

# SZABADALMI LEÍRÁS

(19) HU

MAGYAR  
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

(11)

198688

B  
Nemzetközi  
osztályjelzet:  
(51) NSZO,

C 07 D 211/60

C 07 D 211/78

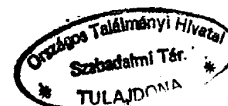
A 61 K 31/445

A bejelentés napja: (22) 1986. VIII. 26. (21) 3696/86

A bejelentés elsőbbsége: (33) CF  
(32) 1985. VIII. 27. 1986. VI. 26.  
(31) 3669/85-5 2586/86-3

A közzététel napja: (41)(42) 1987. VII. 28.

Megjelent: (45) 1989. 12. 20.



Feltaláló(k): (72)

dr. von Sprecher Georg, Allschwil, dr. Fröstl Wolfgang,  
dr. Züst Armin, Bazel, CH

Szabadalmas: (73)

Ciba-Geigy AG., Bazel, CH

(54)

Eljárás új hidropiridin-származékok és ezeket a vegyületeket tartalmazó  
gyógyszerkészítmények előállítására

(57)KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű új hidropiridinszármazékok, ezek tautomerjei és/vagy sóik előállítására, ahol

R<sub>1</sub> jelentése kboxilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, karbamollcsoport,

R<sub>2</sub> jelentése hidrogénatom, hidroxycsoport, 2-5 szénatomos alkanol-oxi-, 1-4 szénatomos alkánsulfonil-oxi-csoport, vagy aminocsoport,

R<sub>3</sub> jelentése R- (Ia), R-alk<sub>1</sub>- (Ib) vagy R'-alk<sub>2</sub>- (Ic) általános képletű csoport, ahol

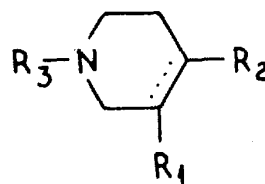
R jelentése adott esetben helyettesített 8-10 szénatomos benzocikloalkenil-csoport,

R' jelentése adott esetben helyettesített 8-10 szénatomos benzocikloalkenilidén-csoport,

alk<sub>1</sub> jelentése 1-4 szénatomos alkilén-csoport és

alk<sub>2</sub> jelentése az omega-helyzetű szénatomján keresztül kapcsolódó 2-4 szénatomos alkilidén-csoport, és a szaggatott vonal azt jelenti, hogy az R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> csoportot hordozó szénatomok között egyszeres, vagy különösen kettős kötés lehet jelen.

Ezek a vegyületek, tautomerjeik és gyógyászati szempontból elfogadható sóik emlékezőképességet javító hatásúak és ilyen gyógyszerek hatóanyagaként alkalmazhatók.



(I)

A találmány tárgya eljárás az új, (I) általános képletű, új hidropiridinszármazékok, ezek tautomerjei és/vagy sói előállítására, a képletben

$R_1$  jelentése karboxilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, karbamilcsoport,

$R_2$  jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, 2-5 szénatomos alkanol-oxi-, 1-4 szénatomos alkanszulfonil-oxi-csoport, aminocsoport,

$R_3$  jelentése R (Ia), R-alk<sub>1</sub>- (Ib) vagy R'-alk<sub>2</sub>- (Ic) általános képletű csoport, ahol

R jelentése helyettesítetlen, vagy a benzolgyűrűn egyszeresen vagy kétszeresen hidroxilcsoporttal 1-4 szénatomos alkoxilcsoporttal, ahlogénatommal és/vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal és/vagy a benzo-részhez viszonyított  $\alpha$ -helyzetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített, a gyűrűben összesen 8-10 szénatomot tartalmazó, és egy telített szénatomon keresztül kapcsolódó benzocikloalkenilcsoport,

R' jelentése helyettesítetlen vagy a benzolgyűrűn egyszeresen vagy kétszeresen hidroxilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkoxilcsoporttal, halogénatommal, és/vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített, a gyűrűben összesen 8-10 szénatomot tartalmazó benzocikloalkenilcsoport,

alk<sub>1</sub> jelentése 1-4 szénatomos alkilénecsoport és alk<sub>2</sub> jelentése az omega-szénatomján keresztül kapcsolódó 2-4 szénatomos alkilidénecsoport, mimellett a szaggatott vonal azt jelenti, hogy az  $R_1$  és  $R_2$  csoportot hordozó szénatomok között egy egyszeres vagy különösen kettős kötés lehet jelen.

Ugyancsak a találmány tárgyát képezi ezen vegyületek alkalmazása és olyan gyógyszerkészítmények előállítása, amelyek egy megfelelő (I) általános képletű vegyületet vagy ennek egy tautomerjét és/vagy ezek egy gyógyászati szempontból elfogadható sóját tartalmaznak.

A fenti meghatározásnak megfelelően R helyén lehet például benzociklobutenilcsoport, mint benzociklobuten-1-il-csoport, indanilcsoport, mint indán-1-il-csoport vagy másodsorban indán-2-il-csoport, továbbá 1,2,3,4-tetrahidronaftil-csoport, mint például 1,2,3,4-tetrahidronaftil-csoport vagy másodíksorban 1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil-csoport.

A fenti meghatározás szerint az R' helyén például benzociklobutenilidénecsoport, például benzociklobuten-1-ilidén-csoport lehet.

A találmány tárgya eljárás pl. olyan az (I) általános képletű hidropiridinszármazékok, ezek tautomerjei és/vagy gyógyászati szempontból elfogadható sói előállítására, ahol

$R_3$  jelentése (Ib) általános képletű csoport, ahol

R jelentése a benzolgyűrűn egyszeresen vagy kétszeresen 1-4 szénatomos alkoxilcsoporttal helyettesített benzociklobuten-1-il-csoport és

alk<sub>1</sub> jelentése 1-4 szénatomos alkilénecsoport, továbbá

$R_1$  jelentése 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, karbamilcsoport,

$R_2$  jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy aminocsoport és a szaggatott vonal azt jelzi, hogy az  $R_1$  és  $R_2$  csoportot hordozó szénatomok között egyszeres vagy kettős kötés lehet jelen.

Ugyancsak a találmány tárgyát képezi ezen vegyületek alkalmazása és olyan gyógyszerkészítmények előállítása, amelyek egy megfelelő, (I) általános képletű vegyületet vagy ennek egy tautomerjét és/vagy

ezek egy gyógyászati szempontból elfogadható sóját tartalmaznak.

5 Az (I) általános képletű vegyületek tautomer formákban lehetnek például abban az esetben, ha  $R_2$  jelentése hidroxilcsoport vagy aminocsoport, és a képletben szereplő szaggatott vonal azt jelenti, hogy az  $R_1$  és  $R_2$  csoportot hordozó szénatomok között kettős kötés van. Más szóval, az (I) általános képletű enolok és enaminek egyensúlyban állnak a megfelelő (I') általános képletű, ahol

10  $R'_2$  jelentése oxocsoport vagy iminocsoport, keto- és ketimin-tautomerekkel. Mindkét tautomer forma képviselőit el lehet különíteni.

15 A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek továbbá sztereozomerek formájában is lehetnek. Ha az (I) általános képletű vegyületekben egy királis szénatom vagy (például a 4-es helyzetben helyettesítetlen piperidinyűrű 3-as helyzetű szénatomja), e vegyületek tiszta enantiomerek vagy enantiomer-keverékek, például racématok formájában, továbbá abban az esetben, ha legalább egy további királis centrumot tartamaznak (például a 4-es helyzetben helyettesített piperidinyűrű 4-es helyzetű szénatomja), akkor diasztereomerek vagy diasztereomerek keverékei formájában lehetnek jelen. Ezenkívül  $R_1$  és  $R_2$  vonatkozásában geometriai izomerek is keletkezhetnek, például a cisz-izomerek és a transz-izomerek, amennyiben  $R_2$  jelentése hidrogénatomtól eltérő.

20 Az (I) általános képletű vegyületeknek és ezek tautomerjeinek a sói lehetnek különösen a megfelelő savaddíciós sók, és előnyösen a gyógyászati lagon elfogadható savaddíciós sók. E sókat például erős szerves savakkal, például ásványi savakkal, mint például kénssavval, egy foszforsavval vagy halogén-hidrogénsavval, valamely erős szerves karbonsavval, például rövidszénlancú alkánkarbonsavval, mint például ecetsavval,

25 vagy adott esetben telítetlen dikarbonsavval, mint például malonsavval, maleinsavval vagy fumársavval, vagy például hidroxil-karbonsavval, mint például borkősavval vagy citromsavval, vagy pedig szulfonsavakkal, mint például rövidszénlancú alkánszulfonsavakkal, mint például rövidszénlancú alkánszulfonsavakkal, vagy adott esetben helyettesített benzol-szulfonsavakkal, mint például metánszulfonsavval vagy p-toluolszulfonsavval állíthatjuk elő. Abban az esetben, ha  $R_1$  jelentése például karboxilcsoport, akkor a megfelelő ilyen vegyületek bázisokkal sóit képezhetnek.

30 Bázisokkal képzett alkalmas sók például a megfelelő alkálifém- vagy alkáliföldfémsók, például a nátrium-, kálium- és magnéziumsók, a gyógyászati lagon elfogadható átmeneti fémek sói, például a cink-sók és réz-sók, az ammóniával vagy szerves aminokkal, mint például gyűrűs aminokkal, például a mono-, di- és tri(rövidszénlancú)alkil-aminokkal, például a hidroxil-(rövidszénlancú)alkil-aminokkal, mint például a mono-, di- és trihidroxil-(rövidszénlancú)alkil-aminokkal, a hidroxil-csoportot viselő rövidszénlancú alkilcsoporttal helyettesített rövidszénlancú alkil-aminokkal és a polihidroxil-(rövidszénlancú)alkil-aminokkal képezett sók. Alkalmas gyűrűs aminok például a morfolin, tiomorfolin, piperidin és a pirrolidin. Alkalmas mono-(rövidszénlancú)-alkil-aminok például az etil-amin és a tercier-butil-amin, di(rövidszénlancú)alkil-aminok például a dietil-amin és a diizopropil-amin, tri(rövidszénlancú)alkil-aminok például a trimetil-amin és a trietil-amin. Megfelelő hidroxil-(rövidszénlancú)alkil-aminok

35 40 45

50

55 60

például a mono-, di- és trietanol-amin, és a hidroxil-csoportot viselő rövidszénláncú alkilcsoporttal helyettesített rövidszénláncú alkil-aminok például az N,N-dimetil-amino-etanol és az N,N-diethyl-amino-etanol, és végül polihidroxil-(rövidszénláncú)alkil-aminokként például glükóz-amin jöhet számításba.

A találmány oltami körébe tartoznak továbbá a gyógyászatilag el nem fogadható sóik is, ugyanis ezeket például a jelen találmány szerinti szabad vegyületek, valamint ezek gyógyászatilag elfogadható sói elkülöntésére és tisztítására használhatjuk.

A fentiekben és a továbbiakban a rövidszénláncú jelzővel illetett csoportokon és vegyületeken – amennyiben külön másképp nem adjuk meg – különösen olyan csoportokat és vegyületeket értünk, amelyek legfeljebb 4 szénatomot tartalmaznak.

Egy 1–4 szénatomos alkoxycsoport lehet például metoxi-, etoxi-, n-propoxi-, izopropoxi-, n-butoxi-, izobutoxi- vagy tercier-butoxi-csoport.

Egy 1–4 szénatomos alkilcsoport lehet például metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil-, szekunder-butil- vagy tercier-butil-csoport.

Az alk<sub>1</sub> helyén szereplő 1–4 szénatomos alkilén-csoport egy elsősorban 1–3 szénatomból álló szénláncúval köti össze a két gyűrűrendszert, és összesen 1–4 szénatomot, és elsősorban 2–3 szénatomot tartalmaz, és lehet például egyenes szénláncú, mint például metilén-, etilén- vagy 1,3-propilén-csoport, vagy pedig elágazó szénláncú, mint például 1,2-propilén-, 1,2- vagy 1,2-(2-metil)-propilén-csoport vagy 1,2- vagy 1,3-butilén-csoport.

Az alk<sub>2</sub> helyén szereplő, az ω-helyzetű szénatomján keresztül kapcsolódó 2–4 szénatomos alkilidén-csoport egy elsősorban 2–3 szénatomot tartalmazó szénláncúval köti össze a két gyűrűrendszert, és összesen 2–4, és elsősorban 2 vagy 3 szénatomot tartalmaz, és lehet például etil-2-illidén- vagy propil-3-illidén-csoport.

A 2–5 szénatomos alkanoloxi-csoport lehet például acetoxi-, propioniloxi-, butiriloxi-, izobutiriloxi- vagy pivaloiloxi-csoport.

Az 1–4 szénatomos alkán-szulfonilcsoport például metán- vagy etán-szulfonilcsoport.

A halogénatom különösen legfeljebb 35-ös rendszámú halogénatom lehet, például fluor-, klór- vagy bromatom, de halogénatomként szerepelhet jódatom is.

Az (I) általános képletű vegyületek, ezek tautomerjei és gyógyászatilag elfogadható sói például értékes farmakológiai, és különösen az emlékezőképességet javító hatásokat mutatnak. Így például e vegyületek a Mondadori és Classen (Acta Neurol. Scand., 69, Suppl. 99, 125-129, (1984)) által leírt kétkamrás passzív menekülési vizsgálati modellben egereken már körülbelül 0,1 mg/kg-os és e fölötti intraperitoneális (a hasüregbe beadott) és orális (szájon át beadott) dózisokban csökkentik az agyi elektrosokk amnéziás (az emlékezőképességet rontó) hatását.

A találmány szerinti vegyületek ugyanakkor számottevő emlékezőképesség-javító hatást is mutatnak, e hatást a Mondadori és Waser (Psychopharmacol., 63, 297-300, (1979)) által leírt, lelépési passzív belül 0,1 mg/kg-os és e fölötti intraperitoneális és orális dózisokban kimutathatjuk.

Ennek megfelelően, az (I) általános képletű vegyületeket, ezek tautomerjeit és gyógyászatilag elfo-

5 gadható sóikat gyógyszerekként, például az emlékezőképességet javító gyógyszerekként, például a memóriazavarok gyógyászati és megelőző kezelésére használhatjuk. Így a találmány tárgya továbbá eljárás a gyógyszerkészítmények, és különösen emlékezőképesség-javító gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek hatóanyagként valamely (I) általános képletű vegyületet, ennek valamely tautomerjét vagy gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazzák: az ilyen 10 gyógyszerekkel a memóriazavarokat kezelhetjük. Ennek megfelelően a találmány tárgyához tartozik e gyógyszerkészítmények hatóanyagának üzemi méretű kikészítése is.

15 A 11.447 sz. európai szabadalmi bejelentés 1-benzil-1,2,5,6-tetrahidro-píridin-3-karbonsavakat és ezek származékait ismerteti, amelyek a vérelemek összecsapódását gátló tulajdonságokat mutatnak. Továbbá: a 66.456 sz. európai szabadalmi bejelentésben helyettesített 1-alkil-, 1-alkenil- és 1-alkinil-piperidin-3-karbonsavakat és ezek megfelelő 1,2,5,6-tetrahidro-píridin vegyületeit írják le, amelyek alkalmasak a gamma-amino-vajsav (GABA) felvételének gátlására. Végül a 932, 487 sz. brit szabadalmi leírásban 1-(diaril-hidroxil-alkil)-piperidin-karboxamidokat és ezek származékait ismertetik, amelyek egyebek között gyulladásgátló 20 hatással rendelkeznek.

25 A találmány tárgya különösen eljárás az (I) általános képletű, ahol

R<sub>3</sub> jelentése egy (Ia), (Ib) vagy (Ic) általános képletű csoport, ahol

30 R jelentése helyettesítetlen, vagy a benzolgyűrűn egyszeresen vagy kétszeresen hidroxilcsoporttal, 1–4 szénatomos alkoxycsoporttal és/vagy halogénatommal és/vagy a benzo-részhez képest α-helyzetben 1–4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített benzociklobuten-1-íl-csoport, indan-1-íl-csoport, indan-2-íl-csoport, 1,2,3,4-tetrahidronaft-1-íl-csoport vagy 1,2,3,4-tetrahidronaft-2-íl-csoport,

35 R' jelentése helyettesítetlen vagy a benzolgyűrűn egyszeresen vagy kétszeresen hidroxil-, 1–4 szénatomos alkoxil-csoporttal és/vagy halogénatommal helyettesített benzociklobuten-1-illidén-csoport,

40 R<sub>1</sub> jelentése karboxilcsoport, 1–4 szénatomos alkoxil-karbonil-csoport vagy karbamoilcsoport,

R<sub>2</sub> jelentése hidrogénatom, hidroxycsoport, 2–5 szénatomos alkanol-oxi-csoport, 1–4 szénatomos alkán-szulfonil-oxi-csoport vagy aminocsoport,

45 alk<sub>1</sub> jelentése 1–4 szénatomos alkilén-csoport, amely egy 1, 2 vagy 3 szénatomos szénláncúval köti össze a két gyűrűrendszert, és

50 alk<sub>2</sub> jelentése az ω-helyzetű szénatomján keresztül kapcsolódó 2–4 szénatomos alkilidén-csoport, amely egy 2 vagy 3 szénatomos szénláncúval köti össze a két gyűrűrendszert,

vegyületek, ezek tautomerjei és/vagy sói előállítására, 55 mimellett a szaggatott vonal arra mutat, hogy az R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> csoportot hordozó szénatomokat egyszeres vagy különösen kettős kötés kapcsolhatja össze.

A találmány tárgya különösen eljárás például az (I) általános képletű, ahol

60 R<sub>3</sub> jelentése (Ib) általános képletű csoport, ahol

R jelentése a benzolgyűrűn egyszeresen vagy kétszeresen 1–4 szénatomos alkoxycsoporttal helyettesített benzociklobuten-1-íl-csoport, és

alk<sub>1</sub> jelentése 1–4 szénatomos alkilén-csoport, amely egy 1, 2 vagy 3 szénatomos szénláncúval köti

össze a két gyűrűrendszert,

$R_1$  jelentése 1–4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport,

$R_2$  jelentése hidrogénatom, hidroxicsoport vagy aminocsoport,

vegyületek, ezek tautomerjei és/vagy sói előállítására, mimellett a szaggatott vonal arra mutat, hogy az  $R_1$  és  $R_2$  csoportot hordozó szénatomot egyszeres vagy különösen kettős kötés kapcsolhatja össze.

A találmány tárgya eljárás elsősorban az (I) általános képletű, ahol

$R_3$  jelentése (Ia) vagy (Ib) általános képletű csoport, ahol

R jelentése helyettesítetlen, vagy a benzolgyűrűn legfeljebb 4 szénatomot tartalmazó rövidszénláncú alkoxicsoporttal, mint metoxicsoporttal, legfeljebb 4 szénatomot tartalmazó rövidszénláncú alkilcsoporttal, mint metilcsoporttal, vagy legfeljebb 35-ös rendszámú halogénatommal, mint klóratommal egyszeresen helyettesített, vagy pedig legfeljebb 4 szénatomot tartalmazó rövidszénláncú alkilcsoporttal, mint metilcsoporttal, vagy legfeljebb 4 szénatomot tartalmazó rövidszénláncú alkoxicsoporttal, mint metoxicsoporttal kétszeresen helyettesített benzociklobuten-1-ül-csoport, indan-1-ül-csoport, vagy másodsorban indan-2-ül-csoport, vagy 1,2,3,4-tetrahidro-naft-1-ül-csoport, és

$alk_1$  jelentése rövidszénláncú alkilcsoport, amely egy 1, 2 vagy 3 szénatomos szénláncú, mint metilcsoporttal köti össze a két gyűrűrendszert,

$R_1$  jelentése rövidszénláncú alkoxi-karbonil-csoport, különösen 2–5 szénatomot tartalmazó rövidszénláncú alkoxi-karbonil-csoport, mint például etoxi-karbonil-csoport, vagy pedig karbamilcsoport,

$R_2$  jelentése hidrogénatom vagy hidroxicsoport, és a szaggatott vonal azt jelenti, hogy az  $R_1$  és  $R_2$  csoportot hordozó szénatomok között egyszeres vagy különösen kettős kötés lehet jelen, vegyületek, ezek tautomerjei és/vagy sói előállítására.

A találmány tárgya eljárás elsősorban például az (I) általános képletű, ahol

$R_3$  jelentése (Ib) általános képletű csoport, ahol R jelentése a benzolgyűrűn legfeljebb 4 szénatomot tartalmazó rövidszénláncú alkoxicsoporttal, mint metoxicsoporttal egyszeresen helyettesített benzociklobuten-1-ül-csoport, és

$alk_1$  jelentése rövidszénláncú alkilcsoport, amely egy 1, 2 vagy 3 szénatomos szénláncú, és különösen legfeljebb 3 szénatomos szénláncú, mint például metilcsoporttal köti össze a két gyűrűrendszert,

$R_1$  jelentése rövidszénláncú alkoxi-karbonil-csoport, különösen 2–5 szénatomot tartalmazó rövidszénláncú alkoxi-karbonil-csoport, mint például etoxi-karbonil-csoport,

$R_2$  jelentése hidrogénatom vagy hidroxicsoport, és a szaggatott vonal azt jelenti, hogy az  $R_1$  és  $R_2$  csoportot hordozó szénatomok között egyszeres, vagy különösen kettős kötés lehet jelen, vegyületek, ezek tautomerjei és/vagy sói előállítására.

A találmány tárgya eljárás elsősorban az (I) általános képletű, ahol

$R_3$  jelentése (Ib) általános képletű csoport, ahol R jelentése a benzolgyűrűn, és különösen annak az 5-ös helyzetében legfeljebb 4 szénatomot tartalmazó rövidszénláncú alkoxicsoporttal, mint metoxicsoporttal egyszeresen helyettesített benzociklobuten-1-ül-

-csoport, és

$alk_1$  jelentése metilcsoport vagy etilcsoport,  $R_1$  jelentése 2–5 szénatomot tartalmazó rövidszénláncú alkoxi-karbonil-csoport, mint például etoxi-karbonil-csoport,

$R_2$  jelentése hidroxicsoport, és a szaggatott vonal azt jelenti, hogy az  $R_1$  és  $R_2$  csoportot hordozó szénatomok között egyszeres vagy különösen kettős kötés lehet jelen, vegyületek, ezek tautomerjei és/vagy sói előállítására.

A találmány tárgya eljárás előnyösen a példákban említett (I) általános képletű új vegyületek és ezek sói előállítására.

15 Az (I) általános képletű vegyületek, ezek tautomerjei és/vagy sói előállítására szolgáló eljárás abból áll, hogy

a) valamely (IIa) általános képletű, ahol

$X_1$  jelentése hidroxicsoport vagy reakcióképes, észterezett hidroxicsoport, vagyületet vagy ennek sóját egy (IIb) általános képletű vegyülettel vagy ennek tautomerjével és/vagy sójával reagáltatunk, vagy

20 b) olyan (I) általános képletű vegyületek vagy tautomerjeik és/vagy sóik előállítására, amelyekben

25  $R_1$  jelentése 1–4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, valamely (III) általános képletű, ahol

$X_2$  jelentése cianocsoport,

vegyületben vagy ennek tautomerjében és/vagy sójában,  $X_2$ -t  $R_1$  csoporttá alakítjuk át, vagy

30 c) olyan (I) általános képletű vegyületek vagy ezek tautomerjei és/vagy sói előállítására, ahol

$R_2$  jelentése hidroxicsoport és

$R_1$  jelentése különösen 1–4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport,

valamely (IV) általános képletű vegyületet vagy ennek sóját, ahol

35  $Y_1$  jelentése  $-CH=R_2$  vagy  $-C(Y_2)-R'_2$  általános képletű csoport, mimellett

$R'_2$  jelentése oxocsoport és

$Y_2$  jelentése valamely lehasítható csoport, ciklizáljuk, vagy

40 d) olyan (I) általános képletű vegyületek vagy ezek tautomerjei és/vagy sói előállítására, ahol

$R_2$  jelentése hidroxicsoport,

a szaggatott vonal azt jelenti, hogy az  $R_1$  és  $R_2$  csoportot hordozó szénatomok között kettős kötés van jelen és

45  $R_1$  jelentése 1–4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport,

valamely (Va) általános képletű vegyületet vagy ennek valamely tautomerjét és/vagy sóját – amelyben  $R'_2$  jelentése oxocsoport – egy (Vb) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol

50  $X_3$  jelentése halogénatom vagy

e) olyan (I) általános képletű vegyületek vagy ezek tautomerjei és/vagy sói előállítására, ahol

$R_2$  jelentése 2–5 szénatomos alkanoldoxi-csoport, valamely (VI) általános képletű vegyületben vagy sójában, ahol

55  $X_4$  jelentése halogénatom,

az  $X_4$  csoportot  $R_2$  csoporttá alakítjuk, vagy

f) különösen az olyan (I) általános képletű vegyületek vagy ezek tautomerjei és/vagy sói előállítására, ahol

60  $R_2$  jelentése hidrogénatom vagy hidroxicsoport, valamely (VII) általános képletű só-vegyületben, ahol

A<sup>o</sup> jelentése valamely savból lezármasztatható anion, és

R<sup>1</sup><sub>2</sub> jelentése hidrogénatom, továbbá 1–4 szénatomot alkoxi-csoport, a főleges kettős kötések egyszerűs kötéseké redukáljuk, és az adott esetben jelenlévő védőcsoportot lehasítjuk, és

kívánt esetben valamely, a találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet átalakítunk egy másik, ugyancsak (I) általános képletű vegyületté, vagy valamely a találmány szerinti eljárással előállított cisz/transz izomerkeveréket a tiszta összetevőkre választunk szét, és/vagy a találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű szabad vegyületet sójává alakítjuk vagy valamely, a találmány szerint eljárással előállított só egy másik, találmány szerint sóvá alakítunk.

A fentiekben és a továbbiakban leírt reakciókat úgy hajtjuk végre, például általában egy alkalmas oldószer vagy hígítószer, vagy ilyenek keverékét jelenlétében, vagy pedig ezek nélkül, ahol szükség szerint hűtés mellett, szobahőmérsékleten vagy melegítés mellett, például körülbelül -10 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti, és előnyösen körülbelül 20 °C és körülbelül 150 °C közötti hőmérsékleten dolgozunk, és szükség esetén a reakciót zárt edényben, nyomás alatt, semleges gázatmoszférában és/vagy vízmentes körülmények között végezzük.

A bázikus csoportokat tartalmazó kiindulási anyagok például savaditációs sóik, például a fentiekben említett savakkal képzett sóik formájában fordulhatnak elő, míg a savas csoportokat tartalmazó kiindulási vegyületek bázisokkal, például a fentiekben említett típusú bázisokkal sókat képezhetnek. Továbbá, a kiindulási vegyületek tautomerek formájában is lehetnek, különösen a (IIb) általános képletű, ahol

R<sub>2</sub> jelentése hidroxilcsoport, vegyületek, mímellett a szaggatott vonal azt jelenti, hogy az R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> csoportot hordozó szénatomok között egy kettős kötés van.

#### a) eljárás

Az X<sub>1</sub> helyén szereplő reakcióképes, észterezett hidroxilcsoport lehet különösen valamely erős szeretlen savval vagy szerves szulfonsavval észterezett hidroxilcsoport, például halogénatom, mint például klóratom, brómatom vagy jódatom, szulfonil-oxi-csoport, mint például hidroxil-szulfonil-oxi-csoport, halogén-szulfonil-oxi-csoport, mint például fluor-szulfonil-oxi-csoport, adott esetben például halogénatommal helyettesített rövidszénláncú alkánszulfonil-oxo-csoport, mint például metánszulfonil-oxi-csoport vagy trifluor-metánszulfonil-oxi-csoport, cikloalkánszulfonil-oxi-csoport, mint például ciklohexánszulfonil-oxi-csoport, vagy pedig adott esetben például rövidszénláncú alkilcsoporttal vagy halogénatommal helyettesített benzolszulfonil-oxi-csoport, mint például p-bróm-fenilszulfonil-oxi-csoport vagy p-toluolszulfonil-oxi-csoport.

A reakciót különösen valamely kondenzálószer, mint például valamely alkalmas bázis jelenlétében végezzük. Bázisként megemlítjük például az alkálifémek hidroxidjait, -hidridjeit, -amidjait, -alkoholátjait, -karbonátjait, -trifenil-metilidjeit, di(rövidszénláncú)alkil-amidjait, -amino-(rövidszénláncú)alkil-amidjait és a (rövidszénláncú)alkil-szilil-amidjait, to-

vábbá a naftil-aminokat, rövidszénláncú alkil-aminokat, a bázikus heterociklusokat, ammónium-hidroxid-származékokat, valamint a karbociklusos aminokat, ilyen bázisok például a nátrium-hidroxid, nátrium-hidrid, nátrium-amid, nátrium-etilát, kálium-tercier-butilát, kálium-karbonát, lítium-trifenil-metilid, lítium-diizopropil-amid, kálium-3-(amino-propil)-amid, kálium-bisz(trimetil-szilil)-amid, dimetil-amino-naftalin, dietil-amín, trietil-amín, piridin, benzil-trimetil-ammónium-hidroxid, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-én (DEN), továbbá az 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-én (DEU).

A (IIa) általános képletű kiindulási anyagok részben ismertek. Az olyan új (IIa) általános képletű vegyületeket, ahol

R<sub>3</sub> jelentése (Ib) általános képletű csoport, például úgy állíthatjuk elő, hogy valamely megfelelő ω-R-alkán-karbonsavat díboránnal, vagy pedig valamely ω-R-alkán-karbonsav-észtert lítium-alumínium-hidriddel a megfelelő (IIa) általános képletű, ahol

X<sub>1</sub> jelentése hidroxilcsoport, alkohollá redukáljuk, és szükség esetén az alkoholos hidroxilcsoportot például metánszulfonsav-klorid alkalmazásával reakcióképes, észterezett hidroxilcsoporttá alakítjuk.

A (IIb) általános képletű kiindulási anyagok ismertek, vagy önmagában ismert módszerekkel előállíthatók.

#### b) eljárás

Az X<sub>2</sub> csoportot például szolvólízis útján alakíthatjuk át R<sub>1</sub> csoporttá. A szolvólízist elvégezhetjük például vízzel és/vagy a kívánt 1–4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoportnak megfelelő rövidszénláncú alanolokkal. A szolvólízist kiváltó, megfelelő szerekkel való kezelést adott esetben valamely sav vagy bázis jelenlétében végezzük. Savakként például szeretlen vagy szerves, protontartalmú savak, mint például ásványi savak, például a kénsav vagy hidrogén-halogenid, mint a sósav, továbbá a szulfonsavak, például a rövidszénláncú alkánszulfonsavak, például a metánszulfonsav vagy p-toluolszulfonsav, valamint a karbonsavak, például rövidszénláncú alkánkarbonsavak, mint például az ecetsav jöhet számításba, míg bázisként alkalmazhatjuk például az a) eljárás ismertetése során említett bázisokat, és különösen a nátrium-hidroxidot és a kálium-hidroxidot.

A szolvólízis során a cianocsoportot például valamely alkalmas rövidszénláncú alkanollal végzett alkohólízis útján 1–4 szénatomos alkoxi-karbonilcsoporttá alakítjuk.

A (III) általános képletű kiindulási anyagokat az a) eljárásban leírt módszerrel analog módon, úgy állíthatjuk elő, hogy valamely (IIa) általános képletű vegyületet valamely fent említett bázis jelenlétében egy (IIIa) általános képletű vegyülettel vagy ennek tautomerjével és/vagy sójával reagáltatunk.

#### c) eljárás

A gyűrűzárást például a Dieckmann-reakcióval analog módon, és különösen valamely, az a) eljárás ismertetése során említett bázis jelenlétében, a reakcióelegy hidrolitikus körülmények között végzett feldolgozása útján hajthatjuk végre.

Az eljárás egyik előnyös kivitelezési változata szerint eljárhatunk például oly módon, hogy valamely

(IVa) általános képletű, ahol

$R_2$  jelentése oxocsoport, vegyületet valamely bázissal, és különösen egy alkálifém-(rövidszénláncú)alkanolátjával, mint például nátrium-metilláttal vagy nátrium-etilláttal kezelünk. Ennek hatására a (IVa) általános képletű vegyület gyűrűzárás útján (I) általános képletű vegyületté alakul, ahol az (I) általános képletben

$R_2$  jelentése hidroxycsoport és a szaggatott vonal azt jelenti, hogy az  $R_1$  és  $R_2$  csoportot hordozó szénatomok között egyszeres kötés van jelen. A (IVa) általános képletű vegyületeket például oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (IIa) általános képletű, ahol

$X_1$  jelentése reakcióképes, észterestített hidroxycsoport, reakcióképes benzocikloalkenil(idén)-alkanol-észtert egy (IVb) általános képletű  $\beta$ -aminosav-származékkal reagáltatunk, majd az így kapott (IVc) általános képletű 3-amino-propionsav-származékot akroleinnel vagy egy – adott esetben funkcionálisan átalakított – (IVd) általános képletű, ahol

$Y_1$  jelentése reakcióképes, észterestített hidroxycsoport, és

$R_2$  jelentése oxocsoport, aldehiddel reagáltatjuk.

A c) eljárás egy további előnyös kivitelezési módja szerint valamely (IV) általános képletű, ahol

$Y_1$  és  $R_1$  jelentése 1–4 szénatomos alkoxi-karbo-nil-csoport, vegyületet gyűrűzárás útján a megfelelő olyan (I) általános képletű vegyületté alakítunk, ahol a szaggatott vonal azt jelenti, hogy az  $R_1$  és  $R_2$  csoportot hordozó szénatomok között kettőskötés van, és

$R_2$  jelentése hidroxycsoport, vagy pedig az (I) általános képletű vegyület megfelelő, olyan tautomerjévé, ahol

$R_2$  jelentése oxocsoport.

Az előző bekezdésben említett (IV) általános képletű kiindulási vegyületek előállítása céljából kiindulhatunk például a (IVe) általános képletű vegyületekből vagy ezek sóiból (amelyeket például a megfelelő nitrilek redukciója útján állíthatunk elő), és ezeket a (IVf) általános képletű vegyületeknek legalább 2 molnyi mennyiségével reagáltathatjuk.

Az olyan (IVe) általános képletű vegyületeket, ahol

$R_3$  jelentése (Ib) általános képletű csoport, például úgy állíthatjuk elő, hogy valamely (IVg) általános képletű, ahol

$X_1$  jelentése reakcióképes, észterestített hidroxycsoport, vegyületet egy alkálifém-aziddal a megfelelő (IVh) általános képletű vegyületté, vagy pedig egy alkálifém-claniddal a megfelelő (IVI) általános képletű vegyületté alakítunk, és az így kapott terméket a (IVe) általános képletű, ahol

$R_3$  jelentése  $R-CH_2-$  illetve  $R-CH_2CH_2$  általános képletű csoport, aminná redukáljuk, például lítium-alumínium-hidrid-del, vagy pedig a (IVI) általános képletű közti-termékek esetében Raney-nikkel jelenlétében hidrogénnel, vagy pedig borán/dimetil-szulfid-reagenssel.

Az olyan (IVe) általános képletű vegyületeket, ahol

$R_3$  jelentése (Ia) általános képletű csoport, például úgy állíthatjuk elő, hogy valamely megfelelő (IVj) általános képletű karbonsavat először tionil-kloriddal, majd a kapott terméket egy alkálifém-aziddal reagáltatva (IVk) általános képletű, megfelelő vegyületet állítunk elő, és ez utóbbit, például tri-fluor-ecetsav kezelés, majd egy alkálifém-hidroxiddal való reakció útján a megfelelő (IVe) általános képletű, ahol

$R_3$  jelentése az R csoportra megadott, aminná bontjuk le.

d) eljárás

A d) eljárás szerinti C-acilezést különösen valamely, az a) eljárás ismertetése során említett bázis jelenlétében végezhetjük.

A (IIa) általános képletű vegyületeket az a) eljárásban ismertetett N-helyettesítéssel analóg módon, valamely, fent említett bázis jelenlétében az (Vc) általános képletű vegyületekkel reagáltatva az (Va) általános képletű kiindulási vegyületekhez jutunk.

e) eljárás

Az  $X_4$  helyén szereplő halogénatom például szolvollizis útján, tehát valamely  $R_2H$  általános képletű vegyülettel vagy ennek sójával való reakció útján az  $R_2$  csoporttá alakítható át. A halogénatom például klór-, bróm- vagy jódatom.

A szolvollizist a szokásos, önmagában ismert módon végezzük, például valamely bázis jelenlétében, például egy alkálifém-hidroxid vagy alkáliföldfém-hidroxid, mint nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid, vagy egy tercier nitrogén-bázis, például egy tri-(rövidszénláncú)alkil-amin, mint trietil-amin, vagy egy heteroaromás nitrogén-bázis, mint piridin, vagy egy kvaterner ammónium-hidroxid-származék, például benzil-trimetil-ammónium-hidroxid jelenlétében végezzük, vagy pedig oly módon, hogy az  $R_2H$  általános képletű vegyületet annak egy  $R_2M^{\oplus}$  általános képletű, ahol

$M^{\oplus}$  jelentése egy alkálifémkation, például nátrium-ion, fémsója formájában alkalmazzuk. A reakciót előnyösen valamely oldószer vagy hígítószer jelenlétében, például az  $R_2H$  általános képletű reagens főlölege jelenlétében, és/vagy valamely, e vegyülettel elegyíthető semleges oldószerbe, szükség esetén hűtés vagy melegítés közben például körülbelül 0 és 120 °C közötti hőmérsékleten és/vagy semleges gáz, például nitrogén atmoszférában végezzük.

A (VI) általános képletű kiindulási anyagok és ezek sói előállítása céljából például a (IIa) általános képletű vegyületekből indulunk ki, és ezeket valamely a fentiekben említett bázis jelenlétében a megfelelő (VIc) általános képletű vegyületekkel reagáltatjuk.

f) eljárás

Az  $A^{\ominus}$  anion lehet például valamely erős proton-tartalmú savból leszármaztatható anion, például egy halogenidion, mint például klorid-, bromid- vagy jodidion, vagy pedig egy szulfonátion, például egy adott esetben helyettesített rövidszénláncú alkánszulfonátion, vagy benzolszulfonátion, mint például metánszulfonát-, etánszulfonát-, p-bróm-benzolszulfonát- vagy p-toluolszulfonátion.

A főlöleges kettőskötések redukcióját valamely alkalmas redukálószerrel végezhetjük, például valamely

hidrogénező katalizátor jelenlétében hidrogénezéssel, vagy hidridiont átadó reagensekkel, vagy egy fémből és egy proton-lehasító szerből álló, fémtartalmú redukáló rendszerrel végzett redukcióval.

Hidrogénező katalizátorként például a periódusos rendszer VIII. alcsoportjának elemei vagy ezek származékai jöhetnek számításba, ilyenek például a palládium, platina, platina-oxid, ruténium, ródium, trisz-(trifenil-foszfin)-ródium(I)-halogenid, mint például trisz(trifenil-foszfin)-ródium(I)-klorid, vagy Raney-nikkel, e katalizátorok adott esetben valamely hordozóhoz, például aktív szénhez, egy alkálifém-karbonáthoz vagy -szulfáthoz, vagy pedig szilikagélhez kötött állapotban is lehetnek. Hidridiont átadó reagensek például az alkalmas könnyűfém-hidridek és különösen az alkálifém-alumínium-hidridek és az alkálifém-bór-hidridek, ilyenek például a lítium-alumínium-hidrid, lítium-trietil-bór-hidrid, nátrium-bór-hidrid, nátrium-xlano-bór-hidrid, továbbá az ón-hidridek, mint például a trietil-ón-hidrid és a tributil-ón-hidrid, valamint a diborán. Egy fémtartalmú redukáló rendszerben szereplő fém lehet például valamely nem-nemes fém, például egy alkálifém vagy alkáliföldfém, mint például lítium, nátrium, kálium, magnézium vagy kalcium, vagy pedig egy átmeneti fém, mint például cink, ón, vas vagy titán, míg proton-leadó szerként például a fentiekben említett típusú, protontartalmú savak, mint például a sósav és ecetsav, a rövidszénláncú alkanolok, mint például az etanol, és/vagy aminok, illetve ammónia jöhet számításba. Ilyen redukáló rendszerek például a nátrium/ammónia, cink/sósav, cink/ecetsav és a cink/etanol rendszer.

A (VII) általános képletű kiindulási vegyületeket például úgy állíthatjuk elő, hogy valamely (IIa) általános képletű, ahol

$X_1$  jelentése megegyezik A jelentésével, vegyületet egy (VIIa) általános képletű vegyülettel vagy sójával reagáltatunk.

A (IIb), (III) és (IIIa) általános képletű kiindulási anyagokban az  $R_2$  helyén szereplő hidroxicsoporthoz lehet éteresített formában, illetve az  $R_2$  helyén szereplő hidroxil- vagy aminocsoport lehet átmenetileg védett formában is.

Egy védett hidroxicsoporthoz lehet például szilil-oxi-csoport, például tri-(rövidszénláncú)alkil-szilil-oxi-csoport, mint például trimetil-szilil-oxi-csoport, de lehet 3 fenilcsoporttal helyettesített rövidszénláncú alkoxycsoport, mint például tritil-oxi-csoport is. Egy védett aminocsoport lehet például szilil-amino-csoport, például tri-(rövidszénláncú)alkil-szilil-amino-csoport, mint például trimetil-szilil-amino-csoport, de lehet egy, két vagy három fenilcsoporttal helyettesített rövidszénláncú alkil-amino-csoport, mint például benzil-amino-, difenil-metil-amino- vagy tritil-amino-csoport is.

Az átmenetileg megvédett csoportokat a szokásos, önmagában ismert módszerekkel tehetjük ismét szabaddá, vagyis önmagában ismert módszerekkel hasítjuk le az átmenetileg alkalmazott védőcsoportokat, például szolvólízis, mint enyhe körülmények között végzett hidrolízis útján, például semleges vagy enyhén savas körülmények között végzett vizes kezeléssel, például híg, vizes ásványi vagy karbonsavak, például híg sósav vagy ecetsav alkalmazásával.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket, amelyeket a találmány szerinti eljárással vagy

más módszerekkel állíthatunk elő, átalakíthatjuk más, ugyancsak a jelen találmány körébe tartozó (I) általános képletű vegyületekké.

Igy például az  $R_1$  helyén szereplő 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoportot a szokásos, önmagában ismert módszerekkel, például valamely bázikus vagy savas hidrolizáló szer jelenlétében, például egy alkálifém-hidroxid vagy alkálifém-karbonát, mint például nátrium-hidroxid vagy kálium-karbonát, vagy pedig valamely ásványi sav, mint például sósav vagy kénsav jelenlétében hidrolizálhatjuk karboxilcsoporttá. Az 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport jelentésű  $R_1$  csoportokat továbbá átészterítés útján, például valamely savas vagy bázikus szolvizáló szer, például egy ásványi sav, mint például kénsav, illetve egy megfelelő alkálifém-alkoholát vagy egy alkálifém-hidroxid jelenlétében valamely megfelelő 1-4 szénatomos alkohollal végzett kezeléssel egy másik észterezett 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttá, vagy ammóniával reagáltatva karbamolcsoporttá alakíthatjuk át.

Az  $R_2$  helyén adott esetben jelenlévő hidroxicsoporthoz egy rövidszénláncú alkánkarbonsav-anhidriddel vagy -halogéniddel vagy rövidszénláncú alkán-szulfon-sav-kloriddal kezelve rövidszénláncú alkanol-oxi-csoporttá rövidszénláncú alkán-szulfonil-oxi-csoporttá alakíthatjuk.

Ha a találmány szerinti előállított vegyületekben az  $R_1$  és  $R_2$  helyettesítőt hordozó szénatomok között kettős kötés van, akkor e kettős kötést valamely redukáló szer segítségével, például az f) eljárásban megadott módon, és különösen nátrium-bór-hidriddel vagy katalitikus hidrogénezés útján egyszeres kötéssé hidrogénezhetjük.

Továbbá egy (I) általános képletű vegyületet, amelyben a szaggatott vonal kettős kötést jelent az  $R_1$  és  $R_2$  csoportot hordozó szénatomok között és  $R_2$  jelentése hidrogénatom, egy  $R_2$ -H általános képletű vegyület addíciójával – amelyben  $R_2$  jelentése  $\alpha$ -fenil-(1-4 szénatomos)-alkoxi-csoport – egy megfelelő találmány szerinti piperidin-vegyületté ( $R_2 = \alpha$ -fenil-(1-4 szénatomos)-alkoxi-csoport) alakíthatunk át. Az addíciót különösen egy megfelelő bázis jelenlétében, pl. az a) eljárással kapcsolatban részletezett módon hatjuk végre.

A találmány szerinti olyan vegyületeket viszont, ahol a szaggatott vonal egyszeres kötést jelent az  $R_1$  és  $R_2$  csoportot hordozó szénatomok között, például egy  $R_2$ -H általános képletű vegyület, ahol

$R_2$  jelentése hidroxil-, 2-5 szénatomos alkanol-oxi- vagy 1-4 szénatomos alkán-szulfonil-oxi-csoport, kihatása útján, önmagában ismert módon a találmány szerinti, megfelelő tetrahidropiridin-származékká, ahol

$R_2$  jelentése hidrogénatom, alakíthatjuk. E célból valamely, az  $R_2$  helyén szereplő a lehasításra kevésbé alkalmas kilepő csoportot, például hidroxicsoporthoz előzőleg, például közvetlenül a reakcióelegyen (in situ) a lehasításra alkalmasabb kilepő  $R_2$  csoporttá, például 1-4 szénatomos alkán-szulfonil-oxi-csoporttá vagy halogénatommá, mint klór-, bróm- vagy jódatommá alakíthatunk. E kihatást különösen valamely alkalmas bázis, például az a) eljárásban ismertett típusú bázis jelenlétében végezzük.

Az (I) általános képletű vegyületek és ezek tauto-

merjel sóit önmagában ismert módszerekkel állíthatjuk elő. Így például, az (I) általános képletű vegyületek savaddíciós sóit például úgy állíthatjuk elő, hogy e vegyületeket valamely savval vagy valamely alkalmas ioncserélő reagenssel kezeljük.

A találmány szerinti (I) általános képletű, sóképzésre alkalmas, és különösen bázikus tulajdonságokkal rendelkező vegyületeket – az adott eljárástól és a reakciókörülményektől függően – szabad formában vagy sóik formájában állíthatjuk elő.

Tekintettel az új (I) általános képletű vegyületek szabad formája és só-formája között fennálló szoros kapcsolatra, a fentiekben és a továbbiakban a szabad (I) általános képletű vegyületeken vagy ezek sóin értelemszerűen és célszerűen adott esetben a megfelelő sókat, illetve a szabad (I) általános képletű vegyületeket is értjük.

Az új (I) általános képletű vegyületeket, beleértve a sóképzésre alkalmas vegyületek sóit is, hidrátjuk formájában is előállíthatjuk, vagy pedig ezek tartalmazhatnak más, a kristályosításhoz használt oldószert is.

Az új (I) általános képletű vegyületek – a kiindulási anyagoktól és az elvégzett műveletektől függően – lehetnek a lehetséges izomerek közül az egyik tiszta izomer formájában, vagy pedig az izomerek keverék formájában, például az aszimmetriás szénatomok számától függően lehetnek tiszta optikai izomerek, például antipódok vagy az izomerek keverékei, például racémátok, diasztereoizomer-keverékek vagy racémát-keverékek.

Az előállított diasztereoizomer-keverékeket és racémát-keverékeket az egyes összetevők fizikai-kémiai különbségeit alapján, önmagában ismert módszerekkel, például frakcionált kristályosítás útján a tiszta izomerekre, diasztereoizomerekre vagy racémátokra választjuk szét.

Az előállított enantiomer-keverékeket önmagában ismert módszerekkel választjuk szét a tiszta optikai antipódokra, például valamely, optikailag aktív oldószerekből való átkristályosítás útján, egy királis adszorbenzenes való kromatografálás útján, alkalmas mikroorganizmusok segítségével, specifikus immobilizált (hordozóhoz kötött) enzimekkel való hasítás útján, zárvány-vegyületek képzése útján, például királis korona-éterek alkalmazásával, amelynek során csak az egyik enantiomer képez komplexet, vagy pedig diasztereoizomer sókká való átalakítás útján, például oly módon, hogy valamely bázikus végtermék racémátját egy optikailag aktív savval, például karbonsavval, mint például borkósavval vagy almasavval, vagy pedig egy szulfonsavval, mint például kámforszulfonsavval reagáltatjuk, az így kapott diasztereoizomer-keveréket például az összetevők különböző oldhatósága alapján a tiszta diasztereoizomerekre választjuk szét, és ez utóbbiakból alkalmas szerekkel való kezelés után a kívánt tiszta enantiomereket felszabadíthatjuk. Előnyösen a biológiallag hatásosabb enantiomert különítjük el.

A találmány szerinti eljárás végrehajtása során előnyösen olyan kiindulási anyagokat alkalmazunk, amelyek a bevezetőben különösen értékesnek nyilvánított vegyületekhez vezetnek.

Ugyancsak a találmány tárgyát képezi az (I) általános képletű vegyületek, illetőleg tautomerjeik vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóik alkalmazá-

sa – olyan vegyületek esetében, amelyek sóképző tulajdonságokkal rendelkeznek – gyógyászati szempontból, elsősorban a nootróp hatás szempontjából hatékony hatóanyagokként. Ennek során az (I) általános képletű vegyületeket, előnyösen gyógyászati szempontból alkalmazható készítmények alakjában, az emberi vagy állati test megelőző és/vagy terápis kezelésére irányuló eljárásban különösen nootróp hatású anyagokként alkalmazhatjuk, pl. memóriazavarok kezelésére.

A találmány tárgya továbbá eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek hatóanyagként a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket vagy ezek gyógyászati elfogadható sóit tartalmazzák.

A találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerkészítményeket, amelyek a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket vagy ezek gyógyászati elfogadható sóit tartalmazzák, melegvérűeknek enterálisan (a gyomor- és bélrendszeren át), mint például orálisan (szájon át) vagy rektálisan (a végbélen át), vagy pedig parenterálisan (a gyomor- és bélrendszer megkerülésével) adagolhatjuk, a készítményekben a hatóanyag önmagában vagy valamely, gyógyászati elfogadható vivőanyag kíséretében van jelen.

A találmány szerinti új gyógyszerkészítmények például körülbelül 10% és körülbelül 80% közötti, és előnyösen körülbelül 20% és körülbelül 60% közötti mennyiségű hatóanyagot tartalmaznak. Az enterálisan vagy parenterálisan alkalmazott gyógyszerkészítmények lehetnek például dózisegység-formájú készítmények, mint például drázsék, tabletták, kapszulák vagy kúpok, továbbá ampullák. E készítményeket önmagában ismert módszerekkel, például a szokásos keverési, granulálási, drázsírozási, oldási vagy fagyasztva szárítási eljárásokkal állítjuk elő. Így például egy orálisan alkalmazható gyógyszerkészítményt úgy állíthatunk elő, hogy a hatóanyagot a szilárd halmazállapotú vivőanyagokkal összekeverjük, a kapott keveréket adott esetben granuláljuk, és a keverékből vagy granulátumból kívánt és szükséges esetben megfelelő segédanyagok hozzáadása után tablettákat vagy drázsémagokat készítenk.

Alkalmas vivőanyagok különösen a töltőanyagok, például a különböző cukrok, mint például a laktóz, szacharóz, mannit és szorbit, a cellulóz-készítmények és/vagy a kalcium-foszfátok, mint például a trikálcium-foszfát és a kalcium-hidrogén-foszfát, továbbá a kötőanyagok, mint például a keményítőcsíriček, amelyek előállításához kukorica-, búza-, rizs- vagy burgonyakeményítőt használunk, továbbá a zselaton, tragakanta, metil-cellulóz és/vagy a polivinil-pirrolidon, és kívánt esetben a szétesést elősegítő anyagok, például a fent említett keményítő-fajták, továbbá a karboxi-metil-keményítő, a térhálósított polivinil-pirrolidon, agar, alginsav vagy ennek sója, például a nátrium-alginát. A segédanyagok elsősorban folyásszabályozó és csúsztatószerke, például szilícium-dioxid, talkum, sztearinsav és ennek sói, például magnézium-sztearát és a kalcium-sztearát, és/vagy a polietilén-glikol. A drázsémagokat alkalmas, adott esetben a gyomornedvnek ellenálló bevonatokkal látjuk el, e célra többek között – adott esetben gumiarabikumot, talkumot, polivinil-pirrolidont, polietilén-glikolt és/vagy titán-dioxidot tartalmazó – tömény cukor-oldatokat, alkalmas szerves oldószerekkel vagy oldószerelegekkel készült lakk-oldatokat, továbbá a gyomornedvnek ellenálló bevonatok készítéséhez alkalmas cellulóz-készítmények, mint például acetil-cellulóz-ftalát vagy hidroxil-propil-me-



til-cellulóz-ftalát oldatait használhatjuk. A tabletták vagy draszté-bevonatok anyagához az azonosítás vagy a különböző hatóanyag-dózisok megkülönböztetése céljából színező, vagy festékanyagokat is keverhetünk.

További, orálisan alkalmazható gyógyszerkészítmények a zselatinból készült, két részből álló kapszulák, valamint a lágy, zselatinból és egy lágyítószerekből, mint például glicerinből vagy szorbítból álló, zárt kapszulák. A két részből álló kapszulákban a hatóanyag granulátum formájában lehet jelen, például töltőanyagok, mint például laktóz, kötőanyagok, mint például keményítő-fajták, és/vagy csúsztatószerkezetek, mint például talkum vagy magnézium-sztearát, és adott esetben stabilizálószerkezetek. A lágy kapszulákban a hatóanyag előnyösen alkalmas folyadékokkal, például zsíros olajokkal, paraffin-olajokkal vagy cseppfolyós halmazállapotú polietilén-glikollal készült oldatok vagy szuszpenziók formájában van jelen, és e keverékek is tartalmazhatnak stabilizálószerkezeteket.

Rektálisan alkalmazható gyógyszerkészítmények például a kúpok, amelyekben a hatóanyag egy kúp-alapanyaggal összekeverve van jelen. Kúp-alapanyag céljaira alkalmasak például a természetes vagy szintetikus trigliceridek, a paraffin-szénhidrogének, a polietilén-glikolok és a nagy szénatomszámú alkanolok. Alkalmazhatunk továbbá zselatinból készült rektális kapszulákat, amelyekben a hatóanyag egy alapanyaggal összekeverve van jelen. Ilyen alapanyagként például a cseppfolyós halmazállapotú trigliceridek, polietilén-glikolok és paraffin-szénhidrogének jöhetnek számításba.

Parenterális adagolásra elsősorban a vízoldható formában, például egy vízoldható só formájában levő hatóanyag vizes oldatait alkalmasak, továbbá a hatóanyag szuszpenziói, például a megfelelő olajos injekciós szuszpenziók, ezek előállításához alkalmas lipofil oldószereket vagy vivőanyagokat, például zsíros olajokat, mint például szezam-olajat vagy szintetikus zsírsav-észtereket, mint például olajsav-etil-észtert vagy triglicerideket használunk, továbbá a vizes injekciós szuszpenziók, amelyek a viszkozitást növelő anyagokat, például nátrium-karboximetil-celulózt, szorbitot és/vagy dextransot, és adott esetben stabilizálószerkezeteket is tartalmaznak.

A hatóanyag dózisa a melegvérű állat fajtától, életkorától, egyéni állapotától, valamint az alkalmazás módjától függ. Normális esetben egy körülbelül 75 kg testsúlyú melegvérű napi orális dózisa körülbelül 20 mg és körülbelül 500 mg, és különösen körülbelül 25 mg és körülbelül 250 mg között van, e dózist előnyösen több, egymásközt azonos súlyú részdózis formájában adjuk be.

A találmány szerinti eljárást a továbbiakban – a találmány oltalmi körének szűkítése nélkül – példákkal szemléltetjük. A kitermelés az (I) általános képletű vegyületek vagy tautomerjeik és/vagy sóik találmány szerinti eljárással való előállítása során mindvégig az elméleti érték kb. 20 és kb. 80%-a között helyezkedik el, hacsak mást nem tüntetünk fel. Semmiképpen sem zárható ki azonban annak a lehetősége, hogy a találmány szerinti eljárás optimalizálása során a kitermelési értékek még javíthatók.

#### 1. példa

3 g (63 mmól) nátrium-hidrid 50%-os, ásványi olajak készült diszperzió) 300 ml toluollal készült szuszpenziójához hozzásepegtetjük 18 g (49 mmól) N-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-metil]imino-di(3-propionsav)-di-eter 100 ml toluollal készült ol-

datát. Ezután a reakcióelegyet keverés közben körülbelül 110 °C belső hőmérsékletre melegítjük, és eközben a keletkező etanolt ledesztilláljuk. Utána hagyjuk a reakcióelegyet lehűlni, majd etil-acetáttal hígítjuk, és keverés közben hozzáadunk 100 ml vizet. A szerves részt leválasztjuk, magnézium-szulfáton megszártjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. Az így kapott nyersteget keletkező etanolt ledesztilláljuk. Az így kapott nyersteget kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, és etanolos sósav-oldattal segítségével sósavas sóvá alakítjuk. A terméket etanolból kristályosítva 4-hidroxi-1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-metil]-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-karbonsav-etil-észter-hidrokloridot, illetve 1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-metil]-4-oxo-piperidin-3-karbonsav-etil-észter-hidrokloridot kapunk, op.: 181–182 °C.

A kiindulási anyagot például a következőképpen állíthatjuk elő:

123 g (752 mmól) 5-metoxi-benzociklobuten-1-il-metil-amin – amelyet 5-metoxi-benzociklobuten-1-karbonsavnitril litium-alumíniumhidriddel végzett redukciójával állíthatunk elő – 1100 ml etanollal készült oldatához keverés közben hozzásepegtetünk 245 ml (2,26 mól) akrilsav-etil-észtert, majd az elegyet 20 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Utána az oldószert vízszugár-szivattyúval csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot kromatográfiás módszerrel tisztítjuk. Az így megtisztított terméket etanolos sósav-oldattal segítségével sósavas sóvá alakítjuk. Ily módon N-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-metil]imino-di(3-propionsav)-di-eter-hidrokloridot kapunk, op.: 96–98,5 °C.

#### 2. példa

Az 1. példában leírttal analóg módon eljárva, és 3,6 g (74 mmól) nátrium-hidridből (50%-os, ásványi olajjal készült diszperzió) és 19,2 g (57 mmól) N-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-metil]imino-di(3-propionsav)-di-eterből kiindulva és oldószerként 300 ml toluolt használva 4-hidroxi-1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-metil]-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-karbonsav-metil-észter-hidrokloridot, illetve 1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-metil]-4-oxo-piperidin-3-karbonsav-metil-észter-hidrokloridot kapunk, op.: 114,2–116,4 °C.

A kiindulási anyagot, az N-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-metil]imino-di(3-propionsav)-di-eter-hidrokloridot (op.: 114–115,5 °C) az 1. példában leírttal analóg módon állíthatjuk elő, oly módon, hogy 4,2 g (25 mmól) 5-metoxi-benzociklobuten-1-il-metil-amin 50 ml metanolban 6,8 ml (76 mmól) akrilsav-metil-észterrel reagáltatunk.

#### 3. példa

11,7 g (33 mmól) 4-hidroxi-1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-metil]-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-karbonsav-etil-észter hidrokloridot 300 ml etanolban, 1,2 g platina-oxid jelenlétében, 4 · 10<sup>5</sup> Pa nyomáson, szobahőmérsékleten hidrogénezünk. Utána a katalizátort kiszűrjük, és a szűrletből az oldószert ledesztilláljuk. A terméket etanol és di-eter elegyből kristályosítva cisz-4-hidroxi-1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-metil]-piperidin-3-karbonsav-etil-észter-hidrokloridot kapunk, op.: 156–160 °C.

#### 4. példa

10,6 g (33,4 mmól) 4-hidroxi-1-[(5-metoxi-benzo-

cklobuten-1-*il*)-metil]-1,2,5,6-tetrahydro-piridin-3-karbonsav-*etil-észter* 40 ml etanollal készült oldatát hozzácsepegtetjük 0,7 g (17 mmol) nátrium-bór-hidrid 80 ml etanol és 80 ml víz elegyével készült oldatához, és a reakcióelegyet 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Utána az elegyet 200 ml vízzel hígítjuk és diklór-metánnal kírázzuk. Az egyesített szerves részeket nátrium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószerrel csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A terméket szilikagélén kromatografálva tisztítjuk, így módon a 3. példában leírt cisz-származék mellett viszkózus olaj formájában a transz-4-hidroxi-1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-*il*)-metil]-piperidin-3-karbonsav-*etil-észter*-hez jutunk, vékonyréteg-kromatográfias  $R_f$ -értéke: 0,44 (futtató elegy: hexán és etanol 4 : 1 arányú elegy).

## 5. példa

4 g (12,5 mmol) cisz-4-hidroxi-1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-*il*)-metil]-piperidin-3-karbonsav-*etil-észter*-hidroklorid, 1,7 g (14 mmol) 4-dimetil-amino-piridin és 3,5 ml (25 mmol) trietil-amín 100 ml diklór-metánnal készült elegyéhez keverés közben, szobahőmérsékleten hozzácsepegtetünk 1,1 ml (14 mmol) metánszulfonsav-kloridot. Az elegyet a reakció teljes lejátszódásáig ugyanezen a hőmérsékleten keverjük. Utána az oldószerrel csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékhoz hozzáadjuk 4 g kálium-hidroxid 50 ml etanollal készült oldatát, és az egész elegyet félórán át keverjük. Ezután diklór-metánnal hígítjuk és vízzel mosuk. A szerves részt leválasztjuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószerrel csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Az így kapott nyersterméket szilikagélén kromatografálva tisztítjuk, majd etanolos sósav-oldattal sósavas sóvá alakítjuk, és ez utóbbit etanol és dietil-éter elegyből kristályosítjuk. Így módon 1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-*il*)-metil]-1,2,5,6-tetrahydro-piridin-3-karbonsav-*etil-észter*-hidrokloridot kapunk, op.: 204,5–205,5 °C.

## 6. példa

Az 1. példában leírttal analóg módon eljárva, és 26,5 g (70 mmol) N-[2-(5-metoxi-benzociklobuten-1-*il*)-*etil*]-*imino*-di(3-propionsav)-*di*-*etil-észter*ből és 4,4 g (91 mmol) nátrium-hidridből (50%-os, ásványi olajjal készült diszperzió) kiindulva, és oldószerként 250 ml toluolt használva 4-hidroxi-1-[2-(5-metoxi-benzociklobuten-1-*il*)-*etil*]-1,2,5,6-tetrahydro-piridin-3-karbonsav-*etil-észter*-hidrokloridot, illetve 1-[2-(5-metoxi-benzociklobuten-1-*il*)-*etil*]-4-*oxo*-piperidin-3-karbonsav-*etil-észter*-hidrokloridot kapunk, op.: 148–150 °C.

A kiindulási anyagot például a következőképpen állíthatjuk elő:

5 g (29 mmol) 2-(5-metoxi-benzociklobuten-1-*il*)-*acet*onitril 50 ml tetrahydrofuranál készült oldatához szobahőmérsékleten, lassan hozzácsepegtetünk 4,3 ml (43 mmol) 10 mólos, tetrahydrofuranos borán/dimetil-szulfid-oldatot. A reakcióelegyet félórán át forraljuk, majd hatékony hűtés közben 30 ml 6 normál sósavat adunk hozzá. Ezután további félórán át forraljuk, majd lehűtjük, 4 normál nátrium-hidroxid-oldattal pH = 10-re lúgosítjuk, és diklór-metánnal kírázzuk. A szerves részeket egyesítjük, nátrium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószerrel csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Így módon viszkózus olaj

formájában 2-(5-metoxi-benzociklobuten-1-*il*)-*etil*-amint kapunk, vékonyréteg-kromatográfias  $R_f$ -értéke: 0,1 (futtató elegy: toluol, etanol és tömény, vízes ammónium-hidroxid-oldat 90 : 20 : 1 arányú elegy).

12 g (68 mmol) 2-(5-metoxi-benzociklobuten-1-*il*)-*etil*-aminból és 22 ml (200 mmol) akrilsav-*etil-észter*-ből kiindulva viszkózus olaj formájában N-[2-(5-metoxi-benzociklobuten-1-*il*)-*etil*]-*imino*-di(3-propionsav)-*di*-*etil-észter*t kapunk, vékonyréteg-kromatográfias  $R_f$ -értéke: 0,24 (futtató elegy: hexán és *etil*-*acetát* 8 : 2 arányú elegy).

## 7. példa

A 3. példában leírttal analóg módon eljárva, és 3,7 g (10 mmol) 4-hidroxi-1-[2-(5-metoxi-benzociklobuten-1-*il*)-*etil*]-1,2,5,6-tetrahydro-piridin-3-karbonsav-*etil-észter*-hidrokloridot 100 ml etanolban, 400 mg platina-oxid jelenlétében,  $4 \cdot 10^5$  Pa hidrogén-túlnyomáson szobahőmérsékleten hidrogénezve cisz-4-hidroxi-1-[2-(5-metoxi-benzociklobuten-1-*il*)-*etil*]-piperidin-3-karbonsav-*etil-észter*-hidrokloridot kapunk, op.: 144 °C.

## 8. példa

A 4. példában leírttal analóg módon eljárva, és 3,3 g (10 mmol) 4-hidroxi-1-[2-(5-metoxi-benzociklobuten-1-*il*)-*etil*]-1,2,5,6-tetrahydro-piridin-3-karbonsav-*etil-észter*t 80 ml 50%-os, vízes etanolban 0,2 g (5 mmol) nátrium-bór-hidriddel reagáltatva viszkózus olaj formájában transz-4-hidroxi-1-[2-(5-metoxi-benzociklobuten-1-*il*)-*etil*]-piperidin-3-karbonsav-*etil-észter*t kapunk, vékonyréteg-kromatográfias  $R_f$ -értéke: 0,4 (futtató elegy: hexán és etanol 8 : 2 arányú elegy).

## 9. példa

Az 5. példában leírttal analóg módon eljárva, és 8 g (24 mmol) cisz-4-hidroxi-1-[2-(5-metoxi-benzociklobuten-1-*il*)-*etil*]-piperidin-3-karbonsav-*etil-észter*t, 3,2 g (26 mmol) 4-dimetil-amino-piridint és 6,65 ml (48 mmol) trietil-amint 200 ml diklór-metánban 2 ml (27 mmol) metánszulfonsav-kloriddal és végül kálium-hidroxiddal reagáltatva 1-[2-(5-metoxi-benzociklobuten-1-*il*)-*etil*]-1,2,5,6-tetrahydro-piridin-3-karbonsav-*etil-észter*-hidrokloridot kapunk, op.: 150,5–152,3 °C.

## 10. példa

Az 1. példában leírttal analóg módon eljárva, és 18,6 g (53 mmol) N-[2-(5-metoxi-benzociklobuten-1-*il*)-*etil*]-*imino*-di(3-propionsav)-*metil-észter*ből és 3,3 g (69 mmol) nátrium-hidridből (50%-os, ásványi olajjal készült diszperzió) kiindulva, és oldószerként 350 ml toluolt használva 4-hidroxi-1-[2-(5-metoxi-benzociklobuten-1-*il*)-*etil*]-1,2,5,6-tetrahydro-piridin-3-karbonsav-*metil-észter*-hidrokloridot, illetve 1-[2-(5-metoxi-benzociklobuten-1-*il*)-*etil*]-4-*oxo*-piperidin-3-karbonsav-*metil-észter*-hidrokloridot kapunk, op.: 157–158,5 °C.

A kiindulási anyagot, az N-[2-(5-metoxi-benzociklobuten-1-*il*)-*etil*]-*imino*-di(3-propionsav)-*dimetil-észter*t (vékonyréteg-kromatográfias  $R_f$ -értéke: 0,64 futtató elegy: hexán és *etil*-*acetát* 7:3 arányú elegy) például az 1. példában leírttal analóg módon, 14 g (77 mmol) 2-(5-metoxi-benzociklobuten-1-*il*)-*etil*-amint 150 ml metanolban 1 ml (230 mmol) akrilsav-*metil-észter*rel reagáltatva állíthatjuk elő.

11. példa  
3,5 g (10 mmol) 4-hidroxi-1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-yl)-metil]-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-karbonsav-etil-észter-hidroklorid, 50 ml dioxán és 50 ml 25%-os, vízes ammónium-hidroxid-oldat elegyét bombacsőben 48 órán át 80 °C hőmérsékleten keverjük. Utána az elegyet kloroformmal kírázzuk, a szerves részeket vízzel mossuk, nátrium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A nyersterméket kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, majd sósavval sósavas sóvá alakítjuk, és metanol és dietil-éter elegyből kristályosítjuk. Ily módon 4-amino-1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-yl)-metil]-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-karbonsav-etil-észter-hidrokloridot, illetve 1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-yl)-metil]-4-amino-piperidin-3-karbonsav-etil-észter-hidrokloridot kapunk, op.: 184–184,5 °C.

12. példa  
2,42 g (10 mmol) metánszulfonsav-(5-metoxi-benzociklobuten-1-yl)-metil-észter, 1,7 g (10 mmol) 4-piperidon-3-karbonsav-etil-észter és 1,38 g (10 mmol) kálium-karbonát 50 ml etanollal készült elegyét 24 órán át forraljuk. Utána az oldatlan részeket kiszűrjük, a szűrletből az oldószert vízsugár-szivattyúval csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot szilikagélén kromatografáljuk. Az így kapott terméket etanolos sósav-oldattal sósavas sóvá alakítjuk, és etanoltól kristályosítjuk. Ily módon 4-hidroxi-1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-yl)-metil]-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-karbonsav-etil-észter-hidrokloridot, illetve 1-[2-(5-metoxi-benzociklobuten-1-yl)-metil]-4-oxo-piperidin-3-karbonsav-etil-észter-hidrokloridot kapunk, op.: 181–182 °C.

A kiindulási anyagot például a következőképpen állíthatjuk elő:

5,0 g (30,5 mmol) (5-metoxi-benzociklobuten-1-yl)-metanol 50 ml diklór-metánnal készült oldatához 0 °C hőmérsékleten, keverés közben, a levegő nedveségének kizárásával hozzáadunk 6,1 ml (76 mmol) piridint és 3,6 ml (46 mmol) metánszulfonsav-kloridot. Az elegyet 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd hozzáadunk 50 ml jeges vizet, és további félórán át keverjük. Ezután a szerves részt leválasztjuk, 2 normál nátrium-hidroxid-oldattal, utána 2 normál sósavval, majd vízzel kimoszuk, nátrium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Ily módon viszkózus olaj formájában metánszulfonsav-(5-metoxi-benzociklobuten-1-yl)-metil-észtert kapunk, vékonyréteg-kromatográfiás R<sub>f</sub>-értéke: 0,4 (futtató elegy: toluol és etil-acetát 9 : 1 arányú elegye).

13. példa  
4,5 g (20 mmol) 1-brom-2-(indán-1-yl)-etánt feloldunk 20 ml toluolban, és az oldatot szobahőmérsékleten hozzáadjuk 4,9 g (20 mmol) guvakolin-hidrobromid (1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-karbonsav-metil-észter-hidrobromid) és 5,7 g (44 mmol) N,N-dizopropil-N-etil-amin 15 ml dimetil-formamiddal készült oldatához. Ezután az elegyet 12 órán át nitrogén atmoszférában, 45 °C hőmérsékleten keverjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson a lehető legteljesebb mértékben ledesztilláljuk. A maradékot 2 normál sósavval megsavanyítjuk, és a vízes oldatot dietil-éterrel kírázzuk. A savas vízes részt telített ná-

rium-hidrogén-karbonát-oldattal meglügosztjük és dietil-éterrel kírázzuk. A szerves részeket leválasztjuk, telített nátrium-klorid-oldattal mossuk és magnézium-szulfáton megszáritjuk. Ily módon 1-[2-(indán-1-yl)-etil]-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-karbonsav-metil-észtert kapunk.

14. példa  
A 13. példa szerint előállított nyers bázishoz dietil-éteres sósav-oldatot adunk, és a kapott sósavas söt izopropanol és dietil-éter elegyből átkristályosítjuk. Ily módon 1-[2-(indán-1-yl)-etil]-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-karbonsav-metil-észter-hidrokloridot kapunk, op.: 195–197 °C.

15. példa  
5,13 g (20 mmol) metánszulfonsav-(5-metoxi-indán-1-yl)-metil-észtert feloldunk 20 ml toluolban, és az oldatot hozzáadjuk 4,9 g (22 mmol) guvakolin-hidrobromid és 5,65 g (44 mmol) N,N-dizopropil-N-etil-amin 15 ml dimetil-formamiddal készült oldatához. Utána a reakcióelegyet 24 órán át nitrogén atmoszférában, 50 °C hőmérsékleten keverjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson a lehető legteljesebb mértékben ledesztilláljuk. A maradékot feloldjuk 2 normál sósavban, a savas oldatot dietil-éterrel kírázzuk, és a dietil-éteres részt leválasztjuk. A savas vízes oldatot telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal meglügosztjük és dietil-éterrel kírázzuk. A dietil-éteres oldatokat telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot szilikagélén kromatografálva tisztítjuk, eluensként diklór-metán és metanol 19 : 1 arányú elegyét használjuk. A kapott termékről az oldószert ledesztilláljuk, és az így kapott 1-[(6-metoxi-indán-1-yl)-metil]-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-karbonsav-metil-észtert feloldjuk dietil-éterben, és az oldathoz oxálsavat adunk. A kvált oxalátot izopropanol és víz elegyből, majd dietil-éterből átkristályosítjuk. Ily módon 1-[(6-metoxi-indán-1-yl)-metil]-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-karbonsav-metil-észter-oxalátot kapunk, op.: 184–186 °C.

A fenti termék előállításához szükséges kiindulási anyagokat például a következőképpen állítjuk elő:  
30,9 g (0,15 mol) 6-metoxi-indán-1-karbonsav-metil-észtert feloldunk 600 ml dietil-éterben, és az oldatot 1 óra alatt hozzácsépegtetjük 8,5 g (0,22 mol) lítium-alumínium-hidrid 300 ml dietil-éterrel készült szuszpenziójához, ennek során az elegy felforr. A reakcióelegyet 15 órán át forraljuk, majd jeges fürdőben lehűtve hozzáadunk először 8,5 ml vizet, majd 8,5 ml 15%-os nátrium-hidroxid-oldatot, és végül 25 ml vizet.

Az így kapott, fehérszínű, pelyhes, szilárd anyagot tartalmazó szuszpenziót szűrjük, a szilárd részeket dietil-éterrel kétszer kiforraljuk, és újra kiszűrjük. A szerves részeket magnézium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Az így kapott maradék, egy szintelen, viszkózus olaj, a nyers 6-metoxi-indán-1-metanol.

5,7 g (32 mmol) nyers 6-metoxi-indán-1-metanol feloldunk 50 ml diklór-metánban, és hozzáadjuk 4,3 g (38 mmol) metánszulfonsav-klorid 10 ml diklór-metánnal készült oldatát. Az elegyet jeges fürdőben +5 °C hőmérsékletre hűtjük, és 20 perc alatt hozzácsépegtetjük 3,9 g (38 mmol) trietil-amin 10 ml diklór-

-metánnal készült oldatát. Ezután a reakcióelegyet 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd a kivált trietil-ammónium-kloridot kiszűrjük, és a szűrletet jeges vízzel klrázzuk. A szerves részt magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Az így kapott olaj a nyers metánszulfonsav-(6-metoxi-índán-1-íl-metil)-észter, amelyet azonnal tovább reagáltatunk.

## 16. példa

5,23 g (15 mmol) N-[(6-metoxi-índán-1-íl)-metil]-ímíno-dí(3-propionsav)-dímetil-észtert feloldunk 150 ml toluolban, és hozzáadunk 0,72 g (15 mmol) nátrium-hidridet (50%-os, ásványi olajjal készült diszperzió). A reakcióelegyet 3 órán át 80 °C hőmérsékleten tartjuk, majd 110 °C-os belső hőmérsékleten a metanol és toluol elegyét ledesztilláljuk.

A kapott maradékot jég és sósav elegyére öntjük, és a szerves részt leválasztjuk. A savas vizes részt nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal meglúgosítjuk és dietil-éter és etil-acetát elegyével klrázzuk. A szerves részt telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk. Az így kapott maradék a nyers 4-hidroxil-1-[(6-metoxi-índán-1-íl)-metil]-1,2,5,6-tetrahydro-píridín-3-karbonsav-metil-észter, illetve az 1-[(6-metoxi-índán-1-íl)-metil]-4-oxo-píridín-3-karbonsav-metil-észter. Az így kapott nyers bázist 6 g szilikagélén kromatografálva tisztítjuk, eluensként ciklohexánt használunk. A kapott terméket dietil-éteres sósav-oldattal sósavas sóvá alakítjuk, és ez utóbbit izopropanol és dietil-éter elegyéből átkristályosítjuk. Ily módon tiszta 4-hidroxil-1-[(6-metoxi-índán-1-íl)-metil]-1,2,5,6-tetrahydro-píridín-3-karbonsav-metil-észter-hidrokloridot kapunk, op.: 175–178 °C.

A kiindulási anyagot például a következőképpen állíthatjuk elő:

12,8 g (50 mmol) metánszulfonsav-(6-metoxi-índán-1-íl-metil)-észtert és 5,2 g (80 mmol) nátrium-azidot feloldunk 130 ml dímetil-szulfoxidban, és az elegyet 1 órán át 80 °C hőmérsékleten keverjük. Utána jeges vízre öntjük, és dietil-éterrel klrázzuk. A szerves részeket telített nátrium-klorid-oldattal kétszer kimoszuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Maradékként 9,7 g nyers, olaj formájú 6-metoxi-índán-1-íl-metil-azidot kapunk.

20 g (0,1 mol) 6-metoxi-índán-1-íl-metil-azidot feloldunk 400 ml dietil-éterben, és az oldatot 25–30 °C hőmérsékleten hozzácepegetjük 5,0 g (0,13 mol) lítium-alumínium-hidrid 200 ml dietil-éterrel készült szuszpenziójához. Az adagolás befejezése után az elegyet 6 órán át forraljuk, majd jeges hűtés közben hozzáadunk 5 ml vizet, utána 5 ml 15%-os nátrium-hidroxid-oldatot, és végül 15 ml vizet. A kivált, fehérszínű csapadékot kiszűrjük és diklór-metánnal háromszor kiforraljuk. A szerves szűrletet egyesítjük, magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószereket csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Az olajos maradékként kapott N-(6-metoxi-índán-1-íl-metil)-amint dietil-éteres sósav-oldattal sósavas sóvá alakítjuk, és ez utóbbit izopropanol és dietil-éter elegyéből átkristályosítjuk. Az így kapott, tiszta 6-metoxi-índán-1-íl-metil-ammónium-klorid 129–131 °C-on olvad.

5,1 g (28,7 mmol), a fenti sóból előállított 6-metoxi-índán-1-íl-metil-amint és 7,4 g (86 mmol) akril-sav-metil-észtert feloldunk 60 ml metanolban, és az

oldatot 12 órán át forraljuk. Utána az oldószert ledesztilláljuk, és a maradékot 10 g szilikagélén kromatografálva tisztítjuk, eluensként ciklohexánt használunk. Az így kapott, nyers N-[(6-metoxi-índán-1-íl)-metil]-ímíno-dí(3-propionsav)-dímetil-észtert nyers állapotban reagáltatjuk tovább.

## 17. példa

A 16. példában leírttal analóg módon eljárva, és 9,9 g (26 mmol) N-[(6-metoxi-índán-1-íl)-metil]-ímíno-dí(3-propionsav)-díetil-észterből és 1,63 g (34 mmol) nátrium-hidrid szuszpenzióból kiindulva 4-hidroxil-1-[(6-metoxi-índán-1-íl)-metil]-1,2,5,6-tetrahydro-píridín-3-karbonsav-etil-észtert, illetve 1-[(6-metoxi-índán-1-íl)-metil]-4-oxo-píridín-3-karbonsav-etil-észtert kapunk.

A nyers bázisból dietil-éteres sósav-oldattal előállítjuk a sósavas sót, és ez utóbbit izopropanol és dietil-éter elegyéből átkristályosítjuk. Az így kapott tiszta 4-hidroxil-1-[(6-metoxi-índán-1-íl)-metil]-1,2,5,6-tetrahydro-píridín-3-karbonsav-etil-észter-hidroklorid, illetve 1-[(6-metoxi-índán-1-íl)-metil]-4-oxo-píridín-3-karbonsav-etil-észter-hidroklorid 155–156 °C-on olvad.

A kiindulási anyagot például a következőképpen állíthatjuk elő:

10,2 g (56 mmol) 6-metoxi-índán-1-íl-metil-amint és 17,2 g (172 mmol) akril-sav-etil-észtert feloldunk 120 ml etanolban, és az oldatot 24 órán át forraljuk. Ezután az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékként kapott, olajos N-[(6-metoxi-índán-1-íl)-metil]-ímíno-dí(3-propionsav)-díetil-észtert 20 g szilikagélén kromatografálva tisztítjuk, eluensként ciklohexánt használunk.

## 18. példa

11,6 g (30 mmol) N-[2-(6-metoxi-índán-1-íl)-etil]-ímíno-dí(3-propionsav)-díetil-észtert feloldunk 100 ml toluolban, és az oldatot szobahőmérsékleten hozzácepegetjük 1,85 g (39 mmol) 50%-os nátrium-hidrid diszperzió 50 ml toluóval készült szuszpenziójához. Utána az elegyet 3 órán át 80 °C hőmérsékleten tartjuk, majd a külső hőmérsékletet 110–120 °C-ra emeljük, és az etanol és toluol elegyét ledesztilláljuk. A maradékot lehűtjük, és 100 ml jégheg 1 normál sósavra öntjük. A vizes részt leválasztjuk, a szerves részt kétszer 30 ml 1 normál sósavval klrázzuk, majd a savas vizes részeket egyesítjük és telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal meglúgosítjuk. A meglúgosított elegyet dietil-éter és etil-acetát elegyével klrázzuk, a szerves részeket telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. Az olajos maradékot ciklohexánban feloldva 10 g szilikagélén átszűrjük. 9,8 g ily módon megtisztított bázisból dietil-éteres sósav-oldattal sósavas sót készítünk, és ez utóbbit izopropanol és dietil-éter elegyéből kristályosítjuk. Az így kapott 4-hidroxil-1-[2-(6-metoxi-índán-1-íl)-etil]-1,2,5,6-tetrahydro-píridín-3-karbonsav-etil-észter-hidroklorid, illetve 1-[2-(6-metoxi-índán-1-íl)-etil]-4-oxo-píridín-3-karbonsav-etil-észter-hidroklorid 140–145 °C-on olvad.

A kiindulási anyagokat például a következőképpen állíthatjuk elő:

12,8 g (50 mmol) metánszulfonsav-(6-metoxi-índán-1-íl-metil)-észtert és 3,7 g (75 mmol) nátrium-

-clanidot feloldunk 70 ml dimetil-szulfidban, és az oldatot 6 órán át 80 °C hőmérsékleten tartjuk. Utána a reakcióelegyet 200 ml jeges vízre öntjük, és háromszor 100 ml toluóval kórázzuk. A szerves részeket egyesítjük, telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, és magnézium-szulfáton megszáritjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, ily módon nyers 2-(5-metoxi-índán-1-íl)-acetónitrílt kapunk.

9,3 g (49 mmól) nyers 2-(6-metoxi-índán-1-íl)-acetónitrílt feloldunk 100 ml metanolban, az oldathoz hozzáadunk 1 g Raney-nikkelt és 20 g cseppfolyós ammóniát, és a reakcióelegyet 70–80 °C hőmérsékleten,  $1,2 \times 10^7$  Pa nyomáson 3 órán át hidrogénezzük. Utána a katalizátort kiszűrjük, és metanóllal kimoszuk. A metanolos oldatokat egyesítjük, és sósavval megsavanyítjuk. A savas oldatról az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékot feloldjuk 100 ml vízben, az oldatot tömény nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk és dietil-éterrel kórázzuk. A dietil-éteres részeket telített nátrium-klorid-oldattal mossuk és magnézium-szulfáton megszáritjuk. Az oldószert ledesztillálása útján sárgaszínű olaj formájában nyers 2-(6-metoxi-índán-1-íl)-etil-amínt kapunk.

6,1 g (31,8 mmol) 2-(6-metoxi-índán-1-íl)-etil-amínt és 10 g (100 mmol) akrilsav-étíl-észtert feloldunk 60 ml etanolban, és az oldatot 12 órán át forraljuk. Utána az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot 20 g fluorsílen kromatográfiával tisztítjuk, eluensként ciklohexánt használunk. Ily módon sárgaszínű kis viszkozitású olaj formájában nyers N-[2-(6-metoxi-índán-1-íl)-etil]-imino-di(3-propionsav)-dietil-észtert kapunk.

#### 19. példa

11,8 g (32,4 mmol) N-(6-metoxi-índán-1-íl)-imino-di(3-propionsav)-dietil-észtert feloldunk 100 ml toluóiban, és az oldatot szobahőmérsékleten hozzá-csepegtetjük 2,1 g (42 mmol) 50%-os nátrium-hidrid diszperzió 50 ml toluóval készült szuszpenziójához. Ezután az elegyet 3 órán át 80 °C hőmérsékleten tartjuk, majd a külső hőmérsékletet 110–120 °C-ra emeljük, és az etanol és toluol elegyét ledesztilláljuk. Utána az elegyet lehűtjük, 100 ml 2 normál sósav és jég elegyére öntjük, dietil-éterrel kórázzuk, és a savas vizet nátrium-hidroxén-karbonát-oldattal meglúgosítjuk. A kapott elegyet dietil-éter és etil-acetát 2 : 1 arányú elegyével kórázzuk, a szerves részt telített nátrium-klorid-oldattal mossuk és magnézium-szulfáton megszáritjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot szilikagélen kromatográfiával tisztítjuk, eluensként ciklohexánt használunk. Ily módon olaj formájában 4-hidroxí-1-(6-metoxi-índán-1-íl)-1,2,5,6-tetrahidro-píridín-3-karbonsav-étíl-észtert, illetve 1-(6-metoxi-índán-1-íl)-4-oxo-piperidín-3-karbonsav-étíl-észtert kapunk. Ezt a terméket dietil-éteres sósav-oldattal sósavas sóvá alakítjuk, és ez utóbbit etanol és dietil-éter elegyből átkristályosítjuk. Az így kapott 4-hidroxí-1-(6-metoxi-índán-1-íl)-1,2,5,6-tetrahidro-píridín-3-karbonsav-étíl-észter-hidroklorid, illetve 1-(6-metoxi-índán-1-íl)-4-oxo-piperidín-3-karbonsav-étíl-észter-hidroklorid 170–173 °C-on olvad.

A kiindulási anyagot például a következőképpen állítjuk elő:

9,5 g (50 mmol) 6-metoxi-índán-1-karbonsavat feloldunk 100 ml kloroformban, hozzáadunk 8,9 g

(75 mmol) tionil-kloridot és 3 csepp dimetil-formamidot, és az elegyet másfél órán át forraljuk. Utána az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékhoz kétszer 50 ml toluóval adunk, és ezt az oldószert is ledesztilláljuk.

Az így kapott, 10,8 g súlyú maradékot feloldjuk 200 ml diklór-metánban, hozzáadunk 0,32 g (1 mmol) tetrabutil-ammonium-bromidot, majd 0 °C hőmérsékleten hozzácsepegtetjük 5,0 g (77 mmol) nátrium-azid 70 ml vízzel készült oldatát, és a reakcióelegyet 2 órán át 0 °C hőmérsékleten keverjük. Ezután a szerves részt leválasztjuk, a vizes részt diklór-metánal mossuk, és az egyesített diklór-metános részeket 0 °C hőmérsékleten magnézium-szulfáton megszáritjuk. Az egyesített diklór-metános részekhez hozzáadunk 11,4 g (100 mmol) trifluor-ecetsavat, és az elegyet 18 órán át forraljuk. Lehűtés után az elegyet jeget adunk, 100 ml telített nátrium-hidroxén-karbonát-oldattal kórázzuk és magnézium-szulfáton megszáritjuk. Az oldószert ledesztilláljuk, és a kristályos maradékot acetón, ciklohexán és petroléter elegyből kristályosítjuk. Ily módon tiszta N-(6-metoxi-índán-1-íl)-trifluor-acetamidot kapunk, op.: 128–136 °C.

19 g (73 mmol) N-(6-metoxi-índán-1-íl)-trifluor-acetamidot feloldunk 300 ml metanolban, és 40 °C hőmérsékleten hozzácsepegtetünk 100 ml 1 normál kálium-hidroxid-oldatot. Az erősen lúgos oldatot 12 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd diatoma-földön átszűrjük, a szűrőréteget vízzel utánamoszuk, majd a szűrletet tömény sósavval megsavanyítjuk. Az így kapott oldatról az oldószert csökkentett nyomáson a lehető legteljesebb mértékben ledesztilláljuk, a maradékot tömény nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, és dietil-éterrel kórázzuk. A dietil-éteres részeket telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, szilárd kálium-hidroxidon megszáritjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Az így kapott, oldjos maradékhoz dietil-éteres sósav-oldatot adunk, és a kivált sósavas sót etanol és dietil-éter elegyből átkristályosítjuk. Az így kapott N-(6-metoxi-índán-1-íl)-ammónium-klorid 253–254 °C-on olvad.

6,0 g (30 mmol) N-(6-metoxi-índán-1-íl)-ammónium-kloridból dietil-éter és 2 normál nátrium-hidroxid-oldat alkalmazásával felszabadítjuk a bázist. 5,3 g (30 mmól) így kapott bázist feloldunk 50 ml etanolban, az oldathoz hozzáadunk 9,0 g (90 mmol) akrilsav-étíl-észtert, az elegyet 24 órán át forraljuk, majd 8 napon át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Utána az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot szilikagélen kromatográfiával tisztítjuk, eluensként ciklohexánt használunk. A kapott frakcióról az oldószert ledesztilláljuk, ily módon olajos maradékként N-(6-metoxi-índán-1-íl)-imino-di(3-propionsav)-dietil-észtert kapunk, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel.

#### 20. példa

29,32 g (75 mmol) N-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil)-metil]-imino-di(3-propionsav)-dietil-észter 200 ml dimetil-formamiddal készült oldatához keverés közben, szobahőmérsékleten, részletekben hozzáadunk 4,35 g (90 mmol) nátrium-hidridet (50%-os, ásványi olajjal készült diszperzió). Az elegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert nagymértékben csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékhoz hideg 2 normál sósavat adunk, és di-

etil-éterrel kírázzuk. Az egyesített sósavas részeket diklór-metánnal kírázzuk, az egyesített diklór-metános részeket nátrium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. Az olajos maradékot feloldjuk forró acetoneban, a lehülés során a termék, a 4-hidroxi-1-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil)-metil]-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-karbonsav-etil-észter hidroklorid, illetve az 1-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil)-metil]-4-oxo-piperidin-3-karbonsav-etil-észter-hidroklorid kikristályosodik, op.: 132–132 °C.

A kiindulási anyagot például a következőképpen állíthatjuk elő:

19,1 g (100 mmol) 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil-metil-amin 300 ml etanollal készült oldatához hozzáadunk 22 g (220 mmol) akrilsav-etil-észtert, és az elegyet 48 órán át 65 °C hőmérsékleten keverjük. Lehülés után az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, ily módon vörösesszínű olaj formájában N-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil)-metil]-imino-di(propionsav)-diethyl-észtert kapunk.

#### 21. példa

11,45 g (30 mmol) 4-hidroxi-1,2,5,6-tetrahydro-1-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil)-metil]-piperidin-3-karbonsav-etil-észter hidroklorid 150 ml etanollal készült oldatához keverés közben, 0–5 °C hőmérsékleten, részletekben hozzáadunk 2,28 g (60 mmol) nátrium-bór-hidridet. Az elegyet 1 órán át 0–5 °C hőmérsékleten keverjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékhoz vizet adunk, és az elegyet diklór-metánnal kírázzuk. Az egyesített szerves részeket vízzel mossuk, nátrium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A 8,0 g súlyú, sárga olaj formájú nyereszterméket 320 g, 0,040–0,063 mm szemcseméretű szilikagélen kromatografáljuk, eluensként toluol és etil-acetát 1:1 arányú elegyét használjuk. Ily módon színtelen olaj formájában a cisz- és transz-4-hidroxi-1-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil)-metil]-piperidin-3-karbonsav-etil-észter 1:1 arányú elegyét kapjuk. Az <sup>1</sup>H-NMR-spektrumot (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) a 4. ábra mutatja be.

#### 22. példa

5,2 g (15 mmol) 4-hidroxi-1-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil)-metil]-piperidin-3-karbonsav-etil-észter (a cisz- és transz-vegyület keveréke) és 11,4 g (75 mmol) 1,2-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-én 100 ml toluollal készült elegyéhez keverés közben, 0–5 °C hőmérsékleten hozzácepegtetjük 2,06 g (18 mmol) metánszulfonsav-klorid 20 ml toluollal készült oldatát. Utána hagyjuk az elegyet szobahőmérsékletre melegedni, és további 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután jeges vizet adunk hozzá, és a szerves részt 2 normál sósavval kírázzuk. Az egyesített sósavas részeket tömény nátrium-hidroxid-oldattal meg-lugosítjuk, és diklór-metánnal kírázzuk. Az egyesített szerves részeket vízzel mossuk, nátrium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A 4,85 g súlyú olajos maradékot 240 g 0,040–0,063 mm szemcseméretű szilikagélen kromatografáljuk, eluensként toluol és etil-acetát 9 : 1 arányú elegyét használjuk. Ily módon világossárga színű olaj formájában 1-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil)-metil]-1,2,5,6-tetrahydro-piridin-3-karbonsav-etil-észtert kapunk. A sósavas sót dietil-éterben sósavval állítjuk elő, és etanol

és dietil-éter elegyből kirstályosítjuk, op.: 177–179 °C (bomlik).

5

#### 23. példa

5,45 g (15 mmol) N-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil)-metil]-imino-di(3-propionsav)-dimetil-észter 55 ml dimetil-formamiddal készült oldatához keverés közben, szobahőmérsékleten, két részletben hozzáadunk 0,86 g (18 mmol) nátrium-hidridet (50%-os ásványolajjal készült diszperzió). A reakcióelegyet 2 órán át keverjük, majd az oldószert nagymértékben csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott maradékhoz hideg 2 normál sósavat adunk, és dietil-éterrel kírázzuk. A vízes sósavas részeket egyesítjük és diklór-metánnal kírázzuk. A szerves részeket egyesítjük, nátrium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. Az olajos maradékot forró acetoneban feloldjuk, zavarosodásig dietil-étert adunk hozzá, az így kapott elegyből lehülés során a 4-hidroxi-1-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil)-metil]-1,2,5,6-tetrahydro-piridin-3-karbonsav-metil-észter-hidroklorid, illetve az 1-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil)-metil]-4-oxo-piperidin-3-karbonsav-metil-észter-hidroklorid kikristályosodik, op.: 167–169 °C.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

A kiindulási anyagot például a következőképpen állítjuk elő:

3,79 g (100 mmol) litium-alumínium-hidrid 160 ml vízmentes dietil-éterrel készült szuszpenziójához keverés közben, szobahőmérsékleten, félóra alatt hozzácepegtetjük 23,43 g (100 mmol) 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalin-2-karbonsav-etil-észter 160 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készült oldatát. Az elegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd hozzáadunk 3,8 ml vizet, utána 3,8 ml 15%-os nátrium-hidroxid-oldatot, és végül 11,4 ml vizet. A kivált csapadékot kiszűrjük, és a szűrletből az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Az olajos maradékot dietil-éterben feloldjuk, az oldatot vízzel mossuk, nátrium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. Ily módon sárgászínű olaj formájában 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalin-2-metanolt kapunk.

19,2 g (100 mmol) 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalin-2-metanol 80 ml vízmentes piridinnel készült oldatához szobahőmérsékleten, keverés közben hozzáadunk 20,96 g (110 mmol) p-toluolszulfonsav-kloridot, ennek során a reakcióelegy enyhén melegszik, ezért hőmérsékletét egy jeges vízes fürdő segítségével szobahőmérsékleten tartjuk. Az elegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd jeges vízzel hígítjuk és dietil-éterrel kírázzuk. A szerves részt jégbe hűtjük, 2 normál sósavval és vízzel mossuk, nátrium-szulfáton megszáritjuk, a szárítószert kiszűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Az így kapott olajos anyagot dietil-éter és pentán elegyből kirstályosítjuk, ily módon p-toluolszulfonsav-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil)-metil-észtert kapunk, op.: 64–66 °C.

13,86 g (40 mmol) p-toluolszulfonsav-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil)-metil-észter 200 ml etanollal készült oldatához hozzáadunk 3,9 g nátrium-azid 10 ml vízzel készült oldatát, és az elegyet 18 órán át forraljuk. Lehülés után az alkoholt csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékhoz vizet adunk, és diklór-metánnal kírázzuk. A szerves részt vízzel mossuk, nátrium-szulfáton megszáritjuk, és az

oldószeret ledesztilláljuk. Ily módon sárgaszínű olaj formájában (7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil)-metil-azidot kapunk.

6,51 g (30 mmol) (7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil)-metil-azid 100 ml vízmentes tetrahydrofuránal készült oldatát félóra alatt, szobahőmérsékleten hozzácepegtetjük 1,14 g (30 mmol) litium-alumínium-hidrid 100 ml vízmentes dietil-éterrel készült, kevert szuszpenziójához. Az elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 1,14 ml víz, utána 1,14 ml 15%-os nátrium-hidroxid-oldat és végül 3,4 ml víz hozzáadásával hidrolizáljuk. A kivált csapadékot kiszűrjük, és a szűrletről az oldószeret csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Az így kapott olajos anyagot dietil-éterben oldjuk, és 2 normál sósavval kirázzuk. Az egyesített sósavas részeket jeges hűtés közben tömény nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, és diklór-metánnal kirázzuk. A szerves részeket egyesítjük, nátrium-szulfáton megszáritjuk. Ily módon sárgaszínű olaj formájában 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil-metil-amint kapunk, a sósavas só op.-ja: 205–206 °C.

3,82 g (20 mmol) 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil-metil-amin 60 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 3,78 g akrilsav-metil-észtert, és az elegyet 18 órán át 65 °C hőmérsékleten keverjük. Lehűlés után az oldószeret csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, így módon vörösszínű olaj formájában N-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil)-metil]-imino-di(3-propionsav)-dimetil-észtert kapunk.

#### 24. példa

5,19 g (15 mmol) p-toluolszulfonsav-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil-metil)-észter 75 ml dimetil-formamiddal készült oldatához hozzáadunk először 3,66 g (16,5 mmol) 1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-karbonsav-metil-észter-hidrobromidot (guvakolin-hidrobromidot), majd ezután 6,78 g (52,5 mmol) N-etil-N,N-dizorpropil-amint. Az elegyet 18 órán át 60 °C hőmérsékleten keverjük, majd az oldószeret nagymértékben csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékhoz vizet adunk, és dietil-éterrel kirázzuk. A szerves részeket vízzel mossuk, majd 2 normál sósavval kirázzuk. A sósavas részeket behűtve 30%-os nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, diklór-metánnal kirázzuk, az egyesített szerves részeket nátrium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószeret csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Ily módon világossárga színű olaj formájában 1-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil)-metil]-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-karbonsav-metil-észtert kapunk. A sósavval dietil-éterben előállított sósavas sót acetone és dietil-éter elegyéből kristályosítjuk, op.: 161–165 °C.

#### 25. példa

2,81 g diizopropil-amin 30 ml vízmentes tetrahydrofuránal készült oldatához 0–5 °C hőmérsékleten hozzáadunk 17,4 ml hexános n-butil-litium-oldatot. Az elegyet félórán át szobahőmérsékleten keverjük, majd újra, -15 °C hőmérsékletre hűtjük, és hozzáadjuk 6,13 g (25 mmol) 1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-metil]-piperidin-4-on 30 ml tetrahydrofuránal készült oldatát. Negyedóra múlva a reakcióelegyhez hozzácepegtetjük 3,05 g (28 mmol) trimetil-klór-szilan 15 ml tetrahydrofuránal készült oldatát. Az elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldatlan részeket kiszűrjük, és a szűrletről az oldó-

szert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Ily módon világossárga színű olaj formájában 1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-metil]-4-trimetil-szililoxi-1,2,5,6-tetrahidro-piridint kapunk.

5

2,3 g (24 mmol) klór-hangyasav-etil-észter és 60 mg (2,4 mmol) vízmentes cink-bromid 50 ml vízmentes diklór-metánnal készült, 0 °C hőmérsékletre lehűtött oldatához hozzácepegtetjük 6,39 g (20 mmol) 1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-metil]-4-trimetil-szililoxi-1,2,5,6-tetrahidro-piridin 50 ml diklór-metánnal készült oldatát. Utána hagyjuk az elegyet szobahőmérsékletre melegedni, 1 órán át ezen a hőmérsékleten keverjük, majd 150 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatra öntjük, és diklór-metánnal kirázzuk. Az egyesített szerves részeket nátrium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószeret ledesztilláljuk. A maradékot feloldjuk 70 ml etanolban, és az oldatot etanolos sósav-oldattal megsvanyítjuk. Ezután az elegyhez dietil-étert adunk, majd lehűtjük. Ennek során a 4-hidroxi-1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-metil]-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-karbonsav-etil-észter-hidroklorid, illetve az 1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-metil]-4-oxo-piperidin-3-karbonsav-etil-észter-hidroklorid kikristályosodik, op.: 181–182 °C.

10

15

20

25

A kiindulási anyagot például a következőképpen állíthatjuk elő:

12,11 g (50 mmol) metánszulfonsav-(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-metil)-észter 100 ml dimetil-formamiddal készült oldatához hozzáadunk először 8,45 g (55 mmol) piperidin-hidroklorid-monohidrátot, majd ezután 22,62 g (175 mmol) N-etil-N,N-dizorpropil-amint. Az elegyet 18 órán át 80 °C hőmérsékleten keverjük, majd lehűlés után az oldószeret csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot feloldjuk dietil-éterben, és az oldatot vízzel kimossuk. A szerves részt leválasztjuk, és 2 normál sósavval kirázzuk. A sósavas részeket egyesítjük, lehűtve tömény nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, és diklór-metánnal kirázzuk. A diklór-metános részeket egyesítjük, nátrium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószeret csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Ily módon sötétbarna színű, gyantászerű anyagot kapunk, amelyet 350 g 0,04–0,063 mm szemcseméretű szilikagélén kromatografálva tisztítunk, eluensként toluol és etil-acetát 1 : 1 arányú elegyét használjuk. Ily módon világossárga színű olaj formájában 1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-metil]-piperidin-4-on-t kapunk.

30

35

40

45

A sósavval dietil-éterben előállított sósavas sót acetone és dietil-éter elegyéből kristályosítjuk, op.: 162–163 °C.

#### 26. példa

50

10,48 g (30 mmol) N-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil)-imino-di(3-propionsav)-dimetil-észter 100 ml vízmentes dimetil-formamiddal készült oldatához keverés közben, szobahőmérsékleten, félóra alatt hozzáadagolunk 1,73 g (36 mmol) nátrium-hidridet. A reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószeret csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékhoz hideg 2 normál sósavat adunk, és dietil-éterrel kirázzuk. Az egyesített vizes sósavas részeket diklór-metánnal kirázzuk, és az egyesített diklór-metános részeket nátrium-szulfáton megszáritjuk, majd az oldószeret ledesztilláljuk. Az olajos maradékot feloldjuk forró acetonnitrilben, és a forró oldathoz zavarosodásig dietil-étert adunk. Az elegy-

55

60

ből lehűlés során a 4-hidroxi-1-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil)-1,2,5,6-tetrahydro-piridin-3-karbonsav-metil-észter-hidroklorid, illetve 1-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil)-4-oxo-piperidin-3-karbonsav-metil-észter-hidroklorid kristályosodik, op.: 188–190 °C (bomlik).

A kiindulási anyagot például a következőképpen állíthatjuk elő:

4,43 g (25 mmol) 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil-amin) 150 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 4,73 g (55 mmol) akrilsav-metil-észtert, és az elegyet 24 órán át forraljuk. Ezután további 4,73 g (55 mmol) akrilsav-metil-észtert adunk hozzá, és a reakcióelegyet további 48 órán át forraljuk. Lehűlés után az oldószert ledesztilláljuk, így módon vörösszínű olaj formájában N-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil)-imino-di(3-propionsav)-dimetil-észtert kapunk.

27. példa

5,3 g (15 mmol) 4-hidroxi-1-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil)-1,2,5,6-tetrahydro-piridin-3-karbonsav-metil-észter-hidroklorid 75 ml metanollal készült szuszpenziójához keverés közben, 0–5 °C hőmérsékleten, részletekben hozzáadunk 1,14 g (30 mmol) nátrium-bór-hidridet. Az elegyet 1 órán át 0–5 °C hőmérsékleten keverjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékhoz vizet adunk, és diklór-metánnal kirázzuk. Az egyesített szerves részeket vízzel mossuk, nátrium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. Így módon sárgaszínű olaj formájában a cisz- és transz-4-hidroxi-1-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil)-piperidin-3-karbonsav-metil-észter keverékét kapjuk.

Az <sup>1</sup>H-NMR spektrumot (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) az 5. ábra mutatja be.

28. példa

4,15 g (13 mmol) 4-hidroxi-1-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil)-piperidin-3-karbonsav-metil-észter (a cisz- és transz-vegyület keveréke) és 9,89 g (65 mmol) 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-én 90 ml toluollal készült oldatához keverés közben, 0–5 °C hőmérsékleten hozzácepegtetjük 1,78 g (15,5 mmol) metánszulfonsav-klorid 15 ml toluollal készült oldatát. Utána hagyjuk a reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegedni, és további 18 órán át keverjük. Ezután jeges vizet adunk hozzá, és a szerves részt 2 normál sósavval kirázzuk. Az egyesített sósavas részeket tömény nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, és ismét kirázzuk diklór-metánnal. Az egyesített szerves részeket vízzel mossuk, nátrium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. Az így kapott nyersterméket 190 g 0,040–0,063 mm szemcseméretű szilikagélen kromatografálva tisztítjuk, eluensként toluol és etil-acetát 1 : 1 arányú elegyét használjuk. Így módon sárgaszínű olaj formájában 1-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil)-1,2,5,6-tetrahydro-piridin-3-karbonsav-metil-észtert kapunk, amelyet dietil-éter és pentán elegyből kristályosítunk, op.: 65–66 °C. A dietil-éterben sósavval előállított sósavos sót aceton és dietil-éter elegyből kristályosítjuk, op.: 210–212 °C (bomlik).

29. példa

7,7 g (26 mmol) metánszulfonsav-[2-(6-metoxi-4-

dán-1-il)-etil]-észtert feloldunk 20 ml toluolban, és az oldatot szobahőmérsékleten hozzáadjuk 6,3 g (28,6 mmol) guvakollin-hidrobromid és 12,7 g (57 mmol) N-etil-N,N-dizopropil-amin 15 ml dimetil-formamiddal készült oldatához. Az elegyet 3 napig szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson, 40–50 °C hőmérsékleten ledesztilláljuk.

A kapott maradékot feloldjuk 2 normál sósavban, az oldatot dietil-éterrel kirázzuk, majd a savas vizes oldatot jeges hűtés közben nátrium-hidrogén-karbonáttal meglúgosítjuk. A kapott elegyet dietil-éterrel kirázzuk, az éteres részeket telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, és magnézium-szulfáton megszáritjuk. A kapott 1-[2-(6-metoxi-4-dán-1-il)-etil]-1,2,5,6-tetrahydro-piridin-3-karbonsav-metil-észtert 6 g szilikagélen kromatografálva tisztítjuk, eluensként ciklohexánt használunk. A terméket sárgaszínű olaj formájában kapjuk.

A nyers bázist dietil-éteres sósav-oldattal sósavos sóvá alakítjuk, és ez utóbbit izopropanol és dietil-éter elegyből átkristályosítjuk. Így módon 1-[2-(6-metoxi-4-dán-1-il)-etil]-1,2,5,6-tetrahydro-piridin-3-karbonsav-metil-észter-hidrokloridot kapunk, op.: 145–148 °C.

A kiindulási anyagokat például a következőképpen állítjuk elő:

15,7 g (76 mmol) 6-metoxi-4-dán-1-il-ecetsavat feloldunk 150 ml tetrahydrofuranban. Az oldatba keverés közben, 40–50 °C hőmérsékleten, nitrogénáram segítségével diboránt vezetünk, amelyet úgy állítunk elő, hogy 4,3 g (114 mmol) nátrium-hidrid 60 ml dietilén-glikollal készült szuszpenziójához keverés közben, 40–60 °C hőmérsékleten hozzácepegtetünk 21,6 g (152 mmol) bór-trifluorid-éterátot. A diborán-fejlesztés befejezése után (körülbelül 1 óra) a reakcióelegyet 8 órán át forraljuk, majd jeges fürdőben lehűtjük, és lassan hozzáadunk 140 ml mólos nátrium-dihidrogén-foszfat-oldatot.

Ezután az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékot 50 ml 2 normál nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, és dietil-éterrel kirázzuk. A dietil-éteres részeket telített nátrium-klorid oldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. Így módon sárgaszínű, viszkózus olaj formájában nyers 2-(6-metoxi-4-dán-1-il)-etanolt kapunk.

5,0 g (26,0 mmol) nyers 2-(6-metoxi-4-dán-1-il)-etanolt feloldunk 50 ml diklór-metánban, és jeges hűtés közben hozzácepegtetünk 3,6 g (31 mmol) metánszulfonsav-kloridot és 3,1 g (31 mmol) trietil-amin. Az elegyet 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd a kivált trietil-ammónium-kloridot kiszűrjük, és a szűrletet jeges vízzel kirázzuk. A szerves részeket telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk és az oldószert csökkentett nyomáson, 40 °C hőmérsékleten ledesztilláljuk. Így módon metánszulfonsav-[2-(6-metoxi-4-dán-1-il)-etil]-észtert kapunk, amelyet további tisztítás nélkül felhasználunk.

30. példa

4,05 g (15 mmol) 4-hidroxi-1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-metil]-1,2,5,6-tetrahydro-piridin-3-karbonsav-nitril-hidroklorid 100 ml 95%-os etanollal készült oldatához hozzáadunk 1,5 ml tömény sósavat,



és az elegyet 15 órán át forraljuk. Lehűlés után az elegyet csökkentett nyomáson körülbelül 30 ml térfogatra betöményítjük, és a betöményített oldatot 5 normál sósav és 20 ml toluol elegyére öntjük. Keverés és hűtés hatására a 4-hidroxi-1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-metil]-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-karbonsav-etil-észter-hidroklorid, illetve 1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-metil]-4-oxo-piperidin-3-karbonsav-etil-észter-hidroklorid kikristályosodik, op.: 181-182 °C.

A kiindulási anyagot például a következőképpen állíthatjuk elő: Az 1. példa szerinti eljárással 3,6 g (22 mmól) 5-metoxi-benzociklobuten-1-il-metil-amín és 2,4 ml (22 mmól) akrilsav-etil-észter 70 ml toluolal készített elegyből szobahőmérsékleten 3-(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-metil-amino-propionsav-etil-észter-hidrokloridot állítunk elő, amelynek olvadáspontja 129-130 °C.

30,16 g (0,1 mól) 3-(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-metil-amino-propionsav-etil-észter 250 ml etanolal készült elegyhez hozzáadunk 10,5 g (0,1 mól) trietil-amint, és 5,84 g (0,11 mól) akril-nitril és az elegyet 15 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Utána az oldószert vízsugár-szivattyúval csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékot feloldjuk dietil-éterben, és az oldatot jeges vízzel semlegesre mossuk. Ezután a dietil-éteres oldatot kálcium-karbonáton megszáritjuk, a szárítószert kiszűrjük, és az oldószert ledesztilláljuk. Ily módon sárgaszínű olaj formájában 3- $\{N-(2\text{-ciano-etil})-N-[(5\text{-metoxi-benzociklobuten-1-il})\text{-metil}]\text{-amino}\}$ -propionsav-etil-észtert kapunk.

5,73 g nátrium-hidrid (körülbelül 55%-os, ásványi olajjal készült diszperzió) 100 ml tetrahidrofuránnal készült szuszpenziójához nitrogén atmoszférában hozzácepegtetjük 13,07 g (41,3 mmól) 3- $\{N-(2\text{-ciano-etil})-N-[(5\text{-metoxi-benzociklobuten-1-il})\text{-metil}]\text{-amino}\}$ -propionsav-etil-észter 200 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát, és az elegyet 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután hozzáadunk 70 ml 2 normál kénsavat, így módon sárgaszínű oldatot kapunk. Az oldathoz hozzáadunk 300 ml dietil-étert és 100 ml vizet, ennek hatására két réteg keletkezik. A vizes részt háromszor 100 ml dietil-éterrel kirázzuk, az egyesített szerves részeket nátrium-szulfáton megszáritjuk, csökkentett nyomáson körülbelül 100 ml térfogatra betöményítjük, és 80 ml 5 normál sósav és 20 ml toluol elegyére öntjük. Keverés és hűtés hatására a 4-hidroxi-1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-metil]-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-karbonsav-nitril-hidroklorid, illetve az 1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-metil]-4-oxo-piperidin-3-karbonsav-nitril-hidroklorid kikristályosodik.

### 31. példa

10,2 g (0,04 mól) 1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-metil]-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-karbonsav-nitril 200 ml 96%-os etanolal készült oldatához hozzáadunk 4 ml tömény kénsavat és az elegyet 16 órán át forraljuk. Lehűlés után az elegyet csökkentett nyomáson 50 ml térfogatra betöményítjük, a maradékot megosztjuk 200 ml diklór-metán és 100 ml víz között, és ezt az elegyet telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal semlegesítjük. A szerves részt leválasztjuk, és a vizes részt még egyszer 100 ml diklór-metánnal kirázzuk. Az egyesített szerves részeket nátrium-szulfáton megszáritjuk, a szárítószert kiszűrjük, és az

oldószert ledesztilláljuk. A nyersterméket 250 g szilikkagélen kromatografálva tisztítjuk, majd etanolos sósav-oldattal sósavas sóvá alakítjuk, és ez utóbbit etanol és dietil-éter elegyből kristályosítjuk. Ily módon 1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-metil]-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-karbonsav-etil-észter-hidrokloridot kapunk, op.: 204,5-205,5 °C.

A kiindulási anyagot például a következőképpen állíthatjuk elő:

42,2 g (0,1 mól) metánszulfonsav-(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-metil-észtert, 11,9 g (0,11 mól) 1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-karbonsav-nitrilt és 15 g N-etil-N,N-dizopropil-amint nitrogén atmoszférában feloldunk 250 ml dimetil-formamidban, és az elegyet 16 órán át keverjük. Ezután csökkentett nyomáson körülbelül 100 ml térfogatra betöményítjük, hozzáadunk 300 ml vizet, és háromszor 150 ml diklór-metánnal kirázzuk. Az egyesített szerves részeket nátrium-szulfáton megszáritjuk, a szárítószert kiszűrjük, és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot 500 g szilikkagélen kromatografálva tisztítjuk, eluensként toluol és etil-acetát 19 : 1 arányú elegyét használjuk. Ily módon sárgaszínű olaj formájában 1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-metil]-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-karbonsav-nitrilt kapunk.

### 32. példa

19,1 g (50 mmól) 4-bróm-1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-metil]-piperidin-3-karbonsav-etil-észter (a cisz- és transz-vegyület keveréke) és 8,2 g (0,1 mól) vízmentes nátrium-acetát 100 ml ecetsavval készült oldatát 16 órán át forraljuk. Lehűtés után az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékot megosztjuk diklór-metán és vizes nátrium-karbonát-oldat között, az egyesített szerves részeket nátrium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A kapott, olajos anyagot, amely a cisz- és transz-4-acetoxi-1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-metil]-piperidin-3-karbonsav-etil-észter keveréke, 600 g szilikkagélen (Kieselgel 60, Merck) kromatografálva tisztítjuk, eluensként kloroform és metanol 98 : 1 arányú elegyét használjuk. A kromatografálás során először a transz-izomert, majd utána a cisz-izomert különítjük el. Ez utóbbiból dietil-éteres sósav-oldattal sósavas sót készítünk, op.: 202-203 °C.

A kiindulási anyagot például a következőképpen állíthatjuk elő:

150 ml 33%-os ecetsavas bróm-hidrogénsav-oldathoz keverés közben, részletekben hozzáadunk 30,14 g (0,1 mól) 1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-metil]-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-karbonsav-etil-észtert. Az elegyet 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot megosztjuk diklór-metán és vizes nátrium-karbonát-oldat között, a szerves részt nátrium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Ily módon-sárgaszínű olaj formájában a cisz- és transz-4-bróm-1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-metil]-piperidin-3-karbonsav-etil-észter keverékéhez jutunk.

### 33. példa

4,8 g nátrium-hidrid (50%-os, ásványi olajjal készült diszperzió) 100 ml vízmentes 11 g (0,1 mól) benzil-alkohol 100 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát, és a gázfejlődés megszűnése után az elegyet fel-

forraljuk. Lehűlés után hozzásepegtetjük 30,14 g (0,1 mol) 1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-ül)-metil]-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-karbonsav-etil-észter 200 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát, és az elegyet újra felmelegítve 5 órán át forraljuk. Lehűlés után az oldószert ledesztilláljuk, így módon olaj formájában a cisz- és transz-4-benziloxi-1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-ül)-metil]-piperidin-3-karbonsav-etil-észter keverékéhez jutunk.

## 34. példa

10,24 g (25 mmól) 4-benziloxi-1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-ül)-metil]-piperidin-3-karbonsav-etil-észter (amely a cisz- és transz-vegyület keveréke) feloldunk 150 ml 95%-os etanolban, az oldathoz hozzáadunk 2 g 10%-os csontszénas palládiumot, és az elegyet egy Parr-készülékben 12 órán át szobahőmérsékleten hidrogénezzük. Utána a reakcióelegyet diatomaföld segítségével szűrjük, és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot 400 g szilikagélen kromatografáljuk, eluensként toluol és etil-acetát 19 : 1 arányú elegyet használjuk. Ennek során először a transz-4-hidroxi-1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-ül)-metil]-piperidin-3-karbonsav-etil-észter, majd utána a cisz-4-hidroxi-1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-ül)-metil]-piperidin-3-karbonsav-etil-észter (sósavas só, op.: 156-160 °C) különítjük el.

## 35. példa

25,68 g (50 mmól) 1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-ül)-metil]-4-etoxi-3-etoxi-karbonil-piridinium-tozilát 250 ml 96%-os etanolal készült oldatához nitrogén atmoszférában, 0 °C hőmérsékleten, félóra alatt hozzáadunk 3,3 g nátrium-bór-hidridet. Az elegyet 1 órán át 0 °C hőmérsékleten, majd további 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Utána az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékhoz hozzáadunk 70 ml vizet, és háromszor 100 ml diklór-metánnal kirázzuk. A szerves részeket egyesítjük, magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékhoz 80 ml 5 normál sósav és 20 ml toluol elegyét adjuk, keverés és hűtés hatására a 4-hidroxi-1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-ül)-metil]-1,2,4,5-tetrahidro-piridin-3-karbonsav-etil-észter-hidroklorid, illetve az 1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-ül)-metil]-4-oxo-piperidin-3-karbonsav-etil-észter-hidroklorid krikristályosodik, op.: 181-182 °C.

A kiindulási anyagot például a következőképpen állíthatjuk elő:

31,84 g (0,1 mol) p-toluolszulfonsav-(5-metoxi-benzociklobuten-1-ül)-metil-észter 150 ml 95%-os etanolal készült oldatához hozzáadunk 19,52 g 4-etoxi-nikotinsav-etil-észter, és az elegyet 3 napig szobahőmérsékleten keverjük. Utána az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, így módon világossárga színű, habos anyag formájában 1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-ül)-metil]-3-etoxi-karbonil-4-etoxi-piridinium-tozilátot kapunk.

## 36. példa

2,43 g (45 mmol) nátrium-metilát 15 ml dimetil-formamiddal készült oldatához hozzáadunk 12,78 g (40 mmol) 3-[N-(5-metoxi-benzociklobuten-1-ül)-metil]-N-(3-oxo-propil)-amino]-propionsav-etil-észter 100 ml dimetil-formamiddal készült oldatát, és az elegyet 3 órán át 40 °C hőmérsékleten keverjük. Utána

az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot 400 g szilikagélen kromatografáljuk, eluensként diklór-metán és metanol 95 : 5 arányú elegyet használjuk. Így módon először a transz-4-hidroxi-1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-ül)-metil]-piperidin-3-karbonsav-etil-észter, majd utána a cisz-4-hidroxi-1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-ül)-metil]-piperidin-3-karbonsav-etil-észter (sósavas só, op.: 156-160 °C) különítjük el.

A kiindulási anyagot például a következőképpen állíthatjuk elő:

30,16 g (0,1 mol) 3-(5-metoxi-benzociklobuten-1-ül)-metil-amino)-propionsav-etil-észter-hidrokloridot 250 ml dioxánban 10,5 g (0,1 mol) trietil-aminnal és 20 g (0,11 mol) 2-(2-bróm-etil)-1,3-dioxolánnal 20 órán át 80 °C hőmérsékleten keverjük. Lehűlés után az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékot feloldjuk dietil-éterben, és az oldatot jeges vízzel semlegesre mossuk. A dietil-éteres oldatot kálcium-karbonáton megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. Így módon sárgászínű olaj formájában 3-[N-(1,3-dioxolán-2-ül)-N-(5-metoxi-benzociklobuten-1-ül)-metil]-amino]-propionsav-etil-észter kapunk.

21,8 g (60 mmol) 3-[N-(1,3-dioxolán-2-ül)-N-(5-metoxi-benzociklobuten-1-ül)-metil]-amino]-propionsav-etil-észter 300 ml diklór-metánnal készült oldatához hozzáadunk 200 g, J.M. Conia és munkatársai módszerével (Synthesis, 1978, 63) 10%-os, vizes oxálsav-oldattal kezelt szilikagélt, és a szuszpenziót 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Utána a szilikagélt kiszűrjük, a szűrletet 5%-os, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot 600 g szilikagélen kromatografálva tisztítjuk, eluensként toluol és etil-acetát 19 : 1 arányú elegyet használjuk. Így módon sárgászínű olaj formájában 3-[N-(5-metoxi-benzociklobuten-1-ül)-metil]-N-(3-oxo-propil)-amino]-propionsav-etil-észter kapunk.

## 37. példa

2 g (5,7 mmol) 4-hidroxi-1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-ül)-metil]-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-karbonsav-etil-észter-hidroklorid 80 ml diklór-metánnal készült elegyéhez -80 °C hőmérsékleten, argon atmoszférában hozzáadunk 1,08 ml (11,3 mmol) bór-tribromidot, és az elegyet félórán át -80 °C hőmérsékleten keverjük. Ezután hagyjuk a reakcióelegyet keverés közben, 2 óra alatt fokozatosan 5 °C hőmérsékletre melegezni. Ezután óvatosan hozzáadunk 40 ml etanol, és az oldószert vízsugár-szivattyúval csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot feloldjuk 150 ml etanolban, és az oldószert ismét vízsugár-szivattyúval csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Ezt a műveletet még kétszer megismételjük. A kapott maradékot ezután etanol és dietil-éter elegyből krikristályosítjuk, így módon 4-hidroxi-1-[(5-hidroxi-benzociklobuten-1-ül)-metil]-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-karbonsav-etil-észter-hidrobromidot, illetve 1-[(5-hidroxi-benzociklobuten-1-ül)-metil]-4-oxo-piperidin-3-karbonsav-etil-észter-hidrobromidot kapunk, op.: 192-194 °C.

## 38. példa

Az 1. példában leírttal analóg módon eljárva, és 24 g (72 mmol) N-(benzociklobuten-1-ül)-metil)-

Imino-di(3-propionsav)-dietyl-észterből és 4,7 g (94 mmol) nátrium-hidridből (50%-os, ásványi olajjal készült diszperzió) kiindulva, és oldószerként 650 ml toluolt használva állítjuk elő a 4-hidroxi-1-[(benzociklobuten-1-yl)-metil]-1,2,5,6-tetrahydro-piridin-3-karbonsav-etyl-észter-hidrokloridot, illetve az 1-[(benzociklobuten-1-yl)-metil]-4-oxo-piperidin-3-karbonsav-etyl-észter-hidrokloridot, op.: 182–183 °C.

A kiindulási anyagot, az N-[(benzociklobuten-1-yl)-metil]-imino-di(3-propionsav)-dietyl-észtert (sósavas só, op.: 87–89 °C) az 1. példában leírttal analóg módon eljárva, és 15 g (114 mmol) benzociklobuten-1-yl-metil-amint 200 ml etanolban 37 ml (340 mmol) akrilsav-etyl-észterrel reagáltatva állíthatjuk elő.

#### 39. példa

Az 1. példában leírttal analóg módon eljárva, és 11 g (30 mmol) N-(4-metoxi-1-metil-benzociklobuten-1-yl)-metil-imino-di(3-propionsav)-dietyl-észter-hidrokloridot 280 ml toluolban 1,9 g (39 mmol) nátrium-hidriddel (50%-os, ásványi olajjal készült diszperzió) kezelve állítjuk elő a 4-hidroxi-1-[(5-metoxi-1-metil-benzociklobuten-1-yl)-metil]-1,2,5,6-tetrahydro-piridin-3-karbonsav-etyl-észter-hidrokloridot, illetve az 1-[(5-metoxi-1-metil-benzociklobuten-1-yl)-metil]-4-oxo-piperidin-3-karbonsav-etyl-észter-hidrokloridot, op.: 120 °C.

Az N-(5-metoxi-1-metil-benzociklobuten-1-yl)-metil-imino-di(3-propionsav)-dietyl-észter-hidrokloridot (op.: 122–125 °C) az 1. példában leírttal analóg módon, 10 g (56 mmol) 5-metoxi-1-metil-benzociklobuten-1-yl-metil-amint 100 ml etanolban 18 ml (169 mmol) akrilsav-etyl-észterrel reagáltatva állíthatjuk elő.

A kiindulási anyagot például a következőképpen állíthatjuk elő:

5 g (29 mmol) 5-metoxi-1-metil-benzociklobuten-1-yl-karbonsav-nitrilt feloldunk 50 ml etanolban, hozzáadunk 5 g (290 mmol) cseppfolyós ammóniát és 1 g Raney-nikkel. A reakcióelegyet 1 órán át 90 °C hőmérsékleten 10, Pa nyomáson hidrogénezzük. Utána az elegyet lehűtjük, a katalizátort diatomaföld segítségével kiszűrjük, és a szűrletből az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot feloldjuk etanolban, sósavval sósavas sóvá alakítjuk, és dietyl-éter hozzáadásával kristályosítjuk. Ily módon 5-metoxi-1-metil-benzociklobuten-1-yl-metil-ammonium-kloridot kapunk, op.: 159–160 °C.

#### 40. példa

A cisz-4-hidroxi-1-[(benzociklobuten-1-yl)-metil]-piperidin-3-karbonsav-etyl-észter-hidrokloridot (op.: 147–148 °C) a 3. példában leírttal analóg módon, úgy állítjuk elő, hogy 3,2 g (10 mmol) 4-hidroxi-1-[(benzociklobuten-1-yl)-metil]-1,2,5,6-tetrahydro-piridin-3-karbonsav-etyl-észter-hidrokloridot 100 ml etanolban 400 mg platina-oxid jelenlétében  $4 \cdot 10^2$  Pa nyomáson hidrogénezzük.

#### 41. példa

Az 1. példában leírttal analóg módon eljárva, és 5,9 g (16 mmol) N-(benzociklobuten-1-yl)-imino-di(3-propionsav)-dietyl-észtert toluolban 1 g nátrium-hidriddel (50%-os, ásványi olajjal készült diszperzió) kezelve állítjuk elő a 4-hidroxi-1-[(benzociklobuten-1-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-piridin-3-karbonsav-etyl-észter-

-hidrokloridot, illetve 1-(benzociklobuten-1-yl)-4-oxo-piperidin-3-karbonsav-etyl-észter-hidrokloridot, op.: 208–209 °C.

A kiindulási anyagot, az N-(benzociklobuten-1-yl)-imino-di(3-propionsav)-dietyl-észtert (vékonyréteg-kromatográfiás  $R_f$ -értéke 0,3 /futtató elegy: hexán és etil-acetát 4 : 1 arányú elegye/) az 1. példában leírttal analóg módon, úgy állíthatjuk elő, hogy 3,5 g (29 mmol) benzociklobuten-1-yl-amint 100 ml etanolban 9,6 ml (88 mmol) akrilsav-etyl-észterrel reagáltatunk.

#### 43. példa

2 g (5,6 mmol) cisz-4-hidroxi-1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-yl)-metil]-piperidin-3-karbonsav-etyl-észter-hidroklorid és 20 ml ecetsav-anhidrid 100 ml toluollal készült elegyét 18 órán át forraljuk. Utána a reakcióelegyet lehűtjük, 200 ml jeges vízre öntjük, és a vizes elegyet félórán át keverjük. Ezután 2 normál nátrium-hidroxid-oldattal pH = 10-re lúgosítjuk, és a toluolos részt leválasztjuk. A vizes részt diklór-metánnal kétszer kizrúzzuk, a szerves részeket egyesítjük, nátrium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. Az így kapott nyersterméket súlyára számított tízszeres mennyiségű szilikagélén kromatografálva tisztítjuk, eluensként dietyl-étert használunk. A megtisztított terméket sósavas sóvá alakítjuk, és ez további etanol és dietyl-éter elegyből kristályosítjuk. Ily módon cisz-4-acetiloxi-1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-yl)-metil]-piperidin-3-karbonsav-etyl-észter-hidrokloridot kapunk, op.: 202–203 °C.

#### 43. példa

Az 5. példában leírttal analóg módon eljárva, és 9,2 g (32 mmol) cisz-4-hidroxi-1-[(benzociklobuten-1-yl)-metil]-piperidin-3-karbonsav-etyl-észter, 9 ml (64 mmol) trietyl-amin és 4,3 g (35 mmol) 4-dimetil-amino-piridin 100 ml diklór-metánnal készült elegyét 2,7 ml (35 mmol) metánszulfonsav-kloriddal kezelve, majd a reakcióelegyhez szobahőmérsékleten 10 g kálium-hidroxid 140 ml etanolal készült oldatát adva állítjuk elő az 1-[(benzociklobuten-1-yl)-metil]-1,2,5,6-tetrahydro-piridin-3-karbonsav-etyl-észter-hidrokloridot, op.: 157–158 °C.

#### 44. példa

3,8 g (13 mmol) transz-4-hidroxi-1-[(benzociklobuten-1-yl)-metil]-piperidin-3-karbonsav-etyl-észter, 3,6 ml (26 mmol) trietyl-amin és 1,8 g (14 mmol) 4-dimetil-amino-piridin 100 ml diklór-metánnal készült elegyéhez szobahőmérsékleten hozzáadunk 1,1 ml metánszulfonsav-kloridot, és az elegyet 3 órán át keverjük. Ezután diklór-metánnal hígítjuk, vízzel háromszor kimoszuk, és nátrium-szulfáton megszáritjuk. A nyersterméket szilikagélén kromatografálva tisztítjuk. A megtisztított terméket etanolos sósav-oldat segítségével sósavas sóvá alakítjuk, és dietyl-éter hozzáadásával kikristályosítjuk.

Ily módon transz-1-[(benzociklobuten-1-yl)-metil]-4-metánszulfoniloxi-piperidin-3-karbonsav-etyl-észter-hidrokloridot kapunk, op.: 145–146 °C.

A kiindulási anyagot a 4. példában leírttal analóg módon, úgy állítjuk elő, hogy 8 g (28 mmol) 4-hidroxi-1-[(benzociklobuten-1-yl)-metil]-1,2,5,6-tetrahydro-piridin-3-karbonsav-etyl-észtert 160 ml 50%-os, vizes etanolban 0,55 g (14 mmol) nátrium-bór-hidriddel kezelünk.

45. példa  
1 g (2,8 mmol) dsz-4-hidroxi-1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-metil]-piperidin-3-karbonsav-etil-észter-hidroklorid, 20 ml 25%-os, vízes ammónium-hidroxid-oldat és 5 ml etanol elegyét bombacsőben 8 órán át 60 °C hőmérsékleten keverjük. Utána az elegyet vízzel hígítjuk, és kloroformmal kétszer kirázzuk. A kloroformos részt nátrium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. Az így kapott nyerstermék feloldjuk metanolban, metánszulfonsavval pH = 3-ra savanyítjuk, és a terméket dietil-éter hozzáadásával kikristályosítjuk. Így módon 4-hidroxi-1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-metil]-piperidin-3-karbonsav-amid-metánszulfonátot kapunk, op.: 167–177 °C.

46. példa  
Az 1. példában leírttal analóg módon eljárva, és 5,7 g (15,5 mmol) N-[(5-klór-benzociklobuten-1-il)-metil]-imino-di(3-propionsav)-dietil-észtert 180 ml toluolban 1 g (20 mmol) nátrium-hidriddel (50%-os, ásványi olajjal készült diszperzió) kezelve állítjuk elő a 4-hidroxi-1-[(5-klór-benzociklobuten-1-il)-metil]-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-karbonsav-etil-észter-hidrokloridot, illetve az 1-[(5-klór-benzociklobuten-1-il)-metil]-4-oxo-piperidin-3-karbonsav-etil-észter-hidrokloridot, op.: 161–163 °C.

A kiindulási anyagot, az N-[(5-klór-benzociklobuten-1-il)-metil]-di(3-propionsav)-dietil-észter-hidrokloridot (op.: 97–99 °C) az 1. példában leírttal analóg módon, úgy állítjuk elő, hogy 4 g (24 mmol) 5-klór-benzociklobuten-1-il-metil-amint 80 ml etanolban 7,8 ml (72 mmol) akrilsav-etil-észterrel reagáltatunk.

Az ehhez szükséges 5-klór-benzociklobuten-1-il-metil-amint (sósavas só, op.: 240–241 °C) a 6. példában leírttal analóg módon, úgy állíthatjuk elő, hogy 5 g (31 mmol) 5-klór-benzociklobuten-1-karbonsav-nitrilt 100 ml tetrahidrofuranban 4,6 ml (46 mmol) 10 mólos tetrahidrofuranos borán/dimetil-szulfid reagens oldattal kezelünk.

## 47. példa

Az 1. példában leírttal analóg módon eljárva, és 10 g (27 mmol) N-[(4-metoxi-benzociklobuten-1-il)-metil]-imino-di(3-propionsav)-dietil-észtert 220 ml toluolban 1,7 g (36 mmol) nátrium-hidriddel (50%-os ásványi olajjal készült diszperzió) kezelve állítjuk elő a 4-hidroxi-1-[(4-metoxi-benzociklobuten-1-il)-metil]-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-karbonsav-etil-észter-hidrokloridot, illetve az 1-[(4-metoxi-benzociklobuten-1-il)-metil]-4-oxo-piperidin-3-karbonsav-etil-észter-hidrokloridot, op.: 149–151 °C.

A kiindulási anyagot az 1. példában leírttal analóg módon, úgy állíthatjuk elő, hogy:

6,2 g (38 mmol) 4-metoxi-benzociklobuten-1-il-metil-amint 12 ml (112 mmol) akrilsav-etil-észterrel reagáltatunk, és így módon viszkozus olaj formájában kapjuk az N-[(4-metoxi-benzociklobuten-1-il)-metil]-imino-di(3-propionsav)-dietil-észtert, vékonyréteg-kromatográfias  $R_f$ -értéke 0,3 (futtató elegy: hexán és etil-acetát 4 : 1 arányú elegye).

Az ehhez szükséges 4-metoxi-benzociklobuten-1-il-metil-amint (sósavas só, op.: 208–210 °C) a 6. példában leírttal analóg módon, úgy állítjuk elő, hogy 13 g (80 mmol) 4-metoxi-benzociklobuten-1-karbonsav-nitrilt 70 ml tetrahidro-furanban 12 ml (12 mmol)

10 mólos tetrahidrofuranos borán/dimetil-szulfid reagens-oldattal kezelünk.

5

## 48. példa

Az 1. példában leírttal analóg módon eljárva, és 6,6 g (17,5 mmol) N-[(5-metoxi-3-metil-benzociklobuten-1-il)-metil]-imino-di(3-propionsav)-dietil-észtert 230 ml toluolban 1,1 g (23 mmol) nátrium-hidriddel (50%-os ásványi olajjal készült diszperzió) kezelve állítjuk elő a 4-hidroxi-1-[(5-metoxi-3-metil-benzociklobuten-1-il)-metil]-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-karbonsav-etil-észter-hidrokloridot, illetve az 1-[(5-metoxi-3-metil-benzociklobuten-1-il)-metil]-4-oxo-piperidin-3-karbonsav-etil-észter-hidrokloridot, op.: 160–162 °C.

10

15

A kiindulási anyagot az 1. példában leírttal analóg módon, úgy állítjuk elő, hogy:

4,1 g (23 mmol) 5-metoxi-3-metil-1-benzociklobuten-1-il-metil-amint 7,5 ml (69,5 mmol) akrilsav-etil-észterrel reagáltatunk, így módon viszkozus olaj formájában N-[(5-metoxi-3-metil-benzociklobuten-1-il)-metil]-imino-di(3-propionsav)-dietil-észtert kapunk, vékonyréteg-kromatográfias  $R_f$ -értéke: 0,32 (futtató elegy: hexán és etil-acetát 4 : 1 arányú elegye).

20

25

A kiindulási anyagot a 6. példában leírttal analóg módon, úgy állítjuk elő, hogy 4,4 g (25 mmol) 5-metoxi-3-metil-benzociklobuten-1-karbonsav-nitrilt 50 ml etanolban, 5 g ammónia és 0,5 g Raney-nikkel jelenlétében hidrogénezünk, a sósavas só, op.: 228–229 °C.

30

## 49. példa

Az 1. példában leírttal analóg módon eljárva, és 580 mg (1,5 mmol) N-[2-(5-metoxi-benzociklobuten-1-ildén)-etil]-imino-di(3-propionsav)-dietil-észtert 60 ml toluolban 110 mg (2,3 mmol) nátrium-hidriddel (50%-os ásványi olajjal készült diszperzió) kezelve állítjuk elő a 4-hidroxi-1-[2-(5-metoxi-benzociklobuten-1-ildén)-etil]-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-karbonsav-etil-észter-hidrokloridot, illetve az 1-[2-(5-metoxi-benzociklobuten-1-ildén)-etil]-4-oxo-piperidin-3-karbonsav-etil-észter-hidrokloridot, op.: 167–169 °C.

35

40

A kiindulási anyagot a következőképpen állíthatjuk elő:

10 g (63 mmol) 5-metoxi-benzociklobuten-1-karbonsav-nitrilt 200 ml tetrahidrofuranal készült elegyéhez keverés közben, -60 °C hőmérsékleten, argon atmoszférában lassan hozzácepegtetünk 75 ml (75 mmol) 1 mólos hexános dízobutil-alumínium-hidrid-oldatot. Utána hagyjuk a reakcióelegyet lassan szobahőmérsékletre melegedni, és további 4 órán át keverjük. Ezután szobahőmérsékleten hozzáadunk 500 ml telített ammónium-klorid-oldatot, és az elegyet további 40 percig keverjük. Ezután 220 ml 5%-os kén-savat adunk hozzá, és dietil-éterrel kétszer kirázzuk. Az egyesített szerves részeket megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A nyerstermék súlyára számított tízszeres mennyiségű szilikagélén kromatografálva tisztítjuk, így módon 5-metoxi-benzociklobuten-1-karboxaldehidet kapunk, vékonyréteg-kromatográfias  $R_f$ -értéke: 0,23 (futtató elegy: hexán és etil-acetát 9 : 1 arányú elegye).

45

50

55

5,5 g (34 mmol) 5-metoxi-benzociklobuten-1-karboxaldehid és 13,8 g (42 mmol) cézium-karbonát 55 ml dioxánnal készült elegyéhez keverés közben

60

hozzáadunk 8,7 g (39 mmol) foszfono-ecetsav-trietil-észtert, és az elegyet 2 órán át 80 °C hőmérsékleten tartjuk. Utána az oldószert ledesztilláljuk, a maradékokat feloldjuk, diklór-metánban, és az oldatot vízzel mossuk. A szerves részt nátrium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. Az így kapott nyersterméket szilikagélen kromatografálva tisztítjuk, így módon 3-(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-akrilsav-etil-észtert kapunk,

vékonyréteg-kromatográfias  $R_f$ -értéke: 0,5 (futtató elegy: hexán és dietil-éter 4 : 1 arányú elegye).

7,3 g (31,5 mmol) 3-(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-akrilsav-etil-észter 140 ml 50%-os, vízes etanolal készült elegyéhez hozzáadunk 7 g (125 mmol) kálium-hidroxidot, és az elegyet 5 órán át 50 °C hőmérsékleten keverjük. Utána az elegy pH-ját tömény sósavval 1-re állítjuk, és a megsavanyított elegyet diklór-metánnal kirázzuk. Az egyesített szerves részeket nátrium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A nyersterméket szilikagélen kromatografálva tisztítjuk, majd dietil-éter és hexán elegyből kristályosítjuk. Így módon 3-(5-metoxi-benzociklobuten-1-ilidén)-propionsavat kapunk, op.: 134–137 °C.

2,1 g (10 mmol) 3-(5-metoxi-benzociklobuten-1-ilidén)-propionsav és 1,4 ml (10 mmol) trietil-amin 20 ml toluollal készült elegyéhez hozzáadunk 2,2 ml (10 mmol) difenil-foszforil-azidot, és az elegyet félórán át 80 °C hőmérsékleten keverjük. Utána hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, hozzáadunk 2,9 ml (20 mmol) 2-trimetil-szilil-etanol, és a reakcióelegyet 7 órán át 80 °C hőmérsékleten tartjuk. Ezután az oldószert egy forgó rendszerű desztilláló készülékben ledesztilláljuk, az olajos maradékot feloldjuk dietil-éterben, a dietil-éteres oldatot vízzel és 2 normál nátrium-hidroxid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A nyersterméket szilikagélen kromatografálva tisztítjuk. Az így kapott terméket 10 ml (10 mmol) 1 mólos tetrahydrofurános tetrabutylammónium-fluorid-oldattal 2 órán át 50 °C hőmérsékleten keverjük, majd az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot n-pentán és víz 1 : 1 arányú, kétfázisú elegyével erélyesen kikeverjük. A pentános részt leválasztjuk és kidobjuk. A vízes részt ammónium-kloriddal pH = 8-ra állítjuk, ennek hatására az oldatból kristályos anyag válik ki. Ezt a terméket kiszűrjük, a szűrletet nátrium-kloriddal telítjük, ennek hatására az oldatból további termék kristályosodik ki. A kristályos termékeket egyesítjük, feloldjuk kloroform és metanol 1 : 1 arányú elegyében, az oldatot nátrium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A kristályos maradékot dietil-éterrel eldörzsöljük, majd kiszűrjük. Így módon 2-(5-metoxi-benzociklobuten-1-ilidén)-etil-amin kapunk, op.: 238–240 °C.

580 mg (3,3 mmol) 2-(5-metoxi-benzociklobuten-1-ilidén)-etil-amin az 1. példában leírttal analóg módon, 20 ml etanolban 1,1 ml 9,9 mmol) akrilsav-etil-észterrel reagáltatunk, így módon N-[2-(5-metoxi-benzociklobuten-1-ilidén)-etil-amin]-di(3-propionsav)-dietil-észtert kapunk, vékonyréteg-kromatográfias  $R_f$ -értéke: 0,14 (futtató elegy: hexán és etil-acetát 4 : 1 arányú elegye).

#### 50. példa

A 29. példában leírttal analóg módon eljárva, és metán-szulfonsav-(5-metoxi-Indán-2-il-metil)-észtert

(amelyet 5-metoxi-Indán-2-metanolból kiindulva állíthatunk elő, és ez utóbbit pl. 5-metoxi-Indán-1-onból kiindulva állíthatjuk elő alfa-helyzetű fémszarmazék képzése, klórhangyasav-metilészterrel 5-metoxi-1-oxo-Indán-2-karbonsav-metilészterre való átalakítás, ennek 5-metoxi-Indán-2-karbonsav-metilészterre való hidrogénezése és a metilészter litium-alumínium-hidriddel való redukciója útján) guvakolin-hidrobromiddal és N-etil-N,N-dizopropil-ammóniummal reagáltatva állítjuk elő az 1-[(5-metoxi-Indán-2-il)-metil]-1,2,5,6-tetrahydro-piridin-3-karbonsav-metil-észtert és ennek sósavas sóját. A hidroklorid olvadáspontja 160–162 °C.

#### 51. példa

Az 1. példában leírttal analóg módon eljárva, és 5-metoxi-Indán-2-il-amin (amelyet 5-metoxi-Indán-2-karbonsav-metil-észterből kiindulva, és azt először 5-metoxi-Indán-2-karbonsav-aziddá alakítva, majd Curtius-lebontást végezve állíthatunk elő) akrilsav-metil-észterrel reagáltatva állítjuk elő a 4-hidroxi-1-(5-metoxi-Indán-2-il)-1,2,5,6-tetrahydro-piridin-3-karbonsav-metil-észtert, illetve az 1-(5-metoxi-Indán-1-il)-4-oxo-piperidin-3-karbonsav-metil-észtert és ennek sósavas sóját: a hidroklorid olvadáspontja 166–168 °C.

#### 52. példa

1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-metil]-1,2,5,6-tetrahydro-piridin-3-karbonsav-etilészterből katalitikus hidrogénezéssel az 1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-metil]-piperidin-3-karbonsav-etilésztert és ennek elszappanosításával az 1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-metil]-piperidin-3-karbonsavat, valamint hidrokloridját állítjuk elő.

#### 53. példa

7,27 g (30 mmol) metánszulfonsav-(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-metil-észter 60 ml dimetil-formamiddal készült oldatához hozzáadunk először 5,66 g (36 mmol) piperidin-3-karbonsav-etil-észtert, majd 9,70 g (75 mmol) N-etil-N,N-dizopropil-amin. Az elegyet 18 órán 60 °C hőmérsékleten keverjük, majd lehűlés után az oldószert nagymértékben csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot feloldjuk dietil-éterben, az oldatot vízzel mossuk, majd 2 N sósavval kirázzuk. A sósavas részeket egyesítjük, behűtve tömény nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, és diklór-metánnal kirázzuk. Az egyesített szerves részeket nátrium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Így módon sárgaszínű olaj formájában 1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-metil]-piperidin-3-karbonsav-etil-észtert kapunk.

#### 54. példa

Az 1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-metil]-piperidin-3-karbonsav-etilészterből (1. az 53. példát) dietil-éterben sósavval előállított sósavas só etanol és dietil-éter elegyből kristályosítjuk, op.: 193–195 °C (bomlik).

#### 55. példa

5,10 g (15 mmol) 1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-metil]-piperidin-3-karbonsav-etil-észter-hidroklorid 60 ml etanollal készült oldatához hozzáadunk 31,5 ml (31,5 mmol) 1 normál nátrium-hidroxid-olda-

tot. Az elegyet 5 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd hozzáadunk 40 ml vizet, az elegyet 50–60 °C hőmérsékletre melegítjük, és félórán át ezen a hőmérsékleten tartjuk. Lehűlés után hozzáadunk 15 ml tömény sósavat, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot feloldjuk 150 ml forró acetona, és az oldatban nátrium-kloridot kiszűrjük. Az acetonos oldatot körülbelül 50 ml térfogatra betöményítjük, a betöményített oldatból az 1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-metil]-piperidin-3-karbonsav-hidroklorid kikristályosodik, op.: 195–198 °C.

## 56. példa

5,1 g (20 mmól) metánszulfonsav-(5-metoxi-indan-2-il)-metil-észter, 3,5 g (22 mmól) piperidin-3-karbonsav-etilészter és 3,2 g (25 mmól) N-etil-N,N-dilzopropil-amin keverékét szobahőmérsékleten 20 ml toluol és 20 ml N,N-dimetilformamid elegyében oldjuk. Az elegyet 24 órán át 80 °C-on kevertetjük. Végül az elegyet lehűlni hagyjuk és 2N sósavval, 1N nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal és dietiléttel végzett kírázással szétválasztjuk egy semleges és egy bázisos részre. A nyers bázis éteres oldatát bepároljuk. A maradékot nagyvákuumban szárítjuk és futtatószerként ciklohexán alkalmazásával magnéziumszilikáton kromatografáljuk. Az eluátumokat bepároljuk. Az így kapott oldajos maradék 1-(5-metoxi-indan-2-il-metil)-piperidin-3-karbonsav-etilészterből áll. (Kitermelés az elméleti érték 77%-a, diasztereomer-keverék.)

A metánszulfonsav-(5-metoxi-indan-2-il-metil)-észter pl. a következők szerint állítható elő.

30,9 g (0,15 mól) 5-metoxi-indán-2-karbonsav-metilésztert 600 ml dietiléterben oldunk és 1 óra alatt hozzáadjuk – csepegtetéssel – egy szuszpenzióhoz, amely 8,5 g (0,22 mól) lítium-alumínium-hidridet tartalmaz 300 ml dietiléterben. Ennek során a keverék úgy felmelegszik, hogy visszafolyató hűtő alatt forrás következik be. Az elegyet 15 órán át visszafolyató hűtő alatt tartjuk, majd jégfürdőben lehűtjük és egymás után hozzáadunk 8,5 ml vizet, 8,5 ml 15%-os nátriumhidroxidot és 25 ml vizet. A kapott fehér, pelyhes szuszpenziót szűrjük, a maradékot kétszer felfőzzük dietiléttel és ismét szűrjük. A szerves fázisokat magnéziumszulfát fölött szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Az így kapott maradék, egy szintelen, viszkózus olaj, nyers 5-metoxi-indán-2-metanolból áll.

5,7 g (32 mmól) nyers 5-metoxi-indán-2-metanolt 50 ml diklórmétánban oldunk és hozzáadjuk 4,3 g (38 mmól) metánszulfonsavklorid 10 ml diklórmétánnal elkészített oldatát. A keveréket jégfürdőben +5 °C-ra hűtjük le. 20 perc alatt ezután hozzácsepegtetjük 3,9 g (38 mmól) trietilamin 10 ml diklórmétánnal elkészített oldatát. Az elegyet 3 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. Végül a kicsapódott trietilamóniumkloridot szűrjük és a szűrletet jeges vízzel kírázunk. A szerves fázist magnéziumszulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A kapott olaj nyers metán-szulfonsav-(5-metoxi-indan-2-il-metil)-észterből áll, amelyet azonnal feldolgozunk.

## 57. példa

2,0 g (6,6 mmól) 1-(5-metoxi-indan-2-il-metil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-karbonsav-metilésztert és

0,7 g (7,3 mmól) cc. kénsavat 30 ml n-butanolban oldunk. Az oldatot 36 órán át visszafolyató hűtő alatt kevertetjük. A reakcióelegyet lehűlés után csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott maradékot dietiléttel hígítjuk és 1N nátrium-hidrogénkarbonát oldattal mossuk, magnéziumszulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A kapott olajos maradékot 30 g szilikágen kromatografáljuk, futtatószerként 4:1 toluol:ecet-sav-etilészter elegyet alkalmazva. Az eluátum bepárlása után a tiszta 1-(5-metoxi-indan-2-il-metil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-karbonsav-n-butilésztert kapjuk, sárgás olaj alakjában (kitermelés: az elméleti érték 74%-a).

Az 1-(5-metoxi-indan-2-il-metil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-karbonsav-metilésztert pl. az 56. példában leírttal analóg eljárás segítségével állíthatjuk elő, metánszulfonsav-(5-metoxi-indan-2-il-metil)-észter – amelyet 5-metoxi-indán-2-metanolból állíthatunk elő – 1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-karbonsav-metilészterrel és N-etil-N,N-dilzopropil-amminal való reagáltatásával.

## 58. példa

5,13 g (20 mmól) metánszulfonsav-(6-metoxi-indan-1-il)-metil-észter, 3,5 g (22 mmól) piperidin-3-karbonsav-etilészter és 3,2 g (25 mmól) N-etil-N,N-dilzopropil-amin keverékét 20 ml toluol és 20 ml N,N-dimetilformamid elegyében oldjuk. Az elegyet 48 órán át 60 °C-on kevertetjük, majd csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékhoz 2N sósavat adagolunk és az oldatot dietiléttel kírázunk. A savas vizes fázist nátrium-hidrogén-karbonát oldattal megülosítjük és ismét kírázunk dietiléttel. Ezt az éteres fázist telített nátrium-klorid oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékként így kapott olajat dietiléterben oldjuk és éteres sósavat adunk az oldathoz. A kicsapódott kristályos terméket izopropanol/dietil-éter elegyből átkristályosítjuk. Így a tiszta 1-(6-metoxi-indan-1-il-metil)-piperidin-3-karbonsav-etilészter-hidrokloridot kapjuk, o.p.: 189–191 °C –, az elméleti érték 25%-ának megfelelő kitermeléssel.

A metánszulfonsav-(6-metoxi-indan-1-il-metil)-észtert pl. a következők szerint állíthatjuk elő.

30,9 g (0,15 mól) 6-metoxi-indán-1-karbonsav-metilésztert 600 ml dietiléterben oldunk és 1 óra lefolyása alatt csepegtetéssel hozzáadjuk egy szuszpenzióhoz, amely 8,5 g (0,22 mól) lítium-alumínium-hidridet tartalmaz 300 ml dietiléterben. A keverék ennek során annyira felmelegszik, hogy visszafolyató hűtő alatt forrás következik be. Az elegyet 15 órán át visszafolyató hűtő alatt tartjuk, majd jégfürdőben lehűtjük és egymás után hozzáadunk 8,5 ml vizet, 8,5 ml 15%-os nátrium-hidroxidot és 25 ml vizet. A kapott fehér, pelyhes szuszpenziót szűrjük, a maradékot kétszer felfőzzük dietiléttel és ismét szűrjük. A szerves fázisokat magnézium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Az így kapott maradék, egy szintelen viszkózus olaj, nyers 6-metoxi-indán-1-metanolból áll.

5,7 g (32 mmól) nyers 6-metoxi-indán-1-metanolt 50 ml diklórmétánban oldunk és hozzáadjuk 4,3 g (38 mmól) metánszulfonsavklorid 10 ml diklórmétánnal elkészített oldatát. Az elegyet jégfürdőben +5 °C-ra hűtjük le. 20 perc alatt ezután csepegtetéssel

hozzáadjuk 3,9 g (38 mmól) trietil-amin 10 ml diklór-metánnal elkészített oldatát. Az elegyet 3 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, végül a kicsapódott trietil-ammónium-kloridot kiszűrjük és a szűrletet jeges vízzel kirázzuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson szárazra bepároljuk. A kapott olaj nyers metánszulfonsav-(6-metoxi-índan-1-íl-metil)észterből áll, amelyet azonnal feldolgozunk.

## 59. példa

7,0 g (20 mmól) N,N-bisz(2-metoxikarbonil-etil)-N-(5-metoxi-índan-2-íl-metil)-amin 40 ml toluolban oldunk. Szobahőmérsékleten csepegtetéssel hozzáadjuk 0,6 g (25 mmól) nátrium-hidrid 20 ml toluollal elkészített oldatát, 15 perc alatt. A reakcióelegyet 3 órán át 80 °C-on kevertetjük. Végül toluol/metanol elegyet desztillálunk le belőle. A lehűlt maradékot jeges vízre öntjük és tömény sósavval megsavanyítjuk. A savas vizes oldatot dietil-éterrel extraháljuk. Végül a vizes fázist nátrium-hidrogén-karbonát oldattal meg-lúgosítjuk és 2:1 dietil-éter:diklór-metán eleggyel kirázzuk. A szerves fázisokat telített nátrium-klorid oldattal mossuk és magnézium-szulfát fölött szárítjuk. Az oldószer vákuumban való eltávolítása után a kapott maradékot dietil-éterben felvesszük és éteres só-savat adagolunk hozzá, amíg az elegy pH-ja savassá válik. A kivált kristályos anyagot izopropanolból átkristályosítjuk. Így a tiszta 4-hidroxi-1-(5-metoxi-índan-2-íl-metil)-1,2,5,6-tetrahydro-piridin-3-karbonsav-metilészter-hidrokloridot, illetve az 1-(5-metoxi-índan-2-íl-metil)-4-oxo-piperidin-3-karbonsav-metilészter-hidrokloridot kapjuk: o.p. 166–168 °C (kitermelés az elméleti érték 50%-a).

Az N,N-bisz(2-metoxikarbonil-etil)-N-(5-metoxi-índan-2-íl-metil)-amin pl. 6-metoxi-índan-1-onból állíthatjuk elő, alfa-fémszarmazék képzésével, klórhangyasav-metilészterrel 6-metoxi-1-oxo-índan-2-karbonsav-metilészter képződése közben való reagáltatással, az utóbbi vegyület 5-metoxi-índan-2-karbonsav-metilészterre való hidrogénezésével, lítium-alumínium-hidriddel végzett – 5-metoxi-índan-2-metanol képződéséhez vezető – redukcióval, ez utóbbi metánszulfonsav-klorid/nátrium-azid együttesével végzett átalakításával, lítium-alumínium-hidriddel végzett ismételt redukcióval és a kapott 5-metoxi-índan-2-íl-metil-amin kétszeres moláris mennyiségű akrilsav-metilészterrel való reagáltatásával.

## 60. példa

3,08 g (0,01 mól) 1-(benzociklobuten-1-íl-metil)-1,2,5,6-tetrahydro-piridin-3-karbonsav-etilészter-hidrokloridot 180 ml etanolban oldunk és egy hidrogénező berendezésben az oldathoz 300 mg, 5% palládiumot tartalmazó szenet adunk. Szobahőmérsékleten és normál nyomáson 228 cm<sup>3</sup> hidrogén felvételéig folytatjuk a hidrogénezést. Ezután a katalizátort kiszűrjük és a szűrletet vízsugárszivattyú által létesített vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyagot diklór-metán:dietil-éter elegyből kristályosítjuk át. 0,92 g (az elméleti érték 30%-ának megfelelő mennyiségű) 1-(benzociklobuten-1-íl-metil)-piperidin-3-karbonsav-etilészter-hidrokloridot kapunk: o.p. 184–185 °C.

Az 1-(benzociklobuten-1-íl-metil)-1,2,5,6-tetrahydro-piridin-3-karbonsav-etilészter-hidroklorid pl. a következők szerint állítható elő.

100 g (752 mmól) benzociklobuten-1-íl-metil-amin 1100 ml etanolban oldunk és kevertetés közben, csepegtetéssel, az oldathoz hozzáadjuk 245 ml (2,26 mól) akrilsav-etilésztert. Az elegyet ezután 20 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet vízsugárszivattyú által létesített vákuumban bepároljuk, végül kromatografálással tisztítjuk. Az így tisztított anyagot etanolos sósavval hidrokloriddá alakítjuk át és etanol/dietil-éter elegyből átkristályosítjuk. Így 97–98,5 °C olvadáspontú N-(benzociklobuten-1-íl-metil)-N,N-bisz(2-etoxi-karbonil-etil)-amin-hidrokloridot kapunk.

3 g (63 mmól) nátrium-hidridet 50%-os ásványolajos diszperzió) 300 ml toluolban szuszpendálunk és csepegtetéssel hozzáadjuk 16,3 g (49 mmól) N-(benzociklobuten-1-íl-metil)-N,N-bisz(2-etoxi-karbonil-etil)-amin 100 ml toluollal elkészített oldatát. A reakcióelegyet kevertetés közben kb. 110 °C belső hőmérsékletre melegítjük fel és az ennek során keletkező etanolt desztilláljuk. Az elegyet ezután lehűlni hagyjuk, ecetsav-etilésztert és – kevertetés közben – 100 ml vizet adunk hozzá. A szerves fázist elkülönítjük, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. Az így kapott nyers anyagot kromatografálással tisztítjuk és etanolos sósavval a hidrokloriddá alakítjuk át. Etanolból végzett átkristályosítással az 1-(benzociklobuten-1-íl-metil)-4-hidroxi-1,2,5,6-tetrahydro-piridin-3-karbonsav-etilészter-hidrokloridot illetve az 1-(benzociklobuten-1-íl-metil)-4-oxo-piperidin-3-karbonsav-etilészter-hidrokloridot kapjuk.

9,5 g (33 mmól) 1-(benzociklobuten-1-íl-metil)-4-hidroxi-1,2,5,6-tetrahydro-piridin-3-karbonsav-etilészter-hidrokloridot, illetve 1-(benzociklobuten-1-íl-metil)-4-oxo-piperidin-3-karbonsav-etilészter-hidrokloridot 1,2 g platnaoxid hozzáadása után 300 ml etanolban szobahőmérsékleten 4.10<sup>5</sup> Pa nyomáson hidrogénezünk. Etanol/dietil-éter elegyből végzett átkristályosítással cisz-1-(benzociklobuten-1-íl-metil)-4-hidroxi-piperidin-3-karbonsav-etilészter-hidrokloridot kapunk.

3,6 g (12,5 mmól) cisz-1-benzociklobuten-1-íl-metil-4-hidroxi-piperidin-3-karbonsav-etilészter-hidroklorid, 1,7 g (14 mmól) 4-dimetil-amin-o-piridin és 3,5 ml (25 mmól) trietil-amin 100 ml diklór-metánnal elkészített oldatához szobahőmérsékleten, kevertetés közben, csepegtetéssel hozzáadjuk 1,1 ml (14 mmól) metánszulfonsav-kloridot. Az elegyet a reakció teljes lefolyásáig ezen a hőmérsékleten tovább kevertetjük. A reakcióelegyet ezután bepároljuk, hozzáadjuk 4 g kálcium-hidrokloridot 50 ml etanolban oldva és 30 percen át tovább kevertetjük. Végül az elegyet diklórmetánnal hígítjuk és vízzel mossuk. A szerves fázist elkülönítjük, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott nyers terméket szilikagélen való kromatografálással tisztítjuk, etanolos sósavval hidrokloriddá alakítjuk és etanol/dietil-éter elegyből átkristályosítjuk. Így 1-(benzociklobuten-1-íl-metil)-1,2,5,6-tetrahydro-piridin-3-karbonsav-etilészter-hidrokloridot kapunk, o.p. 157–158 °C.

## 61. példa

3,53 g (0,01 mól) 1-[2-(5-metoxi-benzociklobuten-1-íl)-etil]-1,2,5,6-tetrahydro-piridin-3-karbonsav-etilészter-hidrokloridot 170 ml etanolban oldunk és hidrogénező berendezésben 300 mg, 5% palládiumot tartalmazó szén jelenlétében hidrogénezünk. Szoba-

hőmérsékleten és normál nyomáson 235 cm<sup>3</sup> hidrogén felvételéig folytatjuk a hidrogénezést. Ezután a katalizátort kiszűrjük és a szűrletet vízsugárszivattyú által létesített vákuumban bepároljuk. A kapott maradékot aceton/dietil-éter elegyből átkristályosítjuk, 2,89 g (az elméleti érték 81%-a) 1-[2-(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-etil]-piperidin-3-karbonsav-etilészter-hidrokloridot kapunk, o.p. 122–125 °C (diasztereomer-elegy).

Az 1-[2-(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-etil]-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-karbonsav-etilészter-hidrokloridot pl. a következőképpen állíthatjuk elő.

A 60 példában leírtakkal analóg módon eljárhatunk úgy, hogy 2-(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-etilaminból akrilsav-etilészterrel előállítjuk az N,N-bisz(2-etoxi-karbonil-etil)-N-[2-(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-etil]-amint. Ez utóbbit nátrium-hidriddel kezelve ciklizáljuk 4-hidroxi-1-[2-(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-etil]-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-karbonsav-etilészterre illetve 1-[2-(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-etil]-4-oxo-piperidin-3-karbonsav-etilészterre, és ez utóbbit platinaoxid hozzáadása mellett cisz-4-hidroxi-1-[2-(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-etil]-piperidin-3-karbonsav-etilészterre hidrogénezünk.

A 60. példában leírtakkal analóg módon állíthatjuk elő az 1-[2-(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-etil]-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-karbonsav-etilészter-hidrokloridot – o.p. 150,5–152,3 °C – 8 g (24 mmól) cisz-4-hidroxi-1-[2-(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-etil]-piperidin-3-karbonsav-etilészterből, 3,2 g (26 mmól) 4-dimetilamino-piridinből, 6,65 ml (48 mmól) trietilaminből és 2 ml (27 mmól) metánszulfonsavkloridból kiindulva, 200 ml diklór-metán alkalmazásával.

#### 62. példa

25 mg hatóanyagot, például 4-hidroxi-1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-metil]-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-karbonsav-etilészter-hidrokloridot, illetve 1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-metil]-4-oxo-piperidin-3-karbonsav-etilészter-hidrokloridot tartalmazó tablettákat a következőképpen állíthatunk elő:

Összetevők (1000 tablettára)	
hatóanyag	25,0 g
laktóz	100,7 g
búzakeményítő	7,5 g
polietilén-glikol 6000	5,0 g
talkum	5,0 g
magnézium-sztearát	1,8 g
ionmentesített víz	a szükséges mennyiség.

#### A tabletták előállítása:

Valamennyi szilárd összetevőt először egy 0,6 mm nyílásméretű szitán átnyomunk. Ezután a hatóanyagot, laktózt, talkumot, magnézium-sztearátot és a keményítő felét összekeverjük. A keményítő másik felét 40 ml vízben szuszpendáljuk, és ezt a szuszpenziót hozzáadjuk a polietilén-glikol 100 ml vízzel készült, felforralt oldatához. Az így kapott keményítőcsirizt hozzáadjuk a keverék fő tömegéhez, és az így kapott keveréket – adott esetben víz hozzáadása után – granuláljuk. A granulátumot éjszakán át 35 °C hőmérsékleten szárítjuk, egy 1,2 mm nyílásméretű szitán átnyomjuk, majd körülbelül 6 mm átmérőjű, mindkét oldalon domború tablettákká préseljük.

#### 63. példa

50 mg hatóanyagot, például 4-hidroxi-1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-metil]-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-karbonsav-etilészter-hidrokloridot, illetve 1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-metil]-4-oxo-piperidin-3-karbonsav-etilészter-hidrokloridot tartalmazó tablettákat a következőképpen állítunk elő:

Összetétel: (1000 tablettára)	
hatóanyag	500,00 g
laktóz	140,80 g
burgonyakeményítő	274,70 g
sztearinsav	10,00 g
talkum	50,00 g
magnézium-sztearát	2,50 g
kolloid szilícium-dioxid	32,00 g
etanol	a szükséges mennyiség.

20 A hatóanyag, a laktóz és 194,70 g burgonyakeményítő keverékét a sztearinsav etanolos oldatával megnedvesítjük, és egy szitán keresztül granuláljuk. Szárítás után hozzákeverjük a maradék burgonyakeményítőt, talkumot, magnézium-sztearátot és a kolloid szilícium-dioxidot, és a keveréket 0,1 g egyedi súlyú tablettákká préseljük, a tablettákon kívánt esetben a dózisok finomabb beállítása céljából osztóvonal lehet.

25 Analóg módon állíthatunk elő 100 mg hatóanyagot tartalmazó tablettákat is.

#### 64. példa

30 0,025 g hatóanyagot, például 4-hidroxi-1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-metil]-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-karbonsav-etilészter-hidrokloridot, illetve 1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-il)-etil]-4-oxo-piperidin-3-karbonsav-etilészter-hidrokloridot tartalmazó kapszulákat a következőképpen állíthatunk elő:

Összetétel: (1000 kapszulára)	
hatóanyag	25,00 g
laktóz	249,00 g
zselatin	2,00 g
kukoricakeményítő	10,00 g
talkum	15,00 g
víz	a szükséges mennyiség.

35 A hatóanyagot összekeverjük a laktózzal, a keveréket a zselatin vizes oldatával egyenletesen megnedvesítjük, majd egy 1,2–1,5 mm nyílásméretű szitán át granuláljuk. A granulátumot összekeverjük a megszárított kukoricakeményítővel és a talkummal, majd 300 mg-os részletekben 1-es nagyságú kemény-zselatin kapszulákba töltjük.

#### 65. példa

50 A 62–64 példákban ismertetett eljárással analóg módon pl. az 1–61 példák szerint előállított valamely más, (I) általános képletű vegyületet vagy ennek egy tautomerjét és/vagy sóját hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítményeket is előállíthatunk.

55

#### Szabadalmi igénypontok

60 1. Eljárás az (I) általános képletű új hidropiridin-származékok vagy ezek tautomerjei és/vagy sói előállítására, ahol



$R_1$  jelentése karboxilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxil-karbonil-csoport vagy karbamilcsoport,  
 $R_2$  jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, 2-5 szénatomos alkanol-oxil-, 1-4 szénatomos alkanszulfonil-oxil-csoport vagy aminocsoport,  
 $R_3$  jelentése R- (Ia), R-alk<sub>1</sub>- (Ib) vagy R'-alk<sub>2</sub>- (Ic) általános képletű csoport, ahol  
 R jelentése helyettesítetlen, vagy a benzolgyűrűn egyszeresen vagy kétszeresen hidroxilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkoxilcsoporttal, halogénatommal, és/vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, és/vagy a benzo-részhez képes  $\alpha$ -helyzetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített, egy telített szénatomján keresztül kapcsolódó, és a gyűrűben összesen 8-10 szénatomot tartalmazó benzocikloalkenil-csoport,  
 R' jelentése helyettesítetlen, vagy a benzolgyűrűn egyszeresen vagy kétszeresen hidroxilcsoporttal 1-4 szénatomos alkoxilcsoport, halogénatommal, és/vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített, a gyűrűben összesen 8-10 szénatomot tartalmazó benzocikloalkenilidencsoport,  
 alk<sub>1</sub> jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport és  
 alk<sub>2</sub> jelentése az omega-helyzetű szénatomján keresztül kapcsolódó 2-4 szénatomos alkilidencsoport, továbbá, ahol  
 a szaggatott vonal azt jelent, hogy az  $R_1$  és  $R_2$  csoportot hordozó szénatomok között egy egyszeres, vagy egy kettős kötés van,  
 a z z a l j e l l e m e z v e , hogy  
 a) valamely (IIa) általános képletű vegyületet vagy sóját, ahol  
 $X_1$  jelentése hidroxilcsoport vagy reakcióképes, észterezett hidroxilcsoport,  
 egy (IIb) általános képletű vegyülettel vagy ennek tautomerjével és/vagy sójával reagáltatunk, vagy  
 b) olyan (I) általános képletű vegyületek vagy ezek tautomerjei és/vagy sói előállítására, amelyekben  $R_1$  jelentése 1-4 szénatomos alkoxil-karbonil-csoport, valamely (III) általános képletű vegyületben vagy ennek tautomerjében és/vagy sójában, ahol  
 $X_2$  jelentése ciano-csoport,  
 az  $X_2$  csoportot szolvólizissal  $R_1$  csoporttá alakítjuk, vagy  
 c) olyan (I) általános képletű vegyületek vagy ezek tautomerjei és/vagy sói előállítására, ahol  
 $R_2$  jelentése hidroxilcsoport és  
 $R_1$  jelentése 1-4 szénatomos alkoxil-karbonil-csoport,  
 valamely (IV) általános képletű vegyületet vagy ennek sóját, ahol  
 $Y_1$  jelentése  $-CH=R'_2$  általános képletű csoport, vagy  
 $C(Y_2)-R'_2$  általános képletű csoport, ahol  $R'_2$  jelentése oxocsoport és  
 $Y_2$  jelentése valamely lehasítható csoport, ciklizáljuk vagy  
 d) olyan (I) általános képletű vegyületek vagy ezek tautomerjei és/vagy sói előállítására, ahol  
 $R_2$  jelentése hidroxilcsoport,  
 $R_1$  jelentése 1-4 szénatomos alkoxil-karbonil-csoport, és  
 a szaggatott vonal azt jelenti, hogy az  $R_1$  és  $R_2$  csoportot hordozó szénatomok között kettős kötés van, valamely (Va) általános képletű vegyületet – amelyben  $R'_2$  jelentése oxocsoport – vagy ennek tautomerjét vagy sóját egy (Vb) általános képletű vegyülettel,

ahol

- 5  $X_3$  jelentése halogénatom, reagáltatunk vagy  
 e) olyan (I) általános képletű vegyületek vagy ezek tautomerjei és/vagy sói előállítására, ahol  
 $R_2$  jelentése 2-5 szénatomos alkanol-oxil-csoport, valamely (VI) általános képletű vegyületben vagy ennek egy sójában, ahol  
 10  $X_4$  jelentése halogénatom, az  $X_4$  csoportot egy  $R_2H$  általános képletű vegyülettel vagy ennek egy sójával – ahol  $R_2$  jelentése a fenti – végzett szolvólizissal  $R_2$  csoporttá alakítjuk, vagy  
 15  $\Gamma$  olyan (I) általános képletű vegyületek vagy ezek tautomerjei és/vagy sói előállítására, ahol  
 $R_2$  jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport, valamely (VII) általános képletű vegyületben ahol  
 20 A' jelentése valamely savból lezármasztatható anion, és  
 $R''_2$  jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkoxil-csoport,  
 a főleges kettős kötéseként hidrogén-átvivő reagenssel, például nátrium-bór-hidriddel végzett kezeléssel egyszeres kötésekékké redukáljuk, és egy adott esetben jelenlévő védőcsoportot lehasítunk, és  
 25 kívánt esetben egy, a találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet, ahol a szaggatott vonal kettős kötést jelent az  $R_1$  és  $R_2$  csoportot hordozó szénatomok között, hidrogén-átvivő reagenssel, például nátrium-bór-hidriddel végzett kezeléssel vagy egy hidrogénező katalizátor, mint platina-oxid vagy palládium/szén jelenlétében végzett hidrogénezéssel olyan (I) általános képletű vegyülettől alakítunk át, amelyben az  $R_1$  és  $R_2$  csoportot hordozó szénatomok között egyszeres kötés van jelen,  
 30 egy, a találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet, amelyben a szaggatott vonal azt jelzi, hogy az  $R_1$  és  $R_2$  csoportot hordozó szénatomok között egyszeres kötés van, és  $R_2$  jelentése hidroxilcsoport, egy 1-4 szénatomos alkanszulfonsav-halogeniddel egy bázisos szer jelenlétében végzett kezeléssel olyan (I) általános képletű vegyülettől alakítunk át, amelyben a szaggatott vonal azt jelzi, hogy az  $R_1$  és  $R_2$  csoportot hordozó szénatomok között kettős kötés van és  $R_2$  jelentése hidrogénatom,  
 40 egy, a találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet, amelyben  $R_2$  jelentése hidroxilcsoport, ammóniával való reagáltatással olyan (I) általános képletű vegyülettől alakítunk át, amelyben  $R_2$  jelentése aminocsoport,  
 45 egy, a találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet, amelyben a szaggatott vonal azt jelzi, hogy az  $R_1$  és  $R_2$  csoportot hordozó szénatomok között kettős kötés van, és  $R_2$  jelentése hidrogénatom, egy  $\alpha$ -fenil-(1-4 szénatomos) alkanollal vagy ennek egy sójával való reagáltatással olyan (I) általános képletű vegyülettől alakítunk át, amelyben a szaggatott vonal azt jelzi, hogy az  $R_1$  és  $R_2$  csoportot hordozó szénatomok között egyszeres kötés van és  $R_2$  jelentése  $\alpha$ -fenil-(1-4 szénatomos) alkoxil-csoport, és egy ilyen  
 50 hidrogénező katalizátorok – mint palládium/szén – jelenlétében végzett hidrogénezéssel olyan (I) általános képletű vegyülettől alakítunk át, amelyben  $R_2$  jelentése hidroxilcsoport,  
 55 egy, a találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet, amelyben  $R_2$  jelentése

hidroxicsoport, egy 2–5 szénatomos anhidridjével való reagáltatással olyan (I) általános képletű vegyületté alakítunk át, amelyben  $R_2$  jelentése 2–5 szénatomos alkanoll-oxi-csoport,

egy, a találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet, amelyben  $R_2$  jelentése hidroxicsoport, egy 1–4 szénatomos alkánszulfonsav-halogeniddel végzett reagáltatással olyan (I) általános képletű vegyületté alakítunk át, amelyben  $R_2$  jelentése 1–4 szénatomos alkánszulfonil-oxi-csoport,

egy, a találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet, amelyben  $R_1$  jelentése 1–4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, ammóniával való reagáltatással olyan (I) általános képletű vegyületté alakítunk át, amelyben  $R_1$  jelentése karbamoll-csoport,

egy, a találmány szerinti eljárásal előállított (I) általános képletű vegyületet, amelyben  $R_1$  jelentése 1–4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, egy hidrolizálószer – előnyösen alkálifém-hidroxid – jelenlétében végzett hidrolízissel olyan (I) általános képletű vegyületté alakítunk át, amelyben  $R_1$  jelentése karboxil-csoport,

egy, a találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet, amelyben  $R_1$  jelentése 1–4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, egy megfelelő 1–4 szénatomos alkanollal, egy szolvoldzószerezrel – pl. egy ásványi savval – végzett kezeléssel olyan (I) általános képletű vegyületté alakítunk át, amelyben  $R_1$  jelentése egy megfelelő másik, 1–4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport,

egy, a találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet, amelyben  $R_2$  jelentése  $R$ - (Ia),  $R$ -alk<sub>1</sub>- (Ib) vagy  $R'$ -alk<sub>2</sub>- (Ic) általános képletű csoport, amelyekben  $R$  jelentése egy, legalább a benzolrészben 1–4 szénatomos alkoxi-csoporttal egyszeresen helyettesített, egy telített szénatomon keresztül kapcsolódó, összesen 8–10 szénatomos benzocikloalkenil-csoport és  $R'$  jelentése egy, legalább a benzolrészben 1–4 szénatomos alkoxi-csoporttal egyszeresen helyettesített, összesen 8–10 szénatomos benzocikloalkenilidén-csoport, egy bór-trihalogeniddel végzett reagáltatással olyan (I) általános képletű vegyületté alakítunk át, amelyben valamelyik, az előbbieken meghatározott  $R_2$  csoportban eredetileg jelenlevő 1–4 szénatomos alkoxi-csoport(ok) hidroxil-csoport(ok) helyettesít(ik),

egy, a találmány szerinti eljárással előállított cisz/transz izomer keveréket a komponensekre választunk szét, és/vagy a találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű szabad vegyületet sóvá alakítjuk, vagy egy, a találmány szerinti eljárással előállított só valamely más, találmány szerinti sóvá alakítunk. (Elsőbbsége: 1986. 06. 26.)

2. Eljárás (I) általános képletű új hidropiridin-származékok vagy ezek tautomerjei és/vagy sói előállítására, ahol

$R_2$  jelentése  $R$ -alk<sub>1</sub>- (Ib) általános képletű csoport, ahol

$R$  jelentése a benzolgyűrűn egyszeresen vagy kétszeresen 1–4 szénatomos alkoxi-csoporttal helyettesített benzociklobuten-1-il-csoport,

$R_1$  jelentése 1–4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport,

$R_2$  jelentése hidrogénatom, hidroxicsoport vagy pedig aminocsoport,

5  $alk_1$  jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport és a szaggatott vonal azt jelzi, hogy az  $R_1$  és  $R_2$  csoportot hordozó szénatomok között egyszeres vagy különösen kettős kötés van, a z z z a l j e l l e m e z v e , hogy

a) egy (IIa) általános képletű vegyületet vagy ennek egy sóját, ahol  $X_1$  jelentése hidroxil- vagy reakcióképes, észterezett hidroxicsoport,

10 egy (IIb) általános képletű vegyülettel vagy ennek egy tautomerjével és/vagy sójával reagáltatunk, vagy

c) olyan (I) általános képletű vegyületek, vagy ezek tautomerjei és/vagy sói előállítására, amelyekben  $R_2$  jelentése hidroxil-csoport és

15  $R_1$  jelentése különösen 1–4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport,

egy (IV) általános képletű vegyületet vagy ennek egy sóját – e képletben  $Y_1$  jelentése  $-CH=R'_2$  vagy  $C(Y_2)=R'_2$  csoport és  $R_2$  jelentése oxo-csoport, mellette  $Y_2$  jelentése lehasítható csoport – ciklázjuk és egy adott esetben jelenlevő védőcsoportot lehasítunk, és kívánt esetben

20 egy, a találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet, amelyben a szaggatott vonal azt jelzi, hogy az  $R_1$  és  $R_2$  csoportot hordozó szénatomok között kettős kötés van, hidrogénátvívó reagenssel, például nátrium-bórhidriddel végzett kezeléssel vagy egy hidrogénező katalizátor, mint platina-oxid jelenlétében végzett hidrogénezéssel olyan (I) általános képletű vegyületté alakítunk át, amelyben a szaggatott vonal azt jelzi, hogy az  $R_1$  és  $R_2$  csoportot hordozó szénatomok között egyszeres kötés van,

25 egy, a találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet, amelyben a szaggatott vonal azt jelzi, hogy az  $R_1$  és  $R_2$  csoportot hordozó szénatomok között egyszeres kötés van, és  $R_2$  jelentése hidroxicsoport, egy 1–4 szénatomos alkánszulfonsav-halogeniddel egy bázisos szer jelenlétében végzett kezeléssel olyan (I) általános képletű vegyületté alakítunk át, amelyben a szaggatott vonal azt jelzi, hogy az  $R_1$  és  $R_2$  csoportot hordozó szénatomok között kettős kötés van jelen és

30  $R_2$  jelentése hidrogénatom,

egy, a találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet, amelyben  $R_2$  jelentése hidroxicsoport, ammóniával való reagáltatással olyan (I) általános képletű vegyületté alakítunk át, amelyben  $R_2$  jelentése amino-csoport,

35 egy, a találmány szerinti eljárással előállított cisz/transz izomer keveréket a komponensekre szétválasztunk és/vagy

40 egy, a találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű szabad vegyületet sóvá alakítunk át. (Elsőbbsége: 1985. 08. 27.)

45 3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, olyan (I) általános képletű vegyületek vagy ezek tautomerjei és/vagy sói előállítására, amelyekben

50  $R_2$  jelentése (Ia), (Ib) vagy (Ic) általános képletű csoport, ahol

$R$  jelentése helyettesítetlen vagy a benzolrészben egyszeresen vagy kétszeresen hidroxil-, 1–4 szénatomos alkoxi-csoporttal és/vagy halogénatommal és/vagy a benzo-részhez képest  $\alpha$ -helyzetben 1–4 szénatomos alkil-csoporttal helyettesített benzociklobuten-1-il-, indan-1-il- vagy indan-2-il-csoport vagy 1,2,3,4-tetrahidro-naft-1-il- vagy 1,2,3,4-tetrahidro-naft-2-il-csoport,

55  $R_1$  jelentése hidrogénatom, hidroxicsoport vagy pedig aminocsoport,

60  $alk_1$  jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport és a szaggatott vonal azt jelzi, hogy az  $R_1$  és  $R_2$  csoportot hordozó szénatomok között kettős kötés van, a z z z a l j e l l e m e z v e , hogy

a) egy (IIa) általános képletű vegyületet vagy ennek egy sóját, ahol  $X_1$  jelentése hidroxil- vagy reakcióképes, észterezett hidroxicsoport,

10 egy (IIb) általános képletű vegyülettel vagy ennek egy tautomerjével és/vagy sójával reagáltatunk, vagy

c) olyan (I) általános képletű vegyületek, vagy ezek tautomerjei és/vagy sói előállítására, amelyekben  $R_2$  jelentése hidroxil-csoport és

15  $R_1$  jelentése különösen 1–4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport,

egy (IV) általános képletű vegyületet vagy ennek egy sóját – e képletben  $Y_1$  jelentése  $-CH=R'_2$  vagy  $C(Y_2)=R'_2$  csoport és  $R_2$  jelentése oxo-csoport, mellette  $Y_2$  jelentése lehasítható csoport – ciklázjuk és egy adott esetben jelenlevő védőcsoportot lehasítunk, és kívánt esetben

R' jelentése helyettesítetlen vagy a benzolrészben egyszeresen vagy kétszeresen hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxil-csoporttal és/vagy halogénatommal helyettesített benzociklobuten-1-illidén-csoport,

alk<sub>1</sub> jelentése 1-4 szénatomos alkilén-csoport, amely a két gyűrűrendszert 1-3 szénatommal köti össze és

alk<sub>2</sub> jelentése 2-4 szénatomos, az omega-szénatomon keresztül kapcsolódó alkilidén-csoport, amely a két gyűrűrendszert 2 vagy 3 szénatommal köti össze és

R<sub>1</sub> jelentése karboxil-csoport, 1-4 szénatomos alkoxil-karbonil- vagy karbamoil-csoport,

R<sub>2</sub> jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 2-5 szénatomos alkanoll-oxi-, 1-4 szénatomos alkán-szulfonil-oxi- vagy amino-csoport

és a szaggatott vonal azt jelzi, hogy az R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> csoportot hordozó szénatomok között egyszeres és különösen kettős kötés lehet,

a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1986. 06. 26.)

4. A 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek, ezek tautomerjei és/vagy sói előállítására, ahol

R<sub>3</sub> jelentése (Ib) általános képletű csoport, ahol

R jelentése a benzolgyűrűn egyszeresen vagy kétszeresen 1-4 szénatomos alkoxilcsoporttal helyettesített benzociklobuten-1-ill-csoport, és

alk<sub>1</sub> jelentése 1-4 szénatomos alkilén-csoport, amely egy 1-3 szénatomos szénlánccal köti össze a két gyűrűrendszert,

R<sub>1</sub> jelentése 1-4 szénatomos alkoxil-karbonil-csoport, és

R<sub>2</sub> jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy aminocsoport,

és a szaggatott vonal azt jelzi, hogy az R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> csoportot hordozó szénatomok között egyszeres vagy különösen kettős kötés lehet,

a z z a l j e l l e m e z v e , hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1985. 08. 27.)

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek vagy ezek tautomerjei és/vagy sói előállítására, ahol

R<sub>3</sub> jelentése (Ia) vagy (Ib) általános képletű csoport, ahol

R jelentése helyettesítetlen, vagy a benzolgyűrűn 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxilcsoporttal, 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoporttal vagy legfeljebb 35-ös rendszámú halogénatommal egyszeresen helyettesített, vagy pedig 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoporttal vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxilcsoporttal kétszeresen helyettesített benzociklobuten-1-ill-csoport, indán-1-ill- vagy másodsorban indán-2-ill-csoport, vagy 1,2,3,4-tetrahidro-naft-1-ill-csoport, és alk<sub>1</sub> jelentése 1-3 szénatomos alkilén-csoport, amely 1-3 szénatomos szénlánccal köti össze a két gyűrűrendszert,

R<sub>1</sub> jelentése 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxil-karbonil-csoport vagy pedig karbamoilcsoport, és

R<sub>2</sub> jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport, és a szaggatott vonal azt jelenti, hogy az R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> csoportot hordozó szénatomok között egyszeres vagy különösen kettős kötés lehet jelen,

a z z a l j e l l e m e z v e , hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1986. 06. 26.)

sege: 1986. 06. 26.)

6. A 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek, ezek tautomerjei és/vagy sói előállítására, ahol

R<sub>3</sub> jelentése (Ib) általános képletű csoport, ahol

R jelentése a benzolgyűrűn 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxilcsoporttal egyszeresen helyettesített benzociklobuten-1-ill-csoport és

alk<sub>1</sub> jelentése 1-3 szénatomos alkilén-csoport, amely 1-3 szénatomos szénlánccal köti össze a két gyűrűrendszert,

R<sub>1</sub> jelentése 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxil-karbonil-csoport és

R<sub>2</sub> jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport, és a szaggatott vonal azt jelenti, hogy az R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> csoportot hordozó szénatomok között egyszeres vagy különösen kettős kötés lehet jelen,

a z z a l j e l l e m e z v e , hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1985. 08. 27.)

7. A 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek vagy ezek tautomerjei és/vagy sói előállítására, ahol

R<sub>3</sub> jelentése (Ib) általános képletű csoport, ahol

R jelentése a benzolgyűrűn, és különösen az 5-ös helyzetben 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxilcsoporttal egyszeresen helyettesített benzociklobuten-1-ill-csoport, és

alk<sub>1</sub> jelentése metilén-csoport vagy etilén-csoport,

R<sub>1</sub> jelentése 2-4 szénatomot tartalmazó alkoxil-karbonil-csoport és

R<sub>2</sub> jelentése hidroxilcsoport, és a szaggatott vonal azt jelenti, hogy az R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> csoportot hordozó szénatomok között egyszeres, vagy kettős kötés lehet jelen,

a z z a l j e l l e m e z v e , hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1985. 08. 27.)

8. A 2. igénypont szerinti eljárás 4-hidroxi-1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-ill)-metil]-1,2,5,6-tetrahidropiperidin-3-karbonsav-etil-észter, illetve 1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-ill)-metil]-4-oxo-piperidin-3-karbonsav-etil-észter és ennek sói előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1985. 08. 27.)

9. A 2. igénypont szerinti eljárás 4-hidroxi-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-ill)-metil]-1,2,5,6-tetrahidropiperidin-3-karbonsav-metil-észter, illetve 1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-ill)-metil]-4-oxo-piperidin-3-karbonsav-metil-észter vagy sóik előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1985. 08. 27.)

10. A 2. igénypont szerinti eljárás cisz-4-hidroxi-1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-ill)-metil]-piperidin-3-karbonsav-etil-észter vagy ennek sója előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1985. 08. 27.)

11. A 2. igénypont szerinti eljárás transz-4-hidroxi-1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-ill)-metil]-piperidin-3-karbonsav-etil-észter vagy egy sója előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1985. 08. 27.)





sói előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1986. 06. 26.)

52. Az 1. igénypont szerinti eljárás 4-hidroxi-1-[2-(5-metoxi-benzociklobuten-1-ildén)-etil]-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-karbonsav-etil-észter, illetve 1-[2-(5-metoxi-benzociklobuten-1-ildén)-etil]-4-oxo-piperidin-3-karbonsav-etil-észter vagy ezek sói előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1986. 06. 26.)

53. Az 1. igénypont szerinti eljárás 4-hidroxi-1-(5-metoxi-Indán-2-Il)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-karbonsav-metil-észter, illetve 1-(5-metoxi-Indán-2-Il)-4-oxo-piperidin-3-karbonsav-metil-észter vagy ezek sói előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1986. 06. 26.)

54. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1-[(5-metoxi-Indán-2-Il)-metil]-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-karbonsav-metil-észter vagy egy sója előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1986. 06. 26.)

55. Az 1. igénypont szerinti eljárás 4-hidroxi-1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-Il)-metil]-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-karbonsav-etil-észter illetve 1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-Il)-metil]-4-oxo-piperidin-3-karbonsav-etil-észter vagy ennek egy sója előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1986. 06. 26.)

56. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-Il)-metil]-piperidin-3-karbonsav-etil-észter vagy egy sója előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1986. 06. 26.)

l e m e z v e , hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1986. 06. 26.)

57. Az 1. igénypont szerinti eljárás az 1-[(5-metoxi-benzociklobuten-1-Il)-metil]-piperidin-3-karbonsav-vagy egy sója előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1986. 06. 26.)

58. Eljárás az emlékezőképességet javító gyógyszerkészítmények előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az 1., 3., 5. és 19-57. igénypontok bármelyike szerint előállított (I) általános képletű vegyületet vagy adott esetben ennek egy tautomerjét és/vagy egy gyógyászati szempontból elfogadható sóját önmagában vagy gyógyszer-technológiában szokásosan alkalmazott vívő-, kötőanyagokkal, csúsztatószerrel és más segédanyagokkal, adott esetben más, hasonló hatású gyógyszer-hatóanyagokkal összekeverve tableta, kapszula, pirula, kúp, emulzió, injekciós oldat vagy más ismert alakú gyógyszerkészítmény formájában készítünk ki. (Elsőbbsége: 1986. 06. 26.)

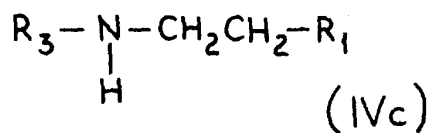
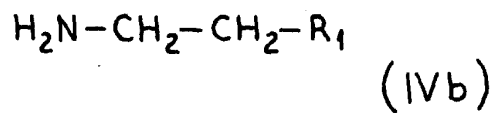
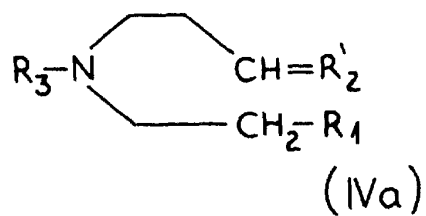
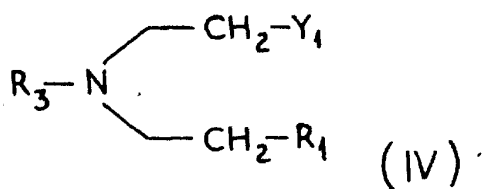
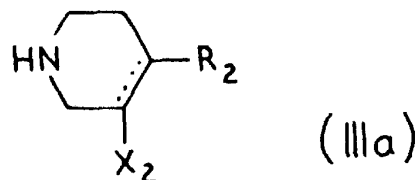
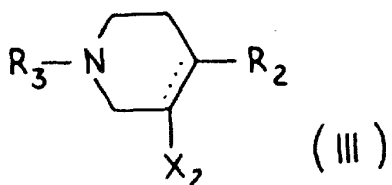
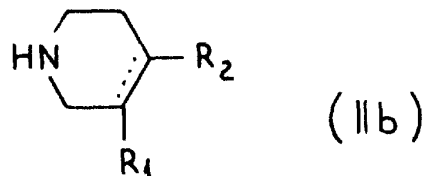
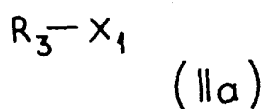
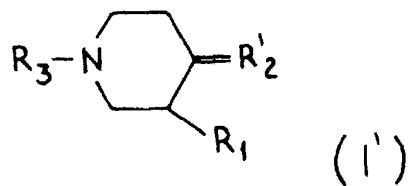
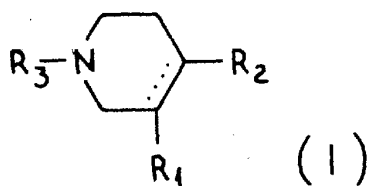
59. Eljárás az emlékezőképességet javító gyógyszerkészítmények előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a 2., 4. és 6-18. igénypontok bármelyike szerint előállított (I) általános képletű vegyületet vagy adott esetben ennek egy tautomerjét és/vagy egy gyógyászati szempontból elfogadható sóját önmagában vagy a gyógyszer-technológiában szokásosan alkalmazott vívő-, kötőanyagokkal, csúsztatószerrel és más segédanyagokkal, adott esetben más, hasonló hatású gyógyszer-hatóanyagokkal összekeverve tableta, kapszula, pirula, kúp, emulzió, injekciós oldat vagy más ismert alakú gyógyszerkészítmény formájában készítünk ki. (Elsőbbsége: 1986. 08. 27.)

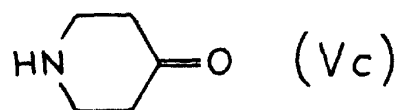
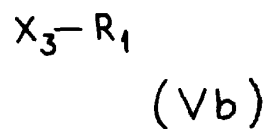
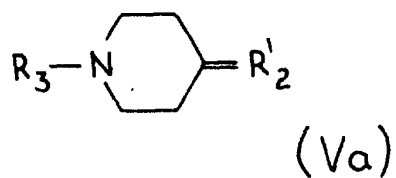
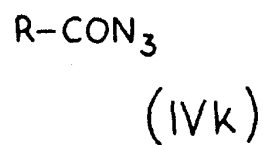
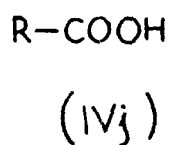
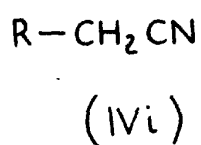
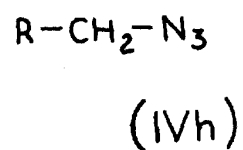
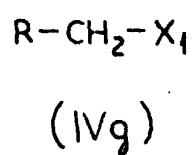
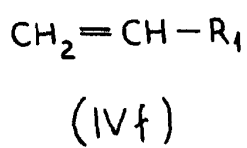
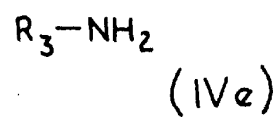
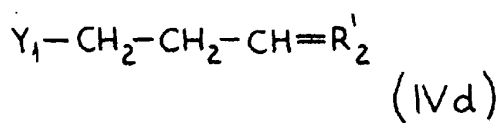
35

-----  
5 db rajz  
-----

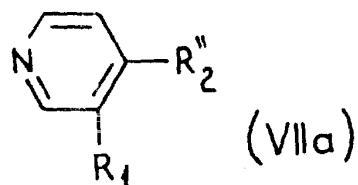
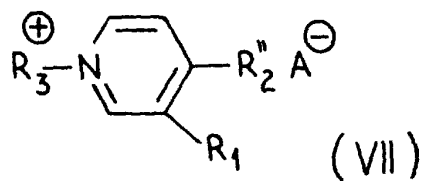
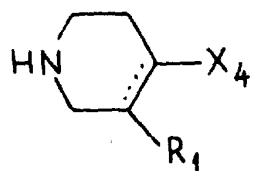
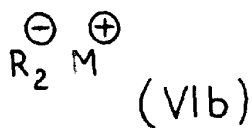
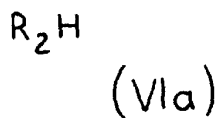
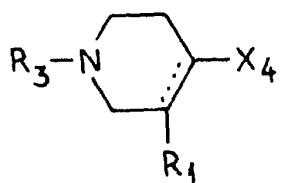
Kiadja: Országos Találmányi Hivatal  
Felelős kiadó: Hümer Zoltán o.v.

UNITAS-KÓDEX



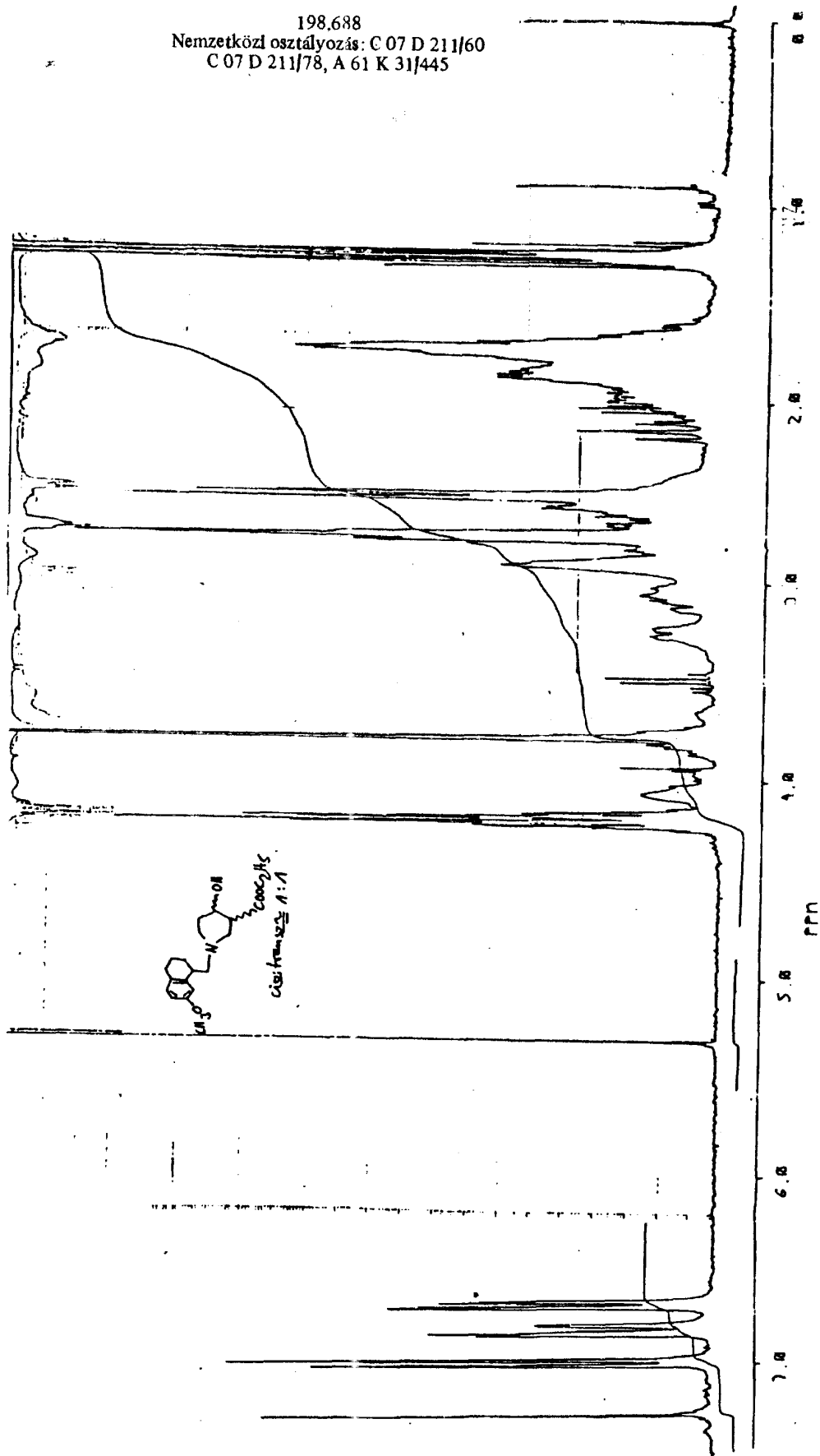






198,688  
Nemzetközi osztályozás: C 07 D 211/60  
C 07 D 211/78, A 61 K 31/445

4. 6000



5. ábra

