



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P940960 A2

HR P940960 A2

(12) **PRIJAVA PATENTA**

(51) MKP⁶: **C 07 D 209/52**
A 61 K 31/40
C 07 D 409/04

(21) Broj prijave: P940960A
(22) Datum podnošenja prijave patenta: 29.11.1994.
(43) Datum objave prijave patenta: 31.10.1997.

(31) Broj prve prijave: P 43 41 402.8 (32) Datum podnošenja prve prijave: 04.12.1993. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: DE
(62) Broj i datum prvobitne prijave u slučaju podjele patenta:

(71) Podnositelj prijave:

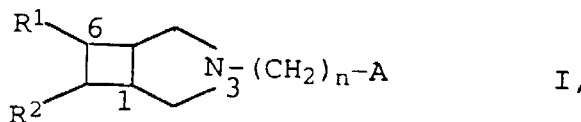
(72) Izumitelj:

BASF Aktiengesellschaft, , 67056 Ludwigshafen, DE
Gerd Steiner, Oberer Waldweg 1, 67281 Kirchheim, DE
Rainer Minschauer, Kiefernweg 2, 67434 Neustadt, DE
Liliane Unger, Wollstr. 129, 67065 Ludwigshafen, DE
Hans-Juergen Teschendorf, Georg-Nuss-Strasse 5, 67373 Dudenhofen, DE
Thomas Hoeger, Rathenastr. 12, 68535 Edingen-Neckarhausen, DE
Zajednički odvjetnički ured dr. Dragutin Sikirić i Tomislav Hadžija, Zagreb, HR

(74) Zastupnik:

(54) Naziv izuma: **DERIVATI N-SUPSTITUIRANOG AZABICIKLOHEPTANA, NJHOVO PRIPREMANJE I UPOTREBA**

(57) Sažetak: Opisuju se spojevi formule I



gdje supstituenti imaju značenja navedena u opisu, te njihovo pripremanje. Novi spojevi prikladni su za suzbijanje bolesti.

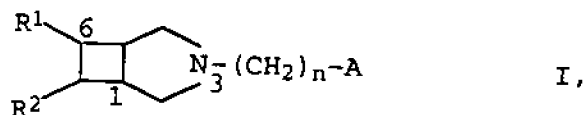
HR P940960 A2

Izum se odnosi na nove derivate N-supstituiranog azabicykloheptana, njihovo pripremanje i upotrebu za proizvodnju lijekova.

- 5 Poznato je da bazično supstituirani derivati butirofenona odnosno derivati amida benzojeve kiseline djeluju kao neuroleptici, odnosno protektiva mozga (US 4 605 655, EP 410 114, DE 12 89 845, EP 400 661, DE 29 41 880, EP 190 472, DE 42 19 973).

Čini se da ovdje posebnu ulogu imaju promatrani afiniteti prema podtipovima receptora dopamina i serotina.

- 10 Sada je bilo pronađeno da derivati N-supstituiranog 3-azabicyklo[3.2.0]-heptana formule I

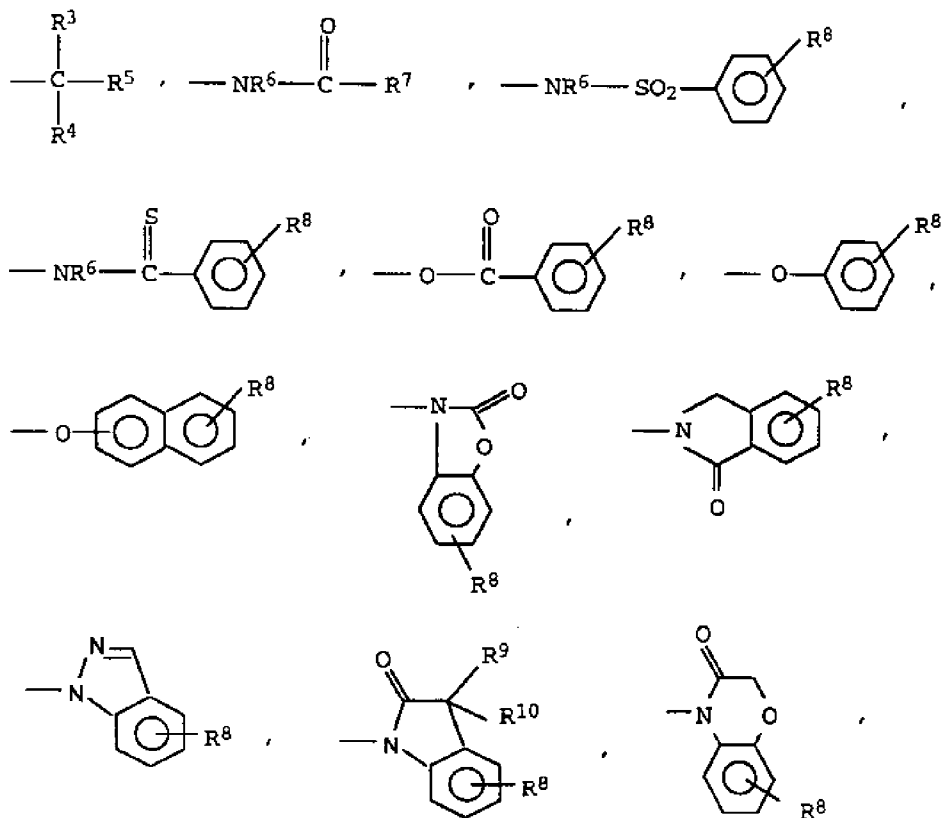


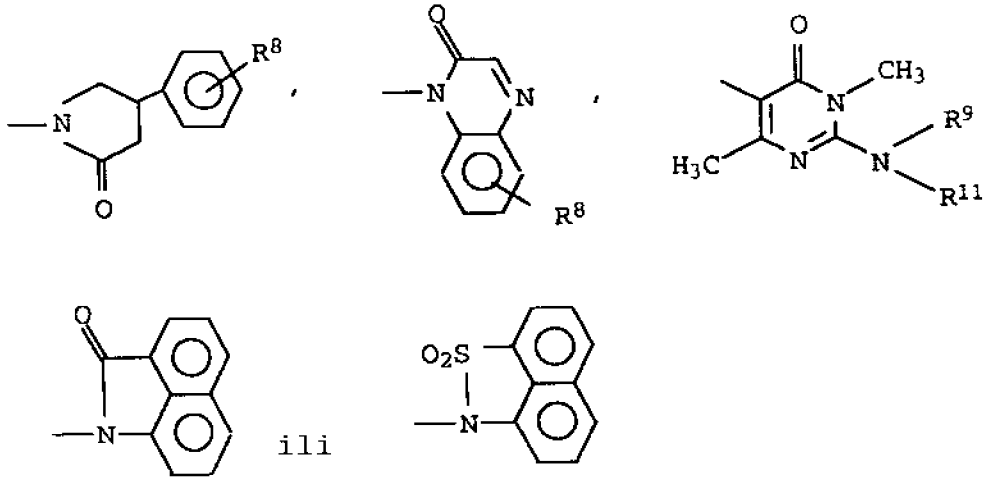
- 15 gdje

R¹ predstavlja po potrebi s halogenim atomom, C₁-C₄-alkilom, trifluormetilom, hidroksilom, C₁-C₄-alkoksilom, amino, monometilamino, dimetilamino, cijano ili nitro skupinom mono- ili disupstituiranu fenilnu ili tienilnu skupinu,

R² je atom vodika ili fenilna skupina po potrebi supstituirana s halogenim, metoksi, hidroksi ili amino skupinom, n predstavlja broj 1, 2, 3 ili 4,

- 20 A je vodikov atom ili jedan od ostataka



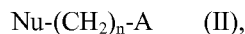


- R^3 predstavlja vodikov atom ili hidroksilni ostatak,
 R^4 predstavlja vodikov atom ili
 R^3 i R^4 zajedno predstavljaju atom kisika,
 R^5 predstavlja tienilnu ili naftilnu skupinu po potrebi supstituiranu s fluorom ili klorom,
 R^6 predstavlja atom vodika ili metilnu skupinu,
 R^7 predstavlja s fluorom, klorom, hidroksi ili metoksi disupstituiranu ili s amino, C_1 - C_4 -alkilamino ili di- C_1 - C_4 -
 5 alkilamino monosupstituiranu fenilnu skupinu ili po potrebi s fluorom, klorom ili nitro supstituiranu tienilnu, naftilnu,
 10 benzofurilnu, benzotienilnu, indonilnu, N-metilindonilnu ili indenilnu skupinu ili jednu C_3 - do C_6 -cikloalkilnu skupinu,
 R^8 predstavlja fluor, klor, C_1 - C_4 -alkil, metoksi ili amino,
 R^9 predstavlja atom vodika ili metilnu skupinu i
 R^{10} predstavlja atom vodika ili metilnu skupinu ili
 R^9 i R^{10} predstavljaju zajedno sa C-atomom iz prstena spirociklopropanski prsten,
 15 R^{11} predstavlja po potrebi s fluorom ili klorom supstituirani fenilni odnosno benzilni ostatak ili cijano skupinu,
 i njihove soli s fiziološki podnošljivim kiselinama imaju dragocjena farmakološka svojstva.

U formuli I supstituenti R^1 do R^{10} kao i n imaju prvenstveno slijedeća značenja:

- R^1 : fenil i tienil, po potrebi supstituiran s fluorom, klorom, jodom, metoksi, trifluorometilom ili s nitro skupinom,
 R^2 : vodik,
 n: 1 i 2,
 R^3 : vodik,
 R^4 : vodik,
 R^5 : 1-naftil,
 R^6 : vodik,
 R^7 : o-aminofenil, o-N-metilaminofenil, 5-klor-tien-1-il, 1-naftil, 3-indenil, cikloheksil, 3-klor-1-benzotien-2-il,
 R^8 : vodik,
 R^9 : vodik, metil,
 R^{10} : vodik, metil,
 30 R^{11} : fenil.

Spojevi prema izumu formule I mogu se pripremiti tako da spoj formule II



u kojem A i n imaju navedeno značenje, a Nu predstavlja nukleofilnu polaznu skupinu, kemijski reagira s derivatom 3-azabicyklo[3.2.0]-heptana formule III



u kojoj

R^1 predstavlja po potrebi s halogenim atomom, C_1 - C_4 -alkilnom, trifluorometilnom, hidroksilnom, C_1 - C_4 -alkoksilom,

monometilamino-, dimetilamino-, cijano ili nitro skupinom mono- ili disupstituiranu fenilnu ili tienilnu skupinu i R^2 predstavlja vodikov atom ili po potrebi s halogenim, metoksi, hidroksi ili amino supstituiranu fenilnu skupinu,

i tako dobiven spoj prevodi se po potrebi u svoju kiselinsku adicijsku sol s fiziološki podnošljivim kiselinama.

Kao nukleofilna polazna skupina za Nu u obzir dolaze prvenstveno halogeni atomi, osobito brom ili klor.

Kemijska reakcija odvija se svrhovito u prisutnosti inertne baze, kao trietilamina ili kalij karbonata, kao sredstva koje veže kiselinu u inertnom otapalu, kao cikličkom zasićenom eteru, osobito tetrahidrofuranu ili dioksanu, ili benzolnom ugljikovodiku kao što je toluol ili ksilol.

Kemijska reakcija odvija se u pravilu pri temperaturama od 20 do 150°C, i općenito je gotova unutar 1 do 10 sati.

Spojevi prema izumu formule I mogu se očistiti ili prekrizalizacijom iz uobičajenih organskih otapala, prvenstveno uz nekog nižeg alkohola, kao što je etanol, ili kromatografijom u koloni.

Racemati se mogu razdvojiti na enantiomere na jednostavan način klasičnim razdvajanje s optički aktivnim karbonskim kiselinama, npr. derivatima vinske kiseline, u inertnom otapalu, npr. nižim alkoholima.

Slobodni derivati 3-azabiciklo[3.2.0]-heptana formule I mogu se na uobičajen način prevesti u kiselinske adicijske soli neke farmakološki podnošljive kiseline, prvenstveno kemijskom reakcijom otopine s ekvivalentom odgovarajuće kiseline. Farmaceutski podnošljive kiseline su primjerice solna kiselina, fosforna kiselina, sumporna kiselina, metansulfonska kiselina, amidosulfonska kiselina, maleinska kiselina, fumarna kiselina, oksalna kiselina, vinska kiselina ili limunska kiselina.

Spojevi prema izumu imaju dragocjena farmakološka svojstva. Oni mogu naći primjenu kao neuroleptici (osobito atipični), antidepresivi, sedativi, hipnotici, protektiva središnjeg živčanog sustava ili sredstva za opuštanje mišića. Kod jednog od spojeva prema izumu mogu se pojaviti kombinirane više od navedenih kvaliteta djelovanja. Farmakološko dokazivanje djelovanja provedeno je kako in vivo tako također i in vitro, pri čemu je karakterizacija tvari moguća osobito pomoću djelomično vrlo visokog i selektivnog afiniteta prema podtipovima receptora, npr. dopamina D_1 -, D_2 -, D_3 - i prije svega D_4 -receptorima; serotonin 1A-, 1D- i 2-receptorima; alfa 1- i 2-receptorima; histamin 1- te muskarin-receptorima.

Za karakterizaciju in vivo novih tvari bile su primijenjene slijedeće metode:

a) Utjecaj na orijentacijski motilitet

U novoj okolini miševi pokazuju pojačano istraživačko ponašanje, koje se očituje u pojačanoj motoričkoj aktivnosti. Ta motorička aktivnost mjeri se u zasjenjenim kavezima u vremenu od 0 do 30 minuta nakon stavljanja životinja (NMRI-miševi, ženke) u kaveze. ED50: doza koja motoričku aktivnost, u usporedbi s ponašanjem kontrolne skupine koja je dobila placebo, smanjuje za 50%.

b) Antagonizam prema amorfinu

Ženke NMRI-miševa dobile su 1,21 mg/kg apomorfina s.c. U toj dozi apomorfin dovodi do motoričke aktivnosti koja se očituje u permanentnom penjanju kad se životinje drže u kavezu od žičane mreže. Penjanje se ocjenjuje rezultatom (svake 2 minute tijekom 30 minuta):

0: životinja ima sve četiri noge na podu,

1: životinja ima dvije noge na žici,

2: životinja ima četiri noge na žici (penje se).

Prethodnom obradom s antipsihotikom penjanje je suzbijeno.

ED50: Doza, koja penjanje životinje smanjuje za 50%, u usporedbi s kontrolnim životinjama koje su dobile placebo.

c) Antagonizam prema L-5-HTP

Ženke štakora Sprague-Dawley dobiju L-5-HTP u dozi od 316 mg/kg i.p. Od toga životinje razvijaju sindrom uzbuđenosti sa simptomima

- for paw treading i

- tremor

koji se procjenjuje pomoću rezultata (0 = nije prisutno, 1 = mjerljivo, 2 = jasno izraženo) svakih 10 minuta kroz vrijeme od 20 do 60 minuta nakon davanja L-5-HTP-a. U prosjeku postiže se rezultat od 17. Ispitne tvari daju se p.o. 60 minuta prije L-5-HTP-a. Kao ED50 računa se doza koja prosječno smanjuje rezultat kontrole za 50%.

Navedene metode su prikladne za karakterizaciju tvari kao antipsihotika. Sa suzbijanjem sindroma L-5-HTP-a može se pokazati antagonističko djelovanje na serotin, kvaliteta učinkovitosti, kako je ona karakteristična za tako zvane atipične neuroleptike.

5 Tvari prema izumu u tom ispitivanju pokazuju dobru učinkovitost.

Izum se s tim u svezi odnosi također i na terapijsko sredstvo naznačeno sadržajem spoja formule I ili njegove farmakološki podnošljive kiselinske adicijske soli kao aktivne tvari pored uobičajenih tvari nosioca i sredstava za razrjeđenje, te upotrebu novih spojeva kod suzbijanja bolesti.

10

Spojevi prema izumu mogu se davati na uobičajen način oralno ili parenteralno, intravenozno ili intramuskularno.

Doziranje ovisi o starosti, stanju i težini pacijenta, te o načinu aplikacije. U pravilu dnevna učinkovita doza iznosi između otprilike 1 i 100 mg/kg tjelesne težine kod oralnog davanja i između 0,1 i 10 mg/kg tjelesne težine kod parenteralnog davanja.

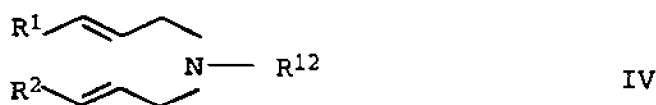
15

Novi spojevi mogu se primjenjivati u uporabnim galenskim oblicima aplikacija čvrsti ili tekući, npr. kao tablete, tablete s filmom, kapsule, prašak, granulat, dražeje, supozitorije, otopine, masti, kreme ili sprejevi. Oni se proizvode na uobičajen način. Pri tome aktivne tvari mogu se preraditi s uobičajenim galenskim pomoćnim sredstvima kao što su veziva za tablete, punila, konzervansi, sredstva za rastvaranje tableta, sredstva za regulaciju tecivosti, omekšivala, umreživala, sredstva za dispergiranje, emulgatori, otapala, sredstva za produženje djelovanja, antioksidanti i/ili potisni plinovi (usporedi (H. Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Tako dobiveni aplikacijski oblici sadrže aktivnu tvar uobičajeno u količini od 1 do 99% tež.

20

25 Tvari formule II potrebne kao polazne tvari za sintezu novih spojeva su poznate ili se dađu pripremiti po metodama poznatim iz literature.

Tvari formule III mogu se pripremiti tako da se amin formule IV

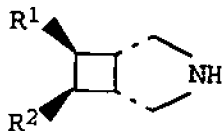


30

gdje R^1 i R^2 imaju gore navedeno značenje, a R^{12} je vodik, acetil, benzil ili trifluoracetil, podvrgne fotokemijskoj ciklizaciji 2+2, a acilna ili benzilna skupina se na kraju po potrebi odcijepi.

35 Fotokemijska reakcija dobro uspijeva u inertnom otapalu, prvenstveno u acetonu, pri temperaturi od 20 do 80°C. Kao izvor svjetla osobito su prikladne visokotlačne živine žarulje. Po potrebi od prednosti je provoditi fotociklizaciju u kvarcnoj aparaturi u atmosferi dušika po potrebi uz dodatak otprilike 1 mola solne kiseline po molu amina.

40 Fotociklička adicija odvija se u većini slučajeva visoko diastereo selektivno u bicikličke spojeve III ekso konfiguracije glede R^1 i R^2 :



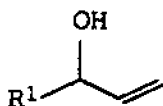
45

Razdvajanjem racemata, npr. pomoću optički aktivnih derivata vinske kiseline, mogu se izolirati oba čista enantiomera.

Odcjepljenje acilnog ostatka (R^{12}) vrši se svrhovito saponifikacijom po poznatim metodama. Analogno vrijedi za odcjepljenje benzilnog ostatka.

50

Amini formule IV poznati su iz literature ili se mogu pripremiti tako da kemijski reagira aldehyd R^1 -CHO s vinilmagnezij kloridom u alilalkohol V



V

konačno se premješta s klorovodikom u alilklorid VI



VI

i na kraju kemijski reagira s odgovarajućim alilaminom VII



VII

ili se cimetaldhid VIII



VIII

15 izravno podvrgava redukcijskom aminiranju s alilaminom VII.

Slijedeći primjeri služe za objašnjenje izuma:

A) Pripremanje polaznih tvari

1.) ekso-6- (p-fluor)-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan

19, 4 g (102 mM) N-alil-N-[3-(4-fluorfenil)alil]amina u 130 ml acetona pomiješa se sa 130 ml 10%-tne solne kiseline te sa 600 mg Michlerovog ketona i u atmosferi dušika obasjava se 55 sati s visokotlačnom živinom žaruljom od 150 vata u kvarcnoj aparaturi pri sobnoj temperaturi. Konačno reakcijska smjesa se zgusne i ostatak se podijeli između metilenklorida i vode. Lužnatost se namjesti s vodenom otopinom amonijaka i vodena faza ekstrahira se zatim još dva puta s metilenkloridom. Sjedinjene organske faze osuše se s natrij sulfatom i zgusnu.

Iskorištenje 19,3 g (99%), talište 165-166°C (maleinat).

Za razdvajanje antipoda pomiješa se 15,0 g (78,5 mM) racemata s otopinom od 31,7 g (78,5 mM (-)-di-O-toluol-L-vinske kiseline u 300 ml ključalog etanola. Kristali koji ispadnu pri hlađenju i miješanju (13,8 g) odsisaju se uz ispiranje s etanolom i prekrizaliziraju iz 200 ml etanola uz dodatak 200 ml vode. Oslobođanjem baze dobije se (+)-antipod (5,5 g) s $[\alpha]_D = +97,0^\circ\text{C}$. (EtOH, c = 0,969).

14,2 soli, koja kristalizira preko noći iz gornje matičnice, prekrizalizira se iz 400 ml etanola (netopivi dio odfiltrira se uz grijanje do vrenja), (zgušnjavanje na 300 ml). Oslobođanjem baze dobije se 4,0 g (-)-antipoda, $[\alpha]_D = -96,0^\circ\text{C}$. (EtOH, c = 0,940).

Konfiguracije ekso-fenil dokazane su rendgenskom strukturnom analizom.

2.) ekso-6-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan

50,0 g (28,9 mM) N-cinamil-N-alilamina u 1600 ml acetona pomiješa se s 300 ml 10%-tne solne kiseline i u atmosferi dušika obasjava se s visokotlačnom živinom žaruljom od 150 vata 48 sati pri sobnoj temperaturi u kvarcnoj aparaturi. Konačno reakcijska smjesa se zgusne i i ostatak se podijeli između metilenklorida i vode. Lužnatost se namjesti pomoću vodene otopine amonijaka i vodenu fazu se zatim ekstrahira još dva puta s metilenkloridom. Sjedinjene organske faze osuše se s natrij sulfatom i zgusnu.

Iskorištenje 49,0% (98% teorijskog), viskozno ulje. Talište 177 do 178°C (maleinat).

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

70,0 g (206 mM) bis-(N-cinamil)-benzilamina u 2500 ml acetona pomiješa se s 0,8 g Michlerovog ketona i u atmosferi dušika osvjetljava se 25 sati pri sobnoj temperaturi s visokotlačnom živinom žaruljom od 150 vata u aparaturi od Duran stakla. Reakcijsku smjesu se konačno zgusne, a ostatak se podijeli između metilenklorida i vode. Lužnatost se namjesti pomoću vodene otopine amonijaka i vodenu fazu se zatim ekstrahira još dva puta s metilenkloridom. Sjedinjene organske faze osuše se s natrij sulfatom i zgusnu. Čišćenje sirovog proizvoda (65,0 g) vrši se kromatografijom u koloni (silika gel, protočno sredstvo toluol, etanol 98/2). Dobije se 58,0 g (83%) proizvoda. Talište: 230-232°C (hidroklorid).

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

U 12,0 g (35,4 mM) ekso-6,7-difenil-3-benzil-3-azabicyklo[3.2.0]heptana u smjesi od 300 ml n-propanola i 16 ml vode doda se 16,0 g (254 mM) amonij formijata i 2,0 g paladija (10%-tnog) na ugljenu. Reakcijsku smjesu kuha se 4 sata na refluksu (razvijanje ugljičnog dioksida). Nakon hlađenja katalizator se odsisa, ispere se s propanolom i metilenkloridom i filtrat se zgusne. Ostatak se podijeli između metilenklorida i vode, lužnatost se namjesti pomoću vodene otopine amonijaka i vodenu fazu se zatim ekstrahira još dva puta s metilenkloridom. Sjedinjene organske faze osuše se s natrij sulfatom i zgusnu. Dobije se 8,1 g (92%) proizvoda, talište 140 do 142°C (maleinat).

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

9,2 g (35,0 mM) N-cinamil-N-alil-benzilamina u 1000 ml acetona pomiješa se sa 100 mg Michlerovog ketona i u atmosferi dušika osvjetljava se pri sobnoj temperaturi 5 sati visokotlačnom živinom žaruljom u aparaturi od Duran stakla. Reakcijska smjesa se na kraju zgusne. Čišćenje proizvoda (9,4 g) vrši se kromatografijom u koloni (silika gel, protočno sredstvo metilenklorid/metanol 98/2). Dobije se 3,3 g (36%) proizvoda, talište: 126-128°C (maleinat).

6.) 2,2,2-trifluor-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-trifluor-N-[3-(3-piridil)-alil]-acetamida otopi se u 140 ml acetona, pomiješa s 30 ml 10%-tne vodene solne kiseline i u atmosferi dušika osvjetljava se pri sobnoj temperaturi 48 sati visokotlačnom živinom žaruljom u aparaturi od Duran stakla. Reakcijska otopina se na kraju zgusne, preuzme u 150 ml vode i s vodenom otopinom amonijaka namjesti se pH na 8-9. Vodena faza ekstrahira se dva puta s terc.butilmetil eterom, sjedinjene organske faze osuše se iznad natrij sulfata i zgusnu. Preostali ostatak frakcionira se preko kromatografske kolone (silika gel, metilenklorid + 2% metanola). Dobije se 6,2 g (42%) nepromijenjenog N-alil-2, 2, 2-trifluor-N-[3-(3-piridil)-alil]-acetamida i 3,7 g (26%) 2,2,2-trifluor-1-[ekso-6-(3-piridil)-3-azabicyklo[3.2.0]hept-3-il]-etanona kao tamnog ulja.

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

K otopini od 3,7 g (13,7 mM) 2,2,2-trifluor-1-[ekso-6-(3-piridil)-3-azabicyklo[3.2.0]hept-3-il]-etanona u 50 ml etanola doda se 2,5 g granula kalij hidroksida. Reakcijska otopina miješa se još 2 sata pri sobnoj temperaturi i konačno se prelije na 100 ml ledene vode. Vodena faza ekstrahira se tri puta s terc.butilmetil eterom, sjedinjene organske faze osuše se iznad natrij sulfata i zgusnu. Iskorištenje: 2,3% (96%) žutog ulja, talište 202-205°C (hidroklorid).

Analogno mogu se pripremiti slijedeće tvari:

8.) ekso-6-(m-fluor-fenil)-3-azabicyklo[3.2.0]heptan

9.) ekso-6-(o-fluor-fenil)-3-azabicyklo[3.2.0]heptan, talište 118-120°C (maleinat),

10.) ekso-6-(p-klor-fenil)-3-azabicyklo[3.2.0]heptan, talište 152-154°C (maleinat),

11.) ekso-6-(m-klor-fenil)-3-azabicyklo[3.2.0]heptan, talište 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, talište 158-160°C (maleinat),

15.) ekso-6-(m-nitro-fenil)-3-azabicyklo[3.2.0]heptan,

16.) ekso-6-(p-trifluormetil-fenil)-3-azabicyklo[3.2.0]heptan, talište 155-156°C (maleinat),

17.) ekso-6-(m-trifluormetil-fenil)-3-azabicyklo[3.2.0]heptan,

18.) ekso-6-(3,4-difluor-fenil)-3-azabicyklo[3.2.0]heptan,

19.) ekso-6-(3,5-diklor-fenil)-3-azabicyklo[3.2.0]heptan, talište >250°C (hidroklorid),

20.) ekso-6-(3,4-dimetoksi-fenil)-3-azabicyklo[3.2.0]heptan,

21.) ekso-6-(m-hidroksi-fenil)-3-azabicyklo[3.2.0]heptan,

22.) ekso-6-(p-hidroksi-fenil)-3-azabicyklo[3.2.0]heptan,

23.) ekso-6-(3,4-dihidroksi-fenil)-3-azabicyklo[3.2.0]heptan,

24.) ekso-6-(p-metil-fenil)-3-azabicyklo[3.2.0]heptan,

25.) ekso-6-(m-metil-fenil)-3-azabicyklo[3.2.0]heptan,

26.) ekso-6-(p-t-butil-fenil)-3-azabicyklo[3.2.0]heptan, talište >255°C (hidroklorid),

- 27.) ekso-6-(m-amino-fenil)-3-azabicyklo[3.2.0]heptan,
 28.) ekso-6-(p-amino-fenil)-3-azabicyklo[3.2.0]heptan,
 29.) ekso-6-(p-cijano-fenil)-3-azabicyklo[3.2.0]heptan, talište 168-170°C (maleinat),
 30.) ekso-6-tien-2-il-3-azabicyklo[3.2.0]heptan, talište 180-182°C (hidroklorid),
 5 31.) ekso-6-tien-3-il-3-azabicyklo[3.2.0]heptan, talište 143-145°C (hidroklorid),
 32.) ekso-6-(5-klor-tien-2-il)-3-azabicyklo[3.2.0]heptan, talište 156-157°C.

B) Pripremanje krajnjih proizvoda

10 Primjer 1

N-(2-[ekso-6-p-fluor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]etil) -benzosulfonamid hidroklorid

- 15 3,0 g (15,7 mM) ekso-6-p-fluor-fenil-3-azabicyklo[3,2,0]heptana u 60 ml ksilola pomiješa se s 3,5 g (15,7 mM) N-(2-klor-etil)-benzosulfonamida te s 2,2 g (15,7 mM) praškasto usitnjenog kalcij karbonata pored 0,5 g kalij jodida i uz dobro miješanje kuha se 4 sata pod reflusom.

Nakon hlađenja zgusne se na rotacijskom uređaju za isparavanje, a ostatak se podijeli između metilenklorida i vode (pH = 10).

- 20 Vodena faza ekstrahira se zatim dva puta s metilenkloridom i nakon jednog ispiranja s vodom organska faza se osuši s natrij sulfatom i zgusne. Sirovi proizvod (7,6 g) očisti se kromatografijom u koloni (silika gel, metilenklorid/metanol 98/2). Slobodna baza preuzme se u 30 ml octenog estera, netopive pahuljice se odfiltriraju i eterska otopina se pomiješa sa suviškom eterske solne kiseline. Nakon jednosatnog miješanja doda se 150 ml etera i pusti da odstoji preko noći.
 25 Konačno čvrste čestice se odsisaju na hladnom, a hidroklorid se obilato ispere s eterom. Izolira se 4,1 g (64%) proizvoda, talište 133 do 135°C.

Analogno se mogu pripremiti:

- 30 2.) N-(2-[ekso-6-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-benzosulfonamid, talište 116-118°C (hidroklorid),
 3.) N-(2-[ekso-6-p-fluor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-N-metil-benzosulfonamid, talište 63-65°C (hidroklorid),
 4.) N-(2-[ekso-6-p-klor-tien-2-il)-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-4-fluor-benzosulfonamid,
 35 5.) 3-[ekso-6-p-fluor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-1-fenoksi-propan, talište 128-130°C (hidroklorid),
 6.) 2-[ekso-6-p-fluor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-1-p-fluor fenoksi-etan, talište 177-178°C (hidroklorid) ,
 7.) 3-[ekso-6-p-fluor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-1-(1-naftiloksi)-propan,
 40 8.) 3-[ekso-6-p-fluor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-1-p-t-butil-fenoksi-propan,
 9.) 3-[ekso-6-p-fluor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-1-p-fluor-fenoksi-propan, talište 144-146°C (tosilat).

Primjer 10

- 45 N-(2-[ekso-6-p-fluor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-tiobenzamid tosilat

- 2,4 g (7,1 mM) N-(2-[ekso-6-p-fluor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-benzamid (DE 42 19 973) u 50 ml toluola pomiješa se s 1,5 g (3,6 mM) Lawessonovog reagensa i uz dobro miješanje kuha se 3 sata pod reflusom. Nakon hlađenja zgusne se na rotacijskom uređaju za isparavanje, ostatak se razdijeli između metilenklorida i vode, te namjesti lužnatost s 10%-tnim natrij hidroksidom. Vodena faza ekstrahira se zatim dva puta s metilenkloridom i konačno se organska faza, nakon sušenja s natrij sulfatom, zgusne. Sirovi proizvod (3,5 g) očisti se kromatografijom u koloni (silika gel, protočno sredstvo metilenklorid/metanol 99/1). Očišćena slobodna baza otopi se u 150 ml etera i uz hlađenje ledom i miješanje polako se dokapa otopina od 1,0 g p-toluolsulfonske kiseline u octenom esteru. Istaložena sol odsisa se u atmosferi dušika, ispere s eterom i osuši u atmosferi dušika. Izolira se 2, 7 g (72%) proizvoda kao tosilata, talište 119-122°C.

Analogno se mogu pripremiti:

- 60 11.) N-(2-[ekso-6-p-fluor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il] -etil) -4-fluor-tiobenzamid,
 12.) N-(2-[ekso-6-p-fluor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il] -etil) -4-klor-tiobenzamid.

Primjer 13

O-(2-[ekso-6-p-fluor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-benzoat maleinat

5 a)
K otopini od 11,5 g (142 mM) kloretanola u 200 ml THF uz dobro miješanje pri sobnoj temperaturi dokapa se 20,0 g (142 mM) benzoilklorida i konačno još 14,4 g (142 mM) trietilamina (egzotermna reakcija). Nakon 1 sata naknadnog miješanja zgusne se na rotacijskom uređaju za isparavanje, ostatak se podijeli između metilenklorida i vode i zakiseli s 10%-tnom solnom kiselinom. Vodena faza ekstrahira se zatim dva puta s metilenkloridom i potom se organska faza nakon sušenja s natrij sulfatom zgusne. Izolira se 26,0 g (99%) 2-klor-etil-benzoata.

10 b)
3,0 g (15,7 mM) ekso-6-(p-fluor-fenil)-3-azabicyklo[3.2.0]heptana u 50 ml toluola pomiješa se sa 6,0 g (32 mM) 2-klor-etil-benzoata te s 2,2 g (16 mM) praškasto usitnjenog kalij karbonata pored 0,4 g kalij jodida i uz dobro miješanje kuha se 15 sati pod reflusom. Nakon hlađenja zgusne se na rotacijskom uređaju za isparavanje i ostatak se podijeli između metilenklorida i vode. Vodenoj fazi namjesti se pH na 10 i zatim se dva puta ekstrahira s metilenkloridom. Nakon toga organska faza se osuši s natrij sulfatom i zgusne. Sirovi proizvod (8,9 g) se očisti kromatografijom u koloni (silika gel, protočno sredstvo metilenklorid/metanol 99/1). Očišćena slobodna baza (2,8 g) otopi se u 150 ml etera i uz hlađenje ledom i miješanje dokapa se polako otopina od 1,0 g maleinske kiseline u 10 ml acetona. Istaložena sol odsisa se u atmosferi dušika, ispere zatim s eterom i odsisa u atmosferi dušika. Izolira se 3,9 g (53%) proizvoda kao maleinata, talište 139-141°C.

Analogno se može pripremiti:

25 14.) O-(2-[ekso-6-p-fluor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-4-fluor-benzoat.

Primjer 15

N-(2-[ekso-6-p-fluor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-1H-benzo[cd]indol-2-on

30 2,5 g (13,1 mM) ekso-6-p-fluor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptana u 50 ml ksilola pomiješa se s 3,0 g (13,1 mM) 1-(2-klor-etil)-1H-benzo[cd]indol-2-ona te s 1,9 g (13,1 mM) praškasto usitnjenog kalij karbonata i 0,5 g kalij jodida, te uz dobro miješanje kuha 3 sata pod reflusom. Nakon hlađenja zgusne se na rotacijskom uređaju za isparavanje i ostatak se podijeli između metilenklorida i vode (pH = 10). Vodena faza ekstrahira se zatim dva puta s metilenkloridom i zatim se, nakon sušenja s natrij sulfatom, organska faza zgusne. Sirov proizvod (6,0 g) očisti se kromatografijom u koloni (silika gel, protočno sredstvo metilenklorid/metanol 98/2).

40 Slobodna faza (3, 4 g) otopi se u malo etilestera octene kiseline i uz hlađenje ledom pomiješa se sa suviškom eterske solne kiseline. Taloženje se potpuno završi dodatkom dietiletera i zatim se još miješa 10 minuta pri 0°C. Istaloženi hidroklorid odsisa se u atmosferi dušika, ispere još s dietileterom i zatim osuši u vakuumskoj sušionici pri 40°C. Tako se dobije 2,7 g (49%) svijetlog praha, talište >250°C (hidroklorid).

Analogno se mogu pripremiti:

45 16.) N-(2-[ekso-6-p-klor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-1H-benzo[cd]indol-2-on, talište 233-235°C (hidroklorid),
17.) N-(2-[ekso-6-m-fluor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-1H-benzo[cd]indol-2-on,
18.) N-(2-[ekso-6-m-klor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-1H-benzo[cd]indol-2-on,
19.) 3,3-dimetil-1-(2-[ekso-6-p-fluor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-indolinon-2,
50 talište 198-200°C (hidroklorid),
20.) 3,3-dimetil-1-(2-[ekso-6-p-klor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-indolinon-2, raspad 102°C (maleinat),
21.) 3,3-dimetil-1-(2-[ekso-6-m-klor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-indolinon-2,
22.) 1-(2-[ekso-6-p-klor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-3,3,5-trimetil-indolinon-2,
55 talište 227-229°C (hidroklorid),
23.) 3,4-diklor-N-(2-[ekso-6-p-nitro-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-benzamid,
24.) 2,5-difluor-N-(2-[ekso-6-p-nitro-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-benzamid,
25.) 2-amino-N-(2-[ekso-6-p-fluor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-benzamid, talište 138-139°C,
60 26.) 2-amino-N-(2-[ekso-6-p-klor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-benzamid, talište 127-128°C,
27.) N-(2-[ekso-6-p-fluor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-2-mentilamino-benzamid,

talište 105-110°C,

- 28.) N-(2-[ekso-6-p-klor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-2-mentilamino-benzamid, raspad 107°C (dihidroklorid),
- 29.) 3-amino-N-(2-[ekso-6-p-klor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-benzamid,
- 30.) 4-amino-(2-[ekso-6-p-klor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-benzamid,
- 31.) amid N-(2-[ekso-6-p-fluor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-tiofen-2-karbonske kiseline, talište 185-186°C (hidroklorid),
- 32.) amid 5-klor-N-(2-[ekso-6-p-fluor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-tiofen-2-karbonske kiseline, talište 129-131°C,
- 33.) amid 5-klor-N-(2-[ekso-6-p-klor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-tiofen-2-karbonske kiseline, talište 136-138°C,
- 34.) amid N-(2-[ekso-6-(5-klor-2-tienil)-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-tiofen-2-karbonske kiseline,
- 35.) amid N-(2-[ekso-6-p-fluor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-benzo[b]furan-2-karbonske kiseline, talište 250-251°C (hidroklorid),
- 36.) amid 3-klor-N-(2-[ekso-6-p-fluor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-benzo[b]tiofen-2-karbonske kiseline, talište 104-106°C,
- 37.) amid 3-klor-N-(2-[ekso-6-p-klor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-benzo[b]tiofen-2-karbonske kiseline,
- 38.) amid 3-klor-N-(2-[ekso-6-p-nitro-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-benzo[b]tiofen-2-karbonske kiseline,
- 39.) amid N-(2-[ekso-6-p-fluor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-inden-3-karbonske kiseline, talište 107-109°C,
- 40.) amid N-(2-[ekso-6-p-klor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-inden-3-karbonske kiseline,
- 41.) amid N-(2-[ekso-6-p-fluor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-ciklopropan-karbonske kiseline, talište 104-105°C,
- 42.) amid N-(2-[ekso-6-p-fluor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-ciklopentan-karbonske kiseline, talište 78-82°C,
- 43.) amid N-(2-[ekso-6-p-klor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-ciklopentan-karbonske kiseline,
- 44.) amid N-(2-[ekso-6-p-fluor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-cikloheksan-karbonske kiseline, talište 111-113°C,
- 45.) amid N-(2-[ekso-6-p-klor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-cikloheksan-karbonske kiseline, talište 106-107°C,
- 46.) amid N-(2-[ekso-6-p-fluor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-naftalin-1-karbonske kiseline, talište 202-204°C (hidroklorid),
- 47.) amid N-(2-[ekso-6-p-fluor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-indol-2-karbonske kiseline,
- 48.) amid N-(2-[ekso-6-p-fluor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-indol-3-karbonske kiseline.

40 Primjer 49

ekso-6-p-fluorfenil-3-[2-(1-naftil)-etil]-3-azabicyklo[3.2.0]heptan

2,5 g (13,1 mM) ekso-6-p-fluor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptana u 50 ml ksilola pomiješa se s 3,2 g (13,6 mM) 1-(2-brom-etil)-naftalina te s 1,9 g (13,1 mM) praškasto usitnjenog kalij karbonata i 0,5 g kalij jodida i uz dobro miješanje kuha se 2 sata pod refluksom. Nakon hlađenja zgusne se na rotacijskom uređaju za isparavanje i ostatak se podijeli između metilenklorida i vode (pH = 10). Vodena faza ekstrahira se zatim dva puta s metilenkloridom, a organska faza se nakon toga osuši s natrij sulfatom i zgusne. Sirov proizvod (6,7 g) očisti se kromatografijom u koloni (silika gel, protočno sredstvo metilenklorid/metanol 97,5/2,5).

Slobodna baza (3,3 g) otopi se u dietileteru i malo etilestera octene kiseline i pomiješa uz hlađenje ledom sa suviškom eterske solne kiseline. Istaložen hidroklorid odsisa se u atmosferi dušika, ispere s dietileterom i zatim osuši u vakumskoj sušionici. Tako se dobije se 1,2 g (24%) bijelog, finog praha, talište 212-214 (hidroklorid).

55 Analogno se mogu pripremiti:

- 50.) ekso-6-p-klor-fenil-3-[2-(1-naftil)-etil]-3-azabicyklo[3.2.0]heptan, talište 215-216°C (hidroklorid),
- 51.) ekso-6-m-klor-fenil-3-[2-(1-naftil)-etil]-3-azabicyklo[3.2.0]heptan, talište 185-187°C (hidroklorid),
- 52.) ekso-6-(p-klor-2-tienil)-3-[2-(1-naftil)-etil]-3-azabicyklo[3.2.0]heptan, talište 209-210°C (hidroklorid),
- 53.) ekso-6-p-fluor-fenil-3-[2-(1-naftil)-etil]-3-azabicyklo[3.2.0]heptan, talište 163-164°C (hidroklorid),
- 54.) ekso-6-p-fluor-fenil-3-[1-naftil-metil]-3-azabicyklo[3.2.0]heptan, talište 114-116°C (maleinat),

- 55.) ekso-6-p-fluor-fenil-3-[2-naftil-metil]-3-azabicyklo[3.2.0]heptan, talište 153-155°C,
 56.) 4-(6-p-fluor-fenil)-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il)-1-(tiofen-2-il)-butan-1-on, talište 197-199°C
 (hidroklorid),
 57.) 4-(6-p-klor-fenil)-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il)-1-(tiofen-2-il)-butan-1-on, talište 176-177°C
 (hidroklorid).

Primjer 58

N-(2-[ekso-6-p-fluor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-4-fenil-porolidinon-2 tartarat

a)

25,0 g (131 mM) ekso-6-(p-fluor-fenil)-3-azabicyklo[3,2,0]heptana u 350 ml THF-a pomiješa se sa 74,0 g (523 mM) 1-brom-2-klor-etana te s 18,0 g (131 mM) praškasto usitnjenog kalij karbonata i uz dobro miješanje kuha se 15 sati pod reflusom. Nakon hlađenja zgusne se na rotacijskom uređaju za isparavanje i ostatak se podijeli između metil-t-butil-etera i vode.

Vodenoj fazi namjesti se pH na 10 i zatim se dva puta ekstrahira s metil-t-butil-eterom i zatim se organska faza osuši s natrij sulfatom i zgusne. Sirov proizvod (34,8 g) očisti se kromatografijom u koloni (silika gel, protočno sredstvo metilenklorid) . Izolira se 21,9 g (66%) 3-(β-klor-etil)-ekso-6-(p-fluor-fenil)-3-azabicyklo-[3.2.0]heptana kao svjetlo žutog ulja.

b)

K 1,56 g (9,9 mM) 4-fenil-pirolidinona-2 u 30 ml DMF-a u atmosferi dušika pri sobnoj temperaturi doda se 0,30 g (9,9 mM) 80%-tnog natrij hidrida i smjesa se uz dobro miješanje grije 1 sat pri 120°C. Nakon hlađenja tome se doda 2,5 g (9,9 mM) 3-(β-klor-etil)-ekso-6-(p-fluor-fenil)-3-azabicyklo-[3.2.0]heptana i pusti se miješati još 2 sata pri temperaturi kupelji od 140°C. Nakon hlađenja zgusne se na rotacijskom uređaju za isparavanje i ostatak se podijeli između metil-t-butil-etera i vode. Vodenoj fazi namjesti pH na 10 i zatim se dva puta ekstrahira s metil-t-butil-eterom i zatim se organska faza osuši s natrij sulfatom i zgusne. Sirov proizvod (3,5 g) očisti se kromatografijom u koloni (silika gel, protočno sredstvo metilenklorid/metanol 97/3). Slobodnu organsku bazu (2,5 g) otopi se u 150 ml etera uz hlađenje ledom i uz miješanje doda se polako otopinu od 1,0 g vinske kiseline u 10 ml etanola. Istaložena sol odsisa se u atmosferi dušika, ispere zatim s eterom i u atmosferi dušika se osuši. Izolira se 3,2 g (61%) proizvoda kao tartarata, talište 74-77°C.

Primjer 59

N-(2-[ekso-6-p-fluor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-benzoksalinon-2

a)

10 g (74 mM) benzoksalinona-2 u 150 ml 1,2-dikloretana pomiješa se sa 7,1 (111 mM) praha kalijevog hidroksida (88%) te s 0,5 g benzil-trietil-amonij klorida (TEBAC) i uz dobro miješanje kuha se 4 sata pod reflusom. Nakon hlađenja zgusne se na rotacijskom uređaju za isparavanje i ostatak se podijeli između metilenklorida i vode.

Vodena faza ekstrahira se zatim još dva puta s metilenkloridom i zatim se organska faza zgusne nakon sušenja s natrij sulfatom. Sirov proizvod (11,7 g) očisti se kromatografijom u koloni (silika gel, protočno sredstvo metilenklorid). Izolira se 8,2 g (56%) N-(2-klor)-etil-benzoksazolinona-2.

b)

2,5 g (13,1 mM) ekso-6-(p-fluor-fenil)-3-azabicyklo[3.2.0]heptana u 40 ml ksilola pomiješa se s 3,0 g (15,2 mM) N-(2-klor)-etil-benzoksazolinona-2 te s 1,8 g (13,1 mM) praškasto usitnjenog kalij karbonata pored 0,3 g kalij jodida i uz dobro miješanje kuha se 7 sati pod reflusom. Nakon hlađenja zgusne se na rotacijskom uređaju za isparavanje i ostatak se podijeli između metilenklorida i vode.

Vodenoj fazi namjesti se pH na 9 i zatim se dva puta ekstrahira s metilenkloridom. Organska faza osuši se s natrij sulfatom i zgusne. Sirov proizvod (6,5 g) očisti se kromatografijom u koloni (silika gel, protočno sredstvo metilenklorid/metanol 98/2). Izolira se 3,5 g (76%) proizvoda, talište 138-140°C (fumarat).

Primjer 60

N-(2-[ekso-6-p-fluor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0] heptan-3-il]-etil)-izoindolinon

a)

13,3 g (100 mM) ftalimidina u 200 ml 1,2-dikloretana pomiješa se s 9,6 g (150 mM) praškastog kalij hidroksida (88%) te s 0,5 g benzil-trietil-amonij klorida (TEBAC) i uz dobro miješanje kuha se 5 sati pod refluksom. Nakon hlađenja zgusne se na rotacijskom uređaju za isparavanje i ostatak se podijeli između metilenklorida i vode.

5 Vodenoj fazi namjesti se pH na 6 i zatim se još dva puta ekstrahira s metilenkloridom. Organska faza osuši se s natrij sulfatom i zgusne. Sirov proizvod (15,0 g) očisti se kromatografijom u koloni (silika gel, protočno sredstvo metilenklorid/metanol 97/3). Izolira se 9,8 g (50%) N-(2-klor)-etil-izoindolinona.

b)

10 2,5 g (13,1 mM) ekso-6-(p-fluor-fenil)-3-azabicyklo[3.2.0]heptana u 50 ml ksilola pomiješa se s 2,75 (14,0 mM) N-(2-klor)-etil-izoindolinona te s 2,0 g (14,0 mM) praškasto usitnjenog kalij karbonata pored 0,5 g kalij jodida i uz dobro miješanje kuha se 8 sati pod refluksom. Nakon hlađenja zgusne se na rotacijskom uređaju za isparavanje i ostatak se podijeli između metilenklorida i vode.

15 Vodenoj fazi namjesti se pH na 10 i zatim se još dva puta ekstrahira s metilenkloridom. Zatim se organska faza osuši s natrij sulfatom i zgusne. Sirov proizvod (5,6 g) očisti se kromatografijom u koloni (silika gel, protočno sredstvo metilenklorid/metanol 96/4). Izolira se 3,5 g (76%) proizvoda, talište 223-225°C (hidroklorid).

Analogno primjeru 60 pripremaju se:

- 20
- 61.) 1-(2-[ekso-6-p-fluor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-indazol, talište 164-166°C (hidroklorid),
- 62.) 1-(2-[ekso-6-p-fluor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-1,8-naftalinsultam, talište 206-208°C (hidroklorid),
- 25 63.) 4-(2-[ekso-6-p-fluor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-1,4-benzoksazin-3-on, talište 166-168°C (tosilat),
- 64.) 1-(2-[ekso-6-p-fluor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-kinoksalin-2(1H)-on, talište 54-56°C (tartarat).

30 Primjer 65

1-(2-[ekso-6-p-fluor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-indolinon-2

a)

35 13,3 g (100 mM) oksindola u 150 ml 1,2-dikloretana pomiješa se s 11,0 g (173 mM) praškastog kalij hidroksida (88%) te s 0,5 g benzil-trietil-amonij klorida (TEBAC) i uz dobro miješanje kuha se 6 sati pod refluksom. Nakon hlađenja zgusne se na rotacijskom uređaju za isparavanje. Ostatak se podijeli između metilenklorida i vode.

40 Vodena faza ekstrahira se zatim još dva puta s metilenkloridom i zatim se organska faza osuši s natrij sulfatom i zgusne. Sirov proizvod (15,5 g) očisti se kromatografijom u koloni (silika gel, protočno sredstvo metilenklorid/metanol 99/1). Izolira se 7,1 g smjese N-(2-klor)-etil-oksindola i odgovarajućeg derivata spiroci-ciklopropila.

b)

45 3,4 g (17,8 mM) ekso-6-(p-fluor-fenil)-3-azabicyklo[3.2.0]heptana u 50 ml ksilola pomiješa se s 5,2 g gornje smjese proizvoda te s 3,3 g (24,0 mM) praškasto usitnjenog kalij karbonata pored 0,5 g kalij jodida i uz dobro miješanje kuha se 9 sati pod refluksom. Nakon hlađenja zgusne se na rotacijskom uređaju za isparavanje i ostatak se podijeli između metilenklorida i vode.

50 Vodenoj fazi namjesti se pH na 10 i zatim još dva puta ekstrahira s metilenkloridom. Organska faza osuši se s natrij sulfatom i zgusne. Sirov proizvod (8,4 g) očisti se kromatografijom u koloni (silika gel, protočno sredstvo metilenklorid/metanol 99/1). Izolira se 3,5 g smjese proizvoda 1:1, koja se u cilju finog razdvajanja podvrgne još jednom kromatografiji u koloni (silika gel, protočno sredstvo n-heksan/octeni ester 1/1).

55 Izolira se kao polarna tvar 1,9 g (31%) 1-(2-[ekso-6-p-fluor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-indolinon-2, talište 91-93°C (tartarat).

Primjer 66

1-(2-[ekso-6-p-fluor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-spiro[ciklopropan-1',3-indolinon-2]

60 Kao nepolarna komponenta smjese proizvoda iz primjera 65b izolira se 1,4 g (21%) 1-(2-[ekso-6-p-fluor-fenil-3-

azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-spiro[ciklopropan-1', 3-indolinona-2], koji se nakon prevođenja u sol tartarat raspada iznad 129°C.

Primjer 67

5

5-(2-[ekso-6-p-fluor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-2-fenilamino-3,6-dimetil-4(3H)-pirimidinon

3,0 g (15,7 mM) ekso-6-p-fluor-fenil-7-metil-1,5-cis-3,7-di-azabicyklo[3.3.0]oktana u 60 ml ksilola pomiješa se sa 4,4 g (15,7 mM) 5-β-kloretil-2-fenilamino-3,6-dimetil-4(3H)-pirimidinona (pripremljenog iz fenilguanidina i α-acetil-γ-butirolaktona prema sintezi opisanoj u EP 110 435) te 2,2 g (15,7 mM) praškasto usitnjenog kalij karbonata i 0,4 g kalij jodida i uz dobro miješanje kuha se 10 sati pod reflusom.

Nakon hlađenja zgusne se na rotacijskom uređaju za isparavanje i ostatak se podijeli između metilenklorida i vode (pH = 10, netopive pahuljice se odsisaju). Vodena faza ekstrahira se zatim još dva puta s metilenkloridom i zatim se organska faza osuši s natrijevim sulfatom i zgusne. Sirov proizvod (8,2 g) očisti se kromatografijom u koloni (silika gel, protočno sredstvo metilenklorid/metanol 93/7). Izolira se 5,3 g (78%) proizvoda, talište 61-63°C.

Analogno mogu se pripremiti:

- 20 68.) 5-(2-[ekso-6-p-fluor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-2-benzilamino-3,6-dimetil-4(3H)-pirimidinon, talište 144-146°C (dihidroklorid),
 69.) 5-(2-[ekso-6-p-fluor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-2-cijanoamino-3,6-dimetil-4(3H)-pirimidinon,
 70.) 5-(2-[ekso-6-p-klor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-2-fenilamino-3,6-dimetil-4(3H)-pirimidinon,
 25 71.) 5-(2-[ekso-6-m-klor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-2-fenilamino-3,6-dimetil-4(3H)-pirimidinon,
 72.) 5-(2-[ekso-6-(5-klor-tien-2-il)-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-2-fenilamino-3,6-dimetil-4(3H)-pirimidinon,
 30 73.) 5-(2-[ekso-6-tien-3-il-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-2-fenilamino-3,6-dimetil-4(3H)-pirimidinon.

Primjer 74

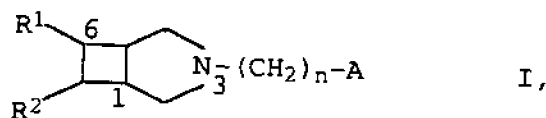
35 5-(2-[ekso-6-p-fluor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-2-(N-metil-N-fenil)-amino-3,6-dimetil-4(3H)-pirimidinon

2,9 g (6,7 mM) 5-(2-[ekso-6-p-fluor-fenil-3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-il]-etil)-2-fenilamino-3,6-dimetil-4(3H)-pirimidinona u 30 ml DMF-a uz dobro miješanje u obrocima se pomiješa s 0,21 g (7,0 mM) natrij hidrida (80%) (egzotermna reakcija). Pusti se još 0,3 sata miješati pri 70°C i tome se konačno doda 1,0 g (7,0 mM) metiljodida. Reakcijsku smjesu pusti se još miješati 2 sata pri 90°C i zatim se zgusne u vakuumu. Ostatak se podijeli između vode i metil-t-butil-etera (pH = 10) i nakon toga se vodena faza dva puta ekstrahira s metil-t-butil-eterom. Sušenjem i zgušnjavanjem organske faze dobije se 1,2 g (40%) proizvoda, talište 115-117°C (hidroklorid x 2H₂O).

45

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Derivati N-supstituiranog 3-azabicyklo[3.2.0]-heptana formule I



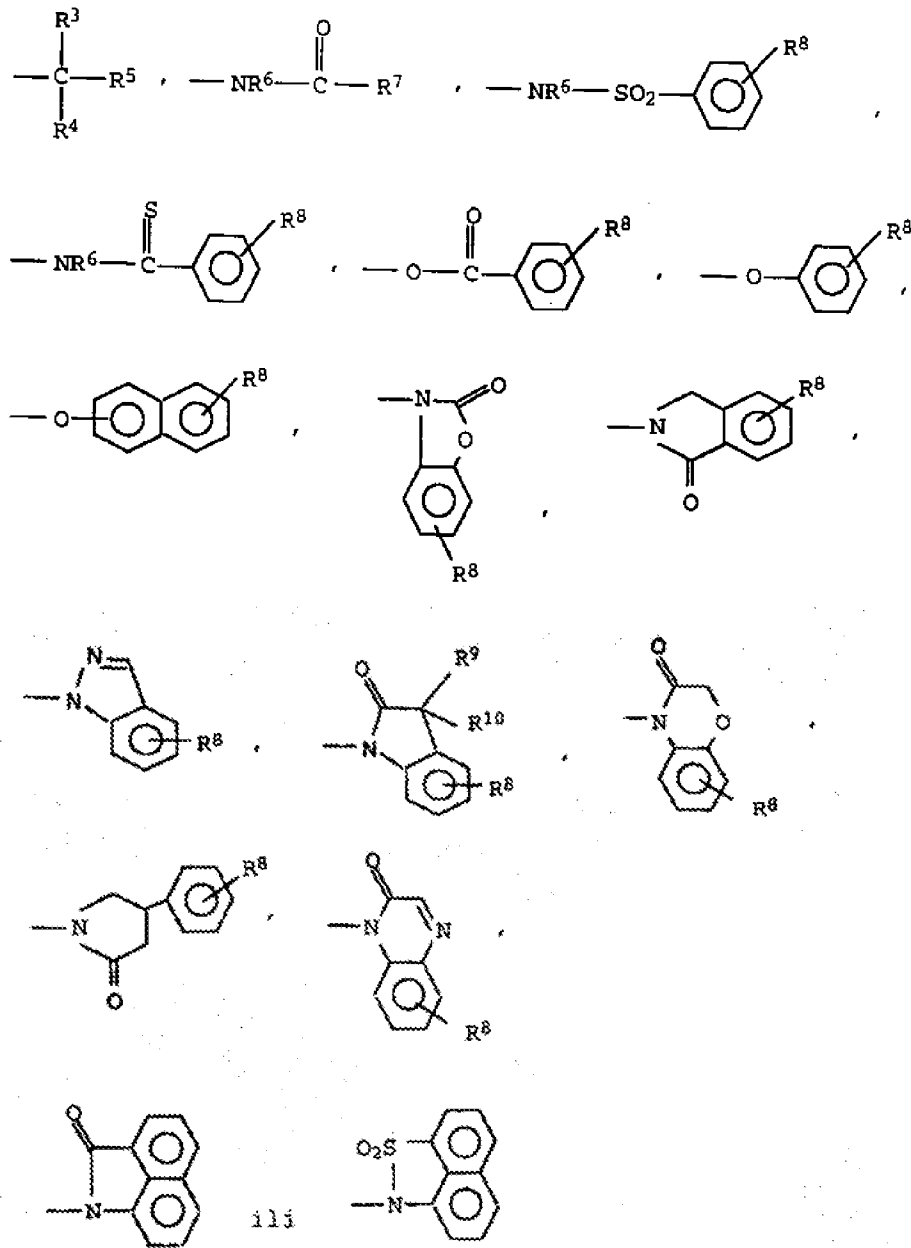
50

naznačeni time, da

R¹ predstavlja po potrebi s halogenim atomom, C₁-C₄-alkilom, trifluormetilom, hidroksilom, C₁-C₄-alkoksilom, amino, monometilamino, dimetilamino, cijano ili nitro skupinom mono- ili disupstituiranu fenilnu ili tienilnu skupinu,

R² je atom vodika ili fenilna skupina po potrebi supstituirana s halogenim, metoksi, hidroksi ili amino skupinom,
 n predstavlja broj 1, 2, 3 ili 4,

A je vodikov atom ili jedan od ostataka



5

R^3 predstavlja vodikov atom ili hidroksilni ostatak,

R^4 predstavlja vodikov atom ili

R^3 i R^4 zajedno predstavljaju atom kisika,

R^5 predstavlja tienilnu ili naftilnu skupinu po potrebi supstituiranu s fluorom ili klorom,

10 R^6 predstavlja atom vodika ili metilnu skupinu,

R^7 predstavlja s fluorom, klorom, hidroksi ili metoksi disupstituiranu ili s amino, C_1 - C_4 -alkilamino ili di- C_{1-4} -alkilamino monosupstituiranu fenilnu skupinu ili po potrebi s fluorom, klorom ili nitro supstituiranu tienilnu, naftilnu, benzofurilnu, benzotienilnu, indonilnu, N-metilindonilnu ili indenilnu skupinu ili jednu C_3 - do C_6 -cikloalkilnu skupinu,

15 R^8 predstavlja fluor, klor, C_{1-4} -alkil, metoksi ili amino,

R^9 predstavlja atom vodika ili metilnu skupinu i

R^{10} predstavlja atom vodika ili metilnu skupinu ili

R^9 i R^{10} predstavljaju zajedno sa C-atomom iz prstena spirociklopropanski prsten,

R^{11} predstavlja po potrebi s fluorom ili klorom supstituirani fenilni odnosno benzilni ostatak ili cijano skupinu,

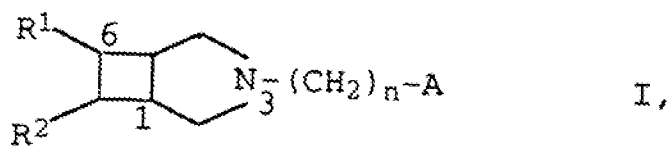
20

i njihove soli s fiziološki podnošljivim kiselinama.

2. Derivati N-supstituiranog 3-azabiciklo[3.2.0]heptana formule I prema zahtjevu 1, **naznačeni time**, da se upotrebljavaju za suzbijanje bolesti.

SAŽETAK

Opisuju se spojevi formule I



5

gdje supstituenti imaju značenja navedena u opisu, te njihovo pripremanje. Novi spojevi prikladni su za suzbijanje bolesti.