

Kinuklidin-származékok, ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények, továbbá ezek alkalmazása M2 és/vagy M3 muszkarin receptor inhibitoroként

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgyát az (I) vagy (II) általános képletű vegyületek vagy ezek gyógyászatilag megfelelő sói képezik; a találmány tárgyához tartozik e vegyületek alkalmazása gyógyszerként, valamint e vegyületek alkalmazása gyógyászati készítmények előállítására.

A találmány tárgyához tartoznak ezen kívül a (IIIbisz), (Vbisz), (V), (VI), (VIIbisz), (VII) és (VIII) általános képletű közbenső termékek is.

A szubsztituensek jelentése többféle lehet, így

R^1 jelentése hidrogénatom, halogénatom, alkil-, ciano-, hidroxilcsoport vagy egy oxiszármazék;

R^2 jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, heterociklil- vagy aralkilcsoport;

R^3 jelentése alkinil-, aril-, heterociklil- vagy aralkilcsoport;

R^4 jelentése hidroxilcsoport, halogénatom vagy egy oxiszármazék; és

R^5 jelentése oxigénatom, alkil- vagy aralkilcsoport, azzal a feltétellel, hogy R^2 és R^3 együtt gyűrűt képezhetnek.

Fentiekén kívül a közbenső termékekben R^{4a} jelentése halogénatom vagy egy oxiszármazék és R^{6b} jelentése alkil- vagy aralkilcsoport, azzal a feltétellel, hogy R^2 és R^3 együtt gyűrűt képezhetnek.

A találmány szerinti vegyületek eredményesen alkalmazhatók különböző betegségek szimptomáinak kezelésére; így például kezelhetők az alsó vizeleti traktus rendellenességei, az alsó és felső légutak rendellenességei, a gyomor- és bél traktus rendellenességei, a szívritmus zavarok, valamint a központi idegrendszer olyan rendellenességei, amelyek az észlelés, mozgás, táplálkozás vagy alvás nem megfelelő működését idézik elő.

PK

Jelölés: (I), (II), (IIIbisz), (Vbisz), (V), (VI), (VIIbisz), (VII) és (VIII) ált. képletek

P 0 4 0 1 8 4 9

100290-1619-TF/KmO

A2 17400

Kinuklidin-származékok, ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények, továbbá ezek alkalmazása M2 és/vagy M3 muszkarin receptor inhibitorként

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgyát új kinuklidin-származékok, ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények képezik; a találmány tárgyához tartozik a vegyületek előállítására szolgáló eljárás is, valamint a vegyületek alkalmazása gyógyászati készítmények előállítására.

Az alfa-(1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il-etinil)-alfa-fenil-benzolmetanolról [vagy 3-(3',3'-difenil-3'-hidroxi-1'-propinil)kinuklidinről] ismeretes, hogy kifejezett muszkarin antikolinergiás hatással rendelkezik [Libman N. M. és munkatársai, Khim. Farm. Zh., 20 (11), 1308-1312 (1986)].

Meglepő módon azt találtuk, hogy a fent említett vegyületek analógjai még kedvezőbb terápiás tulajdonságokkal rendelkeznek.

A találmány egyik aspektusát képezik az (I) vagy (II) általános képletű vegyületek, valamint ezek gyógyászatilag megfelelő sói, ahol a képletben

15 R^1 jelentése hidrogénatom, halogénatom, alkil-, ciano-, hidroxilcsoport vagy egy oxi származék,

R^2 jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, heterociklil- vagy aralkilcsoport;

R^3 jelentése alkinil-, aril-, heterociklil- vagy aralkilcsoport;

R^4 jelentése hidroxilcsoport, halogénatom vagy egy oxiszármazék; és

20 R^5 jelentése oxigénatom, alkil- vagy aralkilcsoport,

azzal a feltétellel, hogy R^2 és R^3 együtt gyűrűt képezhetnek.

A fenti definíciókban, hacsak másképp nincs feltüntetve, R^6 és R^7 jelentése lehet azonos vagy egymástól eltérő, egymástól függetlenül választott amido-, alkil-, alkenil-, alkinil-, észter-, éter-, aril-, aralkil-, heterociklil-csoport vagy oxiszármazék, tioszármazék, acilszármazék, 25 aminoszármazék, szulfonilszármazék vagy szulfinilszármazék, ahol ezek mindegyike adott esetben bármilyen csoporttal szubsztituálva lehet, ideértve a korlátozás szándéka nélkül az egy vagy több rövid szénláncú alkil- vagy egyéb csoport közül választott szubsztituenseket, mint amelyeket az alábbiakban az alkilcsoport szubsztituenseinél részletezünk.

Az "alkil" kifejezés telített egyértékű szénhidrogéncsoportokat jelent, amelyek lehetnek 30 egyenes vagy elágazó láncú vagy gyűrűs csoportok, vagy ezek kombinációi, és amelyekben 1-20 szénatom, előnyösen 1-6 szénatom van jelen a nem-gyűrűs alkilcsoportok esetében, és 3-8 szénatom van jelen a cikloalkilcsoportoknál (ezen két előnyös esetben, hacsak másképp nincs

meghatározva, "rövid szénláncú alkil" csoportról beszélünk); ide tartoznak az adott esetben szubsztituált alkilcsoportok is, amelyek szubsztituensként 1-5 csoportot hordoznak, amelyek egymástól függetlenül halogénatom, hidroxil-, tiol-, amino-, nitro-, ciano-, tiocianáto-, acilszármazék, szulfonilszármazék, szulfinilszármazék, alkil-amino-, karboxil-, észter-, éter-,
 5 amido-, azido-, cikloalkil-, szulfonsav-, szulfonamidcsoport, tioszármazék, oxiészter, oxiamido, heterociklil-, vinil-, 1-5 szénatomos alkoxi-, 6-10 szénatomos aril-oxi- és 6-10 szénatomos arilcsoport közül választottak.

Az előnyös alkilcsoportok közül említjük meg a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izo- vagy terc-butil- és 2,2-dimetil-propil-csoportot, ahol ezen csoportok mindegyike adott
 10 esetben legalább egy szubsztituenset hordozhat, ahol a szubsztituensek halogénatom, hidroxil-, tiol-, amino-, nitro- és cianocsoport közül választottak, mint például a trifluor-metil-, triklór-metil-, 2,2,2-triklóretil-, 1,1-dimetil-2,2-dibrómetil-, 1,1-dimetil-2,2,2-triklóretil-csoport.

A leírásban szereplő "cikloalkil" kifejezés 3-20 szénatomos egyértékű telített gyűrűs vagy policiklusos szénhidrogéncsoportra vonatkozik, mint például adamantilcsoport, ezen
 15 csoportok adott esetben szubsztituálva lehetnek bármilyen alkalmas csoporttal, ideértve, de korlátozás szándéka nélkül említve a fentiekben az alkilcsoportoknál felsorolt egy vagy több alkilcsoportot vagy egyéb csoportot. A cikloalkilcsoportokra példaként említjük meg a korlátozás szándéka nélkül a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil-, ciklooktil-, biciklo [3.2.1] ciklooktil- vagy adamantilcsoportot.

A leírásban szereplő "alkenil" kifejezés legalább egy kettőskötést tartalmazó, egyenes
 20 vagy elágazó láncú vagy gyűrűs telítetlen szénhidrogéncsoportokra vonatkozik, példaként ezekre említjük meg az etenil (= vinil), 1-metil-1-etenil-, 2-metil-1-propenil-, 1-propenil-, 2-propenil (= allil), 1-butenil-, 2-butenil-, 3-butenil-, 4-pentenil-, 1-metil-4-pentenil-, 3-metil-1-pentenil-, 1-hexenil-, 2-hexenil-csoportot és hasonlókat, amelyek adott esetben legalább egy
 25 szubsztituenset hordozhatnak: a szubsztituensek választhatók halogénatom, hidroxil-, tiol-, amino-, nitro-, ciano-, aril- és heterociklilcsoportok közül, mint például a mono- és dihalogénvinil-csoport, ahol halogénként fluoratom, klóratom vagy brómatom lehet jelen.

A leírásban szereplő "alkinil" kifejezés legalább egy szén-szén hármaskötést tartalmazó egyenes vagy elágazó láncú vagy gyűrűs telítetlen szénhidrogéncsoportot jelöl, példaként
 30 ezekre említjük az etinil-, 2-propinil- (= propargil) -csoportot és hasonlókat, amelyek adott esetben legalább egy szubsztituenset hordoznak, ahol szubsztituensként választható halogén-

atom, hidroxil-, tiol-, amino-, nitro-, ciano-, trimetilszilil-, aril- és heterociklilcsoport közül, példaként említjük a halogénetenil-csoportot.

Amennyiben híd csoportként alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport van jelen, ez lehet egyenes vagy elágazó láncú, amely 1-12, előnyösen 1-4 szénatomos alkiléncsoportot, vagy 2-12, 5 előnyösen 2-4 szénatomos alkenilén- vagy alkinilén-csoportot képez.

Azok a csoportok, ahol az elágazó láncú származékok hagyományosan n-, szek-, izo- vagy hasonló előtaggal lehetnek megjelölve (így például az n-propil- vagy szek-butil-csoport), általában n-alakban vannak jelen, amennyiben nincsenek a fentiek szerint megjelölve.

A leírásban szereplő "aril" kifejezés, hacsak másképp nincs feltüntetve, 1-3 gyűrűből 10 álló és 6-30 szénatomot tartalmazó aromás szénhidrogéncsoportot jelöl, ami egy hidrogén eltávolításával a szénhidrogén vegyületből képezhető; példaként említjük a fenil- és naftilcsoportot; ahol az arilcsoportok adott esetben 1-5 szubsztituenst hordozhatnak; a szubsztituensek egymástól függetlenül választhatók halogénatom, hidroxil-, tiol-, amino-, nitro-, ciano-, acil- származék, szulfonil-, szulfínil-, alkilamino-, karboxi-, észter-, éter-, amido-, azido-, 15 szulfonsav-, szulfonamid-, alkilszulfonil-, alkilszulfínil-, alkiltio-, oxiészter-, oxiamido-, aril-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 6-10 szénatomos ariloxi-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkenil-, 1-6 szénatomos alkinil-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-csoport közül, azzal a feltétellel, hogy kettő vagy több szubsztituens az arilcsoporthoz kapcsolódva gyűrűt képezhet. Az előnyös arilcsoportokhoz tartozik a fenil- és naftilcsoport, ahol ezen csoportok adott esetben 20 1-5 szubsztituenst hordozhatnak, és a szubsztituensek egymástól függetlenül halogénatom, nitro-, amino-, azido-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkiltio-, 1-6 szénatomos alkil-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)- és fenilcsoport közül választottak.

A leírásban szereplő "aralkil" kifejezés R^8 -aril-csoportot jelöl, ahol R^8 jelentése 1-12 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilén- vagy 2-12 szénatomos egyenes vagy elágazó 25 láncú alkenilén- vagy alkinilén-csoport. Nem korlátozó példaként említjük meg a benzil-, halogénbenzil-, cianobenzil-, metoxibenzil-, nitrobenzil-, 2-feniletil-, difenilmetil-, (4-metoxifenil)difenilmetil-, antraceniilmetil-csoportot.

A "halogén" kifejezés klóratomra, brómatomra, fluoratomra és jódatomra vonatkozik.

A leírásban szereplő "hidroxi" kifejezés -OH képletű csoportot jelent.

30 A leírásban szereplő "tiol" kifejezés -SH képletű csoportot jelent.

A leírásban szereplő "ciano" kifejezés -CN képletű csoportot jelent.

A leírásban szereplő "nitro" kifejezés $-NO_2$ képletű csoportot jelent.

A leírásban szereplő "nitrooxi" kifejezés $-\text{ONO}_2$ képletű csoportot jelent.

A leírásban szereplő "amino" kifejezés $-\text{NH}_2$ képletű csoportot jelent.

A leírásban szereplő "azido" kifejezés $-\text{N}_3$ képletű csoportot jelent.

A leírásban szereplő "karboxi" kifejezés $-\text{COOH}$ képletű csoportot jelent.

5 A leírásban szereplő "szulfonsav" kifejezés $-\text{SO}_3\text{H}$ képletű csoportot jelent.

A leírásban szereplő "szulfonamid" kifejezés $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ képletű csoportot jelent.

A leírásban szereplő "észter" kifejezés $-\text{COO-R}^{6a}$ általános képletű csoportra vonatkozik, amelyben R^{6a} jelentése az R^6 -ra megadott jelentéssel azonos, azzal a megkötéssel, hogy nem jelenthet oxoszármazékot, tioszármazékot vagy aminoszármazékot.

10 A leírásban szereplő "oxoszármazék" $-\text{O-R}^{6b}$ általános csoportot jelent, ahol R^{6b} jelentése az R^6 -nál megadottal azonos, azzal az eltéréssel, hogy nem jelenthet oxoszármazékot. Nem korlátozó példaként említjük meg az alkoxi-, alkeniloxi-, alkiniloxi-, aciloxi-, észteroxi-, amidoxi-, alkilszulfoniloxi-, alkilszulfíniloxi-, arilszulfoniloxi-, arilszulfíniloxi-, ariloxi-, aralkoxi- vagy heterociklooxi-, így például pentiloxi-, alliloxi-, metoxi-, etoxi-, fenoxi-, benziloxi-, 2-naftiloxi-, 2-piridiloxi-, metiléndioxi- és karbonát-csoportot. Előnyös az az $-\text{O-R}^{6b}$ csoport, amelyben R^{6b} jelentése alkil-, aril- vagy aralkilcsoport.

15

A leírásban szereplő "tioszármazék" kifejezés $-\text{S-R}^{6c}$ általános képletű csoportot jelent, amelyben R^{6c} jelentése az R^6 -nál megadottal azonos, azzal a megkötéssel, hogy jelentése "tioszármazék"-tól eltérő. Nem korlátozó példaként említjük meg az alkiltio-, alkeniltio-, alkiniltio- és ariltio-csoportot.

20

A leírásban szereplő "acilszármazék" kifejezés karbonsavból származó csoportra vonatkozik, és $\text{R}^{6d}\text{-CO-}$ általános képlettel jelölhető, ahol a képletben R^{6d} jelentése az R^6 -ra megadott jelentéssel azonos, de hidrogénatomot is jelenthet. Nem korlátozó példaként említjük meg a formil-, acetil-, propionil-, izobutiril-, valeril-, lauroil-, heptándioil-, ciklohexánkarbonil-, krotonoil-, fumaroil-, akriloil-, benzoil-, naftoil-, furoil-, nikotinoil-, 4-karboxibutanoil-, oxalil-, etoxalil-, ciszteinil- és oxamoil-csoportot.

25

A leírásban szereplő "aminoszármazék" kifejezés $-\text{NHR}^{6e}$ vagy $-\text{NR}^{6e}\text{R}^{7e}$ általános képletű csoportokra vonatkozik, ahol a képletekben R^{6e} és R^{7e} jelentése az R^6 -ra és R^7 -re megadott jelentésekkel azonos. Nem korlátozó példaként említjük meg a mono- vagy dialkil-, alkenil-, alkinil- és arilamino- vagy vegyes aminocsoportokat.

30

A "szulfonilszármazék" kifejezés az $-\text{SO}_2\text{-R}^{6f}$ általános képletű csoportra vonatkozik, ahol R^{6f} jelentése az R^6 -ra fentiekben megadott jelentéssel azonos, azzal a megkötéssel, hogy

"szulfonilzármaszék"-tól eltérő jelentésű. Nem korlátozó példaként említjük meg az alkilszulfonil-, alkenilszulfonil-, alkinilszulfonil- és arilszulfonil-csoportokat.

A leírásban szereplő "szulfonilzármaszék" kifejezés $-SO_2-R^{6g}$ általános képletű csoportra vonatkozik, amelyben R^{6g} jelentése az R^6 -ra megadott jelentésekkel azonos, azzal a megkötéssel, hogy a jelentés "szulfonilzármaszék"-tól eltérő. Nem korlátozó példaként említjük meg az alkilszulfonil-, alkenilszulfonil-, alkinilszulfonil- és arilszulfonil-csoportokat.

A leírásban szereplő "éter" kifejezés olyan egyenes vagy elágazó láncú 1-50 szénatomos alkil- vagy egyenes vagy elágazó láncú 2-50 szénatomos alkenil- vagy alkinilcsoportokra, vagy ezek kombinációira vonatkozik, amelyek egy vagy több oxigénatommal vannak megszakítva.

A leírásban szereplő "amido" kifejezés a $-CONH_2$ vagy $-CONHR^{6h}$ vagy $-CONHR^{6h}R^{7h}$ képletű csoportokra vonatkozik, ahol a képletekben R^{6h} és R^{7h} jelentése az R^6 -nál megadott jelentésekkel azonos.

A leírásban szereplő "heterociklil" vagy "heterociklusos" kifejezés aromás vagy nemaromás gyűrűs alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoportot jelent, amelyekben legalább egy O, S és/vagy N-atom van jelen, ahol ezen heteroatomok megszakítják a karbociklusos gyűrűt és adott esetben a karbociklusos gyűrűrendszer egyik szénatomját karbonilcsoport helyettesíti. Nem korlátozó példaként az aromás heterociklilcsoportok közül említjük meg a piridil-, furil-, pirrolil-, tienil-, izotiazolil-, imidazolil-, benzimidazolil-, tetrazolil-, kinazolinil-, kinolizinil-, naftiridinil-, piridazinil-, pirimidinil-, pirazinil-, kinolil-, izokinolil-, izobenzofuranil-, benztienil-, pirazolil-, indolil-, indolizinil-, purinil-, izoindolil-, karbazolil-, tiazolil-, 1,2,4-tiadiazolil-, tieno [2,3-b] furanil-, furopiranil-, benzofuranil-, benzoxepinil-, izooxazolil-, oxazolil-, tiantrenil-, benztiazolil- vagy benzoxazolil-, cinnolinil-, ftalazinil-, kinoxalinil-, fenantridinil-, akridinil-, pirimidinil-, fenantrolinil-, fenotiazinil-, furazanil-, izokromanil-, indolinil-, xantenil-, hipoxantinil-, pteridinil-, 5-azacitidinil-, 5-azauracilil-, triazolopiridinil-, imidazolopiridinil-, pirrolopirimidinil- és pirazolopirimidinil-csoportot, amelyek adott esetben alkilcsoporttal vagy az alkilcsoportoknál felsorolt egyéb csoportokkal lehetnek szubsztituálva. Nem korlátozó példaként a nemaromás heterociklusos csoportokra említjük meg a tetrahydrofuranil-, tetrahydropiranil-, piperidinil-, piperidil-, piperazinil-, imidazolidinil-, morfolino-, morfolinil-, 1-oxaspiro [4,5] dec-2-il-, pirrolidinil-, 2-oxo-pirrolidinil-, 8-tia-biciklo [3.2.1] ciklooktanil-, 1,4-ditiepánil-, tetrahydro-2H-tiopiranil-csoportot; amelyek adott esetben szubsztituálva lehetnek bármely megfelelő csoporttal, szubsztituensként szerepelhet a

korlátozás szándéka nélkül említve egy vagy több rövid szénláncú alkilcsoport, vagy az alkilcsoportoknál felsorolt egyéb csoportok. A "heterociklusos" kifejezés magába foglalja a biciklusos, triciklusos és tetraciklusos, valamint spirocsoportokat, ahol a fenti heterociklusos gyűrűk bármelyike egy vagy két gyűrűvel van kondenzálva, amelyek választhatók arilgyűrű, cikloalkángyűrű, cikloalkéngyűrű vagy egyéb monociklusos heterociklusos gyűrű közül, vagy ide tartoznak azok a monociklusos heterociklusos csoportok, amelyek egy alkilcsoporttal vannak áthidalva, mint a kinuklidinil-, 7-azabiciklo [2.2.1] heptanil-, 7-oxabiciklo [2.2.1] heptanil-, 8-azabiciklo [3.2.1] oktánil-csoport.

Előnyösen R^1 jelentése hidrogénatom, halogénatom, hidroxil-, ciano-, rövid szénláncú alkilcsoport vagy $-O-R^{6b}$ általános képletű csoport, ahol R^{6b} jelentése alkilcsoport, acilszármazék vagy észtercsoporttal szubsztituált alkilcsoport, legelőnyösebben R^1 jelentése hidrogénatom, fluoratom, metil-, ciano-, hidroxil-, metoxics csoport, $-OC(=O)CH_3$ vagy $-OCH_2COOCH_3$ -csoport.

Előnyösen R^2 jelentése alkil-, alkenil-, aril-, heterociklil- vagy aralkilcsoport. Még előnyösebben R^2 jelentése alkil-, cikloalkil-, alkenil- vagy cikloalkenilcsoport, amelyek 3-15 szénatomot tartalmaznak; adott esetben halogénatommal szubsztituált fenilcsoport, alkil- vagy halogénatommal szubsztituált alkilcsoport, mint trifluormetil-csoport; adott esetben halogénatommal szubsztituált heterociklusos csoport; vagy benzilcsoport.

Előnyösen R^3 jelentése alkinil-, aril-, heterociklil- vagy benzilcsoport. Még előnyösebben R^3 jelentése 2-5 szénatomos alkinilcsoport; naftil-, fenil-, halogénatommal szubsztituált fenil-, alkil-, halogénatommal szubsztituált alkil-, alkoxics csoport, aminoszármazék, karboxil-, észter-, ariloxi-, heterociklusos, halogénatommal szubsztituált heterociklusos- vagy nitrocsoport; vagy benzilcsoport.

Amennyiben R^2 és R^3 egy gyűrűt képezve egymáshoz kapcsolódnak, úgy R^2 és R^3 jelentése előnyösen fenilcsoport. Különösen előnyös, ha R^2 és R^3 együttes jelentése 5H-dibenzo- [a,d] cikloheptenil- vagy 10,11-dihidro-5H-dibenzo- [a,d] cikloheptenil-csoport.

Előnyösen R^4 jelentése hidroxilcsoport, halogénatom vagy $-O-R^{6b}$, ahol R^{6b} jelentése alkil- vagy aralkilcsoport, legelőnyösebben R^4 jelentése hidroxilcsoport, fluoratom, metoxi-, etoxi-, benziloxi- vagy (3-metilbenzil)oxi-csoport.

Előnyösen R^5 jelentése oxigénatom, alkil- vagy aralkilcsoport, legelőnyösebben oxigénatom, metil- vagy benzilcsoport.

Ezen előnyös vegyületek közül egynek vagy többnek a kombinációja különösen előnyös.

Az (I) vagy (II) általános képletű találmány szerinti vegyületek közül különösen előnyösök azok a vegyületek, amelyek képletében

R^1 jelentése hidrogénatom, fluoratom, metil-, ciano-, hidroxilcsoport, $-OCH_3$ vagy $-OCH_2COOCH_3$;

5 R^2 jelentése alkil-, alkenil-, aril-, heterociklil- vagy benzilcsoport;

R^3 jelentése alkinil-, aril-, heterociklil- vagy benzilcsoport;

R^4 jelentése hidroxilcsoport, fluoratom, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ vagy -O-benzil-csoport; és

R^5 jelentése oxigénatom, metil- vagy benzilcsoport.

R^1 jelentése különösen előnyösen hidroxil-, cianocsoport vagy fluoratom.

10 R^2 jelentése különösen előnyösen n-butil-, n-pentil-, izopentil-, neopentil-, ciklopentil-, ciklopentilmetil-, 1-buten-3-il-, ciklohexil-, cikloheptil-, ciklooktil-, cikloheptenil-, ciklobutil-, fenil-, benzil-, 5-pirimidinil-, 3-piridinil-, 4-piridinil-, 3-fluorfenil-, 4-fluorfenil-, 4-klórfenil-, 3-tienil-, 2-tienil-, 5-klór-2-tienil-, 1-adamantil-, 1-biciklo [2.2.1] hept-5-en-2-il-, 1,4-ditiepan-6-il-, tiomorfolino-4-il-, 1-biciklo [3.2.1] okt-3-il- vagy 8-tiabiciklo [3.2.1] okt-3-
15 -il-csoport.

R^3 jelentése különösen előnyösen etinil-, fenil-, 5-pirimidinil-, benzil-, 4-metilfenil-, 4-fluorfenil-, 4-klórfenil-, 3-fluorfenil-, 3-metilfenil-, cikloheptil-, 2-piridinil-, 3-piridinil-, 2-fluor-3-piridinil-, 6-fluor-3-piridinil-, 3-piridinil-, 2,3-dihidro-1H-indén-5-il-, 2-tienil- vagy 3-tienil-csoport.

20 R^4 jelentése különösen előnyösen fluoratom vagy $-OCH_3$.

R^5 jelentése különösen előnyösen $-CH_3$.

Ezen előnyös vegyületeknek egy vagy több kombinációja különösen előnyös.

Az (I) vagy (II) általános képletű vegyületekben legalább egy sztereogén (optikailag aktív) központ van jelen, mégpedig a kinuklidin gyűrűnek azon szénatomja, amelyhez R^4 kapcsolódik. Ezen sztereogén központ R vagy S konfigurációjú lehet, ahol az R és S megjelölést a szakirodalomban ismertett szabályok szerint alkalmazzuk [Pure Appl. Chem., 45, 11-30 (1976)].

A fentiekben körvonalazott körben az a szénatom, amelyhez R^4 kapcsolódik, előnyösen R konfigurációjú.

30 Az R^1 , R^2 és R^3 szubsztituensek természetétől függően az a szénatom, amelyhez ezen szubsztituensek kapcsolódnak, szintén sztereogén központot képezhet. Ezen sztereogén köz-

pont "R" vagy "S" konfigurációjú lehet. Előnyösen ez a második sztereogén központ "R" konfigurációjú.

A találmány tárgyához tartoznak az (I) vagy (II) általános képletű vegyületek összes sztereoizomer alakjai, így enantiomerjei és diasztereomerjei, vagy ezek elegyei (ideértve az összes lehetséges sztereoizomer elegyeket is).

Ezen túlmenően némely (I) vagy (II) általános képletű vegyület alkenilcsoportokat tartalmazhat, amelyek Z (zusammen) vagy E (entgegen) izomerek alakjában keletkezhetnek. Minden esetben a találmány tárgyához tartoznak az elkülönített egyedi izomerek és ezek elegyei is.

Jelen találmány vonatkozásában, amikor "egy vegyületet" vagy "vegyületeket" említünk, úgy ez a kifejezés magában foglalja a vegyülete(ke)t az összes lehetséges izomer alakjában, valamint ezek elegyeit, hacsak nincs feltüntetve, hogy egy speciális izomer alakról van szó.

Legelőnyösebbek az alábbi vegyületek:

- 3-(3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il)-1,1-difenil-2-propin-1-ol;
- 3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il)-1,1-difenil-2-propin-1-ol;
- 4-(3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il)-2,2-difenil-3-butinnitril;
- 3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il] -1-(3-metilfenil)-1-fenilprop-2-in-1-ol;
- 1-(2-fluor-3-piridinil)-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-2-propin-1-ol;
- 1-(2,3-dihidro-1H-indén-5-il)-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-2-propin-1-ol;
- 1-(3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il)-3-fenil-1-heptin-3-ol;
- 1- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il)-3-fenil-1-heptin-3-ol;
- 1-ciklopentil-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-2-propin-1-ol;
- 1-ciklooktil-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-2-propin-1-ol;
- 1-ciklohexil-3-(3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il)-1-fenil-2-propin-1-ol;
- (1R)-1-ciklohexil-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-2-propin-1-ol;
- (1S)-1-ciklohexil-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-2-propin-1-ol;
- 1-ciklohexil-3-(3-fluor-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il)-1-fenilprop-2-in-1-ol;

- (3R)-3-(3-ciklohexil-3-fluor-3-fenil-1-propinil)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] oktán;
- 1-ciklohexil-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-(2-tienil)-2-propin-1-ol;
- 1-cikloheptil-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-2-propin-1-ol;
- (1R)-1-cikloheptil-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-2-propin-1-
- 5 -ol;
- (1S)-1-cikloheptil-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-2-propin-1-
- ol;
- (3R)-3- [(3R)-3-cikloheptil-3-hidroxi-3-fenil-1-propinil] -3-metoxi-1-metil-1-azoniabi-
- ciklo [2.2.2] oktán-jodid;
- 10 1-cikloheptil-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-(3-piridinil)-2-propin-
- 1-ol;
- 1-cikloheptil-1-(2-fluor-3-piridinil)-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -2-
- propin-1-ol;
- 1-(4-cikloheptén-1-il)-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-2-propin-
- 15 -1-ol;
- 1-ciklobutil-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-2-propin-1-ol;
- 3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-1-(5-pirimidinil)-2-propin-1-ol;
- 3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-1-(4-piridinil)-2-propin-1-ol;
- 1-(4-fluorfenil)-1-(6-fluor-3-piridinil)-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -
- 20 -2-propin-1-ol;
- 1,1-bisz(4-fluorfenil)-3-(3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il)-2-propin-1-ol;
- 1-(4-fluorfenil)-1-(2-fluor-3-piridinil)-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -
- 2-propin-1-ol;
- 1,1-bisz(4-klórfenil)-3-(3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il)-2-propin-1-ol;
- 25 3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1,1-di(3-tienil)-2-propin-1-ol;
- 3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-1-(3-piridinil)-2-propin-1-ol;
- (1R)-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-1-(3-piridinil)-2-propin-1-
- ol;
- 1,1-bisz(3-fluorfenil)-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -2-propin-1-ol;
- 30 3-(3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il)-1,1-ditien-2-ilprop-2-in-1-ol;
- 3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1,1-di(2-tienil)-2-propin-1-ol;

(3R)-3- [3-hidroxi-3,3-di(2-tienil)-1-propinil] -3-metoxi-1-metil-1-azoniabiciklo [2.2.2] oktán-jodid;

1-(1-adamantil)-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabiciklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-2-propin-1-ol;
1-biciklo [2.2.1] hept-5-én-2-il-3-(3-metoxi-1-azabiciklo [2.2.2] okt-3-il)-1-fenil-2-propin-1-ol;

5

4-etil-1- [(3R)-3-metoxi-1-azabiciklo [2.2.2] okt-3-il] -3-fenil-1-hexin-3-ol;

1- [(3R)-3-metoxi-1-azabiciklo [2.2.2] okt-3-il] -3-fenil-6-heptén-1-in-3-ol;

1-(1,4-ditiepan-6-il)-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabiciklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-2-propin-1-ol;

10 3- [(3R)-3-metoxi-1-azabiciklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-1-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il-2-propin-1-ol;

1-biciklo [3.2.1] okt-3-il-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabiciklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-2-propin-1-ol;

3- [(3R)-3-metoxi-1-azabiciklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-1-(8-tiabiciklo [3.2.1] okt-3-il)-2-propin-1-ol;

15

1- [(3R)-3-metoxi-1-azabiciklo [2.2.2] okt-3-il] -3-fenil-1-oktin-3-ol;

1- [(3R)-3-metoxi-1-azabiciklo [2.2.2] okt-3-il] -5,5-dimetil-3-(2-tienil)-1-hexin-3-ol;

1-ciklopentil-4- [(3R)-3-metoxi-1-azabiciklo [2.2.2] okt-3-il] -2-(2-tienil)-3-butin-2-ol;

1-(5-klór-2-tienil)-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabiciklo [2.2.2] okt-3-il] -1-(2-piridinil)-2-

20 -propin-1-ol.

A "gyógyászati lag megfelelő sók" kifejezés magában foglalja az (I) vagy (II) általános képletű vegyületekből gyógyászati lag hatásos, nemtoxikus bázisokkal és savakkal képezhető sókat.

A szabad bázis alakú (I) vagy (II) általános képletű vegyületekből savaddíciós sók képezhetők oly módon, hogy a szabad bázist megfelelő savval kezeljük, erre a célra alkalmazhatók szerves savak, mint például hidrogénhalogenidnek, mint hidrogénklorid vagy hidrogénbromid, kénsav, salétromsav, foszforsav és hasonlóak; vagy szerves savak, mint például ecetsav, hidroxiccetsav, propionsav, tejsav, szőlősav, malonsav, borostyánkősav, maleinsav, fumársav, almasav, borkősav, citromsav, metánszulfonsav, etánszulfonsav, benzolszulfonsav, p-toluolszulfonsav, ciklaminsav, szalicilsav, p-aminoszalicilsav, pamoosav és hasonlóak.

30

A savas protonokat tartalmazó (I) vagy (II) általános képletű vegyületek átalakíthatók gyógyászatiilag hatásos nemtoxikus bázisaddíciós sókká, így például fémsókká vagy aminsókká, ezek előállításánál úgy járunk el, hogy a savas vegyületet megfelelő szerves vagy szervetlen bázissal kezeljük. A megfelelő bázikus sókhoz tartoznak például az ammóniumsók, az alkálifém- és alkáliföldfém-sók, így például lítium-, nátrium-, kálium-, magnézium-, 5 kalciumsók és hasonlóak, a szerves bázisokkal, mint N-metil-D-glükaminnal, hidrabaminnal képzett sók, valamint az aminosavakkal, mint például argininnel vagy lizinnel és hasonlókkal képzett sók.

Megfordítva, a só alakokat megfelelő bázissal vagy savval kezelve a szabad alakok visszaalakíthatók.

Az (I) vagy (II) általános képletű vegyületek és ezek sói szolvátokat is képezhetnek, ezek szintén a találmány oltalmi körébe tartoznak. Ezen szolvátokhoz tartoznak például a hidrátok, alkoholátok és hasonlóak.

A találmány tárgyához tartoznak ezen kívül az (I) vagy (II) általános képletű vegyületek 15 prekursorjai is, és ezek különböző alcsoportjai.

A leírásban szereplő "prekursor" kifejezés olyan vegyületekre vonatkozik, amelyek *in vivo* körülmények között gyorsan találmány szerinti vegyületté alakulnak, például a vérben végbemenő hidrolízis révén. A prekursor vegyületek olyan csoportokat hordoznak, amelyek a farmakológiai hatás kifejtése előtt biotranszformáció révén átalakulnak. Ezen csoportokhoz 20 tartoznak azok, amelyek könnyen oxidálhatók, ciklizálhatók vagy felszakíthatók, ahol a biotranszformációt követően a vegyületek gyógyászatiilag hatásosak maradnak vagy gyógyászatiilag hatásossá válnak. Így például a metabolikus úton leszakítható csoportok a szakember számára jól ismertek. Ezen csoportokhoz tartoznak a korlátozás szándéka nélkül említve az alkanoilcsoportok (azaz acetyl-, propionyl-, butyrylcsoport és hasonlóak), az adott esetben 25 szubsztituált karbociklusos aroilcsoportok (mint benzoil-, szubsztituált benzoil- és 1- valamint 2-naftoil-csoport), az alkoxikarbonilcsoportok (mint etoxikarbonilcsoport), trialkilszililcsoportok (mint trimetyl- és triethylsililcsoportok), a dikarbonsavakkal képzett monoészterek (mint szukcinilcsoport), foszfátok, szulfátok, szulfonátok, szulfonil-, szulfínilcsoport és hasonlóak. A biológiailag átalakítható csoportokat tartalmazó vegyületeknek megvan az az elő- 30 ny, hogy ezek az eredeti vegyülethez képest jobb biológiai hozzáférhetőséget mutatnak, minthogy jobb az oldékonyságuk és/vagy az abszorpciós sebességük a biológiailag átalakítható csoportok jelenléte következtében [Higuchi T. és Stella V., "Prekursorok, mint új szál-

lítási rendszerek" (Produgs and Novel Delivery System"), az A. C. S. Symposium széria 14. kötete; "Bioreverzibilis hordozók a gyógyszerkémiaiában" (Bioreversible Carriers in Drug Design), Roche Edward B., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987)].

A találmány tárgyához tartoznak ezen kívül az (I) vagy (II) általános képletű vegyületek előállítására szolgáló eljárások is.

A találmány szerinti (I) vagy (II) általános képletű vegyületek a szakember számára a szintetikus szerves kémiából jól ismert módszerek szerint állíthatók elő.

Az alábbiakban néhány szintetikus előállítási utat mutatunk be a szemléltetés céljából. A szakember számára nyilvánvalóan alkalmazhatók egyéb és/vagy analóg módszerek is. A reakcióvázlatokban a szubsztituensek jelentésével kapcsolatosan alkalmazott "=" megjelölés a szóbanforgó szubsztituens jelentését adja meg, az "≠" jelzés "ettől eltérő" jelentésre utal.

A találmány egyik megoldása szerint az R^1 helyében hidroxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek oly módon állíthatók elő, hogy (III) általános képletű vegyületet (IV) általános képletű keton-származékkal reagáltatunk; az átalakítást az 1. reakcióvázlat mutatja be.

A reakció közömbös oldószerben, mint például tetrahydrofuranban $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten végezhető egy erős bázis, mint butil-lítium vagy etil-magnézium-bromid jelenlétében [a módszer ismertetése: Unterhalt B., Middelberg C., Arch. Pharm., **327**(2), 119-120 (1994); vagy Hennion G. F., Boisselle A. P., J. Org. Chem., **26**, 2677-2681 (1961)].

A (IV) általános képletű vegyületek a kereskedelmi forgalomban beszerezhetők vagy a szakember számára ismert szokásos módszerrel állíthatók elő.

A (III) általános képletű vegyületeket az alábbi eljárások valamelyikével állíthatjuk elő.

Az R^4 helyében OH csoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületek a WO 9425459-A1 számú nemzetközi közrebocsátási iratban ismertetett módszer szerint vagy Coope J. F. és Main B. G., Tetrahedron Asymmetry, **6** (6), 1393-1398 (1995) közleményében leírtak szerint állíthatók elő.

Az R^4 helyében OH csoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületek racemátjai (vagy bármely arányú enantiomerjeinek elegye) oly módon választhatók szét, hogy az R^4 helyében OH csoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületet először megfelelő acetáttá alakítjuk át a szakember számára jól ismert módszer segítségével. Ezen racemát (vagy bármely arányú enantiomer elegy) enantiomerekké történő rezolvásához előnyösen kromatográfi-

ás szétválasztást alkalmazunk királis fázison fordított vagy direkt módon végezve a műveletet, majd ezt a védőcsoportok leszakítása követi, amikor is R^4 helyében OH csoportot tartalmazó (III) általános képletű enantiomerekhez jutunk.

Az R^4 helyében $-OR^{6b}$ csoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületek – ahol R^{6b} jelentése alkil-, aril- vagy aralkilcsoport – a 2. reakcióvázlat szerint állíthatók elő, ahol is az R^4 helyében OH csoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületből indulunk ki.

Az (V) általános képletű vegyületeket a szakirodalomból ismert módszer szerint állíthatjuk elő [Stotter P. L., Friedman M. D., Dorsey, G. O., Shiely R. W., Williams R. F., Minter D. E., *Heterocycles*, **25**, 251-258 (1987)].

A (VI) általános képletű vegyületek az (V) általános képletű vegyületek alkilezésével állíthatók elő, a művelet a szakember számára jól ismert módszerek bármelyikével elvégezhető.

Az R^4 helyében OR^{6b} általános képletű csoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületek a (VI) általános képletű vegyületekből kiindulva állíthatók elő a komplex megbontásával, a műveletet sav jelenlétében (trifluoecetsav vagy 5 normál HCl) aceton/dietil-éter elegyben végezzük $0\text{ }^\circ\text{C}$ és szobahőmérséklet között.

Az R^4 helyében halogénatomot tartalmazó (III) általános képletű vegyületek az R^4 helyében OH csoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületekből kiindulva állíthatók elő a vegyületek halogénezésével, a művelethez DAST-t alkalmazunk, amennyiben $R^4 = F$. A reakciót végezhetjük közömbös oldószerben, így például diklórmétánban $-70\text{ }^\circ\text{C}$ és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten.

Egy másik megoldás szerint azon (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^1 jelentése alkil-, cianocsoport vagy oxiszármazék és R^4 jelentése $-OR^{6b}$, ahol R^{6b} jelentése alkil-, aril- vagy aralkilcsoport, a (VII) általános képletű vegyületből kiindulva állíthatók elő a komplex megbontásával; az átalakítást a 3. reakcióvázlat mutatja be.

A 3. reakcióvázlat szerinti átalakítást aceton és dietil-éter elegyében végezzük $-5\text{ }^\circ\text{C}$ és szobahőmérséklet között, erős sav, mint TFA (trifluor-ecetsav) jelenlétében.

Az R^1 helyében oxiszármazékot tartalmazó (VII) általános képletű vegyületek az R^1 helyében OH csoportot tartalmazó (VIII) általános képletű vegyületekből kiindulva állíthatók elő a szakember számára ismert módszerek bármelyikével. Az átalakítást a 4. reakcióvázlat szemlélteti.

A (VIII) általános képletű vegyületek oly módon állíthatók elő, hogy (VI) általános képletű vegyületet (IV) általános képletű ketonnal reagáltatunk, a keton vegyületet az 1. reakcióvázlattal kapcsolatosan már bemutattuk.

A találmány egy további megoldása szerint azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^1 jelentése hidroxilcsoport és R^4 jelentése oxiszármazék, kulcsfontosságú szintézis közbenső termékeket képeznek olyan vegyületek előállításánál, amelyek képletében R^1 jelentése halogénatom.

Ezen halogénezés történhet például DAST-vel, amennyiben $R^1 = F$, a műveletet közömbös oldószerben, például diklórmetánban végezzük $-70\text{ }^\circ\text{C}$ és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten, közömbös atmoszférában.

Egy másik megoldás szerint azok az (I) általános képlet alá tartozó vegyületek, amelyek képletében R^1 jelentése hidroxilcsoport és R^4 jelentése oxiszármazék, kulcsfontosságú szintézis közbenső termékek az R^1 helyében hidrogénatomot tartalmazó vegyületek előállításánál.

Ezen átalakítás a szakirodalomból ismert módszer szerint végezhető [Batt D. G., Maynard G. D., Petraitis J. J., Shaw J. E., Galbraith W., Harris R. R., J. Med. Chem., **33**, 360-370 (1990)].

Egy további megoldás szerint az R^2 vagy R^3 helyében (trimetilszilil)etil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek kulcsfontosságú szintézis közbenső termékeket képeznek olyan vegyületek előállítására, amelyek képletében R^2 vagy R^3 jelentése etinilcsoport.

Ezen átalakítás a szakember számára jól ismert módszerek bármelyikével elvégezhető.

Egy további megoldás szerint az R^2 vagy R^3 helyében 1-(terc-butoxikarbonil)-4-piperidinil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek kulcsfontosságú szintézis közbenső termékeket képeznek olyan vegyületek előállításánál, amelyek képletében R^2 vagy R^3 jelentése 4-piperidinil-csoport.

Ezen átalakítás a szakember számára jól ismert bármely módszer szerint elvégezhető.

Egy további megoldás szerint azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^1 jelentése $-\text{CH}_3$ vagy $-\text{CN}$, és $R^4 = \text{OH}$, a (IX) általános képlet alá tartozó vegyületekből kiindulva állíthatók elő, e vegyületet kinuklidinonnal reagáltatva; az átalakítást az 5. reakcióvázlat mutatja be.

Ezen művelet a szakirodalomból ismert módszer szerint végezhető [Grangier G., Trigg W. J., Lewis T., Rowan M. G., Potter B. V. L. Blagbrough I. S., Tetrahedron Lett., **39**(8), 889-892 (1998)].

A (IX) általános képletű vegyületek az alábbi módszerek valamelyikével állíthatók elő.

Az R¹ helyében -CH₃ csoportot tartalmazó (IX) általános képletű vegyületek a szakirodalomból ismert módszer szerint állíthatók elő [Dehmlow E., Tetrahedron Lett, 563-566 (1971)].

5 Az R¹ helyében -CN csoportot tartalmazó (IX) általános képletű vegyületek a 6. reakcióvázlat szerint állíthatók elő.

A reakcióvázlatban szereplő (XI) általános képletű vegyületek előállítása ismert [Arumugam S., Verkade J. G., J. Org. Chem., 62 (14), 4827-4828 (1997)].

10 A (IX) általános képletű vegyületek a (XI) általános képletű vegyületekből kiindulva állíthatók elő, e vegyületeket terc-BuOK-val reagáltatva vízmentes THF-ben alacsony hőmérsékleten közömbös atmoszférában.

15 Egy másik megoldás szerint az R⁵ helyében O-atomot tartalmazó (II) általános képletű vegyületek a megfelelő (I) általános képletű vegyületek oxidációjával állíthatók elő. E műveletet szobahőmérsékleten etanolos közegben végezzük oxidálószerként hidrogén-peroxidot alkalmazva katalitikus mennyiségű metil-trioxorénium jelenlétében.

Egy másik megoldás szerint az R⁵ helyében alkil- vagy aralkilcsoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületek előállítása a megfelelő (I) általános képletű vegyületekből kiindulva történhet alkilezés segítségével. E művelet a szakember számára jól ismert bármely módszer szerint elvégezhető.

20 A találmány szerinti eljárásnál a képződött reakcióterméket a reakcióelegyből elkülöníthetjük, és amennyiben szükséges, ismert módszerrel tovább tisztíthatjuk, így például extrakcióval, kristályosítással, desztillációval, eldörzsöléssel és kromatográfiás módszerrel vagy ezek kombinációjával.

25 Amennyiben az (I) vagy (II) általános képletű vegyületek egy vagy több sztereogén központot tartalmaznak, és előállításuk nem sztereoszelektív módszerrel történik, úgy a sztereoizomerek elegyét egy vagy több lépésben rezolválhatjuk, így például egymást követően a diasztereomer elegyeket racemátaikra választjuk szét célszerűen kromatográfiás szétválasztást alkalmazva királis vagy akirális fázison, fordított vagy direkt módon végezve a műveletet, majd ezután egy végső lépésben mindegyik racemátot enantiomerekké rezolváljuk,
30 előnyösen kromatográfiás szétválasztást alkalmazva királis fázison fordított vagy direkt módon. Másik megoldásként amennyiben részben sztereoszelektív előállítási módszereket alkalmazunk, úgy utolsó lépésként a diasztereomerek elkülönítése következik: célszerűen kroma-

tográfias szétválasztást végzünk akirális vagy királis fázison fordított vagy direkt módon végezve a műveletet.

A találmány tárgyához tartozik a fenti eljárásokhoz alkalmazott közbenső termékek előállítás is.

- 5 Így a találmány további megoldását képezik a (IIIbisz), (Vbisz), (V), (VI), (VIIbisz), (VII), (VIII), (IX), (X) és (XI) általános képletű közbenső termékek, amelyek képletében
- R^1 jelentése hidrogénatom, halogénatom, alkil-, ciano-, hidroxilcsoport vagy egy oxiszármazék;
- R^2 jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, heterociklil- vagy aralkilcsoport;
- 10 R^3 jelentése alkinil-, aril-, heterociklil- vagy aralkilcsoport;
- R^4 jelentése hidroxilcsoport, halogénatom vagy egy oxiszármazék;
- R^{4a} jelentése halogénatom vagy oxiszármazék;
- R^5 jelentése oxigénatom, alkil- vagy aralkilcsoport; továbbá
- R^{6b} jelentése alkil- vagy aralkilcsoport,
- 15 azzal a feltétellel, hogy R^2 és R^3 együtt gyűrűt képezhetnek.

A találmány tárgyát képezik előnyösen azok a (IIIbisz) általános képletű szintézis közbenső termékek, amelyek képletében R^{4a} jelentése OR^{6b} , ahol R^{6b} jelentése alkil- vagy aralkilcsoport.

A találmány tárgyát képezik előnyösen azok a (VIIbisz) általános képletű szintézis közbenső termékek, amelyek képletében R^1 jelentése alkil-, cianocsoport vagy oxiszármazék és R^4 jelentése $-OR^{6b}$, ahol R^{6b} jelentése alkil- vagy aralkilcsoport.

20

A találmány tárgyát képezik előnyösen az R^{6b} helyében alkilcsoportot tartalmazó (VII) általános képletű szintézis közbenső termékek.

A találmány tárgyát képezik továbbá az R^1 helyében $-CH_3$ csoportot tartalmazó (IX) általános képletű szintézis közbenső termékek.

25

Előnyösen a szintézis közbenső termékek az alábbiak közül választottak: [1-(metilszulfonil)-4-piperidinil] (fenil)metanon, ciklobutil(2-piridinil)metanon, (5-klór-2-tienil)(2-piridinil)metanon, 3,3-dimetil-1-(2-tienil)-1-butanon, 3,5,5-trimetil-1-(2-tienil)-1-hexanon, cikloheptil(2-tienil)metanon, 2-ciklopentil-1-(2-tienil)metanon, fenil(tetrahydro-2H-tiopirán-4-il)metanon, cikloheptil(3-piridinil)metanon, 4-cikloheptén-1-il(fenil)metanon, fenil(8-tiabiciklo [3.2.1] okt-3-il)metanon, 1-cikloheptil-2-butin-1-on, (2,2-dimetil-1,3-dioxán-5-il)(fenil)metanon, terc-butil-4-benzoil-1-piperidinkarboxilát, 1-cikloheptil-3-(trimetilszilil)-

30

-2-propin-1-on, cikloheptil)(1-metil-1H-pirrol-2-il)metanon, fenil [4-(3-fenilpropoxi)fenil] metanon, (4-fluorfenil)(2-fluor-3-piridinil)metanon, (4-fluorfenil)(6-fluor-3-piridinil)metanon, (6-fluor-3-piridinil)(fenil)metanon, cikloheptil)(2-fluor-3-piridinil)metanon, cikloheptil)(5-pirimidinil)metanon, 3,4-dibróm-2,2-difenilbutánnitril, 2,2-difenil-3-butinnitril, 3-etinil-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il-acetát, (3R)-3-etinil-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il-acetát, (3R)-3-Etinil-1-azabicyclo [2.2.2] oktán-3-ol boránnal készült 1:1 arányú komplexe, (3R)-3-etinil-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] oktán borán komplex, (3R)-3-etinil-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il-metil-éter, (3R)-3-etoxi-3-etinil-1-azabicyclo [2.2.2] oktán, (3R)-3-(benziloxi)-3-etinil-1-azabicyclo [2.2.2] oktán, (3R)-3-etinil-3-[(3-metilbenzil)oxi]-1-azabicyclo [2.2.2] oktán, 3-etinil-3-fluorkinuklidin, 3-[(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il]-1-1-fenil-1-(3-piridinil)-2-propinil-acetát, 3-[(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il]-1,1-di(2-tienil)-2-propin-1-ol boránnal készült 1:1 arányú komplexe, metil-{ [3-[(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il]-1,1-di(2-tienil)-2-propinil] oxi } acetát boránnal készült komplexe (1:1), 3-(3,3-difenil-1-butinil)kinuklidin-3-ol, 3-(3,3-difenil-1-butinil)kinuklidin-3-ol boránnal készült komplexe (1:1), 3-(3,3-difenil-1-butinil)-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il-metil-éter boránnal készült komplexe (1:1), 4-(3-hidroxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il)-2,2-difenil-3-butinnitril, 4-(3-hidroxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il)-2,2-difenil-3-butinnitril boránnal készült komplexe (1:1), 4-(3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il)-2,2-difenil-3-butinnitril boránnal készült komplexe (1:1), 3-[(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il]-1,1-difenil-2-propin-1-ol boránnal készült komplexe (1:1), (3R)-3-metoxi-3-(3-metoxi-3,3-difenil-1-propinil)-1-azabicyclo [2.2.2] oktán boránnal készült komplexe (1:1), és 3-cikloheptil-1-[(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il]-5-(trimetilszilil)-1,4-pentadiin-3-ol.

Azt találtuk, hogy a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászatilag megfelelő sói eredményesen alkalmazhatók különböző gyógyászati indikációk esetében.

Közelebbről, a találmány tárgyát képezi az (I) vagy (II) általános képletű vegyületek vagy ezek gyógyászatilag megfelelő sóinak terápia alkalmazása.

A találmány szerinti vegyületek nagy affinitást mutatnak a humán m₃ muszkarin receptorokkal szemben (0,1 nmol/l vagy ennél alacsonyabb koncentrációban). A vegyületek a nem-muszkarin receptorokat nem ismerik fel (55 kísérlet) 1 μmol/l koncentrációnál sem, ami azt igazolja, hogy a vegyületek a muszkarin receptorok nagy mértékben szelektív ligandumát ké-

pezik. A találmány szerinti vegyületek különböző szelektivitással felismerik az m1, m2, m4 és m5 receptorokat.

Az előnyös vegyületekről kimutatták, hogy antagonizálják a tengerimalac hólyagnak karbachol által *in vitro* körülmények között indukált összehúzódását, ahol a vegyületek közül a leghatásosabb 10-szeres muszkarin antagonistá hatást mutat az oxibutininhez és tolterodinhez képest, amely hatóanyagokat jelenleg a vizelet inkontinencia kezelésére adják. A leghatásosabb antagonistákról megállapítható volt, hogy ezek *in vivo* körülmények között szintén hatásos hólyag összehúzódás ellenes szerek; a vizsgálatokat patkányokkal és/vagy tengerimalacokkal cisztometriásan végezve a találmány szerinti vegyületek 10-szer hatásosabbnak mutatkoztak a referencia vegyületekhez viszonyítva.

A találmány szerinti vegyületek eredményesen alkalmazhatók az alsó vizeleti traktus rendellenességeivel kapcsolatos szimptómák kezelésére, de ugyanakkor adhatók az alsó és felső légutak, a gyomor- és béltraktus rendellenességeinek, a szívritmus zavarok és a központi idegrendszerrel kapcsolatos rendellenességek kezelésére, ahol ezen utóbbi rendellenességek a felismerés, mozgás, táplálkozás vagy alvás meg nem felelő működését idézik elő.

A találmány szerinti vegyületek eredményesen alkalmazhatók olyan hólyag rendellenességek kezelésére, mint vizeleti kényszer és vizelet inkontinencia, gyakori vizeleti inger, neurogén vagy nem stabil hólyag, túlzott mértékben aktív hólyag, hipereflexia és húgyhólyaggyulladás.

A találmány szerinti vegyületek eredményesen alkalmazhatók olyan betegségek kezelésére, amelyek a légutak beszűkülésével és/vagy a nyálka túlzott mértékű kiválasztásával állnak kapcsolatban, mint asztma, krónikus légcsőhurut, szénanátha, köhögés, valamint különösen a krónikus elzáródásos tüdőbetegség.

A találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók a gyomor és bélrendszer rendellenességeinek kezelésére is, amely rendellenességek a bél hipermotilitásával állnak kapcsolatban, mint a túlérzékeny bélszindróma, görcsös vastagbélgyulladás, diverticulum gyulladás és savas fekélyek.

A találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók olyan észlelési rendellenességek kezelésére is, amelyek összefüggésben állnak az agykéreg kolinergiás neuronjainak károsodásával vagy csökkenésével, mint az időskori demencia és Alzheimer-betegség.

A találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók a Parkinson-féle rendellenességek és mozgászavarok kezelésére, amelyekről feltételezik, hogy okozati összefüggésben állnak a nigrostriatumban lévő dopaminergiás neuronok károsodásával.

A találmány szerinti vegyületek ezen kívül alkalmazhatók az elhízottság, bulimia és
5 metabolikus szindróma kezelésére.

A találmány szerinti vegyületek eredményesen adhatók az alvási rendellenességek ke-
zelésére.

A találmány szerinti vegyületek adhatók az akut szívizom infarktus sürgősségi kezelésé-
re, ahol a szív domináns autonóm befolyásolása a vagus idegen keresztül történik, ami sinus
10 vagy nodális alacsony szívfrekvenciát idéz elő.

A találmány tárgyát képezi ezen kívül az (I) vagy (II) általános képletű vegyületek vagy
ezek gyógyászatilag megfelelő sóinak alkalmazása gyógyászati készítmények előállítására.

A találmány tárgyát képezi ezen kívül egy eljárás is az alsó vizeleti traktus rendellenes-
ségeivel kapcsolatos szimptómák kezelésére, valamint az alsó és felső légutak, a gyomor és
15 bélrendszer rendellenességeinek, továbbá a szívritmus zavarok és a felismerési, mozgási, táp-
lálkozási vagy alvási funkciók zavarait okozó, központi idegrendszerrel kapcsolatos rendelle-
nességek kezelésére; ezen kezelés során a kezelt betegnek legalább egy (I) vagy (II) általános
képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját adjuk terápiás dózisban.

A találmány szerinti eljárásnál úgy járunk el, hogy az emlősnek (előnyösen humán be-
20 tegnek), aki a fenti állapotok vagy rendellenességek valamelyikében szenved, a találmány sze-
rinti vegyületből olyan mennyiséget adunk, ami képes az adott rendellenességet vagy állapotot
megelőzni vagy enyhíteni.

A találmány szerinti vegyületeket szokásos módon bármely dóziségség alakban bead-
hatjuk, ahol a készítmény a korlátozás szándéka nélkül említve 0,01 mg és 1000 mg közötti,
25 előnyösen 0,1 és 100 mg közötti mennyiségben tartalmaz hatóanyagot egy dóziségség alakra
számítva.

A leírásban szereplő "kezelés" kifejezés egyaránt magában foglalja a gyógyító kezelést
és a profilaktikus, megelőző kezelést.

"Gyógyító kezelés" kifejezésen azt értjük, hogy egy adott rendellenesség vagy állapot
30 már kialakult szimptómáit kezeljük.

A "profilaktikus" vagy megelőző kezelésem azt értjük, hogy a rendellenesség vagy álla-
pot megjelenését vagy újra előfordulását megelőzzük.

A fent említett indikációk esetében alkalmazott kezelést az alkalmas klinikai vizsgálatok elvégzése után a szakember állapítja meg az adott indikáció és/vagy általában a klinikai kísérletek vonatkozásában.

Az (I) vagy (II) általános képletű vegyületek vagy ezek gyógyászatilag megfelelő sói hatásos napi dózisban alkalmazhatók a betegségek kezelésére; e vegyületeket gyógyászati készítmények formájában adhatjuk.

A találmány egy további megoldását képezik azok a gyógyászati készítmények, amelyek hatásos mennyiségben (I) vagy (II) általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját tartalmazzák gyógyászatilag megfelelő hígítószerrel vagy vivőanyaggal elegyítve.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények előállításánál úgy járunk el, hogy az (I) vagy (II) általános képletű vegyületek vagy ezek gyógyászatilag megfelelő sóinak egyikét vagy ezekből többet alaposan elkeverünk gyógyászatilag megfelelő hígítószerrel vagy vivőanyaggal, a műveletet a szakember számára jól ismert gyógyszer technológiai módszerekkel véghezvük.

A hígítószer és vivőanyagok igen sokfélék lehetnek, megválasztásuk függ a beadás módjától, ami például lehet orális, rektális vagy parenterális.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények adhatók például orálisan vagy parenterálisan, így például intravénásan, intramuszkulárisan, vagy szubkután, intratekális, vaginális, intravezikulális vagy transzdermális úton.

Az orális beadásra szánt gyógyászati készítmények lehetnek szilárdak vagy folyékonyak, például készülhetnek tabletták, pirulák, drázsék, zselatin kapszulák, oldatok, szirupok és hasonlók formájában.

Ebből a célból a hatóanyagot közömbös oldószerrel vagy nemtoxikus gyógyászatilag megfelelő vivőanyaggal, mint keményítővel vagy laktózzal keverjük el. Adott esetben ezen gyógyászati készítmények tartalmazhatnak megkötőszert is, mint mikrokristályos cellulózt, tragakant gumit vagy zselatint, továbbá szétesést elősegítő szert, mint alginsavat, kenőanyagot, mint magnézium-sztearátot, egy csúsztatást elősegítő szert, mint kolloidális szilícium-dioxidot, édesítőanyagot, mint szacharózt vagy szacharint, vagy színezéket vagy ízanyagot, mint borsosmentát vagy metil-szalicilátot.

A találmány szerinti készítmények készülhetnek oly módon is, hogy ezek a hatóanyagot szabályozott módon adják le. A parenterális beadásra szánt gyógyászati készítményeket szo-

kásos módon vizes vagy olajos oldatok vagy szuszpenziók formájában állíthatjuk elő, és ezeket általában ampullákba, eldobható fecskendőkbe, üveg vagy műanyag tartálykákba vagy infúziós tartályokba töltjük.

Ezen oldatok vagy szuszpenziók a hatóanyag mellett adott esetben tartalmazhatnak steril
 5 hígítószeret, mint injekciós célra alkalmas vizet, fiziológiai nátrium-klorid-oldatot, olajokat, polietilén-glikolokat, glicerint, propilén-glikolt vagy egyéb szintetikus oldószeret, antibakteriális szereket, mint benzil-alkoholt, antioxidánsokat, mint aszkorbinsavat vagy nátrium-biszulfitot, kelátképzőszereket, mint etilén-diamin-tetraecetsavat, pufferanyagokat, mint acetátokat, citrátokat vagy foszfátokat, továbbá olyan szereket, amelyek alkalmasak az ozmózis megfelelő
 10 értékének beállítására, mint nátrium-klorid vagy dextróz.

A gyógyászati készítmények előállítása a gyógyszerész által rutinszerűen alkalmazott módszerek szerint történik.

A gyógyászati készítményekben a hatóanyag mennyisége széles koncentráció határok között változhat. A hatóanyag mennyisége számos tényezőtől függ, mint például a kezelt be-
 15 teg nemétől, korától, testtömegétől és egészségi állapotától, valamint a beadás módjától. Az (I) általános képletű vegyület mennyisége az orális célra szánt gyógyászati készítményben legalább 0,5 tömeg%, de ez a mennyiség akár 80 tömeg%-ot is elérhet a készítmény
 20 össztömegére számítva.

Az előnyös orális készítmények esetében az (I) vagy (II) általános képletű vegyületekből
 20 a napi dózis 0,01 és 1000 mg között változhat.

A parenterális beadásra szánt készítményekben az (I) vagy (II) általános képletű vegyület mennyisége legalább 0,5 tömeg%, és ez a mennyiség akár 33 tömeg%-ig is felme-
 25 gyülehet a készítmény össztömegére számítva. Az előnyös parenterális készítmények esetében a dózisegység 0,01 mg és 1000 mg közötti mennyiségben tartalmaz (I) vagy (II) általános képletű vegyületet.

Az (I) vagy (II) általános képletű vegyületek napi dózisa széles tartományban változhat, általában 0,01 - 1000 mg között van. Hangsúlyozni kívánjuk azonban, hogy az adott esetben beadott dózis a kezelt esethez igazodhat az egyéni kívánalmakat figyelembe véve, a dózis nagyságát a kezelő orvos határozza meg.

30 Az alábbi példákat kizárólag a szemléltetés céljából mutatjuk be, a példák semmilyen értelemben nem jelentik a találmány korlátozását. A szakember számára nyilvánvaló, hogy a

példák módosítása és rutinszerű változtatása történhet anélkül, hogy a találmány oltalmi körét vagy a találmányi elgondolást túllépnénk.

A vegyületek analitikai vizsgálata

5 Hacsak másképp nincs a példákban feltüntetve, a vegyületek jellemzésére az alábbi vizsgálatokat alkalmaztuk:

Az NMR spektrum felvételéhez BRUKER AC 250 Fourier Transform NMR típusú spektrométert alkalmaztunk, amely Aspect 3000 típusú komputerrel és egy 5 mm $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ duális észlelővel van felszerelve, vagy BRUKER DRX 400 FT NMR típusú készüléket alkalmaztunk, amely SG Indigo² típusú komputerhez kapcsolódik, és 5 mm inverz szerkezetű $^1\text{H}/^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$ tripla észlelővel van ellátva. A vegyületeket DMSO- d_6 (vagy CDCl_3) oldatban vizsgáltuk, a vizsgálat hőmérséklete 313 K, a vizsgált vegyület koncentrációja 2-20 mg/ml között volt. A készülék a DMSO- d_6 (vagy CDCl_3) jelre van ráállva. A kémiai eltolódást ppm-ben adjuk meg TMS-től lefelé, amit belső standardként tekintünk. (DMSO- d_6 = deutériumot tartalmazó dimetil-szulfoxid).

15 Az LC/MS rendszerben végzett tömegspektrometriás vizsgálatokat az alábbiak szerint végeztük:

HPLC körülmények

A vizsgálatokhoz Waters Alliance HPLC rendszert alkalmaztunk, ami INERTSIL ODS 3-, DP 5 μm , 250 X 4,6 mm típusú oszloppal van felszerelve.

20 Az alkalmazott gradiens 100 % A oldószertől (acetonitril/víz/TFA 10:90:0,1 térfogat/térfogat/térfogat) 100 % B oldószorig (acetonitril/víz/TFA 90:10:0,1 térfogat/térfogat/térfogat) halad 7 perc alatt, 4 percig 100 % B oldószert áramoltatva. Az áramlási sebességet 2,5 ml/perc értékre állítjuk be, az API forrást közvetlen megelőzően 1/10-es megszakítást alkalmazunk. A kromatográfiás vizsgálatot 30 °C hőmérsékleten végezzük.

Az MS vizsgálat körülményei

25 A mintákat acetonitril/víz 70:30 térfogat/térfogat arányú elegyben oldjuk fel, a vizsgált vegyület koncentrációja mintegy 250 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Az API spektrum (+ vagy -) felvételéhez FINNIGAN LCQ ion-befogó tömegspektrométert alkalmazunk (San Jose, CA, USA). Az APCI forrás 450 °C hőmérsékleten működik, a kapilláris fűtő eleme 160 °C-ra van állítva. Az
30 ESI forrás 3,5 kV-vel működik, a kapilláris fűtőeleme 210 °C-ra van állítva.

Az EI/DIP típusú tömegspektrometriás vizsgálatot az alábbiak szerint végezzük: a mintát elpárologtatjuk, a mintát 5 perc alatt 50 °C-ról 250 °C-ra felmelegítve. Az EI (Electron Impact) spektrum felvételéhez FINNIGAN TSQ 700 tandem kvadropólusú tömegspektrométert alkalmaztunk (San Jose, CA, USA). A forrás hőmérsékletét 150 °C-ra állítjuk.

A specifikus forgatóképességet Perkin-Elmer MC241 vagy MC341-es polariméterrel mérjük. A forgatóképességet 25 °C hőmérsékleten mérjük MeOH-val készült 1 %-os oldatban. Az oldékonysági problémák miatt néhány vegyület esetében oldószerként CH₂Cl₂-t vagy DMSO-t alkalmazunk.

A víztartalmat Metrohm típusú mikrokulometriás Karl Fischer titráló berendezéssel határozzuk meg.

A preparatív kromatográfiás szétválasztáshoz 60-as Merck-féle szilikagélt használunk, ennek részecskemérete: 15-40 μm, referencia száma: 1.15111.9025; a vizsgálathoz házilag módosított Jobin Yvon-típusú axiális kompressziós oszlopokat használunk (80 mm átmérővel), áramlási sebesség: 70 és 150 ml/perc között van. A szilikagél mennyiségét és az oldószer elegy összetételét az egyes esetekben külön-külön ismertetjük.

Preparatív királis kromatográfiás szétválasztáshoz DAICEL Chiralpak AD 20 μm, 100*500 mm oszlopot alkalmazunk házilag felépített készülékkel, ami rövidszénláncú alkoholok és 5-8 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú vagy gyűrűs alkánok különböző arányú elegyeivel működik, áramlási sebesség: 350 ml/perc. Az oldószer elegyek összetételét az egyes eljárásoknál ismertetjük.

Az olvadáspont meghatározását Büchi 535 Totoli-típusú fuzionométerrel végezzük, az eredményeket korrekció nélkül adjuk meg, vagy pedig egy Perkin Elmer DSC 7-es típusú készüléken olvassuk le a kezdeti hőmérsékletet.

Hacsak a példákban másképp nincs feltüntetve, a vegyületeket semleges alakban állítjuk elő.

1. példa

Keton vegyületek előállítása

1.1. [1-(Metilszulfonil)-4-piperidinil] (fenil)metanon (1)

1,54 ml (8,86 mmol) DIPEA-t (oldószer nélkül, tisztán) csepegtetünk 0 °C hőmérsékleten 1 g (4,43 mmol) fenil(4-piperidinil)metanon-hidroklorid 20 ml CH₂Cl₂-vel készült oldatá-

hoz. Ezután 377 μ l (4,87 mmol) oldószer nélküli MsCl óvatos hozzáadása következik, majd a hűtéshez használt fürdőt eltávolítjuk. 30 perc eltelte után a reakciót vízzel leállítjuk, az elegyet CH_2Cl_2 -vel meghígítjuk. Elkülönítés után a szerves fázist telített nátrium-klorid-oldattal moszuk, MgSO_4 -gyel szárítjuk, majd szárazra betöményítjük. Így 1,16 g 1)-es számú cím szerinti keton vegyületet kapunk fehér színű szilárd termék formájában (hozam: 98 %).

1.2. Ciklobutil(2-piridil)metanon (7)

748 mg (7,18 mmol) 2-cianopiridin 10 ml dietil-éterrel készült oldatához szobahőmérsékleten ciklobutil-magnézium-bromid dietil-éterrel készült oldatát csepegtetjük [ahol a ciklobutil-magnézium-bromid 970 mg (7,18 mmol) bróm-ciklobutánból és 175 mg (7,18 mmol) magnéziumból lett előállítva 20 ml dietil-éterrel készült oldatban]. 2 óra eltelte után a reakcióelegyhez telített vizes NH_4Cl oldatot adunk, majd dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist MgSO_4 -gyel szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A maradékot kromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, hexán/AcOEt 95:5) 960 mg 7)-es számú ciklobutil(2-piridil)metanont kapunk színtelen olaj formájában (hozam: 83 %).

1.3. (5-Klór-2-tienil)-(2-piridil)metanon (8)

Bróm(5-klór-2-tienil)-magnézium dietil-éterrel készült oldatához [ahol a magnézium vegyületet 1,9 g (9,62 mmol) 2-bróm-5-klórtiofén és 234 mg (9,62 mmol) magnézium reszelék 20 ml dietil-éterrel készült elegyből állítjuk elő] 1 g (9,62 mmol) 2-cianopiridin 10 ml dietil-éterrel készült oldatát csepegtetjük szobahőmérsékleten. 2 óra eltelte után a reakcióelegyhez telített vizes NH_4Cl oldatot adagolunk, majd az elegyet dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist MgSO_4 -gyel szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A maradékhoz 30 perc alatt 90 °C hőmérsékleten 2 n HCl oldatot adunk. Az oldatot ezután koncentrált NaOH oldattal semlegesítjük és dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist MgSO_4 -gyel szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A maradékot kromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, hexán/AcOEt 90:10) 1,13 g 8)-as számú (5-klór-2-tienil)-(2-piridil)metanont kapunk sárga színű olaj formájában (hozam: 52 %).

1.4. 3,3-Dimetil-1-(2-tienil)-1-butanon (10)

1 ml (7,2 mmol) terc-butilacetil-klorid, 2,4 ml (7,56 mmol) 2-(tributil-ón)tiofén és 98 mg (0,14 mmol) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 50 ml toluollal készült elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával mindaddig forraljuk, amíg a kiindulási vegyület el nem tűnik. Az elegyet ezután szobahőmérsékletre lehűtjük, majd a barnásfekete oldatot dietil-éterrel meghígítjuk és 0,1 n vizes HCl

oldattal mossuk. A szerves fázist elkülönítjük, majd 30 percig 10 tömeg/térfogat%-os vizes KF oldattal erélyesen keverjük. Szűrés után a fázisokat elkülönítjük, a szerves fázist vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, MgSO₄-gyel szárítjuk, majd betöményítjük. A mara-
 5 dékként kapott barna színű olajat kromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, hexán/AcOEt 97:3) 810 mg 10)-es számú 3,3-dimetil-1-(2-tienil)-1-butanont kapunk színtelen olaj formájá-
 ban (hozam: 62 %).

1.5. 3,5,5-Trimetil-1-(2-tienil)-1-hexanon (11)

A 2.4. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a cím szerinti vegyületet; így 670 mg
 11)-es számú 3,5,5-trimetil-1-(2-tienil)-1-hexanont kapunk színtelen olaj formájában. Hozam:
 10 57 %.

1.6. Cikloheptil(2-tienil)metanon (13)

A cím szerinti vegyület előállítására a 2.4. pont alatt ismertetett módszer szerint történik.
 Így 708 mg 13)-as számú cikloheptil(2-tienil)metanont kapunk színtelen olaj formájában
 (hozam: 16 %).

1.7. 2-Ciklopentil-1-(2-tienil)etanon (15)

A cím szerinti vegyület előállítására a 2.4. pont alatt ismertetett módszer szerint történik.
 Így 701 mg 15)-ös számú 2-ciklopentil-1-(2-tienil)etanonhoz jutunk színtelen olaj formájá-
 ban (hozam: 70 %).

1.8. Fenil(tetrahydro-2H-tiopirán-4-il)metanon (17)

20 Tetrahydro-2H-tiopirán-4-karbonitrilt állítunk elő a szakirodalomban ismertetett mód-
 szer szerint [Straessler C., Linden A., Heimgartner H., Helv. Chim. Acta, **80(5)**, 1528-1554
 (1997)].

2,6 g (20,5 mmol) tetrahydro-2H-tiopirán-4-karbonitrilt és 195 mg (1 mmol) CuI-t 200
 ml vízmentes THF-fel elegyítünk. 41 ml (41 mmol) THF-fel készült fenil-magnézium-
 25 -bromid-oldat (1 mol/l) hozzáadása után az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 16 óra
 hosszal forraljuk. Az elegyet ezután szobahőmérsékletre lehűtjük, dietil-éter hozzáadása után
 az imin vegyületet 10 percig 1 n HCl oldattal hidrolizáljuk. A szerves fázist elkülönítjük és 10
 percig 0,1 n HCl oldattal kezeljük. Az elkülönített szerves fázist telített nátrium-klorid-
 -oldattal mossuk, MgSO₄-gyel szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. Kromatográfiás
 30 tisztítás után (szilikagél, CH₂Cl₂/hexán 30:70) 3 g 17)-es számú fenil(tetrahydro-2H-tiopirán-
 -4-il)metanont kapunk fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 70 %).

1.9. Cikloheptil(3-piridil)metanon (18)

1,11 g (6 mmol) N-metoxi-N-metilcikloheptánkarboxamid 10 ml dietil-éterrel készült oldatát -78 °C hőmérsékleten 3-lítiopiridin oldatához csepegtetjük [ez utóbbi vegyület előállítására 0,58 ml (6 mmol) 3-bróm-piridinből kiindulva történik, e vegyülethez 25 ml dietil-éterrel készült oldatban -78 °C hőmérsékleten 3,75 ml (6 mmol) BuLi-t adagolva]. Az elegyet 2 óra hosszat -78 °C hőmérsékleten keverjük, ezután telített vizes NH₄Cl oldattal meghígítjük, szobahőmérsékletre felmelegítjük, majd dietil-étert adunk hozzá. A fázisokat elkülönítjük, a vizes fázist dietil-éterrel háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, Na₂SO₄-gyel szárítjuk, majd betöményítjük. Kromatográfiás tisztítás után (szilikagél, CH₂Cl₂) 490 mg 18)-as számú cikloheptil(3-piridil)metanont kapunk halványsárga színű olaj formájában (hozam: 40 %).

1.10. 4-Cikloheptén-1-il(fenil)metanon (21)

4-cikloheptén-1-karbonsav-metil-észtert állítunk elő a szakirodalomban ismertetett módszer szerint [Chuit C., Tetrahedron, **28**, 4797-4813 (1972)].

1,54 g (10 mmol) 4-cikloheptén-1-karbonsav-metil-észtert és 1,51 g (15,5 mmol) N,O-dimetil-hidroxilamin-HCl-t 20 ml THF-ben szuszpendálunk, majd a szuszpenziót nitrogén-gáz atmoszférában -20 °C hőmérsékletre lehűtjük. 15 perc alatt 30 mmol izo-PrMgCl 15 ml THF-fel készült oldatát adagoljuk a fenti elegyhez, miközben az elegy hőmérsékletét -5 °C alatt tartjuk. Az elegyet ezután 20 percig -10 °C hőmérsékleten rázatjuk, ezután 20 tömeg%-os vizes NH₄Cl oldatot adunk hozzá. A keletkezett terméket dietil-éterrel extraháljuk, majd a szerves fázist MgSO₄-gyel szárítjuk és betöményítjük. Kromatográfiás tisztítás után (szilikagél, CH₂Cl₂) 1,60 g amid vegyületet kapunk színtelen olaj formájában (hozam: 89 %).

Az így nyert N-metoxi-N-metil-amidot 10 ml vízmentes THF-ben feloldjuk, az oldatot 0 °C hőmérsékletre lehűtjük. Az oldathoz 17,5 ml (52,5 mmol) fenil-magnézium-bromid oldatot (dietil-éterrel készült 3 mol/l koncentrációjú) csepegtetünk, majd az elegyet 1 óra hosszat 65 °C hőmérsékleten hőkezeljük. Szobahőmérsékletre történő lehűtés után az elegyhez óvatosan 30 perc alatt 40 °C hőmérsékleten 1 n HCl oldatot adagolunk. Az oldatot dietil-éterrel meghígítjük, a szerves fázist elkülönítjük, MgSO₄-gyel szárítjuk és betöményítjük. A maradékként nyert olajat kromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, CH₂Cl₂/hexán 10:90) 1,35 g 21)-es számú 4-cikloheptén-1-il(fenil)metanont kapunk színtelen olaj formájában (hozam: 77 %).

1.11. Fenil-(8-tiabiciklo [3.2.1] okt-3-il)metanon (22)

8-tiabiciklo [3.2.1] oktán-3-ont állítunk elő a szakirodalomban ismertett módszer szerint [Parr A. J., Walton N. J., Bensalem S., McCabe P. H., Routledge W., *Phytochemistry*, **30** (8), 2607-2609 (1991)].

5 1,53 g (10,75 mmol) 8-tiabiciklo [3.2.1] oktán-3-on és 2,3 g (11,83 mmol) tozilmetil-izocianid 20 ml DME-vel készült oldatához 0 °C hőmérsékleten 2,41 g (21,52 mmol) terc-BuOK-nak terc-BuOH/DME 1:2 elegyével (24 ml) készült oldatát adagoljuk. Az oldatot szobahőmérsékleten 3 óra hosszat keverjük. Dietil-éter hozzáadása után az elegyet telített vizes NaHCO₃ oldattal mossuk, MgSO₄-gyel szárítjuk és ledesztilláljuk. Kromatográfiás tisztítás
10 után (szilikagél, hexán/AcOEt 85:15) 1,03 g 8-tiabiciklo [3.2.1] oktán-3-karbonitrilt kapunk szintelen olaj formájában (hozam: 63 %).

6,72 ml (20,16 mmol) fenil-magnézium-bromid-oldatot (éterrel készült 3 mol/l koncentrációjú) adagolunk 0 °C hőmérsékleten 1,03 g (6,72 mmol) fentiek szerint előállított nitril 10 ml vízmentes THF-fel készült oldatához. 30 perc eltelte után a jeges fürdőt eltávolítjuk, majd
15 a reakcióelegyet 16 óra hosszat szobahőmérsékleten tartjuk. Ezután az elegyet telített vizes NH₄Cl oldattal óvatosan meghígítjuk. Dietil-éter hozzáadása után a szerves fázist elkülönítjük, telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, MgSO₄-gyel szárítjuk, majd betöményítjük. A maradékként kapott olajat kromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, hexán/AcOEt) 94:6)
20 586 mg 22)-es számú fenil(8-tiabiciklo [3.2.1] okt-3-il)metanont kapunk szintelen olaj formájában (hozam: 38 %).

1.12. 1-Cikloheptil-2-butin-1-on (23)

1,3 g (10,3 mmol) cikloheptánkarboxaldehyd 10 ml THF-fel készült oldatát -70 °C hőmérsékleten 1-propinillítium oldathoz (15,4 mmol) csepegtetjük. Az elegyet -70 °C hőmérsékleten 1 óra 15 percre keverjük, ezután telített vizes ammónium-klorid-oldat hozzáadása
25 következik; az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd dietil-éterrel meghígítjuk. A fázisokat ezután elkülönítjük, a vizes fázist dietil-éterrel háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, Na₂SO₄-gyel szárítjuk és betöményítjük. Kromatográfiás tisztítás után (szilikagél, hexán/dietil-éter 80:20) 560 mg alkohol-származékot kapunk szintelen olaj formájában (hozam: 22 %). Az így nyert alkoholt
30 standard Swern-féle körülmények között oxidálva és a kapott anyagot kromatográfiás műve-

lettel tisztítva (szilikagél, hexán/AcOEt 97:3) 330 mg 23)-as számú 1-cikloheptil-2-butin-1-
-ont kapunk szintelen folyadék formájában (hozam: 59 %).

1.13. (2,2-dimetil-1,3-dioxán-5-il)(fenil)metanon (25)

5 Etil-2,2-dimetil-1,3-dioxán-5-karboxilátot állítunk elő a szakirodalomból ismert mód-
szer szerint [Dubois, J., Foures C., Bory S., Falcou S., Gaudry M., Marquet A., Tetrahedron,
47, 1001-1012 (1991)].

10 1,88 g (10 mmol) etil-2,2-dimetil-1,3-dioxán-5-karboxilátot és 1,51 g (15,5 mmol) N,O-
-dimetil-hidroxilamin-HCl-t 20 ml THF-ben szuszpendálunk, majd a szuszpenziót nitrogén-
gáz atmoszférában -20 °C hőmérsékletre lehűtjük. 15 perc alatt 30 mmol izo-PrMgCl 15 ml
THF-fel készült oldatát adagoljuk a fenti szuszpenzióhoz, miközben az elegy hőmérsékletét -5
°C alatt tartjuk. Az elegyet ezután 20 percig -10 °C hőmérsékleten keverjük, majd 20 tö-
meg%-os vizes NH₄Cl oldattal meghígítjuk. A keletkezett terméket dietil-éterrel extraháljuk, a
szerves fázist MgSO₄-gyel szárítjuk és betöményítjük; így 1,8 g szintelen olajhoz jutunk (ho-
zam: 90 %).

15 1,8 g (8,87 mmol) fentiek szerint előállított nyers N-metoxi-N-metil-amidot 25 ml THF-
-ben feloldunk, az oldatot 0 °C hőmérsékletre lehűtjük. 27 ml (27 mmol) fenil-magnézium-
-bromid oldat (dietil-éterrel készült 1 mol/l koncentrációjú) hozzáadása után a reakció-
elegyet szobahőmérsékleten tartjuk. 16 óra eltelte után az elegyet 0 °C hőmérsékletre lehűtjük,
majd óvatosan 30 perc alatt szobahőmérsékleten 1 n HCl oldatot adagolunk hozzá. Az oldatot
20 dietil-éterrel meghígítjuk, a szerves fázist elkülönítjük, MgSO₄-gyel szárítjuk és betöményít-
jük. A visszamaradó olajat kromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, CH₂Cl₂/hexán
25:750) 1,30 g 25)-ös számú (2,2-dimetil-1,3-dioxán-5-il)(fenil)metanont kapunk szintelen
olaj formájában (hozam: 80 %).

1.14. terc-butil-4-benzoil-1-piperidinkarboxilát (26)

25 6,2 g (27,4 mmol) 4-benzoil-piperidin-hidroklorid 100 ml dioxánnal és 55 ml 1 n vizes
NaOH oldattal készült elegyéhez szobahőmérsékleten részletekben 6,0 g (27,4 mmol) szilárd
(Boc)₂O-t adagolunk. 2 óra eltelte után az elegyet dietil-éterrel meghígítjuk. Elkülönítés után a
szerves fázist vízzel mossuk, MgSO₄-gyel szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. A szín-
telen olaj levegőn állva megszilárdul, így 7,8 g 26)-os számú terc-butil-4-benzoil-1-
30 -piperidinkarboxilátot kapunk fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 98 %).

1.15. 1-Cikloheptil-3-(trimetilszilil)-2-propin-1-on (28)

4,78 ml (14 mmol) trimetilszilil-acetilén 10 ml THF-fel készült oldatához -78 °C hőmérsékleten 8 ml (13 mmol) BuLi oldatot (hexánnal készült) csepegtetünk. 30 perc elteltével az elegyet -10 °C hőmérsékletre felmelegítjük, majd 2 g (10,8 mmol) N-metoxi-N-metil-cikloheptánkarboxamid 10 ml THF-fel készült oldatának hozzáadása következik. Az elegyet -10 °C hőmérsékleten 30 percig keverjük, a reakciót telített vizes ammónium-klorid-oldat hozzáadásával leállítjuk, az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, ezután dietil-éterrel meghígítjuk. A fázisokat elkülönítjük, a vizes fázist dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, Na₂SO₄-gyel szárítjuk, majd betöményítjük. Kromatográfiás tisztítás után (szilikagél, hexán/CH₂Cl₂ 90:10) 1,74 g 28)-as számú 1-cikloheptil-3-(trimetilszilil)-2-propin-1-ont kapunk színtelen folyadék formájában (hozam: 72 %).

1.16. Cikloheptil-(1-metil-1H-pirrol-2-il)metanon (30)

4 g (15 mmol) cikloheptil-anhidrid 5 ml vízmentes dietil-éterrel készült oldatához nitrogén-gáz atmoszférában 15 ml (15 mmol) ZnCl₂ oldatot (dietil-éterrel készült 1 mol/l koncentrációjú) adagolunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 10 percig keverjük. Ezután egy adagban 4 ml (45 mmol) N-metilpirrolt adunk hozzá. A keverést szobahőmérsékleten 5 óra hosszat folytatjuk. Víz hozzáadásával hidrolízist végzünk, majd az elegyet dietil-éterrel meghígítjuk. A fázisok elkülönítése után a dietil-éteres oldatot 10 %-os NaOH oldattal háromszor, vízzel háromszor, telített nátrium-klorid-oldattal egyszer mossuk, MgSO₄-gyel szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. Így narancssárga színű viszkózus olajat kapunk. Kromatográfiás tisztítás után (szilikagél, CH₂Cl₂/hexán 80:20) 701 mg 30)-as számú cikloheptil(1-metil-1H-pirrol-2-il)metanont kapunk színtelen olaj formájában (hozam: 23 %).

1.17. Fenil- [(4-(3-fenilpropoxi)fenil] metanon (34)

4-Hidroxifenont a szakirodalomban ismertetett módszer szerint alkilezünk [Goedheijt M. S., Hanson B. E., Reek J. N. H., kamer P. C. J., Leeuwen P.W.N.M., van, J. Amer. Chem. Soc., 122(8), 1650-1657 (2000)]. Tisztítás után 1,67 g 34)-es számú fenil- [4-(3-fenilpropoxi)fenil] metanont kapunk halvány narancssárga színű szilárd anyag formájában (hozam: 53 %).

1.18. (4-Fluorfenil)(2-fluor-3-piridinil)metanon (37)

2-fluor-3-litopiridin [e vegyület előállítása 3,91 ml (45 mmol) 2-fluorpiridinből és 49,5 mmol LDA-ból kiindulva történik] 120 ml THF-fel készült oldatához -70 °C hőmérsékleten 5,86 g (45 mmol) 4-fluorbenzaldehyd 10 ml vízmentes THF-fel készült oldatát csepegtetjük.

5 Az adagolás teljessé válása után a hűtéshez használt fürdőt eltávolítjuk, majd a reakcióelegyet hagyjuk 10 °C hőmérsékletre felmelegedni. Víz hozzáadásával hidrolízist végzünk, majd az elegyet dietil-éterrel meghígítjuk. A fázisokat elkülönítjük, az éteres oldatot telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, Na₂SO₄-gyel szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. Így viszkózus olajhoz jutunk. Az így nyert alkoholt 150 ml CHCl₃-ban feloldjuk, az oldathoz szobahő-

10 mérsékleten 58,62 g (0,675 mol) MnO₂-t adunk. 16 óra eltelte után az elegyet Celittel töltött szűrőn leszűrjük, majd betöményítjük. A visszamaradó olajat kromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, CH₂Cl₂) 4,83 g 37-es számú (4-fluorfenil)(2-fluor-3-piridinil)metanont kapunk fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 49 %).

1.19. (4-Fluorfenil)(6-fluor-3-piridinil)metanon (38)

15 6-Fluornikotinoil-kloridot állítunk elő a szakirodalomból ismert módszer szerint [Anderson W. K., Dean, D. C., Endo T., J. Med. Chem., **33**(6), 1667-1675 (1990)] .

7 ml (14 mmol) 4-fluorfenil-magnézium-klorid oldatot (2 mol/l koncentrációjú) -30 °C hőmérsékleten óvatosan 3,35 g (21 mmol) 6-fluornikotinoil-klorid 30 ml dietil-éterrel készült oldatához adagolunk. Az adagolás befejeződése után a hűtéshez használt fürdőt eltávolítjuk,

20 majd az elegyet hagyjuk 10 °C hőmérsékletre felmelegedni. Víz hozzáadásával hidrolízist végzünk, majd az elegyet dietil-éterrel meghígítjuk. A fázisok elkülönítése után a dietil-éter oldatot telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, Na₂SO₄-gyel szárítjuk és vákuumban betöményítjük; így sárga színű szilárd anyaghoz jutunk. Kromatográfiás tisztítás után (szilikagél, CH₂Cl₂/hexán 85:15) 1,52 g 38)-as számú (4-fluorfenil)(6-fluor-3-piridinil)metanont kapunk

25 fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 50 %).

1.20. (6-Fluor-3-piridinil)(fenil)metanon (39)

3,35 g (21 mmol) 6-fluornikotinoil-klorid 25 ml dietil-éterrel készült oldatához -30 °C hőmérsékleten lassan 4,67 ml (14 mmol) fenil-magnézium-klorid-oldatot (dietil-éterrel készült 3 mol/l koncentrációjú) adagolunk. Az adagolás befejeződése után a hűtéshez használt

30 fürdőt eltávolítjuk, a reakcióelegyet hagyjuk 10 °C hőmérsékletre felmelegedni. Víz hozzáadásával hidrolízist végzünk, majd az elegyet dietil-éterrel meghígítjuk. A fázisok elkülönítése

után a szerves fázist telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, Na₂SO₄-gyel szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük; így sárgás színű olajhoz jutunk. Az olajat kromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, CH₂Cl₂/hexán 85:15) 980 mg 39)-es számú (6-Fluor-3-piridinil)(fenil)-metanont kapunk sárga színű olaj formájában (hozam: 35 %).

5 **1.21. Cikloheptil(2-fluor-3-piridinil)metanon (40)**

Cikloheptilkarboxaldehydet állítunk elő a szakirodalomban leírtak szerint [Reichardt C., Ferwanah A.-R., Pressler W., Yun K.-Y., Liebigs Ann. Chem., **4**, 649-679 (1984)].

1,89 g (15 mmol) cikloheptilkarboxaldehyd 10 ml vízmentes THF-fel készült oldatát -70 °C hőmérsékleten óvatosan 2-fluor-3-lítiopiridin 30 ml THF-fel készült oldatához csepegtetjük [a lítiopiridin vegyület előállítására 1,3 ml (15 mmol) 2-fluorpiridinből és 16,5 mmol LDA-ból történt; Guengoer T., Marsais F., Queguiner G., J. Organomet. Chem., **215**(2), 139-150 (1981)]. A reakcióelegyet 2,5 óra hosszat -70 °C hőmérsékleten tartjuk, ezután 16 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük. Víz hozzáadásával hidrolízist végzünk, majd az elegyet dietil-éterrel meghígítjuk. A fázisok elválasztása után a szerves fázist telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, Na₂SO₄-gyel szárítjuk, majd vákuumban beszárítjuk; így viszkózus olajhoz jutunk. Az így nyert alkohol vegyületet szobahőmérsékleten 50 ml CH₂Cl₂-ben feloldjuk, majd 6,46 g (30 mmol) PCC-t adunk hozzá. 16 óra eltelté után az elegyet Celittel töltött szűrőn leszűrjük, majd betöményítjük. A visszamaradó olajat kromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, CH₂Cl₂/hexán 75:25) 780 mg 40)-es számú cikloheptil(2-fluor-3-piridinil)metanont kapunk színtelen olaj formájában (hozam: 24 %).

1.22. Cikloheptil(5-pirimidinil)metanon (42)

A szakirodalomban leírtak szerint eljárva cikloheptánkarboxaldehydet állítunk elő [Dubois, J., Fourés C., Bory S., Falcou S., Gaudry M., Marquet A., Tetrahedron, **47**, 1001-1012 (1991)].

1,89 g (15 mmol) cikloheptánkarboxaldehyd 10 ml vízmentes THF-fel készült oldatát -100 °C hőmérsékleten 5-lítiopirimidil 30 ml THF-fel készült oldatához csepegtetjük [az 5-lítiopirimidil előállítására 2,16 g (13,6 mmol) 5-brómpirimidinből és 14 ml BuLi-ből kiindulva történik 30 ml THF-ben; Heinisch G., Holzer W., Langer T., Lukavsky P., Heterocycles, **43** (1), 151-172 (1996)]. Az elegyet 30 percig -100 °C hőmérsékleten tartjuk, majd éterrel készült 2,2 n HCl oldat ugyanezen hőmérsékleten történő hozzáadásával hidrolízist végzünk. A hűtéshez használt fürdőt eltávolítjuk, a keverést szobahőmérsékleten 1 óra hosszat folytatjuk.

- Vízzel való hígítás után az elegyet CH_2Cl_2 -vel extraháljuk. A fázisok elkülönítése után a szerves fázist telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, Na_2SO_4 -gyel szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük; így sárga színű olajat kapunk. Kromatográfiás tisztítás után (szilikagél, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5) 1,02 g alkoholt különítünk el szintelen olaj formájában (hozam: 36 %).
- 5 Az így nyert alkoholt szobahőmérsékleten 20 ml CHCl_3 -ban feloldjuk, az oldathoz 6,44 g (74,2 mmol) MnO_2 -t adunk. 24 óra eltelte után az elegyet Celittel töltött szűrőn átszűrjük, majd betöményítjük. A visszamaradó olajat kromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, CH_2Cl_2) 360 mg 42)-es számú cikloheptil(5-pirimidinil)metanont kapunk fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 36 %).
- 10 Az I. táblázatban bemutatott, nem kereskedelemből származó ketonokat az (I) és (II) általános képletű vegyületek előállításánál közbenső termékként alkalmazzuk.

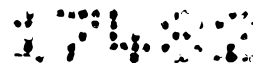
1. táblázat: az előállításához közbenschő termékként alkalmazott keton vegyületek:

	Vizsgálati eredmények vagy referencia
1.	[1-(metilszulfonil)-4-piperidinil] (fenil)metanon ¹ H NMR (CDCl ₃): 1,94 (m, 4H); 2,81 (s, 3H); 2,93-3,03 (m, 2H); 3,41 (m, 1H); 3,75 (t, 1H); 3,80 (t, 1H); 7,45-7,58 (m, 3H); 7,90-7,93 (m, 2H), [Pickard, Vaughan, J. Amer. Chem. Soc., 72 , 5017 (1950)]
2.	bisz(3-metilfenil)metanon [Rieke R. D., Hanson M. V., Brown J. D., Nium Q. J., J. Org. Chem., 61 (8), 2726-2730 ((1996)]
3.	2-etil-1-fenil-1-butanon [Marvell E.N., Li T.H.-C., J. Amer. Chem. Soc., 100 (3), 883-888 (1978)]
4.	1-fenil-4-pentén-1-on [Strekowski L., Wydra R. L., Cegla M.T., Czamy A., Patterson S., J. Org. Chem., 54 (26), 6120-6123 (1989)]
5.	di(3-tienil)metanon DE 4304010 számú szabadalmi leírás
6.	ciklopentil(2-piridinil)metanon MS [M ⁺]: 161
7.	ciklobutil(2-piridinil)metanon MS [M ⁺]: 223/225
8.	(5-klór-2-tienil)(2-piridinil)metanon [Sasaki T. Nakanishi A., Ohno M., J. Org. Chem., 47 (17), 3219-3224 (1982)]
9.	1-adamanil(2-tienil)metanon
10.	3,3-dimetil-1-(2-tienil)-1-butanon ¹ H-NMR (CDCl ₃): 0,85 (m, 2H); 0,92 (s, 9H); 1,03 (d, 3H); 2,25 (m, 1H); 2,70 (dd, 1H); 2,85 (dd, 1H); 7,11 (dd, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,67 (d, 1H).
11.	3,5,5-trimetil-1-(2-tienil)-1-hexanon MS [M ⁺]: 182
12.	2-etil-1-(2-tienil)-1-hexanon [Hartough, Kosak, J. Amer. Chem. Soc., 69 , 3098 (1947)]

13.	cikloheptil(2-tienil)metanon	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1,54-1,79 (m, 9H); 1,79-1,93 (m, 2H); 3,25 (m, 1H); 7,09-7,13 (dd, 1H); 7,58-7,60 (d, 1H); 7,68-7,69 (d, 1H). [Abele E.M., Goldberg Y. S., Popelis Y.Y., Shimanskaya, M.V., J. Org. Chem., USSR (Engl. Transl.), 26 (8) 1545-1550; Zh, Org, Khim, (1990), 26 (8), 1784-1790 (1990)]
14.	2-propil-1-(2-tienil)-1-pentanon	
15.	2-ciklopentil-1-(2-tienil)etanon	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1,22 (m, 2H); 1,50-1,64 (m, 4H); 1,8-1,95 (m, 2H); 2,40 (sept, 1H), 2,88-2,91 (d, 2H); 7,09-7,13 (dd, 1H); 7,59-7,61 (d, 1H); 7,68-7,70 (d, 1H). [Huaxue Xuebao, 51 , 393-398 (1993)]
16.	(2,2,3,3-tetrametilciklopropil)(2-tienil)metanon	
17.	fenil(tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)metanon	MS [M ⁺]: 206
18.	cikloheptil(3-piridinil)metanon	MS [M ⁺]: 203
19.	1,4-ditriepan-6-il(fenil)metanon	[Murinov Y. I., Phosphorus Sulfur, 23 , 65-110 (1985)]
20.	biciklo [3.2.1] okt-3-il(fenil)metanon	[Momose T., Muraoka O., Chem. Pharm. Bull., 26 , 2217-2223 (1978)]
21.	4-cikloheptén-1-il(fenil)metanon	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1,69-1,75 (m, 2H); 1,94-2,02 (m, 2H); 2,18-2,34 (m, 4H); 3,51 (m, 1H); 5,80 (m, 2H); 7,42-7,53 (m, 3H); 7,91-7,95 (m, 2H).
22.	fenil(8-tiabiciklo [3.2.1] okt-3-il)metanon	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1,90-2,25 (m, 10H); 3,32 (szeles m, 2H); 3,70 (m, 1H); 7,38-7,62 (m, 3H); 7,85-7,95 (m, 2H).
23.	1-cikloheptil-2-butin-1-on	MS [M ⁺]: 165.
24.	fenil(pirrazolo [1,5-a] piridin-3-il)metanon	[Tanji K.-I., Sasahara T., Suzuki J., Higashino T., Higurashi T., Heterocycles, 35 , (2), 915-924 (1993)]

25.	(2,2-dimetil-1,3-dioxán-5-il)-(fenil)metanon	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1,44 (s, 3H); 1,51 (s, 3H); 3,92-4,22 (m, 5H); 7,45-7,58 (m, 3H); 7,94-7,96 (m, 2H). MS [M ⁺]: 290
26.	terc-butil-4-benzoil-1-piperidinkarboxilát	MS [M ⁺]: 290
27.	4-izokinolinil(fenil)metanon	[Ohba S., Sakamoto T., Yamanaka H., Heterocycles, 31 (7), 1301-1308 (1990)]
28.	1-cikloheptil-3-(trimetilszilil)-2-propin-1-on	¹ H-NMR (CDCl ₃): -0,01 (s, 9H); 1,25-1,41 (10H), 1,71-1,78 (m, 2H); 2,35 (m, 1H).
29.	(1-metil-1H-imidazol-2-il)(fenil)metanon	[Ohta S., Hayakawa S., Moriwaki H., Harada S., Okamoto M., Chem. Pharm. Bull., 34 (12), 4916-4926 (1986)]
30.	cikloheptil(1-metil-1H-pirrol-2-il)metanon	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1,51-1,90 (m, 12H); 3,03 (m, 1H); 3,67 (s, 3H); 6,55 (d, 2H); 7,20 (bs, 1H).
31.	2,3-dihidro-1H-inden-5-il(fenil)metanon	[Baddeley, Gordon, J. Chem. Soc., 2190-2192 (1952)]
32.	fenil(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)metanon	[Arnold és munkatársai: J. Amer. Chem. Soc., 73 , 4193 (1950)]
33.	fenil(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo [α] cikloheptén-2-il)metanon	[Baddeley, Gordon, J. Chem. Soc., 2190-2192 (1952)]
34.	fenil [4-(3-fenilpropoxi)fenil] metanon	MS: [M ⁺]: 316.
35.	di(3-piridinil)metanon	[Sauter F., Stanetty P., Sittenthaler W., Waditschatka R., Monatsch. Chem., 119 , 1427-1438 (1988)]
36.	(2-fluor-3-piridinil)(fenil)metanon	[Guengoer T., Marsais F., Queguiner G., J. Organomet. Chem., 215 (2), 139-150 (1981)]
37.	(4-fluorfenil)(2-fluor-3-piridinil)metanon	MS [M ⁺]: 219.

38.	(4-fluorfenil)(6-fluor-3-piridini)metanon	MS [M ⁺] : 219.
39.	(6-fluor-3-piridini)(fenil)metanon	¹ H-NMR (CDCl ₃): 7,04-7,08 (dd, 1H); 7,48-7,55 (m, 2H); 7,60-7,67 (m, 1H); 7,77-7,81 (m, 2H); 8,23-8,28 (dt, 1H); 8,64-8,65 (széles d, 1H). MS: [M ⁺] : 221.
40.	cikloheptil(2-fluor-3-piridini)metanon	
41.	fenil(5-pirimidini)metanon	[Heinisch G., Holzer W., Langer T., Lukavsky P., Heterocycles, 43 (1), 151-172 (1996)]
42.	cikloheptil(5-pirimidini)metanon	MS: [M ⁺] : 204.
43.	fenil(3-piridazini)metanon	[Heinisch G., Langer T., Synth. Commun., 24 (6), 773-778 (1994)]
44.	cikloheptil(fenil)metanon	Stadtmueller H., Greve B., Lennick K., Chair A., Knochel P., Synthesis, 69-72 (1995)



2. példa

2,2-Difenil-3-butinnitril (46) előállítása

2.1. 3,4-Dibróm-2,2-difenilbutánnitril (45)

A 2,2-difenil-3-buténnitril előállítását a szakirodalom ismerteti [Arumugam S., Verkade, J.G., J. Org. Chem., **62**(14), 4827-4828 (1997)].

6,1 g (27,9 mmol) 2,2-difenil-3-buténnitril 250 ml szén-tetrakloriddal készült oldathoz szobahőmérsékleten 1,72 ml (33,4 mmol) bróm 50 ml szén-tetrakloriddal készült oldatát csepegtetjük. 20 óra eltelte után az elegyet dietil-éterrel meghígítjuk, majd telített vizes $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ oldattal és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist Na_2SO_4 -gyel szárítva és bepárolva 11 g 3,4-dibróm-2,2-difenilbutánnitrilt (45) kapunk halványsárga viaszos szilárd anyag formájában; (kvantitatív hozam), az így nyert terméket további tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépésben.

2.2. 2,2-Difenil-3-butinnitril (46)

11,1 g (99 mmol) *tert*-BuOK 250 ml THF-fel készült szuszpenziójához -78°C hőmérsékleten 7,5 g (19,8 mmol) 3,4-dibróm-2,2-difenilbutánnitril (45) 50 ml THF-fel készült oldatát csepegtetjük. 1,5 óra eltelte után a barna színű elegyet dietil-éter és telített vizes NH_4Cl oldat elegyéhez öntjük. Elkülönítés után a szerves fázist vízzel kétszer, majd telített nátrium-klorid-oldattal egyszer mossuk. A szerves fázist MgSO_4 -gyel szárítva és bepárolva barnás narancssárga színű olajhoz jutunk, az olajat kromatográfiás művelettel tisztítjuk (szilikagél, CH_2Cl_2 /hexán 25:75). Az előállítani kívánt alkint (46) halványsárga színű olaj formájában kapjuk (hozam: 4 g, 93 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,84 (s, 1H); 7,33-7,42 (m, 6H); 7,54-7,58 (m, 4H).

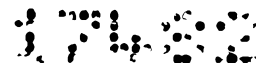
3. példa

3-Etínil-1-azabicyklo [2.2.2] oktán-származékok előállítása

3.1. (3R)-3-Etínil-1-azabicyklo [2.2.2] oktán-3-ol boránnal készült 1:1 arányú komplexe (51)

3.1.1. 3-Etínilkinuklidin-3-ol (47):

85,7 g (0,791 mol) lítium-acetilid-etilén-diamin komplex 500 ml vízmentes THF-fel készült szuszpenziójához keverés és nitrogéngáz bevezetése közben 0°C hőmérsékleten 76 g (0,608 mol) kinuklidinont adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 16 óra hosszat keverjük, majd telített K_2CO_3 vizes oldat hozzáadása után az elegyet THF-fel háromszor



extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat MgSO_4 -gyel szárítva és vákuumban bepárolva fehér színű szilárd anyaghoz jutunk; az így nyert anyagot dietil-éterrel eldörzsöljük, szűrjük és szárítjuk; így 56,22 g 3-etinilkinuklidin-3-olt kapunk (hozam: 61 %).

3.1.2. (3R)-3-Etinil-1-azabiciklo [2.2.2] okt-3-il-acetát (49):

21 g (138,6 mmol) 3-etinilkinuklidin-3-olt (47) 5 óra hosszat $120\text{ }^\circ\text{C}$ hőmérsékleten 100 ml ecetsav-anhidriddel keverjük. Lehűtés után az elegyet jégre öntjük, majd szilárd nátrium-karbonát hozzáadása után (vigyázat: habképződés!) a keverést további 1 óra hosszat folytatjuk. Az elegyet dietil-éterrel kétszer, majd THF-fel egyszer extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat MgSO_4 -gyel szárítjuk. Az oldószert ledesztillálva 21,4 g acetátot (48) kapunk sárga színű olaj formájában (hozam: 82 %).

400 g (2,07 mol) enantiomert MCC kromatográfiás művelettel szétválasztva (Chiralpak AD oszlop, heptán/etanol/metanol 90:2:8, $23\text{ }^\circ\text{C}$, 8 MCC oszlop, 11,1*4,8 cm) 179 g (3R)-3-etinil-1-azabiciklo [2.2.2] okt-3-il-acetátot (49) kapunk fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 45 %, elsőként eluálódó enantiomer).

MS (MH^+): 194.

3.1.3. (3R)-3-Etinil-1-azabiciklo [2.2.2] oktán-3-ol (50):

179 g (0,926 mol) 49) jelzésű acetáthoz 100 mg (2,7 mmol) NaH (ásványolajjal készült 60 %-os diszperzió) 900 ml metanollal készült oldatát adjuk. Visszafolyató hűtő alkalmazásával az elegyet 2 óra hosszat keverjük, majd 20 ml víz hozzáadása után az oldatot betöményítjük. A maradékot dietil-éterrel kezeljük, a keletkezett fehér színű szilárd anyagot szűrővel elkülönítjük, 2 liter etanol és 200 ml víz elegyében feloldjuk. Az elegyet szárazra betöményítve és a maradékot vákuumban szárítva 138 g (3R)-3-etinil-1-azabiciklo [2.2.2] oktán-3-olt kapunk (50) fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 98 %).

3.1.4. (3R)-3-Etinil-1-azabiciklo [2.2.2] oktán-3-ol boránnal készült 1:1 arányú komplexe (51):

138 g (0,912 mol) 50)-es számú alkohol vegyület 700 ml THF-fel készült és $-10\text{ }^\circ\text{C}$ hőmérsékletre lehűtött szuszpenziójához 1 mol/l koncentrációjú $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ komplex oldatát (1 liter) csepegtetjük. Az elegyet $0\text{ }^\circ\text{C}$ hőmérsékleten 30 percig keverjük, majd $10\text{ }^\circ\text{C}$ -ra felmelegítjük és további 500 ml víz hozzáadásával meghígítjük. Az elegyet EtOAc -vel extraháljuk, a szerves fázist MgSO_4 -gyel szárítjuk. Az oldószert betöményítve és a maradékot hexán/toluol 70:30 arányú, forró elegyéből átkristályosítva 142 g (51) számú



(3R)-3-etinil-1-azabicyclo [2.2.2] oktán-3-ol vegyület borán komplexét (1:1) kapjuk (hozam: 95 %).

3.2. (3R)-3-Etinil-1-azabicyclo [2.2.1] okt-3-il-metil-éter (53) [0 módszer]

3.2.1. (3R)-3-Etinil-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] oktán borán komplex (52)

142 g (0,86 mol) 51)-es számú amino-borán komplex 500 ml THF-fel készült oldatát 46 g (0,946 mol) NaH (olajjal készült 60 %-os diszperzió) 250 ml THF-fel készült szuszpenziójához csepegtetjük 0 °C hőmérsékleten. A gázfejlődés megszűnte után a reakcióelegyet 1 óra hosszat szobahőmérsékleten tartjuk, majd ezután 7 g n-tetrabutyl-ammónium-jodidot (18 mmol) adagolunk hozzá. 30 perc eltelté után 88 ml (1,29 mol) oldószer nélküli jód-metánt csepegtetünk az elegyhez. A reakció előrehaladását TLC vizsgálattal követjük (hexán/AcOEt 7:3). A reakció teljessé válása után 500 ml telített vizes NH₄Cl oldatot adunk hozzá, majd az elegyet dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist MgSO₄-gyel szárítjuk és betöményítjük. A nyers terméket forró heptánból átkristályosítva 120 g (3R)-3-etinil-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] oktán borán komplexét (1:1) kapjuk (hozam: 85 %).

MS: (MH⁺-BH₃): 166.

3.2.2. (3R)-3-Etinil-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il-metil-éter (53)

52)-es számú (3R)-3-etinil-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] oktán borán komplex (1:1) oldatához -10 °C hőmérsékleten 100 ml 5 n HCl vizes oldatot csepegtetünk. A reakció előrehaladását TLC vizsgálattal követjük (CH₂Cl₂/EtOH/NH₄OH 90:10:1). A reakció teljessé válása után az elegyet szilárd kálium-karbonát óvatos hozzáadásával semlegesítjük (pH > 8), majd az elegyet AcOEt-tel kétszer extraháljuk. Az egyesített fázisokat telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, MgSO₄-gyel szárítjuk, majd betöményítjük. Így 22,6 g 53)-as számú szabad bázishoz jutunk csaknem fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 98 %).

MS (MH⁺): 166.

Fentiekben leírtak szerint eljárva állítunk elő (3R)-3-etoxi-3-etinil-1-azabicyclo [2.2.2] oktánt, (3R)-3-(benziloxi)-3-etinil-1-azabicyclo [2.2.2] oktánt és (3R)-3-etinil-3-[(3-metilbenzil)oxi]-1-azabicyclo [2.2.2] oktánt (lásd a 2. táblázatot); az előállításnál EtI-t, BnBr-t vagy 1-(brómmetil)-3-metilbenzolt alkalmazunk MeI helyett.



2. táblázat

54.	(3R)-3-etoxi-3-etinil-1-azabicyclo [2.2.2] oktán	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1,2 (t, 3H); 1,55-2,1 (m, 4H); 2,27 (pent, 1H), 2,42 (s, 1H); 2,95 (m, 4H); 3,1 (dd, 1H); 3,25 (dd, 2H); 3,40 (pent, 1H), 3,62 (pent, 1H)
55.	(3R)-3-(benziloxi)-3-etinil-1-azabicyclo [2.2.2] oktán	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 1,57-1,66 (m, 1H); 1,80-1,91 (m, 1H); 2,09-2,21 (m, 2H); 2,39 (pent, 1H), 2,65 (s, 1H); 3,09 (m, 4H); 3,25 (dd, 1H); 3,30 (dd, 1H); 4,58 (d, 1H); 4,70 (d, 1H); 7,26-7,39 (m, 5H);
56.	(3R)-3-etinil-3- [(3-metilbenzil)oxi] -1-azabicyclo [2.2.2] oktán	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1,55-1,70 (m, 1H); 1,79-2,03 (m, 1H); 2,08-2,20 (m, 2H); 2,36 (s, 3H); 2,39 (m, 1H); 2,65 (s, 1H); 3,01 (m, 4H); 3,27 (dd, 1H); 3,30 (dd, 1H); 4,50 (d, 1H); 4,67 (d, 1H); 7,09-7,26 (m, 4H).

3.3.3. 3-Etinil-3-fluorkinuklidin (57)

151 mg (1 mmol) 3-etinilkinuklidin-3-ol (47) 2 ml CH₂Cl₂-vel készült szuszpenziójához 0 °C hőmérsékleten 132 µl (1 mmol) oldószer nélküli DAST-t adunk (DAST = dietilamino-kén-trifluorid).

Az elegyet 30 percig 0 °C hőmérsékleten tartjuk, ezután vízzel meghígítjuk, a pH-t telített vizes K₂CO₃ oldattal lúgosra állítjuk. Az elegyet AcOEt-tel meghígítjuk, a szerves fázist Na₂CO₃-mal szárítjuk és ledesztilláljuk. A maradékot kromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, CH₂Cl₂/MeOH = 95:5) 77 mg 57)-es számú 3-etinil-3-fluorkinuklidint kapunk (hozam: 50 %).



4. példa

(I) vagy (II) általános képletű vegyületek előállítása

4.1. (116), (117) és (118)-as számú 1-cikloheptil-3-[(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-2-propin-1-ol (1. módszer)

11 g (66,7 mmol) 53)-as számú (3R)-3-etinil-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il-metil-éter 100 ml THF-fel készült és -5 °C hőmérsékletre lehűtött oldatához 41,7 ml (66,7 mmol) BuLi hexánnal készült oldatát csepegtetjük (1,6 n koncentrációjú). 10 percig végzett keverés után az elegyet -15 °C hőmérsékletre lehűtjük, majd 14,2 g (70,2 mmol) 44)-es számú cikloheptil(fenil)metanon 50 ml THF-fel készült oldatát adagoljuk lassan hozzá. A hűtéshez használt fürdőt eltávolítjuk, majd a reakcióelegyet hagyjuk fokozatosan 2 óra alatt szobahőmérsékletre felmelegedni. A reakciót telített vizes NH₄Cl oldat hozzáadásával leállítjuk. Az elegyet telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, a szerves fázist Na₂SO₄-gyel szárítjuk és ledesztilláljuk. A visszamaradó sárgás színű olajat kromatográfiás művelettel tisztítjuk (szilikagél, CH₂Cl₂/EtOH/NH₄OH 94:6:1). Így 20,35 g 116)-os számú 1-cikloheptil-3-[(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-2-propin-1-olt kapunk fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 83 %); a termék a diasztereomerek elegyéből áll.

Királis fázison (Chiralpak AD oszlop, hexán/etanol 90:10 DEA 0,1 %) kromatográfiás szétválasztást végezve 117)-es számú diasztereomert (második eluátum) és 118)-as számú diasztereomert (első eluátum) kapunk fehér színű szilárd anyagok formájában.

Az abszolút konfiguráció meghatározását röntgensugár diffrakciós módszerrel végezzük egykristályos módszerrel.

4.2. (145), (146) és (147)-es számú 3-[(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-1-(3-piridinil)-2-propin-1-ol (2. módszer)

4.2.1. 3-[(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-1-(3-piridinil)-2-propin-1-ol (145) (a diasztereomerek elegye)

6,3 g (38,2 mmol) 53)-as számú (3R)-3-etinil-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il-metil-éter 100 ml THF-fel készült oldatát 0 °C hőmérsékletre lehűtjük, majd 40,4 ml (40,4 mmol) EtMgBr oldatot (THF-fel készült 1 n koncentrációjú) csepegtetünk hozzá, ezután 7,7 g (42 mmol) fenil(3-piridinil)metanon 10 ml THF-fel készült oldatának hozzáadása következik. A hűtéshez használt fürdőt eltávolítva, a reakció szobahőmérsékleten 2 óra alatt végbemegy. Az elegyet telített nátrium-klorid hozzáadásával meghígítjuk. AcOEt hozzáadása



után a szerves fázist elkülönítjük, Na₂SO₄-gyel szárítjuk, majd ledesztilláljuk. Így sárgás színű olajhoz jutunk. A 145)-ös számú diasztereomerek elegyét forró AcOEt-ből végzett átkristályosítással nyerjük halványsárga színű szilárd anyag formájában (hozam: 8 g, 60 %).

4.2.2. (191) és (192)-es számú 3- [(3R)-3-metoxi-1-azabiciklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-1-(3-piridinil)-2-propinil-acetát

5,51 g (15,8 mmol) 145)-ös számú alkohol vegyület és 772 mg (6,3 mmol) DMAP 44,5 ml ecetsav-anhidriddel készült oldatát szobahőmérsékleten 2 óra hosszat keverjük. Az elegyet ezután jégre öntjük, majd szilárd Na₂CO₃ hozzáadásával semlegesítjük (a pH-t 7-8-as értékre állítva). Az elegyet AcOEt-tel extrahálva, a fázisokat elkülönítve és a szerves fázist Na₂SO₄-gyel szárítva 6,72 g acetátot kapunk (kvantitatív hozam). Királis fázison kromatográfiás elkülönítést végzünk (Chiralpak AD oszlop, hexán/propanol/etanol 90:8:2 0,1 % DEA); a diasztereomereket olaj alakjában kapjuk.

191)-es vegyület: 1,89 g (hozam: 31 %), elsőként eluálódik, MS (MH⁺): 391.

192)-es vegyület: 2,01 g (hozam: 33 %), másodikként eluálódik, MS (MH⁺): 391.

4.2.3. (1R)-3- [(3R)-3-Metoxi-1-azabiciklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-1-(3-piridinil)-2-propin-1-ol (146)

9 g (23,05 mmol) 192)-es számú acetátot szobahőmérsékleten 135 ml metanolban feloldunk, az oldathoz 5 tömeg/térfogat%-os metanolos KOH oldatot adunk, majd az elegyet szobahőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük, ezután telített nátrium-klorid-oldattal meghígítjuk. Az elegyet AcOEt-tel háromszor extraháljuk. A szerves fázist Na₂SO₄-gyel szárítjuk és vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot forró AcOEt-ből átkristályosítva 5,57 g tiszta 146)-os számú terméket kapunk (hozam: 69 %).

4.2.4. (1S)-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabiciklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-1-(3-piridinil)-2-propin-1-ol (147)

9 g (23,05 mmol) 191)-es számú acetátot szobahőmérsékleten 135 ml metanolban feloldunk, az oldathoz 5 tömeg/térfogat%-os metanolos KOH oldatot adunk; az elegyet 1 óra hosszat keverjük, telített nátrium-klorid-oldattal meghígítjuk, majd AcOEt-tel háromszor extraháljuk. A szerves fázist Na₂SO₄-gyel szárítjuk és vákuumban ledesztilláljuk. Forró AcOEt-ből végzett átkristályosítás után 5,57 g 147)-es számú tiszta terméket kapunk (hozam: 69 %).



4.3 3- [3-(Hidroxi-3-(4-metoxifenil)-3-(2-tienil)-1-propinil] kinuklidin-3-ol (152) (3. módszer)

123 mg (0,81 mmol) 47)-es számú 3-etinil-1-azabicyclo [2.2.2] oktán-3-ol 5 ml THF-fel készült oldatához szobahőmérsékleten 1,12 ml (1,79 mmol) BuLi oldatot (hexánal készült 1,6 n koncentrációjú) csepegtetünk szobahőmérsékleten. Az elegyet 30 percig keverjük, majd óvatosan 231 mg (1,06 mmol) kereskedelmi forrásból származó (4-metoxifenil)(2-tienil)metanon 1 ml THF-fel készült oldatát csepegtetjük hozzá. 2 óra eltelte után a reakciót telített vizes NH₄Cl oldat hozzáadásával leállítjuk, majd az elegyet AcOEt-tel meghígítjuk. A szerves fázist telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, Na₂SO₄-gyel szárítjuk és ledesztilláljuk. A sárgás színű olajat kromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, CH₂Cl₂/MeOH 85:15) 41 mg 152)-es számú 3- [3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-3-(2-tienil)-1-propinil] kinuklidin-3-ol-hoz jutunk fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 14 %); a termék a diasztereomerek elegyéből áll.

4.4. (3R)-3- [3-Hidroxi-3,3-di(2-tienil)-1-propinil] -3-metoxi-1-metil-1-azoniabicyclo [2.2.2] oktán-jodid (155) (4. módszer)

7,32 g (20,36 mmol) 154)-es számú 3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il] -1,1-di(2-tienil)-2-propin-1-ol (az 1. módszer szerint előállítva) 150 ml acetonnal készült oldatához szobahőmérsékleten 1,39 ml (22,40 mmol) jód-metánt adunk. 20 perc eltelte után a heterogén oldatot 1 óra hosszat 4 °C hőmérsékleten tartjuk. Szűrés után 9,56 g 155)-ös számú ammónium vegyületet kapunk barnás színű por formájában (hozam: 94 %).

4.5. 1-Benzil-3-(3-ciklohexil-3-hidroxi-3-fenil-1-propinil)-3-metoxi-1-azoniabicyclo [2.2.2] oktán-bromid (96) (5. módszer)

200 mg (0,56 mmol) 1-ciklohexil-3-(3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il)-1-fenil-2-propin-1-olnak aceton/éter 2:3 térfogat/térfogat arányú elegyével készült oldatát (50 ml) szobahőmérsékleten 0,67 ml (5,6 mmol) benzil-bromiddal kezeljük. 45 perc eltelte után a heterogén oldatot 1 óra hosszat 4 °C hőmérsékleten tartjuk. Az elegyet leszűrve és dietil-éterrel a szűrőn maradt anyagot háromszor mosva 235 mg 96)-os számú ammónium vegyülethez jutunk fehér színű por formájában (hozam: 80 %).

MS: (M): 444.



4.6. { [3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1,1-di(2-tienil)-2-propinil] -oxi }-ecetsav-metil-észter (6. módszer)

4.6.1. 3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1,1-di(2-tienil)-2-propin-1-ol vegyület boránnal készült komplexe (193) (1:1)

1,10 g (6,17 mmol) 52)-es számú 3-etinil-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il-metil-éter boránnal készült komplexét 30 ml THF-ben feloldjuk, majd az oldatot -40 °C hőmérsékletre lehűtjük. Ezután 4,05 ml (6,48 mmol) BuLi oldatot (hexánnal készült 1,6 normál oldat) csepegtetünk hozzá. Az elegyet 30 percig keverjük, ezután -30 °C hőmérsékletre lehűtjük, majd óvatosan 2,4 g (12,35 mmol) di-2-tienil-keton 10 ml THF-fel készült oldatát adagoljuk hozzá. A hűtéshez használt fürdőt eltávolítva a reakcióelegyet hagyjuk fokozatosan 3 óra alatt 0 °C hőmérsékletre felmelegedni. A reakciót ezután nagy feleslegű szilárd Na₂SO₄·10H₂O hozzáadásával leállítjuk. A reakcióelegyet ezután leszűrjük és ledesztilláljuk. Az előállítani kívánt vegyületet dietil-éter/hexán eleggyel lecsapjuk, szűrés után 2,3 g fehér színű szilárd anyagot kapunk (hozam: 96 %).

MS (MH⁺-BH₃): 374.

4.6.2. { [3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1,1-di(2-tienil)-2-propinil] oxi }-ecetsav-metil-észter boránnal képzett komplexe (194) (1:1)

200 mg (0,54 mmol) 193)-as számú 3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1,1-di(2-tienil)-2-propin-1-ol boránnal képzett komplexét 10 ml THF-ben feloldjuk, az oldatot nitrogéngáz védelme alatt szobahőmérsékleten 23 mg (0,59 mmol) NaH-val (olajjal készült 60 %-os diszperzió) kezeljük. 20 perc eltelte után egy adagban 55 µl (0,59 mmol) brómcetsav-metil-észtert adunk hozzá. 16 óra eltelte után a reakciót víz hozzáadásával leállítjuk, majd az elegyet AcOEt-tel meghígítjuk. A szerves fázist telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, MgSO₄-gyel szárítjuk, majd szárazra betöményítjük; így 130 mg 194)-es számú { [3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1,1-di(2-tienil)-2-propinil] oxi }-ecetsav-metil-észter boránnal készült komplexét kapjuk (1:1) olajos termék formájában (hozam: 55 %). Az így nyert vegyületet további tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépésben.

4.6.3. { [3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1,1-di(2-tienil)-2-propinil] oxi }-ecetsav-metil-észter (156)

A 194)-es számú acetátot aceton/dietil-éter (20 ml/20 ml) elegyében feloldjuk, majd az oldatot 0 °C hőmérsékletre lehűtjük. 2 ml TFA hozzáadása után a reakcióelegyet



hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. 20 perc eltelté után az elegyet telített vizes NaHCO₃ oldatba öntjük és AcOEt-tel háromszor extraháljuk. A szerves fázist MgSO₄-gyel szárítjuk és vákuumban betöményítjük. Kromatográfiás tisztítás után (szilikagél, CH₂Cl₂/EtOH/NH₄OH 95:5:0,1) 84 mg 156)-os számú { [3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il] -1,1-di(2-tienil)-2-propinil] oxi } ecetsav-metil-észtert kapunk színtelen olaj formájában (hozam: 66 %).

4.7. 3-(3-Ciklohexil-3-hidroxi-3-fenil-1-propinil)-1-azabicyclo [2.2.2] oktán-3-ol-1-oxid (94) (7. módszer)

30 mg (0,09 mmol) 99)-es számú 3-(3-ciklohexil-3-hidroxi-3-fenil-1-propinil)-kinuklidin-3-ol-t 100 µl EtOH-val készült oldatához szobahőmérsékleten 0,7 mg (0,0028 mmol) metil-trioxoréniumot és 100 µl hidrogén-peroxidot adunk. 16 óra eltelté után az elegyet dietil-éterrel meghígítjuk majd vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. Elkülönítés után a szerves fázist vákuumban ledesztillálva 15 mg 94)-es számú N-oxid-származékot kapunk fehér színű por formájában (hozam: 49 %).

4.8. 1-Ciklohexil-3-(3-fluor-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il)-1-fenilprop-2-in-1-ol (111) (8-as módszer)

162 mg (1,06 mmol) 57)-es számú 3-etinil-3-fluorkinuklidin 5 ml THF-fel készült oldatához 0 °C hőmérsékleten 730 µl (1,16 mmol) BuLi oldatot (hexánnal készült 1,6 normál) csepegtetünk. Az elegyet 30 percig keverjük, ezután óvatosan 207 mg (1,16 mmol) ciklohexil(fenil)metanon 1 ml THF-fel készült oldatát csepegtetjük hozzá. 30 perc eltelté után a reakciót telített vizes NH₄Cl oldattal leállítjuk, majd AcOEt-tel meghígítjuk. A szerves fázist telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, Na₂SO₄-gyel szárítjuk és ledesztilláljuk. A maradékot kromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, CH₂Cl₂/MeOH 97,5:2,5) 30 mg 111)-es számú 1-ciklohexil-3-(3-fluor-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il)-1-fenilprop-2-in-1-ol-t kapunk színtelen hab formájában (hozam: 8 %); a termék a diasztereomerek elegyéből áll.

4.9. 3-(3,3-Difenil-1-butinil)-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il-metil-éter (65) (9-es módszer)

4.9.1. 3-(3,3-Difenil-1-butinil)kinuklidin-3-ol (195)

380 mg (1,84 mmol) (1-metil-1-fenil-2-propinil)benzol [Dehmlow E., Tetrahedron Lett., 563-566 (1971)] 10 ml THF-fel készült oldatához -78 °C hőmérsékleten 1,21 ml



(1,94 mmol) hexánnal készült 1,6 n BuLi oldatot adagolunk. 30 perc eltelté után $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten 300 mg (2,4 mmol) kinuklidinon 5 ml THF-fel készült oldatát csepegtetjük az elegyhez. 1 óra eltelté után a reakcióelegyet 12 óra hosszat szobahőmérsékleten tartjuk. Az elegyet ezután dietil-éterrel meghígítjuk, majd vízzel kétszer és telített nátrium-klorid-oldattal egyszer mossuk. A szerves fázist MgSO_4 -gyel szárítjuk, majd szárazra betöményítjük. Kromatográfiás tisztítás után (szilikagél, eluens: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 90:10:0,1) 380 mg 195)-ös számú 3-(3,3-Difenil-1-butinil)kinuklidin-3-olt kapunk fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 61 %). A vegyületet úgy, ahogy van, használjuk fel a következő reakciólépésben.

4.9.2. 3-(3,3-Difenil-1-butinil)-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il-metil-éter boránnal készült komplexe (196) (1:1)

380 mg (1,15 mmol) 195)-ös számú 3-(3,3-Difenil-1-butinil)kinuklidin-3-olt 20 ml THF-ben feloldunk, majd az oldatot $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra lehűtjük. Az oldathoz 1,20 ml (1,20 mmol) $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ -t csepegtetünk; a reakció előrehaladását TLC vizsgálattal követjük. Amikor a kiindulási vegyület teljes mértékben eltűnik, a reakcióelegyet vízzel meghígítjuk és dietil-étert adunk hozzá. Elkülönítés után a szerves fázist telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, MgSO_4 -gyel szárítjuk és ledesztilláljuk. A visszamaradó 396 mg (1,15 mmol) mennyiségű nyers aminoborán komplexet 10 ml THF-ben feloldjuk, majd szobahőmérsékleten nitrogéngáz bevezetése közben 51 mg (1,26 mmol) NaH-t (ásványolajjal készült 60 %-os diszperzió) adunk hozzá; 15 perc eltelté után 9 mg (0,023 mmol) szilárd n-tetrabutylammónium-jodid és 146 μl (2,30 mmol) jód-metán hozzáadása következik. Az elegyet szobahőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük, majd dietil-éterrel meghígítjuk, vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist MgSO_4 -gyel szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Kromatográfiás tisztítás után (szilikagél, eluens: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexán}$ 50:50, majd 75:25) 371 mg 196)-os számú 3-(3,3-difenil-1-butinil)-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il-metil-éter borán komplexéhez (1:1) jutunk fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 90 %). Az így nyert vegyületet úgy, ahogy van, használjuk fel a következő reakciólépésben.

4.9.3. 3-(3,3-Difenil-1-butinil)-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il-metil-éter (65)

371 mg (1,03 mmol) 196)-os számú 3-(3,3-difenil-1-butinil)-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il-metil-éter boránnal készült komplexét (1:1) 15 ml dietil-éterrel és 5 ml acetonnal oldatba viszünk, majd szobahőmérsékleten 1 ml TFA hozzáadásával a védőcso-



portot eltávolítjuk. 1 óra eltelte után az elegyet telített vizes NaHCO_3 oldathoz öntjük. Az elegyet dietil-éterrel extraháljuk, a szerves fázist Na_2CO_3 -mal szárítjuk és szárazra betöményítjük; így szilárd termékhez jutunk. Szilikagélen végzett kromatográfiás tisztítás után 234 mg 65)-ös számú 3-(3,3-difenil-1-butinil)-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il-metil-étert kapunk fehér színű szilárd termék formájában (hozam: 97 %); a termék az enantiomerek elegyéből áll.

4.10. 4-(3-Metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il)-2,2-difenil-3-butinnitril (64) (10. módszer)

4.10.1. 4-(3-Hidroxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il)-2,2-difenil-3-butinnitril (197)

510 mg (2,35 mmol) 46)-os számú 2,2-difenil-3-butinnitril 50 ml THF-fel készült oldatát nitrogéngáz bevezetése közben -78°C hőmérsékletre lehűtjük. 41,7 ml (66,7 mmol) BuLi oldatot (hexánnal készült 1,6 n) csepegtetünk a lehűtött oldathoz, majd 5 perc eltelte után gyorsan 346 mg (2,53 mmol) kinuklidinon 10 ml THF-fel készült oldatának hozzáadása következik. 15 perc eltelte után a reakciót -78°C hőmérsékleten telített vizes NH_4Cl oldat hozzáadásával leállítjuk, majd az elegyet dietil-éterrel meghígítjuk. A szerves fázist vízzel kétszer és telített nátrium-klorid-oldattal egyszer mossuk, szilárd Na_2CO_3 -mal szárítjuk, majd vákuumban ledesztilláljuk. A szintelen olajat dietil-éter/hexán 1:1 arányú elegyével eldörzsöljük. A keletkezett 197)-es számú 4-(3-hidroxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il)-2,2-difenil-3-butinnitrilt szűrővel elkülönítjük, így 310 mg fehér színű termékhez jutunk (hozam: 39 %). Az így nyert vegyületet úgy, ahogy van, használjuk fel a következő reakciólépésben.

4.10.2. 4-(3-Metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il)-2,2-difenil-3-butinnitril borán komplexe (198) (1:1)

305 mg (0,89 mmol) 197)-es számú 4-(3-hidroxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il)-2,2-difenil-3-butinnitrilt 25 ml THF-ben feloldunk, majd az oldatot -20°C hőmérsékletre lehűtjük. Az oldathoz 0,89 ml (0,89 mmol) $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ oldatot csepegtetünk; a reakció előrehaladását TLC vizsgálattal követjük. A kiindulási vegyület eltűnése után a reakciót víz hozzáadásával leállítjuk, majd az elegyet dietil-éterrel meghígítjuk. Elkülönítés után a szerves fázist telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, MgSO_4 -gyel szárítjuk, majd ledesztilláljuk. Az így nyert 360 mg (0,89 mmol) nyers amino-borán komplexet 50 ml THF-ben feloldjuk, majd szobahőmérsékleten nitrogéngáz bevezetése közben 40 mg (0,98 mmol) NaH-t (olajjal készült 60 %-os diszperzió) adunk hozzá; 30 perc eltelte után 7 mg (0,017



mmol) n-tetrabutyl-ammónium-jodid és 111 μ l (1,8 mmol) jód-metán hozzáadása következik. Az elegyet 16 óra hosszat szobahőmérsékleten tartjuk, majd dietil-éterrel meghígítjuk és vízzel, majd telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist MgSO_4 -gyel szárítjuk és vákuumban ledesztilláljuk. Szilikagélen végzett kromatográfiás tisztítás után (eluens: CH_2Cl_2 /hexán 50:50, majd 75:25) 295 mg 198)-as számú 4-(3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il)-2,2-difenil-3-butinnitril vegyület borán komplexéhez (1:1) jutunk (hozam: 90 %); a termék viaszos szilárd anyagot képez. Az így nyert vegyületet úgy, ahogy van, használjuk fel a következő reakciólépésben.

4.10.3. 4-(3-Metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il)-2,2-difenil-3-butinnitril (64)

A 198)-as számú 4-(3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il)-2,2-difenil-3-butinnitril vegyület borán komplexéről (1:1) a védőcsoportot oly módon távolítjuk el, hogy 270 mg (0,73 mmol) amino-borán komplex 25 ml dietil-éterrel és 5 ml acetonnal készült oldathoz 0°C hőmérsékleten 1 ml TFA-t adunk. Az elegyet 2 óra hosszat 0°C hőmérsékleten tartjuk, ezután a jeges fürdőt eltávolítva a reakciót 2 óra hosszat szobahőmérsékleten folytatjuk. Az elegyet ezután telített vizes NaHCO_3 oldathoz öntjük. Az elegyet dietil-éterrel extrahálva a szerves fázist Na_2CO_3 -mal szárítva és szárazra betöményítve viszkózus olajhoz jutunk. Szilikagélen végzett kromatográfiás tisztítás után 170 mg 64)-es számú 4-(3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il)-2,2-difenil-3-butinnitrilt kapunk szintelen olaj formájában (hozam: 65 %); a termék az enantiomerek elegyéből áll.

4.11. (3R)-3-Metoxi-3-(3-metoxi-3,3-difenil-1-propinil)-1-azabicyclo [2.2.2] oktán (62) (11. módszer)

4.11.1. 3- [(3R)-3-Metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il] -1,1-difenil-2-propin-1-ol vegyület borán komplexe (199) (1:1)

1 g (5,58 mmol) 52)-es számú 3-etinil-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il-metil-éter vegyület borán komplexét 40 ml THF-ben feloldjuk, majd az oldatot -40°C hőmérsékletre lehűtjük. Az oldathoz ezután 3,66 ml (5,86 mmol) BuLi oldatot (hexánnal készült normál oldat) csepegtetünk. Az elegyet 30 percig keverjük, majd -30°C hőmérsékletre lehűtjük, ezután 2,03 g (11,17 mmol) benzofenon 150 ml THF-fel készült oldatának óvatos hozzáadása következik. A hűtéshez használt fürdőt eltávolítva a reakcióelegyet hagyjuk fokozatosan 5 óra alatt 0°C hőmérsékletre felmelegedni. A reakciót telített vizes NH_4Cl oldat hozzáadásával leállítjuk. Az elegyet dietil-éterrel meghígítjuk, telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, Na_2SO_4 -gyel szárítjuk, majd ledesztilláljuk. A keletkezett 199)-es szá-



mú 3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il] -1,1-difenil-2-propin-1-ol vegyület borán komplexét (1:1) dietil-éter/hexán eleggyel lecsapjuk, szűrés után 1,03 g fehér színű szilárd terméket kapunk (hozam: 50 %); az így nyert terméket úgy, ahogy van, használjuk fel a következő reakciólépésben.

4.11.2. (3R)-3-Metoxi-3-(3-metoxi-3,3-difenil-1-propinil)-1-azabicyclo [2.2.2] -oktán vegyület borán komplexe (1:1) (200)

200 mg (0,55 mmol) 199)-es számú alkohol vegyület 20 ml THF-fel készült oldatához nitrogén gáz bevezetése közben szobahőmérsékleten 24 mg (0,61 mmol) NaH-t adunk, majd 20 perc eltelté után 37 µl (0,61 mmol) jód-metánt csepegtetünk hozzá. 2 óra eltelté után a reakciót víz hozzáadásával leállítjuk, az elegyet AcOEt-tel meghígítjuk. A szerves fázist telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, MgSO₄-gyel szárítjuk, majd szárazra bepároljuk; így 220 mg 200)-as számú metil-éterhez jutunk olaj formájában. Az így nyert vegyületet úgy, ahogy van, használjuk fel a következő lépésben.

4.11.3. (3R)-3-Metoxi-3-(3-metoxi-3,3-difenil-1-propinil)-1-azabicyclo [2.2.2] -oktán (62)

A fentiek szerint előállított 200)-as számú metil-éter-származékot 20 ml aceton/20 ml dietil-éter elegyében feloldjuk, majd az oldatot 0 °C hőmérsékletre lehűtjük. 2 ml TFA hozzáadása után a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. 45 perc eltelté után az elegyet telített vizes NaHCO₃ oldathoz öntjük, majd AcOEt-tel extraháljuk. A szerves fázist MgSO₄-gyel szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. Szilikagélen végzett kromatográfiás tisztítás után (CH₂Cl₂/EtOH/NH₄OH 92:8:0,1) 107 mg 62)-es számú (3R)-3-metoxi-3-(3-metoxi-3,3-difenil-1-propinil)-1-azabicyclo [2.2.2] oktánt kapunk fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 54 % a két lépésre számítva).

4.12. (3R)-3-(3-Ciklohexil-3-fluor-3-fenil-1-propinil)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] oktán-fumarát (113) (12. módszer)

A 4.1. pont szerint eljárva (1. módszer) állítunk elő 201)-es számú 1-ciklohexil-3-[(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-2-propin-1-olt (1. módszer); kiindulási anyagként ciklohexil(fenil)metanont és 53)-as számú (3R)-3-etinil-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il-metil-étert alkalmazunk.

250 mg (0,71 mmol) 201)-es számú 1-ciklohexil-3-[(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-2-propin-1-ol 20 ml CH₂Cl₂-vel készült és -30 °C hőmérsékletre lehűtött oldatához argongáz bevezetése közben 95 µl (0,71 mmol) DAST 5 ml



CH₂Cl₂-vel készült oldatát adagoljuk. A reakcióelegyet hagyjuk 10 °C hőmérsékletre felmelegedni, majd vízzel meghígítjuk és AcOEt-t adunk hozzá. A szerves fázist MgSO₄-gyel szárítva és szárazra betöményítve 160 mg szintelen olajhoz jutunk (hozam: 63 %). A keletkezett (3R)-3-(3-ciklohexil-3-fluor-3-fenil-1-propinil)-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il-metil-étert (a termék a diasztereomerek elegyéből áll) szokásos módszerrel 113)-as számú fumársóvá alakítjuk; így 40 mg termékhez jutunk fehér színű szilárd anyag formájában.

4.13. (3R)-3-(3-ciklohexil-3-fenil-1-propinil)-1-azabicyclo [2.2.1] okt-3-il-metil-éter (112) (13. módszer)

150 mg (0,42 mmol) 201)-es számú 1-ciklohexil-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-2-propin-1-olt argongáz védelme alatt 20 ml CH₂Cl₂-ben feloldunk, majd az oldatot -40 °C hőmérsékletre lehűtjük. 203 µl (1,27 mmol) oldószer nélküli Et₃SiH-t adunk az oldathoz, majd 5 perc eltelté után 376 µl (1,27 mmol) BF₃·OEt₂ óvatos hozzáadása következik (oldószer nélkül). 15 perc eltelté után a reakcióelegyet hagyjuk lassan szobahőmérsékletre felmelegedni, majd 45 perc eltelté után telített vizes K₂CO₃ oldattal az elegyet meghígítjuk, és dietil-étert adunk hozzá. A szerves fázist Na₂SO₄-gyel szárítva és szárazra betöményítve 140 mg 112)-es számú (3R)-3-(3-ciklohexil-3-fenil-1-propinil)-1-azabicyclo [2.2.1] okt-3-il-metil-étert kapunk szintelen olaj formájában (a termék a diasztereomerek elegyéből áll); hozam: 97 %.

4.14. 3-Cikloheptil-1- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il] -1,4-pentadiin-3-ol (131) (14. módszer)

A 4.1. pontban leírtak szerint eljárva állítunk elő 202)-es számú 3-cikloheptil-1- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il] -5-(trimetilszilil)-1,4-pentadiin-3-olt (1. módszer); kiindulási anyagként 28)-as számú ketont és 53)-as számú (3R)-3-etinil-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il-metil-étert alkalmazunk; így 2,86 g termékhez jutunk sárgás színű olaj formájában (hozam: 93 %).

2,75 g (8,7 mmol) 202-es számú alkin vegyületről a védőcsoportot szobahőmérsékleten távolítjuk el, a műveletet 50 ml MeOH-ban végezzük. 124 mg (8,7 mmol) szilárd K₂CO₃ hozzáadása után az elegyet 2 óra hosszat keverjük. Az oldószerrel eltávolítva a maradékot szilikagélen kromatográfiás tisztításnak vetjük alá (eluens: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95:5:0,1), így 423 mg 131)-es számú 3-cikloheptil-1- [(3R)-3-

-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il] -1,4-pentadiin-3-olt kapunk fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 15 %).

4.15. 3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-1-(4-piperidinil)-2-propin-1-ol (136) (15. módszer)

190 mg (0,42 mmol) 170)-es számú terc-butil-4- { 1-hidroxi-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-2-propinil } -1-piperidinkarboxilát 5 ml CH₂Cl₂-vel készült oldatához 0 °C hőmérsékleten egy adagban 130 µl (1,67 mmol) oldószer nélküli TFA-t adunk. Az elegyet 3 óra hosszat 0 °C hőmérsékleten tartjuk, majd a hűtéshez használt fürdőt eltávolítva a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. 10 óra eltelte után a reakcióelegyet dietil-éterrel meghígítjuk és 0 °C hőmérsékletre lehűtjük. NaHCO₃ oldat óvatos hozzáadásával a pH-t lúgos értékre állítjuk. Elkülönítés után a szerves fázist Na₂CO₃-mal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. Az így nyert fehér színű szilárd anyagot szilikagélen kromatografálva (eluens: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 94:6:0,1) 57 mg 136)-os számú 3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-1-(4-piperidinil)-2-propin-1-olt kapunk szintelen félszilárd olaj formájában (hozam: 38 %); a termék a diasztereomerek elegyéből áll.

A fentiekben leírtak szerint állítjuk elő a 3. táblázatban felsorolt vegyületeket; a táblázat utolsó oszlopában tüntetjük fel az alkalmazott módszert.

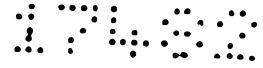
3. táblázat

	Só	Konfigurációs adatok	IUPAC megnevezés	MS (MH ⁺)	DSC (°C)	Mód- szer
58.	3	RAC	3-(3- [(3-metilbenzil)oxi] -1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il) -1,1- -difenil-2-propin-1-ol	438		8
59.	3	RAC	3-(3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.0] okt-3-il)-1,1-difenil-2-propin- -1-ol	348		1
60.	3S	Tiszta	3- [(3S)-3-(3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.0] okt-3-il)-1,1-difenil-2- -propin-1-ol	348		1
61.	3R	Tiszta	3- [(3R)-3-(3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.0] okt-3-il)-1,1-difenil-2- -propin-1-ol	348		1
62.	3R	Tiszta	(3R)-3-metoxi-3-(3-metoxi-3,3-difenil-1-propinil)-1-azabicyk- lo [2.2.2] oktán	362		11
63.	3	RAC	3-(3-etoxi-1-azabicyklo [2.2.0] okt-3-il)-1,1-difenil-2-propin-1- -ol	362		1
64.	3	RAC	4-(3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.0] okt-3-il)-2,2-difenil-3-butinnit- ril	357		10
65.	3	RAC	3-(3,3-difenil-1-butinil)-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il-metil-éter	346		9

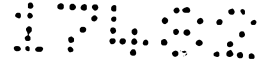
	Só	Konfigurációs adatok		IUPAC megnevezés	MS (MH ⁺)	DSC (°C)	Mód- szer
66.		3R	Tiszta	metil([3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1,1- -difenil-2-propinil } oxil)acetát	420		6
67.		1,3R	Keverék	3- [(3R)-3-(3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.0] okt-3-il] -1-(2-naftil)- -1-fenil-2-propin-1-ol	398		1
68.		1,3R	Keverék	1-(6-fluor-3-piridinil)-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyk- lo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-2-propin-1-ol	367		1
69.		1,3R	Keverék	1-(4-izokinolil)-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3- -il] -1-fenil-2-propin-1-ol	399		1
70.		3,3	Keverék	3- {3- [4-(dimetilamino)-fenil] -3-hidroxi-3-fenil-1-propinil } - -kinuklidin-3-ol	377		3
71.		3,3	Keverék	3- {3- [4-(dimetilamino)-fenil] -3-metoxi-3-fenil-1-propinil } - -kinuklidin-3-ol	391		3
72.		1,3R	Keverék	3- [(3R)-3-(3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.0] okt-3-il] -1-(3- -metilfenil)-1-fenilprop-2-in-1-ol	362		1
73.		1,3	Keverék	3-(3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.0] okt-3-il)-1- [2-metoxifenil]-1- -fenil-2-propin-1-ol	378		1

Só	Konfigurációs adatok	IUPAC megnevezés	MS (MH ⁺)	DSC (°C)	Mód- szer
74.	1,3R Keverék	1-(2-fluor-3-piridinil)-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-2-propin-1-ol	367		1
75.	1,3 Keverék	3- [3-hidroxi-3-(5-nitro-2-furil)-3-fenil-1-propinil] -kinuklidin-3-ol	369		3
76.	1,3 Keverék	4- [1-hidroxi-3-(3-hidroxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il)-1-fenil-2-propinil] -benzoosav	378		3
77.	1,3 Keverék	metil-4- [1-hidroxi-3-(3-hidroxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il)-1-fenil-2-propinil] -benzoát	392		3
78.	1,3R Keverék	3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1-fenil-2-propin-1-ol	352		1
79.	1,3R Keverék	3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-1-pirazolo [1,5-a] piridin-3-il-2-propin-1-ol	388		1
80.	1,3R Keverék	1-(2,3-dihidro-1H-indén-5-il)-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-2-propin-1-ol	388		1
81.	1,3R Keverék	3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-1-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftil)-2-propin-1-ol	402		1

Só	Konfigurációs adatok		IUPAC megnevezés	MS (MH ⁺)	DSC (°C)	Mód- szer
82.	1,3R	Keverék	3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-1- [4- -(3-fenilpropoxi)fenil] -2-propin-1-ol	482		1
83.	1,3R	Keverék	3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-1- -(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo [a] cikloheptén-2-il)-2-propin-1- -ol	416		1
84.	1,3 1 fumarát	Keverék	1-(3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il)-3-fenil-1-heptin-3-ol	328		1
85.	A-3 β ,3R	Tiszta	1- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il)-3-fenil-1- -heptin-3-ol	328		1
86.	B-3 β ,3R	Tiszta	1- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il)-3-fenil-1- -heptin-3-ol	328		1
87.	1,3R	Keverék	1-ciklopentil-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1- -fenil-2-propin-1-ol	340		1
88.	1,3R	Keverék	1-ciklopentil-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1- -(2-piridil)-2-propin-1-ol	341		1
89.	1,3R	Keverék	1-ciklooktil-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1- -fenil-2-propin-1-ol	382		1



	Só	Konfigurációs adatok		IUPAC megnevezés	MS (MH ⁺)	DSC (°C)	Módszer
			Tiszta				
90.		B-1 β ,3R	Tiszta	1-ciklooktil-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-2-propin-1-ol	382		1
91.		A-1 β ,3R	Tiszta	1-ciklooktil-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-2-propin-1-ol	382		1
92.		1,3	Keverék	3-(3-ciklohexil-3-hidroxi-3-fenil-1-propinil)-3-hidroxi-1-metil-1-azoniabicyklo [2.2.2] oktán-jodid	354		4
93.		1,3	Keverék	1-benzil-3-(3-ciklohexil-3-hidroxi-3-fenil-1-propinil)-3-hidroxi-1-azoniabicyklo [2.2.2] oktán-bromid	430		5
94.		1,3	Keverék	3-(3-ciklohexil-3-hidroxi-3-fenil-1-propinil)-1-kinuklidin-3-ol-1-oxid	356		7
95.		1,3	Keverék	3-(3-ciklohexil-3-hidroxi-3-fenil-1-propinil)-3-metoxi-1-metil-1-azoniabicyklo [2.2.2] oktán-jodid	368		4
96.		1,3	Keverék	1-benzil-3-(3-ciklohexil-3-hidroxi-3-fenil-1-propinil)-3-metoxi-1-azoniabicyklo [2.2.2] oktán-bromid	444		5
97.		1,3	Keverék	1-ciklohexil-3- {3- [(3-metilbenzil)oxi] -1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il} -1-fenil-2-propin-1-ol	444		8



	Só	Konfigurációs adatok	IUPAC megnevezés	MS (MH ⁺)	DSC (°C)	Mód- szer
98.		1,3 Keverék	3-[3-(benziloxi)-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-ciklohexil-1- -fenil-2-propin-1-ol	430		1
99.		1,3 Keverék	3-(3-ciklohexil-3-hidroxi-3-fenil-1-propinil)kinuklidin-3-ol	340		3
100.		A-3§,3§ Tiszta	3-(3-ciklohexil-3-hidroxi-3-fenil-1-propinil)kinuklidin-3-ol	340		3
101.		B-3§,3§ Tiszta	3-(3-ciklohexil-3-hidroxi-3-fenil-1-propinil)kinuklidin-3-ol	340		3
102.		C-3§,3§ Tiszta	3-(3-ciklohexil-3-hidroxi-3-fenil-1-propinil)kinuklidin-3-ol	340		3
103.		D-3§,3§ Tiszta	3-(3-ciklohexil-3-hidroxi-3-fenil-1-propinil)kinuklidin-3-ol	340		3
104.		1,3 Keverék	1-ciklohexil-3-(3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il)-1-fenil- -2-propin-1-ol	354		1
105.	1 fumarát	A-1§,3§ Tiszta	1-ciklohexil-3-(3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il)-1-fenil- -2-propin-1-ol	354		1
106.	1 fumarát	B-1§,3§ Tiszta	1-ciklohexil-3-(3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il)-1-fenil- -2-propin-1-ol	354		1
107.	1 fumarát	C-1§,3§ Tiszta	1-ciklohexil-3-(3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il)-1-fenil- -2-propin-1-ol	354		1
108.	1 fumarát	D-1§,3§ Tiszta	1-ciklohexil-3-(3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il)-1-fenil- -2-propin-1-ol	354		1

	Só	Konfigurációs adatok	IUPAC megnevezés	MS (MH ⁺)	DSC (°C)	Mód- szer
109.		1R,3R Tiszta	(1R)-1-ciklohexil-3- [(3R)-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3- -il [-1-fenil-2-propin-1-ol	354		1
110.		1S,3R Tiszta	(1S)-1-ciklohexil-3- [(3R)-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3- -il [-1-fenil-2-propin-1-ol	354		1
111.		1,3 Keverék	1-ciklohexil-3-(3-fluor-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il)-1-fe- nilprop-2-in-1-ol	342		8
112.		3,3R Keverék	(3R)-3-(3-ciklohexil-3-fenil-1-propinil)-3-metoxi-1-azabicyk- lo [2.2.1] oktán	338		13
113.	1 fumarát	3,3R Keverék	(3R)-3-(3-ciklohexil-3-fluor-3-fenil-1-propinil)-3-metoxi-1-aza- bicyklo [2.2.2] oktán	356		12
114.		3,3 Keverék	3- [3-ciklohexil-3-(4-fluorfenil)-3-hidroxi-1-pro- pinil] kinuklidin-3-ol	358		3
115.		1,3R Keverék	1-ciklohexil-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1- -(2-tienil)-2-propin-1-ol	360		1
116.		1,3R Keverék	1-cikloheptil-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1- -fenil-2-propin-1-ol	368		1

Só	Konfigurációs adatok		IUPAC megnevezés	MS (MH ⁺)	DSC (°C)	Módszer
	1R,3R	Tiszta				
117.	1R,3R	Tiszta	(1R)-1-cikloheptil-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-2-propin-1-ol	368	131,6	1
118.	1S,3R	Tiszta	(1S)-1-cikloheptil-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-2-propin-1-ol	368	126,4	1
119.	3R,3R	Tiszta	(3R)-3- [(3R)-3-cikloheptil-3-hidroxi-3-fenil-1-propinil] -3-metoxi-1-metil-1-azoniabicyklo [2.2.2] oktán-jodid	382		6
120.	3R,3S	Tiszta	(3R)-3- [(3S)-3-cikloheptil-3-hidroxi-3-fenil-1-propinil] -3-metoxi-1-metil-1-azoniabicyklo [2.2.2] oktán-jodid	382		6
121.	1,3R	Keverék	1-cikloheptil-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-(5-pirimidinil)-2-propin-1-ol	370		1
122.	1,3R	Keverék	1-cikloheptil-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-(3-piridinil)-2-propin-1-ol	369		1
123.	1,3R	Keverék	1-cikloheptil-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-(2-tienil)-2-propin-1-ol	374		1
124.	1,3R	Keverék	1-cikloheptil-1-(2-fluor-3-piridinil)-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -2-propin-1-ol	387		1

	Só	Konfigurációs adatok	IUPAC megnevezés	MS (MH ⁺)	DSC (°C)	Mód- szer
125.	1,3R	Keverék	1-cikloheptil-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1- -(1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-propin-1-ol	371		1
126.	1,3R	Keverék	1-(4-cikloheptén-1-il)-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyk- lo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-2-propin-1-ol;	366		1
127.	1,3R	Keverék	1-ciklobutil-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1- -fenil-2-propin-1-ol	326		1
128.	A-1 β ,3R	Tiszta	1-ciklobutil-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1- -fenil-2-propin-1-ol	326		1
129.	B-1 β ,3R	Tiszta	1-ciklobutil-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1- -fenil-2-propin-1-ol	326		1
130.	1,3R	Keverék	1-ciklobutil-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1- -(2-piridinil)-2-propin-1-ol	327		1
131.	1,3R	Keverék	3-cikloheptil-1- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] - -1,4-pentadiin-3-ol	316		14
132.	2,3R	Keverék	4-(3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.0] okt-3-il)-1,2-difenil-3-butin-2- -ol	362		1

	Só	Konfigurációs adatok		IUPAC megnevezés	MS (MH ⁺)	DSC (°C)	Módszer
133.	1 fumarát	3	RAC	2-benzil-4-(3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il)-1-fenil-3-butin-2-ol	376		1
134.		1,3R	Keverék	3-[(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il)-1-fenil-1-(5-pirimidinil)-2-propin-1-ol	350		1
135.		1,3R	Keverék	3-[(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il)-1-fenil-1-(4-piridinil)-2-propin-1-ol	349		2
136.		1,3R	Keverék	3-[(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il)-1-fenil-1-(4-piperidinil)-2-propin-1-ol	355		15
137.	1 fumarát	A-3§	Tiszta	3-(3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il)-1,1-bisz(4-metilfenil)-2-propin-1-ol	376		1
138.	1 fumarát	B-3§	Tiszta	3-(3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il)-1,1-bisz(4-metilfenil)-2-propin-1-ol	376		1
139.		1,3R	Keverék	1-(4-fluorfenil)-1-(6-fluor-3-piridinil)-3-[(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il]-2-propin-1-ol	385		1
140.		3	RAC	1,1-bisz(4-fluorfenil)-3-(3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il)-2-propin-1-ol	384		1

Só	Konfigurációs adatok	IUPAC megnevezés	MS (MH ⁺)	DSC (°C)	Mód- szer
141.	1,3R Keverék	1-(4-fluorfenil)-1-(2-fluor-3-piridinil)-3-[(3R)-3-metoxi-1-aza- bicyklo [2.2.2] okt-3-il] -2-propin-1-ol	385		1
142.	3 RAC	1,1-bisz(4-klórfenil)-3-(3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il)- -2-propin-1-ol	416/418/ 420		1
143.	3R Tiszta	3-[(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1,1-di(3-tienil)- -2-propin-1-ol	360		1
144.	1,3R Keverék	3-[(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-1-(3- -piridazinil)-2-propin-1-ol	350		1
145.	1,3R Keverék	3-[(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-1-(3-pi- ridinil)-2-propin-1-ol	349		2
146.	1R,3R Tiszta	(1R)-3-[(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-1- -(3-piridinil)-2-propin-1-ol	349	195	2
147.	1S,3R Tiszta	(1S)-3-[(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-1- -(3-piridinil)-2-propin-1-ol	349	(162- -163)	2
148.	3R Tiszta	3-[(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1,1-di(3-piridi- nil)-2-propin-1-ol	350		1

	Só	Konfigurációs adatok	IUPAC megnevezés	MS (MH ⁺)	DSC (°C)	Mód- szer
149.		3R Tiszta	3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1,1-bisz(3- -metilfenil)-2-propin-1-ol	376		1
150.		3R Tiszta	1,1-bisz(3-fluorfenil)-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyk- lo [2.2.2] okt-3-il] -2-propin-1-ol	384		1
151.		3R Tiszta	3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1,1-bisz [3- -(trifluormetil)fenil] -2-propin-1-ol	484		1
152.		1,3 Keverék	3- [3-(hidrox-3-(4-metoxifenil)-3-(2-tienil)-1-pro- pinil] kinuklidin-3-ol	370		3
153.		3 RAC	3-(3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il)-1,1-ditien-2-ilprop-2- -in-1-ol	360		1
154.		3R Tiszta	3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1,1-di(2-tienil)- -2-propin-1-ol	360		1
155.		3R Tiszta	(3R)-3- [3-hidroxi-3,3-di(2-tienil)-1-propinil] -3-metoxi-1- -metil-1-azoniabicyklo [2.2.2] oktán-jodid	M ⁺ : 373	194	4
156.		3R Tiszta	{ [3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1,1-di(2- -tienil)-2-propinil] -oxi } -ecetsav-metil-észter	432		6

	Só	Konfigurációs adatok	IUPAC megnevezés	MS (MH ⁺)	DSC (°C)	Mód- szer
157.		1,3R	3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-(2-piridinil)- -1-(2-tienil)-2-propin-1-ol	355		1
158.		1,3R	3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-1-piri- din-2-ilprop-2-in-1-ol	349		1
159.		A-1§,3R	3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-1-(2-pi- ridinil)-2-propin-1-ol	349		1
160.		B-1§,3R	3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-1-(2-pi- ridinil)-2-propin-1-ol	349		1
161.		3R	3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1,1-dipiridin-2- -ilprop-2-in-1-ol	350		1
162.		1,3R	1-(1-adamantil)-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3- -il] -1-fenil-2-propin-1-ol	412		1
163.		3	5- [(3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il)-etinil] -5H- -dibenzo [a,d] cikloheptén-5-ol	372		1
164.		3	5- [(3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il)-etinil] -10,11- -dihidro-5H-dibenzo [a,d] cikloheptén-5-ol	374		1

	Só	Konfigurációs adatok	IUPAC megnevezés	MS (MH ⁺)	DSC (°C)	Mód- szer
165.		3,3 Keverék	3-(3-biciklo [2.2.1] hept-5-én-2-il-3-hidroxi-3-fenil-1-propinil)- kinuklidin-ol	350		3
166.		1,3 Keverék	1-biciklo [2.2.1] hept-5-én-2-il-3-(3-metoxi-1-azabicyk- lo [2.2.2] okt-3-il)-1-fenil-2-propin-1-ol;	364		1
167.		1,3 Keverék	3-(3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il)-1- [1-(metilszulfonil)- 4-piperidinil] -1-fenil-2-propin-1-ol	433		1
168.		3,3R Keverék	4-etil-1- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -3-fenil-1- -hexin-3-ol	342		1
169.		3,3R Keverék	1- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -3-fenil-6- -heptén-1-in-3-ol	326		1
170.		1,3R Keverék	terc-butil-4- {1-hidroxi-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyk- lo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-2-propinil} -1-piperidinkarboxilát	455		1
171.		1,3R Keverék	1-(2,2-dimetil-1,3-dioxán-5-il)-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyk- lo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-2-propin-1-ol	386		1
172.		1,3R Keverék	1-(1,4-ditiepán-6-il)-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt- 3-il] -1-fenil-2-propin-1-ol	404		1

	Só	Konfigurációs adatok	IUPAC megnevezés	MS (MH ⁺)	DSC (°C)	Mód- szer
173.	1,3R	Keverék	3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-1-tetrahydro-2H-tiopirán-4-il-2-propin-1-ol	372		1
174.	A-1§,3R	Tiszta	3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-1-tetrahydro-2H-tiopirán-4-il-2-propin-1-ol	372		1
175.	B-1§,3R	Tiszta	3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-1-tetrahydro-2H-tiopirán-4-il-2-propin-1-ol	372		1
176.	1,3R	Keverék	1-bicyklo [3.2.1] okt-3-il-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-2-propin-1-ol	380		1
177.	1,3R	Keverék	3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-1-(8-tiabiciklo [3.2.1] okt-3-il)-2-propin-1-ol	398		1
178.	3,3R	Keverék	1- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -3-fenil-1-tetradecin-3-ol	426		1
179.	3,3R	Keverék	1- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -3-fenil-1-decin-3-ol	370		1
180.	3,3R	Keverék	1- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -3-fenil-1-oktín-3-ol	342		1

	Só	Konfigurációs adatok		IUPAC megnevezés	MS (MH ⁺)	DSC (°C)	Mód- szer
181.		3,4,3R	Keverék	4-hexil-1- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -3-fenil- -1-dodecin-3-ol	482		1
182.		3,3R	Keverék	3-cikloheptil-1- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] - -1,4-hexadiin-3-ol	330		1
183.		3,3	Keverék	3- [(4E)-3-hidroxi-3-(4-metilfenil)-5-(2-tienil)-4-pentén-1- -inil] kinuklidin-3-ol			3
184.		3,5,3R	Keverék	1- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -5,7,7-trimetil- -3-(2-tienil)-1-oktin-3-ol	390		1
185.		3,3R	Keverék	1- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -5,5-dimetil-3- -(2-tienil)-1-hexin-3-ol	348		1
186.		3,4,3R	Keverék	4-etil-1- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -3-(2- -tienil)-1-oktin-3-ol	376		1
187.		3,3R	Keverék	1- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -4-propil-3-(2- -tienil)-1-heptin-3-ol	376		1
188.		2,3R	Keverék	1-ciklopentil-4- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -2- -(2-tienil)-3-butin-2-ol	361		1

	Só	Konfigurációs adatok	IUPAC megnevezés	MS (MH ⁺)	DSC (°C)	Mód- szer
189.		1,3R Keverék	3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-(2,2,3,3-tetrametilciklopropil)-1-(2-tienil)-2-propin-1-ol	374		1
190.		1,3R Keverék	1-(5-klór-2-tienil)-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-(2-piridimil)-2-propin-1-ol	389/391		1
191.		A-3R,1§ Tiszta	3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-1-(3-piridinil)-2-propinil-acetát	391		2
192.		B-3R,1§ Tiszta	3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-1-(3-piridinil)-2-propinil-acetát	391		2
195.		3 RAC	3-(3,3-difenil-1-butinil)kinuklidin-3-ol	332		9
197.		3 RAC	4-(3-hidroxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il)-2,2-difenil-3-butinnit- ril	343		10
201.		1,3R Keverék	1-ciklohexil-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-2-propin-1-ol	354		1
202.		1,3R Keverék	3-cikloheptil-1- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -5-(trimetilszilil)-1,4-pentadiin-3-ol	388		1

5. példa

A 146)-os számú (1R)-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabiciklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-1-(3-piridinil)-2-propin-1-olt szokásos módszerek segítségével sóvá alakítjuk. Ezen módszerekre példaként mutatjuk be a 146)-os számú vegyületnek metánszulfonsav sóvá való átalakítását. 250 mg (0,717 mmol) 146)-os számú szabad bázis 20 ml desztillált THF-fel készült oldatához 46,5 µl (0,717 mmol) oldószertől mentes metánszulfonsavat csepegtünk. 5 perc eltelte után dietil-éter hozzáadásával a sót lecsapjuk. Az így nyert fehér színű szilárd terméket leszűrve és vákuumban szárítva 215 mg (3R)-3- [(3R)-3-hidroxi-3-fenil-3-(3-piridinil)-1-propinil] -3-metoxi-1-azoniabiciklo [2.2.2] oktán-metánszulfonátot kapunk fehér színű szilárd anyag formájában; az így nyert termék nagy mértékben higroszkópos.

A fenti módszer szerint eljárva állíthatjuk elő az alábbi sókat: (1R)-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabiciklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-1-(3-piridinil)-2-propin-1-ol-dihidroklorid; (1R)-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabiciklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-1-(3-piridinil)-2-propin-1-ol-hidroklorid; (3R)-3- [(3R)-3-hidroxi-3-fenil-3-(3-piridiniumil)-1-propinil] -3-metoxi-1-azoniabiciklo [2.2.2] oktán-szulfát; (3R)-3- [(3R)-3-hidroxi-3-fenil-3-(3-piridinil)-1-propinil] -3-metoxi-1-azoniabiciklo [2.2.2] oktán-metánszulfonát; (3R)-3- [(3R)-3-hidroxi-3-fenil-3-(3-piridiniumil)-1-propinil] -3-metoxi-1-azoniabiciklo [2.2.2] oktán-maleát.

6. példa

In vitro farmakológiai vizsgálatok

6.1. Humán muszkarin receptorok iránti affinitás

6.1.1. Sejttenyészet

Humán rekombináns m1, m2, m3, m4 és m5 receptort expresszáló kínai hörcsög petefészek sejteket (CHO) Ham-féle F12 tápközegben tenyésztünk, ahol a tápközeg 100 IU/ml penicillinnel, 100 µg/ml sztreptomocinnel, 400 µg/ml geneticinnel és 5 % borjú embrió szérummal van kiegészítve. A sejttenyészeteket nedvesített atmoszférájú inkubátorban 37 °C hőmérsékleten 5 % CO₂-tartalmú légtérben tartjuk.

6.1.2. Membránok készítése

Humán m1, m2, m3, m4 és m5 muszkarin receptorokat expresszáló, már összefolyt CHO sejteket elkülönítünk, majd a sejteket kalciumot és magnéziumot nem tartalmazó

foszfátpuffer sóoldatban újra szuszpendáljuk. A sejt szuszpenziót 3 percig 4 °C hőmérsékleten centrifugáljuk (1500 x g). Az elkülönült sejteket 15 mmol/l koncentrációjú trisz-HCl pufferoldatban (pH: 7,5) homogenizáljuk, ahol a pufferoldat 2 mmol/l MgCl₂-t, 0,3 mmol/l EDTA-t és 1 mmol/l EGTA-t tartalmaz. A nyers membrán frakciót két egymást követő centrifugálási lépésben különítjük el (40 000 x g), a centrifugálást 4 °C hőmérsékleten 25 percig végezzük. Az így nyert elkülönített sejteket újra szuszpendáljuk, a szuszpenzióban a fehérje koncentrációja 2-6 mg/ml; a szuszpenzió készítéséhez 7,5 mmol/l koncentrációjú trisz-HCl pufferoldatot (pH = 7,5) alkalmazunk, ahol a pufferoldat 12,5 mmol/l MgCl₂-t, 0,3 mmol/l EDTA-t, 1 mmol/l EGTA-t és 250 mmol/l szacharózt tartalmaz; a szuszpenziót folyékony nitrogénben tároljuk.

6.1.3. Kötésvizsgálat

A kötésvizsgálatot a szakirodalomból ismert módszer szerint végezzük [Buckley N. J., Bonner, T. I., Buckley C. M., Brann M. R., Mol. Pharmacol., **35**, 469-476 (1989)] kisebb módosításokkal.

Röviden összefoglalva úgy járunk el, hogy 25-50 µg membrán fehérjét szobahőmérsékleten inkubálunk 1 ml 50 mmol/l koncentrációjú trisz-HCl oldatban (pH: 7,4); ahol a pufferoldat 2 mmol/l MgCl₂-t, 0,1 nmol/l [³H]-NMS-t (N-metilszkopolamin, 85 Ci/mmol, szállító: Apbiotech, UK) és növekvő koncentrációban vizsgálati vegyületet tartalmaz; a vizsgálati vegyületet DMSO-ban oldjuk (1 %-os végső DMSO koncentráció). A nem specifikus kötést 1 µmol/l atropin jelenlétében mérjük. 60 (m2) vagy 120 (m3) perc inkubálási idő eltelte után a vizsgálatot gyors vákuumszűréssel leállítjuk, a mintákat üvegrost szűrőn átszűrve (szállító: Filtermat A. Wallac, Belgium), ahol a szűrőket előzetesen 2 óra hosszat 0,3 % polietilénimin oldatban áztattuk. A mintákat ezután 8 ml jéghideg 50 mmol/l trisz-HCl pufferoldattal (pH: 7,4) mossuk. A szűrőn megtapadt radioaktivitást béta lemez számlálóval (Wallac) mérjük. A kompetíciós kötési görbéket nem lineáris regressziós módszerrel analizáljuk, ehhez XLfit szoftvert használva (IBDS, UK).

A találmány szerinti vegyületek pIC₅₀ értéke 7-10 között van az m3 és/vagy m2 receptorok vonatkozásában. Különösen nagy affinitást mutatnak az alábbi számú vegyületek: 59, 61, 64, 72, 74, 80, 84, 85, 87, 89, 90, 91, 104, 107, 108, 109, 110, 111, 113, 115, 116, 117, 188, 119, 122, 123, 124, 126, 127, 128, 134, 135, 139, 140, 141, 142, 143, 145, 146, 150, 153, 154, 155, 162, 166, 168, 169, 172, 173, 174, 176, 177, 180, 185, 188 és 190.

6.2. Muszkarin M3-receptor antagonizmus vizsgálata elkülönített tengerimalac hólyaggal

Dunkin-Hartley fajtájú tengerimalacoktól levett vizelet hólyagból sávokat készítünk [Kachur J. F., Peterson J. S., Carter J. P., Rzeszotarski W. J., Hanson, R. C. és Noronha-Blob L., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **247**, 867-872 (1988)]. A szövetcsíkokat 20 ml térfogatú szervfürdőben (ami módosított Krebs-féle oldatot tartalmaz) akasztjuk fel. A szervfürdőben lévő oldat hőmérsékletét 37 °C-on tartjuk, az oldatot 95 % O₂ - 5 % CO₂ gázzal áramoltatjuk át. A szövetcsíkokat 45 percig hagyjuk kiegyensúlyozódni 0,5 g nyugvó feszültség alatt. Az izometrikus összehúzódást erő átvitel készülékkel (HSE K30) mérjük, a készülék IOX (EMKA Technologies) komputer rendszerhez kapcsolódik, amely képes szabályozni az automata adatgyűjtést, és a fürdőben lévő oldat atmoszféráját (automatikus folyadék áramoltatással, elektro szelepek révén, megadott időpontokban). A hatóanyagokat kézzel adjuk a fürdőhöz. A 45 percig tartó stabilizálási periódus eltelte után a szövetcsíkokat 5 perces időközökben 3,10⁻⁶ mol/l koncentrációjú karbachol oldattal kétszer összehúzódásra készítjük. Öt kumulatív koncentráció/válasz görbét készítünk karbachollal (10⁻⁸ és maximum 10⁻² mol/l között), egymást követően a találmány szerinti vegyületek jelenlétében vagy enélkül (inkubációs idő: 1 óra). Az eredményeket legalább 3 vagy 4 egyedi kísérletről gyűjtjük össze, ahol a kísérlethez alkalmazott ileum és vizelethólyag csíkokat azonos állattól vettük. A kontroll szöveteket ugyanazon oldattal kezeljük. A vizsgálati vegyületek antagonistá hatását a szakirodalomban ismert módszer szerint [Van Rossum, J. M., Hurkmans, J. A. T. M., Wolters C. J. J., *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **143**, 299-330 (1963) és Arunlakshana O. & Schild H. O., *Br. J. Pharmacol.*, **14**, 48-58 (1959)] értékeltük a pD'₂ és/vagy pA₂ értékek alapján.

A találmány szerinti vegyületek esetében a pA₂ értéke 8 vagy ennél nagyobb volt.

A táblázatokban feltüntetjük a sztereokémiai konfigurációra vonatkozó információkat a "konfigurációra vonatkozó adatok" jelzésű két oszlopban. A második oszlop tünteti fel, hogy a vegyületben van-e jelen sztereogén központ (akirális), tiszta enantiomerről van-e szó (PURE), egy racemát (RAC) vagy két vagy több sztereoizomer elegyét vizsgáljuk esetleg nem egyenlő arányban (MIXT). Az első oszlop mutatja be mindegyik felismert optikai központ sztereokémiai jelzését, amit a IUPAC megnevezés szerint adunk meg az előző oszlopban. Az önmagában álló szám tünteti fel azt, hogy ezen központban mindkét konfiguráció jelen van-e. Az R vagy S jelzést követő szám ezen központban ismert abszolút konfigurációk számára utal. A "\$" jelzi, hogy kizárólag egy abszolút konfiguráció

van jelen ezen központban, amely azonban nem ismert. Az A, B, C, D betűk jelzik az azonos szerkezethez tartozó különböző enantiomereket vagy racemátokat.

A táblázatban feltüntetett olvadáspont adatok legtöbb esetben a DSC görbe kezdetét jelzik. Amennyiben vizuális (fuzionométer) olvadáspont adatot tüntetünk fel, úgy az értéket zárójelben adjuk meg.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) vagy (II) általános képletű vegyületek, vagy ezek gyógyászatilag megfelelő sói, ahol a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom, halogénatom, alkil-, ciano-, hidroxilcsoport vagy egy oxiszármazék;

R^2 jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, heterociklil- vagy aralkilcsoport;

R^3 jelentése alkinil-, aril-, heterociklil- vagy aralkilcsoport;

R^4 jelentése hidroxilcsoport, halogénatom vagy egy oxiszármazék; és

R^5 jelentése oxigénatom, alkil- vagy aralkilcsoport,

azzal a feltétellel, hogy R^2 és R^3 együtt gyűrűt képezhetnek.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében R^1 jelentése hidrogénatom, fluoratom, metil-, ciano-, hidroxil-, metoxics csoport, $-OCH_2COOCH_3$ vagy $-OC(=O)CCH_3$ csoport.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében R^2 jelentése alkil-, alkenil-, aril-, heterociklil- vagy aralkilcsoport.

4. Az 1., 2. vagy 3. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, amelynek képletében R^3 jelentése alkinil-, aril-, heterociklil- vagy benzilcsoport.

5. Az 1., 2., 3. vagy 4. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, amelynek képletében R^4 jelentése hidroxilcsoport, fluoratom, metoxi-, etoxi-, benziloxi- vagy (3-metil-benzil)-oxi-csoport.

6. Az 1., 2., 3., 4. vagy 5. igénypont szerinti vegyület, amelynek képletében R^5 jelentése oxigénatom, metil- vagy benzilcsoport.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, amelynek képletében

R^1 jelentése hidrogénatom, fluoratom, metil-, ciano-, hidroxilcsoport, $-OCH_3$ vagy $-OCH_2COOCH_3$;

R^2 jelentése alkil-, alkenil-, aril-, heterociklil- vagy benzilcsoport;

R^3 jelentése alkinil-, aril-, heterociklil- vagy benzilcsoport;

R^4 jelentése hidroxilcsoport, fluoratom, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ vagy $-O$ -benzil-csoport; továbbá

R^5 jelentése oxigénatom, metil- vagy benzilcsoport.

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, amelynek képletében az a szénatom, amelyhez R^4 kapcsolódik, "R" konfigurációjú.

9. Az alábbiak közül választott vegyület:

3-(3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il)-1,1-difenil-2-propin-1-ol;

3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il)-1,1-difenil-2-propin-1-ol];

4-(3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il)-2,2-difenil-3-butinnitril;

3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il] -1-(3-metilfenil)-1-fenilprop-2-in-1-ol;

1-(2-fluor-3-piridinil)-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-2-propin-1-ol;

1-(2,3-dihidro-1H-indén-5-il)-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-2-propin-1-ol;

1-(3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il)-3-fenil-1-heptin-3-ol;

1- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il)-3-fenil-1-heptin-3-ol];

1-ciklopentil-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-2-propin-1-ol;

1-ciklooktil-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-2-propin-1-ol;

1-ciklohexil-3-(3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il)-1-fenil-2-propin-1-ol;

(1R)-1-ciklohexil-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-2-propin-1-ol;

(1S)-1-ciklohexil-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-2-propin-1-ol;

1-ciklohexil-3-(3-fluor-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il)-1-fenilprop-2-in-1-ol;

(3R)-3-(3-ciklohexil-3-fluor-3-fenil-1-propinil)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] oktán;

1-ciklohexil-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il] -1-(2-tienil)-2-propin-1-ol;

1-cikloheptil-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-2-propin-1-ol;

(1R)-1-cikloheptil-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-2-propin-1-ol;

(1S)-1-cikloheptil-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-2-propin-1-ol;

(3R)-3- [(3R)-3-cikloheptil-3-hidroxi-3-fenil-1-propinil] -3-metoxi-1-metil-1-azoniabicyclo [2.2.2] oktán-jodid;

1-cikloheptil-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-(3-piridinil)-2-propin-1-ol;

1-cikloheptil-1-(2-fluor-3-piridinil)-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -2-propin-1-ol;

1-(4-cikloheptén-1-il)-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-2-propin-1-ol;

1-ciklobutil-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-2-propin-1-ol;

3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-1-(5-pirimidinil)-2-propin-1-ol;

3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-1-(4-piridinil)-2-propin-1-ol;

1-(4-fluorfenil)-1-(6-fluor-3-piridinil)-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -2-propin-1-ol;

1,1-bisz(4-fluorfenil)-3-(3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il)-2-propin-1-ol;

1-(4-fluorfenil)-1-(2-fluor-3-piridinil)-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -2-propin-1-ol;

1,1-bisz(4-klórfenil)-3-(3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il)-2-propin-1-ol;

3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1,1-di(3-tienil)-2-propin-1-ol;

3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-1-(3-piridinil)-2-propin-1-ol;

(1R)-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-1-(3-piridinil)-2-propin-1-ol;

1,1-bisz(3-fluorfenil)-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -2-propin-1-ol;

3-(3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il)-1,1-ditien-2-ilprop-2-in-1-ol;

3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1,1-di(2-tienil)-2-propin-1-ol;

(3R)-3- [3-hidroxi-3,3-di(2-tienil)-1-propinil] -3-metoxi-1-metil-1-azoniabiciklo [2.2.2] oktán-jodid;

1-(1-adamantil)-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-2-propin-1-ol;

1-bicyklo [2.2.1] hept-5-én-2-il-3-(3-metoxi-1-azabicyklo [2.2.2] okt-3-il)-1-fenil-2-propin-1-ol;

- 4-etil-1- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il] -3-fenil-1-hexin-3-ol;
 1- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il] -3-fenil-6-heptén-1-in-3-ol;
 1-(1,4-ditiepán-6-il)-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-2-propin-1-ol;
 3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-1-tetrahydro-2H-tiopirán-4-il-2-propin-1-ol;
 1-bicyclo [3.2.1] okt-3-il-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-2-propin-1-ol;
 3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il] -1-fenil-1-(8-tiabiciklo [3.2.1] okt-3-il)-2-propin-1-ol;
 1- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il] -3-fenil-1-oktín-3-ol;
 1- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il] -5,5-dimetil-3-(2-tienil)-1-hexin-3-ol;
 1-ciklopentil-4- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il] -2-(2-tienil)-3-butin-2-ol;
 1-(5-klór-2-tienil)-3- [(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il] -1-(2-piridinil)-2-propin-1-ol.

10. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti vegyület gyógyszerként való alkalmazásra.

11. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása gyógyászati készítmény előállítására.

12. A 11. igénypont szerinti alkalmazás az alsó vizeleti traktus rendellenességeivel vagy az alsó és felső légutakkal kapcsolatos szimptómák, a gyomor- és bélrendszerrel, a szívritmus zavarokkal, valamint az észlelési, mozgási, táplálkozási vagy alvási funkciók zavarait okozó központi idegrendszer rendellenességekkel kapcsolatos szimptómák kezelésére.

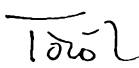
13. A 11. igénypont szerinti alkalmazás hólyag rendellenességek kezelésére, ideértve a vizeleti kényszert és a vizelet inkontinenciát, a gyakori vizeleti ingert, a neurogén vagy nem stabil hólyagot, a túlzott mértékben aktív hólyagot, hipereflexiát és hólyaggyulladást.

14. (IIIbisz), (Vbisz), (V), (VI), (VIIbisz), (VII) és (VIII) általános képletű szintézis közbelső termékek, amelyek képletében

- R¹ jelentése hidrogénatom, halogénatom, alkil-, ciano-, hidroxilcsoport vagy egy oxiszármazék;
- R² jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, heterociklil- vagy aralkilcsoport;
- R³ jelentése alkinil-, aril-, heterociklil- vagy aralkilcsoport;
- R⁴ jelentése halogénatom vagy oxiszármazék;
- R⁴ jelentése hidroxilcsoport, halogénatom vagy egy oxiszármazék;
- R⁵ jelentése oxigénatom, alkil- vagy aralkilcsoport; továbbá
- R^{6b} jelentése alkil- vagy aralkilcsoport,
- azzal a feltétellel, hogy R² és R³ együtt gyűrűt képezhetnek.

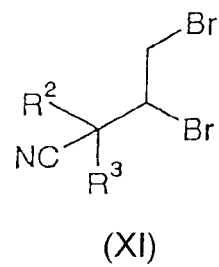
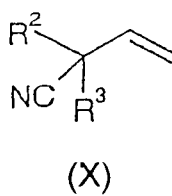
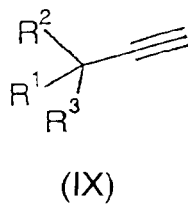
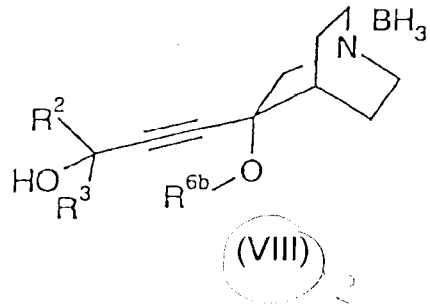
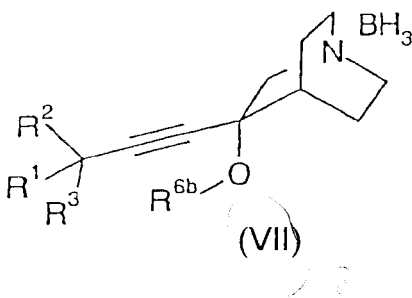
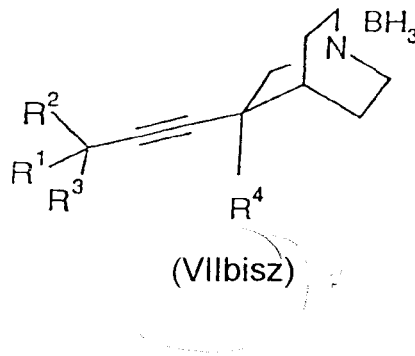
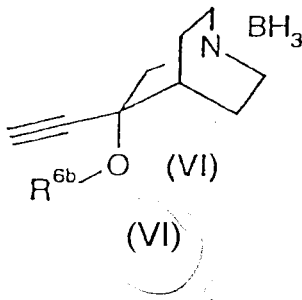
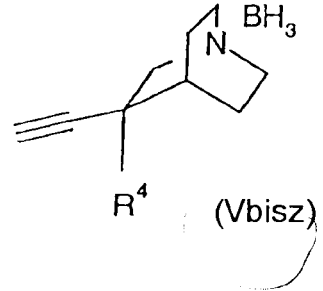
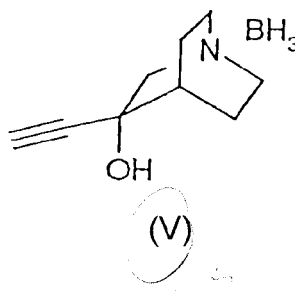
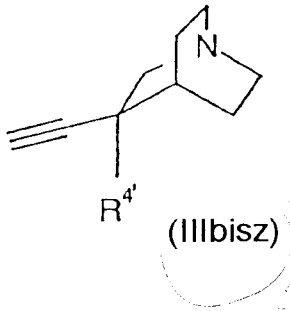
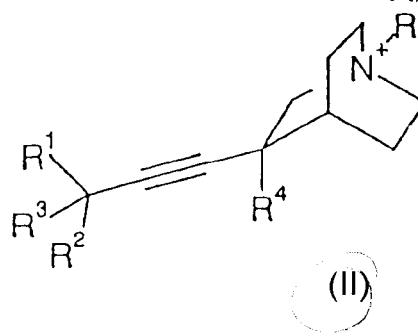
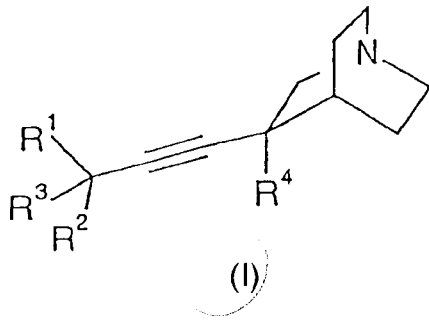
15. Szintézis közbenső termékek az alábbiak közül választva: 3-etinil-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il-acetát, (3R)-3-etinil-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il-acetát, (3R)-3-etinil-1-azabicyclo [2.2.2] oktán-3-ol 1:1 arányú borán komplexe, (3R)-3-etinil-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] oktán boránnal képzett komplexe; (3R)-3-etinil-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il-metil-éter, (3R)-3-etoxi-3-etinil-1-azabicyclo [2.2.2] oktán, (3R)-3-(benziloxi)-3-etinil-1-azabicyclo [2.2.2] oktán, (3R)-3-etinil-3-[(3-metilbenzil)oxi]-1-azabicyclo [2.2.2] oktán, 3-etinil-3-fluorkinuklidin, 3-[(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il]-1-fenil-1-(3-piridinil)-2-propinil-acetát, 3-[(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il]-1,1-di(2-tienil)-2-propinil-ol 1:1 arányú borán komplexe, metil-([3-[(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il]-1,1-di(2-tienil)-2-propinil]oxi} acetát 1:1 arányú borán komplexe, 3-(3,3-difenil-1-butinil)kinuklidin-3-ol, 3-(3,3-difenil-1-butinil)kinuklidin-3-ol 1:1 arányú borán komplexe, 3-(3,3-difenil-1-butinil)-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il-metil-éter 1:1 arányú borán komplexe, 4-(3-hidroxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il)-2,2-difenil-3-butinnitril, 4-(3-hidroxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il)-2,2-difenil-3-butinnitril 1:1 arányú borán komplexe, 4-(3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il)-2,2-difenil-3-butinnitril 1:1 arányú borán komplexe, 3-[(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il]-1,1-difenil-2-propinil-ol 1:1 arányú borán komplexe, (3R)-3-metoxi-3-(3-metoxi-3,3-difenil-1-propinil)-1-azabicyclo [2.2.2] oktán 1:1 arányú borán komplexe és 3-cikloheptil-1-[(3R)-3-metoxi-1-azabicyclo [2.2.2] okt-3-il]-5-(trimetilszilil)-1,4-pentadiin-3-ol.

A meghatalmazott:


DANUBIA
 Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
 dr. Török Ferenc
 szabadalmi ügyvivő

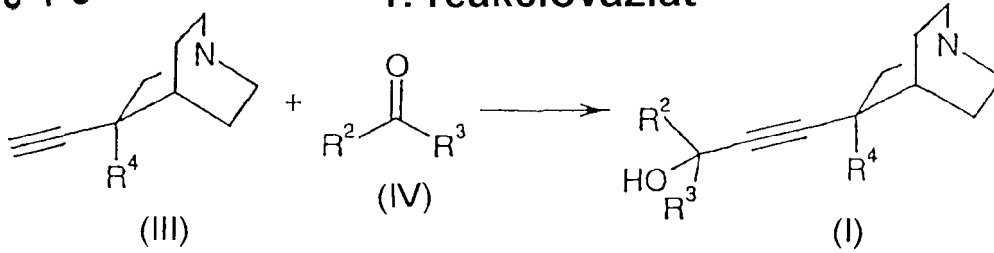
Szabadalmi ügyvivő 2004. 10. 05. TR

AR

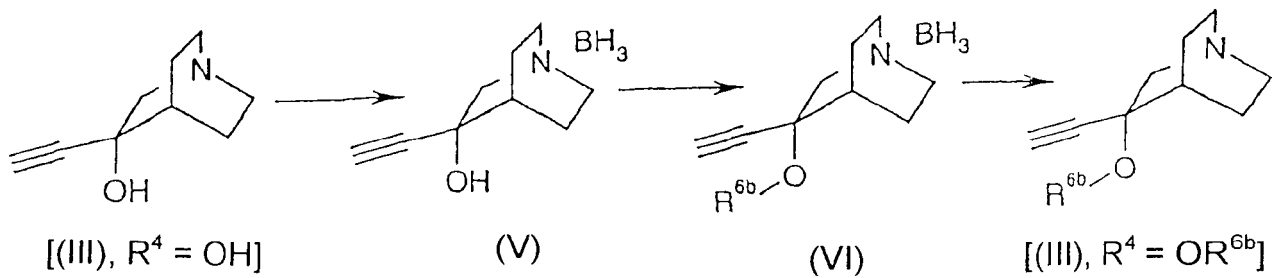


P04 01849

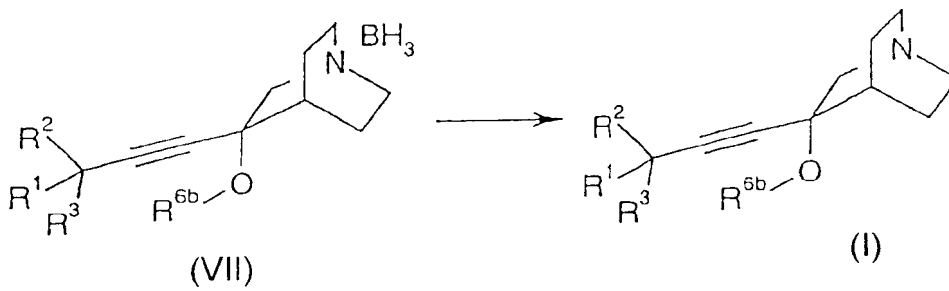
1. reakcióvázlat



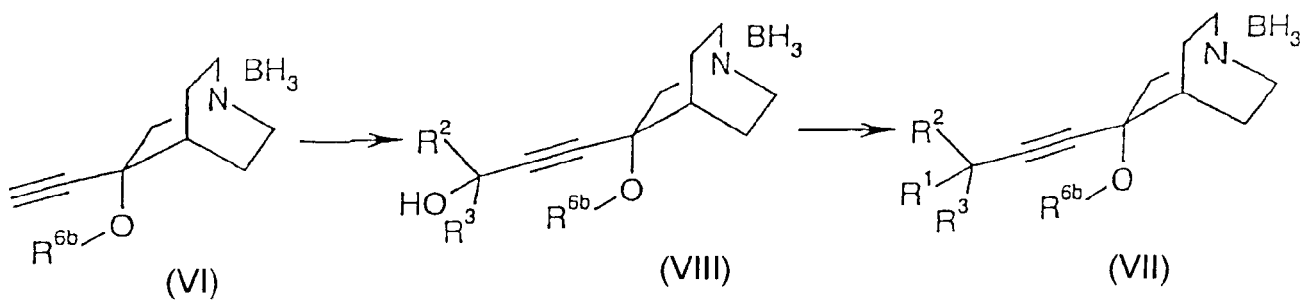
2. reakcióvázlat



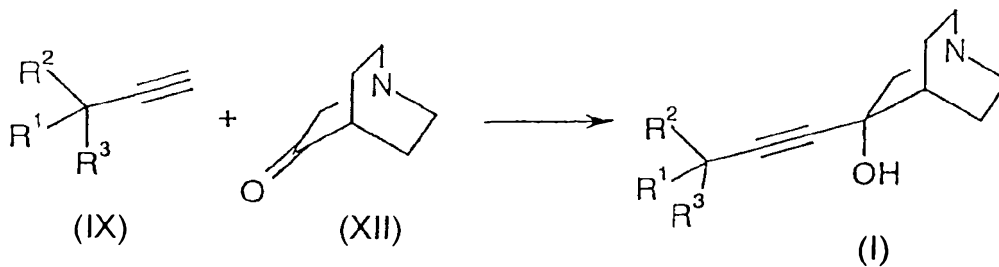
3. reakcióvázlat



4. reakcióvázlat



5. reakcióvázlat



6. reakcióvázlat

