



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1272990** **A3**

(51) 4. С 07 D 471/08, A 61 K 31/395

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

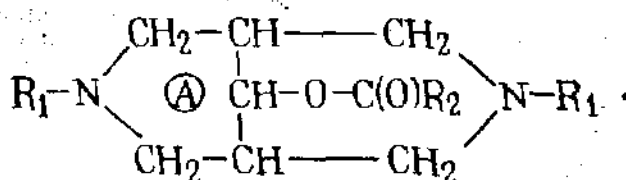
К ПАТЕНТУ

- (21) 3646755/23-04
(62) 3465423/23-04
(22) 22.09.83
(23) 19.07.82
(31) 2112/81
(32) 20.07.81
(33) HU
(46) 23.11.86. Бюл. № 43
(71) Рихтер Геден Вельдесети
Дьяр РТ (HU)
(72) Карой Надор, Габор Крайвш,
Каталин Шинко, Маргит Нароан,
Эгон Карпати и Ласло Спорни (HU)
(53) 547.771.07 (088.8)
(56) Общая органическая химия./Под
ред. Л.Бартона и У.Д.Оллиса. Т.4,
Карбоновые кислоты и их производные.
Соединения фосфора./Под ред. О.И.Са-
заренда. М.: Химия, 1983, с.290.
Машковский М.Д. Лекарственные
средства. - М.: Медицина, 1972, т.1,
с.258.

Выложенная заявка ФРГ № 2726571,
кл. С 07 D 487/08, 1978.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
ДИАЗАБИЦИКЛО (3,3,1)НОНАНА ИЛИ ИХ
СОЛЕЙ

(57) Изобретение касается гетероцик-
лических соединений, в частности
производных диазацикло(3,3,1)нона-
на (I) общей формулы

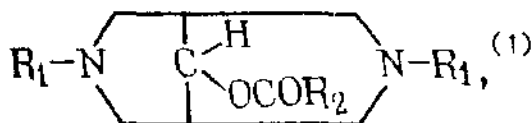


где $\text{R}_1 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$; $\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_5$, неза-
мещенный или замещенный C_2 , ди- C_2 ,
 NO_2 , C_1 - C_2 -алкил, C_1 - C_2 -диалкоксил,
2-фурил, 2-тенил, 3-пиридил, 2-хлор-
3-пиридил, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, 2-нафтил, 9-ксан-
тенил, хлорстирил, моно- или тримето-
ксистирил, 1,1-дифенил-1-гидроксиме-
тил, или их солей, которые, как про-
являющие антиаритмическую активность,
могут быть использованы в медицине.
Для выявления физиологической актив-
ности получены новые вещества I. Про-
цесс ведут реакцией спиртовой группы
при А-углеродном атоме с соответст-
вующей карбоновой кислотой или ее
реакционноспособными производными.
При необходимости, когда используют
хлорангидрид, процесс ведут в присут-
ствии пиридина при комнатной темпера-
туре, если же используют этиловый
эфир кислоты - в присутствии метал-
лического натрия при нагревании до
 $90^\circ\text{C}/15$ мм рт.ст. с последующим до-
ведением давления до атмосферного.
Далее экстрагированием реакционной
смеси выделяют вещества I в свобод-
ном виде или в виде соли. Эффектив-
ная доза ED_{50} для веществ I нахо-
дится в пределах 0,08-1,15 мг/кг
против 13 и 25,4 для известных про-
изводных диазацикло(3,3,1)нонана.
Токсичность веществ I находится в
пределах LD_{50} 5-52 против 28 мг/кг
для известного лидокаина. 1 табл.

(19) **SU** (11) **1272990** **A3**

РПЗ-К

Изобретение относится к способу получения новых химических соединений, а именно производных диазабицикло(3,3,1)нонана общей формулы



где R_1 - метил или этил;

R_2 - фенил, незамещенный или замещенный на хлор, дихлор, нитро, C_1 - C_2 -алкил, C_1 - C_2 -диалкоксил, 2-фурил, 2-тенил, 3-пиридил, 2-хлор-3-пиридил, бензил, 2-нафтил, 9-ксантенил, хлорстирил, моно- или триметоксистирил, 1,1-дифенил-1-гидроксиметил,

или их солей, которые проявляют антиаритмическую активность.

Цель изобретения - разработка на основе известного метода способа получения новых соединений, которые обладают антиаритмическим действием.

Пример 1. 10 г 3,7-диметил-3,7-диазабицикло(3,3,1)нонан-9-ола растворяют в 50 мл сухого пиридина и к этому раствору, перемешиваемому при 5-10°C, прибавляют по каплям раствор 11,24 г бензоилхлорида в 50 мл сухого пиридина в течение 30 мин. После этого реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч и затем основную массу пиридина отгоняют в вакууме. Остаток растворяют в 50 мл воды, смесь подкисляют 20 мл концентрированной водной соляной кислоты и затем экстрагируют в делительной воронке диэтиловым эфиром (3 раза по 50 мл) с целью удаления веществ неосновного характера. Затем водную фазу подщелачивают карбонатом калия и трижды экстрагируют хлороформом (порциями по 50 мл). Хлороформные экстракты объединяют, сушат над безводным сульфатом магния, фильтруют от осушителя и упаривают в вакууме. Остаток, полученный в результате упаривания фильтрата, перекристаллизуют из н-гексана. Получают целевой 3,7-диметил-9-бензоил-оксид-3,7-диазабицикло(3,3,1)нонан в виде свободного основания с выходом 42,5% и т.пл. 100-102°C.

Полученное свободное основание превращают в дигидрохлорид обычным способом. Кристаллическая соль пла-

вится при 260°C (после перекристаллизации из изопропанола).

Пример 2. 3,7-Диметил-3,7-диазабицикло(3,3,1)нонан-9-ол подвергают ацилированию соответствующими ацилгалогенидами, как описано в примере 1, с целью получения следующих соединений.

А. При использовании в качестве ацилирующего реагента 4-нитробензоилхлорида получают 3,7-диметил-9-(4'-нитробензоилокси)-3,7-диазабицикло(3,3,1)нонан с выходом 80,6%. В виде свободного основания продукт плавится при 150°C (после перекристаллизации из диметилового эфира этиленгликоля). Дигидрохлорид указанного соединения выделяется после перекристаллизации из метанола в виде полуhydrата; т.пл. 272°C.

Б. При использовании в качестве ацилирующего реагента 4-хлорциннамоилхлорида (т.е. хлорангидрида 4-хлоркоричной кислоты) получают 3,7-диметил-9-(4'-хлорциннамоилокси)-3,7-диазабицикло(3,3,1)нонан с выходом 75,3%. В виде свободного основания продукт плавится при 111-112°C (после перекристаллизации из диизопропилового эфира).

В. При использовании в качестве ацилирующего реагента 4-метоксициннамоилхлорида в результате реакции получают целевой 3,7-диметил-9-(4'-метоксициннамоилокси)-3,7-диазабицикло(3,3,1)нонан с выходом 87,2% в виде густого желтоватого масла, которое превращают непосредственно в солянокислую соль. Полученный дигидрохлорид плавится при 230°C с разложением (после перекристаллизации из спирта).

Г. При использовании в качестве ацилирующего реагента 3,4,5-триметоксициннамоилхлорида в результате реакции получают 3,7-диметил-9-(3',4',5'-триметоксициннамоилокси)-3,7-диазабицикло(3,3,1)нонан с выходом 61,5%. В виде свободного основания продукт плавится при 130°C (после перекристаллизации из диизопропилового эфира). Дигидрохлорид этого основания имеет т.пл. 248°C (с разложением, после перекристаллизации из водного этилового спирта).

Пример 3. 6 г 3-метил-7-этил-3,7-диазабицикло(3,3,1)нонан-9-ола подвергают взаимодействию с

9,16 г бензоилхлорида по методике, описанной в примере 1, в результате чего получают 3-метил-7-этил-9- α -бензоилокси-3,7-диазабицикло(3,3,1)нонан с выходом 60,7%. Полученный маслянистый продукт перегоняется при т.кип. 175-178°C и остаточном давлении 1,2 кПа (1,2 кН/м² = 9 мм рт.ст.); показатель преломления свободного основания n_D^{20} = 1,5275. Моногидрат дигидрохлорида этого основания плавится при 236-237°C (после перекристаллизации из изопропанола).

Пример 4. Следующие 3-метил-7-этил-9- α -аройлокси-3,7-диазабицикло(3,3,1)нонановые производные получают из соответствующих исходных веществ с помощью методики, описанной в предыдущих примерах:

дигидрохлорид 3-метил-7-этил-9- α -(2',4'-дихлорбензоилокси)-3,7-диазабицикло(3,3,1)нонана; т.пл. 105 - 107°C (после перекристаллизации из смеси этанола и диэтилового эфира); выход 48,1%;

дигидрохлорид 3-метил-7-этил-9- α -(4'-хлорбензоилокси)-3,7-диазабицикло(3,3,1)нонана; т.пл. 140-142°C (после перекристаллизации из смеси этанола и диэтилового эфира); выход 48,2%;

3-метил-7-этил-9- α -(4'-фенилбензоилокси)-3,7-диазабицикло(3,3,1)нонан; т.пл. 92-93°C (после перекристаллизации из н-гексана); выход свободного основания 50%; дигидрохлорид этого основания плавится при 183-185°C (после перекристаллизации из смеси этанола и диэтилового эфира).

Пример 5. 3-Метил-7-этил-3,7-диазабицикло(3,3,1)нонан-9- β -ол подвергают взаимодействию с 4-хлорбензоилхлоридом, как описано в примере 1, в результате чего получают целевой 3-метил-7-этил-9- β -(4'-хлорбензоилокси)-3,7-диазабицикло(3,3,1)нонан с выходом 70%. Свободное основание плавится при 66-67°C (после перекристаллизации из петролейного эфира (т.кип. 120°C)).

Дигидрохлорид этого основания, полученный обычным способом, представляет собой бесцветное кристаллическое вещество т.пл. 175°C (после перекристаллизации из изопропанола).

Пример 6. 9,9 г 3,7-диэтил-3,7-диазабицикло(3,3,1)нонан-9-ола вводят в реакцию с 4-хлорбензоилхлоридом в соответствии с методикой, описанной в примере 1, в результате чего получают целевой 3,7-диэтил-9-(4'-хлорбензоилокси)-3,7-диазабицикло(3,3,1)нонан в виде моногидрата дигидрохлорида, который имеет т.пл. 116-120°C. Выход продукта 53,8%.

Пример 7. 10,18 г 3,7-ди-н-бутил-3,7-диазабицикло(3,3,1)нонан-9-ола подвергают взаимодействию с 7,7 г 4-хлорбензоилхлорида по методике, описанной в примере 1, в результате чего получают целевой 3,7-ди-н-бутил-9-(4'-хлорбензоилокси)-3,7-диазабицикло(3,3,1)нонан, который превращают в его фумарат. Указанная соль имеет т.пл. 180-181°C и получается с выходом 57,5%.

Пример 8. 10 г 3,7-диметил-3,7-диазабицикло(3,3,1)нонан-9-ола подвергают взаимодействию с 19,57 г ксантен-9-карбонилхлорида в соответствии с методикой, описанной в примере 1, в результате чего получают целевой 3,7-диметил-9-(ксантен-9-карбонилокси)-3,7-диазабицикло(3,3,1)нонан с выходом 58,3%. Полученный в виде свободного основания продукт имеет т.пл. 108°C (после перекристаллизации из н-гексана), а соответствующий фумарат плавится при 191-193°C (после перекристаллизации из смеси этанола и диэтилового эфира).

Пример 9. 13,3 г 2-нафтоилхлорида прибавляют к раствору 8,5 г 3,7-диметил-3,7-диазабицикло(3,3,1)нонан-9-ола в 100 мл хлороформа при температуре ниже 20°C, после чего реакционную смесь оставляют на 1 ч при комнатной температуре. Затем хлороформный раствор упаривают в вакууме и к остатку прибавляют 100 мл воды. Водный раствор подкисляют 10 мл соляной кислоты и затем дважды экстрагируют в делительной воронке диэтиловым эфиром (порциями по 50 мл). После этого водную фазу подщелачивают карбонатом калия и выделившееся при этом свободное основание трижды экстрагируют в делительной воронке хлороформом (порциями по 50 мл). Хлороформные экстракты объединяют, сушат над безводным

сульфатом магния, фильтруют от осушителя и фильтрат упаривают в вакууме. Полученный в остатке кристаллический 3,7-диметил-9-(2'-нафтоил-окси)-3,7-диазабицикло(3,3,1)нонан плавится при 76-78°C (после перекристаллизации из 2-бутанона); выход свободного основания 99% (от теории). Это свободное основание превращают в его диметансульфонат обычным способом. Полученная соль имеет т.пл. 212°C (после перекристаллизации из этанола).

Пример 10. 3,7-Диметил-3,7-диазабицикло(3,3,1)нонан-9-ол подвергают ацилированию соответствующими ацилирующими агентами согласно методике, описанной в примере 9, с целью получения следующих соединений:

3,7-диметил-9-(4'-метилбензоил-окси)-3,7-диазабицикло(3,3,1)нонан; выход 83%, т.пл. 59-60°C (после сублимации в вакууме); соответствующий дигидробромид, полученный обычным способом, имеет т.пл. 231-233°C (после перекристаллизации из метанола);

3,7-диметил-9-(4'-этилбензоил-окси)-3,7-диазабицикло(3,3,1)нонан; выход 90%, т.пл. 62-63°C (после сублимации в вакууме); соответствующий дигидробромид, полученный обычным способом, плавится при 233-234°C (с разложением, после перекристаллизации из этанола);

3,7-диметил-9-(4'-хлорбензоил-окси)-3,7-диазабицикло(3,3,1)нонан; выход 93%, т.пл. 87-89°C (после сублимации в вакууме); соответствующий дигидробромид, полученный обычным способом, плавится с разложением при 260°C (после перекристаллизации из водного ацетона);

3,7-диметил-9-(2'-хлор-4'-нитробензоил-окси)-3,7-диазабицикло(3,3,1)нонан, выход 73%, т.пл. 116-117°C (после перекристаллизации из ацетона), соответствующий дигидробромид, полученный обычным способом, плавится с разложением при 237-238°C (после перекристаллизации из водного ацетона);

3,7-диметил-9-(3'-метокси-4'-этоксibenзоил-окси)-3,7-диазабицикло(3,3,1)нонан, выход 93%, т.пл. 72-73°C (после сублимации в вакууме); соответствующий дигидробромид, полу-

ченный обычным способом, плавится с разложением при 178-180°C (после перекристаллизации из этанола);

3,7-диметил-9-(2'-фурил-окси)-3,7-диазабицикло(3,3,1)нонан, выход 71,9%, т.пл. 131-132°C (после перекристаллизации из ацетона); соответствующий дигидробромид, полученный обычным способом, плавится с разложением при 239-241°C (после перекристаллизации из метанола);

3,7-диметил-9-(2'-хлорникотиноил-окси)-3,7-диазабицикло(3,3,1)нонан, выход 85%, т.пл. 123-125°C (после перекристаллизации изометилэтиленкетона); соответствующий дигидробромид, полученный обычным способом, плавится с разложением при 260°C (после перекристаллизации из водного метанола);

3,7-диметил-9-(2'-теовил-окси)-3,7-диазабицикло(3,3,1)нонан, выход 83%, т.пл. 96-97°C, соответствующий дигидробромид, полученный обычным способом, плавится с разложением при 260-262°C (после перекристаллизации из метанола).

Пример 11. 0,3 г металлического натрия прибавляют в виде нарезанных чешуйками небольших кусочков к смеси 8 г 3,7-диметил-3,7-диазабицикло(3,3,1)нонан-9-ола и 22 г (избыток 185%) этилового эфира фенилуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают при нагревании на водяной бане до 90°C в течение 6 ч, поддерживая в реакционной системе вакуум порядка 2 кПа (15 мм рт.ст.). Затем давление в системе доводят до атмосферного, реакционную смесь разбавляют 50 мл диэтилового эфира и все основные вещества дважды экстрагируют в делительной воронке 10%-ным водным раствором соляной кислоты (порциями по 76 мл). Водные фазы объединяют, подщелачивают карбонатом калия и трижды экстрагируют продукт, выделившийся в виде масла, хлороформом (порциями по 50 мл). Хлороформные экстракты объединяют, сушат над безводным сульфатом магния, фильтруют от осушителя, растворитель упаривают в вакууме и жидкий остаток подвергают перегонке в вакууме, собирая основную фракцию при т.кип. 168°C/20 Па (т.е. при остаточном давлении 0,15 мм рт.ст.).

Выход полученного таким образом 3,7-диметил-9-фенилацетокси-3,7-дизабицикло(3,3,1)нонана составляет 88,5%, т.кип. 168°C при 0,15 мм рт.ст., показатель преломления $n_D^{25} = 1,5310$. 5

Соответствующий дигидробромид этого основания, полученный обычным способом, имеет т.пл. 230°C (после перекристаллизации из метанола). 10

Пример 12. 3,7-Диметил-3,7-дизабицикло(3,3,1)нонан-9-ол подвергают взаимодействию со 100%-ным избытком соответствующего эфира карбоновой кислоты, как описано в примере 11, с целью получения следующих соединений: 15

3,7-диметил-9-(1',1'-дифенил-1'-оксиметокси)-3,7-дизабицикло(3,3,1)нонан, выход продукта 57,8%, т.пл. 119°C (после перекристаллизации из диизопропилового эфира); фумарат этого соединения, полученный обычным способом, имеет т.пл. 205°C (после перекристаллизации из смеси метанола и этанола); 20

3,7-диметил-9-никотиноилпокси-3,7-дизабицикло(3,3,1)нонан, т.кип. продукта 183°C при остаточном давлении 140 Па (1,05 мм рт.ст.), т.пл. 70-75°C. Соответствующий тригидробромид, полученный обычным способом, плавится при 262°C (после перекристаллизации из метанола). 25

Полученные соединения (I) проявляют себя как сильно действующие противоаритмические агенты.

При изучении противоаритмического действия соединений (I) крысам вводили сначала внутривенно 1 мг/кг аконитина, чтобы вызвать у них нарушения сердечного ритма, после чего 40 подопытным животным вводили внутривенно испытуемое соединение и определяли дозу, требуемую для восстановления ритма сердечных сокращений у 50% животных (ЕД₅₀, мг/кг). 45

Острую токсичность соединений (I) изучали в опытах на мышах при внутривенном введении и по результатам этих опытов определяли дозы, которые 50 вызывали 50%-ную смертность подопытных животных (ПД₅₀, мг/кг). В обоих тестах в качестве эталонного вещества сравнения использован лидокаин.

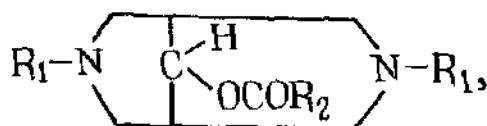
Результаты фармакологических тестов приведены в таблице, где даны также терапевтические индексы (ЕД₅₀, ПД₅₀) испытанных соединений и отно- 55

шение терапевтических индексов (терапевтический индекс нового соединения: терапевтический индекс лидокаина).

ЕД₅₀ известных бензильных производных 3,7-дизабицикло(3,3,1)нона колеблются между 13,0 и 25,4, т.е. эти соединения значительно менее эффективны, чем предлагаемые соединения (I).

Формула изобретения

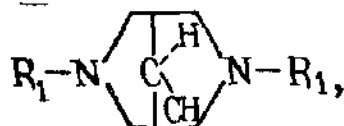
Способ получения производных дизабицикло(3,3,1)нонана общей формулы



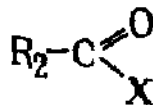
где R₁ - метил или этил;
R₂ - фенил, незамещенный или замещенный на хлор, дихлор, нитро, C₁-C₂-алкил, C₁-C₂-диалкоксил, 25

2-фурил, 2-пенил, 3-пиридил, 2-хлор-3-пиридил, бензил, 2-нафтил, 9-ксантенил, хлорстирил, метоксистирил, триметоксистирил, 1,1-дифенил-1-гидроксиметил, 30

или их солей, отличающийся тем, что производные дизабицикло(3,3,1)нонана общей формулы 35



где R₁ имеет указанные значения, подвергают взаимодействию с производным карбоновой кислоты общей формулы 45



где R₂ имеет указанные значения;
X - хлор или этоксил, и реакцию ведут при необходимости в присутствии пиридина, если X - хлор, или в присутствии натрия при нагревании до 90°C, если X - этоксил, и целевой продукт выделяют в свободном виде или в виде соли.

Соединение	ЕД ₅₀	ЛД ₅₀	Терапев- тический индекс	Отноше- ние ин- дексов
1	2	3	4	5
3,7-Диметил-9-бензоилокси-3,7- диазабицикло(3,3,1)нонан	0,08	9,0	0,009	39
Дигидрохлорид 3-метил-7-этил- 9-α-(4'-хлорбензоилокси)-3,7- диазабицикло(3,3,1)нонана	0,6	26,0	0,023	15
Гидрат дигидрохлорид 3,7-ди- этил-9-(4'-хлорбензоилокси)- 3,7-диазабицикло(3,3,1)нонана	0,4	11,0	0,036	10
Фумарат 3,7-ди-н-бутил-9-(4'- хлорбензоилокси)-3,7-диазаби- цикло(3,3,1)нонана	0,25	5,0	0,050	7
Фумарат 3,7-диметил-9-фенокси- 3,7-диазабицикло(3,3,1)нонана	1,15	39,0	0,029	12
Фумарат 3,7-диметил-9-(4'-хлор- фенокси)-3,7-диазабицикло(3,3,1)- нонана	0,9	52,0	0,017	21
Фумарат 3,7-диметил-9-бензгид- рилокси-3,7-диазабицикло(3,3,1)- нонана	1,2	21,0	0,057	6
Дигидрохлорид 3-метил-7-этил- 9-α-(4'-хлорфенокси)-3,7-диа- забицикло(3,3,1)нонана	1,25	41,0	0,030	12
Дигидрохлорид 3-метил-7-этил- 9-α-(2'-хлорфенокси)-3,7-диа- забицикло(3,3,1)нонана	1,15	28,0	0,041	8
Дигидрохлорид 3-метил-7-этил- 9-α-(2',4'-дихлорбензоилокси)- 3,7-диазабицикло(3,3,1)нонана	1,1	20,0	0,055	6
3-Метил-7-этил-9-α-(4'-фенил- бензоилокси)-3,7-диазабицикло (3,3,1)нонан	1,2	19,5	0,061	6
3,7-Диметил-9-(ксантен-9'- карбонилокси)-3,7-диазабицикло (3,3,1)нонан	0,27	14,0	0,019	16
Бис(метансульфонат)-3,7-диме- тил-9-(2'-нафтоилокси)-3,7-ди- азабицикло(3,3,1)нонан	0,11	17,0	0,006	58

1	2	3	4	5
3,7-Диметил-9-(3'-метокси-4'-этоксibenзоилокси)-3,7-дизабицикло(3,3,1)нонан	1,0	13,5	0,074	5
Лидокаин	10,0	28,5	0,351	1

Редактор В.Петраш Составитель В.Теренин
 Техред И.Попович Корректор М.Максимишинец

Заказ 6353/59 Тираж 379 Подписное
 ВНИИПИ Государственного комитета СССР
 по делам изобретений и открытий
 113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д.4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г.Ужгород, ул.Проектная,4

1941