



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 301164

(13) B1

(51) Int Cl⁶ C 07 D 451/02, A 61 K 31/46

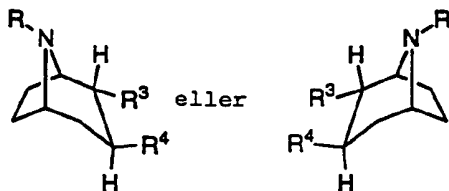
Patentstyret

(21) Søknadsnr	934758	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	22.12.93	(85) Videreføringsdag	23.12.92, DK, 1541/92
(24) Løpedag	22.12.93	(30) Prioritet	16.07.93, US, 93183
(41) Alm. tilgj.	24.06.94		16.07.93, US, 93181
(45) Meddelt dato	22.09.97		
(73) Patenthaver	NeuroSearch A/S, Smedeland 26 B, DK-2600 Glostrup, DK		
(72) Oppfinner	Peter Moldt, Humlebæk, DK Jørgen Scheel-Krüger, Glostrup, DK Leif Helth Jensen, København, DK		
(74) Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, 0306 OSLO		

(54) Benevnelse **Alkylsubstituerte, heterosykliske forbindelser, anvendelser derav og farmasøytisk preparat som omfatter en slik forbindelse**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag **Foreliggende oppfinnelse åpenbarer forbindelser med formel**



enhver blanding derav eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R er hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkylalkyl eller 2-hydroksyetyl; R³ er 1,2,4-oksadiazol-3-yl som kan være substituert i 5-stillingen, eller 1,2,4-oksadiazol-5-yl som kan være substituert i 3-stillingen; og R⁴ er fenyl som kan være substituert én eller flere ganger, 3,4-metylenndioksyfenyl, benzyl som kan være substituert én eller flere ganger, aryl som kan være substituert én eller flere ganger, eller naftyl som kan være substituert én eller flere ganger. Forbindelsene har verdifulle farmasøytiske egenskaper som dopamlingjenopptaksinhibitorer.

Fremstillingen av forbindelsene er beskrevet.

Foreliggende oppfinnelse vedrører nye tropanderivater som har utpreget antilegemiddelmisbruks-, antidepressiv og antiparkinsonismeaktivitet, og samtidig en lav grad av uønskede bivirkninger; farmasøytiske preparater som inneholder de nye tropanderivatene; og anvendelser av forbindelsene for fremstilling av et medikament for behandling av en sykkelig tilstand eller sykdom som gir respons på inhibering av dopamingjenopptak i sentralnervesystemet, som legemiddelmisbruk, depresjon og parkinsonisme.

Oppfinnelsens formål

Det er et formål ved foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe nye tropanderivater med antilegemiddelmisbruks-, antidepressiv og antiparkinsonismeaktivitet.

Et annet formål ved oppfinnelsen er å tilveiebringe nye farmasøytiske preparater som inneholder de nye tropanderivatene, og som kan anvendes for behandling av legemiddelmisbruk, depresjon og parkinsonisme.

Nok et annet formål ved oppfinnelsen er å tilveiebringe anvendelser for fremstilling av et medikament for behandling av legemiddelmisbruk, depresjon og parkinsonisme ved å administrere en terapeutisk effektiv mengde av ett eller flere av de nye tropanderivatene til en levende dyrekropp, inkludert et menneske.

Andre formål vil nedenunder bli åpenbart for fagfolk innen teknikken.

Oppfinnelsens bakgrunn

Det er velkjent at kokain har mange forskjellige farmakologiske virkninger, primært en sterk CNS-stimulerende og lokalanestetisk virkning. Disse effektene er ledsaget av høy toksisitet og avhengighetstilbøyelighet. Se f.eks. R.L. Clarke et al. i Journal of Medicinal Chemistry, 16 (11), 1261-1267 (1973). Avhengighetstilbøyeligheten antas å være relatert til en kombinasjon av kokainets sterke stimuleringsaktivitet, kortvarige virkning og hurtige inntreden av virkning sammen med dets sterke dopaminfrigjørende egenskaper. Videre er det

velkjent at kokain også har sterk dopamingjenopptaksinhiberende aktivitet. Det antas at forbindelser med langvarige, selektive dopamingjenopptaksinhiberende egenskaper, og som er uten dopaminfrigjørende egenskaper, vil være svært nyttige som
5 en ny type antidepressjons- og antiparkinsonismemiddel. Slike forbindelser vil dessuten være svært nyttige ved behandlingen av legemiddelhenfallenhet, spesielt ved behandlingen av kokainhenfallenhet eller -misbruk.

I løpet av årene har mange forsøk blitt gjort for å
10 optimalisere egenskapene til kokain. Mange derivater av kokain og av dets isomerer er blitt syntetisert. Se f.eks. R.L. Clarke et al. i *Journal of Medicinal Chemistry*, 16 (11), 1261-1267 (1973), og F. Ivy Carroll et al. i *Journal of Medicinal Chemistry*, 34, 883-886 (1991). Mange av disse derivatene, og
15 sannsynligvis mest uttalt derivatene ifølge R.L. Clarke et al. ovenfor, er svært sterke stimuleringsforbindelser og er blitt funnet å være svært sterke dopamingjenopptaksinhibitorer. Ingen av kokainderivatene som inntil i dag er blitt syntetisert, er imidlertid blitt funnet å være uten uønskede bivirkninger. R.L. Clarke et al. i den ovenfor nevnte artikkel angir
20 på side 1265 at en enantiomer (transisomer) av en nært beslektet forbindelse (cisisomer på samme måte som kokain) ikke var stimulerende, og på den samme side, at ved å flytte en 2-karboksygruppe fra en aksial (cisisomer) til en ekvatorial
25 konfigurasjon (transisomer) gav en forbindelse som var inaktiv i den lokomotoriske screening (> 256 mg/kg), men syntes å gi en svak stimulering. P.C. Meltzer et al. i *Journal of Medicinal Chemistry*, 36 (7), 855-862 (1993), angir at transisomere er biologisk inaktive.

30 Gjennom litteraturen har alle forsøk på å derivatisere kokain fokusert på optimalisering av dopamingjenopptaksinhiberingsegenskapene og ligandaffiniteten ved å syntetisere videre cisisomerer (akkurat som kokain), utvilsomt fordi disse forbindelsene er blitt funnet å være de sterkeste dopamingjenopptaksinhibitorer, samt de sterkeste ligander i forskjellige
35 bindingsanalyser. Dette omfatter også de funn som er publisert av F. Ivy Carroll et al. i *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, s. 44-46 (1993).

Foreliggende oppfinnelse

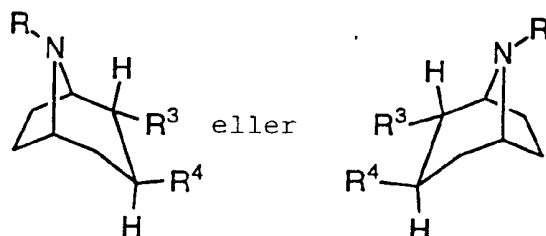
Oppfinnerne av foreliggende oppfinnelse ble vitenskapelig interessert i forbindelsene til R.L. Clarke et al. og besluttet å syntetisere forbindelsen betegnet nr. 13 av Clarke et al. (Win 35 428). Under syntesene av Win 35 428 ble transisomeren av Win 35 428 isolert som et biprodukt av oppfinnerne. Under en nøyaktig karakterisering av begge disse epimerforbindelsene ble det overraskende lagt merke til at transisomeren, selv om den var nært opp til 50 ganger svakere sammenlignet med cisisomeren (Win 35 428) som dopamingjenopptaksinhibitor, syntes den i motsetning til Win 35 428 på hvert relevant doseringsnivå som ble testet, hovedsakelig eller fullstendig å være uten bivirkninger, slik de ble målt både ved eksitatorisk, lokomotorisk aktivitet og steilingsresponsersamt ved unormal stereotyp oppførsel, og samt det faktum at forbindelsen var hovedsakelig fri for dopaminfrigjørende egenskaper, alt i sterk motsetning til Win 35 428 og kokain.

Disse nye og overraskende funn fikk oppfinnerne av foreliggende oppfinnelse til å syntetisere en lang serie derivater av Win 35 428, dens isomerer og dessuten mer fjernt beslektede forbindelser.

Det ble derved overraskende funnet at, ved å velge transisomeren i stedet for cisisomeren som fremgikk av litteraturen, og ved å bytte ut CO₂Me-gruppen i Win 35 428 med forskjellige andre substituenten og mest uttalt med forskjellige sterisk store substituenten, ble det på en og samme tid mulig å opprettholde og forsterke de dopamingjenopptaksinhiberende egenskaper til forbindelsene, samt ytterligere redusere eller fjerne bivirkningene i form av eksitatorisk, lokomotorisk aktivitet og steilingsresponsersamt unormal stereotyp oppførsel. Videre ble det funnet at forbindelsene var uten dopaminfrigjørende egenskaper. Svært overraskende forble det en sterk og kraftig antiparkinsonisme- og antidepressjonsaktivitet hos forbindelsene.

Oppfinnelsen omfatter således blant annet det følgende, alene eller i kombinasjon:

Anvendelsen av en forbindelse med formel



enhver blanding derav eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; hvor

10 R er hydrogen, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ sykloalkylalkyl, benzyl eller 2-hydroksyetyl;

R³ er 1,2,4-oksadiazol-5-yl som kan være substituert i 3-stillingen med C₁-C₆ alkyl; C₃-C₆ sykloalkyl; eller fenyl som kan være substituert med halogen; og

15 R⁴ er fenyl som kan være substituert én eller flere ganger med substituenten valgt fra gruppen bestående av halogen, C₁-C₆ alkyl og fenyl;

3,4-metylendioksyfenyl;

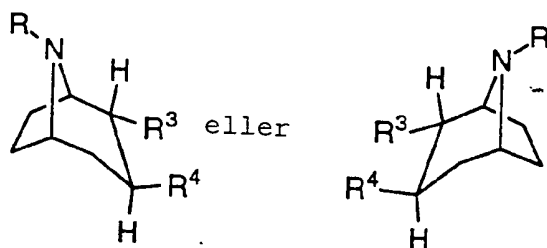
benzyl; eller

20 naftyl;

for fremstilling av et medikament for behandling av en sykkelig tilstand eller sykdom hos en levende dyrekropp, inkludert et menneske, hvor sykdomstilstanden eller sykdommen gir respons på inhiberingen av dopamingjenopptak i sentralnervesystemet,

25 og

anvendelsen av en forbindelse med formel



enhver blanding derav eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; hvor

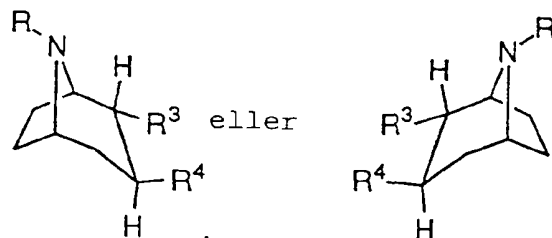
R er hydrogen, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ sykloalkylalkyl, benzyl eller 2-hydroksyetyl;

R³ er 1,2,4-oksadiazol-5-yl som kan være substituert i 3-stillingen med C₁-C₆ alkyl; C₃-C₆ sykloalkyl; eller

fenyl som kan være substituert med halogen; og
 R⁴ er fenyl som kan være substituert én eller flere
 ganger med substituenten valgt fra gruppen bestående
 av halogen, C₁-C₆ alkyl og fenyl;
 5 3,4-metylendioksyfenyl;
 benzyl; eller
 naftyl;

for fremstilling av et medikament for behandling av depresjon
 eller parkinsonisme, og

10 anvendelsen av en forbindelse med formel



enhver blanding derav eller et farmasøytisk akseptabelt salt
 derav; hvor

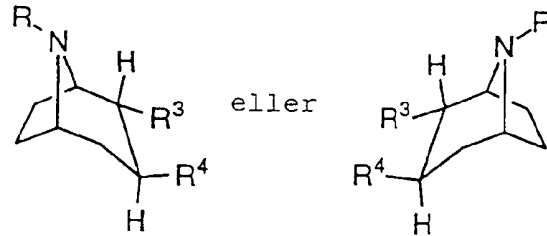
20 R er hydrogen, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl,

C₃-C₆ sykloalkylalkyl, benzyl eller 2-hydroksyetyl;
 R³ er 1,2,4-oksadiazol-5-yl som kan være substituert i
 3-stillingen med C₁-C₆ alkyl; C₃-C₆ sykloalkyl; eller
 25 fenyl som kan være substituert med halogen; og

R⁴ er fenyl som kan være substituert én eller flere
 ganger med substituenten valgt fra gruppen bestående
 av halogen, C₁-C₆ alkyl og fenyl;
 3,4-metylendioksyfenyl;
 30 benzyl; eller
 naftyl

for fremstilling av et medikament for behandling av lege-
 middelhenfallenhet og/eller -misbruk, og

anvendelsen av en forbindelse med formel



enhver blanding derav eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; hvor

R er hydrogen, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl,

C₃-C₆ sykloalkylalkyl, benzyl eller 2-hydroksyetyl;

R³ er 1,2,4-oksadiazol-5-yl som kan være substituert i 3-stillingen med C₁-C₆ alkyl; C₃-C₆ sykloalkyl; eller fenyl som kan være substituert med halogen; og

R⁴ er fenyl som kan være substituert én eller flere ganger med substituenten valgt fra gruppen bestående av halogen og fenyl;

3,4-metylendioksyfenyl;

benzyl; eller

naftyl;

for fremstilling av et medikament for behandling av kokain- og/eller amfetaminhenfallenhet og/eller -misbruk, og anvendelsen som ovenfor, hvor den anvendte forbindelse er

(1R,2R,3S)-2-(3-syklopropyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(4-fluorfenyl)-tropan,

(1R,2R,3S)-2-(3-fenyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(4-fluorfenyl)-tropan,

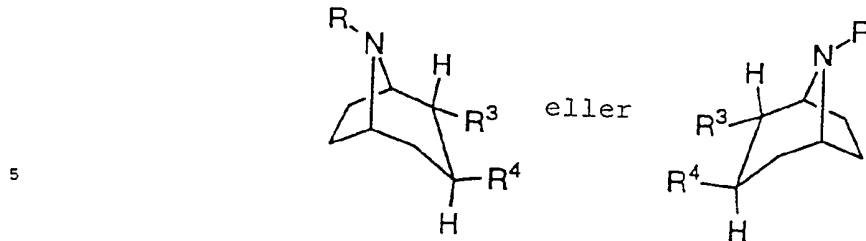
(1R,2R,3S)-2-(3-fenyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(4-metylfenyl)-tropan,

(1R,2R,3S)-2-(3-benzyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(4-fluorfenyl)-tropan,

(1R,2R,3S)-2-(3-(4-fenyl-fenyl)-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(4-fluorfenyl)-tropan eller

(1R,2R,3S)-2-(3-fenyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(2-naftyl)-tropan,

eller et farmasøytisk akseptabelt addisjonssalt derav, og en forbindelse med formel



enhver blanding derav eller et farmasøytisk akseptabelt salt
10 derav; hvor

R er hydrogen, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, sykloalkylalkyl, benzyl eller 2-hydroksyetyl;

R³ er 1,2,4-oksadiazol-5-yl som kan være substituert i 3-stillingen med C₁-C₆ alkyl; C₃-C₆ sykloalkyl; eller
15 fenyl som kan være substituert med halogen; og

R⁴ er fenyl som kan være substituert én eller flere ganger med substituenten valgt fra gruppen bestående av halogen, C₁-C₆ alkyl og fenyl;

3,4-metylendioksyfenyl;

20 benzyl; eller

naftyl, og

en forbindelse som ovenfor, som er

(1R,2R,3S)-2-(3-syklopropyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(4-fluorfenyl)-tropan,

25 (1R,2R,3S)-2-(3-fenyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(4-fluorfenyl)-tropan,

(1R,2R,3S)-2-(3-fenyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(4-metylfenyl)-tropan,

(1R,2R,3S)-2-(3-benzyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(4-fluorfenyl)-tropan,

30 (1R,2R,3S)-2-(3-(4-fenyl-fenyl)-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(4-fluorfenyl)-tropan eller

(1R,2R,3S)-2-(3-fenyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(2-naftyl)-tropan,

35 eller et farmasøytisk akseptabelt addisjonssalt derav, og

et farmasøytisk preparat som omfatter en effektiv

mengde av en forbindelse som hvilken som helst ovenfor, eller

et farmasøytisk akseptabelt addisjonssalt derav, sammen med

minst én farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynner.

Eksempler på farmasøytisk akseptable addisjonssalter omfatter uorganiske og organiske syreaddisjonssalter, slik som hydrokloridet, hydrobromidet, fosfatet, nitratet, perkloratet, sulfatet, sitratet, laktatet, tartratet, maleatet, fumaratet, mandelatet, benzoatet, askorbatet, cinnamatet, benzensulfonatet, metansulfonatet, stearatet, succinatet, glutamatet, glykolatet, toluen-p-sulfonatet, formiatet, malonatet, naftalen-2-sulfonatet, salisylatet og acetatet. Slike salter dannes ved fremgangsmåter som er vel kjente innen teknikken.

Andre syrer, slik som oksalsyre, kan, selv om de ikke i seg selv er farmasøytisk akseptable, anvendes ved fremstillingen av salter som kan anvendes som mellomprodukter ved erholdelsen av forbindelser ifølge oppfinnelsen og deres farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter.

Halogen er fluor, klor, brom eller jod; klor og brom er foretrukket.

C_1-C_6 alkyl betyr en rett kjede eller forgrenet kjede med 1-6 karbonatomer eller syklisk alkyl med 3-6 karbonatomer, inkludert metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, t-butyl, pentyl, heksyl, syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl eller sykloheksyl; metyl, etyl, propyl og isopropyl er foretrukne grupper.

C_2-C_6 alkenyl betyr en rett kjede eller forgrenet kjede med 2-6 karbonatomer, inkludert en dobbeltbinding, f.eks., men ikke begrenset til, etylen, 1,2- eller 2,3-propylen, 1,2- eller 3,4-butylen.

C_2-C_6 alkynyl betyr en gruppe med 2-6 karbonatomer, inkludert en trippelbinding, f.eks., men ikke begrenset til, etynyl, 2,3-propynyl, 2,3- eller 3,4-butynyl.

C_3-C_6 sykloalkyl betyr sykloalkyl med 3-6 karbonatomer.

C_3-C_6 sykloalkylalkyl betyr sykloalkylalkyl med 3-6 karbonatomer, og betyr f.eks. syklopropylmetyl.

I.p. betyr intraperitoneal, som er en velkjent administreringsvei.

P.o. betyr peroral, som er en velkjent administreringsvei.

Forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen kan videre foreligge i usolvatiserte samt i solvatiserte former med

farmasøytisk akseptable oppløsningsmidler, slik som vann, etanol og lignende. Generelt anses de solvatiserte former for ekvivalente med de usolvatiserte former for formålene ved denne oppfinnelsen.

5 Det vil forstås av fagfolk innen teknikken at noen av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse inneholder minst ett kiralt sentrum, og at slike forbindelser foreligger i form av et par av optiske isomerer (dvs. enantiomerer). Oppfinnelsen omfatter alle slike isomerer og blandinger derav, inkludert racemiske blandinger.

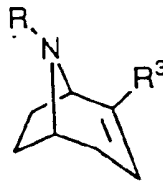
Noen av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse foreligger i (+)- og (-)-former samt i racemiske former. Racemiske former kan oppløses i de optiske antipoder ved hjelp av kjente fremgangsmåter, f.eks. ved separasjon av diastereomere salter derav med en optisk aktiv syre, og frigjøring av den optisk aktive aminforbindelse ved behandling med en base. En annen fremgangsmåte for oppløsning av racemater i de optiske antipoder er basert på kromatografi på en optisk aktiv matriks. Racemiske forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse kan således oppløses i sine optiske antipoder, f.eks. ved fraksjonert krystallisasjon av f.eks. d- eller l-salter (tartrater, mandelater eller kamfersulfonat). Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan også oppløses ved dannelsen av diastereomere amider ved omsetning av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse med optisk aktiv, aktivert karboksylsyre, slik som den som er avledet fra (+)- eller (-)-fenylalanin, (+)- eller (-)-fenylglysin, (+)- eller (-)-kamfansyre eller ved dannelsen av diastereomere karbamater ved omsetning av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse med et optisk aktivt klorformiat eller lignende.

Ytterligere fremgangsmåter for oppløsningen av optiske isomerer som er kjent for fagfolk innen teknikken, kan anvendes og vil være åpenbare for en person med gjennomsnittlige fagkunnskaper på området. Slike fremgangsmåter omfatter dem som er omtalt av J. Jaques, A. Collet og S. Wilen i "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981).

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan fremstilles på et stort antall måter. Slike fremgangsmåter omfatter f.eks.

innføringen av R^3 -arylgruppen som det siste trinn ved fremstillingen ved hjelp av konvensjonelle heterosykliske, kjemiske metoder under benyttelse av en forbindelse med formelen ifølge oppfinnelsen som utgangsmateriale, hvor R^3 er en egnet gruppe, slik som f.eks. en karboksylsyre, en karboksylsyreester, et karboksylsyreamid eller en cyangruppe. Slike funksjonelle grupper kan omdannes ved hjelp av et bredt spekter av konvensjonelle fremgangsmåter for heterosykliske, kjemiske metoder, som alle er godt kjent innen teknikken, til et bredt spekter av arylgrupper slik disse er definert annet sted i foreliggende beskrivelse, og som presentert ved eksemplifisering i eksemplene til foreliggende beskrivelse.

En annen fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsene ifølge oppfinnelsen omfatter trinnet med å omsette en forbindelse med formelen



hvor R og R^3 har de ovenfor angitte betydninger, med en forbindelse med formel R^4-A , hvor R^4 har betydningen angitt ovenfor, og hvor A er hvilken som helst type reaktiv gruppe egnet for frembringelse av et karbanion som dens motpart, slik som Li , MgX , hvor X er halogen, og $CuLi$, i en Michael-lignende 1,4-addisjonsreaksjon, hvorved det dannes en forbindelse ifølge oppfinnelsen i en ettrinnsfremgangsmåte.

Utgangsmaterialer for fremgangsmåtene beskrevet i foreliggende søknad er kjent og kan fremstilles ved hjelp av kjente fremgangsmåter fra kommersielt tilgjengelige kjemikalier. Produktene fra reaksjonene som her er beskrevet, isoleres ved hjelp av konvensjonelle midler, slik som ekstraksjon, krystallisasjon, destillasjon, kromatografi og lignende.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen og deres farmasøytisk akseptable derivater kan fremstilles ved hjelp av hvilken som helst fremgangsmåte som er kjent innen teknikken for fremstilling av forbindelsene ifølge oppfinnelsen og forbindelsene med analog struktur, som vist i de representative

eksemplene som følger.

Biologi

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er
5 sterke dopamingjenopptaksinhibitorer.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er
blitt testet med hensyn på evne til å inhibere gjenopptak av
dopamin i synaptosomer fra rotteforhjerne.

10 Testfremgangsmåte

Nyuttatt, hel forhjerne (0-4 °C) fra Wistar-rotter av
hannkjønn (150-200 g) homogeniseres i en glasshomogenisator
med en teflonpistel i 20 x volumer 0,32 M sukrose. Homogenatet
sentrifugeres ved 1000 x g (ca. 2900 rpm) i 10 minutter.

15 Pelleten kastes, og supernatanten brukes for opptaksanalyser.

En Krebs-buffer (119 mM NaCl, 24 mM NaHCO₃, 2,1 mM
KCl, 1,2 mM KH₂PO₄, 1,8 mM CaCl₂, 2 mM MgSO₄, 7 H₂O, 12 mM
glukose) ekvilibrerer med en atmosfære på 96 % O₂:4 % CO₂ i
minst 60 minutter ved 37 °C. Til 5 ml Krebs-buffer tilsettes
20 100 µl radioaktivitet (3H-dopamin, 1 x 10⁻⁹ M sluttkonsentra-
sjon) og 100 µl teststoffoppløsning og 200 µl vevssuspensjon.
Prøvene blandes grundig og inkuberes i 10 minutter ved 37 °C,
etterfulgt av 2 minutter ved 0 °C. Etter inkubasjon helles
prøvene direkte over på Whatman GF/C-glassfiberfiltre under
25 sug og vaskes umiddelbart med 2 x 5 ml iskald saltbuffer
(NaCl). Til filteret tilsettes 3 ml scintillasjonsvæske, og
mengden av radioaktivitet på filterene bestemmes ved hjelp av
konvensjonell væskescintillasjonstelling. Testverdien er an-
gitt som IC₅₀ (konsentrasjonen (µM) av teststoffet som inhi-
30 berer opptak av 50 %). Testresultater erholdt ved å teste ut-
valgte forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse vil fremgå
av tabellen nedenunder:

Tabell

	Forbindelse	Dopamingjenopptaks- inhiberende aktivitet
5	(1R,2R,3S)-2-(3-metyl-1,2,4-oksa- diazol-5-yl)-3-(2-(naftyl)-tropan	0,045 μM
	(1R,2R,3S)-2-(3-metyl-1,2,4-oksa- diazol-5-yl)-3-(3,4-diklorfenyl)- tropan	0,013 μM
10	(1R,2R,3S)-2-(3-metyl-1,2,4-oksa- diazol-5-yl)-3-(4-klorfenyl)-tropan	0,06 μM
	(1R,2R,3S)-2-(3-fenyl-1,2,4-oksa- diazol-5-yl)-3-(4-klorfenyl)-tropan	0,33 μM
15	(1R,2R,3S)-2-(3-fenyl-1,2,4-oksa- diazol-5-yl)-3-(4-metylfenyl)-tropan	0,96 μM
	(1R,2R,3S)-2-(3-fenyl-1,2,4-oksa- diazol-5-yl)-3-(2-naftyl)-tropan	0,54 μM
20		

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er blitt testet med hensyn på deres antiparkinsonismeaktivitet ved deres evne til å antagonisere haloperidolindusert katalepsi. Denne modellen er anerkjent innen teknikken som en svært pålitelig modell for antiparkinsonismeaktivitet.

Katalepsitesten for antiparkinsonismeeffekter

Prinsippet bak haloperidolkatalepsitesten relaterer seg til det faktum at legemidlet haloperidol (Serenase) inducerer en reseptorblokkering av postsynaptiske dopaminreseptorer i det dopaminstimulerte corpus striatum i rottehjernen. Etter blokkeringen av aktiv dopaminneurotransmisjon av striatumet induseres en tilstand av rigid immobilitet hvorunder rotten kan plasseres i forskjellige, totalt unormale, immobile stillinger som omfatter forbena og hele kroppen. Disse immobile stillinger kan også fremkalles ved hjelp av høye doser haloperidol til flere andre dyrearter (mus, hund)

samt primater, inkludert mennesker. Den immobile stillings-
effekt induert ved hjelp av haloperidol kommer nært opp til
tilstanden med Parkinsons sykdom hos mennesker, som skyldes en
svikt i den dopaminerge stimulering av striatumkomplekset
5 (nucleus caudatus, putamen).

Dagen før testing oppbevares rottene som veier 200-
250 g, to og to sammen i standard makrolonbur.
Teststoffet gis vanligvis peroralt 1 time før en standarddose
av dopaminantagonisten haloperidol, 0,25 mg/kg gitt subkutant.
10 Testingen av det immobile katalepsisyndrom omfatter fire
tester utført i den følgende rekkefølge:

- 1) en vertikal wirenetting (40 x 40 cm høy).
Åpningene i nettingen er omtrent 1 x 2 cm
- 15 2) en horisontal pinne 9 cm over gulvet
- 3) en 9 cm høy blokk (pinne)
- 4) en 3 cm høy blokk (kork).

Rottene ble bedømt med hensyn på det immobile, kata-
20 leptiske syndrom hvert 15. minutt i alle fire testene, idet
man startet 15 minutter etter haloperidolinjeksjonen.
Katalepsistyrken ble testet i 10 sekunder i alle testene og
evaluert i henhold til et kriterium på 10 sekunder total
immobilitet for en bedømmelse på 2. Mindre bevegelser av hodet
25 eller kroppen gir bedømmelsen 1, og en bedømmelse på 0 gis
dersom rotten ikke oppviser noen symptomer.

Rotten ble plassert i midten av den vertikale wire-
netting, så på den horisontale pinnen i en utstrakt stilling
med støtte ved hjelp av begge forbena på pinnen.

30 Rottene ble så testet med hensyn på hvorvidt de var
eller ikke var villige til å sitte med det venstre eller høyre
forben plassert først på den 9 og så på den 3 cm høye blokken
i 10 sekunder. Den maksimale bedømmelse for alle fire testene
er således totalt 8.

Tabell

Forbindelse	Minimum effektiv dose (peroral administrering)
(1R,2R,3S)-2-(3-metyl-1,2,4-oksa-diazol-5-yl)-3-(2-(naftyl)-tropan	0,25 mg/kg
(1R,2R,3S)-2-(3-metyl-1,2,4-oksa-diazol-5-yl)-3-(3,4-diklorfenyl)-tropan	0,25 mg/kg
(1R,2R,3S)-2-(3-metyl-1,2,4-oksa-diazol-5-yl)-3-(4-klorfenyl)-tropan	> 1 mg/kg
(1R,2R,3S)-2-(3-fenyl-1,2,4-oksa-diazol-5-yl)-3-(4-klorfenyl)-tropan	0,25 mg/kg
(1R,2R,3S)-2-(3-fenyl-1,2,4-oksa-diazol-5-yl)-3-(4-metylfenyl)-tropan	1,0 mg/kg
(1R,2R,3S)-2-(3-fenyl-1,2,4-oksa-diazol-5-yl)-3-(2-naftyl)-tropan	0,25 mg/kg

Bivirkningsprofil til forbindelsene ifølge foreliggende opp-
finnelse

Bivirkningene av kokain og de sentralstimulerende amfetaminderivater omfatter sentralopphisselse og -stimulering hos dyr, inkludert primater, og disse effektene kan også observeres hos mennesker. En alvorlig bivirkning av kokain og amfetaminderivatene omfatter også evnen til å fremkalle toksiske, psykotiske symptomer som kommer nært opp til den mentale sykdom schizofreni, og disse omfatter hallusinasjoner, paranoia og unormal, bisarr, stereotypisk mental aktivitet og stereotypisk bevegelsesaktivitet.

Den nåværende kjennskap indikerer sterkt og foreslår at disse syndromene hos primater og hos mennesker skyldes en omfattende og massiv frigjørelse av dopamin i striatumkomplekset, og særlig i det mesolimbiske dopaminsystem som stimulerer limbiske strukturer, inkludert nucleus accumbens.

Induksjonen av stereotypisk, unormal oppførsel hos gnagere utgjør således også en av de mest anvendte dyremodeller for schizofreni hos modeller for antipsykotiske, neuroleptiske legemidler (inkludert haloperidol og klorpromazin).

5 Utviklingen av et toksisk, unormalt stereotypisk amfetaminsyndrom som beskrevet nedenunder, kan forutsi toksisk sentralstimulerende bivirkning av dopaminfrigjørende forbindelser hos mennesker.

10 Klassifikasjon av de oppførselsmessige eksitatoriske lokomotor- og steilingsresponser etter amfetamin-, kokain- og forskjellige dopaminopptaksinhibitorer

SPF Wistar-rotter av hannkjønn som veide 200-250 g, ble brukt til de store oppførselsmessige undersøkelser. Alle
15 rottene ble overført dagen før forsøkene til individuelle bur laget av wirenetting (gulvareal 21 x 27 cm, høyde 16 cm) ved en romtemperatur på 21-23 °C. Som regel ble rottene observert kontinuerlig i 5-6 timer etter administreringen av legemidlene. De oppførselsmessige elementene som her er klassifisert
20 som steiling (dvs. oppreising på bakbena) og lokomotoraktiviteter (dvs. fremoverrettede aktiviteter), ble registrert, og de maksimale toppeffekter ble klassifisert i henhold til den følgende bedømmelsesskala:

25 0 = ikke-eksisterende eller svært sjelden
 + = svak og sjelden
 ++ = middels i styrke og frekvens
 +++ = svært sterk, kontinuerlig og intens.

30 Graden av lokomotoraktivitet ble også testet og målt kvantitativt i fotocelleaktivitetsbur. For målingen av denne lokomotoraktivitet anvendes 100 g rotter av hunnkjønn.

Tabell

Forbindelse	Dose (i.p.)	Aktivitet
(1R,2R,3S)-2-(3-metyl-1,2,4-oksa- diazol-5-yl)-3-(2-naftyl)-tropan	25 mg/kg	0
(1R,2R,3S)-2-(3-metyl-1,2,4-oksa- diazol-5-yl)-3-(3,4-diklorfenyl)- tropan	10 mg/kg	+
(1R,2R,3S)-2-(3-metyl-1,2,4-oksa- diazol-5-yl)-3-(4-klorfenyl)-tropan	2 mg/kg	+
(1R,2R,3S)-2-(3-fenyl-1,2,4-oksa- diazol-5-yl)-3-(4-klorfenyl)-tropan	50 mg/kg	0
(1R,2R,3S)-2-(3-fenyl-1,2,4-oksa- diazol-5-yl)-3-(4-metylfenyl)- tropan	50 mg/kg	0
(1R,2R,3S)-2-(3-fenyl-1,2,4-oksa- diazol-5-yl)-3-(2-naftyl)-tropan	50 mg/kg	0

Klassifikasjon av den unormale, stereotypiske oppførsel

Generelt kan den unormale, stereotypiske oppførsel
 etter administrering av amfetamin- og kokainlignende sentral-
 stimulerende legemidler klassifiseres i "lave" og "høye"
 styrkebedømmelser av stereotypisk oppførsel. Den lave styrke-
 bedømmelse av stereotypi omfatter en unormal og vedvarende
 repetisjon av den lokomotoriske, steilende og snøftende opp-
 førsel, og disse syndromene ses vanligvis bare etter de lavere
 doser av de sentraldopaminerge, sentralstimulerende legemid-
 ler, eller kan ses tilstedeværende under før- og etterfasene
 av de høye dosene. Oppførselseffektene ved lav styrke er her
 inkludert i det lokomotoriske og steilende syndrom. Stereo-
 typihøystyrkesyndromet gjelder her dersom det oppførsels-
 messige repertoar til rothen blir sterkt begrenset i variasjon
 og består av den vedvarende repetisjon av ett eller noen få
 oppførselspunkter.

Det stereotypiske snøfteoppførselssyndrom fremføres således sammenhengende bare på et lite, begrenset område i buret. Denne aktiviteten starter vanligvis på den øvre del av veggen og øker i styrke etter høyere doser av legemidlene til fremførelse av snøfting mot den nedre del av buret på veggen eller på metalltrådene i gulvet. Under dette stadium med høystyrke-
5 stereotypi er alle normale oppførselselementer fraværende, inkludert slik oppførsel som spising, drikking, pleiing og normal utforskende undersøkelse av omgivelsene. Hos rotter kan
10 høystyrkesnøftingen utvikle seg til snøfting forbundet med slikking og/eller bite-gnageaktivitet på burets metalltrådd-netting etter enda høyere doser med de stimulerende legemidler. Rottene sitter her vanligvis i en typisk sammenkrøpet stilling i et hjørne av buret. Bakoverrettet bevegelse kan av
15 og til observeres.

Den følgende bedømmelsesskala brukes for høystyrke-stereotypien, forutsatt at de oppførselsmessige syndromer er som beskrevet ovenfor:

20 + = bare stereotypisk snøfting
++ = stereotypisk snøfting og tilfeldig slikking
+++ = sammenhengende slikking og/eller bite-gnaging.

25

30

35

Tabell

	Forbindelse	Dose (i.p.)	Aktivitet
5	(1R,2R,3S)-2-(3-metyl-1,2,4-oksa- diazol-5-yl)-3-(2-naftyl)-tropan	25 mg/kg	0
	(1R,2R,3S)-2-(3-metyl-1,2,4-oksa- diazol-5-yl)-3-(3,4-diklorfenyl)- tropan	25 mg/kg	+
10	(1R,2R,3S)-2-(3-metyl-1,2,4-oksa- diazol-5-yl)-3-(4-klorfenyl)-tropan	10 mg/kg	+
	(1R,2R,3S)-2-(3-fenyl-1,2,4-oksa- diazol-5-yl)-3-(4-klorfenyl)-tropan	50 mg/kg	0
15	(1R,2R,3S)-2-(3-fenyl-1,2,4-oksa- diazol-5-yl)-3-(4-metylfenyl)- tropan	50 mg/kg	0
20	(1R,2R,3S)-2-(3-fenyl-1,2,4-oksa- diazol-5-yl)-3-(2-naftyl)-tropan	50 mg/kg	0

Farmasøytiske preparater

25 Selv om det for anvendelse i terapi er mulig at en forbindelse ifølge oppfinnelsen kan administreres som råkjemikaliet, er det foretrukket å presentere den aktive bestanddel som et farmasøytisk preparat.

30 Oppfinnelsen tilveiebringer således videre farmasøytiske preparater som omfatter en forbindelse ifølge oppfinnelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav sammen med én eller flere farmasøytisk akseptable bærere for disse, og eventuelt andre terapeutiske og/eller profylaktiske bestanddeler. Bæreren eller bærerne må være "akseptable" i den betydning at de er forenlige med de øvrige bestanddelene i 35 preparatet og ikke skadelige for mottakeren.

Farmasøytiske preparater omfatter dem som er egnet for oral, rektal, nasal, topisk (inkludert bukkal og sublingual), vaginal eller parenteral (inkludert intramuskulær,

subkutan og intravenøs) administrering, eller som er i en form egnet for administrering ved inhalering eller insufflasjon.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan, sammen med et vanlig adjuvans, bærer eller fortynner, således plasseres i form av farmasøytiske preparater og enhetsdoseringer derav, og kan i slik form anvendes som faste stoffer, slik som tabletter eller fylte kapsler, eller væsker, slik som oppløsninger, suspensjoner, emulsjoner, eliksirer eller kapsler fylt med slike, alle for oral bruk, i form av suppositorier for rektal administrering; eller i form av sterile, injiserbare oppløsninger for parenteral (inkludert subkutan) bruk. Slike farmasøytiske preparater og endoseformer derav kan omfatte vanlige bestanddeler i vanlige andeler, med eller uten ytterligere aktive forbindelser eller prinsipper, og slike endoseformer kan inneholde hvilken som helst egnet effektiv mengde av den aktive bestanddel i overensstemmelse med det påtenkte daglige doseringsområde som skal anvendes. Formuleringer som inneholder ti (10) mg aktiv bestanddel eller, mer generelt, 0,1 til hundre (100) mg, pr. tablett, er følgelig egnede representative endoseformer.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan administreres i mange forskjellige orale og parenterale doseringsformer. Det vil være åpenbart for fagfolk innen teknikken at de følgende doseringsformer som den aktive bestanddel kan omfatte enten en forbindelse ifølge oppfinnelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt av en forbindelse ifølge oppfinnelsen.

For fremstilling av farmasøytiske preparater fra forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan farmasøytisk akseptable bærere være enten faste eller flytende. Fastformpreparater omfatter pulvere, tabletter, piller, kapsler, kapsler med pulver til å svelge, suppositorier og dispergerbare granuler. En fast bærer kan være ett eller flere stoffer som også kan virke som fortynningsmidler, smaksmidler, oppløseliggjøringsmidler, smøremidler, oppslemmingsmidler, bindemidler, preserveringsmidler, tablettedesintegreringsmidler eller et innkapslingsmateriale.

I pulvere er bæreren et fint oppdelt, fast stoff som er i en blanding med den fint oppdelte, aktive komponent.

I tabletter er den aktive komponent blandet med bæreren som har den nødvendige bindingskapasitet i egnede andeler og komprimert i den ønskede form og størrelse.

Pulverne og tablettene inneholder fortrinnsvis fra 5 eller 10 til ca. 70 % av den aktive bestanddel. Egnede bærere er magnesiumkarbonat, magnesiumstearat, talkum, sukker, laktose, pektin, dekstrin, stivelse, gelatin, tragant, metylcellulose, natriumkarboksymetylcellulose, en lavtsmeltende voks, kakaosmør og lignende. Uttrykket "fremstilling" er ment å omfatte formuleringen av den aktive forbindelse med innkapslingsmateriale som bærer, slik at det fås en kapsel hvor den aktive komponent, med eller uten bærere, er omgitt av en bærer som således er i forbindelse med den. Likeledes er kapsler med pulvere for svelging og sugetabletter inkludert. 10 Tabletter, pulvere, kapsler, piller, kapsler med pulver for svelging og sugetabletter kan brukes som faste former egnet for oral administrering. 15

For fremstilling av suppositorier smeltes først en lavtsmeltende voks, slik som en blanding av fettsyreglyserider eller kakaosmør, og den aktive komponent dispergeres homogent i dette ved omrøring. Den smeltede, homogene blanding helles så over i støpeformen med passende størrelse, får avkjøles og størkner derved. 20

Preparater egnet for vaginal administrering kan presenteres som pessarer, tamponger, kremer, geler, pastaer, skum eller sprayer, som i tillegg til den aktive bestanddel inneholder slike bærere som er kjent for å være passende innen teknikken. 25

Preparater i flytende form omfatter oppløsninger, suspensjoner og emulsjoner, f.eks. vann- eller vann-propylen-glykoloppløsninger. For eksempel kan parenterale injeksjonsvæskepreparater dannes som oppløsninger i vandig polyetylen-glykoloppløsning. 30

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan således formuleres for parenteral administrering (f.eks. ved injeksjon, f.eks. bolusinjeksjon eller kontinuerlig infusjon), og kan presenteres i endoseform i ampuller, forfylte sprøyter, små voluminfusjons- eller i multidosebeholdere med tilsatt preserveringsmiddel. Preparatene kan ha slike former som sus- 35

pensjoner, oppløsninger eller emulsjoner i olje- eller vandige bærere, og kan inneholde slike formuleringsmidler som oppslemmings-, stabiliserings- og/eller dispergeringsmidler. Alternativt kan den aktive bestanddel være i pulverform, beholdt ved
5 aseptisk isolering av sterilt, fast stoff eller ved lyofili-
sering fra oppløsning, for kondisjonering med en egnet bærer, f.eks. sterilt, pyrogenfritt vann, før bruk.

Vandige oppløsninger egnet for oral bruk kan fremstilles ved å oppløse den aktive bestanddel i vann og, og
10 ønsket, tilsette egnede fargestoffer, smaksstoffer, stabiliserings- og fortykningsmidler.

Vandige suspensjoner egnet for oral bruk kan lages ved å dispergere den fint oppdelte, aktive komponent i vann med viskøst materiale, slik som naturlige eller syntetiske
15 gummier, harpikser, metylcellulose, natriumkarboksymetylcellulose eller andre velkjente oppslemmingsmidler.

Også inkludert er fastformpreparater som er ment å skulle omdannes kort tid før bruk til preparater i flytende form for oral administrering. Slike flytende former omfatter
20 oppløsninger, suspensjoner og emulsjoner. Disse preparatene kan i tillegg til den aktive komponent inneholde fargestoffer, smaksstoffer, stabiliseringsmidler, buffere, kunstige og naturlige søtningsmidler, dispergeringsmidler, fortykningsmidler, oppløseliggjøringsmidler og lignende.

25 For topisk administrering til epidermis kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen formuleres som salver, kremer eller lotions, eller som et transdermalt plaster. Salver og kremer kan f.eks. formuleres med en vann- eller oljebase med tilsetning av passende fortyknings- og/eller geldannelses-
30 midler. Lotions kan formuleres med en vann- eller oljebase og vil generelt også inneholde ett eller flere emulgeringsmidler, stabiliseringsmidler, dispergeringsmidler, oppslemmingsmidler, fortykningsmidler eller fargemidler.

Preparater egnet for topisk administrering i munnen
35 omfatter sugepastiller omfattende aktiv bestanddel i en smaksstofftilsatt base, vanligvis sukrose og akasie eller tragant; pastiller som omfatter den aktive bestanddel i en inert base, slik som gelatin eller glyserol eller sukrose og akasie; og munnvann som omfatter den aktive bestanddel i en egnet

flytende bærer.

Oppløsninger eller suspensjoner appliseres direkte til nesehulen ved hjelp av vanlige midler, f.eks. med en drypper, pipette eller spray. Preparatene kan tilveiebringes i en- eller flerdoseform. I det sistnevnte tilfellet med en drypper eller pipette kan dette oppnås ved at pasienten administrerer et passende, forutbestemt volum av oppløsningen eller suspensjonen. I tilfellet med en spray kan dette oppnås f.eks. ved hjelp av en utmålede, atomiserende spraypumpe.

Administrering til luftrøret kan også oppnås ved hjelp av et aerosolpreparat hvor den aktive bestanddel tilveiebringes i en pakning under trykk med et passende drivmiddel, slik som klorfluorkarbon (CFC), f.eks. diklordifluormetan, triklorfluormetan eller diklortetrafluoretan, karbondioksid eller annen egnet gass. Aerosolen kan passende også inneholde et slikt overflateaktivt middel som lecitin. Lege-middeldosen kan reguleres ved anskaffelse av en utmålingsventil.

Alternativt kan de aktive bestanddelene tilveiebringes i form av et tørt pulver, f.eks. en pulverblanding av forbindelsen i en egnet pulverbase, slik som laktose, stivelse, stivelsederivater, slik som hydroksypropylmetylcellulose og polyvinylpyrrolidon (PVP). Pulverbæreren vil passende danne en gel i nesehulen. Pulverpreparatet kan presenteres i endoseform, f.eks. i kapsler eller patroner av f.eks. gelatin, eller blærepakninger hvorfra pulveret kan administreres ved hjelp av en inhalator.

I preparater ment for administrering til åndedrettskanalen, inkludert intranasale preparater, vil forbindelsen generelt ha en liten partikkelstørrelse, f.eks. i størrelsesorden 5 μm eller mindre. En slik partikkelstørrelse kan fås ved hjelp av kjente midler innen teknikken, f.eks. ved mikronisering.

Når det ønskes, kan det anvendes preparater tilpasset for å gi vedvarende frigivelse av den aktive bestanddel.

De farmasøytiske preparater er fortrinnsvis i endoseformer. I slik form deles preparatet opp i endoser inneholdende passende mengder av den aktive komponent. Endoseformen kan være et pakket preparat, idet pakningen inneholder små

mengder av preparat, slik som pakkede tabletter, kapsler og pulvere i glass eller ampuller. Endoseformen kan også være en kapsel, tablett, kapsel med pulver eller sugetablett, eller den kan være det passende antall av hvilken som helst av disse i emballert form.

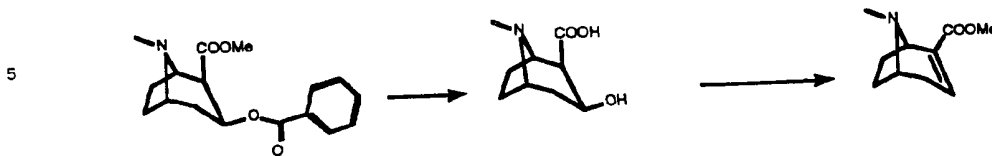
Tabletter eller kapsler for oral administrering og væsker for intravenøs administrering er foretrukne preparater.

Behandlingsmetode

Forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen er svært nyttige ved behandlingen av legemiddelmisbruk, depresjon og parkinsonisme på grunn av deres sterke dopaminopptaksinhiberende aktivitet sammen med deres lave grad av uønskede bivirkninger. Disse egenskapene gjør forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen svært anvendbare ved behandling av legemiddelmisbruk, depresjon og parkinsonisme, samt andre sykdommer som er følsomme for den dopaminopptaksinhiberende aktivitet av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse. Forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen kan følgelig administreres til en levende dyrekropp, inkludert et menneske, som trenger behandling, lindring eller eliminering av en indikasjon forbundet med eller som respons på dopaminopptaksinhiberende aktivitet. Dette omfatter særlig legemiddelmisbruk, depresjon og parkinsonisme.

Egnet doseringsområde er 0,1-500 mg daglig, 10-50 mg daglig og spesielt 10-30 mg daglig, som vanlig avhengig av den nøyaktige administreringsmåte, form som det administreres i, indikasjonen som administreringen er rettet mot, det involverte individ og kroppsvekten til det involverte individ, og videre preferansen og erfaringen til den behandlende lege eller veterinær.

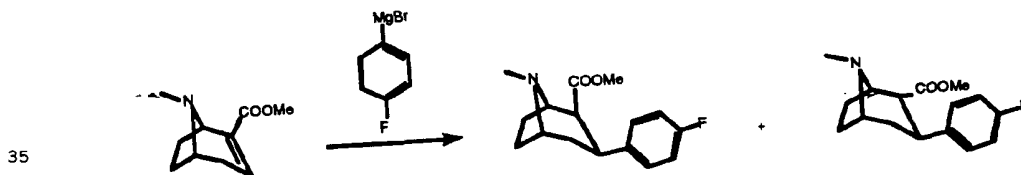
De følgende eksempler vil illustrere oppfinnelsen nærmere.

Eksempel 1(-)-anhydroecgoninmetylester

(1R,2R,3S)-2-karbometoksy-3-benzoksytropan-hydro-
 10 klorid (100 g, 0,29 mol) ble kokt under tilbakeskjøling i
 1000 ml 1 M saltsyre i 18 timer, og oppløsningen ble isav-
 kjølt. Benzosyre ble samlet opp ved filtrering og filtratet
 konsentrert under vakuum. Triturering av restene med etanol og
 filtrering gav (1R,2R,3S)-3-hydroxytropan-2-karboksyilat-
 15 hydroklorid som en hvit, krystallinsk forbindelse som uten
 ytterligere rensing ble tørket og kokt under tilbakeskjø-
 kjøling i fosforoksyklorid (50 ml) i 2 timer. Oppløsningen ble
 konsentrert under vakuum, og absolutt metanol (150 ml) ble
 sakte tilsatt under isavkjøling. Oppløsningen ble omrørt ved
 20 omgivelsestemperatur i 16 timer og ble konsentrert under
 vakuum. Restene ble isavkjølt og gjort basiske ved tilsetning
 av natriumhydroksidoppløsning (10 M, omtrent 100 ml) og ble
 ekstrahert fem ganger med dietyleter. Den kombinerte organiske
 fase ble tørket og konsentrert under vakuum, hvorved man fikk
 25 en olje som ble destillert under vakuum (70-74 °C, 1 mbar),
 hvorved man fikk tittelforbindelsen som en klar olje.

Eksempel 2(1R,2S,3S)-2-karbometoksy-3-(4-fluorfenyl)-tropan og

30 (1R,2R,3S)-2-karbometoksy-3-(4-fluorfenyl)-tropan



Grignard-reagens ble laget i en trehalset reaksjons-
 kolbe utstyrt med mekanisk omrøring, en sterk kondensator og

en trykkekvilibrert trakt under anvendelse av 4-brom-fluor-benzen (27,5 ml, 250 mmol) og magnesiumringer (6,3 g, 260 mmol) i 250 ml absolutt dietyleter. Oppløsningen av Grignard-reagens ble avkjølt til -20 °C, og en oppløsning av (-)-anhydroecgoninmetylester (21,7 g, 120 mmol) i 100 ml absolutt dietyleter ble tilsatt i løpet av en halv time. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time ved -20 °C og reaksjonen stanset på en av de to følgende måter:

1) Reaksjonsblandingen ble omrørt i 250 ml knust is, og vannfasen ble gjort sur ved tilsetning av omtrent 100 ml 4 M saltsyre. Den organiske fase ble kastet og vannfasen vasket med 100 ml dietyleter. Vannfasen ble gjort basisk ved tilsetning av 25 % ammoniumhydroksidoppløsning og ble så mettet med natriumklorid og til sist ekstrahert tre ganger med dietyleter. Den kombinerte organiske fase ble tørket og konsentrert under vakuum, hvorved man fikk en olje som ble destillert under vakuum (150-160 °C, 2 mbar). Denne metoden gir en blanding av to stereoisomerer (2S/2R - 1/3) som ble separert ved kolonnekromatografi under anvendelse av en blanding av dietyleter og pentan (1 + 1) + 1 % trietylamin som elueringsmiddel. De urensede produkter ble triturerert i pentan, hvorved man fikk (1R,2S,3S)-2-karbometoksy-3-(4-fluorfenyl)-tropan, hvite krystaller, smp. 91-92 °C, og (1R,2R,3S)-2-karbometoksy-3-(4-fluorfenyl)-tropan, hvite krystaller, smp. 65-66 °C.

2) Reaksjonsblandingen ble avkjølt til -78 °C, og en oppløsning av trifluoreddiksyre (20 ml, 250 mmol) i 50 ml dietyleter ble tilsatt i løpet av 10 minutter. Kjølebadet ble fjernet, og når temperaturen hadde nådd 0 °C, ble blandingen rørt ut i 700 ml vann. pH-verdien i vannfasen ble regulert til pH 1 ved tilsetning av konsentrert saltsyre, etterfulgt av vandig opparbeidelse og rensing på samme måte som beskrevet ovenfor. Denne fremgangsmåten gav en blanding av to stereoisomerer (2S/2R - 2/1).

De følgende forbindelser ble laget på en lignende måte:

(1R,2R,3S)-2-karbometoksy-3-benzyltropan og
(1R,2S,3S)-2-karbometoksy-3-benzyltropan, metode 2, bare
(1R,2S,3S)-2-karbometoksy-3-benzyltropan ble erholdt uten for-

urensning av den andre isomer, som en olje som utkrystalliserte etter å ha stått, smp. 53-54 °C. (1R,2R,3S)-2-karbometoksy-3-benzyltropan ble erholdt ved isomerisering av blandingen som beskrevet nedenunder.

5 (1R,2R,3S)-2-karbometoksy-3-(4-klorfenyl)-tropan og (1R,2S,3S)-2-karbometoksy-3-(4-klorfenyl)-tropan, metode 2, de to isomerene ble ikke separert, men blandingen ble isomerisert som beskrevet nedenunder.

(1R,2R,3S)-2-karbometoksy-3-(4-klorfenyl)-tropan,
10 (1R,2S,3S)-2-karbometoksy-3-(4-klorfenyl)-tropan, (1S,2S,3R)-2-karbometoksy-3-(4-klorfenyl)-tropan og (1S,2R,3R)-2-karbometoksy-3-(4-klorfenyl)-tropan, metode 2, de to settene av enantiomerpar ble ikke separert, men blandingen ble isomerisert og hydrolysert som beskrevet nedenunder.

15 (1R,2R,3S)-2-karbometoksy-3-(4-metylfenyl)-tropan og (1R,2S,3S)-2-karbometoksy-3-(4-metylfenyl)-tropan, metode 2, de to isomerene ble ikke separert, men blandingen ble isomerisert og hydrolysert som beskrevet nedenunder.

(1R,2S,3S)-2-karbometoksy-3-(2-naftyl)-tropan og
20 (1R,2R,3S)-2-karbometoksy-3-(2-naftyl)-tropan, metode 2, Grignard-reagens laget ved tilsetning av en blanding av én ekvivalent 2-bromnaftalen og 1,2-dibrometan i dietyleter til en refluksierende suspensjon av to ekvivalenter magnesium. Begge produktene var hvite, krystallinske forbindelser med
25 henholdsvis smp. 79-80 °C og smp. 86-87 °C.

(1R,2R,3S)-2-karbometoksy-3-(1-naftyl)-tropan og
(1R,2S,3S)-2-karbometoksy-3-(1-naftyl)-tropan-hydroklorid,
metode 2, Grignard-reagens laget ved tilsetning av en blanding
av én ekvivalent 1-bromnaftalen og 1,2-dibrometan i dietyleter
30 til en suspensjon av to magnesiumekvivalenter kokt under tilbaketilbakekjøling. Tittelforbindelsene ble isolert som henholdsvis en hvit, krystallinsk forbindelse, smp. 133-135 °C, og en amorf forbindelse.

(1R,2S,3S)-2-karbometoksy-3-(3,4-diklorfenyl)-tropan
35 og (1R,2R,3S)-2-karbometoksy-3-(3,4-diklorfenyl)-tropan, metode 2. Begge produktene var hvite, krystallinske forbindelser med henholdsvis smp. 69-70 °C og 61-63 °C.

(1R,2S,3S)-2-karbometoksy-3-(4-fenyl-fenyl)-tropan og
(1R,2R,3S)-2-karbometoksy-3-(4-fenyl-fenyl)-tropan, metode 2.

Begge produktene var hvite, krystallinske forbindelser med henholdsvis smp. 130-132 °C og 95-96 °C.

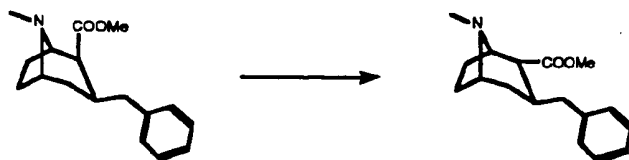
(1R,2S,3S)-2-karbometoksy-3-(4-t-butylfenyl)-tropan og (1R,2R,3S)-2-karbometoksy-3-(4-t-butylfenyl)-tropan, metode

2. Begge produktene var hvite, krystallinske forbindelser med henholdsvis smp. 84-85 °C og 83-84 °C.

Eksempel 3

(1R,2R,3S)-2-karbometoksy-3-benzyltropan-hydroklorid

10



15

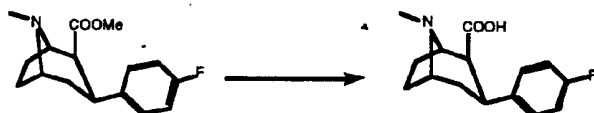
Til en oppløsning av (1R,2S,3S)-2-karbometoksy-3-benzyltropan (5,6 g, 20,5 mmol) i absolutt metanol (100 ml) ble det tilsatt en oppløsning av natriummetanolat i metanol (2 M, 2 ml), og blandingen ble kokt under tilbakeskjøling i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under vakuum og restene oppløst i dietyleter, og det ble vasket med vann. Den organiske fase ble tørket og konsentrert under vakuum. Det urensede produkt ble rensert ved kolonnekromatografi under anvendelse av en blanding av dietyleter og pentan (1 + 1) + 1 % trietylamin som elueringsmiddel, hvorved man fikk (1R,2R,3S)-2-karbometoksy-3-benzyltropan som en olje. Ved oppløsning av dette produktet i dietyleter og etterfølgende tilsetning av en oppløsning av saltsyre i dietyleter utfeltes tittelforbindelsen som hvite krystaller, smp. 188-190 °C.

30

Eksempel 4

(1R,2S,3S)-3-(4-fluorfenyl)-tropan-2-karboksylat-hydroklorid

35



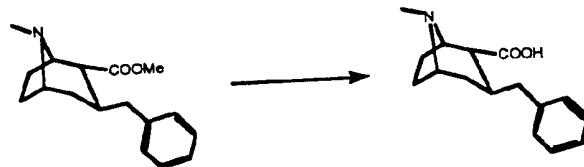
En oppløsning av (1R,2S,3S)-2-karbometoksy-3-(4-fluorfenyl)-tropan (5 g, 18 mmol) i fortynnet saltsyre (2 M, 100 ml) ble kokt under tilbakeløpskjøling i 16 timer og reaksjonsblandingen konsentrert under vakuum. Restene ble trituret i etanol og ble konsentrert under vakuum. Til sist ble det urensede produkt trituret i kaldt aceton, og tittelforbindelsen ble samlet opp ved filtrering som hvite krystaller, smp. 258-260 °C.

Den følgende forbindelse ble laget på en lignende måte:

(1R,2S,3S)-3-(2-naftyl)-tropan-2-karboksylat-hydroklorid, gule krystaller.

Eksempel 5

(1R,2R,3S)-3-benzyltropan-2-karboksylat-hydroklorid



Til en oppløsning av (1R,2R,3S)-2-karbometoksy-3-benzyltropan (4,15 g, 15,2 mmol) i etanol (50 ml) ble det tilsatt en vandig oppløsning av natriumhydroksid (4 M, 5 ml), og blandingen ble kokt under tilbakeløpskjøling i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under vakuum og restene oppløst i vann, og oppløsningen ble vasket med dietyleter. Vannfasen ble surgjort med konsentrert saltsyre og ble konsentrert under vakuum. Til sist ble det urensede produkt oppløst i en liten mengde metanol, og ved tilsetning av dietyleter utfeltes tittelforbindelsen som hvite krystaller, smp. 270-273 °C.

De følgende forbindelser ble laget på en lignende måte:

(1R,2R,3S)-3-(4-fluorfenyl)-tropan-2-karboksylat-hydroklorid, hvite krystaller, smp. > 300 °C.

(1R,2R,3S)-3-(4-klorfenyl)-tropan-2-karboksylat-hydroklorid, hvite krystaller, smp. 248-250 °C.

(1R,2R,3S)-3-(4-klorfenyl)-tropan-2-karboksylat-hydroklorid og (1S,2S,3R)-3-(4-klorfenyl)-tropan-2-karboksylat-hydroklorid, (1 + 1), hvite krystaller, smp. 295-297 °C.

(1R,2R,3S)-3-(4-metylfenyl)-tropan-2-karboksylat-hydroklorid, hvite krystaller, smp. 264-266 °C.

(1R,2R,3S)-3-(2-naftyl)-tropan-2-karboksylat-hydroklorid, hvite krystaller, smp. 189-210 °C (sakte dekomponering).

(1R,2R,3S)-3-(3,4-diklorfenyl)-tropan-2-karboksylat-hydroklorid, hvite krystaller.

(1R,2R,3S)-3-(4-fenyl-fenyl)-tropan-2-karboksylat-hydroklorid, hvite krystaller.

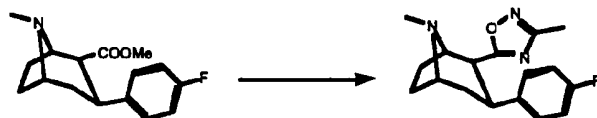
(1R,2R,3S)-3-(4-t-butylfenyl)-tropan-2-karboksylat-hydroklorid, hvite krystaller.

15

Eksempel 6

(1R,2R,3S)-2-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(4-fluorfenyl)-tropan-hydroklorid

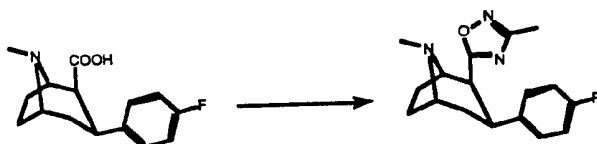
20



25

Til en blanding av (1R,2R,3S)-2-karbometoksy-3-(4-fluorfenyl)-tropanmetylamidoksim (0,37 g, 5 mmol) og oppmalte molekylsikker (4 Å, 2 g) i absolutt etanol (20 ml) ble det tilsatt natrium (0,15 g, 6,5 mmol), og blandingen ble kokt under tilbakeløpskjøling i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert etter avkjøling til omgivelsestemperatur og ble konsentrert under vakuum. Restene ble oppløst i dietyleter (30 ml), og den organiske fase ble vasket tre ganger med vann. Den organiske fase ble tørket, og en oppløsning av saltsyre i dietyleter ble tilsatt for å utfelle tittelforbindelsen som hvite krystaller, smp. omtrent 100 °C, hygroskopisk når den ble oppvarmet.

35

Eksempel 7(1R,2S,3S)-2-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(4-fluorfenyl)-tropan-hydroklorid

10

En oppløsning av (1R,2S,3S)-3-(4-fluorfenyl)-tropan-2-karboksylat (0,5 g, 1,25 mmol) i absolutt tetrahydrofuran (10 ml) ble varmet opp til reflux, og karbonyldiimidazol (0,4 g, 2,5 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble kokt under tilbakeskjøling i 1 time, etterfulgt av tilsetning av acetamidoksim (0,35 g, 4,7 mmol) og reflux i 16 timer. Etter avkjøling av reaksjonsblandingen til omgivelsestemperatur ble 10 ml vann tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med dietyl-eter. Den organiske fase ble vasket tre ganger med vann (10 ml), tørket, og etter inndamping av oppløsningsmidlet under vakuum ble (1R,2S,3S)-2-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(4-fluorfenyl)-tropan erholdt som hvite krystaller, smp. 193-195 °C. Produktet ble oppløst i en liten mengde dietyl-eter, og tittelforbindelsen utfeltes som hvite krystaller, smp. < 100 °C (hygroskopisk) ved tilsetning av en oppløsning av saltsyre i dietyleter.

De følgende forbindelser ble laget på en lignende måte ved omsetning av passende amidoksimer enten med ester- eller syrederivater:

30 (1R,2R,3S)-2-(3-fenyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-benzyltropan-hydroklorid, hvite krystaller, smp. 186-187 °C.

(1R,2R,3S)-2-(3-fenyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(4-klorfenyl)-tropan-hydroklorid, hvite krystaller, smp. 289-291 °C.

35 (1R,2R,3S)-2-(3-fenyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(4-klorfenyl)-tropan + (1S,2S,3R)-2-(3-fenyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(4-klorfenyl)-tropan (1 + 1), hvite krystaller, smp. 108-109 °C.

(1R,2R,3S)-2-(3-fenyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(4-

metylfenyl)-tropan-hydroklorid, hvite krystaller, smp. 283-284 °C.

(1R,2S,3S)-2-(3-fenyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(4-fluorfenyl)-tropan-hydroklorid, hvite krystaller, smp. 229-
5 230 °C.

(1R,2R,3S)-2-(3-fenyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(4-fluorfenyl)-tropan-hydroklorid, hvite krystaller, smp. 267-271 °C.

(1R,2R,3S)-2-(3-benzyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(4-
10 fluorfenyl)-tropan-hydroklorid, amorft.

(1R,2R,3S)-2-(3-syklopropyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(4-fluorfenyl)-tropan-hydroklorid, amorft.

(1R,2R,3S)-2-(3-(4-fenyl-fenyl)-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(4-fluorfenyl)-tropan, hvite krystaller, smp. 127-
15 128 °C.

(1R,2R,3S)-2-(3-fenyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(2-naftyl)-tropan-hydroklorid, amorft.

(1R,2R,3S)-2-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(2-naftyl)-tropan-hydroklorid, hvite krystaller, smp. 245-246 °C.

20 (1R,2R,3S)-2-(3-fenyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(3,4-diklorfenyl)-tropan-hydroklorid, hvitt, amorft stoff, smp. 60-80 °C.

(1R,2R,3S)-2-(3-(4-klorfenyl)-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(4-metylfenyl)-tropan-hydroklorid, hvite krystaller, smp.
25 273-274 °C.

(1R,2R,3S)-2-(3-(4-fluorfenyl)-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(4-metylfenyl)-tropan-hydroklorid, hvite krystaller, smp. 281-286 °C.

(1R,2R,3S)-2-(3-fenyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(4-fenyl-fenyl)-tropan-hydroklorid, hvite krystaller, smp. 307-309 °C.

(1R,2R,3S)-2-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(4-fenyl-fenyl)-tropan-hydroklorid, hvite krystaller, smp. 259-261 °C.

35 (1R,2R,3S)-2-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(3,4-diklorfenyl)-tropan-hydroklorid, hvite krystaller, smp. 128-130 °C.

(1R,2S,3S)-2-(3-fenyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(2-naftyl)-tropan-hydroklorid, amorft.

(1R,2R,3S)-2-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-benzyltropan-hydroklorid, hvite krystaller, smp. 179-180 °C.

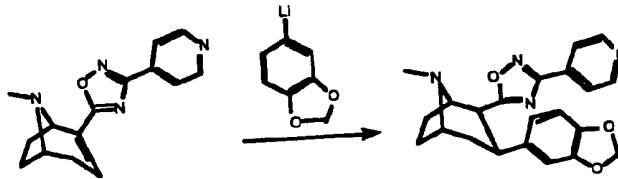
(1R,2R,3S)-2-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(4-
5 klorfenyl)-tropan-hydroklorid, hvite krystaller, smp. 143-
145 °C.

(1R,2R,3S)-2-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(4-t-
butylfenyl)-tropan-hydroklorid, hvite krystaller, smp. 290-
291 °C.

10 Eksempel 8

(1R,2R,3S)-2-(3-(4-pyridyl)-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(3,4-
metylendioksyfenyl)-tropan

15



20

En oppløsning av 4-brom-1,2-metylendioksybenzen (4 g,
20 mmol) i 25 ml absolutt tetrahydrofuran ble avkjølt til
-78 °C, og n-butyllitium (2,5 M, 8 ml, 20 mmol) ble tilsatt i
løpet av 5 minutter, hvorved man fikk en suspensjon. Bland-
ingen ble omrørt i 30 minutter, og en oppløsning av (1R)-2-(4-
25 pyridyl)-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-anhydroecgonin (2 g, 7,5 mmol)
i 20 ml absolutt tetrahydrofuran ble tilsatt i løpet av
15 minutter, hvorved man fikk en fiolett reaksjonsblanding.

30

Etter ytterligere 15 minutters omrøring ble reaksjonen stanset
ved tilsetning av trifluoreddiksyre (1,6 ml, 20,5 mmol), og
blandingen fikk nå romtemperatur. 25 ml vann ble tilsatt, og
pH-verdien ble regulert til 1 ved tilsetning av konsentrert
saltsyre. Vannfasen ble vasket to ganger med dietyleter, og
pH-verdien ble regulert til 10 ved tilsetning av 25 %

35

ammoniumhydroksid. Den alkaliske vannfase ble ekstrahert to
ganger med metylenklorid og de kombinerte metylenkloridfaser
konsentrert under vakuum, hvorved man fikk en blanding av
(1R,2R,3S)- og (1R,2S,3S)-isomerene. Denne blandingen ble opp-
løst i 15 ml metanol, og 10 ml natriummetanolat i metanol ble
tilsatt, og blandingen ble varmet opp til reflux over natten.

Blandingen ble konsentrert under vakuu og ble oppløst i dietyleter og vasket tre ganger med vann. Eterfasen ble konsentrert under vakuu og det urensede produkt underkastet kolonnekromatografi under anvendelse av metylenklorid + aceton + metanol (4 + 1 + 1) som elueringsmiddel. Fraksjonene som inneholdt produktet, ble konsentrert under vakuu, og produktet ble rekrystallisert fra n-heptan, hvorved man fikk tittelforbindelsen som hvite krystaller, smp. 110-112 °C.

10 Eksempel 9

Benzylamidoksim

15



Til en oppløsning av hydroksylammoniumklorid (38,2 g, 550 mmol) i absolutt metanol (300 ml) ved romtemperatur ble det tilsatt en metanolisk oppløsning av natriummetanolat laget ved omsetning av natrium (13 g, 565 mmol) og absolutt metanol (200 ml). Utfellingen av natriumkloridet ble fjernet ved filtrering, og benzylcyanid (57,7 ml, 500 mmol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 16 timer ved romtemperatur og ble så konsentrert under vakuu. Restene ble trituret med kaldt metylenklorid, filtrert og krystallene vasket med iskaldt metylenklorid, hvorved man fikk tittelforbindelsen som hvite krystaller, smp. 120-125 °C.

30 De følgende forbindelser ble laget på en lignende måte:

4-fenyl-fenyl-amidoksim, hvite krystaller, smp. 177-178 °C.

Syklopropylamidoksim, rensing med kolonnekromatografi, først under anvendelse av etylacetat, så etylacetat + metanol (10 %) som elueringsmiddel, hvite krystaller, smp. 38-40 °C.

Fenyl-amidoksim, hvite krystaller, smp. 76-77 °C.

4-klorfenyl-amidoksim, hvite krystaller, smp. 113-

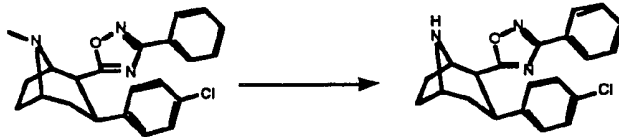
115 °C.

4-fluorfenyl-amidoksim, hvite krystaller, smpt. 66-67 °C.

5 Eksempel 10

(1R,2R,3S)-N-normetyl-2-(3-fenyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(4-klorfenyl)-tropan-hydroklorid

10



15

En blanding av (1R,2R,3S)-2-(3-fenyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(4-klorfenyl)-tropan (3 g, 8 mmol) og 2,2,2-trikloretylklorformiat (5 ml, 36 mmol) i tørt toluen (50 ml) ble kokt under tilbakeløpskjøling i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under vakuu og restene tilsatt metylenklorid som deretter ble vasket med vann. Den organiske fase ble tørket og konsentrert under vakuu. Restene ble oppløst i 50 % vandig eddiksyre (75 ml), og sinkstøv (1 g) ble tilsatt til reaksjonsblandingen som deretter ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 16 timer. Konsentrert ammoniumhydroksid ble tilsatt til basisk reaksjon, og blandingen ble ekstrahert to ganger med dietyleter. Den kombinerte organiske fase ble tørket og konsentrert under vakuu, og det urensede reaksjonsprodukt ble rensert ved kolonnekromatografi under anvendelse av metylenklorid, metanol, aceton (4 + 1 + 1) som elueringsmiddel. (1R,2R,3S)-N-normetyl-2-(3-fenyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(4-klorfenyl)-tropan ble beholdt som hvite krystaller, smpt. 185-187 °C, som ble oppløst i en liten mengde etanol, og ved tilsetning av en oppløsning av saltsyre i dietyleter utfeltes tittelforbindelsen som hvite krystaller (hygroskopisk), smpt. < 100 °C.

35

Den følgende forbindelse ble laget på en lignende måte:

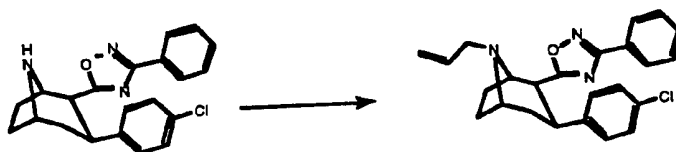
(1R,2R,3S)-N-normetyl-2-(3-fenyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(3,4-diklorfenyl)-tropan-hydroklorid, hvite krystaller

(hygroskopisk), smp. 100-150 °C.

Eksempel 11

(1R,2R,3S)-N-normetyl-N-allyl-2-(3-fenyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(4-klorfenyl)-tropan-hydroklorid

10



En blanding av (1R,2R,3S)-N-normetyl-2-(3-fenyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(4-klorfenyl)-tropan (0,29 g, 0,8 mmol), 3-brom-1-propen (0,1 ml, 1 mmol) og kaliumkarbonat (0,14 g, 1 mmol) i absolutt etanol (25 ml) ble kokt under tilbakeløpskjøling i 3 timer. Produktet ble tatt opp i dietyleter og den organiske fase vasket to ganger med vann, tørket og konsentrert under vakuum. Det urensede produkt ble oppløst i en liten mengde dietyleter og ved tilsetning av en oppløsning av saltsyre i dietyleter utfeltes tittelforbindelsen som hvite krystaller, smp. 259-260 °C.

De følgende forbindelser ble laget på en lignende måte:

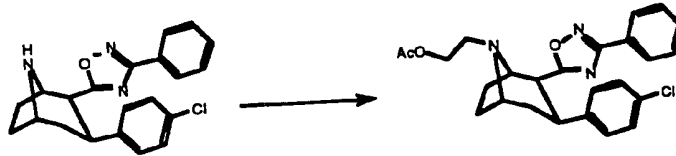
(1R,2R,3S)-N-normetyl-N-(2-hydroksyetyl)-2-(3-fenyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(4-klorfenyl)-tropan-hydroklorid, hvite krystaller, smp. 266-268 °C.

(1R,2R,3S)-N-normetyl-N-etyl-2-(3-fenyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(4-klorfenyl)-tropan-hydroklorid, hvite krystaller, smp. 309-310 °C.

(1R,2R,3S)-N-normetyl-N-benzyl-2-(3-fenyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(4-klorfenyl)-tropan-hydroklorid, hvite krystaller, smp. 241-246 °C.

(1R,2R,3S)-N-normetyl-N-propargyl-2-(3-fenyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(4-klorfenyl)-tropan-hydroklorid, gråhvitt, amorft stoff.

(1R,2R,3S)-N-normetyl-N-syklopropylmetyl-2-(3-fenyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(4-klorfenyl)-tropan-hydroklorid, hvite krystaller, smp. 245-248 °C.

Eksempel 12(1R,2R,3S)-N-normetyl-N-(2-acetoksyetyl)-2-(3-fenyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(4-klorfenyl)-tropan-hydroklorid

10

Til en oppløsning av (1R,2R,3S)-N-normetyl-2-(3-fenyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(4-klorfenyl)-tropan (0,48 g, 1,3 mmol) i absolutt dimetylformamid (4 ml) ved romtemperatur ble det tilsatt natriumhydrid (40 mg, 80 %, 1,3 mmol), og blandingen ble omrørt i 20 minutter. 2-brometylacetat (150 μ l, 1,3 mmol) ble tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt over natten ved 70 °C. Etter avkjøling til omgivelsestemperatur ble is tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. De organiske fasene ble konsentrert under vakuum og det urensede produkt underkastet kolonnekromatografi under anvendelse av etylacetat + 10 % metanol som elueringsmiddel. Fraksjonene inneholdende produktet ble konsentrert under vakuum, hvorved man fikk en brun olje som ble oppløst i dietyleter og tilsatt saltsyre i dietyleter for å utfelle tittelforbindelsen som hvite krystaller, smp. 245-248 °C.

15

20

25

Eksempel 13(1RS,2RS)-2-karbometoksy-3-tropanon

35

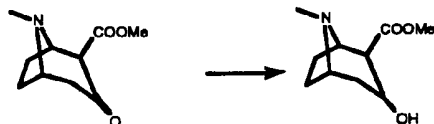
Til en suspensjon av natriumhydrid (3,2 g, 80 %, 107 mmol, forvasket i sykloheksan) og dimetylkarbonat (9,13 ml, 108 mmol) i absolutt sykloheksan som var oppvarmet til refluksstemperatur, ble en oppløsning av (+/-)-3-tropanon (6,9 g, 50 mmol) i 50 ml absolutt sykloheksan tilsatt i løpet

av 15 minutter. Ettersom det ikke syntes å være noen hydrogen-
 utvikling, ble 0,2 ml metanol tilsatt. Reaksjonsblandingen ble
 omrørt over natten ved refluksstemperatur, og etter avkjøling
 til omgivelsestemperatur ble 75 ml vann forsiktig tilsatt. Til
 5 vannfasen ble det tilsatt 40 g ammoniumklorid, og den resul-
 terende blanding ble ekstrahert åtte ganger med metylenklorid.
 De sammenslåtte organiske faser med metylenklorid ble tørket
 og konsentrert under vakuum, etterfulgt av kolonnekromatografi
 av det urensede produkt under anvendelse av metylenklorid med
 10 økende mengder (opptil 10 %) metanol som elueringsmiddel.
 Fraksjonene som inneholdt produktet, ble konsentrert under
 vakuum, og den resulterende olje ble underkastet kulerør-
 destillasjon (1 mbar, 120 °C), hvorved man fikk tittelforbin-
 delsen som orange krystaller, smp. 104-107 °C.

15

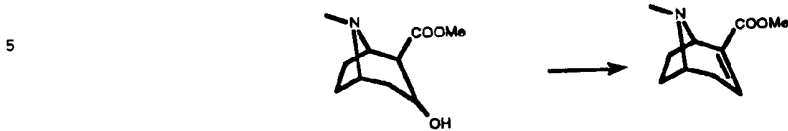
Eksempel 14(1RS,2RS,3RS)-2-karbometoksy-3-hydroksytropan-hydroklorid

20

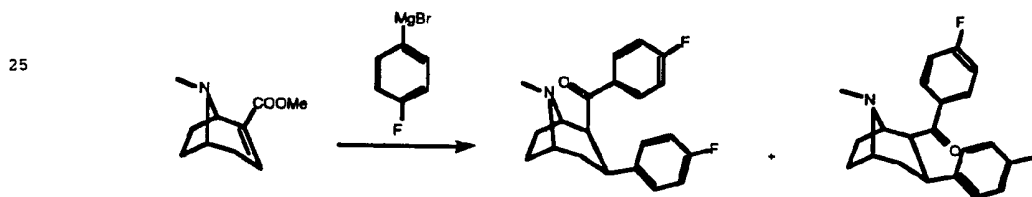


25

Til en oppløsning av (1RS,2RS)-2-karbometoksy-3-
 tropanon (17 g, 85 mmol) i 750 ml metanol avkjølt til -35 °C
 ble det tilsatt natriumborhydrid (17 g, 450 mmol), og bland-
 ingen ble omrørt i 4 timer. Reaksjonen i den avkjølte oppløs-
 ning ble stanset ved sakte tilsetning av konsentrert saltsyre
 30 (40 ml), og blandingen ble konsentrert under vakuum. 400 ml
 vann ble tilsatt, og pH-verdien ble regulert til 3 ved tilset-
 ning av konsentrert saltsyre. Etter å ha vasket vannfasen tre
 ganger med dietyleter, ble pH-verdien regulert til 11 ved til-
 setning av konsentrert ammoniumhydroksid, og vannfasen ble
 35 ekstrahert tre ganger med metylenklorid. Konsentrasjonen i
 vakuum gav en olje som ble oppløst i etanol og tilsatt konsen-
 trert saltsyre, etterfulgt av konsentrasjon i vakuum. Fryse-
 tørking av resten gav tittelforbindelsen som et amorft
 produkt.

Eksempel 15(1RS)-anhydroecgoninmetylester

En blanding av (1RS,2RS,3RS)-2-karbometoksy-3-
 10 hydroksytropan-hydroklorid (0,5 g, 2,1 mmol) og tionylklorid
 (0,4 ml, 5,3 mmol) ble omrørt ved 60 °C i 2 timer, noe som
 resulterte i en klar oppløsning. Etter avkjøling til omgivel-
 sestemperatur ble knust is tilsatt, og pH-verdien ble regulert
 til 11 ved tilsetning av konsentrert ammoniumhydroksid.
 15 Blandingen ble ekstrahert to ganger med metylenklorid, og opp-
 løsningsmidlet ble fjernet under vakuum, hvorved man fikk
 tittelforbindelsen som en olje som ble destillert, 1 mbar, 70-
 85 °C.

Eksempel 16
(1R,2S,3S)-2-(4'-fluorbenzoyl)-3-(4-fluorfenyl)-tropan og
(1R,2R,3S)-2-(4'-fluorbenzoyl)-3-(4-fluorfenyl)-tropan


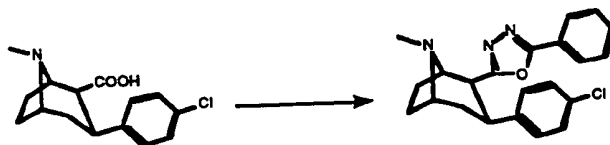
30 Grignard-reagens ble laget i en trehalset reaksjons-
 kolbe utstyrt med mekanisk omrøring, en sterk kondensator og
 en trykkekviklibrert trakt under anvendelse av 4-brom-fluor-
 benzen (55 ml, 500 mmol) og magnesiumringer (12,6 g, 520 mmol)
 i 500 ml absolutt dietyleter. Oppløsningen av Grignard-reagens
 35 ble avkjølt til -20 °C, og en oppløsning av (-)-anhydroecgo-
 ninmetylester (43 g, 233 mmol) i 200 ml absolutt dietyleter
 ble tilsatt i løpet av en halv time. Reaksjonsblandingen ble
 først omrørt i 1 time ved -20 °C og så i 16 timer ved rom-
 temperatur, og reaksjonen ble til sist stanset ved tilsetning

av 50 ml vann. Blandingen ble surgjort ved tilsetning av salt-
 syre (4 M, 50 ml), og vannfasen ble vasket to ganger med di-
 etyleter. Til vannfasen ble det tilsatt ammoniumhydroksid
 (25 %) inntil basisk reaksjon, og den resulterende blanding
 5 ble til sist ekstrahert tre ganger med dietyleter. Etter
 tørking og konsentrasjon av den sammenslåtte organiske fase
 under vakuum ble det urensede produkt underkastet kolonne-
 kromatografi under anvendelse av dietyleter + trietylamin
 (5 %) som elueringsmiddel, hvorved man fikk (1R,2S,3S)-2-(4'-
 10 fluorbenzoyl)-3-(4-fluorfenyl)-tropan, hvite krystaller, smp.
 178-180 °C, og (1R,2R,3S)-2-(4'-fluorbenzoyl-3-(4-fluorfenyl)-
 tropan, hvite krystaller, smp. 124-140 °C.

Eksempel 17

15 (1R,2R,3S)-2-(3-fenyl-1,3,4-oksadiazol-5-yl)-3-(4-klorfenyl)-
 tropan

20



Til en suspensjon av (1R,2R,3S)-3-(4-klorfenyl)-
 25 tropan-2-karboksylat-hydroklorid (1 g, 3,2 mmol) i 20 ml abso-
 lutt tetrahydrofuran ved 60 °C ble N,N-karbonyldiimidazol
 (0,65 g, 4 mmol) tilsatt. Etter omrøring i 15 minutter fikk
 man en klar oppløsning, og benzhydrazid (0,54 g, 4 mmol) ble
 tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt over natten ved 60 °C
 30 og ble konsentrert under vakuum. Resten ble omrørt med 1 M
 natriumhydroksidoppløsning (10 ml) og dietyleter (50 ml), og
 eterfasen ble konsentrert under vakuum. Resten ble tilsatt
 fosforoksyklorid (2 ml), og blandingen ble omrørt ved 60 °C i
 2 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt på et isbad, og knust
 35 is ble tilsatt, etterfulgt av en 10 M natriumhydroksidopløs-
 ning inntil alkalisk pH. Vannfasen ble ekstrahert med etylace-
 tat, og den organiske fase ble konsentrert under vakuum. Det
 urensede produkt ble rekrySTALLISERT fra en blanding av etanol
 og vann, hvorved man fikk tittelforbindelsen som hvite kry-

taller, smp. 164-166 °C.

Den følgende forbindelse ble laget på en lignende måte:

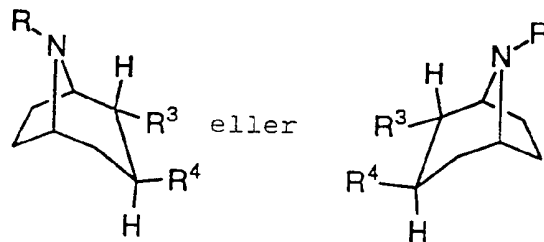
(1R,2R,3S)-2-(3-fenyl-1,3,4-oksadiazol-5-yl)-3-(3,4-diklorfenyl)-tropan, hvite krystaller, smp. 173-174 °C.

P a t e n t k r a v

10

1. Anvendelse av en forbindelse med formelen

15



20 enhver blanding derav eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; hvor

R er hydrogen, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ sykloalkylalkyl, benzyl eller 2-hydroksyetyl;

25 R³ er 1,2,4-oksadiazol-5-yl som kan være substituert i 3-stillingen med C₁-C₆ alkyl; C₃-C₆ sykloalkyl; eller fenyl som kan være substituert med halogen; og

R⁴ er fenyl som kan være substituert én eller flere ganger med substituenten valgt fra gruppen bestående av halogen, C₁-C₆ alkyl og fenyl;

30 3,4-metylendioksyfenyl;

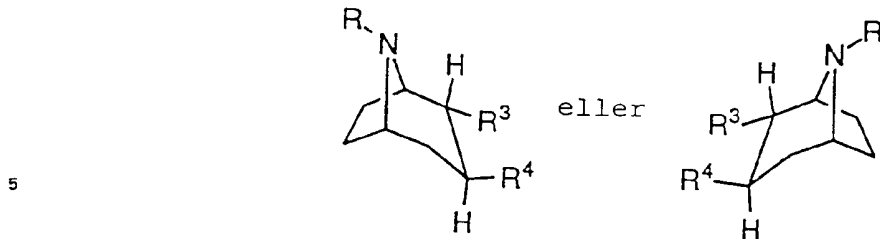
benzyl; eller

naftyl,

for fremstilling av et medikament for behandling av en sykkelig tilstand eller sykdom hos en levende dyrekropp, inkludert et

35 menneske, hvor sykdomstilstanden eller sykdommen gir respons på inhiberingen av dopamingjenopptak i sentralnervesystemet.

2. Anvendelse av en forbindelse med formel

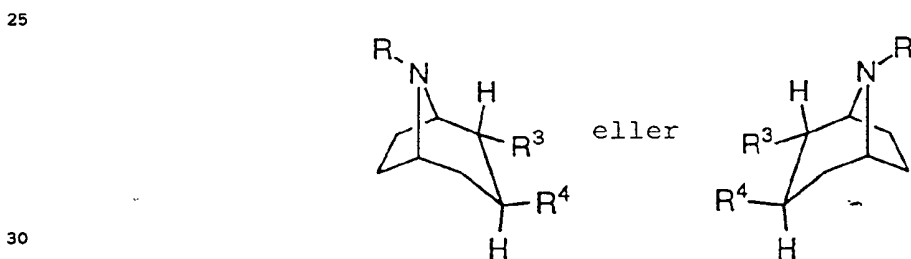


enhver blanding derav eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; hvor

- 10 R er hydrogen, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ sykloalkylalkyl, benzyl eller 2-hydroksyetyl;
- R³ er 1,2,4-oksadiazol-5-yl som kan være substituert i 3-stillingen med C₁-C₆ alkyl; C₃-C₆ sykloalkyl; eller fenyl som kan være substituert med halogen; og
- 15 R⁴ er fenyl som kan være substituert én eller flere ganger med substituenten valgt fra gruppen bestående av halogen, C₁-C₆ alkyl og fenyl; 3,4-metylendioksyfenyl; benzyl; eller
- 20 naftyl

for fremstilling av et medikament for behandling av depresjon eller parkinsonisme.

3. Anvendelse av en forbindelse med formel



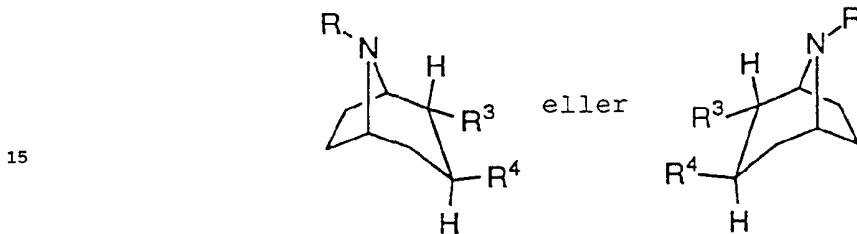
enhver blanding derav eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; hvor

- 35 R er hydrogen, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ sykloalkylalkyl, benzyl eller 2-hydroksyetyl;
- R³ er 1,2,4-oksadiazol-5-yl som kan være substituert i 3-stillingen med C₁-C₆ alkyl; C₃-C₆ sykloalkyl; eller fenyl som kan være substituert med halogen; og

R⁴ er fenyl som kan være substituert én eller flere ganger med substituenten valgt fra gruppen bestående av halogen, C₁-C₆ alkyl og fenyl;
 3,4-metylendioksyfenyl;
 5 benzyl; eller
 naftyl

for fremstilling av et medikament for behandling av legemiddelhenfallenhet og/eller -misbruk.

10 4. Anvendelse av en forbindelse med formel



enhver blanding derav eller et farmasøytisk akseptabelt salt
 20 derav; hvor

R er hydrogen, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ sykloalkylalkyl, benzyl eller 2-hydroksyetyl;

R³ er 1,2,4-oksadiazol-5-yl som kan være substituert i 3-stillingen med C₁-C₆ alkyl; C₃-C₆ sykloalkyl; eller
 25 fenyl som kan være substituert med halogen; og

R⁴ er fenyl som kan være substituert én eller flere ganger med substituenten valgt fra gruppen bestående av halogen og fenyl;
 3,4-metylendioksyfenyl;
 30 benzyl; eller
 naftyl

for fremstilling av et medikament for behandling av kokain- og/eller amfetaminhenfallenhet og/eller -misbruk.

35 5. Anvendelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen som anvendes er

(1R,2R,3S)-2-(3-syklopropyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(4-fluorfenyl)-tropan,

(1R,2R,3S)-2-(3-fenyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(4-

fluorfenyl)-tropan,

(1R,2R,3S)-2-(3-fenyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(4-metylfenyl)-tropan,

(1R,2R,3S)-2-(3-benzyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(4-fluorfenyl)-tropan,

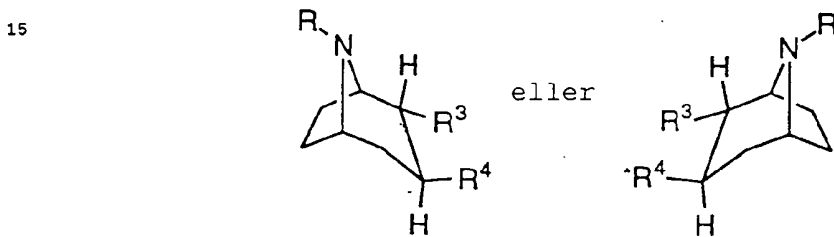
(1R,2R,3S)-2-(3-(4-fenyl-fenyl)-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(4-fluorfenyl)-tropan eller

(1R,2R,3S)-2-(3-fenyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(2-naftyl)-tropan,

eller et farmasøytisk akseptabelt addisjonssalt derav.

6. Forbindelse,

karakterisert ved at den har formelen



enhver blanding derav eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; hvor

R er hydrogen, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, syklealkylalkyl, benzyl eller 2-hydroksyetyl;

R³ er 1,2,4-oksadiazol-5-yl som kan være substituert i 3-stillingen med C₁-C₆ alkyl; C₃-C₆ syklealkyl; eller fenyl som kan være substituert med halogen; og

R⁴ er fenyl som kan være substituert én eller flere ganger med substituenten valgt fra gruppen bestående av halogen, C₁-C₆ alkyl og fenyl;

3,4-metylendioksyfenyl;

benzyl; eller

naftyl.

35

7. Forbindelse ifølge krav 6,

karakterisert ved at den er

(1R,2R,3S)-2-(3-syklopropyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(4-fluorfenyl)-tropan,

(1R,2R,3S)-2-(3-fenyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(4-fluorfenyl)-tropan,

(1R,2R,3S)-2-(3-fenyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(4-metylfenyl)-tropan,

5 (1R,2R,3S)-2-(3-benzyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(4-fluorfenyl)-tropan,

(1R,2R,3S)-2-(3-(4-fenyl-fenyl)-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-3-(4-fluorfenyl)-tropan eller

10 (naftyl)-tropan,
eller et farmasøytisk akseptabelt addisjonssalt derav.

8. Farmasøytisk preparat,

k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter en effek-
15 tiv mengde av en forbindelse ifølge krav 6 eller et farma-
søytisk akseptabelt addisjonssalt derav, sammen med minst én
farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynner.

20

25

30

35