

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

(11) Lajstromszám:

209 451 B

(21) A bejelentés száma: 7014/90
(22) A bejelentés napja: 1990. 11. 05.

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 471/04
A 61 K 31/44

(40) A közzététel napja: 1992. 07. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1994. 06. 28. SZKV 94/06

(72) Feltalálók:

dr. Borsy József 10%, Budapest (HU)
dr. Sólyom Sándor 17%, Budapest (HU)
Ábrahám Gizella 17%, Budapest (HU)
dr. Vitális Beáta 7%, Budapest (HU)
dr. Karimné Tapfer Mariann 6%, Budapest (HU)
Szabóné dr. Bagdy Erzsébet 5%, Budapest (HU)
Csuzdi Emese 5%, Budapest (HU)
Szöllőssy Márta 17%, Budapest (HU)
dr. Goldschmidtne dr. Horváth Katalin 5%, Budapest (HU)
Miklósné dr. Kovács Anikó 3%, Budapest (HU)
Ling István 4%, Budapest (HU)
dr. Máté Györgyné 4%, Budapest (HU)

(73) Szabadalmas:

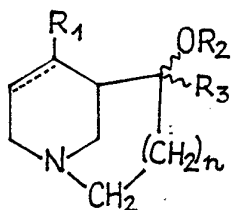
Gyógyszerkutató Intézet Kv., Budapest (HU)

(54) **Eljárás 1-azabicycloalkán-származékok és e vegyületeket tartalmazó
gyógyszerkészítmények előállítására**

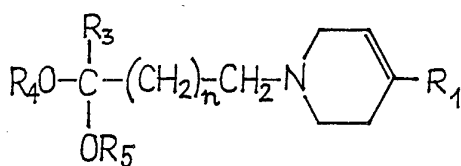
(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű – ahol
R₁ jelentése fenil-, helyettesített fenil-, naftil- vagy tie-
nilcsoportot jelent és a fenilcsoport halogénatom-
mal, metil-, metoxi-, metil- vagy trifluormetil-
csoporttal lehet egyszeresen helyettesítve,

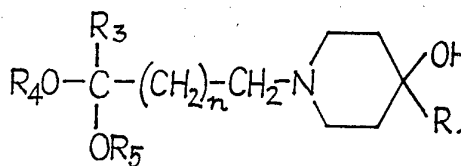
R₂ jelentése hidrogénatomot vagy 2–5 szénatomszá-
mú alkanoilcsoportot jelent,
R₃ jelentése hidrogénatomot vagy metilcsoportot je-
lent,
n értéke 0 és 1 lehet és



(I)



(II)



(III)

a pontozott vonal adott esetben egy további szén-szén kötést jelent, a hullámos vonal pedig azt jelenti, hogy az illető szubsztituens az adott szénatomhoz kétféle térállásban kapcsolódhat –

1-azabicykloalkán-származékok és sztereoizomerjeik valamint gyógyszerileg alkalmazható savaddíciós sóik előállítására amely abban áll, hogy egy (II) általános képletű 1,2,3,6-tetrahidropiridin származékot vagy egy (III) általános képletű piperidinol származékot – amelyekben R_1 , R_3 valamint n a fenti jelentésű, R_4 és R_5 jelentése 1–4 szénatomszámú alkilcsoport vagy együttesen 2–3 szénatomszámú alki-

lencsoport lehet – savas gyűrűzárásnak vetik alá, majd kívánt esetben a keletkező (I) általános képletű vegyületet – ahol R_1 , R_3 és n jelentése a fentiekben megadott és R_2 hidrogénatomot jelent – acilezik (ii) és/vagy a kettőskötését telítik (iii) és/vagy savas közegben izomerizálják és/vagy a kapott (I) általános képletű vegyületet – ahol R_1 , R_2 , R_3 és n jelentése a tárgyi körben megadott – kívánt esetben rezolválják (iv) és/vagy savaddíciós sóvá alakítják.

A találmány szerinti eljárással előállított új, (I) általános képletű vegyületek értékes gyógyászati hatékonysággal rendelkeznek.

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű – ahol R^1 jelentése fenil-, helyettesített fenil, naftil- vagy tienilcsoport és a fenilcsoport halogénatommal, metil-, metoxi-, metiltio- vagy trifluormerilcsoporttal lehet egyszerűen helyettesítve,

R^2 jelentése hidrogénatomot vagy 2–5 szénatomszámú alkanoilcsoportot jelent,

R^3 jelentése hidrogénatomot vagy metilcsoportot jelent,

n értéke 0 és 1 lehet és

a pontozott vonal adott esetben egy további szén-szén kötést jelent, a hullámos vonal pedig azt jelenti, hogy az illető szubsztituens az adott szénatomhoz kétféle térállásban kapcsolódhat –

1-azabicykloalkán-származékok és sztereoizomerjeik valamint gyógyszerileg alkalmazható savaddíciós sóik továbbá mindezeket hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására. A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek értékes gyógyászati, nevezetesen antiamnéziás hatással rendelkeznek.

Az (I) általános képletű vegyületek aszimmetriás szerkezetűek és az (I) általános képlet valamennyi lehetséges sztereoizomerre vonatkozik. Az (Ia) általános képlet szemléletesebben mutatja például azon (I) általános képletű vegyületek szerkezetét, amelyekben $n = 1$, de ezzel az (I) általános képletű vegyületek körét nem korlátozzuk az (Ia) általános képlettel szemléltetett enantiomerre. Az (I) általános képletű vegyületek elnevezése során az R_2O és R_3 szubsztituensek térfelületének megadásakor endo helyzetű a szubsztituens, ha a két hídfő-atom és az illető szubsztituenshez kapcsolódó szénatom által meghatározott síkot tekintve az a metilén-híddal ellenétes oldalra néz. Értelemszerűen a metilén-híddal azonos irányban álló szubsztituens az exo jelölést kapja.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek az irodalomban nem ismeretesek.

A találmány szerinti vegyületekhez szerkezetileg legközelebb álló vegyületek között említhetjük azon 1-azabicyklo[3.3.1] non-6-en származékokat, amelyeket a 75/49297 és 75/53518 sz. japán szabadalmi leírások (Kokai), illetve a Chem. Pharm. Bull. 24, 515 (1976) és a Synthesis, 440 (1975) alatti közlemények

ismertetnek. E vegyületek némelyike analgetikus hatást mutat.

20 Benzamido- vagy benzamido- alkilcsoportot tartalmaznak szubsztituensként a 94742, a 94744 és a 239321 sz. európai közrebocsátási iratokban ismertett 1-azabicyklo-alkán származékok. E vegyületek 5-HT-receptor antagonistá sájtóságokkal rendelkeznek.

25 A 257741, a 261763 és a 287356 számú európai közrebocsátási iratok olyan 1-azabicyklo-alkán származékokra vonatkoznak, ahol a nitrogénatomhoz képest 1,3 helyzetben található a szubsztituens és ez utóbbi többnyire savfunktio vagy heterociklus. E vegyületek – a fenti irodalmi helyek tanúsága szerint – muszkarin receptor agonista hatásúak, és a kolinerg funkciók javítására alkalmasak.

30 Az időskori Alzheimer típusú demencia kezelésének egyik lehetséges módja az, hogy az e körképeknél egyértelműen megállapított lecsökkent kolinerg neurotranszmissziót kolinerg receptor agonisták alkalmazásával próbálják fokozni. Erre a célra az M_1 muszkarin receptorokhoz szelektíven kötődő hatású vegyületek látszanak alkalmasnak. [Science 217, (1982) 408; Drug Dev. Res. 5, (1985) 77; Neuropharmacol. 9, (1986) 53].

35 Az irodalomból eddig ismeretes néhány muszkarin agoista hatású vegyületnél felszívódási, szelektivitási ill. gyors metabolizálódási és egyéb problémák adódnak. Így e területen gyógyszerként is forgalomban lévő készítmény jelenleg még nem ismert.

40 Meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek jelentős muszkarin agonista hatással rendelkeznek és a szkopolaminnal előidézett amnéziát patkányokon kis dózisban is gátolják, és ily módon potenciálisan az időskori Alzheimer típusú demencia kezelésére alkalmasak lehetnek.

45 A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket muszkarin-receptor kötési teszten, ligandként triciált kinuklidinilbenzoátot (3H -QNB) alkalmazva, továbbá oxotremorin potenciációs teszten, valamint szkopolamin amnézia teszten vizsgáltuk.

(3H)-QNB receptorkötési teszt

60 A membrán preparátumot OFA 180–250 g tömegű

hím patkányok agykérgéből Yamamura és Snyder [Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 71, 1725 (1974)] módszerével Hershkowitz és mások [Eur. J. Pharmacol. 86, 229 (1983)] módosítása szerint készítettük. A fehérje meghatározáshoz Peterson [Anal. Biochem. 83, 346 (1977)] módszerét használtuk. A 0,2 mg/ml fehérjemennyiségeket 0,2 nM ^3H -QNB (44 Ci/mmol, Amersham), valamint a vizsgálati anyag jelenlétében (nyolc koncentrációban: 0,1–300 μM) 50 mM-os TRIS-HCl puffer (pH 7,4) 1 ml-es össztérfogatában 60 percen át 25 °C-on inkubáltuk. A reakciót 5 ml jég-hideg puffer oldatával a Whatman GF/B filteren át történő vákuum-szűréssel állítottuk le. A szűrőket ugyanezen térfogatú pufferral kétszer mostuk. A nem specifikus kötést 1 μM atropin jelenlétében határoztuk meg. Minden mérést háromszor végeztünk. A kötött radioaktivitás mérése toluolos alapú kóktélban Packard-típusú folyadékszintillációs számlálón történt. Az IC_{50} értékeket a lineáris regressziós analízis módszerével határoztuk meg. A disszociációs konstans (K_D) érték kiszámításához a Scatchard analízist használtuk.

Oxotremorin potencírozási teszt

Rathbun és Slater módszerét [Psychopharmacology 4, 114 (1963)] használtuk Ögren és mások módosítása szerint [Psychopharmacology 86, 258 (1985)]. Egércsoportokat (5–15/dózis) kezeltünk a vegyületek 1, 3, 10 mg/kg-os adagjaival i. p., ill. 3, 10, 30 mg/kg-os dózisaival p. o. Az oxotremorin adása előtt 15 perccel kezeltük az állatokat, majd 0,125 mg/kg-os oxotremo-

rin (ED_{16}) kezelést végeztünk. A tremort és a hiperszaktivációt szemikvantitatív módon „score” értékek megállapításával értékeltük a kontroll állatcsoportokhoz viszonyítva. Megállapítottuk a vegyületeknek azt az adagját, amely 50%-os hatást eredményezett (minimálisan effektív dózis).

Szkopolamin-amnézia teszt patkányon

Cumin és mások módszerével [Psychopharmacology 78, 104 (1982)] Skinner-boksban végeztük kísérleteinket, melyekhez naiv 100–120 g tömegű hím OFA patkányokat használtunk. Az állatokat a boksba helyeztük, ahol 0,8 mA erősségű áramütést kaptak. Ezt elkerülhették akkor, ha a rácsra helyezett műanyag dobogón maradtak. Ily módon passzív elhárítási reflexet építettünk ki. Háromszor egymást követő tréning után kiválasztottuk azokat az állatokat, amelyek 1 percen át dobogón maradtak anélkül, hogy a rácsra léptek volna. Utóbbiakból csoportokat alakítottunk ki, és a következőképpen kezeltük:

kontroll I. csoport: oldószert i. p. és p. o.

kontroll II. csoport: szkopolamin i. p.

Kezelt csoport: szkopolamin i. p. + vizsgálandó vegyület

A kezelést a vizsgálati anyaggal közvetlenül az utolsó tréning után végeztük. Két óra elteltével az állatokat újra a boksban lévő dobogóra helyeztük és megállapítottuk azoknak az állatoknak a számát, amelyek 1 percig maradtak a dobogón, azaz az emlékezetük javult. A statisztikai kiértékelést az X^2 próbával végeztük.

Az eredményeket az I. táblázatban foglaljuk össze.

1. táblázat

Vegyület (példa száma)	^3H -QNB receptor-kötési teszt IC_{50} (μM)	Oxotremorin-potencírozási teszt egereken min. eff. dózis, mg/kg		Szkopolamin-amnézia teszt patkányokon min. eff. dózis, mg/kg	Akut toxicitás egereken (LD_{50} , mg (kg))	
		i. p.	p. o.	p. o.	ip.	p. o.
2.	1,6	>10	>10	0,62	30–100	30–100
4.	2,3	3	3	0,62	39	87
9.	29,5	0,3	1	0,62	20	60
32.	0,5	10	30	0,16	53,8	114,5
59.	1,8	3	10	0,62	29	49
60.	1,8	10	10	>2,5	30–100	>100
61.	15,4	10	>10	>2,5	30–100	>100
64.	30,5	10	>30	0,31	30–100	>100
67.	1,1	10	30	0,04	30–100	>100
68.	2,0	10	30	0,16	30–100	>100
Oxotremorin	0,8	–	–	0,1	–	–
Arecholin	6,3	3	>30	>20	–	–

Az I. táblázat adataiból látszik, hogy a találmány szerinti vegyületek jelentős farmakológiai hatással rendelkeznek és centrális kolinerg hatásukat parenterális és orális adás esetén egyaránt kifejtik.

A fentiek alapján a találmány eljárás (I) általános képletű – ahol R_1 , R_2 , R_3 , n, a pontozott és a hullámos vonal

jelentése a bevezetőben megadott – 1-azabicycloalkán származékok, sztereoizomerjeik valamint savaddíciós sóik előállítására, amely abban áll, hogy egy (II) általános képletű 1,2,3,6-tetrahidropiridin származékot vagy egy (III) általános képletű piperidinol származékot – amelyekben R_1 , R_3 valamint n jelentése a bevezetőben meg-

adott, továbbá R_4 és R_5 jelentése 1–4 szénatomszámú alkilcsoport vagy R_4 és R_5 együttesen egy 2–3 szénatomszámú alkilénecsoport lehet – savas gyűrűzárásnak vetünk alá, majd kívánt esetben i) a keletkező (I) általános képletű vegyületet – ahol R_1 , R_3 és n jelentése a bevezetőben megadott és R_2 hidrogénatomot jelent – acilezünk ii) és/vagy a kettőskötését telítjük, iii) és/vagy a kapott (I) általános képletű vegyületet – ahol R_1 és n jelentése a bevezetőben megadott és R_2 valamint R_3 hidrogénatomot jelent – savas körülmények között izomerizáljuk és az izomer keveréket szétválasztjuk, iv) és/vagy a kapott (I) általános képletű vegyületet – ahol R_1 , R_2 , R_3 és n jelentése a bevezetőben megadott – kívánt esetben rezolváljuk, v) és/vagy savaddíciós sóvá alakítjuk.

A találmány szerinti eljárás egy előnyös kiviteli módja szerint úgy járunk el, hogy egy (II) általános képletű – ahol R_1 , R_3 , R_4 , R_5 és n jelentése a fenti – 1-alkil-4-aril-1,2,3,6-tetrahidropiridin származékot vizes sósav oldatban melegítünk, majd a reakcióelegyet bepároljuk és a kapott kristályos 1-azabicycloalkén-származékot sósavas sója formájában elkülönítjük. A savas gyűrűzárás jól kivitelezhető más ásványi savval, például vizes kénsavval is. A reakciót előnyösen 20–120 °C hőmérséklet tartományban hajtjuk végre. Kénsav alkalmazása esetén a reakcióelegyet célszerűen vizes elbontás után meglúgosítjuk és a terméket bázis formájában szerves oldószerrel kivonatosítjuk.

A találmány szerinti eljárás egy további előnyös kiviteli módja szerint egy (III) általános képletű – ahol R_1 , R_3 , R_4 , R_5 és n jelentése a fenti – 1-alkil-4-aril-4-hidroxipiperidin származékot melegítünk vizes sósav vagy kénsav oldatban. A reakcióelegyek feldolgozása célszerűen az előbbiekkal megegyező módon történik.

A fenti gyűrűzárási módszerekkel kapott (I) általános képletű vegyületekben a hidroxil-csoport endo (ekvatoriális) helyzetű. Az exo (axiális) térállású hidroxil-csoportot tartalmazó izomer csak alárendelt mennyiségben keletkezik, és az átkristályosítási anyalúgok maradékában kimutatható. Az olyan (I) általános képletű vegyületek, ahol R_2 és R_3 jelentése hidrogénatom és a hidroxilcsoport endo helyzetű, savas kezeléssel – előnyösen vizes perklorssavval – izomerizálható és a keletkező endo-exo keverék ebben a formában vagy észterezés után ismert módszerekkel szétválasztható.

A gyűrűzárási reakcióban kapott (I) általános képletű vegyületekben a hidroxilcsoport észterezését kívánt esetben valamely 2–5 szénatomszámú alifás karbonsavanhidriddel vagy savkloriddal végezzük. A reakciót célszerűen valamilyen savmegkötőszer, pl. piritidin jelenlétében hajtjuk végre. A kettőskötés telítését célszerűen katalitikus hidrogénezéssel végezhetjük.

A találmány szerinti gyűrűzárással előállított vegyületek racémátok. Kívánt esetben az adott racémátok rezolválását célszerűen valamely optikailag aktív savval képezett diasztereomer sópár szétválasztásával, majd ezt követően az optikailag aktív (I) általános képletű bázisnak a megfelelő diasztereomer sóból lúggal történő felszabadulásával végezzük el. Optikailag aktív savként pl. borkósav, tejsav, kámfor-szulfonsav, aminosavak használhatók. Előnyösen kámforszulfon-

savat, valamint borkósav-mono-p-klór-anilidet használunk. A diasztereomer sópárok elválasztása célszerűen kristályosítással történhet.

Az (I) általános képletű vegyületekből gyógyászati felhasználás céljából előnyös savaddíciós sót készíteni. A só készítéséhez a már említett sósav mellett minden olyan szerves vagy szervetlen sav felhasználható, mely a készítmény terápiás felhasználhatóságát nem zárja ki, pl. oxálsav, fumársav, malonsav, metánszulfonsav, kénsav, foszforsav.

A találmány szerinti eljárásban alkalmazott (II) általános képletű kiindulási vegyületeket – amennyiben azok előállítását az egyes kiviteli példák nem ismertetik – a megfelelő 4-aril-helyettesített-1,2,3,6-tetrahidropiridinekből a bemutatott példák analógiájára állíthatjuk elő. Az így kapott (II) általános képletű vegyületek általában olajos anyagok, amelyek a találmány szerinti eljárásban, ebben a formában, közvetlenül felhasználhatók.

A találmány szerinti eljárás (III) általános képletű vegyületei újak. Előállításukat a megfelelő példák ismertetik.

A (II) és (III) általános képletű vegyületek előállítására szolgáló ismert 4-aril-helyettesített 1,2,3,6-tetrahidropiridin származékokat többek között a 881 893 sz. nagy-britanniai, 6 510 107 sz. holland, 2 973 363 sz. egyesült államokbeli valamint a 218 028 sz. csehszlovák szabadalmi leírások ismertetik. Az irodalomban nem ismert 4-aril-helyettesített 1,2,3,6-tetrahidropiridin származékok előállítását a megfelelő példák tartalmazzák.

A találmány szerinti vegyületek vagy azok savaddíciós sói gyógyászati készítménnyé alakíthatók. A gyógyászati készítmények pl. tablettá, kapszulá, por, granulátum vagy drazsé formában lehetnek elkészítve, vagy folyékony kiserelésben oldatként vagy szuszpenzióként, illetve parenterális alkalmazáshoz steril oldatként vagy szuszpenzióként kerülhetnek alkalmazásra.

Orális készítmények előállításához töltőanyagként pl. tejcukor vagy keményítő használható. Kötő- vagy granulálóanyagként például zselatin, karboxi-metil-cellulóz-nátriumot, metil-cellulózt, polivinil-pirrolidont, vagy keményítőcsirizt alkalmazhatunk. Szétesést elősegítő anyagként elsősorban burgonyakeményítőt vagy mikrokristályos cellulózt adagolunk. Antiadhezív és csúsztató anyagként talkumot, kolloidális kovasavat, sztearint stb. alkalmazhatunk. A tablettát ismert módon készíthetjük el, és adott esetben a gyógyszerkészítésnél szokásos védő, ízesítő- illetve színezőanyagok felhasználásával drazsírozhatjuk. Kapszula előállítása esetén a ható- és segédanyagok keverékét kapszulába töltjük.

Orális folyékony kiserelés oldat, emulzió vagy szirup formájában illetve száraz állapotban történhet. Utóbbi esetben oly módon, hogy víz vagy egyéb vívőanyaggal keverjük el használat előtt.

Parenterális alkalmazáshoz a hatóanyagot steril oldat vagy szuszpenzió formájában készítjük el, ilyenkor a steril vehiculum tartalmazhat még adjuvánsként pl. egy helyi érzéstelenítőt, stabilizáló szert illetve puffert.

Az (I) általános képletű 1-azabicyclo-alkán származékok találmány szerinti előállítását az alábbi példák

szemléltetik, anélkül, hogy oltalmi igényüket ezekre korlátoznánk.

1. példa

(±) *Endo-4-Hidroxi-6-fenil-1-azabicyklo [3.3.1.] non-6-endohidroklorid*

A, módszer

14,2 g (54,8 mmol) nyersterméként elkülönített 1-[3,3-(etilén-dioxi)-propil]-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridint 70 ml tömény sósavban oldunk és a reakcióelegyet forrásig melegítjük, majd 4 órán át ezen a hőfokon tartjuk. A reakcióelegy szárazra párlásával kapott maradékot 5–10% izopropilalkohol tartalmú acetonnal elkeverjük, és a kristályos terméket kiszűrjük.

Tömege: 9,35 g. Etanolból átkristályosítva 8,06 g cím szerinti terméket kapunk, o. p.: 263–264 °C.

B, módszer

1,00 g (3,6 mmol) 1-[3,3-(etilén-dioxi)-propil]-4-fenil-4-hidroxi-piperidint 10 ml 2:1 arányú tömény sósav-víz elegyben 3 órán keresztül forralunk. Bepárlás után kapott maradékot acetonnal eldörzsöljük és szűrjük. A 0,88 g cím szerinti vegyület (o. p.: 256–257 °C) átkristályosítás után 263 °C-on olvad, és azonos az A, módszer szerint előállított termékkel. A fenti kiindulási vegyületet oly módon állítjuk elő, hogy 1,71 g (9,7 mmol) 4-fenil-4-hidroxi-piperidint (B. G. Boggiano és mások, J. Chem. Soc. 1959, 1143) 2,00 g (11 mmol) 2-(2-bróm-etil)-1,3-dioxolánnal 20 ml dimetilformamidban, 2,06 g nátriumkarbonát savmegkötő jelenlétében, 80 °C-on reagáltatunk. Másfél óra után a reakcióelegyet vízeöntjük, és a terméket etilacetáttal extraháljuk. Bepárlás után a maradék (3,1 g olaj) hűtésre kristályosodik, és diizopropil-éterrel eldörzsölve 1,56 g 84–86 °C-on olvadó 1-[3,3-(etilén-dioxi)-propil]-4-fenil-4-hidroxi-piperidint kapunk.

1-[3,3-(etilén-dioxi)-propil]-4-fenil-4-hidroxi-piperidint 10 ml

2. példa

(±) *Endo-4-Acetoxi-6-fenil-1-azabicyklo [3.3.1.] non-6-endohidroklorid*

1,76 g (7 mmol) 1. példa szerint előállított vegyületet 5 ml piridin, 5 ml diklóretán valamint 2 ml ecetsavanhidrid elegyében feloldunk, a reakcióelegyet forrásig melegítjük, majd 7 órán át ezen a hőfokon tartjuk. Ezt követően bepároljuk és a maradékot vizes nátrium-hidrogén-karbonát és etil-acetát elegyében vesszük fel. A szerves fázist sóoldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A bepárlási maradékból sósavas izopropanol és éter segítségével 1,62 g sósavas sót készítünk, melyet etil-metil-ketonból átkristályosítva 1,1 g cím szerinti terméket kapunk. O. p.: 274–276 °C (216 °C-t követően átrendeződik).

3. példa

(±) *Endo-4-Hidroxi-6-fenil-(4-klór-fenil)-1-azabicyklo [3.3.1.] non-6-en-hidroklorid*

A, módszer

15,60 g (53 mmol) 1-[3,3-(etilén-dioxi)-propil]-4-

(4-klór-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridint 120 ml 1:1 arányú tömény sósav-víz elegyével 6 órán át forraljuk. A reakcióelegy szárazra párlásával kapott 13,6 g kristályos terméket etanolból átkristályosítva 10,4 g cím szerinti terméket kapunk, amely 291–293 °C-on olvad.

B, módszer

10 g (32 mmol) 1-[3,3-(etilén-dioxi)-propil]-4-(4-klór-fenil)-4-hidroxi-piperidint 100 ml 24%-os sósavval 4 órán át forraljuk, ezután vákuumban bepároljuk, és a maradékot acetonban vesszük fel. A kiszűrt 7 g anyagot 150 ml etanolból kristályosítjuk, a kapott cím szerinti vegyület 5,8 g, mely 290–292 °C-on olvad.

A fenti kiindulási vegyületet a következő módon állíthatjuk elő.

3,49 g (16,5 mmol) 4-(4-klór-fenil)-4-hidroxi-piperidin (CA 98. 160 556 n) 25 ml desztillált dimetil-formamid oldatát 2,12 g (20 mmol) nátrium-karbonát jelenlétében 3,6 g (2,33 ml, 20 mmol) 2-(2-bróm-etil)-1,3-dioxolánnal 3 órán át 90–100 °C-on tartjuk. Lehűtés után 74 ml vízzel hígítjuk, a kivált anyagot 1 órai kevertetés után szűrjük (tömege: 3,28 g) és 30 ml izopropanolból kristályosítjuk. A termék tömege 2,33 g, olvadáspontja 134–136 °C.

4. példa

(±) *Endo-4-Acetoxi-6-fenil-(4-klór-fenil)-1-azabicyklo [3.3.1.] non-6-en-hidroklorid*

5,0 g (17,5 mmol) a 3. példa szerint előállított vegyületet a 2. példa szerinti módon acilezünk. Az analóg módon készített nyerstermék (4,8 g) etanolból átkristályosítva 4,2 g cím szerinti vegyületet kapunk, melynek olvadáspontja 220 °C körüli átrendeződést követően 276–278 °C.

5. példa

(±) *Endo-4-Hidroxi-6-(3-klór-fenil)-1-azabicyklo [3.3.1.] non-6-en-hidroklorid*

10,1 g (43,8 mmol) 4-(3-klór-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-hidrokloridot 80 ml dimetil-formamidban, 11,6 g nátrium-karbonát jelenlétében, 10,0 g (54 mmol) 2-82-bróm-etil-1,3-dioxolánnal reagáltatjuk 80 °C-on, 10 órán keresztül. A reakcióelegyet vízeöntjük, és a terméket etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos kivonat szárítása és bepárlása után 14,8 g nyers 1-[3,3-(etilén-dioxi)-propil]-4-(3-klór-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridint kapunk, melyet a 3. példa szerint reagáltatunk tovább. A reakcióelegy feldolgozása után kapott 5,84 g nyerstermék etanolból átkristályosítva 5,2 g 237–239 °C olvadáspontú, cím szerinti terméket kapunk.

6. példa

(±) *Endo-4-Metil-6-(4-klór-fenil)-1-azabicyklo [3.3.1.] non-6-en-4(exo)-ol-(A) és (±) exo-4-metil-6-(4-klór-fenil)-1-azabicyklo [3.3.1.] non-6-en-4(endo)-ol-(B)*

6,64 g (21,5 mmol) 1-[3,3-(etilén-dioxi)-butil]-4-(4-klór-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridint 26 ml 85%-os kénsavban oldunk, és az oldatot 10 napig szobahőmér-

sékleten állni hagyjuk. A reakcióelegyet ezután jeges vízre öntjük és pH-9-ig meglúgosítjuk. A kivált terméket etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist 10%-os nátrium-klorid oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A kapott kristályos maradékot 55 ml etil-acetátból átkristályosítva 2,81 g, a címben A-val jelölt terméket kapunk. O. p.: 191–192 °C.

A fenti termék kiszűrése során nyert anyalúgot bepároljuk és a kapott 2,0 g maradékot flash-kromatografáljuk (eluens: kloroform-metanol 8:2 arányú elegye, mely 20 ml-enként 1 csepp trietil-amint tartalmaz). A mintegy 0,8 R_F értékkel szedett frakcióból bepárlás után 0,80 g kristályos 1-(3-oxo-butil)-4-(4-klór-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridint kapunk. (A vegyület izopropil-éterből átkristályosítva 96–97 °C-on olvad.) Az eluálást folytatva mintegy 0,2–0,3 R_F értéknél kapott egységes frakciót bepároljuk és így 0,44 g a címben B-vel jelölt terméket kapunk, mely a reakcióedény falának dörzsölésére átkristályosodik és etil-acetátos átkristályosítás után 132–133 °C hőmérsékleten olvad.

7. példa

(±) *Endo-4-Metil-6-fenil-1-azabicyklo* [3.3.1.] *non-6-en-4(exo)-ol* (A) és (±) *exo-4-metil-6-fenil-1-azabicyklo* [3.3.1.] *non-6-en-4(endo)-ol* (B)

13,19 g (67,4 mmol) 4-1,2,3,6-tetrahidropiridin-klórhidrátot 17,8 g nátrium-karbonát jelenlétében 110 ml dimetil-formamidban 15,8 g (80,8 mmol) 2-(2-bróm-etil)-2-metil-1,3-dioxolánnal reagáltatunk 70 °C hőmérsékleten, 24 órán keresztül. A reakcióelegyet vízre öntjük, és a terméket etil-acetáttal kivonatoljuk. Bepárlás után a nyerstermékként kapott olajos 1-[3,3-(etilén-dioxi)-butil]-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridinből 10 g-ot keverés közben 50 ml 90 °C hőmérsékletű 85%-os kénsavhoz csepegtetünk, majd 24 órás reagáltatás után az elegyet vízre öntjük, és pH-9-ig meglúgosítjuk. A terméket etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist mossuk és bepároljuk. A kapott maradékot izopropil-éterrel elkeverjük, és a kristályos terméket kiszűrjük. A 2,3 g nyersterméket etil-acetátból átkristályosítva 2,0 g 179–182 °C-nál olvadó, a címben A-val jelölt terméket kapunk. A fenti termék kiszűrése során nyert anyalúgot bepárlásával kapott 4,3 g olajos maradékot szilikagélen flash-kromatografáljuk. Eluensként a 6. példában alkalmazott elegyet használjuk. Az R_F 0,6 körüli értéknél kapott egységes frakció bepárlásával 0,46 g (æ) 4-metil-6-fenil-1-azabicyklo [3.3.1.] nona-3,6-diént kapunk olajos termékként. (A sósavas sója 194–196 °C-on olvad). Az eluálást folytatva a mintegy 0,2 R_F értéknél kapott frakciót bepároljuk, és a kristályos maradékot izopropanolból átkristályosítva 0,28 g, a címben B-vel jelölt terméket kapunk, mely 160–161 °C-on olvad.

8. példa

(±) *Endo-4-Hidroxi-6-(3-fluor-fenil)-1-azabicyklo* [3.3.1.] *non-6-en-1/2 fumarát*

2,7 g (12,6 mmol) 4-(3-fluor-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-klórhidrátot 25 ml dimetil-formamidban 3,05 g nátrium-karbonát jelenlétében 2,77 g

(15,3 mmol) 2-(2-bróm-etil)-1,3-dioxánnal reagáltatjuk 90 °C-on, 3 órán keresztül. A reakcióelegyet vízre öntjük, és etil-acetáttal kivonatoljuk. A szerves fázist mosás és szárítás után bepároljuk, és a nyerstermékként kapott 3,4 g 1-[3,3-(etilén-dioxi)-propil]-4-(3-fluor-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridint 50 ml 2:1 arányú tömény sósav-víz elegyben 1 órán keresztül forraljuk. A reakcióelegy szárazra párlásával kapott olajos terméket vízben felvesszük, nátrium-hidrogén-karbonát oldattal semlegesítjük, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist szárítás után bepároljuk, a kapott 1,76 g anyagot 20 ml etanolban oldjuk és hozzáöntünk 40 ml etanolban oldott 0,88 g fumársavat. Az oldatot bepároljuk, és a maradékot 80 ml izopropanolból kristályosítjuk. 1,55 g cím szerinti terméket kapunk, mely 193–195 °C-on olvad.

9. példa

(±) *Endo-4-Hidroxi-6-(4-fluor-fenil)-1-azabicyklo* [3.3.1.] *non-6-en hidroklorid*

A, módszer

4,8 g (17,3 mmol) 1-[3,3-(etilén-dioxi)-propil]-4-(4-fluor-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridinből az 1. példa szerint eljárva, és a kapott 2,9 nyersterméket etanolból átkristályosítva, 2,50 g 216–218 °C-on olvadó, cím szerinti terméket kapunk.

B, módszer

26,58 g (90 mmol) 1-[3,3-(etilén-dioxi)-propil]-4-(4-fluor-fenil)-4-hidroxi-piperidint 130 ml 24%-os sósavval 70 °C-on 30 percig melegítünk, a sósavat vákuumban lepároljuk és a maradékot izopropanolból átkristályosítjuk. A kapott cím szerinti vegyület 20,77 g, mely 213–218 °C-on olvad. A fenti kiindulási vegyületet a következő módon állíthatjuk elő:

30,1 g (130 mmol) 4-(4-fluor-fenil)-4-hidroxi-piperidinhidroklorid (6,510,107 számú holland szabadalmi leírás; CA. 65. P 7154 e) vízmentes acetonos oldatát 37,3 g kálium-karbonát jelenlétében 24,70 g (136,5 mmol) 2-(2-brómetil)-1,3-dioxánnal forraljuk. A kivált sót szűrjük, a szűrletet bepároljuk, majd izopropanolból kristályosítjuk. Ily módon 27,43 g 1-[3,3-(etilén-dioxi)-propil]-4-(4-fluor-fenil)-4-hidroxi-piperidint kapunk, amely 110–120 °C-on olvad.

10. példa

(±) *Endo-4-Acetoxi-6-(4-fluor-fenil)-1-azabicyklo* [3.3.1.] *non-6-en hidroklorid*

2,0 g a 9. példa szerint előállított vegyületet a 2. példában leírt módon acetilezünk. A terméket izopropanolból átkristályosítva 1,93 g cím szerinti terméket kapunk, mely 264–268 °C hőmérsékleten átrendeződik, majd 280 °C-on olvad.

11. példa

(±) *Endo-4-Hidroxi-6-(2-metil-fenil)-1-azabicyklo* [3.3.1.] *non-6-en hidroklorid*

3,46 g (16,5 mmol) 4-(2-metil-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-hidrokloridot 25 ml dimetil-formamid-

ban 4 g nátrium-karbonát jelenlétében 3,6 g (19,9 mmol) 2-(2-bróm-etil)-1,3-dioxolánnal reagáltatunk 90 °C-on 3 órán keresztül. A reakcióelegyet vízre öntjük, és a terméket etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist mosás és szárítás után bepároljuk, és a kapott 5,2 g nyers 1-[3,3-(etilén-dioxi)-propil]-4-(2-metil-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridint 60 ml 2:1 arányú tömény sósav-víz elegyhez 1 órát forraljuk. A reakcióelegy bepárlásával kapott terméket etanolból átkristályosítva 1,9 g, 293–295 °C-on olvadó cím szerinti terméket kapunk.

12. példa

(±) *Endo-4-Acetoxi-6-(2-metil-fenil)-1-azabicyklo [3.3.1.] non-6-en hidroklorid*

2,0 g (7,5 mmol), a 11. példa szerint előállított vegyületet a 2. példa szerint acetilezünk. A bázisként izolált nyerstermékéből sósavas izopropanol és éter segítségével 1 g sósavas sót nyerünk, amit 20 ml izopropanolból átkristályosítva 0,7 g cím szerinti terméket kapunk. O. p.: 222–223 °C.

13. példa

(±) *Endo-4-Hidroxi-6-(3-metil-fenil)-1-azabicyklo [3.3.1.] non-6-en hidroklorid*

9,0 g (43 mmol) 4-(3-metil-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-hidrokloridot 50 ml dimetil-formamidban 13,8 g kálium-karbonát jelenlétében 9,05 g (50 mmol) 2-(2-bróm-etil)-1,3-dioxolánnal reagáltatunk 70 °C-on 2,5 órán át. A reakcióelegyet vízre öntjük és metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves mosás és szárítás után bepároljuk, a nyerstermékékként kapott 1-[3,3-(etilén-dioxi)-propil]-4-(3-metil-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridint 60 ml 2:1 arányú tömény sósav-víz elegyében oldjuk és 60 °C-on 2 órán át keverjük. A reakcióelegyet szárazra pároljuk, a maradékot izopropanollal elkeverjük és a kristályos terméket kiszűrjük. A kapott cím szerinti termék 8,51 g, o. p.: 227–230 °C.

14. példa

(±) *Endo-4-Acetoxi-6-(3-metil-fenil)-1-azabicyklo [3.3.1.] non-6-en-1/2 fumarát*

A 13. példa szerint előállított vegyületből kálium-hidroxiddal kezelve bázist készítünk, melyből 2,52 g (11 mmol) 25 ml piridinben oldunk és 1,57 g (20 mmol) acetyl-kloriddal reagáltatunk 3 órán át 25 °C-on. A reakcióelegyet a 2. példában leírt módon feldolgozzuk, és a párlási maradékot etanolban oldva fumársavval kezeljük. Az így nyert sós izopropanolból átkristályosítva 2,20 g cím szerinti terméket kapunk, mely 155–159 °C-on olvad.

15. példa

(±) *Endo-4-Hidroxi-6-(4-metil-tio-fenil)-1-azabicyklo [3.3.1.] non-6-en hidroklorid*

1,0 g (3,3 mmol) 1-[3,3-(etilén-dioxi)-propil]-4-(metil-tio-fenil)-4-(2-metil-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridint 15 ml tömény sósav-víz 2:1 arányú elegyével 4 órát forraljuk. A reakcióelegy szárazra párlásával kapott 0,6 g nyerstermékét 20 ml etanolból átkristályosít-

va 0,4 g cím szerinti terméket kapunk, melynek olvadáspontja 222–225 °C.

A példa kiindulási anyagául szolgáló 1-[3,3-(etilén-dioxi)-propil]-4-(4-metil-tio-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridint a következő módon állítjuk elő.

0,64 g (0,026 g atom) magnéziumból 15 ml tetrahidrofuranban 5,07 g (26 mmol) 4-bróm-tioanizollal Grignard reagenst készítünk, majd ehhez 0–10 °C között hozzáadagoljuk 3 g (17,5 mmol) 1-etoxi-karbonil-4-piperidon 10 ml tetrahidrofuranos oldatát. Másnapig szobahőmérsékleten keverjük, majd a reakcióelegyet 20 ml 10%-os ammónium-klóríd jeges-vizes oldatával elbontjuk. A keveréket etil-acetáttal extraháljuk, szárítjuk, bepároljuk és a nyerstermékékként keletkezett 5,4 g 1-etoxi-karbonil-4-(4-metil-tio-fenil)-4-hidroxi-piperidint 3 g kálium-hidroxiddal 25 ml izopropanolban 3 napig forraljuk. Az elegyet ezután bepároljuk, vízben felvesszük és etil-acetáttal kivonatoljuk. A bepárlási maradékból sósavas éter segítségével 1,5 g sósavas sót kapunk. A sót 40 ml izopropanolból átkristályosítva 0,9 g 4-(4-metil-tio-fenil)-4-hidroxi-piperidin-hidrokloridot kapunk, mely 188–190 °C-on olvad.

0,5 g (2 mmol) 4-(4-metil-tio-fenil)-4-hidroxi-piperidin-hidrokloridot 3 ml 2:1 arányú tömény sósav-víz elegyével 4 órán keresztül forralunk. A reakcióelegy szárazra párlásával kapott maradékot 30 ml etanolból átkristályosítva 0,2 g 4-(4-metil-tio-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-hidrokloridot kapunk, melynek olvadáspontja 255–256 °C.

1,63 g (6,74 mmol) 4-(4-metil-tio-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-hidrokloridot 20 ml dimetil-formamidban 1,43 g nátrium-karbonát jelenlétében 1,46 g (8,1 mmol) 2-(2-bróm-etil)-1,3-dioxolánnal reagáltatunk 90 °C-on 3 órán keresztül. A reakcióelegyet vízre öntjük, a kivált anyagot szűrjük, majd a keletkezett 1,2 g nyerstermékét 25 ml izopropanolból átkristályosítva 1,0 g 1-3,3-(etilén-dioxi)-propil-4-(4-metil-tio-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridint kapunk, amely 98–99 °C-on olvad.

16. példa

(±) *Endo-4-Hidroxi-6-(3-trifluor-metil-fenil)-1-azabicyklo [3.3.1.] non-6-en hidroklorid*

3,8 g (14,4 mmol) 4-(3-trifluor-metil-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-hidrokloridot 30 ml dimetil-formamidban 3,8 g nátrium-karbonát jelenlétében (17,2 mmol) 2-(2-bróm-etil)-1,3-dioxolánnal reagáltatunk 60 °C hőmérsékleten, 6 órán keresztül. A reakcióelegyet vízre öntjük, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist mosás és szárítás után bepároljuk, és a nyerstermékékként kapott 1-[3,3-(etilén-dioxi)-propil]-4-(3-trifluor-metil-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridint 60 ml 2:1 arányú tömény sósav-víz elegyben oldva 2 órán keresztül forraljuk. A reakcióelegyet szárazra pároljuk és a maradékot acetonnal elkeverjük, majd a kristályos anyagot kiszűrjük. A kapott 1,38 g terméket izopropanolból kristályosítjuk át és így 1,24 g cím szerinti termékhez jutunk, mely 217–220 °C-nál történő átrendeződés után 230–233 °C-on olvad.

17. példa

(±) *Endo-4-Hidroxi-6-(4-trifluor-metil-fenil)-1-azabicyklo [3.3.1.] non-6-en hidroklorid*

4,48 g (17 mmol) 4-(trifluor-metil-fenil)-1,2,3,6-tetrahydro-piridin-hidrokloridot a 13. példában megadott módon 2-(2-bróm-etil)-1,3-dioxolánnal reagáltatunk. A reakcióelegyet 250 ml vízzel hígítjuk és a kristályosan kivált 1-[3,3-(etilén-dioxi)-propil]-4-(4-trifluor-metil-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridint kiszűrjük (tömege 4,60 g, o. p.: 105–109 °C), majd 20 ml tömény sósav-víz 2:1 arányú elegyben oldva 3 órán át 60 °C-on keverjük. A reakcióelegyet bepároljuk, és a párlási maradékot etanolból átkristályosítva 3,07 cím szerinti termékhez jutunk. O. p.: 255–265 °C.

18. példa

(±) *Endo-4-Hidroxi-6-(2-metoxi-fenil)-1-azabicyklo [3.3.1.] non-6-en hidroklorid*

7,77 g (25,3 mmol) 1-[3,3-(etilén-dioxi)-propil]-4-hidroxi-(2-metoxi-fenil)-piperidint 40 ml 2:1 arányú tömény sósav-víz elegyben oldunk és 4 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet szárazra pároljuk és a párlási maradékot etanolból átkristályosítjuk. Az így kapott cím szerinti termék 4,20 g, o. p.: 263–268 °C.

A kiindulási vegyületként alkalmazott 1-[3,3-(etilén-dioxi)-propil]-4-hidroxi-(2-metoxi-fenil)-piperidint az alábbi módon állíthatjuk elő:

3,15 g (0,13 gatom) magnéziumforgácsot 24,24 g (130 mmol) 2-bróm-anizollal reagáltatunk 140 ml tetrahydrofuránban, és az így kapott oldatot 0 °C-on 17,1 g (100 mmol) 1-etoxi-karbonil-4-piperidon 100 ml tetrahydrofurános oldatával egyesítjük, majd egy éjszakán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. A reakcióelegyet 20%-os ammónium-klorid oldattal megbontjuk, és a terméket kloroformmal extraháljuk. A szerves fázist mosás és szárítás után bepároljuk, a párlási maradékot 20 ml éterrel eldörzsöljük, majd a kapott kristályos 1-etoxi-karbonil-4-hidroxi-4-(2-metoxi-fenil)-piperidint kiszűrjük. Tömege: 17,66 g; o. p.: 125–127 °C. Ezt 155 ml metilcelloszolvból feloldjuk és 12,36 g (220 mmol) kálium-hidroxiddal 26 órán keresztül forraljuk. A reakcióelegyet ezután vízzel hígítjuk, metilén-kloriddal extraháljuk és a szerves fázist sóoldattal mossuk, majd szárítjuk. A metilén-kloridot lepároljuk, és a párlási maradékot etil-acetáttal átkristályosítjuk. Az így kapott 4-hidroxi-4-(2-metoxi-fenil)-piperidin tömege 7,37 g, o. p.: 121–124 °C.

7,37 g (35,5 mmol) 4-hidroxi-4-(2-metoxi-fenil)-4-piperidint 45 ml dimetil-formamidban, 8,28 g kálium-karbonát jelenlétében, 8,04 g (44,4 mmol) 2-(2-bróm-etil)-1,3-dioxolánnal 80 °C-on 1 órán át reagáltatunk, és a továbbiakban a 13. példában megadott módon járunk el. A kapott nyersterméket izopropanolból átkristályosítjuk, és így 7,77 g 1-[3,3-(etilén-dioxi)-propil]-4-hidroxi-piperidint kapunk, mely 190–193 °C-on olvad.

19. példa

(±) *Endo-4-Hidroxi-6-(4-metoxi-fenil)-1-azabicyklo [3.3.1.] non-6-en hidroklorid*

0,5 g (1,72 mmol) 1-[3,3-(etilén-dioxi)-propil]-4-

(4-metoxi-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridint 15 ml 2:1 arányú tömény sósav-víz elegyével fél órán keresztül szobahőmérsékleten állni hagyjuk. A reakcióelegy szárazra párlásával kapott maradékot 10 ml etanolból átkristályosítva 0,21 g cím szerinti terméket kapunk, melynek olvadáspontja: 235–236 °C.

A példa kiindulási anyagául szolgáló 1-[3,3-(etilén-dioxi)-propil]-4-(4-metoxi-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridint a következő módon állíthatjuk elő:

0,8 g (3,6 mmol) 4-(4-metoxi-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-hidrokloridot 10 ml dimetil-formamidban 0,8 g nátrium-karbonát jelenlétében 0,77 g (4,2 mmol) 2-(2-bróm-etil)-1,3-dioxolánnal reagáltatunk 90 °C-on, 3 órán keresztül. A reakcióelegy vízreöntésével kivált anyagot szűrjük, a keletkezett termék tömege 0,56 g olvadáspontja 98–100 °C.

20. példa

(±) *Endo-4-Acetoxi-6-(4-metoxi-fenil)-1-azabicyklo [3.3.1.] non-6-en hidroklorid*

1,0 g (3,6 mmol), a 19. példa szerint előállított vegyületet a 2. példa szerint acetilezünk. A kapott 0,9 g nyersterméket 15 ml izopropanolból kristályosítjuk át, és így 0,8 g 235–237 °C olvadáspontú, cím szerinti terméket kapunk.

21. példa

(±) *Endo-4-Hidroxi-6-(2-tienil)-1-azabicyklo [3.3.1.] non-6-en hidroklorid*

5,66 g (20 mmol) 1-[3,3-(etilén-dioxi)-propil]-4-hidroxi-4-(2-tienil)-piperidint 30 ml 2:1 arányú tömény sósav-víz elegyében oldunk és 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet bepároljuk, a párlási maradékot metanollal elkeverjük, majd az így kapott cím szerinti terméket kiszűrjük. Tömege: 2,49 g, o. p.: 267–269 °C.

A példa kiindulási vegyületéül szolgáló 1-[3,3-(etilén-dioxi)-propil]-4-hidroxi-4-(2-tienil)-piperidint az alábbi módon állíthatjuk elő:

3,15 g (0,13 gatom) magnézium forgácsot 21,18 g (130 mmol) 2-bróm-tiofénnel reagáltatunk 130 ml tetrahydrofuránban, az így kapott oldatot 0 °C-on 17,1 g (100 mmol) 1-etoxi-karbonil-4-piperidon 100 ml tetrahydrofurános oldatával egyesítjük, majd egy éjszakán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. A reakcióelegyet a 18. példában megadott feldolgozzuk és a nyersterméket etil-acetáttal átkristályosítjuk. Az így kapott 1-etoxi-karbonil-4-hidroxi-4-(2-tienil)-piperidin tömege: 16,85 g, o. p.: 152–153 °C.

E vegyület 100 ml izopropanolos oldatát 12,9 g (230 mmol) kálium-hidrokloriddal 40 órán át forraljuk, majd a 18. példában megadott módon feldolgozzuk. A nyersterméket etil-acetáttal átkristályosítjuk. Az így kapott 4-hidroxi-4-(2-tienil)-piperidin tömege: 9,65 g, o. p.: 145–146 °C.

9,56 g (52 mmol) fenti terméket 70 ml dimetil-formamidban 11,0 g kálium-karbonát jelenlétében 10,86 g (60 mmol) 2-(2-bróm-etil)-1,3-dioxolánnal reagáltatunk 80 °C-on 1 órán át és a továbbiakban a 13. példában megadott módon járunk el. A kapott nyerstermék

izopropanolból átkristályosítjuk, és így 10,51 g 1-[3,3-(etilén-dioxi)-propil]-4-hidroxi-4-(2-tienil)-piperidint kapunk, mely 110–112 °C-on olvad.

22. példa

(±) 4-Fenil-endo-6-hidroxi-1-azabicyklo [3.3.1.]

non-6-en hidroklorid

9,78 g (0,05 mol) 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropandin-klórhidrátot 130 ml dimetil-formamidban 10,6 g nátrium-karbonát jelenlétében 11,3 g (0,055 mol) bróm-acetaldehid-dietilacetáttal reagáltatjuk 80 °C hőmérsékleten, 16 órán át. A reakcióelegyet ezután vízre öntjük, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisból mosás, szárítás és bepárlás után 13,7 g olajos maradékot kapunk, mely fő tömegében 1-(2,2-dietoxi-etil)-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridinből áll. Ebből a köztitermékből 11,3 g-ot 100 ml 1:1 arányú tömény sósav és víz elegyével 4 órán keresztül forralunk, majd a reakcióelegyet bepároljuk és a maradékot acetonnal elkeverjük. A szűrővel elkülönített 6,7 g nyersterméket előbb etanolból majd izopropanolból kristályosítjuk át és így 3,2 g 228–230 °C hőmérsékleten olvadó cím szerinti terméket kapunk.

23. példa

(±) 4-Fenil-endo-6-acetoxi-1-azabicyklo [3.3.1.]

non-6-en hidroklorid

1,76 g (7,4 mmol), a 22. példa szerint előállított vegyületet a 2. példa szerint acetilezünk. A bázis formában izolált 1,16 g nyerstermékből sósavas éterrel sőt képezünk, amit izopropanolból kristályosítunk át. A kapott 0,74 g cím szerinti termék 178–180 °C-on olvad.

24. példa

(±) 4-(4-Klór-fenil)-endo-6-hidroxi-1-azabicyklo

[3.2.1.] okt-3-en

11,4 g (50 mmol) 4-(4-klór-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-klórhidrátot 90 ml dimetil-formamidban 10,6 g nátrium-karbonát jelenlétében 11,3 g (55 mmol) bróm-acetaldehid-dietilacetáttal reagáltatunk 80 °C hőmérsékleten, 24 órán keresztül. A reakcióelegyet ezután vízre öntjük, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist mosás és szárítás után bepárolva 15,6 g nyert 1-(2,2-dietoxi-etil)-4-(4-klór-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridint kapunk mézga formában.

Ezt a közti terméket keverés közben 230 ml 85%-os kénsavoldathoz adagoljuk szobahőmérsékleten, majd 2 óra keverés után a reakcióelegyet jégre öntjük és nátrium-hidroxiddal pH 9-ig lúgosítjuk. A terméket etil-acetáttal extraháljuk, és a szerves fázis bepárlása után a maradékot szilikagél oszlopon flash-kromatografáljuk (eluens 2:1:0,1 arányú benzol-metanol-trietil-amin elegy). A mintegy 0,3 R_F-értéknél kapott 4,3 g főfrakciót etil-metil-ketonból átkristályosítva 2,9 cím szerinti terméket kapunk, mely 145–148 °C-on olvad.

25. példa

(±) 4-(4-Klór-fenil)-endo-6-acetoxi-1-azabicyklo

[3.2.1.] okt-3-en-hidroklorid

4,9 g a 24. példa szerint előállított vegyületet a 2. pé-

da szerint acetilezünk. A kapott 3,6 g termékből sósavas izopropanollal és éterrel sósavas sőt képezünk, és ezt a 2,12 g cím szerinti terméket izopropanolból kristályosítjuk át. A kapott 1,77 g termék 253–256 °C-on olvad.

26. példa

(±) 4-(4-Metoxi-fenil)-endo-6-hidroxi-1-azabicyklo

[3.2.1.] okt-3-en-hidroklorid

3,54 g (14,5 mmol) 4-(4-metoxi-fenil)-4-hidroxi-piperidin-klórhidrátot 25 ml dimetil-formamidban 3,07 g nátrium-karbonát jelenlétében 3,3 g (16 mmol) bróm-acetaldehid-dietilacetáttal reagáltatjuk 90 °C-on 5 órán keresztül. A reakcióelegyet vízre öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist mosás és szárítás után bepároljuk és a nyerstermékként kapott 4,6 g 1-(2,2-dietoxi-etil)-4-(4-metoxi-fenil)-4-hidroxi-piperidint 50 ml 2:1 arányú tömény sósav-víz elegyben 2 órán át szobahőmérsékleten tartjuk. A reakcióelegy bepárlásával kapott terméket 200 ml etanolból kristályosítva 1,58 g, 265–267 °C-on olvadó cím szerinti terméket kapunk.

A példa kiindulási anyagául szolgáló 4-(4-metoxi-fenil)-4-hidroxi-piperidin-klórhidrátot a következő módon állíthatjuk elő:

4,86 g (0,2 gatom) magnézium és 60 ml tetrahydrofurán elegyéhez 37,4 g (0,2 mmol) 4-bróm-anizolt csepegtetünk. A magnézium feloldódása után az oldathoz 0–10 °C-on 24 g (0,14 mol) 1-etoxi-karbonil-4-piperidon és 60 ml tetrahydrofurán elegyét csepegtetjük. Másnapig szobahőmérsékleten keverjük, majd 160 ml 10%-os ammónium-klorid jeges-vizes oldatával elbontjuk. A keveréket etil-acetáttal extraháljuk, majd szárítjuk és bepároljuk. A bepárlási maradékot diizopropil-éterrel eldörzsölve 23,38 g 1-etoxi-karbonil-4-(4-metoxi-fenil)-4-hidroxi-piperidint kapunk, melynek olvadáspontja 110–112 °C.

Ezt a közti terméket 12 g kálium-hidroxiddal 160 ml izopropanolban 3 napon keresztül forraljuk. Az elegyet ezután bepároljuk, vízzel felvesszük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk. A bepárlási maradékból sósavas éter segítségével 6,2 g 4-(4-metoxi-fenil)-4-hidroxi-piperidin-klórhidrátot kapunk, melynek olvadáspontja 218–220 °C.

27. példa

(±) 4-(3-Metil-fenil)-endo-6-hidroxi-1-azabicyklo

[3.2.1.] okt-3-en

9,0 g (43 mmol) 4-(3-metil-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-hidrokloridot 50 ml dimetil-formamidban 13,8 g kálium-karbonát jelenlétében 10,3 g (50 mmol) bróm-acetaldehid-dietilacetáttal reagáltatunk 80 °C-on, 3 órán át. A reakcióelegyet vízre öntjük, és metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázist mosás és szárítás után bepároljuk, a maradékot flash-kromatografáljuk (eluens: 95:5:0,1 arányú benzol-metanol-trietil-amin elegy). A kapott 1-(2,2-dietoxi-etil)-4-(3-metil-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin tömege 7,60 g. Ezt a köztiterméket 30 ml 2:1 arányú tömény sósav-víz elegyben oldjuk és 20 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A

reakcióelegyet jégre öntjük, és nátrium-hidroxiddal pH 9-ig lúgosítjuk. A terméket éterrel extraháljuk, a szerves fázist bepároljuk, és a maradékot etil-acetátból átkristályosítjuk. A kapott cím szerinti termék 2,70 g, mely 144–147 °C-on olvad.

28. példa

(±) *Endo-4-Hidroxi-6-(exo)-fenil-1-azabicyklo [3.3.1.] nonan-hidroklorid*

1,25 g (5 mmol) az 1. példa szerint előállított (±) endo-4-hidroxi-6-fenil-1-azabicyklo [3.3.1.] non-6-en-hidrokloridot 80 ml 1:1 arányú metilén-klorid etanol elegyben 0,10 g 10%-os csontszén palládium katalizátor jelenlétében hidrogénezzük. A számított mennyiségű hidrogéngáz felvétele mintegy 5 óra alatt megtörténik. A katalizátor kiszűrése után a reakcióelegyet bepároljuk és a kristályos maradékot metanolból átkristályosítjuk. A kapott 0,85 g cím szerinti termék 245–268 °C közötti átrendeződés után 284–285 °C-on olvad.

29. példa

(±) *Endo-4-Acetoxi-6-(3-metoxi-fenil)-1-azabicyklo [3.3.1.] non-6-en-hidroklorid*

2,0 g (7,52 mmol) (±) endo-4-hidroxi-6-(3-metil-fenil)-1-azabicyklo [3.3.1.] non-6-en-hidroklorid (13. példa) 40 ml metanolos oldatát 0,2 g 10%-os csontszén palládium katalizátor jelenlétében 8–10 órán át hidrogénezzük. A katalizátor kiszűrése után a reakcióelegyet bepároljuk és a maradékot izopropanolból átkristályosítjuk. A kapott cím szerinti termék 1,33 g, o. p.: 238–245 °C.

30. példa

(±) *Endo-4-Hidroxi-6-(exo)-(4-trifluor-metil-fenil)-1-azabicyklo [3.3.1.] nonan-hidroklorid*

1,59 g (5 mmol) (±) endo-4-hidroxi-6-(4-trifluor-metil-fenil)-1-azabicyklo [3.3.1.] non-6-en-hidrokloridot (17. példa) a 29. példában megadott módon hidrogénezzük és a terméket etanolból átkristályosítjuk. A kapott cím szerinti termék 1,19 g, o. p.: 299–303 °C.

31. példa

(±) *Endo-4-Hidroxi-6-(exo)-(2-metoxi-fenil)-1-azabicyklo [3.3.1.] nonán-hidroklorid*

1,97 g (7 mmol) (±) endo-4-hidroxi-6-(2-metoxi-fenil)-1-azabicyklo [3.3.1.] non-6-en-hidrokloridot (18. példa) a 29. példában megadott módon hidrogénezzük. A kapott cím szerinti terméket izopropanolból átkristályosítjuk, súlya: 0,92 g, o. p.: 258–262 °C.

32. példa

(±) *Endo-4-Propioniloxi-6-(4-fluor-fenil)-1-azabicyklo [3.3.1.] non-6-en-hidroklorid*

2,50 g (10,7 mmol) a 9. példa szerint előállított (±) endo-4-hidroxi-6-(4-fluor-fenil)-1-azabicyklo [3.3.1.] non-6-en-hidrokloridból vizes kálium-karbonáttal bázist készítünk, éterrel extraháljuk és bepároljuk. A kapott kristályos terméket 13,5 ml propionsav-anhidriddel 60 °C-on 8 órán át keverjük. Az anhidrid felesleget 20 ml víz hozzáadásával elbontjuk, majd szárazra pá-

roljuk. A maradékot sósavas metanollal kezelve 3,35 g cím szerinti terméket kapunk, op.: 233–235 °C.

33. példa

(±) *Endo-4-i-Butiroiloxi-6-(3-klór-fenil)-1-azabicyklo [3.3.1.] non-6-en-hidroklorid*

2,25 g (7,86 mmol) az 5. példa szerint előállított (±) endo-4-hidroxi-6-(3-klór-fenil)-1-azabicyklo [3.3.1.] non-6-en-hidrokloridból 4%-os nátrium-hidroxiddal bázist készítünk, kloroformmal extraháljuk és bepároljuk. A maradékot 20 ml vízmentes metilén-kloridban feloldjuk és 1,27 ml vízmentes piridin jelenlétében 1,63 ml (15,72 mmol) i-vajsav-kloridnak 10 ml metilén-kloriddal készített oldatával kezeljük 0–5 °C-on. A reakcióelegyet 3 órán át szobahőn keverjük, majd bepároljuk. A maradékot tömény nátrium-karbonát oldattal hígítjuk és benzollal extraháljuk. A szerves fázist bepároljuk, és a kapott mézsgát sósavas izopropanollal kezelve 1,39 g cím szerinti terméket kapunk, op.: 233–235 °C.

34–35. példa

A 2. táblázatban azon (I) általános képletű vegyületeket foglaltuk össze, ahol n = 1, R₂ és R₃ hidrogénatomot, a pontozott vonal további szén-szén kötést és R₁ a táblázatban megadott csoportot jelent. E vegyületeket a megfelelően szubsztituált 1,2,3,6-tetrahidropiridinből az 1. példában megadott módon állítjuk elő.

2. táblázat

példa sorszáma	R ₁	op (HCl-só)
34.	4-metil-fenil	253–257 °C
35.	α-naftil	309–312 °C

36–37. példa

A 3. táblázatban azon (I) általános képletű vegyületeket foglaltuk össze, ahol n = 1, R₂ és R₃ jelentése hidrogénatom, a pontozott vonal nem jelent további vegyértékkötést és R₁ a táblázatban megadott csoportot jelent. E vegyületeket a 29. példában részletezett módon, hidrogénezéssel állítjuk elő a megfelelő kiindulási anyagból, majd a kapott termékből ismert módon bázist készítünk és izopropanolból átkristályosítjuk.

3. táblázat

példa sorszáma	a kiindulási anyag példa-száma	R ₁	op (bázis)
36.	34	4-metil-fenil	124–126 °C
37.	9.	4-fluor-fenil	173–175 °C

38–50. példa

A 4. táblázatban azon (I) általános képletű vegyületeket foglaltuk össze, ahol R₃ hidrogénatomot, a pontozott vonal további szén-szén kötést, n, R₁ és R₂ a táblázatban megadott csoportot jelent.

E vegyületeket a megfelelő kiindulási anyagból készített bázis acilezésével állítjuk elő, és adott esetben savaddíciós sót készítünk.

4. táblázat

a példa sorszáma	a kiindulási anyag példa-száma	n	R ₁	R ₂	módszer (példa-szám)	op (HCl-só)
38.	3.	1	4-klór-fenil	propionil	32.	258–260 °C
39.	3.	1	4-klór-fenil	i-butirol	33.	268–270 °C
40.	3.	1	4-klór-fenil	pivaloil	32.	258–260 °C
41.	26.	0	4-metoxi-fenil	acetyl	32.	202–203 °C
42.	34.	1	4-metoxi-fenil	acetyl	32.	253–256 °C
43.	5.	1	3-klór-fenil	acetyl	32.	238–240 °C
44.	5.	1	3-klór-fenil	propionil	32.	210–212 °C
45.	5.	1	3-klór-fenil	pivaloil	32.	229–231 °C
46.	9.	1	4-fluor-fenil	pivaloil	32.	235–238 °C
47.	17.	1	4-trifluormetil-fenil	propionil	32.	256–263 °C
48.	18.	1	2-metoxi-fenil	acetyl	32.	216–219 °C
49.	1.	1	fenil	propionil	2.	254–258 °C
50.	35.	1	α-naftil	propionil	32.	115–116 °C ^a

a.) bázis

51–58. példa

Az 5. táblázatban azon (I) általános képletű vegyületeket foglaltuk össze, ahol n = 1, R₃ hidrogénatom, a pontozott vonal nem jelent további vegyértékkötést, és R₁ és R₂ a táblázatban megadott csoportot jelenti.

E vegyületeket a megfelelő kiindulási anyagból készített bázis acilezésével állítjuk elő, és adott esetben savaddíciós sőt készítünk.

a példa sorszáma	a kiindulási anyag példaszáma	R ₁	R ₂	módszer (példa-szám)	op (HCl-só)
51.	28.	fenil	acetyl	2.	262–263 °C
52.	28.	fenil	propionil	2.	113 °C ^a
53.	28.	fenil	pivaloil	2.	116–117 °C
54.	31.	2-metoxi-fenil	acetyl	32.	276–281 °C
55.	29.	3-metil-fenil	acetyl	32.	258–263 °C
56.	37.	4-fluor-fenil	acetyl	32.	276 °C szubl.
57.	37.	4-fluor-fenil	propionil	32.	255 °C szubl.
58.	30.	4-trifluormetil-fenil	propionil	32.	239 °C szubl.

a.) bázis

59. példa

(+) Endo-4-Acetoxy-6-(4-klór-fenil)-1-azabicyklo
[3.3.1.] non-6-en-hidroklorid

A 3. példa szerint előállított vegyületből nátrium-hidrogénkarbonát oldattal felszabadítjuk a bázist, amit etilacetátos kivonatok után szilárd habként izolálunk. 9,95 g (40 mmol) bázis 50 ml etilacetáttal készített oldatához 2 óra alatt 4,41 g (19 mmol) (+)-kámfor-10-szulfonsav 120 ml etilacetáttal készített oldatát csepegtetjük. A keletkező szuszpenziót másnapig keverjük, majd a sőt (8,16 g) kiszűrjük. Ezt a diasztereomer sőt előbb 10% majd 5% izopropilalkohol tartalmú etil-metil-ketonból átkristályosítjuk, oly módon, hogy a kivá-

las során a kristály szuszpenziót mindenkor legalább 16 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. Az adott módon elvégzett, esetleg további kristályosítással kiegészített művelet után a sók forgatása [α]_D : (+109,3)-(111,7)° (c = 0,5; etanol) közé esik. (Hozam általában 0,70–0,90 g). Az optikai tisztaság ellenőrzésére a só egy mintáját d₅-piridinben (+)-kámfor-10-szulfonsav-kloriddal acilezzük, és a diasztereomer szennyezést ¹H-n. m. r. módszerrel határozzuk meg.

2,28 g fenti módon előállított, legalább 99%-os diasztereomer sóból vizes nátrium-hidrogén-karbonát és etilacetát közötti megosztással bázist készítünk (1,18 g szilárd hab) és ezt a 2. példa szerint acetyl-szár-

mazékká, majd sósavas sóvá alakítjuk. Izopropanolos átkristályosítás után a kapott termék 238–250 °C között átkristályosodik, majd 264–268 °C-on olvad. $[\alpha]_D^{25}$: +233,3° (c = 0,5; etanol). Tömege: 0,89 g.

60. példa

(±) *Endo-4-Acetoxi-6-(4-klór-fenil)-1-azabicyklo*
[3.3.1.] *non-6-en-hidroklorid*

Az 59. példa alatti diasztereomer sók átkristályosítási anyalúgjaiból 10%-os vizes nátrium-karbonát oldat és etilacetát közötti megosztást alkalmazva felszabadítjuk a bázist. 8,50 g (34 mmol) ily módon kapott bázis 40 ml etilacetátos oldatához keverés közben, szobahőmérsékleten 2 óra alatt 3,76 g (16,2 mmol) (-) kámfor-10-szulfonsav 100 ml etilacetáttal készített oldatát csepegtetjük, és a szuszpenziót 16 órán keresztül keverjük. A szűrt diasztereomer sót 2%, majd 3% izopropanolt tartalmazó etilacetáttal átkristályosítjuk. A kapott 1,88 g só forgatása $[\alpha]_D^{25}$: -115,3° (c = 0,5; etanol). Az ebből felszabadított bázis: 0,98 g szilárd hab, amit a 2. példa szerint acetyl-származékká, majd sósavas sójává alakítunk. A termék tömege: 0,50 g. O. p.: 264–268 °C (220 °C-t követően átrendeződik), $[\alpha]_D^{25}$: -229,1° (c = 0,5; etanol).

61. példa

(±) *Exo-4-acetoxi-6-(4-klór-fenil)-1-azabicyklo*
[3.3.1.] *non-6-en-1/2 fumarát*

A 3. példa szerint előállított vegyület 1,5 g-ját 5 ml 70%-os perklórsavban, 80 °C-on melegítve, 4 óra alatt endo és exo – izomer keveréke alakul ki, amelyből az exo-formát a következőképpen nyerjük ki. A reakció elegyet jeges vízbe öntjük, pH-ját nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal 8-ra állítjuk, majd etilacetáttal extraháljuk, az etilacetátos részt szárítjuk, majd bepároljuk. A kapott 1,4 g fehér kristályos terméket 15 ml száraz diklórmétánban, 15 ml piridinnel és 6 ml ecetsavanhidriddel 1,5 órát forraljuk. A reakció elegyet a 2. példa szerint dolgozzuk fel, és a kapott 0,7 g olajat benzol-metanol 8 : 2 eleggyel Kieselgel 60 (Macherey-Nagel)-nal készített oszlopon szétválasztjuk. Az endo-(ekvatoriális) izomert követően 0,3–0,4 körüli R_f értéknél kapjuk az exo – (axális) izomert, melynek súlya 0,25 g. Ezt 5 ml alkoholban oldjuk, és 0,04 g fumársav alkoholos oldatát adjuk hozzá. Bepárlás után a sötét 15 ml alkoholból kristályosítjuk át. A kapott termék tömege 0,21 g, olvadáspontja 219–221 °C és gázkromatográfiás mérés alapján a termék 96%-ban az axiális (exo) izomert tartalmazza.

62. példa

(±) *Endo-4-Izobutiroil-6-(4-fluor-fenil)-1-azabicyklo*
[3.3.1.] *non-6-en-hidroklorid*

3,60 g (13,3 mmol) a 9. példa szerint előállított vegyületből kálium-karbonát oldattal bázist készítünk és etil-acetáttal extraháljuk. Az oldószert ledesztilláljuk, a maradékot vízmentes piridinben oldjuk és 0 °C-ra lehűtve 2,12 g (20 mmol) izovajsav-klorid 5 ml vízmentes dioxános oldatával kezeljük, majd egy éjszakán át állni hagyjuk.

A reakcióelegyet jégre öntjük, kloroformmal extraháljuk bepároljuk, és a maradékot sósavas izopropanol-

lal kezeljük. A kapott cím szerinti vegyület 2,86 g, mely 225 °C-on szublimál.

63. példa

5 (±) *Exo-4-Hidroxi-6-(4-fluor-fenil)-1-azabicyklo*
[3.3.1.] *non-6-en-hidroklorid*

A 9. példa szerint kapott etanolos anyalúgot bepároljuk, és a maradékot bázissá alakítjuk. 5,0 g fenti bázist (mely az endo-exo izomerek kb. 4 : 1 arányú keveréke) 25 ml 70%-os perklórsavval 1 órán át 80 °C-on melegítjük. A lehűtött oldatot 5 n nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk, kloroformmal extraháljuk és bepároljuk. Az így kapott bázis az endo-exo izomerek kb. 2 : 3 arányú keveréke. 3,80 g fenti keveréket 120 g Kieselgel 60 (Macherey-Nagel)-nal készített oszlopon benzol-metanol 4 : 1 eleggyel eluáljuk és az 1,85 g nyersterméket etil-acetáttal kristályosítjuk. A kapott 1,40 g (±)exo-4-hidroxi-6-(4-fluor-fenil)-1-azabicyklo[3.3.1.] non-6-en-bázis 133–137 °C-on olvad. E bázis sósavas izopropanollal kezelve 1,47 g cím szerinti vegyületet kapunk, mely 220–224 °C-on olvad.

64. példa

25 (±) *Exo-4-Propioniloxi-6-(4-fluor-fenil)-1-azabicyklo*
[3.3.1.] *non-6-en-hidroklorid*

0,65 g (2,79 mmol) a 63. példában megadott módon előállított (±) exo-4-hidroxi-6-(4-fluor-fenil)-1-azabicyklo [3.3.1.] non-6-ent a 32. példa szerint propionsav-anhidriddel kezeljük, majd a terméket sósavas sóvá alakítjuk. A kapott cím szerinti vegyület 0,54 g, mely 174–179 °C-on olvad.

65. példa

35 (±) *Endo-4-Hidroxi-6-(4-fluor-fenil)-1-azabicyklo*
[3.3.1.] *non-6-en-hidroklorid*

A 9. példa szerint előállított vegyületből kálium-karbonát oldattal bázist készítünk, amelyet etil-acetáttal extrahálunk és a kivonatot bekonzentrálva etil-acetáttal kristályosítjuk. 7,0 g (30 mmol) fenti bázis (op: 119–122 °C) 50 ml acetonos oldatához 3,90 g (15 mmol) L-borkósav-p-klór-anilid [T. A. Montzka, T. L. Pindell és J. D. Matiskella, J. Org. Chem. 33. 3993(1968)] 100 ml forró acetonos oldatát öntjük, a kivált kristályokat szűrjük és izopropanolból még háromszor átkristályosítjuk. A kapott diasztereomer sók optikai tisztaságát az 59. példában megadott módon ellenőrizzük.

3,10 g fenti módon előállított, legalább 99%-os optikai tisztaságú, sóból [op.: 126–131 °C; $[\alpha]_D^{25}$: +145,8° (c = 1; metanol)] vizes nátrium-karbonát oldattal bázist készítünk. Az így nyert 2,12 g (±)endo-4-hidroxi-6-(4-fluor-fenil)-1-azabicyklo[3.3.1.] non-6-en-t [op: 154–157 °C; $[\alpha]_D^{25}$: +149,35° (c = 1; metanol)] sósavas izopropanollal kezelve, 2,16 g cím szerinti vegyületet kapunk, amely 253–256 °C-on olvad $[\alpha]_D^{25}$: 155,0° (c = 1; metanol)

66. példa

60 (–) *Endo-4-Hidroxi-6-(4-fluor-fenil)-1-azabicyklo*
[3.3.1.] *non-6-en-hidroklorid*

A 65. példában leírt acetonos sóképzés anyalúgját

bepároljuk, a kapott 4,9 g sűrű mézgát 5 ml vízzel eldörzsöljük, és a megszilárdult kristályokat kiszűrjük. Így 2,39 g (-) enantiomerben feldúsított bázist kapunk [$[\alpha]_D^{25}$: -87,5° (c = 1; metanol)], amelyet acetonban oldva 2,38 g (-)-kámfor-10-szulfonsav acetonos oldatával egyesítjük. A kivált sötét etil-metil-ketontól ismét átkristályosítjuk és a kapott diasztereomer sók optikai tisztaságát az 59. példában megadott módon ellenőrizzük.

1,66 fenti módon előállított, legalább 99%-os optikai tisztaságú sóból vizes nátrium-karbonát oldattal bázist készítünk. Az így nyert 0,70 g (-)-endo-4-hidrox-6-(4-fluor-fenil)-1-azabicyclo[3.3.1] non-6-en-t [op.: 154–157 °C; $[\alpha]_D$: -148,5° (c = 1; metanol)] sósavas izopropanollal kezelve 1,60 g cím szerinti vegyületet kapunk, amely 252–254 °C-on szublimál, $[\alpha]_D$: -156,8° (c = 1; metanol).

67. példa

(+) *Endo-4-Propioniloksi-6-(4-fluor-fenil)-1-azabiklo [3.3.1.] non-6-en-hidroklorid*

0,75 g (3,2 mmol) a 65. példában megadott módon előállított (+) endo-4-hidroxi-6-(4-fluor-fenil)-1-azabicyclo [3.3.1.] non-6-ent a 32. példa szerint propionsav-anhidriddel kezeljük, majd sósavas sóvá alakítjuk. A kapott cím szerinti vegyület 0,84 g, amely 243 °C-on szublimál. $[\alpha]_D^{25}$: +218,2° (c = 1; metanol).

68. példa

(-) *Endo-4-Propioniloksi-6-(4-fluor-fenil)-1-azabiklo [3.3.1.] non-6-en-hidroklorid*

0,57 g (2,44 mmol) a 66. példában megadott módon előállított (–)-endo-4-hidroxi-6-(4-fluor-fenil)-1-azabicyclo [3.3.1.] non-6-ent a 32. példa szerint propionsav-anhidriddel kezeljük, majd sósavas sóvá alakítjuk. A kapott cím szerinti vegyület 0,71 g, amely 245 °C-on szublimál; $[\alpha]_D^{25}$: -223,5° (c = 1; metanol).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű – ahol R_1 jelentése fenil-, helyettesített fenil, naftil- vagy tienilcsoport és a fenilcsoport halogénatommal, metil-, metoxi-, metiltio- vagy trifluormetilcsoporttal lehet egyszeresen helyettesítve,

R₂ jelentése hidrogénatomot vagy 2-5 szénatomszámú alkanoilcsoportot jelent,

R_3 jelentése hidrogénatomot vagy metilcsoportot jelent.

5 n értéke 0 és 1 lehet és

a pontozott vonal adott esetben egy további szén-szén kötést jelent, a hullámos vonal pedig azt jelenti, hogy az illető szubsztituens az adott szénatomhoz kétféle térállásban kapcsolódhat –

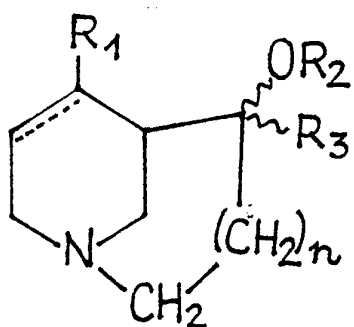
10 1-azabicykloalkán-származékok és sztereoizomerje-
ik valamint gyógyászatilag alkalmazható savaddíciós
sóik előállítására *azzal jellemezve*, hogy valamely (II)
általános képletű 1,2,3,6-tetrahidropiridin származékot
vagy valamely (III) általános képletű piperidinol szár-

15 mazékat – amelyekben R_1 , R_3 valamint n a fenti jelen-
tűsű, R_4 és R_5 jelentése 1–4 szénatomszámú alkilcso-
port vagy együttesen 2–3 szénatomszámú alkilén-cso-
port lehet – savas gyűrűzárásnak vetik alá, majd kívánt
esetben (i) a keletkező (I) általános képletű vegyületet
20 – ahol R_1 , R_3 és n jelentése a fentiekben megadott és R_2
hidrogénatomot jelent – acilezzük (ii) és/vagy a kettős-
kötését telítjük (iii) és/vagy a kapott (I) általános képle-
tű vegyületet – ahol R_1 és R jelentése a tárgyi körben
megadott, R_2 valamint R_3 jelentése hidrogénatom –
25 savas körülmények között izomerizáljuk, majd az izo-
merkeveréket szétválasztjuk, (iv) és/vagy a kapott (I)
általános képletű vegyületet – ahol R_1 , és R_2 , R_3 és n
jelentése a tárgyi körben megadott – kívánt esetben
rezolváljuk (v) és/vagy savaddíciós sóvá alakítjuk.

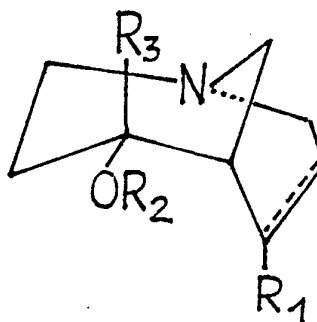
30 2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*,
hogy a savas gyűrűzárást valamilyen vizes ásványi
savval, előnyösen sósavval hajtjuk végre.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a gyűrűzárási reakciót 20 és 120 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

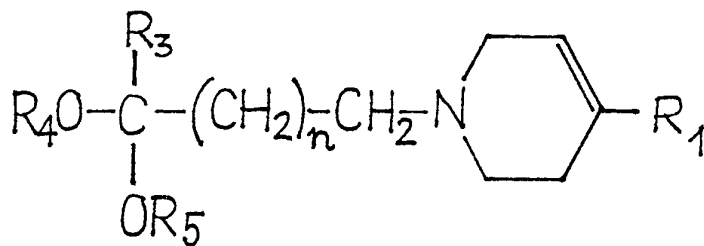
4. Eljárás előnyösen demencia kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet – ahol R_1 , R_2 , R_3 , n , a pontozott és a hullámos vonalak jelentése az 1. igénypontban megadott – vagy annak valamely gyógyászatilag elfogadott savval képzett savaddíciós sóját a gyógyszerkészítésben szokásos segédanyagok felhasználásával, ismert módon gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.



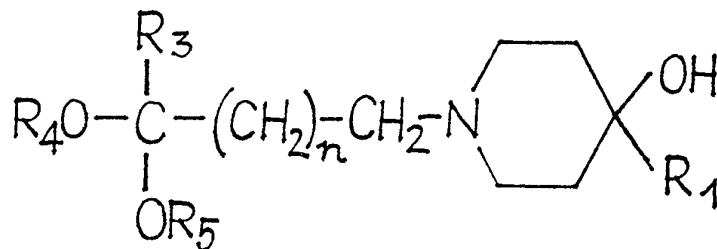
(I)



(Ia)



(II)



(III)