



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 699 11 373 T2 2004.07.01

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 049 672 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 699 11 373.3

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/GB99/00219

(96) Europäisches Aktenzeichen: 99 902 658.6

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 99/037612

(86) PCT-Anmeldetag: 22.01.1999

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: 29.07.1999

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 08.11.2000

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: 17.09.2003

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 01.07.2004

(51) Int Cl.⁷: C07D 205/04

A61K 31/395

(30) Unionspriorität:

9801500 23.01.1998 GB
9824457 06.11.1998 GB

(73) Patentinhaber:

Vernalis Research Ltd., Winnersh, Wokingham,
GB

(74) Vertreter:

Müller-Boré & Partner, Patentanwälte, European
Patent Attorneys, 81671 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE

(72) Erfinder:

SHEPHERD, Gerald, Robin, deceased, GB;
ADAMS, Reginald, David, Winnersh, Wokingham
RG41 5UA, GB; BODKIN, Dagmar, Corinna,
Winnersh, Wokingham RG41 5UA, GB; CLIFFE,
Anthony, Ian, Winnersh, Wokingham RG41 5UA,
GB; MANSELL, Langham, Howard, Winnersh,
Wokingham RG41 5UA, GB; MONCK, Julius,
Nathaniel, Winnersh, Wokingham RG41 5UA, GB

(54) Bezeichnung: AZETIDINCARBOXAMIDDERIVATE ZUR BEHANDLUNG VON ZNS-ERKRANKUNGEN

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingeleitet, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf chemische Verbindungen, die bei der Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS), wie Angstgefühl und alle Formen von Epilepsie, insbesondere bei Menschen, nützlich sind. Die Erfindung bezieht sich ebenso auf die Verwendung derartiger Verbindungen, pharmazeutische Präparate, die derartige Verbindungen enthalten, und auf Verfahren zur Herstellung derartiger Verbindungen.

[0002] Angstneurosen betreffen geschätzte 73 Millionen Menschen weltweit. Die Benzodiazepine stellen die vorherrschende Therapie für Angstgefühl über die letzten drei Jahrzehnte bereit und es gibt keinen Zweifel, daß sie bemerkenswerte wirksame angstlösende Mittel sind. Jedoch erzeugt die chronische Verabreichung von Benzodiazepinen starke Abhängigkeitsanfälligkeit, Entzugserscheinungen und Nebenwirkungen (Beruhigung, Amnesie, Muskelrelaxation). Das einzige Nicht-Benzodiazepin-angstlösende Mittel, das über das letzte Jahrzehnt auf den Markt gebracht worden ist, ist das 5-HT-Rezeptorliganden-Buspiron (Buspar®). Dieses Arzneimittel wies einen bemerkenswerten kommerziellen Erfolg auf, trotz daß es als ein schwaches angstlösendes Mittel (verglichen mit den Benzodiazepinen) betrachtet wurde, und weist eine lange Latenz des Einsetzens der therapeutischen Wirkung (2 bis 4 Wochen) auf. Außerdem leiden Buspiron und alle verwandten 5-HT_{1A}-Teilagonisten unter einem dosisbegrenzenden Nebenwirkungsprofil, das Übelkeit, Schwindel und endokrine Veränderungen umfaßt.

[0003] Die Ätiologie der Angstneurosen wird nicht vollständig verstanden, aber es wird nun festgestellt, daß Benzodiazepine durch Steigern der GABAergischen Neurotransmission fungieren, obwohl es den starken Beweis gibt, daß andere Neurotransmittersysteme indirekt moduliert werden – insbesondere die serotonergischen und noradrenergischen Systeme. Viele Pharmakonzerne haben beträchtliche Mittel in die Entwicklung von serotonergischen angstlösenden Mitteln investiert. Jedoch ist es nun offensichtlich, daß Liganden, die für 5-HT-Rezeptorunterarten selektiv sind, trotz anxiolytischartiger Wirksamkeit in einem beschränkten Bereich von Angstmodellen, bestenfalls sehr schwache und/oder Nicht-Dosis-bezogene anxiolytische Wirkungen in der Klinik aufweisen. Die 5-HT₃-Rezeptorantagonisten werden nun als Psychopharmaka angezweifelt: sie weisen einen beschränkten Bereich an Wirksamkeit in funktionellen und Angstmodellen auf; sie zeigen keine überzeugenden anxiolytischen Wirkungen in der Klinik; und sie werden nun nur als nützliche Antibrechmittel akzeptiert. Die 5-HT_{2A}-Antagonisten werden ebenso hinsichtlich der psychotropen Wirksamkeit als unwirksam betrachtet. Der klinische Nutzen von 5-HT_{1A}-Rezeptoragonisten und Teilagonisten wird durch deren intrinsische schwache Wirksamkeit und durch die dosisbegrenzenden Nebenwirkungen (Schwindel, endokrine Veränderungen, Übelkeit), die noch stärker werden, wenn sich die Agonistewirksamkeit dieser Moleküle erhöht, streng begrenzt. Die selektiven CCK_B-Rezeptorantagonisten haben ein nicht überzeugendes vorklinisches Profil gezeigt, ähnlich dem der selektiven 5-HT-Liganden, wie die 5-HT₃-Antagonisten.

[0004] Serotonergische angstlösende Mittel umfassen die selektiven Serotonin-Wederaufnahme-Inhibitoren (SSRIs), die zusätzlich dazu, daß sie antidepressive Eigenschaften zeigen, ebenso bei Angstneurosen, wie Panikneurose und obsessivkompulsive Neurose, wirksam sind. Jedoch ist trotz ihrer antidepressiven Wirkung der Hauptnachteil dieser Verbindungen die lange Verzögerung (6 bis 8 Wochen) des Einsetzens der klinischen Verbesserung infolge chronischer Verabreichung.

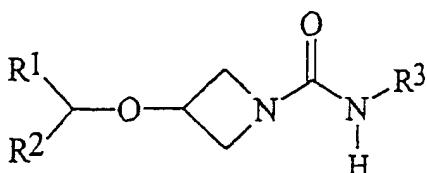
[0005] Eine Strategie in den letzten Jahren im Hinblick auf die Verbesserung des Klinikprofils von klassischen Benzodiazepinen ist die Entwicklung von Benzodiazepinrezeptor-Teilagonisten gemäß der rationalen Erklärung, daß sie eine selektivere anxiolytische Wirkung aufweisen würden und weniger dazu neigen, Abhängigkeit zu verursachen. Jedoch scheint dieser Versuch wegen der sehr schwachen anxiolytischen Wirkungen dieser Verbindungen und deren schlechten Nebenwirkungsprofilen zu scheitern (es gibt entweder ein niedriges oder ein nicht vorhandenes Verhältnis zwischen den Dosierungen des angstlösenden Mittels und des Sedativums).

[0006] UK-0872447 offenbart 1-Carbamyl-3-substituierte Azetidine und deren antispasmodische Wirksamkeit. US-4956359, EP-A-0194112 und EP-A-0102194 offenbaren 3-Anloxy und 3-Arylthioazetidincarboxamide und deren antikrampf- und antiepileptische Wirkung. Diese Verbindungen weisen wie die Benzodiazepine niedrige Wasserlöslichkeit auf, was zu Schwierigkeiten bei der Formulierung führt. Die Gegenwart eines Sauerstoff- oder Schwefelatoms, das als Bindungssatom zwischen der Anlgruppe und dem Azetidinring vorliegt, ist ein Schlüsselmerkmal dieser Verbindungen, da derartige Atome die Molekülkonformation sowie die Erhöhung der Elektronendichte in den Arylringen bewirken können.

[0007] Daher besteht eine Notwendigkeit für neue angstlösende Mittel und antiepileptische Mittel, die nicht unter den obengenannten Nachteilen leiden.

[0008] Es ist nun überraschenderweise herausgefunden worden, daß das Einführen einer Methylen-enthaltenden Gruppe zwischen die Arylgruppe und das Sauerstoffatom und dadurch Erhöhen der Konformationsfreiheit und Verringerung der Elektronendichte in dem Arylring für die pharmakologische Wirkung nicht schädlich ist. Ferner ergibt das Einführen der Methylen-enthaltenden Gruppe eine überraschende Verbesserung der Bindungsaffinität zu dem GABA_A-Rezeptor.

[0009] Gemäß der vorliegenden Erfindung wird eine chemische Verbindung der Formel (1)



(1)

wobei:

R¹ eine Arylgruppe ist;

R² Wasserstoff, eine Alkyl- oder Arylgruppe ist; und

R³ Wasserstoff oder eine Alkylgruppe ist;

und pharmazeutisch verträgliche Additionsverbindungen davon bereitgestellt.

[0010] Der Verweis in der vorliegenden Beschreibung auf eine „Alkylgruppe“ bedeutet einen verzweigten oder unverzweigten, cyclischen oder acyclischen, gesättigten oder ungesättigten (beispielsweise Alkenyl oder Alkinyl) Hydrocarbylrest. Wo er cyclisch oder acyclisch ist, ist die Alkylgruppe vorzugsweise C₁ bis C₁₂, stärker bevorzugt C₁ bis C₈ (wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropylbutyl, Isobutyl, tert-Butyl, Amyl, Isoamyl, Hexyl, Heptyl, Octyl).

[0011] Der Verweis in der vorliegenden Beschreibung auf eine „Arylgruppe“ bedeutet eine mono- oder bicyclische aromatische Gruppe, wie Phenyl oder Naphthyl.

[0012] Die Alkyl- und Arylgruppen können substituiert oder unsubstituiert sein. Wo sie substituiert sind, werden im allgemeinen 1 bis 3 Substituenten vorliegen, vorzugsweise 1 oder 2 Substituenten. Substituenten können umfassen:

[0013] Kohlenstoff-enthaltende Gruppen wie

Alkyl

Aryl, Arylalkyl (z. B. substituiertes und unsubstituiertes Phenyl, substituiertes und unsubstituiertes Benzyl);

[0014] Halogenatome und Halogen-enthaltende Gruppen wie

Halogenalkyl (z. B. Trifluormethyl);

[0015] Sauerstoff-enthaltende Gruppen wie

Alkohole (z. B. Hydroxy, Hydroxyalkyl, (Aryl)(hydroxy)alkyl),

Ether (z. B. Alkoxy, Alkoxyalkyl, Aryloxyalkyl),

Aldehyde (z. B. Carboxaldehyd),

Ketone (z. B. Alkylcarbonyl, Alkylcarbonylalkyl, Arylcarbonyl, Arylalkylcarbonyl, Arylcarbonylalkyl),

Säuren (z. B. Carboxy, Carboxyalkyl),

Säurederivate wie Ester (z. B. Alkoxycarbonyl, Alkoxycarbonylalkyl, Alkycarbonyloxy, Alkylcarbonyloxyalkyl) und Amide (z. B. Aminocarbonyl, Mono- oder Dialkylaminocarbonyl, Aminocarbonylalkyl, Mono- oder Dialkylaminocarbonylalkyl, Arylaminocarbonyl);

[0016] Stickstoff enthaltende Gruppen wie

Amine (z. B. Amino, Mono- oder Dialkylamino, Aminoalkyl, Mono- oder Dialkylaminoalkyl),

Azide,

Nitrile (z. B. Cyano, Cyanoalkyl),

Nitro;

[0017] Schwefel-enthaltende Gruppen wie

Thiole, Thioether, Sulfoxide und Sulfone (z. B. Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsufonyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Arylthio, Arylsulfinyl, Arylsulfonyl, Arylthioalkyl, Arylsulfinylalkyl, Arylsulfonylalkyl); und heterocyclische Gruppen, die ein oder mehrere, vorzugsweise ein, Heteroatom enthalten, (z. B. Thienyl, Furanyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Oxazolyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Imidazolidinyl, Imidazolinyl, Pyrazolidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyranyl, Pyronyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Piperidyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thionaphthyl, Benzofuranyl, Isobenzofuryl, Indolyl, Oxyindolyl, Isoindolyl, Indazolyl, Indolinyl, 7-Azaindolyl, Isoindazolyl, Benzopyranyl, Cumaryl, Isocumaryl, Chinolyl, Isochinolyl, Naphthridinyl, Cinnolinyl, Chinazolinyl, Pyridopyridyl, Benzoxazinyl, Chinoxadinyl, Chromenyl, Chromanyl, Isochromanyl und Carbolinyl).

[0018] Bevorzugte Substituenten umfassen Alkyl, Aryl, Nitril, Halogen oder eine Halogenenthaltende Gruppe, wie Trifluormethyl.

[0019] Wie hierin verwendet, bedeutet der Ausdruck „Alkoxy“ Alkyl-O- und „Alkoyl“ bedeutet Alkyl-CO-

[0020] Wie hierin verwendet, bedeutet der Ausdruck „Halogen“ einen Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodrest, vorzugsweise einen Fluor- oder Chlorrest.

[0021] Die Verbindungen von Formel (1) können in einer Vielzahl von diastereomeren und/oder enantiomeren Formen existieren. Der Verweis in der vorliegenden Beschreibung auf „eine Verbindung der Formel (1)“ ist ein Verweis auf alle stereoisomeren Formen der Verbindung und umfassen einen Verweis auf die nicht abgetrennten Stereoisomere in einem Gemisch, racemisch oder nicht racemisch, und auf jedes Stereoisomer in seiner reinen Form.

[0022] In den Verbindungen von Formel (1) ist R¹ vorzugsweise eine substituierte oder unsubstituierte Arylgruppe, ausgewählt aus einer Phenyl- und Naphthylgruppe, stärker bevorzugt ist R¹ eine substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, stärker bevorzugt ist R¹ eine Phenyl- oder Naphthylgruppe mit 1 bis 3 Substituenten und am stärksten bevorzugt ist R¹ eine Phenyl- oder Naphthylgruppe mit 1 oder 2 Substituenten. In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist R¹ eine mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, vorzugsweise eine monosubstituierte Phenylgruppe.

[0023] Wo R¹ eine Naphthylgruppe ist, ist R¹ vorzugsweise eine 2-Naphthylgruppe.

[0024] Wo R¹ ein Phenyl mit 1 Substituenten ist, ist die Phenylgruppe vorzugsweise para- oder meta-substituiert. Wo R¹ ein Phenyl mit 2 Substituenten ist, ist die Phenylgruppe vorzugsweise 2,4-disubstituiert, 2,5-disubstituiert, 3,4-disubstituiert oder 3,5-disubstituiert, und stärker bevorzugt 3,4-disubstituiert.

[0025] Die bevorzugten Substituentengruppen werden aus Halogen (vorzugsweise Fluor und Chlor), Trifluormethyl, tertär-Butyl, Phenyl und CN ausgewählt.

[0026] Wo R¹ disubstituiert ist, ist es bevorzugt, daß R¹ mit zwei Halogengruppen, die gleich oder unterschiedlich sind, vorzugsweise gleich, oder mit zwei Trifluormethylgruppen substituiert ist.

[0027] Die am stärksten bevorzugten R¹-Gruppen werden aus 3-Chlorphenyl, 3-Fluorphenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Fluorphenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 4-Trifluormethylphenyl, 3,4-Dichlorphenyl und 3,4-Difluorphenyl ausgewählt.

[0028] In der Verbindung von Formel (1) ist R² vorzugsweise Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl oder monosubstituiertes Phenyl. Wo R² C₁₋₄-Alkyl ist, ist es bevorzugt, daß R² acyclisches Hydrocarbyl ist, vorzugsweise Methyl oder Ethyl. Wo R² monosubstituiertes Phenyl ist, ist es bevorzugt, daß R² ein Halogen-substituiertes Phenyl ist, das vorzugsweise in para-Stellung substituiert ist.

[0029] In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist R³ Alkyl, vorzugsweise C₁₋₄-Alkyl, und stärker bevorzugt Alkenyl, Alkinyl, Hydroxyalkyl, Alkoxyalkyl oder unsubstituiertes, gesättigtes, cyclisches oder acyclisches Hydrocarbyl.

[0030] In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird R³ aus Wasserstoff und C₁₋₄-Alkyl, vorzugsweise aus Wasserstoff, Alkenyl, Alkinyl, Hydroxyalkyl, Alkoxyalkyl und unsubstituiertem, gesättigtem, cyclischem und acyclischem Hydrocarbyl, und stärker bevorzugt aus Wasserstoff, Propyl, 2-Propenyl, 2-Propinyl und 2-Hydroxypropyl ausgewählt.

[0031] Besonders bevorzugte Verbindungen sind die folgenden:

<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>
4-Cl-C ₆ H ₄	H	2-Propenyl
3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	H	2-Propenyl
3,4-F ₂ -C ₆ H ₃	H	2-Propenyl
3-CF ₃ -C ₆ H ₄	H	2-Propenyl
4-CF ₃ -C ₆ H ₄	H	2-Propenyl
4-F-C ₆ H ₄	H	2-Propenyl
4-F-C ₆ H ₄	H	2-Propynyl
4-Cl-C ₆ H ₄	H	2-Propynyl
4-Cl-C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄	2-Propenyl
4-Cl-C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄	2-Hydroxypropyl
3-CF ₃ -C ₆ H ₄	H	H
3-CF ₃ -C ₆ H ₄	Methyl	H

[0032] Von diesen sind die bevorzugten Verbindungen 3-(3,4-Dichlorbenzyloxy)-N-(2-propenyl)azetidin-1-carboxamid, 3-(3-(Trifluormethyl)benzyloxy)-N-(2-propenyl)azetidin-1-carboxamid, 3-(4-(Trifluormethyl)benzyloxy)-N-(2-propenyl)azetidin-1-carboxamid, 3-(4-Fluorbenzyloxy)-N-(2-propenyl)azetidin-1-carbox-

amid, 3-(bis(4-Chlorphenyl)-methoxy)-N-(2-propenyl)azetidin-1-carboxamid, (R)-3-(bis(4-Chlorphenyl)methoxy)-N-(2-hydroxypropyl)azetidin-1-carboxamid, 3-(1-(3-Trifluormethylphenyl)ethoxy)-azetidin-1-carboxamid und 3-(3-(Trifluormethyl)benzyloxy)-azetidin-1-carboxamid.

[0033] Gemäß einem anderen Aspekt der vorliegenden Erfindung wird eine erfindungsgemäße Verbindung zur Verwendung in der Therapie bereitgestellt.

[0034] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können bei der Behandlung (einschließlich Prophylaxe) von ZNS-Erkrankungen verwendet werden. Insbesondere können die erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Behandlung (einschließlich Prophylaxe) von Angstgefühl, Epilepsie, Schlaflosigkeit, einschließlich Reiseschlaflosigkeit und Schlaflosigkeit in Verbindung mit Erkrankungen im Endstadium, Alkoholentzugssyndrom, chronischen und akuten Schmerzen, neurodegenerativen Erkrankungen (beispielsweise Altersschwachsinn) und mit dem Entzug eines Substanzmißbrauchs verbundenen Symptomen verwendet werden. Die Verbindungen können ebenso bei der Linderung des spastischen Zustands verwendet werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können ebenso bei Muskelrelaxation vor dem chirurgischen Eingriff oder der chirurgischen Behandlung oder als Vormedikation vor dem chirurgischen Eingriff verwendet werden. In einer bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform werden die Verbindungen bei der Behandlung (einschließlich Prophylaxe) von Angstgefühl oder Epilepsie verwendet.

[0035] Angstgefühl umfaßt verallgemeinert Angstneurose (GAD), Panikneurose, Panikneurose plus Platzangst, einfache (spezielle) Phobien (beispielsweise Arachnophobie, Leistungsangst, wie das Sprechen vor einem Publikum), soziale Phobien, posttraumatische Streßneurose, Angstgefühl verbunden mit Depression und obsessivkompulsive Neurose (OCD).

[0036] Epilepsie ist eine chronische Erkrankung, die durch wiederkehrende Anfälle gekennzeichnet ist. Es existieren zwei Formen von Epilepsie – Teil- und generalisierte Epilepsie- und jeder Typ wird in idiopathisch (Ursache unbekannt) oder symptomatisch (Ursache bekannt) unterteilt. Es gibt zwei grundlegende Arten von Epilepsieanfällen: Teilepilepsieanfälle, die einfache Teilepilepsieanfälle, komplexe Teilepilepsieanfälle und Teilepilepsieanfälle, die indirekt generalisiert werden, umfassen; und generalisierte Epilepsieanfälle, die generalisierte tonisch-klonische Epilepsieanfälle (Grandmal-Epilepsie), abortive Epilepsieanfälle (Petit mal-Epilepsie), Myoklonusepilepsie, atonische Epilepsieanfälle, klonische Epilepsieanfälle und tonische Epilepsieanfälle umfassen.

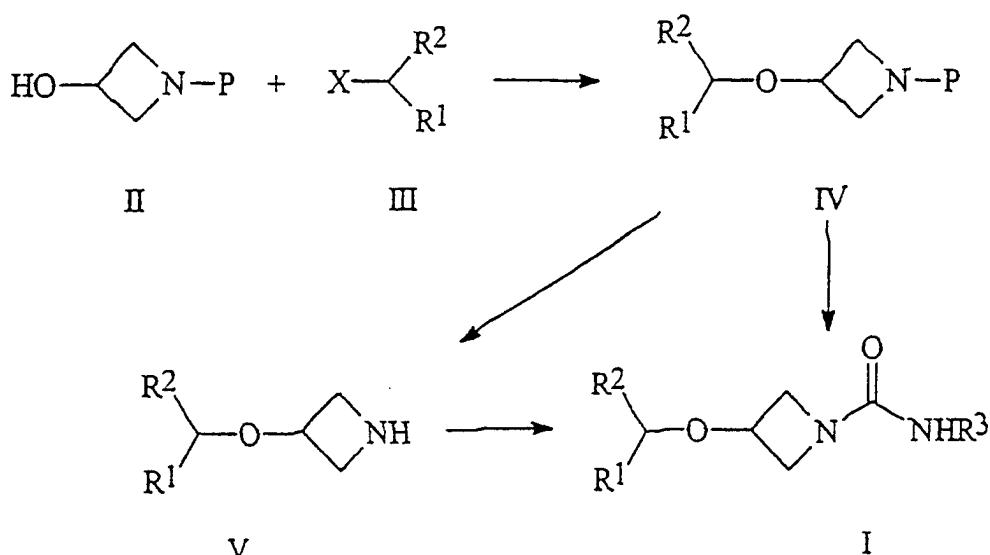
[0037] Gemäß einem anderen Aspekt der vorliegenden Erfindung wird die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung für die Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung (einschließlich Prophylaxe) von ZNS-Erkrankungen, vorzugsweise Angstgefühl, Epilepsie, Schlaflosigkeit, einschließlich Reiseschlaflosigkeit und Schlaflosigkeit in Verbindung mit Erkrankungen im Endstadium, Alkoholentzugssyndrom, chronischen und akuten Schmerzen, neurodegenerativen Erkrankungen, mit dem Entzug eines Substanzmißbrauchs verbundenen Symptomen oder spastischen Zustand, und stärker bevorzugt Angstgefühl oder Epilepsie, bereitgestellt.

[0038] Gemäß einem anderen Aspekt der vorliegenden Erfindung wird die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung für die Herstellung eines Medikamentes zur Muskelrelaxation vor dem chirurgischen Eingriff oder der chirurgischen Behandlung oder als Vormedikation vor dem chirurgischen Eingriff bereitgestellt.

[0039] Gemäß einem anderen Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen Verbindung bereitgestellt.

[0040] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können gemäß dem Reaktionsschema (wo P eine Stickstoffschutzgruppe ist) hergestellt werden. R¹, R² und R³ sind wie zuvor definiert. Der Ether (IV) kann durch Umsetzen des Azetidinols (II entweder mit einem Arylalkanol (III, X = OH) und Diethylazodicarboxylat und Triphenylphosphin oder mit einem Arylalkylchlorid, -bromid, -iodid, -mesylat oder -tosylat (III, X = Cl, Br, I, Mesylat, Tosylat) und einer starken Base, wie Natriumhydrid, gebildet werden. Die Bildung des Azetidins (V) kann durch Umsetzen von (IV) mit einem geeigneten Stickstoff-Entschützungsmittel erreicht werden. Wenn beispielsweise P eine Diphenylmethylgruppe ist, dann kann die Entschützung durch Behandlung mit 1-Chlorethylchlorformiat, gefolgt von Methanol, durchgeführt werden. Der Harnstoff (I) wird durch Umsetzen des Azetidins (V) mit einem N-Alkylisocyanat oder einem N-Alkylcarbamoylchlorid und einer Base, wie Triethylamin oder Kaliumcarbonat, gebildet. Alternativ kann der Harnstoff direkt aus Azetidin (IV) ohne Isolierung eines Zwischenproduktes, wie dem sekundären Amin (V), hergestellt werden. Wenn beispielsweise P eine Diphenylmethylgruppe ist, kann Azetidin (IV) mit Phosgen, gefolgt von Amin R³NH₂ behandelt werden, um den Harnstoff (I) direkt zu erhalten.

Reaktionsschema



[0041] Die Erfindung stellt ferner eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine erfindungsgemäße Verbindung zusammen mit einem pharmazeutisch akzeptablen Träger oder Trägerstoff umfaßt, und ein Verfahren zur Herstellung einer derartigen Zusammensetzung, die eine erfindungsgemäße Verbindung mit einem pharmazeutisch akzeptablen Träger oder Trägerstoff umfaßt, bereit.

[0042] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in einer Form verabreicht werden, die geeignet ist zur Oralverwendung, beispielsweise eine Tablette, Kapsel, wässrige oder ölige Lösung, Suspension oder Emulsion; zur örtlichen Verwendung, einschließlich transmukosale und transdermale Verwendung, beispielsweise eine Creme, eine Salbe, ein Gel, eine wässrige oder ölige Lösung oder Suspension, eine Salbe, ein Pflaster oder Gips; zur Nasalverwendung, beispielsweise ein Schnupftabak, ein Nasenspray oder Nasentropfen; zur Vaginal- oder Rektalverwendung, beispielsweise ein Stuhlzäpfchen; zur Verabreichung durch Inhalation, beispielsweise ein fein verteiltes Pulver oder ein flüssiges Aerosol; zur sublingualen oder bukkalen Verwendung, beispielsweise eine Tablette oder Kapsel; oder zur parenteralen Verwendung (einschließlich intravenös, subkutan, intramuskulär, intravaskulär oder Infusion), beispielsweise eine sterile wässrige oder ölige Lösung oder Suspension. Im allgemeinen können die obigen Zusammensetzungen in einer konventionellen Weise unter Verwendung konventioneller Trägerstoffe und unter Verwendung von Standardtechniken, die dem Pharmaziefachmann allgemein bekannt sind, hergestellt werden. Vorzugsweise wird die Verbindung oral verabreicht.

[0043] Zur oralen Verabreichung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen im allgemeinen in Form von Tabletten oder Kapseln oder als eine wässrige Lösung oder Suspension bereitgestellt.

[0044] Tabletten zur oralen Verwendung können aktive Inhaltsstoffe gemischt mit pharmazeutisch akzeptablen Trägerstoffen, wie inerte Verdünnungsmittel, Auflösungsmittel, Bindemittel, Schmiermittel, Süßungsmittel, Geschmacksstoffe, Farbstoffe und Konservierungsmittel, umfassen. Geeignete inerte Verdünnungsmittel umfassen Natrium- und Calciumcarbonat, Natrium- und Calciumphosphat und Laktose, während Stärkemehl und Algensäure geeignete Auflösungsmittel sind. Bindemittel können Stärke und Gelatine umfassen, während das Schmiermittel, wenn es vorliegt, im allgemeinen Magnesiumstearat, Stearinsäure oder Talk sein wird. Wenn erwünscht, können die Tabletten mit einem Material, wie Glycerylmonostearat oder Glyceryldistearat, überzogen werden, um die Absorption im Verdauungstrakt zu verzögern.

[0045] Kapseln zur oralen Verwendung umfassen harte Gelatinekapseln, bei denen der aktive Inhaltsstoff mit einem festen Verdünnungsmittel gemischt wird, und weiche Gelatinekapseln, worin der aktive Inhaltsstoff mit Wasser oder Öl, wie Erdnußöl, flüssigem Paraffin oder Olivenöl, gemischt wird.

[0046] Zur intramuskulären, intraperitonealen, subkutanen und intravenösen Verwendung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen im allgemeinen in sterilen wässrigen Lösungen oder Suspension bereitgestellt, die auf einen geeigneten pH und Isotonie gepuffert werden. Geeignete wässrige Trägersubstanzen umfassen Ringer'sche Lösung und physiologische Kochsalzlösung. Die erfindungsgemäßen wässrigen Suspensionen können Suspendiermittel, wie Cellulosederivate, Natriumalginat, Polyvinyl-pyrrolidon und Tragantgummi, und ein Benetzungsmittel, wie Lecithin, umfassen. Geeignete Konservierungsmittel für wässrige Suspensionen umfassen Ethyl- und n-Propyl-p-hydroxybenzoat.

[0047] Es wird verstanden werden, daß die verwendeten Dosierungs niveaus über einen ziemlich breiten Bereich in Abhängigkeit der verwendeten Verbindung, der Stärke der Symptome, die vom Patienten gezeigt werden, und des Körpergewichts des Patienten variieren können.

[0048] Die Erfindung wird nun in bezug auf die folgenden Beispiele ausführlicher beschrieben. Es wird ver-

standen werden, daß die Erfindung nur als Beispiel beschrieben wird, und Einzelmodifikationen ohne Abweichung vom Umfang der Erfindung gemacht werden können.

EXPERIMENTELLES

Messung der Bindungsaffinität zu dem GABA_A-Rezeptor mit [³⁵S]-TBPS

[0049] Die Fähigkeit der Testverbindungen, an den GABA_A-Rezeptor zu binden, wurde in Membranen gemessen, die aus Rattenvorderhirn unter Verwendung der durch Green et al (Green, A. R., Misra, A., Murray, T. K., Snape, M. F. & Cross, A. J. Neuropharmacology, 1996, 35, 1243 bis 1250) beschriebenen Verfahrensweise hergestellt wurden.

[0050] Bindungsassays wurden in Kunststoff-Mikrotiterplatten durchgeführt. In jeder Studie waren das Gesamtassayvolumen, das [³⁵S]-TBPS (1 nM Endkonzentration) enthielt, die Membranherstellung und der Austausch von Medikamenten passend. Medikamentenlösungen wurden bei einer Konzentration von 10 mM in einem geeigneten Lösungsmittel (EtOH, DMSO oder H₂O) hergestellt und dann mit Assaypuffer verdünnt. Nicht-spezifisches Binden wurde unter Verwendung von GABA bestimmt. Die freie Ligandenkonzentration wurde durch Zählung aliquoter Teile der [³⁵S]-TBPS-Lösung bestimmt. Die Konzentration der Testverbindungen, die benötigt wird, um 50% der spezifischen Bindung (IC₅₀) zu ersetzen, wurde aus Ersetzungskurven bestimmt. Die Testergebnisse werden in Tabelle 1 gezeigt.

Tabelle 1. Bindungsaffinitäten zu dem GABA_A-Rezeptor

Beispielnummer	IC ₅₀ (µM)
2	56
3	87
4	91
6	64
7	32

Antagonismus von 3-MPA-induzierten Epilepsieanfällen

[0051] Mehrere Tieranfallmodelle sind zur Untersuchung und Charakterisierung von antispasmogenen (antiepileptischen) Medikamenten erhältlich. Die meisten Modelle setzen ein chemisches Krampfauslösendes Mittel ein, um Epilepsieanfälle zu verursachen, und die antispasmogenen Leistungsfähigkeiten der neuen Verbindungen werden hinsichtlich ihrer Fähigkeit, die Dosis des Krampfauslösenden Mittels zu erhöhen, das benötigt wird, um eine Epilepsieanfallreaktion zu verursachen (oder um die Latenz des Epilepsieausbruchs nach einer Bolusdosis des Krampfauslösenden Mittels zu verlängern) gemessen. Die meisten chemischen Krampfauslösenden Mittel funktionieren durch das Blockieren der Neurotransmitterfunktion von gamma-Aminobuttersäure (GABA), der dominante hemmende Neurotransmitter im Säugergehirn. Dies kann durch Blockieren der postsynaptischen Wirkung von GABA unter Verwendung von Pentylenetetrazol oder Bicucullin oder mittels einer presynaptischen Wirkung unter Verwendung eines GABA-Synthaseinhibitors erreicht werden, um die GABA-Freisetzung in der Synapse zu verringern. In diesem Fall wurde der Inhibitor der Glutamatdecarboxylase (GAD), 3-Mercaptopropionsäure (3-MPA), als Krampfauslösendes Mittel verwendet. Antispasmogene Wirkungen der Testverbindungen wurden durch deren Fähigkeiten, die Dosis von 3-MPA signifikant zu erhöhen, die benötigt wird, um eine Epilepsieanfallreaktion zu verursachen, bestimmt.

[0052] Männliche Albino-T/O-Rassemäuse (erhalten von Tuck), die 28 bis 40 g wiegen, wurden in diesen Studien verwendet. Die Tiere wurden willkürlich den Behandlungsgruppen zugeteilt und Gruppen aus 12 Tieren wurde 60 min vor der intravenösen Verabreichung einer Bolusdosis von 3-MPA ein Vehikel- oder Testmedikament (bei einer Dosis von 30 mg/kg) oral verabreicht. Direkt nach der Verabreichung von 3-MPA wurde jede Maus einzeln in einen Käfig zur Beobachtung gegeben. Die Epilepsieanfallreaktion von jedem Tier wurde quantisch als vorliegend oder abwesend (Reaktion oder keine Reaktion) während der 5 min Periode direkt nach der Verabreichung von 3-MPA bewertet. Eine Epilepsieanfallreaktion wurde als Einsetzen der anfänglichen klonischen Phase des Epilepsieanfalls definiert (abrupter Verlust des Aufrichtungsreflexes begleitet von Vokalisation). Die Epilepsieanfallschwelle (hinsichtlich mg/kg i. v. von 3-MPA, das benötigt wird, um eine Epilepsieanfallreaktion hervorzurufen) wurde in jeder Behandlungsgruppe durch ein aufeinanderfolgendes

Up/Down-Verfahren, gefolgt von modifizierter Probitanalyse der quantischen Daten, bestimmt. Ein Bereich der Dosierungen von 3-MPA (12,5–200,0 mg/kg i. v.) wurde hergestellt, sich erhöhend um einen konstanten geometrischen Faktor (³12), von dem in Pilotstudien festgestellt wurde, daß er geeignete Daten zur Analyse durch dieses Verfahren erzeugt.

[0053] In diesen Studien wurde 3-MPA von Sigma erhalten.

[0054] Die Testverbindungen wurden als Lösungen hergestellt, die in 45% G/V (w/v) wässrigem 2-Hydroxypropyl-β-cyclodextrin gelöst wurden. 3-MPA wurde in isotonischer Salzlösung gelöst und deren pH auf 6 unter Verwendung von 1 M Natriumhydroxidlösung eingestellt. Medikamente wurden in einem Dosisvolumen von 10 ml/kg Körpergewicht verabreicht. Die Testergebnisse werden in Tabelle 2 gezeigt.

Tabelle 2. Antagonismus von 3-MPA-induzierten Epilepsieanfällen: Testergebnisse

Verbindung	SC	SV
Beispiel 1	35,98	15,7
Beispiel 2	66,7	16,2
Beispiel 3	129,3	15,6
Beispiel 4	75,7	16,2
Beispiel 5	42,8	15,6

[0055]

SC Epilepsieanfallschwelle nach Behandlung mit Testmedikamenten

SV Epilepsieanfallschwelle in einer Trägersubstanz-behandelten Gruppe

Messung der anxiolytischen Wirksamkeit bei Mäusen unter Verwendung des erhöhten Null-Labyrinth-Modells.

[0056] Das erhöhte „Null-Labyrinth“ ist eine Modifikation des erhöhten Plus-Labyrinth-Modells vom Angstgefühl, das sowohl traditionelle als auch neue ethologische Messungen in der Analyse der Medikamentenwirkungen einschließt (Shepherd, J. K., Grewal, S. S., Fletcher, A., Bill, D. J. und Dourish, C. T., Behavioural- und Pharmacological characterisation of the elevated „zero-maze“ as an animal model of anxiety, Psychopharmacology, 1994, 116, 56 bis 64).

[0057] Männliche Sprague-Dawley-Ratten (Charles River), die 300 bis 450 g wiegen, werden verwendet. Die Tiere werden in Gruppen (5 pro Käfig; Käfiggröße: 40 × 40 × 20 cm) in einer temperaturkontrollierten Umgebung (20 ± 2°C) unter einem 12 h-Licht-Dunkel-Kreislauf (Licht an: 08:00 Uhr) untergebracht. Nahrung und Wasser werden frei zugängliche gemacht. Vier Stunden vor dem Testen werden die Tiere in saubere Käfige verlegt und zum Testraum transportiert, um sich an die Testumgebung zu gewöhnen.

[0058] Das Labyrinth besteht aus einer schwarzen Plexiglas-Ringplattform (105 cm Durchmesser, 10 cm Breite), die auf 65 cm über dem Boden erhöht und in vier gleiche Quadranten geteilt wurde. Zwei gegenüberliegende Quadranten sind von klaren roten Plexiglaswänden (27 cm hoch) auf sowohl den inneren als auch den äußeren Ecken der Plattform umgeben, während die restlichen zwei gegenüberliegenden Quadranten nur von einem „Plexiglasrand“ (1 cm hoch) umgeben sind, was als Tastführung für die Tiere auf diesen offenen Bereichen dient. Um die Messung der Fortbewegungsaktivität zu erleichtern, wird die Vorrichtung durch Spalten jedes Quadranten in gleiche Hälften unter Verwendung stark kontrastierender Mittellinien in Oktanten geteilt. Die Vorrichtung wird durch schwaches Rotlicht beleuchtet, das in einer derartigen Weise angeordnet ist, um ähnliche Luxniveaus in sowohl den offenen als auch den geschlossenen Quadranten (40 bis 60 Lux) bereitzustellen. Eine Videokamera, die an einen Videorekorder in einem benachbarten Beobachtungsraum geschlossen ist, wird darüber angebracht, um das Verhalten auf dem Labyrinth hinsichtlich der anschließenden Analyse aufzuzeichnen.

[0059] Chlordiazepoxidhydrochlorid [CDP; Sigma Chemical Co. Ltd., Poole], von dem zuvor gezeigt worden ist, daß es starke angstlösende Wirkungen in dem Null-Labyrinth zeigt, dient als positive Kontrolle. Die Medikamente werden typischerweise in einer 45%igen Lösung aus 2-Hydroxypropyl-β-cyclodextrin gelöst und durch Sondernährung 1 Stunde vor dem Null-Labyrinth-Testen oral verabreicht.

[0060] Die Ratten werden auf einen geschlossenen Quadranten gesetzt und eine Testlaufzeit von 5 min wird auf Videoband aufgezeichnet. Das Labyrinth wird mit einer 5%igen Methanol/Wasser-Lösung zwischen den Testsitzungen sorgfältig gereinigt und getrocknet. Fünf Verhaltensparameter werden bewertet: [1] Prozentsatz an Zeit, die auf den offenen Bereichen verbracht wird; [2] Häufigkeit der Kopfsenkungen über den Rand der Platt-

form, wenn sich die Versuchstiere entweder im offenen Teil oder im Ende der geschlossenen Quadranten befinden; [3] Häufigkeit von Dehnungsverbundenen Haltungen (SAP) aus geschlossenen zu offenen Quadranten, die bestimmt wird, wenn das Versuchstier auf einem geschlossenen Quadrant eine verlängerte vorgesetzte Körperhaltung zeigt, wobei mindestens die Nase über die offene/geschlossene Grenze schaut; [4] Häufigkeit des Aufrichtens; und [5] die Anzahl der Linienüberquerungen. Die Tiere werden als in dem offenen Bereich befriedigend bewertet, wenn alle vier Pfoten in einem offenen Quadranten waren, und als in dem geschlossenen Bereich nur, wenn alle vier Pfoten die offene/geschlossene Grenze überquerten. Der gesamte Test wird zwischen 1100 und 1700 Stunden durchgeführt.

[0061] Eine Erhöhung der Häufigkeit der Kopf senkungen wird als ein Maß der anxiolytischen Wirksamkeit betrachtet. Es ist herausgefunden worden, daß die Verbindung von Beispiel 1 bei einer Dosis von 30 mg/kg wirksam ist.

CHEMIE

Herstellung von 1-(Diphenylmethyl)-3-azetidinol

[0062] Diese Verbindung wurde gemäß dem Verfahren von Anderson and Lok (J. Org. Chem., 1972, 37, 3953, dessen Offenbarung hierin als Verweis aufgenommen wird) hergestellt, Smp. 111 bis 112°C (Lit. Smp. 113°C).

[0063] Herstellung von 3-(4-Chlorbenzyloxy)-1-(diphenylmethyl)azetidin (1) Eine Lösung aus 1-Diphenylmethyl-3-azetidinol (25 mmol) in DMF (100 ml) wurde bei 0°C zu einer Suspension aus NaH (60% Disp. in Öl, 30 mmol) in DMF (50 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 1 h gerührt, dann wurde 4-Chlorbenzylchlorid (25 mmol) tropfenweise bei 0°C zugegeben und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur 3 h gerührt. Die Reaktion wurde mit Wasser gelöscht und mit Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert, die Extrakte wurden mit Wasser und Salzwasser gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde durch Chromatographie gereinigt [SiO_2 ; Hexan-Ethylacetat (9 : 1)], wodurch das Produkt als ein gelbes Öl (7,3 g, 80%) erhalten wurde. Das Material wurde im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet.

Beispiel 1. 3-(4-Chlorbenzyloxy)-N-(2-propenyl)azetidin-1-carboxamid (2)

[0064] Phosgenlösung (1,75-M in Toluol, 24 mmol) wurde bei 0°C zu einer Lösung aus Verbindung (1) (20 mmol) in CH_2Cl_2 (40 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 90 min gerührt, im Vakuum konzentriert, dann erneut in CH_2Cl_2 (40 ml) gelöst und mit Allylamin (42 mmol) bei 0°C behandelt. Die Reaktion wurde 4 h bei Raumtemperatur gerührt, dann wurde Wasser (40 ml) zugegeben und die Schichten wurden getrennt. Die wässrige Schicht wurde mit weiterem CH_2Cl_2 (2 × 40 ml) extrahiert. Die organischen Schichten wurden mit verdünnter HCl (20 mmol) und Salzwasser gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde unter Verwendung von Diethylether pulverisiert, wodurch das Produkt (2) als ein kristalliner Feststoff (3,5 g, 60%), Smp. 110 bis 111°C erhalten wurde. Gefunden: C, 59,84; H, 6,11; N, 9,98. $C_{14}H_{17}ClN_2O_2$ erfordert: C, 59,89; H, 6,10; N, 9,97%.

Herstellung von 3-(3,4-Dichlorbenzyloxy)-1-(diphenylmethyl)azetidin (3)

[0065] Dieses Material wurde aus 1-Diphenylmethyl-3-azetidinol (6,0 g) und alpha-3,4-Trichlortoluol unter Verwendung der Verfahrensweise, die für die Verbindung (1) beschrieben wurde, hergestellt (Ausbeute 92%).

Beispiel 2. 3-(3,4-Dichlorbenzyloxy)-N-(2-propenyl)azetidin-1-carboxamid (4)

[0066] Dieses Material wurde aus Verbindung (3) (9,2 g) unter Verwendung der Verfahrensweise, die für die Verbindung (2) beschrieben wurde, hergestellt (Ausbeute 75%). Smp. 88 bis 89°C. Gefunden: C, 53,43; H, 5,18; N, 8,85. $C_{14}H_{16}Cl_2N_2O_2$ erfordert C 53,35; H, 5,12; N, 8,88%.

Herstellung von 3-(3-(Trifluormethyl)benzyloxy)-1-(diphenylmethyl)azetidin (5)

[0067] Dieses Material wurde aus 1-Diphenylmethyl-3-azetidinol (5 g) und alpha'-Bromalpha,alpha,alpha-trifluor-m-xilen unter Verwendung der Verfahrensweise, die für die Verbindung (1) beschrieben wurde, hergestellt (Ausbeute 91%).

Beispiel 3 3-(Trifluormethyl)benzyloxy-N-(2-propenyl)azetidin-1-carboxamid (6)

[0068] Dieses Material wurde aus Verbindung (5) (7,5 g) unter Verwendung der Verfahrensweise, die für die Verbindung (1) beschrieben wurde, hergestellt (Ausbeute 64%). Smp. 108°C. Gefunden: C, 57,29; H, 5,44; N, 8,87, $C_{15}H_{17}F_3N_2O_2$ erfordert C, 57,32; H, 5,45; N, 8,91%.

Herstellung von 3-(4-(Trifluormethyl)benzyloxy)-1-(diphenylmethyl)azetidin (7)

[0069] Dieses Material wurde aus 1-Diphenylmethyl-3-azetidinol (6,0 g) und α'-Bromo,α,α-trifluor-p-xlen unter Verwendung der Verfahrensweise, die für die Verbindung (1) beschrieben wurde, hergestellt (Ausbeute 77%).

Beispiel 4. 3-(4-(Trifluormethylbenzyloxy)-N-(2-propenyl)azetidin-1-carboxamid (8)

[0070] Dieses Material wurde aus Verbindung (7) (7,7 g) unter Verwendung der Verfahrensweise, die für die Verbindung (2) beschrieben wurde, hergestellt (Ausbeute 72%). Smp. 120°C. Gefunden: C, 57,27; H, 5,45; N, 8,86. $C_{15}H_{17}F_3N_2O_2$ erfordert C, 57,32; H, 5,45, N, 8,91%.

Herstellung von 3-(4-Fluorbenzyloxy)-1-(diphenylmethyl)azetidin (9)

[0071] Dieses Material wurde aus 1-Diphenylmethyl-3-azetidinol (6,0 g) und 4-Fluorbenzylbromid unter Verwendung der Verfahrensweise, die für die Verbindung (1) beschrieben wurde, hergestellt (Ausbeute 83%).

Beispiel 5. 3-(4-Fluorbenzyloxy)-N-(2-propenyl)azetidin-1-carboxamid (10)

[0072] Dieses Material wurde aus Verbindung (9) unter Verwendung der Verfahrensweise, die für die Verbindung (2) beschrieben wurde, hergestellt. Smp. 97 bis 99°C. Gefunden: C, 63,57; N, 6,59; N, 10,66. $C_{14}H_{17}ClN_2O_2$ erfordert C, 63,62; H, 6,48; N, 10,59.

Herstellung von 3-(Bis-(4-chlorphenyl)methoxy-1-diphenylmethvl)azetidin (11)

[0073] Eine Lösung aus 4,4'-Dichlorbenzhydrol (25 mmol), p-Toluensulfonsäure (18,4 mmol) und 1-(Diphenylmethyl)-3-azetidinol (8,4 mmol) in Benzen (100 ml) wurde unter Rückfluß in einer Dean-Stark-Vorrichtung 3 h erwärmt. Die Lösung wurde abgekühlt, mit Natriumhydrogencarbonat gewaschen (gesättigte wässrige Lösung, 100 ml), getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde durch Chromatographie gereinigt [SiO_2 ; Hexan-Diethylether (5 : 1)], wodurch das Produkt (11) als ein dickes Öl, das beim Stehenlassen kristallisierte (2,4 g, 62%), erhalten wurde.

Beispiel 6. 3-(Bis(4-chlorphenyl)methoxy)-N-(2-propenyl)azetidin-1-carboxamid (12)

[0074] Dieses Material wurde aus Verbindung (11) unter Verwendung der Verfahrensweise, die für die Verbindung (2) beschrieben wurde hergestellt (Ausbeute 17%) als kristalliner Feststoff. Gefunden: C, 56,38; H, 5,10; N, 6,51. $C_{20}H_{20}Cl_2N_2O_2 \cdot 2H_2O$ erfordert: C, 56,21; H, 5,66; N, 6,56%.

Beispiel 7. Herstellung von (R)-3-(Bis(4-chlorphenyl)methoxy)-N-(2-hydroxypropyl)azetidin-1-carboxamid (13)

[0075] Dieses Material wurde aus Verbindung (11) und (R)-(2-Amino-1-propanol unter Verwendung der Verfahrensweise, die für die Verbindung (2) beschrieben wurde hergestellt (Ausbeute 57%) als ein kristalliner Feststoff. Gefunden: C, 58,74; H, 5,42; N, 6,84. $C_{20}H_{22}Cl_2N_2O_3$ erfordert: C, 58,69; H, 5,42; N, 6,84%.

Beispiel 8. 3-(3-Trifluormethylbenzyloxy)-N-azetidin-1-carboxamid (14)

[0076] Zu einer Lösung aus 3-(3-Trifluormethylbenzyloxy)-1-(diphenylmethyl)azetidin (5) (5,3 mmol) in Dichlormethan (15 ml) bei 0°C wurde eine Lösung aus Phosgen (1,75 M in Toluol, 6,4 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 2 h gerührt, im Vakuum konzentriert, dann erneut in THF (15 ml) gelöst und mit Ammoniumhydroxid (5 ml), das in einem Teil zugegeben wurde, bei 0 °C behandelt. Die Reaktion wurde 15 h bei Raumtemperatur gründlich gerührt, dann wurden Wasser (50 ml) und Ethylacetat (40 ml) zugegeben und die Schichten wurden getrennt. Die wässrige Schicht wurde mit Ethylacetat (2 × 40 ml) extrahiert, getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde unter Verwendung von Ethylacetat (10 ml) pulverisiert, wodurch (14) als ein Feststoff (0,91 g, 63%), Smp. 167°C (Ethylacetat) erhalten wurde.

[0077] Gefunden: C, 52,44; H, 4,72; N, 10,23. $C_{14}H_{17}ClN_2O_2$ erfordert: C, 52,56; H, 4,78; N, 10,21.

Herstellung von 3-(1-(3-Trifluormethylphenyl)ethoxy)-1-(diphenylmethyl)azetidin

[0078] Zu einer Lösung aus α -Methyl-3-trifluormethylbenzylalkohol (53 mmol), Düsopropylethylamin (105 mmol) in Dichlormethan (150 ml) unter Stickstoff und abgekühlt auf 0°C wurde Methansulfonylchlorid (63,1 mmol) tropfenweise über 10 min zugegeben. Die Reaktion wurde 15 h gerührt. Wasser (200 ml) wurde zugegeben und das resultierende Gemisch, das 10 min gerührt wurde, wurde in Kaliumcarbonat (10% Gew./Gew. wässerige Lösung, 200 ml) gegossen und mit Dichlormethan (3×150 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Salzwasser (50 ml) einmal gewaschen und dann getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde in Ethylether gelöst und durch ein Kissen aus Siliciumdioxid gewaschen, wobei mit mehr Ether eluiert wurde. Das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert. Dieses Material wurde direkt verwendet, wie es nachstehend gezeigt wird.

[0079] Eine Lösung aus 1-Diphenylmethyl-3-azetidinol (42 mmol) in Dimethylformamid (20 ml) wurde mittels Pipette zu einer Suspension aus NaH (60% Disp. in Öl, 50 mmol) in Dimethylformamid (80 ml) bei 0°C zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 15 min gerührt, das Rohmaterial von oben (angenommene Menge 53 mmol) wurde tropfenweise als eine Lösung in Dimethylformamid (30 ml) bei 0°C zugegeben und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur 2 h gerührt. Die Reaktion wurde in Wasser (200 ml) gegossen und mit Ethylacetat (3×50 ml) extrahiert, die Extrakte wurden mit Wasser (200 ml) und Salzwasser (50 ml) gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde durch Chromatographie gereinigt (SiO_2 ; Hexan/Ethylacetat 9/1), wodurch 3-(1-(3-Trifluormethylphenyl)ethoxy)-1-(diphenylmethyl)azetidin (15) als ein gelbes Öl (11,2 g, Ausbeute 65%) erhalten wurde. Das Material wurde in dem nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet.

Beispiel 9. 3-(1-(3-Trifluormethylphenyl)ethoxy)-azetidin-1-carboxamid (16)

[0080] Dieses Material wurde aus Verbindung (15) unter Verwendung der Verfahrensweise, die für die Verbindung (14) beschrieben wurde, als ein kristalliner Feststoff hergestellt (Ausbeute 62%), Smp. 130,5 bis 131,5°C (Diisopropylether).

[0081] Gefunden: C, 54,24; H, 5,26; N, 9,69. $C_{14}H_{17}ClN_2O_2$ erfordert: C, 54,17; H, 5,24.; N, 9,71.

[0082] Beispiele 10 bis 43 – siehe Tabelle 3.

[0083] Die Produkte wurden unter Verwendung der Verfahrensweise, die für die Verbindung (2) beschrieben wurde, hergestellt.

Tabelle 3

Beispiel-Nr.	Verbindung Nr.	Struktur	Formel	Molekular-gewicht	Smp.	C ge-funden	H ge-funden	N ge-funden	C exp.	H exp.	N exp.	Anmer-kung
10	17		C15H17N3O2	271,32	95-96	66,69	6,29	15,32	66,40	6,32	15,48	
11	18		C20H22N2O2	322,41	160,0	74,52	6,87	8,61	74,51	6,88	8,68	
12	19		C18H20N2O2	296,37	141-142	72,96	6,77	9,65	72,95	6,80	9,45	
13	20		C14H18Cl2N2O2	317,22	89-90	53,00	5,74	8,73	53,01	5,72	8,83	
14	21		C14H17CIN2O2	280,76	67-68	59,94	6,12	9,95	59,89	6,10	9,97	
15	22		C14H17FN2O2	264,30	59-60	63,55	6,55	10,59	63,62	6,48	10,59	
16	23		C15H19F3N2O2	316,33	128-129	56,92	6,09	8,83	56,96	6,05	8,85	

Beispiel Nr.	Verbin- dung Nr.	Struktur	Formel	Molekular- gewicht	Smp.	C ge- funden	N ge- funden	C exp.	H exp.	N exp.	Anmer- kung
17	24		C15H19F3N2O2	316,33	62-63	56,89	6,21	8,82	56,96	6,05	8,85
18	25		C15H19F3N2O3	332,33	67-68	54,25	5,81	8,42	54,21	5,76	8,43
19	26		C15H19F3N2O3	332,33	67-68	54,21	5,87	8,41	54,21	5,76	8,43
20	27		C15H19F3N2O3	332,33	97-98	54,09	5,76	8,39	54,21	5,76	8,43
21	28		C15H19F3N2O3	332,33	97-98	54,39	5,82	8,44	54,21	5,76	8,43
22	29		C14H18Cl2N2O3	333,22	88-89	50,46	5,34	8,39	50,46	5,44	8,40
23	30		C14H18Cl2N2O3	333,22	88-89	50,49	5,36	8,61	50,46	5,44	8,40
24	31		C14H19ClN2O3	298,77	85-86	56,27	6,40	9,35	56,28	6,41	9,37
25	32		C15H15F3N2O2	312,29	90-91	57,73	4,94	8,91	57,69	4,84	8,97

Beispiel Nr.	Verbindung Nr.	Struktur	Formel	Molekulargewicht	Smp.	C gefunden	H gefunden	N gefunden	C exp.	H exp.	N exp.	Anmerkung
26	33		C14H18N2O2	246,31	76-77	68,29	7,35	11,37	68,27	7,37	11,37	
27	34		C14H19FN2O3	282,32	73-74	59,49	6,87	9,93	59,56	6,78	9,92	
28	35		C15H17F3N2O2	314,31	63,0	57,34	5,47	8,92	57,32	5,45	8,91	
29	36		C14H16F2N2O2	282,29	75,0	59,59	5,72	9,88	59,57	5,71	9,92	
30	37		C14H16Cl2N2O2	315,20	100,0	53,15	4,99	8,86	53,35	5,12	8,88	
31	38		C14H16F2N2O2	282,29	79,0	59,55	5,73	9,90	59,57	5,71	9,92	
32	39		C16H19F3N2O2	328,34	Oil							a
33	40		C14H16F2N2O2	282,29	82,5-85	59,72	5,69	9,98	59,57	5,71	9,92	
34	41		C14H16F2N2O2	282,29	91-92,5	59,58	5,62	9,94	59,51	5,71	9,92	

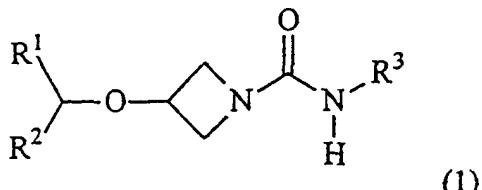
Beispiel Nr.	Verbin- dung Nr.	Struktur	Formel	Molekular- gewicht	Snip.	C ge- funden	H ge- funden	N ge- funden	C exp.	H exp.	N exp.	Anmer- kung
35	42		C16H16F6N2O2	382,31	80,5-81,5	50,38	4,25	7,32	50,27	4,22	7,32	
36	43		C14H19ClN2O3	298,77	76-78	56,94	6,34	10,25	56,28	6,41	9,37	
37	44		C14H15ClN2O2	278,74	123-124	60,88	5,58	9,91	60,33	5,42	10,05	
38	45		C18H24N2O2	300,40	94-96	71,89	8,08	9,28	71,97	8,05	9,32	
39	46		C18H28N2O3	320,44	01							b
40	47		C14H19FN2O3	282,32	72-73	59,32	6,84	9,81	59,56	6,78	9,92	
41	48		C18H26N2O2	302,42	79-80	71,25	8,79	9,36	71,49	8,67	9,26	
42	49		C14H17F3N2O2	302,30	110,5- 112	55,64	5,77	9,26	55,63	5,67	9,26	
43	50		C14H15FN2O2	262,29	94-96	64,29	5,47	10,70	64,11	5,76	10,68	

Fußnoten für Tabelle 3:

: IR: 3296, 2980, 2943, 2877, 1638, 1545, 1400, 1377, 1330, 1203, 1166, 1127, 1073, 706 cm⁻¹
 : IR: 3319, 2963, 2872, 1634, 1549; 1469, 1403, 1327, 1269, 1184, 1130, 1083, 818 cm⁻¹

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (1) oder eine pharmazeutisch verträgliche Additionsverbindung davon



wobei

R¹ eine Arylgruppe ist,

R² Wasserstoff, eine Alkyl- oder Arylgruppe ist, und

R³ Wasserstoff oder eine Alkylgruppe ist,

wobei die Alkylgruppen unabhängig voneinander aus verzweigten und unverzweigten, zyklischen und azyklischen, gesättigten und ungesättigten, substituierten und unsubstituierten Hydrocarbylresten ausgewählt sind, und die Arylgruppen unabhängig voneinander aus mono- und bizyklischen, substituierten und unsubstituierten aromatischen Gruppen ausgewählt sind.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R¹ eine substituierte oder unsubstituierte Arylgruppe, ausgewählt aus einer Phenyl- und Naphthylgruppe, ist.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, wobei R¹ 1, 2 oder 3 Substituentengruppen aufweist.

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, wobei R¹ mit einer oder mehreren Substituentengruppen, ausgewählt aus Halogen, Trifluormethyl, tertär-Butyl, CN und Phenyl, substituiert ist.

5. Verbindung nach Anspruch 4, wobei die Halogengruppe Fluor oder Chlor ist.

6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei R¹ 1 Substituenten aufweist und eine meta- oder eine para-substituierte Phenylgruppe ist.

7. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R¹ eine 3-Chlorphenyl-, 4-Chlorphenyl-, 3-Fluorphenyl-, 4-Fluorphenyl-, 3-(Trifluormethyl)phenyl-, 4-(Trifluormethyl)-phenyl-, 3,4-Dichlorphenyl- oder 3,4-Difluorphenyl-Gruppe ist.

8. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei R¹ aus einer 2,4-disubstituierten Phenyl-, einer 2,5-disubstituierten Phenyl-, einer 3,4-disubstituierten Phenyl- und einer 3,5-disubstituierten Phenylgruppe ausgewählt ist.

9. Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5 oder 8, wobei R¹ mit zwei Halogengruppen, die gleich oder unterschiedlich sind, oder mit zwei Trifluormethylgruppen substituiert ist.

10. Verbindung nach Anspruch 9, wobei R¹ Dichlor- oder Difluor-substituiert ist.

11. Verbindung nach einem vorangegangenen Anspruch, wobei R² Wasserstoff ist.

12. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei R² eine C₁₋₄-Alkylgruppe ist.

13. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei R² eine monosubstituierte Phenylgruppe ist.

14. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, wobei R³ eine Alkylgruppe ist.

15. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, wobei R³ eine C₁₋₄-Alkylgruppe ist.

16. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 15, wobei R³ eine Alkenyl-, Alkinyl-, Hydroxyalkyl- oder Alkoxyalkylgruppe ist.
17. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 15, wobei R³ eine unsubstituierte, gesättigte, zyklische oder azyklische Hydrocarbylgruppe ist.
18. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 15, wobei R³ aus einer Propyl-, 2-Propenyl-, 2-Propinyl- und 2-Hydroxypropylgruppe ausgewählt ist.
19. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, wobei R³ Wasserstoff ist.
20. Verbindung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung aus 3-(4-Chlorbenzyloxy)-N-(2-propenyl)azetidin-1-carboxamid, 3-(3,4-Dichlorbenzyloxy)-N-(2-properiyl)azetidin-1-carboxamid, 3-(3-(Trifluormethyl)benzyloxy)-N-(2-propenyl)azetidin-1-carboxamid, 3-(4-(Trifluormethyl)benzyloxy)-N-(2-propenyl)azetidin-1-carboxamid, 3-(4-Fluorbenzyloxy)-N-(2-propenyl)azetidin-1-carboxamid, 3-(bis(4-Chlorphenyl)methoxy)-N-(2-propenyl)azetidin-1-carboxamid, (R)-3-(bis(4-Chlorphenyl)methoxy)-N-(2-hydroxypropyl)azetidin-1-carboxamid, 3-(1-(3-Trifluormethylphenyl)ethoxy)azetidin-1-carboxamid und 3-(3-(Trifluormethyl)benzyloxy)-azetidin-1-carboxamid ausgewählt ist.
21. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 20 zur Verwendung in der Therapie.
22. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 20 bei der Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von ZNS-Erkrankungen.
23. Verwendung nach Anspruch 22, wobei das Medikament für die Behandlung von Angstgefühl, Epilepsie, Schlaflosigkeit, einschließlich Reiseschlaflosigkeit und mit Erkrankungen im Endstadium verbundener Schlaflosigkeit, Alkoholentzugssyndrom, chronischen und akuten Schmerzen, neurodegenerativen Erkrankungen, mit dem Entzug eines Substanzmißbrauchs verbundenen Symptomen oder spastischem Zustand ist.
24. Verwendung nach Anspruch 22, wobei das Medikament für die Behandlung von Angstgefühl oder Epilepsie ist.
25. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 20 für die Herstellung eines Medikaments zur Muskelrelaxation vor dem chirurgischen Eingriff oder der chirurgischen Behandlung oder als Vormedikation vor dem chirurgischen Eingriff.
26. Verwendung nach einem der Ansprüche 22 bis 25, wobei die Behandlung eine prophylaktische Behandlung ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen