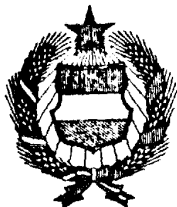


SZABADALMI LEÍRÁS

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

(11)

196073

B

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,

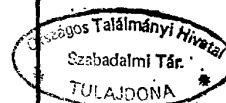
C 07 D 491/113,
C 07 D 495/10,
C 07 D 497/10,
A 61 K 31/395

A bejelentés napja: (22) 86.01.15. (21) (29/86)

A bejelentés elsőbbsége: (33) DE:
(32) 85.01.16., 85.02.08.
(31) P.35.01.225.0, P.35.04.286.9,
P.35.04.284.2, P.35.04.281.8.

A közzététel napja: (41) (42) 1987.08.28.

Megjelent: (45) 1989. 01. 16.



Feitaláló(k): (72)

dr. Bolliger Georg, Binningen, CH

Szabadalmas: (71)

Sandoz AG., Bázél, CH

(54)

Eljárás spirodioxolán-, spiroditiolán- és spirooxatiolán-származékok és ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű vegyületek, valamint gyógyászati szempontból alkalmas savaddíciós sóik vagy kvaterner ammóniumsóik előállítására – ahol az (I) képletben

R_1 jelentése hidrogénatom, 1–3 szénatomos alkilcsoport, (3–7 szénatomos cikloalkil)-(1–2 szénatomos alkil)-csoport, benzilcsoport vagy 2–5 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport,

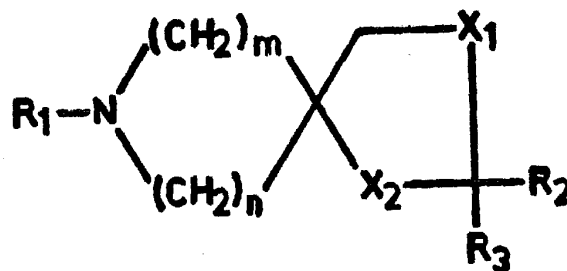
R_2 és R_3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, triklór-metil-csoport, 2–4 szénatomos alkinilcsoport vagy fenilcsoport, vagy

R_2 és R_3 együttesen egy $-(CH_2)_p-$ általános képletű láncot is alkothatnak, amelyben p értéke 2, 3, 4 vagy 5,

X_1 és X_2 jelentése egymástól függetlenül oxigén- vagy kénatom, és

m és n értéke egymástól függetlenül 1, 2 vagy 3, azzal a megkötéssel, hogy m és n összege 3 vagy 4.

Az (I) általános képletű vegyületek kolinerg hatású, az aggkori elmebetegség, Alzheimer-kór, Huntington-chorea, időskori mozgási rendellenességek, túlzott mozgékonyág, heveny zavart állapotok, mániás állapotok, valamint glaukóma kezelésére alkalmazhatók.



(I)

A találmány tárgya eljárás spirodioxolán-, spirodiolán- és spirooxatiolán-származékok, azok gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sói és kvaterner ammóniumsói, valamint az ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására. E vegyületek figyelemre méltó farmakodinámiai sajátosságokat mutatnak, és többféle terápiás célra alkalmazhatók.

Közelebbről a találmány szerinti vegyületek az (I) általános képlettel ábrázolhatók – ahol

R_1 jelentése hidrogénatom, 1–3 szénatomos alkilcsoport, (3–7 szénatomos cikloalkil)-(1–2 szénatomos alkil)-csoport, benzilcsoport vagy 2–5 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport,

R_2 és R_3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, triklór-metil-csoport, 2–4 szénatomos alkinilcsoport vagy fenilcsoport, vagy

R_2 és R_3 együttesen egy $(CH_2)_p$ általános képletű láncot is alkothatnak, amelyben p értéke 2, 3, 4 vagy 5,

X_1 és X_2 jelentése egymástól függetlenül oxigén- vagy kénatom, és

m és n értéke egymástól függetlenül 1, 2 vagy 3, azzal a megkötéssel, hogy m és n összege 3 vagy 4.

A találmány az (I) általános képletű vegyületeknek mind a szabad bázisformáira, mind gyógyászati szempontból alkalmas savaddíciós és kvaterner ammóniumsóira is vonatkozik.

Amennyiben m és n értéke különböző, akkor az (I) általános képletű vegyületek 4-es helyzetű szénatomja aszimmetrikus, ez a szubsztituensek – például a 2-es helyzetű szubsztituensek – következtében is fennállhat. A találmány szerinti vegyületek tehát lehetnek racémátok vagy optikailag aktív enantiomerek. A találmány mind a racémátokra, mind az enantiomerekre vonatkozik.

A savaddíciós sók lehetnek például hidrokloridok, hidrogén-fumarátok és hidrogén-maleátok. Az ammóniumsók például jó-d-metilátok lehetnek.

Amennyiben az (I) általános képletű vegyületek alkil- vagy alkoxycsoportokat tartalmaznak, akkor ezek előnyösen egy- vagy kétszénatomosak, különösen előnyös alkilcsoport a metilcsoport, és különösen előnyös alkoxycsoport a metoxycsoport. Ha m értéke 2, illetve 3, akkor n értéke előnyösen 2, illetve 1.

Az (I) általános képletű vegyületeket a találmány szerint úgy állítjuk elő, hogy egy (II) általános képletű vegyületet – ahol R_1 , X_1 , X_2 , m és n jelentése ugyanaz, mint az (I) képletben – egy (III) általános képletű vegyülettel – ahol R_2 és R_3 jelentése ugyanaz, mint az (I) képletben – ciklizálunk, és az így kapott (I) általános képletű vegyületet, vagy egy abból az alkoxi-karbonil-csoport metilcsoporttá való redukciója útján előállított (I) általános képletű vegyületet, vagy egy R_1 csoportnak alkilezés útján való bevezetésével előállított (I) általános képletű vegyületet szabad bázis vagy annak gyógyászati szempontból alkalmas valamilyen savaddíciós vagy kvaterner ammóniumsója alakjában elkülönítünk.

E reakció lényegében vízmolekula kilépéséből áll, és ismert módon játszható le, például úgy, hogy katalizátorként egy enyhe Lewis-savat – például bór-trifluorid-éterátot – alkalmazunk.

Egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben R_1 2–5 szénatomos alkoxi-karbonil-csoportot

jelent, ismert módon – például lítium-[tetrahidrido-aluminát] vagy alumínium-hidrid segítségével – redukálhatunk olyan (I) általános képletű vegyületté, amelyben R_1 jelentése metilcsoport.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, ahol R_1 hidrogénatomot jelent, a szekunder aminok alkilezésének ismert módszereivel alakíthatjuk olyan (I) általános képletű vegyületekké, amelyekben R_1 jelentése a hidrogénatomtól eltérő.

A fentiek szerint kapott reakcióelegyek feldolgozását és az így előállított (I) általános képletű vegyületek tisztítását szintén ismert módszerek segítségével végezhetjük.

Az így kapott racémátokat optikailag aktív komponensekre bonthatjuk ismert módszerek segítségével, például úgy, hogy a bázisalakú racémából optikailag aktív savval savaddíciós sót képezünk, és az így kapott diasztereomer savaddíciós sók keverékét frakcionált kristályosításnak vetjük alá.

A szabad bázis alakjában lévő (I) általános képletű vegyületekből a savaddíciós és kvaterner ammóniumsók ismert módon állíthatók elő. Megfordítva, a savaddíciós sókból a bázisokat ismert módon szabadíthatjuk fel.

A (II) általános képletű kiindulási vegyületek ismertek, vagy ismert eljárások segítségével, illetve ismert eljárásokhoz hasonló módszerekkel állíthatók elő.

Azokat a (II) általános képletű vegyületeket például, amelyekben mind X_1 , mind X_2 oxigénatomot jelent, úgy állítjuk elő, hogy egy (IV) általános képletű vegyületet – ahol R_1 , m és n jelentése ugyanaz, mint az (I) általános képletben – ismert módon hidrolizálunk.

A (IV) általános képletű vegyületeket például úgy állíthatjuk elő, hogy egy (VI) általános képletű vegyületet – ahol R_1 , m és n jelentése ugyanaz, mint az (I) képletben – dimetil-szulfonórium-metiliddel reagáltatunk.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben mind X_1 , mind X_2 oxigénatomot jelent, olyan módon is előállíthatjuk, hogy egy (IV) általános képletű vegyületet – amelyben R_1 , m és n jelentése ugyanaz, mint az (I) képletben – például katalizátorként enyhe hatású Lewis-sav alkalmazásával egy (III) általános képletű vegyülettel – ahol R_2 és R_3 jelentése ugyanaz, mint az (I) képletben – reagáltatunk. Ezt szemlélteti a 2. példa.

Meglepő módon azt találtuk, hogy a találmány szerinti vegyületek állatkísérletek során értékes farmakodinámiai hatásokat mutatnak, s így gyógyszerekként alkalmazhatók.

Igy például, ha a találmány szerinti vegyületeket 1–300 mg/testsúly-kg (a következőkben: mg/kg) mennyiségben orálisan egereknek adagoljuk, akkor az egerek ébrenlétének időtartama meghosszabbodik, és külső ingerekkel szemben az érzékenyséjük fokozódik.

A találmány szerinti vegyületek krónikusan implantált patkányoknak (azaz olyan patkányoknak, amelyek agyvelejébe hosszabb időtartamon át elektrodokat helyeztünk) 1–100 mg/kg mennyiségben orálisan adagolva az állatok „REM”-alvási periódusát (az úgynevezett „gyors szemmozgással” járó alvási periódusát) az alvási-ébrenlét-ciklusban meghosszabbítják.

A találmány szerinti vegyületek továbbá 1–300 mg/kg mennyiségben orálisan adagolva fokozzák a ^{14}C -deoxi-glukóz felvételét meghatározott agyterületeken, különösen az elülső kamrában (thalamusban) [L. Sokoloff módszerével mérve, lásd: Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 1, 7 (1981), H. E. Savaki és munkatársai: Brain Research 1982, 233 és 347, valamint J. McCulloch és munkatársai: Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 1, 133 (1981)]. A 15. példa szerinti vegyület ED_{50} értéke e vizsgálat során körülbelül 2,5–5 $\mu\text{mol/kg}$ -nak adódott.

A találmány szerinti vegyületek muszkarin-típusú kolinerg profiljuk alapján az agykori elmeegyensúly, Alzheimer-kór, Huntington-chorea, az időskori mozgási rendellenességek, túlzott mozgékonyosság (hiperkinezia), heveny zavart állapotok és mániás állapotok, valamint a glaukóma kezelésére alkalmazhatók.

A találmány szerinti vegyületeket gyógyszerként önmagukban vagy farmakológiai szempontból különböző anyagokkal összekeverve alkalmas gyógyszerformákban adagolhatjuk.

A találmány tárgyát képezi az olyan gyógyszerkészítmények előállítása is, amelyek hatóanyagként a találmány szerinti vegyületeket tartalmazzák. E készítmények a gyógyszergyártásban szokásos vivő- és segédanyagok alkalmazásával állíthatók elő. Alkalmas galenuszi formák, például a tabletták, kapszulák és cseppek. E gyógyszerkészítmények adott esetben egy perifériásan ható, antikolinerg hatóanyagot is tartalmazhatnak. Ilyen antikolinerg hatóanyagok például a metil-szkopolamin, a metil-atropin, a tropenzilium és a pirenzepin.

A találmány szerinti eljárást az alábbi kiviteli példákban részletesen ismertetjük. A hőmérséklet-értékeket Celsius-fokban adjuk meg: ezek az értékek nem korrigáltak.

1. példa

1'-(Etoxi-karbonil)-2-metil-spiro[1,3-dioxolán-4,4'-piperidin] előállítása

8 g 1-(etoxi-karbonil)-4-hidroxi-4-(hidroxi-metil)-piperidin 100 ml toluollal készült oldatát -10°C -ra hűtjük, és 40 ml acetaldehidet adunk hozzá. Ezután azonos hőmérsékletet tartva lassan 20 ml bór-trifluorid-éterátot csepegtetünk hozzá, majd 2 órán át keverjük, és utána az alábbi módon feldolgozzuk.

A barna szuszpenziót 200 ml 2 n nátronlúgoldattal meglúgosítjuk, és háromszor kirázzuk 300 ml diklór-metánnal. A szerves fázisokat egyesítjük, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton megszáritjuk, szűrjük és bepároljuk. Az olajszerű, barna maradékot vákuumban desztillálva 6,5 g hozammal, szintelen olajszerű formában kapjuk a cím szerinti vegyületet, amelynek forráspontja $124\text{--}127^\circ\text{C}/11\text{ Pa}$.

A kiindulási anyagként alkalmazott 1-(etoxi-karbonil)-4-hidroxi-4-(hidroxi-metil)-piperidint a következő módon állíthatjuk elő:

a) lépés:

1'-(Etoxi-karbonil)-spiro[oxirán-2,4'-piperidin] előállítása

17,5 g nátrium-hidridből és 70 g trimetil-szulfonó-nium-jodidból 500 ml dimetil-szulfoxidban Corey és munkatársai módszerével [Org. Synth. 49, 78 (1969)]

egy mechanikus keverővel, visszafolyató hűtővel és gázbevezetőcsővel ellátott lombikban a levegő nedves-ségének kizárása mellett dimetil-szulfonó-nium-metilidet állítunk elő. A reakció végbemenetele után a gázbevezetőcsövet egy nyomáskiegyenlítővel ellátott csepegtetőtölcsérre cseréljük, amelybe 50 g N-(etoxi-karbonil)-4-piperidon 150 ml száraz dimetil-szulf-oxiddal készült oldatát öntjük. Ezt az oldatot 15 perc alatt csepegtetjük az előbbieken elkészített dimetil-szulfonó-nium-metilid-oldathoz. A reakcióelegyet további egy órán át keverjük, majd az így kapott sárga oldatot az alábbiak szerint dolgozzuk fel.

15 Az oldatot erélyes keverés közben 1,2 liter jégre öntjük, s utána 1,5 liter éterrel extraháljuk. Ezután még kétszer extrahálunk 1,5 liter éterrel, és az egyesített éteres oldatot telített konyhasóoldat és víz 1:1 arányú 600 ml elegyével mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfáton megszáritjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradék sárga olajat vákuumban desztillálva az a) lépés cím szerinti termékét szintelen, mozgékony olaj alakjában 32 g hozammal kapjuk, forráspontja $90\text{--}92^\circ\text{C}/13,3\text{ Pa}$.

b) lépés:

25 1-(Etoxi-karbonil)-4-hidroxi-4-(hidroxi-metil)-piperidin előállítása

8,3 g 1'-(etoxi-karbonil)-spiro[oxirán-2,4'-piperidin]-t 200 ml 0,02 n sósavoldattal egy órán át 50°C hőmérsékleten melegítve hidrolizálunk. Lehűlés után az oldatot 2 n szódavoldattal közömbösítjük, és háromszor extraháljuk 500 ml diklór-metánnal. A szerves fázisokat egyesítjük, telített konyhasóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton megszáritjuk, szűrjük és bepároljuk. Így a b) lépés cím szerinti termékét tiszta, szintelen gyantászerű termék alakjában kapjuk, amely további tisztítás nélkül felhasználható a gyűrűzárási reakcióhoz.

30 A szerves fázisokat egyesítjük, telített konyhasóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton megszáritjuk, szűrjük és bepároljuk. Így a b) lépés cím szerinti termékét tiszta, szintelen gyantászerű termék alakjában kapjuk, amely további tisztítás nélkül felhasználható a gyűrűzárási reakcióhoz.

35

2. példa

40 1'-(Etoxi-karbonil)-2-metil-spiro[1,3-dioxolán-4,4'-piperidin] előállítása

45 Az 1. példa a) lépésében előállított 26 g 1'-(etoxi-karbonil)-spiro[oxirán-2,4'-piperidin]-t 200 ml toluolban oldva -10°C -ra hűtjük, és 80 ml acetaldehidet adunk hozzá. Ezután ugyanezen a hőmérsékleten lassú ütemben 35 ml bór-trifluorid-éterátot csepegtetünk hozzá. Az elegyet további 2 órán át keverjük, majd az alábbi módon feldolgozzuk.

50 A barna szuszpenziót 300 ml 2 n nátronlúgoldattal meglúgosítjuk, és háromszor extraháljuk 500 ml diklór-metánnal. A szerves fázisokat egyesítjük, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton megszáritjuk, szűrjük és bepároljuk. Az olajszerű, barna maradékot vákuumban desztillálva 21 g hozammal, szintelen olaj alakjában kapjuk a cím szerinti vegyületet, forráspontja $124\text{--}127^\circ\text{C}/10,7\text{ Pa}$.

55 Az 1. vagy 2. példában leírt eljáráshoz hasonló módon állítottuk elő az alábbi (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben X_1 és X_2 jelentése egyaránt oxigénatom. E vegyületek racémátok, adott esetben cisz- és transz-diasztereomerek keverékei.

60

1. táblázat

(I) általános képletű vegyületek, ahol X_1 és X_2 jelentése oxigénatom

A példa sorszáma	R_1	R_2	R_3	m	n	Olvadáspont °C sóforma
3.	Benzil	-CH ₃	H	2	2	176–179 (1, 5)
4.	H	-CH ₃	H	2	2	157–160 (1, 6)
5.	H ₃ C-	-CH ₃	H	2	2	161–164 (2, 7)
6.	Benzil	-CH ₃	H	3	1	186–188 (1, 5)
7.	H	-CH ₃	H	3	1	144–146 (2, 7)
8.	C ₂ H ₅ -O-CO-	-CH ₃	H	3	1	színtelen olaj (10)
9.	H ₃ C-	-CH ₃	H	3	1	159–162 (3, 6)
10.	C ₂ H ₅ -O-CO-	-C ₂ H ₅	H	2	2	színtelen olaj (11)
11.	H ₃ C-	-C ₂ H ₅	H	2	2	110–113 (4, 8)
12.	H ₃ C-	Fenil	H	2	2	165–168 (4, 9)
13.	H ₃ C-	-CH ₃	-CH ₃	2	2	141–143 (4, 8)
14.	H ₃ C-	-CH ₃	H	2	1	87–89 (3, 6)
15.	H ₃ C-	-C≡CH	H	2	2	117–120 (4, 8)
16.	H ₃ C-	Fenil	Fenil	2	2	175–178 (4, 8)
17.	H ₃ C-	H	H	2	2	119–122 (4, 8)
18.	H ₃ C-	-CCl ₃	H	2	2	151–154 (4, 5)
19.	H ₃ C-	-(CH ₂) ₃ -	.	2	2	153–155 (4, 5)

Magyarázat a táblázathoz (a zárójelben lévő számok jelentése):

- 1 Hidroklorid
- 2 Hidrogén-fumarát
- 3 Hidrogén-oxalát
- 4 Hidrogén-maleát
- 5 Kristályosítás diklór-metán és éter elegyéből
- 6 Kristályosítás acetón és etil-acetát elegyéből
- 7 Kristályosítás acetón és éter elegyéből
- 8 Kristályosítás etanol és éter elegyéből
- 9 Kristályosítás izopropanol és éter elegyéből
- 10 Forráspontja 98–102 °C/6,7 Pa
- 11 Forráspontja 148–150 °C/40 Pa

Az 5. példában leírt 1'-metil-2-metil-spiro[1,3-dioxolán-4,4'-piperidin] metojodid-kvaternerjét úgy állítjuk elő, hogy a szabad bázis acetonos oldatához fölös mennyiségben metil-jodidot adunk, és 12 óra eltelte után a kivált kristályokat lenuccsoljuk, op.: 226–228 °C (acetonból való átkristályosítás után).

20. példa

(+)- és (-)-1'-Metil-2-metil-spiro[1,3-dioxolán-4,4'-piperidin] előállítása

Az 5. példában leírt 1'-metil-2-metil-spiro[1,3-dioxolán-4,4'-piperidin] szabad bázisformáját (-)-0,0'-bisz(4-metil-benzoil)-L-borkósavval, illetve (+)-0,0'-bisz(4-metil-benzoil)-D-borkósavval savadékos sósav alakítjuk, és az így kapott keverékeket frakcionált kristályosítás útján választjuk szét a két enantiomerre:

20/a) példa

A (-)-enantiomer:

Forráspontja: 92–95 °C/1,33 kPa,

$[\alpha]_D^{20} = -23,7^\circ$ (c = 2,0 etanolban),
hidrogén-maleátja izopropanol és éter elegyéből átkristályosítva 136–138 °C-on olvad, $[\alpha]_D^{20} = -12,9^\circ$ (c = 0,62 etanolban),
metojodid-kvaterner-származéka acetonból való átkristályosítás után 234–236 °C-on olvad, $[\alpha]_D^{20} = -11,1^\circ$ (c = 0,5 etanolban).

20/b.) példa

A (+)-enantiomer:

Forráspontja: 92–95 °C/1,33 kPa

$[\alpha]_D^{20} = +23,6^\circ$ (c = 1,1 etanolban),
hidrogén-maleátja izopropanol és éter elegyéből átkristályosítva 136–138 °C-on olvad, $[\alpha]_D^{20} = +12,9^\circ$ (c = 1,2 etanolban),
metojodid-kvaterner származéka acetonból való átkristályosítás után 234–236 °C-on olvad, $[\alpha]_D^{20} = +11,0^\circ$ (c = 0,6 etanolban).

21. példa

cisz- és transz-1'-Metil-2-metil-spiro[1,3-dioxolán-4,3'-pirrolidin] előállítása

A 14. példában leírt cisz- és transz-diasztereomer-keverékből álló 1'-metil-2-metil-spiro[1,3-dioxolán-4,3'-pirrolidin]-t kromatográfiás úton választjuk el a cisz-racém diasztereomer és a transz-racém diasztereomer keverékekre:

21/a) példa

A *cisz*-diasztereomerek keverékének hidrogén-maleátja diklór-metán és éter elegyéből átkristályosítva 78–81 °C-on olvad.

21/b) példa

A *transz*-diasztereomerek keverékének hidrogén-maleátja diklór-metán és éter elegyéből átkristályosítva 94–97 °C-on olvad.

22. példa

1'-(Etoxi-karbonil)-2-metil-spiro[3-oxa-1-tiolán-4,4'-piperidin] előállítása

a) lépés:

1-(Etoxi-karbonil)-4-hidroxi-4-(merkaptó-metil)-piperidin előállítása

10 g, 1. példa a) lépése szerint előállított 1'-(etoxi-karbonil)-spiro[oxirán-2,4'-piperidin]-t nitrogénatmoszférában 40 ml 0 °C-ra hűtött tioecetsavhoz csepegtetünk. Az elegyet 3 órán át 0 °C hőmérsékleten keverjük, majd 2 n szódaoldattal meglúgosítjuk, és háromszor extraháljuk 400 ml diklór-metánnal. A szerves fázisokat egyesítjük, vízmentes nátrium-szulfáton megszáritjuk, szűrjük és bepároljuk. A tiszta, sárga színű, olajszerű maradékot (súlya 15,3 g) további tisztítás nélkül 100 ml metanolban felveszszük, és 10 g szilárd kálium-karbonátot adunk hozzá. Ezután 6 órán át szobahőmérsékleten, nitrogénatmoszférában keverjük, majd a szuszpenziót Hyflo-rétegen szűrjük, és a szűrletet 200 ml telített konyhasóoldat és víz 1:1 arányú elegye és 600 ml diklór-metán között megoszlatjuk. Elválasztás után még kétszer extraháljuk 500 ml diklór-metánnal, a szerves fázisokat egyesítjük, vízmentes nátrium-szulfáton megszáritjuk, és bepároljuk. Így 12,4 g hozammal sárga, gyantászerű alakban kapjuk az a) lépés cím szerinti termékét, amelyet tisztítás nélkül használunk fel az alább következő ciklizálási reakcióhoz.

b) lépés:

1'-(Etoxi-karbonil)-2-metil-spiro[3-oxa-1-tiolán-4,4'-piperidin] előállítása

Az a) lépésben kapott gyantászerű terméket 100 ml toluolban felvéve –10 °C-ra hűtjük, és 40 ml acet-aldehydet adunk hozzá. Ezután ugyanezen a hőmérsékleten lassú ütemben 15 ml bór-trifluorid-éterátot csepegtetünk hozzá, majd további 2 órán át keverjük, és utána az alábbiak szerint feldolgozzuk.

A vörösbarna színű szuszpenziót 150 ml 2 n nátronlúgoldattal meglúgosítjuk, és háromszor extraháljuk 300 ml diklór-metánnal. A szerves fázisokat egyesítjük, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton megszáritjuk, szűrjük és bepároljuk. Az így kapott vörösbarna, olajszerű maradékot vákuumban desztillálva 4 g hozammal sárgás, olajszerű formában kapjuk a b) lépés, azaz a 22. példa cím szerinti termékét, amelynek forráspontja 137–143 °C/13,3 Pa.

23. példa

1'-Metil-2-metil-spiro[3-oxa-1-tiolán-4,4'-piperidin] előállítása

E vegyületet a 22. példában leírt eljárásához hasonló módon állítjuk elő. Hidrokloridja diklór-metán és éter elegyéből átkristályosítva 138–140 °C-on olvad.

24. példa

cisz- és *transz*-1'-Metil-2-metil-spiro[3-oxa-1-tiolán-4,3'-pirrolidin] előállítása

Az izomerek keverékét a 17. példában leírt eljárásához hasonlóan állítjuk elő, és kromatográfiás úton bontjuk fel a racém *cisz*-diasztereomer és a racém *transz*-diasztereomer keverékre:

24/a) példa

A *cisz*-diasztereomerek keverékének hidrogén-maleátja diklór-metán és éter elegyéből átkristályosítva 106–109 °C-on olvad.

24/b) példa

A *transz*-diasztereomerek keverékének hidrogén-maleátja diklór-metán és éter elegyéből átkristályosítva 60–65 °C-on bomlás közben olvad.

25. példa

1'-(Etoxi-karbonil)-2-metil-spiro[1,3-ditiolán-4,4'-piperidin] előállítása

a) lépés:

1'-(Etoxi-karbonil)-spiro[tiirán-2,4'-piperidin] előállítása

7,6 g tiokarbamid és 38,2 ml 15%-os kénsav szuszpenziójához –5 °C hőmérsékleten, 15 perc alatt 18,5 g 1. példa a) lépése szerint előállított 1'-(etoxi-karbonil)-spiro[oxirán-2,4'-piperidin]-t csepegtetünk, utána az elegyet 2 órán át keverjük, és az így kapott homogén, narancsszínű oldatot az alábbiak szerint feldolgozzuk.

A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni, a narancsszínű oldatot 100 ml 2 n szódaoldattal elegyítjük, négyszer extraháljuk 400 ml éterrel, az egyesített éteres fázist 100 ml telített konyhasóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton száritjuk, szűrjük és bepároljuk. A tiszta, halványsárga maradékot vákuumban desztillálva 15,6 g hozammal jutunk az a) lépés cím szerinti termékéhez, amelynek forráspontja 91–93 °C/4 Pa.

b) lépés:

1-(Etoxi-karbonil)-4-merkaptó-4-(merkaptó-metil)-piperidin előállítása

42 ml tioecetsav és 6 g 4-(dimetil-amino)-piperidin 0 °C-ra hűtött oldatához nitrogénatmoszférában 10 g 1'-(etoxi-karbonil)-spiro[tiirán-2,4'-piperidin]-t csepegtetünk, majd az oldatot 2 órán át 0 °C hőmérsékleten keverjük, utána 2 n szódaoldattal lúgosítjuk, és háromszor extraháljuk 400 ml diklór-metánnal. A

szerves fázisokat egyesítjük, és rendre kirázzuk 100 ml vízzel, 100 ml 2 n sósavoldattal és ismét 100 ml vízzel, majd vízmentes nátrium-szulfáton megszáritjuk, szűrjük és bepároljuk. Az így kapott 16,1 g súlyú sárga, tisztá, olajszerű terméket 100 ml metanolban tisztítás nélkül felvesszük, 9,3 g szilárd kálium-karbonátot adunk hozzá, 3 órán át nitrogénatmoszférában keverjük, majd a szuszpenziót Hyflo-rétegen szűrjük, és a szűrletet 1:1 arányú telített konyhasóoldat és víz 200 ml térfogatú részlete és 600 ml diklór-metán között megoszlatjuk. Elválasztás után még kétszer extraháljuk 500 ml diklór-metánnal, a szerves fázisokat egyesítjük, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. Így 14,0 g hozammal sárga, gyantászerű termék alakjában jutunk a b) lépés cím szerinti termékéhez, amelyet további tisztítás nélkül alkalmazunk az alább következő gyűrűzárási lépésben.

c) lépés:

1'-(Etoxi-karbonil)-2-metil-spiro[1,3-ditiolán-4,4'-piperidin] előállítás

A b) lépésben kapott, gyantászerű terméket 120 ml toluolban felvéve -10°C -ra hűtjük, és 36 ml acetaldet adunk hozzá, majd ugyanezen a hőmérsékleten lassú ütemben 15 ml bór-trifluorid-éterátot csepegtetünk hozzá, utána az elegyet 2 órán át továbbkeverjük, és az alábbi módon feldolgozzuk.

A vörösbarna szuszpenziót 150 ml 2 n nátronlúgoldattal meglúgosítjuk, és háromszor kirázzuk 300 ml diklór-metánnal. Egyesítés után a szerves fázist vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton megszáritjuk, szűrjük és bepároljuk. A vörösbarna, olajszerű maradékot vákuumban desztillálva 4,3 g hozammal sárgás, olajszerű termék alakjában kapjuk a c) lépés, azaz a 25. példa cím szerinti vegyületét, amelynek forráspontja $132-138^{\circ}\text{C}/2,7\text{ Pa}$.

26. példa

1'-Metil-2-metil-spiro[1,3-ditiolán-4,4'-piperidin] előállítás

E vegyületet a 25. példában leírt eljárásához hasonló módon állítjuk elő. Hidrogén-maleátja etanol és éter elegyből való átkristályosítás után $137-140^{\circ}\text{C}$ -on olvad.

27. példa

1'-Metil-2-metil-spiro[1,3-ditiolán-4,3'-pirrolidin] előállítás

E vegyületet cisz-transz-diasztereomer keverékét a 25. példában leírt eljárásához hasonló módon állítjuk elő. Hidrogén-maleátja metanol és éter elegyből való átkristályosítás után $115-119^{\circ}\text{C}$ -on olvad.

28. példa

1'-(Etoxi-karbonil)-2-metil-spiro[3-oxa-1-tiolán-5,4'-piperidin] előállítás

a) lépés:

1-(Etoxi-karbonil)-4-(hidroximetil)-4-merkaptopiperidin előállítás

A 25. példa a) lépése szerint előállított 10 g 1'-(etoxi-karbonil)-spiro[türán-2,4'-piperidin]-t 5 ml ecetsavanhidrid és 0,4 ml piridin elegyében oldjuk, és az elegyet 24 órán át 100°C hőmérsékleten melegítjük. Szobahőmérsékletre való lehűlés után 2 n szódaoldat hozzáadásával az elegy pH-értékét bázisosra állítjuk, és háromszor extraháljuk 200 ml diklór-metánnal. Ezután a szerves fázisokat rendre 50 ml vízzel, 50 ml 2 n sósavoldattal és ismét 50 ml vízzel kirázzuk, egyesítjük, az egyesített szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton megszáritjuk, szűrjük és bepároljuk. Így 15,8 g sárga, átlátszó, olajszerű maradékot kapunk, amelyet tisztítás nélkül 5% hidrogén-klorid-gázt tartalmazó 100 ml metanolban felvesszünk, 16 órán át keverjük, majd telített konyhasóoldat és víz 1:1 arányú elegyének 200 ml térfogatú részlete és 600 ml diklór-metán között megoszlatjuk. Elválasztás után még kétszer extraháljuk 500 ml diklór-metánnal, utána a szerves fázisokat egyesítjük, vízmentes nátrium-szulfáton megszáritjuk, és bepároljuk. Így 13,7 g hozammal gyantászerű, sárga termék alakjában kapjuk az a) lépés cím szerinti vegyületét, amelyet további tisztítás nélkül alkalmazunk az alább következő gyűrűzárási lépésben.

b) lépés:

1'-(Etoxi-karbonil)-2-metil-spiro[3-oxa-1-tiolán-5,4'-piperidin] előállítás

Az a) lépésben kapott, gyantászerű terméket 120 ml toluolban felvéve -10°C -ra hűtjük, és 40 ml acetaldet elegyítjük, majd ugyanezen a hőmérsékleten lassú ütemben 15 ml bór-trifluorid-éterátot csepegtetünk hozzá. Ezután még 2 órán át keverjük, majd az alábbiak szerint feldolgozzuk.

A vörösbarna szuszpenziót 150 ml 2 n nátronlúgoldat hozzáadásával meglúgosítjuk, és háromszor extraháljuk 300 ml diklór-metánnal. A szerves fázisokat egyesítjük, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton megszáritjuk, szűrjük és bepároljuk. A vörösbarna, olajszerű maradékot vákuumban desztillálva sárgás, olajszerű termék alakjában 4,1 g hozammal jutunk a b) lépés, azaz a 28. példa cím szerinti vegyületéhez, amelynek forráspontja $128-135^{\circ}\text{C}/9,33\text{ Pa}$.

29. példa

1'-Metil-2-metil-spiro[3-oxa-1-tiolán-5,4'-piperidin] előállítás

E vegyületet a 28. példában leírt eljárásához hasonló módon állítjuk elő. Hidrogén-maleátja etanol és éter elegyből való átkristályosítás után $139-142^{\circ}\text{C}$ -on olvad.

30. példa

cisz- és transz-1'-Metil-2-metil-spiro[3-oxa-1-tiolán-5,3'-pirrolidin] előállítás

Az izomerek keverékét a 28. példában leírt eljárásához hasonlóan állítjuk elő, és kromatográfiás úton bontjuk fel a racém cisz-diasztereomer és a racém transz-diasztereomer keverékre:

30/a) példa

A cisz-diasztereomerek keverékének hidrokloridja diklór-metán és éter elegyből átkristályosítva 136–139 °C-on olvad.

30/b) példa

A transz-diasztereomerek keverékének hidrokloridja diklór-metán és éter elegyből átkristályosítva 165–168 °C-on olvad.

31. példa

1'-Metil-2-metil-spiro[1,3-dioxolán-4,4'-piperidin] előállítása

30 g lítium-[tetrahidrido-alumínát] 1 liter absz. tetrahydrofuránnal készült elegyéhez nitrogénatmoszférában 0 °C hőmérsékleten, 2 óra alatt 26 ml kénsav-monohidrátot csepegtetünk, s utána az elegyet ugyanezen a hőmérsékleten 30 perc alatt 18 g, 1. példa szerint előállított 1'-(etoxi-karbonil)-2-metil-spiro[1,3-dioxolán-4,4'-piperidin] 200 ml absz. tetrahydrofuránnal készült elegyét csepegtetjük hozzá.

Feldolgozás céljából a reakcióelegyet 1 liter éterrel hígítjuk, 50 ml telített nátrium-szulfát-oldattal elegyítjük, és utána 30 percig keverjük. A fehér szuszpenziót Hyflo-rétegen szűrjük, a szűrőkalácsot kétszer mossuk 500 ml éterrel, majd az egyesített szűrletet bepároljuk. Így 10,2 g hozammal szintelen, olajszerű termék alakjában kapjuk a cím szerinti vegyületet, amelynek hidrogén-fumarátja acetón és éter elegyből átkristályosítva 161–164 °C-on olvad.

A 31. példában leírt eljáráshoz hasonló módon állíthatjuk elő a 9., 11–21., 23., 24., 26., 27., 29. és 30. számú példák vegyületeit.

32. példa

1'-(Ciklopropil-metil)-2-metil-spiro[1,3-dioxolán-4,4'-piperidin] előállítása

5 g 4. példa szerint előállított 2-metil-spiro[1,3-dioxolán-4,4'-piperidin], 5,1 g (ciklopropil-metil)-klorid, 7,2 g kálium-karbonát, 4,5 g kálium-jodid és 100 ml absz. dimetil-formamid szuszpenzióját 2 órán át keverés közben 80 °C hőmérsékleten melegítjük, majd teljesen szárazra pároljuk, és a szilárd maradékot víz és diklór-metán között megoszlatjuk. A vizes fázist még kétszer extraháljuk diklór-metánnal, a szerves kivonatokat egyesítjük, kevés vízzel mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfáton megszáritjuk, és bepároljuk. A maradékként kapott narancsszínű, olajszerű terméket 20-szoros mennyiségű szilikagélén kromatografáljuk. Az eluáláshoz 2% metanol tartalmú diklór-metán alkalmazva olajszerű, sárgás termék alakjában kapjuk a cím szerinti vegyületet, amelynek hidrogén-maleátja acetón és éter elegyből való átkristályosítás után 147–150 °C-on olvad.

A 28. példában leírt eljáráshoz hasonló módon állíthatjuk elő a 3., 5., 6., 9., 11–21., 23., 24., 26., 27., 29. és 30. példák vegyületeit.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

- 5 1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek, valamint gyógyászati szempontból alkalmas savaddícióssók vagy kvaterner ammóniumsók előállítására – ahol az (I) képletben
- 10 R_1 jelentése hidrogénatom, 1–3 szénatomos alkilcsoport, (3–7 szénatomos cikloalkil)-(1–2 szénatomos alkil)-csoport, benzilcsoport vagy 2–5 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport,
- 15 R_2 és R_3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, triklór-metil-csoport, 2–4 szénatomos alkinilcsoport vagy fenilcsoport, vagy
- 20 R_2 és R_3 együttesen egy $-(CH_2)_p-$ általános képletű láncot is alkothatnak, amelyben p értéke 2, 3, 4 vagy 5,
- 25 X_1 és X_2 jelentése egymástól függetlenül oxigén- vagy kénatom, és
- 30 m és n értéke egymástól függetlenül 1, 2 vagy 3, azzal a megkötéssel, hogy m és n összege 3 vagy 4 –, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy egy (II) általános képletű vegyületet – ahol R_1 , X_1 , X_2 , m és n jelentése ugyanaz, mint az (I) képletben – egy (III) általános képletű vegyülettel – ahol R_2 és R_3 jelentése ugyanaz, mint az (I) képletben – ciklizálunk, és az így kapott (I) általános képletű vegyületet, vagy egy abból, az alkoxi-karbonil-csoport metilcsoporttá való redukciója útján előállított, vagy egy R_1 csoportnak alkilezés útján való bevezetésével előállított (I) általános képletű vegyületet szabad bázis vagy annak
- 35 2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy egy (II) általános képletű vegyületet – ahol mind X_1 , mind X_2 oxigénatomot jelent, R_1 , m és n pedig az 1. igénypontban megadott – egy olyan (III) általános képletű vegyülettel ciklizálunk, ahol R_2 és R_3 az 1. igénypontban megadott, kivéve az etinilcsoportot.
- 40 (Elsőbbsége: 1986. 01. 15.)
- 45 3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy egy (II) általános képletű vegyületet – ahol X_1 kénatomot és X_2 oxigénatomot jelent, R_1 , m és n pedig az 1. igénypontban megadott – egy olyan (III) általános képletű vegyülettel ciklizálunk, ahol R_2 és R_3 az 1. igénypontban megadott, kivéve az etinilcsoportot,
- 50 (Elsőbbsége: 1985. 02. 08.)
- 55 4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy egy (II) általános képletű vegyületet – ahol mind X_1 , mind X_2 kénatomot jelent, R_1 , m és n pedig az 1. igénypontban megadott – egy olyan (III) általános képletű vegyülettel ciklizálunk, ahol R_2 és R_3 az 1. igénypontban megadott, kivéve az etinilcsoportot.
- 60 (Elsőbbsége: 1985. 02. 08.)
5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy egy (II) általános képletű vegyületet – ahol X_1 oxigénatomot és X_2 kénatomot jelent, R_1 , m és n pedig az 1. igénypontban megadott – egy olyan (III) általános képletű vegyülettel ciklizálunk, ahol R_2 és R_3 az 1. igénypontban megadott, ki-

196.073

véve az etnicsoportot.
(Elsőbbsége: 1985.02.18.)

6. Eljárás kolinerg hatású, az aggkori elmeegyensúly, Alzheimer-kór, Huntington-chorea, időskori mozgási rendellenességek, túlzott mozgékonyág, heveny zavart állapotok, mániás állapotok, valamint glaukóma kezelésére alkalmazható gyógyászati készítmé-

5

10

nyek előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet vagy annak gyógyászati szempontból alkalmas savaddíciós vagy kvaterner ammóniumsóját a gyógyszerkészítésben szokásos hígító-, vívő- és segédanyagokkal összekeverve gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

(Elsőbbsége: 1986. 01. 15.)

1 db rajz

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal
Felelős kiadó: Himer Zoltán o.v.

KÓDEX

