o stěny. Po překrystalování z ethylacetátu má produkt teplotu tání 132 až 133 °C.

P ř í k l a d 7

(±)endo-4-methyl-6-fenyl-1-azabicyklo[3.3.1]non-6-en-4(exo)ol (A) a (±)exo-4-methyl-6-fenyl-1-azabicyklo[3.3.1]non-6-en-4(endo)ol (B)

13,19 g (67,4 mmol) hydrochloridu 4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinu ve 110 ml dimethylformamidu se nechá reagovat za přítomnosti 17,8 g uhličitanu sodného s 15,8 g (80,8 mmol) 2-(2-bromethyl)-2-methyl-1,3-dioxolanu při 70 °C, po dobu 24 hodin. Reakční směs se nalije do vody a produkt se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se odpaří a získá se surový olejovitý 1-[3,3-(ethylendioxy)butyl]-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin. 10 g tohoto produktu se za stálého míchání přikape k 50 ml 85% kyseliny sírové o teplotě 90 °C. Po 24 hodinách reakční doby se směs nalije do vody a pH vzniklé směsi se nastaví na 9. Produkt se extrahuje ethylacetátem a organická vrstva se promyje a odpaří. Výsledný zbytek se smíchá s isopropyletherem a vzniklý krystalický produkt se odfiltruje. Překrystalováním 2,3 g surového produktu z ethylacetátu se získá 2,0 g

produktu A o teplotě tání 179 až 182 °C.

Matečný louh, který se získá při filtraci produktu A, se odpaří a 4,3 g vzniklého olejovitého zbytku se podrobí chromatografii (flash), za použití směsi popsané v příkladu 6, jako elučního činidla. Odpařením jednotné frakce s hodnotou R_F přibližně 0,6 se získá 0,46 g olejovitého ($\pm$)-4-methyl-6-fenyl-1-azabicyklo[3.3.1]nona-3,6-dienů (jehož hydrochlorid má teplotu tání 194 až 196 °C). V eluci se pokračuje a frakce s hodnotou R_F přibližně 0,2 se odpaří. Krystalický zbytek se překrystaluje z isopropylalkoholu, čímž se získá 0,28 g produktu B o teplotě tání 160 až 161 °C.

P ř í k l a d 8

1/2 fumarát ($\pm$)endo-4-hydroxy-6-(3-fluorfenyl)-1-azabicyklo[3.3.1]non-6-enu

2,7 g (12,6 mmol) hydrochloridu 4-(3-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu ve 25 ml dimethylformamidu se nechá reagovat za přítomnosti 3,05 g uhličitanu sodného s 2,77 g (15,3 mmol) 2-(2-bromethyl)-1,3-dioxolanu při 90 °C, po dobu 3 hodin. reakční směs se nalije do vody a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje, vysuší a odpaří. Získá se 3,4 g surového 1-[3,3-(ethylendioxy)propyl]-4-(3-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu, který se potom refluxuje po dobu 1 hodiny v 50 ml směsi 2:1 koncentrované kyseliny chlorovodíkové a vody. Reakční směs se odpaří do sucha, olejovitý zbytek se rozpustí ve vodě a neutralizuje roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Produkt se extrahuje ethylacetátem a organická vrstva se vysuší a odpaří. 1,76 g získaného zbytku se rozpustí ve 20 ml ethanolu a k roztoku se přidá 0,88 g kyseliny fumarové rozpuštěné ve 40 ml ethanolu. Vzniklý roztok se odpaří do sucha a zbytek se pře-

krystaluje z 80 ml isopropylalkoholu. Získá se 1,55 g požadovaného produktu o teplotě tání 193 až 195 °C.

P ř í k l a d 9

Hydrochlorid ($\pm$)endo-4-hydroxy-6-(4-fluorfenyl)-
1-azabicyklo[3.3.1]non-6-enu

Metoda A

Způsobem popsaným v příkladu 1 se z 4,8 g (17,3 mmol) 1-[3,3-(ethylendioxy)propyl]-4-(4-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu získá 2,9 g surového produktu, z něhož se po překrystalování z ethanolu získá 2,50 g produktu o teplotě tání 216 až 218 °C.

Metoda B

26,58 g (90 mmol) 1-[3,3-(ethylendioxy)propyl]-4-(4-fluorfenyl)-4-hydroxypiperidinu se zahřívá se 130 ml 24% kyseliny chlorovodíkové na 70 °C po dobu 30 minut. Vzniklá směs se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se překrystaluje z isopropylalkoholu. Výtěžek je 20,77 g produktu o teplotě tání 213 až 218 °C.

Výchozí látka pro výše uvedený postup se vyrobí refluxováním 30,1 g (130 mmol) hydrochloridu 4-(4-fluorfenyl)-4-hydroxypiperidinu (viz holandský patent č. 6 510 107; C.A. 65, P 7154 e) v bezvodém acetonu, za přítomnosti 37,3 g uhličitanu draselného, s 24,70 (136,5 mmol) 2-(2-bromethyl)-1,3-dioxolanu. Vysrážená sůl se odfiltruje, filtrát se odpaří a zbytek se překrystaluje z isopropylalkoholu. Získá se 27,43 g 1-[3,3-(ethylendioxy)propyl]-4-(4-fluorfenyl)-4-hydroxypiperidinu o teplotě tání 110 až 112 °C.

P ř í k l a d 1 0

Hydrochlorid ($\pm$)endo-4-acetoxy-6-(4-fluorfenyl)-
1-azabicyklo[3.3.1]non-6-enu

2,0 g produktu vyrobeného podle příkladu 9 se acetyluje způsobem popsaným v příkladu 2. Překrystalováním z isopropylalkoholu se získá 1,93 g produktu, který se přesmykne při 264 až 268 °C a má konečnou teplotu tání 280 °C.

P ř í k l a d 1 1

Hydrochlorid ($\pm$)endo-4-hydroxy-6-(2-methylfenyl)-
1-azabicyklo[3.3.1]non-6-enu

3,46 g (16,5 mmol) hydrochloridu 4-(2-methylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu ve 25 ml dimethylformamidu se nechá reagovat za přítomnosti 4 g uhličitanu sodného s 3,6 g (19,9 mmol) 2-(2-bromethyl)-1,3-dioxolanu při 90 °C po dobu 3 hodin. Reakční směs se nalije do vody a produkt se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje, vysuší a odpaří. Získá se 5,2 g surového 1-[3,3-(ethylendioxy)-propyl]-4-(2-methylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu, který se poté refluxuje v 60 ml směsi 2:1 koncentrované kyseliny chlorovodíkové a vody po dobu 1 hodiny. Produkt, který se získá po odpaření reakční směsi, se překrystaluje z ethanolu. Získaný produkt (1,9 g) má teplotu tání 293 až 295 °C.

P ř í k l a d 1 2

Hydrochlorid ($\pm$)endo-4-acetoxy-6-(2-methylfenyl)-
1-azabicyklo[3.3.1]non-6-enu

2,0 g (7,5 mmol) produktu získaného podle příkladu 11 se acetyluje způsobem popsáním v příkladu 2. Surový produkt, který se izoluje jako báze, se převede působením kyseliny chlorovodíkové v isopropylalkoholu a etheru na 1 g hydrochloridu, z něhož se po překrystalování z 20 ml isopropylalkoholu získá 0,7 g produktu o teplotě tání 222 až 223 °C.

P ř í k l a d 1 3

Hydrochlorid ($\pm$)endo-4-hydroxy-6-(3-methylfenyl)-1-azabicyklo[3.3.1]non-6-enu

9,0 g (43 mmol) hydrochloridu 4-(3-methylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu v 50 ml dimethylformamidu se nechá reagovat za přítomnosti 13,8 g uhličitanu draselného s 9,05 g (50 mmol) 2-(2-bromethyl)-1,3-dioxolanu při 70 °C po dobu 2,5 hodiny. Reakční směs se nalije do vody a produkt se extrahuje methylenchloridem. Organická vrstva se promyje, vysuší a odpaří. Získá se surový 1-[3,3-(ethylendioxy)-propyl]-4-(3-methylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin, který se rozpustí v 60 ml směsi 2:1 koncentrované kyseliny chlorovodíkové a vody. Směs se 2 hodiny míchá při 60 °C a potom se odpaří do sucha. Ke zbytku se přidá isopropylalkohol a vzniklé krystaly se odfiltrují. Získá se 8,51 g produktu o teplotě tání 227 až 230 °C.

P ř í k l a d 1 4

1/2 fumarát ($\pm$)endo-4-acetoxy-6-(3-methylfenyl)-1-azabicyklo[3.3.1]non-6-enu

Z produktu vyrobeného podle příkladu 13 se získá báze působením hydroxidu draselného. 2,52 g (11 mmol) této báze

se rozpustí ve 25 ml pyridinu a roztok se nechá reagovat s 1,57 g (20 mmol) acetylchloridu při 25 °C po dobu 3 hodin. Reakční směs se zpracuje způsobem popsaným v příkladu 2, a odparek se rozpustí v ethanolu, načež se k němu přidá kyselina fumarová. Výsledná sůl se překrystaluje z isopropylalkoholu. Získá se 2,20 g produktu o teplotě tání 155 až 159 °C.

P ř í k l a d 1 5

Hydrochlorid ($\pm$)endo-4-hydroxy-6-(4-methylthiofenyl)-1-azabicyklo[3.3.1]non-6-enu

1,0 g (3,3 mmol) 1-[3,3-(ethylenedioxy)propyl]-4-(methylthiofenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu se vaří pod zpětným chladičem 4 hodiny v 15 ml směsi koncentrované kyseliny chlorovodíkové a vody (2:1). Vzniklá reakční směs se odpaří do sucha a surový produkt (0,6 g), který se takto získá, se překrystaluje z ethanolu. Získá se 0,4 g produktu o teplotě tání 222 až 225 °C.

1-[3,3-(ethylenedioxy)propyl]-4-(4-methylthiofenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin, který slouží jako výchozí látka pro tento příklad, se vyrobí následujícím způsobem:

Z 0,64 g (0,026 mol) hořčíku a 5,07 g (26 mmol) 4-bromthioanisolu se v 15 ml tetrahydrofuranu vyrobí Grignardovo činidlo a k tomuto činidlu se při teplotě 0 až 10 °C přidá roztok 3 g (17,5 mmol) 1-ethoxykarbonyl-4-piperidonu v 10 ml tetrahydrofuranu. Vzniklá směs se míchá přes noc při teplotě místnosti a potom se rozloží přidávkem 20 ml 10% roztoku chloridu amonného v ledové vodě. Reakční směs se extrahuje ethylacetátem a organická vrstva se vysuší a odpaří. Zbytek, 5,4 g surového 1-ethoxykarbonyl-4-(4-

methylothiofenyl)-4-hydroxypiperidinu, se refluxuje se 3 g hydroxidu draselného ve 25 ml isopropylalkoholu po dobu 3 dnů. Potom se směs odpaří, zbytek se rozpustí ve vodě a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se odpaří a ke zbytku se přidá kyselina chlorovodíková v etheru. Získá se 1,5 g hydrochloridu, který se překrystaluje z 40 ml isopropylalkoholu. Tak se získá 0,9 g hydrochloridu 4-(4-methylothiofenyl)-4-hydroxypiperidinu o teplotě tání 188 až 190 °C.

0,5 g (2 mmol) hydrochloridu 4-(4-methylothiofenyl)-4-hydroxypiperidinu se refluxuje se 3 ml směsí koncentrované kyseliny chlorovodíkové a vody (2:1). Reakční směs se odpaří do sucha a získaný zbytek se překrystaluje z 30 ml ethanolu. Získá se 0,2 g hydrochloridu 4-(4-methylothiofenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu o teplotě tání 255 až 256 °C.

1,63 g (6,74 mmol) hydrochloridu 4-(4-methylothiofenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu ve 20 ml dimethylformamidu se nechá reagovat za přítomnosti 1,43 g uhličitanu sodného s 1,46 g (8,1 mmol) 2-(2-brommethyl)-1,3-dioxolanu při 90 °C, po dobu 3 hodin. Reakční směs se nalije do vody, vysrážená látka se odfiltruje a 1,2 g surového produktu, který se takto získá, se překrystaluje z 25 ml isopropylalkoholu. Získá se 1,0 g 1-[3,3-(ethylendioxy)propyl]-4-(4-methylothiofenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu o teplotě tání 98 až 99 °C.

P ř í k l a d 1 6

Hydrochlorid (±)endo-4-hydroxy-6-(3-trifluormethylfenyl)-1-azabicyklo[3.3.1]non-6-enu

3,8 g (14,4 mmol) hydrochloridu 4-(3-trifluormethyl-

fenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu ve 30 ml dimethylformamidu se nechá reagovat za přítomnosti 3,8 g uhličitanu sodného s 3,13 g (17,2 mmol) 2-(2-bromethyl)-1,3-dioxolanu při 60 °C, po dobu 6 hodin. Reakční směs se nalije do vody a produkt se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje, vysuší a odpaří. Zbývající surový 1-[3,3-(ethylendioxy)propyl]-4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin se vaří pod zpětným chladičem ve směsi 60 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a vody (2:1), po dobu 2 hodin. Reakční směs se odpaří do sucha, ke zbytku se přidá aceton a vzniklé krystaly se odfiltrují. Získá se 1,38 g produktu, z něhož se po překrystalování z isopropylalkoholu získá 1,24 g požadované sloučeniny o teplotě tání 230 až 233 °C, po přesmyku při 217 až 220 °C.

P ř í k l a d 1 7

Hydrochlorid ($\pm$)endo-4-hydroxy-6-(4-trifluormethylfenyl)-1-azabicyklo[3.3.1]non-6-enu

4,48 g (17 mmol) hydrochloridu 4-(4-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu se nechá reagovat s 2-(2-bromethyl)-1,3-dioxolanem způsobem popsaným v příkladu 13. Reakční směs se zředí 250 ml vody a vysrážené krystaly 1-[3,3-(ethylendioxy)propyl]-4-(4-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu se odfiltrují (4,60 g, teplota tání 106 až 109 °C) a míchají ve 20 ml směsi koncentrované kyseliny chlorovodíkové a vody (2:1) 3 hodiny při 60 °C. Reakční směs se odpaří a zbytek se překrystaluje z ethanolu. Získá se 3,07 g produktu o teplotě tání 255 až 265 °C.

P ř í k l a d 1 8

Hydrochlorid ($\pm$)endo-4-hydroxy-6-(2-methoxyfenyl)-
1-azabicyklo[3.3.1]non-6-enu

7,77 g (25,3 mmol) 1-[3,3-(ethylenedioxy)propyl]-4-hydroxy-4-(2-methoxyfenyl)piperidinu se rozpustí ve 40 ml směsi koncentrované kyseliny chlorovodíkové a vody (2:1), načež se směs míchá 4 hodiny při teplotě místnosti. Potom se reakční směs odpaří do sucha a zbytek se překrystaluje z ethanolu. Získá se 4,20 g produktu o teplotě tání 263 až 268 °C.

1-[3,3-(ethylenedioxy)propyl]-4-hydroxy-4-(2-methoxyfenyl)piperidin, který slouží jako výchozí látka při výše popsaném způsobu, se připraví následujícím způsobem:

3,15 g (0,13 mol) hořčičkových hoblin se nechá reagovat ve 140 ml tetrahydrofuranu s 24,24 g (130 mmol) 2-bromanisolu a výsledný roztok se při 0 °C smíchá s roztokem 17,1 g (100 mmol) 1-ethoxykarbonyl-4-piperidonu ve 100 ml tetrahydrofuranu. Vzniklá směs se nechá přes noc stát při teplotě místnosti a potom se rozloží přidávkem 20% roztoku chloridu amonného. Produkt se extrahuje chloroformem a organická vrstva se promyje, vysuší a odpaří. Odparek se smíchá s 20 ml etheru a krystaly 1-ethoxykarbonyl-4-hydroxy-4-(2-methoxyfenyl)piperidinu se odifiltrují (výtěžek 17,66 g, teplota tání 125 až 127 °C). Tyto krystaly se rozpustí ve 155 ml methylcellosolvu a roztok se 26 hodin vaří pod zpětným chladičem s 12,36 g (220 mol hydroxidu draselného). Vzniklá reakční směs se zředí vodou, extrahuje methylenchloridem a organická vrstva se promyje roztokem chloridu sodného a vysuší. Methylenchlorid se odpaří a odparek se překrystaluje z ethylacetátu. Získá se 7,37 g 4-hydroxy-4-(2-methoxyfenyl)piperidinu o teplotě tání 121 až 124 °C.

7,37 g (35,5 mmol) 4-hydroxy-4-(2-methoxyfenyl)-piperidinu v 45 ml dimethylformamidu se nechá reagovat za přítomnosti 8,28 g uhličitanu draselného s 8,04 g (44,4 mmol) 2-(2-bromethyl)-1,3-dioxolanu při 80 °C, po dobu 1 hodiny, načež se provede postup popsáný v příkladu 13. Získaný surový produkt se překrystaluje z isopropylalkoholu. Získá se 7,77 g 1-[3,3-(ethylenedioxy)propyl]-4-hydroxy-4-(2-methoxyfenyl)piperidinu o teplotě tání 190 až 193 °C.

P ř í k l a d 1 9

Hydrochlorid (±)endo-4-hydroxy-6-(4-methoxyfenyl)-1-azabicyklo[3.3.1]non-6-enu

0,5 g (1,72 mmol) 1-[3,3-(ethylenedioxy)propyl]-4-(4-methoxyfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu se nechá stát v 15 ml směsi koncentrované kyseliny chlorovodíkové a vody (2:1) při teplotě místnosti, po dobu 30 minut. Reakční směs se odpaří do sucha a zbytek se překrystaluje z 10 ml ethanolu. Získá se 0,21 g produktu o teplotě tání 235 až 236 °C.

1-[3,3-(ethylenedioxy)propyl]-4-(4-methoxyfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin, který slouží jako výchozí látka v tomto příkladu, se připraví následujícím způsobem:

0,8 g (3,6 mmol) hydrochloridu 4-(4-methoxyfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu v 10 ml dimethylformamidu se nechá reagovat za přítomnosti 0,8 g uhličitanu sodného s 0,77 g (4,2 mmol) 2-(2-bromethyl)-1,3-dioxolanu při 90 °C, po dobu 3 hodin. Reakční směs se nalije do vody a vyloučená sraženina se odfiltruje. Získá se 0,56 g produktu o teplotě tání 98 až 100 °C.

P ř í k l a d 2 0

Hydrochlorid ($\pm$)endo-4-acetoxy-6-(4-methoxyfenyl)-
1-azabicyklo[3.3.1]non-6-enu

1,0 g (3,6 mmol) produktu, který byl připraven způsobem popsaným v příkladu 19, se acetyluje způsobem popsaným v příkladu 2. 0,9 g získaného surového produktu se překrystaluje z 15 ml isopropylalkoholu, čímž se získá 0,8 g požadovaného produktu o teplotě tání 235 až 237 °C.

P ř í k l a d 2 1

Hydrochlorid ($\pm$)endo-4-hydroxy-6-(2-thienyl)-
1-azabicyklo[3.3.1]non-6-enu

5,66 g (20 mmol) 1-[3,3-(ethylendioxy)propyl]-4-hydroxy-4-(2-thienyl)piperidinu se rozpustí ve 30 ml směsi koncentrované kyseliny chlorovodíkové a vody (2:1), načež se vniklá směs 1 hodinu míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se odpaří a odparek se smíchá s methanolem. Odfiltruje se 2,49 g produktu o teplotě tání 267 až 269 °C.

1-[3,3-(ethylendioxy)propyl]-4-hydroxy-4-(2-thienyl)-piperidin, který slouží jako výchozí látka v tomto příkladu, se připraví následujícím způsobem:

3,15 g (0,13 mol) hořčkových hoblin se nechá reagovat s 21,18 g (130 mmol) 2-bromthiofenu ve 130 ml tetrahydrofuranu a k výslednému roztoku se při 0 °C přidá roztok 17,1 g (100 mmol) 1-ethoxykarbonyl-4-piperidonu ve 100 ml tetrahydrofuranu. Vzniklá směs se nechá stát přes noc při teplotě místnosti a potom se zpracuje způsobem popsaným v příkladu 18. Surový produkt se překrystaluje z ethylacetátu. Získá se

16,85 g 1-ethoxykarbonyl-4-hydroxy-(2-thienyl)piperidinu o teplotě tání 152 až 153 °C.

Roztok této sloučeniny ve 100 ml isopropylalkoholu se 40 hodin vaří pod zpětným chladičem s 12,9 g (230 mmol) hydroxidu draselného a potom se vzniklá směs zpracuje způsobem popsáným v příkladu 18. Surový produkt se překrystaluje z ethylacetátu. Získá se 9,65 g 4-hydroxy-4-(2-thienyl)piperidinu o teplotě tání 145 až 146 °C.

9,56 g (52 mmol) výše uvedeného produktu se nechá reagovat v 70 ml dimethylformamidu za přítomnosti 11,0 g uhličitanu draselného s 10,86 g (60 mmol) 2-(2-bromethyl)-1,3-dioxolanu při 80 °C, po dobu 1 hodiny. Potom se vzniklá směs zpracuje způsobem popsáným v příkladu 13. Surový produkt se překrystaluje z isopropylalkoholu a tak se získá 10,51 g 1-[3,3-(ethylendioxy)propyl]-4-hydroxy-4-(2-thienyl)-piperidinu o teplotě tání 110 až 112 °C.

P ř í k l a d 2 2

Hydrochlorid (±) 4-fenyl-endo-6-hydroxy-1-azabicyklo[3.2.1]-okt-3-enu

9,78 g (0,05 mol) hydrochloridu 4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinu se nechá reagovat ve 130 ml dimethylformamidu za přítomnosti 10,6 g uhličitanu sodného s 11,3 g (0,055 mol) diethylacetalu bromacetaldehydu při 80 °C po dobu 16 hodin. Reakční směs se nalije do vody a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje, vysuší a odpaří. Získá se 13,7 g olejovitého zbytku, který se skládá hlavně z 1-(2,2-diethoxyethyl)-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinu. 11,3 g tohoto meziproductu se refluxuje se 100 ml směsi

koncentrované kyseliny chlorovodíkové a vody (1:1) po dobu 4 hodin, načež se reakční směs odpaří a zbytek se smíchá s acetone. 6,7 g surového produktu se překrystaluje nejprve z ethanolu a potom z isopropylalkoholu. Získá se 3,2 g produktu o teplotě tání 228 až 230 °C.

P ř í k l a d 2 3

Hydrochlorid ($\pm$) 4-fenyl-endo-6-acetoxy-1-azabicyklo-[3.2.1]okt-3-enu

1,76 g (7,4 mmol) produktu připraveného způsobem popsaným v příkladu 22 se acetyluje způsobem popsaným v příkladu 2. 1,16 g surového produktu, který se izoluje ve formě báze se převede kyselinou chlorovodíkovou v etheru na hydrochlorid a vzniklá sůl se překrystaluje z isopropylalkoholu. Získá se 0,74 g produktu o teplotě tání 178 až 180 °C.

P ř í k l a d 2 4

($\pm$)-4-(4-chlorfenyl)-endo-6-hydroxy-1-azabicyklo[3.2.1]okt-3-en

11,4 g (50 mmol) hydrochloridu 4-(4-chlorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu v 90 ml dimethylformamidu se nechá reagovat za přítomnosti 10,6 g uhličitanu sodného s 11,3 g (55 mmol) diethylacetalu bromacetaldehydu při 80 °C po dobu 24 hodin. Reakční směs se nalije do vody a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje, vysuší a odpaří. Získá se 15,6 g surového pryskyřičného 1-(2,2-diethoxyethyl)-4-(4-chlorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu.

Tento meziprodukt se za konstantního míchání přidá do 230

ml 85% kyseliny sírové o teplotě místnosti. V míchání se pokračuje 2 hodiny a potom se reakční směs nalije na led a její pH se hydroxidem sodným nastaví na 9. Produkt se extrahuje ethylacetátem a po odpaření organické vrstvy se zbytek podrobí chromatografii (flash, eluční činidlo: směs benzen:methanol:triethylamin, 2:1:0,1). Hlavní frakce, která se získá při hodnotě R_F přibližně 0,3 (4,3 g) se překrystaluje z methylethylketonu. Získá se 2,9 g produktu o teplotě tání 145 až 148 °C.

P ř í k l a d 2 5

Hydrochlorid ($\pm$) 4-(4-chlorfenyl)-endo-6-acetoxy-1-azabicyklo[3.2.1]okt-3-enu

4,9 g produktu připraveného způsobem popsáním v příkladu 24 se acetyluje způsobem popsáním v příkladu 2. 3,6 g báze, která se takto získá, se převede na hydrochlorid působením kyseliny chlorovodíkové v isopropylalkoholu a etheru. 2,12 g tohoto produktu se překrystaluje z isopropylalkoholu. Získá se 1,77 g čistého produktu o teplotě tání 253 až 256 °C.

P ř í k l a d 2 6

Hydrochlorid ($\pm$) 4-(4-methoxyfenyl)-endo-6-hydroxy-1-azabicyklo[3.2.1]okt-3-enu

3,54 g (14,4 mmol) hydrochloridu 4-(4-methoxyfenyl)-4-hydroxypiperidinu ve 25 ml dimethylformamidu se nechá reagovat za přítomnosti 3,07 g uhličitanu sodného s 3,3 g (16 mmol) diethylacetalu bromacetaldehydu při 90 °C po dobu 5 hodin. Reakční směs se nalije do vody a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje, vysuší a odpaří.

Získá se 4,6 g surového 1-(2,2-diethoxyethyl)-4-(4-methoxyfenyl)-4-hydroxypiperidinu. K této látce se přidá 50 ml směsi koncentrované kyseliny chlorovodíkové a vody (2:1) při teplotě místnosti a reakce se nechá probíhat po dobu 2 hodin. Reakční směs se odpaří a zbytek se překrystaluje z 200 ml ethanolu. Získá se 1,58 g požadovaného produktu o teplotě tání 265 až 267 °C.

Hydrochlorid 4-(4-methoxyfenyl)-4-hydroxypiperidinu, kterého se používá v tomto příkladu jako výchozí látky, se vyrobí následujícím způsobem:

37,4 g (0,2 mol) 4-bromanisolu se přikape ke směsi 4,86 g (0,2 mol) hořčíku a 60 ml tetrahydrofuranu. Po rozpuštění hořčíku se přikape směs 24 g (0,14 mol) 1-ethoxykarbonyl-4-piperidonu a 60 ml tetrahydrofuranu v teplotním rozmezí 0 až 10 °C a směs se při teplotě místnosti míchá přes noc. Potom se směs rozloží přidávkem 160 ml ledového 10% roztoku chloridu amonného, extrahuje ethylacetátem a organická vrstva se vysuší a odpaří. Ke zbytku se přidá diisopropyl-ether a tak se získá 23,38 g 1-ethoxykarbonyl-4-(4-methoxyfenyl)-4-hydroxypiperidinu o teplotě tání 110 až 112 °C.

Tento meziprodukt se 3 dny vaří pod zpětným chladičem ve 160 ml isopropylalkoholu za použití 12 g hydroxidu draselného. Potom se směs odpaří, zbytek se vyjme do vody a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se vysuší a odpaří. Na odparek se působí kyselinou chlorovodíkovou v etheru. Získá se 6,2 g hydrochloridu 4-(4-methoxyfenyl)-4-hydroxypiperidinu o teplotě tání 218 až 220 °C.

P ř í k l a d 2 7

(±) 4-(3-methylfenyl)-endo-6-hydroxy-1-azabicyklo-

[3.2.1]okt-3-en

9,0 g (43 mmol) hydrochloridu 4-(3-methylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu v 50 ml dimethylformamidu se nechá reagovat za přítomnosti 13,8 g uhličitanu draselného s 10,3 g (50 mmol) diethylacetalu bromacetaldehydu při 80 °C po dobu 3 hodin. Reakční směs se nalije do vody a extrahuje methylenchloridem. Organická vrstva se promyje a podrobí chromatografii (flash, eluční činidlo: směs benzen: methanol: triethylamin, 95:5:0,1). Získá se 7,60 g 1-(2,2-diethoxyethyl)-4-(3-methylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu.

Tento meziprodukt se rozpustí ve 30 ml směsi koncentrované kyseliny chlorovodíkové a vody (2:1) a vzniklá směs se 20 hodin míchá při teplotě místnosti. Potom se reakční směs nalije na led a její pH se hydroxidem sodným nastaví na 9. Produkt se extrahuje etherem a po odpaření organické vrstvy se zbytek překrystaluje z ethylacetátu. Získá se 2,70 g požadovaného g produktu o teplotě tání 144 až 147 °C.

P ř í k l a d 2 8

Hydrochlorid (±) endo-4-hydroxy-6(exo)-fenyl-1-azabicyklo[3.3.1]nonanu

1,25 g (5 mmol) hydrochloridu (±)endo-4-hydroxy-6-fenyl-1-azabicyklo[3.3.1]non-6-enu, připraveného podle příkladu 1, se podrobí hydrogenolýze v 80 ml směsi methylenchloridu a ethanolu (1:1), za přítomnosti 0,10 g 10% palladia na uhlíku, jako katalyzátoru. Spotřeba vypočteného množství vodíku je ukončena po asi 5 hodinách. katalyzátor se odfiltruje, filtrát se odpaří a krystalický zbytek se překrystaluje. Získá se 0,85 g produktu o teplotě tání 284 až 285 °C (po přesmyku při 245 až 268 °C).

P ř í k l a d 2 9

Hydrochlorid ($\pm$)endo-4-hydroxy-6(exo)-(3-methylfenyl)-1-azabicyklo[3.3.1]nonanu

Roztok 2,0 g (7,52 mmol) hydrochloridu ($\pm$)endo-4-hydroxy-6-(3-methylfenyl)-1-azabicyklo[3.3.1]non-6-enu z příkladu 13 se hydrogenuje za přítomnosti 0,2 g 10% palladia na aktivním uhlí, jako katalyzátoru, po dobu 8 až 10 hodin. Katalyzátor se odfiltruje, filtrát se odpaří a zbytek se překrystaluje z isopropylalkoholu. Získá se 1,33 g požadovaného produktu o teplotě tání 238 až 245 °C.

P ř í k l a d 3 0

Hydrochlorid ($\pm$)endo-4-hydroxy-6(exo)-(4-trifluormethylfenyl)-1-azabicyklo[3.3.1]nonanu

1,59 g (5 mmol) hydrochloridu ($\pm$)endo-4-hydroxy-6-(trifluormethylfenyl)-1-azabicyklo[3.3.1]non-6-enu z příkladu 17 se hydrogenuje způsobem popsáným v příkladu 29 a vzniklá látka se překrystaluje z ethanolu. Získá se 1,19 g produktu o teplotě tání 299 až 303 °C.

P ř í k l a d 3 1

Hydrochlorid ($\pm$)endo-4-hydroxy-6(exo)-(2-methoxyfenyl)-1-azabicyklo[3.3.1]nonanu

1,97 g (7 mmol) hydrochloridu ($\pm$)endo-4-hydroxy-6-(2-methoxyfenyl)-1-azabicyklo[3.3.1]non-6-enu (příklad 18) se hydrogenuje způsobem popsáným v příkladu 29 a získaná látka se překrystaluje z isopropylalkoholu. Získá se 0,92 g

produktu o teplotě tání 258 až 262 °C.

P ř í k l a d 3 2

Hydrochlorid ($\pm$)endo-4-propionyloxy-4-(4-fluorfenyl)-1-azabicyklo[3.3.1]non-6-enu

Na 2,50 g (10,7 mmol) hydrochloridu ($\pm$)endo-4-hydroxy-6-(4-fluorfenyl)-1-azabicyklo[3.3.1]non-6-enu, připraveného podle příkladu 9 se přidá vodný roztok uhličitanu draselného, načež se získaná báze extrahuje etherem. Extrakt se odpaří a vzniklý krystalický produkt se 8 hodin míchá při 60 °C ve 13,5 ml anhydridu propionové kyseliny. Nadbytek anhydridu se odstraní rozložením 20 ml vody a potom se směs odpaří do sucha. Ke zbytku se přidá kyselina chlorovodíková v methanolu a tak se získá 3,35 g produktu o teplotě tání 233 až 235 °C.

P ř í k l a d 3 3

Hydrochlorid ($\pm$)endo-4-isobutyroyloxy-6-(3-chlorfenyl)-1-azabicyklo[3.3.1]non-6-enu

Na 2,25 g (7,86 mmol) hydrochloridu ($\pm$)endo-4-hydroxy-6-(3-chlorfenyl)-1-azabicyklo[3.3.1]non-6-enu, připraveného podle příkladu 5, se působí 4% roztokem hydroxidu sodného. Vzniklá báze se extrahuje chloroformem a organický extrakt se odpaří. Zbytek se rozpustí ve 20 ml bezvodého methylenchloridu a ke vzniklému roztoku se při 0 až 5 °C přidá roztok 1,63 ml (15,72 mmol) isobutyroylchloridu v 10 ml methylenchloridu, za přítomnosti 1,27 ml bezvodého pyridinu. Reakční směs se 3 hodiny míchá při teplotě místnosti a potom se odpaří. Zbytek se zředí koncentrovaným roztokem

uhličitanu sodného a extrahuje benzenem. Organická vrstva se odpaří a k pryskyřičnému zbytku se přidá kyselina chlorovodíková v isopropylalkoholu. Získá se 1,39 g produktu o teplotě tání 233 až 235 °C.

P ř í k l a d y 3 4 a 3 5

V následující tabulce 2 jsou charakterizovány sloučeniny obecného vzorce I, v nichž n představuje číslo 1 a symboly R^2 a R^3 znamenají atomy vodíku, přičemž přerušovanou čarou je znázorněna přídatná vazba C-C. Symbol R^1 má význam uvedený v tabulce. Tyto sloučeniny se vyrobí z vhodným způsobem substituovaného 1,2,3,6-tetrahydropyridinu způsobem popsáním v příkladu 1.

T a b u l k a 2

Příklad číslo	R^1	teplota tání hydrochloridu (°C)
34	4-methylfenyl	253-257
35	α -naftyl	309-321

P ř í k l a d y 3 6 a 3 7

V následující tabulce 3 jsou charakterizovány sloučeniny obecného vzorce I, v nichž n představuje číslo 1 a symboly R^2 a R^3 znamenají atomy vodíku, přičemž přerušovanou čarou je znázorněna přídatná vazba C-C. Symbol R^1 má význam uvedený v tabulce. Tyto sloučeniny se vyrobí hydrogenací z

odpovídajících výchozích látek způsobem popsaným v příkladu 29. Získaný produkt se převede na bázi o sobě známým způsobem a potom se překrystaluje z isopropylalkoholu.

T a b u l k a 3

Příklad číslo	výchozí látka z příkladu č.	R ¹	teplota tání báze (°C)
36	34	4-methylfenyl	124-126
37	9	4-fluorfenyl	173-175

P ř í k l a d y 38 až 50

V následující tabulce 4 jsou charakterizovány sloučeniny obecného vzorce I, v nichž symbol R³ znamená atom vodíku, přičemž přerušovanou čarou je znázorněna přídavná vazba C-C. Symboly n, R¹ a R² mají význam uvedený v tabulce.

Tyto sloučeniny se vyrobí acylací báze získané z odpovídající výchozí látky a případným převedením produktu na adiční sůl s kyselinou.

T a b u l k a 4

př. č.	výcho- zí látka z př.č.	n	R ¹	R ²	metoda z př.č.	t.t. HCl soli (°C)
38	3	1	4-chlorfenyl	propionyl	32	258-260
39	3	1	4-chlorfenyl	isobutyroyl	33	268-270
40	3	1	4-chlorfenyl	pivaloyl	32	258-260
41	26	0	4-methoxyfenyl	acetyl	32	202-203
42	34	1	4-methylfenyl	acetyl	32	253-256
43	5	1	3-chlorfenyl	acetyl	32	238-240
44	5	1	3-chlorfenyl	propionyl	32	210-212
45	5	1	3-chlorfenyl	pivaloyl	32	229-231
46	9	1	4-fluorfenyl	pivaloyl	32	235-238
47	17	1	5-trifluormethyl- fenyl	propionyl	32	256-263
48	18	1	2-methoxyfenyl	acetyl	32	216-219
49	1	1	fenyl	propionyl	2	254-258
50	35	1	α-naftyl	propionyl	32	115-116 ^a

a = báze

P ř í k l a d y 5 1 až 5 8

V následující tabulce 5 jsou charakterizovány sloučeniny obecného vzorce I, v nichž n znamená číslo 1, symbol R³ znamená atom vodíku, přičemž přerušovanou čarou je znázorněna přídatná vazba C-C. Symboly R¹a R² mají význam uvedený v tabulce.

Tyto sloučeniny se vyrobí acylací báze získané z odpovídající výchozí látky a případným převedením produktu na adiční sůl s kyselinou.

T a b u l k a 5

př. č.	vých. látka z př.	R ¹	R ²	metoda z př. č.	t.t. hydrochl. (°C)
51	28	fenyl	acetyl	2	262-263
52	28	fenyl	propionyl	2	113 ^a
53	28	fenyl	pivaloyl	2	116-117
54	31	2-methoxyfenyl	acetyl	32	276-281
55	29	3-methylfenyl	acetyl	32	258-263
56	37	4-fluorfenyl	acetyl	32	276 (subl.)
57	37	4-fluorfenyl	propionyl	32	255 (subl.)
58	30	4-trifluormethyl-fenyl	propionyl	32	239 (subl.)

a = báze

P ř í k l a d 5 9

Hydrochlorid (+)endo-4-acetoxy-6-(4-chlorfenyl)-1-aza-bicyklo[3.3.1]non-6-enu

Ze sloučeniny připravené z příkladu 3 se působením roztoku hydrogenuhlitanu sodného uvolní báze, která se potom extrahuje ethylacetátem a izoluje ve formě pevné pěny. K roztoku 9,95 g (40 mmol) této báze v 5 ml ethylacetátu se v průběhu 2 hodin přikape 4,41 g (19 mmol) (+)-kamfen-10-sulfonové kyseliny ve 120 ml ethylacetátu. Vzniklá suspenze se 24 hodin míchá a potom se odfiltruje vysrážená diastereomerní sůl (8,16 g). Tato sůl se překrystaluje nejprve z 10% a potom z 5% isopropylalkoholu v methylethylketonu a vzniklá krystalická hmota se pokaždé míchá přinejmenším 16

hodin při teplotě místnosti. Po tomto zpracování, po němž může následovat případně další krystalizace, je specifická otáčivost solí v rozmezí $[\alpha]_D = +109,3$ až $111,7^\circ$ ($c = 0,5$, ethanol). Pro kontrolu optické čistoty tohoto produktu se vzorek soli acyluje (+)-kamfen-10-sulfonylchloridem v d_5 -pyridinu a diastereomerní nečistota se stanoví 1H -NMR metodou.

Z 2,28 g tohoto produktu (s obsahem diastereomerní soli nad 99 %) se mícháním se směsí vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a ethylacetátu vyrobí báze (1,18 g) ve formě pěny. Tato báze se nejprve převede způsobem popsáním v příkladu 2 na acetylderivát a potom na hydrochlorid. Překrystalováním z isopropylalkoholu se získá 0,89 g produktu o teplotě tání 264 až $268^\circ C$; překrystalování při teplotě 238 až $250^\circ C$; $[\alpha]_D = +233,3^\circ$ ($c = 0,5$, ethanol).

P ř í k l a d 6 0

Hydrochlorid (-)-endo-4-acetoxy-6-(4-chlorfenyl)-1-azabicyklo[3.3.1]non-6-enu

Báze se uvolní z rekrystalizačních matečných louhů diastereomeru z příkladu 59 mícháním s vodným 10% roztokem hydrogenuhličitanu sodného a ethylacetátem. K roztoku 8,58 g (34 mmol) získané báze ve 40 ml ethylacetátu se při teplotě místnosti za míchání v průběhu 2 hodin přikape roztok 3,76 g (16,2 mmol) (-)-kamfen-10-sulfonové kyseliny ve 100 ml ethylacetátu a vzniklá suspenze se míchá dalších 16 hodin. Diastereomerní sůl se odfiltruje a překrystaluje z ethylacetátu obsahujícího nejprve 2 % a potom 3 % isopropylalkoholu. Získá se 1,88 g soli, $[\alpha]_D = -115,3^\circ$ ($c = 0,5$, ethanol).

Z tohoto produktu se uvolní báze (0,98 g pevné pěny), která se převede způsobem popsáním v příkladu 2 nejprve na

acetylderivát a potom na hydrochlorid. Výtěžek je 0,50 g, teplota tání 264 až 268 °C (rekrytalizace po 220 °C); $[\alpha]_D = -229,1^\circ$ ($c = 0,5$, ethanol).

P ř í k l a d 6 1

1/2 fumarát ($\pm$)exo-4-acetoxy-6-(4-chlorfenyl)-1-aza-bicyklo[3.3.1]non-6-enu

1,5 g sloučeniny připravené podle příkladu 3 se 4 hodiny zahřívá na 80 °C v 5 ml 70% kyseliny chloristé, přičemž vznikne směs endo a exo isomerů. Exo forma se může izolovat z této směsi následujícím způsobem:

Reakční směs se nalije do směsi ledu a vody, její pH se nastaví na 8 roztokem hydrogenuhličitanu sodného a potom se extrahuje ethylacetátem. Ethylacetátový extrakt se vysuší a odpaří. 1,4 g bílého krystalického produktu, který se takto získá, se refluxuje ve směsi 15 ml suchého dichlormethanu, 15 ml pyridinu a 6 ml acetanhydridu po dobu 1,5 hodiny. Reakční směs se zpracuje způsobem popsáním v příkladu 2 a získaný olej (0,7 g) se oddělí za použití směsi benzenu a methanolu (8:2) na sloupci silikagelu 60 (Macherey-Nagel). Při eluci vychází z kolony nejprve endo (ekvatoriální) isomer a potom exo (axiální) isomer (0,25 g, $R_F = 0,3$ až 0,4). Posledně uvedený isomer se rozpustí v 5 ml ethanolu a smíchá s alkoholickým roztokem 0,04 g kyseliny fumarové. Po odpaření se sůl překrystaluje z 15 ml ethanolu. Získá se 0,21 g produktu o teplotě tání 219 až 221 °C. Podle plynové chromatografické analýzy tvoří 96 % tohoto produktu axiální (exo) isomer.

P ř í k l a d 6 2

Hydrochlorid ($\pm$)endo-4-isobutyroyl-6-(4-fluorfenyl)-1-aza-bicyklo[3.3.1]non-6-enu

3,6 g (13,3 mmol) sloučeniny vyrobené podle příkladu 9 se převede na bázi působením roztoku uhličitanu draselného a tato báze se extrahuje ethylacetátem. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se rozpustí v bezvodém pyridinu. Roztok se ochladí na 0 °C a přidá se k němu roztok 2,12 g (20 mmol) isobutyrylchloridu v 5 ml bezvodého dioxanu. Směs se nechá stát přes noc a potom se nalije na led a extrahuje chloroformem. Chloroformový extrakt se odpaří a ke zbytku se přidá isopropanolový chlorovodík. Získá se 2,86 g produktu, který sublimuje při 225 °C.

P ř í k l a d 6 3

Hydrochlorid ($\pm$)exo-4-hydroxy-6-(4-fluorfenyl)-1-aza-bicyklo[3.3.1]non-6-enu

Ethanolový matečný louh, který se získá v příkladu 9, se odpaří a zbytek se převede na bázi. 5,0 g této báze (s poměrem endo isomeru k exo isomeru přibližně 4:1) se zahřívá s 25 ml 70% kyseliny chloristé 1 hodinu na 80 °C. Vzniklý roztok se ochladí, zalkalizuje 5N hydroxidem sodným a extrahuje chloroformem. Extrakt se odpaří. Ve výsledné bázi je poměr endo/exo isomerů asi 2:3. 3,80 g této isomerické směsi se dělí na sloupci silikagelu 60 (Macherey-Nagel) (120 g) za použití směsi benzenu a methanolu (4:1) jako elučního činidla. Výsledný surový produkt (1,85 g) se překrystaluje z ethylacetátu. Získaný surový produkt (1,85 g) se překrystaluje z ethylacetátu. Získá se 1,40 g ($\pm$)exo-4-hydroxy-6-(4-fluorfenyl)-1-aza-bicyklo[3.3.1]non-6-enové

báze o teplotě tání 133 až 137 °C. Tato báze se působením plynného chlorovodíku v isopropylalkoholu převede na 1,47 g produktu o teplotě tání 220 až 224 °C.

P ř í k l a d 6 4

Hydrochlorid ($\pm$)exo-4-propionyloxy-6-(4-fluorfenyl)-1-azabicyklo[3.3.1]non-6-enu

0,65 g (2,79 mmol) ($\pm$)exo-4-hydroxy-6-(4-fluorfenyl)-1-azabicyklo-[3.3.1]non-6-enové báze, připravené způsobem popsaným v příkladu 63, se nechá reagovat s anhydridem propionové kyseliny způsobem popsaným v příkladu 32 a vzniklý produkt se převede na hydrochlorid. Výtěžek je 0,54 g, teplota tání je 174 až 179 °C.

P ř í k l a d 6 5

Hydrochlorid ($\pm$)endo-4-hydroxy-6-(4-fluorfenyl)-1-azabicyklo[3.3.1]non-6-enu

Ze sloučeniny připravené způsobem popsaným v příkladu 9 se působením roztoku uhličitanu draselného uvolní báze, která se extrahuje ethylacetátem. Ethylacetátový extrakt se zkoncentruje, za vzniku krystalů. K roztoku 7,0 g (30 mmol) této báze (o teplotě tání 119 až 122 °C) v 50 ml acetonu se přilije horký roztok 3,90 g (15 mmol) 4-chloranilidu L-vinné kyseliny [T. A. Montzka, T. L. Pindell a J. D. Matiskella: J. Org. Chem. 33, 3993 (1968)] ve 100 ml acetonu. Vzniklé krystaly se odfiltrují a 3x překrystalují z isopropylalkoholu. Optická čistota výsledných diastereomerní solí se zjistí způsobem popsaným v příkladu 59.

Z 3,10 g produktu (o optické čistotě nad 99 %), připraveného výše uvedeným způsobem [teplota tání: 126 až 131 °C; $[\alpha]_D = +145,8$ ($c = 1$, methanol)] se působením vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného uvolní báze. Na 2,12 g získaného (+)endo-4-hydroxy-6-(4-fluorfenyl)-1-azabicyklo[3.3.1]non-6-enu [teplota tání: 154 až 157 °C; $[\alpha]_D = +149,35$ ($c = 1$, methanol)] se působí plynným chlorovodíkem v isopropylalkoholu. Získá se 2,16 g produktu o teplotě tání 253 až 255 °C, $[\alpha]_D = +155,0$ ° ($c = 1$, methanol).

P ř í k l a d 6 6

Hydrochlorid (-)endo-4-hydroxy-6-(4-fluorfenyl)-1-azabicyklo[3.3.1]non-6-enu

Acetonový matečný louh z výroby soli podle příkladu 65 se odpaří a vzniklá hustá pryskyřice (4,9 g) se zpracuje vodou. Vyloučené krystaly se odfiltrují a tak se získá 2,39 g báze obohacené o (-)enantiomer [$[\alpha]_D = -87,5$ ° ($c = 1$, methanol)]. Tato látka se rozpustí v acetonu a nechá reagovat s roztokem 2,38 g (-)-kamfen-10-sulfonové kyseliny v acetonu. Vysrážená sůl se překrystaluje z methylethylketonu a optická čistota vzniklých diastereomerních solí se zkontroluje způsobem popsáním v příkladu 59.

Z 1,66 g produktu získaného výše uvedeným způsobem, jehož optická čistota není nižší než 99 %, se uvolní báze působením vodného roztoku uhličitnanu sodného. Na získaný (-)endo-4-hydroxy-6-(4-fluorfenyl)-1-azabicyklo[3.3.1]non-6-en [teplota tání 154 až 157 °C; $[\alpha]_D = -148,5$ ° ($c = 1$, methanol)] se působí plynným chlorovodíkem v isopropylalkoholu. Získá se 1,60 g produktu, který sublimuje při 252 až 254 °C; $[\alpha]_D = -156,8$ ° ($c = 1$, methanol).

P ř í k l a d 6 7

Hydrochlorid (+)endo-5-propionyloxy-6-(4-fluorfenyl)-1-azabicyklo[3.3.1]non-6-enu

0,75 g (3,2 mmol) (+)endo-4-hydroxy-6-(4-fluorfenyl)-1-azabicyklo[3.3.1]non-6-enu, připraveného způsobem popsaným v příkladu 65, se nechá reagovat s anhydridem propionové kyseliny způsobem popsaným v příkladu 32 a výsledný produkt se převede na hydrochlorid. Výtěžek činí 0,84 g [produkt sublimuje při 243 °C; $[\alpha]_D = +218,2$ ($c = 1$, methanol)].

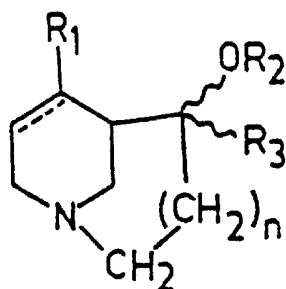
P ř í k l a d 6 8

Hydrochlorid (±)endo-4-propionyloxy-6-(4-fluorfenyl)-1-azabicyklo[3.3.1]non-6-enu

0,57 g (2,44 mol) (-)endo-4-hydroxy-(4-fluorfenyl)-1-azabicyklo[3.3.1]non-6-enu, připraveného způsobem popsaným v příkladu 66, se nechá reagovat s anhydridem propionové kyseliny a výsledný produkt se převede na hydrochlorid. Výtěžek je 0,71 g produktu, který sublimuje při 245 °C. Jeho $[\alpha]_D = -223,5$ ($c = 1$, methanol).

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Deriváty 1-azabicykloalkanu a jejich stereoisomery
obecného vzorce I



(I)

kde

 R^1

představuje fenylskupinu, substituovanou fenylskupinu, naftylskupinu nebo thienylskupinu, přičemž fenylskupina je popřípadě substituována jedním nebo více atomy halogenu, methylskupinami, methoxyskupinami, methylthioskupinami nebo trifluormethylskupinami,

 R^2

představuje atom vodíku nebo alifatickou acylovou skupinu obsahující 2 až 5 atomů uhlíku,

 R^3

představuje atom vodíku nebo methylskupinu,

 n

představuje číslo s hodnotou 0 nebo 1,

přerušovanou čarou je znázorněna popřípadě přítomná
přídavná vazba uhlík-uhlík a vlnitá čára znamená, že může
být příslušný substituent vázán k atomu uhlíku v kterékoliv
ze dvou možných sterických poloh a jejich farmaceuticky
vhodné adiční soli s kyselinami.

2. Sloučenina zvolená ze souboru zahrnujícího

(±)endo-4-propionyloxy-6-(4-fluorfenyl)-1-

azabicyklo[3.3.1]non-6-en;

(+)endo-4-propionyloxy-6-(4-fluorfenyl)-1-azabicyklo[3.3.1.]non-6-en;

(-)endo-4-propionyloxy-6-(4-fluorfenyl)-1-azabicyklo[3.3.1]non-6-en;

(±)endo-4-acetoxy-6-(4-chlorfenyl)-1-azabicyklo[3.3.1]non-6-en;

(±)endo-4-hydroxy-6-(4-fluorfenyl)-1-azabicyklo[3.3.1]non-6-en;

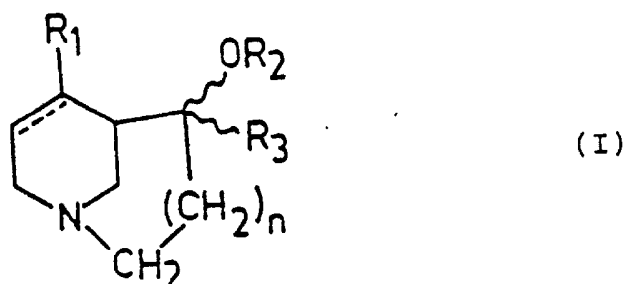
(±)endo-4-acetoxy-6-fenyl-1-azabicyklo[3.3.1]non-6-en;

(±)endo-4-hydroxy-6(exo)-fenyl-1-azabicyklo[3.3.1]nonan a

jejich adiční soli s kyselinami.

3. Farmaceutický přípravek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako účinnou složku obsahuje derivát 1-azabicykloalkanu, obecného vzorce I, kde R^1 , R^2 , R^3 , n, čárkovaná čára a vlnité čáry mají význam uvedený v nároku 1, nebo jeho farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou, ve spojení s alespoň jedním nosičem a/nebo přísadou, kterých se obvykle používá při výrobě léčiv.

4. Způsob výroby derivátů 1-azabicykloalkanu a jejich stereoisomerů obecného vzorce I



kde

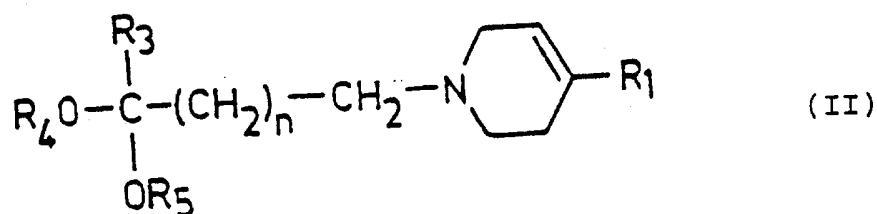
R^1 představuje fenylskupinu, substituovanou fenylskupinu, naftylskupinu nebo thienylskupinu, přičemž fenylskupina je popřípadě substituována jedním nebo více atomy halogenu, methylskupinami, methoxyskupinami, methylthioskupinami nebo trifluormethylskupinami,

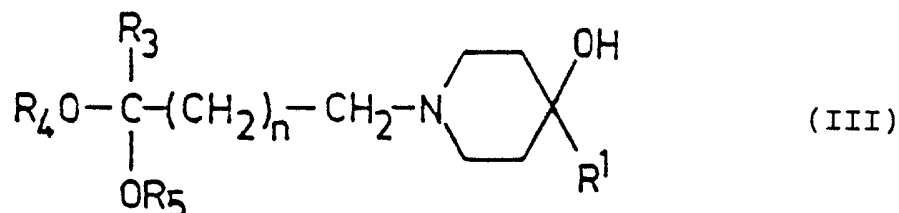
R^2 představuje atom vodíku nebo alifatickou acylovou skupinu obsahující 2 až 5 atomů uhlíku,

R^3 představuje atom vodíku nebo methylskupinu,

n představuje číslo s hodnotou 0 nebo 1,

přerušovanou čarou je znázorněna popřípadě přítomná přídatná vazba uhlík-uhlík a vlnitá čára znamená, že může být příslušný substituent vázán k atomu uhlíku v kterékoliv ze dvou možných sterických poloh a také jejich farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se v derivátech 1,2,3,6-tetrahydropyridinu obecného vzorce II nebo derivátech piperidinolu obecného vzorce III





kde R^1 , R^3 a n mají výše uvedený význam, R^4 a R^5 představuje vždy alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo oba dohromady představují alkylenskupinu se 2 až 3 atomy uhlíku, kysele katalýzovanou reakcí uzavře kruh, načež se popřípadě získané sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 , R^3 a n mají výše uvedený význam a R^2 představuje atom vodíku, acylují a/nebo se nasatí jejich dvojná vazba a/nebo se popřípadě výsledné sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 a n mají výše uvedený význam a R^2 a R^3 představuje vždy atom vodíku, izomerizují za kyselých podmínek a/nebo se popřípadě získané sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 , R^2 , R^3 a n mají výše uvedený význam podrobí optickému štěpení a/nebo se převedou na adiční soli s kyselinami.

5. Způsob podle nároku 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se kysele katalýzované uzavření kruhu provádí působením vodné minerální kyseliny, přednostně kyseliny chlorovodíkové.

6. Způsob podle nároku 4 nebo 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uzavření kruhu provádí při teplotě v rozmezí od 20 do 120 °C.

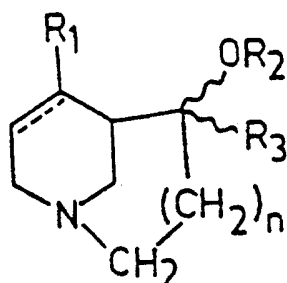
7. Způsob výroby farmaceutického přípravku, který má zejména antiarnesickou účinnost, v y z n a č u j í c í

s e t í m, že se derivát 1-azabicykloalkanu, obecného vzorce I, kde R^1 , R^2 , R^3 , n, čárkovaná čára a vlnité čáry mají význam uvedený v nároku 1, nebo jeho farmaceuticky vhodná adiční sůl s kyselinou smísí s alespoň jedním nosičem a/nebo přísadou, kterých se obvykle používá při výrobě léčiv.

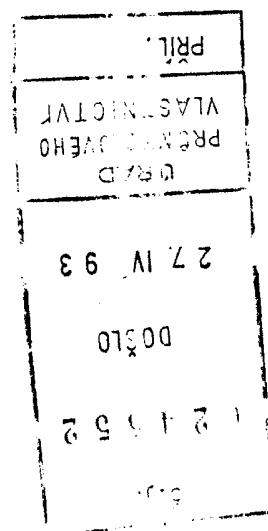
MP-441-93-Ho

h

Vzorec pro anotaci (I)



(I)



Bluk!