



РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 203 281** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **C 07 D 451/02, A 61 K 31/46, A 61 P 25/00, 1/00**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

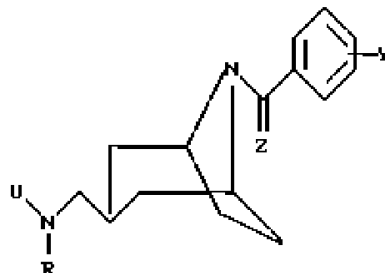
(21), (22) Заявка: 2000109298/04, 07.10.1998
(24) Дата начала действия патента: 07.10.1998
(30) Приоритет: 09.10.1997 FR 97/12580
09.10.1997 FR 97/12583
(43) Дата публикации заявки: 10.05.2002
(46) Дата публикации: 27.04.2003
(56) Ссылки: EP 0532398 A1, 17.03.1993. EP 0447292 A1, 18.09.1991. EP 0081054 A1, 15.06.1983. RU 2075479 C1, 20.03.1997.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 10.05.2000
(86) Заявка РСТ: FR 98/02137 (07.10.1998)
(87) Публикация РСТ: WO 99/19325 (22.04.1999)
(98) Адрес для переписки: 193036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ", пат. пов. А.В.Поликарпову, рег. № 0009

(71) Заявитель: САНОФИ-СИНТЕЛЯБО (FR)
(72) Изобретатель: МАРАБУ Бенуа (FR), СЕВРЕН Мирей (FR), ЖОРЖ Паскаль (FR), МЕРЛИ Жан-Пьер (FR), ДЕ ПЕРЕТТИ Даниель (FR), РУА Жоселин (FR), МАКНИК Давид (FR)
(73) Патентообладатель: САНОФИ-СИНТЕЛЯБО (FR)
(74) Патентный поверенный: Поликарпов Александр Викторович

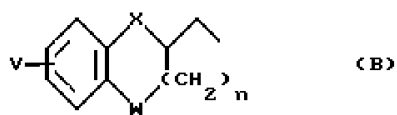
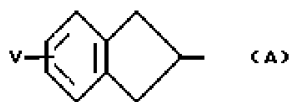
(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 8-АЗАБИЦИКЛО[3.2.1]ОКТАН-3-МЕТАНАМИНА В КАЧЕСТВЕ ЛИГАНДОВ РЕЦЕПТОРОВ ДОФАМИНА D₂ И D₃ И РЕЦЕПТОРОВ СЕРОТОНИНА 5HT_{1A} И 5HT₂ И СОДЕРЖАЩЕЕ ИХ ЛЕКАРСТВО И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

(57) Изобретение относится к новым производным 8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамина в форме чистых геометрических β-изомеров общей формулы I, где U представляет формулу (A) или (B), в которых V представляет водород или галоген, (C₁-C₃)алкильную группу или одну либо две (C₁-C₃)алкоксигруппы, W и X каждый представляет собой либо два атома кислорода, либо атом кислорода и группу CH₂, либо группу CH₂ и атом кислорода, либо атом кислорода и группу CO, n = 0 или 1, R представляет пропильную группу, когда U обозначает формулу (A), либо водород или (C₁-C₃)алкил, когда U обозначает формулу (B), Y представляет один или более атомов группы, включающую водород, галоген и т. д., Z представляет водород, кислород. Лекарство, обладающее аффинностью к дофаминергическим рецепторам D₂- и D₃-типа и серотонинергическим рецепторам

5-HT_{1A}-типа и 5-HT₂-типа, содержащее соединение формулы I. Фармацевтическая композиция, обладающая аффинностью к дофаминергическим рецепторам D₂- и D₃-типа и серотонинергическим рецепторам 5-HT_{1A}-типа и 5-HT₂-типа, содержащая соединение формулы I и эксципиент. Технический результат - получение новых производных 8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамина. 3 с. и 3 з.п. ф-лы, 3 табл.



(I)



RU 2203281 C2

RU 2203281 C2



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 203 281** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 D 451/02, A 61 K 31/46,**
A 61 P 25/00, 1/00

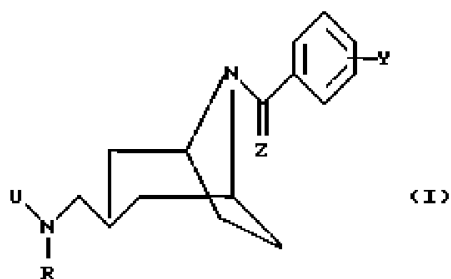
(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2000109298/04 , 07.10.1998
(24) Effective date for property rights: 07.10.1998
(30) Priority: 09.10.1997 FR 97/12580
09.10.1997 FR 97/12583
(43) Application published: 10.05.2002
(46) Date of publication: 27.04.2003
(85) Commencement of national phase: 10.05.2000
(86) PCT application:
FR 98/02137 (07.10.1998)
(87) PCT publication:
WO 99/19325 (22.04.1999)
(98) Mail address:
193036, Sankt-Peterburg, a/ja 24, "NEVINPAT",
pat.pov. A.V.Polikarpovu, reg.№ 0009

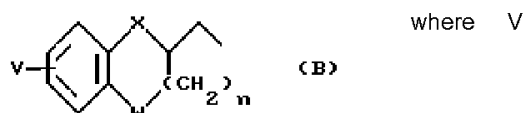
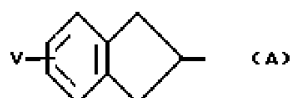
(71) Applicant:
SANOFI-SINTELJaBO (FR)
(72) Inventor: MARABU Benua (FR),
SEVREN Mirej (FR), ZhORZh Paskal' (FR), MERLI
Zhan-P'er (FR), DE PERETTI Daniel' (FR), RUA
Zhoselin (FR), MAKNIK David (FR)
(73) Proprietor:
SANOFI-SINTELJaBO (FR)
(74) Representative:
Polikarpov Aleksandr Viktorovich

(54) DERIVATIVES OF 8-AZABICYCLO[3,2,1]OCTANE-3-METHAN- AMINE AS LIGANDS OF DOPAMINE RECEPTORS D₂ AND D₃ AND SEROTONIN RECEPTORS 5-HT_{1A} AND 5-HT₂ AND DRUG AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING THEREOF

(57) Abstract:
FIELD: organic chemistry, medicine, pharmacology. SUBSTANCE: invention relates to novel derivatives of 8-azabicyclo[3.2.1]octane-3- -methanamine as pure geometrical β-isomers of the general formula



where U represents the formula (A) or (B)



represents hydrogen or halogen atom, (C₁-C₃)-alkyl group or one either two (C₁-C₃)-alkoxy-groups; each of W and X represents two oxygen atoms either oxygen atom and group CH₂ or group CH₂ and oxygen atom, either oxygen atom and group CO; n = 0 or 1; R represents propyl group when U means the formula (A) either hydrogen atom or (C₁-C₃)-alkyl when U means the formula (B); Y represents one or more atoms or group including hydrogen, halogen atom and so on; Z represents hydrogen, oxygen atom. Invention relates also to drug containing compound of the formula (I) showing affinity to dopaminergic receptors of type D₂ and D₃ and serotonergic receptors of type 5-HT_{1A} and 5-HT₂ and to pharmaceutical composition showing affinity to dopaminergic receptors of type D₂ and D₃ and serotonergic receptors of type 5-HT_{1A} and 5-HT₂ containing compound of the formula (I) and excipient. Invention provides synthesis of novel

derivatives of 8-azabicyclo[3.2.1]octane-
-3-methanamine. EFFECT: valuable medicinal

and pharmacological properties of compounds.
6 cl, 3 tbl

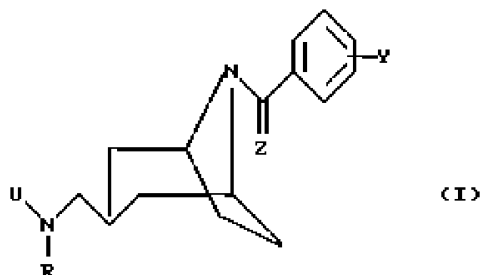
RU 2203281 C2

RU 2203281 C2

Текст описания в факсимильном виде (см. графическую часть). То

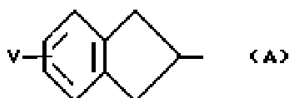
Формула изобретения:

1. Производные 8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамина в форме чистых геометрических β -изомеров, соответствующие общей формуле (I)

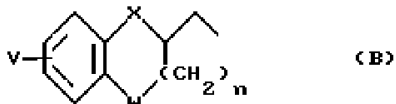


в которой U представляет собой

А) либо 2,3-дигидро-1Н-инден-2-ильную группу общей формулы (А)



Б) либо гетероциклическую группу общей формулы (В)



в которых V представляет собой атом водорода или галогена, (C₁-C₃)алкильную группу или одну либо две (C₁-C₃)алкоксигруппы;

W и X каждый представляет собой, соответственно, либо два атома кислорода, либо атом кислорода и группу CH₂, либо группу CH₂ и атом кислорода, либо атом кислорода и группу CO, n = 0 или 1;

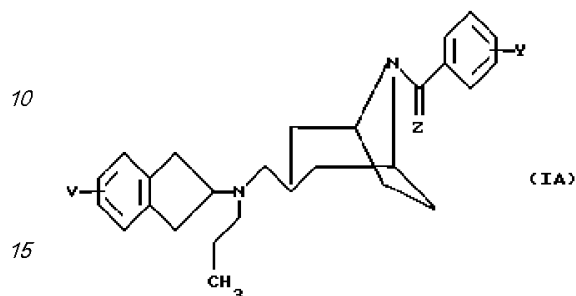
R представляет собой либо пропильную группу, когда U представляет собой 2,3-дигидро-1Н-инден-2-ильную группу общей формулы (А), либо атом водорода или (C₁-C₃)алкильную группу, когда U представляет собой гетероциклическую группу общей формулы (В);

Y представляет собой один или более чем один атом или группу, выбранные из

следующего: водород, галоген, (C₁-C₃)алкил и (C₁-C₃)алкокси;

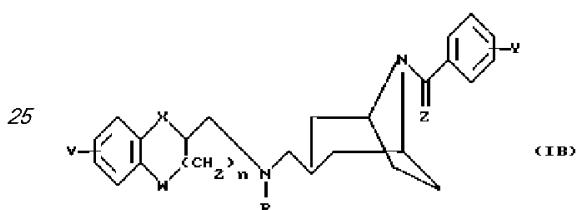
Z представляет собой два атома водорода или атом кислорода.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что оно соответствует общей формуле (IA)



в которой V, Y и Z такие, как определено в п.1.

3. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что оно соответствует общей формуле (IB)



в которой V, W, X, Y и Z такие, как определено в п.1.

4. Соединение по п.3, где V представляет собой атом хлора в положении 7, W представляет собой атом кислорода, X представляет собой атом кислорода, Y представляет собой атом водорода, Z представляет собой атом кислорода, n = 1, и R представляет собой атом водорода.

5. Лекарство, обладающее аффинностью к дофаминергическим рецепторам D₂- и D₃-типа и серотонинергическим рецепторам 5-HT_{1A}-типа и 5-HT₂-типа, отличающееся тем, что оно состоит из соединения по одному из пп.1-4.

6. Фармацевтическая композиция, обладающая аффинностью к дофаминергическим рецепторам D₂- и D₃-типа и серотонинергическим рецепторам 5-HT_{1A}-типа и 5-HT₂-типа, отличающаяся тем, что она содержит соединение по одному из пп. 1-4 и эксципиент.

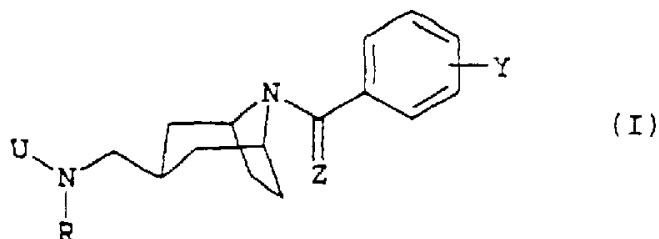
50

55

60

Настоящее изобретение относится к производным 8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамина, а также к содержащим их лекарствам и фармацевтическим композициям, обладающим аффинностью к дофаминергическим рецепторам D₂- и D₃-типа и серотонинергическим рецепторам 5-HT_{1A}-типа и 5-HT₂-типа.

Согласно настоящему изобретению предложены производные 8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамина, в форме чистых геометрических β-изомеров, соответствующие общей формуле (I)



в которой

U представляет собой

А) либо 2,3-дигидро-1H-инден-2-ильную группу общей формулы (A)



Б) либо гетероциклическую группу общей формулы (B)



в которых

V представляет собой атом водорода или галогена, (C₁-C₃)алкильную группу или одну либо две (C₁-C₃)алкоксигруппы,

W и X каждый представляет собой, соответственно, либо два атома кислорода, либо атом кислорода и группу CH₂, либо группу CH₂ и атом кислорода, либо атом кислорода и группу CO,

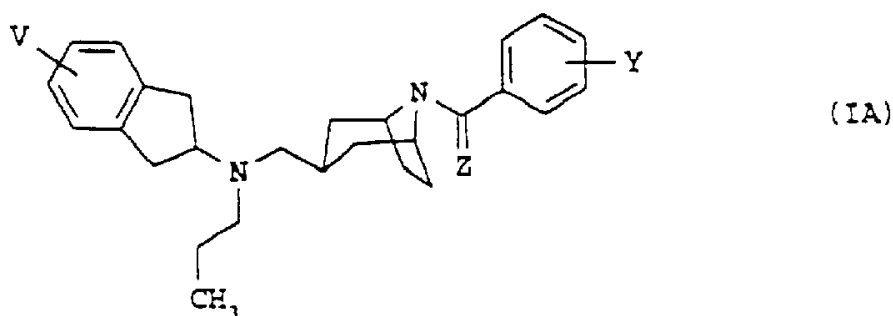
n обозначает число 0 или 1,

R представляет собой либо пропильную группу, когда U представляет собой 2,3-дигидро-1H-инден-2-ильную группу общей формулы (A), либо атом водорода или (C₁-C₃)алкильную группу, когда U представляет собой гетероциклическую группу общей формулы (B),

Y представляет собой один или более чем один атом или группу, выбранные из следующего: водород, галоген, (C₁-C₃)алкил и (C₁-C₃)алкокси, и

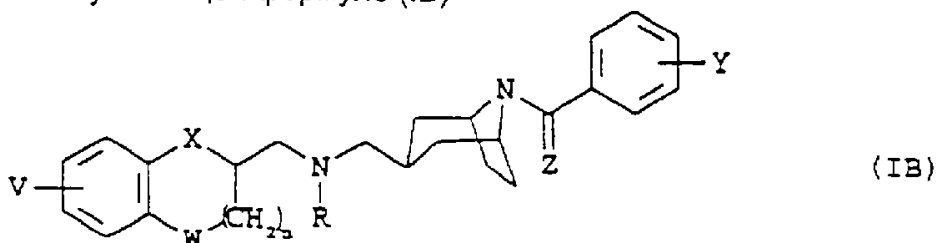
Z представляет собой два атома водорода или атом кислорода.

Предпочтительными являются соединения, которые соответствуют общей формуле (IA)



в которой V, Y и Z такие, как определено выше.

Другими предпочтительными соединениями являются соединения, которые соответствуют общей формуле (IB)



в которой V, W, X, Y и Z такие, как определено выше.

Наиболее предпочтительным является соединение формулы (IB), где V представляет собой атом хлора в положении 7, W представляет собой атом кислорода, X представляет собой атом кислорода, Y представляет собой атом водорода, Z представляет собой атом кислорода, n представляет собой число 1, и R представляет собой атом водорода.

В настоящем изобретении также предложено лекарство, обладающее аффинностью к дофаминергическим рецепторам D₂- и D₃-типа и серотонинергическим рецепторам 5-HT_{1A}-типа и 5-HT₂-типа, отличающееся тем, что оно состоит из соединения формулы (I).

Кроме того, в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, обладающая аффинностью к дофаминергическим рецепторам D₂- и D₃-типа и серотонинергическим рецепторам 5-HT_{1A}-типа и 5-HT₂-типа, отличающаяся тем, что она содержит соединение формулы (I) и эксципиент.

Соединения по изобретению могут существовать в двух формах геометрических изомеров, а именно: α-, или эндо-, изомерной форме, в которой группа CH₂ в положении 3 тропановой кольцевой системы (азабициклооктан) находится в аксиальном положении, и β-, или экзо-, изомерной форме, в которой указанная группа CH₂ находится в экваториальном положении, в так называемой конформации "кресло" пиперидиновой части тропановой кольцевой системы.

Соединения по изобретению могут также существовать в форме оснований или солей присоединения кислот.

Когда U представляет собой 2,3-дигидро-1H-инден-2-ильную группу общей формулы (A), соединения по изобретению соответствуют общей формуле (IA). Они могут быть получены согласно способу, показанному на следующей схеме 1A.

Схема 1А

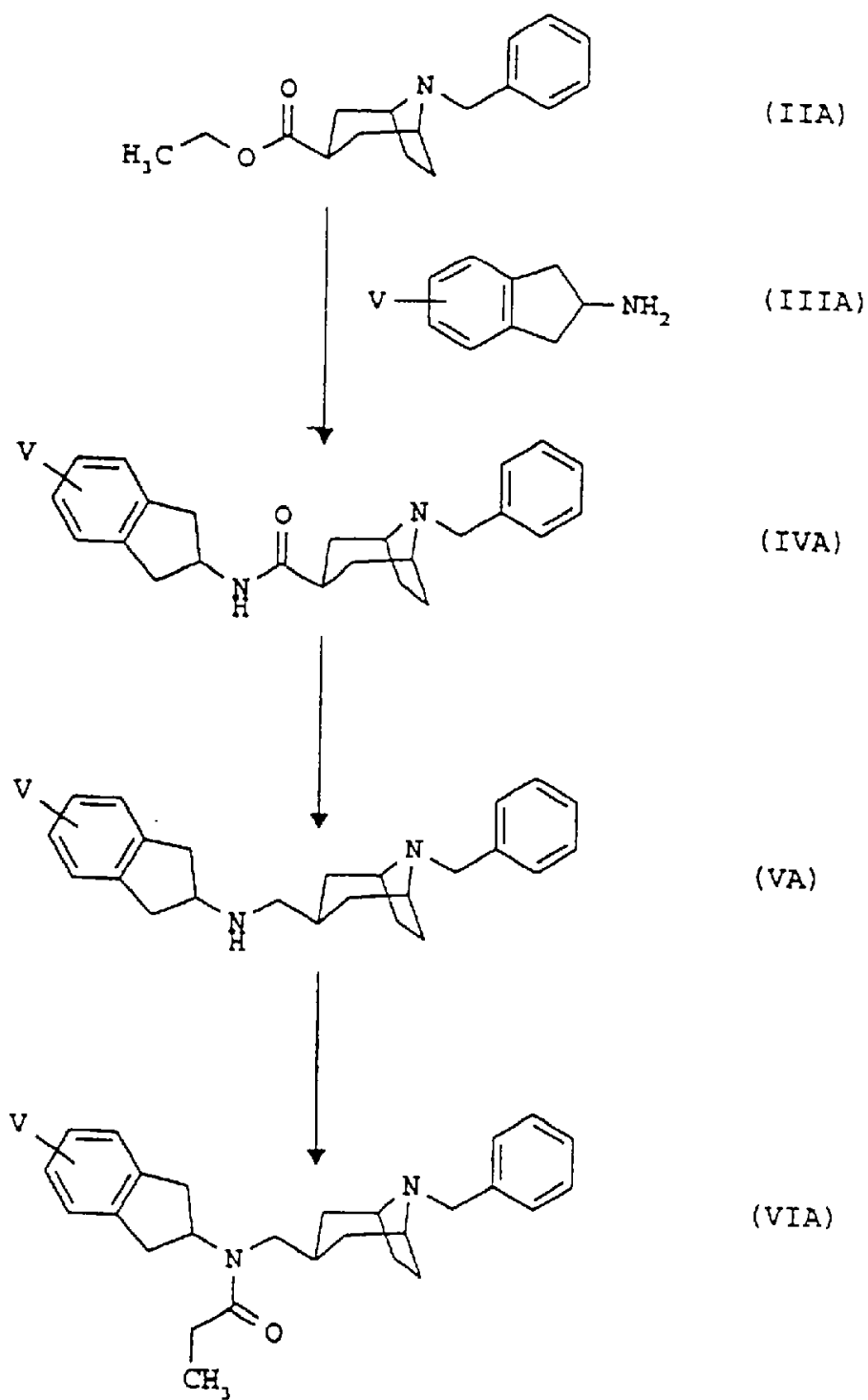
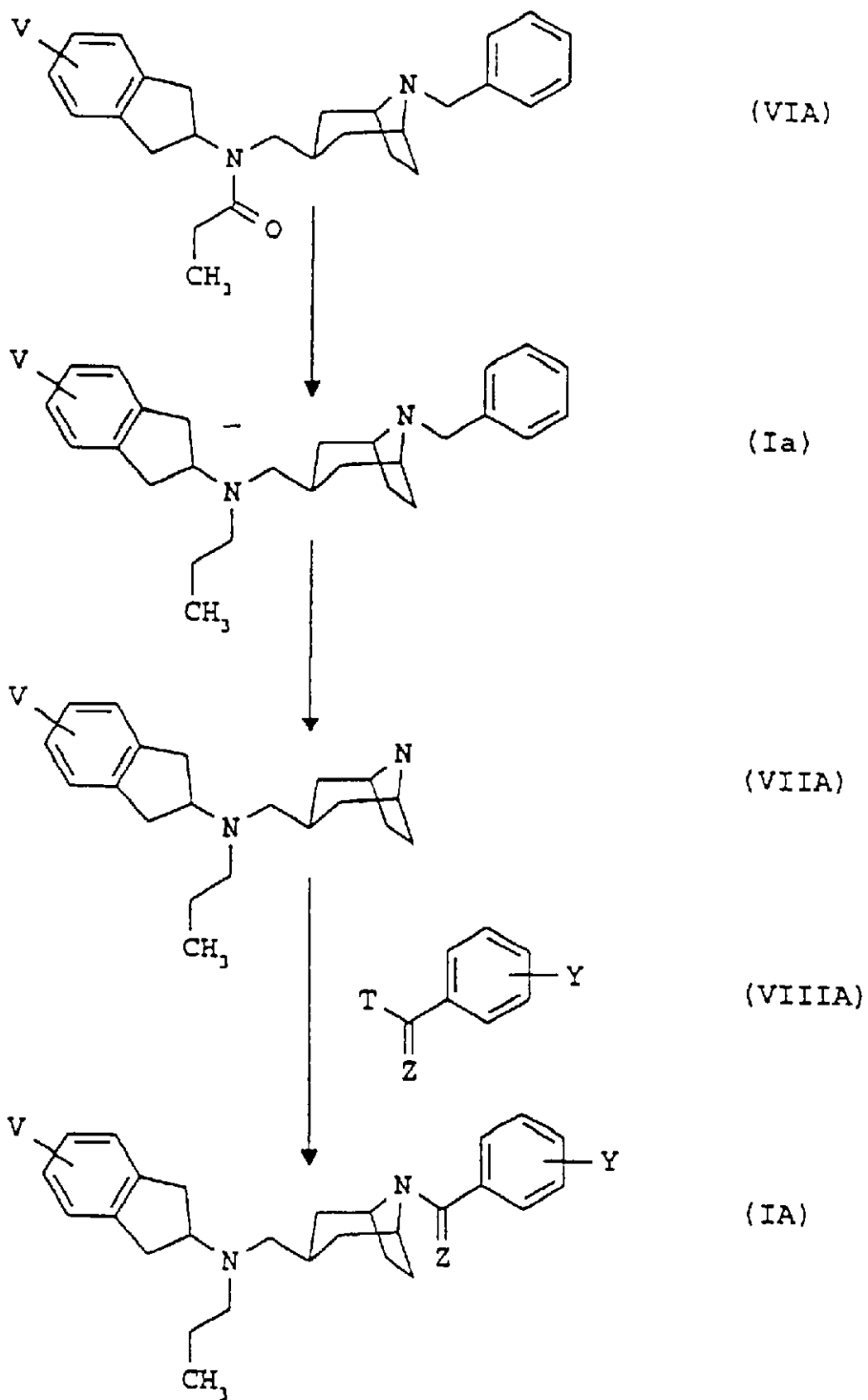


Схема 1А
(продолжение)



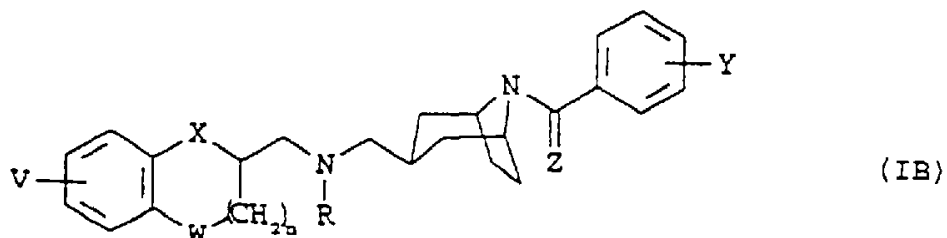
Этиловый эфир 8-(фенилметил)-8-азабицикло[3.2.1]-октан-3-карбоновой кислоты формулы (IIA) подвергают взаимодействию с диметилалюминийамидом, полученным заранее из триметилалюминия и производного 2,3-дигидро-1*H*-инден-2-амин общей формулы (IIIA), в которой V такой, как определено выше, в инертном растворителе, например толуоле, при температуре от 0 до 100°C; получают соединение общей формулы (IVA), которое восстанавливают действием смешанного гидрида щелочного металла, такого как алюмогидрид лития, в эфирном растворителе, например тетрагидрофуране, при температуре от 0 до 60°C с получением соединения общей формулы (VA). Это соединение подвергают ацилированию, используя пропаноилхлорид, в хлорированном растворителе, например дихлорметане, в присутствии основания, такого как триэтиламин, при температуре от 0 до 40°C с получением амида общей формулы (VIA), который восстанавливают действием смешанного гидрида щелочного металла, такого как алюмогидрид лития, в эфирном растворителе, например тетрагидрофуране, при температуре от 0 до 60°C с получением соединения общей формулы (Ia), которое соответствует общей формуле (IA), когда Y представляет собой атом водорода, а Z представляет собой два атома водорода. Для получения другого соединения общей формулы (IA) затем проводят дебензилирование, например путем каталитического гидрирования, с получением амина общей формулы (VIIA), и, наконец, этот амин подвергают взаимодействию либо с хлорангидридом кислоты общей формулы (VIII A), в которой Y такой, как определено выше, Z представляет собой атом кислорода, и T представляет собой атом хлора, в хлорированном растворителе, например дихлорметане, в присутствии основания, такого как триэтиламин, при температуре от 20 до 40°C, либо с галогенированным производным общей формулы (VIII A), в которой Y такой, как определено выше, Z представляет собой два атома водорода, и T представляет собой атом галогена, в апротонном растворителе, например N,N-диметилформамиде, в присутствии основания, такого как карбонат калия, при температуре от 20 до 100°C.

2,3-Дигидро-1*H*-инден-2-амин общей формулы (IIIA), в которой X представляет собой водород, коммерчески доступен; замещенные производные 2,3-дигидро-1*H*-инден-2-амин общей формулы (IIIA) могут быть

получены способами, аналогичными способам, которые описаны в *Can.J.Chem.* (1974), 52, 381-389.

Этиловый эфир 8-(фенилметил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты формулы (IIA) может быть получен способом, аналогичным способу, который описан в *J. Med. Chem.* (1994), 37, 2831.

Когда U представляет собой гетероциклическую группу общей формулы (B), соединения по изобретению соответствуют общей формуле (IB)



Они могут быть получены согласно способу, показанному на следующих схемах 1Б-3Б.

Схема 1Ба

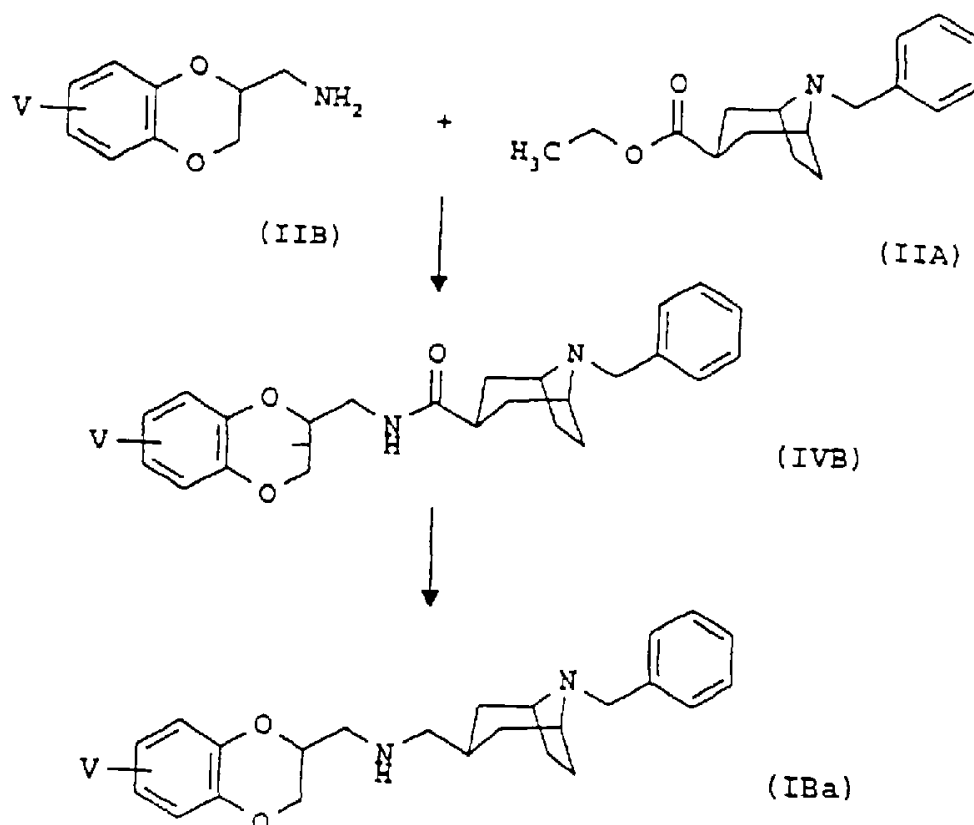


Схема 1Б6

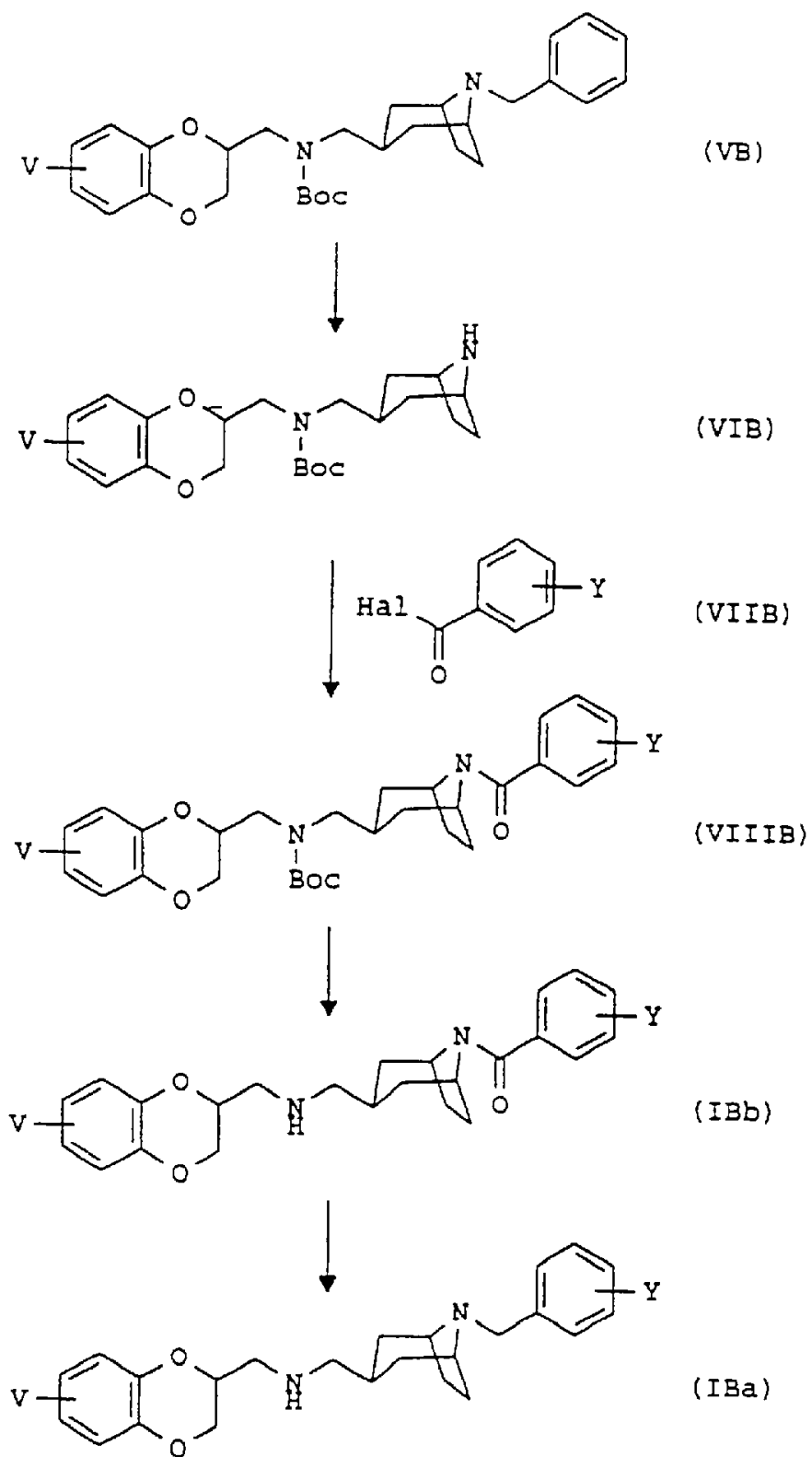
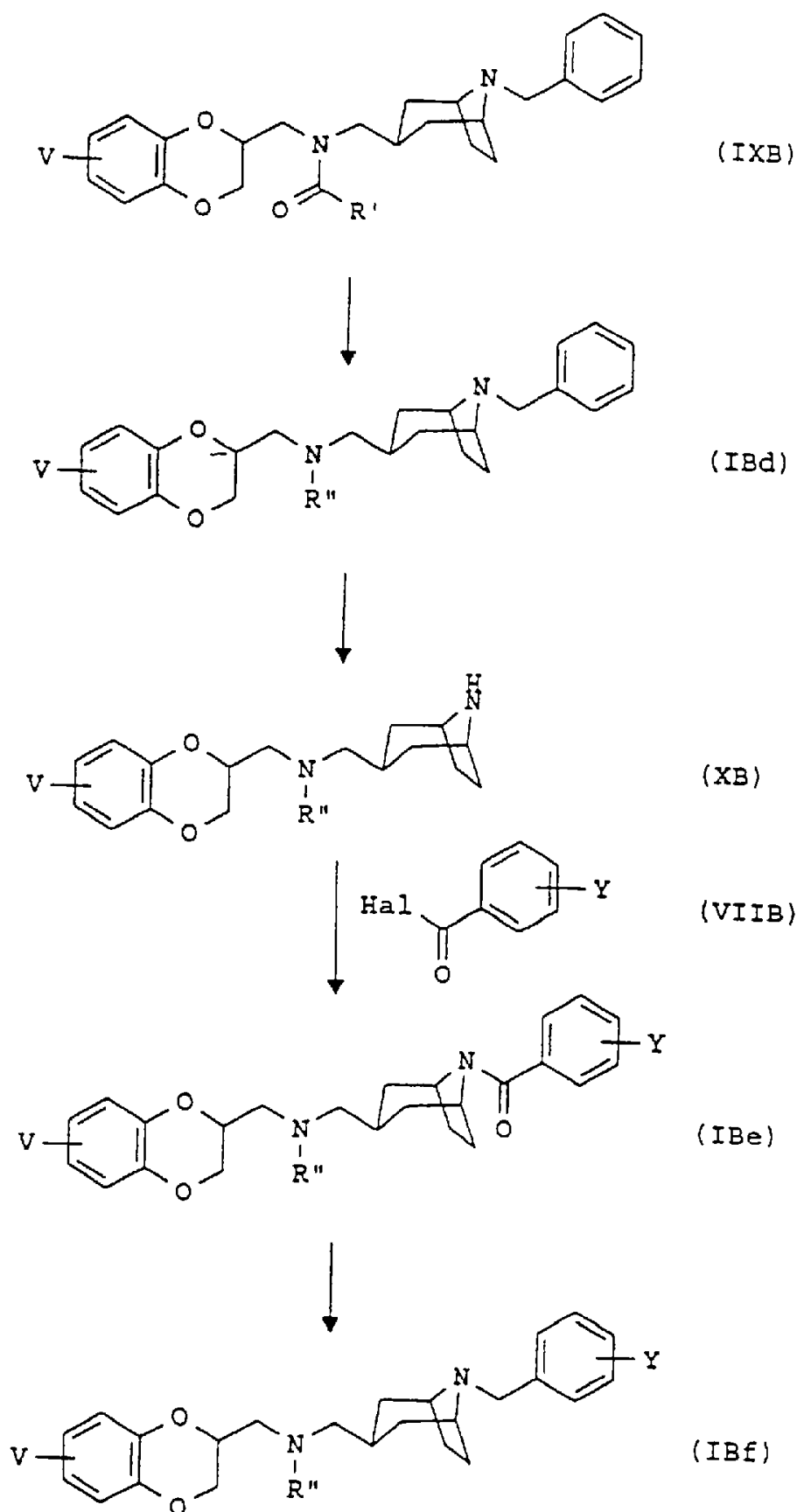


Схема 1Бв



В соответствии со схемами IBa, IBб и IBв соединения общей формулы (IB), в которой W и X каждый представляет собой атом кислорода, а n обозначает число 1, получают путем взаимодействия этилового эфира 8-(фенилметил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты формулы (IIA) с диметилалюминийамидом, полученным заранее из триметилалюминия и производного 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксан-2-метанама общей формулы (IIB), в которой V такой, как определено выше, в инертном растворителе, таком как толуол, при температуре от 0 до 100°C с получением соединения общей формулы (IVB), которое восстанавливают действием смешанного гидрида щелочного металла, например алюмогидрида лития, в эфирном растворителе, таком как тетрагидрофуран, при температуре от 0 до 60°C.

Получают соединение общей формулы (IBa), которое соответствует общей формуле (IB), где R и Y каждый представляет собой атом водорода, а Z представляет собой два атома водорода.

Если требуется конечное соединение, в общей формуле которого R представляет собой атом водорода или алкильную группу, соединение общей формулы (IBa), затем обрабатывают согласно одному из способов, показанных на схемах IBб или IBв.

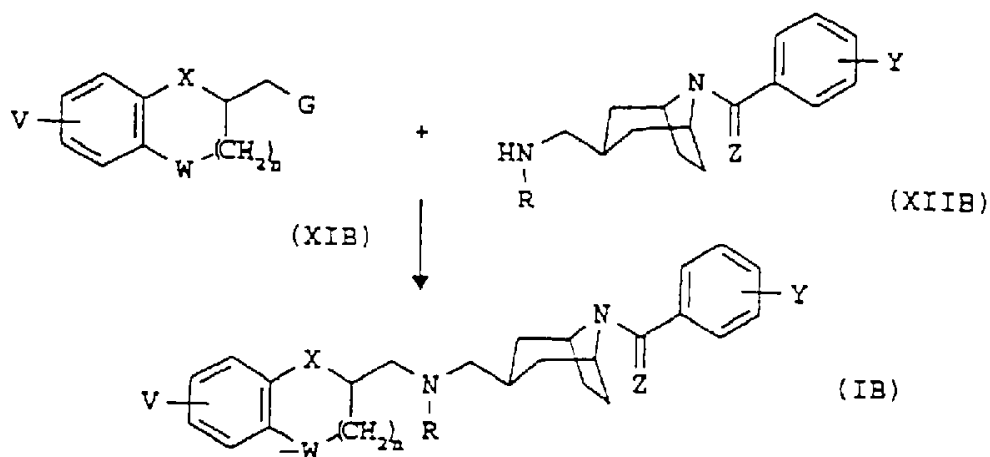
Схема IBб начинается с защиты вторичной аминной функциональной группы соединения общей формулы (IBa) действием бис(1,1-диметилэтил)дикарбоната в хлорированном растворителе, таком как дихлорметан, с получением соединения общей формулы (VB), в которой Вос представляет собой 1,1-диметилэтоксикарбонильную группу. Это соединение дебензилируют путем каталитического гидрирования, и полученное таким образом соединение общей формулы (VIB) затем подвергают взаимодействию с хлорангидридом кислоты общей формулы (VIIB), в которой Y такой, как определено выше, а Hal представляет собой атом хлора, в хлорированном растворителе, например дихлорметане, в присутствии основания, такого как триэтиламин, при температуре от 20 до 40°C. Получают соединение общей формулы (VIIIB), с вторичной аминной функциональной группы которого снимают защиту, используя трифторуксусную кислоту, с получением соединения общей формулы (IBb).

В конце, если требуется, это соединение восстанавливают действием смешанного гидрида щелочного металла, например алюмогидрида лития, в эфирном растворителе, таком как тетрагидрофуран, с получением соединения общей формулы (IBa).

На схеме IBв соединение общей формулы (IBa) подвергают ацилированию, используя образующий уксусную кислоту смешанный ангидрид или хлорангидрид C₂-C₃-кислоты, в хлорированном растворителе, таком как дихлорметан, при температуре от 0 до 40°C с получением соединения общей формулы (IXB), в которой R' представляет собой атом водорода либо метильную или этильную группу, и это ацилированное соединение затем восстанавливают, используя смешанный гидрид щелочного металла, например алюмогидрид лития, в эфирном растворителе, таком как тетрагидрофуран, с получением соединения общей формулы (IBd), в которой R'' представляет собой (C₁-C₃)алкильную группу.

Это соединение затем обрабатывают как указано для соединения общей формулы (VB), за исключением, разумеется, стадии снятия защиты с амина.

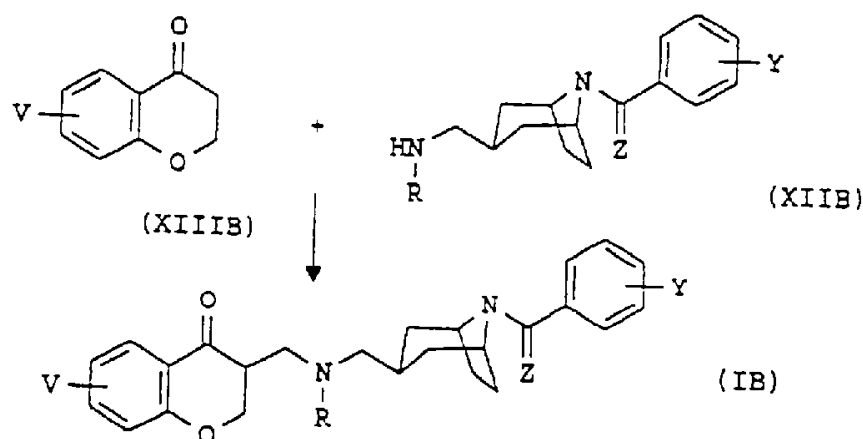
Схема 2Б



На схеме 2Б соединения общей формулы (IB), в которой X представляет собой атом кислорода, W представляет собой атом кислорода или группу CH₂, R представляет собой атом водорода, и n обозначает число 1, получают путем

взаимодействия соединения общей формулы (XIB), в которой V такой, как определено выше, а G представляет собой уходящую группу, такую как атом галогена либо метансульфонилокси или 4-метилбензолсульфонилокси группу, с 8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амином общей формулы (XIIB), в которой Y, Z и R такие, как определено выше, в растворителе, таком как ацетонитрил, в присутствии основания, такого как карбонат калия.

Схема 3Б



На схеме 3Б соединения общей формулы (IB), в которой X представляет собой CO группу, W представляет собой атом кислорода, R представляет собой атом водорода, и n обозначает число 1, получают путем взаимодействия соединения общей формулы (XIIIB), в которой V такой, как определено выше, с параформальдегидом и 8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амином общей формулы (XIIB), в которой Y, Z и R такие, как определено выше, в растворителе, таком как 2-пропанол, в присутствии каталитического количества соляной кислоты.

Исходные соединения, используемые в способах, проиллюстрированных схемами 1Б-3Б, коммерчески доступны или могут быть получены согласно способам, идентичным или аналогичным способам, которые описаны в литературе, в частности в патентных заявках EP-0193400 и EP-0013138 и в *J.Med.Chem.* (1983), 26, 823, *J.Med.Chem.* (1989), 32, 1402, и *J.Med.Chem.* (1994), 37, 2831.

Следующие примеры иллюстрируют получение ряда соединений по изобретению. Элементные микроанализы и ИК и ЯМР спектры подтверждают структуры полученных соединений.

Номера, указанные в заголовках примеров в круглых скобках, соответствуют номерам в 1-ой графе Таблиц А и Б, приведенных ниже.

В названиях соединений дефис "-" образует часть названия, а линия подчеркивания "_" служит просто для указания разрыва строки; ее следует удалять, если разрыва строки в данном месте нет, и не следует заменять ни обычным дефисом, ни пробелом.

Пример 1А (Соединение № 4А)

экзо-N-(2,3-Дигидро-1H-инден-2-ил)-8-(фенилметил)-N-пропил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамина (Е)-2-бутендиоат (5:2)

1А.1. экзо-N-(2,3-Дигидро-1H-инден-2-ил)-8-(фенилметил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксамид

20 мл толуола вводят в трехгорлую круглодонную колбу емкостью 250 мл в атмосфере аргона, медленно добавляют 1,48 г (20,4 ммоль) 2М раствора триметилалюминия в гептане, эту смесь охлаждают до 0°C на бане из льда, воды и соли, добавляют по каплям 3,64 г (27,4 ммоль) 2,3-дигидро-1H-инден-2-амина, эту смесь нагревают при 50°C в течение нескольких минут, при этой температуре затем добавляют 3,6 г (13,2 ммоль) этилового эфира 8-(фенилметил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты, и эту смесь кипятят с обратным холодильником в течение 4 часов.

Эту смесь охлаждают до 0°C и гидролизуют путем добавления 24 мл воды. Полученную смесь фильтруют через инфузорную землю, фильтрат сушат над сульфатом натрия и фильтруют, и растворители выпаривают при пониженном давлении.

Остаток после выпаривания очищают хроматографией на колонке из силикагеля, элюируя смесью от 97/3 до 93/7 дихлорметана и метанола.

Получают 4,56 г твердого вещества.

Точка плавления: 129°C.

1А.2. экзо-N-(2,3-Дигидро-1H-инден-2-ил)-8-(фенилметил)-8-

азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамина (Е)-2-бутендиоат (2:1)

0,56 г (14,7 ммоль) алюмогидрида лития, суспендированного в 30 мл тетрагидрофурана, вводят в трехгорлую круглодонную колбу емкостью 250 мл в атмосфере аргона, смесь охлаждают до 0°C, добавляют 2,65 г (7,35 ммоль) экзо-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-8-(фенилметил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксиамида, растворенного в 50 мл тетрагидрофурана, и эту смесь кипятят с обратным холодильником в течение 12 часов.

Эту смесь охлаждают до 0°C, избыток гидрида гидролизуют водным 1N гидроксидом натрия, нерастворимый материал удаляют фильтрованием, фильтрат сушат над сульфатом натрия, и этот раствор фильтруют и концентрируют при пониженном давлении.

Получают 2,55 г маслянистого продукта, соль которого получают путем добавления 1,7 г (14,7 ммоль) фумаровой кислоты, растворенной в 200 мл этанола, к раствору 2,55 г основания в 50 мл этанола. Растворитель выпаривают при пониженном давлении, и остаток перекристаллизовывают из смеси 4/1 метанола и этанола.

Получают 2,9 г фумарата.

Точка плавления: 216,5-219°C.

1А.3. экзо-N-(2,3-Дигидро-1H-инден-2-ил)-N-[[8-(фенилметил)-8-

азабицикло[3.2.1]окт-3-ил-метил]пропанамида гидрохлорид

0,95 г (2,74 ммоль) экзо-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-8-(фенилметил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамина, растворенного в 15 мл дихлорметана, вводят в трехгорлую круглодонную колбу емкостью 250 мл в атмосфере аргона, добавляют 0,31 г (3,02 ммоль) триэтиламина с последующим добавлением по каплям 0,27 г (2,88 ммоль) пропаноилхлорида, растворенного в 5 мл дихлорметана, и эту смесь оставляют перемешиваться при комнатной температуре в течение 5 часов.

Эту смесь трижды промывают 50 мл воды, органическую фазу сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, и остаток очищают хроматографией на колонке из силикагеля, элюируя смесью от 98/2 до 92/8 дихлорметана и метанола.

Получают 0,9 г основания.

Гидрохлорид получают путем добавления 25 мл 0,1н раствора соляной кислоты в 2-пропанол к раствору 0,9 г (22,4 ммоль) основания в 10 мл этилацетата. Растворители выпаривают при пониженном давлении, и остаток перекристаллизовывают из смеси 9/1 этилацетата и 2-пропанола.

Получают 0,65 г белого твердого вещества.

Точка плавления: 208-210°C.

1A.4. экзо-N-(2,3-Дигидро-1H-инден-2-ил)-8-(фенилметил)-N-пропил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамина (E)-2-бутендиоат (5:2)

0,34 г (8,94 ммоль) алюмогидрида лития, суспендированного в 20 мл тетрагидрофурана, вводят в трехгорлую круглодонную колбу емкостью 250 мл в атмосфере аргона, смесь охлаждают до 0°C, добавляют 1,8 г (4,47 ммоль) экзо-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-N-[[8-(фенилметил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]метил]пропанамида, растворенного в 40 мл тетрагидрофурана, и эту смесь кипятят с обратным холодильником в течение 6 часов.

Эту смесь охлаждают до 0°C, избыток гидрида гидролизуют водным 1н гидроксидом натрия, нерастворимый материал удаляют фильтрованием, фильтрат сушат над сульфатом натрия, и этот раствор фильтруют и концентрируют при пониженном давлении.

Получают 1,6 г маслянистого продукта.

Дифумарат получают путем добавления 0,96 г (8,24 ммоль) фумаровой кислоты, растворенной в 250 мл этанола, к раствору 1,6 г (4,12 ммоль) основания в 100 мл этанола. Растворитель выпаривают при пониженном давлении, и твердый остаток перекристаллизовывают из смеси этанола и метанола 95/5.

После фильтрования и сушки получают 1,3 г фумарата (5:2).

Точка плавления: 190-192°C.

Пример 2А (Соединение № 5А)

экзо-8-[(4-Хлорфенил)метил]-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-N-пропил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамина (E)-2-бутендиоат (2:1)

2A.1. экзо-N-(2,3-Дигидро-1H-инден-2-ил)-N-пропил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамин

Получают суспензию 1,75 г (4,5 ммоль) экзо-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-8-(фенилметил)-N-пропил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамина в 40 мл

этанола, добавляют 0,5 г 10% палладия на угле и проводят гидрирование в аппарате Парра при давлении примерно 0,32 МПа при 45°C.

После охлаждения до комнатной температуры, катализатор отделяют фильтрованием, фильтрат концентрируют при пониженном давлении, и маслянистый остаток переносят в водный раствор аммиака и экстрагируют диэтиловым эфиром. Органическую фазу промывают водой, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении.

Получают 1,1 г маслянистого желтого остатка, который используют без дальнейшей очистки на следующей стадии.

2А.2. экзо-8-[(4-Хлорфенил)метил]-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-N-пропил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамина (Е)-2-бутендиоат (2:1)

2,94 г (9,8 ммоль) экзо-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-N-пропил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамина, растворенного в 45 мл N,N-диметилформамида, 2,2 г (10,7 ммоль) 1-бромметил-4-хлорбензола, 2,7 г (19,6 ммоль) карбоната калия и 0,1 г иодида натрия вводят в трехгорлую круглодонную колбу емкостью 100 мл в атмосфере аргона, и эту смесь затем нагревают при 60°C в течение 3 часов. Этой смеси дают возможность охладиться, выливают на 150 мл ледяной воды и экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу промывают водой, сушат над сульфатом натрия и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении, и остаток очищают хроматографией на колонке из силикагеля, элюируя смесью от 100/0 до 90/10 дихлорметана и метанола.

Получают 4,0 г основания, фумарат которого получают добавлением 2,1 г (18,8 ммоль) фумаровой кислоты, растворенной в 50 мл этанола, к 4,0 г (9,4 ммоль) основания, растворенного в 100 мл этанола. Растворитель выпаривают при пониженном давлении, и остаток перекристаллизовывают из этанола.

Получают 2,62 г белого твердого вещества.

Точка плавления: 198-199°C.

Пример 3А (Соединение № 3А)

экзо-8-(3-Хлорбензоил)-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-N-пропил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамина гидрохлорид

0,75 г (2,51 ммоль) экзо-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-N-пропил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамина, растворенного в 18 мл дихлорметана,

вводят в трехгорлую круглодонную колбу емкостью 50 мл в атмосфере аргона, добавляют 0,51 г (5,03 ммоль) триэтиламина, затем медленно добавляют 0,88 г (5,02 ммоль) 3-хлорбензоилхлорида, и эту смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов. Смесь выливают на 100 мл воды и экстрагируют этилацетатом, органическую фазу отделяют, промывают водой, сушат над сульфатом натрия и фильтруют, фильтрат концентрируют при пониженном давлении, и остаток очищают хроматографией на колонке из силикагеля, элюируя смесью от 99/1 до 98/2 дихлорметана и метанола.

Получают 0,2 г основания, гидрохлорид которого получают добавлением 5 мл 0,1н раствора соляной кислоты в 2-пропаноле к раствору 0,2 г (0,42 ммоль) основания в 10 мл этилацетата, растворители выпаривают при пониженном давлении, и остаток перекристаллизовывают из смеси этилацетата и 2-пропанола 95/5.

Получают 0,12 г белого твердого вещества.

Точка плавления: 213-215°C.

Пример 4А (Соединение № 14А)

экзо-N-(4,7-Диметокси-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-8-(фенилметил)-N-пропил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамина (E)-2-бутендиоат (2:1)
4А.1. экзо-N-(4,7-Диметокси-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-8-(фенилметил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксамид

Используя процедуру, описанную в Примере 1А.1, начиная с 4,64 г (24 ммоль) 4,7-диметокси-2,3-дигидро-1H-инден-2-амина и 3,8 г (13,9 ммоль) этилового эфира 8-(фенилметил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты, получают 4,1 г твердого вещества, которое используют без дальнейшей очистки на следующей стадии.

4А.2. экзо-N-(4,7-Диметокси-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-8-(фенилметил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамин

Используя процедуру, описанную в Примере 1А.2, начиная с 4,85 г (11,5 ммоль) экзо-N-(4,7-диметокси-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-8-(фенилметил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксамид и 0,88 г (23 ммоль) алюмогидрида лития, получают 4,6 г маслянистого продукта, который используют без дальнейшей очистки на следующей стадии.

4А.3. экзо-N-(4,7-Диметокси-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-N-[[8-(фенилметил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]метил]пропанамид

Используя процедуру, описанную в Примере 1А.3, начиная с 4,6 г (11,3 ммоль) экзо-N-(4,7-диметокси-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-8-(фенилметил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамина, 1,3 г (12,8 ммоль) триэтиламина и 1,13 г (12,2 ммоль) пропаноилхлорида, и после очистки хроматографией на колонке из силикагеля, элюируя смесью дихлорметана и метанола от 98/2 до 92/8, получают 4,7 г маслянистого продукта, который используют без дальнейшей очистки на следующей стадии.

4А.4. экзо-N-(4,7-Диметокси-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-8-(фенилметил)-N-пропил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамина (Е)-2-бутендионат (2:1)

Используя процедуру, описанную в Примере 1А.4, начиная с 4,7 г (10,1 ммоль) экзо-N-(4,7-диметокси-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-N-[[8-(фенилметил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]метил]пропанамид и 0,78 г (20,6 ммоль) алюмогидрида лития, и после очистки хроматографией на колонке из силикагеля, элюируя смесью дихлорметана и метанола от 96/4 до 88/12, получают 4,5 г соединения в форме желтого масла.

1,0 г (2,23 ммоль) этого продукта растворяют в 100 мл этанола, добавляют раствор 0,52 г (4,46 ммоль) фумаровой кислоты в 100 мл этанола, растворитель выпаривают при пониженном давлении, и твердый остаток перекристаллизовывают из этанола.

Получают 0,68 г фумарата (2:1).

Точка плавления: 187-189°C.

Пример 5А (Соединение № 13А)

экзо-N-(4,7-Диметокси-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-8-(3-этоксibenзоил)-N-пропил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамина гидрохлорид

5А.1. экзо-N-(4,7-Диметокси-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-N-пропил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамин

Используя процедуру, описанную в Примере 2А.1, начиная с 4,95 г (11 ммоль) экзо-N-(4,7-диметокси-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-8-(фенилметил)-N-пропил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамина и 1,2 г 10% палладия на угле, получают 3,4 г маслянистого соединения, которое используют без дальнейшей очистки на следующей стадии.

5А.2. экзо-N-(4,7-Диметокси-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-8-(3-этоксibenзоил)-N-пропил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамина гидрохлорид

Используя процедуру, описанную в Примере 3А, начиная с 1,1 г (3,07 ммоль) экзо-N-(4,7-диметокси-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-N-пропил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамина, 0,62 г (6,14 ммоль) триэтиламина и 1,13 г (6,12 ммоль) 3-этоксibenзоилхлорида, и после очистки хроматографией на колонке из силикагеля, элюируя смесью дихлорметана и метанола от 99/1 до 96/4, получают 1,43 г соединения в форме масла.

Гидрохлорид получают добавлением 30 мл 0,1н раствора соляной кислоты в 2-пропаноле к раствору 1,43 г (2,82 ммоль) основания в 30 мл этанола, растворители выпаривают при пониженном давлении, и твердый остаток перекристаллизовывают из смеси этилацетата и этанола 9/1.

Получают 0,56 г белого твердого вещества.

Точка плавления: 161-168°C.

Пример 6А (Соединение № 12А)

экзо-8-(3,4-Диметоксибензоил)-N-(4,7-диметокси-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-N-пропил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамина гидрохлорид

Используя процедуру, описанную в Примере 3А, начиная с 1,25 г (3,49 ммоль) экзо-N-(4,7-диметокси-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-N-пропил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамина, 0,71 г (6,98 ммоль) триэтиламина и 1,4 г (6,96 ммоль) 3,4-диметоксибензоилхлорида, и после очистки хроматографией на колонке из силикагеля с элюированием смесью дихлорметана и метанола от 99/1 до 96,5/3,5, получают 1,5 г соединения в форме желтого масла.

Гидрохлорид получают добавлением 30 мл 0,1н раствора соляной кислоты в 2-пропаноле к раствору 1,5 г (2,87 ммоль) основания в 30 мл этанола, растворители выпаривают при пониженном давлении и твердый остаток перекристаллизовывают из смеси этилацетата и этанола 9/1.

Получают 1,12 г белого твердого вещества.

Точка плавления: 134-136°C.

Пример 1Б (Соединение № 1Б)

экзо-N-[(2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксан-2-ил)метил]-8-(фенилметил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамина (Е)-2-бутендиоат (2:1)

1Б.1. экзо-N-[(2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксан-2-ил)метил]-8-(фенилметил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксамид

20 мл 2М раствора триметилалюминия в толуоле вводят в трехгорлую круглодонную колбу емкостью 500 мл в атмосфере азота, смесь охлаждают до 0°C, добавляют по каплям 7,75 г (39,7 ммоль) 2,3-дигидро-1,4-диоксан-2-метанамина, растворенного в 150 мл толуола, эту смесь нагревают до 50°C, затем при этой температуре добавляют 6,9 г (25,1 ммоль) этилового эфира 8-(фенилметил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты, растворенного в 35 мл толуола, и эту смесь кипятят с обратным холодильником в течение 8 часов.

Смесь охлаждают до 0°C и гидролизуют добавлением 50 мл воды, фильтруют ее через инфузорную землю, фильтрат сушат над сульфатом натрия, раствор фильтруют, и растворители выпаривают при пониженном давлении.

Остаток очищают хроматографией на колонке из силикагеля, элюируя смесью дихлорметана и метанола 95/5.

8,4 г соединения получают в форме масла.

1Б.2. экзо-N-[(2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксан-2-ил)метил]-8-(фенилметил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамина (Е)-2-бутендиоат (2:1)

5 г (131 ммоль) алюмогидрида лития, суспендированного в 30 мл тетрагидрофурана, вводят в трехгорлую круглодонную колбу емкостью 1 л в атмосфере азота, смесь охлаждают до 0°C, добавляют 8,4 г (21,4 ммоль) экзо-N-[(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксан-2-ил)метил]-8-(фенилметил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксамида, растворенного в 420 мл тетрагидрофурана, и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 15 часов.

Смесь охлаждают до 0°C, избыток гидроксида гидролизуют водным 1N гидроксидом натрия, нерастворимый материал удаляют фильтрованием, и фильтрат сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении.

Получают 7,3 г основания в форме масла.

Берут 2,9 г (7,66 ммоль) этого продукта, добавляют 1,8 г (15,5 ммоль) фумаровой кислоты, растворенной в этаноле, растворитель выпаривают, и остаток перекристаллизовывают из 2-пропанола, а затем из этанола.

Получают 1,3 г белого твердого вещества.

Точка плавления: 105-107°C.

Пример 2Б (Соединение № 15Б)

экзо-N-[(2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксан-2-ил)метил]-8-(4-метоксибензоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамина гидрохлорид (1:1)

2Б.1. 1,1-Диметилэтиловый эфир экзо-[(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксан-2-ил)метил] [[8-(фенилметил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]метил]карбаминовой кислоты

7,3 г (193 ммоль) экзо-N-[(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксан-2-ил)метил]-8-(фенилметил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамина, растворенного в 18 мл дихлорметана, вводят в трехгорлую круглодонную колбу в атмосфере азота, по каплям добавляют 4,6 г (21 ммоль) бис(1,1-диметилэтил)дикарбоната, растворенного в 18 мл дихлорметана, и эту смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов.

Растворитель выпаривают при пониженном давлении, остаток растворяют в 100 мл диэтилового эфира, раствор промывают водой, сушат над сульфатом натрия и фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении.

Получают 8,8 г неочищенного продукта, который очищают хроматографией на колонке из силикагеля, элюируя смесью дихлорметана и метанола 92,5/7,5.

Получают 7,7 г соединения в форме масла.

2Б.2. 1,1-Диметилэтиловый эфир экзо-[(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксан-2-ил)метил](8-азабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)карбаминовой кислоты

Получают раствор 7,4 г (15,45 ммоль) 1,1-диметилэтилового эфира экзо-[(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксан-2-ил)метил] [[8-(фенилметил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]метил]карбаминовой кислоты в 240 мл этанола, добавляют 3,5 г 10% палладия на угле и проводят гидрирование в аппарате Парра при 35°C и давлении 0,30 МПа.

После охлаждения до комнатной температуры катализатор отделяют фильтрованием, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении.

Получают 5,23 г маслянистого остатка, который используют без дальнейшей очистки на следующей стадии.

2Б.3. 1,1-Диметилэтиловый эфир экзо-[(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксан-2-ил)метил]8-(4-метоксибензоил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-илметилкарбаминовой кислоты

2 г (5,15 ммоль) 1,1-диметилэтилового эфира экзо-[(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксан-2-ил)метил]8-(4-метоксибензоил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-илметилкарбаминовой кислоты, 52 мл N,N-диметилформамида и 0,71 г (5,15 ммоль) карбоната калия вводят в трехгорлую круглодонную колбу емкостью 250 мл в атмосфере азота, эту смесь нагревают до 50°C, добавляют 1 г (5,66 ммоль) 4-метоксибензоилхлорида, и эту смесь перемешивают при 50°C в течение 10 часов.

Растворитель выпаривают при пониженном давлении, к остатку добавляют 50 мл воды и 300 мл этилацетата, органическую фазу отделяют, промывают водой, сушат над сульфатом натрия и фильтруют, фильтрат концентрируют при пониженном давлении, и остаток очищают хроматографией на колонке из силикагеля, элюируя смесью дихлорметана и метанола 92/8.

Получают 2,5 г соединения, которое используют без дальнейшей очистки на следующей стадии.

2Б.4. экзо-N-[(2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксан-2-ил)метил]-8-(4-метоксибензоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамина гидрохлорид (1:1)

2,5 г (48 ммоль) 1,1-диметилэтилового эфира экзо-[(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксан-2-ил)метил]8-(4-метоксибензоил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-илметилкарбаминовой кислоты, 25 мл дихлорметана и 25 мл трифторуксусной кислоты вводят в круглодонную колбу емкостью 100 мл, и эту смесь кипятят с обратным холодильником в течение 8 часов.

Смесь охлаждают, добавляют по каплям 30 мл водного 10н раствора гидроксида натрия, водную фазу отделяют и экстрагируют дихлорметаном, органическую фазу промывают водой, сушат над сульфатом натрия и фильтруют, фильтрат концентрируют при пониженном давлении, и остаток

очищают хроматографией на колонке из силикагеля, элюируя смесью дихлорметана и метанола 96/4.

Получают 0,85 г основания, которое превращают в гидрохлорид добавлением диэтилового эфира, насыщенного газообразным хлоридом водорода.

Получают 0,45 г белого твердого вещества.

Точка плавления: 93-110°C.

Пример 3Б (Соединение № 12Б)

экзо-N-[(2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксан-2-ил)метил]-8-(3-фторбензоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамина гидрохлорид (1:1)

3Б.1. 1,1-Диметилэтиловый эфир экзо-[(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксан-2-ил)метил]8-(3-фторбензоил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-илметилкарбаминовой кислоты

Используя процедуру, описанную в Примере 2Б.3, начиная с 3,5 г (9 ммоль) 1,1-диметилэтилового эфира экзо-[(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксан-2-ил)метил]8-(3-фторбензоил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-илметилкарбаминовой кислоты и 1,57 г (99 ммоль) 3-фторбензоилхлорида, в присутствии каталитического количества иодида калия получают 2,7 г маслянистого продукта, который используют без дальнейшей очистки на следующей стадии.

3Б.2. экзо-N-[(2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксан-2-ил)метил]-8-(3-фторбензоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамина гидрохлорид (1:1)

Используя процедуру, описанную в Примере 2Б.4, начиная с 2,7 г (5,28 ммоль) 1,1-диметилэтилового эфира экзо-[(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксан-2-ил)метил]8-(3-фторбензоил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-илметилкарбаминовой кислоты, и после очистки хроматографией на колонке из силикагеля с элюированием смесью дихлорметана и метанола 96,5/3,5, получают 1,6 г соединения в форме основания.

Гидрохлорид получают путем обработки 0,5 г основания 0,1н раствором соляной кислоты в 2-пропанол, растворитель выпаривают, и остаток перекристаллизуют из этилацетата.

В конечном итоге выделяют 0,4 г белого твердого вещества.

Точка плавления: 206-209°C.

Пример 4Б (Соединение № 4Б)

экзо-N-[(2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксан-2-ил)метил]-8-(3-фторфенил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамина (Е)-2-бутендиоат (1:1)

0,25 г (6,6 ммоль) алюмогидрида лития, 10 мл тетрагидрофурана и 1 г (2,4 ммоль) экзо-N-[(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксан-2-ил)метил]-8-(3-фторбензоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамина, растворенного в 60 мл тетрагидрофурана, вводят в трехгорлую круглодонную колбу емкостью 250 мл в атмосфере азота, и эту смесь перемешивают при температуре дефлегмации в течение 2 часов, а затем при комнатной температуре в течение 24 часов.

Смесь охлаждают до 0°C, избыток гидроксида гидролизуют водным 1N гидроксидом натрия, нерастворимый материал удаляют фильтрованием, фильтрат сушат над сульфатом натрия, раствор фильтруют, фильтрат концентрируют при пониженном давлении, и остаток очищают хроматографией на колонке из силикагеля, элюируя смесью дихлорметана и метанола 93/7.

Получают 0,6 г основания, которое растворяют в 5 мл этанола, добавляют 0,35 г (3 ммоль) фумаровой кислоты, и продукт оставляют кристаллизоваться при охлаждении.

Получают 0,2 г фумарата.

Точка плавления: 132-134°C.

Пример 5Б (Соединение № 8Б)

экзо-N-[(2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксан-2-ил)метил]-8-(фенилметил)-N-пропил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамина (Е)-2-бутендиоат (2:1)

5Б.1. экзо-N-[(2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксан-2-ил)метил]-N-[[8-(фенилметил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]метил]пропанамида

3 г (7,9 ммоль) экзо-N-[(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксан-2-ил)метил]-8-(фенилметил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамина, 100 мл дихлорметана и 0,75 г (8,7 ммоль) пропаноилхлорида, растворенного в 10 мл дихлорметана, вводят в трехгорлую круглодонную колбу емкостью 250 мл, и эту смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 часов.

Смесь трижды промывают 50 мл воды, органическую фазу сушат над сульфатом натрия и фильтруют, фильтрат концентрируют при пониженном давлении, и остаток очищают хроматографией на силикагеле, элюируя смесью

дихлорметана и метанола 94/6. Получают 1,6 г соединения, которое используют без дальнейшей очистки на следующей стадии.

5Б.2. экзо-N-[(2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксан-2-ил)метил]-8-(фенилметил)-N-пропил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамина (Е)-2-бутендиолат (2:1)

0,3 г (7,4 ммоль) алюмогидрида лития и 15 мл тетрагидрофурана вводят в трехгорлую круглодонную колбу емкостью 100 мл в атмосфере азота, смесь охлаждают до 0°C, добавляют 1,6 г (3,7 ммоль) экзо-N-[(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксан-2-ил)метил]-N-[[8-(фенилметил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]метил]пропанамида, растворенного в 32 мл тетрагидрофурана, и эту смесь кипятят с обратным холодильником в течение 7 часов.

Смесь охлаждают до 0°C, избыток гидрида гидролизуют водным 1N гидроксидом натрия, нерастворимый материал удаляют фильтрованием, фильтрат сушат над сульфатом натрия, раствор фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Фумарат получают из 1,45 г (3,44 ммоль) основания, растворенного в 5 мл этанола, и 0,8 г (6,9 ммоль) фумаровой кислоты, растворенной в 10 мл этанола. Осадок собирают фильтрованием и перекристаллизовывают из этанола.

Получают 1,1 г белого твердого вещества.

Точка плавления: 190-191°C.

Пример 6Б (Соединение № 21Б)

экзо-N-[(2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксан-2-ил)метил]-8-(4-метилбензоил)-N-пропил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамина гидрохлорид (1:1)

6Б.1. экзо-N-[(2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксан-2-ил)метил]-N-пропил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамина

3,45 г (8,2 ммоль) экзо-N-[(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксан-2-ил)метил]-8-(фенилметил)-N-пропил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамина, 70 мл метанола, 3,4 г 10% палладия на угле и 3,4 г формиата аммония вводят в 250 мл круглодонную колбу в атмосфере азота, и эту смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 часов. Смесь оставляют охлаждаться, катализатор удаляют фильтрованием, растворитель выпаривают при пониженном давлении, остаток растворяют в дихлорметане, раствор промывают водой, сушат над сульфатом натрия и фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном

давлении. Получают 1,8 г соединения, которое используют без дальнейшей очистки на следующей стадии.

6Б.2. экзо-N-[(2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксан-2-ил)метил]-8-(4-метилбензоил)-N-пропил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамина гидрохлорид (1:1)

1 г (3 ммоль) экзо-N-[2,3-дигидро-1,4-бензодиоксан-2-ил)метил]-N-пропил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамина, 10 мл тетрагидрофурана, 10 мл этилацетата и 0,31 г (3 ммоль) триэтиламина вводят в трехгорлую круглодонную колбу емкостью 100 мл в атмосфере азота. Смесь охлаждают до 0°C, по каплям добавляют 0,51 г (3,3 ммоль) 4-метилбензоилхлорида, растворенного в 1 мл этилацетата, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 часов.

Триэтиламина гидрохлорид удаляют фильтрованием, фильтрат концентрируют при пониженном давлении, остаток растворяют в дихлорметане, раствор промывают водой, сушат над сульфатом натрия и фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении.

Получают 1,4 г основания, гидрохлорид которого получают добавлением 30 мл диэтилового эфира, насыщенного газообразным хлоридом водорода.

После перекристаллизации получают 0,65 г белого твердого вещества.

Точка плавления: 95-112°C.

Пример 7Б (Соединение № 22Б)

8-Бензоил-N-[(3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-2-ил)метил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамина гидрохлорид

Получают суспензию из 0,6 г (1,9 ммоль) (3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-2-ил)метилового эфира 4-метилбензолсульфоновой кислоты, 1 г (4,1 ммоль) 8-бензоил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамина и 0,26 г (1,9 ммоль) карбоната калия в 11 мл ацетонитрила и кипятят ее с обратным холодильником в течение 18 часов.

Добавляют небольшое количество иодида калия и дополнительные 0,15 г карбоната калия, и эту смесь кипятят с обратным холодильником в течение дополнительных 8 часов.

Нерастворимый материал удаляют фильтрованием, фильтрат концентрируют при пониженном давлении, остаток переносят в дихлорметан, раствор промывают водой, сушат над сульфатом натрия и фильтруют,

фильтрат концентрируют при пониженном давлении, и остаток очищают хроматографией на колонке из силикагеля, элюируя смесью этилацетата и метанола от 80/20 до 70/30.

Гидрохлорид получают, используя 0,1н раствор соляной кислоты в 2-пропаноле.

Получают 0,4 г твердого вещества.

Точка плавления: 148,5-151,5°C.

Пример 8Б (Соединение № 24Б)

8-Бензоил-N-[(4-оксо-2,3-дигидро-4H-1-бензопиран-3-ил)метил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамина гидрохлорид

1,71 г (6,1 ммоль) 8-бензоил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамина гидрохлорида, 0,2 г (6,3 ммоль) параформальдегида и несколько капель концентрированной соляной кислоты в 10 мл 2-пропанола вводят в трехгорлую круглодонную колбу. Эту смесь кипятят с обратным холодильником в течение 5 минут, добавляют 0,78 г (5,3 ммоль) 2,3-дигидро-4H-1-бензопиран-4-она, растворенного в 10 мл 2-пропанола, и кипячение с обратным холодильником продолжают в течение 18 часов.

Смесь охлаждают, и гидрохлорид собирают непосредственно фильтрованием.

Получают 1,26 г твердого вещества.

Точка плавления: 187-189°C.

Пример 9Б (Соединение № 29Б)

(S)-экзо-8-Бензоил-N-[8-метокси-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксан-2-ил)метил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамина гидрохлорид (1:1)

9Б.1. (S)-8-метокси-1,4-бензодиоксан-2-метанол

Получение этого соединения описано в *Tet. Letters* (1992), 33, 6283-6286.

9Б.2. (8-Метокси-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксан-2-ил)метилловый эфир (R)-4-метилбензолсульфоновой кислоты

410 мг (2,1 ммоль) (S)-8-метокси-1,4-бензодиоксан-2-метанола растворяют в 5 мл пиридина, добавляют 398 мг (2,1 ммоль) 4-метилбензолсульфонилхлорида, и эту смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 часов. Смесь выливают на 30 мл ледяной воды и дважды экстрагируют 15 мл этилацетата, органическую фазу промывают

водным 1н раствором соляной кислоты, затем водным раствором гидрокарбоната натрия, затем водой и сушат над сульфатом натрия. Этот раствор фильтруют, растворитель выпаривают при пониженном давлении, остаток переносят в пентан, и смолистое твердое вещество собирают, промывают пентаном и сушат при пониженном давлении.

Выделяют 405 мг соединения, которое используют без дальнейшей очистки на следующей стадии.

9Б.3. (S)-экзо-8-Бензоил-N-[8-метокси-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксан-2-ил)метил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамина гидрохлорид (1:1)

В атмосфере инертного газа получают суспензию 380 мг (1,08 ммоль) (8-метокси-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксан-2-ил)метилового эфира (R)-4-метилбензолсульфоновой кислоты, 530 мг (2,16 ммоль) 8-бензоил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамина и 180 мг (1,3 ммоль) карбоната калия в 50 мл ацетонитрила, и эту смесь кипятят с обратным холодильником в течение 57 часов.

Растворитель выпаривают при пониженном давлении, остаток переносят в дихлорметан и воду, органическую фазу отделяют, промывают водой до нейтрального pH и фильтруют, растворитель выпаривают при пониженном давлении, и остаток очищают хроматографией на колонке из силикагеля, элюируя смесью дихлорметана и метанола от 98/2 к 95/5.

Гидрохлорид получают, используя 0,1н раствор соляной кислоты в 2-пропаноле.

В конечном итоге выделяют 135 мг твердого вещества.

Точка плавления: 210-211°C

$[\alpha]_D^{20} = -53^\circ$ (с = 0,1, MeOH).

Пример 10Б (Соединение № 31Б)

(S)-экзо-8-Бензоил-N-[7-хлор-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксан-2-ил)метил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамина гидрохлорид (1:1)

10Б.1. (7-Хлор-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксан-2-ил)метиловый эфир (R)-4-метилбензолсульфоновой кислоты

Получение этого соединения описано в заявке на патент WO 97/03071, с. 42-43.

10Б.2. (S)-экзо-8-Бензоил-N-[7-хлор-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксан-2-ил)метил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамина гидрохлорид (1:1)

Получают суспензию 1,1 г (3,1 ммоль) (7-хлор-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксан-2-ил)метилового эфира (R)-4-метилбензолсульфоновой кислоты, 1,5 г (6,2 ммоль) 8-бензоил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-метанамина и 515 мг (3,7 ммоль) карбоната калия в 20 мл ацетонитрила и кипятят ее с обратным холодильником в течение 48 часов.

Растворитель выпаривают при пониженном давлении, остаток переносят в дихлорметан и воду, органическую фазу отделяют, промывают до нейтрального pH, сушат над сульфатом натрия и фильтруют, фильтрат упаривают при пониженном давлении, и остаток очищают хроматографией на колонке из силикагеля, элюируя смесью дихлорметана и этанола от 98/2 к 95/5.

Гидрохлорид получают, используя 0,1н раствор соляной кислоты в 2-пропаноле.

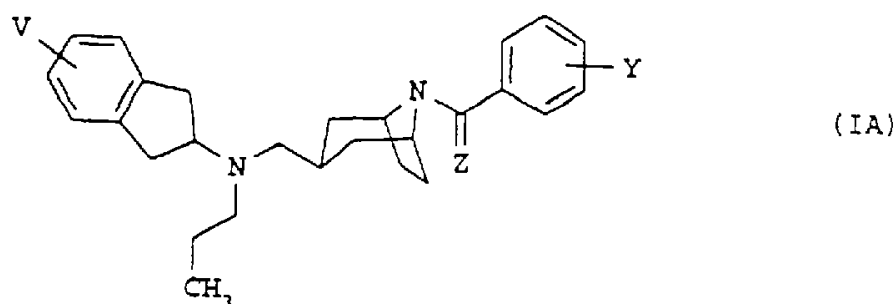
В конечном итоге выделяют 230 мг твердого вещества.

Точка плавления: 164,5-167°C

$[\alpha]_D^{20} = -56^\circ$ (с = 0,1, MeOH)

Таблицы А и Б ниже иллюстрируют химические структуры и физические свойства ряда соединений по изобретению.

Таблица А



№	V	Y	Z	Изомер	Соль	Т. пл. (°C)
1A	H	H	O	β	HCl 1:1	206-208,5
2A	H	3-OCH ₂ CH ₃	O	β	HCl 1:1	144-146,5
3A	H	3-Cl	O	β	HCl 1:1	213-215
4A	H	H	H, H	β	фум 5:2	190-192

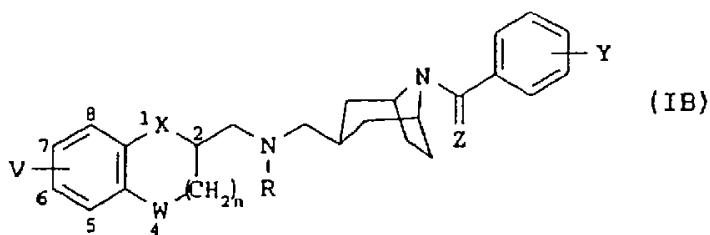
Продолжение таблицы А

5A	H	4-Cl	H, H	β	фум 2:1	198-199
6A	H	3-Cl	H, H	β	фум 2:1	210-211
7A	4,7-(OCH ₃) ₂	H	O	β	HCl 1:1	138-141
8A	4,7-(OCH ₃) ₂	3-Cl	O	β	HCl 1:1	222,5-225
9A	4,7-(OCH ₃) ₂	3-OCH ₃	O	β	HCl 1:1	213-214,5
10A	4,7-(OCH ₃) ₂	4-Cl	O	β	HCl 1:1	226-228
11A	4,7-(OCH ₃) ₂	3,4-Cl ₂	O	β	HCl 1:1	215-217
12A	4,7-(OCH ₃) ₂	3,4-(OCH ₃) ₂	O	β	HCl 1:1	134-136
13A	4,7-(OCH ₃) ₂	3-OCH ₂ CH ₃	O	β	HCl 1:1	161-163
14A	4,7-(OCH ₃) ₂	H	H, H	β	фум 2:1	187-189

Геометрическая изоформа азабициклооктановой кольцевой системы указана в графе "изомер".

В графе "Соль" "HCl" означает гидрохлорид, а "фум" означает (Е)-2-бутендиоат, или фумарат; указаны молярные соотношения кислота:основание.

Таблица Б



№	X	W	n	Z	V	Y	R	Изо- мер	Соль	Т.пл. (°C)
1Б	O	O	1	H, H	H	H	H	β	Фум 2:1	105-107
2Б	O	O	1	H, H	H	3-OCH ₃	H	β	Фум 2:1	77-85
3Б	O	O	1	H, H	H	3-OCH ₂ CH ₃	H	β	Фум 2:1	126-129
4Б	O	O	1	H, H	H	3-F	H	β	Фум 2:1	132-134

Продолжение таблицы Б

5Б	O	O	1	H, H	H	3-Cl	H	β	Фум 2:1	111-116
6Б	O	O	1	H, H	H	3-CH ₃	H	β	Фум 2:1	142-146
7Б	O	O	1	H, H	H	4-Cl	H	β	Фум 2:1	206-207
8Б	O	O	1	H, H	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	β	Фум 2:1	190-191
9Б	O	O	1	O	H	H	H	β	HCl 1:1	80-90
10Б	O	O	1	O	H	3-OCH ₃	H	β	HCl 1:1	181-183
11Б	O	O	1	O	H	3-OCH ₂ CH ₃	H	β	HCl 1:1	192-194
12Б	O	O	1	O	H	3-F	H	β	HCl 1:1	206-209
13Б	O	O	1	O	H	3-Cl	H	β	HCl 1:1	91-100
14Б	O	O	1	O	H	3-CH ₃	H	β	HCl 1:1	213-214
15Б	O	O	1	O	H	4-OCH ₃	H	β	HCl 1:1	93-110
16Б	O	O	1	O	H	4-Cl	H	β	---	123-124
17Б	O	O	1	O	H	4-CH ₃	H	β	HCl 1:1	217,5-219
18Б	O	O	1	O	7-Cl	H	H	β	HCl 1:1	217,5-219
19Б	O	O	1	O	5-F	H	H	β	HCl 1:1	104-109
20Б	O	O	1	O	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	β	HCl 1:1	80-115
21Б	O	O	1	O	H	4-CH ₃	(CH ₂) ₂ CH ₃	β	HCl 1:1	95-112
22Б	O	CH ₂	1	O	H	H	H	β	HCl 1:1	148,5-151,5
23Б	CH ₂	O	1	O	H	H	H	β	HCl 1:1	84-104
24Б	CO	O	1	O	H	H	H	β	HCl 1:1	187-189 (разл.)
25Б	CO	O	1	O	7-CH ₃	H	H	β	HCl 1:1	181-183,5
26Б	CO	O	1	O	5-CH ₃	H	H	β	HCl 1:1	189-191
27Б	O	O	1	O	5-OCH ₃	H	H	β	HCl 1:1	122-123
28Б	O	O	1	O	8-OCH ₃	H	H	β	HCl 1:1	218,5-220
29Б	O	O	1	O	8-OCH ₃	H	H	(S)- β	HCl 1:1	210-211 [α] _D ²⁰ = - 53°

Продолжение таблицы Б

30Б	O	O	1	O	8-OCH ₃	H	H	(R)-β	HCl 1:1	211-213 [α] _D ²⁰ = +52°
31Б	O	O	1	O	7-Cl	H	H	(S)-β	HCl 1:1	164,5-167 [α] _D ²⁰ = -56°
32Б	O	O	1	O	7-Cl	H	H	(R)-β	HCl 1:1	181-183 [α] _D ²⁰ = +57°
33Б	O	O	1	O	8-OCH ₃	4-CH ₃	H	β	HCl 1:1	175-176
34Б	O	O	1	O	8-OCH ₃	3-OCH ₂ CH ₃	H	β	HCl 1:1	102-103
35Б	O	O	1	O	7-Cl	3-CH ₃	H	β	HCl 1:1	128-130
36Б	O	O	1	O	7-Cl	3-OCH ₃	H	β	HCl 1:1	190-193,5
37Б	O	O	1	O	6-F	H	H	β	HCl 1:1	115

Нумерация атомов в гетероцикле, содержащем W и X, дана как ориентир, в основном для указания места заместителя V; она не обязательно согласуется с номенклатурными правилами, особенно когда X представляет собой группу CH₂ или CO.

Геометрическая изоформа азабициклооктановой кольцевой системы указана в графе "изомер". Обозначения (R) и (S) относятся к атому в 2-положении 2,3-дигидро-1,4-диоксанового кольца.

В графе "Соль" "-" означает соединение в форме основания, "HCl" означает гидрохлорид, а "фум" означает (E)-2-бутендионат, или фумарат; указаны молярные соотношения кислота:основание.

В графе "Т.пл.(°C)" "разл." указывает точку плавления с разложением. Значения оптического вращения соединений 29-32 приведены для (c=0,1, MeOH).

Соединения по изобретению прошли серии фармакологических испытаний, которые выявили их ценность в качестве терапевтически активных веществ.

Исследование аффинности к дофаминергическим рецепторам D₂-типа в полосатом теле крысы

Данные соединения замещают связывание специфического меченого лиганда, спиперона, именуемого здесь и ниже "[³H]спиперон" и описанного

Briley и Langer. в Eur.J.Pharmacol. (1978), 50, 283, на рецепторах D₂, присутствующих в полосатом теле крысы.

Используемые животные представляют собой самцов крыс линии Sprague-Dawley весом 150-250 г. После декапитации удаляют головной мозг и вырезают полосатое тело. Ткань измельчают, используя мельницу Polytron™, в 50 объемах 50 мМ буфера Трис-HCl, содержащего хлорид натрия (120 мМ), хлорид калия (5 мМ), и рН которого доведен до 7,4 (то есть 100 мг свежей ткани на 5 мл). Гомогенизированные ткани дважды промывают при 4°C, центрифугируя их каждый раз в течение 10 минут при 40000 x g и ресуспенсируя остаток после центрифугирования в свежем охлажденном буфере. В конце конечный остаток суспенсируют в таком же объеме буфера и аскорбиновой кислоты (конечная концентрация 0,1%) и добавляют паргалин (конечная концентрация 10 мкМ). Эту смесь затем инкубируют при 37°C в течение 10 минут.

Связывание [³H]спиперона (New England Nuclear, удельная активность 20-40 мКи/ммоль) определяют путем инкубации 100 мкл суспензии мембран с радиолигандом (0,25 нМ) в конечном объеме 1 мл в течение 20 минут при 37°C в присутствии или в отсутствии тестируемого соединения. Неспецифическое связывание определяют в присутствии галоперидола в концентрации 10 мкМ. После инкубации мембраны выделяют фильтрованием на фильтрах Whatman GF/B™, которые промывают двумя объемами по 5 мл ледяного буфера. Фильтры экстрагируют в сцинтилляционную жидкость, и радиоактивность измеряют с помощью жидкостной сцинтиграфии с эффективностью 50-60%. Для каждого тестируемого соединения результаты выражают в виде ИК₅₀, то есть концентрации, которая ингибирует связывание [³H]спиперона на 50%, вычисленной графическим или математическим способом.

Для соединений по изобретению значения ИК₅₀ лежат между 0,05 и 2 мкМ.

Исследование аффинности к дофаминергическим рецепторам D₃ в бычьем хвостом ядре

Соединения подвергли исследованию *in vitro* в отношении их аффинности к дофаминергическим рецепторам D₃, полученным из препарата

мембран бычьего хвостатого ядра, в сущности как описано Schoemaker H. в Eur.J.Pharmacol. (1993), 242, R1-R2.

В день эксперимента бычьи хвостатые ядра (Collect Organe, Paris, France), которые хранились при -80°C, размораживают и гомогенизируют при 4°C в 10 объемах буфера (10 mM Трис, 1 mM ЭДТА, pH 7,5 при 25°C), используя Polytron™ (положение 5, 30 с). Гомогенат центрифугируют при 2500 g в течение 1 минуты (центрифуга Sorvall™, снабженная ротором SS34). Супернатант выделяют и центрифугируют при 35000 g в течение 15 минут, остаток после центрифугирования промывают ресуспендированием в 10 объемах буфера, гомогенизацией и центрифугированием, и конечный остаток после центрифугирования суспендируют в 10 объемах буфера и преинкубируют при 37°C в течение 10 минут.

Гомогенат центрифугируют при 35000 g в течение 15 минут, и остаток после центрифугирования ресуспендируют в буфере для инкубации (50 mM HEPES, 1 mM ЭДТА, 50 мкМ 8-гидроксихинолина, 0,005% аскорбиновой кислоты, pH 7,5 при 25°C) в соотношении 100 мг первоначальной ткани на мл.

Суспензию мембран (150 мкл) инкубируют при 23°C в течение 60 минут в пробирках, в присутствии 0,8 нМ [³H]7-ОН-DPAT (удельная активность 120-160 Ки/ммоль, Amersham™) (DPAT – ди-н-пропиламинотетралин) в конечном объеме 1 мл буфера для инкубации, содержащем 0,2 мкМ золпидема гидрохлорида и 1 мг бычьего сывороточного альбумина, в присутствии или в отсутствии тестируемого соединения. Инкубацию останавливают фильтрованием на Brandel Harvester M-48™, используя фильтры Whatman GF/C™, предварительно обработанные бычьим сывороточным альбумином (0,1%) в течение 30 минут. После предварительного разведения 4 мл буфера (50 mM Трис, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, pH 7,4 при 25°C) каждой реакционной среды пробирки дважды промывают 4 мл этого буфера.

Фильтры режут, а затем сушат в сушильном шкафу при 120°C в течение 10 минут, и оставшуюся на фильтрах радиоактивность определяют с помощью жидкостной сцинтилляционной спектрометрии. Неспецифическое связывание определяют в присутствии 1 мкМ дофамина.

Для каждой концентрации тестируемого соединения вычисляют процент ингибирования специфического связывания [³H]7-ОН-DPAT, после чего определяют ИК₅₀, концентрацию, которая ингибирует связывание на 50%.

Значения ИК₅₀ соединений по изобретению составляют порядка 0,01 мкМ - 2 мкМ.

Исследование аффинности к серотонинергическим рецепторам 5-НТ_{1А}- типа

Соединения замещают связывание специфического меченого лиганда, [³H]-8-гидрокси-2-ди-*n*-пропиламинотетралина (называемого здесь и ниже "[³H]-8-ОН-DPAT" и описанного Gozlan et al. в Nature (1983), 305, 140) на рецепторах 5-НТ_{1А}, присутствующих в гиппокампе крысы.

Используемые животные представляют собой самцов крыс линии Sprague-Dawley весом 160-200 г. После декапитации удаляют головной мозг и вырезают гиппокамп. Ткань измельчают в установке Ultra-Turrax Polytron™ в течение 30 с при полумаксимальной скорости в 10 объемах 50 мМ Трис буфера, рН которого доведен до 7,4 соляной кислотой (то есть 100 мг свежей ткани на мл). Гомогенизированные ткани дважды промывают при 4°C, центрифугируя их каждый раз в течение 10 минут при 48000 x g и ресуспенсируя остаток после центрифугирования в свежем охлажденном буфере. В конце остаток после центрифугирования суспендируют в буфере с получением концентрации 50 мг исходной ткани на мл буфера при 50 мМ. Смесь затем инкубируют при 37°C в течение 10 минут.

Связывание с [³H]-8-ОН-DPAT (1 нМ) определяют путем инкубации 50 мкл суспензии мембран в конечном объеме 250 мкл буфера, содержащего 10 мкМ паргилина и 3 мкМ пароксетина. После инкубации в течение 15 минут при 37°C мембраны выделяют фильтрованием на фильтрах Whatman GF/B™, которые трижды промывают аликвотами по 5 мл ледяного буфера. Фильтры экстрагируют в сцинтилляционную жидкость, и радиоактивность измеряют с помощью жидкостной сцинтиграфии. Специфическое связывание [³H]8-ОН-DPAT определяют как количество радиоактивности, оставшейся на фильтрах, и которая может быть ингибирована совместной инкубацией с 10 мкМ 5-гидрокситриптамина. При концентрации 1 нМ [³H]-8-ОН-DPAT специфическое связывание составляет 90% от общей радиоактивности, собранной на фильтре.

Для каждой концентрации тестируемого соединения определяют процент ингибирования связывания [^3H]8-ОН-DPAT, а затем концентрацию IK_{50} , концентрацию, которая ингибирует связывание на 50%.

Для соединений по изобретению значения IK_{50} лежат между 0,1 и 500 нМ.

Исследование аффинности к серотонинергическим рецепторам 5-НТ₂-типа

Соединения по изобретению подвергли также исследованию *in vitro* на замещение связывания спиперона на серотонинергических (5-НТ₂) рецепторах коры головного мозга крысы.

Для этого теста у крыс удаляют головной мозг и оттуда вырезают кору, гомогенизируют при 0°C в 10 объемах смеси, содержащей, на литр, 50 ммоль буфера Трис/НСI при рН = 7,4, 120 ммоль хлорида натрия и 5 ммоль хлорида калия. Эту гомогенную смесь центрифугируют при 40000 x g в течение 10 минут, после чего остаток после центрифугирования выделяют и промывают, суспендируя ее в такой же буферной смеси, опять гомогенизируют и центрифугируют, причем эту обработку остатка проводят дважды. В конце конечный остаток после центрифугирования разбавляют в такой же буферной смеси в соотношении 100 мг влажной ткани на 1 мл буфера.

Ткань затем преинкубируют в течение 10 минут при 37°C в присутствии 10 ммоль/л паргилина с последующей инкубацией в течение 20 минут при 37°C в присутствии [^3H]спиперона (удельная активность: от 15 до 30 Ки на ммоль) при концентрации 0,3 нмоль/л и тестируемого соединения.

Мембраны затем собирают фильтрованием на фильтрах Whatman GF/BTM, которые промывают дважды по 5 мл холодного буфера. Радиоактивность, оставшуюся на фильтре, измеряют с помощью жидкостной сцинтиграфии.

Для того чтобы оценить активность соединений, строят кривую зависимости процента ингибирования специфического связывания [^3H]спиперона от концентрации замещающего лекарственного средства. Концентрацию IK_{50} , концентрацию, которая ингибирует специфическое связывание на 50%, определяют графически.

Специфическое связывание определяют как связывание, замещаемое 100 микромоль/л 5-НТ.

Концентрации ИК₅₀ соединений по изобретению лежат между 0,02 и 5 мкМ.

Результаты тестов показывают, что соединения по изобретению обладают сильной аффинностью к дофаминергическим рецепторам D₂- и D₃-типа и к серотонинергическим рецепторам 5-HT_{1A}-типа и 5-HT₂-типа.

Эти результаты подтверждают, что соединения по изобретению могут быть использованы для лечения недомоганий и патологий, связанных с дисфункцией дофаминергической и серотонинергической передачи, в частности дофаминергических рецепторов D₂ и D₃ и серотонинергических рецепторов 5-HT_{1A} и 5-HT₂.

Так, их можно использовать для лечения психозов, в частности шизофрении (дефицитной формы и продуктивной формы) и острых или хронических экстрапирамидальных симптомов, вызванных нейрорептическими агентами, для лечения различных форм тревоги, панических приступов, фобий, компульсивно-обсессивных расстройств, для лечения различных форм депрессии, включая психотическую депрессию, для лечения расстройств, вызванных злоупотреблением алкоголем или абстиненцией, расстройств сексуального поведения, расстройств приема пищи и для лечения мигрени.

Наконец, они могут быть в любой форме, подходящей для введения их перорально или парентерально, объединенные с любым подходящим эксципиентом, и могут быть дозированы так, чтобы существовала возможность ежедневной дозировки от 1 до 1000 мг.

ДАННЫЕ ПО БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЗАЯВЛЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Показатели ИК₅₀ в тестах на связывание с рецепторами

Таблица В

№ примера	D ₂ , мкМ	D ₃ , мкМ	5-НТ _{1A} , мкМ	5-НТ ₂ , мкМ
3A	0,1	0,011	0,0029	0,362
5A	0,24	0,12	0,0021	0,354
7A	0,086	0,016	0,0012	0,026
9A	0,08	0,014	0,0017	0,084
14A	0,048	0,024	0,00037	1,65
4B	2	0,17	0,0016	5,02
10B	0,091	0,024	0,0011	0,267
16B	0,63	0,1	0,0053	0,735
19B	0,13	0,025	0,033	Нд
22B	0,95	0,037	0,0015	Нд
23B	0,06	0,14	0,065	Нд
25B	0,17	0,015	0,068	Нд
30B	0,021	0,015	0,003	Нд
31B	0,032	0,0045	0,0086	0,883

Нд – нет данных

ПРИМЕРЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПОЗИЦИЙ

Инъекционный раствор

Активное вещество	5 мг
Глюкоза	250 мг
Вода для инъекций	сколько требуется до 5 мл

Активное вещество и глюкозу растворяют в воде для инъекций и полученный раствор ампулируют.

Желатиновая капсула

Активное вещество	100 мг
Тальк	24 мг
Силикагель	1 мг
Общая масса на одну капсулу	125 мг

Указанные вещества смешивают и полученной смесью заполняют желатиновую капсулу.

Таблетка

Активное вещество	400 мг
Силикагель	10 мг
Стеариновая кислота	20 мг
Кукурузный крахмал	45 мг
Общая масса на одну таблетку	475 мг

Смешивают активное вещество, силикагель и крахмал (часть указанного количества). Смесью гранулируют с использованием крахмального клейстера, полученные гранулы опудривают стеариновой кислотой и прессуют в таблетку.

RU 2203281 C2

RU 2203281 C2