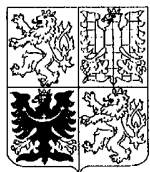


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLUVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **20.07.1999**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **12.08.1998**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/19836404**
(33) Země priority: **DE**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.08.2001**
(Věstník č. 8/2001)
(86) PCT číslo: **PCT/EP99/05166**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/09499**

(21) Číslo dokumentu:

2001 -465

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. C1. ⁷:

C 07 D 403/06

A 61 K 31/4184

//(A 61 P 25/18)

(71) Přihlašovatel:
BASF AKTIENGESELLSCHAFT, Ludwigshafen, DE;

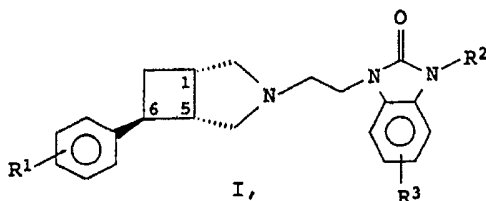
(72) Původce:
Steiner Gerd, Kirchheim, DE;
Höger Thomas, Edingen-Neckarhausen, DE;
Unger Liliane, Ludwigshafen, DE;
Teschendorf Hans-Jürgen, Dudenhofen, DE;
Juchelka Frieder, Leimen, DE;

(74) Zástupce:
Švorčík Otakar JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
**N-substituované azabicykloheptanové deriváty,
způsob jejich přípravy a použití**

(57) Anotace:

Sloučeniny vzorce I, ve kterém R^1 , R^2 a R^3 mají specifický význam. Nové sloučeniny jsou vhodné jako neuroleptika.



N-Substituované azabicykloheptanové deriváty, způsob jejich přípravy a použití

Oblast techniky

Vynález se týká nových N-substituovaných azabicykloheptanových derivátů, jejich příprava a použití pro kontrolu nemocí.

Dosavadní stav techniky

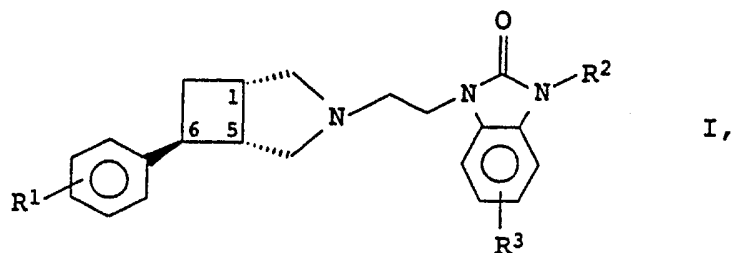
Exo-6-fenyl-3-azabicyklo[3,2,0]heptanové deriváty mají zajímavé vlastnosti jako potenciální neuroleptika (WO 94/00458, WO 95/15312). Mimořádný význam v tomto směru mají pozorované vysoké afinity k D₄ a 5-HT₂ receptorům.

Nejzajímavější látka ze shora zmíněné třídy sloučenin s vysokou afinitou pro D₄/5-HT_{2A} a dobrou selektivitou proti D₂ je (+)-(1S,5R,6S)-exo-3-[2-[6-(4-fluorfenyl)-3-azabicyklo[3,2,0]heptan-3-yl]ethyl]-1H,3H-chinazolin-2,4-dion (= látka A), která je potenciální neuroleptikum. Nicméně, existuje horní limit dávkování látky A vzhledem k prodloužení, které se projevuje v QT intervalu na srdečním EKG.

Nyní jsme našli látky s lepšími vlastnostmi.

Podstata vynálezu

Vynález se týká to N-substituovaných 3-azabicyklo[3,2,0]heptanových derivátů vzorce I



ve kterém

R^1 je fluor nebo chlor,

R^2 je C_1 - C_3 -alkyl nebo cyklopropyl, a

R^3 je vodík, fluor nebo chlor,

a jejich solí s fyziologicky snášitelnými kyselinami.

Výhodné sloučeniny jsou ty, ve kterých

R^1 je chlor, výhodně v para poloze,

R^2 je methyl nebo cyklopropyl a

R^3 je vodík.

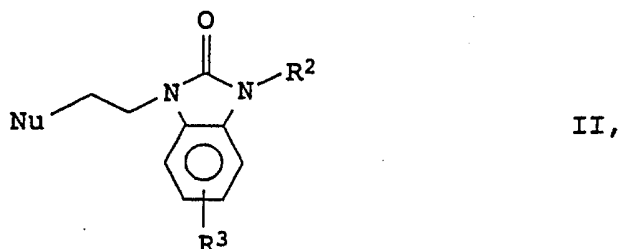
Následující sloučeniny je třeba zmínit jako mimořádně výhodné:

(+)-(1S,5R,6S)-exo-1-[2-[6-(4-chlorfenyl)-3-azabicyklo[3,2,0]heptan-3-yl]ethyl]-3-methyl-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-on,

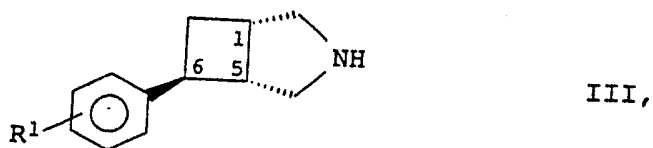
(+)-(1S,5R,6S)-exo-1-[2-[6-(4-chlorfenyl)-3-azabicyklo[3,2,0]heptan-3-yl]ethyl]-3-ethyl-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-on a

(+)-(1S,5R,6S)-exo-1-[2-[6-(4-fluorfenyl)-3-azabicyklo[3,2,0]heptan-3-yl]ethyl]-3-cyklopropyl-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-on.

Sloučeniny vzorce I podle vynálezu se dají připravit reakcí sloučeniny vzorce II



ve kterém R^2 a R^3 mají shora zmíněné významy, a Nu představuje nukleofugní odštěpitelnou skupinu, s 3-azabicyklo[3,2,0]-heptanovým derivátem vzorce III ve formě (+)-(1S,5R,exo-6S) enantiomeru



ve kterém R^1 má shora zmíněný význam, a převedením takto získané sloučeniny na vhodné adiční soli s kyselinami, které jsou fyziologicky snášitelné.

Vhodné a výhodné nukleofugní odštěpitelné skupiny ve významu Nu jsou halogenové atomy, zejména brom nebo chlor. Reakce se účelně provádí v přítomnosti inertní báze jako je triethylamin nebo uhličitán draselný jako pohlcovač kyseliny v inertním rozpouštědle jako je cyklický nasycený ether, zejména tetrahydrofuran nebo dioxan, nebo uhlovodík s benzenovým jádrem jako je toluen nebo xylen.

Reakce se obecně provádí při teplotách od 20 do 150°C, zejména od 80 do 140°C, a je obecně ukončena za 1 do 10 hodin.

Sloučeniny vzorce I podle vynálezu se dají buď rekrystalizovat rekrystalizací z běžných organických rozpouštědel, výhodně a z nižších alkoholů jako je ethanol, nebo se dají čistit sloupcovou chromatografií na koloně.

Volné 3-azabicyklo[3,2,0]heptanové deriváty vzorce I se dají převést obvyklou cestou na adiční soli s přičemž jde o farmakologicky přijatelné kyseliny, výhodně působením jednoho ekvivalentu příslušné kyseliny na roztok. Příklady farmaceuticky vhodných kyselin jsou kyselina chlorovodíková, kyselina fosforečná, kyselina sírová, kyselina methansulfonová, sulfamová kyselina, maleinová kyselina, fumarová kyselina, šťavelová kyselina, kyselina vinná nebo citrónová.

Sloučeniny podle vynálezu mají hodnotné farmakologické vlastnosti. Dají se používat jako neuroleptika (zejména atypická), antidepresiva, sedativa, hypnotika, CNS protektiva nebo prostředky k léčení kokainové závislosti. Je také možné použít pro některé tyto typy účinků směsi, ve kterých bude v kombinaci použita alespoň jedna sloučenina podle vynálezu.

Tyto látky jsou charakterizovány zejména velmi vysokou selektivitou afinity pro receptory dopaminu D₄ a receptory serotoninu 2A.

Prodloužení QT intervalu, měřené na modelu v podobě kapilárního svalu morčat jsou nepatrné. Tyto nové látky jsou tudíž tolerována dokonce ve vysokých dávkách.

Vynález se současně také týká terapeutických kompozic, které mají obsah sloučenin vzorce I nebo jejich farmakologicky vhodných adičních solí s kyselinami jako účinných složek, které jsou přítomny spolu s obvyklými nosiči a ředidly, a použití nových sloučenin pro kontrolu nemocí.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou podávat orálně nebo parenterally, intravenózně nebo intramuskulárně, obvyklou cestou.

Dávkování závisí na věku, stavu a hmotnosti pacienta a na způsobu podávání. Jako pravidlo platí, že denní dávka účinné složky je mezi asi 1 a 100 mg/kg tělesné hmotnosti pro orální podávání a mezi 0,1 a 10 mg/kg tělesné hmotnosti pro parenterální podávání.

Nové sloučeniny se dají použít v běžné pevné nebo kapalně farmaceutické formě, např. jako nepovlečené nebo (filmem)povlečené tablety, tobolky, prášky, granule, suppositoria, roztoky, masti, krémy nebo spreje. Tyto přípravky se vyrábějí obvyklou cestou. Aktivní přísady se mohou pro tento účel zpracovat spolu s farmaceutickými přísadami jako jsou tabletová pojiva, plnidla, stabilizátory, desintegrační přísady tablet, regulátory toku, plastifikátory, zvlhčovačidla, disperganty, emulgátory, rozpouštědla, přísady ke zpomalení uvolňování účinné látky, antioxidanty a/nebo propelentní plyny (viz. H. Sucker et. al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart,

1978). Formy pro podávání, získané touto cestou normálně obsahují aktivní přísady v množství od 1 do 99% hmotnostně.

Látky vzorce II a III, které se vyžadují jako výchozí materiály pro syntézu sloučeniny podle vynálezu, jsou známé, (WO 94/00458; Heterocycles 40 (1), 319-330 (1995), J. Heterocyclic Chem. 18, 85-89 (1981)) nebo se dají připravovat z analogických výchozích materiálů způsoby, popsány v principu v literatuře.

Následující příklady slouží k ilustraci vynálezu:

A Příprava výchozích materiálů

a) 1-(α -Fenylvinyl)-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-on

21,6 g (200 mM) o-fenylendiaminu a 37 ml (214 mM) ethyl benzoylacétátu v 75 ml 4-tert-butyltoluenu s přídavkem malého množství p-toluensulfonové kyseliny byly refluxovány pod vodní pastí při teplotě lázně 200°C v dusíkové atmosféře po dobu 1 h, a uvolněná voda byla odebrána. Po ochlazení, bylo přidáno k reakční směsi 80 ml acetonitrilu a po míchání na ledové lázni byly pevné složky odfiltrovány s použitím odsávání a promyty studeným acetonitrilem. Bylo izolováno 39,5 g (84%) produktu o teplotě tání 167-169°C.

1-(α -Fenylvinyl)-6-chlor-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-on se dá připravit analogickým způsobem (výchozí materiál: 4-chlor-1,2-diaminobenzen).

- b) 1-(α -Fenylvinyl)-3-methyl-2H-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on

40 ml 10% koncentrovaného roztoku hydroxidu sodného, 0,2 g benzyltriethylamoniumchloridu a 1,76 ml (18,5 mM) dimethyl sulfátu bylo přidáno do 3,5 g (14,8 mM) 1-(α -fenylvinyl)-2H-1,3-dihydro-benzimidazol-2-onu v 70 ml toluenu, a směs byla míchána při 60°C po dobu 2 h. Tolenová fáze byla poté zahuštěna, a bylo izolováno 3,65 g (99%) produktu jako olej, který má dostatečnou čistotu pro další reakci.

Následující produkty byly připraveny analogickým způsobem:

1-(α -fenylvinyl)-3-ethyl-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-on (alkylační činidlo: diethylsulfát),

1-(α -fenylvinyl)-3-n-propyl-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-on (alkylační činidlo 1-brompropan),

1-(α -fenylvinyl)-3-methyl-6-chlor-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-on (výchozí materiál: 1-(α -fenylvinyl)-6-chlor-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-on) a

1-(2-chlorethyl-3-methyl-5-chlor-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-on (výchozí materiál: 1-(2-chlorethyl-5-chlor-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-on).

- c) 1-Methyl-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-on

3,65 g (14,6 mM) 1-(α -fenylvinyl)-3-methyl-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-on byl rozpuštěn v 30 ml ethanolu a po přidání 60 ml 10% kyseliny chlorovodíkové a 10 ml zahuštěné kyseliny chlorovodíkové byla směs míchána při 80°C po dobu 2 hodin. Poté byla směs zahuštěna a ke zbylému vodnému roztoku byl přidán led. Vysrážené pevné podíly byly promíchány a současně byla směs chlazena na ledové lázni, poté byly pevné složky odfiltrovány s pomocí odsávání a promyty vodou. Bylo izolováno 1,7 g (79%) produktu.

Následující produkty byly připraveny analogicky:

1-(2-chlorethyl)-5-chlor-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-on (výchozí materiál: 1-(2-chlorethyl)-3-(α -fenylvinyl)-5-chlor-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-on)

1-methyl-5-chlor-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-on (výchozí materiál: 1-(α -fenylvinyl)-3-methyl-6-chlor-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-on).

d) 1-(2-Chlorethyl)-3-methyl-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-on

1,7 g (11,5 mM) 1-methyl-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-onu bylo mícháno ve 40 ml acetonitrilu a ke směsi bylo přidáno 1,6 g (11,5 mM) jemně práškového uhličitanu draselného a 2,9 ml (35 mM) 1-brom-2-chlorethanu a směs byla refluxována po dobu 14 h. Po ochlazení, byly pevné podíly

odfiltrovány s pomocí odsávání, promyty acetonitrilem, a poté byl získaný filtrát zahuštěn. Bylo izolováno 2,3 g (95%) produktu jako olej, který pomalu krystaloval, teplota tání 87-89°C.

Následující produkty byly připraveny analogicky:

1-(2-chlorethyl)-3-(α -fenylvinyl)-5-chlor-2H-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on (výchozí materiál: 1-(α -fenylvinyl)6-chlor-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-on)
a

1-(2-chlorethyl)-3-methyl-6-chlor-2H-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on (výchozí materiál: 1-methyl-5-chlor-2H-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on).

- e) (+)-(1S,5R,6S)-exo-6-(4-Chlorfenyl)-3-azabicyklo-[3,2,0]-heptan

(+) enantiomer byl izolován způsobem popsaným v publikaci "Heterocycles" 40 (1), 326 (1995).

- f) 1-(α -Fenylvinyl)-3-cyklopropyl-2H-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on

1,35 g (45 mM) hydridu sodného (80 procent) bylo přidáno po částech do 10,0 g (42,4 mM) 1-(α -fenylvinyl)-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-onu v 80 ml dimethylformamidu za důkladného míchání, a reakční směs byla poté míchána po dobu 2 hodin. Následně bylo přidáno 8,0 ml (100 mM) cyklopropyl bromidu a reakční směs byla přenesena do 0,3 l míchaného

autoklávu, který byl poté vyhřát na 200°C, po dobu 10 h. Po ochlazení a zahuštění v rotačním odpařováku byl zbytek rozdělen mezi methylenchlorid a vodu, okyselen kyselinou chlorovodíkovou (10 %) a vodná fáze byla ještě jednou extrahována methylenchloridem. Po vysušení a zahuštění organické fáze, bylo izolováno 12,4 g surového produktu a ten byl čištěn sloupcovou chromatografií na koloně (silikagel, mobilní fáze methylenchlorid). Výtěžek 3,6 g (31%) vyhovující čistoty.

B Příprava výsledných produktů

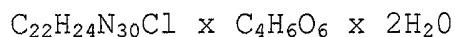
Příklad 1

Vinan (+)-(1S,5R,6S)-exo-1-[2-[6-(4-Chlorfenyl)-3-azabicyklo[3,2,0]heptan-3-yl]ethyl]-3-methyl-2H-1,3-dihydro-benzimidazol-2-onu x 2H₂O

2,5 g (12,1 mM) (+)-(1S,5R,6S)-exo-6-(4chlorfenyl)-3-azabicyklo[3,2,0]heptan v 60 ml xylenu bylo smícháno s 2,55 g (12,1 mM) 1-(2-chlorethyl)-3-methyl-2H-1,3-dihydro-benzimidazol-2-onu a 1,7 g (12,1 mM) jemně práškového uhličitanu draselného a refluxováno po dobu 20 h. Poté byla směs zahuštěna v rotačním odpařováku a zbytek byl rozdělen mezi vodu a methyl terc.butylether při pH 10. Vodná fáze byla ještě jednou extrahována methyl terc.butyletherem, a poté byly spojené organické fáze zahuštěny. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií na koloně (silikagel, mobilní fáze methylenchlorid/methanol 97/3. Bylo izolováno 3,3 g (71%) produktu jako olej, který byl rozpuštěn ve 200 ml etheru a převeden působením 1,4 g (9,3 mM) kyseliny

vinné, rozpuštěné v ethanolu, na vinan (teplota tání 107 až 109°C). $[\alpha]_D = + 55,4^\circ$ (EtOH)

Elementární analýza pro sumární vzorec:



vypočteno: C 54,97 H 6,03 N 7,39 O 25,34 Cl 6,24

nalezeno: C 54,9 H 5,8 N 7,1 O 25,5 Cl 6,2

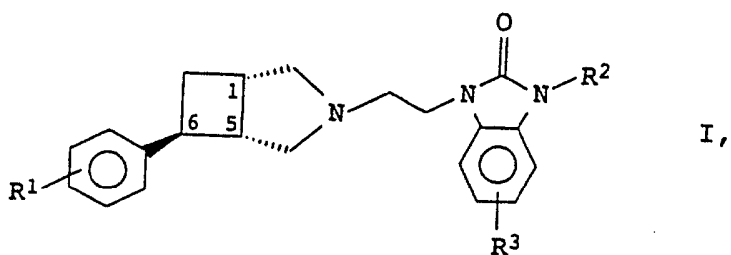
Následující byly připraveny analogickým způsobem:

2. (+)-(1S,5R,6S)-exo-1-[2-[6-(4-Chlorfenyl)-3-azabicyklo[3,2,0]heptan-3-yl]ethyl]-3-ethyl-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-on x HCl, teplota tání 174 až 176°C, $[\alpha]_D = + 67,7^\circ$ (EtOH)
3. (+)-(1S,5R,6S)-exo-1-[2-[6-(4-Chlorfenyl)-3-azabicyklo[3,2,0]heptan-3-yl]ethyl]-3-n-propyl-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-on x HCl, teplota tání 178 až 180°C, $[\alpha]_D = +66,4^\circ$ (EtOH)
4. (+)-(1S,5R,6S)-exo-1-[2-[6-(4-chlorfenyl)-3-azabicyklo[3,2,0]heptan-3-yl]ethyl]-3-methyl-5-chlor-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-on x HCl, teplota tání 101 až 103°C, $[\alpha]_D = +92,3^\circ$ (EtOH)
5. (+)-(1S,5R,6S)-exo-1-[2-[6-(4-chlorfenyl)-3-azabicyklo[3,2,0]heptan-3-yl]ethyl]-3-methyl-6-chlor-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-on x HCl, teplota tání 230 až 232°C, $[\alpha]_D = +77,2^\circ$ (EtOH)

6. (+)-(1S,5R,6S)-exo-1-(2-[6-(4-chlorfenyl)-3-azabicyklo-
[3,2,0]heptan-3-yl]ethyl)-3-cyklopropyl-2H-1,3-dihydro-
benzimidazol-2-on x HCl, teplota tání 109 až 111°C,
[α]_D = +73,5° (EtOH)
7. (+)-(1S,5R,6S)-exo-1-[2-[6-(4-fluorfenyl)-3-azabicyklo-
[3,2,0]heptan-3-yl]ethyl]-3-cyklopropyl-2H-1,3-dihydro-
benzimidazol-2-on x HCl, teplota tání 121 až 123°C,
[α]_D = +64,5° (EtOH)

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. N-substituované 3-azabicyklo[3,2,0]heptanové deriváty
vzorce I



ve kterém

R^1 je fluor nebo chlor,

R^2 je C_1 - C_3 -alkyl nebo cyklopropyl, a

R^3 je vodík, fluor nebo chlor,

a jejich solí s fyziologicky snášitelnými kyselinami.

2. Sloučeniny vzorce I podle nároku 1 pro použití ke
kontrolě nemocí.