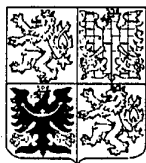


ČESKÁ
REPUBLICA

(19)


 ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

- (21) Číslo přihlášky: **6307-88**
 (22) Přihlášeno: 22. 09. 88
 (30) Právo přednosti:
 23. 09. 87 IT 87/21997
 (40) Zveřejněno: 12. 04. 95
 (47) Uděleno: 25. 05. 95
 (24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 12. 07. 95

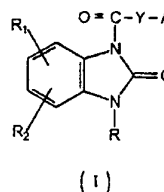
 (13) Druh dokumentu: **B6**

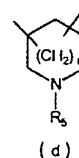
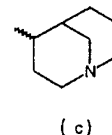
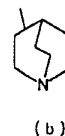
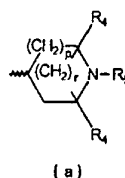
 (51) Int. Cl.⁶:
C 07 D 235/26
A 61 K 31/415

 (73) Majitel patentu:
 Boehringer Ingelheim Italia Spa, Milano, IT;

 (72) Původce vynálezu:
 Turconi Marco dr., Voghera, IT;
 Donetti Arturo dr., Milano, IT;
 Micheletti Rosamaria dr., Milano, IT;
 Uberti Annamaria dr., Milano, IT;
 Nicola Massimo dr., Pavia, IT;
 Giachetti Antonio prof., Milano, IT;
 Montagna Ernesto dr., San Giuliano
 Milanese, IT;

rocyclickou sloučeninou. Sloučeniny obecného vzorce I je možno použít jako antiemetika a prostředky, které upravují motilitu žaludku.


 (54) Název vynálezu:
**Derivát kyseliny
 benzimidazolin-2-oxo-1-karboxylové,
 způsob jeho výroby a farmaceutický
 prostředek s jeho obsahem**

 (57) Anotace:
 Řešení se týká nových derivátů kyseliny benzimidazolin-2-on-1-karboxylové obecného vzorce I, kde R znamená atom vodíku, alkylovou skupinu o 1 až 6 atomech uhlíku, alkenylovou skupinu o 2 až 5 atomech uhlíku nebo alkinylovou skupinu o 2 nebo 3 atomech uhlíku, R₁ a R₂, které jsou stejné nebo rozdílné, znamenají atom vodíku, atom halogenu, trifluormetyl, alkylovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, alkoxy skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, acylovou skupinu o 1 až 3 atomech uhlíku, nitroskupinu nebo acylaminoskupinu o 1 až 3 atomech uhlíku, Y znamená atom kyslíku nebo skupinu obecného vzorce N-R₃ a A znamená skupinu, zvolenou ze souboru, zahrnujícího skupiny vzorce a), b), c) a d). Tyto sloučeniny se vyrábějí reakcí sloučeniny vzorce Z-Y-A, kde Y a A mají výše uvedený význam a Z znamená atom vodíku, lithia, sodíku nebo draslíku, s příslušnou hete-


Derivát kyseliny benzimidazolin-2-oxo-1-karboxylové, způsob jeho výroby a farmaceutický prostředek s jeho obsahem

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů kyseliny benzimidazolin-2-on-1-karboxylové, které mají farmakologickou účinnost a které je možné zpracovat na farmaceutické prostředky. Nové sloučeniny jsou antagonisty 5-HT-receptorů a je možné je užívat jako antiemetika, a jako látky, které upravují hybnost žaludku.

Dosavadní stav techniky

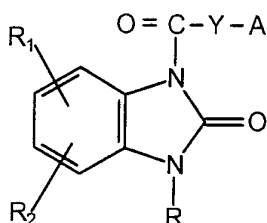
Je známo, že serotonin (5-HT) hraje hlavní úlohu jak při činnosti centrálního nervového systému (CNS), tak při činnosti periferního nervového systému (PNS). Sloučeniny, které jsou účinné jako *antagonisty 5-HT-receptorů, je možno s úspěchem použít při prevenci nebo léčbě migrény, různých typů bolestí hlavy a neuralgie trojklanného nervu. Je možné je rovněž užít k léčbě některých poruch centrálního nervového systému, jako jsou úzkost a některé psychotické stavy.

Protože tyto látky mohou mít také příznivý vliv na hybnost žaludku a střev, je možno tyto látky použít také při některých potížích trávicí soustavy, jako je zpožděné vyprazdňování žaludku, dispepsie, plynatost, jícnový reflux, peptický vřed, zácpa a dráždivý tračník. V poslední době bylo zjištěno, že celá řada látek tohoto typu může být účinně použita i při vzniku nausey a zvracení po použití některých léků, jak bylo například publikováno J. R. Fozardem v Trends in Pharmacological Sciences 8, 44, /1987/, a v literárních údajích, uvedených v této publikaci.

Podstata vynálezu

Nyní byla nalezena nová skupina sloučenin se specifickou blokující účinností 5-HT-receptorů. Tyto látky mohou být s úspěchem použity při léčbě nausey, zvracení a/nebo zpožděného vyprazdňování žaludku tam, kde tyto potíže jsou způsobeny některými léky nebo ozářením. Uvedené látky je rovněž možno s úspěchem užít při léčbě kinetos, arytmie, migrény, různých dalších typů bolestí hlavy, při neuralgii trojklanného nervu, úzkosti a některých psychózách. Mimo to je tyto látky možno užít při poruchách hybnosti žaludku a střev, jako jsou dispepsie, plynatost, jícnový reflux, peptický vřed, zácpa, dráždivý tračník a ipokinesie.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu lze vyjádřit obecným vzorcem I



(I)

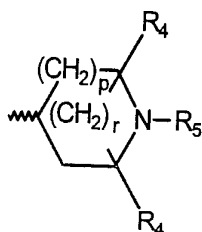
ve kterém

R znamená atom vodíku, alkylovou skupinu o 1 až 6 atomech uhlíku, alkenylovou skupinu o 2 až 5 atomech uhlíku, nebo alkenylovou skupinu o 2 nebo 3 atomech uhlíku,

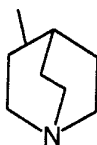
R_1 a R_2 , které jsou stejné nebo rozdílné, znamenají atom vodíku, atom halogenu, trifluormetyl, alkylovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, alkoxy skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, acylovou skupinu o 1 až 3 atomech uhlíku, nitroskupinu nebo acylaminoskupinu o 1 až 3 atomech uhlíku,

Y znamená atom kyslíku nebo skupinu obecného vzorce $N-R_3$, kde R_3 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu o 1 až 3 atomech uhlíku, nebo (2,4-dimetoxyfenyl)metyl,

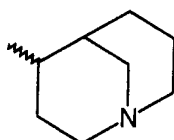
A znamená skupinu, zvolenou ze souboru, zahrnujícího skupiny vzorce a), b), c) a d)



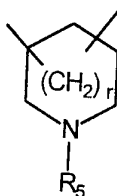
(a)



(b)



(c)



(c)

v kterýchžto vzorcích

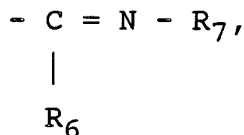
p znamená 0 nebo 1,

r znamená 0, 1, 2 nebo 3,

R_4 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku,

R_5 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, cykloalkylalkylovou skupinu o 3 až 5 atomech uhlí-

ku v cykloalkylové části a 1 až 3 atomech uhlíku v alkylové části, fenylalkylovou skupinu o 1 až 3 atomech uhlíku v alkylové části, nebo R_5 znamená skupinu vzorce



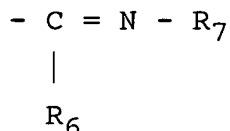
kde

R_6 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu o 1 až 3 atomech uhlíku, nebo aminoskupinu, a R_7 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu o 1 až 3 atomech uhlíku a

R_7 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu o 1 až 3 atomech uhlíku.

K farmaceutickým účelům je možné sloučeniny obecného vzorce I použít jako takové nebo ve formě tautomerů, nebo ve formě adičních solí s kyselinou, přijatelnou z farmaceutického hlediska. Pod tímto pojmem se rozumí soli s anorganickými nebo organickými kyselinami. Kyseliny, použitelné z fyziologického hlediska, jsou například kyselina maleinová, citrónová, vinná, fumarová, metansulfonová, chlorovodíková, bromovodíková, jodovodíková, dusičná, sírová, fosforečná, octová, benzoová nebo askorbová. Z fyziologicky přijatelných solí je možno uvést také kvarterní deriváty sloučenin obecného vzorce I, které je možno získat reakcí svrchu uvedených sloučenin se sloučeninami obecného vzorce R_8-Q , v němž R_8 znamená alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, fenylalkyl o 1 až 6 atomech uhlíku v alkylové části, nebo cykloalkylalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku v cykloalkylové části a o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, a Q znamená snadno odštěpitelnou skupinu, například atom halogenu, zbytek p-toluensulfonátu nebo mesylátu. Výhodnými skupinami ve významu R_8 jsou metyl, etyl, n-propyl, izopropyl a cyklopropylmetyl.

Fyziologicky přijatelnými solemi jsou také vnitřní soli sloučenin obecného vzorce I, například N-oxidy. Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli, přijatelné z fyziologického hlediska, mohou také existovat ve formě solvátů, přijatelných z fyziologického hlediska, například hydrátů. Karbonylová skupina v poloze 2 obecného vzorce I může také existovat ve své enolové formě v případě, že R znamená atom vodíku, přičemž existovat mohou také tautomery amidinových derivátů obecného vzorce I, v němž R_5 znamená skupinu obecného vzorce



kde

R_6 a R_7 mají svrchu uvedený význam.

Některé ze sloučenin obecného vzorce I, které je možno získat způsobem podle vynálezu, obsahují chirální nebo prochirální centra a proto mohou existovat v různých stereoizomerních formách včetně enantiomerů typu (+) nebo (-), nebo ve formě solí těchto látek. Tyto látky jsou rovněž zahrnuty do vynálezu, jak z hlediska jednotlivých enantiomerů, tak jejich směsi.

Je zřejmé, že v případě směsi optických izomerů je možné tyto směsi dělit běžným způsobem, který je založen na odlišných fyzikálně chemických vlastnostech, například frakční krystalizací nebo tvorbou adičních solí s kyselinami, při použití vhodné opticky aktivní kyseliny, nebo chromatografickým dělením, při použití vhodné směsi rozpouštědel.

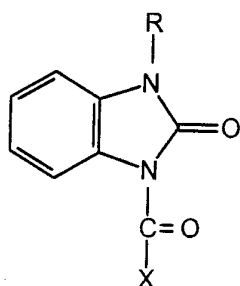
Atomem halogenu se rozumí atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu.

Symbol A znamená některou ze skupin, vyjádřených vzorcí výše. Je také zřejmé, že ve sloučeninách obecného vzorce I mohou být azabicyklické skupiny ve významu substituentu A endo-substituované nebo exo-substituované.

S výhodou však A znamená endo-8-metyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl, endo-9-metyl-9-azabicyklo[3,3,1]non-3-yl, endo-1-azabicyklo[3,3,1]non-4-yl nebo 1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl.

Sloučeniny obecného vzorce I, které jsou čistě endo-substituované nebo exo-substituované, je možné získat tak, že se vychází z příslušných prekurzorů nebo tak, že se dělí směsi endo-izomerů nebo exo-izomerů, které jsou stereospecificky připraveny běžným způsobem, například chromatografií.

Předmětem tohoto vynálezu je také způsob výroby sloučenin obecného vzorce I. Tyto sloučeniny, pokud v nich R_1 a R_2 znamenají atomy vodíku a R, Y a A mají svrchu uvedený význam, se vyrábějí tím způsobem, že se uvede do reakce reaktivní derivát obecného vzorce VIII



(VIII)

ve kterém

R má význam uvedený výše a

X znamená atom chloru, trichlormetoxyskupinu, metoxyskupinu, etoxyskupinu nebo imidazolyl,

se sloučeninou obecného vzorce IX



(IX)

ve kterém

Z znamená atom vodíku, lithia, sodíku nebo draslíku a Y a A mají význam uvedený výše.

Reakce se provádí v aprotickém rozpouštědle, například tetrahydrofuranu, chloroformu, acetonitrilu, o-dichlorbenzenu, popřípadě za přítomnosti činidla, které váže kyselinu, například pyridinu nebo triethylaminu, s výhodou pyridinu při teplotě od 0 až do 200 °C, s výhodou od 20 do 160 °C.

Sloučeniny obecného vzorce I, které obsahují ve významu R, R₁, R₂, R₃, a R₅ skupiny, které mohou dát vznik jiným skupinám v témže významu, jsou použitelnými novými meziprodukty. Některé z těchto transformací je možno provádět také v meziproduktech sloučenin obecného vzorce I.

Dále budou uvedeny příklady některých přeměn uvedeného typu, které však nejsou vyčerpávající:

- 1) aminoskupinu je možno převést na acylaminoskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v acylové skupině acylací působením vhodného derivátu karboxylové kyseliny,
- 2) atom vodíku v aromatické sloučenině je možno převést na nitroskupinu nitrací a
- 9) atom vodíku je možno převést na atom halogenu halogenací.

Všechny tyto typy transformačních reakcí jsou v oboru dobře známy.

Sloučeniny obecného vzorce I, připravené způsobem podle vynálezu, je možno převést na adiční soli s anorganickými nebo organickými kyselinami, přijatelnými z fyziologického hlediska běžným způsobem, například tak, že se volné látky uvedou do styku s roztokem odpovídající kyseliny ve vhodném rozpouštědle. Výhodnými kyselinami pro toto použití jsou například kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová, octová, citronová nebo vinná. Výhodnou skupinou sloučenin, které je možno získat způsobem podle vynálezu jsou vzhledem ke své dobré účinnosti jako látky, blokuující 5-HT-receptory ty sloučeniny obecného vzorce I, v nichž:

- A znamená endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1.]okt-3-yl, R₁ a R₂ znamenají atomy vodíku, R znamená atom vodíku nebo metyl a Y znamená atom kyslíku nebo skupinu -NH,
- A znamená 1-azabicyklo[2.2.2.]okt-3-yl, R₁ a R₂ znamenají atomy vodíku, R znamená atom vodíku nebo metyl a Y znamená atom kyslíku nebo skupinu -NH,
- A znamená endo-9-metyl-9-azabicyklo[3.3.1.]non-3-yl, R₁ a R₂ znamenají atomy vodíku, R znamená atom vodíku nebo metyl a Y znamená atom kyslíku nebo skupinu -NH,
- A znamená endo-1-azabicyklo[3.3.1.]non-4-yl, R₁ a R₂ znamenají atomy vodíku, R znamená atom vodíku nebo metyl a Y znamená atom kyslíku nebo skupinu -NH.

Jak již bylo uvedeno svrchu, mají nové sloučeniny obecného vzorce I, získané způsobem podle vynálezu, zajímavé farmakologické vlastnosti vzhledem ke své schopnosti antagonizovat fyziologické účinky serotoninu u teplokrevných živočichů. Z tohoto důvodu je možno tyto nové sloučeniny použít k prevenci a k léčbě poruch, které jsou způsobeny na serotoninových receptorech, jde například o nauzeu, zvracení a opožděné vyprazdňování žaludku po léčbě chemickými látkami a po ozáření.

V následujících zkouškách je prokázáno, že sloučeniny, získané způsobem podle vynálezu, mají v tomto smyslu příznivé vlastnosti.

Farmakologické zkoušky

Bezold-Jarischův reflex na anestetizovaných kryších

Krysy o hmotnosti 250-275 g byly anestetizovány uretanem v dávce 1,25 g/kg intraperitoneálně. Krevní tlak byl zaznamenáván v levé stehenní tepně pomocí převaděče tlaku (Stathem) a srdeční frekvence byla zaznamenávána kardiotachometrem, do něhož byl přiváděn signál krevního tlaku.

Bezold-Jarischův efekt byl vyvolán rychlým podáním velké nitrožilní dávky serotoninu, a to 20 µg/kg.

5 minut před podáním serotoninu byly vstříkovány zvyšující se dávky antagonistů, aby bylo možno vyhodnotit přerušení počátečního zpomalení srdeční činnosti, spojené s poklesem krevního tlaku v důsledku reflexního podráždění vagu.

V dalších pokusech byl drážděn pravý vagus platinovými elektrodami při napětí 10 V, frekvenci 10 Hz při trvání 2 msec k vyvolání bradykardie (stimulátor Grass 248). Hodnoty ED₅₀ byly vypočítány lineární regresní analýzou údajů, vyjádřených v procentech inhibice. Získaná účinnost při použití několika sloučenin, získaných způsobem podle tohoto vynálezu, je uvedena v následující tabulce:

Tabulka

Sloučenina č.	bradykardie ED ₅₀ µg/kg, i.v.	hypotenze ED ₅₀ µg/kg, i.v.
26	0,3	0,4
27	0,35	0,51
28	1,0	1,5
31	0,49	1,97
41	0,07	0,13
44	0,0003	0,0004
45	1,7	1,0
47	1,7	2,2
60	3,2	5,2

Podélný plexus svalově-myenterický morčecího ilea

Morčecí samci kmene Dunkin-Hartley o hmotnosti 450 až 550 g byly usmrčeny zlomením vazů. Potom byl vyjmut úsek distálního ilea o délce 2 cm přibližně 10 cm proximálně a tento úsek byl zavěšen pod napětím 0,5 g do orgánové lázničky o objemu 10 ml s obsahem Tyrodova roztoku, který obsahuje v mM: 137 NaCl, 2,68 KCl, 1,82 CaCl₂, 5,9 NaHCO₃, 1 MgCl₂, 0,42 NaH₂PO₄ a 5,6 glukózy. Roztok byl provzdušňován při teplotě 37 °C směsí, která obsahovala 95 % kyslíku a 5 % oxidu uhličitého. Odpovědi byly zaznamenávány pomocí izotonického převaděče na polygraf (Basile).

Stimulace elektrickým polem (EFS) byla prováděna pomocí bipolárních platinových elektrod při pulzech o trvání 0,5 msec při frekvenci 0,1 Hz při supramaximálním napětí. Po stabilizaci kontrakcí byly zaznamenávány kumulativní křivky pro koncentraci látky a odpověď pro sloučeniny, získané způsobem podle vynálezu, jejichž koncentrace byla zvyšována v intervalech 5 minut.

Vliv těchto látek na kontrakce, vyvolané EFS, byl vyhodnocen v procentech výšky kontrakce, měřené před podáním účinné látky.

Sloučeniny získané způsobem podle vynálezu, zesilovaly kontrakce, vyvolané elektrickou stimulací na morčecím ileu v rozsahu koncentrací 10⁻¹⁰ až 10⁻⁸ M, sloučeniny neměly žádný účinek na svalový tonus.

Sloučeniny, získané způsobem podle vynálezu, je možno zpracovávat na farmaceutické prostředky, které obsahují jako účinnou složku alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I ve svrhu uvedeném významu, nebo jejich adiční sůl s kyselinou, přijatelnou z fyziologického hlediska spolu s příslušnými farmaceutickými nosiči nebo pomocnými látkami. Pro podání teplokrevným živočichům je možno zpracovat sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich adiční soli s kyselinami, přijatelné z fyziologického hlediska, na pevné nebo kapalné farmaceutické prostředky. Tyto prostředky mohou mít například formu, vhodnou pro perorální, rektální nebo parenterální podání. Výhodnými lékovými formami jsou například kapsle, tablety, povlékané tablety, ampule, čípky nebo kapky.

Účinná složka může být zpracována spolu s běžnými pomocnými látkami nebo nosiči tak, jak se běžně užívají pro výrobu farmaceutických prostředků, jako jsou například mastek, arabská guma, laktóza, želatina, stearan hořečnatý, kukuřičný škrob, nosná prostředí vodné nebo nevodné povahy, polyvinylpyrrolidon, mannitol, semisyntetické glyceridy alifatických kyselin, sorbitol, propylenglykol, kyselina citronová a citronan sodný.

Farmaceutické prostředky s obsahem sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu, mohou být zpracovány s výhodou na lékové formy, určené pro podání jednotlivé dávky účinné látky. Léková forma s výhodou obsahuje například 50 až 1 000 mg, zvláště 100 až 500 mg účinné látky.

Praktické provedení způsobu podle tohoto vynálezu bude vysvětleno následujícími příklady. V nich je u hmotových spekter používána zkratka "C.I.", kterou se označuje chemická ionizace.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karbonylchlorid

5 g 2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-onu se uvede do suspenze ve 200 ml destilovaného tetrahydrofuranu a pak se přidá 13,5 ml trichlormetylchlormravenčanu. Reakční směs se zahřívá 3 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem, čímž se získá čirý roztok. Po zchlazení se vyloučená pevná látka oddělí filtrací a matečný loup se odpaří do sucha, čímž se získá 6,5 g výsledné pevné látky s teplotou tání 188 až 190 °C za rozkladu.

Příklad 2

Endo-3-[(2,4-dimetoxyfenyl)metyl]amino-9-metyl-9-azabicyklo-[3.3.1]nonan

a) 2 g exo-9-metyl-9-azabicyklo[3.3.1]-nonan-3-olu se rozpustí ve 40 ml metylenchloridu, roztok se zchladí na teplotu 0 °C a za míchání se přidá 3,8 ml thionylchloridu. Směs se zahřívá 4 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem a pak se reakční směs odpaří do sucha. Odparek se rozpustí ve vodě, roztok se alkalizuje a extrahuje metylenchloridem. Odpařením rozpouštědla se získají 2 g surového oleje, který se chromatografuje rychlou chromatografií na silikagelu, jako rozpouštědlo se užije směs metylenchloridu, metanolu a 32% hydroxidu amonného v objemovém poměru 97 : 3 : 0,3, po tomto čištění se získá 0,8 g endo-3-chlor-9-metyl-9-azabicyklo[3.3.1]-nonanu s teplotou tání 177 - 178 °C.

b) Roztok 0,5 g endo-3-chlor-9-metyl-9-azabicyklo[3.3.1]nonanu a 0,62 g 2,4-dimetoxybenzoaminu v 50 ml absolutního etanolu se zahřívá 4 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem. Po zchlazení se surový produkt, získaný odpařením rozpouštědla, čistí rychlou chromatografií na silikagelu, jako rozpouštědlo se užije směs metylenchloridu, metanolu a 32% hydroxidu amonného v poměru 90 : 10 : 1, čímž se získá 0,35 g olejovitého produktu. Známým způsobem se získá 0,24 g výsledné látky ve formě hydrochloridu s teplotou tání 173 - 175 °C.

Příklad 3

Endo-3-metylamino-9-metyl-9-azabicyklo[3.3.1]nonan

10 ml 33% etanolového roztoku metylaminu se přidá k roztoku 1,7 g 9-metyl-9-azabicyklo[3.3.1]nonan-3-onu ve 30 ml etanolu. Reakční směs se nechá stát v uzavřené nádobě 4 dny, načež se hydrogenuje při teplotě místnosti a za atmosférického tlaku působením 0,2 g předem redukováného oxidu platičitého s 1,0 g octanu amonného. Po ukončeném pohlcování vodíku se katalyzátor odfiltruje. Reakční směs se odpaří do sucha, smísí se s vodou, alkalizuje hydroxidem sodným a pak se extrahuje etylacetátem. Po vysušení síranem hořečnatým se po odpaření organické fáze získá 1,2 g výs-

ledné sloučeniny ve formě žlutého oleje, který se užije jako takový pro provádění další reakce.

Příklad 4

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

Výsledný produkt byl získán způsobem podle publikace R. F. Borne, J. Med. Chem., 16, 853-856 (1973). Takto získaný produkt měl konfiguraci "cis".

Příklad 5

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

Výsledný produkt byl získán způsobem podle publikace R. F. Borne, J. Med. Chem. 16, 853 - 856 (1973). Takto získaný produkt měl konfiguraci "trans".

Příklad 6

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

Tento produkt byl získán způsobem podle publikace J.R. Phister, J. Pharm. Sci., 74 208 (1985).

Příklad 7

Endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl-chlormravenčanhydrochlorid

(sloučenina 1)

2,15 g 2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karbonylchloridu se důkladně promísí s 1,55 g endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-olu a směs se roztaví a udržuje se 10 minut na teplotě tání. Pak se směs smísí s okyselenou vodou a promyje etylacetátem. Vodná fáze se silně alkalizuje a pak se znovu extrahuje. Tento druhý extrakt se vysuší a rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá surový produkt, který se nechá krystalizovat z acetonitrilu. Tímto způsobem se získá 0,4 g výsledného produktu s teplotou tání 190 až 192 °C.

Analýza pro $C_{16}H_{19}N_3O_3$

vypočteno % C 63,77, H 6,36, N 13,95

nalezeno % C 63,45, H 6,41, N 13,81.

Obdobným způsobem je možné získat dále uvedené sloučeniny:

(1-azabicyklo[2.2.2]okt-4-yl)ester kyseliny 2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxylové

(sloučenina 21)

Hydrochlorid taje při teplotě 254 - 256 °C

Analýza pro $C_{15}H_{17}N_3O_3 \cdot HCl$

vypočteno % C 55,64, H 5,60, N 12,98

nalezeno % C 54,96, H 5,71, N 12,75.

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

(sloučenina 22)

Volná látka má teplotu tání 175 - 178 °C

Analýza pro $C_{15}H_{17}N_3O_3$

vypočteno % C 62,71, H 5,96, N 14,63

nalezeno % C 62,56, H 5,96, N 14,69.

(exo-2-metyl-2-azabicyklo[2.2.2]okt-5-yl)ester kyseliny 2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxylové

(sloučenina 23)

Hydrochlorid má teplotu tání 208 - 211 °C.

Analýza pro $C_{16}H_{19}N_3O_3 \cdot HCl$

vypočteno % C 56,89, H 5,97, N 12,43

nalezeno % C 56,88, H 6,12, N 12,25.

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

(sloučenina 24)

Citrát má teplotu tání 73 - 75 °C.

Analýza pro $C_{16}H_{19}N_3O_3 \cdot C_6H_8O_7$

vypočteno % C 53,55, H 5,52, N 8,52

nalezeno % C 52,96, H 5,64, N 8,39.

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

(sloučenina 19)

Lyofilizovaný citrát má teplotu tání 96 - 100 °C.

Hmotové spektrum (C.I.): 316 m/e $[M + H]^+$.Analýza pro $C_{17}H_{21}N_3O_3 \cdot C_6H_8O_7$

vypočteno % C 54,43, H 5,76, N 8,28

nalezeno % C 51,36, H 5,91, N 7,74 .

(exo-9-metyl-9-azabicyklo[3.3.1]non-3-yl)ester kyseliny 2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxylové

(sloučenina 20)

Citrát má teplotu tání 77 - 80 °C.

Hmotové spektrum (C.I.): 316 m/e [M + H]⁺.Analýza pro C₁₇H₂₁N₃O₃·C₆H₈O₇

vypočteno % C 54,43, H 5,76, N 8,28

nalezeno % C 51,09, H 5,86, N 7,97.

Příklad 8

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

(sloučenina 25)

0,04 g 80% hydridu sodíku se po částech přidá k roztoku 0,4 g (endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)esteru kyseliny 2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxylové v 10 ml bezvodého dimethylformamidu. Jakmile se přestane vyvíjet vodík, přidá se 0,082 ml metyljodidu a reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Pak se rozpouštědlo odpaří ve vakuu a odparek se rozpustí v metylenchloridu a roztok se promyje vodou. Pak se organická fáze vysuší síranem hořečnatým a odpaří se do sucha. Čistá výsledná látka se získá chromatografií na silikagelu při použití směsi metylenchloridu, metanolu a 32% hydroxidu amonného v poměru 90 : 10 : 1 jako elučního činidla. Volný olejovitý výsledný produkt se pak převede na hydrochlorid, čímž se získá 0,21 g hydrochloridu s teplotou tání vyšší než 250 °C.

Hmotové spektrum (C.I.): 316 m/e [M + H]⁺Analýza pro C₁₇H₂₁N₃O₃·HCl

vypočteno % C 58,04, H 6,30, N 11,94

nalezeno % C 57,91, H 6,34, N 11,91.

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

(sloučenina 45)

Hydrochlorid má teplotu tání 242 - 244 °C.

Analýza pro C₁₈H₂₄N₄O₂·HCl

vypočteno % C 59,25, H 6,91, N 15,36

nalezeno % C 58,35, H 7,06, N 15,01.

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

(sloučenina 46)

Hydrochlorid má teplotu tání 116 - 119 °C.

Analýza pro $C_{19}H_{26}N_4O_2 \cdot HCl$

vypočteno % C 60,23, H 7,18, N 14,79

nalezeno % C 59,54, H 7,23, N 14,44.

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

(sloučenina 47)

Hydrochlorid má teplotu tání 117 - 120 °C.

Analýza pro $C_{19}H_{26}N_4O_2 \cdot HCl$

vypočteno % C 60,23, H 7,18, N 14,79

nalezeno % C 58,97, H 7,34, N 14,23.

(endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)ester kyseliny 3-[1-(metyl)propyl]-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxylové

(sloučenina 48)

Lyofilizovaný hydrochlorid má teplotu tání asi 90 °C.

Analýza pro $C_{20}H_{27}N_3O_3 \cdot HCl$

vypočteno % C 60,98, H 7,16, N 10,67

nalezeno % C 60,03, H 7,03, N 10,41.

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

(sloučenina 49)

Hydrochlorid má teplotu tání 169 - 170 °C.

Analýza pro $C_{20}H_{28}N_4O_2 \cdot NCl$

vypočteno % C 61,14, H 7,44, N 14,26

nalezeno % C 60,83, H 7,37, N 14,36.

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

(sloučenina 50)

Hydrochlorid má teplotu tání 214 - 215 °C.

Analýza pro $C_{22}H_{32}N_4O_2 \cdot HCl$

vypočteno % C 62,77, H 7,90, N 13,31

nalezeno % C 62,64, H 8,00, N 13,23.

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

(sloučenina 51)

Hydrochlorid má teplotu tání 259 - 260 °C.

Analýza pro $C_{19}H_{26}N_4O_2 \cdot HCl$

vypočteno % C 60,23, H 7,18, N 14,79

nalezeno % C 60,26, H 7,20, N 14,78.

(endo-9-metyl-9-azabicyklo[3.3.1]non-3-yl)ester kyseliny 3-etyl-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxylové

(sloučenina 52)

Hydrochlorid má teplotu tání 239 - 240 °C.

Analýza pro $C_{19}H_{25}N_3O_3 \cdot HCl$

vypočteno % C 60,07, H 6,90, N 11,06

nalezeno % C 59,99, H 6,97, N 11,04.

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

(sloučenina 53)

Hydrochlorid má teplotu tání 229 - 230 °C.

Analýza pro $C_{18}H_{23}N_3O_3 \cdot HCl$

vypočteno % C 59,09, H 6,61, N 11,49

nalezeno % C 58,33, H 6,68, N 11,03.

(endo-9-metyl-9-azabicyklo[3.3.1]non-3-yl)ester kyseliny 3-butyl-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxylové

(sloučenina 54)

Hydrochlorid má teplotu tání 167 - 168 °C.

Analýza pro $C_{21}H_{29}N_3O_3 \cdot HCl$

vypočteno % C 61,83, H 7,41, N 10,30

nalezeno % C 61,26, H 7,52, N 9,93.

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

(sloučenina 56)

Hydrochlorid má teplotu tání 256 - 257 °C.

Analýza pro $C_{19}H_{22}N_4O_2 \cdot HCl$

vypočteno % C 60,88, H 6,18, N 14,95

nalezeno % C 60,86, H 6,36, N 14,97.

N-(endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-2,3-dihydro-3-[3-(metyl)but-2-en-1-yl]-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid

(sloučenina 57)

Hydrochlorid má teplotu tání 196 - 198 °C.

Analýza pro $C_{21}H_{28}N_4O_2 \cdot HCl$

vypočteno % C 62,29, H 7,22, N 13,84

nalezeno % C 61,53, H 7,32, N 13,81.

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

(sloučenina 58)

Sloučenina má teplotu tání 103 - 106 °C.

Analýza pro $C_{20}H_{26}N_4O_2$

vypočteno % C 67,77, H 7,39, N 15,81

nalezeno % C 67,57, H 7,42, N 15,77.

(endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)ester kyseliny 3-[1-(metyl)etyl]-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxylové

(sloučenina 59)

Hydrochlorid má teplotu tání 179 - 180 °C.

Analýza pro $C_{19}H_{25}N_3O_3 \cdot HCl$

vypočteno % C 60,07, H 6,90, N 11,06

nalezeno % C 59,30, H 6,95, N 10,94.

(endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)ester kyseliny 3-etyl-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxylové

(sloučenina 60)

Hydrochlorid má teplotu tání 250 °C za rozkladu.

Analýza pro $C_{18}H_{23}N_3O_3 \cdot HCl$

vypočteno % C 59,09, H 6,61, N 11,48

nalezeno % C 58,25, H 6,53, N 11,14.

Příklad 9

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

(sloučenina 25)

Suspenze 1,5 g 3-metyl-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-onu a 2,43 ml trichlormetylchlormravenčanu ve 150 ml bezvodého o-dichlorbenzenu se míchá přes noc při teplotě 80 °C. Po zchlazení na teplotu 10 °C se filtrací oddělí reaktivní meziprodukt. Tato sloučenina se přidá k roztoku 1,41 g endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-olu ve 20 ml bezvodého pyridinu při teplotě místnosti za míchání a po skončeném přidávání se reakční směs míchá ještě 2 hodiny při teplotě 80 °C. Po odpaření rozpouštědla se běžným zpracováním získá 0,7 g čistého výsledného produktu ve formě hydrochloridu s teplotou tání vyšší než 250 °C.

Hmotové spektrum (C.I.): 352 m/e [M + H]⁺.

Analýza pro C₁₇H₂₁N₃O₃.HCl

vypočteno % C 58,04, H 6,30, N 11,94

nalezeno % C 57,82, H 6,36, N 11,83.

Příklad 10

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

(sloučenina 26)

1,5 g 2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karbonylchloridu se rozpustí ve 40 ml tetrahydrofuranu a k roztoku se přidá roztok endo-8-metyl-8-azabicyklo-[3.2.1]oktan-3-aminu v 5 ml tetrahydrofuranu, po kapkách při teplotě místnosti. Po skončeném přidávání se počne vylučovat pevná látka, reakční směs se míchá ještě 30 minut, pak se odpaří do sucha a smísí se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou. Vodná fáze se promyje etylacetátem, alkalizuje se nasyceným vodným roztokem uhličitanu sodného a pak se znovu extrahuje. Tento druhý organický extrakt se odpaří do sucha, čímž se získá 0,7 g surového výsledného produktu. Tento produkt se nechá krystalizovat z acetonitrilu, čímž se získá 0,17 g čistého výsledného produktu s teplotou tání 205 až 207 °C.

Hmotové spektrum (C.I.): 301 m/e [M + H]⁺

Spektrum v infračerveném světle má maxima při 1730 a 1690 cm⁻¹.

Analýza pro C₁₆H₂₀N₄O₂

vypočteno % C 63,98, H 6,71, N 18,65.

nalezeno % C 62,83, H 6,75, N 18,01.

Obdobným způsobem je možno získat ještě následující sloučeniny:

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

(sloučenina 27)

Hydrochlorid má teplotu tání 269 - 270 °C.

Hmotové spektrum (C.I.): 315 m/e [M + H]⁺.

Analýza pro C₁₇H₂₂N₄O₂.HCl

vypočteno % C 58,19, H 6,61, N 15,97

nalezeno % C 62,34, H 6,32, N 19,34.

N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid

(sloučenina 28)

Teplota tání 196 - 198 °C

Hmotové spektrum (C.I.): 287 m/e [M + H]⁺

Analýza pro C₁₅H₁₈N₄O₂

vypočteno % C 62,92, H 6,34, N 19,57

nalezeno % C 62,34, H 6,32, N 19,34.

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

(sloučenina 29)

Teplota tání je 245 - 248 °C

Hmotové spektrum (C.I.): 301 m/e [M + H]⁺

Analýza pro C₁₆H₂₀N₄O₂

vypočteno % C 63,98 H 6,71, N 18,65

nalezeno % C 64,18, H 6,80, N 18,58.

N-(1-metylpiperidin-4-yl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid

(sloučenina 30)

Teplota tání je 194 - 197 °C

Hmotové spektrum (C.I.): 275 m/e [M + H]⁺

Analýza pro C₁₄H₁₈N₄O₂

vypočteno % C 61,30, H 6,61, N 20,42

nalezeno % C 61,18, H 6,80, N 20,34

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

(sloučenina 31)

Teplota tání je 175 - 176 °C

Hmotové spektrum (C.I.): 329 m/e [M + H]⁺

Analýza pro C₁₈H₂₄N₄O₂

vypočteno % C 65,83, H 7,36, N 17,06

nalezeno % C 65,39, H 7,32, N 16,92.

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

(sloučenina 32)

Hydrochlorid má teplotu tání 269 - 270 °C.

Hmotové spektrum (C.I.): 315 m/e [M + H]⁺

Analýza pro C₁₇H₂₂N₄O₂·HCl

vypočteno % C 58,19, H 6,61, N 15,97

nalezeno % C 58,14, H 6,49, N 16,01

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

(sloučenina 33)

Teplota tání je 198 - 200 °C

Hmotové spektrum (C.I.): 329 m/e [M + H]⁺

Analýza pro C₁₈H₂₄N₄O₂

vypočteno % C 65,83, H 7,37, N 17,06,

nalezeno % C 65,72, H 7,53, N 16,85.

N-(endo-9-metyl-9-azabicyklo[3.3.1]non-3-yl)-N-[(2,4-dimetoxyfenyl)metyl]-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid

(sloučenina 34)

Teplota tání je 100 - 104m°C

Hmotové spektrum (C.I.): 465 m/e [M + H]⁺

Analýza pro C₂₆H₃₂N₄O₄

vypočteno % C 67,20, H 6,95, N 12,07

nalezeno % C 66,31, H 6,89, N 12,31.

N-(endo-8-fenylmetyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid

(sloučenina 35)

Teplota tání je 221 - 224 °C

Analýza pro C₂₂H₂₄N₄O₂

vypočteno % C 70,19, H 6,43, N 14,88

nalezeno % C 70,02, H 6,41, N 14,69

Příklad 11

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

(sloučenina 27)

Roztok 1,0 g N-(endo-9-metyl-9-azabicyklo[3.3.1]-non-3-yl)-N-[(2,4-dimetoxyfenyl)metyl]-2,3dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamidu a 0,6 g anisolu v 10 ml kyseliny trifluoroctové se míchá 12 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se pak odpaří do sucha a výsledný olej se čistí rychlou chromatografií na silikagelu, jako eluční činidlo se užije směs metylenchloridu, metanolu a 32% hydroxidu amonného v poměru 80 : 20 : 2. Tímto způsobem se získá 0,12 g výsledné látky s teplotou tání 180 - 182 °C.

Analýza pro $C_{17}H_{22}N_4O_2$

vypočteno % C 64,95, H 7,05, N 17,82

nalezeno % C 64,83, H 7,02, N 17,75

Analogickým způsobem je možno při použití příslušných výchozích látek získat následující sloučeniny:

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

(sloučenina 31)

Teplota tání je 175 - 176 °C

Analýza pro $C_{18}H_{24}N_4O_2$

vypočteno % C 65,83, H 7,36, N 17,06

nalezeno % C 65,12, H 7,38, N 16,94.

Příklad 12

(endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)ester kyseliny-6-acetyl-amino-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxylové

(sloučenina 36)

a) 2,37 g fosforanu sodného se po částech za míchání přidá k suspenzi 2,85 g hydrochloridu (endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]-okt-3-yl)-esteru kyseliny 6-nitro-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxylové a 0,28 g 10% palladia na aktivním uhlí v 80 ml vody. Po skončeném přidávání se reakční směs zahřívá 30 minut na teplotu varu. Po zchlazení se směs zfiltruje, alkalizuje nasyceným vodným roztokem uhličitanu sodného a pak se extrahuje metylenchloridem. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá 0,88 g surového produktu. Přidáním alkoholového roztoku kyseliny chlorovodíkové se pak získá krystalizací 0,6 g dihydrochloridu (endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl) esteru kyseliny 6-amino-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxylové s teplotou tání vyšší než 260 °C.

b) 1,2 ml pyridinu a 0,14 ml anhydridu kyseliny octové se přidá k roztoku 0,48 g (endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-esteru kyseliny 6-amino-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxylové v 10 ml tetrahydrofuranu. Výsledná směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti, pak se odpaří do sucha a odparek se rozpustí ve vodě. Roztok se alkalizuje, čímž dojde k pomalé krystalizaci výsledného produktu z matečného louhu. Hydrochlorid tohoto produktu se pak získá běžným způsobem s výtěžkem 0,3 g, teplota tání je vyšší než 260 °C.

Hmotové spektrum (C.I.): 359 m/e [M + H]⁺

Analýza pro C₁₈H₂₂N₄O₄.HCl

vypočteno % C 54,75, H 5,62, N 14,19

nalezeno % C 54,02, H 5,88, N 13,51.

Příklad 13

Metobromid(endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)ester kyseliny 2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxylové

(sloučenina 37)

Roztok 0,5 g (endo-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)esteru kyseliny 2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxylové v 60 ml acetonu se přidá v průběhu 40 minut ke směsi 20 ml acetonu a 20 ml 2M roztoku metylbromidu v dietyléteru, zchlazené na teplotu 5 °C. Výsledná směs se nechá stát přes noc při teplotě místnosti. Surový produkt se oddělí jako pevná látka odfiltrováním. Po krystalizaci z etanolu se získá 0,2 g čistého produktu s teplotou tání vyšší než 260 °C.

Analýza pro C₁₇H₂₂BrN₃O₃

vypočteno % C 51,48, H 5,60, N 10,60

nalezeno % C 51,02, H 5,65, N 10,33.

Příklad 14

(endo-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)ester kyseliny 2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxylové

(sloučenina 38)

Suspenze 1,3 g 2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karbonylchloridu a 1,0 g-endo-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-olhydrochloridu v 5 ml o-dichlorbenzenu se 1 hodinu zahřívá za míchání na teplotu 180 °C. Pak se reakční směs nechá zchladnout a rozpouštědlo se oddělí filtrací. Takto získaný surový produkt se promyje malým množstvím etanolu a nechá se krystalizovat z etanolu. Tímto způsobem se získá 1,1 g výsledného produktu s teplotou tání vyšší než 260 °C.

Hmotové spektrum (C.I.): 288 m/e [M + H]⁺

Analýza pro $C_{15}H_{17}N_3O_3 \cdot HCl$

vypočteno % C 55,64, H 5,60, N 12,98

nalezeno % C 55,15, H 5,61, N 12,70.

Příklad 15

N-(endo-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid

(sloučenina 39)

Suspenze N-(endo-8-fenylmetyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamidu v množství 1,0 g v 50 ml směsi vody a etanolu v poměru 1 : 1 se hydrogenuje při teplotě místnosti a tlaku 1 MPa za přítomnosti 10% palladia na aktivním uhlí. Po běžném zpracování se tímto způsobem získá 0,6 g výsledného produktu.

Hydrochlorid má teplotu tání vyšší než 250 °C.

Analýza pro $C_{15}H_{18}N_4O_2 \cdot HCl$

vypočteno % C 55,81, H 5,93, N 17,36

nalezeno % C 55,64, H 5,96, N 17,21.

Příklad 16

(endo-8-cyklopropylmetyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)ester kyseliny 2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxylové

(sloučenina 40)

1,0 g bezvodého uhličitanu sodného a 0,3 g cyklopropylmetyl-bromidu se přidá k roztoku 0,5 g (endo-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)esteru kyseliny 2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxylové ve 20 ml etanolu.

Výsledná suspenze se zahřívá 3 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem, pak se zchladí a nerozpustný podíl se odfiltruje. Pak se netečný louh odpaří do sucha. Odparek se rozpustí ve vodě, roztok se alkalizuje uhličitanem sodným a pak se extrahuje etylacetátem. Extrakt se vysuší síranem hořečnatým, čímž se získá 0,4 g surového produktu. Hydrochlorid se připraví běžným způsobem. Získá se 0,3 g hydrochloridu, jehož teplota tání je vyšší než 270 °C

Hmotové spektrum (C.I.): 342 m/e $[M + H]^+$

Analýza pro $C_{19}H_{23}N_3O_3 \cdot HCl$

vypočteno % C 60,37, H 6,40, N 11,27

nalezeno % C 59,71, H 6,42, N 11,06.

Příklad 17

(endo-8-iminometyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)ester kyseliny 2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxylové

(sloučenina 41)

0,5 g etylformimidáthydrochloridu se po částech přidá k roztoku 1,0 g (endo-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)esteru kyseliny 2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxylové ve 40 ml etanolu. Roztok se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, výsledná pevná látka se oddělí filtrací. Tímto způsobem se získá 0,4 g výsledného produktu, jehož hydrochlorid má teplotu tání 210 až 212 °C.

Hmotové spektrum (C.I.): 315 m/e [M + H]⁺

Analýza pro C₁₆H₁₈N₄O₃.HCl

vypočteno % C 54,78 H 5,46 N 15,97

nalezeno % C 53,96, H 5,51 N 15,62.

Obdobným způsobem je možno získat následující sloučeninu:

N-(endo-8-iminometyl-8-azabicyklo[3.2.1]non-3-yl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid

(sloučenina 42)

Hydrochlorid (lyofilizovaný) má teplotu tání 65-70 °C

Hmotové spektrum (C.I.): 314 m/e [M + H]⁺

Analýza pro C₁₆H₁₉N₅O₂.HCl

vypočteno % C 54,34, H 5,76, N 20,02

nalezeno % C 53,86, H 5,84, N 19,87.

Příklad 18

(endo-8-[1'-(metylimino)etyl]-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl) ester kyseliny 2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxylové

(sloučenina 43)

0,52 g fenyl N-metylacetaimidátu se přidá k roztoku 1,0 g hydrochloridu (endo-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)esteru kyseliny 2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxylové ve 20 ml etanolu. Reakční směs se míchá 3 hodiny při teplotě 60 °C. Po odpaření rozpouštědla se takto získaný surový produkt čistí rychlou chromatografií, jako eluční činidlo se užije směs n-propanolu, vody a kyseliny octové v poměru 90 : 10 : 10. Tímto způsobem se získá 0,4 g produktu, jehož lyofilizovaný hydrochlorid má teplotu tání 68 - 72 °C.

Hmotové spektrum (C.I.): 343 m/e [M + H]⁺

Analýza pro $C_{18}H_{22}N_4O_3 \cdot HCl$
 vypočteno % C 57,07, H 6,12, N 14,79
 nalezeno % C 56,83, H 6,09, N 14,91.

Příklad 19

(endo-8-amidin-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)ester kyseliny 2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxylové

(sloučenina 44)

0,26 g kyanamidu se přidá za míchání k suspenzi (endo-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-esteru kyseliny 2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxylové ve formě hydrochloridu v 0,5 ml vody. Homogenizovaná reakční směs se zahřívá na 130 °C a pak se na téže teplotě udržuje 2 hodiny. Po zchlazení se surový produkt čistí rychlou chromatografií na silikagelu, jako eluční činidlo se užije směs n-propanolu, kyseliny octové a vody v poměru 90 : 10 : 10. Po lyofilizaci se tímto způsobem získá 0,3 g čistého produktu s teplotou tání 70 - 75 °C.

Hmotové spektrum (C.I.): 33 m/e $[M + H]^+$

Analýza pro $C_{16}H_{19}N_5O_3 \cdot HCl$
 vypočteno % C 52,53, H 5,51, N 19,14
 nalezeno % C 51,73, H 5,45, N 19,17.

Dále budou uvedeny příklady farmaceutických prostředků s obsahem účinných látek vzorce I.

Příklad 20

Tablety

Tablety je možno připravit z následující směsi:

- účinná složka 250 mg
- laktóza 270 mg
- kukuřičný škrob 76 mg
- stearan hořečnatý 4 mg

Tablety se připravují tak, že se smísí účinná složka, laktóza a kukuřičný škrob a směs se homogenně zvlhčí vodou. Pak se vlhká směs protlačí sítem a usuší, načež se opět protlačí sítem a přidá se stearan hořečnatý. Pak se získaná směs lisuje na tablety o hmotnosti 600 mg. Každá z takto připravených tablet obsahuje 250 mg účinné látky.

Příklad 21

Kapsle

Kapsle je možno připravit z následující směsi:

- účinná složka 250 mg
- laktóza 148 mg
- stearan hořečnatý 2 mg

Kapsle se připraví tak, že se účinná složka smísí s pomocnými složkami a vzniklá směs se protlačí sítím a pak se homogenně mísí ve vhodném zařízení. Výsledná směs se plní do kapslí z tvrdé želatiny v množství 400 mg směsi na kapsli, každá z těchto kapslí obsahuje 250 mg účinné látky.

Příklad 22

Ampule pro injekční podání se připraví z následující směsi:

- účinná složka 50 mg
- chlorid sodný 10 mg

Účinná složka a chlorid sodný se rozpustí v příslušném množství vody pro injekční podání. Výsledný roztok se zfiltruje a plní do ampulí za sterilních podmínek. Každá ampule obsahuje 50 mg účinné složky.

Příklad 23

Čípky

Čípky je možno připravit při použití následující směsi:

- účinná složka 250 mg
- semisyntetické glyceridy
 alifatických kyselin 950 mg

Semisyntetické glyceridy alifatických kyselin se roztaví a za stálého míchání se přidává účinná složka. Po zchlazení se hmota vlije do forem pro čípky o hmotnosti 1 200 mg. Každý čípek obsahuje 250 mg účinné složky.

Příklad 24

Kapky pro perorální podání

Kapky pro perorální podání je možno získat z následující směsí:

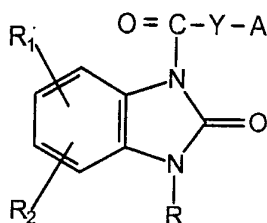
- účinná složka 50 mg
- sorbitol 350 mg

- propylenglykol 100 mg
- kyselina citronová 1 mg
- citronan sodný 3 mg
- demineralizovaná voda do 1 ml

Účinná složka, kyselina citronová a citronan sodný se rozpustí ve směsi vody a propylenglykolu. Pak se přidá sorbitol a výsledný roztok se zfiltruje. Roztok obsahuje 5 % účinné složky a podává se při použití vhodného kapátka.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Derivát kyseliny benzimidazolin-2-oxo-1-karboxylové obecného vzorce I



(I)

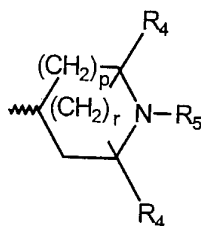
ve kterém

R znamená atom vodíku, alkylovou skupinu o 1 až 6 atomech uhlíku, alkenylovou skupinu o 2 až 5 atomech uhlíku nebo alkinylovou skupinu o 2 nebo 3 atomech uhlíku,

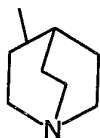
R_1 a R_2 , které jsou stejné nebo rozdílné, znamenají atom vodíku, atom halogenu, trifluormetyl, alkylovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, alkoxy skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, acylovou skupinu o 1 až 3 atomech uhlíku, nitro skupinu nebo acylaminoskupinu o 1 až 3 atomech uhlíku,

Y znamená atom kyslíku nebo skupinu obecného vzorce $N-R_3$, kde R_3 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu o 1 až 3 atomech uhlíku nebo (2,4-dimetoxyfenyl)metyl,

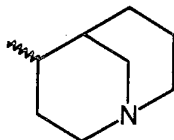
A znamená skupinu, zvolenou ze souboru, zahrnujícího skupiny vzorce a), b), c) a d)



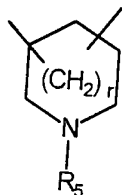
(a)



(b)



(c)



(d)

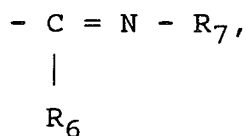
v kterýchžto vzorcích

p znamená 0 nebo 1,

r znamená 0, 1, 2 nebo 3,

R₄ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku,

R₅ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, cykloalkylalkylovou skupinu o 3 až 5 atomech uhlíku v cykloalkylové části o 1 až 3 atomech uhlíku v alkylové části, fenylalkylovou skupinu o 1 až 3 atomech uhlíku v alkylové části, nebo R₅ znamená skupinu vzorce



kde

R₆ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu o 1 až 3 atomech uhlíku nebo aminoskupinu a

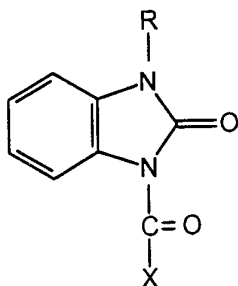
R₇ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu o 1 až 3 atomech uhlíku,

jakož i tautomery a adiční soli této sloučeniny s kyselinami.

2. Derivát kyseliny benzimidazolin-2-oxo-1-karboxylové obecného vzorce I podle nároku 1, který je ve formě fyziologicky kompatibilní adiční soli s kyselinou.
3. Derivát kyseliny benzimidazolin-2-oxo-1-karboxylové ve formě fyziologicky kompatibilní adiční soli podle nároku 2, který je vytvořen s kyselinou, zvolenou ze souboru, zahrnujícího kyseliny chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou, octovou, citrónovou nebo vinnou.

4. Derivát kyseliny benzimidazolin-2-oxo-1-karboxylové obecného vzorce I podle nároku 1, kde A znamená endo-8-metyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl, R_1 a R_2 znamenají atom vodíku, R znamená atom vodíku nebo metyl a Y znamená atom kyslíku nebo skupinu vzorce -NH, jakož i tautomery této sloučeniny a její adiční soli s kyselinami.
5. Derivát kyseliny benzimidazolin-2-oxo-1-karboxylové obecného vzorce I podle nároku 1, kde A znamená endo-9-metyl-9-azabicyklo[3,3,1]non-3-yl, R_1 a R_2 znamenají atomy vodíku, R znamená atom vodíku nebo metyl a Y znamená atom kyslíku nebo skupinu vzorce -NH, jakož i tautomery této sloučeniny a její adiční soli s kyselinami.
6. Derivát kyseliny benzimidazolin-2-oxo-1-karboxylové obecného vzorce I podle nároku 1, kde A znamená endo-1-azabicyklo[3,3,1]non-4-yl, R_1 a R_2 znamenají atomy vodíku, R znamená atom vodíku nebo metyl a Y znamená atom kyslíku nebo skupinu vzorce -NH, jakož i tautomery této sloučeniny a její adiční soli s kyselinami.
7. Derivát kyseliny benzimidazolin-2-oxo-1-karboxylové obecného vzorce I podle nároku 1, kde A znamená 1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl, R_1 a R_2 znamenají atomy vodíku, R znamená atom vodíku nebo metyl a Y znamená atom kyslíku nebo skupinu vzorce -NH, jakož i tautomery této sloučeniny a její adiční soli s kyselinami.
8. Derivát kyseliny benzimidazolin-2-oxo-1-karboxylové obecného vzorce I podle nároku 4, 5, 6 nebo 7, který je ve formě fyziologicky kompatibilní adiční soli s kyselinou.
9. Derivát kyseliny benzimidazolin-2-oxo-1-karboxylové obecného vzorce I podle nároku 8, který je ve formě fyziologicky kompatibilní adiční soli s kyselinou, jež je zvolena ze souboru, zahrnujícího kyselinu chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou, octovou, citronovou nebo vinnou.
10. Derivát kyseliny benzimidazolin-2-oxo-1-karboxylové podle nároku 1, kterým je N-(1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid.
11. Derivát kyseliny benzimidazolin-2-oxo-1-karboxylové podle nároku 1, kterým je N-(endo-9-metyl-9-azabicyklo[3,3,1]non-3-yl)-3-metyl-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid.
12. Derivát kyseliny benzimidazolin-2-oxo-1-karboxylové podle nároku 1, kterým je N-(endo-8-metyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid.
13. Derivát kyseliny benzimidazolin-2-oxo-1-karboxylové podle nároku 1, kterým je N-(endo-9-metyl-9-azabicyklo[3,3,1]non-3-yl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid.

14. Derivát kyseliny benzimidazolin-2-oxo-1-karboxylové obecného vzorce I podle nároku 10, 11, 12 nebo 13, který je ve formě fyziologicky kompatibilní adiční soli s kyselinou.
15. Derivát kyseliny benzimidazolin-2-oxo-1-karboxylové obecného vzorce I podle nároku 14, který je ve formě fyziologicky kompatibilní adiční soli s kyselinou, jež je zvolena ze souboru, zahrnujícího kyseliny chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou, octovou, citronovou nebo vinnou.
16. Způsob výroby derivátu kyseliny benzimidazolin-2-oxo-1-karboxylové obecného vzorce I podle nároku 1, kde R_1 a R_2 znamenají vždy atom vodíku, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvede do reakce reaktivní derivát obecného vzorce VIII



(VIII)

ve kterém

R má význam uvedený v nároku 1 a

X znamená atom chloru, trichlormetoxyskupinu, metoxyskupinu, etoxyskupinu nebo imidazolyl,

se sloučeninou obecného vzorce IX



(IX)

ve kterém

Z znamená atom vodíku, lithia, sodíku nebo draslíku a

Y a A mají význam uvedený v nároku 1,

v aprotickém rozpouštědle za přítomnosti činidla, vázajícího kyselinu, při teplotě od 0 do 200 °C.

17. Farmaceutický prostředek pro použití jako blokátor 5-HT-receptoru k léčbě nemocných s nauseou nebo zvracením po léčbě chemickými látkami nebo po ozáření, nebo trpících zpožděným vyprazdňováním žaludku, poruchami hybnosti žaludku a zejména dyspepsií, plynatostí, jícnovým reflexem, dráždivým tračníkem a ipokinesií a při kinerose, migréně, histaminové cefalalgii, úzkosti nebo psychóze, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako účinnou složku obsahuje alespoň jeden derivát kyseliny benzimidazolin-2-oxo-1-karboxylové obecného vzorce I podle nároku 1, nebo jeho tautomer, nebo jeho fyziologicky kompatibilní adiční sůl s kyselinou, dohromady s farmaceutickým nosičem nebo pomocnou látkou.
18. Farmaceutický prostředek podle nároku 17 pro použití jako blokátor 5-HT-receptoru, v y z n a č u j í c í s e t í m,

že jako účinnou složku obsahuje alespoň jeden derivát kyseliny benzimidazolin-2-oxo-1-karboxylové obecného vzorce I podle nároku 1, nebo jeho tautomer, nebo jeho fyziologicky kompatibilní adiční sůl s kyselinou, dohromady s farmaceutickým nosičem nebo pomocnou látkou.

19. Farmaceutický prostředek podle nároku 17 pro použití k léčbě nemocných s nauseou nebo zvracením po léčbě chemickými látkami nebo po ozáření, nebo trpících zpožděným vyprazdňováním žaludku, poruchami hybnosti žaludku a zejména dyspepsií, plynatostí, jícnovým reflexem, dráždivým tračníkem a ipokinesií, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako účinnou složku obsahuje alespoň jeden derivát kyseliny benzimidazolin-2-oxo-1-karboxylové obecného vzorce I podle nároku 1, nebo jeho tautomer, nebo jeho fyziologicky kompatibilní adiční sůl s kyselinou, dohromady s farmaceutickým nosičem nebo pomocnou látkou.
20. Farmaceutický prostředek podle nároku 17 pro použití při kineroze, migréne, histaminové cefalagii, úzkosti nebo psychóze, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako účinnou složku obsahuje alespoň jeden derivát kyseliny benzimidazolin-2-oxo-1-karboxylové obecného vzorce I podle nároku 1, nebo jeho tautomer, nebo jeho fyziologicky kompatibilní adiční sůl s kyselinou, dohromady s farmaceutickým nosičem nebo pomocnou látkou.

Konec dokumentu
