

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

66625 2643/92

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC, London, Nagy-Britannia

ELJÁRÁS METANO-ANTRACÉN-VEGYÜLETEK ÉS AZ EZEKET HATÓANYAG-
KÉNT TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZITMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

A bejelentés napja: 1992. 08. 14.

Elsőbbsége: 1991. 08. 15. (9117639.6), Nagy-Britannia

K i v o n a t

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű metano-antracén-vegyületek és gyógyászatilag alkalmazható sóik előállítására - a képletben

X és Y egymástól függetlenül hidrogénatomot, halogénatomot vagy 1-6 szénatomos alkoxicsoportot jelent, és

R¹ 1-6 szénatomos alkilcsoportot vagy az aromás gyűrűn adott esetben egyszeresen vagy többszörösen szubsztituált fenil-, naftil-, fenil-(1-3 szénatomos alkil)-, naftil-(1-3 szénatomos alkil)-, heteroaril-, benzo-heteroaril-, heteroaril-(1-3 szénatomos alkil)- vagy benzo-heteroaril-(1-3 szénatomos alkil)-csoportot képvisel.

Ezek a vegyületek antidopaminerg hatással rendelkeznek, és gyógyászati készítmények hatóanyagaiként alkalmazhatók.

+ 4 lap variz
Kempner dr.

158/894

37000 A

Képviselő: Dr.Jalsovsky Györgyné ügyvéd

Társképviselő: Dr.Tóth-Urbán László ügyvéd

2643/92

66625

MS205

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

CO7D 211/52

401/04

404/06

405/04

409/04

417/04
211/4P

AGIK 31/445

158/894

ELJÁRÁS METANO-ANTHACEN-VEGYÜLETEK ES AZ EZEKET HATÓANYAG-
KÉNT TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELÁLLÍTÁSÁRA

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC, London, Nagy-Britannia

Feltalálók:

JACOBS Robert Toms, Wilmington, Delaware,

KLEMAS Michael Thaddaus, Wilmington, Delaware,

CHINMAGHT Cyrus John, Wilmington, Delaware,

TERPKO Marc Ormal, Wilmington, Delaware,

Amerikai Egyesült Államok

A bejelentés napja: 1992. 08. 14.

Elsőbbsége: 1991. 08. 15. (9117639.6)

Nagy-Britannia

A találmány tárgya eljárás metano-antracén-származé-
kok és az ezeket hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készit-

mények előállítására. A találmány szerint előállítható vegyületek antagonizálják a dopamin D_2 receptorokon keresztül kifejtett hatásait. Ennek megfelelően ezek a vegyületek antidopaminerg hatással rendelkeznek, és neuropszichiátriai rendellenességek (például pszichózisok) enyhítésére, továbbá antipszichotikus és neuroleptikus hatóanyagokként használhatók fel. A vegyületek D_2 antagonistá hatásuk következtében olyan egyéb rendellenességek kezelésére is felhasználhatók, amelyek kialakulásában a dopaminerg aktivitás szerepet játszik; így például a vegyületek egyes gyomor- és bélrendszeri rendellenességek, hányás és késleltetett mozgásszavar kezelésére is alkalmasak.

A találmány szerint az (I) általános képletű vegyületeket és azok gyógyászatiilag alkalmazható sóit állítjuk elő - a képletben

X és Y egymástól függetlenül hidrogénatomot, halogénatomot vagy 1-6 szénatomos alkoxycsoportot jelent, és

R^1 jelentése

(A) 1-6 szénatomos alkylcsoport,

(B) fenil- vagy naftilcsoport, amelyekhez adott esetben legfeljebb három azonos vagy eltérő, az előbbiakban felsorolt szubsztituens kapcsolódhat:

(i) 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, hidroxil-, halogén-, ciano-, nitro-, fenil-, benzil-oxi-, benzil- és trifluor-metil-csoport,

(ii) $-SO_2R^aR^b$ általános képletű amino-szulfonil-csoport és $-CONR^cR^d$ általános képletű amino-karbonil-csoport, amelyekben R^a , R^b , R^c és R^d egymástól függetlenül hidrogénatomot, 2-pyrrolidinil-csoportot vagy 1-6 szénatomos alkylcsoportot jelent, vagy

R^a és R^b , illetve R^c és R^d a közbensárt nitrogén-atommal együtt öt- vagy hattagu, egyetlen heteroatomként a közbensárt nitrogénatomot tartalmazó heterociklusos gyűrűt alkot, és

(iii) $R^h R^i H$ -(1-3 szénatomos alkil)-csoport, amelyben R^h és R^i egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-3 szénatomos alkilcsoportot jelent,

(C) fenil-(1-3 szénatomos alkil)- vagy naftil-(1-3 szénatomos alkil)-csoport, amelyekben a fenil- vagy naftil-gyűrűhöz adott esetben legfeljebb három azonos vagy eltérő, a fenti (B) pontban felsorolt szubsztituens kapcsolódhat,

(D) 1-3 nitrogén-, oxigén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmazó öt- vagy hattagu heteroaril-csoportok és azok benzolgyűrűvel kondenzált származékai, amelyekhez adott esetben legfeljebb két, az alábbiakban felsorolt, azonos vagy eltérő szubsztituens kapcsolódhat: 1-6 szénatomos alkilcsoport, hidroxilcsoport, adott esetben trifluor-metil-csoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos alkoxilcsoport, (1-6 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, benzil-oxi-csoport, halogénatom, (1-3 szénatomos alkil)-amino-karbonil-(1-3 szénatomos alkil)-csoport, a (B) pontban meghatározott amino-karbonil-csoport, vagy $R^g S(O)_n$, $R^f R^h$ vagy $R^g S$ általános képletű csoport, amelyekben R^g és R^f egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, n értéke 0, 1 vagy 2, és R^g (1-3 szénatomos alkil)-karbonil-amino-fenil- vagy di-(1-3 szénatomos alkil)-amino-(1-6 szénatomos alkil)-csoportot jelent, vagy

(E) heteroaril-(1-3 szénatomos alkil)-csoport, ahol a heteroaril-csoport a fenti (D) pont szerinti meghatározásnak felel meg, és a heteroaril-csoportban adott esetben legfőbb két, a fenti (D) pontban meghatározott, azonos vagy eltérő szubsztituens kapcsolódhat.

A találmány tárgya továbbá eljárás az (I) általános képletű vegyületeket vagy azok gyógyászatiilag alkalmazható sóit hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

A leírásban és az igénypontokban az általános "alkil-csoport" és "alkoxycsoport" megjelöléseken az egyenes és elágazó láncú csoportokat egyaránt értjük. Az egyedi alkil- és alkoxycsoportok megnevezésekor azonban külön utalunk az esetleges láncelágazásokra; így például a "propilcsoport" és "propoxycsoport" megjelölésen csak az egyenesláncú, míg az "izopropilcsoport" és "izopropoxycsoport" megjelölésen csak az elágazó láncú csoportokat értjük.

Amennyiben mást nem küldünk, a "halogénatom" megjelölésen fluor-, klór-, bróm- és jódatomot értünk.

Szakember számára nyilvánvaló, hogy az (I) általános képletű vegyületek aszimmetrikusan szubsztituált szén- és/vagy kénatomot tartalmazhatnak, ennek megfelelően optikailag aktív izomerek és racémátok formájában képződhetnek és különíthetők el. Az (I) általános képletű vegyületek egyes képviselői polimorf módosulatok formájában létezhetnek. Oltalmi igényünk az (I) általános képletű vegyületek bármely olyan racém, optikailag aktív, polimorf vagy sztereoisomer módosulatának és az azokat tartalmazó keverékeknek az előállítására kiterjed, amelyek a pszichózisok kezelésében hasznosítható szájcsodákkal rendelkeznek. Az optikailag aktív vegyületeket ismert

módszerekkel (például a racém elegyek átkristályosítást alkalmazó resolválásával, optikailag aktív kiindulási anyagok felhasználásával, királis széntésszel vagy királis álló fázison végzett kromatográfiás elválasztással) állíthatjuk elő. Az egyes módosulatok pszichózis kezelésében mutatott hatékonyságát a későbbiekben ismertetendő standard farmakológiai módszerekkel vizsgálhatjuk.

Az 1-6 szénatomos alkilesoport például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil-, tere-butil-, pentil-, izopentil-, neopentil-, hexil- és izohexil-csoport lehet.

Az 1-3 szénatomos alkilesoport például metil-, etil- és propilesoport lehet.

Az 1-6 szénatomos alkoxilesoport például metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxi-, izobutoxi-, szek-butoxi-, tere-butoxi-, pentoxi-, izopentoxi-, neopentoxi-, hexil-oxi- és izohexil-oxi-csoport lehet.

Az 1-3 szénatomos alkoxilesoport például metoxi-, etoxi- és propoxilesoport lehet.

Az 1-3 nitrogén-, oxigén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmazó 5t- vagy hattagu heteroaril-csoportok közül példaként a 2-, 3- és 4-piridil-, 2-pirazinil-, 2- és 4-pirimidinil-, 2-, 4- és 5-oxazolil-, 3- és 4-piridazinil-, 3-, 4- és 5-izotiazolil-, 2-, 4- és 5-tiazolil-, 4- és 5-oxadiazolil-, 2- és 3-furil-, 2-, 4- és 5-imidazolil- és 2- és 3-tienil-csoportot említjük meg. Ezekhez a csoportokhoz adott esetben a korábbiakban meghatározott szubsztituensek kapcsolódhatnak.

Az 5t- és hattagu heteroaril-csoportok benzolgyűrűvel kondenzált származékaik például kinolinil-, izokinolinil- és benzotiazolil-csoportok lehetnek, amelyekhez adott esetben a

korábbiakban felsorolt szubsztituensek kapcsolódhatnak.

A hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport például hidroximetil-, 1-hidroxietil-, 2-hidroxietil-, 1-hidroxipropil-, 2-hidroxipropil-, 3-hidroxipropil-, 1-hidroxiprop-2-yl-, 1-hidroxibutil-, 2-hidroxibutil- vagy 3-hidroxibutil-csoport lehet.

X és Y előnyösen hidrogénatomot vagy halogénatomot jelenthet.

Am 1-6 szénatomos alkilcsoportok szűkebb körét képezik az 1-3 szénatomos alkilcsoportok, így a metil-, etil-, propil- és izopropilcsoport.

Am 1-6 szénatomos alkoxycsoportok szűkebb körét képezik az 1-3 szénatomos alkoxycsoportok, így a metoxi-, etoxi-, propoxi- és isopropoxycsoport.

Am 1-3 nitrogén-, oxigén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmazó 5t- és hattagú heteroaril-csoportok szűkebb körét képezik a 2-, 3- és 4-piridil-, 3-, 4- és 5-izotiazolil-, 2-, 4- és 5-tiazolil- és 2- és 4-imidazolil-csoport; ezekhez a csoportokhoz adott esetben a korábbiakban meghatározott szubsztituensek kapcsolódhatnak.

Am 5t- és hattagú heteroaril-csoportok benzolgyűrűvel kondenzált származékainak szűkebb körét képezik a 3-kinolil-, 4-izokinolil-, 2-metoxi-3-kinolil-, 2-benzotiazolil-, 6-metoxi-2-benzotiazolil- és 2-benzotienil-csoport.

A hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-csoportok szűkebb körét képezik a hidroxil-(1-3 szénatomos alkil)-csoportok, így a hidroximetil-, 1-hidroxietil-, 2-hidroxietil-, 1-hidroxipropil-, 2-hidroxipropil- és 3-hidroxipropil-csoport.

X és Y előnyösen hidrogénatom vagy klóratom lehet.

R¹ 1-6 szénatomos alkilcsoportként előnyösen terc-

-butil-csoportot (más néven 1,1-dimetil-etil-csoportot) jelenthet.

R^1 adott esetben legfőljebb három szubsztituenset hordozó fenil- vagy naftilcsoportként előnyösen 2- vagy 3-metoxi-fenil-csoportot vagy a 2-es vagy 3-as helyzetben $R^a R^b \text{NSO}_2$ - általános képletű amino-szulfonil-csoporttal szubsztituált fenilcsoportot jelent - a képletben R^a és R^b egymástól függetlenül hidrogénatomot, metilcsoportot vagy etilcsoportot jelent.

R^1 adott esetben legfőljebb két szubsztituenset hordozó öttagu heterocaril-csoportként előnyösen tienil- vagy furil-csoportot jelent.

R^1 adott esetben legfőljebb két szubsztituenset hordozó hattagu heterocaril-csoportként előnyösen a 2-es helyzetben adott esetben 1-6 szénatomos alkil-tio-, 1-6 szénatomos alkil-szulfonil- vagy 1-6 szénatomos alkoxycsoporttal szubsztituált 3-piridil-csoportot jelent.

Am (I) általános képletű vegyületek előnyös képviselői azok a származékok, amelyekben

X és Y egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy klóratomot jelent, és

R^1 jelentése

(i) terc-butil-csoport,

(ii) 2-metoxi-fenil-csoport, 3-metoxi-fenil-csoport, vagy a 2-es vagy 3-as helyzetben $R^a R^b \text{NSO}_2$ - általános képletű amino-szulfonil-csoporttal - a képletben R^a és R^b egymástól függetlenül hidrogénatomot, metilcsoportot vagy etilcsoportot jelent - szubsztituált fenilcsoport, vagy

(iii) tienilcsoport, furilcsoport vagy a 2-es helyzetben

adott esetben 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-tio- vagy 1-6 szénatomos alkil-szulfonil-csoporttal szubsztituált 3-piridil-csoport.

Az (I) általános képletű vegyületek különösen előnyös képviselői a következők:

1-(/9S,10S/-2-klór-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-3-il-metil)-4-(1,1-dimetil-etil)-piperidin-4-ol,
1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-3-il-metil)-4-(2-etil-szulfonil/3-piridil)-piperidin-4-ol,
1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-3-il-metil)-4-(2-etil-tio-/3-piridil)-piperidin-4-ol, és
1-(2-klór-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-3-il-metil)-4-(2-metoxi-3-piridil)-piperidin-4-ol.

Az X helyén klóratomot és I helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek izomerjei közül rendszerint a 9S,10S-izomerek az előnyösebbek. Az ilyen típusú vegyületek konfigurációját úgy határozhatjuk meg, hogy a C helyén klóratomot tartalmazó (III) általános képletű savkloridokat királin vegyülettel, például (V) képletű oxazolidinon-származékkal kapcsoljuk, a két diasztereoizomert elkülönítjük egymástól, majd átkristályosítjuk, és az egyedi izomerek 9- és 10-helyzetű szénatomjainak abszolút konfigurációját röntgenvisszajelzéssel meghatározzuk.

Az (I) általános képletű vegyületeket a rekonstrukciós származékok előállítására alkalmas, önmagukban ismert szerves kémiai módszerekkel állíthatjuk elő. Az (I) általános képletű vegyületek előállítására alkalmas egyes eljárásokat a következőkben ismertetjük. Amennyiben mást nem közlünk, a felsorolandó képletekben az általános szimbólumok jelentése a fenti.

(a) A (II) általános képletű piperidon-vegyületeket aprotikus oldószerben, így tetrahidrofuranban R^1Li általános képletű vegyületekkel reagáltatjuk. A litiumvegyületeket rendszerint magában a reakcióelegyben alakítjuk ki úgy, hogy az R^1Z általános képletű vegyületeket - a képletben 2 halogénatomot, vagy egyes esetekben hidrogénatomot jelent - (1-6 szénatomos alkil)-litium-vegyületekkel, például n-butil-litiummal reagáltatjuk. A reakciót rendszerint $-20^{\circ}C$ és $-100^{\circ}C$ közötti hőmérsékleten végezzük.

(b) A (IIa) általános képletű amidvegyületeket megfelelő redukálószerrel, például litium-alumínium-hidriddel vagy borán - dimetil-szulfid komplexszel reagáltatjuk.

(c) A G helyén hidrogénatomot tartalmazó (III) általános képletű aldehideket redukálószer, például nátrium-cianobórhidrid jelenlétében (IV) általános képletű piperidin-vegyületekkel reagáltatjuk.

(d) X és/vagy Y helyén 1-6 szénatomos alkoxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására a megfelelő, X és/vagy Y helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket bázis (például alkálifém-hidrid) jelenlétében a megfelelő 1-6 szénatomos alkil-halogenidekkel reagáltatjuk. A reakciót $0^{\circ}C$ és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleteken, megfelelő oldószerben, például tetrahidrofuranban végezhetjük. Az (I) általános képletnek megfelelő, X és/vagy Y helyén azonban hidroxilcsoportot tartalmazó kiindulási anyagok előállítását a 89-91. példában ismertetjük.

A kiindulási anyagokat - amennyiben azok kereskedelmi forgalomban nem szerezhetők be - a rekonstruált vegyületek előállítására alkalmas ismert szerves kémiai módszerekkel

kel, vagy az előzőekben ismertetettekkel analóg eljárásokkal, vagy a példákban ismertetendő módszerekkel állíthatjuk elő. Az R^1Z általános képletű vegyületeket Brandama és munkatársai: "Preparative Polar Organometallic Chemistry I." című szak-könyvében (1. kiadás; kiadó: Springer Verlag; 1987) ismertetett eljárások bármelyikével vagy azokkal analóg módszerekkel állíthatjuk elő. A kiindulási anyagok előállításának egyes lehetséges módszereit az előbbiakban ismertetjük. A felsorolandó képletekben X, Y, R^1 és Z jelentése a fenti. A következő ismertetésben a szokásos szerves kémiai rövidítéseket és betűneveket alkalmazzuk; így az Et jelölés etilcsoportot, a THF jelölés tetrahidrofuránt, a t Bu jelölés terc-butil-csoportot, az Et jelölés szobahőmérsékletet, a DMSO jelölés dimetil-szulfoxidot, a Me jelölés metilcsoportot, a Cbz jelölés karbo-benzil-oxi-csoportot, míg a Ph jelölés fenilcsoportot jelent.

Az (I) általános képletű vegyületek képződéséhez vezető műveletsorok közös kiindulási anyagai, illetve közbeneső termékei a (III) általános képletű karbonsevek (a képletben G hidroxilcsoportot jelent), illetve a (III) általános képletű karbonsav-halogenidek (a képletben G halogénatomot, például klóratomot jelent). Ezeket a vegyületeket az I. reakcióvázlaton bemutatott eljárással állíthatjuk elő. Az I. reakcióvázlaton kibetűkkel jelölt lépésekben felhasznált reagensek, illetve reakciókörülmények a következők:

- (a) Zn, NH_4OH
- (b) $POCl_3$, N-metil-formanilid
- (c) vinil-acetát, $190-200^\circ C$, 770 Pa
- (d) CrO_3/H_2SO_4
- (e) (1) $SOCl_2$, toluol

- (2) NaH_3 , aceton/víz
- (3) toluol, melegítés
- (4) NaOH , etanol, melegítés
- (f) $\text{NaNO}_2/\text{H}_2\text{O}$, ecetsav
- (g) $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$
- (h) rezolválás (+)-pseudo-efedrinrel

Az I. reakcióvázlaton bemutatott eljárás első lépésében a (10) általános képletű antrakínonokat cink és ammónia felhasználásával a megfelelő (12) általános képletű antracén-vegyületekké redukáljuk. A kapott (12) általános képletű vegyületeket foszfor-oxi-kloriddal és N-metil-formaniliddel reagáltatva (14) általános képletű 9-aldehideket állítunk elő. A (14) általános képletű vegyületekből Diels-Alder reakcióval, vinil-acetát felhasználásával állítjuk elő a (16) általános képletű vegyületeket, amelyeket kénsav jelenlétében króm-trioxiddal a megfelelő (18) általános képletű karbonsavakká oxidálunk. A (18) általános képletű karbonsavakat ezután - például toluolos közegben - tionil-kloriddal reagáltatjuk, a kapott savkloridokat - például víz és aceton elegyében - nátrium-cziddal reagáltatjuk, a kapott savazidokat - például toluolos közegben - melegítve a megfelelő izocianátokká rendezzük át, végül a képződött izocianátokat - például etanolos, így etanolos közegben - alkálifém-hidroxiddal kezeljük. Az utóbbi műveletben az acetyl-csoport hidroxil-csoporttá, az izocianát-csoport pedig aminocsoporttá alakul, és a megfelelő (20) általános képletű aminok képződnek. A (20) általános képletű aminokat ezután - például ecetsavas közegben - alkálifém-nitrittel, így nátrium-nitrittel reagáltatjuk. Ekkor gyűrűszükítési reakció megy végbe, és a megfelelő (22) általános képletű aldehidek képződnek. A (22) ál-

talános képletű aldehideket kénsav jelenlétében króm-trioxid-
dal a megfelelő (24) általános képletű karbonsavakká, azaz
6 helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (III) általános képle-
tű vegyületekké oxidáljuk. A megfelelő savkloridokat példá-
ul úgy állíthatjuk elő, hogy a (24) általános képletű karbon-
savakat tionil-kloriddal reagáltatjuk.

Megjegyezzük, hogy amennyiben 2,7-dihalogén-szubstit-
uált metano-antracén-vegyületeket kívánunk előállítani, a
példákban későbbiekben ismertetendő módon járhatunk el. Kiin-
dulási anyagokként a 2-es helyzetben a kívánt halogénatommal
(például klóratommal) monoszubsztituált (24) általános kép-
letű (rezolválatlan) karbonsavakat, illetve - a megfelelő op-
tikailag aktív izomerben feldusított 2,7-dihalogén-vegyület
előállítására - (26) általános képletű (5,6-izomerben feldu-
sított) karbonsavakat használunk. A (24) általános képletű
karbonsavakat tionil-kloriddal reagáltatjuk, majd a kapott
savkloridot rövidszénláncú alkohollal (így metanollal vagy eta-
nollal) reagáltatva a megfelelő rövidszénláncú alkil-észterré
alakítjuk. Ezután a 2-es helyzetben halogénatommal szubszti-
tuált észtert megfelelő nitráló reagenssel reagáltatva a 7-es
helyzetben nitráljuk. Nitráló reagensként például trifluor-
-ecetsav-anhidrid és ammónium-nitrát elegyét használhatjuk,
a reakciót külsőbbes gáz atmoszférában (például nitrogén atmosz-
férában) végezhetjük. A reakció során rendszerint a megfelelő
2-halogén-6-nitro- és 2-halogén-7-nitro-izomerek elegye képző-
dik; az egyedi izomereket ismert módszerekkel, például átkris-
tályosítással vagy szilikagélen végzett kromatográfiával egy-
szerűen elválaszthatjuk egymástól. A 2-halogén-7-nitro-izomert
megfelelő redukálószerrel, például ón(II)-kloriddal reagáltat-
va 2-halogén-7-amino-vegyületté alakítjuk, majd ezt a vegyü-

letet diazotálószerrel, így terc-butil-nitrittel reagáltatjuk, és ezt követően réz(II)-halogeniddel, például réz(II)-kloriddal vagy réz(II)-bromiddal kezeljük. Az utóbbi lépésben képződött 2,7-dihalogén-vegyületről az ésterképző csoportot például lúgos hidrolízissel hasítgatjuk le; ekkor a kívánt 2,7-dihalogén-szubstituált karbonsavhoz jutunk. A lúgos hidrolízishez reagensként például alkálifém-hidroxidokat használhatunk.

Amennyiben oxigéntartalma szubsztituenszt hordozó metano-antracén-vegyületeket (például 2-klor-7-metoxi-származékokat) kívánunk előállítani, ezeket a vegyületeket - miként a példákban részletesebben ismertetjük - a fentiek szerint előállított 7-amino-2-halogén-származékokból állítgatjuk elő. Az aminvegyületet diazotálószerrel, például terc-butil-nitrittel reagáltatjuk, majd egy alkalmas sav, például trifluor-ecetsav sójával kezeljük (a sót például úgy képezhetjük, hogy az oldószerként felhasznált trifluor-ecetsavhoz kálium-karbonátot adunk). A kapott trifluor-acetátot ismert módon hidrolizáljuk, majd a képződött 7-hidroxi-vegyület hidroxilcsoportjára bázis jelenlétében, 1-6 szénatomos alkil-halogénid (például etil-jodid) felhasználásával visszük fel a kívánt 1-6 szénatomos alkilcsoportot.

Miként az I. reakcióvázlaton feltüntetett A,3 jelölés mutatja, a (24) általános képletű karbonsavat racém vegyület formájában kapjuk. A (24) általános képletű karbonsav resolválás során a racém vegyületet optikailag aktív aminnal, például (+)-pseudo-efedrinnel reagáltatjuk, majd a kapott diazotereciomer sópár egyedi komponenseit megfelelő oldószerből - például etanolból - végzett frakcionált kristályosítással elválasztjuk egymástól. Az így elkülönített (26) általános

nos képletű, 3,5-isomerben feldusított karbonsavat tionil-kloriddal reagáltatva alakíthatjuk át a megfelelő isomerben feldusított savkloriddá. Az optikailag aktív kiindulási anyagokat, illetve közbelső termékeket optikailag aktív (I) általános képletű vegyületek szintézisében hasznosíthatjuk.

A (IIa) általános képletű amideket úgy állíthatjuk elő, hogy a (III) általános képletű savkloridokat (a képletben O klóratomot jelent) bázis, például trialkil-amin (így trietil-amin) jelenlétében (IV) általános képletű piperidin-vegyületekkel reagáltatjuk.

A (II) általános képletű piperidin-vegyületeket a II. reakcióvázlaton bemutatott szintézissel állíthatjuk elő. A II. reakcióvázlaton kisbetűkkel jelölt lépésekben felhasznált reagensok, illetve reakciókörülmények a következők:

- (a) (1) CrO_3 , aceton, H_2SO_4
(2) SOCl_2 , toluol, melegítés
(3) 4-hidroxi-piperidin
- (b) 4-hidroxi-piperidin, 3 % porusméretű molekulaszita, NaOH , NaCNBH_3
- (c) LiAlH_4 , dietil-éter
- (d) CrO_3 , H_2SO_4 , aceton; vagy SO_3 /piridin, Et_3N , CH_2Cl_2 , dimetil-szulfoxid; vagy oxalil-klorid, dimetil-szulfoxid, Et_3N , CH_2Cl_2

Elsősor a (32) általános képletű 4-hidroxi-piperidin-vegyületeket állítjuk elő. Eljárhatunk például úgy, hogy a (22) általános képletű β -aldehideket közvetlenül 4-hidroxi-piperidinnel reagáltatjuk, majd a kapott terméket vizelvonó-szer, például molekulaszita jelenlétében, megfelelő oldószerben - így metanolban - nátrium-ciano-bórhidriddel redukáljuk.

A (32) általános képletű vegyületeket úgy is előállíthatjuk

hatjuk, hogy a (22) általános képletű 9-aldehideket először a korábbiakban ismertetett módon oxidáljuk, majd a megfelelő 9-savkloriddá alakítjuk, és a savkloridokat bázis, például trialkil-amin (így trietil-amin) vagy a 4-hidroxi-piperidin főösslegének jelenlétében 4-hidroxi-piperidinnel reagáltatjuk. Ekkor a (30) általános képletű amideket kapjuk. A kapott amideket dietil-éterben litium-alumínium-hidriddel redukáljuk a kívánt (32) általános képletű vegyületekké. Oldószerként tetrahidrofuránt is felhasználhatunk.

A (32) általános képletű vegyületeket oxidációval alakíthatjuk át a kívánt (II) általános képletű piperidonokká. Oxidálószerként például (1) króm-trioxidot használhatunk kénsav és megfelelő oldószor, így acetón jelenlétében; vagy (2) kén-trioxid - piridin komplexet használhatunk megfelelő bázis, így trialkil-amin (a reakcióváslaton példaként feltüntetett esetben trietil-amin, és megfelelő oldószor, például metilén-klorid és dimetil-szulfoxid elegyének jelenlétében; vagy (3) oxalil-klorid és dimetil-szulfoxid elegyét használhatjuk, majd a kapott terméket megfelelő oldószor, így metilén-klorid jelenlétében bázissal, például trialkil-ammal kezeljük.

A (IV) általános képletű piperidin-vegyületeket a III. reakcióváslaton bemutatott eljárással állíthatjuk elő. A III. reakcióváslaton klsbetükkel jelölt lépésekben felhasználált reagenssek, illetve reakciókörülmények a következők:

- (a) Karbo-benzil-oxi-klorid (Cbz-Cl), Et_3N , CH_2Cl_2
- (b) (1) oxalil-klorid, dimetil-szulfoxid, CH_2Cl_2
(2) Et_3N
- (c) $\text{R}^1\text{-Li}$ vagy R^1Mg_2 (2 halogénatomot jelent), tetrahidrofurán vagy dietil-éter, -20°C és -70°C között

(d) ciklohexán, 10 %-os Pd/C katalizátor, EtOH

(e) Et_3N

A III. reakcióváslaton bemutatott szintézis első lépésében az (50) képletű 4-hidroxi-piperidint bázis, például trietil-amin jelenlétében karbo-benzil-oxi-kloriddal reagáltatjuk, és így a piperidincsoport nitrogénatomjára védőcsoportot viszünk fel. A kapott (52) képletű 1-(karbo-benzil-oxi)-piperidin-4-olt oxalil-klorid és dimetil-szulfoxid elegyével oxidáljuk, majd a terméket oldószerben, így metilén-kloridban bázissal, így trietil-ammal kezeljük. Ekkor a megfelelően védett (54) képletű piperidin-vegyületet kapjuk. Az (54) képletű vegyületet oldószer, így tetrahidrofurán vagy dietil-éter jelenlétében, -20°C és -70°C közötti hőmérsékleten LiLi általános képletű szerves lítiumvegyülettel vagy LiMgZ általános képletű Grignard reagenssel reagáltatva alakítjuk át a megfelelő (56) általános képletű védett hidroxi-piperidin-ammakká. Az (56) általános képletű vegyületről a védőcsoportot ciklohexánes kezeléssel hasítjuk le; a kezelést palládium/csoontszen katalizátor (például 10 tömeg % palládium-tartalmú katalizátor) és oldószer, például etanol jelenlétében végezzük. Ekkor a kívánt (IV) általános képletű hidroxi-piperidin-vegyületeket kapjuk. Miként már közöltük, ezeket a vegyületeket bázis jelenlétében (III) általános képletű karbonsav-kloridokkal reagáltatva alakíthatjuk át a (IIa) általános képletű amidokká.

Megjegyezzük, hogy a felsorolt szintézisekhez szükséges kiindulási anyagok többsége kereskedelmi forgalomban kapható vegyület, illetve előállításukat a tudományos irodalom széles körben ismerteti.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászati lag al-

alkalmaszható sói például élettanilag alkalmaszható anionokat szolgáltató szerves savakkal képezett savaddíciók sók, így tosilátok, metán-szulfonátok, acétátok, tartarátok, citrátok, szukeinátok, benzoátok, aszkorbátok, α -keto-glutarátok és α -glicero-foszfátok lehetnek. A gyógyászatilag alkalmaszható savaddíciók sók szervetlen savakkal képezett addíciók sók, így szulfátok, nitrátok és hidrokloridok is lehetnek. Az (1) általános képletű vegyületek gyógyászatilag alkalmaszható sóit ismert módszerekkel állíthatjuk elő, például úgy, hogy az (1) általános képletű vegyületeket élettanilag elfogadható aniont szolgáltató savakkal reagáltatjuk.

Feszítőhóznások kezelésére az (1) általános képletű vegyületeket, illetve azok gyógyászatilag alkalmaszható sóit gyógyászati készítmények formájában használjuk fel, amelyek a hatóanyag mellett esetlegesen gyógyszerészeti hígító-, hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokat tartalmaznak. Oltalmi igényünk az (1) általános képletű vegyületeket, illetve azok gyógyászatilag alkalmaszható sóit tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására is kiterjed. Ezek a gyógyászati készítmények például orálisan adagolható tabletták, kapszulák, oldatok vagy szuszpenziók, rektálisan adagolható kupok, intravénás, intravessikuláris, szubkután vagy intramuszkuláris injekció vagy infúzió formájában adagolható steril oldatok vagy szuszpenziók, vagy transzdermális alkalmazásra készített pakolások lehetnek. A felsorolt készítmények közül előnyösek az orálisan adagolható gyógyszerformák. A gyógyászati készítményeket ismert gyógyszer technológiai módszerekkel állíthatjuk elő.

Az (1) általános képletű vegyületek szükséges dózisa a személy számára jól ismert tényezőktől, köztük az adago-

lása módjától, a pszichotikus állapot súlyosságától, valamint a beteg korától és méreteitől függően változik. Az (I) általános képletű vegyületeket melegvérűek - köztük emberek - kezelésére rendszerint körülbelül 0,01-40 mg/testtömeg kg-os napi dózisban alkalmazzuk. Intramuszkuláris adagolás esetén a szükséges napi dózis például körülbelül 0,01-10 mg/testtömeg kg, míg orális adagolás esetén a szükséges napi dózis például körülbelül 0,1-40 mg/testtömeg kg lehet.

Szakember számára nyilvánvaló, hogy az (I) általános képletű vegyületek az azokkal orvosi inkompatibilitást nem mutató más gyógyhatású és/vagy profilaktikus hatású szerekkel együtt is adagolhatók. Laboratóriumi állatkísérletekben szerzett tapasztalataink szerint az (I) általános képletű vegyületek a minimális hatásos dózis sokszorosában beadva sem idéztek elő toxicitásra utaló tüneteket.

Miként már közöltük, az (I) általános képletű vegyületek antagonizálják a dopamin D-2 receptorokat, ennek megfelelően várhatóan antipszichotikus hatással rendelkeznek. A vegyületek D-2 receptor antagonistá hatását a következő farmakológiai kísérletekkel vizsgáltuk:

"A" vizsgálat:

Ebben a kísérletben a ³H-apiperon-megkötés antagonizálását vizsgáltuk. A dopamin D-2 receptor-altípushoz való kötődési affinitást Haller és Salama módszerével (J. Pharmacol. Exp. Ther. 236, 714 /1986/) mértük.

A vizsgálatokat patkányokból elkülönített corpus striatum-membránokon végeztük. A szövetmembrán-preparátumokat ötveneszeres térfogatú Tris-HCl pufferoldattal egyszer átmostuk. A D-2 receptorhoz való kötődés mérésére 8 mg/ml koncentrációjú membránoszuszpenziót használtunk; szuszpendáló közeg-

ként 40 nanomól ketánszerint tartalmazó 50 mmólos Trisz HCl pufferoldatot (pH 7,7) alkalmaztunk. A D-2 receptorokhoz való nem specifikus kötődés mértékét 1,0 μ mól (+)-butaklamol jelenlétében mértük. Ezután azt vizsgáltuk, hogy az adott vegyület milyen mértékben szorítja ki a 0,5 nanomól 3 H-spiperont a receptor-helyekről, és a mérések alapján kiszámítottuk az egyes vegyületek IC_{50} értékét (a 3 H-spiperon felét kiszorító hatóanyag-koncentrációt). A vizsgálatokhoz az egyes vegyületeket legalább öt különböző koncentrációban használtuk fel. 0,5 ml membránsuszpenziót Trisz HCl pufferoldat, ligandum és a vizsgálandó vegyület (vagy csak hordozóanyag vagy nem-specifikus hatóanyag) jelenlétében inkubáltunk. Az egyes kén-
csővekbe töltött elegyek végső térfogata 1 ml volt. Az inkubálást 37°C-on 15 percig végeztük annak érdekében, hogy a kötődést elősegítsük, és biztosítsuk az egyensúly beállítását. Ezután CF/B szűrővel felszerelt Brandel szűrőberendezés segítségével elválasztottuk a szabad hatóanyagot a megkötött hatóanyagtól. A membránhoz kötött hatóanyag mennyiségét folyadékszámítógépes számlálással határoztuk meg, és a kapott adatok logit-log transzformáció görbéiből a legkisebb négyzetek módszerével végzett regressziós analízissel állapítottuk meg az IC_{50} értékeket. Ebben a vizsgálatban a 49. példa szerint előállított vegyület IC_{50} értéke 3 nanomól, míg az 5. példa szerint előállított vegyület IC_{50} értéke 12 nanomól volt.

"B" vizsgálat:

Ebben a kísérletben azt vizsgáltuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek milyen mértékben antagonizálják az apomorfinnal kiváltott másszási reakciót és az apomorfinnal kiváltott uszásszavart.

A vizsgálatokat körülbelül 20 g testtömegű nőstény swiss-webster egereken végeztük. Az egereket 24 órán át éhez-
tettük, majd az egereknek orálisan, különböző dózisokban be-
adtuk a vizsgálandó vegyületeket, illetve a hordozóanyagot.
Minden egyes vizsgálati csoport 20 egérből állt. 30 perc el-
teltével az egereknek azután injekció formájában 1,25 mg/kg
apomorfin-hidrokloridot adtunk be, és az egereket mássóketre-
cekbe helyeztük. A mássóketrecek szélessége 9 cm, hosszúsága
15 cm, magassága pedig 30 cm volt. A mássóketrecek egyik fa-
lán egymástól 1 cm távolságban 27 vízszintes rudat helyeztünk
el. Az apomorfin beadását követő 13 perc elteltével az egere-
ket 1-1 percen át folyamatos megfigyelés alatt tartottuk, és
feljegyeztük az egerek mellező lácai által elért legalacsony-
nyabban lévő és legmagasabban lévő rud sorszámát (a ketrec
falán elhelyezett legalacsonyabban lévő rud sorszáma 0, a
legmagasabban lévő rud sorszáma 27 volt). A két rud sorszáma-
nak átlagértékét tekintettük az adott egér mássási teljesít-
ményének. Közvetlenül ezután az egereket 2 percre egy kör-
körös uszómedencébe helyeztük, és megszámoltuk az állatok
által leuszott hosszakat. Az uszómedence magassága 15 cm,
átmérője pedig 28 cm volt. Az uszómedence közepébe 10,5 cm
átmérőjű, 17 cm magasságú körkörös akadályt illesztettünk, és
így az állatok számára 8,75 cm széles körkörös uszócsatornát
alakítottunk ki. A medencét 5,5 cm magasságig töltöttük meg
szobahőmérsékletű vízzel. A medence eljára és oldalfalára
180°-os távolságokban jeleket festettünk; egy leuszott hossz-
nak két jel között megtett távolságot tekintettünk. Az ege-
reket a medence tetejére helyezett tükör segítségével figyel-
tük meg, és minden egyes egér esztére feljegyeztük a leuszott
hosszak számát. Ebben a vizsgálatban azokat a vegyületeket

tekintettük hatásosaknak, amelyek csökkentették az egerek mázsási teljesítményszámát, és ugyanakkor növelték a leuszott hosszak számát. Abban a vizsgálatban a 49. példa szerint előállított vegyület minimális hatásos dózisa 1,3 mg/kg, míg az 5. példa szerint előállított vegyület minimális hatásos dózisa 20 mg/kg volt.

Köndsszerint azokat a vegyületeket tekintettük további vizsgálatra alkalmas hatásosaknak, amelyek LD_{50} értéke az "A" vizsgálatban 500 nanomól vagy annál kisebb volt, és/vagy amelyek a "B" vizsgálatban 40 mg/kg-os vagy annál kisebb orális dózisban bizonyultak hatásosaknak.

A találmány szerinti eljárást az oltalmi kör korlátozása nélkül az alábbi példákban részletesen ismertetjük. Amennyiben a példákban most nem közlünk, a következő műveleti körülményeket alkalmaztuk:

(i) A műveleteket szobahőmérsékleten (18-25°C-on) végeztük.

(ii) Az oldószerek lepárlását forgó bepárló készüléken, csökkentett nyomáson (600-4000 Pa /4,5-30 Hgmm/), legfeljebb 60°C fűdőhőmérsékleten végeztük.

(iii) A gyorskromatográfiához Merck Kiesegel Art. 9385 típusú szilikagél vagy Baker Flash szilikagél használtunk, míg a vékonyrétegekromatográfiát 0,25 mm vastagságú, Analtech GMP Art. 21521 típusú szilikagél lemezeken (gyártja az Analtech cég, Newark, Delaware, Amerikai Egyesült Államok) végeztük.

(iv) A kiralis vegyületek optikai tisztaságát nagy-nomású folyadékkromatográfiás (HPLC) elemzéssel vizsgáltuk; a vizsgálatokhoz 25 cm x 4,6 mm méretű Chiralcel OD oszlopot vagy 15 cm x 4,6 mm méretű Ultrac Ovomucoid oszlopot (gyárt-

ja a J. T. Baker, Inc. cég) használtunk. A reakcióelegyek és végtermékek nagynyomású folyadékkromatográfiás vizsgálataihoz 25 cm x 4,6 mm méretű Supelcosil LC-8-BB oszlopot, 25 cm x 4,6 mm méretű Supelcosil LC-18-BB oszlopot (mindkettőt gyártja a Supelco cég, State College, Pennsylvania, Amerikai Egyesült Államok) vagy 25 cm x 4,6 mm méretű Zorbax RX oszlopot használtunk.

(v) A reakciók menetét rendszerint vékonyrétegkromatográfiás és/vagy nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzésrel követtük; a közölt reakcióidők csak tájékoztató jellegűek.

(vi) A közölt olvadáspont-értékek korrigálatlan adatok. Egyes esetekben az azonos kémiai szerkezetű, de más módon előállított és/vagy elkülönített vegyületek olvadáspontja polimorfia miatt eltérhet egymástól.

(vii) Az összes előállított végtermék vékonyrétegkromatográfiás és/vagy nagynyomású folyadékkromatográfiás vizsgálat alapján lényegében tiszta volt, és a termékek NMR spektrom-adatai és mikroelemzési adatai megfeleltek a várt szerkezeteknek.

(viii) A közölt hozam-adatok csupán tájékoztató jellegűek, és nem jelentik az elérhető maximumot.

(ix) Az NMR spektrumok esetén a kémiai eltolódásokat skálán, ppm egységekben adtuk meg.

(x) A TLC rovidítés vékonyrétegkromatográfiát, a CI rovidítés kémiai ionizációt jelent.

(xi) A közölt oldószex-arányok térfogatarányok, illetve térfogat %-ok.

1. példa

1-(2-klór-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil-4-(3-piridil)-piperidin-4-ol előállítás

2,40 ml 2,5 mólos hexános n-butil-litium oldat (6,0 mmól /1,5 ekvivalens/ n-butil-litium), és 40 ml tetrahidrofuran elegyéhez -90°C -on, nitrogén atmoszférában 0,540 ml (5,6 mmól, 1,4 ekvivalens) frissen desztillált 3-bróm-piridint adunk. Az elegyet -75°C -ra hagyjuk melegedni, és 1,5 órán át ezen a hőmérsékleten tartjuk. Szalatt sötétzöld oldat képződik, és finom szilárd anyag válik ki. Az elegybe 1,35 g (4,0 mmól) 1-(2-klór-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-piperidinon 10 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát csepegtetjük. Az oldat színe jelentős mértékben világosodik, és végül mélysárga lesz. A reakcióelegyet 1 óra alatt szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, majd 50 ml vízzel elbontjuk. A vízes fázist háromszor 60 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. Az olajos maradékot 80 ml szilikagélra végzett gyorskromatográfiával tisztítjuk, elválászerként etil-acetátot használunk. 1,35 g (31 %) cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. $n_D^{20} = 1,20$ (szilikagél vékonyrétegen etil-acetáttal fattatva).

MRB spektrum adatai (CDCl_3 - d_6 , 300 MHz): 8,69 (széles s, 1H), 8,41 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,83 (dt, J=8,0 Hz, 1H), 7,29 (m, 5H), 6,95 (s, 3H), 5,05 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,34 (s, 1H), 2,75 (m, 4H), 1,92 (m, 2H), 1,62 (m, 2H).

IR-spektrum (Cl , CH_2): $\nu/\text{cm}^{-1} = 417$ (M+1, 100 %), 419 (36 %), 445 (M+29, 15 %), 399 (15 %).

A szabad bázist kevés metilén-kloridot tartalmazó

dietil-éterben oldjuk, és az oldathoz éteres hidrogén-klorid oldatot adunk. A képződött szuszpenziót további éterral hígítjuk, majd a kívánt hidroklorid-sót kiszűrjük, éterral mossuk, és 50°C-on, 13 Pa nyomáson 18 órán át szárítjuk. 225-228°C-on bomlás közben olvadó fehér szilárd anyagot kapunk.

Elemzés a $C_{26}H_{25}ClE_2O \cdot 2,1 HCl \cdot H_2O$ képlet alapján:
számított: C: 61,04 %, H: 5,73 %, N: 5,48 %
talált: C: 60,91 %, H: 5,64 %, N: 5,29 %.

A kiindulási anyagként felhasznált piperidinon-vegyületet a következőképpen állítjuk elő:

(a) 2-Klór-antracén előállítása:

1260 g (5,19 mól) 2-klór-antrakinon 7,5 liter tömény vizes ammónium-hidroxid oldattal és 2,5 liter vízzel készített szuszpenzióját keverés közben 40°C-ra melegítjük. A szuszpenzióhoz egyszerre 845 g (12,93 mól) cinkport adunk; ekkor az elegy mélyvörösre színeződik. A reakcióelegyet 45 percig 50°C-on keverjük, majd óvatosan újabb 845 g cinkport adunk hozzá. A cinkpor beadagolása után az elegyet lassan, keverés közben, 3 óra alatt 90°C-ra melegítjük, és 2 órán át 90-95°C-on tartjuk. Ekkor az elegy vörös színe eltűnik. Vékonyréteg-kromatográfiás elemzés (adsorbens: szilikagél, futtatószer: 3:1 arányú hexán/metilén-klorid elegy) szerint a kiindulási antrakinon ($R_f = 0,35$) teljes egészében a kívánt antracén-vegyületté ($R_f = 0,80$) alakult. A reakcióelegyet éjszakán át keverjük, miközben szobahőmérsékletre hagyjuk hűlni. Az elegyhez 4 liter metilén-kloridot adunk, 2 órán át keverjük, majd a cink feleslegét celiten kiszűrjük. A szűrőleplenyt hat-szor 1 liter metilén-kloriddal mossuk. A metilén-kloridos fázist elválasztjuk a vizes fázistól, majd 3 liter 6 N vizes sósav-

oldatot adunk hozzá, és 2 órán át keverjük. A kivált 2-klór-
-antracént kiszűrjük, négyszer 1 liter vízzel mossuk, és
csökkentett nyomáson szárítjuk. 804,6 g oia szerinti vegyüle-
tet kapunk 220-221°C-on olvadó halványsárga kristályos anyag
formájában. A szűrlet metilén-kloridos fázisát csökkentett
nyomáson eredeti térfogatának 10 %-ára bepárooljuk. Ujabb
158,5 g terméket kapunk, így az összesen 963,1 g (87,2 %).

NMR spektrum adatai (CDCl_3): 8,39 (s, 1H), 8,30 (s,
1H), 7,96 (s, 4H), 7,49 (s, 2H), 7,36 (d, J=8,7 Hz, 1H).

(b) 2-Klór-9-formil-antracén előállítása:

2,45 kg (18,12 mól) n-metil-formanilid és 2,66 kg
(17,35 mól) foszfor-oxi-klorid elegyét 40 percig szobahőmér-
sékleten tartjuk. A képződött Vilumeler komplexet 2 órán át
szobahőmérsékleten keverjük, majd 963 g (4,53 mól), a fenti
(a) pont szerint előállított 2-klór-antracént és 1,0 liter
o,o-diklór-benzolt adunk hozzá. A kapott élénksárga elegyet
lassan, 1,5 óra alatt 90°C-ra melegítjük. Exoterm reakció in-
dul be, és az elegy 115°C-ra melegedik. Az exoterm reakció
csillapodásáig (45 percig) a melegítő fürdőt eltávolítjuk,
majd az oldatot 9 órán át 90°C-on tartjuk. Ezután az elegyet
lehűtjük. Vékonyrétegekromatográfiás elemzés (adsorbens: szil-
ikagél, futtatószer: 1:4 arányú etil-acetát/hexán elegy)
szerint az elegy kevés reagálatlan antracén-vegyület ($R_f =$
= 0,90) és kevés 3-klór-izomer ($R_f = 0,65$) mellett főkompo-
nensként a kívánt 2-klór-izomert ($R_f = 0,58$) tartalmazza. A
reakcióelegyet 27 liter jeges vízbe öntjük; ekkor az elegyből
sötétbarna kátrányos anyag válik ki. A vizet fázist lebontjuk
a kátrányos anyagról, és ötöször 2 liter metilén-kloriddal
extraháljuk. A metilén-kloridos oldatokat egyesítjük, feloldó-

Juk benne a kátrányos anyagot, a kapott oldatot négyszer 1,5 liter 3 N vizes sósavoldattal, majd vízzel mossuk, és magnézium-szulfát fölött szárítjuk. A szárítószert kiszűrjük, és a szűrletet megnövelt nyomáson szilikagél ágyon bocsátjuk át. Eluálószerként metilén-kloridot használunk, és az eluálást a kívánt vegyület teljes mértékű leoldódásáig folytatjuk. Az eluátumot forgó bepárló készüléken bepároljuk. Elénksárga kristályos anyag 0,0-diklór-benzolos szuszpenzióját kapjuk. A kristályos anyagot kiszűrjük, kétszer 500 ml dietil-éterrel mossuk, és csökkentett nyomáson szárítjuk. 619,7 g (56,9 %) 2-klór-9-formil-antracént kapunk; op.: 148-150°C.

IR spektrum adatai (CDCl₃): 11,35 (s, 1H), 9,02 (d, J=0,9 Hz, 1H), 8,81 (d, J=8,9 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,90 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,49 (m, 1H).

(c) 12-Acetoxi-2-klór-9-formil-9,10-dihidro-9,10-etano-antracén (4- és 2-isomerek elegye) előállítása:

Homogénizátor acélból készült Farr készülékbe 100,0 g (0,415 mol), a fenti (b) pont szerint előállított 2-klór-9-formil-antracént és 400 ml (374 g, 4,34 mol) vinil-acetátot mérünk be. Az elegyet 24 órán át 200°C hőmérsékletű homokfürdőben tartjuk, majd lehűtjük, és a vinil-acetátot forgó bepárló készüléken lepároljuk. A nyers terméket cserszínű kristályos szilárd anyag formájában kapjuk. Több reakcióból származó, összesen 670,0 g 2-klór-9-formil-antracénből előállított nyers termékfrakciót egyesítünk és 1,0 liter dietil-éterrel eldörzsöljük. A kapott törtfehér kristályos szilárd anyagot kiszűrjük, kétszer 300 ml dietil-éterrel mossuk, majd csökkentett nyomáson szárítjuk. 629,0 g (69,1 %) cím szerint

ti vegyületet kapunk; op.: 145-153°C.

NMR spektrum adatai (CDCl_3): 10,58 (s) és 10,64 (s, 1H), 7,63 (m) és 7,76 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,15-7,36 (m, 6H), 5,46 (m, 1H), 4,29 (s, 1H), 2,55 (m, 1H), 1,88 (s) és 1,91 (s, 1H), 1,55 (m, 1H).

A szűrlőteket és a mosófolyadékokat bepároljuk. A kapott sűrű, barna olajat szilikagél oszlopon végzett kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként 1:1 arányú metilén-klorid/hexán elegyet használunk. A kapott szilárd anyagot 400 ml 1:1 arányú dietil-éter/hexán elegyből átkristályosítjuk. További 175,5 g (19,3 %) cím szerinti vegyületet kapunk.

(d) 12-acetoxi-2-klór-9,10-dihidro-9,10-etano-9-ant-racén-karbonsav (E- és Z-izomerek elegye) előállítása:

629,0 g (1,925 mól), a fenti (c) pont szerint előállított 12-acetoxi-2-klór-9-formil-9,10-dihidro-9,10-etano-antracén 8,0 liter acetonnal készített oldatához keverés közben, 10-20°C-on, 1 óra alatt 1,50 liter Jones reagenst (különbül 1,93 mól oxidálószer; a Fieser and Fieser szakkönyv 1. kötetének 142. oldalán leírtak szerint előállított oldat) adunk. A reakcióelegyet 4 óra át szobahőmérsékleten keverjük. Vékonyrétegkromatográfiás elemzés (adszorbens: szilikagél) futtatószer: metilén-klorid) szerint az aldehid (R_f - teljes mértékben elreagált. Az elegyet 100 ml iz adunk, és a Jones reagens esetleges fölöslegé céljából az elegyet 18 óra át keverjük. fekete iszap formájában krónások válnak szuszpenzió helyezkedik el. A fehér, az iszapot háromszor 500 ml acetonnal sófolyadékokat egyesítjük a felülússzóva. készüléken 2 liter végtérfogatra bepárolja.

mot 10 liter jeges vízbe öntjük, és az elegyet 5 órán át erő-
lyesen keverjük. Tüftfehér szilárd anyag válik ki. A kivált
szilárd anyagot kiszűrjük, háromszor 1 liter vízzel mossuk,
és csökkentett nyomáson szárítjuk. 665,3 g (mennyiségi hozam)
kivánt karbonsavat kapunk; op.: $270-273^{\circ}\text{C}$ (bomlás).

NMR spektrum adatai ($\text{DMSO}-d_6$): 13,95 (s, 1H), 7,79
(m) és 7,87 (s, 1H), 7,12-7,45 (m, 6H), 5,27 (d, $J=6,4$ Hz, 1H),
4,48 (s, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,81 (s) és 1,84 (s, 3H), 1,36
(m, 1H).

Infravörös spektrum sávjai (KBr): 1690 (C=O , $-\text{COOH}$),
1740 (C=O , $-\text{COCH}_3$) cm^{-1} .

(e) 12-acetoxi-2-klór-9,10-dihidro-9,10-etano-9-ant-
racen-9-il-karbonil-klorid (E- és Z-izomerek elegye) előál-
lítása:

665,0 g (1,94 mól), a fenti (d) pont szerint előállí-
tott 12-acetoxi-2-klór-9,10-dihidro-9,10-etano-9-antracén-ka-
rbonsav 8,0 liter toluollal készített szuszpenziójához szoba-
hőmérsékleten, egy részletben 400 g (3,36 mól) tionil-klori-
dot, majd 2 ml (katalitikus mennyiségű) N,N-dimetil-formami-
dot adunk. Az elegyet 1 óra alatt fokozatosan forrásig (80°C -
ra) melegítjük, és 3 órán át visszafolyatás közben forraljuk.
Atlátszó, ámbrazsiniú oldatot kapunk. A reakcióelegyet lehűt-
jük, és csökkentett nyomáson, forgó bepárló készüléken bepá-
roljuk. 804 g (115 %) nyers savkloridot kapunk viaszos, bar-
na szilárd anyag formájában. Ezt a nyers terméket további
tisztítás nélkül használjuk fel a következő reakcióban. A
termék kis mintáját spektrumanalízis céljára igen kis nyomá-
son szárítjuk.

NMR spektrum adatai (CDCl_3): 7,87 (m, 1H), 7,18-7,40

(m, 6H), 5,57 (m, 1H), 4,29 (s, 1H), 2,58 (m, 1H), 1,91 (s) és 1,94 (s, 3H), 1,50 (m, 1H).

Infravörös spektrum jellemző sávjai (higitatlan film): 1750 (C=O, -COCH₃), 1790 (C=O, -COCl) cm⁻¹.

(f) 12-Acetoxi-2-klór-9,10-dihidro-9,10-etano-ant-racen-9-il-karbonil-szid (E- és Z-izomerek elegye) előállítása:

204 g (körülbelül 1,94 mól), a fenti (e) pont szerint előállított nyers 12-acetoxi-2-klór-9,10-dihidro-9,10-etano-9-ant-racen-9-il-karbonil-klorid 8,0 liter acetonnal készített oldatához jeges-metanolos hűtés közben, -5°C-on, keverés közben, 30 perc alatt 380 g (5,84 mól) nátrium-szid 1,0 liter vízzel készített oldatát adjuk. A kapott emulziót 3 óra át 0°C-on keverjük, majd szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. Az elegyből 15-20°C-on, csökkentett nyomáson, forgó bepárló készüléken lepároljuk az acetont. A maradékot 5 liter víz és 5 liter toluol között megosztjuk. A kétfázisú elegyet 1 óra át keverjük, majd szűrjük, a fázisokat elválasztjuk egymástól, és a vizes fázist ötször 1 liter toluollal extraháljuk. A toluolos extraktumokat egyesítjük, és az oldatban feloldjuk az elkülönített szűrőleplenyt. A toluolos oldatokat egyesítjük, 2 liter vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet forgó bepárló készüléken, 15-20°C-on, csökkentett nyomáson térfogatának felére bepároljuk. Az így kapott toluolos savszid oldatot (a hőmérséklet mennyiségének tekintjük) közvetlenül felhasználjuk a következő reakcióban. Az oldat kis mintáját igen kis nyomáson bepároljuk, és a kapott törtfénér, ragacsos szilárd anyagot spektrumanalízisnek

vetjük alá.

NMR spektrum adatai (CDCl_3): 7,80 (m, 1H), 7,16-7,33 (m, 6H), 5,39 (m, 1H), 4,27 (t, $J=2,6$ Hz, 1H), 2,50 (m, 1H), 1,89 (s) és 1,92 (s, 3H), 1,47 (m, 1H).

Infravörös spektrum jellemző sávjai (nujol): 1720 (C=O , $-\text{CON}_3$), 1750 (C=O , $-\text{COCH}_3$), 2160 ($-\text{N}=\text{N}-$) cm^{-1} .

(g) 12-acetoxi-2-klór-9-izocianáto-9,10-dihidro-9,10-etano-antracén (E- és Z-izomerek elegye) előállítása:

Az előző műveletben kapott toluoloz nyers savazid-oldatot, amely körülbelül 713,5 g (1,94 mól) savazidot tartalmaz 5 liter toluolban olava, 30 perc alatt 65°C -ra melegítjük. Ekkor heves nitrogénfejlődés indul meg exoterm reakció kíséretében, és az elegy 95°C -ra melegedik. A melegítő fürdőt az exoterm reakció csillapodásáig (30 percig) eltávolítjuk, majd a reakcióelegyet 3 óra át visszafolytatás közben forraljuk. Az elegyet lehűlni hagyjuk, és a toluolt forgó bepárló készüléken, csökkentett nyomáson lepároljuk. Sűrű ámbrazsínú olaj formájában 738,5 g (112 g) nyers izocianátot kapunk, amit további tisztítás nélkül használunk fel a következő reakcióban. A termék mintáját spektrumanalízis céljára igen kis nyomáson megszárítjuk.

NMR spektrum adatai (CDCl_3): 7,54 (m, 2H), 7,15-7,30 (m, 5H), 5,03 (m, 1H), 4,26 (t, $J=2,6$ Hz, 1H), 2,55 (m, 1H), 1,98 (s) és 2,00 (s, 3H), 1,56 (m, 1H).

Infravörös spektrum jellemző sávjai (higitatlan film): 1750 (C=O , $-\text{COCH}_3$), 2260 ($-\text{N}=\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .

(h) 9-amino-2-klór-12-hidroxi-9,10-dihidro-9,10-etano-antracén (E- és Z-izomerek elegye) előállítása:

738,5 g (1,94 mól), az előzőek szerint előállított nyers izocianátot 7,0 liter abszolút etanolban oldunk, és a

kapott halvány ábraszíniú oldathoz keverés közben, szobahőmérsékleten, egy részletben 800 g (20,0 mól) nátrium-hidroxid 4,0 liter vízzel készített oldatát adjuk. A reakcióelegy a bázis beadásakor azonnal vörösszabarnára színeződik. Az elegyet 8 órán át visszafolyatás közben forrasztjuk, majd leutjuk. Vékonyrétegkromatográfiás elemzés (adszorbens: szilikagél, futtatószer: metilén-klorid) szerint az izocianát ($n_D^{20} = 0,90$) teljes mértékben átalakult. A reakcióelegyből forgó bepárló készüléken lepároljuk az etanolt, és a termék vízes szuszpenzióját háromszor 5 liter metilén-kloriddal extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, 2 liter vízzel és 1 liter vízes nátrium-klorid oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletből csökkentett nyomáson lepároljuk az oldószert. A nyers aminos-alkonolt ragacsos, sárgászabarna szilárd anyag formájában kapjuk. Ezt az anyagot 1,0 liter dietil-éterrel eldörzsöljük. A tiszta terméket krémszíni por formájában kapjuk 84,5 %-os hozammal; $mp.$: 164-167°C.

Az spektrum adatai ($CHCl_3$): 7,89-7,43 (m, 7H), 4,21 (t, $J=2,6$ Hz, 1H), 3,77 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,25 (széles u, 3H), 1,40 (m, 1H).

(1) 2-Alor-9-formil-9,10-dinidro-9,10-metano-antracén előállítás:

445,5 g (1,64 mól), a (H) pont szerint előállított 9-amino-2-alor-12-hidroxi-9,10-dinidro-9,10-etano-antracén 4,0 liter jégocettel készített oldatát 10°C-ra hűtjük, és az oldathoz 1,75 óra alatt 340,0 g (4,93 mól) nátrium-nitrit 1,4 liter vízzel készített oldatát adjuk. A nitrit beadagolása alatt és azt követően 4 órán át a reakcióelegyet 10°C-on tartjuk. A reakcióelegyet éjszakán át keverjük, miközben szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. Vékonyrétegkroma-

tográfias elemzés (adszorbens: szilikagél, futtatószer: 4:1 arányu toluol/etil-acetát elegy) szerint az amino-alkohol ($R_f = 0,12$) teljes egészében 2-klor-9-formil-9,10-dihidro-9,10-metano-antracénáé ($R_f = 0,80$) alakult. A reakcióelegyet 4 liter vízzel hígítjuk; ekkor az elegyből vörösesbarna, kátrányos anyag válik ki. A vizes felülusztót dekantáljuk, azonos térfogatú zsírt jéggel hígítjuk, majd pH-ját szilárd nátrium-hidroxiddal 5 és 6 közötti értékre állítjuk. A kapott vizes elegyet háromszor 1,5 liter etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos extraktumokat egyesítjük, az oldatban feloldjuk a kátrányos anyagot, a kapott oldatot kétszer 1 liter vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, majd magnézium-szulfát fölött szárítjuk. A szárítószert kiszűrjük, és a szűrletből csökkentett nyomáson lepároljuk az oldószert. A nyers terméket sűrű, barna olaj formájában kapjuk. Ezt az anyagot szilikagél oszlopon végzett kromatográfiával tisztítjuk, elválószerként 1:1 arányu metilén-klorid/hexán elegyet használunk. 311,7 g (74,6 %) sűrű, sárga olajat kapunk, ami állás közben kristályosodik. Az anyagot 700 ml 1:6 arányu dietil-éter/hexán eleggyel előőrseöljük. 224,1 g (53,6 %) tiszta cim szerinti vegyületet kapunk 91-92°C-on olvadó törtfehér kristályos anyag formájában.

NMR spektrum adatai (CCl_4): 10,39 (s, 1H), 7,50 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,20 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,01 (m, 3H), 4,37 (s, 1H), 2,80 (m, 2H).

Az anyalugokból és a mosófolyadékokból elkülönített anyagot a fentiekben leírt módon oszlopkromatográfiával tisztítjuk. További 65,0 g (15,5 %) cim szerinti vegyületet kapunk.

(j) 2-Klór-9,10-dihidro-9,10-metano-9-antracén-karbonsav előállítása:

20,0 g (73,5 mmól), az (i) pont szerint előállított 2-klór-9-formil-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén 260 ml acetonnal készített, 0°C-os oldatához részletekben 24 ml Jones reagenst (27 g króm-trioxid 23 ml vízzel készített oldata 100 ml végtérfogatra hígítva) adunk. A reagenst addig adagoljuk, amíg az oldat maradandóan narancssárgára nem színeződik. A jelentős mennyiségű redukált krómsót tartalmazó reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, majd az oldószereket csökkentett nyomáson lepároljuk, és a maradékhoz 300 ml telített vizes nátrium-klorid oldatot adunk. A vizes elegyet háromszor 300 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, és háromszor 400 ml 2,5 N vizes nátrium-hidroxid oldattal extraháljuk. A lúgos vizes extraktumokat egyesítjük, 3 N vizes sósavoldattal megsevanyítjuk, nátrium-kloriddal telítjük, majd négyszer 300 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfát fölött szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. 26,66 g (mennyiségi hozam) cím szerinti vegyületet kapunk törtfehér szilárd anyag formájában. A termék további tisztítására nincs szükség.

NMR spektrum adatai (DMSO-d_6 , 300 MHz): 13,2 (le-
szálló), 7,46 (széles s, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,02 (m, 3H), 4,45
(s, 1H), 2,67 (s, 2H).

Tömegspektrum (Cl , CH_4): $m/z = 271$ (M+1, 100 %),
273 (34 %), 299 (M+29, 17 %), 253 (33 %), 243 (22 %), 227
(20 %).

(k) 1-(2-klór-9,10-dihidro-9,10-metenc-antracén-9-il-karbonil)-piperidin-4-ol előállítása:

6,51 g (24,1 mmól), a (j) pont szerint előállított 2-klór-9,10-dihidro-9,10-metano-9-antracén-karbonsav 70 ml toluollal készített oldatához 2,28 ml (31,3 mmól, 1,3 ekvivalens) tionil-kloridot adunk. A reakcióelegyet visszafolytatás közben forraljuk, és a gázfejlődést ásványolajos buborékkeltató beiktatásával kísérjük figyelemmel. A reakcióelegy 40 perc alatt éri el az egyensúlyi állapotot. Ekkor az elegyet kissé lehűtjük, és részletekben 6,08 g (60,3 mmól, 2,5 ekvivalens) 4-hidroxi-piperidint adunk hozzá. Jelentős hő fejlődik, és az elegy megszilárdul. A kapott szuszpenziót 2 órán át visszafolytatás közben forraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük, és 18 órán át keverjük. A reakcióelegyet 200 ml etil-acetáttal hígítjuk, és kétszer 100 ml 3 N vizes sósavoldattal, kétszer 100 ml 2,5 N vizes nátrium-hidroxid oldattal, végül 200 ml telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szárítjuk, és a szűrletet bepároljuk. 6,95 g (82 %) cím szerinti vegyületet kapunk viszkózus olaj formájában. A termék további tisztítására nincs szükség.

IR spektrum adatai (DMSO- d_6 , 250 MHz): 7,63 (m, 1H), 7,21 (m, 6H), 4,41 (s, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,38 (m, 2H).

Tömegspektrum (CI, CH_4): m/z = 354 ($M+1$, 100 %), 356 (36 %), 382 ($M+29$, 19 %), 336 (27 %), 318 (9 %).

(l) 1-(2-klór-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-piperidin-4-ol előállítása:

6,95 g (19,6 mmól), a (k) pont szerint előállított

1-(2-klór-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-íl-karbonil)-
-piperidin-4-ol 200 ml dietil-éterrel készített, 0°C-os
szuszpenzióhoz nitrogén atmoszférában, részletekben 1,49 g
(39,2 mmól, 8 ekvivalens) litium-alumínium-hidridet adunk.
A szuszpenziót 30 percig 0°C-on keverjük, majd szobahőmérsék-
letre hagyjuk melegedni. 18 óra elteltével a reagens folyé-
konyságának elrontása céljából az elegyhez óvatosan 1,5 ml vizet,
1,5 ml 2,5 M vizes nátrium-hidroxid oldatot, majd ismét
4,5 ml vizet adunk. A kapott szuszpenziót erőlyesen keverjük
mindaddig, amíg az alumíniumsók szemcsés szilárd fehér anyag-
gá össze nem állnak. A szuszpenziót 100 ml etil-acetáttal
hígítjuk, kevés vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk,
majd szűrjük. A szűrőleplenyt etil-acetáttal alaposan mossuk.
A szűrletből lepároljuk az oldószert. 6,16 g (92 %) cím esse-
rinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. A
termék további tisztításra nincs szükség. $n_D^{20} = 1,15$ (szili-
kagél vékonyrétegen 1:1 arányú etil-acetát/hexán eleggyel
futtatva);

IR spektrum adatai (CHCl_3 , 300 kHz): 7,26 (m, 4H),
6,95 (m, 3H), 4,60 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,34
(s, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,58 (s, 2H), 2,37 (m, 2H), 1,85 (m,
2H), 1,57 (m, 2H).

Tömegspektrum (Cl , CH_4): $m/z = 340$ ($m+1$, 98 %), 342
(33 %), 322 (100 %), 308 ($m+29$, 22 %), 114 (26 %).

(m) 1-(2-klór-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-
-íl-metil)-4-piperidinon előállítás:

3,06 ml (35,1 mmól, 2 ekvivalens) oxalil-klorid
100 ml metilén-kloriddal készített, -78°C-os oldathoz 5,00 ml
(70,2 mmól, 4 ekvivalens) desztillált dimetil-szulfidot a-
dunk. A reakcióelegyhez 10 perc elteltével 5,96 g (17,5 mmól),

az (1) pont szerint előállított 1-(2-klór-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-yl-etil)-piperidin-4-ol 10 ml metilén-kloriddal készített oldatát adjuk. Az elegyet 30 percig -78°C -on keverjük, majd 19,6 ml (140 mmól, 8 ekvivalens) trietil-amin hozzá. A hűtőfürdőt eltávolítjuk, és az elegyet 1,5 óra alatt szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. A reakcióelegyet 100 ml 2,5 N vizes nátrium-hidroxid oldatba öntjük, és a vizes fázist háromszor 100 ml metilén-kloriddal extraháljuk. A összes extraktumokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet bepárooljuk. A nyers, olajos anyagot szilikagél (400 ml) végzett gyorskromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként 20 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk. 5,53 g (93 %) cím szerinti vegyületet kapunk. $n_D^{20} = 1,21$ (szilikagél vékonyrétegen 20 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal futtatva).

IR spektrum adatai (CCl_4 , 250 cm^{-1}): 7,26 (m, 1H), 7,13 (m, 3H), 6,95 (m, 3H), 4,28 (s, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,94 (t, J=6,1 Hz, 4H), 2,62 (s, 2H), 2,43 (t, J=6,0 Hz, 4H).

Tömegspektrum (Cl , CH_4): $m/z = 332$ (M+1, 100 %), 340 (35 %), 366 (M+29, 31 %).

A klór-metano-antracén-karbonsavat a következőképpen izoláljuk:

(n) Racém 2-klór-9,10-dihidro-9,10-metano-9-antracén-karbonsav izolálása, a (9S,10S)-isomer elkülönítése:

100 g (0,37 mól), a (j) pont szerint előállított racém 2-klór-9,10-dihidro-9,10-metano-9-antracén-karbonsav 1,5 liter etil-acetát és 75 ml metanol elegyével készített oldatához 61,1 g (0,37 mól) szilárd (1S,2S)-(+)-pseudo-efed-

rint adunk. Az elegyet orálynos keverés közben forrásig melegítjük, 30 percig visszafolyatás közben forraljuk, majd lassan 25°C -ra hűtjük. Legalább 2 óra elteltével a szuszpenziót szűrjük, és a szilárd anyagot etil-acetáttal mossuk. 88,6 g (0,20 mól, 55 %), a (98,105)-izomerben feldusított só-t kapunk; nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés szerint a só az egyedi diasztereoisomereket 80:20 arányban tartalmazza. A kivánt izomerben feldusított só-t 2,74 liter, 3 %-os metanolos etil-acetátban szuszpendáljuk, a szuszpenziót forrásig melegítjük, és az elegyet 30 percig visszafolyatás közben forraljuk. A szuszpenziót lassan 25°C -ra hűtjük, 2 órán át keverjük, majd a szilárd anyagot kiszűrjük és etil-acetáttal mossuk. 70 g (0,16 mól, 79 %) továbbtisztított diasztereoisomer só-t kapunk, ami nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés szerint az egyedi diasztereoisomereket 95:5 arányban tartalmazza. Ezt a továbbtisztított só-t a fentiek szerint 5 %-os metanolos etil-acetáttal újból kezeljük. 60,0 g (0,14 mól, 85 %) nagyszárazban tisztított diasztereoisomer só-t kapunk, ami az egyedi diasztereoisomereket - nagynyomású folyadékkromatográfiás elemzés szerint - 99:1 arányban tartalmazza. Az így kapott 60 g (0,14 mól) só-t 1 liter vízhez adjuk, és a kapott szuszpenziót 15 ml tömény vizes sósavoldattal 2 és 3 közötti pH értékre savanyítjuk. A vizes elegyet háromszor 500 ml dietil-éterrel extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd bepároljuk. Az olajos maradékhoz hexánt adunk, és az elegyet csökkentett nyomáson bepároljuk. 36,0 g (0,13 mól, 98 %) optikailag aktív savat kapunk fehér szilárd anyag formájában; nagynyomású fo-

lyadékkromatográfiás elemzés szerint a termék az egyedi en-
antiomereket 99:1 arányban tartalmazza. A kapott anyagot
360 ml hexán és 720 ml ciklonhexán elegyéből kristályosítjuk.
Fehér szilárd anyag formájában 30 g (0,11 mól, 81 %) optika-
ilag tiszta (98,108)-2-klór-9,10-dihidro-9,10-metano-9-antra-
cén-karbonsavat kapunk; op.: 172-173°C; $[\alpha]_D^{20} = +101^\circ$ (c = 2 %, kloroformban).

Elemzés a $C_{16}H_{11}ClO_2$ képlet alapján:

számított: C: 70,99 %, H: 4,10 %;

talált: C: 70,81 %, H: 4,21 %.

IR spektrum adatai: 7,48-7,62 (m, 2H), 7,27-7,35 (m, 1H), 7,22 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,90-7,10 (m, 3H), 4,35 (s, 1H), 2,80-2,95 (m, 2H).

Hagyományos folyadékkromatográfiás elemzés:

oszlop: 15 cm x 6 mm méretű ultrahosszú Oromucoid (20-30μ) oszlop;

elválószer: 15 % acetonitril és 85 % 10 mmólos vizes M_2PO_4

pufferoldat (1 mólos kálium-nitroxid oldattal

pH 5,5-re állítva) elegye;

áramlási sebesség: 1 ml/perc;

hullámhossz: 230 nm;

retenció ideje: (+)-enantiomer: 15,4 perc, (-)-enantiomer:
19,6 perc

(c) A (9R,10R)-izomer elkülönítése:

A fenti (n) pontban leírtak szerint járunk el, azaz a
különbséggel, hogy rezolválószerként (1R,2R)-(-)-pseudo-efed-
rint használunk. A (9R,10R)-(-)-2-klór-9,10-dihidro-9,10-me-
tano-9-antracén-karbonsavat 169-170°C-on olvadó szilárd anyag
formájában kapjuk. $[\alpha]_D^{20} = 100,8^\circ$ (c = 2,0 %, kloroformban).

Elemzés a $C_{16}H_{11}ClO_2$ képlet alapján:

számított: C: 70,99 %, H: 4,10 %

talált: C: 70,75 %, H: 4,18 %.

NMR spektrum adatai: 7,48-7,64 (m, 2H), 7,27-7,36 (m, 1H), 7,23 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,90-7,12 (m, 3H), 4,36 (s, 1H), 2,80-2,95 (m, 2H).

2. példa

1-(2-klor-2,10-dihidro-2,10-metano-antracen-7-yl)-N-11-4-(6-kinolinil)-piperidin-4-ol előállítás

Az 1. példában leírtak szerint járunk el, azaz a különbséggel, hogy reagenként 7-bróm-kinolint használunk. A cím szerinti vegyületet 210-215°C-on bomlás közben olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk 63 %-os hozammal.

A szabad bázis fizikai állandói:

NMR spektrum adatai ($CDCl_3$, 250 MHz): 8,87 (dd, J=21,6 és 4,2 Hz, 1H), 8,14 (d, J=7,1 Hz, 1H), 8,07 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,92 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,86 (dd, J=2,0 és 8,8 Hz, 1H), 7,38 (dd, J=4,2 és 8,3 Hz, 1H), 7,20 (m, 4H), 6,95 (m, 3H), 4,26 (s, 1H), 3,46 (s, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,64 (d, J=1,4 Hz, 2H), 2,24 (m, 2H), 1,89 (s, 1H), 1,80 (m, 2H).

Fémegpektrum (Cl , CH_4): m/z = 467 (M+1, 100 %), 469 (38 %), 495 (M+29, 19 %), 449 (15 %).

A terméket hidrokloridjává alakítjuk.

Elemzés a $C_{30}H_{27}N_2OCl \cdot 2 HCl \cdot H_2O$ képlet alapján:

számított: C: 64,58 %, H: 5,60 %, N: 5,02 %

talált: C: 64,18 %, H: 5,54 %, N: 4,97 %.

3. példa

1-(2-brom-3,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-
-metil)-4-(3-kinolinil)-piperidin-4-ol előállítás

Az 1. példában leírtak szerint járunk el, azaz a különbséggel, hogy 3-brom-kinolint használunk reagensként. A cím szerinti vegyületet 215-217°C-on olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk 50 %-os hozammal.

NMR spektrum adatai (CDCl_3 , 250 MHz): 9,07 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,21 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,09 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,69 (dd, J=7,5 és 7,6 Hz, 1H), 7,53 (dd, J=7,6 és 6,8 Hz, 1H), 7,22 (m, 4H), 6,96 (m, 3H), 4,28 (s, 1H), 3,43 (s, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,65 (s, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,03 (s, 1H), 1,84 (m, 2H).

Masszagspektrum (Cl , CH_4): m/z = 467 (M+1, 100 %), 435 (M+29, 20 %), 449 (13 %), 469 (37 %).

A terméket hidrokloridjává alakítjuk.

Elemzés a $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{Br}$ 2 HCl. H_2O képlet alapján:
számított: C: 64,58 %, H: 5,60 %, N: 5,02 %;
talált: C: 64,24 %, H: 5,43 %, N: 4,92 %.

4. példa

1-(2-brom-3,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-
-metil)-4-(2-tiazil)-piperidin-4-ol előállítás

Az 1. példában leírtak szerint járunk el, azaz a különbséggel, hogy reagensként 2-brom-tiazolt használunk. A cím szerinti vegyületet 195-199°C-on bomlás közben olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk 78%-os hozammal.

NMR spektrum adatai (CDCl_3 , 300 MHz): 7,71 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 6,96 (m, 4H), 4,25 (széles s, 1H), 3,43 (s, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,60 (d,

J=1,4 Hz, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,88 (m, 2H).

Tömegspektrum (Cl, CH₄): m/z = 423 (M+1, 100 %), 425 (43 %), 451 (M+29, 10 %), 405 (17 %).

A terméket hidrokloridjává alakítjuk.

Elemzés a C₂₄H₂₃ClN₂O₃·2HCl·0,5 H₂O képlet alapján:
számított: C: 57,09 %, H: 5,19 %, N: 5,55 %;
talált: C: 56,94 %, H: 5,03 %, N: 5,23 %.

5. példa

1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antracén-9-11-metil)-4-(3-piridil)-piperidin-4-ol előállítás

Az 1. példában leírtak szerint járunk el, azaz a különbséggel, hogy 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-11-metil)-4-piperidinonból indulunk ki. A cím szerinti vegyületet 188-190°C-on olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk 66 %-os hozammal.

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆, 300 MHz): 8,68 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,40 (dd, J=3,3 Hz, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,28 (m, 5H), 6,92 (m, 4H), 5,03 (széles s, 1H), 4,32 (széles s, 1H), 3,31 (s, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).

Tömegspektrum (Cl, CH₄): m/z = 383 (M+1, 100 %), 411 (M+29, 13 %), 365 (17 %), 304 (11 %), 80 (16 %).

A terméket hidrokloridjává alakítjuk.

Elemzés a C₂₆H₂₆N₂O·2HCl·0,7 H₂O képlet alapján:
számított: C: 66,72 %, H: 6,33 %, N: 5,99 %;
talált: C: 66,76 %, H: 6,60 %, N: 5,87 %.

A kiindulási anyagként felhasznált piperidinon-vegyületet a következőképpen állítjuk elő:

(a) 9,10-Dihidro-9,10-metano-9-antracén-karbonsav előállítás:

Az 1. példa (j) pontjában leírtak szerint járunk el, ezzel a különbséggel, hogy 9-formil-9,10-dihidro-9,10-metano-antracénből (előállítását a Chem. Pharm. Bull. 27, 1806-1812 /1979/ közlemény és a 4 224 344 és 4 358 620 sz. Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás ismertetéi) indulunk ki. A cím szerinti vegyületet fehér szilárd anyag formájában kapjuk 80 %-os hozammal.

Tömegspektrum (CI, CH₄): m/z = 237 (M+1, 100 %), 265 (M+29, 10 %), 219 (22 %), 209 (15 %), 193 (20 %).

(b) 1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-karbonil)-piperidin-4-ol előállítása:

Az 1. példa (k) pontjában leírtak szerint járunk el, ezzel a különbséggel, hogy a fentiek szerint előállított 9,10-dihidro-9,10-metano-9-antracén-karbonsavból indulunk ki. A cím szerinti vegyületet mennyiségi hozammal kapjuk, viszkózus olaj formájában. R_f = 0,54 (szilikagél vékonyrétegen 10 % metanolt tartalmazó kloroformmal futtatva).

Tömegspektrum (CI, CH₄): m/z = 320 (M+1, 100 %), 348 (M+29, 22 %), 302 (16 %).

(c) 1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-piperidin-4-ol előállítása:

Az 1. példa (l) pontjában leírtak szerint járunk el, ezzel a különbséggel, hogy a fentiek szerint előállított 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-karbonil)-piperidin-4-olból indulunk ki. A cím szerinti vegyületet fehér szilárd anyag formájában kapjuk 88 %-os hozammal. R_f = 0,59 (szilikagél vékonyrétegen 10 % metanolt tartalmazó kloroformmal futtatva).

Tömegspektrum (CI, CH₄): m/z = 306 (M+1, 100 %), 334 (M+29, 14 %), 288 (12 %), 114 (8 %).

(d) 1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-piperidinon előállítása:

Az 1. példa (a) pontjában leírtak szerint járunk el, ezzel a különbséggel, hogy a fentiek szerint előállított 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-piperidin-4-olból indulunk ki. A cím szerinti vegyületet fehér szilárd anyag formájában kapjuk 80 %-os hozammal. $R_f = 0,31$ (szilikagél vékonyrétegen 2 % metanolt tartalmazó metilén-kloriddal futtatva).

Tömegspektrum (Cl_2 , CH_4): $m/z = 304$ ($M+1$, 100 %), 332 ($M+29$, 21 %).

6. példa

1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(3-furamil)-piperidin-4-ol előállítása

Az 1. példában leírtak szerint járunk el, ezzel a különbséggel, hogy az 5. példa (d) pontjában ismertetett 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-piperidinból indulunk ki, és reagensként 3-bróm-furánt használunk. A cím szerinti vegyületet 275-276°C-on bomlás közben olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk 71 %-os hozammal.

NMR spektrum adatai ($CDCl_3$, 300 MHz): 7,36 (m, 2H), 7,23 (dd, $J=2,5$ és 5,6 Hz, 2H), 7,17 (dd, $J=2,0$ és 5,4 Hz, 2H), 6,93 (m, 4H), 6,40 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,44 (s, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,70 (dt, $J=2,8$ és 11,2 Hz, 2H), 2,60 (d, $J=1,5$ Hz, 2H), 1,99 (dt, $J=4,2$ és 12,1 Hz, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,55 (s, 1H).

Tömegspektrum (Cl_2 , CH_4): $m/z = 372$ ($M+1$, 100 %), 400 ($M+29$, 21 %), 354 (57 %), 180 (16 %).

A terméket hidrokloridjává alakítjuk.

Elemzés a $C_{25}H_{25}NO_2 \cdot HCl$. 0,1 H_2O képlet alapján:
 számított: C: 73,28 %, H: 6,44 %, N: 3,42 %
 talált: C: 73,24 %, H: 6,49 %, N: 3,30 %.

7. példa

4-(5-Bróm-2-metoxi-3-piridil)-1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracen-9-11-metil)-piperidin-4-ol előállítás

Am 1. példában leírtak szerint járunk el, ezzel a különbséggel, hogy az 5. példa (d) pontjában ismertetett 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracen-9-11-metil)-4-piperidinonból indulunk ki, és reagensként 3,5-dibróm-2-metoxi-piridint (előállítását a J. Med. Chem. 29, 1590 /1986/ közlemény ismerteti) használunk. A cím szerinti vegyületet 250-251°C-on bomlás közben olvadó törtfehér szilárd anyag formájában kapjuk 63 %-os hozammal.

NMR spektrum adatai ($CDCl_3$, 300 MHz): 8,08 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,21 (m, 4H), 6,90 (m, 4H), 4,26 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,56 (s, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,77 (dt, J=2,6 és 11,4 Hz, 2H), 2,60 (d, J=1,4 Hz, 2H), 1,96 (m, 4H).

Tömegspektrum (Cl , CH_4): m/z = 491 (M+1, 100 %), 483 (89 %), 492 (37 %), 494 (26 %), 421 (M+29, 13 %), 473 (28 %).

A terméket hidrokloridjává alakítjuk.

Elemzés a $C_{27}H_{27}BrN_2O_2 \cdot HCl$ képlet alapján:
 számított: C: 61,43 %, H: 5,35 %, N: 5,31 %
 talált: C: 61,42 %, H: 5,42 %, N: 5,25 %.

8. példa

4-(5-Klór-2-metoxi-3-piridil)-1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracen-9-11-metil)-piperidin-4-ol előállítás

Am 1. példában leírtak szerint járunk el, ezzel a különbséggel, hogy az 5. példa (d) pontjában ismertetett 1-(9,10-

-dihidro-9,10-metano-antracén-9-íl-metil)-4-piperidinonból indulunk ki, és reagensként 3-bróm-5-klór-2-metoxi-piridint használunk. A cím szerinti vegyületet 195-200°C-on bomlás közben olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk 25 %-os hozammal.

NMR spektrum adatai (CDCl_3 , 250 MHz): 7,99 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,20 (m, 4H), 6,93 (m, 4H), 4,27 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,58 (s, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,82 (m, 4H), 2,60 (d, $J=0,8$ Hz, 2H), 2,00 (m, 4H).

Tömegspektrum (Cl , CH_4): $m/z = 447$ ($M+1$, 100 %), 475 ($M+29$, 18 %), 429 (34 %), 449 (36 %).

A terméket hidrokloridjává alakítjuk.

Elemzés a $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0,6 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:
számított: C: 65,61 %, H: 5,95 %, N: 5,67 %;
talált: C: 65,48 %, H: 5,76 %, N: 5,58 %.

A reagensként felhasznált metoxi-piridin-vegyületet a következőképpen állítjuk elő:

(a) 5-klór-2-metoxi-piridin előállítás:

25 ml vízmentes, magnéziumról desztillált metanolhoz nitrogén atmoszférában, részletekben 5,50 g nátrium-hidridet 60 tömeg %-os ásványolajos diszpersió, 115 mmól, 2 ekvivalens) adunk. A kapott oldathoz 10,0 g (66 mmól) 2,5-diklór-piridint adunk. A kapott oldatot 18 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd lehűtjük, és főlegesen vett szilárd kálium-hidrogén-karbonátot adunk hozzá. Az elegyet szűrjük, és a szűrletet eredeti térfogatának felére bepároljuk. Szilárd anyag válik ki. A szilárd anyagot kiszűrjük, hexánnal mossuk, és az egyesített szűrletet és mosófolyadékot bepároljuk. Az olajos anyagot csökkentett nyomáson végzett desztillációval (102°C, 2400 Pa) tisztítjuk. 6,30 g (65 %) cím szerinti ve-

gyületet kapunk színtelen olaj formájában.

Tömegspektrum (CI, CH_4): $m/z = 144$ ($M+1$, 100 %), 146 (44 %), 172 ($M+28$, 19 %), 129 (9 %).

(b) 3-Bróm-5-klór-2-metoxi-piridin előállítása:

A 7. példában leírtak szerint járunk el, ezzel a különbséggel, hogy a fentiek szerint előállított 5-klór-2-metoxi-piridinből indulunk ki. A cím szerinti vegyületet 41 %-os hozammal kapjuk.

Tömegspektrum (CI, CH_4): 222 ($M+1$, 74 %), 224 (100 %), 226 (24 %), 250 (5 %), 252 (6 %), 254 (1 %).

9. példa

1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antracen-9-yl-metil)-4-(3-kinolinil)-piperidin-4-el előállítás

Az 1. példában leírtak szerint járunk el, ezzel a különbséggel, hogy az 5. példa (d) pontjában ismertetett 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracen-9-yl-metil)-4-piperidinből indulunk ki, és reagensként 3-bróm-kinolint használunk. A cím szerinti vegyületet 205-207°C-on olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk 44 %-os hozammal.

NMR spektrum adatai (CDCl_3 , 300 MHz): 9,06 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J=6,0$ és 5,9 Hz, 1H), 7,54 (dd, $J=8,5$ és 9,0 Hz, 1H), 7,23 (m, 4H), 6,94 (m, 4H), 4,30 (s, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,64 (d, $J=1,4$ Hz, 2H), 2,24 (dt, $J=3,9$ és 11,6 Hz, 2H), 1,99 (s, 1H), 1,83 (m, 2H).

Tömegspektrum (CI, CH_4): $m/z = 433$ ($M+1$, 17 %), 415 (4 %), 211 (12 %), 89 (100 %), 79 (45 %), 73 (13 %).

A terméket hidrokloridjává alakítjuk.

Elemzés a $C_{30}H_{28}H_2O \cdot 2HCl \cdot 2,5 H_2O$ képlet alapján:
számított: C: 65,45 %, H: 6,41 %, N: 5,09 %;
talált: C: 65,47 %, H: 5,93 %, N: 4,94 %.

10. példa

4-(4-Isokinolinil)-1-(9,10-dihidro-9,10-metano-ant-
racen-9-il-metil)-piperidin-4-ol előállítás

As 1. példában leírtak szerint járunk el, ezzel a kü-
lönbséggel, hogy az 5. példa (d) pontjában ismertetett 1-
-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-piperidinon-
ból indulunk ki, és reagensként 4-bróm-isokinolint használ-
unk. A cím szerinti vegyületet 256-259°C-on bomlás közben
olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk 53 %-os hozammal.

NMR spektrum adatai ($CDCl_3$, 250 MHz): 9,10 (s, 1H),
8,82 (d, J=7,5 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,95 (d, J=8,0 Hz, 1H),
7,67 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,26 (m, 4H), 6,94 (m, 4H), 4,29
(s, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,91 (m, 4H), 2,64 (d, J=1,3 Hz, 2H),
2,28 (m, 4H).

Tömegspektrum (Cl , CH_4): m/s = 433 (M+1, 100 %),
461 (M+29, 14 %), 415 (26 %), 123 (12 %).

A terméket hidrokloridjává alakítjuk.

Elemzés a $C_{30}H_{28}H_2O \cdot 2,5 HCl \cdot H_2O$ képlet alapján:
számított: C: 66,50 %, H: 6,05 %, N: 5,12 %;
talált: C: 66,37 %, H: 5,89 %, N: 5,03 %.

11. példa

1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-
4-(2-metoxi-5-piridil)-piperidin-4-ol előállítás

As 1. példában leírtak szerint járunk el, ezzel a
különbséggel, hogy az 5. példa (d) pontjában ismertetett
1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-piperidin-
onból indulunk ki, és reagensként 5-bróm-2-metoxi-piridint

használunk. A cím szerinti vegyületet 218-222°C-on olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk 81 %-os hozammal.

NMR spektrum adatai (CDCl₃, 250 MHz): 8,28 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,69 (dd, J=2,6 és 8,7 Hz, 1H), 7,22 (m, 4H), 6,95 (m, 4H), 6,71 (d, J=8,7 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,78 (dt, J=2,4 és 11,7 Hz, 2H), 2,62 (d, J=1,4 Hz, 2H), 2,07 (dt, J=4,4 és 12,8 Hz, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,59 (s, 1H).

Tömegspektrum (CI, CH₄): m/z = 413 (M+1, 100 %), 441 (M+29, 12 %), 395 (19 %).

A terméket hidrokloridjává alakítjuk.

Elemzés a C₂₇H₂₈F₂O₂·2HCl·0,5 H₂O képlet alapján:
számított: C: 65,59 %, H: 6,32 %, F: 5,67 %;
talált: C: 65,48 %, H: 6,14 %, F: 5,35 %.

A reagensként felhasznált 2-metoxi-5-bróm-piridint a 8. példa (a) pontjában leírtak szerint állítjuk elő, azaz a különbséggel, hogy 2,5-dibróm-piridinből indulunk ki. A kívánt terméket 73 %-os hozammal kapjuk.

Tömegspektrum (CI, CH₄): m/z = 188 (M+1, 90 %), 190 (100 %), 216 (16 %), 218 (15 %), 132 (27 %), 110 (35 %).

12. példa

1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antracén-9-ül-metil)-4-(5-pirimidinil)-piperidin-4-ol előállítás

Az 1. példában leírtak szerint járunk el, azaz a különbséggel, hogy az 5. példa (d) pontjában ismertetett 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-ül-metil)-4-piperidinonból indulunk ki, és reagensként 4-bróm-pirimidint használunk. A cím szerinti vegyületet 298-300°C-on bomlás közben olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk 60 %-os hozammal.

NMR spektrum adatai (CDCl₃, 250 MHz): 9,12 (s, 1H),

8,86 (s, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 6,94 (m, 4H), 4,29 (s, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,70 (dt, $J=2,5$ és $12,0$ Hz, 2H), 2,61 (d, $J=1,5$ Hz, 2H), 2,10 (dt, $J=4,6$ és $13,0$ Hz, 2H), 1,89 (s, 1H), 1,76 (m, 2H).

Tömegspektrum (CI, CH_4): m/z = 394 ($M+1$, 100 %), 412 ($M+29$, 20 %), 366 (13 %).

A terméket hidrokloridjává alakítjuk.

Elemzés a $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}\cdot\text{HCl}$, 0,4 H_2O képlet alapján:
 számított: C: 70,30 %, H: 6,32 %, N: 9,84 %;
 talált: C: 70,33 %, H: 6,21 %, N: 9,77 %.

11. példa

1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antracen-9-il-metil)-4-(6-metoxi-2-piridil)-piperidin-4-ol előállítása

Az 1. példában leírtak szerint járunk el, ezzel a különbséggel, hogy az 5. példa (d) pontjában ismertetett 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracen-9-il-metil)-4-piperidinenből indulunk ki, és reagensként 2-bróm-6-metoxi-piridint használunk. A cím szerinti vegyületet $193\text{--}195^\circ\text{C}$ -on bealás közben olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk 98 %-os hozammal.

NMR spektrum adatai (CDCl_3 , 300 MHz): 7,57 (dd, $J=7,6$ és $7,6$ Hz, 1H), 7,23 (m, 4H), 6,94 (m, 5H), 6,63 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,64 (d, $J=1,2$ Hz, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,63 (m, 2H).

Tömegspektrum (CI, CH_4): m/z = 413 ($M+1$, 100 %), 441 ($M+29$, 12 %), 395 (18 %).

A terméket hidrokloridjává alakítjuk.

Elemzés a $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\cdot\text{HCl}$, 0,6 H_2O képlet alapján:
 számított: C: 70,53 %, H: 6,62 %, N: 6,09 %;
 talált: C: 70,22 %, H: 6,46 %, N: 6,04 %.

14. példa

1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-
-4-(2-tiazil)-piperidin-4-ol előállítás

Az 1. példában leírtak szerint járunk el, ezzel a különbséggel, hogy az 5. példa (d) pontjában ismertetett 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-piperidinonból indulunk ki, és reagensként 2-bróm-tiazolt használunk. A cím szerinti vegyületet 200-202°C-on bomlás közben olvadó törtfehér szilárd anyag formájában kapjuk 77 %-os hozammal.

NMR spektrum adatai (CDCl₃, 300 MHz): 7,70 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,23 (m, 5H), 6,94 (m, 4H), 4,26 (széles s, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,61 (d, J=1,3 Hz, 2H), 2,23 (m, 2H), 1,85 (m, 2H).

Tömegspektrum (Cl, CH₄): m/z = 389 (M+1, 100 %), 371 (9 %).

A terméket hidrokloridjává alakítjuk.

Elemzés a C₂₄H₂₄N₂O₂·2HCl képlet alapján:

számított: C: 62,47 %, H: 5,68 %, N: 6,07 %

talált: C: 62,58 %, H: 5,87 %, N: 5,76 %.

15. példa

1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-
-4-(3-tienil)-piperidin-4-ol előállítás

Az 1. példában leírtak szerint járunk el, ezzel a különbséggel, hogy az 5. példa (d) pontjában leírt 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-piperidinonból indulunk ki, és reagensként 3-bróm-tiofént használunk. A cím szerinti vegyületet 273-277°C-on bomlás közben olvadó törtfehér szilárd anyag formájában kapjuk 51 %-os hozammal.

NMR spektrum adatai (CDCl₃, 250 MHz): 7,17 (m, 7H), 6,94 (m, 4H), 4,26 (s, 1H), 3,46 (s, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,71

(m, 2H), 2,60 (d, J=1,4 Hz, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,83 (m, 2H).

Tömegspektrum (Cl, CH₄): m/z = 383 (M+1, 100 %), 416 (M+29, 20 %), 370 (51 %), 304 (10 %), 196 (12 %).

A terméket hidrokloridjává alakítjuk.

Elemzés a C₂₅H₂₅NOS.1,6 HCl. H₂O képlet alapján:
számított: C: 64,73 %, H: 6,21 %, N: 3,02 %;
talált: C: 64,72 %, H: 5,86 %, N: 2,93 %.

16. példa

1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antrecen-3-il-etil)- -4-(2-piridil)-piperidin-4-ol előállítása

Az 1. példában leírtak szerint járunk el, azaz a különbséggel, hogy az 5. példa (d) pontjában leírtetett 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antrecen-3-il-etil)-4-piperidinonból indulunk ki, és reagensként 2-bróm-piridint használunk. A cím szerinti vegyületet 194-196°C-on olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk 66 %-os hozammal.

MR spektrum adatai (CDCl₃, 250 MHz): 8,53 (d, J=5,0 Hz, 1H), 7,70 (ddd, J=1,5, 7,7 és 7,7 Hz, 1H), 7,39 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,22 (m, 5H), 6,94 (m, 4H), 5,23 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,81 (dt, J=2,0 és 12,0 Hz, 2H), 2,65 (d, J=2,0 Hz, 2H), 2,07 (dt, J=5,0 és 13,0 Hz, 2H), 1,60 (m, 2H).

Tömegspektrum (Cl, CH₄): m/z = 383 (M+1, 100 %), 411 (M+29, 20 %), 365 (18 %), 364 (17 %).

A terméket hidrokloridjává alakítjuk.

Elemzés a C₂₆H₂₆N₂O.2HCl. 0,1 H₂O képlet alapján:
számított: C: 68,30 %, H: 6,22 %, N: 6,13 %;
talált: C: 68,17 %, H: 6,21 %, N: 6,09 %.

17. példa

1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-
-(3-metoxi-fenil)-piperidin-4-ol előállítás

Az 1. példában leírtak szerint járunk el, azaz a különbséggel, hogy az 5. példa (d) pontjában ismertetett 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-piperidinonból indulunk ki, reagensként 3-bróm-anizolt használunk, és a terméket hidrokloridjává alakítjuk. A cím szerinti vegyület hidrokloridját 260-261°C-on olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk 59 %-os hozammal.

Elemzés a $C_{28}H_{29}NO_2 \cdot HCl \cdot 0,4 H_2O$ képlet alapján:
számított: C: 73,88 %, H: 6,82 %, N: 3,08 %;
talált: C: 73,87 %, H: 6,70 %, N: 3,14 %.

NMR spektrum adatai ($DMFO-d_6 + CF_3COOD$): 7,39 (m, 5H), 7,03 (m, 6H), 6,66 (m, 1H), 4,50 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,64 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,39 (m, 2H), 1,81 (d, J=13,9 Hz, 2H).

Tömegspektrum (Cl, CH_4): m/z = 413 (31 %), 412 (M+1, 100 %), 411 (11 %), 394 (26 %).

18. példa

1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-
4-(4-metoxi-fenil)-piperidin-4-ol előállítás

Az 1. példában leírtak szerint járunk el, azaz a különbséggel, hogy az 5. példa (d) pontjában ismertetett 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-piperidinonból indulunk ki, és reagensként 4-bróm-anizolt használunk. A terméket hidrokloridjává alakítjuk. A cím szerinti vegyület hidrokloridját 228-231°C-on olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk 72 %-os hozammal.

Elemzés a $C_{28}H_{29}NO_2 \cdot HCl$ képlet alapján:
számított: C: 75,07 %, H: 6,75 %, N: 3,13 %;
talált: C: 74,93 %, H: 6,74 %, N: 3,14 %.

NMR spektrum adatai (DMSO- d_6 + CF_3COOH): 7,39 (m, 6H), 7,02 (m, 4H), 6,94 (d, J=8,8 Hz, 2H), 4,48 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,68-3,52 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,35 (m, 2H), 1,51 (d, J=13,9 Hz, 2H).

Tömegspektrum (CI, CH_4): m/a = 413 (33 %), 412 (M+1, 100 %), 411 (15 %), 394 (51 %).

19. példa

1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-metoxi-fenil)-piperidin-4-ol előállítás

Az 1. példában leírtak szerint járunk el, azaz a külsőséggel, hogy az 5. példa (d) pontjában ismertetett 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-piperidonból indulunk ki, és reagensként 2-bróm-anizolt használunk. A terméket hidrokloridjává alakítjuk. A cím szerinti vegyület hidrokloridját 290-293°C-on olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk 43 %-os hozammal.

Elemzés a $C_{28}H_{29}NO_2 \cdot HCl \cdot 0,3 H_2O$ képlet alapján:
számított: C: 74,17 %, H: 6,80 %, N: 3,08 %;
talált: C: 74,01 %, H: 6,83 %, N: 3,04 %.

NMR spektrum adatai (DMSO- d_6 + CF_3COOH): 7,56 (d, J=6,5 Hz, 1H), 7,43-7,24 (m, 5H), 7,02 (m, 6H), 4,48 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,65 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 2,72 (s, 2H), 2,72 (m, 2H), 1,73 (d, J=13,6 Hz, 2H).

20. példa

1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-/di-etil-amino-metil/-fenil)-piperidin-4-ol előállítás

Az 1. példában leírtak szerint járunk el, azaz a kü-

lönbséggel, hogy az 5. példa (d) pontjában ismertetett 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-piperidinonból indulunk ki, és reagensként 2-bróm-N,N-dimetil-benzil-amint használunk. A terméket hidrokloridjává alakítjuk. A cím szerinti vegyület hidrokloridját 230-235°C-on olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk 36 %-os hozammal.

Elemzés a $C_{30}H_{34}N_2O \cdot 2,0 HCl \cdot 1,1 H_2O$ képlet alapján:
számított: C: 67,81 %, H: 7,25 %, N: 5,27 %
talált: C: 67,83 %, H: 7,85 %, N: 5,04 %.

NMR spektrum adatsai (DMSO- d_6 , CF_3COOD): 7,41 (m, 8H), 7,02 (m, 4H), 4,61 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,50 (s, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 2,82 (s, 6H), 2,76 (s, 2H), 2,52 (m, 2H), 2,12 (d, J=14,1 Hz, 2H).

Tömegspektrum (Cl, CH_4): m/z = 440 (36 %), 439 (M+1, 100 %), 438 (15 %).

21. példa

1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-fenil-piperidin előállítás

5,00 g (22,7 mmól), az 5. példa (a) pontjában ismertetett 9-formil-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén 80 ml metanollal készített oldatához nitrogén atmoszférában nagy fölsőlegben vett (körülbelül 10g), frissen aktivált, 3 8 pórusméretű molekulasszítát adunk. Az elegyhez 4,57 g (28 mmól, 1,25 ekvivalens) 4-fenil-piperidint adunk, majd az elegybe 1,3 óra alatt, négy részletben 1,43 g (22,7 mmól) nátrium-olano-bór-hidridet adagolunk. A kapott szuszpenziót 3 napig szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyhez 100 ml 2,5 N vizes nátrium-hidroxid oldatot adunk, a vizes fázist elválasztjuk, és 400 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist háromszor 100 ml vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölötte szárítjuk,

szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A kapott olajos terméket 300 ml szilikagélén végzett gyorakromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 1:1 arányú metilén-klorid/hexán elegyet használunk. 1,20 g (15 %) cím szerinti vegyületet kapunk. $M_r = 0,19$ (szilikagél vékonyrétegen 1:1 arányú metilén-klorid/hexán eleggyel futtatva).

NMR spektrum adatai ($CDCl_3$, 300 MHz): 7,22 (m, 9H), 6,93 (m, 4H), 4,27 (s, 1H), 3,43 (s, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,62 (d, $J=1,4$ Hz, 2H), 2,51 (m, 1s), 2,34 (m, 2H), 1,76 (m, 4H).

Tömegspektrum (Cl , CH_4): $m/z = 366$ ($M+1$, 100 %), 394 ($M+29$, 16 %).

A szabad bázist minimális mennyiségű metanol/kloroform elegyben oldjuk, az oldatot éteres hidrogén-klorid oldattal megszavanyítjuk, és a képződött hidroklorid-sót éteres higítással kiesapjuk. A szilárd anyagot kiszűrjük, friss éterrel mossuk, és 18 órán át $50^\circ C$ -on, 10 Pa nyomáson szárítjuk. A hidrokloridot $300^\circ C$ feletti hőmérsékleten olvadó szilárd anyag formájában kapjuk.

Elemzés a $C_{27}H_{27}N.HCl \cdot 0,5 H_2O$ képlet alapján:
számított: C: 78,91 %, H: 7,11 %, N: 3,41 %;
talált: C: 78,91 %, H: 6,92 %, N: 3,38 %.

22. példa

1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-yl-etil)-4-(4-klór-fenil)-piperidin-4-ol előállítás

A 21. példában leírtak szerint járunk el, ezzel a különbséggel, hogy reagensként 4-(4-klór-fenil)-4-hidroxi-piperidint használunk. A cím szerinti vegyület hidrokloridját $281-285^\circ C$ -on olvadó fehér por formájában kapjuk 19 %-os hozammal.

Elemzés a $C_{27}H_{26}ClNO.HCl \cdot 0,25 H_2O$ képlet alapján:

számított: C: 70,97 %, H: 6,06 %, N: 3,06 %;

talált: C: 71,28 %, H: 6,03 %, N: 3,02 %.

NMR spektrum adatai (DMSO- d_6 + CF_3COOD): 7,51-7,35 (m, 8H), 7,01 (m, 4H), 4,50 (s, 3H), 3,72-3,59 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,38 (m, 2H), 1,83 (d, J=14,3 Hz, 2H).

Tömegspektrum (CI, CH_4): m/z = 418 (37 %), 417 (35 %), 416 (M+1, 100 %), 400 (16 %), 399 (13 %), 398 (42 %).

23. példa

1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-fenil-piperidin-4-ol előállítás

A 21. példában leírtak szerint járunk el, azaz a különbséggel, hogy reagensként 4-hidroxi-4-fenil-piperidint használunk. A cím szerinti vegyület hidrokloridját 273-275°C-on olvadó fehér por formájában kapjuk 18 %-os hozammal.

Elemzés a $C_{27}H_{27}NO \cdot HCl$ képlet alapján:

számított: C: 77,58 %, H: 6,75 %, N: 3,35 %;

talált: C: 77,51 %, H: 6,73 %, N: 3,32 %.

NMR spektrum adatai (DMSO- d_6 , CF_3COOD): 7,72-7,23 (m, 9H), 7,01 (m, 4H), 4,49 (s, 3H), 3,64 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,50 (m, 2H), 1,82 (d, J=13,9 Hz, 2H).

Tömegspektrum (CI, CH_4): m/z = 383 (30 %), 382 (M+1, 100 %), 381 (14 %), 380 (14 %), 364 (25 %).

24. példa

1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(3-/trifluor-metil/-fenil)-piperidin-4-ol előállítás

A 21. példában leírtak szerint járunk el, azaz a különbséggel, hogy reagensként 4-hidroxi-4-(3-/trifluor-metil/-fenil)-piperidint használunk. A cím szerinti vegyület hidrokloridját 268-270°C-on olvadó fehér por formájában kapjuk 44 %-os hozammal.

Elemzés a $C_{28}H_{26}F_3NO \cdot HCl$, 0,25 H_2O képlet alapján:
 számított: C: 68,56 %, H: 5,65 %, F: 2,86 %, N: 2,86 %;
 talált: C: 68,74 %, H: 5,63 %, F: 2,81 %.

NMR spektrum adatai ($DMSC-d_6 + CF_3COOD$): 7,80 (m, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,40 (m, 4H), 7,01 (m, 4H), 4,53 (s, 2H), 4,50 (s, 1H), 3,70-3,61 (m, 4H), 2,78 (s, 2H), 2,47 (m, 2H), 1,85 (d, $J=13,7$ Hz, 2H).

Tömegspektrum (Cl, CH_4): $m/z = 451$ (31 %), 450 ($M+1$, 100 %), 449 (17 %), 448 (16 %), 433 (19 %), 432 (66 %), 431 (25 %), 430 (78 %).

25. példa

1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antracén-9-yl-etil)-4-(4-fluor-fenil)-piperidin-4-ol előállítás

A 21. példában leírtak szerint járunk el, azaz a különbséggel, hogy reagensként 4-(4-fluor-fenil)-4-hidroxi-piperidint használunk. A cím szerinti vegyület hidrokloridját 262-266°C-on olvadó fehér por formájában kapjuk 26 %-os hozammal.

Elemzés a $C_{27}H_{26}FNO \cdot HCl$ képlet alapján:
 számított: C: 74,38 %, H: 6,24 %, F: 3,21 %, N: 3,21 %;
 talált: C: 74,41 %, H: 6,24 %, F: 3,17 %, N: 3,17 %.

NMR spektrum adatai ($DMSC-d_6 + CF_3COOD$): 7,51 (m, 2H), 7,37 (m, 4H), 7,21 (m, 2H), 7,02 (m, 4H), 4,49 (s, 3H), 3,62 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,41 (m, 2H), 1,82 (d, $J=14,2$ Hz, 2H).

Tömegspektrum (Cl, CH_4): $m/z = 401$ (26 %), 400 ($M+1$, 100 %), 398 (15 %), 382 (33 %), 380 (17 %).

26. példa

1-(2-Klór-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-yl-etil)-4-(4-klór-fenil)-piperidin-4-ol előállítás

A 21. példában leírtak szerint járunk el, azaz a kü-

lönbséggel, hogy az 1. példa (1) pontjában ismertetett 2-klór-
-9-formil-9,10-dihidro-9,10-metano-antracénből indulunk ki,
és reagensként 4-(4-klór-fenil)-4-hidroxi-piperidint használ-
lunk. A cím szerinti vegyület hidrokloridját 261-263°C-on ol-
vadó fehér por formájában kapjuk 29 %-os hozammal.

Elemzés a $C_{27}H_{25}Cl_2NO \cdot HCl$ képlet alapján:

számított: C: 66,61 %, H: 5,38 %, N: 2,87 %;

talált: C: 66,41 %, H: 5,44 %, N: 2,80 %.

NMR spektrum adatai (DMSO- d_6 , CF_3COOD): 7,58 (d, $J = 1,8$ Hz), 7,54-7,34 (m, 7H), 7,02 (m, 3H), 4,52 (s, 1H), 4,50 (AB-q, $J_{AB} = 13,7$ Hz, 2H), 3,70-3,51 (m, 4H), 2,78 (AB-q, $J_{AB} = 9,0$ Hz, 2H), 2,39 (m, 2H), 1,83 (d, $J = 14,3$ Hz, 2H).

Tömegspektrum (CI, CH_4): $m/z = 454$ (10 %), 453 (16 %), 452 (54 %), 451 (30 %), 450 ($M+1$, 100 %), 435 (13 %), 434 (47 %), 433 (24 %), 432 (86 %), 289 (24 %), 97 (46 %), 79 (99%).

27. példa

1-(2-klór-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-me- til)-4-(4-fluor-fenil)-piperidin-4-ol előállítása

A 21. példában leírtak szerint járunk el, azaz a kü-
lönbséggel, hogy az 1. példa (1) pontjában ismertetett 2-klór-
-9-formil-9,10-dihidro-9,10-metano-antracénből indulunk ki,
és reagensként 4-(4-fluor-fenil)-4-hidroxi-piperidint használ-
lunk. A cím szerinti vegyület hidrokloridját 280-281°C-on
olvadó fehér por formájában kapjuk 27 %-os hozammal.

Elemzés a $C_{27}H_{25}ClFNO \cdot HCl \cdot 0,5 H_2O$ képlet alapján:

számított: C: 67,64 %, H: 5,68 %, N: 2,92 %;

talált: C: 67,70 %, H: 5,40 %, N: 2,84 %.

NMR spektrum adatai (DMSO- d_6 , CF_3COOD): 7,57 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,54-7,35 (m, 5H), 7,19 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,03 (m, 3H), 4,52 (s, 1H), 4,52 (AB-q, $J_{AB} = 14,1$ Hz, 2H),

3,76-3,53 (m, 4H), 2,77 (AB-q, $J_{AB}=6,8$ Hz, 2H), 2,34 (m, 2H), 1,84 (d, $J=14,0$ Hz, 2H).

Tömegspektrum (CI, CH_4): $m/z = 437$ (10 %), 436 (37 %), 435 (33 %), 434 ($M+1$, 100 %), 418 (18 %), 417 (15 %), 416 (50 %).

28. példa

1-(2-klor-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-2-il-észtil)-4-fenil-piperidin-4-ol előállítás

A 21. példában leírtak szerint járunk el, azaz a különbséggel, hogy az 1. példa (1) pontjában ismertetett 2-klor-9-formil-9,10-dihidro-9,10-metano-antracénből indulunk ki, és reagensként 4-hidroxi-4-fenil-piperidint használunk. A cím szerinti vegyület hidrokloridját 260-261°C-on olvadó fehér por formájában kapjuk 32 %-os hozammal.

Elemzés a $C_{27}H_{26}ClNO \cdot HCl \cdot 0,1 H_2O$ képlet alapján:
számított: C: 71,40 %, H: 6,04 %, N: 3,09 %;
talált: C: 71,20 %, H: 6,02 %, N: 3,00 %.

NMR spektrum adatai ($DMSO-d_6$, CF_3COOH): 7,58 (s, 1H), 7,52-7,25 (m, 6H), 7,05 (m, 3H), 4,53 (AB-q, $J_{AB}=14,2$ Hz, 2H), 4,52 (s, 1H), 3,75-3,56 (m, 4H), 2,77 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 1,86 (d, $J=14,4$ Hz, 2H).

Tömegspektrum (CI, CH_4): $m/z = 419$ (10 %), 418 (38 %), 417 (34 %), 416 ($M+1$, 100 %), 400 (12 %), 398 (33 %).

29. példa

4-(2-Bifenil)-1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-3-il-észtil)-piperidin-4-ol előállítás

3,00 ml 1,7 móles pentános terc-butil-litium oldat (5,12 mmól terc-butil-litium) és 4,0 ml tetrahidrofuran -72°C-on elegybe 0,49 g (2,12 mmól, 1,6 ekvivalens) 2-bróm-bifenil 2 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát csepegtetjük.

A kapott oldatot 2 órán át nitrogén atmoszférában keverjük. Ezután a litium-bifenilt tartalmazó oldatba 0,40 g (1,3 mmól), az 5. példa (d) pontjában leírtetett 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-yl-metil)-4-piperidinon 4 ml tetrahidrofuranral készített oldatát összegeztetjük, majd az elegyet 45 perc alatt szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. Az elegyet szobahőmérsékleten még 3 órán át keverjük, majd az elegyhez a reagens főlélegének elbontására 10 ml vizet adunk. A vizet fázist kétszer 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves oldatokat egyesítjük, kétszer 100 ml vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A kapott szilárd nyers terméket 65 ml szilikagélen végzett gyorskromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként 20 % dietil-étert tartalmazó hexánt használunk. 0,43 g (72 %) cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. $R_f = 0,23$ (szilikagél vékonyrétegen 20 % dietil-étert tartalmazó hexánnal futtatva).

NMR spektrum adatai ($CDCl_3$, 250 MHz): 7,50 (m, 1H), 7,32 (m, 6H), 7,25 (m, 3H), 7,14 (m, 2H), 7,06 (dd, $J=1,1$ és 7,5 Hz, 1H), 6,91 (m, 4H), 4,24 (s, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,55 (d, $J=1,4$ Hz, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,13 (dt, $J=4,5$, 13,2 és 12,3 Hz, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,52 (s, 1H).

Tömegspektrum (Cl , CH_4): $m/z = 458$ ($M+1$, 100 %), 486 ($M+29$, 35 %), 440 (14 %), 304 (6 %).

A szabad bázis éteres oldatához főlélegben vett éteres hidrogén-klorid oldatot adunk. A kivált szilárd hidroklorid-sót kiszűrjük, friss éterrel mossuk, és 18 órán át 50°C-on, 10 Pa nyomáson szárítjuk. 269-270°C-on olvadó fehér szilárd anyagot kapunk.

Elemzés a $C_{33}H_{31}NO \cdot HCl$, 0,75 H_2O képlet alapján:

számított: C: 78,09 %, H: 6,65 %, N: 2,76 %;

talált: C: 77,98 %, H: 6,49 %, N: 2,70 %.

30. példa

4-(4-Bifenil)-1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-
-9-11-etil)-piperidin-4-ol előállítása

A 29. példában leírtak szerint járunk el, ezzel a különbséggel, hogy reagensként 4-bróm-bifenilt használunk. A cím szerinti vegyületet 262-263°C-on bomlás közben olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk 70 %-os hozammal.

NMR spektrum adatai (CDCl₃, 250 MHz): 7,60 (m, 1H), 7,57 (s, 5H), 7,42 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,23 (m, 4H), 6,94 (m, 4H), 4,26 (s, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,64 (d, J=1,3 Hz, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,63 (s, 1H).

Tömegspektrum (Cl, CH₄): m/z = 458 (M+1, 100 %), 486 (M+29, 18 %), 440 (39 %), 441 (14 %), 304 (13 %).

A terméket hidrokloridjává alakítjuk.

Elemzés a C₃₃H₃₁NO.HCl.0,1 H₂O képlet alapján:

számított: C: 79,43 %, H: 6,71 %, N: 2,89 %;

talált: C: 79,42 %, H: 6,63 %, N: 2,79 %.

31. példa

4-(3-Bifenil)-1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-
-9-11-etil)-piperidin-4-ol előállítása

A 29. példában leírtak szerint járunk el, ezzel a különbséggel, hogy reagensként 3-bróm-bifenilt használunk. A cím szerinti vegyületet 259-260°C-on olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk 64 %-os hozammal.

NMR spektrum adatai (CDCl₃, 250 MHz): 7,72 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,43 (m, 5H), 7,22 (m, 5H), 6,94 (m, 4H), 4,27 (s, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,74 (dt, J=2,4 és 11,9

Bz, 2H), 2,63 (d, J=1,4 Hz, 2H), 2,18 (dt, J=4,8 és 12,3 Hz, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,64 (s, 1H).

Tömegspektrum (Cl, CH₄): m/z = 458 (M+1, 100 %), 486 (M+29, 15 %), 440 (19 %).

A terméket hidrokloridjává alakítjuk.

Elemzés a C₃₃H₃₁NO.HCl. 0,25 H₂O képlet alapján:

számított: C: 79,50 %, H: 6,57 %, N: 2,91 %;

talált: C: 79,35 %, H: 6,45 %, N: 2,77 %.

22. példa

1-(9,10-dihidro-9,10-meteno-antracén-9-il-metil)-4- -(2-metoxi-3-piridil)-piperidin-4-ol előállítása

5,38 ml 1,7 mólos pentános terc-butil-lítium oldat (9,15 mmól /2,8 ekvivalens/ terc-butil-lítium) és 24 ml tetrahidrofuran elegybe nitrogén atmoszférában, -72°C-on 0,64 ml (4,18 mmól, 1,3 ekvivalens) bróm-metilént csepegtetünk. A reakcióelegyet további 1 óráig át keverjük; közben az elegyből fehér csapadék válik ki. A kapott szuszpenzióhoz 0,50 g (4,38 mmól, 1,4 ekvivalens) 2-metoxi-piridint adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, majd 4 óráig át szobahőmérsékleten keverjük. A kapott elegyet -72°C-ra hűtjük, és 1,00 g (3,3 mmól), az 5. példa (d) pontjában ismertetett 1-(9,10-dihidro-9,10-meteno-antracén-9-il-metil)-4-piperidinon 3 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet másfél óra alatt szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. Az elegyet 18 óráig át keverjük, majd a reagens felbontását 10 ml vízzel elbontjuk. A vizes fázist kétszáz ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves oldatot kétszer 100 ml vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A kapott olajos terméket 100 ml szilikagélen végzett gyorskromatográfiával

tisztítjuk, eluálószerként 30 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk. 0,99 g (73 %) cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. $n_D^{20} = 1,43$ (szilikagél vékonyrétegen 30 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal futtatva).

NMR spektrum adatai ($CDCl_3$, 300 MHz): 8,05 (dd, $J = 4,9$ és $1,7$ Hz, 1H), 4,79 (dd, $J = 7,5$ és $5,7$ Hz, 1H), 7,22 (m, 4H), 6,92 (m, 5H), 4,27 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,78 (s, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,83 (m, 4H), 2,61 (d, $J = 1,4$ Hz, 2H), 2,00 (m, 4H).

Tomegspektrum (Cl , CH_4): $m/z = 413$ ($M+1$, 100 %), 441 ($M+29$, 13 %), 395 (24 %).

A szabad bázist metilén-kloridban oldjuk, az oldatot éterrel hígítjuk, majd éteres hidrogén-klorid oldattal megse-
vanyítjuk. A kivált hidroklorid sót kiszűrjük, friss éterrel mossuk, és 18 óráig $50^\circ C$ -on, 10 Pa nyomáson szárítjuk. $225-228^\circ C$ -on bomlás közben olvadó fehér szilárd anyagot kapunk.

Elemzés a $C_{27}H_{28}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 0,2 H_2O$ képlet alapján:
számított: C: 71,65 %, H: 6,55 %, N: 6,19 %
talált: C: 71,43 %, H: 6,46 %, N: 5,84 %.

33. példa

1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracen-9-yl-etil)- -4-(4-metoxi-3-piridil)-piperidin-4-ol előállítás

A 32. példában leírtak szerint járunk el, ezzel a különbséggel, hogy reagenként 4-metoxi-piridint használunk. A cím szerinti vegyületet $207-210^\circ C$ -on bomlás közben olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk 72 %-os hozammal.

NMR spektrum adatai ($CDCl_3$, 300 MHz): 8,43 (s, 1H), 8,42 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,23 (m, 4H), 6,93 (m, 4H), 6,82 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 3,43

(s, 1H), 2,84 (m, 4H), 2,62 (d, J=1,4 Hz, 2H), 2,13 (dt, J=24,9 és 12,4 Hz, 2H), 1,98 (m, 2H).

Tömegspektrum (Cl, CH₄): m/z = 413 (M+1, 100 %), 441 (M+29, 12 %), 395 (14 %).

A terméket hidrokloridjává alakítjuk.

Elemzés a C₂₇H₂₈N₂O₂·2HCl·1,5 H₂O képlet alapján:
számított: C: 63,88 %, H: 5,49 %, N: 5,47 %;
talált: C: 62,92 %, H: 6,20 %, N: 5,43 %.

34. példa

1-(2-Klór-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-metoxi-3-piridil)-piperidin-4-ol előállítás

A 32. példában leírtak szerint járunk el, ezzel a különbséggel, hogy az 1. példa (m) pontjában leírtetett 1-(2-klór-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-piperidinonból indulunk ki. A cím szerinti vegyületet 195-200°C-on olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk 85 %-os hozammal.

NMR spektrum adatai (CDCl₃, 250 MHz): 8,05 (dd, J=1,6 és 4,9 Hz, 1H), 7,51 (dd, J=7,4 és 1,7 Hz, 1H), 7,20 (m, 4H), 6,96 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 4,25 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,77 (s, 1H), 3,43 (s, 2H), 2,82 (m, 4H), 2,61 (d, J=1,1 Hz, 2H), 1,99 (m, 4H).

Tömegspektrum (Cl, CH₄): m/z = 447 (M+1, 100 %), 475 (M+29, 15 %), 429 (27 %), 449 (37 %).

A terméket hidrokloridjává alakítjuk.

Elemzés a C₂₇H₂₇N₂O₂Cl képlet alapján:
számított: C: 64,64 %, H: 5,73 %, N: 5,58 %;
talált: C: 64,66 %, H: 5,66 %, N: 5,34 %.

35. példa

1-(2,7-diklór-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-
-il-metil)-4-(2-metoxi-3-piridil)-piperidin-4-ol előállítás

A 32. példában leírtak szerint járunk el, ezzel a különbséggel, hogy 1-(2,7-diklór-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-piperidinonból indulunk ki. A cím szerinti vegyületet 137-139°C-on bomlás közben olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk 36 %-os hozammal. $n_D^{20} = 1,31$ (szilikagél vékonyrétegen 40 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal futtatva).

NMR spektrum adatai ($CDCl_3$, 300 MHz): 8,06 (dd, $J = 1,8$ és 4,3 Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 1,8$ és 7,4 Hz, 1H), 7,18 (m, 4H), 6,90 (m, 3H), 4,23 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,77 (s, 1H), 3,39 (s, 2H), 2,82 (m, 4H), 2,61 (d, $J = 1,4$ Hz, 2H), 2,01 (m, 4H).

ISMegapektrum (Cl , CH_4): $m/z = 481$ ($M+1$, 100 %), 483 (63 %), 485 (12 %), 509 ($M+29$, 9 %), 463 (26 %).

A terméket hidrokloridjává alakítjuk.

Elemzés a $C_{27}H_{26}Cl_2N_2O_2 \cdot 2HCl$ képlet alapján:

számított: C: 58,50 %, H: 5,09 %, N: 5,05 %

talált: C: 58,24 %, H: 4,94 %, N: 4,89 %

A kiindulási anyagként felhasznált piperidinon-vegyületet a következőképpen állítjuk elő:

(a) 2-klór-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-karbonsav-metil-észter előállítás:

10,03 g (37,1 mmól), az 1. példa (j) pontjában ismertetett 2-klór-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-karbonsav 100 ml toluollal készített oldatához 4,05 ml (55,7 mmól, 1,5 ekvivalens) tionil-kloridot adunk. A reakcióelegyet visszafé-

lyatás közben forraljuk, miközben a gázfejlődést ásványolajon való átbuborékoltatással kísérjük figyelemmel. A gázfejlődés 30 perc elteltével megszűnik. Ekkor az elegyet nitrogén atmoszférában kissé lehűtjük, és 10 ml (nagy fölöslegben vett) metenolt adunk hozzá. Az elegyet újabb 1 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd nitrogén atmoszférában szobahőmérsékletre hűtjük, és 18 órán át keverjük. Az elegyhez 60 ml 2,5 N vizes nátrium-hidroxid oldatot adunk. A vizes fázist elválasztjuk, és kétszer 70 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A szilárd nyers terméket 250 ml szilikagélen végzett gyorskromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként 15 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk. 10,2 g (97 %) cím szerinti vegyületet kapunk nagymértékben kristályos fehér szilárd anyag formájában. $n_D^{20} = 1,45$ (szilikagél vékonyrétegen 10 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal futtatva).

Tömegspektrum (Cl , CH_2): $m/z = 285$ ($M+1$, 100 %), 287 (31 %), 313 ($M+29$, 11 %), 253 (14 %), 225 (14 %), 205 (8 %).

(b) 2-Klór-7-nitro-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-karbonsav-metil-észter és 2-klór-6-nitro-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-karbonsav-metil-észter előállítása:

20,33 g (71,4 mmól), a fentiek szerint előállított 2-klór-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-karbonsav-metil-észterhez nitrogén atmoszférában 6,09 g (67,8 mmól, 0,95 ekvivalens) szilárd ammónium-nitrátot és 35,3 ml (250 mmól, 3,5 ekvivalens) trifluor-acetsav-anhidridet adunk. Az elegyhez 300 ml 0°C-os acetonnitrilt adunk. A szuszpenzió 5 perc alatt homogénvá válik, és - mielőtt az elegyet jégfürdőben hűtjük -

az exoterm reakció hatására az elegy szobahőmérsékletre melegedik. Amikor az elegy hőmérséklete csökkenni kezd, a hűtőfürdőt eltávolítjuk, és az elegyet még 30 percig keverjük. Ezután az elegyhez óvatosan 200 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldatot adunk. A vizes fázist háromszor 200 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A kapott részben kristályos, olajos anyagot 200 ml hexán és 50 ml etil-acetát elegyből kétszer kristályosítjuk. 6,86 g cím szerinti 7-nitro-vegyületet kapunk. A maradékot - ami a kristályosítási anyagokból elkülönített terméket is tartalmazza - 500 ml szilikagélen végzett gyorskromatografalással tisztítjuk; elválószekként 10 és 12 % között növekvő mennyiségű etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk. A két tisztított anyagfrakciót egyesítjük. Összesen 10,83 g (46 %) 7-nitro-izomert és 6,59 g (28 %) 6-nitro-izomert kapunk. $n_D^{20} = 1,26$ (2,7), $1,22$ (2,6) (szilikagél vékonyrétegen 10 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal futtatva).

Tömegspektrum (Cl , CH_3): $m/z = 330$ ($M+1$, 100 %), 332 (36 %), 358 ($M+29$, 11 %) (2,7-izomer); 330 ($M+1$, 100 %), 332 (38 %), 358 ($M+29$, 12 %) (2,6-izomer).

(c) 2-Amino-7-klór-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-karbonsav-metil-észter előállítása:

7,36 g (22,32 mmól), a fentiek szerint előállított 2-klór-7-nitro-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-karbonsav-metil-észter 150 ml etanollal készített szuszpenziójához 25,2 g (112 mmól, 5 ekvivalens) ón(II)-klorid-dihidrátot adunk. A reakcióelegyet forrásgig melegítjük; ekkor homogén oldat kép-

sódik. Az elegyet 2,5 órán át visszafolytatás közben forraljuk, majd 0°C -re hűtjük, és jeget, majd 200 ml 10 tömeg %-os vizes nátrium-hidroxid oldatot adunk hozzá. A vizes fázist háromszor 150 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A kapott szilárd nyers terméket 400 ml szilikagélen végzett gyorskromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként 25 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk. 5,06 g (76 %) cím szerinti vegyületet kapunk. $n_D^{20} = 1,16$ (szilikagél vékonyrétegen 30 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal futtatva).

Tömegspektrum (C_1, CH_4): $m/z = 300$ ($M+1$, 100 %), 302 (33 %), 328 ($M+29$, 9 %), 264 (12 %), 182 (11 %), 121 (11 %), 69 (44 %).

(d) 2,7-Diklór-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-karbonsav-metil-észter előállítása:

161 mg (1,2 mmól, 1,2 ekvivalens) réz(II)-klorid 5 ml vízmentes acetonitrillel készített oldatához nitrogén atmoszférában, erőlyes keverés közben 0,178 ml (1,50 mmól, 15 ekvivalens) 90 %-os terc-butil-nitritet adunk. Ezután az elegybe részletekben 300 mg (1,0 mmól), a fentiek szerint előállított 2-amino-7-klór-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-karbonsav-metil-észtert adagolunk. Gázfejlődés indul meg, és az elegy zöldesárgáról sötét sárgásbarnára színesődik. Az elegyet a kiindulási anyag beadagolása után még 1,5 órán át keverjük, majd az elegyet 10 ml 3 N vizes sósavoldat beadagolásával elbontjuk. A vizes fázist háromszor 10 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrle-

tet bepároljuk. A kapott olajos terméket 30 ml szilikagélen végzett gyorskromatográfiával tisztítjuk, előelőszerként 40 % metilén-kloridot tartalmazó hexánt használunk. 230 mg (72 %) cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. $n_D^{20} = 1,25$ (szilikagél vékonyrétegen 40 % metilén-kloridot tartalmazó hexánnal futtatva).

Tömegspektrum ($C_{17}H_{11}Cl_2$): $m/z = 319$ ($M+1$, 35 %), 321 (24 %), 323 (3 %), 285 (20 %), 84 (100 %).

(e) 2,7-Diklór-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-karbonsav előállítása:

3,25 g (10,2 mmól), a fentiek szerint előállított 2,7-diklór-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-karbonsav-metil-észter 70 ml 1:1 arányú tetrahidrofuran/metanol eleggyel készített oldatához 4,28 g (102 mmól, 10 ekvivalens) litium-hidroxid-monohidrát 35 ml vízzel készített oldatát adjuk. Majd exoterm reakció indul be. A reakcióelegyet 12 óráig át szobahőmérsékleten erőlyesen keverjük, ezalatt az elegy megsavanyosodik. Az oldószeret bepároljuk, és a maradékhoz 50 ml, nátrium-kloriddal telített 3 A vizes sósavoldatot adunk. A vizes fázist háromszor 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, vízmengen szén-dioxid-szállítással fűlött szárítjuk, szárítjuk, és a szárléteket bepároljuk. Olajos anyag formájában 3,11 g (mennyiségi hozam) cím szerinti vegyületet kapunk, amit nem szükséges tovább tisztítani.

(f) 1-(2,7-Diklór-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-ül-karbonil)-piperidin-4-ol előállítása:

Az 1. példa (k) pontjában leírtak szerint járunk el, ezzel a különbséggel, hogy a fentiek szerint előállított 2,7-diklór-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-karbonsavból

indulunk ki. A cím szerinti vegyületet viszkózus olaj formájában kapjuk mennyiségi hozammal. A nyers termék NMR spektrumát figyelembe véve ezt az anyagot nem szükséges tovább tisztítani.

(g) 1-(2,7-Diklór-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-piperidin-4-ol előállítása:

Az 1. példa (l) pontjában leírtak szerint járunk el, azaz a különbséggel, hogy a fentiek szerint előállított 1-(2,7-diklór-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-karbo-nil)-piperidin-4-olból indulunk ki. A cím szerinti vegyületet fehér szilárd anyag formájában kapjuk 86 %-os hozammal.
 $R_f = 0,15$ (szilikagél vékonyrétegen 1:1 arányú etil-acetát/hexán eleggyel futtatva).

Tömegspektrum (Cl_2 , CH_4): $m/z = 373$ ($M+1$, 100 %), 375 (62 %), 377 (9 %), 401 ($M+29$, 10 %), 355 (18 %).

(h) 1-(2,7-Diklór-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-piperidinon előállítása:

Az 1. példa (m) pontjában leírtak szerint járunk el, azaz a különbséggel, hogy a fentiek szerint előállított 1-(2,7-diklór-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-piperidin-4-olból indulunk ki. A cím szerinti vegyületet fehér szilárd anyag formájában kapjuk 39 %-os hozammal.
 $R_f = 0,18$ (szilikagél vékonyrétegen 20 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal futtatva).

NMR spektrum adatai ($CDCl_3$, 250 MHz): 7,17 (d, $J=7,7$ Hz, 2H), 7,13 (d, $J=1,8$ Hz, 2H), 6,93 (dd, $J=7,8$ és 1,8 Hz, 2H), 4,29 (s, 1H), 3,46 (s, 2H), 2,96 (t, $J=6,1$ Hz, 4H), 2,63 (d, $J=1,3$ Hz, 2H), 2,45 (d, $J=6,1$ Hz, 4H).

Tömegspektrum (Cl_2 , CH_4): $m/z = 372$ ($M+1$, 100 %), 374

(64 %), 376 (12 %), 400 ($M+29$, 9 %), 336 (31 %), 289 (7 %).

36. példa

4-(2-hidroxi-3-piridil)-1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-piperidin-4-ol előállítás

58 mg nátrium-hidrid (1,46 mmól, 2,5 ekvivalens; 60 tömeg %-os kővénolajos diszperzió; 3,5 ml dimetil-formamiddal készített oldatához nitrogén atmoszférában gázáró fecskendő segítségével 0,108 ml (1,46 mmól, 2,5 ekvivalens) etán-tölt adunk. A gázfejlődés megszűnése után az elegyhez egy részletben 240 mg (0,98 mmól), a 32. példában leírtak szerint előállított 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-metoxi-3-piridil)-piperidin-4-ol 2,0 ml dimetil-formamiddal készített oldatát adjuk. A reakcióelegyet 2 órán át visszafolytatás közben forraljuk, majd exobanőmérsékletre hűtjük, és 25 ml vízzel hígítjuk. A kivált csapadékot kiszűrjük, és 140 ml szilikagélen végzett gyorskromatográfiával tisztítjuk. Elválószerként 15 % metanolt tartalmazó metilén-kloridot használunk. 190 mg (83 %) cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. $R_f = 0,10$ (szilikagél vékonyrétegen 15 % metanolt tartalmazó metilén-kloriddal futtatva).

MRM spektrum adatai ($CDCl_3$, 300 MHz): 7,36 (dd, $J=2,0$ és 7,2 Hz, 1H), 7,23 (m, 5H), 6,94 (m, 4H), 6,31 (dd, $J=6,7$ és 6,8 Hz, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,61 (d, $J=1,4$ Hz, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,89 (m, 2H).

Tömegspektrum (Cl , CH_4): $m/z = 399$ ($M+1$, 100 %), 427 ($M+29$, 7 %), 381 (18 %).

A szabad bázist metanol és metilén-klorid elegyében oldjuk, és az oldatot éteres hidrogén-klorid oldattal megsevénnyítjük. A hidroklorid-sót éterrel kiesapjuk. A só

kiszűrjük, friss dietil-éterrel mossuk, és 18 órán át 50°C-on, 75 Pa nyomáson szárítjuk. 195-199°C-on olvadó fehér szilárd anyagot kapunk.

Elemzés a $C_{26}H_{26}N_2O_2 \cdot 1,3 HCl$ képlet alapján:
 számított: C: 66,76 %, H: 6,01 %, N: 5,39 %
 talált: C: 66,98 %, H: 5,90 %, N: 5,93 %.

37. példa

4-(4-Hidroxi-3-piridil)-1-(9,10-dihidro-9,10-meteno-
 -antracen-9-il-metil)-piperidin-4-ol előállítás

A 36. példában leírtak szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy a 33. példa szerint előállított 1-(9,10-dihidro-9,10-meteno-antracen-9-il-metil)-4-(4-metoxi-3-piridil)-piperidin-4-olból indulunk ki. A cím szerinti vegyületet 233-235°C-on olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk 94 %-os hozammal.

MR. spektrum adatai (DMSO- d_6 , 250 MHz): 7,64 (s, 1H), 7,62 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,26 (dd, J=2,1 és 6,2 Hz, 2H), 7,20 (dd, J=1,7 és 7,7 Hz, 2H), 6,31 (m, 4H), 6,55 (s, 1H), 6,12 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,38 (s, 2H), 2,69 (m, 4H), 2,48 (s, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,59 (m, 2H).

Tömegspektrum (CI, CH_4): m/z = 399 (M+1, 100 %), 427 (M+23, 15 %), 381 (88 %).

A terméket hidrokloridjává alakítjuk.

Elemzés a $C_{26}H_{26}N_2O_2 \cdot 2HCl$, 1,1 H_2O képlet alapján:
 számított: C: 63,57 %, H: 6,21 %, N: 5,70 %
 talált: C: 63,61 %, H: 6,10 %, N: 5,60 %.

38. példa

4-(6-Hidroxi-2-piridil)-1-(9,10-dihidro-9,10-meteno-
 -antracen-9-il-metil)-piperidin-4-ol előállítás

A 36. példában leírtak szerint járunk el, azzal a

különbséggel, hogy a 13. példában leírtak szerint előállított 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-yl-metil)-4-(6-metoxi-2-piridil)-piperidin-4-olból indulunk ki. A cím szerinti vegyületet 218-222°C-on bomlás közben olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk 65 %-os hozammal.

NMR spektrum adatai (CDCl₃, 250 MHz): 7,39 (dd, J=7,1 és 7,7 Hz, 1H), 7,20 (m, 4H), 6,94 (m, 4H), 6,42 (d, J=8,9 Hz, 1H), 6,15 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,50 (széles s, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,59 (d, J=1,0 Hz, 2H), 1,98 (dt, J=4,5 és 12,7 Hz, 2H), 1,79 (m, 2H).

Tömegspektrum (CI, CH₄): m/z = 399 (M+1, 3), 427 (M+29, 0,31), 443 (41), 361 (0,4), 19 (100).

A terméket hidrokloridjává alakítjuk.

Elemzés a C₂₆H₂₆N₂O₂·2HCl · 0,75 H₂O képlet alapján:
számított: C: 64,40 %, H: 6,13 %, N: 5,76 %;
talált: C: 64,40 %, H: 6,28 %, N: 5,72 %.

39. példa

1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-yl-metil)-4-(2-(2-metil-amino/-3-piridil)-piperidin-4-ol előállítás

25 ml tetrahidrofurános nitrogén atmoszférában, -72°C-on 7,0 ml 2,0 mólos hexanes n-butyl-litium oldatot (14 mmól /6,3 ekvivalens/ n-butyl-litium) adunk. Szárazjéges köpennyel körülvett adagoló tölcserben 40 ml (nagy fölőselegben vett) metil-amint kondenzáltatunk, és a kondenzátumot az oldatba eszegeztetjük. Az elegyet 15 percig keverjük, majd 1,00 g (2,22 mmól), a 32. példában leírtak szerint előállított 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-yl-metil)-4-(2-metoxi-3-piridil)-piperidin-4-ol-hidrokloridot adunk hozzá egy részletben. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk meleged-

ni, és a metil-amin fölöslegét elpárologtatjuk. Az oldatot 18 óráig át viasszfolytatás közben forraljuk, majd az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és 25 ml vizet adunk hozzá. A viassz fázist háromszor 25 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, vízmentes nátrium-szulfát fölöslelt szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet bepárologtjuk. Az olajos maradékot 60 ml szilikagélen végzett gyorskromatografálással tisztítjuk, elújlószerként 40 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk. 520 mg (57 %) cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. $R_f = 0,16$ (szilikagél vékonyrétegen 30 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal futtatva).

NMR spektrum adatai (CDCl_3 , 300 MHz): 8,05 (dd, $J=1,4$ és 4,9 Hz, 1H), 7,22 (m, 5H), 6,93 (m, 4H), 6,47 (dd, $J=5,0$ és 7,3 Hz, 1H), 6,42 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,97 (d, $J=4,2$ Hz, 3H), 2,90 (m, 2H), 2,73 (ddd, $J=3,3$, 11,1 és 11,1 Hz, 2H), 2,60 (d, $J=1,0$ Hz, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,65 (m, 2H).

Tömegspektrum (Cl , CH_4): $m/z = 412$ ($M+1$, 100 %), 440 ($M+29$, 15 %), 394 (25 %).

A szabad bázist metilén-kloridban oldjuk, az oldathoz fölöslegben vett éteres hidrogén-klorid oldatot adunk, majd a hidroklorid sóit dietil-éterrel kicsapjuk. A sóit kiszűrjük, friss éterrel mossuk, és 18 óráig át 50°C -on, 10 Pa nyomáson szárítjuk. $220-221^\circ\text{C}$ -on bomlás közben olvadó tűrtfehér szilárd anyagot kapunk.

Elemzés a $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ képlet alapján:
 számított: C: 64,54 %, H: 6,62 %, N: 8,36 %
 talált: C: 64,62 %, H: 6,64 %, N: 8,12 %

40. példa

1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-
-4-(2-/N-propil-amino/-3-piridil)-piperidin-4-ol előállítás

A 39. példában leírtak szerint járunk el, ezzel a különbséggel, hogy reagensként propil-amint használunk. A cím szerinti vegyületet 215-220°C-on bomlás közben olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk 73 %-os hozammal.

NMR spektrum adatai (CDCl₃, 300 MHz): 8,01 (dd, J=1,7 és 4,9 Hz, 1H), 7,21 (m, 5H), 6,93 (m, 4H), 6,45 (dd, J=4,9 és 4,9 Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,39 (dt, J=7,1 és 5,2 Hz, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,73 (dt, J=2,9 és 11,0 és 11,2 Hz, 2H), 2,60 (d, J=1,4 Hz, 2H), 2,02 (m, 4H), 1,65 (m, 2H), 0,99 (t, J=7,4 Hz, 3H).

Tömegspektrum (CI, CH₄): m/s = 440 (M+1, 100 %), 468 (M+29, 15 %), 422 (11 %).

A terméket hidrokloridjává alakítjuk.

Elemzés a C₂₉H₃₃N₃O·2HCl. 0,6 H₂O képlet alapján:
számított: C: 66,56 %, H: 6,97 %, N: 8,03 %;
talált: C: 66,39 %, H: 6,96 %, N: 7,66 %.

41. példa

1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-
-4-(2-/N-propil-amino/-5-piridil)-piperidin-4-ol előállítás

A 39. példában leírtak szerint járunk el, ezzel a különbséggel, hogy a 11. példában ismertetett 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-metoxi-5-piridil)-piperidin-4-olból indulunk ki, és reagensként propil-amint használunk. A cím szerinti vegyületet 235-237°C-on bomlás közben olvadó fehér kristályos szilárd anyag formájában kapjuk 88 %-os hozammal. $n_D^{20} = 0,25$ (szilikagél vékonyrétegen

etil-acetáttal futtatva).

NMR spektrum adatai (CDCl_3 , 250 MHz): 8,18 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J=2,5$ és 8,7 Hz, 1H), 7,21 (m, 4H), 6,93 (m, 4H), 6,35 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 4,50 (széles t, $J=5,6$ Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,20 (dt, $J=7,0$ és 5,9 Hz, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,71 (dt, $J=11,7$, 2,4 és 11,7 Hz, 2H), 6,61 (d, $J=1,3$ Hz, 2H), 2,05 (dt, $J=4,4$, 13,2 és 12,1 Hz, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 0,99 (t, $J=7,3$ Hz, 3H).

Iomagspektrum (Cl , CH_4): $m/z = 440$ ($M+1$, 100 %), 468 ($M+29$, 18 %), 422 (56 %).

A terméket hidrokloridjává alakítjuk.

Elemzés a $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:
számított: C: 67,37 %, H: 6,92 %, N: 8,13 %;
talált: C: 67,35 %, H: 6,93 %, N: 8,12 %.

42. példa

1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-yl-metil)-4-(2-metoxi-3-kinolinil)-piperidin-4-yl előállítás

1,90 ml 1,7 mólos pentános terc-butil-litium (3,19 mmól terc-butil-litium) 24 ml tetrahidrofuránnal készített, -72°C -os elegyéhez nitrogén atmoszférában néhány csepp (katalitikus mennyiségű) di-izopropil-amint adunk. Az elegyhez ezután 0,69 ml (4,39 mmól, 1,38 ekvivalens) 2-metoxi-kinolint adunk. A reakcióelegyet 1 órán át -72°C -on keverjük, majd 0°C -ra melegítjük, és 3 órán át ezen a hőmérsékleten keverjük. Az elegyet újra -72°C -ra hűtjük, és az elegybe 1,00 g (3,30 mmól, 1,03 ekvivalens), az 5. példa (d) pontjában ismertetett 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-yl-metil)-4-piperidinon 3,0 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd

10 ml vízzel elbontjuk. A vixes faszlat 200 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumot kétszer 200 ml vízzel mossuk, vízmentes natrium-szulfát fölött szűrjük, majd bepároljuk. A kapott olajos anyagot 100 ml szilikagélen végzett gyorskromatografiával tisztítjuk, elválószerként 25 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk. 1,00 g (66 %) cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. $n_D^{20} = 1,19$ (25 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal futtatva).

IR spektrum adatai (C₆H₅, 250 MHz): 7,89 (s, 1H), 7,81 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,38 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,59 (dd, J=6,8 és 7,3 Hz, 1H), 7,33 (dd, J=7,4 és 7,5 Hz, 1H), 7,23 (m, 4H), 6,93 (m, 4H), 4,27 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,80 (s, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,87 (m, 4H), 2,63 (s, 2H), 2,09 (m, 4H).

Tömegspektrum (CI, C₆H₅): m/z = 463 (M+1, 100 %), 491 (M+29, 19 %), 445 (23 %).

A szabad bázist metilén-kloridban oldjuk, az oldathoz éteres hidrogén-klorid oldatot adunk, és a hidroklorid-sót az elegy éteres magításával kicsapjuk. A szilárd anyagot kiszűrjük, friss dietil-éterrel mossuk, és 18 órán át 50°C-on, 10 Pa nyomáson szűrjük. 213-217°C-on bomlás közben olvadó fehér szilárd anyagot kapunk.

Elemzés a C₃₁H₃₀N₂O₂ • 1,5 HCl képlet alapján:
számított: C: 71,99 %, H: 6,14 %, N: 5,42 %
talált: C: 71,78 %, H: 6,07 %, N: 5,40 %.

43. példa

4-(2-Benzotiazil)-1-(9,10-dihidro-3,10-metano-antra- cen-9-yl-etil)-piperidin-4-ol előállítása

A 42. példában leírtak szerint járunk el, ezzel a különbséggel, hogy reagensként benzotiazolt használunk. A cím

szerinti vegyületet 307-310°C-on bomlás közben olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk 65 %-os hozammal.

NMR spektrum adatai (CDCl_3 , 300 MHz): 7,97 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J=8,0$ és 8,0 Hz, 1H), 7,37 (dd, $J=8,0$ és 8,0 Hz, 1H), 7,23 (m, 4H), 6,94 (m, 4H), 4,30 (s, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,10 (s, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,63 (s, 2H), 2,32 (m, 2H), 1,89 (m, 2H).

Tömegspektrum (Cl , CH_4): m/z = 439 ($M+1$, 100 %), 467 ($M+29$, 18 %), 421 (15 %), 89 (50 %).

A terméket hidrokloridjává alakítjuk.

Elemzés a $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ képlet alapján:

számított: C: 63,51 %, H: 5,71 %, N: 5,23 %

talált: C: 63,26 %, H: 5,38 %, N: 4,76 %.

44. példa

1-(5,10-Dihidro-2,10-meteno-antracén-9-yl-etil)-
-4-(2-pikridil-etil)-piperidin-4-ol előállítás

A 42. példában leírtak szerint járunk el, azaz a különbséggel, hogy reagensként 2-pikolint használunk. A cím szerinti vegyületet 205-207°C-on bomlás közben olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk mennyiségi hozammal.

NMR spektrum adatai (CDCl_3 , 300 MHz): 8,40 (s, 1H), 7,53 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,17 (m, 6H), 6,91 (m, 4H), 4,25 (s, 1H), 3,42 (s, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,71 (s, 2H), 2,58 (s, 2H), 2,54 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,46 (m, 2H).

Tömegspektrum (Cl , CH_4): m/z = 397 ($M+1$, 100 %), 425 ($M+29$, 19 %), 379 (17 %).

A terméket hidrokloridjává alakítjuk.

Elemzés a $C_{27}H_{28}N_2O \cdot 2HCl \cdot 1,5 H_2O$ képlet alapján:
 számított: C: 65,32 %, H: 6,69 %, N: 5,64 %;
 talált: C: 65,34 %, H: 6,46 %, N: 5,50 %.

45. példa

1-(2-klór-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-íl-metil)-4-(2-metoxi-3-kinolinil)-piperidin-4-ol előállítás

A 42. példában leírtak szerint járunk el, ezzel a különbséggel, hogy az 1. példa (m) pontjában ismertetett 1-(2-klór-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-íl-metil)-4-piperidinonból indulunk ki. A cím szerinti vegyületet 225-230°C-on bomlás közben olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk 46 %-os hozammal.

NMR spektrum adatai ($CDCl_3$, 250 MHz): 7,90 (s, 1H), 7,82 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,69 (dd, J=1,1 és 8,1 Hz, 1H), 7,60 (ddd, J=1,5, 7,1 és 8,2 Hz, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 6,94 (m, 4H), 4,25 (s, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,79 (s, 1H), 3,46 (s, 2H), 2,85 (m, 4H), 2,62 (d, J=0,9 Hz, 2H), 2,08 (m, 4H).

Tömegspektrum (Cl , CH_4): m/z = 497 (M+1, 100 %), 499 (39 %), 525 (M+29, 20 %), 479 (29 %).

A terméket hidrokloridjává alakítjuk.

Elemzés a $C_{31}H_{29}N_2O_2Cl \cdot HCl \cdot H_2O$ képlet alapján:
 számított: C: 67,51 %, H: 5,84 %, N: 5,08 %;
 talált: C: 67,63 %, H: 5,51 %, N: 5,02 %.

46. példa

1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antracén-9-íl-metil)-4-(4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ol előállítás

0,32 g (1,32 mmól, 1,3 ekvivalens) magnéziumforgácsot oldósszer távollétében 15 percig nitrogén atmoszférában keverünk. A magnéziumforgáchoz 20 ml dietil-étert és katalitikus

menyiségű litium-jodidot adunk, és a szuszpenziót 15 percig erőlyesen keverjük. Ezután az elegyben részletekben, feockendő segítségével 1,08 ml (7,0 mmól, 8 ekvivalens) 4-metoxi-benzil-kloridot adagolunk. A reakcióelegyet 3 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd a Grignard reagenst tartalmazó oldatot szobahőmérsékletre hűtjük. Az elegybe 0,30 g (1,00 mmól), az 5. példa (d) pontjában ismertetett 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracen-9-il-etil)-4-piperidinon 25 ml tetrahidrofuran-nal készített oldatát csepegtetjük. Az elegyet 18 órán át keverjük, majd 10 ml vízzel elbontjuk. A vizes fázist 200 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumot kétszer 100 ml vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. Az olajos maradékot 25 ml szilikagélen végzett gyorskromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként 20 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk. 0,29 g (69 %) cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában.

NMR spektrum adatai (CDCl_3 , 300 MHz): 7,23 (m, 2H), 7,13 (m, 4H), 6,88 (m, 6H), 4,25 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,66 (s, 2H), 2,57 (d, J=1,2 Hz, 2H), 2,52 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,57 (s, 1H).

Tömegspektrum (Cl , CH_4): m/z = 426 (M+1, 100 %), 454 (M+29, 13 %), 408 (20 %).

A szabad bázist metanol és metilén-klorid elegyében oldjuk, az elegyet éteres hidrogén-klorid oldattal megsavanyítjuk, majd a sötét éter hozzáadásával kicsapjuk. A kivált hidroklorid-sót kiszűrjük, friss éterrel mossuk, és 18 órán át 50°C-on, 10 Pa nyomáson szárítjuk. 267-268°C-on bomlás közben olvadó fehér szilárd anyagot kapunk.

Elemzés a $C_{29}H_{31}NO_2 \cdot HCl \cdot 0,7 H_2O$ képlet alapján:
számított: C: 73,39 %, H: 7,09 %, N: 2,95 %;
talált: C: 73,48 %, H: 6,85 %, N: 2,85 %.

47. példa

2-(4-Klór-benzil)-1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antra-
cen-9-11-etil)-piperidin-4-ol előállítása

A 46. példában leírtak szerint járunk el, ezzel a különbséggel, hogy reagensként 4-klór-benzil-kloridot használunk. A cím szerinti vegyületet 264-265°C-on olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk 86 %-os hozammal.

NMR spektrum adatai ($CDCl_3$, 250 MHz): 7,22 (m, 8H), 6,93 (m, 4H), 4,66 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,40 (s, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,69 (s, 2H), 2,56 (d, J=1,5 Hz, 2H), 2,49 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,45 (m, 2H).

Tömegspektrum (Cl , CH_4): m/z = 430 (M+1, 100 %), 458 (M+29, 25 %), 412 (39 %), 431 (35 %), 432 (36 %), 125 (30 %), 113 (22 %).

A terméket hidrokloridjává alakítjuk.

Elemzés a $C_{28}H_{28}NOCl \cdot HCl \cdot 0,1 H_2O$ képlet alapján:
számított: C: 71,82 %, H: 6,29 %, N: 2,99 %;
talált: C: 71,66 %, H: 6,31 %, N: 2,94 %.

48. példa

4-Benzil-1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracen-9-11-
-etil)-piperidin-4-ol előállítása

A 46. példában leírtak szerint járunk el, ezzel a különbséggel, hogy reagensként benzil-kloridot használunk. A cím szerinti vegyületet 193-195°C-on bomlás közben olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk 54 %-os hozammal.

NMR spektrum adatai ($CDCl_3$, 250 MHz): 7,21 (m, 9H), 6,93 (m, 4H), 4,25 (s, 1H), 3,41 (s, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,73

(s, 2H), 2,57 (s, 2H), 1,69 (dt, J=4,4 és 13,4 Hz, 2H), 1,56 (s, 1H), 1,47 (m, 2H).

Tömegspektrum (Cl, CH₄): m/z = 396 (M+1, 100 %), 424 (M+29, 17 %), 378 (10 %).

A terméket hidrokloridjává alakítjuk.

Elemzés a C₂₈H₂₉NO·HCl · 0,3 H₂O képlet alapján:
számított: C: 76,89 %, H: 7,05 %, N: 3,20 %;
talált: C: 76,68 %, H: 7,12 %, N: 3,21 %.

49. példa

1-(2-Klór-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(1,1-dimetil-etil)-piperidin-4-el előállítás

770 mg (8,87 mmól, 1,5 ekvivalens) litium-bromid
60 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához nitrogén atmoszférában, -78°C-on 4,20 ml (7,10 mmól, 1,2 ekvivalens) 1,7 mólos, pentános tere-butil-litium oldatot (frissen titrált oldat) adunk. Az elegy élénksárgára színeződik. Az elegyhez 2,00 g (5,92 mmól), az 1. példa (m) pontjában ismertetett 1-(2-klór-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-piperidinon 15 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát adjuk. Az elegy élénksárga színe eltűnik. A reakcióelegyet 10 perc alatt szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, majd 50 ml vizet adunk hozzá. A vizes fázist háromszor 60 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. Az olajos maradékot 150 ml szilikagélen végzett gyorskromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként 15 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk. 1,22 g (52 %) színtelen, szagtalan, fehér szilárd anyag formájában.
R_f = 0,23 (szilikagél vékonyrétegen 20 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal futtatva).

NMR spektrum adatai (CDCl_3 , 300 MHz): 7,24 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,95 (m, 3H), 6,87 (m, 1H), 4,24 (széles s, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,59 (d, $J=1,4$ Hz, 2H), 2,50 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,91 (széles s, 9H).

Tömegspektrum (Cl , CH_4): $m/z = 396$ ($M+1$, 100 %), 398 (35 %), 424 ($M+29$, 17 %), 378 (45 %), 360 (6 %).

A szabad bázist kevés metilén-kloridot tartalmazó di-
etil-éterben oldjuk, és az oldatot éteres hidrogén-klorid ol-
dattal megszavanyítjuk. A kivált hidroklorid-sót kiszűrjük,
friss éterrel mossuk, és 18 órán át 60°C -on, 13 Pa nyomáson
száritjuk. $294-296^\circ\text{C}$ -on olvadó fehér szilárd anyagot kapunk.

Elemzés a $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{ClNO} \cdot \text{HCl}$. 0,5 H_2O képlet alapján:
számított: C: 68,02 %, H: 7,31 %, N: 3,17 %;
talált: C: 67,96 %, H: 6,98 %, N: 3,03 %.

50. példa

1-(2,7-Diklór-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9- -il-metil)-4-(1,1-dimetil-etil)-piperidin-4-ol előállítás

A 49. példában leírtak szerint járunk el, ezzel a kü-
lönbséggel, hogy a 35. példa (h) pontjában ismertetett 1-(2,7-
-diklór-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-pi-
peridinonból indulunk ki. A cím szerinti vegyületet $194-196^\circ\text{C}$ -
on olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk 51 %-os ho-
zammal. $n_D^{20} = 1,27$ (szilikagél vékonyrétegen 20 % etil-acetát-
ot tartalmazó hexánnal futtatva).

NMR spektrum adatai (CDCl_3 , 300 MHz): 7,15 (d, $J=1,8$
Hz, 2H), 7,13 (d, $J=7,8$ Hz, 2H), 6,90 (dd, $J=1,8$ és $7,7$ Hz,
2H), 4,22 (s, 1H), 3,33 (s, 2H), 2,80 (széles d, $J=10,8$ Hz,
2H), 2,59 (s, 2H), 2,52 (széles t, $J=11,2$ Hz, 2H), 1,74 (szé-
les dt, 2H), 1,50 (széles dd, 2H), 0,92 (s, 9H).

Tömegspektrum (Cl , CH_4): $m/z = 430$ ($M+1$, 100 %),

432 (60 %), 434 (11 %), 458 (M+29, 14 %), 412 (61 %), 414 (44 %), 394 (11 %), 170 (11 %).

A terméket hidrokloridjává alakítjuk.

Elemzés a $C_{25}H_{29}Cl_2 \cdot NO \cdot HCl$ képlet alapján:

számított: C: 64,32 %, H: 6,48 %, N: 3,00 %;

talált: C: 64,03 %, H: 6,33 %, N: 2,89 %.

51. példa

4-Butil-1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-piperidin-4-ol előállítás

A 49. példában leírtak szerint járunk el, ezzel a különbséggel, hogy az 5. példa (d) pontjában leírtetett 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-piperidinonból indulunk ki, és reagensként n-butil-litiumot használunk. A cím szerinti vegyületet 194-196°C-on olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk. $n_D^{20} = 1,22$ (szilikagél vékonyrétegen 30 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal futtatva).

NMR spektrum adatai ($CDCl_3$, 250 MHz): 7,20 (m, 4H), 6,94 (m, 4H), 4,26 (s, 1H), 3,41 (s, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,60 (d, J=2,0 Hz, 2H), 1,53 (m, 10H), 0,9 (t, 3H).

Tömegspektrum (Cl , CH_4): m/z = 362 (M+1, 100 %), 390 (M+29, 13 %), 344 (47 %), 304 (44 %).

A terméket hidrokloridjává alakítjuk.

Elemzés a $C_{25}H_{31}NO \cdot HCl \cdot 0,6 H_2O$ képlet alapján:

számított: C: 73,45 %, H: 8,18 %, N: 3,43 %;

talált: C: 73,09 %, H: 7,80 %, N: 4,09 %.

52. példa

1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(6-metoxi-2-benzotiazil)-piperidin-4-ol előállítás

0,84 ml 2,5 móles hexánes n-butil-litium oldat (2,1 mmól /1,05 ekvivalens/ n-butillitium) és 20 ml tetrahidrofu-

rán elegyében -72°C -on, nitrogén atmoszférában 0,36 g (2,2 mmól, 1,1 ekvivalens) 6-metoxi-benzotiazol (előállítását a J. Med. Chem. 16, 1314 /1973/ közlemény ismerteti) 2 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát adjuk. Ezután az elegybe az 5. példa (d) pontjában ismertetett 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-ül-metil)-4-piperidínon 3 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát csepegtetjük (a 6-metoxi-benzotiazol és az antracén-vegyület beadagolása között 40 perces szünetet tartunk), majd a reakcióelegyet 30 perc alatt szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. A reakcióelegyet 3 óráig át keverjük, ezután 20 ml vizet adunk hozzá. A vizet fázist 200 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist kétszer 100 ml vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. Az olajos maradékot 100 ml szilikagélén végzett gyszkromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként 30 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk. 0,74 g (72 %) cím szerinti vegyületet kapunk túrtfehér szilárd anyag formájában. $R_f = 0,21$ (szilikagél vékonyrétegen 30 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal futtatva).

NMR spektrum adatai (CDCl_3 , 250 MHz): 7,82 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J=3,1$ és 5,8 Hz, 2H), 7,17 (dd, $J=2,2$ és 5,2 Hz, 2H), 7,04 (dd, $J=2,5$ és 9,0 Hz, 1H), 6,93 (m, 4H), 4,27 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 3,10 (széles s, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,74 (dt, $J=2,2$ és 11,6 Hz, 2H), 2,61 (d, $J=1,2$ Hz, 2H), 2,28 (dt, $J=4,5$ és 12,5 Hz, 2H), 1,87 (m, 2H).

Tömegspektrum (Cl , CH_4): $m/z = 469$ ($M+1$, 100 %), 497 ($M+29$, 19 %), 451 (17 %).

A szabad bázist kevés metilén-kloridot tartalmazó dietil-éterben oldjuk, az oldatot éteres hidrogén-klorid ol-

dattal megszavanyítjuk, és a hidroklorid-sót tartalmazó szuszpenziót további éterrel hígítjuk. A sót kicsűrjük, friss éterrel mossuk, és 18 órán át 50°C-on, 10 Pa nyomáson szárítjuk. 249-251°C-on bomlás közben olvadó törzsféhér szilárd anyagot kapunk.

Elemzés a $C_{29}H_{28}N_2O \cdot 2HCl \cdot 0,25 H_2O$ képlet alapján:
számított: C: 63,79 %, H: 5,63 %, N: 5,13 %;
talált: C: 63,71 %, H: 5,49 %, N: 5,06 %.

53. példa

4-(2-Benzotienil)-1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracen-9-ül-metil)-piperidin-4-ol előállítás

Az 52. példában leírtak szerint járunk el, ezzel a különbséggel, hogy reagensként benztiofént használunk. A cím szerinti vegyületet 278-285°C-on olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk 90 %-os hozammal.

NMR spektrum adatai (DMSO- d_6 , 300 MHz): 7,87 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,26 (m, 7H), 6,92 (m, 4H), 4,32 (s, 1H), 3,41 (s, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,50 (s, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,82 (m, 2H).

Tömegspektrum (CI, CH_4): m/z = 438 (M+1, 100 %), 466 (M+29, 20 %), 420 (35 %).

A terméket hidrokloridjává alakítjuk.

Elemzés a $C_{29}H_{27}NOS \cdot HCl \cdot 0,2 H_2O$ képlet alapján:
számított: C: 72,92 %, H: 5,99 %, N: 2,93 %;
talált: C: 72,72 %, H: 5,80 %, N: 2,87 %.

54. példa

1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antracen-9-ül-metil)-4-(2-furanil)-piperidin-4-ol előállítás

Az 52. példában leírtak szerint járunk el, ezzel a különbséggel, hogy reagensként furánt használunk. A cím sze-

rinti vegyületet 265-272°C-on bomlás kúszban olvadó túrtfehér szilárd anyag formájában kapjuk 33 %-os hozammal.

NMR spektrum adatai (CDCl_3 , 300 MHz): 7,24 (m, 5H), 6,93 (m, 4H), 6,30 (m, 1H), 6,20 (m, 1H), 4,26 (széles s, 1H), 3,43 (s, 2H), 2,70 (m, 4H), 2,59 (d, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,92 (m, 2H).

Tömegspektrum (Cl , CH_4): m/z = 372 ($M+1$, 100 %), 400 ($M+29$, 17 %), 354 (60 %), 332 (20 %).

A terméket hidrokloridjává alakítjuk.

Elemzés a $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_2 \cdot 1,3 \text{ HCl} \cdot 0,2 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:

számított: C: 71,07 %, H: 6,37 %, N: 3,12 %;

talált: C: 70,94 %, H: 6,13 %, N: 3,17 %.

55. példa

1-(3,10-Dihidro-9,10-metano-antracén-9-yl-etil)-4-(2-tienil)-piperidin-4-ol előállítás

Az 52. példában leírtak szerint járunk el, azaz a különbséggel, hogy reagensként tiofént használunk. A cím szerinti vegyületet 134-138°C-on bomlás kúszban olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk 72 %-os hozammal.

NMR spektrum adatai (CDCl_3 , 300 MHz): 7,20 (m, 4H), 6,94 (m, 7H), 4,27 (széles s, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,61 (s, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,93 (m, 2H).

Tömegspektrum (Cl , CH_4): m/z = 388 ($M+1$, 100 %), 416 ($M+29$, 24 %), 370 (76 %), 304 (19 %), 196 (12 %), 91 (17 %).

A terméket hidrokloridjává alakítjuk.

Elemzés a $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_2 \cdot 1,4 \text{ HCl} \cdot 0,1 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:

számított: C: 68,18 %, H: 6,09 %, N: 3,18 %;

talált: C: 67,78 %, H: 5,72 %, N: 3,14 %.

56. példa

1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(5-tiazil)-piperidin-4-ol előállítás

Az 52. példában leírtak szerint járunk el, azaz a különbséggel, hogy reagensként tiszolt használunk. A cím szerinti vegyületet 196-198°C-on bomlás közben olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk 28 %-os hozammal. $R_f = 0,14$ (szilikagél vékonyrétegen etil-acetáttal futtatva).

NMR spektrum adatai ($CDCl_3$, 300 MHz): 8,71 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 6,95 (m, 4H), 4,27 (széles s, 1H), 3,46 (s, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,60 (d, $J=1,4$ Hz, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,93 (m, 2H).

Tömegspektrum (CI, CH_4): $m/z = 389$ ($K+1$, 100 %), 417 ($K+29$, 23 %), 371 (23 %).

A terméket hidrokloridjává alakítjuk.

Elemzés a $C_{24}H_{25}N_2OS \cdot 2HCl \cdot 1,1 H_2O$ képlet alapján:
számított: C: 59,90 %, H: 5,90 %, N: 5,82 %;
talált: C: 59,52 %, H: 5,64 %, N: 5,64 %.

57. példa

1-(2-Klór-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(5-tiazil)-piperidin-4-ol előállítás

Az 52. példában leírtak szerint járunk el, azaz a különbséggel, hogy 2-(trimetil-szilil)-tiazolból és az 1. példa (a) pontjában ismertetett 1-(2-klór-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-piperidinonból indulunk ki. A cím szerinti vegyületet 206-210°C-on bomlás közben olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk 40 %-os hozammal.

NMR spektrum adatai ($CDCl_3$, 300 MHz): 8,71 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,97 (m, 2H), 6,89 (dd, $J=1,8$ és 7,7 Hz, 1H), 4,26 (széles s, 1H), 3,42 (széles

s, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,61 (széles s, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,98 (m, 2H).

Tömegspektrum (Cl, CH₄): m/z = 423 (M+1, 100 %), 425 (40 %), 451 (M+29, 19 %), 405 (24 %).

A terméket hidrokloridjává alakítjuk.

Elemzés a C₂₄H₂₃ClN₂O₅·2HCl · 0,5 H₂O képlet alapján:
számított: C: 57,09 %, H: 5,19 %, N: 5,55 %;
talált: C: 56,80 %, H: 5,12 %, N: 5,37 %.

A reagensként felhasznált 2-(trimetil-szilil)-tiazolt a következőképpen állítjuk elő:

5,39 ml 2,5 mólos hexános n-butil-lítium oldat (13,4 mmól /1,1 ekvivalens) n-butil-lítium) és 100 ml tetrahidrofuran -98°C-os elegyéhez nitrogén atmoszférában 2,00 g (12,2 mmól) 2-bróm-tiazol 30 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát adjuk. Szuszpenzió képződik. Az elegyet 30 percig -90°C-on keverjük, majd 1,55 ml (12,2 mmól, 1,0 ekvivalens) frissen desztillált trimetil-szilil-kloridot adunk hozzá. Az elegyet 1 óra alatt -30°C-ra hagyjuk melegedni, és 50 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldatot adunk hozzá. A vizes fázist kétszer 40 ml dietil-éterrel extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, kétszer 40 ml vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd 40 ml telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölért esziritjük, szárítjuk, és az oldószert lepároljuk. A maradékot 110°C-on, 2400 Pa nyomáson, golyós csővel ellátott készülékben desztilláljuk. NMR spektrum alapján a kapott termék szennyességeként kevés kiindulási anyagot tartalmaz, továbbfelhasználásához azonban nincs tisztításra szükség.

Tömegspektrum (Cl, CH₄): m/z = 158 (M+1, 100 %), 166 (M+29, 17 %).

58. példa

1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-yl-metil)-4-
-(2-fluor-3-piridil)-piperidin-4-ol előállítás

7,86 ml (56,1 mmól, 1,3 ekvivalens) desztillált di-
-izopropil-amin, 37 ml tetrahidrofurán és 37 ml hexán -72°C -
-os elegyében nitrogén atmoszférában 23,8 ml 2,5 mólos hexá-
nos n-butil-litium oldatot (59,4 mmól /1,4 ekvivalens/ n-bu-
til-litium) adunk. A kapott oldatot a deprotonálódás biztosí-
tására -20°C -ra hagyjuk melegedni, majd újra -72°C -ra hűtjük.
Az oldatba 4,50 ml (53,5 mmól, 1,25 ekvivalens) 2-fluor-pi-
ridin 13 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát csepegtetjük.
Sárga csapadék válik ki. A reakcióelegyet 45 percig -50°C -
-on tartjuk, majd rövid időre -30°C -ra hagyjuk melegedni, ez-
után -72°C -ra hűtjük. Az oldatban 13,0 g (42,9 mmól), az 5.
példa (d) pontjában ismertetett 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-
-antracén-9-yl-metil)-4-piperidinon és 7,45 g (85,8 mmól) li-
tium-bromid 48 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát csepeg-
tetjük. A reagens beadagolása előtt a sárga csapadék felol-
dódik. A reakcióelegyet másfél óra alatt -20°C -ra hagyjuk me-
legedni, majd 10 ml ecetsavat adunk hozzá. Az oldatot 400 ml
vízzel hígítjuk, 2,5 N vizes nátrium-hidroxid oldattal meglu-
gosítjuk, és háromszor 300 ml etil-acetáttal extraháljuk. A
szerves extraktumokat egyesítjük, vízmentes nátrium-szulfát
fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A ka-
pott szilárd anyagot etil-acetátból végzett háromszori átkris-
tályosítással tisztítjuk. 13,3 g (77 %) cím szerinti vegyüle-
tet kapunk fehér szilárd anyag formájában. $R_f = 0,22$ (szili-
kagél vékonyrétegen 30 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal
futtatva).

NMR spektrum adatai (CDCl_3 , 300 MHz): 8,09 (d, J=8,2

Hz, 1H), 7,91 (dd, $J=8,2$ és $9,4$ Hz, 1H), 7,21 (m, 5H), 6,94 (m, 4H), 4,27 (s, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,62 (s, 2H), 2,26 (m, 2H), 1,78 (m, 2H).

Tömegspektrum (CI, CH_4): $m/z = 401$ ($M+1$, 100 %), 429 ($M+29$, 15 %), 383 (21 %).

A szabad bázist éterben oldjuk, és az oldatot éterben hidrogén-klorid oldattal megsevanyítjuk. A kivált hidroklorid-sót kiszűrjük, friss éterrel mossuk, és 12 órán át szobahőmérsékleten, 10 Pa nyomáson szárítjuk. 188-191°C-on bomlás közben olvadó fehér szilárd anyagot kapunk.

Elemzés a $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 0,4 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:
számított: C: 70,31 %, H: 6,08 %, N: 6,31 %;
talált: C: 70,65 %, H: 6,12 %, N: 5,83 %.

59. példa

1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antreszen-9-yl-etil)-4-(3-piridil-etil)-piperidin-4-ol előállítása

Az 58. példában leírtak szerint járunk el, ezzel a különbséggel, hogy reagensként 3-pikolint használunk. A cím szerinti vegyületet 140-142°C-on bomlás közben olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk 46 %-os hozammal.

MR spektrum adatai (CDCl_3 , 300 MHz): 8,48 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 7,61 (ddd, $J=1,8$, 7,7 és 7,7 Hz, 1H), 7,20 (m, 6H), 6,92 (m, 4H), 4,24 (s, 1H), 3,42 (s, 2H), 2,88 (s, 2H), 2,70 (m, 4H), 2,57 (s, 2H), 1,54 (m, 4H).

Tömegspektrum (CI, CH_4): $m/z = 397$ ($M+1$, 100 %), 425 ($M+29$, 14 %), 379 (16 %), 304 (16 %), 89 (32 %).

A terméket hidrokloridjává alakítjuk.

Elemzés a $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1,5 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:
számított: C: 65,32 %, H: 6,70 %, N: 5,64 %;
talált: C: 65,31 %, H: 6,59 %, N: 5,31 %.

60. példa1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracen-9-yl-metil)-
-4-(2-etil-tio/-3-piridil)-piperidin-4-ol előállítása

2,00 g (5,00 mmól, 1 ekvivalens), az 58. példában ismertetett 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracen-9-yl-metil)-4-(2-fluor-3-piridil)-piperidin-4-ol 50 ml tetrahidrofuranal készített oldatához nitrogén atmoszférában 0,90 g (10,7 mmól, 2,2 ekvivalens) etán-tiol-nátriumsót adunk. Ezt a só-t etán-tiolból és nátrium-hidridből állítjuk elő ismert körülmények között. A reakcióelegyet 18 órán át visszafolytatás közben forraljuk, majd 100 ml vízbe ontjuk. A vizet fázist kétszer 100 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, kétszer 100 ml vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A kapott olajos terméket 200 ml szilikagélen végzett gyorskromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként 1:1 arányú éter/hexán elegyet használunk. 2,00 g (90 %) cím szerinti vegyületet kapunk. $n_D^{20} = 0,29$ (szilikagél vékonyrétegen 1:1 arányú éter/hexán eleggyel futtatva).

NMR spektrum adatai ($CDCl_3$, 250 MHz): 8,35 (dd, J=1,6 és 4,7 Hz, 1H), 7,58 (dd, J=1,7 és 7,7 Hz, 1H), 7,22 (m, 4H), 6,95 (m, 5H), 4,27 (s, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,28 (q, J=7,3 Hz, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,80 (ddd, J=9,3, 14,9 és 10,7 Hz, 2H), 2,62 (d, J=1,5 Hz, 2H), 2,12 (m, 4H), 1,35 (t, J=7,2 Hz, 3H).

Tömegspektrum (Cl_2 , CH_4): $m/z = 443$ (M+1, 100 %), 471 (M+29, 16 %), 425 (25 %).

A szabad bázist éterben oldjuk, és az oldatot étres hidrogén-klorid oldattal megsavanyítjuk. A hidroklorid-só-t kiszűrjük, friss éterrel mossuk, és 18 órán át szobahő-

mérőköletem, 10 Pa nyomáson szárítjuk. 176-179°C-on bomlás közben olvadó fehér szilárd anyagot kapunk.

Elemzés a $C_{28}H_{20}N_2O_3 \cdot 2HCl$, 0,5 H_2O képlet alapján:
 számított: C: 64,11 %, H: 6,34 %, N: 5,34 %;
 talált: C: 64,05 %, H: 6,32 %, N: 5,26 %.

61. példa

1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antracen-3-ül-metil)-4-(2-propoxi-3-piridil)-piperidin-4-ol előállítás

A 60. példában leírtak szerint járunk el, ezzel a különbséggel, hogy reagensként n-propanolt használunk. A cím szerinti vegyületet 172-175°C-on bomlás közben olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk 86 %-os hozammal.

NMR spektrum adatai ($CDCl_3$, 250 MHz): 8,03 (dd, J=1,7 és 5,0 Hz, 1H), 7,53 (dd, J=1,8 és 7,5 Hz, 1H), 7,22 (m, 4H), 6,92 (m, 5H), 4,37 (t, J=6,5 Hz, 2H), 4,29 (s, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,80 (m, 4H), 2,62 (s, 2H), 2,02 (m, 4H), 1,83 (m, J=6,7 és 7,3 Hz, 2H), 1,04 (t, J=7,4 Hz, 3H).

Tömegspektrum (Cl , CH_4): m/z = 441 ($M+1$, 100 %), 469 ($M+29$, 14 %), 423 (31 %), 206 (4 %), 138 (8 %).

A terméket hidrokloridjává alakítjuk.

Elemzés a $C_{29}H_{32}N_2O_3 \cdot 2HCl$, 0,5 H_2O képlet alapján:
 számított: C: 66,66 %, H: 6,75 %, N: 5,36 %;
 talált: C: 67,76 %, H: 6,59 %, N: 5,16 %.

62. példa

1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antracen-3-ül-metil)-4-(2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-3-piridil)-piperidin-4-ol előállítás

A 60. példában leírtak szerint járunk el, ezzel a különbséggel, hogy reagensként 2,2,2-trifluor-etanolt használunk. A cím szerinti vegyületet 165-170°C-on bomlás közben

olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk 94 %-os hozammal.

NMR spektrum adatai (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,03 (dd, $J=1,2$ és 4,9 Hz, 1H), 7,65 (dd, $J=1,8$ és 7,5 Hz, 1H), 7,23 (m, 4H), 6,95 (m, 5H), 4,48 (q, $J_{\text{H,F}}=8,5$ Hz, 2H), 4,27 (s, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,80 (ddd, $J=2,3$, 11,6 és 11,7 Hz, 2H), 2,61 (d, $J=1,4$ Hz, 2H), 2,12 (ddd, $J=4,5$, 12,0 és 11,9 Hz, 2H), 1,92 (s, 2H).

Tömegspektrum (CI , CH_4): m/z = 481 ($M+1$, 100 %), 509 ($M+25$, 1 %), 463 (27 %).

A terméket hidrokloridjává alakítjuk.

Elemzés a $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1,5 \text{ HCl}$ képlet alapján:

számított: C: 62,84 %, H: 5,37 %, N: 5,23 %;

talált: C: 62,98 %, H: 5,40 %, N: 5,20 %.

63. példa

4-(2-benzil-oxi/-3-piridil)-1-(9,10-dihidro-9,10-metaxo-antiacet-9-il-etil)-piperidin-4-ol előállítás

A 60. példában leírtak szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy reagensként benzil-alkoholt használunk. A cím szerinti vegyületet 170-180°C-on bomlás közben olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk 94 %-os hozammal.

NMR spektrum adatai (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,07 (dd, $J=1,8$ és 5,0 Hz, 1H), 7,57 (dd, $J=1,8$ és 7,5 Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,34 (m, 3H), 7,25 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 6,93 (m, 6H), 5,48 (s, 2H), 4,26 (s, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,45 (s, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,75 (ddd, $J=2,5$, 11,6 és 11,4 Hz, 2H), 2,60 (d, $J=1,4$ Hz, 2H), 2,09 (s, 2H), 1,96 (s, 2H).

Tömegspektrum (CI , CH_4): m/z = 489 ($M+1$, 100 %), 517 ($M+29$, 13 %), 471 (27 %).

A terméket hidrokloridjává alakítjuk.

Elemzés a $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ képlet alapján:

számított: C: 68,39 %, H: 6,26 %, N: 4,83 %;

talált: C: 68,30 %, H: 6,00 %, N: 4,97 %.

64. példa

1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antracen-9-yl-etil)- -4-(2-metoxi-3-piridil)-piperidin-4-ol előállítás

A 60. példában leírtak szerint járunk el, azsal a különbséggel, hogy reagensként metanolt használunk. A cím szerinti vegyületet 225-228°C-on bomlás közben olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk 94 %-os hozammal.

NMR spektrum adatai (CDCl₃, 300 MHz): 8,05 (dd, J=4,9 és 1,7 Hz, 1H), 7,49 (dd, J=7,5 és 5,7 Hz, 1H), 7,22 (m, 4H), 6,92 (m, 5H), 4,27 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,72 (s, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,83 (s, 4H), 2,61 (d, J=1,4 Hz, 2H), 2,00 (s, 4H).

Tömegspektrum (CI, CH₄): m/z = 413 (M+1, 100 %), 441 (M+29, 13 %), 395 (24 %).

A terméket hidrokloridjává alakítjuk.

Elemzés a C₂₇H₂₈N₂O₂·HCl. 0,2 H₂O képlet alapján:
számított: C: 71,65 %, H: 6,55 %, N: 6,19 %;
talált: C: 71,43 %, H: 6,46 %, N: 5,84 %.

65. példa

1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antracen-9-yl-etil)- -4-(2-/1-metil-etoxi/-3-piridil)-piperidin-4-ol előállítás

A 60. példában leírtak szerint járunk el, azsal a különbséggel, hogy reagensként 2-propanolt használunk. A cím szerinti vegyületet 156-160°C-on bomlás közben olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk mennyiségi hozammal.

NMR spektrum adatai (CDCl₃, 300 MHz): 8,02 (dd, J=1,8 és 5,0 Hz, 1H), 7,48 (dd, J=1,8 és 7,5 Hz, 1H), 7,22 (m, 4H), 6,95 (m, 4H), 6,84 (dd, J=4,9 és 7,5 Hz, 1H), 5,48

(m, 1H), 4,27 (széles s, 1H), 4,09 (széles s, 1H), 2,82 (m, 4H), 2,61 (d, J=1,4 Hz, 2H), 1,99 (m, 4H), 1,39 (d, J=6,2 Hz, 6H).

Tömegspektrum (Cl, CH₄): m/z = 441 (M+1, 100 %), 469 (M+29, 8 %), 423 (27 %), 399 (22 %), 304 (2 %), 249 (3 %), 235 (5 %), 192 (9 %), 164 (69 %).

A terméket hidrokloridjává alakítjuk.

Elemzés a C₂₉H₃₂N₂O₂·2,3 HCl·H₂O képlet alapján:
számított: C: 64,20 %, H: 6,74 %, N: 5,16 %;
talált: C: 64,55 %, H: 6,27 %, N: 4,71 %.

66. példa

1-(3,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-
-(2-N-pirrolidinil/-3-piridil)-piperidin-4-ol előállítás

0,417 ml (5,00 mmól, 5 ekvivalens) pirrolidin 10 ml tetrahidrofuránnal készített, 0°C-os oldatához nitrogén atmoszférában 1,92 ml 2,5 móles hexános n-butil-litium oldatot (4,80 mmól /4,8 ekvivalens/ n-butil-litium), majd 0,400 g (1,00 mmól), az 58. példában ismertetett 1-(3,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-fluor-3-piridil)-piperidin-4-ol 10 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát adjuk. A hűtőfürdőt eltávolítjuk, és az oldatot 1,5 óra alatt szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. Az elegyet 18 órán át keverjük. Mivelhogy eddig reakció nem megy végbe, az elegyhez a reakció gyorsításán céljából 0,528 g (2,00 mmól, 2,0 ekvivalens) 18-korona-6-ot adunk, és az elegyet 5 órán át 60°C-on tartjuk. A reakcióelegyhez 30 ml vizet adunk, és háromszor 20 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfát fölött szűrjük, szárítjuk, és a szűrletet bepároljuk. Az olajos terméket 35 ml szilikagélen végzett gyorskromatográfiával tisztítjuk, eluálószer-

ként 1:1 arányu etil-acetát/hexán elegyet használunk. 6,450 g (mennyiségi hozam) cím szerinti vegyületet kapunk. $R_f = 0,23$ (szilikagél vaskonzrétegen 1:1 arányu etil-acetát/hexán eleggyel futtatva).

NMR spektrum adatai ($CDCl_3$, 300 MHz): 8,35 (dd, $J = 1,7$ és 4,6 Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 1,8$ és 7,9 Hz, 1H), 7,22 (m, 4H), 7,12 (dd, $J = 7,9$ és 4,6 Hz, 1H), 6,93 (m, 4H), 4,27 (széles s, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,21 (m, 4H), 2,85 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,63 (d, $J = 1,3$ Hz, 2H), 2,01 (m, 6H), 1,70 (m, 2H).

Tömegspektrum (Cl , CH_4): $m/z = 452$ ($M+1$, 100 %), 480 ($M+29$, 12 %), 434 (16 %).

A szabad bázist éterben oldjuk, és az oldatot éteres hidrogén-klorid oldattal megsavanyítjuk. A kivált hidroklorid-sót kicsírjuk, friss éterrel mosunk, és 18 órán át 60°C-on, 16 Pa nyomáson szárítjuk. 249-253°C-on olvadó fehér szilárd anyagot kapunk.

Elemzés a $C_{30}H_{33}N_3O \cdot 2HCl \cdot H_2O$ képlet alapján:
számított: C: 66,60 %, H: 6,86 %, N: 7,77 %
talált: C: 66,78 %, H: 6,66 %, N: 7,64 %.

67. példa

1-(9,10-Dihidro-9,10-oxano-antracén-9-yl-etil)-4-(2-N-metil-etil-amino/-3-piridil)-piperidin-4-ol előállítása

A 66. példában leírtak szerint járunk el, azaz a különbséggel, hogy reagensként N-etil-etil-amint használunk. A cím szerinti vegyületet 179-182°C-on bomlás közben olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk 59 %-os hozammal.

NMR spektrum adatai ($CDCl_3$, 250 MHz): 8,36 (dd, $J = 1,8$ Hz, 4,6 Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 1,7$ és 7,9 Hz, 1H), 7,23 (m, 4H), 7,13 (dd, $J = 5,1$ és 8,5 Hz, 1H), 6,93 (m, 4H), 4,27

(s, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,05 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 2,80 (m, 4H), 2,68 (s, 3H), 2,63 (d, $J=1,3$ Hz, 2H), 2,03 (ddd, $J=4,8, 11,9$ és $12,0$ Hz, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,58 (széles s, 1H), 1,07 (t, $J=7,3$ Hz, 3H).

Tömegspektrum (CI, CH_4): $m/z = 440$ ($M+1$, 100 %), 468 ($M+29$, 15 %), 422 (21 %), 420 (13 %), 248 (8 %), 137 (9 %).

A terméket hidrokloridjává alakítjuk.

Elemzés a $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O} \cdot 2,5 \text{ HCl} \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:
számított: C: 64,53 %, H: 6,82 %, N: 7,78 %;
talált: C: 64,71 %, H: 6,95 %, N: 7,44 %.

66. példa

1-(9,10-Dihidro-9,10-meteno-antracén-9-yl-metil)-4-(2-/N-metil-amino/-3-piridil)-piperidin-4-ol előállítás

A 66. példában leírtak szerint járunk el, ezzel a különbséggel, hogy reagensként metil-amint használunk. A cím szerinti vegyületet $220-221^\circ\text{C}$ -en bomlás közben olvadó fehér millárd anyag formájában kapjuk 89 %-os hozammal.

NMR spektrum adatai (CDCl_3 , 300 MHz): 8,05 (dd, $J=1,4$ és $4,9$ Hz, 1H), 7,22 (m, 5H), 6,93 (m, 4H), 6,47 (dd, $J=5,0$ és $7,3$ Hz, 1H), 6,42 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,97 (d, $J=4,2$ Hz, 3H), 2,90 (m, 2H), 2,73 (ddd, $J=3,3, 11,1$ és $11,1$ Hz, 2H), 2,60 (d, $J=1,0$ Hz, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,65 (m, 2H).

Tömegspektrum (CI, CH_4): $m/z = 412$ ($M+1$, 100 %), 440 ($M+29$, 15 %), 394 (25 %).

A terméket hidrokloridjává alakítjuk.

Elemzés a $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ képlet alapján:
számított: C: 64,54 %, H: 6,62 %, N: 8,36 %;
talált: C: 64,62 %, H: 6,64 %, N: 8,12 %.

69. példa

1-(2-klór-9,10-dihidro-9,10-metano-antracen-9-il-metil)-4-(5-/hidroxil-metil/-3-piridil)-piperidin-4-ol előállítás

1,70 g (3,04 mmól) 4-(5-/terc-butil-dimetil-aszilil/-oxi-metil-3-piridil)-1-(2-klór-9,10-dihidro-9,10-metano-antracen-9-il-metil)-piperidin-4-ol 15 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához 0°C-on, nitrogén atmoszférában 3,20 ml 2,0 g tetrahidrofurános tetrabutil-ammonium-fluorid oldatot (3,20 mmól /1,05 ekvivalens/ fluorid) adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, és 3 órán át ezen a hőmérsékleten keverjük. Az elegyhez 15 ml vizet adunk, és a vizes fázist háromszor 15 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, vímentesen nátrium-szulfát fölért szűrjük, szárjuk, és a szárletet bepároljuk. 1,20 g (89 %) cím szerinti vegyületet kapunk olajos anyag formájában. $n_D^{20} = 1,41$ (szilikagél vékonyrétegen 5 % metanolt tartalmazó dietil-éterrel futtatva). A termék további tisztítására nincs szükség.

NMR spektrum adatai ($CDCl_3$, 250 MHz): 8,62 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,21 (m, 4H), 6,94 (m, 3H), 4,69 (s, 2H), 4,27 (s, 1H), 3,44 (s, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,62 (d, J=1,3 Hz, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,76 (m, 2H).

Fémagspektrum (Cl , CH_4): m/z = 447 (M+1, 100 %), 449 (32 %), 475 (M+29, 13 %), 429 (71 %), 431 (25 %).

A szabad bázist éterben oldjuk, és az oldatot éteres hidrogén-klorid oldattal megsavanyítjuk. A kivált hidrogén-klorid-sót kiszűrjük, friss éterrel mosunk, és 18 órán át szobahőmérsékleten, 10 Pa nyomáson szárítjuk. 235-240°C-on bomlás közben olvadó fehér szilárd anyagot kapunk.

Elemzés a $C_{27}H_{27}N_2O_2Cl \cdot 2HCl \cdot 0,7 H_2O$ képlet alapján:
számított: C: 60,55 %, H: 6,23 %, N: 5,23 %;
talált: C: 60,26 %, H: 5,71 %, N: 5,13 %.

A kiindulási anyagként felhasznált szilil-étert a következőképpen állítjuk elő:

(a) 3-brom-5-(hidroximetil)-piridin előállítása:

15,00 g (74,3 mmól) 5-brom-nikotinsav 100 ml toluollal készített szuszpenziójához 6,00 ml (81,7 mmól, 1,1 ekvivalens) tionil-kloridot adunk. A szuszpenziót visszafolytás közben forraljuk, miközben a gázfejlődést ásványolajon buborékolttató beiktatásával kísérjük figyelemmel. 60 perc elteltével az elegy homogénvá válik, és a gázfejlődés szempontjából állandó állapotot ér el. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük. A tionil-klorid fölöslegét és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. Szilárd maradékként a savklorid hidroklorid-sójat kapjuk.

Egy külön lombikban 200 ml abszolút etanolhoz 9,10 g (241 mmól) nátrium-bórhidridet adunk, és az elegyet nitrogén atmoszférában $-10^{\circ}C$ -ra hűtjük. A savkloridot részletekben, 20 perc alatt hozzáadjuk az elegyhez, ügyelve arra, hogy a reakcióelegy hőmérséklete mindig $0^{\circ}C$ alatt maradjon. A savklorid beadagolása után a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, és 1 órán át keverjük. Az elegyhez 200 ml vizet adunk, és a vizes fázist kétszer 200 ml dietil-éterrel extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, 100 ml vízzel mossuk, vízmentes kálium-karbonát fölött szárítjuk, majd szűrjük. A szárítóhoz éteres hidrogén-klorid oldatot adunk. A kivált csapadékot - ami a cím szerinti vegyület hidroklorid-sója - 7 órán át szobahőmérsékleten, 16 Pa

nyomáson szárítjuk. 10,04 g (60 %) cím szerinti vegyületet kapunk hidrokloridja formájában. Az anyag további tisztításra nincs szükség.

Tömegspektrum (Cl , CH_4): m/z = 188 ($M+1$, 100 %), 190 (99 %), 216 ($M+29$, 8 %), 218 (8 %), 170 (25 %), 172 (24 %).

(b) 3-bróm-5-(/terc-butil-dimetil-aszilil/-oxi-acetil)-piridin előállítás:

1,00 g (4,48 mmól), a fentiek szerint előállított 3-bróm-5-(hidroxil-acetil)-piridin-hidroklorid 20 ml metilén-kloriddal készített oldatához nitrogén atmoszférában 2,50 ml (17,9 mmól, 4 ekvivalens) trietil-amin és 0,75 g (5,0 mmól, 1,1 ekvivalens) terc-butil-dimetil-aszilil-kloridot adunk. A kapott oldatot 18 óra át visszafolytatás közben forraljuk, majd anebanőmérsékletre hűtjük, és 200 ml dietil-éterrel hígítjuk. A szerves fázist 100 ml 2,5 % vizes nátrium-hidroxid oldattal, háromszor 100 ml víssel, végül 100 ml telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. Az éteres oldatot visszates magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. 1,10 g (81 %) cím szerinti vegyületet kapunk színtelen olaj formájában. A terméket nem szükséges tovább tisztítani. n_D^{20} = 0,19 (szilikagél vékonyrétegen etil-acetáttal futtatva).

Tömegspektrum (Cl , CH_4): m/z = 302 ($M+1$, 100 %), 304 (96 %), 330 ($M+29$, 4 %), 332 (4 %).

(c) 4-(5-(/terc-butil-dimetil-aszilil/-oxi-acetil)-3-piridil)-1-(2-klor-9,10-dihidro-9,10-metano-antracen-9-il-acetil)-piperidin-4-ol előállítás:

Az 1. példában leírtak szerint járunk el, ezzel a különbséggel, hogy a fentiek szerint előállított 3-bróm-5-

-(/terc-butil-dimetil-szilil/-oxi-metil)-piridinből és az
1. példa (m) pontjában ismertetett 1-(2-klór-9,10-dihidro-
-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-piperidinből indulunk
ki. A cím szerinti vegyületet olaj formájában kapjuk 51 %-os
hozammal. $n_D^{20} = 0,20$ (szilikagél vékonyrétegen 25 % etil-acet-
tátot tartalmazó hexánnal futtatva).

Tömegspektrum (CI, CH_4): $m/z = 561$ (M+1, 100 %),
563 (40 %), 599 (M+29, 20 %), 545 (26 %), 429 (26 %).

70. példa

1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-
-4-(5-/hidroxil-metil/-3-piridil)-piperidin-4-ol előállítás

A 69. példában leírtak szerint járunk el, azaz a
különbséggel, hogy 4-(5-(/terc-butil-dimetil-szilil/-oxi-me-
til)-3-piridil)-1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-
-metil)-piperidin-4-olból indulunk ki. A cím szerinti vegyü-
letet 210-215°C-on olvadó fehér szilárd anyag formájában kap-
juk 85 %-os hozammal.

NMR spektrum adatai ($CDCl_3$, 250 MHz): 8,65 (d, J=
-2,0 Hz, 1H), 8,42 (d, J=1,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, J=2,5 és 1,3
Hz, 1H), 7,22 (m, 4H), 6,93 (m, 4H), 4,89 (széles t, 1H),
4,63 (d, J=2,8 Hz, 2H), 4,46 (széles s, 1H), 4,29 (s, 1H),
3,49 (s, 2H), 2,87 (m, 4H), 2,63 (s, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,73
(m, 2H).

Tömegspektrum (CI, CH_4): $m/z = 413$ (M+1, 100 %),
441 (M+29, 17 %), 395 (61 %).

A terméket hidrokloridjává alakítjuk.

Elemzés $C_{27}H_{28}Cl_2 \cdot 0,9 H_2O$ képlet alapján:
számított: C: 64,64 %, H: 6,39 %, Cl: 5,58 %;
talált: C: 64,50 %, H: 6,34 %, Cl: 5,48 %.

A kiindulási anyagként felhasználált 4-(5-(/terc-butil-dimetil-aszilil/-oxi-metil)-3-piridil)-1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-piperidin-4-olt a következőképpen állítjuk elő:

Az 1. példában leírtak szerint járunk el, ezzel a különbséggel, hogy az 5. példa (d) pontjában ismertetett 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-piperidinből és a 69. példa (b) pontjában ismertetett 3-bróm-5-(/terc-butil-dimetil-aszilil/-oxi-metil)-piridinből indulunk ki. A kívánt terméket olaj formájában kapjuk 62 %-os hozammal. $R_f = 0,25$ (szilikagél vékonyrétegen 30 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal futtatva).

Tömegspektrum (Cl_2 , CH_4): $m/z = 527$ ($M+1$, 100 %), 555 ($M+29$, 14 %), 509 (20 %), 395 (20 %).

71. példa

1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-(/hidroxil-metil/-5-tiazil)-piperidin-4-ol előállítás

A 69. példában leírtak szerint járunk el, ezzel a különbséggel, hogy 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(5-2-/terc-butil-dimetil-aszilil-oxi-metil/-tiazil)-piperidin-4-olból indulunk ki. A cím szerinti vegyületet 145-150°C-on olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk 48 %-os hozammal. $R_f = 0,18$ (szilikagél vékonyrétegen etil-acetáttal futtatva).

NMR spektrum adatai ($CDCl_3$, 300 MHz): 7,56 (s, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 6,94 (m, 4H), 4,89 (s, 2H), 4,28 (széles s, 1H), 3,46 (s, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,93 (m, 2H).

Tömegspektrum (Cl_2 , CH_4): $m/z = 419$ ($M+1$, 100 %), 447 ($M+29$, 16 %), 401 (42 %), 304 (50 %).

Elemzés a $C_{25}H_{26}N_2O_8 \cdot C_6H_8O_7$ képlet alapján:
számított: C: 60,97 %, H: 5,61 %, N: 4,59 %;
talált: C: 60,86 %, H: 5,80 %, N: 4,35 %.

A kiindulási anyagként felhasznált szilil-étert a következőképpen állítjuk elő:

(a) 2-Formil-tiazol előállítása:

17,9 ml 1,7 mólos pentános terc-butil-lítium oldat (30,5 mmól /2 ekvivalens/ terc-butil-lítium) és 150 ml tetrahidrofuran elegyéhez -95°C -on, nitrogén atmoszférában 2,50 g (15,3 mmól) 2-bróm-tiazolt adunk. A kapott szuszpenziót 45 percig -80°C -nál alacsonyabb hőmérsékleten keverjük. Ezután a lítium-tiazol-vegyületet tartalmazó oldatot kanülön keresztül 1,42 ml dimetil-formamid és 100 ml tetrahidrofuran -90°C -on elegyéhez adjuk. A reakcióelegyet 2 óra alatt azobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, majd 100 ml vízzel elbontjuk. A vizes fázist háromszor 75 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. Nyers olajos anyagot kapunk 87 %-os hozammal. $n_D^{20} = 1,50$ (szilika-gél vékonyrétegen 40 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal futtatva). Ezt a nyers vegyületet közvetlenül felhasználjuk a következő műveletben.

(b) 2-(hidroximetil)-tiazol előállítása:

1,50 g (13,27 mmól), a fentiek szerint előállított 2-formil-tiazol 25 ml metanollal készített oldatához 0°C -on, nitrogén atmoszférában 0,300 g (7,94 mmól) nátrium-bórhidridet adunk. A redukálószer beadagolása után az elegyet 1 óra alatt azobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, és 3 órán át azobahőmérsékleten keverjük. A reagens fülbalegét 10 ml acetonnal elbontjuk, és az elegyet 18 órán át keverjük. A reakcióelegyet

25 ml 3 N vizes sósavoldattal megseavanyítjuk, 0°C-ra hűtjük, és 40 ml 2,5 N vizes nátrium-hidroxid oldattal újra meglugasztjuk. A vizes fázist háromszor 25 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, vízmengés magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. Viszonylag tiszta olajos terméket kapunk 62 %-os hozammal. $n_D^{20} = 1,15$ (szilikagél vékonyrétegen 40 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal futtatva). A terméket nem szükséges tovább tisztítani.

Tömegspektrum (Cl_2, CH_4): $m/z = 116$ ($M+1$, 82 %), 144 ($M+29$, 17 %), 98 (100 %).

(c) 2-(terc-butil-dimetil-szilil)-oxi-metil-tiazol előállítása:

A 69. példa (b) pontjában leírtak szerint járunk el, ezzel a különbséggel, hogy a fentiek szerint előállított 2-(hidroximetil)-tiazolból indulunk ki. A cím szerinti vegyületet 92 %-os hozammal kapjuk. $n_D^{20} = 1,21$ (szilikagél vékonyrétegen 10 % étert tartalmazó hexánnal futtatva).

Tömegspektrum (Cl_2, CH_4): $m/z = 230$ ($M+1$, 26 %), 258 ($M+29$, 11 %), 214 (24 %), 172 (100 %).

(d) 4-(2-(/terc-butil-dimetil-szilil/-oxi-metil)-5-tiazil)-1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-piperidin-4-ol előállítása:

Az 1. példában leírtak szerint járunk el, ezzel a különbséggel, hogy az 5. példa (d) pontjában ismertetett 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-piperidinnal és a 71. példa (c) pontjában ismertetett 2-(terc-butil-dimetil-szilil)-oxi-metil-tiazolból indulunk ki. A cím szerinti vegyületet sárga olaj formájában kapjuk 58 %-os hozammal. $n_D^{20} = 1,19$ (25 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal szil-

likagél vékonyrétegen futtatva).

Tömegspektrum (Cl , CH_4): $m/z = 533$ ($M+1$, 100 %), 561 ($M+29$, 16 %), 515 (21 %), 475 (12 %).

72. példa

1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-yl-metil)-4-(5-hidroxi-metil/-3-piridil)-piperidin-4-ol előállítása

0,50 g (1,12 mmól), a 70. példa szerint előállított 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-yl-metil)-4-(5-hidroxi-metil/-3-piridil)-piperidin-4-ol 5 ml metilén-kloriddal készített oldatához 0,070 ml (1,18 mmól, 1,05 ekvivalens) metil-izocianátot és 0,10 ml (0,82 mmól, 0,75 ekvivalens) N -metil-piperidint adunk. A kapott oldatot 9 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük, és 100 ml etil-acetáttal hígítjuk. A szerves fázist kétszer 100 ml vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A terméket 60 ml szilikagélén végzett gyorskromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 75 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk. 0,380 g (67 %) cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. $R_f = 0,22$ (szilikagél vékonyrétegen 75 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal futtatva).

NMR spektrum adatai (CDCl_3 , 250 MHz): 8,70 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,20 (m, 4H), 6,95 (m, 3H), 5,12 (s, 2H), 4,73 (széles m, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,44 (s, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,81 (d, $J=4,8$ Hz, 3H), 2,73 (m, 2H), 2,69 (s, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,77 (m, 2H).

Tömegspektrum (Cl , CH_4): $m/z = 504$ ($M+1$, 100 %), 506 (38 %), 532 ($M+29$, 11 %), 486 (25 %), 447 (45 %), 429 (32 %).

A szabad bázist metilén-kloridot tartalmazó éterben oldjuk, és az oldatot éteres hidrogén-kloriddal megsavanyítjuk. A kivált hidroklorid-sót éterrel teljesen leválasztjuk, kicsűrjük, és szobahőmérsékleten, 10 Pa nyomáson 18 órán át szárítjuk. 200-204°C-on bomlás közben olvadó fehér szilárd anyagot kapunk.

Elemzés a $C_{29}H_{30}ClN_3O_3 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ képlet alapján:
 számított: C: 58,54 %, H: 5,76 %, N: 7,00 %;
 talált: C: 58,56 %, H: 5,67 %, N: 7,10 %.

73. példa

1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-11-etil)-4-(5-/1-hidroxi-etil/-3-piridil)-piperidin-4-ol előállítás

0,350 g (0,852 mmol) 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-11-etil)-4-(5-formil-3-piridil)-piperidin-4-ol 20 ml tetrahidrofurával készített szuszpenziójába 0°C-on, nitrogén atmoszférában 1,72 ml 1,0 mólos dietil-éteres metil-litium oldatot (2 ekvivalens metil-litium) csepegtetünk. A reagens beadagolásának hatására a szilárd anyag feloldódik, és az oldat aranybarnára színeződik. A reakcióelegyet 10°C-ra hagyjuk melegedni, és 2,5 órán át ezen a hőmérsékleten keverjük. Ezután az elegyhez 25 ml vizet adunk, és a vizes fázist háromszor 20 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. Az olajos maradékot 30 ml szilikagéllel végzett gyorakromatográfiával tisztítjuk, elúváloszerként 10 % metanolt tartalmazó dietil-étert használunk. 0,280 g (77 %) cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. $R_f = 0,17$ (szilikagél vékonyrétegen 10 % metanolt tartalmazó dietil-éterrel futtatva).

IR spektrum adatai ($CDCl_3$, 300 MHz): 8,65 (d, J=2,2

H_2 , 1H, 8,48 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,83 (t, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 6,95 (m, 4H), 4,95 (q, $J=6,5$ Hz, 1H), 4,28 (széles s, 1H), 3,49 (széles s, 2H), 6,95 (m, 4H), 2,94 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,63 (széles s, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,59 (m, 3H).

Tömegspektrum (Cl , CH_4): $m/s = 427$ ($m+1$, 100 %), 455 ($m+29$, 17 %), 409 (62 %), 235 (11 %), 221 (22 %), 206 (17 %), 169 (20 %).

A szabad bázist kevés metanol tartalmú metilén-kloridban oldjuk, és az oldatot éteres hidrogén-klorid oldattal megsevanyítjuk. A hidroklorid-sót éterrel kicsapjuk, ki-szűrjük, friss éterrel mossuk, és 18 órán át 60°C -on, 10 mm nyomáson szűrjük. $177-183^\circ\text{C}$ -on olvadó fehér szilárd anyagot kapunk. A dihidroklorid-só képlete alapján végzett elemi analízis nem egyezett meg a várt értékkel, ugyanakkor azonban a só IR spektrumának és tömegspektrumának adatai teljes mértékben megfeleltek a várt szerkezetnek.

A kiindulási anyagként felhasznált 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(5-formil-3-piridil)-piperidin-4-olt a következőképpen állítjuk elő:

0,597 ml (6,84 mmól, 2 ekvivalens) oxalil-klorid 15 ml metilén-kloriddal készített, -78°C -os oldatához nitrogén atmoszférában 0,971 ml (13,68 mmól, 4 ekvivalens) frissen desztillált dimetil-szulfoxidot adunk. 10 perc elteltével az oldathoz 1,41 g (3,42 mmól), a 70. példában ismertetett 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(5-hidroximetil)-3-piridil)-piperidin-4-ol 15 ml dimetil-szulfoxiddal készített oldatát adjuk. A reakcióelegyet 1 órán át -78°C -on keverjük, majd 3,81 ml (27,4 mmól, 8 ekvivalens) trietil-amin-t adunk hozzá. A hűtőfürdőt eltávolítjuk, és a reakcióele-

gyet 2 óra alatt szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. Az elegyhez 35 ml vizet adunk, és a terméket háromszor 20 ml n-tilén-kloriddal kivonjuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A kapott fehér szilárd anyagot 65 ml szilikagélen végzett gyorskromatografálással tisztítjuk; eluálószerként kezdetben 10 % hexánt tartalmazó etil-acetátot használunk, majd a hexántartalmat csökkentjük, és az eluálást tiszta etil-acetáttal fejezzük be. 1,04 g (74 %) cin szerinti vegyületet kapunk. $n_D^{20} = 0,25$ (szilikagél vékonyrétegen 10 % hexánt tartalmazó etil-acetáttal futtatva).

Tömegspektrum ($C_{17}H_{21}N$): $m/z = 411$ ($M+1$, 100 %), 439 ($M+29$, 14 %), 393 (18 %), 260 (7 %), 219 (10 %), 206 (25 %), 169 (12 %).

74. példa

1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antracen-9-yl-metil)-4-(5-(4-metoxi-karbonil)-3-piridil)-piperidin-4-ol előállítás

0,970 g (1,90 mmól) 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracen-9-yl-metil)-4-(5-(4-metil-2,6,7-trioxo-biciklo[2,2,2]okt-1-yl/-3-piridil)-piperidin-4-ol 5 ml metanollal készített heterogén oldatához nitrogén atmoszférában 0,21 ml (2 ekvivalens) kénsvat adunk. A sav hozzáadásakor a szilárd anyag feloldódik. A reakcióelegyet 24 órán át keverjük, majd 25 ml 2,5 N vizes nátrium-hidroxid oldattal meglúgosítjuk. A vizes fázist háromszor 20 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. Az olajos maradékot 65 ml szilikagélen végzett gyorskromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 20 % hexánt tartalmazó etil-acetátot

használnak. 0,560 g (67 %) cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. $n_D^{20} = 1,21$ (szilikagél vékonyrétegen 20 °C-naként tartalmazó etil-acetáttal futtatva).

NMR spektrum adatai ($CDCl_3$, 300 MHz): 9,10 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,93 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,38 (t, J=2,1 Hz, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 6,95 (m, 4H), 4,29 (széles s, 1H), 3,95 (m, 3H), 3,49 (s, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,63 (s, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,76 (m, 2H).

Tömegspektrum (Cl , CH_4): m/s = 441 (M+1, 100 %), 469 (M+29, 15 %), 423 (11 %), 145 (9 %), 133 (11 %), 95 (20 %).

A szabad bázist metilén-kloridot tartalmazó éterben oldjuk, és az oldatot éterben hidrogén-klorid oldattal megsevanyítjuk. A hidroklorid-sót éterrel kicsapjuk, szűrjük, friss éterrel mosunk, és 18 órán át 60°C-on, 10 Pa nyomáson szárítjuk. 243-247°C-on bomlás közben olvadó fehér szilárd anyagot kapunk.

Elemzés a $C_{28}H_{28}Cl_3 \cdot 2H_2O$ képlet alapján:
számított: C: 63,28 %, H: 6,07 %, Cl: 5,27 %;
talált: C: 63,24 %, H: 5,90 %, Cl: 5,03 %.

A kiindulási anyagként felhasznált ortoésztert a következőképpen állítjuk elő:

(a) 3-Metil-3-(oxetán-metil)-5-bróm-nikotinát előállítás:

5,02 g (24,9 mmól) 5-bróm-niketinsav 50 ml toluollal készített szuszpenziójához 2,0 ml (27,4 mmól, 1,1 ekvivalens) tionil-kloridot adunk. A szuszpenziót visszafolytatás közben forraljuk, és a gázfejlődést ásványolajos buborékolató beiktatásával kísérjük figyelemmel. 45 perc elteltével a reakcióelegy homogénvá válik, és a gázfejlődés szempontjából állandó állapotot ér el. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük.

A tionil-klorid felőlegét és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk, és 50 ml metilén-kloriddal helyettesítjük. Az oxetánhoz 2,73 ml (27,4 mmól, 1,1 ekvivalens) metanolt, majd 8,70 ml (62,3 mmól, 2,5 ekvivalens) trietil-amin adunk. A reakcióelegyet nitrogén atmoszférában szobahőmérsékleten keverjük. Jelentős mennyiségű csapadék válik ki. 24 óra elteltével a reagens felőlegét 40 ml vízzel elbontjuk, és a vízes fázist kétszer 50 ml metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. Az olajos maradékot 250 ml szilikagélen végzett gyorskroma tografálással tisztítjuk, elunlósszerként 20 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk. 5,10 g (72 %) cím szerinti vegyületet kapunk megymértékben kristályos fehér szilárd anyag formájában. $n_D^{20} = 1,45$ (szilikagél vékonyrétegen 20 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal futtatva).

Tömegspektrum (Cl , CH_4): $m/z = 266$ ($K+1$, 100 %), 288 (99 %), 314 ($K+29$, 15 %), 316 (15 %).

(b) 3-bróm-5-(4-metil-2,6,7-trioxo-biciklo[2,2,2]-oktil)-piridin előállítás:

2,50 g (8,73 mmól), a fentiek szerint előállított 3-metil-3-(oxetán-metil)-5-bróm-nikotinát 30 ml metilén-kloriddal készített oldatához $0^\circ C$ -on, nitrogén atmoszférában 1,34 ml (10,9 mmól, 1,25 ekvivalens) bór-trifluorid-éterátot adunk, és a kapott oldatot 25 órán át $0^\circ C$ -on keverjük. A reakcióelegyet felőlegben vett trietil-ammal elbontjuk, és az aminsók leválasztása céljából dietil-éterrel hígítjuk. Az elegyet 1 % trietil-amin tartalmazó éterrel előkezelt 20 g szilikagélen átszűrjük az alapszennyezések eltávolítása céljából. A terméket 150 ml szilikagélen végzett gyorskroma-

tozrafálással tisztítjuk, eluálószerként 15 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk. 2,02 g (81 %) cím szerinti vegyületet kapunk színtelen olaj formájában. $R_f = 0,29$ (20 % etil-acetátot és 1 % trietil-amin tartalmazó hexánnal szilikagél vékonyrétegen futtatva).

Tömegspektrum (Cl_2 , CH_4): $m/z = 286$ ($M+1$, 100 %), 288 (99 %), 222 (19 %), 314 ($M+29$, 19 %), 316 (19 %).

(c) 1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(5-/4-metil-2,6,7-trioxo-bisiklo[2,2,2]-1-oktil/-3-piridil)-piperidin-4-ol előállítása:

Az 1. példában leírtak szerint járunk el, azaz a különbséggel, hogy az 5.példa (d) pontjában ismertetett 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-piperidinonból indulunk ki, és reagensként a fentiek szerint előállított 3-brom-5-(4-metil-2,6,7-trioxo-bisiklo[2,2,2]-oktil)-piridint használunk. A cím szerinti vegyületet fehér szilárd anyag formájában kapjuk 75 %-os hozammal. $R_f = 0,25$ (szilikagél vékonyrétegen 20 % hexánt tartalmazó etil-acetáttal futtatva).

Tömegspektrum (Cl_2 , CH_4): $m/z = 511$ ($M+1$, 100 %), 539 ($M+29$, 16 %), 493 (16 %).

75. példa

1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(5-/N-propil-karboxamido/-3-piridil)-piperidin-4-ol előállítás

0,560 g (1,27 mmól), a 74. példában ismertetett 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(5-/metoxi-karbonil/-3-piridil)-piperidin-4-ol 5 ml propil-ammal készített oldatát 68 órán át nitrogén atmoszférában visszafolytatás

küszben forraljuk. Az oldószerrel csökkentett nyomáson lepároljuk. A kapott olajos nyers terméket 35 ml szilikagélen végzett gyorskromatografiálással tisztítjuk, elválószerként etil-acetátot használunk. 0,450 g (76 %) cisz enantiomer vegyületet kapunk. $n_D^{20} = 1,19$ (szilikagél vékonyrétegen etil-acetáttal futtatva).

NMR spektrum adatai ($CDCl_3$, 250 MHz): δ , 8,84 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,81 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 6,94 (m, 4H), 4,29 (széles s, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,62 (d, J=1,4 Hz, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 0,99 (t, J=7,5 Hz, 3H).

Tömegspektrum (Cl , CH_4): m/z = 468 (M+1, 100 %), 496 (M+29, 16 %), 450 (14 %).

A szabad bázist metanolban oldjuk, az oldatot éteres hidrogén-klorid oldattal megsevanyítjuk, és az elegyből éterrel kicsapjuk a hidroklorid-sót. A sót szárítjuk, friss éterrel mossuk, és 18 órán át 60°C-on, 10 Pa nyomáson szárítjuk. 205-208°C-on olvadó fehér szilárd anyagot kapunk.

Elemzés a $C_{30}H_{33}N_3O_2 \cdot 2HCl$. 0,4 H_2O képlet alapján:
számított: C: 65,79 %, H: 6,59 %, N: 7,67 %;
talált: C: 65,70 %, H: 6,64 %, N: 7,47 %.

76. példa

1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antiacen-3-yl-etyl)-4-
-(2-N,N-dietil-szulfonil/-fenil)-piperidin-4-yl elóállítá-
s

1,21 ml 2,29 mólos hexános n-butil-litium oldat (2,77 mmól n-butil-litium) és 10 ml tetrahidrofuran elegyéhez -30°C-on 510 mg (2,77 mmól) N,N-dietil-benzosulfonamid 5 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát adjuk. Az elegyet 0°C-ra

melegítjük, 20 percig keverjük, majd újra -30°C -ra hűtjük, és 700 mg (2,31 mmól), az 5. példa (d) pontjában ismertetett 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-piperidinon 5 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát adjuk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékletre melegítjük, 0,5 órán át keverjük, majd 25 ml 1 N vizes nátrium-hidroxid oldatba öntjük. Az elegyet háromszor 50 ml kloroformmal extraháljuk. A szerves extraktumokat 50 ml vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, egyesítjük, vízmentes kálium-karbonát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A kapott 1,3 g ámbrazsintű, napszerű anyagot gyorskromatográfiával tisztítjuk; eluálószerként 6:1 és 3:1 között grádiens-szerűen változó arányú hexán/aceton elegyeket használunk. A kapott 502 mg fehér port dietil-éterben oldjuk, és az oldathoz éteres hidrogén-klorid oldatot adunk. 486 mg (0,92 mmól, 40 %) fehér port kapunk, ami a cím szerinti vegyület hidrokloridja; $\text{op.}: 220-223^{\circ}\text{C}$.

Elemzés a $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$ képlet alapján:
 számított: C: 65,77 %, H: 6,38 %, N: 5,29 %;
 talált: C: 65,92 %, H: 6,35 %, N: 5,12 %.

MR-spektrum adatai (DMSO-d_6 , CF_3COOH): 7,70-7,35 (m, 8H), 7,03 (m, 4H), 4,49 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,96 (s, 6H), 2,76 (s, 2H), 2,46 (m, 2H), 2,32 (m, 2H).

Tömegspektrum (Cl_2 , CH_4): $m/z = 490$ (36 %), 489 ($M+1$, 100 %), 471 (11 %).

77. példa

1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-N-metil-azulfamoid/-fenil)-piperidin-4-ol elválasztása

A 76. példában leírtak szerint járunk el, azaz a különbséggel, hogy reagenként N-metil-benzolszulfonamidet használunk. A cím szerinti vegyületet $179-182^{\circ}\text{C}$ -on olvadó

fehér por formájában kapjuk 42 %-os hozammal.

Elemzés a $C_{28}H_{30}N_2O_3$ képlet alapján:

számított: C: 70,86 %, H: 6,37 %, N: 5,90 %

talált: C: 69,73 %, H: 6,42 %, N: 5,89 %.

MRM spektrum adatai (DMSO- d_6): 7,38 (d, J=6,9 Hz, 1H), 7,65 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,55 (t, J=7,2 Hz, 1H), 7,43 (t, J=7,2 Hz, 1H), 7,26 (m, 4H), 6,89 (m, 5H), 5,44 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,42 (s, 2H), 2,76 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,45 (s, 2H), 2,02 (széles s, 4H).

Tömegspektrum (CI, CH_4): m/z = 476 (31 %), 475 (M+1, 100 %), 457 (18 %).

78. példa

1-(9,10-dihidro-9,10-oxetán-antracen-2-ül-etil)-4-(2-(N,N-dimetil-szulfonil)-5-metoxi-fenil)-piperidin-4-ol előállítás

A 76. példában leírtak szerint járunk el, ezzel a különbséggel, hogy reagensként N,N-dimetil-4-metoxi-benzol-szulfonamidot használunk. A cím szerinti vegyületet 101-103°C-on olvadó fehér por formájában kapjuk 26 %-os hozammal.

Elemzés a $C_{30}H_{34}N_2O_4$ képlet alapján:

számított: C: 63,42 %, H: 6,61 %, N: 5,40 %

talált: C: 63,25 %, H: 6,48 %, N: 5,30 %.

MRM spektrum adatai (DMSO- d_6): 7,69 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,23 (m, 5H), 6,91 (m, 5H), 5,05 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,72 (m, 4H), 2,49 (s, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,90 (d, J=12,4 Hz, 2H).

Tömegspektrum (CI, CH_4): m/z = 520 (34 %), 519 (M+1, 100 %), 518 (15 %), 501 (11 %).

79. példa

1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antracen-9-yl-metil)-4-(2-N-metil-szulfamoil/-5-metoxi-fenil)-piperidin-4-ol előállítás

A 76. példában leírtak szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy reagensként N-metil-4-metoxi-benzolszulfonamidot használunk. A cím szerinti vegyületet 209-211°C-on olvadó fehér por formájában kapjuk 23 %-os hozammal.

Elemzés a $C_{29}H_{32}N_2O_4S$ képlet alapján:

számított: C: 69,02 %, H: 6,39 %, N: 5,55 %;

talált: C: 69,08 %, H: 6,43 %, N: 5,46 %.

NMR spektrum adatai (DMSO- d_6): 7,93 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,26 (m, 4H), 7,05 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,90 (m, 6H), 5,44 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 2,72 (m, 4H), 2,50 (s, 2H), 2,41 (d, J=4,5 Hz, 3H), 2,03 (m, 4H).

Tömegspektrum (CI, CH_4): m/z = 506 (35 %), 505 (M+1, 100 %).

80. példa

1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antracen-9-yl-metil)-4-(2-N-propil-szulfamoil/-5-metoxi-fenil)-piperidin-4-ol előállítás

A 76. példában leírtak szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy reagensként N-propil-4-metoxi-benzolszulfonamidot használunk. A cím szerinti vegyületet 169-170°C-on olvadó fehér por formájában kapjuk 34 %-os hozammal.

Elemzés a $C_{31}H_{36}N_2O_4S$ képlet alapján:

számított: C: 69,90 %, H: 6,81 %, N: 5,26 %;

talált: C: 69,79 %, H: 6,92 %, N: 5,29 %.

NMR spektrum adatai (DMSO- D_6): 7,96 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,28 (m, 4H), 7,05 (m, 1H), 6,98 (m, 4H), 5,51 (s, 1H),

4,32 (s, 1H), 3,82 (m, 3H), 3,42 (s, 2H), 2,68 (m, 6H), 2,51 (s, 2H), 2,03 (m, 4H), 1,41 (m, 2H), 0,82 (t, J=7,4 Hz, 3H).

Tömegspektrum (CI, CH₄): m/z = 506 (35 %), 505 (M+1, 100 %).

81. példa

1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antracen-9-yl-etil)-4-
-(2-/N-propil-szulfamoid/-fenil)-piperidin-4-ol előállítás

A 76. példában leírtak szerint járunk el, ezzel a különbséggel, hogy reagensként N-propil-benzolszulfonamidot használunk. A cím szerinti vegyületet 131-133°C-on olvadó fehér por formájában kapjuk 54 %-os hozammal.

Elemzés a C₃₀H₃₄N₂O₃S. 0,25 H₂O képlet alapján:
számított: C: 71,04 %, H: 6,85 %, N: 5,52 %;
talált: C: 71,03 %, H: 6,82 %, N: 5,69 %.

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆): 8,01 (m, 1H), 7,63 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,54 (t, J=6,5 Hz, 1H), 7,42 (t, J=7,1 Hz, 1H), 7,26 (m, 4H), 6,92 (m, 4H), 4,31 (s, 1H), 3,41 (s, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,73 (m, 6H), 2,03 (széles s, 4H), 1,41 (m, 2H), 0,81 (t, J=7,3 Hz).

Tömegspektrum (CI, CH₄): m/z = 504 (35 %), 503 (M+1, 100 %).

82. példa

1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antracen-9-yl-etil)-4-
-(2-/Pirrolidinil-szulfamoid/-fenil)-piperidin-4-ol előállítás

A 76. példában leírtak szerint járunk el, ezzel a különbséggel, hogy reagensként pirrolidinil-benzolszulfonamidot használunk. A cím szerinti vegyületet 203-204°C-on olvadó fehér por formájában kapjuk 15 %-os hozammal.

Elemzés a $C_{31}H_{34}N_2O_3$ képlet alapján:

számított: C: 72,34 %, H: 6,66 %, N: 5,44 %;

talált: C: 72,22 %, H: 6,72 %, N: 5,41 %.

NMR spektrum adatai (DMSO- d_6): 7,76 (m, 2H), 7,56 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,45 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,23 (m, 4H), 6,92 (m, 4H), 5,01 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,40 (s, 2H), 3,30 (m, 4H), 2,73 (m, 4H), 2,49 (s, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,88 (m, 6H).

Tömegspektrum (CI, CH_4): m/z = 516 (33 %), 515 (M+1, 100 %).

83. példa

1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-N-etil-szulfamoil/-fenil)-piperidin-4-ol előállítás

A 76. példában leírtak szerint járunk el, azaz a különbséggel, hogy reagensként N-etil-benzolszulfenamidot használunk. A cím szerinti vegyületet 184-185°C-on olvadó fehér por formájában kapjuk 52 %-os hozammal.

Elemzés a $C_{29}H_{32}N_2O_3 \cdot 0,2 H_2O$ képlet alapján:

számított: C: 71,28 %, H: 6,60 %, N: 5,73 %;

talált: C: 70,90 %, H: 6,66 %, N: 5,79 %.

NMR spektrum adatai (DMSO- d_6): 9,02 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,64 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,55 (t, J=7,2 Hz), 7,44 (t, J=7,2 Hz), 7,26 (m, 4H), 7,08 (m, 1H), 6,93 (m, 4H), 5,50 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,42 (s, 2H), 2,82 (m, 6H), 2,51 (s, 2H), 2,04 (s, 4H), 1,02 (t, J=7,0 Hz, 3H).

Tömegspektrum (CI, CH_4): m/z = 490 (31 %), 489 (M+1, 100 %), 471 (11 %).

84. példa

1-(2-Klórs-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-N-metil-szulfamoil/-5-metoxi-fenil)-piperidin-4-ol előállítás

A 76. példában leírtak szerint járunk el, azaz a különbséggel, hogy reagensként N-metil-4-metoxi-benzolszulfonamidot használunk, és az 1. példa (m) pontjában ismertetett 1-(2-klór-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-piperidomból indulunk ki. A cím szerinti vegyületet 173-182°C-on olvadó fehér por formájában kapjuk 29 %-os hozammal.

Elemzés a $C_{29}H_{31}ClN_2O_4S$ képlet alapján:
 számított: C: 64,61 %, H: 5,79 %, N: 5,19 %;
 talált: C: 64,30 %, H: 5,90 %, N: 5,18 %.

NMR spektrum adatai (DMSO- d_6): 7,94 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,26 (m, 4H), 7,05 (s, 1H), 6,97 (m, 4H), 6,81 (q, J=5,2 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 2,78 (m, 4H), 2,50 (s, 2H), 2,42 (d, J=5,2 Hz, 3H), 2,04 (s, 4H).

Tömegspektrum (Cl, CH_4): m/z = 542 (13 %), 541 (43 %), 540 (38 %), 539 (K+1, 100 %).

85. példa

1-(2-klór-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-N,N-dimetil-szulfamoyl/-5-metoxi-fenil)-piperidin-4-ol előállítása

A 76. példában leírtak szerint járunk el, azaz a különbséggel, hogy reagensként N,N-dimetil-4-metoxi-benzolszulfonamidot használunk, és az 1. példa (m) pontjában ismertetett 1-(2-klór-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-piperidomból indulunk ki. A cím szerinti vegyületet 190-191°C-on olvadó fehér por formájában kapjuk 27 %-os hozammal.

Elemzés a $C_{30}H_{33}ClN_2O_4S$ képlet alapján:
 számított: C: 65,15 %, H: 6,01 %, N: 5,06 %;
 talált: C: 64,86 %, H: 5,98 %, N: 4,80 %.

NMR spektrum adatai (DMSO- d_6): 7,69 (d, J=8,9 Hz, 1H),

7,23 (m, 5H), 6,97 (m, 4H), 5,05 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,39 (széles s, 2H), 2,79 (széles m, 10H), 2,50 (s, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,88 (m, 2H).

Tömegspektrum (CI, CH₄): m/z = 556 (10 %), 555 (34 %), 554 (31 %), 553 (M+1, 100 %), 535 (13 %).

B6. példa

1-(/9S,10S/-2-klor-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-11-metil)-4-(2-N-metil-szulfamoid/-5-metoxi-fenil)-piperidin-4-ol előállítás

A 76. példában leírtak szerint járunk el, azsal a különbséggel, hogy N-metil-4-metoxi-benzolszulfonamidot használunk reagenként, és 1-(/9S,10S/-2-klor-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-11-metil)-4-piperidontól indulunk ki. A cím szerinti vegyületet 140-142°C-on olvadó fehér por formájában kapjuk 44 %-os hozammal.

Elemzés a C₂₉H₃₁ClE₂O₄S képlet alapján:

számított: C: 64,18 %, H: 5,83 %, E: 5,16 %;

talált: C: 64,14 %, H: 5,94 %, E: 4,19 %.

EKR spektrum adatai (DMSO-d₆): 7,94 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,05 (d, J=2,5 Hz, 1H), 6,98 (m, 4H), 6,80 (q, J=5,1 Hz, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,40 (s, 2H), 2,78 (m, 4H), 2,50 (s, 2H), 2,42 (d, J=5,2 Hz, 3H), 2,04 (s, 4H).

Tömegspektrum (CI, CH₄): m/z = 542 (14 %), 541 (38 %), 540 (26 %), 539 (M+1, 100 %).

B7. példa

1-(2,7-diklor-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-11-metil)-4-(3-piridil)-piperidin-4-ol előállítás

280 mg (0,602 mmól) 1-(2,7-diklor-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-11-karbonil)-4-(3-piridil)-piperidin-4-ol

10 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához nitrogén atmoszférában 0,306 ml (2,41 mmól, 4 ekvivalens) bór-trifluorid-éterátot és 0,250 ml (4 ekvivalens) borán - dimetil-szulfid komplexet adunk. A reakcióelegyet 24 óráig át visszafolytatás közben forraljuk. Ezután az elegyhez 25 ml 1:1 arányú metanol/3 N vizes sósavoldat elegyet adunk, és az elegyet még 20 percig visszafolytatás közben forraljuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és 20 ml 2,5 N vizes nátrium-hidroxid oldattal meglugosítjuk. A vizes fázist háromszor 20 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, vizmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A kapott olajos terméket 30 ml szilikagélen végezett gyorskromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként etil-acetátot használunk. 190 mg (70 %) törtfehér habot kapunk. $R_f = 0,19$ (szilikagél vékonyrétegen etil-acetáttal futtatva).

NMR spektrum adatai (CDCl_3 , 300 MHz): 8,76 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,50 (dd, J=1,5 és 4,7 Hz, 1H), 7,80 (dt, J=2,0 és 8,0 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,16 (m, 4H), 6,92 (dd, J=1,8 és 7,8 Hz, 2H), 4,25 (széles s, 1H), 3,42 (széles s, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,63 (széles s, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,80 (m, 2H).

Tömegspektrum (Cl , CH_4): $m/z = 451$ (M+1, 100 %), 453 (60 %), 479 (M+29, 16 %), 481 (11 %), 433 (17 %), 435 (11 %).

A szabad bázist metanol és metilén-klorid elegyében oldjuk, az oldatot éteres hidrogén-klorid oldattal megsejtyítjük, és a hidroklorid-sót éterrel kiesapjuk. A sót kiszűrjük, friss éterrel mossuk, és 18 óráig át 60°C-on, 10 Pa nyomáson szárítjuk. 252-254°C-on bomlás közben olvadó fehér szilárd anyagot kapunk.

Elemzés a $C_{26}H_{25}Cl_2N_2O \cdot 2,1 HCl \cdot 2 H_2O$ képlet

alapján:

számított: C: 55,37 %, H: 5,38 %, N: 4,97 %;

talált: C: 55,26 %, H: 4,96 %, N: 4,70 %.

A kiindulási anyagként felhasznált amidot a következőképpen állítjuk elő:

(a) 1-(2,7-Diklór-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-karbonil)-4-(3-piridil)-piperidin-4-ol előállítás:

0,363 g (1,19 mmól), a 35. példa (a) pontjában ismertetett 2,7-diklór-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-karbonsav 10 ml toluollal készített oldatához 0,087 ml (1,2 mmól, 1 ekvivalens) tionil-kloridot adunk. A reakcióelegyet 2 órán át visszafolyatás közben forraljuk, miközben a gásojlődést ásványolajjal töltött buborékolatós beiktatásával kísérjük figyelemmel. A toluolt eltávolítjuk, friss toluollal helyettesítjük, majd az elegyet szárazra pároljuk. Ezt a műveletet még kétszer megismételjük. A maradékot 10 ml tetrahidrofuranban oldjuk, és a tetrahidrofuranos oldathoz 0,17 ml (1,2 mmól, 1 ekvivalens) trietil-amint és 0,212 g (1,2 mmól, 1 ekvivalens) 4-hidroxi-4-(3-piridil)-piperidint adunk. Az oldatot 18 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük, és 200 ml etil-acetátba öntjük. A szerves fázist 100 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk, vizmentes nátrium-szulfát fölért száritjuk, szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A kapott olajos terméket 50 ml szilikagélen végzett gyorskromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként 10 %-ról 20 %-ra növekvő mennyiségű metanolt tartalmazó metanol/metilén-klorid elegyeket használunk. 0,29 g (52 %) fehér szilárd anyagot kapunk. $R_f = 0,23$ (szilikagél vékonyrétegen 10 % metanolt tartalmazó dietil-

-éterrel futtatva).

Tömegspektrum (Cl , CH_4): m/z = 465 ($M+1$, 100 %), 447 (16 %), 97 (28 %), 79 (64 %).

A kiindulási anyagként felhasznált piridil-piperidin-vegyületet a következőképpen állítjuk elő:

(b) 1-(Karbobenziloxi)-piperidin-4-ol előállítás:

25,0 g (0,247 mól) 4-hidroxi-piperidin 2000 ml metilén-kloriddal készített oldatát nitrogén atmoszférában felső keverés közben 0°C -ra hűtjük. Az oldathoz 86,1 ml (0,618 mól, 2,5 ekvivalens) trietil-amin, majd 35,3 ml (0,247 mól, 1,0 ekvivalens) klórhangyászav-benzil-észtert adunk. A reakcióelegyet 1 óra alatt szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, és 5 óráig át szobahőmérsékleten tartjuk. Az elegyből jelentős mennyiségű amin-hidroklorid válik ki. A szerves fázist háromszor 250 ml 3 N vizes sósavoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd szűrjük. A szűrletből eszkentett nyomáson lepároljuk az oldószert. A cím szerinti vegyületet olajos anyag formájában kapjuk. A termékét a Swern oxidáció előtt nem szükséges tisztítani. n_D^{20} = 0,17 (szilikagél vékonyrétegen 1:1 arányú etil-acetát/hexán eleggyel futtatva).

Tömegspektrum (Cl , CH_4): m/z = 236 ($M+1$, 42 %), 218 (4 %), 192 (10 %), 181 (9 %), 174 (15 %), 91 (100 %).

(c) 1-Karbobenziloxi-4-piperidin előállítás:

18,2 ml (0,21 mól, 1,5 ekvivalens) frissen desztillált oxalil-klorid 1400 ml metilén-kloriddal készített oldatához -78°C -on, nitrogén atmoszférában 29,6 ml (0,42 mól, 3,0 ekvivalens) frissen desztillált dimetil-szulfoxidot adunk. Az oldatot 10 percig keverjük, majd az oldathoz kanulón keresztül 32,76 g (0,139 mmól), a fentiek szerint előállított

1-(karbobenziloxi)-piperidin-4-ol 150 ml metilén-kloriddal készített oldatát adjuk. Az oldatot 30 percig -78°C -en tartjuk. Az oldathoz 116 ml (0,83 mól, 6,0 ekvivalens) trietil-aminat adunk, és a reakcióelegyet 1,5 órán át szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. A szobahőmérsékletű reakcióelegyet 400 ml 3 N vizes sósavoldattal hozzáadásával elbontjuk. A szerves fázist kétszer 400 ml 3 N vizes sósavoldattal, kétszer 400 ml 2,5 N vizes nátrium-hidroxid oldattal, majd 400 ml telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, 100 g szilikagélen átaszrjuk, és a szűrletet bepároljuk. Olajos anyag formájában 23,8 g (73 %) cím szerinti vegyületet kapunk, amit nem szükséges tovább tisztítani.

NMR spektrum adatai (CDCl_3 , 300 MHz): 7,34 (m, 5H), 5,18 (s, 2H), 3,80 (t, J=6,2 Hz, 4H), 2,46 (széles t, 4H).

Tömegspektrum (CI, CH_4): m/z = 234 (M+1, 39 %), 262 (M+29, 10 %), 91 (100 %).

(d) 1-(Karbobenziloxi)-4-(3-piridil)-piperidin-4-ol előállítása:

12,9 ml 2,0 mólos hexános n-butil-lítium oldat (28,3 mmól /1,2 ekvivalens/ n-butil-lítium) és 200 ml tetrahidrofuran elegyéhez -78°C -en, nitrogén atmoszférában 2,27 ml (23,6 mmól, 1,1 ekvivalens) 3-bróm-piridint adunk. A piridin-vegyület beadagolásakor az oldat sötétzöldre színeződik. A reakcióelegyet 1 órán át ezen a hőmérsékleten keverjük, majd 5,00 g, a 87. példa (e) pontjában ismertetett 1-(karbobenziloxi)-4-piperidinnel 20 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát adjuk hozzá. A hűtőfürdőt eltávolítjuk, a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, és 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet 125 ml víz beadagolá-

sával elbontjuk. A vizes fázist háromszor 75 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, vizmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. Az olajos maradékot 300 ml szilikagélen végzett gyorskromatografálással tisztítjuk, elválószerként etil-acetátot használunk. 5,00 g (75 %) cím szerinti vegyületet kapunk olaj forrásában. $R_f = 0,10$ (szilikagél vékonyrétegen etil-acetáttal futtatva).

Tömegspektrum (CI, CH_4): $m/z = 313$ ($M+1$, 100 %), 341 ($M+29$, 15 %), 295 (15 %).

(e) 4-(3-piridil)-piperidin-4-ol előállítás:

3,17 g (10,2 mmól), a fentiek szerint előállított 1-(karbobenziloxi)-4-(3-piridil)-piperidin-4-ol 100 ml etanollal készített oldatához 2,0 g 10 tömeg %-os palládium/cesent-szén katalizátort, majd 50 ml (nagy fölsőlegben vett) ciklohexánt adunk. A reakcióelegyet nitrogén atmoszférában 2 órán át visszafolytatás közben forraljuk. A szuszpenziót lehűtjük, szűrjük, és a katalizátort friss etanollal öblítjük. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. 1,70 g (94 %) tisztított szilárd anyagot kapunk, amit nem szükséges tovább tisztítani.

EMK spektrum adatai (DMSO- d_6 , 300 MHz): 8,68 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,42 (dd, $J=1,5$ és 4,6 Hz, 1H), 7,83 (ddd, $J=1,9$, 2,1 és 4,0 Hz, 1H), 7,35 (dd, $J=4,8$ és 8,0 Hz, 1H), 2,96 (ddd, $J=2,3$, 12,2 Hz, 2H), 2,78 (m, 2H), 1,86 (ddd, $J=4,5$ és 12,9 Hz, 2H), 1,56 (m, 2H), 2,50 (m, 1H).

Tömegspektrum (CI, CH_4): $m/z = 179$ ($M+1$, 100 %), 207 ($M+29$, 16 %), 161 (39 %).

A 88., 90. és 91. példában az (1) általános képletnek megfelelő olyan vegyületek előállítását ismertetjük, a-

melyekben X és Y halogénatomot és hidroxilcsoportot jelent. Ezekből a vegyületekből állíthatjuk elő az (I) általános képletű 2-halogén-7-alkoxi-vegyületet.

88. példa

1-(2-Klór-7-nitro-9,10-dihidro-9,10-metano-antracen-9-il-etil)-4-(3-piridil)-piperidin-4-ol előállítás

A 87. példában leírtak szerint járunk el, azaz a különbséggel, hogy 1-(2-klór-7-nitro-9,10-dihidro-9,10-metano-antracen-9-il-karbonil)-4-(3-piridil)-piperidin-4-olból indulunk ki. A cím szerinti vegyületet 207-210°C-on bomlás közben olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk 84 %-os hozammal.

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆, 300 MHz): 8,68 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,41 (d, J=3,5 Hz, 1H), 8,03 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,92 (dd, J=2,0 és 8,0 Hz, 1H), 7,84 (dd, J=1,6 és 3,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,02 (dd, J=1,7 és 7,8 Hz, 1H), 5,07 (széles s, 1H), 4,56 (széles s, 1H), 3,51 (d, J=3,6 Hz, 2H), 2,80 (m, 4H), 2,64 (széles s, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,61 (m, 2H).

Tömegspektrum (CI, CH₄): m/z = 462 (M+1, 100 %), 464 (38 %), 490 (M+29, 24 %), 444 (14 %), 432 (13 %).

A terméket hidrokloridjává alakítjuk.

Elemzés a C₂₆H₂₄ClN₃O₃·2HCl, 0,5 H₂O képlet alapján:
számított: C: 57,42 %, H: 5,00 %, N: 7,72 %
talált: C: 57,71 %, H: 5,70 %, N: 6,50 %.

A kiindulási anyagként felhasznált amidvegyületet a következőképpen állítjuk elő:

(a) 2-Klór-7-nitro-9,10-dihidro-9,10-metano-9-antracén-karbonsav előállítása:

A 35. példa (c) pontjában leírtak szerint járunk el,

azzal a különbséggel, hogy a 35. példa (b) pontjában ismer-
tetett 2-klór-7-nitro-9,10-dihidro-9,10-metano-9-antracén-
-karbonsav-metil-észteréből indulunk ki. A cím szerinti vegyü-
letet mennyiségi hozammal kapjuk. A terméket a kapcsolódási
reakció előtt nem szükséges tovább tisztítani.

(b) 1-(2-Klór-7-nitro-9,10-dihidro-9,10-metano-antra-
cén-9-il-karbonil)-4-(3-piridil)-piperidin-4-ol előállítás:

A 87. példa (a) pontjában leírtak szerint járunk el,
azzal a különbséggel, hogy a fentiek szerint előállított
2-klór-7-nitro-9,10-dihidro-9,10-metano-9-antracén-karbonsav-
ból indulunk ki. A cím szerinti vegyületet törtfehér hab for-
májában kapjuk 59 %-os hozammal. $n_D^{20} = 0,20$ (szilikagél vékony-
rétegen etil-acetáttal futtatva).

Tömegspektrum (Cl, CH₄): $m/z = 476$ (M+1, 100 %), 478
(33 %), 504 (M+29, 21 %), 446 (25 %), 458 (30 %).

89. példa

1-(2-Amino-7-klór-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-
-9-il-metil)-4-(3-piridil)-piperidin-4-ol előállítás

A 87. példában leírtak szerint járunk el, azzal a kü-
lönbséggel, hogy 1-(2-amino-7-klór-9,10-dihidro-9,10-metano-
-antracén-9-il-karbonil)-4-(3-piridil)-piperidin-4-olból in-
dulunk ki. A cím szerinti vegyületet 275-278°C-on bomlás kör-
ben olvadó törtfehér szilárd anyag formájában kapjuk 88 %
-os hozammal.

NMR spektrum adatai (CDCl₃, 300 MHz): 8,76 (d, J=2,1
Hz, 1H), 8,50 (dd, J=1,6 és 4,8 Hz, 1H), 7,80 (dt, J=1,9 és
8,1 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,00 (d, J=7,7 Hz,
1H), 6,60 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,24 (dd, J=2,0 és 7,6 Hz, 1H),
4,16 (széles s, 1H), 3,38 (széles s, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,70
(m, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,76 (m, 2H).

Tömegspektrum (Cl , CH_4): m/z = 432 ($M+1$, 53 %), 434 (21 %), 460 ($M+29$, 1 %), 414 (7 %), 97 (31 %), 79 (100 %).

A terméket hidrokloridjává alakítjuk.

Elemzés a $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClH}_3\text{O} \cdot 3\text{HCl} \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:
számított: C: 56,74 %, H: 5,49 %, N: 7,63 %;
talált: C: 57,02 %, H: 5,95 %, N: 7,10 %.

A kiindulási anyagként felhasznált amidot a következőképpen állítjuk elő:

(a) 2-Amino-7-klór-9,10-dihidro-9,10-metano-9-antracén-karbonsav előállítás:

A 35. példa (e) pontjában leírtak szerint járunk el, ezzel a különbséggel, hogy a 35. példa (e) pontjában ismertett 2-amino-7-klór-9,10-dihidro-9,10-metano-9-antracén-karbonsav-metil-észterből indulunk ki. A cím szerinti vegyületet fehér szilárd anyag formájában kapjuk 51 %-os hozammal. $n_D^{20} = 0,23$ (szilikagél vékonyréstegen 20 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal futtatva).

Tömegspektrum (Cl , CH_4): m/z = 300 ($M+1$, 100 %), 302 (37 %), 328 ($M+29$, 17 %), 264 (36 %), 227 (91 %), 201 (55 %).

99. példa

1-(2-Klór-7-hidroxi-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(3-piridil)-piperidin-4-ol előállítás

A 37. példában leírtak szerint járunk el, ezzel a különbséggel, hogy 1-(2-klór-7-hidroxi-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-karbonil)-4-(3-piridil)-piperidin-4-olból indulunk ki. A cím szerinti vegyületet 224-228°C-on bomlás közben olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk 55 %-os hozammal.

NMR spektrum adatai (DMSO-d_6 , 300 MHz): 9,15 (s, 1H),

8,69 (széles s, 1H), 8,41 (d, J=4,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,31 (dd, J=4,6 és 7,3 Hz, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,02 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,94 (dd, J=1,6 és 7,6 Hz, 1H), 6,70 (d, J=1,8 Hz, 1H), 6,27 (dd, J=1,8 és 7,7 Hz, 1H), 5,05 (széles s, 1H), 4,22 (széles s, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,48 (m, 3H), 1,92 (m, 2H), 1,61 (m, 2H).

Tömegspektrum (Cl, CH₄): m/z = 433 (M+1, 100 %), 435 (36 %), 461 (M+29, 22 %), 415 (16 %).

A terméket hidrokloridjává alakítjuk. A dihidroklorid-só képlete alapján végzett elemzés adatai nem egyeznek meg a számított értékekkel, ugyanakkor azonban a só NMR spektrumának és tömegspektrumának adatai teljesen összhangban vannak a várt szerkezettel.

A kiindulási anyagként felhasznált amidvegyületet a következőképpen állítjuk elő:

(a) 2-Klór-7-hidroxi-9,10-dihidro-9,10-metano-9-antracén-karbonsav-metil-észter előállítása:

0,413 ml (3,36 mmól, 1,5 ekvivalens) bór-trifluorid-éteráthoz -15°C-on, nitrogén atmoszférában 670 mg (2,24 mmól), a 35. példán (c) pontjában ismertetett 2-amino-7-klór-9,10-dihidro-9,10-metano-9-antracén-karbonsav-metil-észter 5 ml metilén-kloriddal készített oldatát adjuk. Ezután az elegyhez 0,320 ml (2,69 mmól, 1,2 ekvivalens) tere-butil-nitritet adunk. A reakcióelegyből csapadék válik ki, és az oldat sötét kékeszöldre színeződik. Az elegyet 10 percig -15°C-on tartjuk, majd 0°C-ra melegítjük, és további 20 percig keverjük. A diazóniumsót 100 ml pentán beadagolásával kicsapjuk. A csapadékot szűrjük és hideg dietil-éterrel mosunk. 650 mg nyers sót kapunk. A diazóniumsót 155 mg (0,5 ekvivalens) kálium-karbonát 5 ml trifluor-ecetsavval készített 0°C-os oldatához

adjuk, és a kapott elegyet 20 órán át visszafolytatás közben forraljuk. Ekkor a diazóniumsó kimutatására alkalmazott lúgos 3-naftol-próba negatív eredményt ad. A reakcióelegyet 5 ml vízzel elbontjuk, és a trifluor-acetsavat csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot 30 ml 3 N vizes sósavoldattal hígítjuk, és háromszor 25 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfát fölött aszítjuk, szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. Az olajos maradékot 35 ml szilikagélen végzett gyorskromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként 10 % etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk. Fehér szilárd anyag formájában 540 mg (80 %) cím szerinti vegyületet kapunk. $R_f = 0,21$ (szilikagél vékonyrétegen 10 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal futtatva).

Tömegspektrum ($C_{17}H_{13}Cl$): $m/z = 301$ ($M+1$, 100 %), 303 (42 %), 329 ($M+29$, 100%), 269 (31 %), 241 (56 %).

(b) 2-Klór-7-hidroxi-9,10-dihidro-9,10-metano-9-antracén-karbonsav előállítása:

A 35. példa (e) pontjában leírtak szerint járunk el, ezzel a különbséggel, hogy a fentiek szerint előállított 2-klór-7-hidroxi-9,10-dihidro-9,10-metano-9-antracén-karbonsav-metil-észterből indulunk ki. A cím szerinti vegyületet fehér szilárd anyag formájában kapjuk 87 %-os hozammal. $R_f = 0,15$ (szilikagél vékonyrétegen 20 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal futtatva).

(c) 1-(2-Klór-7-hidroxi-9,10-dihidro-9,10-metano-9-antracén-9-il-karbonil)-4-(3-piridil)-piperidin-4-ol előállítása:

A 87. példa (a) pontjában leírtak szerint járunk el, ezzel a különbséggel, hogy a fentiek szerint előállított 2-klór-7-hidroxi-9,10-dihidro-9,10-metano-9-antracén-karbon-

savból indulunk ki. A cím szerinti vegyületet törtfehér hab formájában kapjuk 37 %-os hozammal. $n_D^{20} = 0,18$ (szilikagél vékonyrétegen 5 % metanolt tartalmazó éterrel futtatva).

Tömegspektrum (Cl_2 , CH_4): $m/z = 447$ ($M+1$, 100 %), 449 (38 %), 475 ($M+29$, 25 %), 429 (35 %).

91. példa

1-(2-klor-7-metoxi-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-etil)-4-(3-piridil)-piperidin-4-ol előállítása

A 87. példában leírtak szerint járunk el, azaz a különbséggel, hogy 1-(2-klor-7-metoxi-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-karbonil)-4-(3-piridil)-piperidin-4-olból indulunk ki. A cím szerinti vegyületet 249-253°C-on bomlás közben olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk 66 %-os hozammal. $n_D^{20} = 0,18$ (szilikagél vékonyrétegen etil-acetáttal futtatva).

NMR spektrum adatai ($CDCl_3$, 300 MHz): 8,75 (széles s, 1H), 8,48 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,14 (m, 3H), 6,89 (dd, $J=1,8$ és 7,8 Hz, 1H), 6,81 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 6,43 (dd, $J=2,3$ és 7,9 Hz, 1H), 4,21 (széles s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,60 (széles s, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,75 (m, 2H).

Tömegspektrum (Cl_2 , CH_4): $m/z = 447$ ($M+1$, 100 %), 475 ($M+29$, 22 %), 429 (23 %), 191 (9 %).

A terméket hidrokloridjává alakítjuk.

Elemzés a $C_{27}H_{27}ClN_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 0,5 H_2O$ képlet alapján:
számított: C: 61,31 %, H: 5,72 %, N: 5,29 %;
talált: C: 60,91 %, H: 5,90 %, N: 4,92 %.

A kiindulási anyagként felhasznált amidvegyületet a következőképpen állítjuk elő:

(a) 2-Klór-7-metoxi-9,10-dihidro-9,10-metano-9-antracén-karbonsav-metil-észter előállítása:

A 90. példa (a) pontjában ismertetett 2-klór-7-hidrox-9,10-dihidro-9,10-metano-9-antracén-karbonsav-metil-észter etanolos oldatához kálium-karbonátot és metil-jodidot adunk. A szuszpenziót visszafolyatás közben forraljuk, majd lehűtjük, és dietil-éterrel hígítjuk. A sókat kiszűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A cím szerinti vegyületet szilárd anyag formájában kapjuk 90 %os hozammal. $n_D^{20} = 1,40$ (szilikagél vékonyrétegen 20 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal futtatva).

Tömegspektrum (Cl , CH_4): $m/z = 315$ ($M+1$, 100 %), 343 ($M+29$, 13 %), 301 (38 %), 287 (9 %), 279 (14 %), 265 (6 %), 255 (42 %).

(b) 2-Klór-7-metoxi-9,10-dihidro-9,10-metano-9-antracén-karbonsav előállítása:

A 35. példa (a) pontjában leírtak szerint járunk el, azsal a különbséggel, hogy a fentiek szerint előállított 2-klór-7-metoxi-9,10-dihidro-9,10-metano-9-antracén-karbonsav-metil-észterből indulunk ki. A cím szerinti vegyületet mennyiségi hozammal kapjuk. A kapcsolási reakció előtt ezt a vegyületet nem azonosítjuk.

(c) 1-(2-Klór-7-metoxi-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-karbonil)-4-(3-piridil)-piperidin-4-ol és 1-(2,6-diklór-7-metoxi-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-karbonil)-4-(3-piridil)-piperidin-4-ol előállítása:

1,15 g (3,82 mmól), a fentiek szerint előállított 2-klór-7-metoxi-9,10-dihidro-9,10-metano-9-antracén-karbonsav 10 ml toluollal készített oldatához 0,56 ml (7,6 mmól, 2 ekvivalens) tionil-kloridot adunk. A reakcióelegyet 1 órán

át visszafolytatás közben forraljuk, miközben a gázfejlődést ásványolajos buborékolttató kübeiktatásával kísérjük figyelemmel. A toluolt lepároljuk, a maradékhoz friss toluolt adunk, és az elegyet szárazra pároljuk. Ezt a műveletet még kétszer megismételjük. A maradékot 10 ml tetrahidrofuranban oldjuk. Az oldathoz 0,53 ml (3,8 mmól, 1 ekvivalens) trietil-amin és 0,75 g (4,2 mmól, 1,1 ekvivalens) 4-hidroxi-4-(3-piridil)-piperidint (a 37. példa /e/ pontjában leírt tetített vegyület) adunk. Az oldatot 18 óráig át visszafolytatás közben forraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük, és 100 ml dietil-éterbe öntjük. A szerves fázist háromszor 25 ml 2,5 N vizes nátrium-hidroxid oldattal és 25 ml telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. Az olajos maradékot 60 ml szilikagélen végzett gyorskromatografálással tisztítjuk, elválósszerként etil-acetátot használunk. 1,00 g fehér szilárd anyagot kapunk; $R_f = 0,20$ (szilikagél vékonyrétegen etil-acetáttal futtatva). A szilárd anyag a kívánt amid (23 %) és a 2,6-diklór-7-metoxi-metano-antracén-amid (36 %) szétválaszthatatlan keveréke. Mithogy a redukált termékek gyorskromatografálással elválaszthatók egymástól, ezt a keveréket nem elemestük tovább.

32. példa

1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-etil-szulfonil/-3-piridil)-piperidin-4-ol előállítás

0,500 g (1,13 mmól), a 60. példában ismertetett 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-etil-szulfonil/-3-piridil)-piperidin-4-ol 22 ml ecetsav és 5 ml víz elegyével készített oldatához 0°C-on 0,179 g (1,13 mmól, a mangántartalom alapján 1,0 ekvivalens) kálium-permanganát

8 ml vízzel készített oldatát összegeztetjük. A reakció menetét vékonyrétegkromatografálással vagy nagynyomású folyadék-kromatográfiás elemzéssel (reverz fázis, metanol/víz elegy, C18 oszlop) követjük a szubstrátum szulfonná való tuloxidálódásának megakadályozása céljából. A szulfonképződés 6 ml oxidáló oldat beadagolása után már megkezdődik. Az oxidáció csaknem azonnal végetér. A reakcióelegyet 50 ml telített vízes nátrium-biszulfit oldattal elbontjuk, és vízes nátrium-hidroxid oldattal meglugosítjuk. A vízes fázist háromszor 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A terméket 60 ml szilikagéllel végzett gyorskromatografálással tisztítjuk, elválószerként 15 % metanolt tartalmazó etil-acetátot használunk. Fehér szilárd anyag formájában 260 mg (50 %) cím szerinti vegyületet kapunk. A kromatografáláskor kapott nemcélaris komponenseket 60 ml friss szilikagélen újra kromatografáljuk, elválószerként 80 % dietil-étert tartalmazó hexánt használunk. 170 mg (37 %) megfelelő szulfon-vegyületet kapunk. $R_f = 0,74$ (kívánt termék), 0,73 (szulfon) (szilikagél vékonyrétegen 15 % metanolt tartalmazó etil-acetáttal futtatva). Mindkét terméket metilén-kloridban oldjuk, az oldatokat éteres hidrogén-klorid oldattal megsevanyítjuk, majd éterrel hígítjuk. A kivált hidroklorid-sókat kieszűrjük, friss éterrel mossuk, és 18 órán át 55°C-on, 10 Pa nyomáson szárítjuk. A hidroklorid-sókat fehér szilárd anyagokként kapjuk; a szulfoxid-vegyület sárga 214-216°C-on olvad bomlás közben, a szulfon-vegyület sárga 225-228°C-on olvad bomlás közben.

NMR spektrum adatai (a cím szerinti vegyület hidrokloridja; DMSO- d_6 , 300 MHz): 10,19 (széles s, 1H), 9,69 (d,

J=4,4 Hz, 1H), 7,63 (széles d, J=7,9 Hz, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,37 (m, 4H), 7,00 (m, 4H), 4,44 (m, 3H), 3,58 (m, 4H), 3,11 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,76 (széles s, 2H), 2,30 (széles m, 2H), 1,97 (széles m, 2H), 1,18 (t, J=7,5 Hz, 3H).

Tömegspektrum (Cl, CH₄): m/z = 459 (M+1, 100 %), 487 (M+29, 16 %), 441 (21 %), 413 (12 %).

Elemzés a C₂₈H₃₀N₂O₂·2HCl, 0,75 H₂O képlet alapján:
számított: C: 61,70 %, H: 6,19 %, N: 5,14 %;
talált: C: 61,48 %, H: 6,07 %, N: 5,07 %.

93. példa

1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antracén-9-ül-etil)-
-4-(2-etil-szulfonil/-3-piridil)-piperidin-4-ol előállítás

Est a vegyületet a 92. példában ismertetett eljárás során különítjük el. A cím szerinti vegyület hidrokloridja 225-228°C-on olvad bomlás közben.

NMR spektrum adatai (DMSO-d₆, 250 MHz): 8,62 (széles d, J=3,5 Hz, 1H), 8,04 (széles d, J=7,2 Hz, 1H), 7,72 (dd, J=4,5 és 8,1 Hz, 1H), 7,35 (m, 4H), 6,99 (m, 4H), 4,43 (m, 3H), 3,61 (q, J=7,2 Hz, 2H), 3,45-3,90 (m, 6H), 2,74 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 1,21 (t, J=7,3 Hz, 3H).

Tömegspektrum (Cl, CH₄): m/z = 475 (M+1, 100 %), 503 (M+29, 3 %), 79 (83 %).

Elemzés a C₂₈H₃₀N₂O₃·1,75 HCl képlet alapján:
számított: C: 62,46 %, H: 5,94 %, N: 5,20 %;
talált: C: 62,30 %, H: 5,75 %, N: 5,02 %.

94. példa

1-(2-klor-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-ül-
-etil)-4-(2-fluor-3-piridil)-piperidin-4-ol előállítás

Az 58. példában leírtak szerint járunk el, ezzel a

különbséggel, hogy az 1. példa (m) pontjában ismertetett 1-(2-klór-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-piperidinonból indulunk ki. A cím szerinti vegyületet 199-203°C-on bomlás közben olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk 64 %-os hozammal.

A terméket hidrokloridjává alakítjuk.

NMR spektrum adatai (CDCl₃, 300 MHz): 8,12 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,15-7,30 (m, 5H), 6,96 (m, 4H), 4,36 (s, 1H), 4,16 (széles s, 2H), 3,50-3,70 (széles m, 4H), 3,04 (széles s, 3H), 2,17 (széles s, 2H).

Tömegspektrum (Cl, CH₄): m/z = 435 (M+1, 100 %), 463 (M+29, 25 %), 417 (22 %), 354 (10 %).

Elemzés a C₂₆H₂₄ClN₂O. 1,5 HCl képlet alapján:
számított: C: 63,78 %, H: 5,25 %, N: 5,72 %;
talált: C: 63,79 %, H: 5,38 %, N: 5,58 %.

95. példa

1-(2-klór-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-etil-tio/-3-piridil)-piperidin-4-ol előállítás

A 60. példában leírtak szerint járunk el, azaz a különbséggel, hogy a 94. példában ismertetett 1-(2-klór-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-fluor-3-piridil)-piperidin-4-olból indulunk ki. A cím szerinti vegyületet 205-209°C-on bomlás közben olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk 93 %-os hozammal.

A terméket hidrokloridjává alakítjuk.

NMR spektrum adatai (CDCl₃, 300 MHz): 8,40 (széles s, 1H), 8,02 (széles s, 1H), 6,9-7,35 (m, 8H), 4,38 (s, 1H), 4,14 (széles s, 2H), 3,45-3,7 (m, 4H), 3,35 (széles s, 2H), 3,05 (széles s, 4H), 2,56 (m, 2H), 1,32 (széles t, 2H).

Tömegspektrum (Cl, CH₄): m/z = 477 (M+1, 100 %),

479 (40 %), 505 (M+29, 20 %), 459 (17 %).

Elemzés a $C_{26}H_{29}ClN_2O_8$, 2,5 HCl, 2 H_2O képlet alapján:

számított: C: 55,66 %, H: 5,92 %, N: 4,64 %;

talált: C: 55,58 %, H: 5,30 %, N: 4,60 %.

96. példa

1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antropen-9-ül-metil)-4-(2-/1,1-dimetil-etil-tio/-3-piridil)-piperidin-4-ül előállítás

A 60. példában leírtak szerint járunk el, ezzel a különbséggel, hogy reagensként tere-butil-tiólt használunk. A terméket citrátjává alakítjuk. A cím szerinti vegyület citrátját 135-140°C-on bomlás közben olvadó szilárd anyag formájában kapjuk 70 %-os hozammal.

EMK spektrum adatai (DMSO- d_6 , 300 MHz): 8,41 (dd, J=1,6 és 4,7 Hz, 1H), 7,68 (dd, J=1,6 és 8,0 Hz, 1H), 7,37 (m, 4H), 7,14 (dd, J=4,7 és 7,9 Hz, 1H), 7,05 (m, 4H), 4,65 (s, 1H), 4,48 (s, 4H), 3,60 (m, 5H), 2,74 (m, 6H), 2,34 (m, 4H), 1,56 (s, 9H).

Tömegspektrum (Cl, CH_4): 471 (M+1, 62 %), 415 (8 %), 193 (24 %), 175 (38 %), 147 (43 %), 113 (100 %).

Elemzés a $C_{30}H_{34}N_2O_8$, $C_6H_8O_7 \cdot H_2O$ képlet alapján:

számított: C: 63,50 %, H: 6,51 %, N: 4,11 %;

talált: C: 63,24 %, H: 6,44 %, N: 3,86 %.

97. példa

1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antropen-9-ül-metil)-4-(2-/metil-tio/-3-piridil)-piperidin-4-ül előállítás

A 60. példában leírtak szerint járunk el, ezzel a különbséggel, hogy reagensként metil-tiólt használunk. A termé-

ket hidrokloridjává alakítjuk. A cím szerinti vegyület hidrokloridját 320-324°C-on bomlás közben olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk 63 %-os hozammal.

NMR spektrum adatai (CDCl_3 , 300 MHz): 8,40 (széles s, 1H), 7,92 (széles s, 1H), 7,1-7,4 (m, 5H), 6,98 (m, 4H), 4,39 (s, 1H), 4,17 (széles s, 2H), 3,5-3,75 (m, 4H), 2,9-3,1 (m, 4H), 2,70 (s, 3H), 2,48 (m, 2H).

Tömegspektrum (Cl , CH_4): m/z = 429 ($M+1$, 100 %), 457 ($M+29$, 29 %), 411 (48 %).

Elemzés a $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0,2 \text{H}_2\text{O}$ képlet alapján:
számított: C: 64,20 %, H: 6,06 %, N: 5,54 %;
talált: C: 64,20 %, H: 6,04 %, N: 5,40 %.

98. példa

1-(9,10-Dihidro-9,10-meteno-antracén-9-yl-metil)-
-4-(2-/2-(N,N-dimetil-amino)-etil-tio/-3-piridil)-piperidin-
-4-ol előállítás

A 60. példában leírtak szerint járunk el, ezzel a különbséggel, hogy reagensként 2-(dimetil-amino)-etán-tiólt használunk. A terméket hidrokloridjává alakítjuk. A cím szerinti vegyület hidrokloridját 215-220°C-on bomlás közben olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk 58 %-os hozammal.

NMR spektrum adatai ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): 8,43 (dd, $J=1,4$ és $4,8$ Hz, 1H), 7,65 (széles d, $J=6,5$ Hz, 1H), 7,38 (m, 4H), 7,21 (dd, $J=4,7$ és $7,8$ Hz, 1H), 7,02 (m, 4H), 4,50 (m, 2H), 3,30-3,74 (m, 9H), 2,88 (s, 4H), 2,76 (s, 1H), 2,31 (m, 2H).

Tömegspektrum (Cl , CH_4): m/z = 486 ($M+1$, 100 %), 514 ($M+29$, 11 %), 468 (10 %), 413 (7 %).

Elemzés a $C_{30}H_{35}N_3O_5 \cdot 3HCl \cdot 1,25 H_2O$ képlet alapján:
számított: C: 58,34 %, H: 6,61 %, N: 6,80 %;
talált: C: 58,19 %, H: 6,30 %, N: 6,54 %.

99. példa

4-(2-/4-Acetamido-fenil-tio/-3-piridil)-1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracen-9-yl-etil)-piperidin-4-ol előállítás

A 60. példában leírtak szerint járunk el, ezzel a különbséggel, hogy reagensként 4-acetamido-tiofenolt használunk. A terméket hidrokloridjává alakítjuk. A cím szerinti vegyület hidrokloridját 190-195°C-on bomlás közben olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk 26 %-os hozammal.

NMR spektrum adatai (DMSO- d_6 , 300 MHz): 8,25 (dd, $J=1,4$ és 3,6 Hz, 1H), 7,81 (széles d, $J=6,8$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,35-7,5 (m, 6H), 7,26 (dd, $J=4,9$ és 7,9 Hz, 1H), 7,02 (m, 4H), 4,51 (m, 3H), 3,69 (m, 5H), 2,77 (széles s, 2H), 2,35-2,6 (m, 4H), 2,09 (m, 3H).

Tömegspektrum (CI, CH_4): m/z = 548 ($M+1$, 100 %), 576 ($M+29$, 13 %), 530 (13 %), 239 (6 %).

Elemzés a $C_{34}H_{33}N_3S \cdot 2HCl \cdot 1,5 H_2O$ képlet alapján:
számított: C: 63,05 %, H: 5,91 %, N: 6,49 %;
talált: C: 63,10 %, H: 5,59 %, N: 6,37 %.

100. példa

1-(/9S,10S/-2-Klór-9,10-dihidro-9,10-metano-antracen-9-yl-etil)-4-(1,1-dimetil-etil)-piperidin-4-ol előállítás

A 49. példában leírtak szerint járunk el, ezzel a különbséggel, hogy az 1. példa (n) pontjában leírtetett 1-(/9S,10S/-2-klór-9,10-dihidro-9,10-metano-antracen-9-yl-etil)-4-piperidinonból indulunk ki. A terméket hidrokloridjává

vá alakítjuk. A cím szerinti vegyület hidrokloridját 291-293°C-on olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk 29 %-os hozammal.

NMR spektrum adatai (CDCl₃, 300 MHz): 6,9-7,3 (m, 7H), 4,35 (s, 1H), 4,05 (széles s, 2H), 3,39 (m, 4H), 3,07 (széles s, 2H), 2,71 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,42 (s, 1H), 0,98 (s, 3H).

Tömegspektrum (Cl, CH₄): m/z = 396 (M+1, 100 %), 398 (43 %), 424 (M+29, 24 %), 380 (26 %), 378 (54 %), 360 (10 %), 170 (11 %).

Elemzés a C₂₅H₃₀ClNO.HCl. 0,3 H₂O képlet alapján:
számított: C: 68,58 %, H: 7,27 %, N: 3,20 %
talált: C: 68,52 %, H: 7,02 %, N: 3,14 %.

101. példa

1-(9,10-dihidro-9,10-metano-2-metoxi-antiacen-9-il-karbonil)-4-(3-piridil)-piperidin-4-ol előállítás

A 87. példában leírtak szerint járunk el, azaz a különbséggel, hogy 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-2-metoxi-antiacen-9-il-karbonil)-4-(3-piridil)-piperidin-4-olból indulunk ki. A terméket hidrokloridjává alakítjuk. A cím szerinti vegyület hidrokloridját 243-246°C-on bomlás közben olvadó fehér szilárd anyag formájában kapjuk 66 %-os hozammal.

NMR spektrum adatai (CDCl₃, 300 MHz): 9,37 (m, 1H), 8,95 (m, 1H), 8,60 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 6,85-7,3 (m, 6H), 6,45 (d, J=7,6 Hz, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,9-4,3 (m, 4H), 3,58 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,01 (m, 2H); a további vonalak beolvadnak a bázisvonalba, és nehezen azonosíthatók.

Tömegspektrum (Cl, CH₄): m/z = 413 (M+1, 100 %), 441 (M+29, 16 %), 395 (28 %).

Elemzés a $C_{27}H_{28}N_2O_2 \cdot 2,4 H_2O \cdot 1,8 H_2O$ képlet alapján:

számított: C: 60,90 %, H: 6,43 %, N: 5,26 %;

talált: C: 60,84 %, H: 5,95 %, N: 5,15 %.

A kiindulási anyagként felhasznált amidvegyületet a következőképpen állítjuk elő:

(a) 9,10-Dihidro-9,10-metano-2-metoxi-antracén-9-karbonsav előállítás:

A 108. példában leírtak szerint járunk el, azaz a különbséggel, hogy a 91. példa (b) pontjában ismertetett 2-klór-9,10-dihidro-9,10-metano-7-metoxi-antracén-9-karbonsavból indulunk ki. A cím szerinti vegyületet fehér szilárd anyag formájában kapjuk 65 %-os hozammal.

Tömegspektrum (Cl_2 , CH_4): $m/z = 267$ ($M+1$, 100 %), 284 ($M+29$, 50 %), 249 (9 %), 221 (11 %).

(b) 1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-2-metoxi-antracén-9-il-karbonil)-4-(3-piridil)-piperidin-4-ol előállítás:

A 87. példa (a) pontjában leírtak szerint járunk el, azaz a különbséggel, hogy a fentiek szerint előállított 9,10-dihidro-9,10-metano-2-metoxi-antracén-9-karbonsavból indulunk ki. A cím szerinti vegyületet olaj formájában kapjuk 23 %-os hozammal. $n_D^{20} = 0,17$ (szilikagél vékonyrétegen etil-acetáttal futtatva).

NMR spektrum adatai: 8,77 (széles s, 1H), 8,55 (d, $J=4,3$ Hz, 1H), 7,81 (m, 1H), 6,95-7,4 (m, 7H), 6,46 (m, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 2,87 (m, 2H); a további vonalak beolvadnak a bázisvonalba, 6s nehezen azonosíthatók.

Tömegspektrum (Cl_2 , CH_4): $m/z = 427$ ($M+1$, 100 %).

455 (M+29, 22 %), 409 (17 %).

102. példa

Gyógyászati készítmények előállítása

Ismert gyógyszertechnológiai módszerekkel állítjuk elő a következő összetételű, hatóanyagokként (1) általános képletű vegyületeket (például az előző példákban felsorolt anyagokat) tartalmazó, a humán gyógyászatban terápiás vagy profilaktikus célokra felhasználható gyógyászati készítményeket:

(a) Tabletta:

Hatóanyag	50,0 mg/tabletta
Mannit (USP minőségű)	223,75 "
Kroscarmellóz-nátrium	6,0 "
Aukerioszkevényítő	15,0 "
Hidroxi-propil-metil-cellulóz	2,25 "
Magnézium-sztearát	3,0 "

A tablettákra kívánt esetben bélben oldódó bevonatot, például cellulóz-acetát-ftalát bevonatot vihetünk fel.

(b) Kapszula:

Hatóanyag	10,0 mg/kapszula
Mannit (USP minőségű)	488,5 "
Kroscarmellóz-nátrium	15,0 "
Magnézium-sztearát	1,5 "

Általános ismertetések

1. (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatiilag alkalmazható sóik - a képletben

R és R^1 egymástól függetlenül hidrogénatomot, halogénatomot vagy 1-6 szénatomos alkoxycsoportot jelent, és

R^1 jelentése

(A) 1-6 szénatomos alkylcsoport,

(B) fenil- vagy naftilcsoport, amelyhez adott esetben legfeljebb három azonos vagy eltérő, az alábbiakban felsorolt szubsztituens kapcsolódhat:

(i) 1-6 szénatomos alkyl-, 1-6 szénatomos alkoxi-, hidroxil-, halogén-, cián-, nitro-, fenil-, benzil-oxi-, benzil- és trifluor-metil-csoport,

(ii) $-CO_2R^aR^b$ általános képletű amino-szulfenil-csoport és $-CONR^cR^d$ általános képletű amino-karbonil-csoport, amelyekben R^a , R^b , R^c és R^d egymástól függetlenül hidrogénatomot, 2-pirrolidinil-csoportot vagy 1-6 szénatomos alkylcsoportot jelent, vagy R^a és R^b , illetve R^c és R^d a közbeszárt nitrogénatommal együtt 5- vagy 6tagú, egyetlen heteroatomként a közbeszárt nitrogénatomot tartalmazó heterociklusos gyűrűt alkot, és

(iii) $R^hR^iR^j$ -(1-3 szénatomos alkyl)-csoport, amelyben R^h és R^i egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-3 szénatomos alkylcsoportot jelent,

(C) fenil-(1-3 szénatomos alkyl)- vagy naftil-(1-3 szénatomos alkyl)-csoport, amelyekben a fenil- vagy naftilgyűrűhöz adott esetben legfeljebb három azonos vagy eltérő, a fenti (B) pontban felsorolt szubsztituens

kapcsolódhat,

(D) 1-3 nitrogén-, oxigén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmazó öt- vagy hattagu heteroaril-csoportok és azok benzolgyűrűvel kondenzált származékai, amelyekhez adott esetben legfőbb két, az alábbiakban felsorolt, azonos vagy eltérő szubsztituens kapcsolódhat: 1-6 szénatomos alkilcsoport, hidroxilcsoport, adott esetben trifluor-metil-csoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos alkoxycsoport, (1-6 szénatomos alkil)-karbonil-csoport, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, benzil-oxi-csoport, halogénatom, (1-3 szénatomos alkil)-amino-karbonil-(1-3 szénatomos alkil)-csoport, a (B) pontban meghatározott amino-karbonil-csoport, vagy $R^6S(O)_n$, R^fRH vagy R^6S általános képletű csoport, amelyekben R^6 és R^f egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, a értéke 0, 1 vagy 2, és R^6 (1-3 szénatomos alkil)-karbonil-amino-fenil- vagy di-(1-3 szénatomos alkil)-amino-(1-6 szénatomos alkil)-csoportot jelent, vagy

(E) heteroaril-(1-3 szénatomos alkil)-csoport, ahol a heteroaril-csoport a fenti (D) pont szerinti meghatározásnak felel meg, és a heteroaril-csoporthoz adott esetben legfőbb két, a fenti (D) pontban meghatározott, azonos vagy eltérő szubsztituens kapcsolódhat.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyekben X és Y egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy halogénatomot jelent.

3. A 2. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyekben

X és Y egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy klóratomot jelent, és

R¹ jelentése

(i) terc-butil-csoport,

(ii) 2- vagy 3-metoxi-fenil-csoport, vagy a 2-es vagy 3-as helyzetben R^aR^bSO₂- általános képletű amino-szulfonil-csoporttal szubsztituált fenilcsoport, ahol R^a és R^b egymástól függetlenül hidrogénatomot, metil-csoportot vagy etilcsoportot jelent, vagy

(iii) a 2-es helyzetben adott esetben 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-tio- vagy 1-6 szénatomos alkil-szulfonil-csoporttal szubsztituált tienil-, furil- vagy 3-piridil-csoport.

4. A 3. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek következő képviselői:

1-(/9S,10S/-2-klór-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(1,1-dimetil-etil)-piperidin-4-ol,

1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2/etil-szulfonil/-3-piridil)-piperidin-4-ol,

1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2/etil-tio/-3-piridil)-piperidin-4-ol, és

1-(2-klór-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-metoxi-3-piridil)-piperidin-4-ol.

5. Gyógyászati készítmény, azaz j e l l e m e z v e, hogy az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját tartalmazza hatóanyagként, szokásos gyógyszerészeti hígító-, hordozó- és/vagy egyéb segédanyaggal együtt.

6. (II) általános képletű vegyületek - a képletben

X és Y jelentése az 1. igénypontban megadott.

7. (IIa) általános képletű vegyületek - a képletben X, Y és R^1 jelentése az 1. igénypontban megadott.

8. (III) általános képletű vegyületek - a képletben X és Y jelentése az 1. igénypontban megadott, és G klóratomot, hidroxilcsoportot vagy hidrogénatomot jelent, assal a feltétellel, hogy ha G hidrogénatomot vagy hidroxilcsoportot jelent, X és Y legalább egyike hidrogénatomtól eltérő.

9. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatiilag alkalmazható sóik előállítására - a képletben X, Y és R^1 jelentése az 1. igénypontban megadott -, assal j e l l e m e s v e, hogy

(a) a (II) általános képletű vegyületeket - a képletben X és Y jelentése az 1. igénypontban megadott - apretikus oldószerekben R^1Li általános képletű vegyületekkel - a képletben R^1 jelentése az 1. igénypontban megadott - reagáltatjuk; vagy

(b) a (IIa) általános képletű amidokat - a képletben X, Y és R^1 jelentése az 1. igénypontban megadott - redukálószerrel reagáltatjuk; vagy

(c) a (III) általános képletű aldehideket - a képletben X és Y jelentése az 1. igénypontban megadott és G hidrogénatomot jelent - redukálószer jelenlétében (IV) általános képletű piperidin-vegyületekkel reagáltatjuk - a képletben R^1 jelentése az 1. igénypontban megadott -, vagy

(d) X és/vagy Y helyén 1-6 szénatomos alkoxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására az (I) általános képletnek egyébként megfelelő, X és/vagy Y helyén azonban hidroxilcsoportot tartalmazó vegyületeket bázis

jelenlétében 1-6 szénatomos alkil-halogenidekkel reagáltatjuk;
és kívánt esetben az (1) általános képletű vegyületeket ismert módon savval képezett gyógyászati lag alkalmazható sóikká alakítjuk.

10. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására,
azzal j e l l e m e z v e, hogy a 9. igénypont szerinti
eljárással előállított (1) általános képletű vegyületeket - a
képletben X , Y és R^1 jelentése az 1. igénypontban megadott -
vagy azok gyógyászati lag alkalmazható sóit a szokásos gyógy-
szertechnológiai eljárásokkal, ismert gyógyszerészeti hígító-,
hordozó- és/vagy egyéb segédanyagok felhasználásával gyógyá-
szati készítményekké alakítjuk.

+ 4 lap rajz
Vargha Gy

a bejelentő helyett

a meghatalmazott:

Dr. Jalsovszky Györgyné
ügyvéd
1093 Budapest, Köztársaság u. 24.
Tel.: 138-4148 Fax: 138-4508

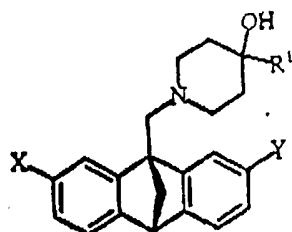
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

37039

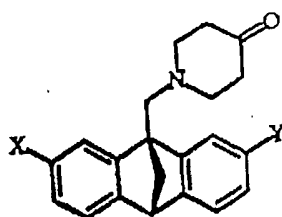
4/1

2643/92

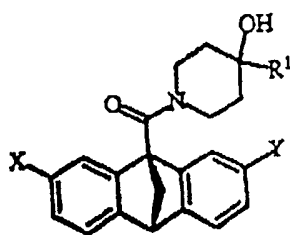
66625



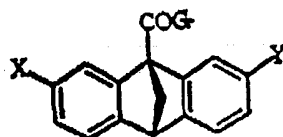
I



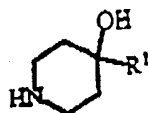
II



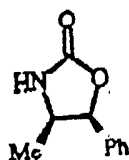
IIa



III



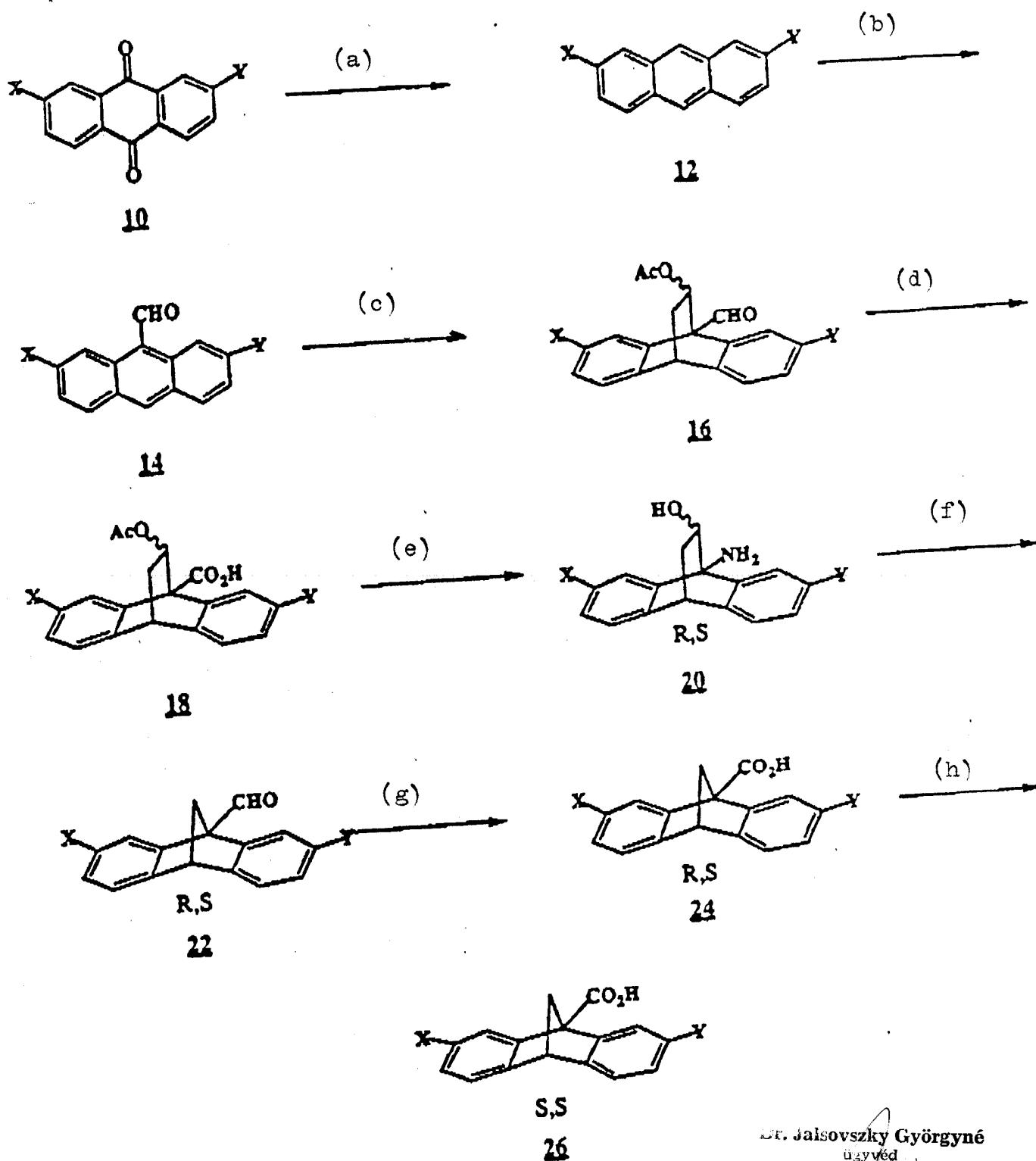
IV



V

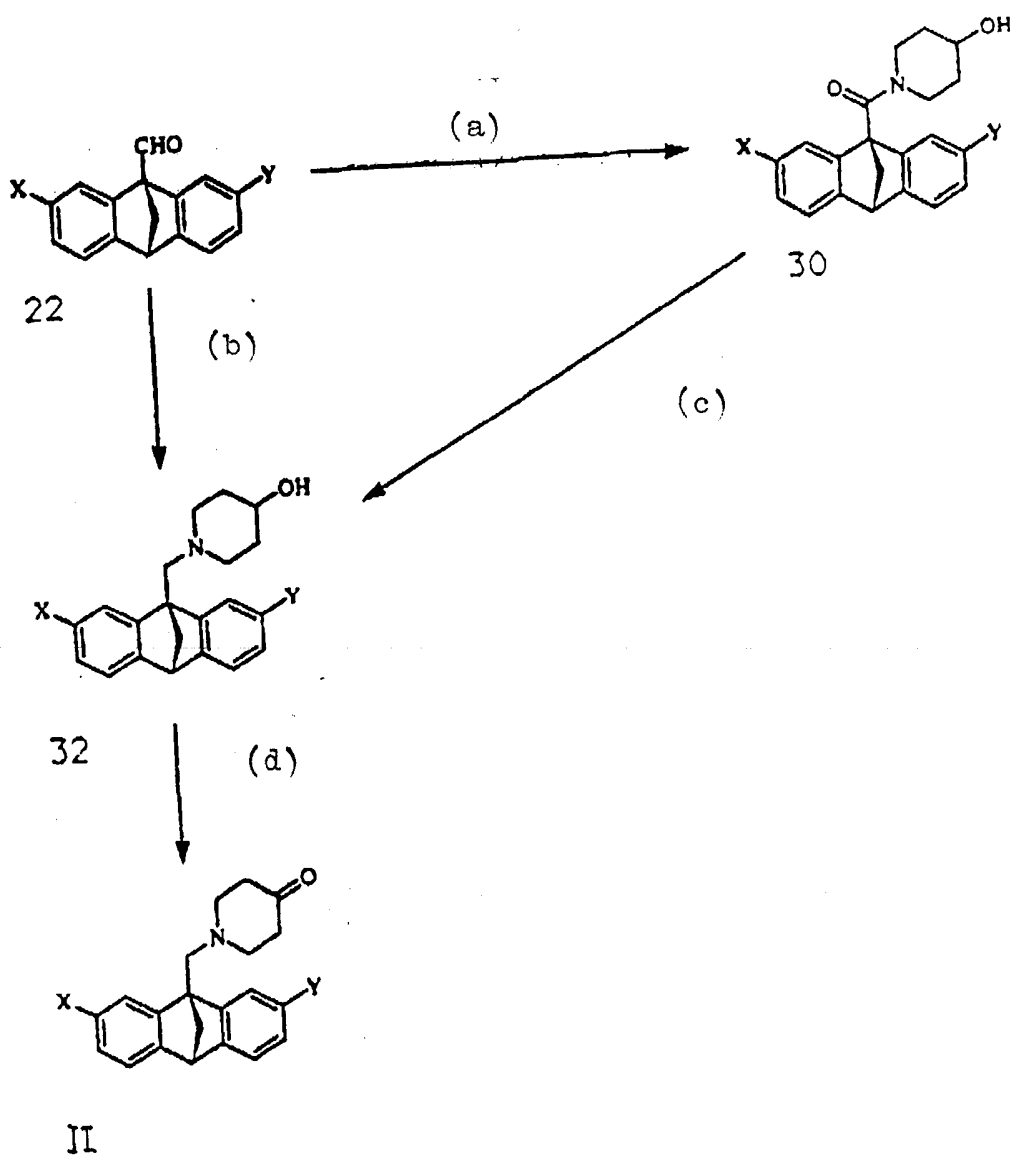
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

I. reakcióvázlat



KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

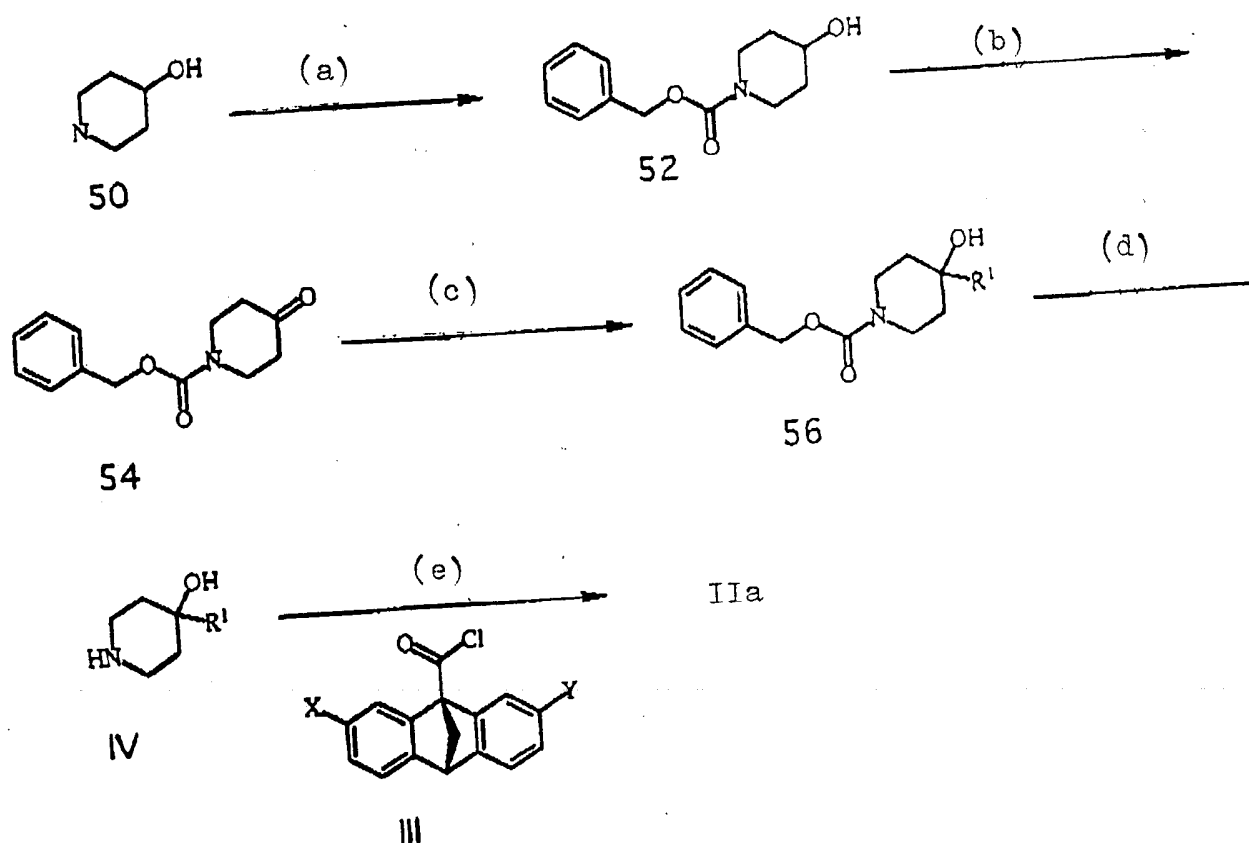
II. reakcióvázlat



Dr. Balczovszky Györgyné

127760
1093 Budapest, Központ u. 24.
Tel: 138-4148 Fax: 138-4506

III. reakcióvázlat



Dr. Jalsovszky Györgyné

1093 Budapest, Közraktár u. 24.
Tel.: 138-4148 Fax: 138-4506