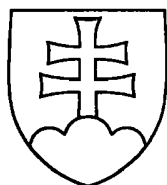


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ
PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania prihlášky: 20. 7. 1999
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 198 36 404.0
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 12. 8. 1998
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: DE
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 6. 8. 2001
Vestník ÚPV SR č.: 08/2001
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/EP99/05166
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO00/09499

(11), (21) Číslo dokumentu:

81-2001

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷:

**C07D 403/06,
A61K 31/4184**

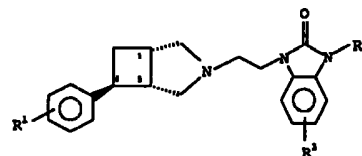
(71) Prihlasovateľ: **BASF AKTIENGESELLSCHAFT, Ludwigshafen, DE;**

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

(74) Zástupca: **Žovicová Viera, Mgr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **N-Substituované azabicykloheptánové deriváty, ich príprava a použitie**

(57) Anotácia:
Sú opísané N-substituované azabicykloheptánové deriváty, ich príprava a použitie na liečenie.



(I)

SK 81-2001 A3



N -substituované azabicykloheptánové deriváty, ich príprava a použitie

Oblasť techniky

Vynález sa týka nových N-substituovaných azabicykloheptánových derivátov, ich prípravy a použitia na potláčanie chorôb.

Doterajší stav techniky

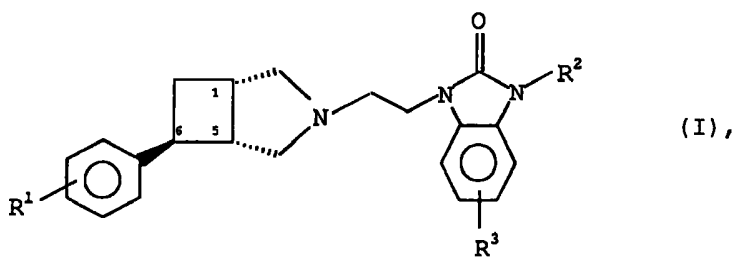
Exo-6-fenyl-3-azabicyklo[3.2.0]heptánové deriváty vykazujú zaujímavé vlastnosti ako potenciálne neuroleptiká (WO 94/00458, WO 95/15312). Predovšetkým významné v tejto súvislosti sú pozorované vysoké afinity pre D₄ a 5-HT₂ receptory.

Najzaujímavejšou látkou z vyššie uvedenej triedy zlúčenín s D₄/5-HT_{2A} afinitou a dobrou selektivitou voči D₂ je (+)-(1S,5R,6S)-exo-3-[2-[6-(4-fluórfenyl)-3-azabicyklo[3.2.0]heptán-3-yl]etyl]-1H,3H-chinazolín-2,4-dión (= látka A), ktorý je potenciálne neuroleptikum. Avšak jestvuje tu horný limit na dávkovanie látky A, z dôvodu prolongácií, ktoré sa vyskytujú v QT intervale v EKG.

Teraz sme našli látky, ktoré vykazujú lepšie vlastnosti.

Podstata vynálezu

Vynález sa týka N-substituovaných 3-azabicyklo[3.2.0]heptánových derivátov všeobecného vzorca I



v ktorom

R¹ znamená fluór alebo chlór,

R² predstavuje C₁-C₃-alkyl alebo cyklopropyl, a

R³ znamená vodík, fluór alebo chlór,

a ich soli s fyziologicky prijateľnými kyselinami.

Výhodnými zlúčeninami sú tie, v ktorých

- R^1 znamená chlór, výhodne v *p* polohe,
 R^2 predstavuje metyl alebo cyklopropyl, a
 R^3 znamená vodík.

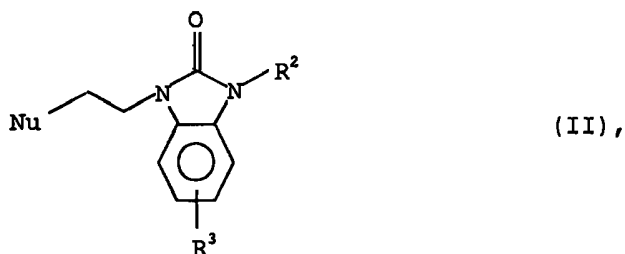
Ako predovšetkým výhodné je treba uviesť nasledujúce zlúčeniny:

(+)-(1S,5R,6S)-exo-1-[2-[6-(4-chlórfenyl)-3-azabicyklo[3.2.0]heptán-3-yl]etyl]-3-metyl-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-ón,

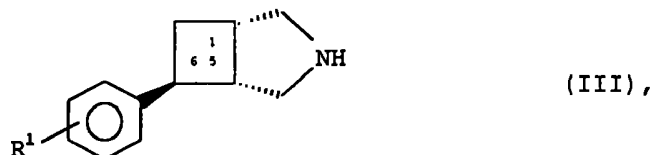
(+)-(1S,5R,6S)-exo-1-[2-[6-(4-chlórfenyl)-3-azabicyklo[3.2.0]heptán-3-yl]etyl]-3-etyl-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-ón, a

(+)-(1S,5R,6S)-exo-1-[2-[6-(4-fluórfenyl)-3-azabicyklo[3.2.0]heptán-3-yl]etyl]-3-cyklopropyl-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-ón.

Zlúčeniny vzorca I podľa vynálezu sa môžu pripraviť reakciou zlúčeniny vzorca II



v ktorom R^2 a R^3 majú vyššie uvedené významy a Nu znamená nukleofúgnu odstupujúcu skupinu, s 3-azabicyklo[3.2.0]heptánovým derivátom vzorca III, ako (+)-(1S,5R,exo-6S) enantiomér



v ktorom R^1 má vyššie definovaný význam, a prípadne konverziou zlúčeniny získanej týmto spôsobom na kyslú adičnú soľ s fyziologicky prijateľnou kyselinou.



Vhodnými a výhodnými nukleofúgnymi odstupujúcimi skupinami pre Nu sú halogénové atómy, predovšetkým bróm alebo chlór.

Reakcia sa vhodne uskutočňuje v prítomnosti inertnej zásady, ako je trietylamín alebo uhličitan draselný ako akceptora kyseliny, v inertnom rozpúšťadle, ako je cyklický nasýtený éter, predovšetkým tetrahydrofurán alebo dioxán, alebo benzenoidnom uhľovodíku, ako je toluén alebo xylén.

Reakcia sa vo všeobecnosti uskutočňuje pri teplotách od 20 do 150 °C, predovšetkým pri teplotách od 80 do 140 °C, a je vo všeobecnosti ukončená v rozsahu od 1 do 10 hodín.

Zlúčeniny vzorca I podľa vynálezu sa môžu čistiť buď rekryštalizáciou z konvenčných organických rozpúšťadiel, výhodne z nižšieho alkoholu, ako je etanol, alebo sa prečistiť s použitím stĺpcovej chromatografie.

Voľné 3-azabicyklo[3.2.0]heptánové deriváty vzorca I sa môžu konvertovať konvenčným spôsobom na kyslé adičné soli s farmaceuticky vhodnou kyselinou, výhodne spracovaním roztoku s jedným ekvivalentom vhodnej kyseliny. Príkladmi farmaceuticky vhodných kyselín sú kyselina chlorovodíková, kyselina fosforečná, kyselina sírová, kyselina metánsulfónová, kyselina sulfámová, kyselina maleínová, kyselina fumarová, kyselina šťavelová, kyselina vínná alebo kyselina citrónová.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu majú cenné farmakologické vlastnosti. Môžu sa použiť ako neuroleptiká (predovšetkým netypicky), antidepresíva, sedatíva, hypnotiká, CNS ochranné činidlá alebo činidlá na liečenie kokaínovej závislosti. Niektoré typy uvedených účinkov sa môžu vyskytovať v zlúčenine podľa predloženého vynálezu v kombinácii.

Látky sú charakterizované predovšetkým veľmi vysokou a selektívnou afinitou pre receptory dopamínu D₄ a sérotonínu 2A.

Prolongácie QT intervalu meraného s použitím papilárneho svalu modelu morčiat sú zanedbateľne malé. To znamená, že nové látky sú dobre tolerované, dokonca pri vysokých dávkach.



Vynález sa tiež týka terapeutickkej kompozície, ktorá obsahuje zlúčeninu vzorca I alebo jej farmaceuticky vhodnú kyslú adičnú soľ ako účinnú zložku, okrem konvenčných nosičov a riedidiel, a použitia nových zlúčenín na potláčanie chorôb.

Zlúčeniny podľa vynálezu sa môžu podávať konvenčným spôsobom orálne alebo parenterálne, intravenózne alebo intramuskulárne.

Dávka závisí od veku, stavu a hmotnosti pacienta a od spôsobu podávania. Denná dávka účinnej zložky sa zvyčajne pohybuje medzi približne 1 a 100 mg/kg telesnej hmotnosti pri orálnom podávaní a medzi 0,1 a 10 mg/kg telesnej hmotnosti pri parenterálnom podávaní.

Nové zlúčeniny sa môžu použiť vo zvyčajných pevných alebo kvapalných farmaceutických formách, napríklad ako nepoťahované alebo (filmom-poťahované) tablety, kapsule, prášky, granule, čípky, roztoky, masti, krémy alebo spreje. Tieto sa pripravujú konvenčným spôsobom. Účinné zložky sa môžu na tento účel spracovať so zvyčajnými farmaceutickými pomocnými látkami, ako sú spojivá tabliet, napučiavacie činidlá, konzervačné látky, dezintegrátory tabliet, regulátory tečenia, plastifikátory, zmáčacie činidlá, dispergačné činidlá, emulgačné činidlá, rozpúšťadlá, činidlá spomaľujúce uvoľňovanie, antioxidanty a/alebo hnacie plyny (porovnaj H. Sucker a kol.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Formy podávania získané týmto spôsobom zvyčajne obsahujú účinnú zložku v množstve od 1 do 99 % hmotnostných.

Látky vzorca II a III, ktoré sa požadujú ako východiskové materiály pre syntézu zlúčenín podľa vynálezu sú známe (WO 94/00458; Heterocycles 40 (1), 319-330 (1995); J. Heterocyclic Chem. 18, 85-89 (1981)) alebo sa môžu zosyntetizovať z analogických východiskových materiálov s použitím v literatúre opísaných spôsobov prípravy.

Nasledujúce príklady slúžia na ilustrovanie vynálezu:

Príklady uskutočnenia vynálezu

A Príprava východiskových materiálov



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

Zmes 21,6 g (200 mmol) o-fenyléndiamínu a 37 ml (214 mmol) etylesteru kyseliny benzoyloctovej v 75 ml 4-*terc*-butyltoluénu s pridaním na špičku špachtle kyseliny p-toluénsulfónovej sa refluxovalo s odlučovačom vody pri teplote kúpeľa 200 °C pod dusíkom počas jednej hodiny a uvoľnená voda sa oddelila. Po ochladení sa ku reakčnej zmesi pridalo 80 ml acetonitrilu a po miešaní na ľadovom kúpeli sa pevná látka odfiltrovala odsatím a premyla sa s chladným acetonitriľom. Izolovalo sa 39,5 g (84 %) produktu, teplota topenia 167 až 169 °C.

1-(α -Fenylvinyl)-6-chlór-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-ón sa môže pripraviť analogickým spôsobom (východiskový materiál: 4-chlór-1,2-diamino-benzén).

b) 1-(α -Fenylvinyl)-3-metyl-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-ón

40 ml 10 %-ného roztoku hydroxidu sodného, 0,2 g benzyltrietylamónium-chloridu a 1,76 ml (18,5 mmol) dimetylsulfátu sa pridalo k 3,5 g (14,8 mmol) 1-(α -fenylvinyl)-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-ónu v 70 ml toluénu a zmes sa miešala pri teplote 60 °C počas dvoch hodín. Toluénová fáza sa potom zahustila a 3,65 g (99 %) produktu sa izolovalo vo forme oleja, s čistotou postačujúcou na použitie v nasledujúcej reakcii.

Analogickým spôsobom sa pripravili nasledujúce zlúčeniny: 1-(α -fenylvinyl)-3-etyl-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-ón (alkylačné činidlo: dietyl-sulfát) a 1-(α -fenylvinyl)-3-*n*-propyl-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-ón (alkylačné činidlo 1-brómpropán), 1-(α -fenylvinyl)-3-metyl-6-chlór-2H-1,3-dihydro-benzimidazol-2-ón (východiskový materiál: 1-(α -fenylvinyl)-6-chlór-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-ón) a 1-(2-chlóretyl)-3-metyl-5-chlór-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-ón (východiskový materiál: 1-(2-chlóretyl)-5-chlór-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-ón).

c) 1-Metyl-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-ón

3,65 g (14,6 mmol) 1-(α -fenylvinyl)-3-metyl-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-ón sa rozpustil v 30 ml etanolu a po pridaní 60 ml 10 %-nej kyseliny chlorovodíkovej a 10 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej, sa zmes



miešala pri teplote 80 °C počas dvoch hodín. Zmes sa potom zahustila a k zostávajúcemu vodnému roztoku sa pridal ľad. Vyzrážané pevné látky sa miešali za chladienia na ľadovom kúpeli, prefiltrovali sa odsatím a premyli sa vodou. Izolovalo sa 1,7 g (79 %) produktu.

Analogickým spôsobom sa pripravili nasledujúce zlúčeniny: 1-(2-chlóretyl)-5-chlór-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-ón (východiskový materiál: 1-(2-chlóretyl)-3-(α -fenylylvinyl)-5-chlór-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-ón) a 1-metyl-5-chlór-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-ón (východiskový materiál: 1-(α -fenylylvinyl)-3-metyl-6-chlór-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-ón).

d) 1-(2-Chlóretyl)-3-metyl-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-ón

1,7 g (11,5 mmol) 1-metyl-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-ónu v 40 ml acetonitrilu sa zmiešalo s 1,6 g (11,5 mmol) jemne práškového uhličitanu draselného a 2,9 ml (35 mmol) 1-bróm-2-chlóretánu a refluxovalo sa počas 14 hodín. Po ochladení sa pevné podiely odfiltrovali odsatím, premyli sa s acetonitrilom, a filtrát sa zahustil. Izolovalo sa 2,3 g (95 %) produktu vo forme oleja, ktorý pomaly vykryštalizoval, teplota topenia 87 až 89 °C.

Analogickým spôsobom sa pripravili nasledujúce zlúčeniny: 1-(2-chlóretyl)-3-(α -fenylylvinyl)-5-chlór-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-ón (východiskový materiál: 1-(α -fenylylvinyl)-6-chlór-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-ón) a 1-(2-chlóretyl)-3-metyl-6-chlór-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-ón (východiskový materiál: 1-metyl-5-chlór-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-ón).

e) (+)-(1S,5R,6S)-exo-6-(4-Chlórfenyl)-3-azabicyklo[3.2.0]heptán

(+) Enantiomér sa izoloval spôsobom, ktorý je opísaný v Heterocycles 40 (1), 326 (1995).

f) 1-(α -Fenylylvinyl)-3-cyklopropyl-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-ón

1,35 g (45 mmol) hydridu sodného (80 percent) sa po častiach pridalo ku 10,0 g (42,4 mmol) 1-(α -fenylylvinyl)-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-ónu v 80 ml dimetylformamidu za intenzívneho miešania a reakčná zmes sa potom miešala počas 2 hodín. Následne sa pridalo 8,0 ml (100 mmol) cyklopropyl-bromidu a reakčná zmes sa preniesla do 0,3 l autoklávu



s miešaním, ktorý sa potom zahrieval pri teplote 200 °C počas 10 hodín. Po ochladení a zahustení na rotačnej odparke sa zvyšok rozdelil medzi metylénchlorid a vodu, okysliť sa s 10-percentnou kyselinou chlorovodíkovou. Vodná fáza sa ešte raz extrahovala s metylénchloridom. Po vysušení a zahustení organickej fázy sa izolovalo 12,4 g surového produktu a tento sa prečistil pomocou stĺpcovej chromatografie (silikagél, mobilná fáza metylénchlorid). Výťažok 3,6 g (31 %) primeranej čistoty.

B Príprava konečných produktov

Príklad 1

Vínan (+)-(1S,5R,6S)-exo-1-[2-[6-(4-Chlórfenyl)-3-azabicyklo-[3.2.0]-heptán-3-yl]etyl]-3-metyl-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-ónu x 2H₂O

2,5 g (12,1 mmol) (+)-(1S,5R,6S)-exo-6-(4-chlórfenyl)-3-azabicyklo-[3.2.0]heptánu v 60 ml xylénu sa zmiešalo s 2,55 g (12,1 mmol) 1-(2-chlóretyl)-3-metyl-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-ónu a 1,7 g (12,1 mmol) jemne práškového uhličitanu draselného a zmes sa refluxovala počas 20 hodín. Reakčná zmes sa potom zahustila v rotačnej odparke a zvyšok sa rozdelil medzi vodu a metyl-*tert*-butyléter pri hodnote pH 10. Vodná fáza sa ešte raz extrahovala s metyl-*tert*-butyléterom a potom sa spojené organické fázy zahustili. Surový produkt sa prečistil pomocou stĺpcovej chromatografie (silikagél, mobilná fáza metylénchlorid/metanol 97/3). Izolovalo sa 3,3 g (71 %) produktu vo forme oleja, ktorý sa rozpustil v 200 ml éteru a konvertoval sa s 1,4 g (9,3 mmol) kyseliny vínnej, rozpustenej v etanole, na vínan (teplota topenia 107 až 109 °C). $[\alpha]_D = +55,4^\circ$ (EtOH)

Elementárna analýza C₂₂H₂₄N₃OCl x C₄H₆O₆ x 2H₂O

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

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

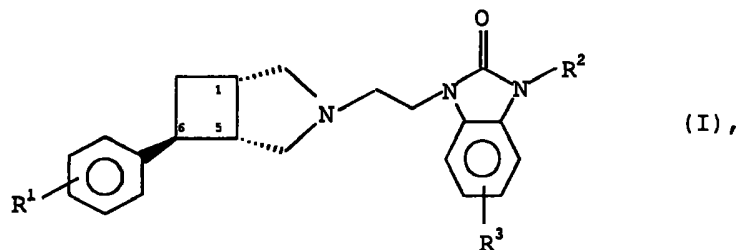
Analogickým spôsobom sa pripravili nasledujúce zlúčeniny:



2. (+)-(1S,5R,6S)-exo-1-[2-[6-(4-Chlórfenyl)-3-azabicyklo[3.2.0]heptán-3-yl]-etyl]-3-etyl-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-ón x HCl, teplota topenia 174 až 176 °C, $[\alpha]_D = + 67,7^\circ$ (EtOH)
3. (+)-(1S,5R,6S)-exo-1-[2-[6-(4-Chlórfenyl)-3-azabicyklo[3.2.0]heptán-3-yl]-etyl]-3-n-propyl-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-ón x HCl, teplota topenia 178 až 180 °C, $[\alpha]_D = + 66,4^\circ$ (EtOH)
4. (+)-(1S,5R,6S)-exo-1-[2-[6-(4-Chlórfenyl)-3-azabicyklo[3.2.0]heptán-3-yl]-etyl]-3-metyl-5-chlór-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-ón x HCl, teplota topenia 101 až 103 °C, $[\alpha]_D = + 92,3^\circ$ (EtOH)
5. (+)-(1S,5R,6S)-exo-1-[2-[6-(4-Chlórfenyl)-3-azabicyklo[3.2.0]heptán-3-yl]-etyl]-3-metyl-6-chlór-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-ón x HCl, teplota topenia 230 až 232 °C, $[\alpha]_D = + 77,2^\circ$ (EtOH)
6. (+)-(1S,5R,6S)-exo-1-[2-[6-(4-Chlórfenyl)-3-azabicyklo[3.2.0]heptán-3-yl]-etyl]-3-cyklopropyl-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-ón x HCl, teplota topenia 109 až 111 °C, $[\alpha]_D = + 73,5^\circ$ (EtOH)
7. (+)-(1S,5R,6S)-exo-1-[2-[6-(4-Fluórfenyl)-3-azabicyklo[3.2.0]heptán-3-yl]-etyl]-3-cyklopropyl-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-ón x HCl, teplota topenia 121 až 123 °C, $[\alpha]_D = + 64,5^\circ$ (EtOH)

PATENTOVÉ NÁROKY

1. N-substituovaný 3-azabicyklo[3.2.0]heptánový derivát všeobecného vzorca I



v ktorom

R^1 znamená fluór alebo chlór,

R^2 predstavuje C_1 - C_3 -alkyl alebo cyklopropyl, a

R^3 znamená vodík, fluór alebo chlór,

a ich soli s fyziologicky prijateľnými kyselinami.

2. Zlúčenina vzorca I podľa nároku 1 na použitie pri potláčaní chorôb.