



(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) 169286

(13) B

(51) Int Cl⁵ C 07 D 451/12, C 07 D 453/02,
C 07 D 401/12

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr 884202
(22) Inng. dag 22.09.88
(24) Løpedag 22.09.88
(41) Alm. tilgj. 28.03.89
(44) Utlegningsdag 24.02.92
(62)

(86) Int. inng. dag og søknadsnummer

(85) Videreføringsdag
(30) Prioritet 23.09.87, IT, 21997/87

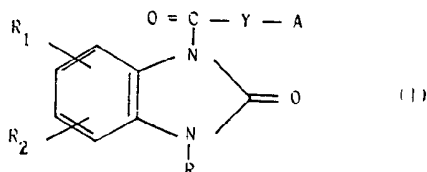
(71/73) Søker/Innehaver Boehringer Ingelheim Italia SpA, Via Pellicceria, 10, I-50123 Firenze, IT
(72) Oppfinner(e) Marco Turconi, Voghera, IT
Arturo Donetti, Milano, IT
Rosamaria Micheletti, Milano, IT
Annamaria Uberti, Milano, IT
Massimo Nicola, Pavia, IT
Antonio Giachetti, Milano, IT
Ernesto Montagna, San Giuliano Milanese, IT
(74) Fullmektig Johan H. Gørbitz, Bryn & Aarflot AS, Oslo

(54) Benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive benzimidazolin-2-okso-1-karboksylyrederivater

(56) Anførte publikasjoner Europeisk (EP) patentsøknad, publ. nr. 247266.

(57) Sammendrag

Det beskrives analogifremgangsmåter for fremstilling av nye farmakologisk aktive benzimidazolin-2-okso-1-karboksylyrederivater som er 5-HT-reseptorantagonister egnet som antiemetika og som "gastric prokinetic agents", med følgende formel:

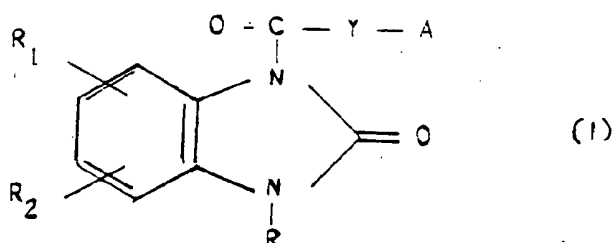


hvor

R er et hydrogenatom, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkenyl eller C₁₋₆alkynyl;
R₁ og R₂ som kan være like eller forskjellige, er hydrogen, halogen, trifluormetyl, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoksy, C₁₋₆alkyltio, C₁₋₆acyl, karboksyl, C₁₋₆alkoksykarbonyl, hydroksy, nitro, amino som eventuelt er N-mono- eller di-substituert med C₁₋₄alkyl, C₁₋₆acylamino, C₁₋₆alkoksykarbonylamino, karbamoyl som eventuelt er N-mono- eller di-substituert med C₁₋₄alkyl, cyano, C₁₋₆alkylsulfinyl, C₁₋₆alkylsulfonyl, aminosulfonyl som eventuelt er N-mono- eller di-substituert med C₁₋₄alkyl, aminosulfonylamino som er N-mono- eller di-substituert med C₁₋₄alkyl, aminosulfonylamino; Y er oksygen eller N-R₃, hvor R₃ er hydrogen, C₁₋₆alkyl eller eventuelt substituert med én eller flere C₁₋₆alkoksybenzylgrupper; A er en gruppe som er utførlig omtalt i beskrivelsen, samt tautomerer derav og syreaddisjons-salter av de nevnte forbindelser.

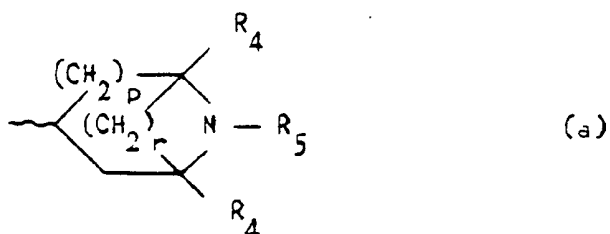
Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av nye farmakologisk aktive benzimidazolin-2-okso-1-karboksylysyrederivater. De nye forbindelsene er 5-HT-reseptor-antagonister som er egnet som antiemetika og som "gastric prokinetic agents". Serotonin (5-HT) er kjent å spille en hovedrolle både i sentralnervesystemet (CNS) og i det perifere nervesystem (PNS). Forbindelser som virker som 5-HT reseptor-antagonister kan anvendes effektivt ved forebygging eller behandling av migrene, "cluster headaches" og trigeminusneuralgi. De kan også benyttes i behandlingen av visse CNS-forstyrrelser, så som angst og psykoser. Siden 5-HT-antagonister kan ha en fordelaktig innvirkning på gastrointestinal motilitet, kan forbindelsene dessuten benyttes ved forsinket tarmtømming, dyspepsi, flatulens, øsofageal reflux, mavesår, forstoppelse og "irritable bowel syndrome". Ganske nylig er det blitt oppdaget at noen 5-HT-antagonister spesielt er egnet i behandling av kjemoterapeutisk induisert kvalme og brekninger. (se J.R. Fozard-Trends in Pharmacological Sciences 8, 44, 1987 og referanser angitt der). Vi har nå syntetisert, og det er formålet med foreliggende oppfinnelse, en ny klasse strukturelt distinkte forbindelser som oppviser spesifikk 5-HT-reseptor-blokkerende virkning, som kan være egnet i behandling av kvalme og brekninger induisert av kjemoterapi og bestråling og/eller forsinket tarmtømming. De kan også være verdifulle i behandling av bilsyke, arytmi, migrene, "cluster headache" trigeminusneuralgi, angst og psykose. Dessuten kan de benyttes ved behandling av gastrointestinale motilitetsforstyrrelser så som dyspepsi, flatulens, øsofageal reflux, mavesår, forstoppelse, "irritable bowel syndrome" og hypokinesi.

Forbindelsene fremstillet i henhold til foreliggende oppfinnelse, har den generelle formel (I)



hvor

R er et hydrogenatom, C₁₋₆alkyl, C₂₋₅alkenyl eller C₂₋₃-alkynyl; R₁ er hydrogen eller C₁₋₆alkyl; R₂ er hydrogen, halogen, trifluormetyl, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoksy, C₁₋₆-alkanoyl, nitro, eller C₁₋₆alkanoylamino; Y er oxygen eller N-R₃, hvor R₃ er hydrogen eller C₁₋₆alkyl som eventuelt er substitueret med benzyl med en eller flere C₁₋₆alkoksy substituer; A er en gruppe valgt fra:



hvor p er 0 eller 1; r er 0, 1, 2, 3; R₄ er hydrogen eller C₁₋₄alkyl; R₅ er hydrogen, C₁₋₆alkyl, cyklopropylC₁₋₄alkyl, fenylC₁₋₄alkyl eller R₅ er en gruppe med formel $\begin{array}{c} -C=N-R_7 \\ | \\ R_6 \end{array}$, hvor

R₆ er et hydrogen, C₁₋₄alkyl eller en aminogruppe og R₇ er hydrogen eller C₁₋₆alkyl, og syreaddisjonssalter derav, spesielt fysiologisk akseptable syreaddisjonssalter av de nevnte forbindelser.

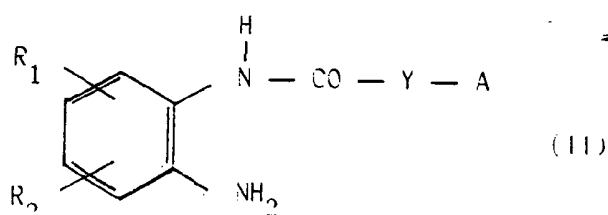
For farmasøytisk bruk er forbindelsene med den generelle formel (I) benyttet som sådanne eller i form av tautomerer eller fysiologisk akseptable syreaddisjonssalter. Uttrykket "syreaddisjonssalter" innbefatter salter med uorganiske eller organiske syrer. Fysiologisk akseptable syrer for saltdannelse innbefatter for eksempel malein-, sitron-, vin-, fumar-, metansulfon-, hydrogenklorid-, hydrogenbromid-, hydrogenjodid-, salpeter-, svovel-, fosfor-, eddik-, benzo- eller askorbinsyre. Fysiologisk akseptable salter omfatter også kvaternære derivater av forbindelser med formel (I) oppnådd ved omsetning av de ovennevnte forbindelser med forbindelser med formel R₈-Q, hvor R₈ er C₁₋₆alkyl, fenylC₁₋₆alkyl eller C₃₋₇cykloalkylC₁₋₄alkyl og Q er en utgående gruppe så som halogen, p-toluensulfonat eller mesylat. Foretrukne R₈-grupper er metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, cyklopropylmetyl. Fysiologisk akseptable salter omfatter også indre salter av forbindelsene med formel (I), så som N-oksyder.

I foreliggende oppfinnelse skal det med betegnelsen A med formel (a) forstås 3-bundet 8-azabicyklo[3.2.1]oktan eller 3-bundet 9-azabicyklo[3.3.1]nonan eller 2-bundet 7-azabicyklo[2.2.1]heptan, 4-bundet piperidin, i formel (b) forstås 3- eller 4-bundet 1-azabicyklo[2.2.2]oktan, i formel (c) forstås 4-bundet 1-azabicyklo[3.3.1]nonan og i formel (d) forstås 5-bundet 2-azabicyklo[2.2.2]oktan. Betegnelsen halogen dekker fluor, klor, brom eller jod. I forbindelser med formel (I) kan dessuten den azabicykliske del av gruppe A være endo- eller ekso-substituert.

Forbindelser med formel (I) som inneholder den rene endo- eller ekso-del, kan fremstilles ved å gå ut fra passende forløpere, eller ved å separere blandinger av endo- eller ekso-

isomerer som ikke er stereospesifikt syntetisert, ved konvensjonelle metoder som f.eks. kromatografi.

Forbindelsene med formel (I) hvor R er H, kan fremstilles ved å omsette en forbindelse med den generelle formel (II)

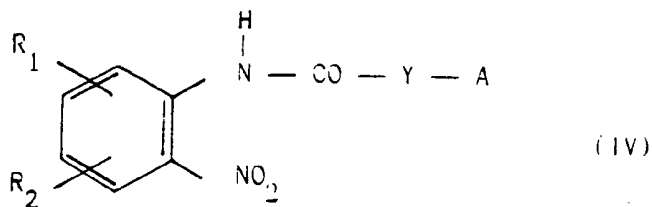


hvor R_1 , R_2 , Y og A er som tidligere definert, med et reaktivt karbonylderivat med formel (III)



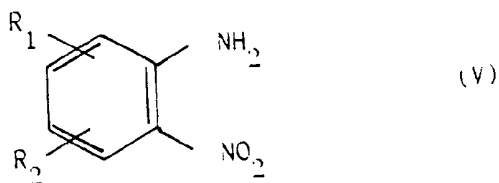
hvor X og X^1 er utgående grupper som kan være like eller forskjellige, så som halogen, halogenert alkoksy, alkoksy eller en heterocyklisk gruppe. Foretrukne grupper er klor, triklormetoksy, metoksy, etoksy eller imidazolyl. Reaksjonen kan hensiktsmessig foretas i et aprotisk oppløsningsmiddel, så som benzen, toluen, etylacetat, acetonitril, tetrahydrofuran, metylenklorid, kloroform, karbontetraklorid eller dimetylformamid, ved temperaturer i området fra 0°C til 100°C , fortrinnsvis ved 5°C , eller ved kokepunktet for det valgte oppløsningsmiddel. Bruk av en syreakseptor, så som trietylamin, kan i enkelte tilfeller være gunstig.

Forbindelser med den generelle formel (II), benyttet som utgangsmateriale i den ovennevnte fremgangsmåte, kan fremstilles ved å redusere en forbindelse med formel (IV)

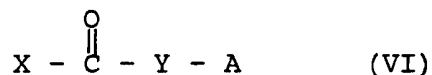


hvor R_1 , R_2 , Y og A er som tidligere definert, med hydrogen eller en hydrogendonor, så som ammoniumformiat, cykloheksen, cykloheksadien eller hydrazin. Reduksjonen utføres fortrinnsvis med hydrogen i nærvær av en passende katalysator, fortrinnsvis 5% eller 10% Pd/C eller Raney-nikkel i nærvær av et passende oppløsningsmiddel, så som metanol, etanol, toluen, vann eller en blanding av disse. Reduksjonen kan hensiktsmessig foretas med jern i surt medium eller i nærvær av FeCl_3 , med Zn i eddik- eller saltsyre, med SnCl_2 i saltsyre eller med andre reduksjonsmidler, så som titantriklorid, jern(II)sulfat, hydrogensulfid eller dens salter, eller med natriumhydrogensulfitt.

Forbindelser med den generelle formel (IV) kan fremstilles ved å omsette en forbindelse med den generelle formel (V)

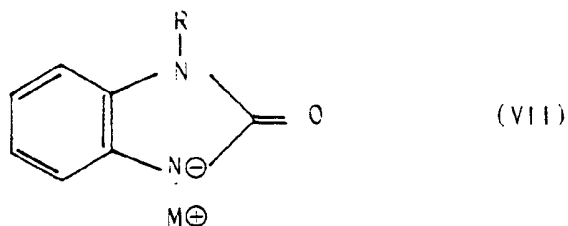


hvor R_1 og R_2 er som tidligere definert, med et reaktivt mellomprodukt med den generelle formel (VI)



hvor X, Y og A er som tidligere definert. Reaksjonen utføres i et aprotisk oppløsningsmiddel, så som tetrahydrofuran, acetonitril, kloroform, toluen, klorbenzen eller uten oppløsningsmiddel, og eventuelt i nærvær av en syreakseptør, fortrinnsvis i pyridin ved en temperatur i området fra 20°C til 100°C, fortrinnsvis ved 20°C eller ved 80°C.

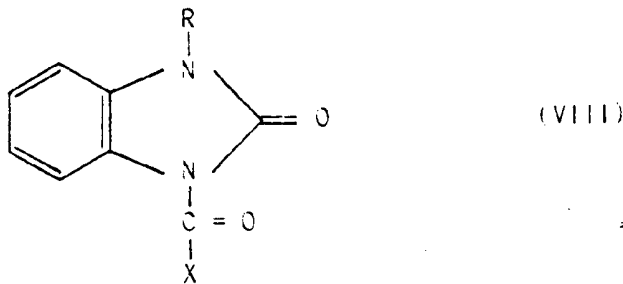
Forbindelser med den generelle formel (I) hvor R₁ og R₂ begge er hydrogenatomer og R, Y og A er som tidligere definert, kan oppnås ved omsetning av en forbindelse med formel (VII)



hvor M er et metallatom, så som natrium, kalium eller litium, fortrinnsvis natrium, med en forbindelse med formel (VI). Reaksjonen utføres fortrinnsvis i et polart, aprotisk oppløsningsmiddel, så som dimetylformamid eller tetrahydrofuran, ved en temperatur i området fra 0°C til 100°C, fortrinnsvis ved romtemperatur.

Forbindelse (VII) utvikles in situ fra de korresponderende hydrogenforbindelser ved hjelp av natrium, kalium, natriumhydrid, kaliumhydrid, kalium-tert-butylat, butyllitium, litiumdiisopropylamid, fortrinnsvis natriumhydrid.

Forbindelsene med den generelle formel (I) hvor R₁ og R₂ begge er hydrogenatomer og R, Y og A er som tidligere definert, kan også fremstilles ved å omsette en reaktiv forbindelse med formel (VIII)



hvor R og X er som tidligere definert, med en forbindelse med formel (IX)



hvor Z er et hydrogenatom eller et metall, fortrinnsvis Li, Na eller K, og Y og A er som tidligere definert.

Reaksjonen utføres i et aprotisk oppløsningsmiddel, så som tetrahydrofuran, kloroform, acetonitril, o-diklorbenzen og eventuelt i nærvær av en syreakseptor, så som pyridin eller trietylamin, fortrinnsvis pyridin, ved en temperatur i området fra 0°C til 200°C, fortrinnsvis ved 20°C eller ved 160°C.

Forbindelser med den generelle formel (I) fremstillet etter den ovenfor beskrevne fremgangsmåte, kan eventuelt omdannes med uorganiske eller organiske syrer til de korresponderende fysiologisk akseptable syreaddisjonssalter, for eksempel ved konvensjonelle metoder, så som omsetning av forbindelsene i form av baser, med en oppløsning av den korresponderende syre i et egnet oppløsningsmiddel. Spesielt foretrukne syrer er for eksempel saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovelsyre, eddiksyre, sitronsyre, vinsyre. Foretrukne grupper for forbedring av aktiviteten som 5-HT-reseptor-blokkerende midler, er i henhold til oppfinnelsen slike som dannes med forbindelser med formel (I) hvor:

- A er endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl, R₁ og R₂ er H, R er H eller CH₃ og Y er oksygen eller en NH-gruppe.

- A er 1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl, R₁ og R₂ er H, R er H eller CH₃ og Y er oksygen eller en NH-gruppe.
- A er endo-9-metyl-9-azabicyklo[3.3.1]non-3-yl, R₁ og R₂ er H, R er H eller CH₃ og Y er oksygen eller en NH-gruppe.
- A er endo-1-azabicyklo[3.3.1]non-4-yl, R₁ og R₂ er H, R er H eller CH₃ og Y er oksygen eller en NH-gruppe.

Som allerede nevnt har de nye forbindelsene med formel (I) interessante farmakologiske egenskaper som følge av sin evne til å antagonisere de fysiologiske 5-HT-effektene i varmblodige dyr. De nye forbindelsene er derfor kommersielt interessante for å forhindre og behandle lidelser hvor 5-HT-reseptorer er involvert, så som kvalme og brekninger forårsaket av kjemoterapi eller bestråling, og forsinket tarmtømming. De følgende undersøkelser viser at forbindelsene fremstillet i henhold til oppfinnelsen, har gunstige egenskaper i så henseende.

FARMAKOLOGI

Bezold-Jarisch-refleks i anestetiserte rotter

Rotter (250-275 g) ble anestetisert med uretan (1,25 g/kg i.p.). Blodtrykket ble registrert fra den venstre femoralarterie ved hjelp av en trykk-transducer (Statham), og hjerterytmen ble registrert ved å tilføre blodtrykks-signalene til et kardio-tachymeter.

Bezold-Jarisch-effekten ble bestemt ved hurtig intravenøs bolusinjeksjon av 5-HT (20 µg/kg). Økende doser av antagonister ble injisert 5 minutter før 5-HT for å vurdere deres effekt på den initialt brå kardielle nedbremsing og det dermed forbundne fall i blodtrykk som følge av den reflektoriske vagalstimulering. I andre forsøk ble høyre vagusnerve stimulert med platina-elektroder ved 10 V, 10 Hz, 2 msek., for å frembringe bradykardi (Grass 248 stimulator). ED₅₀-verdier ble beregnet ved lineær regresjonsanalyse av dataene uttrykt som prosentuell hemming.

Den oppnådde styrke av to forbindelser fremstillet i henhold til oppfinnelsen, er vist nedenfor:

	Bradykardi ED ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$, i.v.)	Hypotensjon ED ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$, i.v.)
Forbindelse 26	0,3	0,4
Forbindelse 27	0,35	0,51
Forbindelse 28	1,0	1,5
Forbindelse 31	0,49	1,97
Forbindelse E2	2,8	4,3

(EP 243266)

Marsvin-ileum longitudinell muskel-myenterisk plexus

Marsvin-hanner (Dunkin Hartley, 450-550 g) ble avlivet ved cervical dislokasjon. Et 2 cm segment av distal ileum, fjernet ca. 10 cm proksimalt til "the calcium" ble oppspent under 0,5 g strekk i et 10 ml organbad inneholdende Tyrodeoppløsning (mM: NaCl 137; KCl 2,68; CaCl₂ 1,82; NaHCO₃ 5,9; MgCl₂ 1; NaH₂PO₄ 0,42; glukose 5,6) oksygenert med 95% O₂: 5% CO₂, ved 37°C. Utslagene ble registrert på en polygraf (Basile) med en isotonisk transducer.

Elektrofelt-stimulering (EFS) ble foretatt med bipolare platinaelektroder, med 0,5 msek. pulser med 0,1 Hz frekvens, supramaksimal spenning. Etter at kontraksjonene var stabilisert, ble gjentatte konsentrasjons-responskurver opptegnet for testforbindelsene ved å tilsette økende konsentrasjoner med 5 minutters intervaller.

Effekten av forbindelsene på EFS-utløste kontraksjoner, ble angitt som prosent av kontraksjonshøyden målt før tilsetning av forbindelsene.

Forbindelsene fremstillet i henhold til oppfinnelsen, forsterket kontraksjoner induert ved elektrisk stimulering i marsvin-ileum i konsentrasjonsområdet 10⁻¹⁰-10⁻⁸M uten å ha noen effekt på muskeltonus.

Mellomprodukter:

Eksempel I

Endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl-klorformiat-hydroklorid

43 g endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-ol-hydroklorid ble suspendert i 400 ml acetonitril, hvorpå 62,2 g triklormetyl-

klorformiat oppløst i 40 ml acetonitril ble tilsatt ved 0°C. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 24 timer for å oppnå en klar oppløsningen som ble konsentrert til tørrhet, hvorpå residuet ble utgudd med dietyleter. 56,8 g av et hvitt faststoff ble oppnådd.

Smp. 134-136°C (dekom.)

Tilsvarende ble oppnådd:

1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl-klorformiat-hydroklorid.

Smp. 130-132°C.

Endo-8-etyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl-klorformiat-hydroklorid.

Smp. 145-147°C.

1,2,3-trimetyl-piperidin-4-yl-klorformiat-hydroklorid.

Smp. 141-143°C.

Endo-8-fenylmetyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl-klorformiat-hydroklorid.

Smp. 152-153°C.

Ekso-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl-klorformiat-hydroklorid.

Smp. 137-140°C.

Endo-9-metyl-9-azabicyklo[3.3.1]non-3-yl-klorformiat-hydroklorid.

Smp. 117-120°C.

Ekso-9-metyl-9-azabicyklo[3.3.1]non-3-yl-klorformiat-hydroklorid.

Smp. 152-153°C.

Eksempel II

2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karbonylklorid

Forbindelsen ble fremstillet ved å suspendere 5 g 2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on i 200 ml destillert tetrahydrofuran og tilsette 13,5 ml triklormetylklorformiat. Reaksjonsblandingen ble tilbakeløpsbehandlet i 3 timer, inntil en klar oppløsning ble oppnådd. Etter avkjøling ble det utfelte faststoff frafiltrert, hvorpå tittelforbindelsen (6,5 g) ble oppnådd etter konsentrering av moderluten til tørrhet.

Smp. 188-190°C (dekom.)

Eksempel IIIEndo-3-[(2,4-dimetoksyfenyl)metyl]-amino-9-metyl-9-azabicyklo[3.3.1]nonan

- a) 2 g ekso-9-metyl-9-azabicyklo[3.3.1]nonan-3-ol ble oppløst i metylenklorid (40 ml), og etter avkjøling til 0°C tilsatt 3,8 ml tionylklorid under omrøring. Etter tilbake-løpsbehandling i 4 timer, ble reaksjonsblandingen inndampet til tørrhet. Residuet ble tatt opp i vann, gjort basisk og ekstrahert med metylenklorid. Etter fordampning av oppløsningsmiddel ble det oppnådd 2 g rå olje som etter rensing ved hurtigkromatografi (flash chromatography) på silikagel (eluent: metylenklorid-metanol-32% ammoniumhydroksyd 97:3:0,3) ga 0,8 g endo-3-klor-9-metyl-9-azabicyklo[3.3.1]nonan.
Smp. 177-178°C.
- b) En oppløsning av endo-3-klor-9-metyl-9-azabicyklo[3.3.1]nonan (0,5 g) og 2,4-dimetoksybenzylamin (0,62 g) i absolutt etanol (50 ml) ble tilbakeløpsbehandlet i 4 timer. Etter avkjøling ble råproduktet som var oppnådd ved fordampning av oppløsningsmidlet, rensed ved hurtigkromatografi på silikagel (eluent: metylenklorid-metanol-32% ammoniumhydroksyd 90:10:1), hvorved 0,35 g olje ble oppnådd. Ved å benytte kjente fremgangsmåter ble 0,24 g av tittel forbindelsen oppnådd som dihydroklorid.
Smp. 173-175°C.

Eksempel IVEndo-3-metylamino-9-metyl-9-azabicyklo[3.3.1]nonan

10 ml av en oppløsning av 33% etanolisk metylamin ble tilsatt til en oppløsning av 9-metyl-9-azabicyklo[3.3.1]nonan-3-on (1,7 g) i etanol (30 ml). Reaksjonsblandingen ble hensatt i en lukket beholder i 4 dager, og ble deretter hydrogenert ved romtemperatur og atmosfæretrykk i nærvær av tidligere redusert PtO₂ (0,2 g) og ammoniumacetat (1,0 g). Etter at absorpsjonen av hydrogen var avsluttet, ble katalysatoren frafiltrert. Reaksjonsblandingen ble konsentrert til tørrhet, tatt opp i vann, gjort basisk med natriumhydroksyd og ekstrahert med etylacetat. Etter tørking over MgSO₄ ga den organiske fase, som

et residuum, 1,2 g av tittelforbindelsen som en gul olje som ble benyttet direkte for den neste reaksjon.

Eksempel V

N-(2-amino-5-nitrofenyl)(endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl-karbamat

Endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl-klorformiat-hydroklorid (7,85 g) ble under omrøring ved romtemperatur porsjonsvis tilsatt til en oppløsning av 5 g 4-nitro-1,2-fenylendiamin i pyridin (70 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved denne temperatur i 1 time, inndampet til tørrhet, tatt opp i vann og surgjort med HCl. Den vandige fase ble vasket med etylacetat og gjort basisk med natriumhydroksyd. Det utfelte faststoff ble fjernet ved filtrering. 4,8 g av tittelforbindelsen ble oppnådd.

Smp. 75-77°C.

Eksempel VI

Ekso-2-metyl-2-azabicyklo[2.2.2]oktan-5-ol

Produktet ble oppnådd ifølge R.F.Borne - J. Med. Chem. 16, 853-856 (1973). I den nevnte publikasjon var forbindelsen angitt "cis".

Eksempel VII

Endo-2-metyl-2-azabicyklo[2.2.2]oktan-5-ol

Produktet ble oppnådd ifølge R.F.Borne - J. Med. Chem. 16, 853-856 (1973). I den nevnte publikasjon var forbindelsen angitt som "trans".

Eksempel VIII

Endo-7-metyl-7-azabicyklo[2.2.1]heptan-2-ol

Produktet ble oppnådd ifølge J.R. Phister - J. Pharm. Sci., 74, 208 (1985).

Eksempel IXN-(2-aminofenyl) (endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)karbaminsyre-ester

a) Til en oppløsning av 2-nitroanilin (5,0 g) i tørr pyridin (75 ml) ble endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl-klorformiat-hydroklorid (8,7 g) tilsatt porsjonsvis under omrøring ved romtemperatur. Så snart den første eksoterme reaksjon hadde gitt seg, ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 80°C og omrørt i 4 timer. Etter avkjøling ble det rene N-(2-nitrofenyl) (endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)karbaminsyre-ester, hydroklorid isolert ved filtrering. 6,5 g. Smp. >250°C.

IR (cm⁻¹) nujol: 1720, 1605, 1590, 1520.

Ved å gå ut fra de passende klorformiat-hydroklorider og 2-nitroanilinderivater, ble følgende forbindelser oppnådd:

N-(4-metoksy-2-nitrofenyl) (endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)karbaminsyre-ester, hydroklorid.

Smp. 248-250°C.

N-(4-metyl-2-nitrofenyl) (endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)karbaminsyre-ester, hydroklorid.

Smp. >250°C.

N-(2-nitrofenyl) (1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)karbaminsyre-ester, hydroklorid.

Smp. >250°C.

N-(2-nitrofenyl) (ekso-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-karbaminsyre-ester, hydroklorid.

Smp. 68-69°C.

N-(2-nitrogenyl) (1-metylpiperidin-4-yl)karbaminsyre-ester.

Smp. 87-89°C.

N-(2-nitrofenyl) (1,2,6-trimetylpiperidin-4-yl)karbaminsyre-ester.

Smp. 130-132°C.

N-(2-nitrofenyl) (endo-8-etyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-karbaminsyre-ester, hydroklorid.

Smp. >260°C.

N-(4-klor-2-nitrofenyl) (endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)karbaminsyre-ester.

Smp. 120-122°C.

N-(5-fluor-2-nitrofenyl) (endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)karbaminsyre-ester, hydroklorid.

Smp. 257-258°C.

N-(4,5-dimetyl-2-nitrofenyl) (endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)karbaminsyre-ester.

Smp. 138-139°C.

N-(4-fluor-2-nitrofenyl) (endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)karbaminsyre-ester, hydroklorid.

Smp. 255-256°C.

N-(6-metyl-2-nitrofenyl) (endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)karbaminsyre-ester, hydroklorid.

Smp. >260°C.

N-(4-trifluormetyl-2-nitrofenyl) (endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)karbaminsyre-ester.

Smp. 114-115°C.

N-(5-metoksy-2-nitrofenyl) (endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)karbaminsyre-ester.

Smp. 123-124°C.

N-(5-acetyl-2-nitrofenyl) (endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)karbaminsyre-ester.

Smp. 106-108°C.

N-(2-nitrofenyl) (endo-8-fenylmetyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)karbaminsyre-ester, hydroklorid.

Smp. 205-207°C.

b) En oppløsning av N-(2-nitrofenyl) (endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)karbaminsyre-ester, hydroklorid (6,5 g) i 70% vandig etanol (200 ml) ble hydrogenert ved romtemperatur og atmosfæretrykk i nærvær av 10% Pd/C (0,3 g). Etter absorpsjon av den teoretiske mengde, ble reaksjonsblandingen filtrert og konsentrert til tørrhet. Residuet ble tatt opp i surt vann og den vandige fase vasket med dietyleter. Den vandige fase ble deretter gjort basisk og ekstrahert med etylacetat; de organiske ekstraktene ble tørket over MgSO₄ og konsentrert til tørrhet. 4,4 g ren tittelforbindelse ble oppnådd fra diisopropyleter. Smp. 155-157°C.

IR (cm⁻¹) nujol: 3420, 3260, 1680, 1605, 1590, 1540.

På lignende måte og ved bruk av en passende katalysator eller generelle metoder for kjemisk reduksjon, ble følgende forbindelser fremstillet:

N-(4-metoksy-2-aminofenyl) (endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)karbaminsyre-ester.

Smp. 118-120°C.

N-(4-metyl-2-aminofenyl) (endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)karbaminsyre-ester.

Smp. 147-149°C.

N-(2-aminofenyl) (1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)karbaminsyre-ester.

Smp. 165-167°C.

N-(2-aminofenyl) (ekso-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-karbaminsyre-ester.

Smp. 156-158°C.

N-(2-aminofenyl) (1-metylpiperidin-4-yl)karbaminsyre-ester.

Smp. 153-155°C.

N-(2-aminofenyl) (1,2,6-trimetylpiperidin-4-yl)karbaminsyre-ester.

Smp. 190-192°C.

N-(2-aminofenyl) (endo-8-etyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-karbaminsyre-ester.

Smp. 136-138°C.

N-(2-amino-4-klorfenyl) (endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)karbaminsyre-ester.

Smp. 130-133°C.

N-(2-amino-5-fluorfenyl) (endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)karbaminsyre-ester.

Smp. 180-181°C.

N-(2-amino-4,5-dimetylfenyl) (endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)karbaminsyre-ester.

Smp. 142-143°C.

N-(2-amino-4-fluorfenyl) (endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)karbaminsyre-ester.

Smp. 171-172°C.

N-(2-amino-6-metylfenyl) (endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)karbaminsyre-ester.

Smp. 118-120°C.

N-(2-amino-4-trifluormetylfenyl) (endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)karbaminsyre-ester.

Smp. 141-142°C.

N-(2-amino-5-metoksyfenyl) (endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)karbaminsyre-ester.

Smp. 144-145°C.

N-(5-acetyl-2-aminofenyl) (endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)karbaminsyre-ester.

Smp. 118-121°C.

N-(2-aminofenyl) (endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-karbaminsyre-ester.

Smp. 153-155°C.

Eksempel 1

2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksylysye (endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)ester

(Forbindelse 1)

En oppløsning av N-(2-aminofenyl) (endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)karbaminsyre-ester (4,14 g) og trietylamin (2,5 ml) i tørr metylenklorid (65 ml) ble langsomt dråpevis tilsatt til en oppløsning av triklormetyl-klorformiat (1,99 ml) i det samme oppløsningsmiddel (20 ml) ved 5°C under omrøring. Etter at tilsetningen var over (60 min.) fikk temperaturen stige til 25°C, mens omrøringen ble fortsatt i ytterligere 60 minutter. Surt vann ble deretter tilsatt og den organiske fase kassert. Den vandige fase ble gjort basisk og ekstrahert med metylenklorid.

Etter fordampning av oppløsningsmidlet ble råproduktet oppnådd og krystallisert fra acetonitril. 2,2 g.

Smp. 191-192°C.

M S (C.I.): 302 m/e [M + H]⁺

IR (cm⁻¹) nujol: 1760, 1720

Analyse; C₁₆H₁₉N₃O₃:

Funnet: C, 63,40; H, 6,42; N, 13,76%

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

Hydrokloridsaltet ble også fremstillet. Smp. 260-261°C (CH₃CN)

Tilsvarende ble fremstillet:

5-metoksy-2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksylysye
(endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)ester

(Forbindelse 2)

Smp. 177-178°C.

M S (C.I.): 332 m/e [M + H]⁺

Analyse; C₁₇H₂₁N₃O₄:

Funnet: C, 61,45; H, 6,35; N, 12,72%

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

5-metyl-2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksylysyre
(endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)ester
(Forbindelse 3)

Smp. 187-189°C.

M S (C.I.): 316 m/e [M + H]⁺

Analyse; C₁₇H₂₁N₃O₃:

Funnet: C, 64,23; H, 6,73; N, 13,39%

Beregnet: C, 64,74; H, 6,71; N, 13,33%

2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksylysyre(1-azabicyklo-
[2.2.2]okt-3-yl)ester, hydroklorid
(Forbindelse 4)

Smp. 260°C

M S (C.I.): 288 m/e [M + H]⁺

IR (cm⁻¹): 1760, 1720 bred.

Analyse; C₁₅H₁₇N₃O₃ · HCl:

Funnet: C, 55,17; H, 5,62; N, 12,75%

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

2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksylysyre (ekso-8-
metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)ester
(Forbindelse 5)

Hydroklorid. Smp. 255-256°C.

Analyse; C₁₆H₁₉N₃O₃ · HCl:

Funnet: C, 56,53; H, 6,01; N, 12,21%

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

2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksylysyre (1-metyl-
piperidin-4-yl)ester
(Forbindelse 6)

Hydroklorid. Smp. 219-220°C.

Analyse; C₁₄H₁₇N₃O₃:

Funnet: C, 56,55; H, 5,73; N, 12,15%

Beregnet: C, 53,93; H, 5,82; N, 13,47%

2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksylysyre (1,2,6-
trimetylpiperidin-4-yl)ester

(Forbindelse 7)

Hydroklorid. Smp. 250-252°C.

Analyse; $C_{16}H_{21}N_3O_3 \cdot HCl$:

Funnet: C, 56,45; H, 6,61; N, 12,05%

Beregnet: C, 56,55; H, 6,53; N, 12,37%

2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksylysyre (endo-8-etyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)ester(Forbindelse 8)

Hydroklorid. Smp. 268-270°C.

Analyse; $C_{17}H_{21}N_3O_3 \cdot HCl$:

Funnet: C, 57,65; H, 6,37; N, 11,72%

Beregnet: C, 58,03; H, 6,30; N, 11,94%

5-klor-2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksylysyre (endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)ester(Forbindelse 9)

Hydroklorid. Smp. 236-238°C.

Analyse; $C_{16}H_{18}ClN_3O_3 \cdot HCl$:

Funnet: C, 50,93; H, 5,21; N, 11,03%

Beregnet: C, 51,62; H, 5,14; N, 11,29%

6-fluor-2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksylysyre (endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)ester(Forbindelse 10)

Hydroklorid. Smp. 261-263°C.

Analyse; $C_{16}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl$:

Funnet: C, 53,65; H, 5,45; N, 11,69%

Beregnet: C, 54,00; H, 5,38; N, 11,81%

5,6-dimetyl-2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksylysyre (endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)ester(Forbindelse 11)

Hydroklorid. Smp. > 260°C.

Analyse; $C_{18}H_{23}N_3O_3 \cdot HCl$:

Funnet: C, 58,51; H, 6,65; N, 11,27%

Beregnet: C, 59,09; H, 6,61; N, 11,49%

5-fluor-2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksylysyre (endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)ester(Forbindelse 12)

Hydroklorid. Smp. 257-258°C.

Analyse; $C_{16}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl$:

Funnet: C, 53,89; H, 5,41; N, 11,71%

Beregnet: C, 54,00; H, 5,38; N, 11,81%

6-acetyl-2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksylysyre
(endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)ester
(Forbindelse 13)

Hydroklorid. Smp. > 260°C.

Analyse; $C_{18}H_{21}N_3O_4 \cdot HCl$:

Funnet: C, 56,69; H, 5,85; N, 11,03%

Beregnet: C, 56,91; H, 5,84; N, 11,06%

7-metyl-2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksylysyre
(endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)ester
(Forbindelse 14)

Hydroklorid. Smp. 250-251°C.

Analyse; $C_{17}H_{21}N_3O_3 \cdot HCl$:

Funnet: C, 57,58; H, 6,36; N, 11,73%

Beregnet: C, 58,03; H, 6,30; N, 11,94%

5-trifluormetyl-2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksyly-
syre (endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)ester
(Forbindelse 15)

Hydroklorid. Smp. 222-224°C.

Analyse; $C_{17}H_{18}F_3N_3O_3 \cdot HCl$:

Funnet: C, 49,87; H, 4,75; N, 10,23%

Beregnet: C, 50,31; H, 4,72; N, 10,36%

6-metoksy-2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksylysyre
(endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)ester
(Forbindelse 16)

Hydroklorid. Smp. > 260°C.

Analyse; $C_{17}H_{21}N_3O_4 \cdot HCl$:

Funnet: C, 54,97; H, 6,09; N, 11,21%

Beregnet: C, 55,51; H, 6,03; N, 11,42%

2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksylysyre (endo-8-
fenylmetyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)ester
(Forbindelse 17)

Smp. 212-214°C.

Analyse; $C_{22}H_{23}N_3O_3$:

Funnet: C, 69,30; H, 6,12; N, 11,03%

Beregnet: C, 70,00; H, 6,14; N, 11,13%

6-nitro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksylysyre (endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)ester

(Forbindelse 18)

Hydroklorid. Smp. > 260°C.

Analyse; C₁₆H₁₈N₄O₅ · HCl:

Funnet: C, 49,10; H, 4,98; N, 14,46%

Beregnet: C, 50,20; H, 5,00; N, 14,64%

Eksempel 2

(Forbindelse 1)

Til en oppløsning av 2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on (0,9 g) i tørr dimetylformamid (15 ml) ble det tilsatt 80% natriumhydrid (0,4 g) ved romtemperatur under omrøring. Omrøringen ble fortsatt inntil hydrogenopptaket stanset. Deretter ble reaksjonsblandingen avkjølt til 5°C. Endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl-klorformiat-hydroklorid (1,38 g) ble porsjonsvis tilsatt ved 5°C. Etter 30 minutter fikk temperaturen stige til 25°C, og omrøringen ble fortsatt i ytterligere 60 minutter. Reaksjonsblandingen ble inndampet til tørrhet og deretter tatt opp i surt vann, og den vandige fase ble vasket med etylacetat. Fasen ble gjort basisk og ekstrahert med metylenklorid. Fordampning av oppløsningsmidlet ga et råmateriale som ble rensert ved hurtigkromatografi (eluent: CH₂Cl₂/MeOH/32% NH₄OH 90:10:1) på silikagel. 0,3 g. Smp. 190-191°C.

M S (C.I.): 302 m/e [M + H]⁺

IR (cm⁻¹) nujol: 1760, 1720

Analyse; C₁₆H₁₉N₃O₃:

Funnet: C, 63,19; H, 6,44; N, 13,68%

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

Analogt ble oppnådd:

2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksylysyre (endo-9-metyl-9-azabicyklo[3.3.1]non-3-yl)ester

(Forbindelse 19)

Citrat (frysetørket). Smp. 96-100°C.

M S (C.I.): 316 m/e [M + H]⁺

Analyse; C₁₇H₂₁N₃O₃ · C₆H₈O₇:

Funnet: C, 51,36; H, 5,91; N, 7,74%

Beregnet: C, 54,43; H, 5,76; N, 8,28%

2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksylysyre (ekso-9-metyl-9-azabicyklo[3.3.1]non-3-yl)ester
(Forbindelse 20)

Citrat. Smp. 77-80°C.

M S (C.I.): 316 m/e [M + H]⁺

Analyse; C₁₇H₂₁N₃O₃ · C₆H₈O₇:

Funnet: C, 51,09; H, 5,86; N, 7,97%

Beregnet: C, 54,43; H, 5,76; N, 8,28%

Eksempel 3

(Forbindelse 1)

En oppløsning av N-(2-aminofenyl)(endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)karbaminsyre-ester (1,0 g) og karbonyldiimidazol (1,18 g) i benzen ble kokt under tilbakeløpskjøling i 1 time. Etter avkjøling ble surt vann tilsatt og den organiske fase kassert. Den vandige fase ble gjort basisk og ekstrahert med metylenklorid. Den organiske fase ble grundig vasket med mettet NaCl-oppløsning, deretter tørket over MgSO₄ og konsentrert til tørrhet. Krystallisasjon av råmaterialet fra acetonitril førte til den rene tittelforbindelsen (0,6 g).

Smp. 191-192°C.

Analyse; C₁₆H₁₉N₃O₃:

Funnet: C, 63,66; H, 6,38; N, 13,89%

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

Eksempel 4

(Forbindelse 1)

2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karbonylklorid (2,15 g) ble grundig blandet med endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-ol (1,55 g), hvorpå blandingen ble smeltet og satt tilside i 10 minutter ved denne temperatur. Deretter ble residuet tatt opp i surt vann og vasket med etylacetat. Den vandige fase ble gjort sterkt basisk og igjen ekstrahert. Det siste ekstrakt ble tørket, hvorefter fordampning av oppløsningsmidlet etterlot en rå tittelforbindelse som ble krystallisert fra acetonitril. 0,4 g.

Smp. 190-192°C.

Analyse; $C_{16}H_{19}N_3O_3$:

Funnet: C, 63,45; H, 6,41; N, 13,81%

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

Analogt ble fremstillet:

2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksylysyre (1-azabicyklo-
[2.2.2]okt-4-yl)ester

(Forbindelse 21)

Hydroklorid. Smp. 254-256°C.

Analyse; $C_{15}H_{17}N_3O_3 \cdot HCl$:

Funnet: C, 54,96; H, 5,71; N, 12,75%

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

2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksylysyre (endo-7-
metyl-7-azabicyklo[2.2.1]hept-2-yl)ester

(Forbindelse 22)

Base. Smp. 175-178°C.

Analyse; $C_{15}H_{17}N_3O_3$:

Funnet: C, 62,56; H, 5,96; N, 14,69%

Beregnet: C, 62,71; H, 5,96; N, 14,63%

2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksylysyre (ekso-2-
metyl-2-azabicyklo[2.2.2]okt-5-yl)ester

(Forbindelse 23)

Hydroklorid. Smp. 208-211°C.

Analyse; $C_{16}H_{19}N_3O_3 \cdot HCl$:

Funnet: C, 56,88; H, 6,12; N, 12,25%

Beregnet: C, 56,89; H, 5,97; N, 12,43%

2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksylysyre (endo-2-
metyl-2-azabicyklo[2.2.2]okt-5-yl)ester

(Forbindelse 24)

Citrat. Smp. 73-75°C

Analyse; $C_{16}H_{19}N_3O_3 \cdot C_6H_8O_7$:

Funnet: C, 52,96; H, 5,64; N, 8,39%

Beregnet: C, 53,55; H, 5,52; N, 8,52%

Eksempel 5

3-metyl-2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksytsyre
(endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)ester
(Forbindelse 25)

80% natriumhydrid (0,04 g) ble porsjonsvis tilsatt til en oppløsning av 2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksytsyre (endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)ester (0,4 g) i tørr DMF (10 ml). Etter at hydrogenutviklingen hadde stanset, ble metyljodid (0,082 ml) tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Oppløsningsmidlet ble fjernet under vakuum og residuet tatt opp i metylenklorid og vasket med vann. Den organiske fase ble tørket over MgSO₄ og konsentrert til tørrhet. Ren tittelforbindelse ble oppnådd ved hurtigkromatografi (eluent: metylenklorid/metanol/32% NH₄OH 90:10:1) på silikagel. Den oljeaktige base ble omdannet til hydrokloridsaltet. 0,21 g. Smp. > 250°C.

M S (C.I.): 316 m/e [M + H]⁺

Analyse; C₁₇H₂₁N₃O₃:

Funnet: C, 57,91; H, 6,34; N, 11,91%

Beregnet: C, 58,04; H, 6,30; N, 11,94%

Eksempel 6

(Forbindelse 25)

En suspensjon av 3-metyl-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on (1,5 g) og triklormetylklorformiat (2,43 ml) i tørr o-diklorbenzen (150 ml) ble omrørt over natten ved 80°C. Etter avkjøling til 10°C ble det reaktive mellomprodukt frafiltrert. Denne forbindelse ble tilsatt til en oppløsning av endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-ol (1,41 g) i tørr pyridin (20 ml) ved romtemperatur under omrøring. Etter at tilsetningen var avsluttet, ble reaksjonsblandingen omrørt i 2 timer ved 80°C. Etter fordampning av oppløsningsmidlet ga vanlig opparbeidning 0,7 g av den rene tittelforbindelse som hydrokloridsalt. Smp. > 250°C.

M S (C.I.): 316 m/e [M + H]⁺

Analyse; C₁₇H₂₁N₃O₃ · HCl:

Funnet: C, 57,85; H, 6,36; N, 11,83%

Beregnet: C, 58,04; H, 6,30; N, 11,94%

Eksempel 7N-(endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksamid
(Forbindelse 26)

2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karbonylklorid (1,5 g) ble oppløst i tetrahydrofuran (40 ml) og ved romtemperatur dråpevis tilsatt en oppløsning av endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-amin, oppløst i tetrahydrofuran (5 ml). Etter at tilsetningen var over utfeltes et faststoff, hvorpå reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 minutter, konsentrert til tørrhet og tatt opp i fortynnet HCl. Den vandige fase ble vasket med etylacetat, gjort basisk med mettet natriumkarbonat og igjen ekstrahert. Det sist oppnådde organiske lag ble konsentrert til tørrhet hvilket ga 0,7 g råprodukt. Etter krystallisasjon fra acetonitril ble 0,17 g av det rene produkt oppnådd. Smp. 205-207°C.

M S (C.I.): 301 m/e $[M + H]^+$

IR (cm^{-1}): 1730, 1690

Analyse; $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$:

Funnet: C, 62,83; H, 6,75; N, 18,01%

Beregnet: C, 63,98; H, 6,71; N, 18,65%

Tilsvarende ble fremstillet:

N-(endo-9-metyl-9-azabicyklo[3.3.1]non-3-yl)-2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksamid
(Forbindelse 27)

Hydroklorid. Smp. 269-270°C.

M S (C.I.): 315 m/e $[M + H]^+$

Analyse; $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$:

Funnet: C, 58,40; H, 6,62; N, 15,91%

Beregnet: C, 58,19; H, 6,61; N, 15,97%

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksamid
(Forbindelse 28)

Smp. 196-198°C.

M S (C.I.): 287 m/e $[M + H]^+$

Analyse; $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$:

Funnet: C, 62,34; H, 6,32; N, 19,34%

Beregnet: C, 62,92; H, 6,34; N, 19,57%

N-(endo-1-azabicyklo[3.3.1]non-4-yl)-2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksamid

(Forbindelse 29)

Smp. 245-248°C.

M S (C.I.): 301 m/e [M + H]⁺

Analyse; C₁₆H₂₀N₄O₂:

Funnet: C, 64,18; H, 6,80; N, 18,58%

Beregnet: C, 63,98; H, 6,71; N, 18,65%

N-(1-metylpiperidin-4-yl)-2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksamid

(Forbindelse 30)

Smp. 194-197°C.

M S (C.I.): 275 m/e [M + H]⁺

Analyse; C₁₄H₁₈N₄O₂:

Funnet: C, 61,18; H, 6,80; N, 20,34%

Beregnet: C, 61,30; H, 6,61; N, 20,42%

N-(endo-9-metyl-9-azabicyklo[3.3.1]non-3-yl)-3-metyl-2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksamid

(Forbindelse 31)

Smp. 175-176°C.

M S (C.I.): 329 m/e [M + H]⁺

Analyse; C₁₈H₂₄N₄O₂:

Funnet: C, 65,39; H, 7,32; N, 16,92%

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

N-(endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-3-metyl-2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksamid

(Forbindelse 32)

Hydroklorid. Smp. 269-270°C

M S (C.I.): 315 m/e [M + H]⁺

Analyse; C₁₇H₂₂N₄O₂ · HCl:

Funnet: C, 58,14; H, 6,49; N, 16,01%

Beregnet: C, 58,19; H, 6,61; N, 15,97%

N-metyl-N-(endo-9-metyl-9-azabicyklo[3.3.1]non-3-yl)-2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksamid

(Forbindelse 33)

Smp. 198-200°C.

M S (C.I.): 329 m/e [M + H]⁺

Analyse; $C_{18}H_{24}N_4O_2$:

Funnet: C, 65,72; H, 7,53; N, 16,85%

Beregnet: C, 65,83; H, 7,37; N, 17,06%

N-(endo-9-metyl-9-azabicyklo[3.3.1]non-3-yl)-N-[(2,4-dimetoksyfenyl)metyl]-2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksamid
(Forbindelse 34)

Smp. 100-104°C.

M S (C.I.): 465 m/e $[M + H]^+$

Analyse; $C_{26}H_{32}N_4O_4$:

Funnet: C, 66,31; H, 6,89; N, 12,31%

Beregnet: C, 67,20; H, 6,95; N, 12,07%

N-(endo-8-fenylmetyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksamid
(Forbindelse 35)

Smp. 221-224°C.

Analyse; $C_{22}H_{24}N_4O_2$:

Funnet: C, 70,02; H, 6,41; N, 14,69%

Beregnet: C, 70,19; H, 6,43; N, 14,88%

Eksempel 8

N-(endo-9-metyl-9-azabicyklo[3.3.1]non-3-yl)-2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksamid
(Forbindelse 27)

En oppløsning av N-(endo-9-metyl-9-azabicyklo[3.3.1]non-3-yl)-N-[(2,4-dimetoksyfenyl)metyl]-2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksamid (1,0 g) og anisol (0,6 g) i trifluoreddiksyre (10 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 12 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter konsentrert til tørrhet og den gjenværende olje renses ved hurtigkromatografi på silikagel (eluent: metylenklorid/metanol/32% ammoniumhydroksyd 80:20:2). 0,12 g av tittelforbindelsen ble oppnådd. Smp. 180-182°C.

Analyse; $C_{17}H_{22}N_4O_2$:

Funnet: C, 64,83; H, 7,02; N, 17,75%

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

Analogt og ved å gå ut fra de passende utgangsprodukter, ble det dessuten oppnådd:

N-(endo-9-metyl-9-azabicyklo[3.3.1]non-3-yl)-3-metyl-2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksamid

(Forbindelse 31)

Smp. 175-176°C.

Analyse; C₁₈H₂₄N₄O₂:

Funnet: C, 65,12; H, 7,38; N, 16,94%

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

Eksempel 96-acetyl amino-2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksylysyre
(endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)ester(Forbindelse 36)

a) Natriumhypofosfitt (2,37 g) ble tilsatt porsjonsvis under omrøring til en suspensjon av 6-nitro-2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksylysyre (endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)ester, hydroklorid (2,85 g) og 10% Pd/C (0,28 g) i 80 ml vann. Etter at tilsetningen var over, ble reaksjonsblandingen oppvarmet til kokepunktet i 30 minutter. Etter avkjøling ble den filtrert, gjort basisk med mettet natriumkarbonat og ekstrahert med metylenklorid. Etter tørking over MgSO₄ og fordampning av oppløsningsmidlet, ga det organiske lag 0,88 g råprodukt. Ved tilsetning av alkoholisk saltsyre ble det ved krystallisering oppnådd 0,6 g 6-amino-2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksylysyre (endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)ester, dihydroklorid. Smp. > 260°C.

b) Pyridin (1,2 ml) og eddiksyreanhydrid (0,14 ml) ble tilsatt til en oppløsning av 6-amino-2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksylysyre (endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)ester (0,48 g) i tetrahydrofuran (10 ml). Den resulterende blanding ble omrørt ved romtemperatur i 30 minutter, konsentrert til tørrhet og residuet tatt opp i vann. Det ble gjort basisk, hvorved produktet langsomt krystalliserte fra moderluten. Hydrokloridet ble deretter oppnådd på konvensjonell måte. Utbytte 0,3 g.
Smp. > 260°C.

M S (C.I.): 359 m/e [M + H]⁺Analyse; C₁₈H₂₂N₄O₄ · HCl:

Funnet: C, 54,02; H, 5,88; N, 13,51%

Beregnet: C, 54,75; H, 5,62; N, 14,19%

Eksempel 102,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksylysyre (endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)ester, metylbromid
(Forbindelse 37)

En oppløsning av 2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksylysyre (endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)ester (0,5 g) i aceton (60 ml) ble tilsatt i løpet av 40 minutter til en blanding av aceton (20 ml) og metylbromid [2M oppløsning i dietyleter (20 ml)], avkjølt til 5°C. Den resulterende blanding ble etterlatt ved romtemperatur over natten. Råproduktet utskiltes som et fast stoff og ble frafiltrert. Etter krystallisasjon fra etanol, ble 0,2 g av det rene produkt oppnådd. Smp. > 260°C.

Analyse; C₁₇H₂₂BrN₃O₃:

Funnet: C, 51,02; H, 5,65; N, 10,33%

Beregnet: C, 51,48; H, 5,60; N, 10,60%

Eksempel 112,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksylysyre (endo-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)ester
(Forbindelse 38)

En suspensjon av 2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karbonylchlorid (1,3 g) og endo-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-ol, hydroklorid (1,0 g) i o-diklorbenzen (5 ml) ble oppvarmet til 180°C i 1 time under omrøring. Reaksjonsblandingen fikk deretter avkjøles, hvorpå oppløsningsmidlet ble fjernet ved filtrering. Det således oppnådde råprodukt ble vasket med litt etanol og krystallisert fra etanol. 1,1 g av det ønskede produkt ble oppnådd. Smp. > 260°C.

M S (C.I.): 288 m/e [M + H]⁺

Analyse; C₁₅H₁₇N₃O₃ · HCl:

Funnet: C, 55,15; H, 5,61; N, 12,70%

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

Eksempel 12N-(endo-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksamid
(Forbindelse 39)

En suspensjon av N-(endo-8-fenylmetyl-8-azabicyklo[3.2.1]-okt-3-yl)-2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksamid (1,0 g) i en 1:1-blanding av vann-etanol (50 ml) ble hydrogenert ved romtemperatur og 10 atm. trykk i nærvær av 10% Pd/C. Etter vanlig opparbeidning ble 0,6 g av tittelforbindelsen oppnådd. Hydroklorid. Smp. > 250°C.

Analyse; C₁₅H₁₈N₄O₂ · HCl:

Funnet: C, 55,64; H, 5,96; N, 17,21%

Beregnet: C, 55,81; H, 5,93; N, 17,36%

Eksempel 132,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksylysyre (endo-8-cyklopropylmetyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)ester
(Forbindelse 40)

Vannfritt natriumkarbonat (1,0 g) og syklopropylmetyl bromid (0,3 g) ble tilsatt til en oppløsning av 2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksylysyre (endo-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)ester (0,5 g) i etanol (20 ml). Den resulterende suspensjon ble tilbakeløpsbehandlet i 3 timer og, etter avkjøling, ble det uløselige produkt fjernet ved filtrering. Moderluten ble deretter konsentrert til tørrhet. Residuet ble tatt opp i vann, gjort basisk med natriumkarbonat og ekstrahert med etylacetat. Etter tørking over MgSO₄ ble 0,4 g av det rå produkt oppnådd. Hydrokloridet av dette ble fremstillet på konvensjonell måte. Utbytte 0,3 g.

Smp. > 270°C.

M S (C.I.): 342 m/e [M + H]⁺

Analyse; C₁₉H₂₃N₃O₃ · HCl:

Funnet: C, 59,71; H, 6,42; N, 11,06%

Beregnet: C, 60,37; H, 6,40; N, 11,27%

Eksempel 142,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksylysyre (endo-8-
iminometyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)ester
(Forbindelse 41)

Etylformimidat-hydroklorid (0,5 g) ble porsjonsvis tilsatt til en oppløsning av 2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksylysyre (endo-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)ester (1,0 g) i etanol (40 ml). Oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time og det derved utskilte faststoff ble frafiltrert. Utbytte 0,4 g. Hydroklorid.

Smp. 210-212°C.

M S (C.I.): 315 m/e [M + H]⁺

Analyse; C₁₆H₁₈N₄O₃ · HCl:

Funnet: C, 53,96; H, 5,51; N, 15,62%

Beregnet: C, 54,78; H, 5,46; N, 15,97%

Analogt ble oppnådd:

N-(endo-8-iminometyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-2,3-dihydro-
2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksamid(Forbindelse 42)

Hydroklorid (frysetørket). Smp. 65-70°C.

M S (C.I.): 314 m/e [M + H]⁺

Analyse; C₁₆H₁₉N₅O₂ · HCl:

Funnet: C, 53,86; H, 5,84; N, 19,87%

Beregnet: C, 54,34; H, 5,76; N, 20,02%

Eksempel 152,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksylysyre (endo-8-
[1'(metylimino)etyl]-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)ester
(Forbindelse 43)

Fenyl-N-metylacetimidat (0,52 g) ble tilsatt til en oppløsning av 2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksylysyre (endo-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)ester, hydroklorid (1,0 g) i etanol (20 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 3 timer ved 60°C. Etter fordampning av oppløsningsmidlet, ble råproduktet rensset ved hurtigkromatografi (eluent: n-propanol/vann/eddiksyre 90:10:10). Utbytte 0,4 g.

Hydroklorid (frysetørket). Smp. 68-72°C.

M S (C.I.): 343 m/e [M + H]⁺

Analyse; $C_{18}H_{22}N_4O_3 \cdot HCl$:

Funnet: C, 56,83; H, 6,09; N, 14,91%

Beregnet: C, 57,07; H, 6,12; N, 14,79%

Eksempel 16

2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksytsyre (endo-8-amidino-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)ester
(Forbindelse 44)

Cyanamid (0,26 g) ble under omrøring tilsatt til en suspensjon av 2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksytsyre (endo-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)ester, hydroklorid i 0,5 ml vann. Den homogeniserte reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 130°C og holdt ved denne temperatur under omrøring i 2 timer. Etter avkjøling ble råproduktet rensert ved hurtigkromatografi på silikagel (eluent: n-propanol/eddiksyre/vann 90:10:10). Etter frysetørring ble 0,3 g av det rene produkt oppnådd.

Smp. 70-75°C.

M S (C.I.): 330 m/e $[M + H]^+$

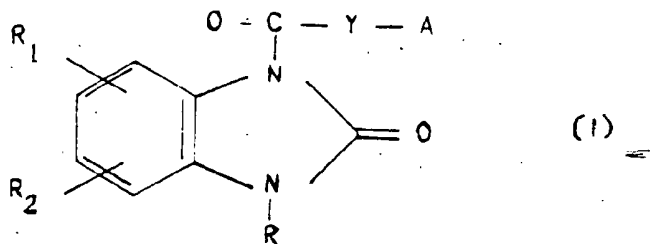
Analyse; $C_{16}H_{19}N_5O_3 \cdot HCl$:

Funnet: C, 51,73; H, 5,45; N, 19,17%

Beregnet: C, 52,53; H, 5,51; N, 19,14%

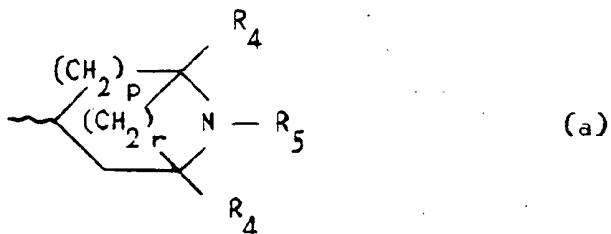
P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser med den generelle formel (I)



hvor

R er et hydrogenatom, C₁₋₆alkyl, C₂₋₅alkenyl eller C₂₋₃-alkynyl; R₁ er hydrogen eller C₁₋₆alkyl; R₂ er hydrogen, halogen, trifluormetyl, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoksy, C₁₋₆-alkanoyl, nitro, eller C₁₋₆alkanoylamino; Y er oksygen eller N-R₃, hvor R₃ er hydrogen eller C₁₋₆alkyl som eventuelt er substituert med benzyl med én eller flere C₁₋₆alkoksysubstituentter; A er en gruppe valgt fra:



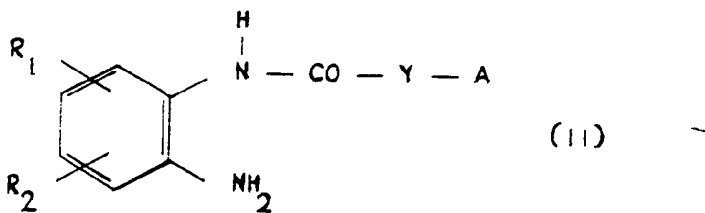
hvor p er 0 eller 1; r er 0, 1, 2, 3; R₄ er hydrogen eller C₁₋₄alkyl; R₅ er hydrogen, C₁₋₆alkyl, cyklopropylC₁₋₄alkyl, fenylC₁₋₄alkyl eller R₅ er en gruppe med formel $\begin{array}{c} -C=N-R_7 \\ | \\ R_6 \end{array}$, hvor

R₆ er hydrogen, C₁₋₄alkyl eller en aminogruppe og R₇ er hydrogen eller C₁₋₆alkyl, og syreaddisjonssalter derav, spesielt fysiologisk akseptable syreaddisjonssalter av de nevnte forbindelser, =

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

a) for fremstilling av forbindelser med den generelle formel (I), hvor R er H,

en forbindelse med den generelle formel (II)

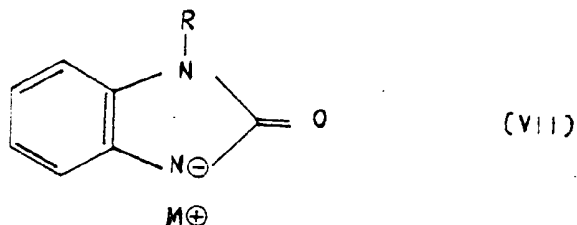


hvor R₁, R₂, Y og A er som innledningsvis definert, omsettes med et reaktivt karbonylderivat med den generelle formel (III)

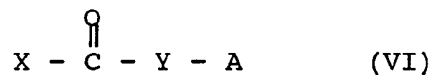


hvor X og X¹ er utgående grupper, som kan være like eller forskjellige, i et aprotisk oppløsningsmiddel, ved en temperatur varierende fra 0°C til 100°C, eller

b) for fremstilling av forbindelser med den generelle formel (I), hvor R₁ og R₂ begge er hydrogenatomer, en forbindelse med formel (VII)

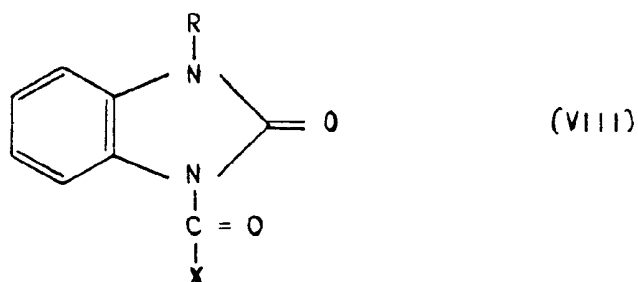


hvor M er et metallatom, omsettes med et reaktivt mellomprodukt med den generelle formel (VI)



hvor Y og A er som innledningsvis definert og X er som angitt under a), i et polart aprotisk oppløsningsmiddel, ved en temperatur varierende fra 0°C til 100°C, eller

c) for fremstilling av forbindelser med den generelle formel (I), hvor R₁ og R₂ begge er hydrogenatomer, et reaktivt derivat med formel (VIII)



hvor R er som innledningsvis definert og X er som angitt under a), omsettes med en forbindelse med formel (IX)



hvor Z representerer et hydrogenatom, litium, natrium eller kalium, Y og A er som innledningsvis definert, i et aprotisk oppløsningsmiddel i nærvær av en syreakseptor, ved en temperatur varierende fra 0°C til 200°C, og at tautomerer og/eller syreaddisjonssalter derav eventuelt fremstilles.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksamid,

k a r a k t e r i s e r t v e d at det benyttes korresponderende utgangsmaterialer.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av N-(endo-9-metyl-9-azabicyklo[3.3.1]non-3-yl)-3-metyl-2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksamid,

k a r a k t e r i s e r t v e d at det benyttes korresponderende utgangsmaterialer.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av N-(endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-2,3-dihydro-2-okso-1H-benzimidazol-1-karboksamid,

k a r a k t e r i s e r t v e d at det benyttes korresponderende utgangsmaterialer.