

(19)



REPUBLIKA SLOVENIJA
Urad RS za intelektualno lastnino

(10) **SI 9300628 A**

(12)

PATENT

(21) Številka prijave: **9300628**

(51) MPK⁶: **C07D 209/52**, A61K 31/40

(22) Datum prijave: **02.12.1993**

(45) Datum objave: **30.06.1995**

(72) Izumitelj: **STEINER GERD, 67281 Kirchheim, DE;**
UNGER LILIANE, 67065 Ludwigshafen, DE;
BEHL BERTHOLD, 67063 Ludwigshafen, DE;
TESCHENDORF HANS-JUERGEN, 67373 Dudenhofen, DE

(73) Nosilec: **BASF Aktiengesellschaft, 67056 Ludwigshafen, DE**

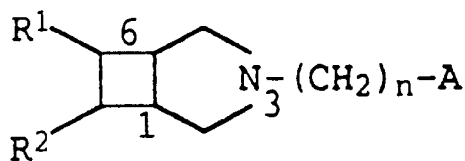
(74) Zastopnik: **PATENTNA PISARNA D.O.O., Čopova 14 p.p. 322, 61000 Ljubljana, SI**

(54) **N-SUBSTITUIRANI DERIVATI AZABICIKLOHEPTANA, NJIHOVA PRIPRAVA IN UPORABA**

(57) Opisane so spojine s formulo I, v kateri imajo substituenti v opisu navedeni pomen, kot tudi njihova

priprava. Nove spojine so primerne za zdravljenje bolezni.

(I)



SI 9300628 A

BASF Aktiengesellschaft

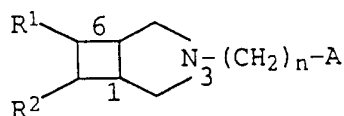
N-substituirani derivati azabikloheptana, njihova priprava in uporaba

Izum se nanaša na nove N-substituirane derivate azabikloheptana, na njihovo pripravo in uporabo za pripravo zdravil.

Znano je, da kažejo bazično substituirani derivati butirofenona oz. derivati amida benzojske kisline učinke kot nevroleptiki oz. cerebroprotektivi (US 4 605 655, EP 410 114, DE 12 89 845, EP 400 661, DE 29 41 880, EP 190 472).

Pri tem se zdi, da imajo poleg afinitet za dopamin in serotonin posebno vlogo opažene afinitete za σ -receptorje.

Sedaj pa smo ugotovili, da imajo N-substituirani derivati 3-azabiklo[3.2.0]-heptana s formulo I



I

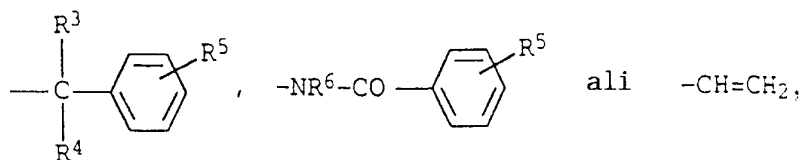
v kateri

R^1 pomeni v danem primeru z atomi halogena, C_1 - C_4 -alkilnimi, trifluorometilnimi, hidroksilnimi, C_1 - C_4 -alkoksi, amino, monometilamino, dimetilamino, ciano ali nitro skupinami mono- ali disubstituirano fenilno, piridilno, tienilno ali pirolno skupino,

R^2 je atom vodika ali v danem primeru s halogenom, metoksi, hidroksi ali amino substituirana fenilna skupina,

n pomeni število 1, 2, 3 ali 4,

A je atom vodika ali eden od ostankov



R^3 predstavlja atom vodika, hidroksi ostanek ali v danem primeru z atomom fluora, klora ali broma substituiran fenilni ostanek,

R^4 pomeni atom vodika ali

R^3 in R^4 skupaj predstavljata atom kisika,

R^5 pomeni atom vodika, fluora, klora ali broma ali hidroksi, nitro, $\text{C}_1\text{--C}_4$ -alkilno ali metoksi skupino in

R^6 predstavlja atom vodika ali metilno skupino,

in njihove soli s fiziološko prenesljivimi kislinami dragocene farmakološke lastnosti.

V formuli I imajo substituenti R^1 do R^7 kot tudi n prednostno te-le pomene:

R^1 : fenil, ki je v danem primeru substituiran s fluorom, klorom, metoksi, trifluorometilom, nitro, hidroksi ali amino,

R^2 : vodik,

n: 2 in 3,

R^3 : hidroksi, p-fluorofenil,

R^4 : vodik ali skupaj z R^3 kisik,

R^5 : vodik, fluor, klor,

R^6 : vodik, metil.

Kot posebno prednostne je treba navesti te-le spojine:

1-(4-fluorofenil)-4-[ekso-6-fenil-3-azabiklo[3.2.0]-heptan-3-il]butan-1-on,

1-(4-fluorofenil)-4-[ekso-6-p-fluorofenil-3-azabiklo[3.2.0]-heptan-3-il]butan-1-on,

1-fenil-4-[ekso-6-fenil-3-azabiklo[3.2.0]-heptan-3-il]butan-1-on,

1-fenil-4-[ekso-6-p-fluorofenil-3-azabiklo[3.2.0]-heptan-3-il]butan-1-on,

1-(4-fluorofenil)-4-[ekso-6-fenil-3-azabiklo[3.2.0]-heptan-3-il]butan-1-ol,

1-(4-fluorofenil)-4-[ekso-6-p-fluorofenil-3-azabiklo[3.2.0]-heptan-3-il]butan-1-ol,

1-fenil-4-[ekso-6-fenil-3-azabiklo[3.2.0]-heptan-3-il]butan-1-ol,

1-fenil-4-[ekso-6-p-fluorofenil-3-azabiklo[3.2.0]-heptan-3-il]butan-1-ol,

1-(bis-4-fluorofenil)-4-[ekso-6-fenil-3-azabiklo[3.2.0]-heptan-3-il]butan,

N-(3-[ekso-6-fenil-3-azabiklo[3.2.0]-heptan-3-il]propil)-4-fluorobenzamid,

N-(2-[ekso-6-fenil-3-azabiklo[3.2.0]-heptan-3-il]etil)-4-fluorobenzamid,

N-(2-[ekso-6-fenil-3-azabiklo[3.2.0]-heptan-3-il]etil)-N-metil-4-fluorobenzamid,

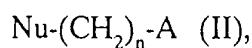
N-(2-[ekso-6-fenil-3-azabiklo[3.2.0]-heptan-3-il]etil)-N-metil-benzamid,

N-(3-[ekso-6-p-fluorofenil-3-azabiklo[3.2.0]-heptan-3-il]propil)-4-fluorobenzamid,

N-(2-[ekso-6-p-fluorofenil-3-azabiklo[3.2.0]-heptan-3-il]etil)-benzamid in

N-(2-[ekso-6-p-fluorofenil-3-azabiklo[3.2.0]-heptan-3-il]etil)-N-metil-benzamid.

Spojine s formulo I v smislu izuma lahko pripravimo tako, da spojino s formulo II



v kateri imata A in n navedene pomene in Nu predstavlja nukleofugno odhodno skupino, presnovimo z derivatom 3-azabicyklo[3.2.0]heptana s formulo III



v kateri

R¹ pomeni atom vodika ali v danem primeru z atomi halogena, C₁-C₄-alkilnimi, trifluorometilnimi, hidroksi, C₁-C₄-alkoksi, amino, monometilamino, dimetilamino, ciano ali nitro skupinami mono- ali disubstituirano fenilno, piridilno, tienilno ali pirolno skupino in je

R² je atom vodika ali v danem primeru s halogenom, metoksi, hidroksi ali amino substituirana fenilna skupina,

in tako dobljene spojine v danem primeru prevedemo v njihove kislinske adicijske soli s fiziološko prenesljivimi kislinami.

Kot nukleofugna odhodna skupina za Nu pridejo v poštev prednostno atomi halogena, zlasti brom ali klor.

Presnova se vrši smotrno v prisotnosti inertne baze, kot trietilamina ali kalijevega karbonata kot sredstva za vezavo kisline, v inertnem topilu, kot cikličnem nasičenem etru, zlasti tetrahidrofuranu ali dioksanu, ali v benzenskem ogljikovodiku, kot toluenu ali ksilenu.

Presnova se vrši praviloma pri temperaturah od 20 do 150°C in je v splošnem končana v 1 do 10 urah.

Spojine s formulo I v smislu izuma lahko bodisi prekristaliziramo s prekristalizacijo iz običajnih organskih topil, prednostno iz nižjega alkohola, kot etanola, ali očistimo s kolonsko kromatografijo.

Racemate lahko na enostaven način s klasično cepitvijo z optično aktivnimi karboksilnimi kislinami, npr. derivati vinske kisline, v inertnem topilu, npr. v nižjih alkoholih, ločimo v enantiomere.

Proste derivate 3-azabicyklo[3.2.0]heptana s formulo I lahko na običajen način prevedemo v kislinsko adicijsko sol farmakološko prenesljive kisline, prednostno tako, da dodamo raztopini ekvivalent ustrezne kisline. Farmacevtsko prenesljive kisline so npr. solna kislina, fosforjeva kislina, žveplova kislina, metansulfonska kislina, amidosulfonska kislina, maleinska kislina, fumarna kislina, oksalna kislina, vinska kislina ali citronska kislina.

Spojine v smislu izuma kažejo dragocene farmakološke lastnosti. Uporabimo jih lahko kot nevroleptike (zlasti atipične), antidepresive, sedative, hipnotike, protektive centralnega živčevja ali mišične relaksante. Pri spojini v smislu izuma lahko nastopa kombinirano več navedenih učinkov. Farmakološki dokaz učinka se vrši tako in vivo kot tudi in vitro, pri čemer je možno karakteriziranje substance zlasti z deloma zelo visoko in selektivno afiniteto do podvrst receptorjev, npr. dopamin D_1 -, D_2 -, D_3 -, D_4 -receptorjev; serotonin 1A-, 1D- in 2-receptorjev; alfa 1- in 2-receptorjev; histaminskih 1 kot tudi muskarinskih receptorjev.

Za karakteriziranje novih snovi in vivo smo uporabili te-le metode:

a) Vpliv na orientacijsko motiliteto

Miši kažejo v novem okolju zvečano eksploracijsko obnašanje, ki se kaže kot močnejša motorična aktivnost. To motorično aktivnost merimo v kletkah s svetlobnimi pregradami v času od 0 do 30 min potem, ko smo postavili živali (mišje samice NMRI) v kletke. ED50: doza, ki zmanjša motorično aktivnost v primerjavi s kontrolami, obdelanimi s placebom, za 50%.

b) Antagonizem proti apomorfinu

Mišje samice NMRI dobe 1,21 mg/kg apomorfinu s.c. Apomorfin povzroči v tej dozi motorično aktiviranje, ki se kaže, če imamo živali v kletkah z žično mrežo, kot stalno plezanje. Plezanje ovrednotimo s točkovanjem (vsaki 2 min v teku 30 min):

- 0: žival ima 4 tačke na tleh
- 1: žival ima 2 tački na mreži
- 2: žival ima 4 tačke na mreži (pleza).

S predhodno obdelavo z antipsihotiki se da plezalno obnašanje zavirati.

ED50: doza, ki zavre plezalno aktivnost živali v primerjavi s kontrolami, obdelanimi s placebom, za 50%.

c) Antagonizem proti L-5-HTP

Podganje samice Sprague-Dawley dobe L-5-HTP v dozi 316 mg/kg i.p.. Pri živalih se nato razvije sindrom vzburjenosti, za katerega ovrednotimo s pomočjo točkovanja (0 = ni prisotno, 1 = zmerno izraženo, 2 = jasno izraženo) vsakih 10 min v času od 20 do 60 min po dajanju L-5-HTP simptome

- "- for paw treading in
- tremor".

V povprečju dosežemo po dajanju L-5-HTP 17 točk. Testne snovi damo p.o. 60 min pred L-5-HTP. Kot ED50 izračunamo dozo, ki zmanjša kontrolne točke v povprečju za 50%.

Navedene metode so primerne za karakteriziranje snovi kot antipsihotikov. Z zaviranjem sindroma L-5-HTP se lahko pokaže antagonistični učinek proti serotoninu, učinek, kakršen je značilen za t.i. atipične nevroleptike.

Snovi v smislu izuma kažejo v teh testih dober učinek.

Izum se ustrezno nanaša tudi na terapevtsko sredstvo, ki je označeno z vsebnostjo spojine s formulo I ali njene farmakološko prenesljive kislinske adicijske soli kot učinkovine poleg običajnih nosilcev in razredčil, kot tudi na uporabo novih spojin pri zdravljenju bolezni.

Spojine v smislu izuma lahko dajemo na običajen način oralno ali parenteralno, intravensko ali intramuskularno.

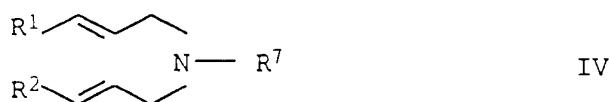
Doziranje je odvisno od starosti, stanja in mase bolnika kot tudi od načina uporabe.

Praviloma znaša dnevna doza učinkovine med okoli 1 in 100 mg/kg telesne mase pri oralnem dajanju in med 0,1 in 10 mg/kg telesne mase pri parenteralnem dajanju.

Nove spojine lahko uporabimo v običajnih galenskih uporabnih oblikah trdne ali tekoče, npr. kot tablete, s filmom prevlečene tablete, kapsule, praške, granulate, dražeje, supozitorije, raztopine, mazila, kreme ali razpršine. Pripravimo jih na običajen način. Pri tem lahko učinkovine predelamo z običajnimi galenskimi pomožnimi sredstvi, kot vezivi za tablete, polnili, konzervirnimi sredstvi, dezintegracijskimi sredstvi, sredstvi za reguliranje tekočnosti, mehčali, omočili, dispergenti, emulgatorji, topili, retardirnimi sredstvi, antioksidanti in/ali pogonskimi plini (primerjaj H. Sucker et al: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Tako dobljene uporabne oblike vsebujejo učinkovino normalno v množini od 1 do 99 mas. %.

Snovi s formulo II, ki so potrebne kot izhodne snovi za sintezo novih spojin, so znane.

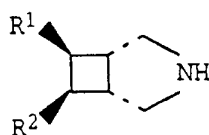
Snovi s formulo III lahko pripravimo tako, da amin s formulo IV



v kateri imata R^1 in R^2 zgoraj navedene pomene in R^7 pomeni vodik, acetil, benzil ali trifluoroacetil, fotokemično podvržemo cikloadiciji 2+2 in nato v danem primeru odcepimo acilno ali benzilno skupino.

Fotoreakcija se dobro posreči v inertnem topilu, prednostno acetonu, pri temperaturah od 20 do 80°C. Kot svetlobni vir je posebno primerna živosrebrna visokotlačna svetilka. V danem primeru je ugodno izvesti fotocikloadicijo v kvarčni aparaturi pod atmosfero dušika, v danem primeru ob dodatku okoli 1 mola solne kisline na mol amina.

Fotocikloadicija poteka v večini primerov visoko diastereoselektivno do bicikličnih spojin III z ekso-konfiguracijo glede na R^1 in R^2 :



S cepljenjem racemata, npr. z optično aktivnimi derivati vinske kisline, se da oba enantiomera izolirati čista.

Odcepitev acilnega ostanka (R^7) se vrši smotrno z umiljenjem po znanih metodah. Analogno velja za odcepitev benzilnega ostanka.

Amini s formulo IV so znani iz literature ali jih lahko pripravimo tako, da bodisi aldehid R^1 -CHO presnovimo z vinil magnezijevim kloridom v alil alkohol V



nato premestimo s klorovodikom v alilklorid VI



in končno presnovimo z ustreznim alilaminom VII



bodisi cimetov aldehid VIII



direktno redukativno aminiramo z alilaminom VII.

Za pojasnitev izuma rabijo ti-le primeri:

A) Priprava izhodnih materialov

1. Ekso-6-p-fluorofenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan

K 19,4 g (102 mM) N-alil-N-[3-(4-fluorofenil)alil]amina v 130 ml acetona smo dodali 130 ml 10%-ne solne kisline in 600 mg Michlerjevega ketona in obsevali pod dušikom 55 h s 150 wattno živosrebrno visokotlačno svetilko v kvarčni aparaturi pri sobni temperaturi. Nato smo reakcijski nastavek uparili in preostanek porazdelili

med metilen kloridom in vodo. Naalkalili smo z vodno raztopino amoniaka in ekstrahirali vodno fazo še dvakrat z metilen kloridom. Združene organske faze smo posušili z natrijevim sulfatom in uparili.

Dobitek: 19,3 g (99%), tal. 165-166°C (maleinat).

Za ločenje antipodov smo dodali k 15,0 g (78,5 mM) racemata raztopino 31,7 g (78,5 mM) (-)-di-O-toluoil-L-vinske kisline v 300 ml vrelega etanola. Kristale, ki so se izločili pri ohlajenju ob mešanju (13,8 g), smo ob spiranju z etanolom odsesali in prekrystalizirali iz 200 ml etanola ob dodatku 200 ml vode. Sprostitev baze je dala (+)-antipod (5,5 g) z $[\alpha]_D = -97,0^\circ$ (EtOH, c = 0,969).

Iz gornje matične lužnice je prek noči izkristaliziralo 14,2 g soli, ki smo jo prekrystalizirali iz 400 ml etanola (odfiltriranje netopnega deleža pri temperaturi vrelišča) (uparjenje na 300 ml). Sprostitev baze je dala 4,0 g (-)-antipoda, $[\alpha]_D = -96,0^\circ$ (EtOH, c = 0,940).

Ekso-fenilne konfiguracije smo dokazali z rentgensko strukturno analizo.

2. Ekso-6-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan

K 50,0 g (28,9 mM) N-cinamil-N-alilamina v 1600 ml acetona smo dodali 300 ml 10%-ne solne kisline in pod dušikom obsevali 48 h s 150 wattno živosrebrno visokotlačno svetilko v kvarčni aparaturi pri sobni temperaturi. Nato smo reakcijski nastavek uparili in preostanek porazdelili med metilen kloridom in vodo. Naalkalili smo z vodno raztopino amoniaka in ekstrahirali vodno fazo še dvakrat z metilen kloridom. Združene organske faze smo posušili z natrijevim sulfatom in uparili. Dobitek: 49,0 g (98%) viskozne olja, tal. 177-178°C (maleinat).

3. Ekso-6,7-difenil-3-benzil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan

K 70,0 g (206 mM) bis-[N-cinamil]-benzilamina v 2500 ml acetona smo dodali 0,8 g Michlerjevega ketona in pod dušikom obsevali 25 h s 150 wattno živosrebrno visokotlačno svetilko v aparaturi iz stekla Duran® pri sobni temperaturi. Nato smo reakcijski nastavek uparili in preostanek porazdelili med metilen kloridom in vodo. Naalkalili smo z vodno raztopino amoniaka in vodno fazo ekstrahirali še dvakrat z metilen kloridom. Združene organske faze smo posušili z natrijevim sulfatom in

uparili. Čiščenje surovega produkta (65,0 g) se je vršilo s kolonsko kromatografijo (silikagel, eluent toluen, etanol 98/2). Dobili smo 58,0 g (83%) produkta, tal. 230-232°C (hidroklorid).

4. Ekso-6,7-difenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan

K 12,0 g (35,4 mM) ekso-6,7-difenil-3-benzil-3-azabicyklo[3.2.0]heptana v mešanici iz 300 ml n-propanola in 16 ml vode smo dodali 16,0 g (254 mM) amonijevega formiata in 2,0 g paladija (10%-nega) na oglju in reakcijsko zmes kuhali 4 h ob refluxu (razvijanje ogljikovega dioksida). Po ohlajenju smo odsesali od katalizatorja, sprali s propanolom in metilen kloridom in filtrat uparili. Preostanek smo porazdelili med metilen kloridom in vodo, naalkalili z vodno raztopino amoniaka in vodno fazo ekstrahirali še dvakrat z metilen kloridom. Združene organske faze smo posušili z natrijevim sulfatom in uparili.

Dobili smo 8,1 g (92%) produkta, tal. 140-142°C (maleinat).

5. Ekso-6-fenil-3-benzil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan

K 9,2 g (35,0 mM) [N-cinamil)-N-alilbenzilamina v 1100 ml acetona smo dodali 100 mg Michlerjevega ketona in pod dušikom obsevali 5 h s 150 wattno živosrebrno visoko-tlačno svetilko v aparaturi iz stekla Duran® pri sobni temperaturi. Nato smo reakcijski nastavek uparili. Čiščenje surovega produkta (9,4 g) se je vršilo s kolonsko kromatografijo (silikagel, eluent metilen klorid/metanol 98/2). Dobili smo 3,3 g (36%) produkta, tal. 126-128°C (maleinat).

6. 2,2,2-trifluoro-1-[ekso-6-(3-piridil)-3-azabicyklo[3.2.0]-hept-3-il]-etanon

14,0 g (51,8 mM) N-alil-2,2,2-trifluoro-N-[3-(3-piridil)-alil]acetamida smo raztopili v 140 ml acetona, dodali 30 ml 10%-ne vodne solne kisline in pod dušikom obsevali 48 h s 150 wattno živosrebrno visokotlačno svetilko v aparaturi iz stekla Duran® pri sobni temperaturi. Nato smo reakcijsko raztopino uparili, prevzeli v 150 ml vode in naravnali z vodno raztopino amoniaka na pH 8 do 9. Vodno fazo smo dvakrat ekstrahirali s terc.butil metil etrom, združene organske faze posušili nad natrijevim sulfatom in uparili. Preostali ostanek smo frakcionirali s kolonsko kromatografijo (silikagel, metilen klorid + 2% metanola). Dobili smo 6,2 g (42%) nespremenjenega N-alil-2,2,2-trifluoro-N-[3-(3-piridil)-alil]-acetamida in 3,7 g (26%) 2,2,2-trifluoro-1-[ekso-6-(3-piridil)-3-azabicyklo[3.2.0]hept-3-il]etanona kot temno olje.

7. Ekso-6-(3-piridil)-3-azabicyklo[3.2.0]heptan

K raztopini 3,7 g (13,7 mM) 2,2,2-trifluoro-1-[ekso-6-(3-piridil-3-azabicyklo[3.2.0]-hept-3-il)]etanona v 50 ml etanola smo dodali 2,5 g kalijevega hidroksida v peletih. Reakcijsko raztopino smo mešali še 2 h pri sobni temperaturi in nato zlili na 100 ml ledene vode. Vodno fazo smo ekstrahirali trikrat s terc.-butil metil etrom, združene organske faze posušili nad natrijevim sulfatom in uparili. Dobitek: 2,3 g (96%) rumenega olja, tal. 202 do 205°C (hidroklorid).

Analogno se da pripraviti te-le snovi:

8. ekso-6-(m-fluorofenil)-3-azabicyklo[3.2.0]heptan,
9. ekso-6-(o-fluorofenil)-3-azabicyklo[3.2.0]heptan, tal. 118-120°C (maleinat),
10. ekso-6-(p-klorofenil)-3-azabicyklo[3.2.0]heptan, tal. 152-154°C (maleinat),
11. ekso-6-(m-klorofenil)-3-azabicyklo[3.2.0]heptan, tal. 130-132°C (maleinat),
12. ekso-6-(p-metoksi-fenil)-3-azabicyklo[3.2.0]heptan,
13. ekso-6-(m-metoksi-fenil)-3-azabicyklo[3.2.0]heptan,
14. ekso-6-(p-nitro-fenil)-3-azabicyklo[3.2.0]heptan, tal. 158-160°C (maleinat)
15. ekso-6-(m-nitro-fenil)-3-azabicyklo[3.2.0]heptan,
16. ekso-6-(p-trifluorometil-fenil)-3-azabicyklo[3.2.0]heptan,
tal. 155-156°C (maleinat),
17. ekso-6-(m-trifluorometil-fenil)-3-azabicyklo[3.2.0]heptan,
18. ekso-6-(3,4-diklorofenil)-3-azabicyklo[3.2.0]heptan,
19. ekso-6-(3,5-diklorofenil)-3-azabicyklo[3.2.0]heptan,
tal. >250°C (hidroklorid),
20. ekso-6-(3,4-dimetoksifenil)-3-azabicyklo[3.2.0]heptan,
21. ekso-6-(m-hidroksifenil)-3-azabicyklo[3.2.0]heptan,
22. ekso-6-(p-hidroksifenil)-3-azabicyklo[3.2.0]heptan,
23. ekso-6-(3,4-dihidroksifenil)-3-azabicyklo[3.2.0]heptan,
24. ekso-6-(p-metilfenil)-3-azabicyklo[3.2.0]heptan,
25. ekso-6-(m-metilfenil)-3-azabicyklo[3.2.0]heptan,
26. ekso-6-(p-t-butilfenil)-3-azabicyklo[3.2.0]heptan,
tal. >255°C (hidroklorid),
27. ekso-6-(m-aminofenil)-3-azabicyklo-[3.2.0]heptan,
28. ekso-6-(p-aminofenil)-3-azabicyklo-[3.2.0]heptan,
29. ekso-6-(p-cianofenil)-3-azabicyklo-[3.2.0]heptan,

- tal. 168-170°C (maleinat),
30. ekso-6-tien-2-il-3-azabiklo-[3.2.0]heptan, tal. 180-182°C (hidroklorid),
 31. ekso-6-tien-3-il-3-azabiklo-[3.2.0]heptan, tal. 143-145°C (hidroklorid),
 32. ekso-6-(5-klorotien-2-il)-3-azabiklo-[3.2.0]heptan, tal. 156-157°C (maleinat),
 33. ekso-6-pirol-2-il-3-azabiklo-[3.2.0]heptan,
 34. ekso-6-pirid-4-il-3-azabiklo-[3.2.0]heptan,
 35. ekso-6-pirid-2-il-3-azabiklo-[3.2.0]heptan.

Priprava končnih produktov

Primer 1

1-(4-fluorofenil)-4-[ekso-6-fenil-3-azabiklo[3.2.0]heptan-3-il]butan-1-on x HCl

K 8,65 g (50 mM) ekso-6-fenil-3-azabiklo[3.2.0]heptana v 130 ml ksilena smo dodali 10,2 ml (60 mM) ω -klor-4-fluorobutirofenona kot tudi 11,5 g (80 mM) fino uprašenega kalijevega karbonata poleg 0,5 kalijevega jodida in med dobrim mešanjem kuhali 7 h pod refluxom.

Po ohlajenju smo uparili na rotacijskem uparjalniku in preostanek porazdelili med metilen kloridom in vodo.

Vodno fazo smo ekstrahirali še dvakrat metilen kloridom in nato organsko fazo po enkratnem spiranju z vodo in sušenju z natrijevim sulfatom uparili. Surovi produkt (21 g) smo očistili s kolonsko kromatografijo (silikagel, eluent metilen klorid/metanol 94/4). Prosto bazo smo prevzeli v 200 ml etra, odfiltrirali netopne kosmiče in etrni raztopini dodali prebitno etrno solno kislino. Nato smo trdne snovi odsesali v hladnem in hidroklorid sprali z obilo etra. Izolirali smo 8,3 g (45%) produkta, tal. 169-171°C.

Analogno lahko pripravimo:

2. 1-fenil-4-[ekso-6-fenil-3-azabiklo[3.2.0]heptan-3-il]butan-1-on, tal.: 134 do 136°C (hidroklorid),
3. 1-(4-fluorofenil)-4-[ekso-6,7-difenil-3-azabiklo[3.2.0]heptan-3-il]-

butan-1-on, tal.: 174 do 176°C (hidroklorid),

4. 1-(4-fluorofenil)-4-[ekso-6-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]butan, tal.: 131 do 133°C (hidroklorid),
5. 1-fenil)-2-[ekso-6-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]etan-1-on, olje,
6. 1-(4-fluorofenil)-4-[ekso-6-p-fluorofenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-butan,
7. 1-(4-fluorofenil)-4-[ekso-6-m-fluorofenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-butan-1-on,
8. 1-(4-fluorofenil)-4-[ekso-6-o-fluorofenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-butan-1-on, tal. 180-182°C (hidroklorid),
9. 1-(4-fluorofenil)-4-[ekso-6-p-klorofenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-butan-1-on,
10. 1-(4-fluorofenil)-4-[ekso-6-m-klorofenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-butan-1-on, tal. 137-139°C (hidroklorid),
11. 1-(4-fluorofenil)-4-[ekso-6-p-metoksifenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-butan-1-on,
12. 1-(4-fluorofenil)-4-[ekso-6-m,p-diklorofenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-butan-1-on,
13. 1-(4-fluorofenil)-4-[ekso-6-m,p-dimetoksifenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-butan-1-on.

Primer 14

1-(4-fluorofenil)-4-[ekso-6-p-fluorofenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]butan-1-on
x HCl

K 4,5 g (23,5 mM) ekso-6-p-fluorofenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptana v 50 ml toluena

smo dodali 6,0 g (30 mM) ω -kloro-4-fluorobutirofenona kot tudi 4,2 g (30 mM) fino uprašenega kalijevega karbonata poleg 0,5 kalijevega jodida in med dobrim mešanjem kuhali 7 h pod refluxom. Po ohlajenju smo uparili na rotacijskem uparjalniku in porazdelili preostanek med metilen kloridom in vodo.

Vodno fazo smo ekstrahirali še dvakrat z metilen kloridom in nato organsko fazo po enkratnem spiranju z vodo in sušenju z natrijevim sulfatom uparili. Surovi produkt (9,4 g) smo očistili s kolonsko kromatografijo (silikagel, eluent metilen klorid/metanol 96/4). Prosto bazo smo prevzeli v 150 ml etra, netopne kosmiče odfiltrirali in etrni raztopini dodali prebitno etrno solno kislino. Po dodatku 10 ml acetona smo trdno snov v hladnem odsesali in hidroklorid sprali z obilo etra. Izolirali smo 4,9 g (53%) produkta, tal. 166-168°C.

Analogno lahko pripravimo:

15. 1-fenil-4-[ekso-6-p-fluorofenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]butan-1-on, tal.: 141 do 143°C (maleinat),
16. 1-(4-fluorofenil-4-[ekso-6-p-fluorofenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]butan,
17. 1-(4-fluorofenil-4-[ekso-6-p-nitrofenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]butan-1-on, tal. 68-70°C (hidroklorid),
18. 1-(4-fluorofenil-4-[ekso-6-m-nitrofenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]butan-1-on
19. 1-(4-fluorofenil-4-[ekso-6-p-trifluorometilfenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]butan-1-on, tal. 158-161°C (hidroklorid),
20. 1-(4-fluorofenil-4-[ekso-6-p-cianofenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]butan-1-on,
21. 1-(4-fluorofenil-4-[ekso-6-tien-3-il-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]butan-1-on,
22. 1-(4-fluorofenil-4-[ekso-6-pirid-3-il-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-

3-il]butan-1-on,

23. 1-(4-fluorofenil-3-[ekso-6-p-fluorofenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]propan-1-on, tal. 151-154°C (hidroklorid).

Primer 24

1-(bis-4-fluorofenil)-4-[ekso-6-p-fluorofenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-butan
x HCl

K 5,0 g (26,2 mM) ekso-6-p-fluorofenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptana v 80 ml ksilena smo dodali 8,8 g (28,4 mM) 1,1'-(4-klorobutiliden)bis-4'-fluorobenzena kot tudi 7,0 g (50,6 mM) fino uprašenega kalijevega karbonata poleg 0,3 kalijevega jodida in med dobrim mešanjem kuhali 15 h pod refluxom. Po ohlajenju smo uparili na rotacijskem uparjalniku in preostanek porazdelili med metilen kloridom in vodo. Vodno fazo smo ekstrahirali še dvakrat z metilen kloridom in nato organsko fazo po enkratnem spiranju z vodo in sušenju z natrijevim sulfatom uparili. Surovi produkt (110 g) smo očistili s kolonsko kromatografijo (silikagel, eluent metilen klorid/metanol 96/4). Prosto bazo smo prevzeli v 350 ml etra, odfiltrirali netopne kosmiče in etrni raztopini dodali prebitno etrno solno kislino. Uparjenje je dalo 4,9 g (40%) produkta, tal. 49-50°C.

Analogno lahko pripravimo:

25. 1-(bis-4-fluorofenil)-4-[ekso-6-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-butan, tal. 54-55°C (kot hidroklorid)

Primer 26

1-(4-fluorofenil)-4-[ekso-6-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-butan-1-ol

K 4,6 g (13,6 mM) 1-(4-fluorofenil)-4-[ekso-6-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-butan-1-ona v 60 ml metanola smo po obrokih dodali 0,6 g (16 mM) natrijevega boranata. Mešali smo še 2 h pri sobni temperaturi in uparili na rotacijskem uparjalniku. Preostanek v buči smo pri pH = 10 porazdelili med metilen kloridom in vodo, ekstrahirali vodno fazo še dvakrat z metilen kloridom, združene organske faze sprali še z vodo in organsko fazo po sušenju z natrijevim sulfatom uparili. Surovi produkt

(4,6 g) smo očistili s kolonsko kromatografijo (silikagel, eluent metilen klorid/metanol 96/4). Prosto bazo smo prevzeli v 150 ml etra, odfiltrirali netopne kosmiče in etrni raztopini dodali prebitno etrno solno kislino. Nato smo odsesali trdno snov v hladnem in hidroklorid sprali z obilo etra. Izolirali smo 3,1 g (61%) produkta, tal. 147-149°C.

27. 1-(4-fluorofenil)-4-[ekso-6-p-fluorofenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-butan-1-ol, tal. 128-129°C (hidroklorid),
28. 1-(4-fluorofenil)-4-[ekso-6,7-difenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-butan-1-ol, tal. 228-231°C (hidroklorid),
29. 1-fenil-4-[ekso-6-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-butan-1-ol, tal. 128-129°C (hidroklorid),
30. 1-fenil-4-[ekso-6-p-fluorofenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-butan-1-ol,
31. 1-(4-fluorofenil)-4-[ekso-6-o-fluorofenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-butan-1-ol, tal. 167-168°C (hidroklorid),
32. 1-(4-fluorofenil)-4-[ekso-6-m-klorofenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-butan-1-ol, tal. 143-145°C (hidroklorid),
33. 1-(4-fluorofenil)-4-[ekso-6-p-trifluorometilfenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-butan-1-ol, tal. 145-148°C (hidroklorid).

Primer 34

1-(4-fluorofenil)-4-[ekso-6-p-aminofenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-butan-1-on

6,6 g (17,2 mM) 1-(4-fluorofenil)-4-[ekso-6-p-nitrofenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-butan-1-ona smo raztopili v 200 ml ledaste ocetne kisline, dodali 1,7 g paladija na oglju (10 %-nega) in 4 h hidrirali pri sobni temperaturi in normalnem tlaku. Po odsesanju katalizatorja smo matično lužnico uparili, preostanek porazdelili med metilen kloridom in vodo, naalkalili med mešanjem s koncentrirano raztopino

amoniaka in ekstrahirali dvakrat z metilen kloridom. Po sušenju in uparjenju organske faze smo dobili 5,0 g surovega produkta, ki smo ga očistili s kolonsko kromatografijo (silikagel, eluent metilen klorid/metanol 95/5). Izolirali smo 2,2 g (36%) 1-(4-fluorofenil)-4-[ekso-6-p-aminofenil-3-azabiklo-[3.2.0]-heptan-3-il]butan-1-ona (tal. hidroklorida 136-139°C) in 1,4 g (23%) 1-(4-fluorofenil)-4-[ekso-6-p-aminofenil-3-azabiklo-[3.2.0]-heptan-3-il]-butan-1-ola (tal. hidroklorida 122-125°C).

Primer 35

N-(3-[ekso-6-fenil-3-azabiklo[3.2.0]heptan-3-il]-propil)-4-fluorobenzamid

K 3,5 g (20 mM) ekso-6-fenil-3-azabiklo[3.2.0]heptana v 40 ml toluena smo dodali N-(3-kloropropil)-4-fluorobenzamida kot tudi 4,8 g (35 mM) fino uprašenega kalijevega karbonata poleg 0,5 kalijevega jodida in med dobrim mešanjem kuhali 9 h pod refluxom. Po ohlajenju smo uparili na rotacijskem uparjalniku in preostanek porazdelili med metilen kloridom in vodo. Vodno fazo smo ekstrahirali še dvakrat z metilen kloridom in nato organsko fazo po sušenju z natrijevim sulfatom uparili. Surovi produkt (8,4 g) smo očistili s kolonsko kromatografijo (silikagel, eluent metilen klorid/metanol 96/4). Očiščeno prosto bazo smo raztopili v mešanici iz 100 ml etra in 10 ml acetona in ob hlajenju z ledom in mešanju počasi dokapali raztopino 1,6 g maleinske kisline v acetonu. Izločeno sol smo odsesali pod dušikom, sprali z etrom in nato posušili pod dušikom. Izolirali smo 4,9 g (70%) higroskopskega produkta kot maleinatno sol, tal. 122-124°C.

Na analogen način lahko pripravimo:

36. N-(3-[ekso-6-fenil-3-azabiklo[3.2.0]heptan-3-il]-propil)-benzamid, tal. 70 do 72°C (hidroklorid),
37. N-(2-[ekso-6-fenil-3-azabiklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-4-fluorobenzamid,
38. N-(2-[ekso-6-fenil-3-azabiklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-benzamid, tal. 89 do 90°C,
39. N-(2-[ekso-6-fenil-3-azabiklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-N-metil-4-fluorobenzamid, tal. 126 do 128°C (hidroklorid),

40. N-(2-[ekso-6-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-N-metil-benzamid, tal. 121 do 122 (hidroklorid),
41. N-(2-[ekso-6-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-N-metil-4-izopropilbenzamid, tal. 184 do 185°C (hidroklorid),
42. N-(3-[ekso-6-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-propil)-4-klorobenzamid,
43. N-(2-[ekso-6-p-trifluorometilfenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-4-klorobenzamid, tal. 112-114°C,
44. N-(3-[ekso-6-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-propil)-3-metoksi-benzamid,
45. N-(3-[ekso-6-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-propil)-3-nitro-benzamid,
46. N-(3-[ekso-6-p-fluorofenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-propil)-4-fluorobenzamid, tal. 160 do 162°C,
47. N-(3-[ekso-6-p-fluorofenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-propil)-benzamid, tal. 177 do 178°C (hidroklorid),
48. N-(2-[ekso-6-p-fluorofenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-4-fluorobenzamid, tal. 111 do 113°C,
49. N-(2-[ekso-6-p-fluorofenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-benzamid, tal. 94 do 95°C,
50. N-(2-[ekso-6-p-fluorofenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-N-metil-4-fluorobenzamid, tal. 170 do 171°C (hidroklorid),
51. N-(2-[ekso-6-p-fluorofenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-N-metil-benzamid,

52. N-(2-[ekso-6-p-fluorofenil-3-azabiklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-N-metil-4-izopropilbenzamid, tal. 189 do 190°C (hidroklorid),
53. N-(3-[ekso-6-p-fluorofenil-3-azabiklo[3.2.0]heptan-3-il]-propil)-4-klorobenzamid,
54. N-(3-[ekso-6-p-fluorofenil-3-azabiklo[3.2.0]heptan-3-il]-propil)-3-metoksibenzamid,
55. N-(3-[ekso-6-p-fluorofenil-3-azabiklo[3.2.0]heptan-3-il]-propil)-3-nitrobenzamid,
56. N-(2-[ekso-6-m-klorofenil-3-azabiklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-4-klorobenzamid, tal. 96-98°C,
57. N-(2-[ekso-6-o-fluorofenil-3-azabiklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-4-klorobenzamid, tal. 91-93°C,
58. N-(2-[ekso-6-p-fluorofenil-3-azabiklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-2-hidroksi-benzamid, tal. 93-95°C (glej tudi primer 59).

Primer 59

N-(2-[ekso-6-m-hidroksifenil-3-azabiklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-4-klorobenzamid

K 4,2 g (11 mM) N-(2-[ekso-6-m-metoksifenil-3-azabiklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-4-klorobenzamida v 70 ml metilen klorida smo pri sobni temperaturi dokapali 13 ml (13 mM) borovega tribromida (1 M raztopina v metilen kloridu) in zmes mešali preko noči. Po ohlajenju smo dodali 100 ml 2 n raztopine amonijevega hidroksida, organsko fazo ločili in vodno fazo ekstrahirali še z metilen kloridom. Po sušenju in uparjenju smo dobili 4,5 g surovega produkta, ki smo ga očistili s kolonsko kromatografijo (silikagel, eluent metilen klorid/metanol 95/5). Izolirali smo 2,8 g (69%) produkta, tal. 65-68°C.

Primer 60

Ekso-3-n-butil-6-fenil-3-azabiklo[3.2.0]heptan maleinat

K 3,5 g (20 mM) ekso-6-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptana v 50 ml tetrahidrofurana smo dodali 4,2 ml (30 mM) trietilamina kot tudi 5,4 g (40 mM) n-butilbromida in med dobrim mešanjem kuhali 9 h pod refluxom.

Po ohlajenju smo uparili na rotacijskem uparjalniku in preostanek porazdelili med metilen kloridom in vodo.

Vodno fazo smo ekstrahirali še dvakrat z metilen kloridom in nato organsko fazo po sušenju z natrijevim sulfatom uparili. Surovi produkt (4,2 g) smo očistili s kolonsko kromatografijo (silikagel, eluent metilen klorid/metanol 96/4). Očiščeno prosto bazo (3,1 g) smo raztopili v 200 ml etra in ob hlajenju z ledom in mešanju počasi dokapali stehiometrično množino maleinske kisline v acetonu. Izločeno sol smo odsesali pod dušikom, sprali z etrom in posušili pod dušikom. Izolirali smo 4,4 g (64%) maleinatne soli, tal. 125 do 126°C.

Na analogen način lahko pripravimo:

61. ekso-3-metil-6-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan,
tal. 129-131°C (maleinat),
62. ekso-3-metil-6-p-fluorofenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan,
63. ekso-3-n-propil-6-p-fluorofenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan,
64. ekso-3-metil-6,7-difenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan,
tal. 197 do 198°C (hidroklorid),
65. ekso-3-n-propil-6-m-hidroksifenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan,
(glej tudi primer 59), tal. 148 do 150°C (hidroklorid),
66. ekso-3-alil-6-m-metoksifenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan,
tal. 118 do 120°C (hidroklorid),
67. ekso-3-(3,4-dimetoksi)-fenetil-6-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan,
tal. 207 do 209°C (hidroklorid),

68. ekso-3-(3,4-dimetoksi)-fenetil-6-p-fluorofenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan, tal. 192 do 193°C (hidroklorid),
69. ekso-3-(3,4-dihidroksi)-fenetil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan, (analogno primeru 59), tal. 202 do 205°C,
70. ekso-3-fenetil-6-p-fluorofenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan, tal. 128 do 129 (maleinat).

 Z_a

BASF Aktiengesellschaft:

LUISIANA 2

1

PATENTNA ZAHTEVKA

1. N-substituirani derivati 3-azabicyklo[3.2.0]-heptana s formulo I



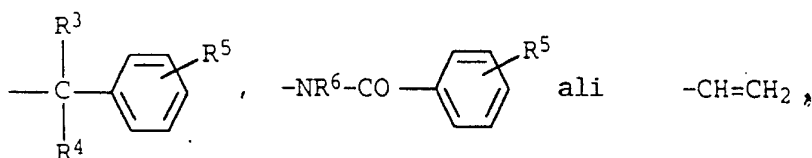
v kateri

R^1 pomeni v danem primeru z atomi halogena, C_1 - C_4 -alkilnimi, trifluorometilnimi, hidroksilnimi, C_1 - C_4 -alkoksi, amino, monometilamino, dimetilamino, ciano ali nitro skupinami mono- ali disubstituirano fenilno, piridilno, tienilno ali pirolno skupino,

R^2 je atom vodika ali v danem primeru s halogenom, metoksi, hidroksi ali amino substituirana fenilna skupina,

n pomeni število 1, 2, 3 ali 4,

A je atom vodika ali eden od ostankov



R^3 predstavlja atom vodika, hidroksi ostanek ali v danem primeru z atomom fluora, klora ali broma substituiran fenilni ostanek,

R^4 pomeni atom vodika ali

R^3 in R^4 skupaj predstavljata atom kisika,

R^5 pomeni atom vodika, fluora, klora ali broma ali hidroksi, nitro, C_1 - C_4 -alkilno ali metoksi skupino in

R^6 predstavlja atom vodika ali metilno skupino,

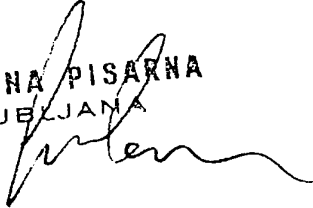
in njihove soli s fiziološko prenesljivimi kislinami.

2. Uporaba spojin s formulo I po zahtevku 1 za pripravo zdravil z nevroleptičnim, antidepresivnim, sedativnim, hipnotičnim, protektivnim učinkom na centralno živčevje in mišično relaksantnim učinkom.

Za

BASF Aktiengesellschaft:

PATENTNA PISARNA
LJUBLJANA



N-substituirani derivati azabikloheptana, njihova priprava in uporaba

Povzetek

Opisane so spojine s formulo I



v kateri imajo substituenti v opisu navedeni pomen, kot tudi njihova priprava. Nove spojine so primerne za zdravljenje bolezni.