

(19)



REPUBLIKA SLOVENIJA
Urad RS za intelektualno lastnino

(10) SI 9011744 A

(12)

PATENT

(21) Številka prijave: 9011744

(51) MPK⁶: C07D 451/02, C07D 451/14,
A61K 31/46, A61K 31/445

(22) Datum prijave: 13.09.1990

(60) Prijava pri ZZZP: YU 1744/90, 13.09.1990 (31.10.1992)

(30) Prednost: 16.09.1989 DE 3931041

(45) Datum objave: 31.10.1997

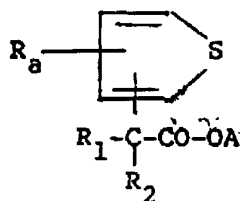
(72) Izumitelj: BANHOLZER ROLF, Ingelheim am Rhein, DE;
BAUER RUDOLF, Wiesbaden, DE;
REICHL RICHARD, Gau-Algesheim, DE

(73) Nosilec: BOEHRINGER INGELHEIM KG, 55216 Ingelheim/Rhein, DE

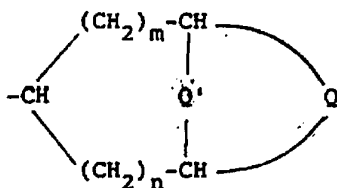
(74) Zastopnik: PATENTNA PISARNA D.O.O., Čopova 14 p.p. 322, 1000 Ljubljana, SI

(54) NOVI ESTRI KARBOKSILNE KISLINE Z AMINO-ALKOHOLI, NJIHOVI KVARTERNIRNI PRODUKTI KOT TUDI PRIPRAVA IN UPORABA TEH SPOJIN

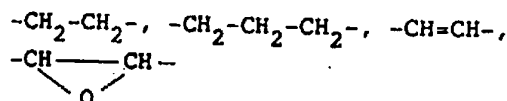
(57) Novi estri tienil karboksilne kisline z aminoalkoholi, njihovi kvaternirni produkti kot tudi priprava in uporaba teh spojin. Opisane so nove spojine s formulo I



v kateri A stoji za skupino



II, v kateri m in n neodvisno drug od drugega pomenita 1 ali 2, Q eno izmed dveh skupin



in Q' predstavlja skupino = NR ali skupino =NRR', pri čemer R pomeni H ali v danem primeru s halogenom ali hidroksi substituiran C₁-C₄ alkilni ostanek, R' pa C₁-C₁-alkilni ostanek in R in R' lahko skupaj tvorita tudi C₄-C₆ -alkilenski ostanek in pri čemer pri kvaternirnih spojinah stoji nasproti pozitivnega naboja N-atoma ekvivalent aniona (X⁻, R₁ stoji za tienilni, fenilni, furilni, ciklopentilni ali cikloheksilni ostanek, pri čemer so ti ostanki lahko tudi substituirani z metilom, tienil in fenil pa tudi s fluorom ali klorom, R₂ stoji za vodik, OH, C₁-C₄ -alkoksi ali C₁-C₄ -alkil, R_a stoji za H, F, Cl ali CH₃, in v kolikor = NR pomeni sekundarno ali terciarno amino skupino, tudi njihove kislinske adicijske soli, ki se dajo pripraviti po samih po sebi znanih metodah in so uporabne kot učinkovine za zdravila.

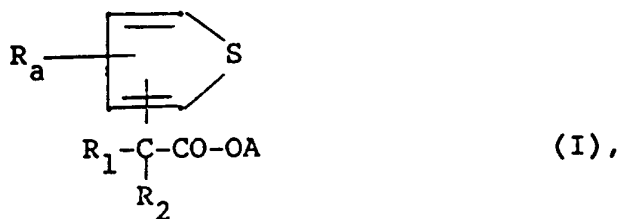
SI 9011744 A

BOEHRINGER INGELHEIM KG

**Novi estri tienil karboksilne kisline z aminoalkoholi, njihovi kvaternirni produkti
kot tudi priprava in uporaba teh spojin**

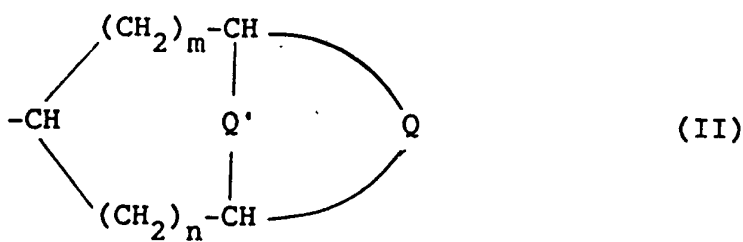
Izum se nanaša na nove estre tienil karboksilne kisline z aminoalkoholi in na njihove kvaternirne produkte, kot tudi na pripravo novih spojin in na njihovo uporabo kot učinkovine v zdravilih.

Nove spojine ustrezajo formuli



v kateri

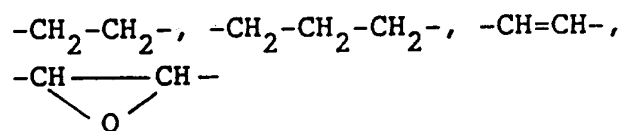
A stoji za skupino



v kateri

m in n neodvisno drug od drugega pomenita 1 ali 2,

Q eno izmed dvoveznih skupin



in

Q' predstavlja skupino = NR ali skupino = NRR', pri čemer R pomeni H ali v danem primeru s halogenom ali hidroksi substituiran C₁-C₄ alkilni ostanek, R' pa C₁-C₄-alkilni ostanek in R in R' lahko skupaj tvorita tudi C₄-C₆-alkilenski ostanek in pri čemer pri kvarternih spojinah stoji nasproti pozitivnega naboja N-atoma ekvivalent aniona (X[⊖]),

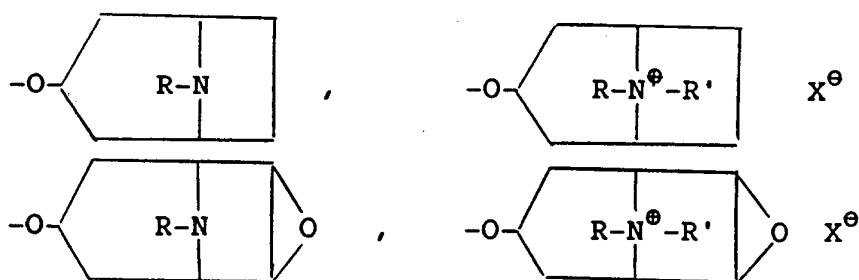
R₁ stoji za tienilni, fenilni, furilni, ciklopentilni ali cikloheksilni ostanek, pri čemer so ti ostanki lahko tudi substituirani z metilom, tienil in fenil pa tudi s fluorom ali klorom,

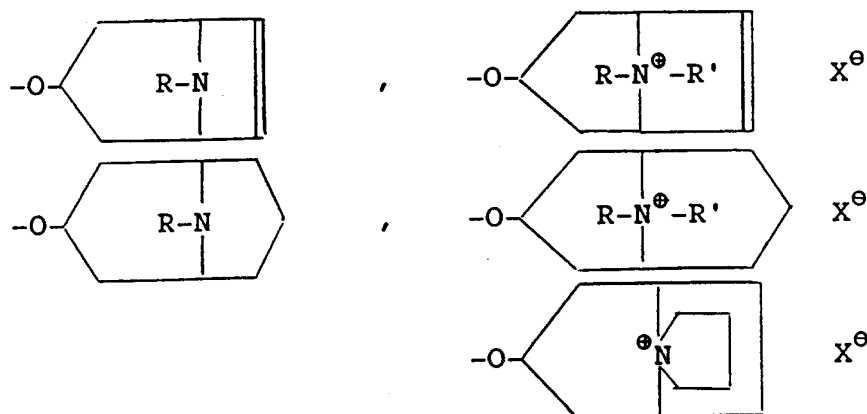
R₂ stoji za vodik, OH, C₁-C₄-alkoksi ali C₁-C₄-alkil,

R_a za H, F, Cl ali CH₃, in v kolikor = NR pomeni sekundarno ali terciarno aminoskupino, tudi njihove kislinske adicijske soli.

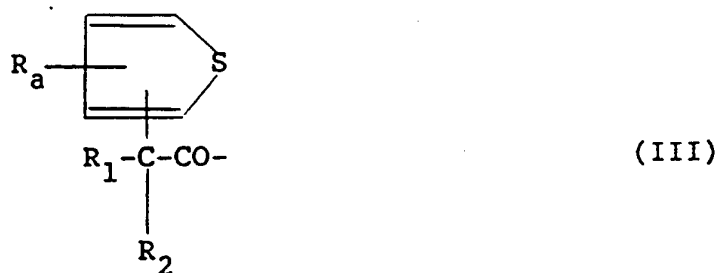
V spojinah s formulo I stoji R₁ prednostno za tienil, R₂ pa prednostno za OH. Skupina -OA ima prednostno α-konfiguracijo in se izvaja npr. iz skopina, tropina, granatolina ali 6,7-dehidrotropina oziroma ustreznih nor-spojnin; -OA pa ima lahko tudi β konfiguracijo, kot v psevdotropinu in psevdoskopinu.

Ustrezni ostanki so npr.

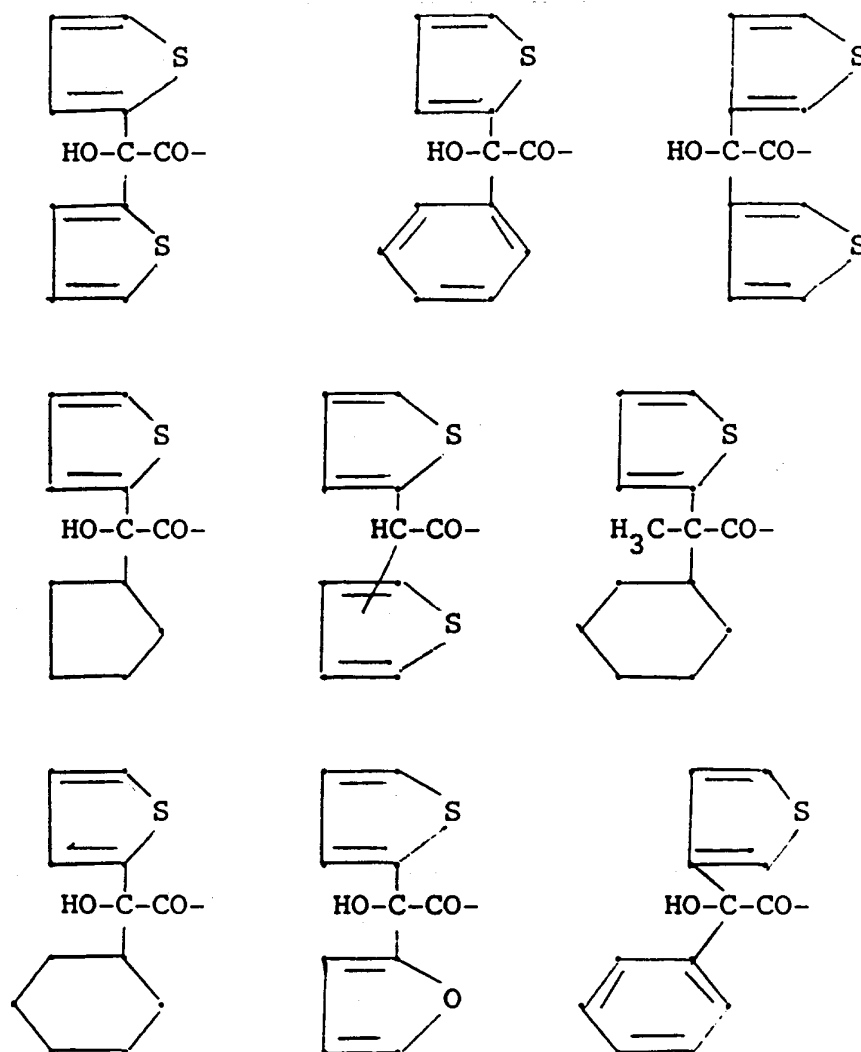




Substituent R je prednostno nižji alkilni ostanek kot CH₃, C₂H₅, n-C₃H₇, i-C₃H₇, R' pa prednostno CH₃. R in R' sta skupno na primer - (CH)₂₅-. Kot halogenski substituent za R pride v poštev fluor in v drugi vrsti klor. Če R pomeni s halogenom ali hidroksi substituiran alkilni ostanek, gre prednostno za -CH₂-CH₂F oziroma -CH₂-CH₂OH. Ustrezno stoji skupina A npr. za ostanke skopina, N-etilnorskopina, N-izopropilnorskopina, tropina, N-izopropilnortropina, 6,7-dehidrotropina, N-β-fluoretilnortropina, N-isopropil-6,7-dehidronortropina, N-metilgranatolina oziroma ustrezne kvarterne spojine, pri čemer je anion prednostno Br[⊖] oziroma CH₃-SO₃[⊖]. Kot kislinski ostanek



pridejo v poštev predvsem :



Za terapevtsko uporabo so primerne zlasti kvarterne spojine, medtem ko so terciarne spojine pomembne kot učinkovine, razen tega pa še kot intermediati.

Spojine v smislu izuma predstavljajo močno in dolgotrajno učinkovite antiholinergike. Pri doziranjih v mikrogramske območju dosežemo inhalativno trajanje učinka vsaj 24 ur. Pri tem pa je toksičnost v enakem območju kot pri tržnem produktu ipratropijevem bromidu, medtem ko je istočasno terapevtski učinek močnejši.

Nove spojine so ustrezno njihovi naravi kot antiholinergiki primerne npr. za zdravljenje kroničnega obstruktivnega bronhitisa in (lahke do srednjetežke) astme, nadalje za zdravljenje vagalno pogojenih sinusbradikardij.

Medtem ko je pri obolenjih dihalnih poti priporočljiva v glavnem inhalativna uporaba novih učinkovin (zlasti kvarternih spojin), s čemer se pretežno izključijo stranski učinki, poteka uporaba pri sinusnih bradikardijah prednostno intravenozno ali oralno. Pri tem se izkaže kot prikladno, da nove spojine v glavnem ne vplivajo na motiliteto želodca/črevesja.

Za aplikacijo predelamo spojine v smislu izuma z znanimi pomožnimi in/ali nosilnimi snovmi v običajne galenske pripravke, npr. v inhalacijske raztopine, suspenzije v utekočinjenih pogonskih plinih, pripravke, ki vsebujejo liposome oziroma proliposome, injekcijske raztopine, tablete, dražeje, kapsule in inhalacijske praške za uporabo v običajnih inhalacijskih pripravkih.

Primeri za formulacije (podatki v masnih odstotkih) :

1. Dozirni aerosol

učinkovina v smislu izuma	0,005
sorbitan trioleat	0,1
monofluortriklormetan in difluordiklormetan 2:3	ad 100

Suspenzijo napolnimo v običajni vsebnik za aerosole z dozirnim ventilom. Z enkratnim aktiviranjem se odda prednostno 50 μ l suspenzije. Učinkovino pa se da po želji tudi višje dozirati (npr. 0,02 mas %).

2. Tablete

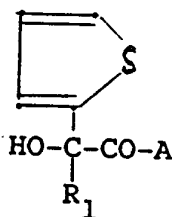
Učinkovina v smislu izuma	0,05
Koloidna kremenica	0,95
Mlečni sladkor	65,00
Krompirjev škrob	28,00
Polivinilpirolidon	3,00
Na-celulozni glikolat	2,00
magnezijev sterat	1,00

Sestavine na običajen način vdelaemo v tablete z 200 mg.

Prikladne lastnosti novih spojin se pokažejo npr. z inhibicijo bronholize na kuncih (acetilholinski spazem i.v.). Po intravenoznem dajanju novih učinkovin (doza 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.v.) se je pojavil maksimalni učinek po 10 do 40 minutah. Po 5 urah inhibicijski učinek še ni padel na polovico, to je čas, v katerem učinek pade na polovico, znaša več, deloma celo znatno več kot 5 ur, kar je razločno razvidno iz v nadaljevanju navedenih preostalih učinkov po 5 urah :

<u>Spojina</u>	<u>Preostali učinek v %</u>
A	76
B	76
C	81
D	61
E	68
F	73
G	69

Spojine s formulo :

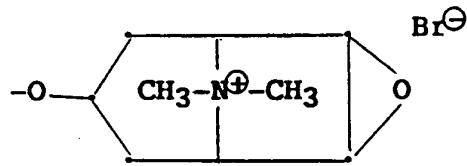


Spojina

A

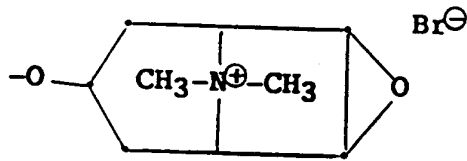
R₁

A



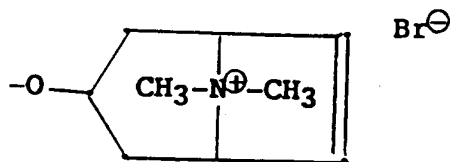
2-tienil

B



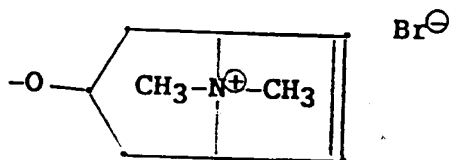
3-tienil

D



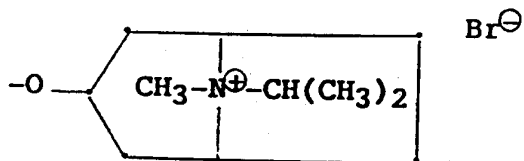
2-tienil

E



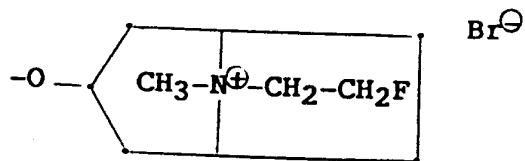
3-tienil

F



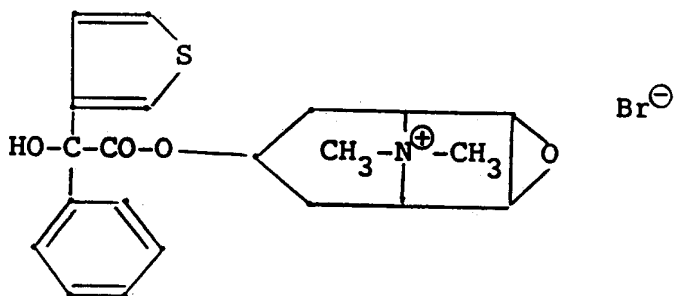
ciklopentil

G



ciklopentil

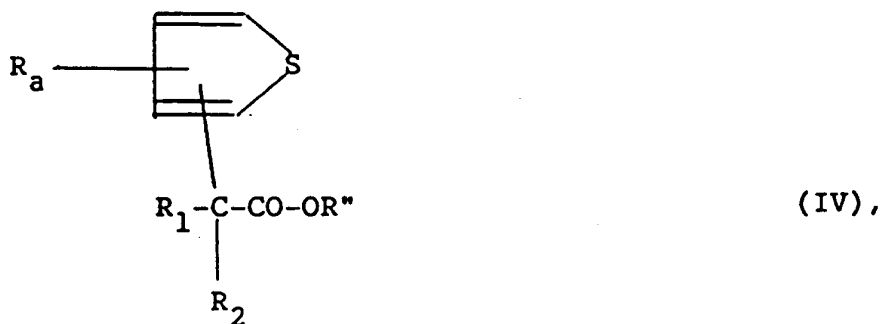
Spojina C



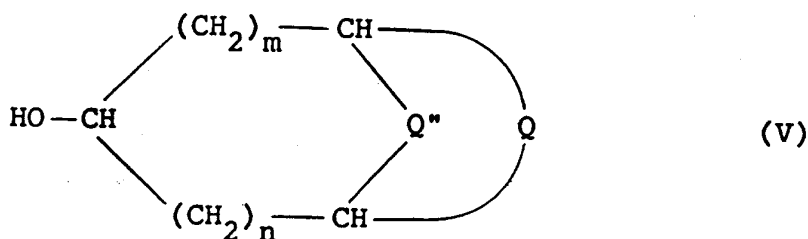
PRIPOMBE:

1. Pri spojinah v katerih R_1 ni 2-tienil, gre za racemate.
2. Gre vsakokrat za 3α -spojine.

Za pripravo novih spojin rabijo sami po sebi znani postopki.
Prednostno ester s formulo



v kateri R'' stoji za C₁-C₄-alkilni ostanek, prednostno za metilni ali etilni ostanek (R₁, R₂ in R_a imajo zgornji pomen), preestrimo z aminoalkoholom s formulo



v kateri imajo m, n in Q zgornji pomen, Q'' stoji za =NR ali za =NH ter se OH-skupina nahaja v legi α ali β , v prisotnosti običajnega katalizatorja za preestrenje, ter dobljeno spojino v danem primeru

a) če Q'' pomeni =NR (pri čemer je R različen od vodika), kvaterniramo z mono derivatom Z-(C₁-C₄-alkil) ustreznega alkana sposobnim za reakcijo (Z = odcepljiva skupina),

ali

b) če Q'' pomeni =NH, kvaterniramo s terminalnim disubstituiranim alkanom Z-(C₄-C₆-alkilen)-Z, brez vmesnega izoliranja.

Preestrenje izvedemo v toplem v organskem topilu, npr. toluenu, ksilenu, heptanu, ali v talini, pri čemer kot katalizator rabijo močne baze kot natrijev metilat, natrijev etilat, natrijev hidrid in kovinski natrij. Za odstranitev sproščenega nižjega alkohola iz ravnotežja uporabljamo zmanjšan tlak, v danem primeru alkohol azeotropno oddestiliramo. Preestrenje poteka pri temperaturah, ki nasplošno ne prekoračijo 95°C. Pogosto poteka preestrenje ugodneje v talini.

Iz kislinskih adicijskih soli terciarnih aminov lahko po želji s primernimi bazičnimi spojinami na sam posebi znan način dobimo proste baze. Kvaterniranje izvedemo v primernih topilih, kot acetonitrilu ali acetonitrilu/metilenkloridu, prednostno pri sobni temperaturi; pri tem kot kvaternirni reagent uporabimo prednostno ustrezen alkil halogenid, npr. alkilbromid. Produkti preestrenja s Q' v pomenu za NH rabijo kot izhodne snovi za tiste spojine, v katerih R in R' skupno predstavljata (C₄-C₆-alkilensko skupino). Prevedba v terciarno in nato v kvarterno spojino poteka nato s pomočjo primernih 1,4-, 1,5- oziroma 1,6-dihalogenalkanov brez vmesne izolacije.

Izhodne snovi se da - v kolikor še niso bile opisane - dobiti analogno znanim spojinam.

Primeri :

Metil ester di-(2-tienil) glikolne kisline iz dimetilestra oksalne kisline in 2-tienil magnezijevega bromida;

Etilester di-(2-tienil)glikolne kisline iz (2-tienil) glioksilne kisline in 2-tienil litija ;

Etilester hidroksi-fenil-(2-tienil) očetne kisline iz metilestra-fenil glioksilne kisline in 2-tienil magnezijevega bromida ali iz metilestra (2-tienil) glioksilne kisline in fenil magnezijevega bromida.

Podobno se da pretvoriti metilester 2-tienil glioksilne kisline in cikloheksil-oziroma ciklopentil magnezijev bromid.

Tudi za pripravo amino alkoholov je na voljo več postopkov.

Psevdoskopin se da dobiti po M. Polonovski et al., Bull. Soc. Chim. 43, 79 (1928).

Pseudotropenol se da izolirati iz zmesi (frakcionirna kristalizacija oziroma destilacija), dobljene na primer po V. Hayakawa et al., J. Amer.Chem.Soc. 1987, 100 (6), 1786 oz. R. Noyori et al., J.Amer.Chem.Soc. 1974, 96 (10), 3336.

Izhajajoč iz 2-oz.3-furilglioksilnitrila se da preko iz njih dobljene 2-oz. 3-furilglioksilne kisline pripraviti ustrezne metilestre na običajen način. Iz le-teh dobimo na opisani način s kovino-organskimi derivati 2-oz. 3-bromtiofena ustrezne

estre glikolne kisline. Iz 2-, 3- ali 4-halogenpiridina dobljene kovino-organske spojine se dajo pretvoriti z metilestrom 2-oz. 3-tienilglioksilne kisline v ustrezne estre glikolne kisline.

Estre tienilglikolne kisline, v katerih vsebuje tيوفenski obroč fluor v legi 2 oz. 3, pripravimo na primer izhajajoč iz 2-fluor-oz. 3-fluortiofena (bromiranje v 2-brom-3-fluor-ali 2-brom-5-fluortiofen ter po prevedbi v ustrezne kovinoorganske spojine, s pretvorbo s primernimi estri glioksilne kisline v estre glikolne kisline.

2-fluortiofen in 3-fluortiofen se dasta pretvoriti analogno Unterhalt, Arch.Pharm. 322, 839 (1989) v ustrezne estre glioksilne kisline, katere lahko na že opisani način, npr. z 2-ali 3-tienilnimi derivati, pretvorimo v estre glikolne kisline. S primernim izborom komponent se da pripraviti analogno simetrično substituirane estre di-tienilglikolne kisline.

Nadaljna pot se ponuja analogno za benzoinisko kondenzacijo in premestitev benzilne kisline.

Naslednji primeri pojasnujejo izum, ne da bi ga omejevali.

Primer 1

Skopinester di-(2-tienil) glikolne kisline.

50,87 g (0,2 mola) metilestra di-(2-tienil) glikolne kisline in 31,04 g (0,2 mola) skopina raztopimo v 100 ml absolutnega toluena in ob dodatku 1,65 g (0,071 g atomov) natrija v več deležih pustimo reagirati pri temperaturi kopeli 90°C. Pri temperaturi 78 do 90°C reakcijske zmesi oddestiliramo pri tlaku 500 mbar nastajajoči metanol. Po reakcijskem času okoli 5 ur umešamo reakcijsko zmes v zmes iz ledu in solne kisline. Kislo fazo odločimo, naalkalimo z natrijevim karbonatom in prosto bazo ekstrahiramo z metilenkloridom. Po sušenju nad natrijevim sulfatom oddestiliramo metilenklorid ob zmanjšanem tlaku in ostanek prekristaliziramo iz acetonitrila; dobimo beige obarvane kristale (iz acetonitrila),
tal 149 - 150°C,
dobitek: 33,79 g (44,7 % teoret.).

Primer 2

Skopin ester di-(2-tienil) glikolne kisline

12,72 g (0,05 mola) metilestra di-(2-tienil) glikolne kisline in 7,76 g (0,05 molov) skopina stalimo v grelni kopeli pri 70°C v vakuumu vodnega curka. V to talino vnesemo 2,70 g (0,05 molov) natrijevega metilata in v vakuumu vodnega curka segrevamo eno uro na grelni kopeli pri temperaturi 70°C in za nadaljevanje reakcije še nadaljno uro na grelni kopeli s temperaturo 90°C. Strjeno talino prevzamemo v zmesi 100 ml vode in 100 ml metilenklorida ob kontroliranju temperature ter metilenkloridno fazo večkrat ekstrahiramo z vodo. Metilenkloridno fazo ekstrahiramo z ustrezno množino razredčene solne kisline. Iz zbranih vodnih faz ekstrahiramo po dodatku ustrezne množine natrijevega karbonata skopinester Di-(2-tienil) glikolne kisline z metilenkloridom in sušimo nad natrijevim sulfatom. Iz osušene metilenkloridne raztopine pripravimo na običajen način hidroklorid. Kristale odsesamo, izperemo z acetonom in sušimo pri 35°C ob zmanjšanem tlaku. Dobimo lahno rumene kristale (iz metanola), tal 238 - 241°C (ob razpadu);
dobitek : 10,99 g (53,1 % teoretskega).

Hidroklorid se da na običajen način prevesti v bazo.

Primer 3

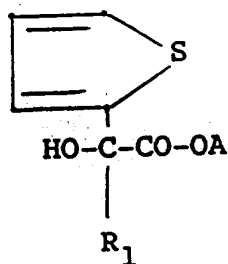
Skopin ester di-(2-tienil) glikolne kisline

38,15 g (0,15 molov) metilestra di-(2-tienil) glikolne kisline in 23,28 g (0,15 molov) skopina pomešamo, dodamo 0,34 g (0,015 g atomov) natrija ter v vakuumu vodnega curka stalimo na grelni kopeli s temperaturo 90°C. Pretvorba traja 2,5 ur. Zatem dodamo 100 ml absolutnega toluena in tako dolgo mešamo na grelni kopeli s temperaturo 90°C, dokler ne nastane raztopina. Reakcijsko raztopino ohladimo na sobno temperaturo in umešamo v zmes ledu in solne kisline, hlajene z ledom. Izkristalizirani hidroklorid bazičnega estra odsesamo, izperemo z malo vode in izčrpno z dietiletrom. Faze filtrata odločimo in vodno fazo ekstrahiramo z dietiletrom. Izločeni hidroklorid suspendiramo v (kislji) vodni fazi ter ob kontroli temperature in ob

dodatku ustrezne množine natrijevega karbonata prevedemo v bazo, katero ekstrahiramo z metilenkloridom. Združene metilenkloridne faze sušimo nad-natrijevim sulfatom. Po oddestiliranju metilenklorida preostane kristalizat, katerega očiščenega preko aktivnega oglja - prekristaliziramo iz acetonitrila. Dobimo lahno rumene kristale (iz acetonitrila), tal 148 - 149°C ;
 dobitek : 39,71 g (70,1 % teoret).

Tabela I

Spojine s formulo



<u>Št.</u>	<u>A</u>	<u>R1</u>	<u>Baza</u>	<u>Tal(°C)</u> <u>hidroklorid</u>
1	3 α -(6 β ,7 β -epoksi)-tropanil	2-tienil	149-50	238-41
2	3 α -tropanil	2-tienil	167-8	253
3	3 α -(6,7-dehidro)tropanil	2-tienil	164-5	
4	3 α -(N- β -fluoretil)-nortropanil	2-tienil		236
5	3 α -(N-izopropil)-granatanil	2-tienil		232
6	3 α -(N-izopropil)-nortropanil	2-tienil		250
7	3 α -(6 β ,7 β -epoksi)-N-izopropilnortropanil	2-tienil		206
8	3 α -(6 β ,7 β -epoksi)-N-etilnortropanil	2-tienil		212-3
9	3 α -(N-etil)-nortropanil	2-tienil		256-7
10	3 α -(N-N-metil)-granatanil	2-tienil		241
11	3 α -(6 β ,7 β -epoksi)-N- β -fluoretilnortropanil	2-tienil		188-90
12	3 α -(6 β ,7 β -epoksi)-N-n-			

	propilnortropanil	2-tienil	104-6
13	3 α -(6 β ,7 β -epoksi)-N-n- butilnortropanil	2-tienil	225-7
14	3 α -(6 β ,7 β -epoksi)-tropanil	fenil	246-7
15	3 α -tropanil	fenil	243-4
16	3 α -(N- β -fluoretil)-nortropanil	fenil	219-20
17	3 α -(6,7-dehidro)-tropanil	fenil	181-3
18	3 α -(N-etil)-nortropanil	fenil	231-2
19	3 α -(N-izopropil)-nortropanil	fenil	246-7
20	3 α -tropanil	cikloheksil	260
21	3 α -(N- β -fluoretil)-nortropanil	cikloheksil	203-4
22	3 α -(6 β ,7 β -epoksi)-tropanil	ciklopentil	237
23	3 α -tropanil	ciklopentil	260
24	3 α -(N- β -fluoretil)-nortropanil		182-3
25	3 α -(N-etil)-nortropanil	ciklopentil	227-8
26	3 α -(N-izopropil)-nortropanil	ciklopentil	174-5
27	3 β -(6 β ,7 β -epoksi)-tropanil	2-tienil	240-2
28	3 β -tropanil	2-tienil	217-9
29	3 β -(6,7-dehidro)-tropanil	2-tienil	233-5
30	3 α -(6,7-dehidro)-tropanil	3-tienil	247-8
31	3 α -(6 β ,7 β -epoksi)-tropanil	3-tienil	242-3
32	3 α -(6 β ,7 β -epoksi)-tropanil	2-furil	
33	3 α -(6,7-dehidro)-tropanil	2-furil	
34	3 α -tropanil	2-furil	
35	3 α -tropanil	2-piridil	
36	3 α -(6 β ,7 β -epoksi)-tropanil	2-piridil	
37	3 α -(6,7-dehidro)-tropanil	2-piridil	
38	3 α -tropanil	3-tienil	
39	3 α -(6,7-dehidro)-tropanil	ciklopentil	
40	3 α -(6 β ,7 β -epoksi)-tropanil	cikloheksil	
41	3 α -(6,7-dehidro)-tropanil	cikloheksil	

Opomba :

Vsi hidrokloridi se tale ob razpadu.

Primer 4

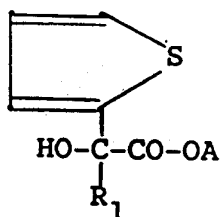
Skopinester - metobromid di-(2-tienil) glikolne kisline

10,0 g (0,0265 molov) skopinestra di-(2-tienil) glikolne kisline raztopimo v zmesi iz 20 ml brezvodnega metilenklorida in 30 ml brezvodnega acetonitrila, dodamo 12,8 g (0,1325 molov) metilbromida (kot 50 % raztopina v brezvodnem acetonitrilu) ter reakcijsko zmes pustimo stati v reakcijski posodi tesno zaprto pri sobni temperaturi 24 ur. V tem času se oborijo kristali. Le-te odsesamo, izperemo z metilenkloridom in sušimo pri 35°C ob zmanjšanem tlaku.

Dobimo bele kristale (iz metanola/acetona), tal 217-218°C (ob razpadu) po sušenju pri 111°C ob zmanjšanem tlaku.

Tabela II

Kvarterne spojine s formulo



<u>Št.</u>	<u>A</u>	<u>R₁</u>	<u>Tal. (°C)</u>
1	3 α -(6 β ,7 β -epoksi)-tropanil metobromid	2-tienil	217-18
2	3 α -tropanil-metobromid	2-tienil	263-64
3	3 α -(6,7-dehidro)-tropanil metobromid	2-tienil	191-92
4	3 α -(N- β -fluoretil)-nortropanil- metobromid	2-tienil	242-43
5	3 α -tropanil- β -fluoretobromid	2-tienil	214-15
6	3 α -(N-izopropil)-granatanil- metobromid	2-tienil	229-30
7	3 α -(N-izopropil)-nortropanil-		

	metobromid	2-tienil	245-46
8	3 α -(6 β ,7 β -epoksi)-N-isopropil-nortropanil-metobromid	2-tienil	223-24
9	3 α -(6 β ,7 β -epoksi)-N-etilnortropanil-metobromid	2-tienil	215-16
10	3 α -(N-etil)-nortropanil-metobromid	2-tienil	260-61
11	3 α -(N-metil)-granatanil-metobromid	2-tienil	246-47
12	3 α -(6 β ,7 β -epoksi)-N- β -fluor-etilnortropanil-metobromid	2-tienil	182-83
13	3 α -(6 β ,7 β -epoksi)-N-n-propilnortropanil-metobromid	2-tienil	209-10
14	3 α -tropanil- β -hidroksietobromid	2-tienil	231-32
15	3 α -(6 β ,7 β -epoksi)-tropanil-metobromid	fenil	217-18
16	3 α -tropanil-metobromid	fenil	273-74
17	3 α -(N- β -fluoretal)-nortropanil-metobromid	fenil	215
18	3 α -(6,7-dehidro)-tropanil-metobromid	fenil	170-71
19	3 α -(N-etil)-nortropanil-metobromid	fenil	249-50
20	3 α -(N-isopropil)-nortropanil-metobromid	fenil	259-60
21	3 α -tropanil-etobromid	fenil	248-49
22	3 α -(N-etil)-nortropanil-etobromid	fenil	244-45
23	3 α -(6 β ,7 β -epoksi)-tropanil-etobromid	fenil	226
24	3 α -tropanil- β -fluortobromid	fenil	241
25	3 α -tropanil-metobromid	cikloheksil	278
26	3 α -(N- β -fluoretal)-nortropanil-metobromid	cikloheksil	198
27	3 α -tropanil- β -fluoretobromid	cikloheksil	233-34

28	3 α -tropanil-metobromid	ciklopentil	260
29	3 α -tropanil-etobromid	ciklopentil	235-36
30	3 α -(N-etil)-nortropanil- metobromid	ciklopentil	251-52
31	3 α -(N-isopropil)-nortropanil- metobromid	ciklopentil	244-45
32	3 α -tropanil- β -fluoretobromid	ciklopentil	189-90
33	3 α -(N- β -fluoretil)-nortropanil- metobromid	ciklopentil	226-27
34	3 α (6,7-dehidro)-tropanil- meto-metansulfonat	2-tienil	225-6
35	3 β -(6 β ,7 β -epoksi)-tropanil- metobromid	2-tienil	218-20
36	3 β -tropanil-metobromid	2-tienil	243-4
37	3 β -(6,7-dehidro)-tropanil- metobromid	2-tienil	211-4
38	3 α (6,7-dehidro)-tropanil- metobromid	3-tienil	182-3*
39	3 α -(6 β ,7 β -epoksi)-tropanil- metobromid	3-tienil	217-8
40	(+)-enantiomer št.1		
41	(-)-enantiomer št.1		
42	3 α -(6 β ,7 β -epoksi)-tropanil- metobromid	2-furil	
43	3 α -(6,7-dehidro)-tropanil- metobromid	2-furil	
44	3 α -tropanil-metobromid	2-furil	
45	3 α -(6 β ,7 β -epoksi)-tropanil metobromid	2-piridil	
46	3 α -(6,7-dehidro)-tropanil metobromid	2-piridil	
47	3 α tropanil-metobromid	2-piridil	
48	3 α -tropanil-metobromid	3-tienil	

* vsebuje kristalni metanol

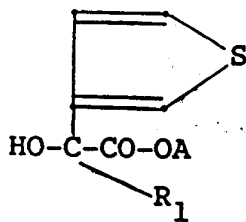
49	3 α -(6,7-dehidro)-tropanil metobromid	ciklopentil
50	3 α -(6 β ,7 β -epoksi)-tropanil metobromid	cikloheksil
51	3 α -(6,7-dehidro)-tropanil metobromid	cikloheksil
52	3 α -(6 β ,7 β -epoksi)-tropanil metobromid	ciklopentil

Pripomba :

Vse spojine iz tabele se tale ob razpadu

Tabela III

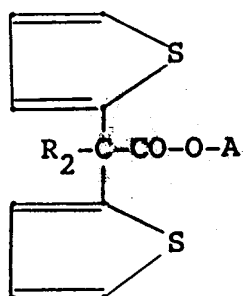
Spojine s formulo



Št.	A	R1	Tal.(°C) <u>Hidroklorid</u>
1	3 α -(6 β ,7 β -epoksi)-tropanil	fenil	246-7
2	3 α -(6,7-dehidro)-tropanil	fenil	261-2
3	3 α -(6 β ,7 β -epoksi)-tropanil	3-tienil	
4	3 α -(6,7-dehidro)-tropanil	3-tienil	
5	3 α -tropanil	3-tienil	
6	3 α -(N-metil)granatanil	3-tienil	

Tabela IV

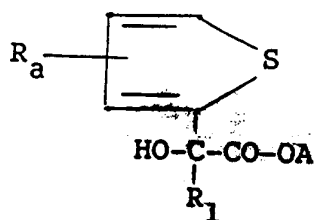
Spojine s formulo



Št.	A	R2	Tal.(°C) <u>Hidroklorid</u>
1	3 α -(6 β ,7 β -epoksi)-tropanil	H	
2	3 α -(6,7-dehidro)-tropanil	H	
3	3 α -(6 β ,7 β -epoksi)-tropanil	metil	
4	3 α -(6,7-dehidro)-tropanil	metil	210-2,5
5	3 α -(6 β ,7 β -epoksi)-tropanil	metoksi	
6	3 α -(6,7-dehidro)-tropanil	metoksi	

Tabela V

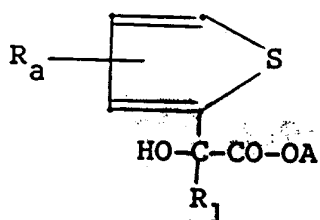
Spojine s formulo



<u>Št.</u>	<u>A</u>	<u>R₂</u>	<u>R_a Tal.(°C)</u>
1	3 α -(6 β ,7 β -epoksi)-tropanil	2-tienil	5-metil
2	3 α -(6,7-dehidro)-tropanil	2-tienil	5-metil
3	3 α -tropanil	2-tienil	5-metil
4	3 α -(6 β ,7 β -epoksi)-tropanil	2-(5-metil)-tienil	5-metil
5	3 α -(6,7-dehidro)-tropanil	2-(5-metil)-tienil	5-metil
6	3 α -tropanil	2-(5-metil)-tienil	5-metil
7	3 α -(6 β ,7 β -epoksi)-tropanil	2-tienil	5-fluor
8	3 α -(6,7-dehidro)-tropanil	2-tienil	5-fluor
9	3 α -tropanil	2-tienil	5-fluor
10	3 α -(6 β ,7 β -epoksi)-tropanil	2-(5-fluor)-tienil	5-fluor
11	3 α -(6,7-dehidro)-tropanil	2-(5-fluor)-tienil	5-fluor
12	3 α -tropanil	2-(5-fluor)-tienil	5-fluor

Tabela VI

Kvarterne spojine s formulo

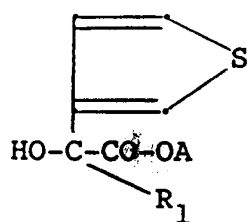


<u>Št.</u>	<u>A</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂ Tal.(°C)</u>
1	3 α -(6 β ,7 β -epoksi)-tropanil- metobromid	2-tienil	5-metil
2	3 α -(6,7-dehidro)-tropanil- metobromid	2-tienil	5-metil
3	3 α -tropanil-metobromid	2-tienil	5-metil
4	3 α -(6 β ,7 β -epoksi)-tropanil- metobromid	2-(5-metil)- tienil	5-metil
5	3 α -(6,7-dehidro)-tropanil metobromid	2-(5-metil)- tienil	5-metil
6	3 α -tropanil-metobromid	2-(5-metil)- tienil	5-metil
7	3 α -(6 β ,7 β -epoksi)-tropanil- metobromid	2-tienil	5-fluor
8	3 α -(6,7-dehidro)-tropanil- metobromid	2-tienil	5-fluor

9	3 α -tropanil-metobromid	2-tienil	5-fluor
10	3 α -(6 β ,7 β -epoksi)-tropanil-metobromid	2-(5-fluor)-tienil	5-fluor
11	3 α -(6,7-dehidro)-tropanil-metobromid	2-(5-fluor)-tienil	5-fluor
12	3 α -tropanil-metobromid	2-(5-fluor)-tienil	5-fluor

Tabela VII

Spojine s formulo



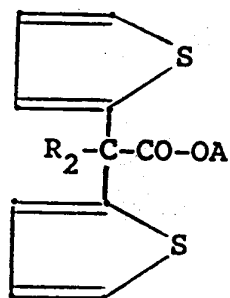
<u>Št.</u>	<u>A</u>	<u>R₁</u>	<u>Tal.(°)</u>
1	3 α -(6 β ,7 β -epoksi)-tropanil metobromid	fenil	211-2
2	3 α -(6,7-dehidro)-tropanil metobromid	fenil	158-60*
3	3 α -(6 β ,7 β -epoksi)-tropanil		

	metobromid	3-tienil
4	3 α -(6,7-dehidro)-tropanil metobromid	3-tienil
5	3 α -tropanil metobromid	3-tienil
6	3 α -(N-metil)-granatanil metobromid	3-tienil

* s kristalnim metanolom

Tabela VIII

Kvarterne spojine s formulo



<u>Št.</u>	<u>A</u>	<u>R₂</u>	<u>Tal.(°C)</u>
1	3 α -(6 β ,7 β -epoksi)-tropanil metobromid	H	
2	3 α -(6,7-dehidro)-tropanil metobromid	H	
3	3 α -(6 β ,7 β -epoksi)-tropanil		

	metobromid	metil	
4	3 α -(6,7-dehidro)-tropanil metobromid	metil	206-8
5	3 α -tropanil metobromid	metoksi	
6	3 α -(N-metil)-tropanil metobromid	metoksi	

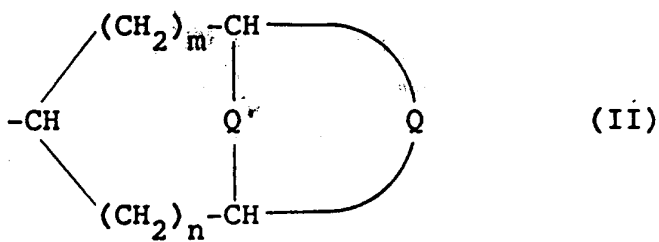
PATENTNI ZAHTEVKI

1.Spojine



v kateri

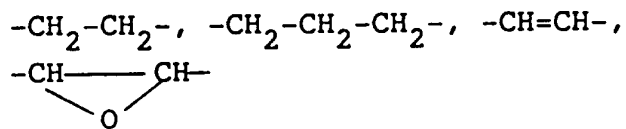
A stoji za skupino



v kateri

m in n neodvisno drug od drugega pomenita 1 ali 2,

Q eno izmed dvoveznih skupin



in

Q' predstavlja skupino = NR ali skupino = NRR', pri čemer R pomeni H ali v danem primeru s halogenom ali hidroksi substituiran C₁-C₄ alkilni ostanek, R' pa C₁-C₄-alkilni ostanek in R in R' lahko skupaj tvorita tudi C₄-C₆-alkilenski ostanek in pri čemer pri kvarternih spojinah stoji nasproti pozitivnega naboja N-atoma ekvivalent aniona (X[⊖]),

R₁ stoji za tienilni, fenilni, furilni, ciklopentilni ali cikloheksilni ostanek, pri čemer so ti ostanki lahko tudi substituirani z metilom, tienil in fenil pa tudi s fluorom ali klorom,

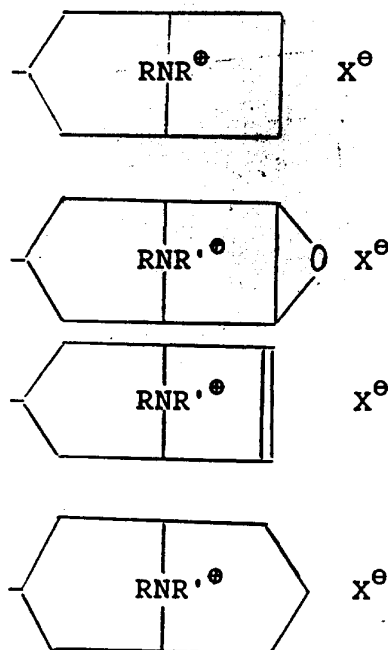
R₂ stoji za vodik, OH, C₁-C₄-alkoksi ali C₁-C₄-alkil,

R_a stoji za H, F, Cl ali CH₃, in v kolikor = NR pomeni sekundarno ali terciarno amino skupino, tudi njihove kislinske adicijske soli.

2. Spojine po zahtevku 1, kjer R₁ stoji za 2-tienil.

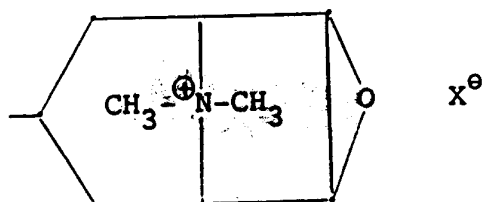
3. Spojine po zahtevku 1 ali 2, kjer R₂ stoji za OH.

4. Spojine po zahtevku 1, 2 ali 3, kjer A stoji za

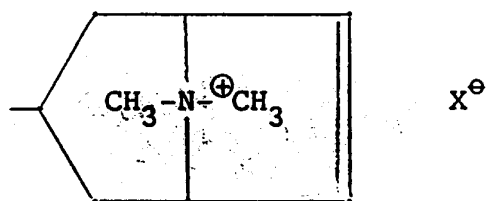


kjer imata R in X^\ominus zgornji pomen ter ima R' zgornji pomen z izjemo vodika.

5. Spojine po zahtevku 1 - 4, kjer R_1 pomeni 2-tienil in A stoji za ostanek



ali

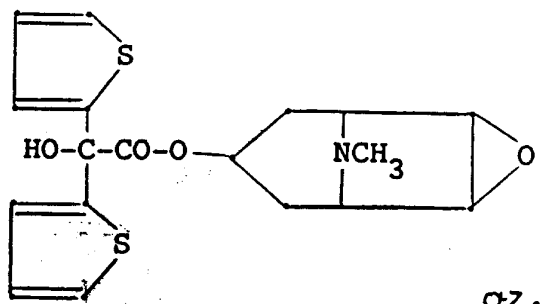


v obliki 3α , kjer je X^\ominus ekvivalent aniona, prednostno Br^\ominus ali $CH_3SO_3^\ominus$.

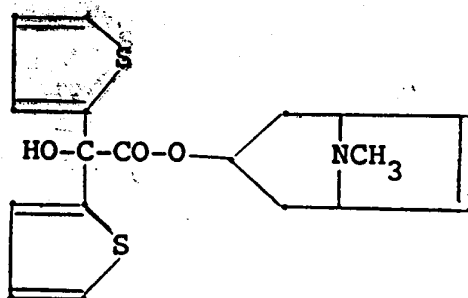
6. Postopek za pripravo spojin po zahtevkih 1 do 5 ali 7, označen s tem, da ester s formulo



7. Spojine s formulo



02.



v obliki 3 α ter njihove kislinske adicijske soli kot tudi njihovi metobromidi ali metometansulfonati.

8. Uporaba spojin s formulo I, kjer Q' pomeni =NR, in njihovih soli kot intermediatov za pripravo ustreznih kvarternih spojin s formulo I.

Za:

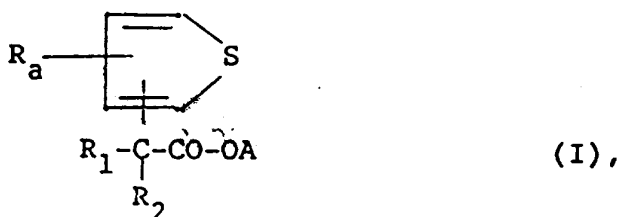
BOEINGER INGELHEIM KG

21333-I-92/KM

POVZETEK

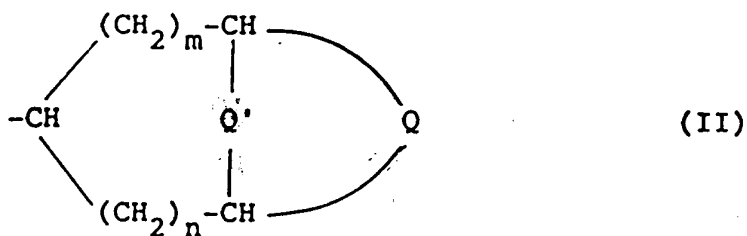
Novi estri tienil karboksilne kisline z aminoalkoholi, njihovi kvaternirni produkti kot tudi priprava in uporaba teh spojin.

Opisane so nove spojine s formulo I



v kateri

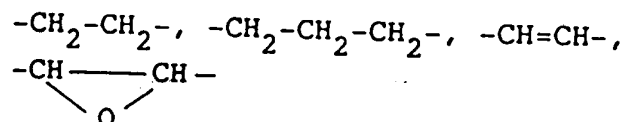
A stoji za skupino



v kateri

m in n neodvisno drug od drugega pomenita 1 ali 2,

Q eno izmed dvoveznih skupin



in

- Q' predstavlja skupino = NR ali skupino = NRR', pri čemer R pomeni H ali v danem primeru s halogenom ali hidroksi substituiran C₁-C₄ alkilni ostanek, R' pa C₁-C₁ -alkilni ostanek in R in R' lahko skupaj tvorita tudi C₄-C₆ -alkilenski ostanek in pri čemer pri kvarternih spojinah stoji nasproti pozitivnega naboja N-atoma ekvivalent aniona (X[⊖]),
- R₁ stoji za tienilni, fenilni, furilni, ciklopentilni ali cikloheksilni ostanek, pri čemer so ti ostanki lahko tudi substituirani z metilom, tienil in fenil pa tudi s fluorom ali klorom,
- R₂ stoji za vodik, OH, C₁-C₄ -alkoksi ali C₁-C₄-alkil,
- R_a stoji za H, F, Cl ali CH₃, in v kolikor = NR pomeni sekundarno ali terciarno amino skupino, tudi njihove kislinske adicijske soli,

ki se dajo pripraviti po samih po sebi znanih metodah in so uporabne kot učinkovine za zdravila.