



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 300 105 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 453/02
A 61 K 31/435
A 61 K 31/445
A 61 K 31/55

DEUTSCHES PATENTAMT

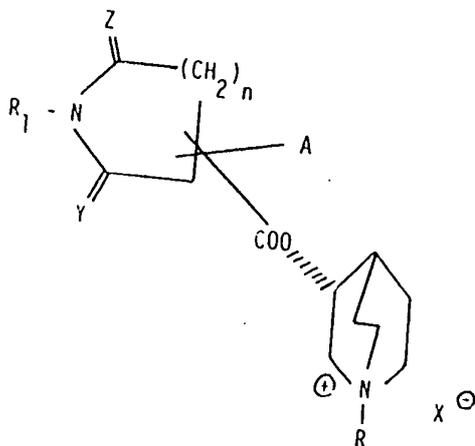
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 D / 341 777 2	(22)	18.06.90	(44)	21.05.92
(31)	20929A/89	(32)	20.06.89	(33)	IT

(71) siehe (73)
 (72) Cereda, Enzo, Dr., IT; Bietti, Giuseppe, Dr., IT; Schiavi, Giovanni B., Dr., IT; Donetti, Arturo, Dr., IT; Schiavone, Antonio, Dr., IT; Doods, Henri N., Dr., DE
 (73) Istituto De Angeli S. p. A., Via Serio 15, 20139 Milan, IT
 (74) Reitstötter, Kinzebach u. Partner, Patentanwälte, Postfach 86 06 49, W - 8000 München 86, DE

(54) Neue R(-)-3-Quinuclidinol-Derivate

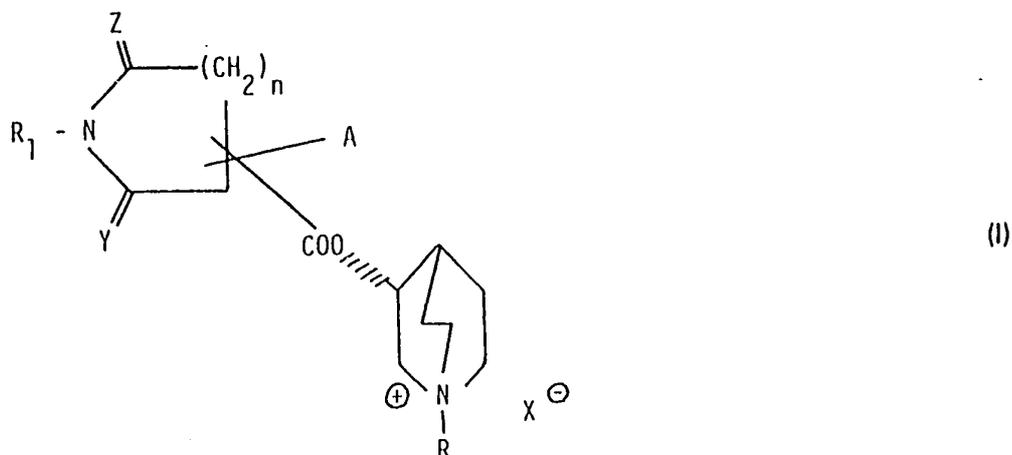
(55) Verbindungen; Chinuklidinolderivate; Herstellung; pharmazeutische Präparate; Medizin; Muskarinrezeptorenblocker; Störungen des Magen-Darm- und Respirationstraktes; Bronchokonstriktion; chronische Bronchitis; Emphysem; Asthma
 (57) Es werden pharmakologisch wirksame R(-)-3-Chinuklidinolderivate beschrieben, die als Muskarinrezeptorenblocker wirken, für die Behandlung von Störungen des Magen-Darm- und Respirationstraktes eingesetzt werden können und die folgende Formel (I) haben, in der R eine lineare oder verzweigte niedere Alkylgruppe, eine Cycloalkyl-, C₁₋₂-Alkyl- oder eine Aalkylgruppe darstellt oder nicht belegt ist; X das Anion einer organischen oder anorganischen Säure ist, oder bei Nichtbelegung von R ebenfalls frei ist; R₁ H, eine lineare oder verzweigte niedere Alkylgruppe oder eine Acylgruppe des Typs R₂-CO darstellt, in der R₂ für H oder eine lineare oder verzweigte niedere Alkylgruppe steht; A ein Cycloalkyl, einen aromatischen Ring oder einen aus 5 oder 6 Gliedern bestehenden heterozyklischen Ring darstellt; Y und Z gleichzeitig oder abwechselnd anwesend oder abwesend sein können; wobei sie, wenn sie gleichzeitig anwesend sind, für Sauerstoff und wenn nur eine Stelle besetzt ist, für Sauerstoff oder Schwefel stehen, n 1, 2 oder 3 ist; A und die 3-Quinuclidinyl-Estergruppen gleichzeitig an dasselbe Kohlenstoffatom des Ringes gebunden sind, so daß eine geminale Substitution vorliegt. Weiterhin werden ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) sowie pharmazeutische Präparate, die diese enthalten, beschrieben.
 Formel (I)



(I)

Patentansprüche:

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



worin

- R eine lineare oder verzweigte niedere Alkylgruppe, eine Cycloalkyl- C_{1-2} Alkyl- oder eine Aarylgruppe darstellt oder nicht belegt ist;
- X das Anion einer organischen oder anorganischen Säure ist, oder bei Nichtbelegung von R ebenfalls frei ist;
- R_1 H, eine lineare oder verzweigte niedere Alkylgruppe oder eine Acylgruppe des Typs R_2 -CO darstellt, in der R_2 für H oder eine lineare oder verzweigte niedere Alkylgruppe steht;
- A ein Cycloalkyl, einen aromatischen Ring oder einen aus 5 oder 6 Gliedern bestehenden heterozyklischen Ring darstellt;
- Y und Z gleichzeitig oder abwechselnd anwesend oder abwesend sein können; wobei sie, wenn sie gleichzeitig anwesend sind, für Sauerstoff, und wenn nur eine Stelle besetzt ist, für Sauerstoff oder Schwefel stehen:
- n 1, 2 oder 3 ist;
- A und die 3-Quinuclidinyl-Estergruppen gleichzeitig an dasselbe Kohlenstoffatom des Ringes gebunden sind, so daß eine geminale Substitution vorliegt sowie ein Diastereomeren-Gemisch oder einzelne Diastereoisomere davon.
2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, worin für H, Z für Sauerstoff oder Schwefel, n für die Zahlen 1, 2 oder 3, A für Phenyl oder einen Thiophenring stehen, R nicht besetzt ist oder ein lineares oder verzweigtes niederes Alkyl bzw. eine Cycloalkyl- C_{1-2} -Alkylgruppe ist, X nicht vorhanden ist, oder ein Halogen bedeutet, sowie ein Diastereomeren-Gemisch und einzelne Diastereoisomere davon.
3. Physiologisch akzeptable Säureadditionssalze der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach den Ansprüchen 1 und 2, falls R und X nicht besetzt sind.
4. Salze nach Anspruch 3, die mit Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Schwefel-, Methansulfon- oder Weinsäure gebildet wurden.
5. Die Verbindung nach Formel (I), ausgewählt unter:
 Piperidin-2,6-dioxo-3-phenyl-3-[(R)-1-azabicyclo(2.2.2)-octyl]-carboxylat,
 Piperidin-2-oxo-6-phenyl-6-[(R)-1-azabicyclo(2.2.2)-octyl]-carboxylat,
 Pyrrolidin-2-oxo-4-phenyl-4[(R)-1-azabicyclo(2.2.2)-octyl]-carboxylat,
 Pyrrolidin-2-oxo-5-phenyl-5-[(R)-1-azabicyclo(2.2.2)-octyl]-carboxylat,
 Azepin-2-oxo-6-phenyl-6-[(R)-1-azabicyclo(2.2.2)-octyl]-carboxylat, einzelnes Diastereoisomer,
 Azepin-2-oxo-6-phenyl-6-[(R)-1-azabicyclo(2.2.2)-octyl]-carboxylat, einzelnes Diastereoisomer,
 Piperidin-2-oxo-3-phenyl-3-[(R)-1-azabicyclo(2.2.2)-octyl]-carboxylat,
 Piperidin-2-oxo-5-phenyl-[(R)-1-azabicyclo(2.2.2)-octyl]-carboxylat.
6. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß bei Nichtbesetzung von R und X R(-) 3-Chinuklidinol mit einem reaktiven Derivat einer Carbonsäure der Formel (II)



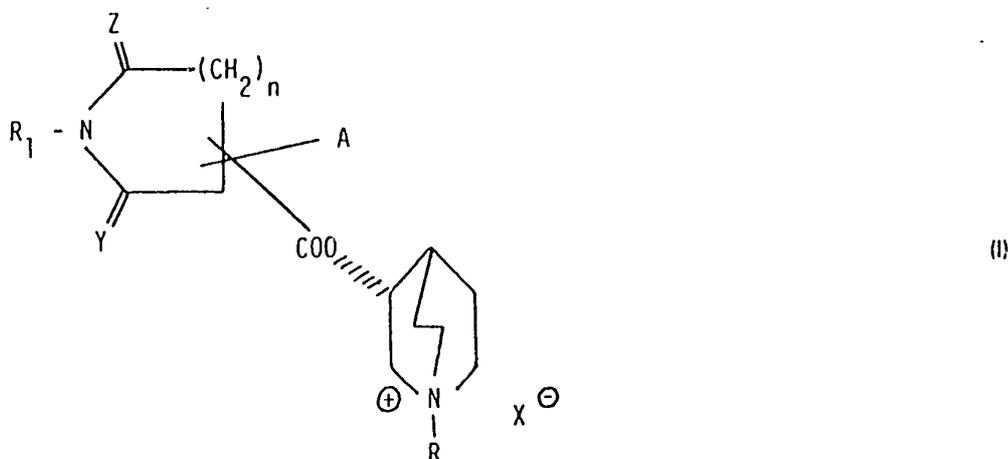
in der R_1 , Z, Y und A wie in Anspruch 1 definiert vorliegen und L eine Abgangsgruppe ist, in einem inerten Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 0°C und 100°C zur Reaktion gebracht wird, oder bei Anwesenheit von R und X die Verbindungen der Formel (I), deren Herstellung oben beschrieben wurde, und in denen R und X nicht besetzt sind, mit einem Alkylierungsmittel in einem polaren Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 30°C und 70°C zur Reaktion gebracht werden.

7. Verfahren nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Abgangsgruppe unter der Chlor-, Ethoxy- und Imidazol-1-ylgruppe und das Alkylierungsmittel unter Methylbromid, Cyclopropylmethylbromid und Dimethylsulfat ausgewählt wird.
8. Pharmazeutische Präparate, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie als Wirkstoff zumindest eine der in Anspruch 1 definierten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) oder ein Diastereomeren-Gemisch davon bzw. einzelne Diastereoisomere davon in Verbindung mit pharmazeutisch akzeptablen Trägern, Streckmitteln oder Bindemitteln enthalten.
9. Pharmazeutische Präparate nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie bei der Behandlung von Patienten mit Störungen des Magen-Darm-Traktes und speziell mit Magengeschwüren, irritabilem Kolon, spastischer Konstipation, Kardiospasmus und Pylorospasmus eingesetzt werden können.
10. Pharmazeutische Präparate nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie bei der Behandlung von Patienten mit akuten und chronischen obstruktiven spastischen Störungen des Respirationstraktes, insbesondere bei Bronchokonstriktion, chronischer Bronchitis, Emphysem und Asthma eingesetzt werden können.
11. Pharmazeutische Präparate nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie bei der Behandlung von Patienten mit spastischen Störungen des Harn- und Galltraktes und der Behandlung von Harninkontinenz Anwendung finden können.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue, pharmakologisch aktive R(-) 3-Chinuklidinol-Derivate, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und pharmazeutische Präparate, in denen diese enthalten sind. Die neuen Präparate sind Muskarinrezeptorenblocker und können zur Verhinderung und Behandlung von Störungen des Magen-Darm- und des Respirationstraktes eingesetzt werden, die ihren Ursprung in einer Überreizung der Muskarinrezeptoren haben.

Es ist bekannt, daß die Gabe von Muskarinrezeptorenblockern eine Reihe von pharmakologischen Wirkungen hervorruft wie eine Zunahme der gastrointestinalen Motilität, die Hemmung der Säureausscheidung, Bronchodilatation, einen trockenen Mund, Pupillenerweiterung, Urinretention, Verringerung der Schweißproduktion und Tachykardie. Weiterhin können Antimuskarinwirkstoffe mit tertiären Aminstrukturen auf Grund ihres Vermögens zur Durchdringung der Blut-Hirn-Schranke Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem haben. Die geringe Selektivität dieser Auswirkungen macht es schwer, bei einer speziellen Indikation eine gezielte Therapie einzuleiten. Dieser Umstand führte zu einer chemischen Modifikation dieser Wirkstoffe. Eine umfassende Verbesserung dieses Zustandes brachte die Entdeckung des Pirenzepins, das in der Lage ist, sich mit hoher Affinität an den Muskarinrezeptor (M_1 -Typ) in den Neuronengewebe (Gehirn, Ganglien), im intestinalen Nervensystem und im Lungengewebe zu binden; heute wird Pirenzepin in der therapeutischen Praxis als sekretions- und krebshemmender Wirkstoff eingesetzt (R. Hammer u. a. - Nature 283, 90, 1980; N. J. M. Birdsall u. a. - Scand. J. Gastroenterol.: 15, [Suppl. 66] 1, 1980). Weiterhin wurde dessen Anwendung bei der Behandlung von Bronchokonstriktion patentiert (Patentanmeldung WO 8608278). Die Rezeptoren mit einer geringen Bindungsneigung zu Pirenzepin (M_2 -Typ), die hauptsächlich, aber nicht ausschließlich, in den Effektoren präsent sind, wurden nach den verschiedenen Fähigkeiten ausgewählter Antagonisten bei der Hemmung der Muskarinreaktion in Gewebepreparaten unterteilt wie z. B. dem longitudinal geschnittenen Ileum und dem schrittmacherstimulierten (paced) linken Herzvorhof des Meerschweinchens (R. B. Barlow et al. - British J. Pharmacol. 89, 837 [1986]; R. Micheletti et al. - J. Pharmacol. Exp. Ther. 241, 628 [1987]; R. B. Barlow et al. - British J. Pharmacol. 58, 613 [1976]). Die Verbindung AF-DX-116 (11-2-[2-(Diethylamino)methyl-1-piperidin-yl]acetyl-5,11-dihydro-6H-pyrido-(2,3-b)(1,4)benzodiazepin-6-on) kann als der Prototyp einer kardioselektiven Verbindung angesehen werden, während 4-DAMP (4-Diphenylacetoxy-N-methylpiperidinmethobromid) der Prototyp einer glattemuskelselektiven Verbindung ist. Durch uns wurde jetzt eine neue Klasse von R(-) 3-Chinuklidinol-Derivaten synthetisch hergestellt, die im Vergleich zu den M_2 -Rezeptoren eine für die M_1 -Rezeptoren gute Affinität und Selektivität aufweisen. Weiterhin sind diese neuen Verbindungen im Gegensatz zu Pirenzepin in der Lage, die funktionalen Muskarinreaktionen in ausgewählten glatten Muskeln wirkungsvoll und selektiv zu antagonisieren. Daher können die neuen Verbindungen bei der Behandlung gastrointestinaler Störungen wie Magengeschwüren, irritabilem Kolon, spastischer Konstipation, Kardiospasmus und Pylorospasmus ohne begleitende Auswirkungen auf die Herzfrequenz und ohne jegliche atropinartigen Nebenwirkungen angewandt werden.

Diese Verbindungen, die Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind, können ebenfalls bei der Behandlung akuter und chronischer obstruktiver spastischer Störungen des Respirationstraktes wie z. B. Bronchokonstriktion, chronischer Bronchitis, Emphysem und Asthma ohne atropinartige Nebenwirkungen, speziell auf das Herz, eingesetzt werden. Weiterhin können sie bei Spasmen des Urin- und Gallentraktes und der Behandlung von Harninkontinenz Anwendung finden. Gemäß der vorliegenden Erfindung werden Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Verfügung gestellt:



in der

- R eine lineare oder verzweigte niedere Alkylgruppe, eine Cycloalkyl-C₁₋₂-Alkyl- oder eine Aralkylgruppe darstellt oder nicht belegt ist;
- X das Anion einer organischen oder anorganischen Säure ist oder bei Nichtbelegung von R ebenfalls frei ist;
- R₁ H, eine lineare oder verzweigte niedere Alkylgruppe oder eine Acylgruppe des Typs R₂-CO darstellt, in der R₂ für H oder eine lineare oder verzweigte niedere Alkylgruppe steht;
- A ein Cycloalkyl, einen aromatischen Ring oder einen aus 5 oder 6 Gliedern bestehenden heterozyklischen Ring darstellt;
- Y und Z gleichzeitig oder abwechselnd anwesend oder abwesend sein können; wobei sie, wenn sie gleichzeitig anwesend sind, für Sauerstoff; und wenn nur eine Stelle besetzt ist, für Sauerstoff oder Schwefel stehen;
- n 1, 2 oder 3 ist;
- A und die 3-Chinuklidinyl-Estergruppen gleichzeitig mit dem gleichen Kohlenstoffatom des Rings verbunden sind, so daß eine geminale Substitution vorliegt.

Im pharmazeutischen Bereich können die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bei Nichtbesetzung von R und X entweder in der aufgezeigten Form oder als deren physiologisch kompatible Säureadditionssalze Verwendung finden. Der Begriff „Säureadditionssalze“ schließt die Salze mit entweder organischen oder anorganischen Säuren ein. Unter den physiologisch kompatiblen Säuren, die bei der Salzbildung verwendet werden können, sind z. B. die Malein-, Zitronen-, Chlorwasserstoff-, Wein-, Bromwasserstoff-, Fumar-, Salpeter-, Schwefel-, Methansulphon- und Iodwasserstoffsäure.

Wenn in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) R, R₁ und R₂ eine lineare oder verzweigte niedere Alkylgruppe bedeuten, so können dies z. B. Alkylgruppen mit 1–3 Kohlenstoffatomen sein. Wenn A eine Cycloalkylgruppe bedeutet, so kann diese aus z. B. 5–7 Kohlenstoffatomen bestehen; ist A ein aromatischer Ring, dann kann es z. B. ein Phenylring sein. Wenn A einen 5- oder 6gliedrigen heterozyklischen Ring bedeutet, so kann es z. B. Thiophen, Pyridin oder Piperidin sein. Ist X das Anion einer organischen oder anorganischen Säure, so kann es z. B. Cl, Br, J oder CH₃SO₄ sein.

Wichtig ist, daß A und die 3-Chinuklidinyl-Estergruppen an jede Stelle des für Substitutionen verfügbaren Stelle des Ringes der obengenannten Verbindungen der Formel (I) eingefügt werden können und sie immer gemeinsam an dasselbe Kohlenstoffatom gebunden werden, um eine geminale Substitution zu bewirken. Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) besitzen mit dem Kohlenstoffatom, an das das Substituentenpaar A und 3-Chinuklidinylester gebunden ist, ein zweites chirales Zentrum und können deshalb auch als Gemisch zweier diastereomerer Verbindungen vorliegen, die in den Bereich der Erfindung fallen. Im Falle der Präsenz von diastereomeren Verbindungen muß berücksichtigt werden, daß sie durch die klassische Methode zur Aufspaltung, die sich auf ihre verschiedenen physikalischen und chemischen Eigenschaften gründet, z. B. durch fraktionierte Kristallisation oder chromatographische Trennung mit einem geeigneten Lösungsmittelgemisch in ihre reinen Einzelkomponenten zerlegt werden können. Daher fallen auch die Einzelkomponenten eines Diastereomergemisches und deren Anwendung bei der Prophylaxe und Therapie der zuvor genannten Störungen des gastrointestinalen, Respiration-, Harn- und Gallentraktes in den Bereich der vorliegenden Erfindung.

Eine bevorzugte Gruppe von erfindungsgemäßen Verbindungen besteht aus Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wobei R₁ für H, Z für Sauerstoff oder Schwefel, n für die Zahlen 1, 2 oder 3, A für Phenyl oder einen Thiophenring gebildet stehen. R ist nicht besetzt oder ist ein lineares oder verzweigtes niederes Alkyl oder eine Cycloalkyl-C₁₋₂-Alkylgruppe, X ist nicht oder mit einem Halogen besetzt. Diese Verbindungen haben eine gute Affinität für Untertypen des M₂-Muskarinrezeptors.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können zum Beispiel durch das folgende Verfahren hergestellt werden, das einen weiteren Bestandteil der vorliegenden Erfindung darstellt.

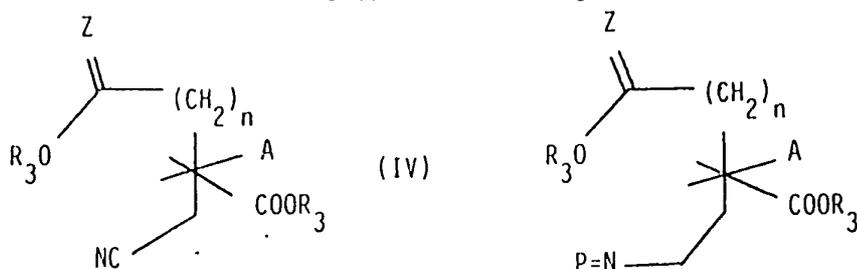
Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in den R und X nicht besetzt sind, und A, Y, Z, R₁ und n wie oben definiert vorliegen, können durch die Umsetzung von R(-) 3-Chinuklidinol mit einem reaktionsfähigen Derivat einer Carbonsäure der Formel (II)



hergestellt werden, in der R_1 , Z , Y , n und A wie oben definiert vorliegen, und L eine geeignete Abgangsgruppe ist. Geeignete Abgangsgruppen sind Halogene, niedere Alkoxygruppen, Phenoxygruppen, Imidazol-1-yl-, Ethylcarbonyldioxy-, Mesiloxy- und (Benzotriazol-1-yl)oxy-, vorzugsweise Chlor-, Ethoxy-, Imidazol-1-ylgruppen. Die Ausbeute dieses Verfahrens kann geeigneterweise durch die Gabe basischer, als Katalysator wirkender Substanzen wie Na-Stückchen, NaH, 4-Dimethylamino-pyridin (DMAP), NEt_3 , 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) oder Pyridin gesteigert werden. Die Reaktion erfolgt in einem wasserfreien, inerten Lösungsmittel aus Dichlormethan, Chloroform, Benzol, Toluol, Ethylacetat, THF, DMF oder einem Gemisch daraus. Die Reaktionstemperatur wird im allgemeinen zwischen $0^\circ C$ und $100^\circ C$ gehalten, vorzugsweise bei $50^\circ C$. Die in dem oben beschriebenen Verfahren als Ausgangsmaterial benutzten Zwischenprodukte der Formel (II), in denen L eine niedere Alkoxygruppe ist, werden entsprechend bereits bekannten Verfahren (Arch. Pharmazie 314, 657, 1981; J. Am. Chem. Soc. 81, 737, 1959; J. Chem. Soc. [c] 802, 1966), oder falls es sich um neue Zwischenprodukte handeln sollte, durch Zyclisieren eines Aminoderivates der Formel (III),



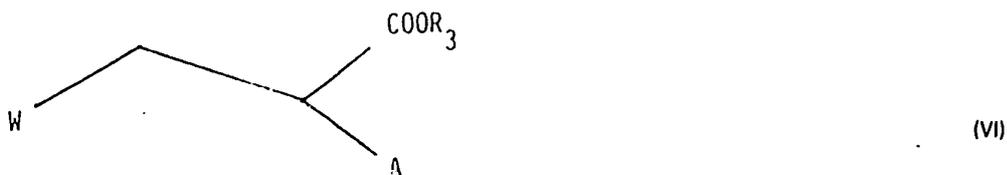
in dem A , Z und n wie oben definiert vorliegen und R_3 eine niedere C_{1-3} -Alkylgruppe ist, erzeugt. Die Ringbildung erfolgt in Abwesenheit oder Anwesenheit eines inerten Lösungsmittels, vorzugsweise Diethylether, Benzol oder Ethylacetat, bei einer Temperatur zwischen $0^\circ C$ und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, vorzugsweise bei Raumtemperatur. Die Zwischenprodukte der Formel (II), bei denen L keine niedere Alkoxygruppe ist, können durch Hydrolyse eines zyklischen Esters der Formel (III), in dem L eine niedere Alkoxygruppe ist, zur entsprechenden Carbonsäure und deren oben beschriebene Umwandlung in die anderen angeführten reaktiven Derivate hergestellt werden. Das intermediäre Amin der Formel (III) kann durch die Reduktion eines Cyanoderivates der Formel (IV) oder durch Entfernen der Schutzgruppe von einer maskierten Aminogruppe in einer Verbindung der Formel (V)



hergestellt werden, wobei Z , R_3 , n und A wie oben beschrieben definiert sind und P durch eine geeignete Amino-Schutzgruppe wie z. B. eine Benzyliden- oder eine Phthaloylgruppe verkörpert wird. Der Reduktionsprozeß wird nach einem konventionellen Verfahren durchgeführt, z. B. durch Hydrierung einer Verbindung der Formel (IV) in Anwesenheit von C/Pd , Raney/Ni, Ru/C als Katalysatoren, vorzugsweise von Raney/Ni.

Methanol, Ethanol, Ethylacetat und 2-Propanol sind die bevorzugten Lösungsmittel; der Druck kann von 1-5 atm reichen, beträgt aber vorzugsweise 1 atm. Die Entfernung der Schutzgruppen von den Verbindungen der Formel (V) kann entsprechend gut beherrschter Verfahren wie z. B. durch die Reaktion mit Hydrazinhydrat in einem alkoholischen Lösungsmittel oder mit einer verdünnten wäßrigen Lösung der Chlorwasserstoffsäure erfolgen.

Verbindungen der Formel (IV) und (V) werden geeigneterweise durch die Reaktion einer Verbindung der Formel (VI),



in der A und R₃ wie zuvor definiert vorliegen und W eine Cyano- oder eine P=N-Gruppe darstellt, in der P wie zuvor definiert auftritt, mit einem reaktiven Halogenderivat der Formel (VII),



in der Hal für Chlor- oder Bromatome steht und n, Z und R₃ wie oben definiert auftreten. Die Reaktion erfolgt in Anwesenheit einer starken Base wie z. B. EtONa, MetONa, NaH, K-t-Butylat in einem polaren Lösungsmittel wie EtOH, MeOH, DMF oder Toluol bei Temperaturen zwischen 15°C und 100°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur. In einigen speziellen Fällen können die Zwischenverbindungen der Formel (II), in denen R₁ eine lineare oder verzweigte niedere Alkylgruppe oder eine Azygruppe des Typs R₂-CO ist, günstig durch Alkylierung oder Azylierung einer Verbindung der Formel (VIII)



in der Z, Y, n, A und L wie oben definiert vorliegen, mit einem linearen oder verzweigten niederen Alkylhalogenid oder einem Azyhalogenid wie z. B. R₂COCl in Anwesenheit von MetONa, NaH, Pyridin oder NEt₃ erfolgen. In diesem Prozeß werden DMF, Benzol, Toluol, THF, CH₂Cl₂ oder Ethylacetat als Lösungsmittel verwendet, die Temperatur kann zwischen 15°C und 130°C liegen; am günstigsten ist Raumtemperatur.

In einem anderen speziellen Fall, wenn in den Verbindungen der Formel (II) Y nicht belegt ist, Z von einem Schwefelatom gebildet wird und R₁, n, A und L wie zuvor definiert vorliegen, können sie mittels einer Reaktion einer Zwischenverbindung der Formel (IX),



in der R₁, n, A und L wie oben definiert vorliegen, mit einem schwefelnden Agens, wie P₂S₅ oder dem Lawessonschen Reagens [2.4-bis-(4-Methoxyphenyl)-2-4-dithio-1,3,2,4-dithiadiphosphetan], hergestellt werden. Das Lösungsmittel für dieses Verfahren kann Benzol, Toluol oder DMF sein; die Reaktionstemperatur liegt zwischen 40°C und 130°C, vorzugsweise bei 80°C. Sind in den Verbindungen der Formel (I) R und X besetzt, so können diese dadurch hergestellt werden, daß Verbindungen der Formel (I), in denen R und X nicht vorhanden sind und Z, Y, R₁, n und A in der oben definierten Form vorliegen, mit einem alkylierenden Agens, wie z. B. einem linearen oder verzweigten niederen Alkylhalogenid, einem Cycloalkyl-C₁-C₂-alkylhalogenid, einem Arylhalogenid oder Dimethylsulphat, vorzugsweise Methylbromid, Cyclopropylmethylbromid oder Dimethylsulphat zur Reaktion gebracht werden. Die Reaktion wird in einem polaren Lösungsmittel ausgeführt, und zwar in Acetonitril, Methanol oder Ethanol, vorzugsweise Acetonitril bei Temperaturen von 30°C bis zu 70°C, vorzugsweise bei 50°C. Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R und X nicht besetzt sind und die wie oben beschrieben hergestellt wurden, können, falls gewünscht, mit einer anorganischen oder organischen Säure in die entsprechenden, physiologisch kompatiblen Säureadditionssalze umgewandelt werden, z. B. durch konventionelle Verfahren wie die Reaktion der Verbindungen als Basen mit einer Lösung der entsprechenden Säure in einem geeigneten Lösungsmittel. Unter den besonders zu bevorzugenden Säuren sind zum Beispiel die Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Schwefel-, Methansulphon- und Weinsäure.

Besonders bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind folgende:

- Pyrrolidin-2-oxo-4-phenyl-4-[(R)-1-azabicyclo(2.2.2)-octyl]-carboxylat (Verbindung 2),
- Piperidin-2,6-dioxo-3-phenyl-3-[(R)-1-azabicyclo(2.2.2)-octyl]-carboxylat (Verbindung 4),
- Piperidin-2-oxo-6-phenyl-6-[(R)-1-azabicyclo(2.2.2)-octyl]-carboxylat (Verbindung 5),
- Pyrrolidin-2-oxo-5-phenyl-5-[(R)-1-azabicyclo(2.2.2)-octyl]-carboxylat (Verbindung 6),
- Azepin-2-oxo-6-phenyl-6-[(R)-1-azabicyclo(2.2.2)-octyl]-carboxylat, einzelnes Diastereoisomer (Verbindung 11),

Azepin-2-oxo-6-phenyl-6-[(R)-1-azabicyclo(2.2.2)-octyl]-carboxylat, einzelnes Diastereoisomer (Verbindung 12),
 Piperidin-2-oxo-3-phenyl-3-[(R)-1-azabicyclo(2.2.2)-octyl]-carboxylat (Verbindung 19),
 Piperidin-2-oxo-5-phenyl-[(R)-1-azabicyclo(2.2.2)-octyl]-carboxylat (Verbindung 20).

Wie bereits zuvor angeführt, haben die neuen erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) interessante pharmakologische Eigenschaften, die sich auf deren Fähigkeit gründen, die physiologischen Auswirkungen des Muskarins bei warmblütigen Tieren zu antagonisieren.

Daher sind die neuen Verbindungen bei der Verhinderung oder Behandlung von Störungen, die auch die Muskarinrezeptoren betreffen, von therapeutischem Nutzen, insbesondere bei Störungen, die sich aus übermäßiger Säuresekretion, veränderter Motilität des Darmes und obstruktiven spastischen Störungen des Respirationstraktes ergeben. Die Herzfrequenz bleibt bei der Behandlung unverändert. Die folgende Analyse zeigt, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen in dieser Hinsicht günstige Eigenschaften aufweisen.

Pharmakologie

Antimuskarinwirkung und -selektivität

Die Antimuskarinwirkung und -selektivität wurde *in vitro* anhand Rezeptorbindender Versuche in zwei mit Muskarinrezeptoren des Typs M_1 und M_2 versehenen Geweben (Hirnrinde, Herz) untersucht.

Rezeptorbindungs-Versuche *in vitro*

Die M_1 -Muskarinwirkung wurde durch einen Versuch zur Verdrängung von 3H -Pirenzepin aus dem Hirnrindenhomogenat entsprechend dem im folgenden beschriebenen Verfahren bestimmt:

Spender der Hirnrinden waren männliche CD-COBBBS-Ratten mit einem Körpergewicht von 220–250 g. Die Homogenisierung wurde in einem Potter-Evelhjem-Apparat bei Anwesenheit eines Na^+/Mg^{++} -HEPES-Puffers, bei einem pH-Wert von 7,4 (100 mM NaCl, 10 mM $MgCl_2$, 20 mM HEPES) durch Filtern der Suspension durch zwei Lagen Mull vollzogen.

Bindungskurven für die zu untersuchenden Verbindungen wurden indirekt aus Begleitversuchen zur Verhinderung der Markierung des Muskarinrezeptors der Hirnrinde mit $0,5 nM$ 3H -Pirenzepin abgeleitet. 1 ml des Homogenats wurde für 45 Minuten bei $30^\circ C$ in der Anwesenheit eines Makro-Liganden (und bei verschiedenen Konzentrationen des kalten Liganden) inkubiert. Unter diesen Bedingungen wurde das in geeigneten Begleitversuchen bestimmte Gleichgewicht erzielt. Die Inkubation wurde mit einem Schleudervorgang (12000 U/min über drei Minuten) bei einer Temperatur von $200 m$ (sic, d. Übs.) in einer Eppendorf-Mikrozentrifuge beendet. Das entstehende Pellet wurde zweimal mit 1,5 ml physiologischer Kochsalzlösung gewaschen, um die freie Radioaktivität zu entfernen; anschließend wurde es getrocknet. Die Spitzen der Röhren, die die Pellets enthielten, wurden abgeschnitten; 200 Mikroliter Gewebelösungsbeschleuniger (Lumasolve, Lumac) wurden dazugegeben und über Nacht stehengelassen. Nach der Gabe von 4 ml Szintillationsgemisch (Dimilurr./Toluol 1 + 10 V:V, Packard) wurde die Radioaktivität bestimmt.

Die Analyse wurde drei- oder vierfach ausgeführt; die nichtspezifischen Bindungen wurden mit Hilfe der gebundenen Radioaktivität bestimmt oder im Pellet vorgefunden, wenn das Inkubationsmedium 1 Mikromol Atropinsulfat enthielt. Im Durchschnitt betrug der Anteil der nichtspezifischen Bindungen weniger als 30%.

Die K_D -Werte (Dissoziationskonstanten) wurden durch nichtlineare Regressionsanalysen auf der Grundlage eines Bindungsstellenmodells mit dem pharmakokinetischen Programmpaket TOPFIT (G. Heinzel „Pharmacokinetics During Drug Development: Data Analysis and Evaluation Techniques“, Hrsg. G. Bolzer und J. M. van Rossum; S. 207, G. Fischer, New York, 1982) nach der Korrektur des Belegungswechsels des Radioliganden (radioligand occupancy shift) entsprechend der Gleichung $K_D = IC_{50}/(1 + C/K_D)$ ermittelt, in der C und K_D die Konzentration und die Dissoziationskonstanten des jeweils angewandten Radioliganden verkörpern.

Die M_2 -Muskarinwirkung wurde anhand von Untersuchungen zur Verdrängung von 3H -NMS aus einem Homogenat des ganzen Herzens nach einer dem bereits beschriebenen Verfahren zur Bestimmung der M_1 -Muskarinwirkung identischen Methode ermittelt.

Die Ergebnisse werden in der folgenden Tabelle 1 wiedergegeben:

Tabelle 1

Versuche zur Bindung der Muskarinrezeptoren K_D (nM)

Verbindung	M_1 (Hirnrinde)	M_2 (Herz)
1	50	1870
2	2,9	57
3	48	800
4	3	40
5	25	530
6	4,4	133
7	90	1130
8	60	3470
9	50	930
11	11	120
12	2	89
16	30	800
19	13	450
20	13	480

Einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung entsprechend, werden pharmazeutische Präparate zur Verfügung gestellt, die als Wirkstoff wenigstens eine Verbindung der zuvor definierten Formel (I) oder ein physiologisch akzeptables Säureadditionssalz davon in Verbindung mit einem oder mehreren pharmazeutischen Trägern, Streckstoffen oder Bindemitteln aufweisen. Zum Zwecke der Gabe als Arzneimittel können die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und ihre physiologisch akzeptablen Säureadditionssalze in konventionelle pharmazeutische Präparate in fester oder flüssiger Form eingearbeitet werden. Die Präparate können in Formen angeboten werden, die für die orale, rektale oder parenterale Verabreichung günstig sind. Bevorzugte Formen sind z. B. Kapseln, Tabletten, Dragees, Ampullen, Zäpfchen und oral zu verabreichende Tropfen. Die Wirkstoffe können in die gewöhnlich bei pharmazeutischen Präparaten genutzten Füllstoffe oder Träger eingearbeitet werden wie z. B. in Talk, Gummiarabikum, Laktose, Gelatine, Magnesiumstearat, Maisstärke, wäßrige und nichtwäßrige Trägersubstanzen, Polyvinylpyrrolidon, halbsynthetische Glyceride der Fettsäuren, Sorbitol, Propylenglycol, Zitronensäure und Natriumzitat.

Zweckmäßigerweise werden die Präparate in Dosierungseinheiten angeboten, wobei jede Dosierungseinheit so gestaltet ist, daß mit ihr eine einzelne Dosis des Wirkstoffes verabreicht wird. Jede Dosierungseinheit sollte zwischen 0,01 mg und 100 mg Wirkstoff, vorzugsweise aber zwischen 0,05 und 50 mg Wirkstoff enthalten.

Die folgenden Beispiele beschreiben einige der neuen erfindungsgemäßen Verbindungen, sollen aber keinesfalls den Bereich des Patentes selbst einschränken.

Piperidin-2-oxo- β -phenyl-6-ethylcarboxylat

- Eine Suspension aus β -Phenylglycinmethylester (6,3 g), Benzaldehyd (4,5 g) und $MgSO_4$ (20 g) in CH_2Cl_2 (80 ml) wurde für 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde gefiltert und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Aus dem so gewonnenen Rückstand können nach der Destillation (Siedepunkt 166–164°C, 0,05 mmHg) 6,8 g des reinen Zwischenproduktes N-Benzylidenphenylglycinmethylester gewonnen werden.
- 4-Bromethylbutyrat (6,1 g) wird langsam in eine gut durchgerührte Lösung des obigen Zwischenproduktes (Schiffsche Base) (7,2 g) und 80% NaH in wasserfreiem DMF getropft. Während des Rührens wurde die Temperatur nachts unter 30°C gehalten; dann wurde das Reaktionsgemisch in Eiswasser gegossen. Die ölige Phase wurde mehrmals in Diethylether extrahiert; die gebundenen organischen Extrakte wurden mit Wasser ausgewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet und zur Trockne eingedampft.
- Das zuvor gewonnene Zwischenprodukt wird in 10%iger HCl gelöst und eine Stunde lang gerührt. Die wäßrige Lösung wird mit 10%iger NaOH auf einen pH-Wert von 7,5 gebracht und mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit Wasser ausgewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, gefiltert und zur Trockne eingedampft. Aus dem rohen Rückstand wird nach der Kristallisation aus leichtem Petrolether die reine obengenannte Verbindung gewonnen. 2,8 g, Schmelzpunkt 122–124°C. MS (C.I.) = 248 m/e (M + H)

Beispiel 2

Piperidin-2-oxo-3-cyclohexyl-3-ethylcarboxylat

Eine Lösung aus Diethyl-(2-cyano-ethyl)-phenylmalonat (72,5 g) in Ethanol (720 ml) wurde bei Raumtemperatur und einem Druck von 40 Psi in einem Parrschen Schüttelapparat über Platindioxid (7 g) in Anwesenheit von 17%iger Chlorwasserstoffsäure in Ethanol (160 ml) hydriert. Nachdem die theoretisch vorhandene Menge Wasserstoff absorbiert worden ist, wird der Katalysator durch Filtration entfernt, und die Lösung wird zur Trockne eingedampft. Der rohe Rückstand wird in Ethylacetat gegeben; diese Lösung wird zuerst mit einer 17%igen Na_2CO_3 -Lösung, dann mit Wasser gewaschen und anschließend über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Verdampfen des Ethylacetats wird die reine Titelverbindung durch Kristallisation aus Diethylether gewonnen. 36,5 g; Schmelzpunkt 85–87°C.

MS (C.I.) = 254 m/e (M + H)

Beispiel 3

Piperidin-2-oxo-3-cyclohexyl-3-kaliumcarboxylat

Eine Lösung aus Piperidin-2-oxo-3-cyclohexyl-3-ethylcarboxylat (14,5 g) und 85%iger KOH (7,5 g) in 95%igem Ethanol (55 ml) wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das abgesonderte Kaliumsalz wird herausgefiltert und getrocknet. 8,6 g; Schmelzpunkt 140–145°C (unter Zersetzung).

MS (C.I.) = 276 m/e (M + H)

Beispiel 4

Piperidin-2-oxo-4-phenyl-4-ethylcarboxylat

- Eine Lösung von Acetylchlorid (6,3 g) in Benzol (40 ml) wird in eine gut aufgerührte Suspension aus 4-Phenyl-4-carbethoxypiperidin (17 g) und Na_2CO_3 (7,8 g) in Benzol (190 ml) und Wasser (115 ml) getropft. Nach zweistündigem Rühren wird die organische Schicht abgetrennt, mehrmals mit Wasser gewaschen und getrocknet. Aus der Benzollösung wird nach dem Eindampfen bis zur Trockne und der Kristallisation aus leichtem Petrolether 4-Phenyl-4-carbethoxy-1-acetylpiperidin in Form einer weißen festen Substanz gewonnen. 18,5 g; Schmelzpunkt 84–85°C.
- Das zuvor gewonnene Zwischenprodukt (16,5 g) wird in Ethylacetat (225 ml) gelöst, 10%ige, wäßrige $NaJO_4$ -Lösung (585 ml) wird dazugegeben. Die Zwei-Ph. -Suspension wird bei Raumtemperatur und in Anwesenheit von Ruthenium(IV)-oxidhydrat (260 mg) drei Tage lang gerührt. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit einer wäßrigen Lösung aus Natriumbisulfid sowie Wasser gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Durch Verdampfen der Lösung wird nach der Kristallisation aus leichtem Petrolether das reine Zwischenprodukt 4-Phenyl-4-carbethoxy-2-oxo-1-acetylpiperidin in Form einer festen weißen Substanz gewonnen. 10,8 g; Schmelzpunkt 45–46°C.
- Die zuvor beschriebene Verbindung (9 g) wird in THF (90 ml) gelöst und für fünf Tage bei Raumtemperatur und in Anwesenheit einiger Tropfen 10%iger HCl gerührt. Die Lösung wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand auf Wasser und Ethylacetat verteilt. Aus der getrockneten und eingedampften Lösung des Ethylacetats wird nach der Kristallisation aus Diethylether die Titelverbindung in reiner Form und in Gestalt einer weißen festen Substanz gewonnen. 6,7 g; Schmelzpunkt 137–138°C. MS (C.I.) = 248 m/e (M + H)

Beispiel 5**2,6-Dioxo-3-phenyl-3-carbethoxy-piperidin**

Eine Lösung aus 2-Cyano-2-phenyl-diethylglutarrat (14,6g) in Eisessig (24 ml) und Schwefelsäure (24 ml) wird für 30 Minuten auf 100°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und auf Eis und Wasser gegossen. Die abgeschiedene, weiße feste Substanz wird herausgefiltert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und ergab die Titelverbindung in reiner Form. 10g; Schmelzpunkt 135–138°C (unter Zersetzung).

MS (C.I.) = 262 m/e (M + H)

Beispiel 6**Piperidin-1-methyl-2-oxo-3-phenyl-3-ethylcarboxylat**

Eine Lösung aus 2-oxo-3-phenyl-3-ethylcarboxylat-piperidin (4g) in wasserfreiem THF (40 ml) wird in eine abgekühlte Suspension aus 80%iger NaH (0,6g) in wasserfreiem THF (4 ml) getropft. Nach dreißigminütigem Umrühren wird Methyljodid (2,3g) bei Raumtemperatur in das Reaktionsgemisch gegeben und über Nacht weiterhin gerührt. Das Gemisch wird bis zur Trockne eingedampft; der Rückstand wird auf Wasser und Ethylacetat aufgeteilt. Die organische Schicht wird getrocknet und eingedampft. Die Titelzwischenverbindung wird nach einer Säulenchromatographie (Elutionsmittel: 97:3, CH₂Cl₂ – Ethanol) in reiner Form gewonnen. 2,6g; Schmelzpunkt 92–93°C.

MS (C.I.) = 250 m/e (M + H).

Beispiel 7**Pyrrolidin-2-oxo-4-phenyl-4-ethylcarboxylat**

a) Ethylphenylcyanoacetat (25g) wird in eine kalte, durchgerührte Lösung von Natrium (3g) in Ethanol (85 ml) gegeben. Das Gemisch wird für eine Stunde gerührt und dann tropfenweise mit 2-Bromethylacetat (22g) behandelt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, dann gekühlt, gefiltert und konzentriert. Der ölige Rückstand wird durch Destillation gereinigt und ergibt 2-Cyano-2-phenyl-diethyl-succinat. 17,2g; Siedepunkt 131–134°C (0,3 mm Hg)

b) Das oben beschriebene und in EtOH (75 ml) gelöste Zwischenprodukt (7,6g) wird bei Raumtemperatur und atmosphärischem Druck in Anwesenheit von Raney-Nickel (0,6g) hydriert. Nachdem die theoretische Menge Wasserstoff aufgenommen worden ist, wird das Gemisch gefiltert und bis zur Trockne eingedampft. Auf den öligen Rückstand läßt man zwei Tage lang ein Gemisch aus Diethylether und leichtem Petrolether im Verhältnis 1:1 einwirken. Die in der Überschrift genannte Verbindung wird in reiner Form und in Gestalt einer weißen, festen Substanz gewonnen. 2,8g; Schmelzpunkt 108–110°C.

MS (C.I.) = 234 m/e (M + H)

Beispiel 8**Pyrrolidin-2-oxo-5-phenyl-5-ethylcarboxylat**

a) Eine Suspension von 2-Phenyl-2-cyano-diethylglutarrat (80g) in konzentrierter H₂SO₄ (180 ml) und Wasser (7,5 ml) wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt; dann wird die Suspension mit Wasser und Eis verdünnt und in Ethylacetat extrahiert. Die organische Lösung wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und bis zur Trockne eingedampft. Nach der Trituration mit Petrolether wird 2-Phenyl-2-carbamyl-diethylglutarrat als weißer Feststoff gewonnen. 42g; Schmelzpunkt 78–79°C.

b) Die oben beschriebene Zwischenverbindung (4,2g) wird portionsweise in eine Lösung von Bis(trifluoroacetoxy)iodbenzol (7,2g) in Acetonitril (18 l) und Wasser (18 ml) gegeben. Die Lösung wird bei Raumtemperatur 90 Minuten lang gerührt, dann wird sie mit Wasser (220 ml) und konzentrierter Chlorwasserstoffsäurelösung (22 ml) verdünnt und zwei Stunden lang gerührt. Die wäßrige Säurelösung wird mit leichtem Petrolether gewaschen und mit 17%iger Na₂CO₃-Lösung neutralisiert. Das Öl wird nach seiner Abtrennung in Ethylacetat extrahiert und mit Wasser ausgewaschen. Die organische Lösung wird bis zur Trockne eingedampft und ergibt ein dickes Öl, aus dem durch mehrtägiges Stehenlassen die Titelverbindung gewonnen wird. 0,85g.

MS (C.I.) = 234 m/e (M + H)

Beispiel 9**Azepin-2-oxo-6-phenyl-6-ethylcarboxylat**

a) Ethylphenylcyanoacetat (56,7g) wird in eine gekühlte Lösung von Natrium (6,9g) in reinem Ethanol (200 ml) getropft. Nach 30minütigem Umrühren wird 4-Bromethylbutyrat (58,5g) dazugegeben, wobei die Temperatur zwischen 15 und 20°C gehalten wird. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur aufgerührt und anschließend zur Trockne eingedampft.

Der Rückstand wird auf Diethylether und Wasser aufgeteilt, die organische Lösung wird mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure und Wasser gewaschen und dann getrocknet. Nach dem Eindampfen bis zur Trockne wird aus dem rohen Rückstand durch Destillation die Zwischenverbindung 2-Cyano-2-phenyl-diethyladipat gewonnen. 79g; Siedepunkt 152–155°C (0,06 mm Hg)

b) Eine Lösung der zuvor beschriebenen Zwischenverbindung (20g) in reinem Ethanol (200 ml) und 30%iger Chlorwasserstoffsäure in Ethanol (23 ml) wird bei Raumtemperatur und unter Druck in Anwesenheit von C/Pd als Katalysator (6,5g) hydriert. Ist die theoretische Wasserstoffmenge aufgenommen, wird der Katalysator ausgefiltert und die Lösung zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und mit Diethylether gewaschen. Aus der wäßrigen Lösung wird nach der Neutralisation mit 5%iger NaOH-Lösung und der Extraktion des abgetrennten Öls mit Ethylacetat die Titelverbindung als weißer Feststoff gewonnen. 7,2g; Schmelzpunkt 140–142°C.

MS (C.I.) = 262 m/e (M + H)

Beispiel 10**Piperidin-2-thioxo-3-phenyl-3-ethylcarboxylat**

- a) 2-(Thiophen-2-yl)-diethylmalonat (32 g) wird bei einer Temperatur von 45°C langsam in eine Lösung von Natrium (3,65 g) in reinem Ethanol (160 ml) gegeben. Nach 30minütigem Rühren wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und eine Lösung von 1,3-Dibrompropan (34,7 g) in Toluol hinzugegeben. Die entstandene Suspension wird vier Stunden lang auf 110°C erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Wasser gewaschen. Die organische Lösung wird bis zur Trockne eingedampft; der rohe ölige Rückstand wird destilliert und ergibt 18,2 g 2-(thiophen-2-yl)-2-(3-brompropyl)-diethylmalonat. Siedepunkt: 145–155°C, 0,02 mm Hg.
- b) Eine Lösung aus dieser Zwischenverbindung (10,5 g), Natriumazid (3,75 g) und Tetrabutylammoniumbromid (0,93 g) in Benzol (80 ml) und DMF (120 ml) wird vier Stunden lang bei 100°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und in kaltes Wasser gegeben. Das als Zwischenverbindung entstehende und sich abspaltende Azidderivat wird schnell in Benzol extrahiert und kann bei Raumtemperatur mit 6 ml Triethylphosphit reagieren. Nach fünfständigem Rühren wird zwei Stunden lang gasförmige Chlorwasserstoffsäure in das Reaktionsgemisch geleitet. Dann wird die Suspension bis zur Trockne eingedampft und der Rückstand auf Diethylether und 10%ige wäßrige NaOH-Lösung aufgeteilt. Die organische Schicht wird abtrennt und bis zur Trockne eingedampft. Aus dem rohen Rückstand kann die reine Titelverbindung nach Kristallisation aus Diisopropylether als weißer Feststoff gewonnen werden. 5,75 g; Schmelzpunkt 102–103°C.
MS (C.I.) = 254 m/e (M + H)

Beispiel 12**Piperidin-2-oxo-5-(pyridin-2-yl)-5-ethylcarboxylat**

- a) Ethyl-(2-pyridyl)-cyanoacetat (16,4 g) wird in eine durchgerührte Lösung von Natrium (1,98 g) in Ethanol (65 ml) gegeben. Nach einer Stunde Umrühren bei Raumtemperatur wird Ethyl-3-brompropionat (15,6 g) hinzugegeben. Über Nacht wird das Gemisch gerührt, abgekühlt, gefiltert und bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird über Kieselsäuregel (Toluol-Ethylacetat im Verhältnis 8:2 als Elutionsmittel) eluiert und ergibt Diethyl-2-cyano-2-(2-pyridyl)glutarat (11,6 g) in Form eines dicken Öls.
- b) Eine Lösung der oben beschriebenen Verbindung (5 g) in Ethanol (55 ml) wird bei Raumtemperatur und atmosphärischem Druck über Raney-Nickel (0,5 g) hydriert. Ist die theoretische Menge Wasserstoff aufgenommen, wird das Reaktionsgemisch gefiltert und bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird durch Elution mit Methylenchlorid und Methanol im Verhältnis 95:5 auf Kieselsäuregel gereinigt und ergibt 3,4 g der Titelverbindung in Form eines farblosen Öls.
MS (C.I.) = 249 m/e (M + H)

Beispiel 13**Piperidin-1-acetyl-3-phenyl-3-ethylcarboxylat**

In ein Gemisch aus 3-Phenyl-piperidin-3-carboxylsäureethylester (6,8 g) in Benzol (75 ml) und Natriumcarbonat (3,1 g) in Wasser (45 ml) wird unter Rühren eine Lösung von Acetylchlorid (2,52 g) in Benzol (20 ml) gegeben. Die Reaktion erfolgt beim Rühren über Nacht bei Raumtemperatur, dann wird die organische Schicht mit Wasser gewaschen, getrocknet und bis zur Trockne eingedampft. Sie ergibt 7,98 g der Titelverbindung in Form eines dicken Öls.
MS (C.I.) = 276 m/e (M + H)

Beispiel 14**Piperidin-2-oxo-4-phenyl-4-[(R)-1-azabicyclo(2.2.2)-octyl]-carboxylat (Verbindung 1)**

Eine Lösung von 2-Oxo-4-phenyl-4-piperidincarboxylsäure (1,09 g) und 1,1-Carbonyldiimidazol (0,81 g) in wasserfreiem DMF (12 ml) wird in eine gut umgerührte Lösung von R(-)-3-Chinuklidinol (0,64 g) und 80%igem NaH (0,15 g) in wasserfreies DMF getropft. Über Nacht wird das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur gerührt, dann wird das DMF in vacuo entfernt. Der Rückstand wird auf Wasser und Ethylacetat aufgeteilt; die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet, gefiltert und bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird auf Kieselsäuregel (Elutionsmittel: CH₂Cl₂ – MeOH – NH₄OH im Verhältnis 90:10:1; Rf-Wert: 0,3) chromatographiert. Die Titelverbindung wird als ein Diastereomeren Gemisch im Verhältnis 1:1 gewonnen.

0,72 g. Schmelzpunkt 177–179°C (aus Diethylether).

MS (C.I.) = 329 m/e (M + H)

HPLC: Diaster. A, tr 6,11, Diaster. B, tr 6,73.

(Supelcosil LC8-Säule, Elutionsmittel: CH₃CN 60 – H₃CO₄/NEt₃ 40; T = 40°C)

Analyse

C₁₇H₂₄N₂O₃

Nachgewiesen %: C 69,41; H 7,40; N 8,49

Berechnet %: C 69,41; H 7,37; N 8,53

Nach dem oben beschriebenen Verfahren wurde die folgende Verbindung hergestellt:

Pyrrolidin-2-oxo-4-phenyl-4-[(R)-1-azabicyclo(2.2.2)-octyl]-carboxylat (Verbindung 2)

Schmelzpunkt: 90–94°C (unter Zersetzung) (aus Diethylether)

MS (C.I.) = 315 m/e (M + H)

HPLC: Diaster. A, tr 8,67, Diaster. B, tr 9,08.

(Nucleosil C8-Säule, Elutionsmittel: CH₃CN 15 – H₃PO₄/NEt₃ 40 – H₂O 45; T = 40°C)

Analyse

C₁₈H₂₂N₂O₃

Nachgewiesen %: C 68,71; H 7,12; N 8,90

Berechnet %: C 68,77; H 7,05; N 8,91

Beispiel 15**Pyrrolidin-2-oxo-3-phenyl-3-[(R)-1-azabicyclo(2.2.2)octyl]carboxylat (Verbindung 3)**

R(-) 3-Quinuclidinol (1 g) wird in Benzol (50 ml) gelöst und 30 Minuten lang unter Rückfluß erhitzt, wobei ein Dean-Stark-Rückflußkopf verwendet wird, um die Wasserspuren zu entfernen. Reine Natriummetailstückchen (0,18 g) werden zugegeben, und die Suspension wird 60 Minuten lang unter Rückfluß erhitzt. In trockenem Benzol (20 ml) gelöstes Pyrrolidin-2-oxo-3-phenyl-3-ethylcarboxylat (1,6 g) wird dazugegeben, und das Reaktionsgemisch wird sechs Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Die gekühlte Lösung wird im Vakuum bis zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Ethylacetat und Wasser aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Schicht wird über Na_2SO_4 getrocknet, bis zur Trockne eingedampft und ergibt einen blassen gelben Rückstand. Dieser wird auf Kieselsäuregel (Elutionsmittel: CH_2Cl_2 - MeOH - NH_4OH im Verhältnis 90:10:1, Rf-Wert: 0,27) chromatographiert und ergibt die reine Titelverbindung als 1:1 diastereomeres Gemisch. 0,64 g; Schmelzpunkt 142–143°C.

MS (C.I.) = 315 m/e (M + H)

HPLC: Diaster. A, tr 9,25, Diaster. B, tr 11,2. X

(Supelcosil LC8-Säule, Elutionsmittel: CH_3CN 15 - $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{NEt}_3$ 50 - H_2O 35; T = 40°C)

Analyse

$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3$

Nachgewiesen %: C 68,70; H 7,21; N 8,83

Berechnet %: C 68,77; H 7,05; N 8,91

Entsprechend dem zuvor beschriebenen Verfahren können die folgenden Verbindungen hergestellt werden:

Piperidin-2,6-dioxo-3-phenyl-3-[(R)-1-azabicyclo(2.2.2)octyl]-carboxylat (Verbindung 4)

Schmelzpunkt 160–163°C.

MS (C.I.) = 343 m/e (M + H)

HPLC: Diaster. A, tr 8,63, Diaster. B, tr 9,04.

(Supelcosil LC8-Säule, Elutionsmittel: CH_3CN 40 - $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{NEt}_3$ 40 - H_2O 20; T = 40°C)

Analyse

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$

Nachgewiesen %: C 66,57; H 6,51; N 8,22

Berechnet %: C 66,65; H 6,48; N 8,18

Piperidin-2-oxo-6-phenyl-6-[(R)-1-azabicyclo(2.2.2)octyl]-carboxylat (Verbindung 5)

Schmelzpunkt 144–150°C (unter Zersetzung) (als Hydrochloridsalz, aus Diethylether)

MS (C.I.) = 329 m/e (M + H)

HPLC: Diaster. A, tr 22,40, Diaster. B, tr 24,06.

(DNB-leu-Säule, Elutionsmittel: n - C_6H_{14} 88 - i-PrO H 10 - CH_3OH 2; T = 25°C)

Analyse

$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_3$

Nachgewiesen %: C 62,28; H 6,99; N 7,60

Berechnet %: C 62,54; H 6,91; N 7,68

Pyrrolidin-2-oxo-5-phenyl-5-[(R)-1-azabicyclo(2.2.2)octyl]-carboxylat (Verbindung 6)

Schmelzpunkt 125–127°C (unter Zersetzung) (als Hydrochloridsalz aus Diethylether)

MS (C.I.) = 315 m/e (M + H)

HPLC: Diaster. A, tr 4,40, Diaster. B, tr 4,90.

(Supelcosil LC8DB-Säule, Elutionsmittel: CH_3CN 30 - H_3PO_4 (0,01 M + 0,02% NEt_3 , pH = 3) 40 - H_2O 30; T = 40°C)

Analyse

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_3$

Nachgewiesen %: C 61,03; H 6,70; N 7,82

Berechnet %: C 61,62; H 6,61; N 7,98

Piperidin-1-acetyl-3-phenyl-3-[(R)-1-azabicyclo(2.2.2)octyl]-carboxylat (Verbindung 7)

Dickes Öl

MS (C.I.) = 357 m/e (M + H)

HPLC: Diaster. A, tr 4,45, Diaster. B, tr 4,77.

(Nucleosil C8-Säule, Elutionsmittel: CH_3CN 40 - H_3PO_4 40 - H_2O 20; T = 40°C)

Analyse

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$

Nachgewiesen %: C 70,50; H 7,97; N 7,72

Berechnet %: C 70,76; H 7,92; N 7,86

Piperidin-2-oxo-5-(pyridin-2-yl)-5-[(R)-1-azabicyclo(2.2.2)octyl]-carboxylat (Verbindung 8)

Schmelzpunkt 160–163°C

MS (C.I.) = 330 m/e (M + H)

HPLC: Diaster. A, tr 6,93, Diaster. B, tr 7,51.

(Nucleosil C8-Säule, Elutionsmittel: CH_3CN 10 - H_3PO_4 40 - Wasser 50; T = 40°C)

Analyse

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$

Nachgewiesen %: C 65,48; H 7,06; N 12,69

Berechnet %: C 65,63; H 7,04; N 12,76

Piperidin-2-thioxo-3-phenyl-3-[(R)-1-azabicyclo(2.2.2)-octyl]-carboxylat (Verbindung 9)

Schmelzpunkt 111–113°C.

MS (C.I.) = 345 m/e (M + H)

HPLC: Diaster. A, tr 15,70, Diaster. B, tr 18,00.

(DNB-Leu-Säule, Elutionsmittel: n-C₈H₁₄ 85 – CH₃OH 7 – i-PrOH 8; T = 25°C)

Analyse

C₁₉H₂₄N₂O₂S

Nachgewiesen %: C 65,88; H 6,95; N 8,00

Berechnet %: C 66,24; H 7,02; N 8,13

Piperidin-2-oxo-3-(thiophen-2-yl)-3-[(R)-1-azabicyclo(2.2.2)-octyl]-carboxylat (Verbindung 10)

Schmelzpunkt 132°C.

MS (C.I.) = 335 m/e (M + H)

HPLC: Diaster. A, tr 20,40, Diaster. B, tr 22,00.

(DNB-Leu-Säule, Elutionsmittel: n-C₈H₁₄ 88 – CH₃OH 6 – i-PrOH 6; T = 30°C)

Analyse

C₁₇H₂₂N₂O₃S

Nachgewiesen %: C 60,45; H 6,67; N 8,17

Berechnet %: C 61,05; H 6,63; N 8,38

Piperidin-2-oxo-3-phenyl-3-[(R)-1-azabicyclo(2.2.2)-octyl]-carboxylat (Verbindung 19)

Schmelzpunkt 153–156°C (aus leichtem Petrolether)

MS (C.I.) = 329 m/e (M + H)

HPLC: Diaster. A, tr 14,8, Diaster. B, tr 16,5.

(DNB-Leu-Säule, Elutionsmittel: n-C₆H₁₄ 88 – i-PrOH 6 – CH₃OH 6; T = 25°C)

Analyse

C₁₉H₂₄N₂O₃

Nachgewiesen %: C 69,61; H 7,41; N 8,44

Berechnet %: C 69,49; H 7,37; N 8,53

Piperidin-2-oxo-5-phenyl-5-[(R)-1-azabicyclo(2.2.2)-octyl]-carboxylat (Verbindung 20)

Schmelzpunkt: 181–184°C (aus leichtem Petrolether).

MS (C.I.) = 329 m/e (M + H)

HPLC: Diaster. A, tr 9,3, Diaster. B, tr 11,1.

(Supelcosil LC8-Säule, Elutionsmittel: CH₃CN 15 – H₃PO₄/NEt₃ (pH 3) 50 – H₂O 35; T = 40°C)

Analyse

C₁₉H₂₄N₂O₃

Nachgewiesen %: C 69,80; H 7,30; N 8,46

Berechnet %: C 69,49; H 7,37; N 8,53

Beispiel 16**Azepin-2-oxo-6-phenyl-6-[(R)-1-azabicyclo(2.2.2)-octyl]-carboxylat (Einzelnes Diastereoisomer, Verbindung 11)**
und**Azepin-2-oxo-6-phenyl-6-[(R)-1-azabicyclo(2.2.2)-octyl]-carboxylat (Einzelnes Diastereoisomer, Verbindung 12)**

Eine Suspension von 1(-) 3-Chinuklidinol (0,95 g) und Na (0,17 g) in wasserfreiem THF wird unter Rückfluß 30 Minuten lang erhitzt und danach abgekühlt.

Eine Lösung von Azepin-2-oxo-6-phenyl-6-ethylcarboxylat (1,6 g) und 1,1-Carbonyldiimidazol (1,1 g) in wasserfreiem THF (30 ml) wird dann eingebracht, das so gewonnene Reaktionsgemisch wird 4 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen werden einige Tropfen Eisessig dazugegeben; das Reaktionsgemisch wird bis zur Trockne eingedampft. Eine Flash-Chromatographie auf Kieselsäuregel (Elutionsmittel: CH₂Cl₂ – MeOH – NH₄OH im Verhältnis 95:5:0,5) trennt das 1:1-Paar der Diastereoisomere in eine reine höhere (Rf-Wert: 0,3) und eine reine niedere (Rf-Wert: 0,25) Verbindung. Jede Fraktion wird bis zur Trockne eingedampft und ergibt die einzelnen, getrennten Diastereoisomere als weiße Feststoffe (nach Trituration mit Diethylether).**Azepin-2-oxo-6-phenyl-6-[(R)-1-azabicyclo(2.2.2)-octyl]-carboxylat (Höhere Verbindung, Verbindung 11)**

Schmelzpunkt 171–175°C (unter Zersetzung) (aus Diethylether)

MS (C.I.) = 343 m/e (M + H)

HPLC: tr 4,78

(Supelcosil LC8-Säule, Elutionsmittel: CH₃CN 30 – H₃PO₄/NEt₃ 40 – H₂O 30; T = 40°C)

Analyse

C₂₀H₂₆N₂O₃

Nachgewiesen %: C 70,01; H 7,67; N 8,24

Berechnet %: C 70,15; H 7,65; N 8,18

Azepin-2-oxo-6-phenyl-6-[(R)-1-azabicyclo(2.2.2)-octyl]-carboxylat (Niedere Verbindung, Verbindung 12)

Schmelzpunkt 156–159°C (unter Zersetzung) (aus Diethylether)

MS (C.I.) = 343 m/e (M + H)

HPLC: tr 5,63.

(Supelcosil LC8-Säule, Elutionsmittel: CH₃CN 30 – H₃PO₄/NEt₃ 40 – H₂O 30; T = 40°C)

Analyse

C₂₀H₂₆N₂O₃

Nachgewiesen %: C 70,24; H 7,61; N 8,22

Berechnet %: C 70,15; H 7,65; N 8,18

Beispiel 17

Piperidin-1-methyl-2-oxo-3-phenyl-3-[(R)-1-azabicyclo(2.2.2)-octyl]-carboxylat (Verbindung 13)

Natrium (0,4 g) und Methanol (7 ml) werden in wasserfreies Heptan (400 ml) gegeben. Sobald das gesamte Na gelöst ist, wird der Überschuss an Methanol abdestilliert, und R(-) 3-Quinuclidinol (2,54 g) und Piperidin-1-methyl-2-oxo-3-phenyl-3-ethylcarboxylat (4,98 g) werden dazugegeben. Das Reaktionsgemisch wird erhitzt und das Lösungsmittel (etwa 300 ml) drei Stunden lang destilliert. Nach dem Abkühlen wird 2 N Chlorwasserstoffsäure (40 ml) eingetroffen, und aus der getrennten wäßrigen Schicht wird nach Neutralisation mit 10%igem NaOH, der Extraktion in Ethylacetat und Eindampfen die rohe Titelverbindung in Form eines klaren Öls gewonnen. Dies wird gereinigt durch Säulenchromatographie (Elutionsmittel: CH₂Cl₂ - MeOH - NH₄OH im Verhältnis 90:10:1). 2,8 g. Schmelzpunkt 58–64°C (unter Zersetzung) (als lyophilisiertes Hydrochloridsalz).

MS (C.I.) = 343 m/e (M + H)

HPLC: Diaster. A, tr 13,53, Diaster. B, tr 14,76.

(DNB-leu-Säule, Elutionsmittel: n - C₈H₁₄ 90 - i-PrOH 4 - CH₃OH 6; T = 25°C)

Analyse

C₂₀H₂₇ClN₂O₃

Nachgewiesen %: C 63,20; H 7,22; N 7,29

Berechnet %: C 63,39; H 7,18; N 7,39

Beispiel 18

Piperidin-2-oxo-3-cyclohexyl-3-[(R)-1-azabicyclo(2.2.2)-octyl]-carboxylat (Verbindung 14)

Piperidin-2-oxo-3-cyclohexyl-3-kaliumcarboxylat (1 g) wird portionsweise in eine gekühlte Lösung von Tionylchlorid (10 ml) in wasserfreies Benzol (10 ml) gegeben. Die Suspension wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann bis zur Trockne eingedampft. Zu diesem, dann in wasserfreiem THF (20 ml) suspendierten rohen Rückstand wird unter Rühren

R(-) 3-Quinuclidinol (0,96 g) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird vier Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und dann bis zur Trockne eingedampft. Aus diesem rohen Rückstand wird nach dessen Reinigung durch eine Säulenchromatographie auf Kieselsäuregel (Elutionsmittel: CH₂Cl₂ - MeOH - NH₄OH im Verhältnis 90:10:1, Rf-Wert: 0,22) die reine Titelverbindung in Form eines klaren dicken Öls isoliert. 0,6 g. Schmelzpunkt 58–62°C (unter Zersetzung) (als ein lyophilisiertes Hydrochloridsalz).

MS (C.I.) = 335 m/e (M + H)

HPLC: Diaster. A, tr 8,73, Diaster. B, tr 10,28.

(DNB-leu-Säule, Elutionsmittel: n - C₈H₁₄ 88 - i-PrOH 6 - CH₃OH 6; T = 25°C)

Analyse

C₁₇H₃₁ClN₂O₃

Nachgewiesen %: C 61,41; H 8,50; N 7,50

Berechnet %: C 61,52; H 8,42; N 7,55

Beispiel 19

Azepin-2-oxo-6-phenyl-6-[(R)-1-azabicyclo(2.2.2)-octyl]-carboxylat, Methylbromid (Verbindung 15)

Eine Lösung von Azepin-2-oxo-6-phenyl-6-[(R)-1-azabicyclo(2.2.2)-octyl]-carboxylat (0,05 g) und Methylbromid (2 M Lösung in Diethylether) (1,53 ml) in Acetonitril (7 ml) wird bei Raumtemperatur 2 Tage lang gerührt. Die Lösung wird bis zur Trockne eingedampft und ergibt nach der Lyophilisation die reine Titelverbindung. 0,55 g.

Schmelzpunkt 60–68°C (unter Zersetzung) (nach Lyophilisation)

HPLC: Einzelnes Diastereoisomer, tr 3,80

(Supelcosil LC8-Säule, Elutionsmittel: CH₃CN 30 - H₃PO₄ (0,01 M + 0,02% NEt₃, pH 3) 40 - H₂O 30; T = 40°C)

Analyse

C₂₁H₂₉BrN₂O₃

Nachgewiesen %: C 57,00; H 6,89; N 6,15

Berechnet %: C 57,67; H 6,68; N 6,40

Nach dem oben beschriebenen Verfahren und bei Benutzung einer geeigneten Zwischenverbindung können die folgenden Verbindungen hergestellt werden:

Azepin-2-oxo-6-[(R)-1-azabicyclo(2.2.2)octyl]-carboxylat, Methylbromid (Einzelnes Diastereoisomer, Verbindung 16)

Schmelzpunkt 67–72°C (unter Zersetzung) (nach Lyophilisation)

HPLC: Einzelnes Diastereoisomer, tr 4,10.

(Supelcosil LC8-Säule, Elutionsmittel: CH₃CN 40 - H₃PO₄ (0,01 M + 0,02% NEt₃, pH 3) 40 - H₂O 20; T = 40°C)

Analyse

C₂₁H₂₉BrN₂O₃

Nachgewiesen %: C 56,85; H 6,83; N 6,18

Berechnet %: C 57,67; H 6,68; N 6,40

Piperidin-2-oxo-5-phenyl-5-[(R)-1-azabicyclo(2.2.2)-octyl]-carboxylat, Cyclopropylmethylbromid (Verbindung 17)

Schmelzpunkt 65–70°C (unter Zersetzung) (nach Lyophilisation)

HPLC: Diastereomeres Gemisch, tr 10,10.

(Supelcosil LC8-Säule), Elutionsmittel: CH₃CN 40 – H₃PO₄ (0,01 M + 0,02% NEt₃, pH 3) 60 – H₂O 20; T = 40°C)

Analyse

C₂₃H₃₁BrN₂O₃

Nachgewiesen %: C 59,48; H 6,79; N 6,00

Berechnet %: C 59,61; H 6,74; N 6,05

Piperidin-2-oxo-5-phenyl-5-[(R)-1-azabicyclo(2.2.2)-octyl]-carboxylat, Methylbromid (Verbindung 18)

Schmelzpunkt 112°C (unter Zersetzung)

HPLC: Diaster. A, tr 8,85, Diaster. B, tr 9,34.

(Supelcosil LC8-Säule, Elutionsmittel: CH₃CN 15 – H₃PO₄/NEt₃ 50 – H₂O 35; T = 40°C)

Analyse

C₂₀H₂₇BrN₂O₃

Nachgewiesen %: C 56,80; H 6,38; N 6,68

Berechnet %: C 56,74; H 6,43; N 6,62

Im folgenden werden Beispiele erfindungsgemäßer pharmazeutischer Präparate angeführt (nicht einschränkend):

Beispiel 20

Tabletten

– Wirkstoff	10 mg
– Lactose	207 mg
– Maisstärke	30 mg
– Magnesiumstearat	3 mg

Herstellungsverfahren: Der Wirkstoff, Lactose und Maisstärke werden gemischt und gleichmäßig mit Wasser befeuchtet. Nach dem Sieben der feuchten Masse und dem Trocknen in einem Hordentrockner, wird das Gemisch erneut gesiebt, und das Magnesiumstearat wird hinzugegeben. Dann wird das Gemisch in Tabletten zu je 250 mg gepreßt. Jede Tablette enthält 10 mg Wirkstoff.

Beispiel 21

Kapseln

– Wirkstoff	10 mg
– Lactose	188 mg
– Magnesiumstearat	2 mg

Verfahren zur Herstellung: Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen gemischt, das Gemisch wird gesiebt und in einem geeigneten Gerät gleichmäßig durchmischt. Das entstehende Gemisch wird in Kapseln aus Hartgelatine (200 mg pro Kapsel) gefüllt; jede Kapsel enthält 10 mg Wirkstoff.

Beispiel 22

Ampullen

– Wirkstoff	2 mg
– Natriumchlorid	9 mg

Verfahren zur Herstellung: Der Wirkstoff und das Natriumchlorid werden für die Injektion in einer geeigneten Menge Wasser gelöst. Die entstehende Lösung wird gefiltert und unter sterilen Bedingungen in die Ampulle gefüllt.

Beispiel 23

Zäpfchen

– Wirkstoff	25 mg
– halbsynthetische Fettsäureglyceride	1 175 mg

Verfahren zur Herstellung: Die halbsynthetischen Fettsäureglyceride werden geschmolzen, und der Wirkstoff wird beim gleichmäßigen Rühren dazugegeben. Nach dem Abkühlen auf eine geeignete Temperatur wird die Masse in Gießformen für Zäpfchen von je 1 200 mg gegeben. Jedes Zäpfchen enthält 25 mg Wirkstoff.

Beispiel 24

Oraltropfen

– Wirkstoffe	5 mg
– Sorbitol	350 mg
– Propylenglycol	200 mg
– Zitronensäure	1 mg
– Natriumcitrat	3 mg
– demineralisiertes Wasser q. s.	1 ml

Verfahren zur Herstellung: die Wirkstoffe, die Zitronensäure und das Natriumcitrat werden in einer Mischung aus einer geeigneten Menge Wasser und Propylenglycol gelöst. Dann wird Sorbitol dazugegeben, und die fertige Lösung wird gefiltert. Die Lösung enthält 1 % Wirkstoffe und wird mit Hilfe eines geeigneten Tropfeinsatzes dargereicht.