



REPUBLIKA SLOVENIJA

Urad RS za varstvo industrijske lastnine

(10) **SI 9300331 A**

(12)

PATENT

(21) Številka prijave: **9300331**

(22) Datum prijave: **23.06.1993**

(51) MPK⁵: **A61K 31/03**, A61K 31/06,
A61K 31/21, A61K 31/72,
A61K 9/30, A61K 9/52

(45) Datum objave: **31.12.1993**

(30) Prednost: **26.06.1992 IT MI92 A 001571**

(72) Izumitelj: **CEREDA ENZO, 15050 Tortona AL, IT;**
PELLEGRINI CARLOMARIA, 20071 Casalpusterlengo MI, IT;
SAGRADA ANGELO, 20146 Milano MI, IT;
SCHIAVI BATTISTA GIOVANNI, 46041 Asola (MN), IT

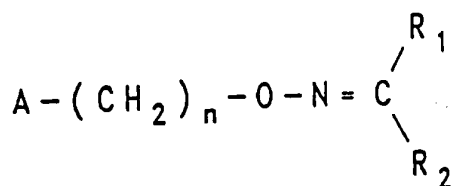
(73) Nosilec: **Boehringer Ingelheim Italia s.p.a., Via Pellicceria 10, Firenze, IT**

(74) Zastopnik: **PATENTNA PISARNA D.O.O., Čopova 14, p.p. 322, 61000 Ljubljana, SI**

(54) **AZACIKLIČNI IN AZABICIKLIČNI ALKILIDEN HIDROKSILAMINI**

(57) Opisani so farmakološko učinkoviti azaciklični in azabiciklični alkiliden hidroksilamini kot holinergijska sredstva, uporabna pri zdravljenju nevroloških in duševnih bolezni, s formulo:

kjer imajo A, n, R₁ in R₂ pomene, nevedene v opisu, postopek za njihovo pripravo in farmacevtski pripravki, ki jih vsebujejo.



SI 9300331 A

Boehringer Ingelheim Italia s.p.a.

Azaciklični in azabiciklični alkiliden hidroksilamini

Pričujoči izum se nanaša na razred farmakološko aktivnih azacikličnih in azabicikličnih alkiliden hidroksilaminov, na postopek za njihovo pripravo in na farmacevtske pripravke, ki jih vsebujejo. Nove spojine stimulirajo kortikalno holinergijsko nevrotransmisijo in so zato uporabne pri zdravljenju nevroloških in duševnih bolezni, katerih klinične manifestacije so posledica poslabšane holinergijske transmisije.

Za kognitivne motnje so značilni simptomi pozabljivosti, zmedenosti, izgube spomina in čustvenih motenj. Nastanejo lahko kot posledica procesa normalnega staranja ali v patoloških pogojih iz organske bolezni možganov. Etiologija in patogeneza teh duševnih bolezni sta še vedno neznani. Pride do poškodbe več sistemov nevrotransmiterjev (acetilholin, noradrenalin, dopamin, serotonin, GABA itd.), ki so udeleženi pri prenosu sporočil preko sinaps od ene celice do druge v področjih možganov, ki so v zvezi s kognitivnimi funkcijami, vendar je očitnost osrednje vloge holinergijskega sistema nadvse prepričljiva [Coyle, J.J. et al., *Science*, 219, 1184 (1983); Briley M. et al., *Pharmacopsych.* 23, 75 (1990)]. Bolezni, ki jih pripisujejo holinergijski pomanjkljivosti, vključujejo predstarostno in starostno demenco (znano tudi kot Alzheimerjeva bolezen), Huntingtonovo horejo, tardivno diskinezo, hiperkinezo, manijo in Tourettov sindrom. Mnogi simptomi teh motenj so povezani z opaženim zmanjšanjem sinteze acetilholina in poslabšanjem ali izgubo holinergijskih nevronov prav v specifičnih področjih možganov, kot je možganska skorja in hipokampus [Davies et al., *The Lancet* 2, 1403 (1976); Perry et al., *J. Neurol. Sci.* 32, 247 (1977)].

Pri zdravljenju zgoraj opisanih bolezni so v skladu s to "holinergijsko hipotezo" skušali z različnimi strategijami obnoviti nivoje acetilholina ali posnemati delovanje naravnega transmitterja samega [Kuman V. et al., *Int. J. Clin. Pharmacol.* 29, 23

(1991)]. Predlagali so inhibitorje acetilholinesteraze, kot fizostigmin ali takrin, ki povečajo razpoložljivo množino acetilholina v sinaptični reži s tem, da blokirajo inaktivirajoči encim [Drachnan D.A. et al., Arch. Neurol. 37, 674 (1980); Summers W.K. et al., New Engl. J. Med. 315, 1241 (1986)]. Testirali so tudi spojine, ki pospešujejo sintezo acetilholina ali njegovo sproščanje iz mehurčkov, v katerih se nahaja [Etienne P. "Treatment of Alzheimer's disease with lecithin" v Alzheimer's disease, Reisberg B. Editor, Free Press New York, 1983; Davis H. P. et al., Exp. Aging Res. 9, 211 (1983)]. Vendar pa se zdi, da je najbolj direktni način za izboljšanje funkcij osrednega živčevja, ki so povezane s holinergijsko potjo, direktna stimulacija samih holinergijskih muskarinskih receptorjev. V prisotnosti teh bolezni lahko pride do izgube ali poškodbe teh receptorjev, vendar je vse več dokazov, da kažejo bolniki, ki trpe zaradi demence, različno izgubo mest muskarinskih receptorjev. Izrazitega upadanja presinaptičnih holinergijskih terminalov v možganski skorji in hipokampusu ne spremljajo signifikantne spremembe ali izgube postsinaptičnega muskarinskega receptorja [Quirion R., J. of Neuroch. 1914 (1988); Caulfield M.P. et al., The Lancet, 1277 (1982)].

Uporaba zdravil, ki aktivirajo centralna muskarinska mesta, je bila doslej omejena ali nerazveseljiva zaradi neugodnih okoliščin. Večina znanih muskarinskih agonistov ima kvaternarne amonijeve skupine (npr. karbapol) in zato ni pričakovati, da bi po perifernem dajanju lahko prečkali možgansko krvno bariero. Arekolin, aceklidin in RS86, ki imajo terciarno aminsko skupino, lahko prodre v možgane. Vendar pa so opazili pojav stranskih učinkov (mioza, solzenje, motilitetne motnje in kardialni učinki), ki izvirajo iz aktivacije perifernih muskarinskih receptorjev; poleg tega imata prvi dve spojini zelo omejeno trajanje delovanja zaradi prisotnosti estrske skupine, ki se jo da zlahka hidrolizirati [Davidson M. et al., Current Research in Alzheimer Therapy, Giacobini E. and Becker R. Editors; Taylor-Francis, New York 333 (1988)].

Nedavno odkritje vsaj petih strukturno razločnih podtipov muskarinskih receptorjev [Bonner J.J. et al., Science 237, 527 (1987); Bonner J.J. et al., Neurochem. 1, 403 (1988)] in klasifikacija v tri podtipe (M_1 , M_2 in M_3) v skladu s funkcionalnimi testi [Birdsall N.N. et al. "Nomenclature for muscarinic receptor subtypes" v Subtypes of Muscarinic Receptors IV; Levine R.R. Editor, Trends Pharmac. Sci. VII), pa sta znova vzbudili zanimanje za holinomimetični pristop.

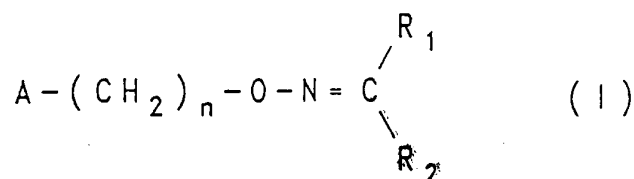
V skladu s tem je cilj najnovejšega raziskovanja na holinomimetičnem področju

selektivno aktiviranje podtipa M_1 muskarinskih receptorjev, ki je postsinaptično umeščen v holinergijske nevrone in ki je, kot smo že rekli, še vedno prisoten v poškodovanih možganskih področjih. Nesposobnost za aktiviranje podtipov M_2 in M_3 je zelo zaželena, saj so le-ti odgovorni za nezaželene učinke, ki so posledica periferne holinergijske stimulacije. Ta vidik je posebno pomemben, če upoštevamo, da je velika množina zdravila, ki prodre v osrednje živčevje, vseeno prisotna na periferiji. Poleg tega lahko pomanjkanje agonističnega učinka na podtipih M_2 koristno spremlja šibak antagonističen učinek na istih podtipih receptorjev. Domnevajo, da sproščanje acetilholina negativno uravnava mehanizem povratne informacije, ki jo posreduje endogeni agonist, ki deluje kot presinaptičen muskarinski receptor podtipa M_2 . Tako bo povečana množina sproščenega acetilholina okrepila ugodni učinek, ki izvira iz direktne stimulacije receptorjev M_1 .

Sedaj pa smo našli, in to je predmet pričujočega izuma, nov razred spojin, ki imajo dobro afiniteto za muskarinske receptorje in ki so sposobne, da stimulirajo teiste receptorje. Dodatna ugodna značilnost spojin, ki so vključene v pričujočem izumu, je njihova sposobnost, da po zaslugi različne svojske učinkovitosti diferencialno aktivirajo podtipa M_1 , M_2 in M_3 muskarinskih receptorjev. Posledica tega je, da imajo nekatere od spojin, ki jih dajemo tukaj na razpolago, selektivno stimulatívno delovanje na mestih receptorjev M_1 v primerjavi z M_2 in M_3 . Pri drugih posebnih spojinah je selektivni stimulatívni učinek podtipa M_1 celo povečan z antagonističnim učinkom na podtipu M_2 .

Te nove spojine so lahko koristne pri zdravljenju ali preprečevanju motenj, ki so v zvezi s centralnim holinergijskim pomanjkanjem. Njihova uporaba je lahko zlasti ugodna pri zdravljenju kognitivnih motenj, kot s starostjo zvezano poslabšanje spomina, različne oblike demence, Alzheimerjeva bolezen, Huntingtonova horeja, tardivna diskineza, hiperkineza in Tourettov sindrom. Poleg tega lahko kot centralno delujoča muskarinska sredstva spojine, ki so vključene v pričujočem izumu, uporabimo tudi kot analgetike pri zdravljenju bolečine.

V skladu s pričujočim izumom dajemo na razpolago spojine s splošno formulo (I)



v kateri

A pomeni ostanek 4- do 8-členskega azacikloalkana ali 7- do 9-členskega azabicykloalkana, ki je v danem primeru N-substituiran s C_{1-3} alkilom;

n pomeni 0 ali 1;

R_1 in R_2 pomenita neodvisno vodik; nerazvejen ali razvejen C_{1-6} alkil, ki je v danem primeru substituiran z alkoksi skupinami, alkilmerkaptom, CN ali s halogenom; C_{2-6} alkenil; C_{2-6} alkinil; halogen; aril, ki je v danem primeru substituiran s halogenom, C_{1-3} alkilom, C_{1-3} alkoksi; C_{6-12} aralkil; heteroaril; ali skupaj z atomom ogljika, na katerega sta vezana, predstavljata 4- do 7-členski obroč; pri čemer je veriga $-(CH_2)_n-O-N=CR_1R_2$ vezana na atome ogljika, ki niso ob atomu dušika azacikloalkana ali azabicykloalkana.

Neomejujoči primeri azacikloalkanskega ostanka A so 1-azaciklobut-3-ilna, 1-azaciklopent-3-ilna, 1-azacikloheks-3-ilna, 1-azacikloheks-4-ilna in 1-azaciklopent-3-ilna skupina, ki je v danem primeru N-substituirana s C_{1-3} alkilom.

Neomejujoči primeri za azabicykloalkanski ostanek A so 1-azabicyklo[2.2.1]-hept-3-ilna, 1-azabicyklo[2.2.2]-okt-3-ilna, 1-azabicyklo[3.2.1]-okt-3-ilna, 1-azabicyklo[3.2.1]-okt-6-ilna, 1-azabicyklo[3.3.1]-non-3-ilna in 8-azabicyklo[3.2.1]-okt-3-ilna skupina, ki je v danem primeru N-substituirana s C_{1-3} alkilom.

Če v spojinah s formulo (I) R_1 in R_2 pomenita nerazvejeno ali razvejeno C_{1-6} alkilno skupino, je lahko npr. metil, etil, n-propil, i-propil, butil, pentil, heksil, 2-metilpentil ipd. Če R_1 in R_2 pomenita alkilne skupine, ki vsebujejo v danem primeru substituent, so lahko metoksietil, metiltioetil, etiltioetil ali cianoetil. Izraz halogen pomeni fluoro, kloro, bromo in jodo. Prednostni halogeni so fluoro, kloro in bromo, zlasti fluoro in kloro. Če R_1 in R_2 pomenita C_{2-6} alkenilno skupino, je lahko npr. alil ali 3-metilbuten-2-il. Če R_1 in R_2 pomenita C_{2-6} alkinilno skupino, je lahko npr. propargil. Če R_1 in R_2 pomenita arilno skupino, je lahko npr. fenil, ki je v danem primeru substituiran z enim ali več substituenti, izbranimi izmed metila, etila, metoksi, etoksi, fluoro, kloro ali bromo. Če R_1 in R_2 pomenita C_{6-12} aralkilno skupino, je lahko npr. benzil. Če sta R_1 in R_2 heteroaril, je lahko npr. 5- do 6-členski obroč, ki vsebuje 1-3 heteroatome, kot furan, piridin, piridazin ali oksadiazol. Če pomenita R_1 in R_2 skupaj z atomom ogljika, na katerega sta vezana, 4- do 7-členski obroč, je lahko ciklobutan

ali ciklopentan. Spojine v skladu s pričujočim izumom, ki imajo enega ali več asimetričnih atomov ogljika, lahko obstojajo kot optično aktivni enantiomeri z določeno konfiguracijo ali pa lahko obstojajo kot poseben diastereoizomer ali diastereoizomerna zmes in tudi kot popolnoma racemična zmes. Poleg tega lahko nekatere od spojin v smislu pričujočega izuma obstojajo kot endo in ekso izomeri. Izraz endo se tukaj nanaša na tistega, ki ima hidroksilaminsko stransko verigo na nasprotni strani kot metilenski most $-(CH_2)_n$. Razen tega je lahko v skladu s posebnimi značilnostmi oksimske skupine, ki je del spojin v smislu pričujočega izuma, prisotna dodatna izomerija geometrijskega tipa. Spojine, ki imajo E ali Z konfiguracijo, izvirajo iz izomerije oksimske skupine. Spojine, ki imajo tovrsto izomerijo, lahko dobimo v eni sami obliki ali kot zmes; v določenih primerih lahko en izomer pretvorimo v drugega. Razumljivo je, da zajema izum vse take izomere tako optične kot geometrijske vrste in njihove zmesi.

Prednostna skupina spojin v skladu s pričujočim izumom je skupina, ki jo tvorijo spojine s splošno formulo (I), v kateri je A ostanek azabicikloalkana, n je 0, R_1 je vodik, nižja C_{1-2} alkilna skupina ali halogeni in R_2 je vodik ali nižja C_{1-3} alkilna skupina, ki je v danem primeru substituirana z alkoksilom ali halogenom, C_{2-6} alkinil ali halogen.

Posebno prednostne spojine v skladu s pričujočim izumom so tele:

R(-)-O-(1-azabiciklo[222]okt-3-il)-N-etiliden-hidroksilamin, hidroklorid
(Spojina 2)

(±)-ekso-O-(1-azabiciklo[321]okt-6-il)-N-etilidenhidroksilamin, hidroklorid
(Spojina 22)

(±)-ekso-O-(1-azabiciklo[221]hept-3-il)-N-etilidenhidroksilamin, fumarat
(Spojina 20)

(±)-ekso-O-(1-azabiciklo[321]okt-3-il)-N-etiliden-hidroksilamin, fumarat
(Spojina 24)

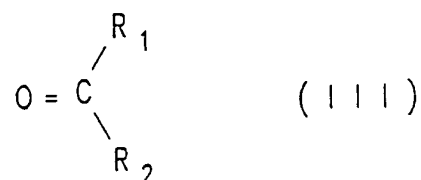
S(±)-O-(1-azabiciklo[222]okt-3-il)-N-(2.2.2-trifluoroetiliden)-hidroksilamin,
fumarat
(Spojina 7)

Spojine s splošno formulo (I) lahko pripravimo npr. po naslednjem postopku, ki predstavlja nadaljnjo značilnost pričujočega izuma.

Spojine s formulo (I) dobimo tako, da presnovimo azaciklo ali azabiciklo O-substituiran hidroksilamin s formulo (II)

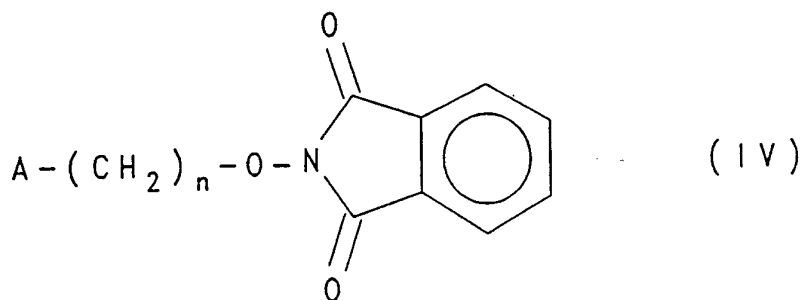


s karbonilnim derivatom s formulo (III)



v katerih so A, n, R₁ in R₂ definirani kot spredaj. Presnovo lahko prikladno izvedemo v hidroksilnem topilu, izbranem izmed metanola, etanola, izopropanola ali v tetrahidrofuranu ali v toluenu, prednostno v metanolu. Reakcijsko temperaturo držimo na splošno med 0°C in vreliščem izbranega topila, prednostno pri sobni temperaturi. Intermediate s formulo (II), ki jih uporabljamo kot izhodni material, lahko uporabimo kot proste baze ali, če želimo, kot derivate adicijskih soli.

Intermediate s formulo (II) iz prej opisanega postopka pa lahko pripravimo tako, da reduciramo O-substituirane hidroksi-ftaloilne derivate s splošno formulo (IV)

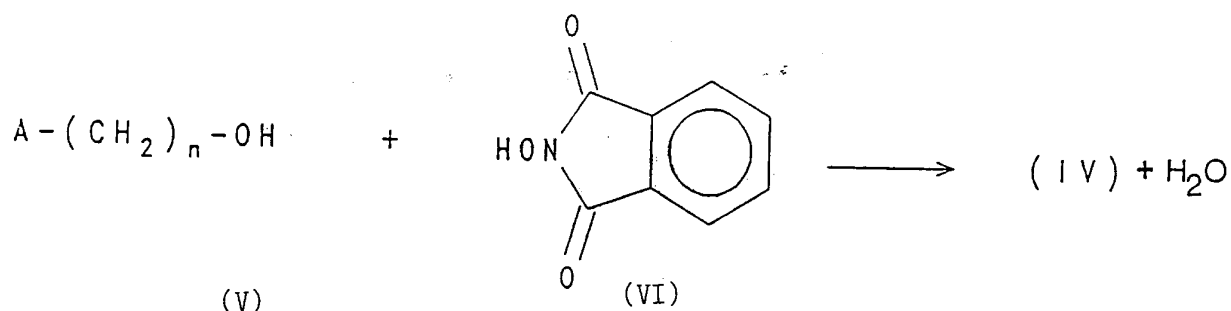


v kateri sta A in n definirana kot prej.

Postopek izvedemo s primernim reducirnim sredstvom, kot hidrazin hidratom ali

etanolaminom, prednostno hidrazin hidratom v alkoholnem topilu, kot metanolu, etanolu in izopropanolu, prednostno metanolu. Temperaturo pri presnovi vzdržujemo med 10°C in 80°C, prednostno pri sobni temperaturi.

Ftaloilne derivate s splošno formulo (IV) dobimo prikladno iz primerne azacikličnega ali azabicykličnega hidroksiderivata s formulo (V) in hidroksiftalimida (VI) v skladu z načinom dela, znanim kot Mitsunobujeva reakcija [Mitsunobu O., Synthesis 1 (1981)]

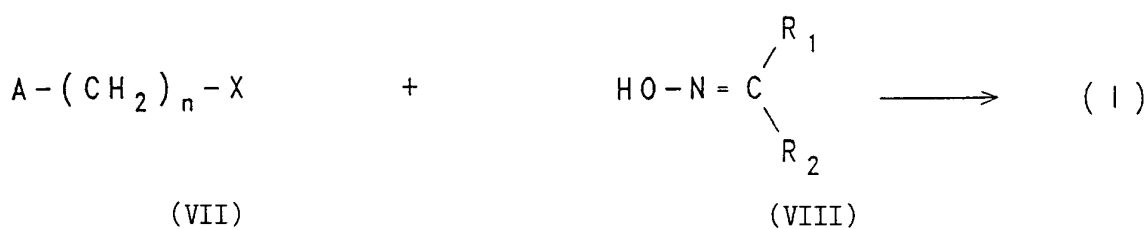


kjer sta A in n definirana kot spodaj.

Kondenzacijsko-dehidratizacijski postopek izvedemo v brezvodnem aprotičnem topilu, kot dietil etru ali tetrahidrofuranu, pri sobni temperaturi ali pod njo v prisotnosti trifenil fosfina kot dehidratacijskega sredstva in ob uporabi DEAD (dietilazodikarboksilata) kot aktivacijskega sredstva.

Ključni intermediati s formulo (III) in (V) (hidroksilni derivati), ki jih uporabljamo v stopnjah opisanega postopka, so komercialno dosegljivi ali jih dobimo v skladu z že znanimi načini dela, opisanimi v literaturi.

V skladu z drugačno možnostjo lahko spojine s splošno formulo (I) pripravimo tako, da presnovimo spojino s formulo (VII) z oksimom s formulo (VIII)



kjer so R_1 in R_2 , A, n definirani kot spredaj in je X primerna odhodna skupina, kot mezil ali tozil ali halogen, prednostno klor.

Presnovo izvedemo v protičnem ali aprotičnem topilu, kot metanolu, etanolu ali dimetilformamidu, prednostno metanolu, v prisotnosti natrija ali NaH, da aktiviramo oksimsko funkcijo. Temperaturo vzdržujemo med 30°C in 100°C, prednostno pri 60°C. Oksime s formulo (VIII) dobimo tako, da presnovimo karbonilno spojino s formulo (III), ki smo jo opisali že prej, s hidroksilamin hidrokloridom v metanolu pri sobni temperaturi v skladu z znanim načinom dela (Organic Functional Groups Preparation, Vol. III Sec. Edition by Sadler and Karo, Academic Press S. Diego, 1989). Spojine s splošno formulo (I) lahko, če želimo, pretvorimo v ustrezne soli fiziološko sprejemljivih anorganskih ali organskih kislin po običajnih metodah, npr. tako, da spojine presnovimo kot baze z raztopino ustrezne kisline v primernem topilu.

Primeri soli fiziološko sprejemljivih kislin so tiste, ki nastanejo s klorovodikovo, fumarno, maleinsko, jantarno, citronsko, vinsko, fosforjevo, žveplovo, salicilno, mlečno, glukonsko, asparaginsko ali metansulfonsko kislino [glej npr. Berg S.M. et al. "Pharmaceutical "Salts" v J. Pharm. Sci. 66, 1 (1977)].

Posebno prednostne kisline vključujejo npr. klorovodikovo, vinsko in fumarno kislino. Kot smo že omenili, imajo nove spojine s formulo (I) zanimive farmakološke lastnosti zaradi njihove sposobnosti, da stimulirajo različne podtipе muskarinskih receptorjev M_1 , M_2 in M_3 s svojsko učinkovitostjo, ki je značilna za vsak podtip. Zato so nove spojine terapevtsko uporabne pri zdravljenju ali preprečevanju motenj, ki so v zvezi s centralnim holinergijskim pomanjkanjem. Posebej je lahko njihova uporaba ugodna pri zdravljenju kognitivnih motenj, poslabšanju spomina, povezanim s starostjo, pri različnih oblikah demence, pri Alzheimerjevi bolezni, pri Huntingtonovi horeji, pri tardivni diskinezi, pri hiperkinezi, pri Tourettovem sindromu. Poleg tega so lahko spojine, ki so vključene v pričujoči izum, kot centralno delujoča muskarinska sredstva uporabne tudi kot analgetiki pri zdravljenju bolečine.

Spojine v smislu pričujočega izuma lahko dajemo oralno, parenteralno ali rektalno v dnevni dozi 0,01 do 100 mg/kg telesne mase, prednostno okoli 0,5 do 10 mg/kg, in

lahko jih dajemo 1 do 4 krat dnevno.

Farmacevtski pripravki, ki predstavljajo nadaljnjo značilnost pričujočega izuma, obsegajo tablete, pilule, kapsule, praške, granule, sterilne parenteralne raztopine ali supozitorije.

V trdnih farmacevtskih pripravkih uporabimo skupaj z učinkovino primeren farmacevtski nosilec, kot koruzni škrob, laktozo, sorbitol, magnezijev stearat itd. Tekoče oblike, v katere so lahko vdelane nove spojine za oralno dajanje ali injekcijo, vključujejo vodne raztopine, aromatizirane sirupe in emulzije z olji ali drugimi nosilci. Uporabna so tudi dispergirna ali suspendirna sredstva.

Za preprečitev perifernih stranskih učinkov je lahko ugodno vključiti v farmacevtski pripravek periferno delujoč holinergijski antagonist, kot N-metilskopolamin ali glikopirolat ali propantelin.

Farmakologija

Afiniteto spojin (I) za podtipe muskarinskih receptorjev M_1 , M_2 in M_3 smo določili "in vitro" z raziskavami vezave na receptorje v treh tkivih, ki vsebujejo podtipe M_1 , M_2 in M_3 receptorjev (možganska skorja, srce oz. submandibularne žleze podgane). Učinkovitost in svojsko aktivnost spojin s formulo (I) pri podtipih M_1 , M_2 in M_3 receptorjev smo preskusili v treh funkcionalnih modelih: podganin zgornji cervikalni ganglion (M_1), budrin arij (M_2) in budrin ileum (M_3).

Raziskave vezave na receptorje

Priprava tkiva. Podganja tkiva smo odstranili, očistili, homogenizirali (m/v: možganska skorja, 1:100; celo srce, 1:200; submandibularne slinske žleze, 1:200) z Ultra-Turraxom pri maksimalni hitrosti 30 s, nato z uporabo Potter-Elvehjemovega homogenizatorja (30 taktov) v Na^+ - Mg^{2+} -HEPES puferju, pH 7,4 (nM: NaCl, 100; MgCl_2 , 10; HEPES, 20) in filtrirali skozi dva sloja gaze.

Poskusi vezave. Krivulje vezave za različne spojine smo izvedli indirektno iz kompeticijskih poskusov proti radiaktivnem markiranju za muskarinske receptorje možganske skorje z 0,5 nM [^3H]pirenzepinom in 0,3 nM [^3H]NMS za muskarinske receptorje srca in submandibularnih žlez. 1 ml del homogenizata smo inkubirali 45

min pri 30°C v prisotnosti markiranega liganda in različnih koncentracij nemarkiranega liganda. Inkubacijo smo zaključili s centrifugiranjem (3 min pri 12000 vrt./min) pri sobni temperaturi z Eppendorfovo mikrocentrifugo. Dobljeni pelet smo dvakrat sprali z 1,5 ml fiziološke raztopine, da smo odstranili prosto radioaktivnost, in končni pelet pustili, da se je posušil. Konce epruvet, ki so vsebovale pelet, smo odrezali, dodali 200 μ l tkivnega topila (Lumasolve, Lumac) in pustili stati preko noči. Nato smo po dodatku 4 ml tekoče scintilacijske raztopine (Lipoluma, Lumac) radioaktivnost izmerili v števcu. Analize smo izvedli v trojniku in nespecifično vezavo definirali kot radioaktivnost, vezano ali ujeto v peletu, če je inkubacijski medij vseboval 1 μ M racemične zmesi 3-kinuklidinil benzilata (QNB). Nespecifična vezava je znašala manj kot 30% oz. 10%. Inhibicijske konstante (K_i) smo izračunali po korekturi za pomik zasedenosti ("occupancy") z radioligandom z enačbo Chenga in Prusoffa (glej Cheng Y. et al., Biochem. Pharmacol. 22, 3099, 1973). Rezultati so navedeni v tabeli 1.

TABELA 1

Raziskave vezave na receptorje "in vitro" ($K_i \times 10^{-6} \text{ M}$)

Spojina	Možganska skorja podgane (M_1)	Srce podgane (M_2)	Submandibularna žleza podgane (M_3)
2	5,0	7,4	19,4
4	1,0	4,4	4,3
6	0,43	3,2	1,9
7	1,7	5,2	11,8
8	0,50	2,4	3,3
11	3,3	7,4	11,9
13	2,0	6,6	11,8
15	0,51	6,7	18,2
17	0,90	4,4	5,9
20	9,0	2,2	31,0
22	3,0	2,2	6,2
24	2,2	2,2	8,8
25	3,1	3,1	21,3
26	0,51	0,50	2,5
28	1,0	1,5	5,0
42	0,29	2,1	1,3
46	6,0	14,8	17,6

Funkcionalne raziskave

Zgornji cervikalni ganglion podgane

Zgornje cervikalne ganglije smo izrezali podganjim samcem Sprague-Dawley, ki so tehtali 150-200 g, ki smo jih anestezirali z uretanom (1,2 g/kg i.p.). Vsak ganglion smo pod mikroskopom izluščili iz ovojnice in ga nato potopili v kopel s tremi razdelki. Telo ganglion smo namestili v centralni razdelek, preganglionski (cervikalni simpatetični) in postganglionski (interni karotidni) del pa sta segala skozi omaščeni reži v obe zunanji komori. Osrednji razdelek (volumen okoli 0,5 ml) smo kontinuirno perfundirali s Krebs-Henseleitovo raztopino s 25°C (2 do 2,5 ml min⁻¹), ki smo jo predhodno uravnotežili s 5% ogljikovega dioksida v kisiku; ista raztopina v zunanjih razdelkih je mirovala. Medij je bila vodna raztopina, ki je vsebovala (mM): NaCl 124,1, KCl 4,8, NaHCO₃ 24,8, CaCl₂ 2,5, MgSO₄ 1,2, KH₂PO₄ 1,2, glukozo 10. Spremembe potenciala ganglionov, inducirane s perfuzijo učinkovine, smo zabeležili ob uporabi elektrod Ag/AgCl med komorama, ki sta vsebovali telo ganglion (vzemljeno) in postganglionski del. Potenciale smo amplificirali in nanesli na potenciometrični diagramski registrator. Po času stabiliziranja 30 min smo superfundirali po 75 sek v 15 min presledkih 1 μM muskarin, dokler nismo opazili dveh zaporednih enako močnih depolarizirnih odzivov (običajno 3-4 aplikacije). Zadnjega od teh odzivov, izmerjenega v vsakem poskusu, smo smatrali kot standardni maksimalni odziv. Po ponovni vzpostavitvi ničelne vrednosti smo en agonist superfundirali po 75 sekund v naraščajočih semilogaritmičnih enotah molske koncentracije (npr. 1, 3, 10 μM), dokler nismo izzvali maksimalnega odziva. Te aplikacije smo običajno izvajali v presledkih po 10 do 15 min, vendar smo v primeru počasnejše vzpostavitve ničelne vrednosti uporabili daljše presledke. Potem ko smo dobili maksimalni odziv, smo superfundirali 60 min pirenzepin v koncentraciji 0,1 μM, nato pa smo ponovno določili krivuljo koncentracija agonista-odziv v prisotnosti pirenzepina v superfuzijskem mediju. Koncentracijo agonista, ki da 50% svojega maksimalnega odziva (EC₅₀), smo izračunali z linearno regresijsko analizo na osnovi najmanjših kvadratov, ki smo jo uporabili pri prvi krivulji koncentracija-odziv. Relativni maksimum (RM) smo dobili s primerjavo maksimalnega odziva agonista s standardnim maksimalnim odzivom na 1 μM muskarin, ki smo ga vzeli kot 1. Da bi preverili muskarinski značaj odziva na agonist, smo iz pomika krivulje koncentracija-odziv na agonist v desno, ki ga povzroči pirenzepin, potem ko smo preverili vzporednost krivulj, izračunali pri nivoju EC₅₀ dozno razmerje. Vrednost afinitete za pirenzepin (pA₂) smo izračunali tako, kot opisuje Furchgott (Handbook of Experimental Phar-

macology, vol. 33, H. Blaschko & E. Muschall (Eds.), 283-335, Springer-Verlag, Berlin, 1972): $pA_2 = -\log ([\text{antagonist}]/\text{dozno razmerje}-1)$.

Rezultati so navedeni v tabeli II.

TABELA II

Funkcionalne raziskave "in vitro"

Spojina	Zgornji cervikalni ganglion podgane	
	EC ₅₀ (μM)	RM*
2	14,4	1
7	0,4	1,1
20	0,8	1
22	2	1
24	1,1	0,8

*RM = relativni maksimum v primerjavi z učinkom 1 μM muskarina, vzetim kot 1.

Sledeči primeri ilustrirajo nekatere od spojin v skladu s pričujočim izumom, vendar jih na noben način ne smemo smatrati kot omejevalne za obseg izuma samega.

Primer 1

R (-)N-[(1-azabiklo[222]-okt-3-il)-oksi]-ftalimid

Zmes S(+) 1-azabiklo[222]-oktan-3-ola (37,5 g) [Eur. J. Med. Chem. 14, 111 (1979)], trifenilfosfina (77,3 g), N-hidroksi-ftalimida (48,1 g) in molekulskega sita (70 g) v suhem THF (750 ml) smo mešali 2 uri pri sobni temperaturi in nato ohladili z ledno kopeljo. Po kapljicah smo dodali dietilazodikarboksilat (DEAD) (51,4 g) in nastalo raztopino mešali preko noči. Dodali smo vodo (300 ml) in molekulsko sito odfiltrirali. THF smo odstranili v vakuumu in preostanek, nakisan z 10%-no vodno raztopino HCl, sprali dvakrat z etil acetatom. Vodni sloj smo naalkalili s K₂CO₃ in izčrpno ekstrahirali z etil acetatom. Združene organske sloje smo sušili in uparili do suhega, da smo dobili želeni produkt kot belo trdno snov (33,5 g).

Tal. > 280°C (etanol, kot hidrikloridna sol)

MS (C.I.) = 273 m/e [M + H]
 $[\alpha]_D = -36,34^\circ$ (c = 1% v 1N HCl)

Po zgoraj opisanem načinu dela smo pripravili tele spojine:

S(+)-N-[(1-azabiklo[222]-okt-3-il)oksi]-ftalimid iz R(-)-1-azabiklo[222]-oktan-3-ola [Eur. J. Med. Chem. 14, 111 (1979)]

Tal. > 280°C (etanol, kot hidrikloridna sol)

MS (C.I.) = 273 m/e [M + H]
 $[\alpha]_D = +36,15^\circ$ (c = 1% v 1N HCl)

(±)-endo-N-[(1-azabiklo[221]hept-3-il)oksi]-ftalimid iz (±)-ekso-1-azabiklo[221]-heptan-3-ola [J. Org. Chem. 34, 3674 (1969)]

Tal. > 220-225°C, razkr. (kot hidrikloridna sol).

MS (C.I.) = 259 m/e [M + H]

(±)-ekso-N-[(1-azabiklo[221]hept-3-il)oksi]-ftalimid iz (±)-endo-1-azabiklo[221]-heptan-3-ola [EP 427390]

Tal. 145-150°C

MS (C.I.) = 259 m/e [M + H]

(±)-endo-N-[(1-azabiklo[321]okt-6-il)oksi]-ftalimid iz (±)-ekso-1-azabiklo[321]-oktan-6-ola [J. Org. Chem. 33, 4376 (1968)]

Tal. > 250°C (kot hidrokloridna sol).

MS (C.I.) = 273 m/e [M + H]

(±)-ekso-N-[(1-azabiklo[321]okt-6-il)oksi]-ftalimid iz (±)-endo-1-azabiklo[321]-oktan-6-ola [J. Org. Chem. 33, 4376 (1968)]

Tal. 148-152°C

MS (C.I.) = 273 m/e [M + H]

(±)-endo-N-[(1-azabiklo[321]okt-3-il)oksi]-ftalimid iz (±)-ekso-N-[(1-azabiklo[321]-oktan-3-ola [J. Org. Chem. 33, 4376 (1968), EP 257741]

Tal. 110-118°C, razkr.

MS (C.I.) = 273 m/e [M + H]

(±)-ekso-N-[(1-azabiklo[321]okt-3-il)oksi]-ftalimid iz (±)-endo-1-azabiklo[321]-oktan-3-ola [J. Org. Chem. 33, 4376 (1968)]

Tal. 108-111°C

MS (C.I.) = 273 m/e [M + H]

(±)-endo-N-[1-azabiklo[331]non-3-il)oksi]-ftalimid, iz (±)-ekso-1-azabiklo[331]-nonan-3-ola [J. Amer. Chem. Soc. 89, 1431 (1967), EP 257741]

Tal. 135-140°C

MS (C.I.) = 287 m/e [M + H]

(±)-ekso-N-[1-azabiklo[331]non-3-il)oksi]-ftalimid iz (±)-endo-1-azabiklo[331]-nonan-3-ola [J. Amer. Chem. Soc. 89, 1431 (1967)]

Tal. 160°C, razkr.

MS (C.I.) = 287 m/e [M + H]

R(-)-N-[1-azabiklo[222]okt-3-il)metoksi]-ftalimid iz R(-)-1-aza-3-hidroksi-metil-biklo[222]-oktana [EP 458214]

Tal. 85-95°C (izopropil eter)

MS (C.I.) = 287 m/e [M + H]

$[\alpha]_D = -27,49^\circ$ (c = 1% v 1N HCl)

S(+)-N-[1-azabiklo[222]okt-3-il)-metoksi]-ftalimid iz S(+)-1-aza-3-hidroksi-metil-biklo[222]-oktana [EP 458214]

Tal. 90-95°C (izopropil eter)

MS (C.I.) = 287 m/e [M + H]

$[\alpha]_D = +25,93^\circ$ (c = 1% v 1N HCl)

N-[(1-etil-1-azaciklobut-3-il)oksi]-ftalimid iz 1-etil-1-azaciklobutan-3-ola [glej primer 2]

N-[(1-azaciklobut-3-il)oksi]-ftalimid iz 1-azaciklobutan-3-ola [Synth. Comm. 20, 407 (1990)]

N-[(1-metil-1-azacikloheks-4-il)oksi]-ftalimid

Tal: 95°C

MS (C.I.) = 261 m/e [M + H]

(±)-N-[(1-metil-1-azaciklohept-3-iloksi)-ftalimid iz 1-metil-1-azacikloheptan-3-ola (glej primer 3)

Tal. 70-72°C

MS (C.I.) = 275 m/e [M + H]

ekso-N-[(8-metil-8-azabiklo[3.2.1]okt-3-il)-oksi]-ftalimid

Tal.: 255°C (razkr.) (izopropanol, kot hidrokloridna sol)

MS (C.I.) = 287 m/e [M + H]

(±)N-[(1-metil-1-azaciklopent-3-il)-oksi]-ftalimid

Tal.: 87-91°C

MS (C.I.) = 247 m/e [M + H]

Primer 2

1-etil-1-azaciklobutan-3-ol

Primer 3

a) N-metil-N-(etoksi karbonilmetil)-5-aminopentanojska kislina, etil ester

Med dobrim mešanjem smo k suspenziji sarkozin hidroklorida (22 g) in trietilamina (29 g) v toluenu (220 ml) dodali po obrokih etil ester 5-bromo-pentanojske kisline (30 g). Reakcijsko zmes smo refluktirali 20 ur in jo nato ohladili na 5°C. Dodali smo raztopino 5%-ne vodne klorovodikove kisline (200 ml), organski sloj ločili in zavrgli. Vodno raztopino smo naalkalili s 17%-no raztopino Na₂CO₃ in olje, ki se je ločilo, prevzeli z dietil etrom. Organsko raztopino smo sprali z vodo, sušili in uparili do suhega, da smo dobili neprečiščeno naslovno spojino. To smo očistili z destilacijo in dobili 17,5 g produkta z vreliš. 120-125°C (0,66 mbar).

b) 1-metil-1-aza-2-etoksikarbonil-cikloheptan-3-on

Raztopino prej opisanega intermediata (8 g) v toluenu (65 ml) smo med refluktiranjem in mešanjem dokapali k raztopini kalijevega terc.-butilata (11 g) v brezvodnem toluenu (400 ml).

Reakcijsko zmes smo mešali še 10 minut in jo ohladili na sobno temperaturo. Kontinuirno smo uvajali raztopino 5%-ne klorovodikove kisline (50 ml) in nastalo organsko raztopino ločili in zavrgli. Vodni sloj smo naalkalili s 17%-no raztopino

natrijevega karbonata in oljnati produkt, ki se je izločil, ekstrahirali v etil acetat. Iz te raztopine smo po uparjenju do suhega dobili (5,78 g) neprečiščenega intermediata, ki je bil dovolj čist, da smo ga uporabili v naslednji stopnji. I.R. (nujol) = karbonilna absorpcijska trakova 1710 in 1740 cm^{-1} .

c) 1-metil-1-azacikloheptan-3-on

Raztopino etoksikarbonilnega intermediata (5,68 g) v koncentrirani vodni klorovodikovi kislini (56 ml) smo refluktirali 7 ur in nato ohladili na sobno temperaturo. Dodajali smo 15%-vodno raztopino natrijevega hidroksida, dokler nismo dosegli pH 9. Izločeno olje smo ekstrahirali v etil acetat in iz sušene in uparjene raztopine dobili kot rumeno olje dekarboksilirani keto derivat (2,8 g).

^1H -NMR in M.S. sta se ujemala s predlagano strukturo;

d) 1-metil-1-azacikloheptan-3-ol

K ohlajeni raztopini (5°C) gornjega intermediata (3,5 g) v brezvodnem tetrahidrofuranu smo po obrokih dodali LiAlH_4 (1,04 g). Reakcijsko zmes smo mešali še 1 uro in nato dokapali raztopino tetrahidrofurana (30 ml), ki je vseboval vodo (0,5 ml).

Izločene soli smo filtrirali in iz uparjene organske raztopine dobili kot rumenkasto olje naslovno spojino (3,5 g). ^1H -NMR in M.S. sta se ujemala s predlagano strukturo.

Primer 4

R(-)-O-(1-azabiklo[222]okt-3-il)hidroksilamin dihidroklorid

V absolutnem etanolu (300 ml) smo raztopili R(-)-N-[(1-azabiklo[222]-okt-3-il)-oksi]-ftalimid (31,5 g) in 85%-ni hidrazin hidrat (13,3 ml). Zmes smo mešali preko noči pri sobni temperaturi, trdno snov smo filtrirali in filtrat uparili do suhega. Preostanek smo raztopili v vodi in ga po hlajenju z ledeno kopeljo nakisali z 10%-no raztopino HCl; po 4 urah mešanja smo trdno snov odfiltrirali. Raztopino smo uparili do suhega in naslovno spojino dobili s kristalizacijo iz etanola kot belo trdno snov.

Tal. $195\text{--}200^\circ\text{C}$

MS (C.I.) = 143 m/e [M + H]

$[\alpha]_{\text{D}} = -39,53^\circ (c = 1\% \text{ v } 1\text{N HCl})$

Po zgoraj opisanem načinu dela in iz primernih intermediatov smo pripravili tele spojine:

S(+)-O-(1-azabiklo[222]okt-3-il)-hidroksilamin dihidroklorid

Tal. 200-205°C (razkr.)

MS (C.I.) = 143 m/e [M + H]

$[\alpha]_D = +40^\circ$ (c = 1% v 1N HCl)

(±)-endo-O-(1-azabiklo[221]-hept-3-il)-hidroksilamin dihidroklorid

Tal. 210-215°C (razkr.)

MS (C.I.) = 129 m/e [M + H]

(±)-ekso-O-(1-azabiklo[221]-hept-3-il)-hidroksilamin dihidroklorid

Tal. 165-170°C

MS (C.I.) = 129 m/e [M + H]

(±)-endo-O-(1-azabiklo[321]-okt-6-il)-hidroksilamin dihidroklorid

Tal. 210-215°C (razkr.)

MS (C.I.) = 142 m/e [M + H]

(±)-ekso-O-(1-azabiklo[321]-okt-6-il)-hidroksilamin

Gosto olje

MS (C.I.) = 143 m/e [M + H]

(±)-endo-O-(1-azabiklo[321]-okt-3-il)-hidroksilamin dihidroklorid

Tal. 205-210°C (razkr.)

MS (C.I.) = 143 m/e [M + H]

(±)-ekso-O-(1-azabiklo[321]-okt-3-il)-hidroksilamin dihidroklorid

Tal. 183-185°C (razkr.)

MS (C.I.) = 143 m/e [M + H]

(±)-endo-O-(1-azabiklo[331]-non-3-il)-hidroksilamin dihidroklorid

Tal. 185-189°C (razkr.)

MS (C.I.) = 157 m/e [M + H]

(±)-ekso-O-(1-azabiklo[331]-non-3-il)-hidroksilamin dihidroklorid

Tal. 200-205°C (razkr.)

MS (C.I.) = 157 m/e [M + H]

R(-)-O-[(1-azabicyklo[222]-okt-3-il)-metil]-hidroksilamin dihidroklorid

Tal. 110-120°C (razkr.)

MS (C.I.) = 157 m/e [M + H]

$[\alpha]_D = -21,59$ (c = 1% v 1N HCl)

S(+)-O-[(1-azabicyklo[222]-okt-3-il)-metil]-hidroksilamin dihidroklorid

Higroskopna trdna snov

MS (C.I.) = 157 m/e [M + H]

$[\alpha]_D = +21,22$ (c = 1% v 1N HCl)

O-(etil-1-azaciklobut-3-il)-hidroksilamin dihidroklorid

O-1-azaciklobut-3-il)-hidroksilamin dihidroklorid

O-(1-metil-1-azacikloheks-4-il)-hidroksilamin dihidroklorid

Tal.: 195 (razkr.)

MS (C.I.) = 131 m/e [M + H]

(±)-O-(1-metil-1-azaciklohept-3-il)-hidroksilamin dihidroklorid

Gosto olje

MS (C.I.) = 145 m/e [M + H]

(±)-O-(1-metil-1-azacikloheks-3-il)-hidroksilamin dihidroklorid

Tal. = 205-210°C (razkr.)

MS (C.I.) = 131 m/e [M + H]

Ekso-O-(8-metil-8-azabicyklo[321]-okt-3-il)-hidroksilamin dihidroklorid

Tal. 185°C (razkr.)

MS (C.I.) = 157 m/e [M + H]

(±)-O-(1-metil-1-azaciklopent-3-il)-hidroksilamin dihidroklorid

Tal. = 162-6°C

MS (C.I.) = 117 m/e [M + H]

Primer 5

S(+)-O-(1-azabiklo[222]-okt-3-il)-N-etiliden-hidroksilamin hidroklorid

(Spojina 1)

Suspenzijo S(+)-O-(1-azabiklo[222]-okt-3-il)-hidroksilamin dihidroklorida (0,6 g), metanola (10 ml) in natrija (64 mg) smo mešali pri sobni temperaturi, dokler natrij ni izginil. K ohlajeni raztopini smo po kapljicah dodali acetaldehid (0,16 ml). Reakcijsko zmes smo mešali preko noči pri 0-5°C. Metanol smo uparili, preostanek raztopili v vodi in sprali z etil acetatom. Vodno fazo smo naalkalili z Na₂CO₃ in ekstrahirali v CHCl₃. Organske sloje smo združili, sušili in uparili do suhega. Preostanek smo raztopili v etil acetatu in z dodatkom brezvodne raztopine HCl v dietil etru dobili naslovno spojino kot hidrokloridno sol. Trdno snov smo filtrirali in sušili v vakuumu.

Čisto naslovno spojino smo dobili kot belo trdno snov (0,31 g).

Tal. 165-170°C

MS (C.I.) = 169 m/e [M + H]

[α]_D = + 37,80 (c = 1% v 1N HCl)

¹H-NMR (CDCl₃): 1,7-2,3 (4H, m); 1,85 (3H, d); 2,52 (1H, m); 3,1-3,7 (6H, m); 4,51 (1H, m); 6,84 in 7,46 (1H, 2q); 12,27 (1H, b)

Analiza: C₉H₁₇ClN₂O

	C	H	N	Cl
Ugot.:%	52,54	8,40	13,65	17,24
Izrač.:%	52,81	8,37	13,69	17,32

Po zgoraj opisanem načinu dela smo pripravili tele spojine

R(-)-O-(1-azabiklo[222]-okt-3-il)-N-etiliden-hidroksilamin hidroklorid

(Spojina 2)

Tal. 158-161°C (razkr.)

MS (C.I.) = 169 m/e [M + H]

[α]_D = + 40,128 (c = 1% v 1N HCl)

¹H-NMR (CDCl₃): 1,7-2,3 (4H, m); 1,85 (3H, d); 2,51 (1H, m); 3,1-3,7 (6H, m); 4,54 (1H, m); 6,84 in 7,46 (1H, 2q); 12,20 (1H, b)

Analiza: C₉H₁₇ClN₂O

	C	H	N	Cl
Ugot.:%	52,31	8,42	13,57	17,27
Izrač.:%	52,81	8,37	13,69	17,32

S(+)-O-(1-azabicyklo[222]-okt-3-il)-N-propiliden-hidroksilamin hidroklorid
(Spojina 3)

Tal. 147°C

MS (C.I.) = 183 m/e [M + H]

$[\alpha]_D = +40,9$ (c = 1% v 1N HCl)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,08 (3H, t); 1,7-2,6 (7H, m); 3,1-3,5 (6H, m); 4,53 (1H, m); 6,72 in 7,45 (1H, 2t); 12,18 (1H, b)

Analiza: $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}$

	C	H	N	Cl
Ugot.:%	54,39	8,81	12,70	16,12
Izrač.:%	54,91	8,76	12,81	16,21

R(-)-O-(1-azabicyklo[222]-okt-3-il)-N-propiliden-hidroksilamin hidroklorid
(Spojina 4)

Tal. 150°C

MS (C.I.) = 183 m/e [M + H]

$[\alpha]_D = -42,33$ (c = 1% v 1N HCl)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,08 (3H, t); 1,7-2,6 (7H, m); 3,1-3,7 (6H, m); 4,53 (1H, m); 6,72 in 7,45 (1H, 2t); 12,31 (1H, b)

Analiza: $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}$

	C	H	N	Cl
Ugot.:%	54,40	8,76	12,77	16,15
Izrač.:%	54,91	8,76	12,81	16,21

S-O-(1-azabicyklo[222]-okt-3-il)-N-izobutiliden-hidroksilamin hidroklorid
(Spojina 5)

Tal. 160-162°C, razkr.

MS (C.I.) = 197 m/e [M + H]

$[\alpha]_D = +35,1$ (c = 1% v Et OH)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO + CDCl_3): 10,86 (b, 1H); 7,41 (d, 1H); 4,48 (m, 1H); 2,9 - 3,7 (6H); 2,3 - 2,6 (2H); 1,89 (m, 4H); 1,05 (d, 6H).

Analiza: $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}$

	C	H	N	Cl
Ugot.:%	55,18	8,35	11,91	15,12
Izrač.:%	56,76	9,09	12,04	15,23

R-(-)-O-(1-azabicyklo[222]-okt-3-il)-N-izobutiliden-hidroksilamin hidroklorid
(Spojina 6)

Tal. 165°C, razkr.

MS (C.I.) = 197 m/e [M + H]

$[\alpha]_D = -33,4$ (c = 1% v Et OH)

$^1\text{H-NMR}$ [DMSO]: 10,92 (b, 1H); 7,47 (d, 1H); 4,45 (m, 1H); 3,0 - 3,8 (6H); 2,50 (m, 1H); 2,29 (m, 1H); 1,6 - 2,2 (4H); 1,03 (d, 6H).

Analiza: $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}$

	C	H	N	Cl
Ugot.:%	55,21	9,07	11,71	15,17
Izrač.:%	56,76	9,09	12,04	15,23

S(+)-O-(1-azabicyklo[222]-okt-3-il)-N-(2,2,2-trifluoroetiliden)-hidroksilamin fumarat

(Spojina 7)

Tal. 128-132°C, razkr.

MS (C.I.) = 223 m/e [M + H]

$[\alpha]_D = +31,3$ (c = 1% v Et OH)

$^1\text{H-NMR}$ [DMSO]: 8,25 (q, 1H); ~ 7,3 (b, 2H); 6,51 (s, 2H); 4,60 (m, 1H); 3,40 (m, 1H); 2,8 - 3,1 (5H); 2,23 (m, 1H); 1,05 - 1,9 (4H).

Analiza: $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_5$

	C	H	N
Ugot.:%	46,01	5,12	8,10
Izrač.:%	46,16	5,07	8,28

R-(-)-O-(1-azabicyklo[222]-okt-3-il)-N-(2,2,2-trifluoroetiliden)-hidroksilamin fumarat

(Spojina 8)

Tal. 138-140°C, razkr.

MS (C.I.) = 223 m/e [M + H]

 $[\alpha]_D = -31,5$ (c = 1% v Et OH) $^1\text{H-NMR}$ [DMSO]: $\sim 8,8$ (b, 2H); $\sim 8,26$ (q, 1H); 6,51 (s, 2H); 4,63 (m, 1H); 3,41 (m, 1H); 2,8 - 3,2 (5H); 2,25 (m, 1H); 1,05 - 2,0 (4H).Analiza: $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$

	C	H	N
Ugot.:%	46,22	5,11	8,19
Izrač.:%	46,16	5,07	8,28

 $(\pm)$ -O-(1-azabiklo[222]-okt-3-il)-N-(benziliden)-hidroksilamin hidroklorid(Spojina 9)

Tal. 207-209°C

MS (C.I.) = 231 m/e [M + H]

 $^1\text{H-NMR}$ [CDCl_3] 12,42 (b, 1H); 8,12 (s, 1H); 7,2 - 7,6 (5H); 4,68 (m, 1H); 3,0 - 3,7 (6H); 2,62 (m, 1H); 1,6 - 2,4 (4H).Analiza: $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}$

	C	H	N	Cl
Ugot.:%	62,81	7,27	10,43	13,23
Izrač.:%	63,02	7,19	10,50	13,29

 $(\pm)$ -O-[(1-azabiklo[222]-okt-3-il)-metil]-N-(benziliden)-hidroksilamin hidroklorid(Spojina 10)

Tal. 200°C

MS (C.I.) = 245 m/e [M + H]

 $^1\text{H-NMR}$ [CDCl_3] 12,12 (b, 1H); 8,03 (s, 1H); 7,2 - 7,7 (5H); 4,20 (d, 2H); 1,8 - 3,7 (12H).Analiza: $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}$

	C	H	N	Cl
Ugot.:%	63,98	7,61	9,88	12,58
Izrač.:%	64,16	7,54	9,98	12,63

Primer 6

R(-)-O-(1-azabicyklo[222]okt-3-il)-N-izopropiliden-hidroksilamin dihidroklorid

(Spojina 11)

V ohlajeno (10°C) raztopino R(-)-O-(1-azabicyklo[222]okt-3-il)-hidroksilamin dihidroklorida (0,7 g) v metanolu (15 ml) smo dokapali aceton (0,24 ml). Raztopino smo mešali 2 h pri 10°C in nato 36 h pri sobni temperaturi. Metanol smo uparili, preostanek raztopili v etil acetatu in nato uparili do suhega. Preostanek smo kristalizirali iz etil acetata, da smo dobili naslovno spojino kot belo trdno snov (0,58 g).

Tal. 130-132°C

MS (C.I.) = 183 m/e [M + H]

$[\alpha]_D = -41,65$ (c = 1% v 1N HCl)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO + CDCl_3): 1,6 - 2,1 (4H, m); 1,84 (3H, s); 1,85 (3H, s); 2,35 (1H, m); 2,9 - 3,7 (6H, m); 4,47 (1H, m); 6,40 (1H + HDO, b); 10,82 (1H, b)

Analiza: $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$

	C	H	N	Cl
Ugot.:%	46,53	7,97	10,81	27,55
Izrač.:%	47,07	7,90	10,98	27,79

Po zgoraj opisanem načinu dela in iz primernih intermediatov lahko pripravimo tele spojine

S(+)-O-(1-azabicyklo[222]-okt-3-il)-N-izopropiliden-hidroksilamin dihidroklorid

(Spojina 12)

Tal. 135-140°C

MS (C.I.) = 183 m/e [M + H]

$[\alpha]_D = +41,4$ (c = 1% v 1N HCl)

$^1\text{H-NMR}$ [DMSO + CDCl_3] 1,6 - 2,1 (4H, m); 1,84 (3H, s); 1,85 (3H, s); 2,35 (1H, m); 2,9 - 3,7 (6H, m); 4,47 (1H, m); 6,26 (1H + HDO, b); 10,73 (1H, b).

Analiza: $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$

	C	H	N	Cl
Ugot.:%	47,11	7,95	11,17	27,49
Izrač.:%	47,07	7,90	10,98	27,79

R(-)-O-(1-azabiklo[222]-okt-3-il)-N-(2,2-difluoroetiliden)-hidroksilamin fumarat
(Spojina 13)

Tal. 130-135°C, razkr.

MS (C.I.) = 205 m/e [M + H]

$[\alpha]_D = +41,4$ (c = 1% v 1N HCl)

$^1\text{H-NMR}$ [DMSO] 9,20 (b, 2H); 7,91 (m, 1H); 6,53 (s, 2H); 6,56 (m, 1H); 4,59 (m, 1H); 3,47 (m, 1H); 2,9 - 3,3 (5H); 2,27 (m, 1H); 1,5 - 2,0 (4H).

Analiza: $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$

	C	H	N
Ugot.:%	48,60	5,70	8,68
Izrač.:%	48,75	5,66	8,75

S(+)-O-(1-azabiklo[222]-okt-3-il)-N-(2,2-difluoroetiliden)-hidroksilamin fumarat
(Spojina 14)

Tal. 110°C, razkr.

MS (C.I.) = 205 m/e [M + H]

$^1\text{H-NMR}$ [CDCl_3] 7,51 (m, 1H); 6,11 (m, 1H); 4,65 (m, 1H); 3,58 (m, 1H); 3,2 - 3,5 (5H); 2,56 (m, 1H); 1,7 - 2,3 (4H).

Analiza: $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}$

	C	H	N	Cl
Ugot.:%	44,80	6,35	11,55	14,62
Izrač.:%	44,91	6,28	11,64	14,73

R(-)-O-(1-azabiklo[222]-okt-3-il)-N-(2-fluoroetiliden)-hidroksilamin fumarat
(Spojina 15)

Tal. 118°C, razkr.

MS (C.I.) = 187 m/e [M + H]

$^1\text{H-NMR}$ [DMSO] 7,75 in 7,26 (2m, 1H); 6,50 (s, 2H); ~ 6,4 (b, 2H); 5,30 in 4,99 (2m, 2H); 4,50 (m, 1H); 3,41 (m, 1H); 2,9 - 3,2 (5H); 2,25 (b, 1H); 1,5 - 2,0 (4H).

Analiza: $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_5$

	C	H	N
Ugot.:%	51,83	6,25	9,31
Izrač.:%	51,65	6,34	9,27

S(+)-O-(1-azabicyklo[222]-okt-3-il)-N-(2-fluoroetiliden)-hidroksilamin fumarat
(Spojina 16)

Tal. 118°C, razkr.

MS (C.I.) = 187 m/e [M + H]

¹H-NMR [DMSO] 8,56 (b, 2H); 7,69 in 7,15 (2m, 1H); 6,54 (s, 2H); 5,25 in 4,95 (2m, 2H); 4,41 (m, 1H); 3,36 (m, 1H); 2,7 - 3,2 (5H); 2,23 (m, 1H); 1,4 - 2,1 (4H).

Analiza: C₁₃H₁₉FN₂O₅

	C	H	N
Ugot.:%	51,40	6,40	9,17
Izrač.:%	51,65	6,34	9,27

R(-)-O-(1-azabicyklo[222]-okt-3-il)-N-ciklobutiliden-hidroksilamin hidroklorid
(Spojina 17)

Tal. 185-190°C

MS (C.I.) = 195 m/e [M + H]

[α]_D = - 36,35 (c = 1% v EtOH)

¹H-NMR [DMS + CDCl₃]: 10,62 (b, 1H); 4,69 (m, 1H); 3,1 - 3,9 (6H); 0,7 - 2,7 (11H)

Analiza: C₁₁H₁₉ClN₂O

	C	H	N	Cl
Ugot.:%	57,11	8,32	12,17	15,01
Izrač.:%	57,26	8,30	12,14	15,36

S(+)-O-(1-azabicyklo[222]-okt-3-il)-N-ciklobutiliden-hidroksilamin hidroklorid
(Spojina 18)

Tal. 190-195°C

MS (C.I.) = 195 m/e [M + H]

[α]_D = - 34,79 (c = 1% v EtOH)

¹H-NMR [DMSO + CDCl₃] 10,79 (b, 1H); 4,44 (m, 1H); 2,7 - 3,7 (10H); 2,32 (m, 1H); 1,6 - 2,2 (6H)

Analiza: C₁₁H₁₉ClN₂O

	C	H	N	Cl
Ugot.:%	55,60	8,32	12,08	15,23
Izrač.:%	57,26	8,30	12,14	15,36

(±)-endo-O-(1-azabicyklo[221]-hept-3-il)-N-etiliden-hidroksilamin fumarat

(Spojina 19)

Tal. 160°C

MS (C.I.) = 155 m/e [M + H]

¹H-NMR [DMSO]: ~ 8,8 (širok, 2H); 6,99 (s, 2H); 7,51 in 6,94 (2q, 1H); 4,79 (m, 1H); 3,43 (m, 1H); 3,17 (m, 1H); 2,8 - 3,1 (4H); 2,60 (m, 1H); 1,6 - 2,0 (2H); 1,79 in 1,80 (2d, 3H).

Analiza: C₁₂H₁₈N₂O₅

	C	H	N
Ugot.:%	53,47	6,80	10,35
Izrač.:%	53,32	6,71	10,37

(±)-ekso-O-(1-azabicyklo[221]-hept-3-il)-N-etiliden-hidroksilamin fumarat

(Spojina 20)

Tal. 175°C

MS (C.I.) = 155 m/e [M + H]

¹H-NMR [DMSO + CDCl₃] 9,40 (b, 2H); 6,57 (s, 2H); 6,84 in 7,41 (2q, 1H); 4,25 (m, 1H); 2,4 - 3,3 (7H); 1,81 (m, 1H); 1,78 (d, 3H); 1,24 (m, 1H).

Analiza: C₁₂H₁₈N₂O₅

	C	H	N
Ugot.:%	52,98	6,71	10,18
Izrač.:%	53,32	6,71	10,37

(±)-endo-O-(1-azabicyklo[321]-okt-6-il)-N-etiliden-hidroksilamin fumarat

(Spojina 21)

Tal. 135-140°C, razkr.

MS (C.I.) = 169 m/e [M + H]

¹H-NMR [CDCl₃] 10,6 (b, 2H); 7,48 in 6,85 (2q, 1H); 6,81 (s, 2H); 5,09 (m, 1H); 4,04 (m, 1H); 3,3 - 3,6 (3H); 3,0 - 3,3 (2H); 2,73 (b, 1H); 2,21 (m, 1H); 1,7 - 2,1 (3H); 1,86 in 1,88 (2d, 3H).

Analiza: C₁₃H₂₀N₂O₅

	C	H	N
Ugot.:%	54,84	7,25	9,74
Izrač.:%	54,92	7,09	9,85

(±)-ekso-O-(1-azabicyklo[321]-okt-6-il)-N-etiliden-hidroksilamin hidroklorid

(Spojina 22)

Tal. 170-173°C

MS (C.I.) = 169 m/e [M + H]

¹H-NMR [CDCl₃] 12,84 (b, 1H); 8,03 (s, 1H); 7,2 - 7,7 (5H); 4,20 (d, 2H); 1,8 - 3,7 (12H).

Analiza: C₉H₁₇ClN₂O

	C	H	N	Cl
Ugot.:%	52,15	8,40	13,59	17,9
Izrač.:%	52,80	8,37	13,69	17,2

(±)-endo-O-(1-azabicyklo[321]-okt-3-il)-N-etiliden-hidroksilamin fumarat
(Spojina 23)

Tal. 125-127°C, razkr.

MS (C.I.) = 169 m/e [M + H]

¹H-NMR [DMSO] 9,2 (b, 2H); 6,94 (q, 1H); 6,47 (s, 2H), 4,31 (b, 1H); 3,41 in 3,50 (d, m, 2H); 3,23 (m, 2H); 3,01 in 3,12 (m, d, 2H); 2,50 (m, 1H); 1,9 - 2,2 (4H); 1,81 (d, 3H).

Analiza: C₁₃H₂₀N₂O₅

	C	H	N
Ugot.:%	54,43	7,11	9,75
Izrač.:%	54,92	7,09	9,85

(±)-ekso-O-(1-azabicyklo[321]-okt-3-il)-N-etiliden-hidroksilamin fumarat
(Spojina 24)

Tal. 119-121°C, razkr.

MS (C.I.) = 169 m/e [M + H]

¹H-NMR [DMSO + CDCl₃] 9,46 (b, 2H); 7,39 in 6,82 (2q, 1H); 6,53 (s, 2H), 4,46 (m, 1H); 2,5 - 3,6 (7H); 1,4 - 2,3 (4H); 1,75 in 1,77 (2d, 3H).

Analiza: C₁₃H₂₀N₂O₅

	C	H	N
Ugot.:%	53,60	6,93	9,42
Izrač.:%	53,73	6,87	9,53

(±)-endo-O-(1-azabicyklo[331]-non-3-il)-N-etiliden-hidroksilamin fumarat
(Spojina 25)

Tal. = higroskopna trdna snov

MS (C.I.) = 183 m/e [M + H]

¹H-NMR [DMSO] 8,3 (b, 2H); 7,51 in 6,93 (2q, 1H); 6,50 (s, 2H), 4,37 (m, 1H);

3,60 (m, 1H); 3,0 - 3,3 (5H); 2,51 (m, 1H); 2,23 (m, 1H); 2,04 (b, 1H); 1,4 - 1,9 (4H); 1,81 in 1,82 (2d, 3H).

Analiza: $C_{14}H_{22}N_2O_5$

	C	H	N
Ugot.:%	56,04	7,34	9,19
Izrač.:%	56,36	7,43	9,39

(±)-ekso-O-(1-azabiklo[331]-non-3-il)-N-etiliden-hidroksilamin hidroklorid
(Spojina 26)

Tal. = 155-160°C, razkr.

MS (C.I.) = 183 m/e [M + H]

1H -NMR [$CDCl_3$] 12,68 (b, 1H); 7,41 in 6,80 (2q, 1H); 4,98 (m, 1H); 3,60 (m, 1H); 3,60 (m, 1H); 3,2 - 3,5 (5H); 1,8 - 2,5 (7H); 1,82 in 1,83 (2d, 3H).

Analiza: $C_{10}H_{19}ClN_2O$

	C	H	N	Cl
Ugot.:%	54,00	8,61	12,57	16,10
Izrač.:%	54,91	8,76	12,81	16,21

Ekso-O-(8-metil-8-azabiklo[321]-okt-3-il)-N-etiliden-hidroksilamin fumarat
(Spojina 27)

Tal. = 145°C, razkr.

MS (C.I.) = 183 m/e [M + H]

1H -NMR [$CDCl_3$] 11,40 (b, 2H); 6,82 (s, 2H); 7,40 in 6,75 (2q, 1H); 4,44 (m, 1H), 3,98 (b, 2H); 2,78 (s, 3H); 2,1 - 2,4 (6H); 1,95 (d, 2H); 1,81 in 1,82 (2d, 3H).

Analiza: $C_{14}H_{22}N_2O_5$

	C	H	N
Ugot.:%	56,28	7,49	9,36
Izrač.:%	56,36	7,43	9,39

R(-)-O-[1-azabiklo[222]-okt-3-il)-metil-N-metiliden-hidroksilamin
(Spojina 50)

S(+)-O-[1-azabiklo[222]-okt-3-il)-metil-N-metiliden-hidroksilamin
(Spojina 51)

Primer 7

R(-)-O-[(1-azabicyklo[222]-okt-3-il)-metil-N-etiliden-hidroksilamin hidroklorid
(Spojina 28)

Zmes R(-)-O-[(1-azabicyklo[222]-okt-3-il)-metil]-hidroksilamin dihidroklorida (1,5 g), metanola (25 ml) in natrija (300 mg) smo mešali pri sobni temperaturi, dokler natrij ni izgibnil, jo nato ohladili v ledeni kopeli in po kapljicah dodali acetaldehid (0,37 ml). Raztopino smo mešali pri sobni temperaturi 2 h in nato reakcijsko zmes uparili do suhega. Preostanek smo raztopili v vodi in sprali z etil acetatom. Vodni sloj smo naalkalili z Na_2CO_3 in ekstrahirali v CHCl_3 . Organske sloje smo združili, sušili in uparili do suhega. Neprečiščeni preostanek smo raztopili v etil acetatu in z dodatkom brezvodne raztopine HCl v dietil etru dobili želeno spojino kot hidrokloridno sol. Trdno snov smo filtrirali in posušili v vakuumu. Čisto naslovno spojino smo dobili kot belo trdno snov (0,34 g).

Tal. = 135-140°C

MS (C.I.) = 183 m/e [M + H]

$[\alpha]_D = -39,46$ (c = 1% v 1N HCl)

$^1\text{H-NMR}$ [CDCl_3] 1,7 - 2,8 (6H, m), 1,81 in 1,84 (3H, 2d), 2,9 - 3,7 (6H, m), 4,03 in 4,13 (2H, 2d), 6,76 in 7,39 (1H, 2q), 12,05 (1H, b)

Analiza: $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}$

	C	H	N	Cl
Ugot.:%	54,18	8,82	12,63	16,15
Izrač.:%	54,91	8,76	12,81	16,24

Po zgoraj opisanem načinu dela in iz primernih intermediatov smo pripravili tele spojine

S(+)-O-(1-azabicyklo[222]-okt-3-il)-metil]-N-etiliden-hidroksilamin hidroklorid
(Spojina 29)

Tal. 145-150°C

MS (C.I.) = 183 m/e [M + H]

$[\alpha]_D = +41,63$ (c = 1% v 1N HCl)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 1,7 - 2,7 (6H, m); 1,80 in 1,84 (3H, 2d), 2,9 - 3,7 (6H, m), 4,04 in 4,12 (2H, 2d), 6,76 in 7,39 (1H, 2q), 12,08 (1H, b)

Analiza: $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}$

	C	H	N	Cl
Ugot.:%	54,42	8,79	12,66	16,18
Izrač.:%	54,91	8,76	12,81	16,24

O-(1-etil-1-azaciklobut-3-il)-N-etiliden-hidroksilamin

(Spojina 31)

(±)-O-(1-metil-1-azaciklopent-3-il)-N-etiliden-hidroksilamin oksalat

(Spojina 33)

Tal. 105-109°C, razkr.

MS (C.I.) = 143 m/e [M + H]

¹H-NMR [DMSO] 10,24 (b, 2H); 7,47 in 6,95 (2q, 1H); 4,81 (m, 1H); 3,2 - 3,6 (4H), 2,80 (s, 3H); 2,30 (m, 1H); 2,07 (m, 1H); 1,78 in 1,80 (2d, 3H).

Analiza: C₉H₁₆N₂O₅

	C	H	N
Ugot.:%	46,39	7,04	11,80
Izrač.:%	46,55	6,94	12,06

(±)-O-(1-metil-1-azaciklohept-3-il)-N-etiliden-hidroksilamin maleat

(Spojina 35)

Tal. 95-100°C, razkr.

MS (C.I.) = 171 m/e [M + H]

¹H-NMR [CDCl₃] 7,48 in 6,85 (2q, 1H); 6,29 (s, 2H); 4,53 (b, 1H); 3,1 - 3,7 (b, 4H), 2,92 (s, 3H); 1,6 - 2,2 (6H); 1,87 (d, 3H).

Analiza: C₁₃H₂₂N₂O₅

	C	H	N
Ugot.:%	54,12	7,75	9,59
Izrač.:%	54,53	7,74	9,78

O-(1-metil-1-azacikloheks-4-il)-N-etiliden-hidroksilamin fumarat

(Spojina 37)

Tal. 90-95°C, razkr.

MS (C.I.) = 157 m/e [M + H]

¹H-NMR [DMSO + CDCl₃] 10,64 (b, 2H); 6,80 in 7,42 (2q, 1H); 6,57 (s, 2H); 4,12 (m, 1H); 2,4 - 3,1 (4H), 2,46 (s, 3H); 1,79 (d, 3H); 1,7 - 2,2 (4H).

Analiza: C₁₂H₂₀N₂O₅

	C	H	N
Ugot.:%	52,67	7,59	10,22
Izrač.:%	53,93	7,40	10,29

(±)-O-(1-metil-1-azacikloheks-3-il)-N-etiliden-hidroksilamin hidroklorid

(Spojina 39)

Tal. 150-157°C, razkr.

MS (C.I.) = 157 m/e [M + H]

¹H-NMR [CDCl₃] 12,7 in 11,7 (2b, 1H); 7,80, 7,36 in 6,83 (3m, 1H); 4,48 (m, 1H); 3,58 (m, 2H); 2,84 (s, 3H); 2,6 - 3,2 (2H); 1,5 - 2,4 (4H); 1,82 in 1,83 (2d, 3H).

Analiza: C₈H₁₇ClN₂O

	C	H	N	Cl
Ugot.:%	49,56	8,99	14,44	18,32
Izrač.:%	49,87	8,89	14,54	18,40

R-O-[(1-azabiklo[222]-okt-3-il)-N-(2,2,2-trikloro-etiliden)-hidroksilamin hidroklorid

(Spojina 40)

Tal. 225°C, razkr.

MS (C.I.) = 272 m/e [M + H]

[α]_D = - 30,0 (c = 1% v EtOH)

¹H-NMR [CDCl₃] 12,24 (b, 1H); 7,90 (s, 1H); 4,73 (m, 1H); 3,70 (m, 1H); 3,2 - 3,6 (5H); 2,61 (b, 1H); 1,8 - 2,3 (4H).

Analiza: C₉H₁₄Cl₄N₂O

	C	H	N	Cl
Ugot.:%	34,80	4,65	8,99	46,18
Izrač.:%	35,09	4,58	9,09	46,05

S-O-[(1-azabiklo[222]-okt-3-il)-N-(2,2,2-trikloro-etiliden)-hidroksilamin hidroklorid

(Spojina 41)

Tal. 225°C, razkr.

MS (C.I.) = 272 m/e [M + H]

[α]_D = + 31,3 (c = 1% v EtOH)

¹H-NMR [CDCl₃] 12,55 (b, 1H); 7,84 (s, 1H); 4,70 (m, 1H); 3,62 (m, 1H); 3,2 - 3,5 (5H); 2,62 (b, 1H); 1,7 - 2,3 (4H).

Analiza: C₉H₁₄Cl₄N₂O

	C	H	N	Cl
Ugot.:%	34,47	4,50	8,84	46,11
Izrač.:%	35,09	4,58	9,09	46,05

R-O-[(1-azabicyklo[222]-okt-3-il)-N-(2,2-dikloro-etiliden)-hidroksilamin fumarat
(Spojina 42)

Tal. 170-172°C, razkr.

MS (C.I.) = 238 m/e [M + H]

$[\alpha]_D = -30,73$ (c = 1% v EtOH)

$^1\text{H-NMR}$ [DMSO + CDCl_3] 8,18 (b, 2H); 7,81 in 7,32 (2d, 1H); 7,16 in 6,79 (2d, 1H); 6,56 (s, 2H); 4,49 (m, 1H); 3,42 (m, 1H); 2,8 - 3,2 (5H); 2,26 (m, 1H); 1,5 - 2,0 (4H).

Analiza: $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$

	C	H	N	Cl
Ugot.:%	44,04	5,20	8,01	19,95
Izrač.:%	44,21	5,14	7,93	20,08

S-O-[(1-azabicyklo[222]-okt-3-il)-N-(2,2-dikloro-etiliden)-hidroksilamin fumarat
(Spojina 43)

Tal. 172-174°C, razkr.

MS (C.I.) = 238 m/e [M + H]

$[\alpha]_D = -31,61$ (c = 1% v EtOH)

$^1\text{H-NMR}$ [DMSO + CDCl_3] 9,75 (b, 2H); 7,81 in 7,34 (2d, 1H); 7,16 in 6,80 (2d, 1H); 6,56 (s, 2H); 4,47 (m, 1H); 3,44 (m, 1H); 2,8 - 3,2 (5H); 2,24 (m, 1H); 1,5 - 2,0 (4H).

Analiza: $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$

	C	H	N	Cl
Ugot.:%	44,04	5,22	7,85	20,19
Izrač.:%	44,21	5,14	7,93	20,08

R-O-[(1-azabicyklo[222]-okt-3-il)-N-(1-fluoro-etiliden)-hidroksilamin fumarat
(Spojina 46)

Tal. 118-121°C, razkr.

MS (C.I.) = 187 m/e [M + H]

$[\alpha]_D = -29,7$ (c = 1% v EtOH)

$^1\text{H-NMR}$ [DMSO] 6,52 (s, 2H); 4,34 (m, 1H); 3,42 (m, 1H); 2,9 - 3,2 (5H); 2,27 (m, 1H); 2,19 in 2,04 (2d, 3H); 1,5 - 2,0 (4H).

Analiza: $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_5$

	C	H	N
Ugot.:%	51,35	6,40	9,18
Izrač.:%	51,65	6,34	9,27

S-O-[(1-azabicyklo[222]-okt-3-il)-N-(1-fluoro-etiliden)-hidroksilamin fumarat
(Spojina 47)

Tal. 140°C, razkr.

MS (C.I.) = 187 m/e [M + H]

$[\alpha]_D = + 28,87$ (c = 1% v EtOH)

$^1\text{H-NMR}$ [DMSO] 8,2 (b, 2H); 6,53 (s, 2H); 4,35 (m, 1H); 3,42 (m, 1H); 2,9 - 3,2 (5H); 2,18 in 2,04 (2d, 3H); 1,5 - 2,0 (4H); 2,28 (m, 1H).

Analiza: $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_5$

	C	H	N
Ugot.:%	51,13	6,45	9,12
Izrač.:%	51,65	6,34	9,27

S-O-[(1-azabicyklo[222]-okt-3-il)-N-metilen-hidroksilamin hidroklorid
(Spojina 48)

Tal. 80-90°C, razkr. (higroskopna trdna snov)

MS (C.I.) = 155 m/e [M + H]

$[\alpha]_D = + 25,78$ (c = 1% v MetOH)

$^1\text{H-NMR}$ [DMSO] 10,86 (b, 1H); 7,16 (d, 1H); 6,75 (d, 1H); 4,56 (m, 1H); 3,0 - 3,6 (6H); 1,5 - 2,4 (5H).

Analiza: $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$

	C	H	N	Cl
Ugot.:%	41,94	7,19	12,20	31,32
Izrač.:%	42,30	7,10	12,33	31,22

R-O-[(1-azabicyklo[222]-okt-3-il)-N-metilen-hidroksilamin hidroklorid
(Spojina 49)

Tal. 145-150°C, razkr.

MS (C.I.) = 155 m/e [M + H]

$[\alpha]_D = - 26,32$ (c = 1% v MetOH)

$^1\text{H-NMR}$ [DMSO] 7,16 (d, 1H); 6,74 (d, 1H); 4,56 (m, 1H); 3,56 (m, 1H); ~ 3,6 (b, 1H); 3,0 - 3,3 (5H); 2,30 (m, 1H); 1,6 - 2,0 (4H).

Analiza: $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$

	C	H	N	Cl
Ugot.:%	41,96	7,21	12,30	31,04
Izrač.:%	42,30	7,10	12,33	31,22

Primer 8

Endo-O-(8-metil-8-azabiklo[321]-okt-3-il)-N-etiliden-hidroksilamin hidroklorid
(Spojina 44)

K raztopini natrija (0,237 g) v etanolu (10 ml) smo po obrokih dodali acetaldehid oksim (1,97 ml). Raztopino smo mešali 15 min in nato dodali endo-8-metil-3-kloro-8-azabiklo[321]-oktan (5,16 g) [J. Am. Chem. Soc. 80, 4677 (1958)]. Raztopino smo refluktirali 15 ur, jo nato ohladili na ledeni kopeli in z raztopino HCl v etanolu naravnali pH na 9. Anorganske soli smo odfiltrirali in raztopino uparili do suhega. Neprečiščeni preostanek smo očistili z bliskovito kolonsko kromatografijo na silikagelu (eluent: 95:5:0,5: CH₂Cl₂:CH₃OH:30-%ni NH₄OH). Dobljeni neprečiščeni produkt smo raztopili v etil acetatu, dodali brezvodno raztopino HCl v dietil etru in raztopino uparili do suhega. Po kristalizaciji iz dietil etra smo dobili naslovno spojino kot trdno snov (0,13 g).

Tal. 160°C

MS (C.I.) = 183 m/e [M + H]

¹H-NMR [DMSO + CDCl₃] 1,81 (3H, d), 2,0 - 3,4 (8H, m), 2,68 (3H, d), 3,82 (2H, b), 4,26 (1H, m), 6,86 in 7,44 (1H, 2q), 11,36 (1H, b)

Analiza: C₁₀H₁₉ClN₂O

	C	H	N	Cl
Ugot.:%	53,55	8,83	12,49	15,98
Izrač.:%	54,91	8,76	12,81	16,21

Po zgoraj opisanem načinu dela smo pripravili tole spojino:

O-(1-metil-1-azacikloheks-4-il)-N-izopropiliden-hidroksilamin hidroklorid

(Spojina 45)

Tal. 140°C

MS (C.I.) = 171 m/e [M + H]

¹H-NMR [DMSO + CDCl₃] 1,8 - 2,4 (10H, m), 2,73 (3H, d), 2,7 - 3,6 (4H, m), 4,26 (1H, m), 10,92 (1H, b)

Analiza: C₉H₁₉ClN₂O

	C	H	N	Cl
Ugot.:%	51,54	9,30	13,25	16,88
Izrač.:%	52,29	9,26	13,53	17,15

Primer 9

a) $(\pm)$ N-[(1-azacikloheks-3-il)-oksi]-ftalimid

Raztopino N-[(1-metil-1-azacikloheks-3-il)oksi] ftalimida (1,1 g) in 1,8-bis-dimetilamino-naftalena (protonska goba) (0,9 g) v 1,2-dikloroetanu (50 ml) smo ohladili na 5°C in dokapali 1-kloro-etildikloroformiat (0,6 ml). Reakcijsko zmes smo mešali preko noči pri sobni temperaturi in jo nato sprali najprej z razredčeno vodno raztopino Na_2CO_3 in nato z razredčeno vodno raztopino HCl. Organski sloj smo sušili in uparili do suhega. Neprečiščeni preostanek smo raztopili v metanolu (50 ml) in nastalo raztopino refluktirali 2 uri in nato uparili do suhega. Dobljeni neprečiščeni intermediat (0,9 g, po kristalizaciji iz zmesi etil acetata in dietil etra, tal. 233-236) je bil dovolj čist, da smo ga uporabili v naslednji stopnji.

b) $(\pm)$ O-(1-azacikloheks-3-il)-hidroksilamin dihidroklorid

Prej opisani intermediat (0,87 g) smo raztopili v absolutnem etanolu (35 ml) in med mešanjem dokapali vodni 85%-ni hidrazin. Reakcijsko zmes smo mešali še 3 ure pri sobni temperaturi in filtrirali. Bistro raztopino smo nakisali z vodno 10%-no raztopino HCl in nato uparili do suhega. Po kristalizaciji iz etanola smo dobili 0,45 g naslovne spojine kot belo trdno snov, tal. 158-161°C.

Primer 10

O-(1-azacikloheks-4-il)-N-etiliden-hidroksilamin hidroklorid

(Spojina 36)

Raztopino O-(1-metil-1-azacikloheks-4-il)-N-etiliden hidroksilamina (0,4 g) in 1,8-bis-dimetilamino-naftalena (protonska goba) (0,55 g) v 1,2-dikloroetanu smo ohladili na 5°C. Med mešanjem smo v reakcijsko zmes dokapali 1-kloroetil-kloroformiat (0,34 ml) in mešali pri sobni temperaturi preko noči. Dodali smo vodno raztopino Na_2CO_3 , organski sloj ločili, sprali s 5%-no vodno raztopino klorovodikove kisline in uparili do suhega. Preostanek smo raztopili v metanolu in nastalo raztopino refluktirali 1 uro. Iz raztopine smo po uparjenju do suhega dobili neprečiščeni hidroklorid naslovne spojine. Po kristalizaciji iz etil acetata 0,180 g.

Tal. 130-140°C, razkr.

MS (C.I.) = 143 m/e [M + H]

¹H-NMR [DMSO + CDCl₃] 9,16 (b, 2H); 7,45 in 6,85 (2q, 1H); 4,25 (m, 1H); 3,07 (m, 4H); 1,97 (m, 4H); 1,80 (d, 3H).

Analiza: C₇H₁₅ClN₂O

	C	H	N	Cl
Ugot.:%	46,81	8,56	15,48	19,70
Izrač.:%	47,06	8,46	15,60	19,84

Po zgoraj opisanem načinu dela in iz primernih intermediatov lahko pripravimo tele spojine:

O-(1-azaciklobut-3-il)-N-etiliden-hidroksilamin

(Spojina 30)

(±)O-(1-azaciklopent-3-il)-N-etiliden-hidroksilamin, oksalat

(Spojina 32)

Tal. 150°C, razkr.

MS (C.I.) = 129 m/e [M + H]

¹H-NMR [DMSO] 9,27 (b, 3H); 7,46 in 6,96 (2q, 1H); 4,78 (m, 1H); 3,1 - 3,4 (4H); 2,08 (m, 2H); 1,77 in 1,80 (2d, 3H).

Analiza: C₈H₁₄N₂O₅

	C	H	N
Ugot.:%	42,98	6,31	12,62
Izrač.:%	44,03	6,47	12,84

(±)O-(1-azaciklohept-3-il)-N-etiliden-hidroksilamin, hidroklorid

(Spojina 34)

Tal. 110°C, razkr.

MS (C.I.) = 157 m/e [M + H]

¹H-NMR [DMSO] 9,89 (b, 1H); 9,36 (b, 1H); 7,57 in 6,83 (2q, 1H); 4,58 (m, 1H); 3,2 - 3,6 (4H); 1,6 - 2,3 (6H); 1,86 in 1,91 (2d, 3H).

Analiza: C₈H₁₇ClN₂O

	C	H	N	Cl
Ugot.:%	50,10	8,99	14,27	18,25

Izrač.:%	49,87	8,89	14,54	18,40
----------	-------	------	-------	-------

(±)O-(1-azacikloheks-3-il)-N-etiliden-hidroksilamin hidroklorid
(Spojina 38)

Tal. 98-100°C, razkr.

MS (C.I.) = 143 m/e [M + H]

¹H-NMR [CDCl₃] 9,84 (b, 1H); 9,22 (b, 1H); 7,60 in 6,84 (2q, 1H); 4,45 (m, 1H); 3,0 - 3,4 (4H); 1,7 - 2,2 (4H); 1,85 in 1,96 (2d, 3H).

Analiza: C₇H₁₅ClN₂O

	C	H	N	Cl
Ugot.:%	46,45	8,52	15,58	19,78
Izrač.:%	47,06	8,46	15,60	19,84

Primer 11

Tablete

- učinkovina	50 mg	100 mg
- laktoza	100 mg	200 mg
- koruzni škrob	4 mg	8 mg
- magnezijev stearat	0,95 mg	1,80 mg

Postopek priprave: učinkovino, laktozo in del koruznega škroba smo zmešali in granulirali do 10%-ne paste koruznega škroba. Nastali granulati presegemo, sušimo in pomešamo s preostankom koruznega škroba in magnezijevim stearatom. Nastali granulati smo nato stisnili v tablete, ki vsebujejo 50 mg in 100 mg učinkovine na tableto.

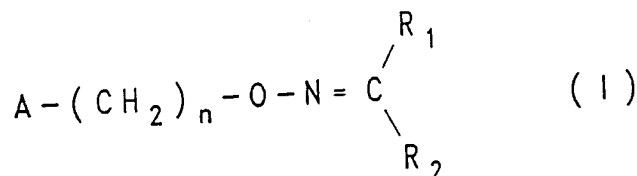
Za

Boehringer Ingelheim Italia s.p.a.:

**PATENTNA PISARNA
LJUBLJANA**

PATENTNI ZAHTEVKI

1. Spojine s splošno formulo (I)



v kateri

A pomeni ostanek 4- do 8-členskega azacikloalkana ali 7- do 9-členskega azabicykloalkana, ki je v danem primeru N-substituiran s C_{1-3} alkilom;

n pomeni 0 ali 1;

R_1 in R_2 pomenita neodvisno vodik; nerazvejen ali razvejen C_{1-6} alkil, ki je v danem primeru substituiran z alkoksi skupinami, alkilmerkaptom, CN ali s halogenom; C_{2-6} alkenil; C_{2-6} alkinil; halogen; aril, ki je v danem primeru substituiran s halogenom, C_{1-3} alkilom, C_{1-3} alkoksi; C_{6-12} aralkil; heteroaril; ali skupaj z atomom ogljika, na katerega sta vezana, predstavljata 4- do 7-členski obroč; pri čemer je veriga $-(CH_2)_n-O-N=CR_1R_2$ vezana na atome ogljika, ki niso ob atomu dušika azacikloalkana ali azabicykloalkana

in njihove kislinske adicijske soli, njihovi optični in geometrijski izomeri in njihovi diastereoizomeri in njihove zmesi.

2. Spojine po zahtevku 1, označene s tem, da so azacikloalkanski ostanki A 1-azaciklobut-3-ilna, 1-azaciklopent-3-ilna, 1-azacikloheks-3-ilna, 1-azacikloheks-4-ilna in 1-azaciklopent-3-ilna skupina, ki je v danem primeru N-substituirana s C_{1-3} alkilom.

3. Spojine po zahtevku 1, označene s tem, da so azabicykloalkanski ostanki A 1-azabicyklo[2.2.1]-hept-3-il, 1-azabicyklo[2.2.2]-okt-3-il, 1-azabicyklo[3.2.1]-okt-3-il, 1-azabicyklo[3.2.1]-okt-6-il, 1-azabicyklo[3.3.1]-non-3-il in 8-azabicyklo[3.2.1]-okt-3-il, ki je v danem primeru N-substituiran s C_{1-3} alkilom.

4. Spojine s splošno formulo (I) po kateremkoli od prejšnjih zahtevkov, označene s tem, da je A azabicykloalkanski ostanek, n je 0, R_1 je vodik, nižji C_{1-2} alkil

ali halogen in R_2 je vodik ali nižja C_{1-3} alkilna skupina, ki vsebuje v danem primeru alkoksi skupino ali halogen, C_{2-6} alkinil ali halogen.

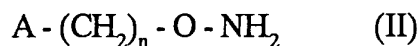
5. Spojina po kateremkoli od prejšnjih zahtevkov, označena s tem, da je izbrana izmed

$R(-)-(O)-(1\text{-azabiklo}[222]\text{okt-3-il})\text{-N-etiliden-hidroksilamin hidroklorida}$,
 $(\pm)\text{-ekso-}O\text{-(1-azabiklo}[321]\text{okt-3-il})\text{-N-etiliden-hidroksilamin hidroklorida}$,
 $(\pm)\text{-ekso-}O\text{-(1-azabiklo}[321]\text{okt-3-il})\text{-N-etiliden-hidroksilamin fumarata}$,
 $(\pm)\text{-ekso-}O\text{-(1-azabiklo}[321]\text{okt-3-il})\text{-N-etiliden-hidroksilamin fumarata}$,
 $S(+)\text{-}O\text{-(1-azabiklo}[222]\text{okt-3-il})\text{-N-(2.2.2-trifluoroetiliden-hidroksilamin fumarata)}$.

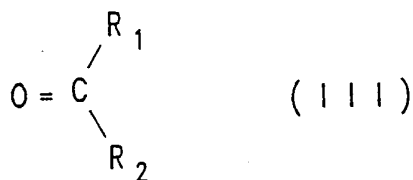
6. Fiziološko sprejemljive kislinske adicijske soli spojin s splošno formulo (I) po zahtevkih 1 do 5.

7. Soli po zahtevku 6, označene s tem, da so fiziološko sprejemljive kisline klorovodikova, vinska ali fumarna kislina.

8. Postopek za pripravo spojin s splošno formulo (I) po zahtevku 1, označen s tem, da azaciklo ali azabiklo O-substituiran hidroksilamin s formulo II



presnovimo s karbonilnim derivatom s formulo III



kjer so A, n, R_1 in R_2 definirani kot v zahtevku 1, v hidroksilnem topilu pri temperaturi od 0°C do vrelišča izbranega topila.

9. Postopek po zahtevku 8, označen s tem, da je hidroksilno topilo izbrano izmed metanola, etanola in izopropanola.

10. Farmacevtski pripravki, označeni s tem, da vsebujejo kot učinkovino

učinkovito množino spojine s formulo (I), kot je definirana v zahtevku 1, ali njene fiziološko sprejemljive kislinske adicijske soli skupaj s farmakološko sprejemljivimi nosilci, razredčili ali ekscipienti.

11. Farmacevtski pripravki po zahtevku 10 za uporabo pri zdravljenju bolnikov, ki trpe zaradi nevroloških in duševnih motenj, zlasti kognitivnih motenj, poslabšanja spomina, ki je v zvezi s starostjo, pri različnih oblikah demence, pri Alzheimerjevi bolezni, pri Huntingtonovi horeji, pri tardivni diskinezi, pri hiperkinezi in Touret-tovem sindromu.

Za

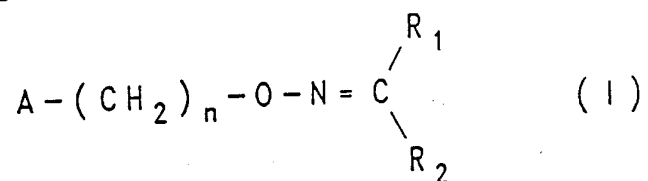
Boehringer Ingelheim Italia s.p.a.:

PATENTO D'ESARMA
2010/0000000

POVZETEK

Azaciklični in azabiciklični alkiliden hidroksilamini

Opisani so farmakološko učinkoviti azaciklični in azabiciklični alkiliden hidroksilamini kot holinergijska sredstva, uporabna pri zdravljenju nevroloških in duševnih bolezni, s formulo



kjer imajo A, n, R₁ in R₂ pomene, navedene v opisu, postopek za njihovo pripravo in farmacevtski pripravki, ki jih vsebujejo.