



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 5261/88

(51) Int.Cl.6

C 07 D 451/06

(22) Indleveringsdag: 22 sep 1988

C 07 D 401/12

(41) Alm. tilgængelig: 24 mar 1989

C 07 D 451/04

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 12 jan 1998

C 07 D 451/14

(86) International ansøgning nr.: -

C 07 D 453/02

(30) Prioritet: 23 sep 1987 IT 21997/87

C 07 D 487/08

(73) Patenthaver: *Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.; Via Pellicceria, 10; 50123 Firenze, IT

(72) Opfinder: Marco *Turconi; IT, Arturo *Donetti; IT, Rosamaria *Micheletti; IT, Annamaria *Uberti; IT, Massimo *Nicola; IT, Antonio *Giachetti; IT, Ernesto *Montagna; IT

(74) Fuldmægtig: International Patent-Bureau

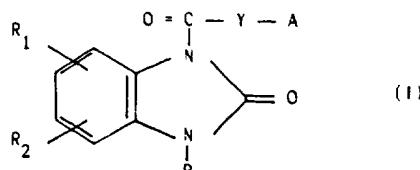
(54) Benzimidazolin-2-oxo-1-carboxylsyrederivater, mellemprodukt herfor, farmaceutiske præparater indeholdende forbindelserne og anvendelse af forbindelserne til fremstilling af farmaceutiske præparater

(56) Fremdragne publikationer

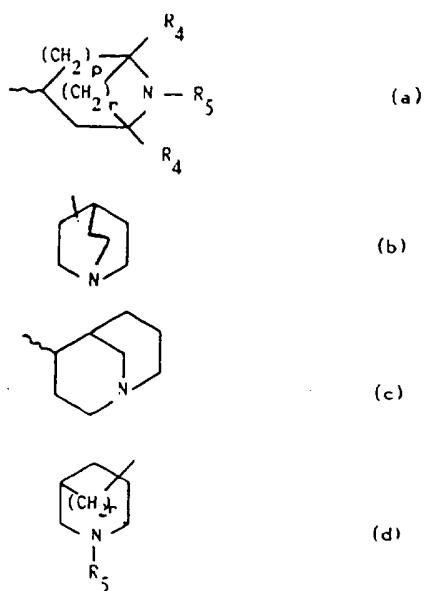
(57) Sammendrag:

5261-88

Benzimidazolin-2-oxo-1-carboxylsyrederivater med den almene formel (I):

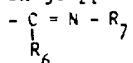


hvor R betegner hydrogen, alkyl, alkenyl eller alkynyl; R₁ og R₂, betegner hydrogen, halogen, trifluormethyl, alkyl, alkoxy, alkylthio, acyl, carboxyl, alkoxy-carbonyl, hydroxy, nitro, amino, eventuelt N-substitueret med alkyl, acylamino, alkoxy carbonylamino, carbamoyl, eventuelt N-substitueret med alkyl, cyan, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, aminosulfonyl, eventuelt N-substitueret med alkyl, alkyl N-substitueret aminosulfonylamino, eller aminosulfonylaminino; Y betegner oxygen, eller N-R₃, hvor R₃ er hydrogen, alkyl eller eventuelt substitueret med alkoxybenzyl; A er en gruppe udvalgt blandt:



hvor i p er 0, 1; r er 0,1,2,3;

R_4 er hydrogen eller alkyl; R_5 er hydrogen, alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl, alkyl, substitueret phenyl alkyl, eller R_5 er en gruppe med formlen



hvor R_6 er hydrogen, alkyl eller en aminogruppe, og R_7 er hydrogen eller alkyl; tautomere deraf og syreadditionssalte af disse forbindelser.

Forbindelserne fremstilles ved forskellige fremgangsmåder. De besidder farmakologisk aktivitet som 5-HT receptorantagonister.

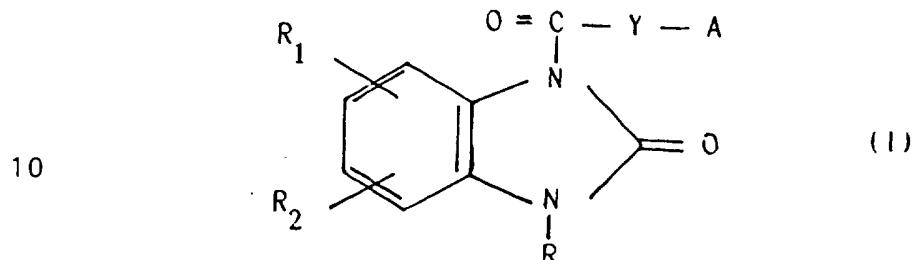
1

Opfindelsen angår hidtil ukendte aktive benzimidazolin-2-oxo-1-carboxylsyrederivater, en hidtil ukendt forbindelse med anvendelighed som mellemprodukt ved deres fremstilling, farmaceutiske præparater med indhold af forbindelserne, samt anvendelse af forbindelserne til fremstilling af farmaceutiske præparater.

Disse nye forbindelser er 5-HT receptorantagonister, der er nyttige som antiemetiske midler og som gastriske prokinetiske midler. Man ved, at serotonin (5-HT) spiller en vigtig rolle, både i centralnervesystemt (CNS) og det perifere nervesystem (PNS). Forbindelser, der fungerer som 5-HT receptorantagonister, kan effektivt benyttes til forhindring af eller behandling af migræne, neuralgiform hemikrani, og trigeminal neuralgi. De kan også benyttes ved behandling af visse CNS tilstande som angst og psykoser. Da 5-HT antagonister kan have en gavnlig indflydelse på den gastrointestinale bevægelighed, ligger en yderligere benyttelse af disse forbindelser ved forsinket tømning af maven, dyspepsi, fjertern, opstød i spiserøret, peptisk ulceration, forstoppelse og irriteret tarmsyndrom. Man har for ganske nylig også opdaget, at et antal 5-HT antagonister kan være nyttige ved behandling af kvalme og opkastninger forårsaget af behandling med kemoterapi (J. R. Fozard - Trends in Pharmacological Sciences 8, 44, 1987 og de deri citerede referencer). Der er nu blevet fremstillet, og dette er målet for opfindelsen, en ny gruppe strukturelt specifikke forbindelser med specifik 5-HT receptorblokerende aktivitet, som kan være nyttig ved behandling af kvalme og opkastning forårsaget af kemoterapi og strålebehandling, og/eller af forsinket tømning af maven. De kan også være værdifulde ved behandling af kinetosis, arrythmi og migræne, neuralgiform hemikrani, trigeminal neuralgi, angst og psykoser. De kan endvidere anvendes ved tilfælde af påvirket gastrointestinal bevægelighed såsom ved dyspepsi, fjertern,

opstød i spiserøret, peptisk ulceration, forstopelse, irritabel tarmsyndrom og hypokinesi.

I overensstemmelse hermed er forbindelserne ifølge opfindelsen ejendommelige ved, at de har den almen formel (I)



hvor i

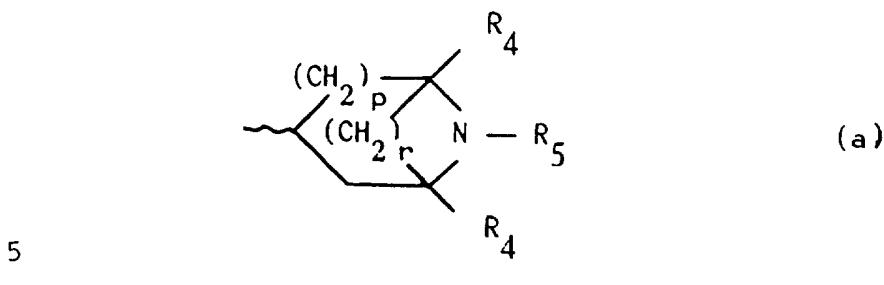
R betegner hydrogen eller C₁₋₆alkyl;

15 R₁ og R₂, der er ens eller forskellige, betegner hydrogen, halogen, trifluormethyl, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, acetyl, C₁₋₆alkoxycarbonyl, hydroxy, nitro, amino, der eventuelt er én eller to gange N-substitueret med C₁₋₄alkyl, C₁₋₆alkoxycarbonyl-amino eller carbamoyl, der eventuelt er én eller to gange N-substitueret med C₁₋₄alkyl;

20 Y betegner oxygen eller N-R₃, hvori R₃ er hydrogen, C₁₋₆alkyl eller (2,4-dimethoxyphenyl)methyl;

A er en gruppe udvalgt blandt:

3



og



hvor p er 0 eller 1; r er 0,1,2 eller 3;

R₄ er hydrogen eller C₁₋₄alkyl;

15 R₅ er hydrogen eller C₁₋₆alkyl; tautomerer deraf, kvaternære C₁₋₆alkyl-, phenyl C₁₋₆alkyl- eller C₃₋₇cycloalkyl C₁₋₄alkylderivater deraf og syreadditionssalte af disse forbindelser.

Til farmaceutisk anvendelse benyttes forbindelserne med den almene formel (I) som de er eller som tautomerer eller fysiologisk acceptable syreadditionsalte. Betegnelsen "syreadditionssalte" inkluderer salte med uorganiske eller organiske syrer. Fysiologisk acceptable syrer, der anvendes til saltdannelsen, inkluderer f.eks. maleinsyre, citronsyre, vinsyre, fumarsyre, methansulfonsyre, saltsyre, brombrintesyre, iodbrintesyre, salpetersyre, svovlsyre, phosphorsyre, eddikesyre, benzoesyre og ascorbinsyre. Fysiologisk acceptable salte inkluderer også kvaternære derivater af forbindelser med formel (I) opnået ved reaktion mellem de ovenfor nævnte forbindelser og forbindelser med formlen R₈-Q, hvor R₈ betegner C₁₋₆alkyl, phenyl C₁₋₆alkyl eller C₃₋₇cycloalkyl C₁₋₄alkyl, og Q er en fraspaltetlig gruppe såsom halogen, p-toluensulfonat eller methylat. Foretrukne R₈-grupper er methyl, ethyl,

n-propyl, isopropyl eller cyclopropylmethyl. Forbindelserne med formel (I) og deres fysiologisk acceptable salte kan endvidere eksistere som fysiologisk acceptable solvater såsom hydrater. Man bør forstå, at carbo-
5 nylgruppen i position 2 i den almene formel (I) kan foreligge på enolform, når R betegner hydrogen.

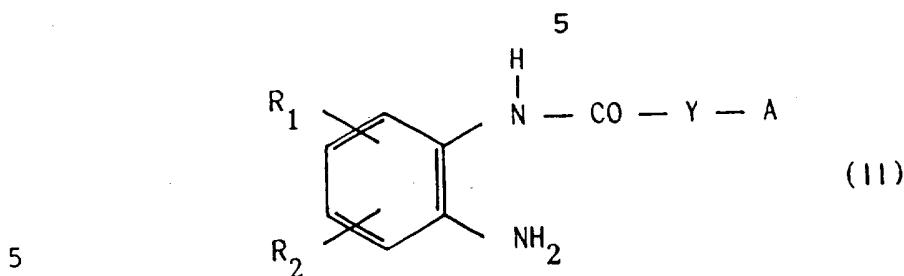
Visse af forbindelserne med formel (I) ifølge opfindelsen indeholder chirale eller prochirale centre og kan således eksistere i forskellige stereoisomere
10 former, deriblandt enantiomerer af (+) og (-) type eller blandinger af disse.

Man bør forstå, at man når blandinger af optiske isomerer er til stede, kan adskille disse ved klassiske opløsningsfremgangsmåder, der afhænger af deres afvige-
15 gende fysisk-kemiske egenskaber, f.eks. ved fraktioneret krystallisation af deres syreadditionssalte med en passende optisk aktiv syre eller ved chromatografisk adskillelse med en passende blanding af opløsningsmidler.

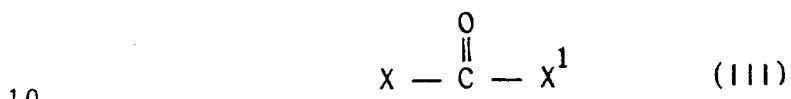
Ifølge opfindelsen betegner gruppen A i formel
20 (a) f.eks. 3-bundet 8-azabicyclo[3,2,1]octan, 3-bundet 9-azabicyclo[3,3,1]nonan, 2-bundet 7-azabicyclo[2,2,1]-heptan eller 4-bundet piperidin; og gruppen med formel
(b) betyder f.eks. 3- eller 4-bundet 1-azabicyclo-[2,2,2]octan.

Betegnelsen halogen angiver fluor, chlor, brom
eller iod. Man bør også bemærke, at i forbindelser med formlen (I) kan den azabicycliske enhed i gruppen A være endo- eller exosubstitueret. Man kan fremstille forbindelser med formlen (I), der indeholder rene endo- eller exoenheder, idet man udgår fra de relevante pre-
30 cursorer eller ved at adskille blandinger af endo- eller exoisomerer, der ikke er fremstillet stereospecifikt, ved kendt teknik såsom f.eks. ved chromatografi.

Forbindelserne med den almene formel (I), hvori R betegner H, kan fremstilles ved reaktion af en for-
35 bindelse med den almene formel (II)

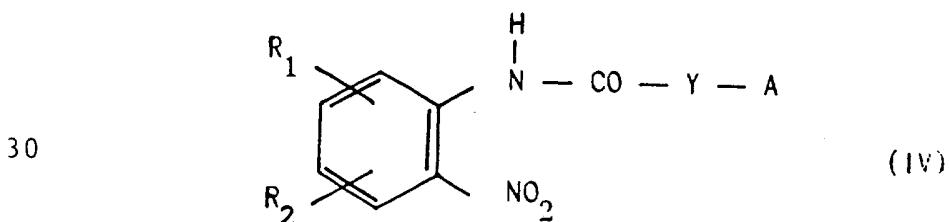


hvor R₁, R₂, Y og A er som ovenfor defineret, med et reaktivt carbonylderivat med formlen (III)



hvor X og X' er fraspaltelige grupper, der kan være ens eller forskellige, såsom halogen, halogenerede alkoxy eller heterocycliske grupper. Foretrukne grupper er chlor, trichlormethoxy, methoxy, ethoxy eller imidazolyl. Reaktionen kan sædvanligvis udføres i aprotiske opløsningsmidler såsom benzen, toluen, ethylacetat, acetonitril, tetrahydrofuran, methylenchlorid, chloroform, carbontetrachlorid eller dimethylformamid ved en temperatur i området 0-100°C, foretrukket ved 5°C eller ved det udvalgte opløsningsmiddels kogepunkt. I visse tilfælde kan tilstedeværelsen af en syreacceptor såsom triethylamin være gavnlig.

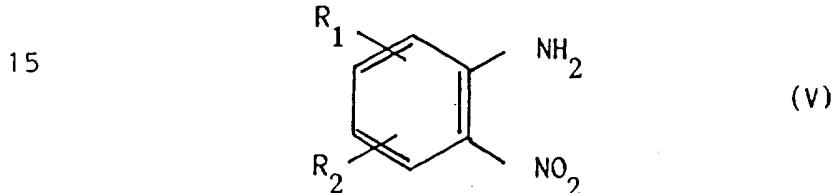
Forbindelser med den almene formel (II), der benyttes som udgangsmateriale i denne fremgangsmåde, kan fremstilles ved at man reducerer en forbindelse med formlen (IV)



hvor R₁, R₂, Y og A er som ovenfor defineret, med hydrogen eller en hydrogendonor såsom ammoniumformiat, cyclohexen, cyclohexadien eller hydrazin. Reduktionen udføres foretrukket med hydrogen under tilstedeværelse

af en passende katalysator, foretrukket 5 eller 10% Pd/C eller Raney-nikkel under tilstedeværelse af et passende opløsningsmiddel såsom methanol, ethanol, toluen, vand eller en blanding af disse. Denne reduktion kan også udføres med jern i surt medium eller under tilstedeværelse af FeCl_3 , med Zn i eddikesyre eller saltsyre, med SnCl_2 i saltsyre, eller med andre reducerende midler såsom titantrichlorid, jern(II)sulfat, hydrogensulfid eller salte deraf samt natriumhydrogensulfit.

Man kan fremstille forbindelser med den almene formel (IV) ved at lade en forbindelse med den almene formel (V)

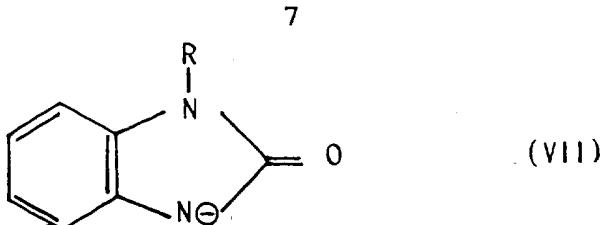


hvor R₁ og R₂ er som ovenfor defineret, reagere med et reaktivt mellemprodukt med den almene formel (VI)



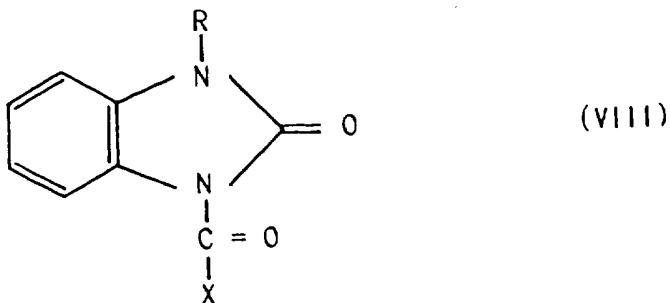
hvor X, Y og A er som ovenfor defineret. Reaktionen udføres i et aprotisk opløsningsmiddel såsom tetrahydrofuran, acetonitril, chloroform, toluen, chlorbenzen eller uden opløsningsmidler og eventuelt under tilstedeværelse af en syreacceptor, foretrukket i pyridin ved en temperatur i området 20-100°C, især ved 20°C eller ved 80°C.

Forbindelserne med den almene formel (I), hvor R₁ og R₂ begge er hydrogen, og R, Y og A er som ovenfor defineret, kan bekvæmt opnås ved at man lader en forbindelse med formel (VII)



Forbindelsen (VII) dannes "in situ" ud fra de tilsvarende hydrogenforbindelser ved hjælp af natrium, kalium, natriumhydrid, kaliumhydrid, kalium-tert-butyлат, butyllithium, lithiumdiisopropylamid, foretrukket natriumhydrid.

Forbindelser med den almene formel (I), hvori R_1 og R_2 begge betegner hydrogen, og R , Y og A er som ovenfor defineret, kan også fremstilles ved at man lader en reaktiv forbindelse med den almene formel



hvor R og X er som ovenfor defineret, reagere med en forbindelse med formlen (IX)

$$z = y - A \quad (\text{IX})$$

hvor Z betegner hydrogen, et metal, foretrukket Li, Na eller K, og Y og A er som ovenfor defineret.

Blandt forbindelser med formlen (IX), hvori Z er hydrogen, angår opfindelsen en hidtil ukendt forbindung, der er ejendommelig ved det i krav 7 angivne.

Denne forbindelse kan fremstilles som beskrevet i Eksempel 3.

- Ovennævnte reaktion udføres i et aprotisk opløsningsmiddel, såsom tetrahydrofuran, chloroform, acetone, nitril, o-dichlorbenzen og eventuelt under tilstedeværelse af en syreacceptor såsom pyridin eller triethylamin, foretrukket pyridin, ved en temperatur i området 0-200°C, foretrukket ved 20°C eller ved 160°C. Man bør forstå, at forbindelser med den almene formel (I), der indeholder en R, R₁, R₂, R₃ eller R₅ gruppe, der kan føre til andre R, R₁, R₂, R₃ og R₅ grupper, også er nyttige hidtil ukendte mellemprodukter. Visse af disse transformationer kan også foregå ved mellemprodukter for forbindelser med den almene formel (I).
- Visse eksempler på sådanne omdannelser, idet disse eksempler ikke skal betragtes som udtømmende, er:
- 1) En nitrogruppe kan omdannes til en aminogruppe ved reduktion.
 - 2) En aminogruppe kan omdannes til en C₁₋₄alkyl-N-mono- eller disubstitueret gruppe ved alkylering.
 - 3) En aminogruppe kan omdannes til en C₁₋₆-alkoxy-carbonylaminogruppe ved reaktion med et passende reaktivt C₁₋₆alkylcarboxylsyremonoesterderivat.
 - 4) En carboxylgruppe kan omdannes til en C₁₋₆alkoxycarbonylgruppe eller til en carbamoylgruppe, der eventuelt er en eller to gange N-substitueret med C₁₋₄alkyl, ved reaktion med et passende reaktivt carboxylsyrederivat og passende alkololer og aminer.
 - 5) En aromatisk gruppe med hydrogen kan omdannes ved nitrering til en nitrogruppe.
 - 6) Et hydrogen kan ombyttes med halogen ved halogenering.

- 7) En sekundær amidgruppe, eventuelt konjugeret med andre carboxyamidenheder, kan omdannes til en C_{1-6} -N-alkyltertiær-amidgruppe ved alkylering.
- 8) En tertiar aminogruppe kan omdannes til et kvarternært ammoniumderivat ved reaktion med et passende alkylerende middel såsom methylbromid eller methyliodid.
- 9) En tertiar amidgruppe, der eventuelt er konjugeret med andre carboxamidenheder, kan omdannes til en sekundær amidgruppe, idet man fjerner en benzylgruppe, der eventuelt er C_{1-6} alkoxysubstueret.

Disse omdannelser er velkendte af fagmanden.

Forbindelser med den almene formel (I) fremstillet ved den ovenfor beskrevne fremgangsmåde kan eventuelt ved hjælp af uorganiske eller organiske syrer omdannes til tilsvarende fysiologisk acceptable syreadditionssalte, f.eks. ifølge kendt teknik såsom ved reaktion mellem forbindelserne som baser med en opløsning af den tilsvarende syre i et passende opløsningsmiddel. Særligt foretrukne syrer er f.eks. saltsyre, brombrintesyre, svovlsyre, eddikesyre, citronsyre og vinsyre.

Foretrukne grupper af forbindelser ifølge opfindelsen er på grund af deres overlegne aktivitet som 5-HT receptorblokerende midler følgende med den almene formel (I), hvor:

- A er endo-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl, R_1 og R_2 er begge H, R er H eller CH_3 , og Y er oxygen eller en NH-gruppe.
- A er 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl, R_1 og R_2 er begge H, R er H eller CH_3 , og Y er oxygen eller en NH-gruppe.

10

- A er endo-9-methyl-9-azabicyclo[3.3.3]non-3-yl, R₁ og R₂ er begge H, R er H eller CH₃, og Y er oxygen eller en NH-gruppe.

Som allerede nævnt ovenfor har de nye forbindelser med formlen (I) ifølge opfindelsen interessante farmakologiske egenskaber på grund af deres evne til at modvirke de fysiologiske 5-HT virkninger hos varmbloede dyr. Derfor har de nye forbindelser et kommersIELT potentiale med henblik på forhindring af og behandling af sygdomme, hvori 5-HT receptorer er involverede, såsom kvalme og opkastning forårsaget af kemoterapi eller strålebehandling, og forsinket tømning af maven. De følgende afprøvninger viser, at forbindelserne ifølge opfindelsen har fordelagtige egenskaber i denne henseende.

FARMAKOLOGI

Bezold-Jarisch refleks hos bedøvede rotter

20

Man bedøvede rotter (250-275 g) med urethan (1,25 g/kg ip.).

Man målte blodtrykket i en venstre lårpulsåre ved hjælp af en tryktransducer (Statham) og optog hjerterytmen ved at benytte blodtryksignalet som input til et cardiotachometer.

Man udløste Bezold-Jarisch virkningen ved en hurtig intravenøs injektion som bolus af 5-HT (20 µg/kg).

30

Man indsprøjtede voksende doser af antagonister 5 minutter før 5-HT til at undersøge deres virkning på den første pludselige nedsættelse af hjerteslaget og tilsvarende fald i blodtrykket på grund af refleks vagusstimulationen. Ved andre eksperimenter stimulerede man den højre vagusnerve med platinelektroder ved 10 V, 10 Hz, 2 msec til udløsning af bradycardi (Grass 248

stimulator). Man beregnede ED₅₀-værdier ved lineær regressionsanalyse af data udtrykt som procentisk hæmning.

Den registrerede styrke af fire forbindelser
5 ifølge opfindelsen vises nedenfor:

| | Bradycardi | Hypotension |
|----|--------------------------------|--------------------------------|
| | ED ₅₀ (µg/kg, i.v.) | ED ₅₀ (µg/kg, i.v.) |
| | Forbindelse 26 | 0,3 |
| | Forbindelse 27 | 0,35 |
| 10 | Forbindelse 28 | 1,0 |
| | Forbindelse 31 | 0,49 |
| | | 1,5 |
| | | 1,97 |

Forsøg med ileumpræparat fra marsvin

15 Man vred halsen over på marsvin af hankøn (Dunkin Hartley, 450-550 g). Nu suspenderede man et 2 cm stykke af distalt ileum, fjernet ca. 10 cm fra valvula coli, under 0,5 g spænding i et 10 ml organbad med indhold af Tyrode-opløsning (mM: NaCl 137; KCl 2,68; 20 CaCl₂ 1,82; NaHCO₃ 5,9; MgCl₂ 1; NaH₂PO₄ 0,42; glucose 5,6) oxygeneret med 95% O₂ 5% CO₂ ved 37°C. Man registrerede præparatets respons ved hjælp af en isotonisk transducer på en polygraf (Basile).

Man udførte elektrisk feltstimulering (EFS) med 25 bipolære platinelektroder med 0,5 msec pulser ved 0,1 Hz frekvens, supramaksimal spænding. Når kontraktionerne var stabile, genererede man kumulative koncentration-reponskurver for de omhandlede forbindelser, idet man med 5 minutters mellemrum forøgede koncentrationen. 30 Virkningerne af forbindelserne på kontraktioner forårsaget af EFS blev bedømt som procentisk andel af kontraktionsstørrelsen målt før tilsætning af forbindelserne.

De omhandlede forbindelser forstærkede de kontraktioner, der blev forårsaget af elektrisk stimulering af marsvineileum i koncentrationsområdet 10⁻¹⁰ - 35 10⁻⁸ M, men havde ingen virkning på muskelspændingen.

12

Ved et yderligere aspekt af opfindelsen tilvejebringes farmaceutiske præparater, der er ejendommelige ved, at de som aktiv ingrediens indeholder i det mindste én forbindelse med den almene formel (I) som ovenfor defineret, eller en tautomer eller et som ovenfor defineret kvaternært derivat deraf, eller et fysiologisk acceptabelt syreadditionssalt deraf sammen med farmaceutiske bærere eller excipienter. Endvidere er anvendelsen af de omhandlede forbindelser ejendommelig ved det i krav 12 angivne. Til farmaceutisk indgivelse kan forbindelserne med den almene formel (I) og deres fysiologisk acceptable syreadditionssalte indføres i sædvanlige farmaceutiske præparater på enten fast eller flydende form. Præparaterne kan f.eks. foreliggende på en form, der er egnet til oral, rektal eller parenteral indgivelse. Eksempler på foretrukne former er kapsler, tabletter, overtrukne tabletter, ampuller, stikpiller og dråber.

Den aktive ingrediens kan indføres i excipienter eller bærere, der sædvanligvis benyttes i farmaceutiske præparater, såsom f.eks. talkum, gummi arabicum, lactose, gelatine, magnesiumstearat, majsstivelse, vandige eller ikke-vandige bærere, polyvinylpyrrolidon,mannitol, halvsyntetiske glycerider af fedtsyrer, sorbitol, propylenglycol, citronsyre eller natriumcitrat. Forbindelserne formuleres med fordel som dosisenheder, så hver dosisenhed skal give en enkeltdosis af den aktive ingrediens. En dosisenhed kan med fordel indeholde 50-1000 mg, og foretrukket 100-500 mg af den ovennævnte ingrediens.

De følgende eksempler skal illustrere visse af de nye forbindelser ifølge opfindelsen og mellemprodukter herfor.

Eksempel 1Endo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)-chlorformiat, hydrochlorid

5

Man suspenderede 43 g endo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ol, hydrochlorid i 400 ml acetonitril og tilsatte ved 0°C 62,2 g trimethylchlorformiat oplost i 40 ml acetonitril. Reaktionsblandingen blev holdt under omrøring ved stueterminatur i 24 timer til opnåelse af en klar opløsning, der blev indkoncentreret til tørhed, hvorefter man udrev remanensen med diethyl-ether. Man tilvejebragte 56,8 g af et hvidt fast stof. Smp. 134-136°C (sønderdeling).

15

På lignende måde tilvejebragte man:

1-Azabicyclo[2,2,2]oct-3-yl-chlorformiat, hydrochlorid.
Smp.: 130-132°C.

Endo-8-ethyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl-chlorformiat,
hydrochlorid. Smp.: 145-147°C.

20

1,2,6-Trimethyl-piperidin-4-yl-chlorformiat, hydrochlorid. Smp.: 141-143°C.

Exo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl-chlorformiat,
hydrochlorid. Smp.: 137-140°C.

25

Endo-9-methyl-9-azabicyclo[3,3,1]non-3-yl-chlorformiat,

hydrochlorid. Smp.: 117-120°C.

Exo-9-methyl-9-azabicyclo[3,3,1]non-3-yl-chlorformiat,
hydrochlorid. Smp.: 152-153°C.

Eksempel 22,3-Dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carbonylchlorid

5 Man fremstillede dette stof ved at suspendere 5 g 2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on i 200 ml destilleret tetrahydrofuran og ved at tilsætte 13,5 ml trichlor-methylchlorformiat. Reaktionsblandingen blev holdt under tilbagesvaling i 3 timer, indtil man opnåede en
 10 klar opløsning. Efter afkøling frafiltrerede man udskilt fast stof og kunne efter indkoncentrering af morderluden til tørhed opnå 6,5 g af titelforbindelsen.
 Smp.: 188-190 °C (sønderdeling).

15

Eksempel 3Endo-3-[(2,4-dimethoxyphenyl)methyl]amino-9-methyl-9-azabicyclo[3,3,1]nonan

20 a) Man opløste 2 g exo-9-methyl-9-azabicyclo[3,3,1]nonan-3-ol i 40 ml methylenchlorid og satte til opløsningen, der var afkølet til 0 °C, 3,8 ml thionylchlorid under omrøring. Efter opvarmning til tilbagesvaling i 4 timer inddampe-de man reaktionsblandingen til tørhed, opløste remanensen i vand, gjorde opløsningen basisk og ekstraherede med methylenchlorid. Efter bortfor-dampning af opløsningsmidlet opnåede man 2 g af en rå olie, som efter rensning ved flashchroma-tografi på silicagel (elueringsmiddel:methylen-chlorid-methanol-32% ammoniumhydroxid 97:3:0,3) tilvejbragte 0,8 g endo-3-chlor-9-methyl-9-azabicyclo[3,3,1]nonan. Smp.: 177-178 °C.

- b) Man holdt en opløsning af 0,5 g endo-3-chlor-9-methyl-9-azabicyclo[3,3,1]nonan og 0,62 g 2,4-dimethoxybenzylamin i 50 ml absolut ethanol under tilbagesvaling i 4 timer. Efter afkøling 5rensede man råproduktet opnået ved bortfordamping af opløsningsmidlet ved hjælp af flash-chromatografi på silicagel (elueringsmiddel methylenchlorid-methanol-32% ammoniumhydroxid 90:10:1), og man opnåede 0,35 g af en olie. Ved 10 kendt teknik kunne man opnå 0,24 g af titelforbindelsen som dihydrochlorid. Smp.: 173-175°C.

Eksempel 4

- 15 N-(2-Amino-5-nitrophenyl)(endo-8-methyl-8-azabicyclo-[3,2,1]oct-3-yl)carbamat.

Man satte portionsvis under omrøring ved stue-temperatur 7,85 g endo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-20 3-ylchlorformiat, hydrochlorid til en opløsning af 5 g 4-nitro-1,2-phenyldiamin i 70 ml pyridin. Man holdt reaktionsblandingen under omrøring ved denne temperatur i 1 time, inddampede til tørhed, opløste i vand og gjorde sur med HCl. Man vaskede den vandige fase med 25 ethylacetat og gjorde den basisk med natriumhydroxid. Det udskilte faste stof blev frafiltreret, og herved opnåede man 4,8 g af titelforbindelsen. Smp.: 75-77°C.

Eksempel 5

30

Endo-7-methyl-7-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-ol

Produktet blev tilvejebragt ifølge J.R. Phister - J. Pharm. Sci. 74, 208 (1985).

35

Eksempel 6N-(2-Aminophenyl)(endo-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)carbaminsyreester

5

- a) Til en opløsning af 5,0 g 2-nitroanilin i 75 ml vandfri pyridin satte man i portioner og under omrøring ved stuetmeperatur 8,7 g endo-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylchlorformiat, hydrochlorid. Efter den første exoterme reaktion holdt man reaktionsblandingen opvarmet til 80°C under omrøring i 4 timer. Efter afkøling kunne man frafiltrere det rene N-(2-nitrophenyl)(endo-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-carbaminsyreester,hydrochlorid. 6,5 g. Smp.: >250°C.

IR (cm^{-1}) nujol: 1720, 1605, 1590, 1520.

Idet man udgik fra de relevante chlorformiat,hydrochlorider og de relevante 2-nitroanilinderivater, opnåede man også følgende forbindelser:

N-(4-Methoxy-2-nitrophenyl)(endo-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)carbaminsyreester,hydrochlorid. Smp.: 248-250°C.

N-(4-Methyl-2-nitrophenyl)(endo-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)carbaminsyreester,hydrochlorid. Smp.: >250°C.

N-(2-Nitrophenyl)(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)carbaminsyreester,hydrochlorid. Smp.: >250°C.

N-(2-nitrophenyl)(exo-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)carbaminsyreester,hydrochlorid. Smp.: 68-69°C.

N-(2-Nitrophenyl)(1-methylpiperidin-4-yl)carbaminsyreester. Smp. 87-89°C.

N-(2-Nitrophenyl)(1,2,6-trimethylpiperidin-4-yl)carbaminsyreester. Smp. 130-132°C.

- N-(2-Nitrophenyl)(endo-8-ethyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)carbaminsyreester, hydrochlorid. Smp. >260°C.
- N-(4-Chlor-2-nitrophenyl)(endo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)carbaminsyreester. Smp. 120-122°C.
- 5 N-(5-Fluor-2-nitrophenyl)(endo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)carbaminsyreester, hydrochlorid. Smp.: 257-258°C.
- N-(4,5-Dimethyl-2-nitrophenyl)(endo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)carbaminsyreester. Smp.: 138-139°C.
- 10 N-(4-Fluor-2-nitrophenyl)(endo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)carbaminsyreester, hydrochlorid. Smp.: 255-256°C.
- N-(6-Methyl-2-nitrophenyl)(endo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)carbaminsyreester, hydrochlorid.
- 15 Smp.: >260°C.
- N-(4-Trifluormethyl-2-nitrophenyl)(endo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)carbaminsyreester. Smp.: 114-115°C.
- N-(5-Methoxy-2-nitrophenyl)(endo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)carbaminsyreester. Smp.: 123-124°C.
- 20 N-(5-Acetyl-2-nitrophenyl)(endo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)carbaminsyreester. Smp.: 106-108°C.
- N-(2-Nitrophenyl)(endo-8-phenylmethyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)carbaminsyreester, hydrochlorid.
- 25 Smp.: 205-207°C.
- b) Man hydrogenerede en opløsning af 6,5 g N-(2-nitrophenyl)(endo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]-oct-3-yl)carbaminsyreester, hydrochlorid i 200 ml 70% vandig ethanol ved stuetemperatur og atmosfærisk tryk under tilstedevarelse af 0,3 g 10% Pd/C. Efter afsluttet teoretisk absorption filtrerede man reaktionsblandingens og indkoncentrede den til tørhed. Man opløste remanensen i surt vand og vaskede den vandige fase med diethylether, hvorefter man gjorde den vandige
- 30
- 35

fase basisk og ekstraherede med ethylacetat; man tørrede de organiske ekstrakter over $MgSO_4$ og indkoncentrerede til tørhed. Man opnåede 4,4 g ren titelforbindelse fra diisopropylether.

5 Smp.: 155-157°C.

IR (cm^{-1}) nujol: 3420, 3260, 1680, 1605, 1590, 1540.

På lignende måde, idet man afhængig af tilfældet benyttede en passende katalysator eller kemisk reduktion ved kendt teknik, opnåede man følgende forbindelser:

N-(4-Methoxy-2-aminophenyl)(endo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)carbaminsyrester. Smp. 118-120°C.

15 N-(4-Methyl-2-aminophenyl)(endo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)carbaminsyrester. Smp. 147-149°C.

N-(2-Aminophenyl)(1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-yl)carbaminsyrester. Smp.: 165-167°C.

N-(2-Aminophenyl)(exo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]-oct-3-yl)carbaminsyreester. Smp. 156-158°C.

20 N-(2-Aminophenyl)(1-methylpiperidin-4-yl)carbaminsyreester. Smp.: 153-155°C.

N-(2-Aminophenyl)(1,2,6-trimethylpiperidin-4-yl)carbaminsyrester. Smp.: 190-192°C.

25 N-(2-Aminophenyl)(endo-8-ethyl-8-azabicyclo[3,2,1]-oct-3-yl)carbaminsyreester. Smp.: 136-138°C.

N-(2-Amino-4-chlorphenyl)(endo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)carbaminsyreester. Smp.: 130-133°C.

N-(2-Amino-5-fluorphenyl)(endo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)carbaminsyreester. Smp. 180-181°C.

30 N-(2-Amino-4,5-dimethylphenyl)(endo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)carbaminsyreester. Smp.: 142-143°C.

N-(2-Amino-4-fluorphenyl)(endo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)carbaminsyreester. Smp. 171-172°C.

19

- N-(2-Amino-6-methylphenyl)(endo-8-methyl-8-azabicyclo-[3,2,1]oct-3-yl)carbaminsyreester. Smp.: 118-120°C.
- N-(2-Amino-4-trifluormethylphenyl)(endo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)carbaminsyreester. Smp.: 141-5 142°C.
- N-(2-Amino-5-methoxyphenyl)(endo-8-methyl-8-azabicyclo-[3,2,1]oct-3-yl)carbaminsyreester. Smp.: 144-145°C.
- N-(5-Acetyl-2-aminophenyl)(endo-8-methyl-8-azabicyclo-[3,2,1]oct-3-yl)carbaminsyreester. Smp. 118-121°C.
- 10 N-(2-Aminophenyl)(endo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]-oct-3-yl)carbaminsyreester. Smp.: 153-155°C.

Eksempel 7

- 15 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxylsyre(endo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)ester

(Forbindelse 1)

20 Man satte langsomt og dråbevis en opløsning af
 4,14 g N-(2-aminphenyl)(endo-8-methyl-8-azabicyclo-[3,2,1]oct-3-yl)carbaminsyrester og 2,5 ml triethylamin i 65 ml vandfri methylenchlorid, til en opløsning af 1,99 ml trichlormethylchlorformiat i 20 ml af samme
 25 opløsningsmiddel ved 5°C under omrøring. Efter afsluttet tilsætning (60 minutter) lod man under omrøring i 60 minutter temperaturen nå 25°C. Man tilsatte surt vand og bortkastede den organiske fase; den vandige fase blev gjort basisk og ekstraheret med methylenchlorid.

30

Efter bortfordampning af opløsningsmidlet opnåede man råproduktet, som man omkrySTALLISERede fra acetonitril. 2,2 g.

Smp.: 191-192°C.

35 MS (C.I.): 302 m/e $[M + H]^+$

IR (cm^{-1}) nujol: 1760, 1720

Analyse

$C_{16}H_{19}H_3O_3$ Fundet% C 63,40 H 6,42 N 13,76

Beregnet: C 63,77 H 6,36 N 13,95

Man fremstillede endvidere hydrochloridsaltet.

5 Smp. 260-261°C (CH₃CN).

På ligende måde fremstillede man:

5-Methoxy-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxyl-syre(endo-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)ester

10

(Forbindelse 2)

Smp.: 177-178°C.

MS (C.I.): 332 m/e [M + H]⁺

Analyse

15 C₁₇H₂₁N₃O₄ Fundet% C 61,45 H 6,35 N 12,72

Beregnet: C 61,62 H 6,39 N 12,68

5-Methyl-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxyl-syre(endo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)ester

20

(Forbindelse 3)

Smp.: 187-189°C.

MS (C.I.): 316 m/e [M + H]⁺

Analyse

²⁵ C₁₇H₂₁N₃O₃ Fundet% C 64,23 H 6,73 N 13,39

Bereqnet: C 64,74 H 6,71 N 13,33

2,3-Dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxylsyre(1-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-yl)ester, hydrochlorid

(Forbindelse 4)

5 Smp.: 260 °C.

MS (C.I.): 288 m/e) [M + H]⁺

IR (cm⁻¹): 1760, 1720 bred

Analyse

C₁₅H₁₇N₃O₃, HCl Fundet% C 55,17 H 5,62 N 12,75

10 Beregnet: C 55,64 H 5,60 N 12,98

2,3-Dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxylsyre(exo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)ester

15 (Forbindelse 5)

Hydrochlorid. Smp.: 255-256 °C.

Analyse

C₁₆H₁₉N₃O₃, HCl Fundet% C 56,53 H 6,01 N 12,21

Beregnet: C 56,83 H 5,97 N 12,44

20

2,3-Dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxylsyre(1-methylpiperidin-4-yl)ester

(Forbindelse 6)

25 Hydrochlorid. Smp. 219-220 °C.

Analyse

C₁₄H₁₇N₃O₃ Fundet% C 56,55 H 5,73 N 12,15

Beregnet: C 56,89 H 5,67 N 12,44

30 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxylsyre(1,2,6-trimethylpiperidin-4-yl)ester

(Forbindelse 7)

Hydrochlorid. Smp.: 250-252 °C.

Analyse

$C_{16}H_{21}N_3O_3 \cdot HCl$ Fundet% C 56,45 H 6,61 N 12,05
 Beregnet: C 56,55 H 6,53 N 12,37

5 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxylsyre (endo-8-ethyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)ester

(Forbindelse 8)

Hydrochlorid. Smp.: 268-270°C.

10 Analyse

$C_{17}H_{21}N_3O_3 \cdot HCl$ Fundet% C 57,65 H 6,37 N 11,72
 Beregnet: C 58,03 H 6,30 N 11,94

15 5-Chlor-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxylsyre (endo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)ester

(Forbindelse 9)

Hydrochlorid: Smp. 236-238°C.

Analyse

20 $C_{16}H_{18}ClN_3O_3 \cdot HCl$ Fundet% C 50,93 H 5,21 N 11,03
 Beregnet: C 51,62 H 5,14 N 11,19

25 6-Fluor-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxylsyre (endo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)ester

Hydrochlorid: Smp. 261-263°C.

Analyse

30 $C_{16}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl$ Fundet% C 53,65 H 5,45 N 11,69
 Beregnet: C 54,00 H 5,38 N 11,81

5,6-Dimethyl-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxylsyre(endo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)ester

5 (Forbindelse 11)

Hydrochlorid. Smp.: >260°C.

Analyse

| | | | | |
|--------------------------------|-----------|---------|--------|---------|
| $C_{18}H_{23}N_3O_3 \cdot HCl$ | Fundet% | C 58,51 | H 6,65 | N 11,27 |
| | Beregnet: | C 59,09 | H 6,61 | N 11,49 |

10

5-Fluor-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxylsyre(endo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)ester

(Forbindelse 12)

15 Hydrochlorid. Smp.: 257-258°C.

Analyse

| | | | | |
|---------------------------------|-----------|---------|--------|---------|
| $C_{16}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl$ | Fundet% | C 53,89 | H 5,41 | N 11,71 |
| | Beregnet: | C 54,00 | H 5,38 | N 11,81 |

20 6-Acetyl-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxylsyre(endo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)ester

(Forbindelse 13)

Hydrochlorid. Smp.: >260°C.

25 Analyse

| | | | | |
|--------------------------------|-----------|---------|--------|---------|
| $C_{18}H_{21}N_3O_4 \cdot HCl$ | Fundet% | C 56,69 | H 5,85 | N 11,03 |
| | Beregnet: | C 56,91 | H 5,84 | N 11,06 |

30 7-Methyl-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxylsyre(endo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)ester

(Forbindelse 14)

Hydrochlorid. Smp.: 250-251°C.

Analyse

$C_{17}H_{21}N_3O_3 \cdot HCl$ Fundet% C 57,58 H 6,36 N 11,73
 Beregnet: C 58,03 H 6,30 N 11,94

5-Trifluormethyl-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-

- 5 carboxylsyre(endo-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)ester

(Forbindelse 15)

Hydrochlorid. Smp. 222-224 °C.

- 10 Analyse

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$ Fundet% C 49,87 H 4,75 N 10,23
 Beregnet: C 50,31 H 4,72 N 10,36

6-Methoxy-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxylsyre (endo-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)ester

(Forbindelse 16)

Hydrochlorid. Smp. >260°C.

Analyse

2,3-Dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxylsyre (endo-8-phenylmethyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)ester

- 25

(Forbindelse 17)

Smp.: 212-214°C.

Analyse

$C_{22}H_{22}N_2O_3$ Fundet% C 69,30 H 6,12 N 11,03

- Beregnet: C 70.00 H 6.14 N 11.13

6-Nitro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxytsyre(endo-8-
methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)ester

5 (Forbindelse 18)

Hydrochlorid. Smp. >260 °C.

Analyse

| | | | | |
|--------------------------------|-----------|---------|--------|---------|
| $C_{16}H_{18}N_4O_5 \cdot HCl$ | Fundet% | C 49,10 | H 4,98 | N 14,46 |
| | Beregnet: | C 50,20 | H 5,00 | N 14,64 |

Eksempel 8(Forbindelse 1)

Til en opløsning af 0,9 g 2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on i 15 ml vandfri dimethylformamid satte man 0,4 g 80% natriumhydrid ved stuetemperatur under omrøring. Man fortsatte omrøringen indtil hydrogenudviklingen standsede, hvorefter man afkølede reaktionsblanding til 5°C. Ved 5°C satte man i portioner 1,38 g endo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-ylchlorformiat,hydrochlorid til reaktionsblanding. Efter 30 minutters forløb lod man temperaturen nå 25°C og fortsatte omrøringen i yderligere 60 minutter. Man inddampede reaktionsblanding til tørhed, opløste i surt vand og vaskede den vandige fase med ethylacetat. Man gjorde fasen basisk og ekstraherede med methylenchlorid. Ved bortfordampning af opløsningsmidlet opnåede man et råmateriale, der blev renest ved flashchromatografi (elueringsmiddel $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/32\% \text{NH}_4\text{OH}$ 90:10:1) på silicagel. 0,3 g. Smp. 190-191°C.

MS (C.I.): 302 m/e [M + H]⁺

IR (cm^{-1}) nujol 1760 1720

Analyse

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ Fundet% C 63,19 H 6,44 N 13,68

Beregnet: C 63,77 H 6,36 N 13,95

På lignende måde opnåede man:

2,3-Dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxylsyre(endo-9-methyl-9-azabicyclo[3,3,1]non-3-yl)ester

(Forbindelse 19)

Citrat (frysetørret). Smp. 96-100°C.

M.S. (C.I.): 316 m/e [M + H]⁺

Analyse

$C_{17}H_{21}N_3O_3, C_6H_8O_7$ Fundet% C 51,36 H 5,91 N 7,74
 Beregnet: C 52,07 H 5,76 N 8,28

5 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxylsyre(exo-9-methyl-9-azabicyclo[3,3,1]non-3-yl)ester

(Forbindelse 20)

Citrat. Smp. 77-80°C.

10 MS (C.I.): 316 m/e [M + H]⁺

Analyse

$C_{17}H_{21}N_3O_3, C_6H_8O_7$ Fundet% C 51,09 H 5,86 N 7,97
 Beregnet: C 52,07 H 5,76 N 8,28

15

Eksempel 9

(Forbindelse 1)

Man opvarmede en opløsning af 1,0 g N-(2-amino-phenyl)(endo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)carbaminsyreester og 1,18 g carbonyldiimidazol i benzen til tilbagesvaling i 1 time. Efter afkøling tilsatte man surt vand og bortkastede den organiske fase. Den vandige fase blev gjort basisk og ekstraheret med methylenchlorid. Man vaskede den organiske fase grundigt med en mættet NaCl-opløsning, hvorefter man tørrede over $MgSO_4$ og indkoncentrerede til tørhed. Omkrystallisering af råmaterialet fra acetonitril gav 0,6 g af den rene titelforbindelse.

Smp.: 191-192°C.

30 Analyse

| | | | | |
|----------------------|-----------|---------|--------|---------|
| $C_{16}H_{19}N_3O_3$ | Fundet% | C 63,66 | H 6,38 | N 13,89 |
| | Beregnet: | C 63,77 | H 6,36 | N 13,95 |

Eksempel 10(Forbindelse 1)

Man blandede grundigt 2,15 g 2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carbonylchlorid med 1,55 g endo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ol, smeltede blandingen og lod den henstå 10 minutter ved smeltetemperaturen. Derefter opløste man remanensen i surt vand og vaskede med ethylacetat. Man gjorde vandfasen kraftig basisk og ekstraherede igen. De sidstnævnte ekstrakter blev tørret og inddampning af oplosningsmidlet tilvejebragte den rå titelforbindelse, der blev omkristalliseret fra acetonitril. 0,4 g.

Smp.: 190-192°C.

15 Analyse

| | | | | |
|----------------------|-----------|---------|--------|---------|
| $C_{16}H_{19}N_3O_3$ | Fundet% | C 63,45 | H 6,41 | N 13,81 |
| | Beregnet: | C 63,77 | H 6,36 | N 13,95 |

På lignende måde fremstillede man:

2,3-Dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxylic acid (1-aza-20 bicyclo[2,2,2]oct-4-yl) ester

(Forbindelse 21)

Hydrochlorid. Smp. 254-256°C.

Analyse

| | | | | |
|-----------------------------------|-----------|---------|--------|---------|
| 25 $C_{15}H_{17}N_3O_3 \cdot HCl$ | Fundet% | C 54,96 | H 5,71 | N 12,75 |
| | Beregnet: | C 55,64 | H 6,60 | N 12,98 |

2,3-Dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxylic acid (endo-7-methyl-7-azabicyclo[2,2,1]hept-2-yl) ester

30

(Forbindelse 22)

Base. Smp. 175-178°C.

Analyse

| | | | | |
|----------------------|-----------|---------|--------|---------|
| $C_{15}H_{17}N_3O_3$ | Fundet% | C 62,56 | H 5,96 | N 14,69 |
| | Beregnet: | C 62,71 | H 5,96 | N 14,63 |

5

Eksempel 11

3-Methyl-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxylsyre(endo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)ester

10 (Forbindelse 25)

Man satte i portioner 0,04 g 80% natriumhydrid til en opløsning af 0,4 g 2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxylsyre(endo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)ester i 10 ml vandfri DMF. Efter afsluttet hydrogenudvikling tilsatte man 0,082 ml methyl-iodid og holdt reaktionsblandingen under omrøring ved stuetemperatur i 2 timer. Man fjernede opløsningsmidlet under vakuum, opløste remanensen i methylenchlorid og vaskede med vand. Den organiske fase blev tørret over $MgSO_4$ og indkoncentreret til tørhed. Man kunne tilvejebringe den rene titelforbindelse ved flashchromatografi (elueringsmiddel: methylenchlorid/methanol/32% NH_4OH 90:10:1) på silicagel. Man omdannede den olieagtige base til 0,21 g af hydrochloridsaltet. Smp.: 25 $>250^\circ C.$

MS (C.I.): 352 m/e $[M + H]^+$

Analyse

| | | | | |
|----------------------|-----------|---------|--------|---------|
| $C_{17}H_{21}N_3O_3$ | Fundet% | C 57,91 | H 6,34 | N 11,91 |
| | Beregnet: | C 58,04 | H 6,30 | N 11,94 |

Eksempel 12(Forbindelse 25)

Man holdt en suspension af 1,5 g 3-methyl-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on og 2,43 ml trichlormethylchlorformiat i 150 ml vandfri o-dichlorbenzen under omrøring natten over ved 80°C. Efter afkøling til 10°C kunne man frafiltrere det reaktive mellemprodukt. Dette produkt blev sat til en oplosning af 1,41 g endo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ol i 20 ml vandfri pyridin ved stuetemperatur og omrøring, og man holdt reaktionsblandingen efter endt addition under omrøring i yderligere 2 timer ved 80°C. Efter bortfordampning af oplosningsmidlet og sædvanlig viderebearbejdning tilvejebragte man 0,7 g af den rene titelforbindelse som hydrochloridsalt.

Smp.: >250°C.

MS (C.I.): 352 m/e [M + H]⁺

Analyse

| | | | | |
|--|-----------|---------|--------|---------|
| ²⁰ C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₃ ,HCl | Fundet% | C 57,85 | H 6,36 | N 11,83 |
| | Beregnet: | C 58,04 | H 6,30 | N 11,94 |

Eksempel 13

²⁵ N-(Endo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxamid

(Forbindelse 26)

Man opløste 1,5 g 2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carbonylchlorid i 40 ml tetrahydrofuran og satte til denne oplosning dråbevis ved stuetemperatur, en oplosning af endo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-amin opløst i 5 ml tetrahydrofuran. Efter endt addition udskiltes et fast stof; man holdt reaktionsblandingen under omrøring i 30 minutter, indkoncentrerede

31

til tørhed og opløste i fortyndet HCl. Den vandige fase blev vasket med ethylacetat, gjort basisk med en mættet natriumcarbonatopløsning og igen ekstraheret. De sidstnævnte organiske lag blev indkoncentreret til tørhed 5 til opnåelse af 0,7 g råprodukt. Efter omkrySTALLISering fra acetonitril kunne man opnå 0,17 g rent produkt. Smp.: 205-207°C.

MS (C.I.): 301 m/e [M + H]⁺

IR (cm⁻¹): 1730, 1690

10 Analyse

| | | | | |
|---|-----------|---------|--------|---------|
| C ₁₆ H ₂₀ N ₄ O ₂ | Fundet% | C 62,83 | H 6,75 | N 18,01 |
| | Beregnet: | C 63,98 | H 6,71 | N 18,65 |

På lignende måde fremstillede man:

15 N-(Endo-9-methyl-9-azabicyclo[3,3,1]non-3-yl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxamid

(Forbindelse 27)

Hydrochlorid. Smp.: 269-270°C.

20 MS (C.I.): 315 m/e [M + H]⁺

Analyse

| | | | | |
|--|-----------|---------|--------|---------|
| C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₂ ,HCl | Fundet% | C 58,40 | H 6,62 | N 15,91 |
| | Beregnet: | C 58,19 | H 6,61 | N 15,97 |

25 N-(1-Azabicyclo[2,2,2]oct-3-yl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxamid

(Forbindelse 28)

Smp. 196-198°C.

30 MS (C.I.): 287 m/e [M + H]⁺

Analyse

| | | | | |
|---|-----------|---------|--------|---------|
| C ₁₅ H ₁₈ N ₄ O ₂ | Fundet% | C 64,32 | H 6,32 | N 19,34 |
| | Beregnet: | C 62,92 | H 6,34 | N 19,57 |

N-(1-Methylpiperidin-4-yl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzo-imidazol-1-carboxamid

(Forbindelse 30)

5 Smp.: 194-197 °C.

MS (C.I.): 275 m/e [M + H]⁺

Analyse

| | | | | |
|---|-----------|---------|--------|---------|
| C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₂ | Fundet% | C 61,18 | H 6,80 | N 20,34 |
| | Beregnet% | C 61,30 | H 6,61 | N 20,42 |

10

N-(Endo-9-methyl-9-azabicyclo[3,3,1]non-3-yl)-3-methyl-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxamid

(Forbindelse 31)

15 Smp.: 175-176 °C.

MS (C.I.): 329 m/e [M + H]⁺

Analyse

| | | | | |
|---|-----------|---------|--------|---------|
| C ₁₈ H ₂₄ N ₄ O ₂ | Fundet% | C 65,39 | H 7,32 | N 16,92 |
| | Beregnet: | C 65,83 | H 7,36 | N 17,06 |

20

N-(Endo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)-3-methyl-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxamid

(Forbindelse 32)

25 Hydrochlorid. Smp.: 269-270 °C.

MS (C.I.): 315 m/e [M + H]⁺

Analyse

| | | | | |
|--|-----------|---------|--------|---------|
| C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O ₂ ,HCl | Fundet% | C 58,14 | H 6,49 | N 16,01 |
| | Beregnet: | C 58,19 | H 6,61 | N 15,97 |

N-Methyl-N-(endo-9-methyl-9-azabicyclo[3,3,1]non-3-yl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxamid

(Forbindelse 33)

5 Smp.: 198-200 °C.

MS (C.I.): 329 m/e [M + H]⁺

Analyse

| | | | | |
|---|-----------|---------|--------|---------|
| C ₁₈ H ₂₄ N ₄ O ₂ | Fundet% | C 65,72 | H 7,53 | N 16,85 |
| | Beregnet: | C 65,83 | H 7,37 | N 17,06 |

10

N-(Endo-9-methyl-9-azabicyclo[3,3,1]non-3-yl)-N-[(2,4-dimethoxyphenyl)methyl]-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxamid

15 (Forbindelse 34)

Smp.: 100-104 °C.

MS (C.I.): 465 m/e [M + H]⁺

Analyse

| | | | | |
|---|-------------------|---------|---------|---------|
| C ₂₆ H ₃₂ N ₄ O ₄ | Fundet% | C 66,31 | H 6,89 | N 12,31 |
| | Beregnet% C 67,20 | H 6,95 | N 12,07 | |

N-(Endo-8-phenylmethyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-yl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxamid

25 (Forbindelse 35)

Smp.: 221-224 °C.

MS (C.I.): 329 m/e [M + H]⁺

Analyse

| | | | | |
|---|-------------------|---------|---------|---------|
| C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₂ | Fundet% | C 70,02 | H 6,41 | N 14,69 |
| | Beregnet: C 70,19 | H 6,43 | N 14,88 | |

Eksempel 14

N-(Endo-9-methyl-9-azabicyclo[3,3,1]non-3-yl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxamid

5

(Forbindelse 27)

Man holdt en opløsning af 1,0 g N-(endo-9-methyl-9-azabicyclo[3,3,1]non-3-yl)-N-[(2,4-dimethoxyphenyl)methyl]-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxamid og 0,6 g anisol i 10 ml trifluoreddikesyre under omrøring ved stueterminatur i 12 timer, hvorefter man indkoncentrerede reaktionsblandingens til tørhed og rensede den olieagtige remanens ved flashchromatografi på silicagel, idet man som elueringsmiddel benyttede metylenchlorid-methanol-32% ammoniumhydroxid 80:20:2.

Herved opnåede man 0,12 g af titelforbindelsen.

Smp.: 180-182°C.

Analyse

C₁₇H₂₂N₄O₂ Fundet% C 64,83 H 7,02 N 17,75

20 Beregnet: C 64,95 H 7,05 N 17,82

På lignende måde og under anvendelse af den relevante precursorforbindelse opnåede man også:

N-(Endo-9-methyl-9-azabicyclo[3,3,1]non-3-yl)-3-methyl-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxamid

(Forbindelse 31)

Smp.: 175-176°C.

Analyse

30 C₁₈H₂₄N₄O₂ Fundet% C 65,12 H 7,38 N 16,94

 Beregnet: C 65,83 H 7,36 N 17,06

Eksempel 15

2,3-Dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxylic acid (endo-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)ester, methobromide

5

(Forbindelse 37)

Man satte i løbet af 40 minutter en opløsning af 0,5 g 2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxylic acid (endo-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)ester i 60 ml acetone til en blanding af 20 ml acetone og methylbromid [20 ml af 2M opløsning i diethylether] afkølet til 5°C. Den dannede blanding henstod natten over ved stuetemperatur, hvorunder råproduktet udskiltes og kunne frafiltreres. Efter omkrystallisation fra ethanol opnåede man 0,2 g af det rene produkt. Smp. >260°C.

Analyse

| | | | | |
|---|-----------|---------|--------|---------|
| C ₁₇ H ₂₂ BrN ₃ O ₃ | Fundet% | C 51,02 | H 5,65 | N 10,33 |
| | Beregnet: | C 51,48 | H 5,60 | N 10,60 |

20

Eksempel 16

2,3-Dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxylic acid (endo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-yl)ester

25 (Forbindelse 38)

Man opvarmede en suspension af 1,3 g 2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carbonylchlorid og 1,0 g endo-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol, hydrochlorid i 5 ml o-dichlorbenzen til 180°C i 1 time under omrøring. Man lod reaktionsblandingen afkøles, hvorefter man frafiltrerede opløsningsmidlet. Det således opnåede råprodukt blev vasket med en smule ethanol og omkrystalliseret fra ethanol til opnåelse af 1,1 g af det ønskede produkt. Smp. >260°C.

35 MS (C.I.): 288 m/e [M + H]⁺

Analyse

| | | | | |
|--------------------------------|-----------|---------|--------|---------|
| $C_{15}H_{17}N_3O_3 \cdot HCl$ | Fundet% | C 55,15 | H 5,61 | N 12,70 |
| | Beregnet: | C 55,64 | H 5,60 | N 12,98 |

5

Eksempel 17

N-(Endo-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxamid

10 (Forbindelse 39)

Man hydrogenerede en suspension af 1,0 g N-(endo-8-phenylmethyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxamid i 1:1 vandig ethanol (50 ml) ved stuetemperatur og 10 atm. tryk under tilstedeværelse af 10% Pd/C. Efter sædvanlig vide-reforarbejdning opnåede man 0,6 g af titelforbindelsen.
Hydrochlorid. Smp.: >250°C.

Analyse

| | | | | |
|--------------------------------|-----------|---------|--------|---------|
| $C_{15}H_{18}N_4O_2 \cdot HCl$ | Fundet% | C 55,64 | H 5,96 | N 17,21 |
| | Beregnet% | C 55,81 | H 5,93 | N 17,36 |

Der gives følgende eksempler på farmaceutiske præparater ifølge opfindelsen:

Eksempel 18

25

Tabletter

| | |
|-----------------------|--------|
| - aktiv ingrediens | 250 mg |
| - lactose | 270 mg |
| - majsstivelse | 76 mg |
| 30 - magnesiumstearat | 4 mg |

Fremstilling:

Man blandede den aktive ingrediens, lactose og majsstivelse og gjorde homogen fugtig med vand. Efter 35 sigtning af den fugtige masse og tørring på bakker passerede man igen blandingen gennem en sigte og tilsatte

37

magnesiumstearat. Nu pressede man blandingen til tabletter, der hver vejede 600 mg. Hver tablet indeholdt 250 mg aktiv ingrediens.

5

Eksempel 19

Kapsler

| | |
|-----------------------|--------|
| - aktiv ingrediens | 250 mg |
| - lactose | 148 mg |
| 10 - magnesiumstearat | 2 mg |

Fremstilling:

Man blandede den aktive ingrediens med hjælpeprodukterne, sigtede blandingen og blandede homogent i 15 en passende anordning. Den dannede blanding blev fyldt i kapsler af hård gelatine (400 mg pr. kapsel); hver kapsel indeholder 250 mg aktiv ingrediens.

20

Eksempel 20

Ampuller

| | |
|--------------------|-------|
| - aktiv ingrediens | 50 mg |
| - natriumchlorid | 10 mg |

25

Fremstilling:

Man opløste den aktive ingrediens og natrium-chlorid i en passende mængde injektionsvand; man filtrerede den dannede opløsning og fyldte på ampuller un- 30 der sterile betingelser. Hver ampul indeholder 50 mg aktiv ingrediens.

Eksempel 21

Stikpiller

| | | |
|---|--|--------|
| 5 | - aktiv ingrediens | 250 mg |
| | - halvsyntetiske glycerider af fedtsyrer | 148 mg |

Fremstilling:

Man smelte de halvsyntetiske glycerider af fedtsyrer og tilsatte den aktive ingrediens under omrøring til opnåelse af en homogen blanding. Efter afkøling til en passende temperatur hældte man massen ud i forme for stikpiller, der hver vejede 1200 mg. Hver stikpille indeholder 250 mg aktiv ingrediens.

15

Eksempel 22

Dråber

| | | |
|----|-----------------------------|--------|
| 20 | - aktiv ingrediens | 50 mg |
| | - sorbitol | 350 mg |
| | - propylenglycol | 100 mg |
| | - citronsyre | 1 mg |
| | - natriumcitrat | 3 mg |
| 25 | - demineraliseret vand q.s. | 1 ml |

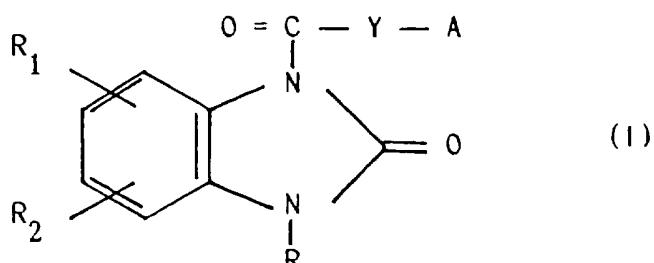
Fremstilling:

Man opløste den aktive ingrediens, citronsyre og natriumcitrat i en blanding af en passende mængde vand og propylenglycol. Derefter tilsatte man sorbitol og filtrerede slutopløsningen. Opløsningen indeholder 5% aktiv ingrediens og indgives med en passende dråbetæler.

P A T E N T K R A V

1. Benzimidazolin-2-oxo-1-carboxylsyrederivat,
 kendtegnet ved, at den har den almene for-
 mel (I)

5



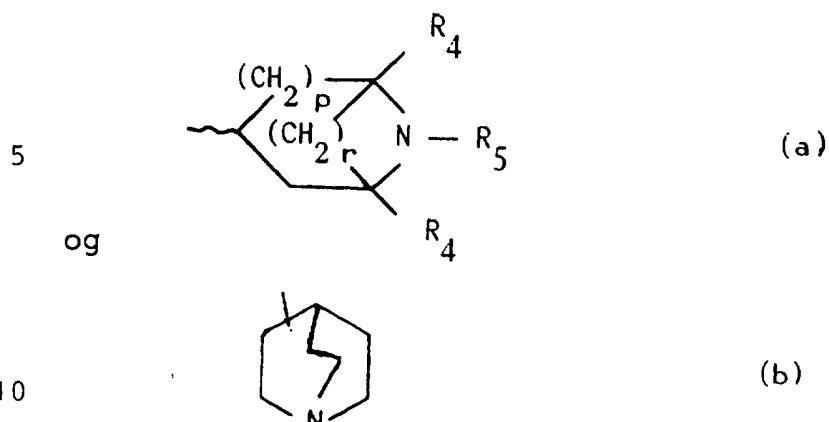
10 hvori

R betegner hydrogen eller C_{1-6} alkyl;

R_1 og R_2 , der er ens eller forskellige, betegner
 hydrogen, halogen, trifluormethyl, C_{1-6} alkyl,
 C_{1-6} alkoxy, acetyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, hydroxy,
 nitro, amino, der eventuelt er én eller to gange
 N-substitueret med C_{1-4} alkyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl-
 amino eller carbamoyl, der eventuelt er én eller
 to gange N-substitueret med C_{1-4} alkyl;

15 Y betegner oxygen eller $N-R_3$, hvori R_3 er hydrogen,
 C_{1-6} alkyl eller (2,4-dimethoxyphenyl)methyl;

20 A er en gruppe udvalgt blandt:



hvori p er 0 eller 1; r er 0,1,2 eller 3;

15 R₄ er hydrogen eller C₁₋₄alkyl;
R₅ er hydrogen eller C₁₋₆alkyl; tautomerer deraf, kvarternære C₁₋₆alkyl-, phenyl C₁₋₆alkyl- eller C₃₋₇-cycloalkyl C₁₋₄alkylderivater deraf og syreadditionssalte af disse forbindelser.

20 2. Forbindelse med den almene formel (I) ifølge
krav 1, kendte tegnet ved, at A betegner en-
do-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl, R₁ og R₂ er H,
R er H eller CH₃, og Y er oxygen eller en NH-gruppe;
tautomerer deraf og syreadditionssalte af disse forbin-
delser.
25

3. Forbindelse med den almene formel (I) ifølge
krav 1, kendtegnet ved, at A betegner endo-
9-methyl-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl, R₁ og R₂ er H,
R er H eller CH₃, og Y er oxygen eller en NH-gruppe;
tautomerer deraf og syreadditionssalte af disse forbin-
delser.

4. Forbindelse med den almene formel (I) ifølge krav 1, kendte tegnet ved, at den er udvalgt blandt:

35 N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxamid;

41

N-(endo-9-methyl-9-azabicyclo[3,3,1]non-3-yl)-3-methyl-
2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxamid;

N-(endo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)-2,3-di-
hydro-2-oxo-1H-benzimidolaol-1-carboxamid; og

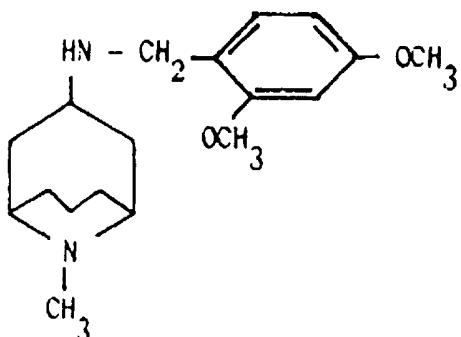
- 5 N-(endo-9-methyl-9-azabicyclo[3,3,1]non-3-yl)-2,3-di-
hydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-carboxamid.

5. Fysiologisk acceptable syreadditionssalte af
forbindelse ifølge ét af kravene 1-4.

6. Salte ifølge krav 5, k e n d e t e g n e t
10 ved, at de er dannet med de fysiologisk acceptable sy-
rer saltsyre, brombrintesyre, svovlsyre, eddikesyre,
citronsyre eller vinsyre.

7. Forbindelsen endo-3 (2,4-dimethoxyphenyl)me-
thyl amino-9-methyl-9-azabicyclo 3,3,1 nonan med form-
15 len

20



25

8. Farmaceutisk præparat, k e n d e t e g n e t
ved, at det som aktiv ingrediens indeholder i det
mindste én forbindelse med den almene formel (I) ifølge
krav 1, eller en tautomer deraf, eller fysiologisk
30 acceptable syreadditionssalte deraf sammen med farma-
ceutiske bærere eller excipienser.

9. Farmaceutisk præparat til anvendelse som
5-HT middel, k e n d e t e g n e t ved, at det er et
præparat ifølge krav 8.

- 35 10. Farmaceutisk præparat til anvendelse ved be-
handling af kvalme og opkastninger forårsaget af kemo-

42

terapi og strålebehandling, eller af forsinket tømning af maven, af gastro-intestinale motilitetsforstyrrelser, og især af dyspepsi, flatulens, opstød i spiserøret, irriteret tarmsyndrom og hypokinesi, kendte -
5 tegnet ved, at det er et præparat ifølge krav 8.

11. Farmaceutisk præparat til anvendelse ved behandling af kinetosis, migræne, neuralgiform hemikrani, angst og psykoser, kendte tegnet ved, at det er et præparat ifølge krav 8.

10 12. Anvendelse af en forbindelse med den almene formel (I) ifølge krav 1, eller en tautomer deraf, eller fysiologisk acceptable syreadditionssalte deraf, til fremstilling af et farmaceutisk præparat til benytelse som i kravene 9-11.

15