

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

200770 B

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 471/08

A 61 K 31/395

(22) Bejelentés napja: 1988.09.22. (21) 4970/88

(30) Bejelentés elsőbbsége:
(21997 A/87) 1987.09.23. IT

(40) Közzététel napja: 1989.05.29.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990.08.28.

(72) Feltalálók:

Dr. TURCONI Marco, Voghera,
Dr. DONETTI Arturo,
Dr. MICHELETTI Rosamaria,
Dr. UBERTI Annamaria,
Prof. GIACHETTI Antonio, Milánó,
Dr. NICOLA Massimo, Pavia,
Dr. MONTAGNA Ernesto, San Giuliano Milanese, (IT)

(73) Szabadalmas:

Istituto De Angeli S. p. A.,
Milánó, (IT)

(54) ELJÁRÁS 5-HT RECEPTOR ANTAGONISTA HATÁSÚ ÚJ BENZIMIDAZOLIN-2-EXO-1- -KARBONSAV-SZÁRMAZÉKOK ÉS EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány szerinti eljárással az (I) általános képletű új benzimidazolin-2-oxo-1-karbonsav-származékokat, ezek stereoizomerjeit, savaddíciós sóit és kvaterner származékait állítják elő, a képletben

R hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-5 szénatomos alkenilcsoport, vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, 10

R₁ és R₂ azonos vagy eltérő és jelentése hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil-csoport, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxycsoport, 1-4 szénatomos alkanoilcsoport, nitrocsoport, aminocsoport vagy 1-4 szénatomos alkanoil-amino-csoport, 15

Y oxigénatom vagy -N-R₃- általános képletű csoport, amelyben R₃ hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy kettő 1-3 szénatomos alkoxycsoporttal helyettesített benzilcsoport, 20

A jelentése (a), (b), (c) vagy (d) csoport, amelyben p értéke 0

vagy 1, r értéke 0, 1, 2 vagy 3, R₄ hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

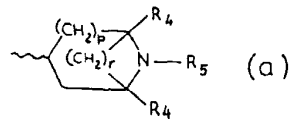
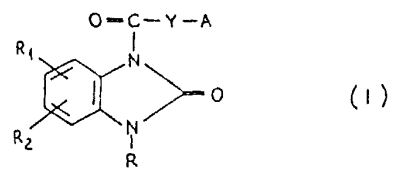
R₅ hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 3-5 szénatomos cikloalkil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített fenilcsoport vagy -C=NR₇ általános képletű

R₆

csoport, amelyben R₆ hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy aminocsoport és R₇ hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport.

A leírás terjedelme: 19 oldal, 2 rajz, 13 ábra

HU 200770 B



A találmány 5-HT receptor antagonistá hatású új benzimidazolin-2-oxo-1-karbonsav-származékok előállítására alkalmas eljárásra vonatkozik.

A találmány szerinti eljárással előállítható új 5-HT receptor antagonistá hatású gyógyászatilag hatásos benzimidazolin-2-oxo-1-karbonsav-származékok hányás elleni és gyomor-előmozgást segítő hatású gyógyszerkészítmények hatóanyagai lehetnek. A szerotoninről (5-HT) tudott, hogy nagy szerepet játszik a központi idegrendszerben (CNS) és a perifériás idegrendszerben (PNS). 5-HT receptor antagonistaként ható vegyületek hatásosan alkalmazhatók féloldali fejfájás, szagigató fejfájás és trigeminus neuralgia megelőzésében és kezelésében. Ezeket a hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerkészítmények ugyancsak használhatók bizonyos CNS-rendellenességek, így a szorongásos betegség és az elmebaj kezelésére. Mivel az 5-HT antagonistáknak kedvező szerepük van a gyomor- és bélrendszer mozgásában, ezek a vegyületek szintén alkalmazhatók a késleltetett gyomorkiürítés, gyomorzarvarok, hasfelpuffadás, nyelőcső-visszafolyás, emésztéses fekély, székrekedés és ingerlékeny béltünetek kezelésénél. Legújabban felismerték azt is, hogy számos 5-HT antagonistá különösen jól használható kemoterápia által okozott émelygés és hányinger kezelésére (J. R. Fozard: Trends in Pharmacological Sciences 8 44, 1987 és a benne felsorolt hivatkozások).

Munkánk során olyan új, az eddigiektől szerkezetileg különböző vegyületosztályba tartozó vegyületeket szintetizáltunk, amelyek fajlagos 5-HT receptor antagonistá blokkoló hatást mutatnak és jól használhatók kemoterápiás- és sugárkezelés okozta émelygés és hányinger és/vagy gyomorbántalmak kezelésére. Ilyen vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerek értékesek tengeri betegség, ritmuszavar, féloldali fejfájás, szagigató fejfájás, trigeminus neuralgia, szorongás és elmebaj kezelésére. Ezenkívül a gyomor- és bélmozgás rendellenességeinek, így az emésztési zavar, hasfelpuffadás, nyelőcső-visszafolyás, gyomorfekély és ipokinézia kezelésére.

A találmány szerinti eljárással előállítható új benzimidazolin-2-oxo-1-karbonsav-származékok az (I) általános képletnek felelnek meg. Ebben a képletben

R hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-5 szénatomos alkenilcsoport, vagy 1-4 szénatomos alkinilcsoport,

R₁ és R₂ azonos vagy eltérő és jelentése hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil-csoport, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkanoxilcsoport, 1-4 szénatomos alkanonilcsoport, nitrocsoporthat vagy 1-4 szénatomos alkanonil-amino-csoport,

Y oxigénatom vagy -N-R₃- általános képletű csoport, amelyben R₃ hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy kettő 1-3 szénatomos alkoxilcsoporttal helyettesített benzilcsoport,

A jelentése (a), (b), (c) vagy (d) csoport, amelyben p értéke 0 vagy 1, r értéke 0, 1, 2 vagy 3, R₄ hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport; R₅ hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 3-5 szénatomos cikloalkil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített fenilcsoport vagy $\text{-}\overset{\text{R}_6}{\underset{|}{\text{C}}=\text{NR}_7}$

általános képletű csoport, amelyben R₆ hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy aminocsoport és R₇ hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport.

Gyógyszerészeti használatra az (I) általános képletű vegyületeket szabad vagy tautomer formákban vagy fiziológiailag összeférhető savaddíciós sók alakjában alkalmazhatjuk. Az itt használt „savaddíciós sók” megjelölés szerves vagy szervetlen savakkal alkotott sókra vonatkozik. Fiziológiailag elfogadható sók előállítására alkalmas savak például a maleinsav, citromsav, borkősav, fumsav, metán-szulfonsav, hidrogénklorid, hidrogénbromid, hidrogénjodid, salétromsav, kénsav, foszforsav, ecetsav, benzoésav, aszkorbinsav és hasonló savak. Fiziológiailag elfogadható sók az (I) általános képletű vegyületek kvaterner ammóniumsói is, amelyeket úgy kapunk, hogy az (I) általános képletű vegyületeket R₈-Q általános képletű vegyületekkel reagáltatjuk, amelyben R₈ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, fenil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport vagy 3-7 szénatomos cikloalkil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport és Q valamely lehasítható csoport, így halogénatom, p-toluol-szulfonát, mezilát. Előnyös R₈ csoportok a metil-, etil-, n-propil-, izopropil- és ciklopropil-metil-csoportok. A fiziológiailag elfogadható sók magukban foglalják az (I) általános képletű vegyületek belső sóit is, így az N-oxidokat. Az (I) általános képletű vegyületek és fiziológiailag elfogadható sóik létezhetnek fiziológiailag elfogadható szolvátok, így hidrátok alakjában is. A képletből látható, hogy az (I) általános képletű amidinó-származékok tautomerjei is léteznek abban az esetben, ha R₅ jelentése $\text{-}\overset{\text{R}_6}{\underset{|}{\text{C}}=\text{N-R}_7}$ általános képletű csoport, amelyben R₆ és R₇ jelentése az előzőekben megadottakkal egyezik.

Az (I) általános képletű vegyületek számos tagja tartalmaz kiral- vagy prokiral-központokat és így különböző sztereoizomer formákban létezhetnek, ide számítva a (+) és

(-) típusú enantiomereket és ezek elegyeit is. A találmány szerinti eljárás körébe tartozik mind az egyes izomerek, mind ezek elegyeinek az előállítás is.

Abban az esetben, ha az előállításnál optikai izomerek elegyeit kapjuk, akkor ezeket az egyes izomerekre szétválaszthatjuk hagyományos rezolváló eljárásokkal, amelyek az izomerek különböző fizikai-kémiai tulajdonságain alapulnak. Ilyen módszerek például valamely alkalmas optikailag aktív savval alkotott savaddíciós sónak a frakcionált kristályosítása vagy a kromatográfiás szétválasztás megfelelő oldószerrel.

Az (I) általános képletben megadott A szubsztituens (a) csoportjának a jelentése 3-as helyzetben kapcsolódó 8-azabicyclo[3.2.1]oktán vagy 3-as helyzetben kötődő 9-azabicyclo[3.3.1]nonán vagy 2-es helyzetbe kötődő 7-azabicyclo[2.2.1]heptán, 4-es helyzetbe kapcsolódó piperidin; a (b) csoport jelentése 3-as vagy 4-es helyzetbe kötődő 1-azabicyclo[2.2.2]oktán; a (c) csoport 4-es helyzetbe kapcsolódó 1-azabicyclo[3.3.1]nonán és a (d) csoport 5-ös helyzetbe kötődő 2-azabicyclo[2.2.2]oktán.

A halogénatom megjelölés fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomra vonatkozik. Az (I) általános képletű vegyületekben az (A) csoport azabicyclo-részei endo- vagy exo-helyettesítettek lehetnek.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek tiszta endo- vagy exo-részeket tartalmaznak, a megfelelő elővegyületekből (prekurzorokból) kiindulva állíthatjuk elő vagy a nem sztereospecifikusan szintetizált endo- vagy exoizomerek elegyeinek a szétválasztása, például hagyományos kromatográfiás szétválasztása, útján kapjuk.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R jelentése hidrogénatom, úgy állíthatjuk elő, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet, amelyben R₁, R₂, Y és A jelentése az előzőekben megadott, egy (III) általános képletű reakcióképes karbonil-származékkal reagáltatunk, amelyben X és X¹ egymással megegyező vagy egymástól különböző lehasítható csoport, így halogénatom halogénezett alkoxicsoport, alkoxicsoport vagy heterociklusos csoport. Előnyös csoportok a klóratom, a triklór-metoxi-, metoxi-, etoxi- vagy imidazolilcsoport.

A reakciót hagyományosan protonmentes oldószerben vitelezzük ki, így benzolban, toluolban, etil-acetátban, acetonitrilben, tetrahidrofuranban, metilén-kloridban, kloroformban, széntetrakloridban vagy dimetil-formamidban, 0 °C-tól 100 °C-ig terjedő hőmérséklettartományban, előnyösen 5 °C-on, vagy a választott oldószer forráspontján. Bizonyos esetekben előnyös valamely savmegkötő szer, így trietil-amin használata.

A fenti eljárásnál kiindulási anyagokként használt (II) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy valamely (IV)

általános képletű vegyületet, amelyben R₁, R₂, Y és A jelentése a fentiekkel egyezik, redukálunk hidrogénnel vagy hidrogént leadó anyaggal, így ammónium-formáttal, ciklohexénnel, ciklohexadiénnel vagy hidrazinnal. A redukálást előnyösen hidrogénnel végezzük megfelelő katalizátor, előnyösen 5% vagy 10% Pd/C vagy Raney-nikkel jelenlétében, alkalmas oldószerben, így metanolban, etanolban, toluolban, vízben vagy ezek elegyében. A redukciót hagyományos módon is végezhetjük vassal savas közegben vagy FeCl₃ jelenlétében, cinkkel ecetsavban vagy hidrogénkloridban, SnCl₂-vel hidrogénkloridban vagy más redukáló szerekkel, így titán-trikloriddal, ferro-szulfáttal, hidrogén-szulfiddal vagy sójával, így nátrium-hidroszulfittal.

A (IV) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy valamely (V) általános képletű vegyületet, amelyben R₁ és R₂ jelentése az előzőekben megadott, egy (VI) általános képletű reakcióképes közbenső vegyülettel, amelyben, X, Y és A jelentése a megadottakkal egyezik, reagáltatunk. A reakciót valamely protonmentes oldószerben, így tetrahidrofuranban, acetonitrilben, kloroformban, toluolban, klór-benzolban vagy oldószer nélkül vitelezzük ki, és adott esetben valamely savmegkötő szert, előnyösen piri-dint, használunk. A reakcióhőmérséklet 20 °C-tól 100 °C-ig terjed, előnyösen 20 °C és 80 °C között van.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R₁ és R₂ mindegyike hidrogénatom, R, Y és A jelentése az előzőekben megadott, hagyományosan úgy állíthatjuk elő, hogy valamely (VII) általános képletű vegyületet, amelyben M fématom, így nátrium-, kálium- vagy lítiumatom, előnyösen nátrium, egy (VI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk. A reakciót előnyösen poláros, protonmentes oldószerben, így dimetil-formamidban vagy tetrahidrofuranban vitelezzük ki 0 °C-tól 100 °C-ig terjedő hőmérséklettartományban, előnyösen szobahőmérsékleten.

A (VII) általános képletű vegyületet in situ gerjesztjük a megfelelő hidrogénvegyületekből nátrium, kálium, nátrium-hidrid, kálium-hidrid, kálium-terc-butilát, butil-lítium, lítium-diizopropil-amid, előnyösen nátrium-hidrid segítségével.

Olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R₁ és R₂ mindegyike hidrogénatom, R, Y és A jelentése az előzőekben megadott, úgy is előállíthatunk, hogy valamely (VIII) általános képletű reakcióképes vegyületet, amelyben R és X jelentése az előzőekben megadott, egy (IX) általános képletű vegyülettel, amelyben Z hidrogénatom vagy fématom, előnyösen lítium-, nátrium- vagy káliumatom, Y és A jelentése pedig a fentiekkel egyezik, reagáltatunk.

A reakciót protonmentes oldószerben, így tetrahidrofuranban, kloroformban, acetonitrilben, o-diklór-benzolban és adott eset-

ben valamely savmegkötő szer, így piridin vagy trietil-amin, elsősorban piridin, jelenlétében 0 °C-tól 200 °C-ig terjedő hőmérséklettartományban, előnyösen 20 °C és 160 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A kapott (I) általános képletű vegyületeket kívánt esetben más (I) általános képletű vegyületekké alakíthatjuk oly módon, hogy

i) a kapott, R=hidrogénatom jelentésű (I) általános képletű vegyületekben az R csoportot 1-4 szénatomos alkilcsoporttá alakítjuk és/vagy

ii) a kapott, R₁=aminocsoport jelentésű (I) általános képletű vegyületekben az R₁ csoportot 1-4 szénatomos alkanoil-NH-csoporttá alakítjuk és/vagy

iii) a kapott, R_s=hidrogénatom jelentésű (I) általános képletű vegyületekben az R_s csoportot 3-5 szénatomos cikloalkil- 1-4 szénatomos alkilcsoporttá vagy olyan -CR₆=NR₇ csoporttá alakítjuk, ahol R₆ és R₇ hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy R₆ aminocsoport és R₇ hidrogénatom és/vagy

iv) a kapott, R_s=fenil- 1-4 szénatomos alkilcsoport jelentésű (I) általános képletű vegyületekben az R_s csoportot hidrogénatommá alakítjuk és/vagy

v) a kapott, R₁=nitrocsoport jelentésű (I) általános képletű vegyületekben az R₁ csoportot aminocsoporttá alakítjuk és/vagy

vi) a kapott (I) általános képletű vegyületeket savaddíciós sóvá vagy kvaterner ammónium-származékká alakítjuk.

A találmány szerinti eljárással előállítható (I) általános képletű vegyületeket adott esetben szervesen vagy szervetlen savakkal alakíthatjuk a megfelelő, fiziológiailag elfogadható savaddíciós sókká hagyományos módszerekkel. Így például a vegyületeket alkalmas oldószerben, megfelelő savval reagáltatjuk. Különösen előnyös sav például a hidrogénklorid, hidrogénbromid, kénsav, ecetsav, citromsav vagy a borkósav.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek közül különösen előnyös 5-HT receptor blokkoló hatóanyagok azok, amelyek (I) általános képletében:

- A endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il-csoport, R₁ és R₂ hidrogénatom, R hidrogénatom vagy CH₃ csoport és Y oxigénatom vagy NH csoport.

- A egy 1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il-csoport, R₁ és R₂ hidrogénatom vagy CH₃ csoport és Y oxigénatom vagy NH csoport.

- A endo-9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il-csoport, R₁ és R₂ hidrogénatom, R hidrogénatom vagy CH₃ csoport és Y oxigénatom vagy NH csoport.

- A endo-1-azabicyclo[3.3.1]non-4-il-csoport, R₁ és R₂ hidrogénatom, R hidrogénatom vagy CH₃ csoport és Y oxigénatom vagy NH csoport.

Ahogy már említettük az (I) általános képletű új vegyületek, amelyeket a találmány szerinti eljárással állítunk elő, értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek annak köszönhetően, hogy képesek antagonizálni a fiziológiai 5-HT hatásokat melegvérűekben. Ennélfogva az új vegyületek eredményesen alkalmazhatók olyan rendellenességek megelőzésére és kezelésére, amelyekben 5-HT receptorok közrejátszanak, így a kemoterápia vagy a sugárzás okozta émelygés és hányinger és gyomorürítés kezelésére. A következő tesztek azt mutatják be, hogy a találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek, illetve ilyen vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előnyös és jellemző tulajdonságokkal rendelkeznek ilyen téren.

20 Farmakológia

Bezold-Jarisch reflex érzéstelenített patkányoknál

25 250-275 g tömegű patkányokat érzéstelenítettünk 1,25 g/kg i.p. beadott uretánnal. A vérnyomást a bal combi artériában mértük nyomásátvivő (Statham) segítségével és a szívsebességet feljegyeztük oly módon, hogy a vérnyomás-szignált egy cardiotaquímeterbe tápláltuk be.

A Bezold-Jarisch-effektust 20 µg/kg 5-HT gyors befecskendezésével idéztük elő.

35 Megnövelt mennyiségű antagonistá dózist adagoltunk be 5 perccel az 5-HT beadása előtt annak érdekében, hogy megállapítsuk annak a hatását a szívlassulási kezdeti megszüntetésére és az ezzel kapcsolatos vérnyomáscsökkenésre, amely a bolygóidegi stimuláció-reflexből származott.

40 Más vizsgálatoknál a jobb bolygóideget platinaelektrodok segítségével stimuláltuk 10 V, 10 Hz, 2 msec jellemzőknél alacsony szívfrekvencia előidézése érdekében (Grass 248 stimulátor). Az ED₅₀ értékeket százalékos gátlásként kifejezett adatok lineáris regressziós analízise útján számítottuk. A találmány szerinti eljárással előállított két vegyület hatását az alábbiakban adjuk meg:

50	Alacsony szívfrekvencia	Alacsony vérnyomás (ED ₅₀ , µg/kg ⁻¹ , i.v.)	(ED ₅₀ , µg/kg ⁻¹ , i.v.)
26. vegyület	0,3		0,4
27. vegyület	0,35		0,51
28. vegyület	1,0		1,5
55	31. vegyület	0,49	1,97

Tengerimalac csípőből hosszanti bélizom-érforat

60 450-550 g tömegű Dunkin Hartley tengerimalacokat nyakkicsavarással leöltünk. Distalis csípőből 2 cm-es szegmensét, amelyet körülbelül 10 cm távolságban vettünk a calciumtól 0,5 g húzófeszültség alatt 10 ml
65 olyan szerv-fürdőben szuszpendáltuk, amely

Tyrode-oldatot (137 NaCl; 2,68 KCl; 1,82 CaCl₂; 5,9 NaHCO₃; 1 MgCl₂; 0,12 NaH₂PO₄; 5,6 glukóz mM-ban számítva) tartalmazott és amelyet 95% O₂ és 5% CO₂ tartalmú gázzal kezeltünk 37 °C-on és így oxigénnel telítettünk. A reakciót izotóniás nyomásátvivő segítségével polarográfion (Basile) mértük.

Az elektromos mező stimulálását (EFS) bipoláris platinaelektrodokkal, 0,5 msec pulzusokkal 0,1 Hz frekvenciánál a legnagyobb feszültség mellett végeztük. Abban az esetben, ha az összehúzódások stabilizálódtak, kumulatív koncentráció-reakciógörbét szerkesztettünk a vizsgálat alatt lévő vegyületekre, miközben a koncentrációkat 5 perces időközökben növeltük. A vegyületeknek EFS-re gyakorolt összehúzó hatását a vegyület hozzáadása előtt mért legnagyobb koncentráció százalékos értékeként határoztuk meg.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek megerősítették a tengerimalac csípőbélben az elektromos stimulációval előidézett koncentrációkat 10⁻¹⁰-10⁻⁸ koncentrációtartományban, mimellett nem fejtettek ki hatást az izomtónusra.

A találmány kiterjed azoknak a gyógyszerkészítményeknek az előállítására is, amelyek hatóanyagként az (I) általános képletű vegyület vagy fiziológiailag elfogadható savaddíciós sója határos mennyiségét tartalmazó gyógyszerészeti vivőanyagokkal vagy kötőanyagokkal együtt. Gyógyszerészeti beadásra az (I) általános képletű vegyületeket vagy fiziológiailag elfogadható savaddíciós sóikat hagyományos gyógyszerészeti készítmények formájában alkalmazzuk, amelyek szilárdak vagy folyékonyak lehetnek. A gyógyszerkészítmények például orális, rektális vagy parenterális beadásra alkalmas alakban készíthetők el. Megfelelő formák ilyen célra például a kapszulák, tabletták, bevont tabletták, ampullák, kúpok és az orális pilulák.

A hatóanyagokat a gyógyszerkészítésnél szokásosan alkalmazott kötőanyagokba vagy vivőanyagokba ágyazhatjuk be. Ilyen anyagok például a talkum, arabgumi, laktóz, zselatin, magnézium-sztearát, kukoricakeményítő, vizes vagy nem-vizes vivőanyagok, polivinil-pirrolidon, mannit, a zsírsavak félszintetikus gliceridjei, a sorbit, propilén-glikol, citromsav és a nátrium-citrát.

A gyógyszerkészítményeket előnyösen egységadagokként formáljuk, mindegyik egységadag a hatóanyag egy adagját foglalja magában. Az egységadagok hagyományosan 50-1000 mg, előnyösen 100-500 mg (I) általános képletnek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sójának megfelelő mennyiségét tartalmazják. A napi adag 50-200 g/testtömeg kg.

A találmány szerinti eljárást a következőkben kiviteli példákban is bemutatjuk, de a találmány köre nem korlátozódik csupán a példákban leírtakra. A leírásban és a példák-

ban a százalékok tömegszázalékokat jelentenek.

5 1. példa

Endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il-klórformát-hidroklorid

43 g endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oktan-3-ol-hidrokloridot 400 ml acetonitrilben szuszpendálunk és 62,2 g triklór-metil-kloroformát 40 ml acetonitrillel készített oldatát adjuk a szuszpenzióhoz 0 °C-on. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten keverjük 24 óra hosszat és így átlátszó oldatot kapunk.

Az oldatot szárazra pároljuk és a maradékot dietil-éterrel trituráljuk. Ily módon 56,8 g fehér színű szilárd anyagot kapunk. Op. 134-136 °C (bomlik).

Hasonló módon állíthatjuk elő a következő vegyületeket is:

- 1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il-klórformát-hidroklorid, Op. 130-132 °C,
- endo-8-etil-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il-klórformát-hidroklorid, Op. 145-147 °C,
- 1,2,3-trimetil-piperidin-4-il-klórformát-hidroklorid, Op. 141-143 °C,
- endo-8-fenil-metil-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il-klórformát-hidroklorid, Op. 152-153 °C,
- exo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il-klórformát-hidroklorid, Op. 137-140 °C,
- endo-9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il-klórformát-hidroklorid, Op. 117-120 °C,
- exo-9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il-klórformát-hidroklorid, Op. 152-153 °C.

2. példa

2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karbonil-klorid

5 g 2,3-dihidro-1H-benzimidazol-2-ont 200 ml desztillált tetrahydrofuranban szuszpendálunk és 13,5 ml triklór-metil-klórformátot adunk a szuszpenzióhoz. A reakcióelegyet 3 óra hosszat visszafolyatás közben melegítjük mindaddig, ameddig átlátszó oldatot nem kapunk. Ezután az elegyet lehűtjük, a szuszpendált szilárd anyagot szűrővel eltávolítjuk és a szűrlet anyalúgot szárazra pároljuk. Ily módon 6,5 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Op. 188-190 °C (bomlik).

3. példa

60 *Endo-3-[(2,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amino-9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]nonán*

a) 2 g exo-9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-olt feloldunk 40 ml metilén-kloridban, az oldatot 0 °C-ra hűtjük és hozzáadunk

3,8 ml tionil-kloridot keverés közben. A reakcióelegyet 4 óra hosszat visszafolyatás közben melegítjük és utána szárazra pároljuk. A maradékot vízben felvesszük, meglúgosítjuk és metilén-kloriddal extraháljuk. Az oldószert lepároljuk és így 2 g nyers olajos terméket kapunk, amelyet gyors-kromatográfiás módszerrel szilikagélen tisztítunk. Az eluálást metilén-klorid/metanol/32%-os ammónium-hidroxid 97:3:0,3 arányú elegyével végezzük és így 0,8 g endo-3-klór-9-metil-9-azabiciklo[3.3.1]nonánt kapunk. Op. 177-178 °C.

b) 0,5 g endo-3-klór-9-metil-9-azabiciklo[3.3.1]nonán és 0,62 g 2,4-dimetoxi-benzil-amin 50 ml abszolút etanollal készített oldatát visszafolyatás közben melegítjük 4 óra hosszat. Ezután a reakcióoldatot lehűtjük, az oldószert lepároljuk és a nyers terméket gyors-kromatográfiás úton szilikagélen tisztítjuk. Az eluálást metilén-klorid/metanol/32%-os ammónium-hidroxid 90:10:1 arányú elegyével végezzük és így 0,35 g olajat kapunk. Az anyagot ismert módon kezeljük és így 0,24 g cím szerinti vegyületet kapunk dihidroklorid alakjában. Op. 173-175 °C.

4. példa

Endo-3-metil-amino-9-metil-9-azabiciklo[3.3.1]nonán

10 ml 33%-os etanos metil-amin-oldatot hozzáadunk 1,7 g 9-metil-9-azabiciklo[3.3.1]nonan-3-on 30 ml etanollal készített oldatához. A reakcióelegyet zárt edényben 4 napig állni hagyjuk, utána hidrogénezzük szobahőmérsékleten és légköri nyomáson 0,2 g előzőleg redukált PtO₂ és 1,0 g ammónium-acetát jelenlétében. A hidrogénfelvétel befejeződése után a katalizátort szűréssel eltávolítjuk. Ezután a reakcióelegyet szárazra pároljuk, a maradékot vízben felvesszük, nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist MgSO₄ felett szárítjuk és így maradékként 1,2 g cím szerinti vegyületet kapunk sárga színű olaj alakjában, amelyet a következő reakcióhoz felhasználunk.

5. példa

N-(2-amino-5-nitro-fenil)-endo-8-metil-8-azabiciklo[3.2.1]okt-3-il-karbamát

7,85 g endo-8-metil-8-azabiciklo[3.2.1]okt-3-il-klórformát-hidrokloridot keverés közben, szobahőmérsékleten adagonként hozzáadunk 5 g 4-nitro-1,2-fenilén-diamin 70 ml piridinnel készített oldatához. A reakcióelegyet ezután ugyanezen a hőmérsékleten keverjük 1 óra hosszat, utána szárazra párol-

juk, a maradékot vízben felvesszük és HCl-el megsavanyítjuk. A vizes fázist etil-acetáttal mossuk és nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk. A keletkező szilárd anyagot szűréssel elkülönítjük és így 4,8 g cím szerinti vegyületet kapunk. Op. 75-77 °C.

6. példa

Exo-2-metil-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-5-ol

A terméket R. F. Born által a J. Med. Chem. 16, 853-856 (1973) irodalmi helyen ismertett módon állítjuk elő. Az irodalom szerint a termék .cisz'-vegyület.

7. példa

Endo-2-metil-2-azabiciklo[2.2.2]oktan-5-ol

A terméket R. F. Born által a J. Med. Chem. 16, 853-856 (1973) irodalmi helyen ismertett módon állítjuk elő. Az irodalom szerint a termék .transz'-vegyület.

30 8. példa

Endo-7-metil-7-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-ol

A terméket J. R. Phister által a J. Pharm. Sci. 74, 208 (1985) irodalmi helyen megadott módon állítjuk elő.

9. példa

N-(2-amino-fenil)-(endo-8-metil-azabiciklo[3.2.1]okt-3-il)-karbaminsav-észter

a) 5,0 g 2-nitro-anilin 75 ml száraz piridinnel készített oldatához keverés közben, szobahőmérsékleten adagonként hozzáadunk 8,7 g endo-8-metil-8-azabiciklo[3.2.1]okt-3-il-klórformát-hidrokloridot. Mihelyt a kezdeti exoterm reakció lecsendesedik, a reakcióelegyet 80 °C-ra melegítjük és 4 óra hosszat keverjük, majd lehűtjük. A terméket szűréssel elkülönítjük és így 6,5 g tiszta N-(2-nitro-fenil)-(endo-8-metil-8-azabiciklo[3.2.1]okt-3-il)-karbaminsav-észter-hidrokloridot kapunk. Op. > 250 °C.

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

Megfelelő klórformát-hidrokloridokból és megfelelő 2-nitro-anilin-származékokból kiindulva a következő vegyületeket állíthatjuk elő:

N-(4-metoxi-2-nitro-fenil)-(endo-8-metil-8-azabiciklo[3.2.1]okt-3-il)-karbaminsav-észter-hidroklorid,
Op. 248-250 °C,

N-(4-metil-2-nitro-fenil)-(endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il)-karbaminsav-észter-hidroklorid,
Op. > 250 °C,

N-(2-nitro-fenil)-(1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-karbaminsav-észter-hidroklorid,
Op. > 250 °C,

N-(2-nitro-fenil)-(exo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il)-karbaminsav-észter-hidroklorid,
Op. 68-69 °C,

N-(2-nitro-fenil)-(1-metil-piperidin-4-il)-karbaminsav-észter,
Op. 87-89 °C,

N-(2-nitro-fenil)-(1,2,6-trimetil-piperidin-4-il)-karbaminsav-észter,
Op. 130-132 °C,

N-(2-nitro-fenil)-(endo-8-etil-8-azabicyclo[3.2.1]-karbaminsav-észter-hidroklorid,
Op. > 260 °C,

N-(4-klór-2-nitro-fenil)-(endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il)-karbaminsav-észter,
Op. 120-122 °C,

N-(5-fluor-2-nitro-fenil)-(endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il)-karbaminsav-észter-hidroklorid,
Op. 257-258 °C,

N-(4,5-dimetil-2-nitro-fenil)-(endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il)-karbaminsav-észter,
Op. 138-139 °C,

N-(4-fluor-2-nitro-fenil)-(endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il)-karbaminsav-észter-hidroklorid,
Op. 255-256 °C,

N-(6-metil-2-nitro-fenil)-(endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il)-karbaminsav-észter-hidroklorid,
Op. > 260 °C,

N-(4-trifluor-metil-2-nitro-fenil)-(endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il)-karbaminsav-észter,
Op. 114-115 °C,

N-(5-metoxi-2-nitro-fenil)-(endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il)-karbaminsav-észter,
Op. 123-124 °C,

N-(5-acetil-2-nitro-fenil)-(endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il)-karbaminsav-észter,
Op. 106-108 °C,

N-(2-nitro-fenil)-(endo-8-fenil-metil-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il)-karbaminsav-észter-hidroklorid,
Op. 205-207 °C,

b) 6,5 g N-(2-nitro-fenil)-(endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il)-karbaminsav-észter-hidroklorid 200 ml 70%-os vizes etanollal készített oldatát szobahőmérsékleten és légköri nyomáson hidrogénezzük 0,3 g 10%-os Pd/C katalizátor jelenlétében. Az elméleti hidrogénfelvétel után a reakcióelegyet szűrjük és szárazra pároljuk. A maradékot meg-savanyított vízzel felvesszük és a vizes fázist dietil-éterrel mossuk. A vizes fázist ez-

után meglúgosítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves kivonatokat MgSO₄ felett szárítjuk és szárazra pároljuk. A maradékot diizopropil-éterből kikristályosítjuk és így 4,4 g tiszta cím szerinti vegyületet kapunk.
Op. 155-157 °C.
IR (cm⁻¹) nujol: 3420, 3260, 1680, 1605, 1590, 1540.

Hasonlóan állítjuk elő a következő vegyületeket is megfelelő katalizátor és kiindulási anyagok használata esetén a fenti általános módszerekkel:

N-(4-metoxi-2-amino-fenil)-(endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il)-karbaminsav-észter,
Op. 118-120 °C,

N-(4-metil-2-amino-fenil)-(endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il)-karbaminsav-észter,
Op. 147-149 °C,

N-(2-amino-fenil)-(1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-il)-karbaminsav-észter,
Op. 165-167 °C,

N-(2-amino-fenil)-(exo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]-karbaminsav-észter,
Op. 156-158 °C,

N-(2-amino-fenil)-(1-metil-piperidin-4-il)-karbaminsav-észter,
Op. 153-155 °C,

N-(2-amino-fenil)-(1,2,6-trimetil-piperidin-4-il)-karbaminsav-észter,
Op. 190-192 °C,

N-(2-amino-fenil)-(endo-8-etil-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il)-karbaminsav-észter,
Op. 136-138 °C,

N-(2-amino-4-klór-fenil)-(endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il)-karbaminsav-észter,
Op. 130-133 °C,

N-(2-amino-5-fluor-fenil)-(endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il)-karbaminsav-észter,
Op. 180-181 °C,

N-(2-amino-4,5-dimetil-fenil)-(endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il)-karbaminsav-észter,
Op. 142-143 °C,

N-(2-amino-4-fluor-fenil)-(endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il)-karbaminsav-észter,
Op. 171-172 °C,

N-(2-amino-6-metil-fenil)-(endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il)-karbaminsav-észter,
Op. 118-120 °C,

N-(2-amino-4-trifluor-metil-fenil)-(endo-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il)-karbaminsav-észter,
Op. 141-142 °C,

N-(2-amino-5-metoxi-fenil)-(endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il)-karbaminsav-észter,
Op. 144-145 °C,

N-(5-acetil-2-amino-fenil)-(endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il)-karbaminsav-észter,
Op. 118-121 °C,

N-(2-amino-fenil)-(endo-8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-il)-karbaminsav-észter,
Op. 153-155 °C,

10. példa

2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karbonsav-(endo-8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-il)-észter

(1) vegyület

4,14 g N-(2-amino-fenil)-(endo-8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-il)-karbaminsav-észter és 2,5 ml trietil-amin 65 ml száraz metilén-kloriddal készített oldatát lassú ütemben cseppenként hozzáadjuk 1,99 ml triklór-metil-klór-formát 20 ml ugyanazon oldószerezrel készített oldatához keverés közben 5 °C-on. A hozzáadás befejezése után (körülbelül 60 perc) a hőmérsékletet 25 °C-ra engedjük emelkedni és közben a keverést 60 percig folytatjuk. Ezután savas vizet adunk az elegyhez és a szerves fázist eltávolítjuk, a vizes fázist meglúgosítjuk és metilén-kloriddal extraháljuk. Az oldószert lepároljuk és így a nyers terméket kapjuk, amelyet acetónitrilből átkristályosítunk. A kapott termék mennyisége 2,2 g.
Op. 191-192 °C.

MS (C.I.): 302 m/e [M + H]⁺

IR (cm⁻¹) nujol: 1760, 1720.

Analízis C₁₆H₁₉N₃O₃ képletre:

talált: C 63,40; H 6,42; N 13,76%;

számított: C 63,77; H 6,36; N 13,95%.

A hidrokloridsót is előállítjuk.

Op. 260-261 °C (CH₃CN)

Hasonló módon állítjuk elő a következő vegyületeket is:

5-metoxi-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karbonsav-(endo-8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-il)-észter

(2) vegyület

Op. 177-178 °C.

MS (C.I.): 332 m/e [M + H]⁺

Analízis C₁₇H₂₁N₃O₄ képletre:

talált: C 61,45; H 6,35; N 12,72%;

számított: C 61,62; H 6,39; N 12,68%.

5-metil-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karbonsav-(endo-8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-il)-észter

(3) vegyület

Op. 187-189 °C

MS (C. I.): 316 m/e [M + H]⁺

Analízis C₁₇H₂₁N₃O₃ képletre:

talált: C 64,23; H 6,73; N 13,39%;

számított: C 64,74; H 6,71; N 13,33%.

2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karbonsav-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-il)-észter-hidroklorid

5 (4) vegyület

Op. 260 °C

MS (C. I.): 288 m/e [M + H]⁺

IR (cm⁻¹): 1760, 1720 széles

Analízis C₁₅H₁₇N₃O₃.HCl képletre:

10 talált: C 55,17; H 5,62; N 12,75%;

számított: C 55,64; H 5,60; N 12,98%.

2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karbonsav-(exo-8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-il)-észter

15

(5) vegyület

Hidroklorid: Op. 255-256 °C

Analízis C₁₆H₁₉N₃O₃.HCl képletre:

20 talált: C 56,53; H 6,01; N 12,21%;

számított: C 56,83; H 5,97; N 12,44%.

2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karbonsav-(1-metil-piperidin-4-il)-észter

25

(6) vegyület

Hidroklorid: Op. 219-220 °C

Analízis C₁₄H₁₇N₃O₃.HCl képletre:

30 talált: C 56,55; H 5,73; N 12,15%;

számított: C 53,93; H 5,82; N 13,47%.

2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karbonsav-(1,2,6-trimetil-piperidin-4-il)-észter

35

(7) vegyület

Hidroklorid: Op. 250-252 °C

Analízis C₁₆H₂₁N₃O₃.HCl képletre:

40 talált: C 56,45; H 6,61; N 12,05%;

számított: C 56,55; H 6,53; N 12,37%.

2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karbonsav-(endo-8-etil-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-il)-észter

45

(8) vegyület

Hidroklorid: Op. 268-270 °C

Analízis C₁₇H₂₁N₃O₃.HCl képletre:

50 talált: C 57,65; H 6,37; N 11,72%;

számított: C 58,03; H 6,30; N 11,94%.

5-klór-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karbonsav-(endo-8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-il)-észter

55

(9) vegyület

Hidroklorid: Op. 236-238 °C

Analízis C₁₆H₁₆ClN₃O₃.HCl képletre:

60 talált: C 50,93; H 5,21; N 11,03%;

számított: C 51,62; H 5,14; N 11,29%.

6-fluor-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karbonsav-(endo-8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-il)-észter

65

(10) vegyület

Hidroklorid: Op. 261-263 °C

Analízis $C_{16}H_{15}FN_3O_3.HCl$ képletre:talált: C 53,65; H 5,45; N 11,69%;
számított: C 54,00; H 5,38; N 11,81%.*5,6-dimetil-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karbonsav-(endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il)-észter*

(11) vegyület

Hidroklorid: Op. > 260 °C

Analízis $C_{15}H_{13}N_3O_3.HCl$ képletre:talált: C 58,51; H 6,65; N 11,27%;
számított: C 59,09; H 6,61; N 11,49%.*5-fluor-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karbonsav-(endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il)-észter*

(12) vegyület

Hidroklorid: Op. 257-258 °C

Analízis $C_{16}H_{15}FN_3O_3.HCl$ képletre:talált: C 53,89; H 5,41; N 11,71%;
számított: C 54,00; H 5,38; N 11,81%.*6-acetil-1,2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karbonsav-(endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il)-észter*

(13) vegyület

Hidroklorid: Op. > 260 °C

Analízis $C_{18}H_{21}N_3O_4.HCl$ képletre:talált: C 56,69; H 5,85; N 11,03%;
számított: C 56,91; H 5,84; N 11,06%.*7-metil-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karbonsav-(endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il)-észter*

(14) vegyület

Hidroklorid: Op. 250-251 °C

Analízis $C_{17}H_{21}N_3O_3.HCl$ képletre:talált: C 57,58; H 6,36; N 11,73%;
számított: C 58,03; H 6,30; N 11,94%.*5-trifluor-metil-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karbonsav-(endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il)-észter*

(15) vegyület

Hidroklorid: Op. 222-224 °C

Analízis $C_{17}H_{15}F_3N_3O_3.HCl$ képletre:talált: C 49,87; H 4,75; N 10,23%;
számított: C 50,31; H 4,72; N 10,36%.*6-metoxi-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karbonsav-(endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il)-észter*

(16) vegyület

Hidroklorid: Op. > 260 °C

Analízis $C_{17}H_{21}N_3O_4.HCl$ képletre:5 talált: C 54,97; H 6,09; N 11,21%;
számított: C 55,51; H 6,03; N 11,42%.*2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karbonsav-(endo-8-fenil-metil-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il)-észter*

(17) vegyület

Op. 212-214 °C

Analízis $C_{22}H_{23}N_3O_3$ képletre:15 talált: C 69,30; H 6,12; N 11,03%;
számított: C 70,00; H 6,14; N 11,13%.*6-nitro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karbonsav-(endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il)-észter*

(18) vegyület

Hidroklorid: Op. > 260 °C

Analízis $C_{16}H_{15}N_4O_5.HCl$ képletre:25 talált: C 49,10; H 4,98; N 14,46%;
számított: C 50,20; H 5,00; N 14,64%.

11. példa

(1) vegyület

0,9 g 2,3-dihidro-1H-benzimidazol-2-on 15 ml száraz dimetil-formamiddal készített oldatához hozzáadunk 0,1 g 80%-os nátrium-bórhidridet szobahőmérsékleten keverés közben. A keverést addig folytatjuk, ameddig a hidrogénfejlődés meg nem szűnik. Ezután a reakcióelegyet 5 °C-ra hűtjük és adagonként hozzáadunk 1,38 g endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il-klórformát-hidrokloridot 5 °C-on. A hőmérsékletet 30 perc alatt 25 °C-ra engedjük felemelkedni és a keverést további 60 percig folytatjuk. Ezt követően a reakcióelegyet szárazra pároljuk, a maradékot savas vízben felveszük és a vizes fázist etil-acetáttal mossuk. A fázist meglúgosítjuk és metilén-kloriddal extraháljuk, majd az oldószert lepároljuk és a maradékot gyors-kromatográfiás úton tisztítjuk. Az eluálást $CH_2Cl_2(MeOH)$ 32%-os NH_4OH 90:10:1 arányú elegyével végezzük szilikagélen. Ily módon 0,3 g terméket kapunk.

Op. 190-191 °C.

MS (C. I.): 302 m/e [M + H]⁺IR (cm⁻¹) nujol: 1760, 172055 Analízis $C_{16}H_{19}N_3O_3$ képletre:talált: C 63,19; H 6,44; N 13,68%;
számított: C 63,77; H 6,36; N 13,95%.

Hasonló módon állítjuk elő a következő vegyületeket is:

2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karbonsav-(endo-9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il)-észter

65

(19) vegyület

Citrát: (fagyasztlva szárított): Op. 96-100 °C
MS (C. I.): 316 m/e [M + H]⁺

Analízis C₁₇H₂₁N₃O₃.C₆H₈O₇ képletre:

talált: C 51,36; H 5,91; N 7,74%;
számított: C 54,43; H 5,76; N 8,28%.

2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karbon-
sav-(exo-9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il)-
észter

(20) vegyület

Citrát: Op. 77-80 °C

MS (C. I.): 316 m/e [M + H]⁺

Analízis C₁₇H₂₁N₃O₃.C₆H₈O₇ képletre:

talált: C 51,09; H 5,86; N 7,97%;
számított: C 54,43; H 5,76; N 8,28%.

12. példa

(1) vegyület

1,0 g N-(2-amino-fenil)-(endo-8-metil-
8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il)-karbaminsav-ész-
ter és 1,18 g karbonil-diimidazol benzollal
készített oldatát 1 óra hosszat visszafolytatás
közben melegítjük. Lehűlés után savas vizet
adunk az elegyhez és a szerves fázist eltá-
volítjuk. A vizes fázist meglúgosítjuk és metilén-
kloriddal extraháljuk. A kivonatot alapo-
san átmoszuk telített NaCl-oldattal, utána
MgSO₄ felett szárítjuk és bepároljuk. A ma-
radék nyers terméket acetonitrilből kikristá-
lyosítjuk és így 0,6 g cím szerinti vegyületet
kapunk.

Op. 191-192 °C

Analízis C₁₆H₁₉N₃O₃ képletre:

talált: C 63,66; H 6,38; N 13,89%;
számított: C 63,77; H 6,36; N 13,95%.

13. példa

(1) vegyület

2,15 g 2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimida-
zol-1-karbonil-kloridot alaposan összekeve-
rünk 1,55 g endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]-
oktan-3-ol vegyülettel és a keveréket megol-
vasztjuk, majd 10 percig állni hagyjuk ezen
a hőmérsékleten. A maradékot vizes savban
felvesszük és etil-acetáttal mossuk. A vizes
fázist erősen meglúgosítjuk és ismét extra-
háljuk. Az utóbbi kivonatot szárítjuk és az
oldószerrel lepároljuk, így nyers cím szerinti
vegyületet kapunk, amelyet acetonitrilből ki-
kristályosítunk. A keletkező termék mennyi-
sége 0,4 g.

Op. 190-192 °C

Analízis C₁₆H₁₉N₃O₃ képletre:

talált: C 63,45; H 6,41; N 13,81%;
számított: C 63,77; H 6,36; N 13,95%.

Hasonló módon állítjuk elő a következő
vegyületeket is:

5 2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karbon-
sav-(1-azabicyclo[2.2.2]okt-4-il)-észter

(21) vegyület

Hidroklorid: Op. 254-256 °C

10 Analízis C₁₅H₁₇N₃O₃.HCl képletre:

talált: C 54,96; H 5,71; N 12,75%;
számított: C 55,64; H 5,60; N 12,98%.

15 2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karbon-
sav-(endo-7-metil-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-
-il)-észter

(22) vegyület

Bázis, Op. 175-178 °C

20 Analízis C₁₅H₁₇N₃O₃ képletre:

talált: C 62,56; H 5,96; N 14,69%;
számított: C 62,71; H 5,96; N 14,63%.

25 2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karbon-
sav-(exo-2-metil-2-azabicyclo[2.2.2]okt-5-il)-
észter

(23) vegyület

Hidroklorid: Op. 208-211 °C

30 Analízis C₁₆H₁₉N₃O₃.HCl képletre:

talált: C 56,88; H 6,12; N 12,25%;
számított: C 56,89; H 5,97; N 12,43%.

35 2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karbon-
sav-(endo-2-metil-2-azabicyclo[2.2.2]okt-5-il)-
észter

(24) vegyület

Citrát: Op. 73-75 °C

40 Analízis C₁₆H₁₉N₃O₃.C₆H₈O₇ képletre:

talált: C 52,96; H 5,64; N 8,39%;
számított: C 53,55; H 5,52; N 8,52%.

45 14. példa

3-metil-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-
-karbonsav-(endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]-
okt-3-il)-észter

50 (25) vegyület

0,04 g 80%-os nátrium-hidridet adagon-
ként hozzáadunk 0,4 g 2,3-dihidro-2-oxo-1H-
-benzimidazol-1-karbonsav-(endo-8-metil-8-
-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il)-észter 10 ml száraz
DMF-el készített oldatához. A hidrogénfejlő-
dés megszűnése után az elegyhez hozzá-
adunk 0,082 ml metil-jodidot és a reakcióele-
gyet 2 óra hosszat keverjük. Az oldószer
vákuumban eltávolítjuk és a maradékot meti-
lénkloridban felvesszük és az oldatot vízzel
mossuk. A szerves fázist MgSO₄ felett szárít-
juk és szárazra pároljuk. A maradékot
gyors-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk,
az eluálást pedig metilén-klorid/metanol/32%-
os NH₄OH 90:10:1 arányú elegyével végezzük

szilikagélen. Az olajos bázist hidrokloridsóvá alakítjuk, így módon 0,21 g termékhez jutunk.

Op. > 250 °C

MS (C. I.): 316 m/e [M + H]⁺

Analízis C₁₇H₂₁N₃O₃.HCl képletre:

talált: C 57,91; H 6,34; N 11,91%;

számított: C 58,04; H 6,30; N 11,94%.

Hasonlóképpen eljárva állítjuk elő az alábbi vegyületeket:

N-(endo-8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-il)-2,3-dihidro-3-etil-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid

(45) vegyület

Hidroklorid op. 242-244 °C

Analízis C₁₈H₂₄N₄O₂.HCl képletre:

talált: C 58,35; H 7,06; N 15,01%;

számított: C 59,25; H 6,91; N 15,36%.

N-(endo-8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-il)-2,3-dihidro-3-propil-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid

(46) vegyület

Hidroklorid op.: 116-119 °C

Analízis C₁₉H₂₆N₄O₂.HCl képletre:

talált: C 59,54; H 7,23; N 14,44%;

számított: C 60,23; H 7,18; N 14,79%.

N-(endo-8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-il)-2,3-dihidro-3-[1-(metil)-etil]-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid

(47) vegyület

Hidroklorid op.: 117-120 °C

Analízis C₁₉H₂₆N₄O₂.HCl képletre:

talált: C 58,97; H 7,34; N 14,23%;

számított: C 60,23; H 7,18; N 14,79%.

3-[1-(Metil)propil]-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karbonsav(endo-8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-il)-észter

(48) vegyület

Hidroklorid op. 90 °C (fagyasztva szárítva)

Analízis C₂₀H₂₇N₃O₃.HCl képletre:

talált: C 60,03; H 7,03; N 10,41%;

számított: C 60,98; H 7,16; N 10,67%.

N-(endo-8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-il)-2,3-dihidro-3-[2-(metil)propil]-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid

(49) vegyület

Hidroklorid op.: 169-170 °C

Analízis C₂₀H₂₅N₄O₂.HCl képletre:

talált: C 60,83; H 7,37; N 14,36%;

számított: C 61,14; H 7,44; N 14,26%.

N-(endo-8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-il)-2,3-dihidro-3-hexil-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid

(50) vegyület

Hidroklorid op.: 214-215 °C

Analízis C₂₂H₃₂N₄O₂.HCl képletre:

5 talált: C 62,64; H 8,00; N 13,23%;

számított: C 62,77; H 7,90; N 13,31%.

N-(endo-9-metil-9-azabicyklo[3.3.1]non-3-il)-2,3-dihidro-3-etil-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid

10

(51) vegyület

Hidroklorid op. 259-260 °C

Analízis C₁₉H₂₅N₄O₂.HCl képletre:

15 talált: C 60,26; H 7,20; N 14,78%;

számított: C 60,23; H 7,18; N 14,79%.

3-etil-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karbonsav(endo-9-metil-9-azabicyklo[3.3.1]non-3-il)-észter

20

(52) vegyület

Hidroklorid op.: 239-240 °C

Analízis C₁₉H₂₅N₃O₃.HCl képletre:

25 talált: C 59,99; H 6,97; N 11,04%;

számított: C 60,07; H 6,90; N 11,06%.

3-Metil-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karbonsav(endo-9-metil-9-azabicyklo[3.3.1]non-3-il)-észter

30

(53) vegyület

Hidroklorid op.: 229-230 °C

Analízis C₁₈H₂₃N₃O₃.HCl képletre:

35 talált: C 58,33; H 6,68; N 11,03%;

számított: C 59,09; H 6,61; N 11,49%.

3-butil-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karbonsav(endo-9-metil-9-azabicyklo[3.3.1]non-3-il)-észter

40

(54) vegyület

Hidroklorid op.: 167-168 °C

Analízis C₂₁H₂₉N₃O₃.HCl képletre:

45 talált: C 61,26; H 7,52; N 9,93%;

számított: C 61,83; H 7,41; N 10,30%.

N-(endo-8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-il)-2,3-dihidro-3-(2-propin-1-il)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid

50

(56) vegyület

Hidroklorid op.: 256-257 °C

Analízis C₁₉H₂₂N₄O₂.HCl képletre:

55 talált: C 60,86; H 6,36; N 14,97%;

számított: C 60,88; H 6,18; N 14,95%.

N-(endo-8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-il)-2,3-dihidro-3-[3-(metil)-but-2-en-1-il]-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid

60

65

(57) vegyület

Hidroklorid op.: 196-198 °C

Analízis $C_{21}H_{23}N_4O_2.HCl$ képletre:talált: C 61,53; H 7,32; N 13,81%;
számított: C 62,29; H 7,22; N 13,84%.*3-[1-(metil)-etil]-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karbonsav-(endo-8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-il)-észter*

(59) vegyület

Hidroklorid op.: 179-180 °C

Analízis $C_{19}H_{23}N_3O_3.HCl$ képletre:talált: C 59,30; H 6,95; N 10,94%;
számított: C 60,07; H 6,90; N 11,06%.*3-etil-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karbonsav-(endo-8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-il)-észter*

(60) vegyület

Hidroklorid op.: 250 °C (bomlás)

Analízis $C_{18}H_{23}N_3O_3.HCl$ képletre:talált: C 58,25; H 6,53; N 11,14%;
számított: C 59,09; H 6,61; N 11,48%.

15. példa

(25) vegyület

1,5 g 3-metil-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-2-on és 2,43 ml triklór-metil-klórformát 150 ml száraz o-diklór-benzollal készített szuszpenzióját éjszakán át keverjük 80 °C-on. Utána az elegyet 10 °C-ra hűtjük és a keletkező reakcióképes közbenső terméket szűrővel elkülönítjük. Ezt a vegyületet hozzáadjuk 1,41 g endo-8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-ol vegyületnek 20 ml piridinnel készített oldatához keverés közben szobahőmérsékleten. A hozzáadás befejezése után a reakcióelegyet 2 óra hosszat keverjük 80 °C-on, majd az oldószert lepároljuk. A feldolgozás után 0,7 g tiszta cím szerinti terméket kapunk hidrokloridsó alakjában.

Op. > 250 °C.

MS (C. I.): 316 m/e [M + H]⁺Analízis $C_{17}H_{21}N_3O_3.HCl$ képletre:talált: C 57,85; H 6,36; N 11,83%;
számított: C 58,04; H 6,30; N 11,94%.

16. példa

N-(endo-8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-il)-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid

(26) vegyület

1,5 g 2,3-dihidro-3-oxo-1H-benzimidazol-1-karbonil-kloridot feloldunk 40 ml tetrahydrofuranban és az oldathoz hozzáadjuk en-

do-8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-amin 5 ml tetrahydrofuranal készült oldatát. A hozzáadást cseppenként szobahőmérsékleten végezzük. A hozzáadás befejezése után a jelenlévő szilárd anyagot elkülönítjük és a reakcióelegyet 30 percig keverjük, majd szárazra pároljuk. A maradékot hígított HCl-ben felvesszük, a vizes fázist etil-acetáttal mosuk, telített nátrium-karbonát-oldattal meglúgosítjuk és ismét extraháljuk. Az utolsó szerves rétegeket szárazra pároljuk és így 0,7 g nyers terméket kapunk, amelyet acetónitrilből kikristályosítunk. Ily módon 0,17 g tiszta cím szerinti termékhez jutunk.

O. 205-207 °C.

MS (C. I.): 301 m/e [M + H]⁺IR (cm⁻¹): 1730, 1690Analízis $C_{16}H_{20}N_4O_2$ képletre:talált: C 62,82; H 6,75; N 18,01%;
számított: C 63,98; H 6,71; N 18,65%.

Hasonló módon állítjuk elő a következő vegyületeket is:

25 *N-(endo-9-metil-9-azabicyklo[3.3.1]non-3-il)-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid*

(27) vegyület

30 Hidroklorid: Op. 269-270 °C.

MS (C. I.): 315 m/e [M + H]⁺Analízis $C_{17}H_{22}N_4O_2.HCl$ képletre:

35 talált: C 58,40; H 6,62; N 15,91%;
számított: C 58,19; H 6,61; N 15,97%.

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

(28) vegyület

Op. 196-198 °C.

MS (C. I.): 287 m/e [M + H]⁺Analízis $C_{15}H_{18}N_4O_2$ képletre:

45 talált: C 62,34; H 6,32; N 19,34%;
számított: C 62,92; H 6,34; N 19,57%.

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

50 (29) vegyület

Op. 245-248 °C.

MS (C. I.): 301 m/e [M + H]⁺Analízis $C_{16}H_{20}N_4O_2$ képletre:

55 talált: C 64,18; H 6,80; N 18,58%;
számított: C 63,98; H 6,71; N 18,65%.

N-(1-metil-piperidin-4-il)-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid

60

(30) vegyület

Op. 194-197 °C.

MS (C. I.): 275 m/e [M + H]⁺Analízis C₁₄H₁₅N₄O₂ képletre:

talált: C 61,18; H 6,80; N 20,34%;

számított: C 61,30; H 6,61; N 20,42%.

N-(endo-9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il)-3-metil-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid

(31) vegyület

Op. 175-176 °C.

MS (C. I.): 329 m/e [M + H]⁺Analízis C₁₈H₂₄N₄O₂ képletre:

talált: C 65,39; H 7,32; N 16,92%;

számított: C 65,83; H 7,36; N 17,06%.

N-(endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il)-3-metil-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid

(32) vegyület

Hidroklorid: Op. 269-270 °C.

MS (C. I.): 315 m/e [M + H]⁺Analízis C₁₇H₂₂N₄O₂.HCl képletre:

talált: C 58,14; H 6,94; N 16,01%;

számított: C 58,19; H 6,61; N 15,97%.

N-metil-*N*-(endo-9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il)-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid

(33) vegyület

Op. 198-200 °C.

MS (C. I.): 329 m/e [M + H]⁺Analízis C₁₈H₂₄N₄O₂ képletre:

talált: C 65,72; H 7,53; N 16,85%;

számított: C 65,83; H 7,37; N 17,06%.

N-(endo-9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il)-*N*-[(2,4-dimetoxi-fenil)-metil]-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid

(34) vegyület

Op. 100-104 °C.

MS (C. I.): 465 m/e [M + H]⁺Analízis C₂₆H₃₂N₄O₄ képletre:

talált: C 66,31; H 6,89; N 12,31%;

számított: C 67,20; H 6,95; N 12,07%.

N-(endo-8-fenil-metil-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il)-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid

(35) vegyület

Op. 221-224 °C.

Analízis C₂₂H₂₄N₄O₂ képletre:

talált: C 70,02; H 6,41; N 14,69%;

számított: C 70,19; H 6,43; N 14,88%.

17. példa

N-(endo-9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il)-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid

(27) vegyület

10 1,0 g *N*-(endo-9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il)-*N*-[(2,4-dimetoxi-fenil)-metil]-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid és
 15 0,6 g anizol 10 ml trifluor-ecetsavval készített oldatát szobahőmérsékleten keverjük 12 óra hosszat. A reakcióelegyet ezután szárazra pároljuk és a maradék olajat gyors-kromatográfiával szilikagélen tisztítjuk és az eluálást metilén-klorid/metanol/32%-os ammónium-hidroxiid 80:20:2 arányú elegyével végezzük. Ily módon 0,12 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Op. 180-182 °C.

Analízis C₁₇H₂₂N₄O₂ képletre:

talált: C 64,83; H 7,02; N 17,75%;

számított: C 64,95; H 7,05; N 17,82%.

25

Hasonló módon járunk el és a megfelelő prekursorból kiindulva állítjuk elő a következő vegyületet is:

30 *N*-(endo-9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il)-3-metil-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid

(31) vegyület

35

Op. 175-176 °C

Analízis C₁₈H₂₄N₄O₂ képletre:

talált: C 65,12; H 7,38; N 16,94%;

számított: C 65,83; H 7,36; N 17,06%.

40

18. példa

45 6-acetil-amino-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karbonsav-(endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il)-észter

(36) vegyület

50 a) 2,37 g nátrium-hidrofoszfítot keverés közben adagonként hozzáadunk 2,85 g 6-nitro-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karbonsav-(endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il)-észter-hidroklorid és 0,28 g 10%-os Pd/C katalizátor 80 ml vízzel készített szuszpenzióához. A hozzáadás befejezése után a reakcióelegyet a forráshőmérsékleten melegítjük 30 percig, utána lehűtjük és szűrjük. A szűrletet telített nátrium-karbonát-oldattal meglúgosítjuk és metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves kivonatot MgSO₄ felett szárítjuk és az oldószert lepároljuk, így 0,88 g nyers terméket kapunk. A nyers termékhez alkoholos hidrogénkloridot adunk és így
 65 0,6 g 6-amino-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzi-

dazol-1-karbonsav-(endo-8-metil-8-azabicyclo-[3.2.1]okt-3-il)-észter-dihidrokloridot kapunk kristályosítás után.
Op. > 260 °C.

b) 1,2 ml piridint és 0,14 ml ecetsavanhidridet adunk 0,48 g 6-amino-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karbonsav-(endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il)-észter 10 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához. A keletkező elegyet szobahőmérsékleten keverjük 30 percig, utána szárazra pároljuk és a maradékot vízben felvesszük. Az oldatot meglúgosítjuk és az anyalúgból lassan kikristályosodik a cím szerinti vegyület. A hidrokloridot ezután hagyományos módon állítjuk elő. A kapott mennyiség 0,3 g.
Op. > 260 °C.

MS (C. I.): 356 m/e [M + H]⁺

Analízis C₁₈H₂₂N₄O₄.HCl képletre:

talált: C 54,02; H 5,88; N 13,51%;
számított: C 54,75; H 5,62; N 14,19%.

19. példa

2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karbonsav-(endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il)-észter-metilbromid

(37) vegyület

0,5 g 2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karbonsav-(endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il)-észter 60 ml acetonnal készített oldatát 40 perc alatt hozzáadjuk 20 ml acetont és metil-bromid (20 ml 2 mólos dietil-éteres oldat) elegyéhez, amelyet 5 °C-ra hűtünk. A keletkező elegyet éjszakán át állni hagyjuk szobahőmérsékleten. A nyers termék szilárd anyag alakjában kiválik, amelyet szűrővel elkülönítünk, majd etanolból kikristályosítunk. Ily módon 0,2 g tiszta termékhez jutunk.
Op. > 260 °C.

Analízis C₁₇H₂₂BrN₃O₃.HCl képletre:

talált: C 51,02; H 5,65; N 10,33%;
számított: C 51,48; H 5,60; N 10,60%.

20. példa

2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karbonsav-(endo-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il)-észter

(38) vegyület

1,3 g 2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxil-klorid és 1,0 g endo-8-azabicyclo[3.2.1]oktan-3-ol-hidroklorid 5 ml o-diklórbenzollal készített szuszpenzióját 180 °C-on melegítjük keverés közben 1 óra hosszat. A reakcióelegyet ezután lehűlni hagyjuk és az oldószert szűrővel elkülönítjük. A kapott terméket kevés etanolal mossuk és etanolból

kikristályosítjuk. Ily módon 1,1 g kívánt terméket kapunk.

Op. > 260 °C.

MS (C. I.): 288 m/e [M + H]⁺

5 Analízis C₁₅H₁₇N₃O₃.HCl képletre:

talált: C 55,15; H 5,61; N 12,70%;

számított: C 55,64; H 5,60; N 12,98%.

10 21. példa

N-(endo-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il)-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid

15 (39) vegyület

1,0 g N-(endo-8-fenil-metil-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il)-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid 50 ml 1:1 arányú víz/etanoleleggyel készített szuszpenzióját hidrogénezük szobahőmérsékleten és 10 atmoszféranyomáson 10%-os Pd/C katalizátor jelenlétében. A szokásos feldolgozás után 0,6 g cím szerinti vegyületet kapunk.

20 Hidroklorid: Op. > 250 °C.

25 Analízis C₁₅H₁₅N₄O₂.HCl képletre:

talált: C 55,64; H 5,96; N 17,21%;

számított: C 55,81; H 5,93; N 17,36%.

30

22. példa

2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karbonsav-(endo-8-ciklopropil-metil-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il)-észter

(40) vegyület

1,0 g vizmentes nátrium-karbonát és 0,3 g ciklopropil-metil-bromid elegyét hozzáadjuk 0,5 g 2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karbonsav-(endo-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il)-észter 20 ml etanollal készített oldatához. A keletkező szuszpenziót 3 óra hosszat visszafolyatás közben melegítjük, utána lehűtjük és az oldhatatlan anyagot szűrővel eltávolítjuk, majd a szűrőletet szárazra pároljuk. A maradékot vízben felvesszük, nátrium-karbonáttal meglúgosítjuk az oldatot és etil-acetáttal extraháljuk. A kivonatot MgSO₄ felett szárítjuk és így 0,4 g nyers terméket kapunk. A hidrokloridot hagyományos módon állítjuk elő. Kitermelés 0,3 g.

55 Op. > 270 °C.

MS (C. I.): 342 m/e [M + H]⁺

Analízis C₁₉H₂₃N₃O₃.HCl képletre:

talált: C 59,71; H 6,42; N 11,06%;

számított: C 60,37; H 6,40; N 11,27%.

60

65

23. példa

2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karbonsav-(endo-8-iminometil-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-il)-észter

(41) vegyület

0,5 g etil-formimidát-hidrokloridot adagként hozzáadunk 1,0 g 2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karbonsav-(endo-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-il)-észter 40 ml etanollal készített oldatához. Az oldatot szobahőmérsékleten keverjük 1 óra hosszat és utána a szilárd anyagot szűrővel elkülönítjük. Ily módon 0,4 g cím szerinti vegyületet kapunk hidroklorid alakjában.

Op. 210-212 °C.

MS (C. I.): 315 m/e [M + H]⁺

Analízis C₁₆H₁₈N₄O₃.HCl képletre:

talált: C 53,96; H 5,51; N 15,62%;

számított: C 54,78; H 5,46; N 15,97%.

Hasonló módon állítjuk elő a következő vegyületet:

N-(endo-8-imino-metil-8-azabicyklo[3.2.1]non-3-il)-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid

(42) vegyület

Hidroklorid (fagyasztva szárítva): Op. 65-70 °C.

MS (C. I.): 314 m/e [M + H]⁺

Analízis C₁₆H₁₉N₅O₂.HCl képletre:

talált: C 53,86; H 5,84; N 19,87%;

számított: C 54,34; H 5,76; N 20,02%.

24. példa

2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karbonsav-(endo-8-[1'-(metil-imino)-etil]-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-il)-észter

(43) vegyület

0,52 g fenil-N-metil-acetimidátot hozzáadunk 1,0 g 2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karbonsav-(endo-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-il)-észter-hidroklorid 20 ml etanollal készített oldatához. A reakcióelegyet 3 óra hosszat keverjük 60 °C-on. Ezután az oldószert lepároljuk és a nyers terméket gyors-kromatográfiás úton tisztítjuk. Az eluálást n-propanol/víz/ecetsav 90:10:10 arányú eleggyel végezzük. Ily módon 0,4 g terméket kapunk.

Hidroklorid. Fagyasztva szárítva. Op. 68-72 °C.

MS (C. I.): 343 m/e [M + H]⁺

Analízis C₁₈H₂₂N₄O₃.HCl:

talált: C 56,83; H 6,09; N 14,91%;

számított: C 57,07; H 6,12; N 14,79%.

25. példa

2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karbonsav-(endo-8-amidino-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-il)-észter

(44) vegyület

0,26 g ciánamidot keverés közben hozzáadunk 2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karbonsav-(endo-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-il)-észter-hidroklorid 0,5 ml vízzel készített szuszpenziójához. A homogenizált reakcióelegyet 130 °C-ra melegítjük és ezen a hőmérsékleten tartjuk 2 óra hosszat. Ezután az elegyet lehűtjük és gyors-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk szilikagélen, az eluálást 90:10:10 arányú n-propanol/ecetsav/víz eleggyel végezzük. Fagyasztva szárítás után 0,3 g tiszta terméket kapunk.

Op. 70-75 °C.

MS (C. I.): 330 m/e [M + H]⁺

Analízis C₁₆H₁₉N₅O₃.HCl képletre:

talált: C 51,73; H 5,45; N 19,17%;

számított: C 52,53; H 5,51; N 19,14%.

A következő nem korlátozó jellegű példákön bemutatunk néhány találmány szerinti eljárással előállítható gyógyszerkészítményt.

30

26. példa

Tabletták készítéséhez a következő anyagokat használjuk:

hatóanyag	250 mg
laktóz	270 mg
kukoricakeményítő	76 mg
magnézium-sztearát	4 mg

40

Előállításmód:

A hatóanyagot, a laktózt és a kukoricakeményítőt összekeverjük és vízzel egyenletesen megnedvesítjük a keveréket. Ezután a keveréket szitán átnyomjuk és tálcsás szárítón szárítjuk. A keveréket ismét átengedjük szitán és hozzáadjuk a magnézium-sztearátot. Ezt követően a keverékből 600 mg-os tablettákat préselünk. Mindegyik tablettá 250 mg hatóanyagot tartalmaz.

50

27. példa

Kapszulák készítéséhez a következő anyagokat használjuk:

hatóanyag	250 mg
laktóz	148 mg
magnézium-sztearát	2 mg

60

Előállításmód:

A hatóanyagot összekeverjük a segédanyagokkal és a keveréket átengedjük egy szitán, majd alkalmas edényben homogenizáljuk. A keletkező elegyet keményszelatin

65

kapszulákba töltjük (400 mg/kapszula). Mind-
egyik kapszula 250 mg hatóanyagot tartal-
maz.

28. példa

Ampullák készítéséhez a következő anyagokat
használjuk:

hatóanyag	50 mg	10
nátrium-klorid	10 mg	

Előállításmód:

A hatóanyagot és a nátrium-kloridot fel-
oldjuk megfelelő mennyiségű, injekció készi-
tésére alkalmas tisztaságú vízben. A keletke-
ző oldatot szűrjük és ampullákba töltjük ste-
ril körülmények között. Mindegyik ampulla
50 mg hatóanyagot tartalmaz.

29. példa

Kúpok készítéséhez a következő anyagokat
használjuk:

hatóanyag	250 mg	25
zsírsavak félszintetikus gliceridjei	950 mg	

Előállításmód:

A zsírsavak félszintetikus gliceridjeit 30
megolvasztjuk és az olvasztott anyagba be-
keverjük a hatóanyagot és az egészét homo-
genizáljuk. Az olvadékot megfelelő hőmérsék-
letre hűtjük és formákba öntjük. Az egyes
kúpok tömege 1200 mg. Mindegyik kúp 35
250 mg hatóanyagot tartalmaz.

30. példa

Orális cseppek készítéséhez a következő
anyagokat használjuk:

hatóanyag	50 mg	
szorbitol	350 mg	
polietilén-glikol	100 mg	45
citromsav	1 mg	
nátrium-citrát	3 g	
ionmentesített víz	1 ml	
	(szükséges mennyiség)	50

Előállításmód:

A hatóanyagot, a citromsavat és a nátri-
um-citrátot feloldjuk megfelelő mennyiségű
víz és propilén-glikol elegyében. Ezután a
szorbitolt hozzáadjuk az oldathoz és a végső 55
oldatot szűrjük. Az oldat 5% hatóanyagot
tartalmaz és cseppek alakjában kerül fel-
használásra.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű benzimi-
dazolin-2-oxo-1-karbonsav származékok, ezek
5 sztereoisomerjei, savaddíciós sói és kvater-
ner származékai előállítására, a képletben
R hidrogénatom, 1-6 szénatomos al-
kilcsoport, 2-5 szénatomos alkenil-
csoport, vagy 2-4 szénatomos al-
kinilcsoport,
R₁ és R₂ azonos vagy eltérő és jelentése
hidrogénatom, halogénatom, triflu-
or-metil-csoport, 1-4 szénatomos
alkilcsoport, 1-4 szénatomos alk-
oxics csoport, 1-4 szénatomos alkan-
ilcsoport, nitrocs csoport, aminocso-
port vagy 1-4 szénatomos alkan-
il-amino-csoport,
Y oxigénatom vagy -N-R₃- általános
képletű csoport, amelyben R₃ hid-
rogénatom, 1-3 szénatomos alkil-
csoport vagy kettő 1-3 szénato-
mos alkoxics csoporttal helyettesített
benzilcsoport,
A jelentése (a), (b), (c) vagy (d)
csoport, amelyben p értéke 0
vagy 1, r értéke 0, 1, 2 vagy 3,
R₄ hidrogénatom vagy 1-4 szén-
atomos alkilcsoport;
R₅ hidrogénatom, 1-4 szénatomos
alkilcsoport, 3-5 szénatomos ciklo-
alkil-(1-4 szénatomos alkil)-cso-
port, 1-4 szénatomos alkilcsoport-
tal helyettesített fenilcsoport
vagy -C=NR₇ általános képletű
R₆
csoport, amelyben R₆ hidrogén-
atom, 1-4 szénatomos alkilcsoport
vagy aminocsoport és R₇ hidro-
génatom vagy 1-4 szénatomos al-
kilcsoport,
azzal jellemezve, hogy
a) olyan (I) általános képletű vegyüle-
tek előállítására, amelyekben R jelentése hid-
rogénatom, R₁, R₂, Y és A jelentése a fenti,
valamely (II) általános képletű vegyületet,
amelyben R₁, R₂, Y és A jelentése a fenti,
egy (III) általános képletű reakcióképes kar-
bonil-származékkal reagáltatunk, amelyben X
és X¹ azonos vagy eltérő lehasítható csoport,
valamely protonmentes oldószerben, 0 °C és
100 °C közötti hőmérsékleten,
b) olyan (I) általános képletű vegyüle-
tek előállítására, amelyekben R₁ és R₂ mind-
egyike hidrogénatom, R, Y és A jelentése a
fenti, valamely (VII) általános képletű vegyü-
letet, amelyben M fématom, egy (VI) általános
képletű reakcióképes vegyülettel reagálta-
tunk, amelyben Y és A jelentése a fenti és X
60 lehasítható csoport, protonmentes oldószer-
ben, 0 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten,
c) olyan (I) általános képletű vegyüle-
tek előállítására, amelyekben R₁ és R₂ mind-
egyike hidrogénatom, R, Y és A jelentése a
65 fenti, valamely (VIII) általános képletű reak-

cióképes vegyületet, amelyben R jelentése a fent megadott és X lehasítható csoport, egy (IX) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, amelyben Z hidrogénatom, lítium-, nátrium- vagy káliumatom, Y és A jelentése pedig a fenti, protonmentes oldószerben és savmegkötő szer jelenlétében 0 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten és kívánt esetben

i) a kapott, R=hidrogénatom jelentésű (I) általános képletű vegyületekben az R csoportot 1-4 szénatomos alkilcsoporttá alakítjuk vagy

ii) a kapott R₁=aminocsoport jelentésű (I) általános képletű vegyületekben az R₁ csoportot 1-4 szénatomos alkanoil-NH-csoporttá alakítjuk vagy

iii) a kapott, R₅=hidrogénatom jelentésű (I) általános képletű vegyületekben az R₅ csoportot 3-5 szénatomos cikloalkil-1-4 szénatomos alkilcsoporttá vagy olyan -CR₆=NR₇ csoporttá alakítjuk, ahol R₆ és R₇ hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy R₆ aminocsoport és R₇ hidrogénatom vagy

iv) a kapott, R₅=fenil-1-4 szénatomos alkilcsoport jelentésű (I) általános képletű vegyületekben az R₅ csoportot hidrogénatommá alakítjuk vagy

v) a kapott, R₁=nitrocsoport jelentésű (I) általános képletű vegyületekben az R₁ csoportot aminocsoporttá alakítjuk vagy

vi) a kapott (I) általános képletű vegyületeket savaddíciós sóvá vagy kvaterner ammónium-származékká alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás, *azzal jellemezve, hogy lehasítható csoportként klór-, triklór-metoxi-, metoxi-, etoxi- vagy imidazolilcsoportot alkalmazunk.*

3. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás, *azzal jellemezve, hogy fématomként nátrium-, kálium- vagy lítiumatomot alkalmazunk.*

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek fiziológiailag elfogadható savaddíciós sóinak az előállítására, *azzal jellemezve, hogy megfelelő kiindulási komponenseket használunk.*

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy a sóképzéshez hidrogénkloridot, hidrogénbromidot, kénsavat, ecetsavat, citromsavat vagy borkósavat használunk.*

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek, ezek sztereoizomerjei és savaddíciós sói előállítására, amelyekben A jelentése endo-8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-il-csoport, R₁ és R₂ hidrogénatom, R hidrogénatom vagy CH₃-csoport és Y oxigénatom vagy -NH-csoport, *azzal jellemezve, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket használunk.*

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek, ezek sztereoizomerjei és savaddíciós sói előállítására, amelyekben A jelentése endo-9-metil-9-azabicyklo[3.3.1]non-3-il-csoport, R₁ és R₂ hidrogénatom, R hidrogénatom vagy CH₃-csoport és Y oxigénatom vagy -NH-csoport, *azzal jel-*

lemezve, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket használunk.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek, ezek sztereoizomerjei és savaddíciós sói előállítására, amelyekben A jelentése endo-1-azabicyklo[3.3.1]non-4-il-csoport, R₁ és R₂ hidrogénatom, R hidrogénatom vagy CH₃-csoport és Y oxigénatom vagy -NH-csoport, *azzal jellemezve, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket használunk.*

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek, ezek sztereoizomerjei és savaddíciós sói előállítására, amelyekben A jelentése 1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-il-csoport, R₁ és R₂ hidrogénatom, R hidrogénatom vagy CH₃-csoport és Y oxigénatom vagy -NH-csoport, *azzal jellemezve, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket használunk.*

10. A 6-9. igénypontok bármelyike szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek savaddíciós, fiziológiailag elfogadható sói előállítására, *azzal jellemezve, hogy megfelelő kiindulási komponenseket használunk.*

11. A 10. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy a sóképzéshez hidrogénkloridot, hidrogénbromidot, kénsavat, ecetsavat, citromsavat vagy borkósavat használunk.*

12. Az 1. igénypont szerinti eljárás N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-il)-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid előállítására, *azzal jellemezve, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket használunk.*

13. Az 1. igénypont szerinti eljárás N-(endo-9-metil-9-azabicyklo[3.3.1]non-3-il)-3-metil-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid előállítására, *azzal jellemezve, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket használunk.*

14. Az 1. igénypont szerinti eljárás N-(endo-8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-il)-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid előállítására, *azzal jellemezve, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket használunk.*

15. Az 1. igénypont szerinti eljárás N-(endo-9-metil-9-azabicyklo[3.3.1]non-3-il)-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid előállítására, *azzal jellemezve, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket használunk.*

16. A 12-15. igénypontok bármelyike szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek fiziológiailag elfogadható savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve, hogy megfelelő komponenseket használunk.*

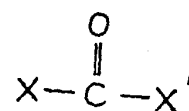
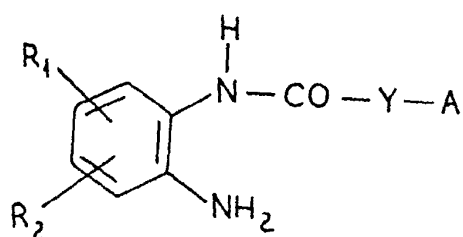
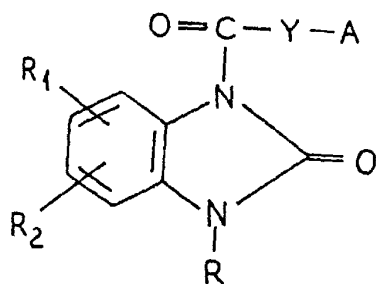
17. A 16. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy a sóképzéshez hidrogénkloridot, hidrogénbromidot, kénsavat, ecetsavat, citromsavat vagy borkósavat használunk.*

18. Eljárás 5-HT receptor antagonistá hatású gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve, hogy az 1. igénypont szerinti előállított (I) általános képletű vegyület, sztereoizomerje, fiziológiailag elfogadható*

savaddíciós sója vagy kvaterner származéka
- a képletben R, R₁, R₂, A és Y jelentése az
1. igénypontban megadott - hatásos mennyi-
ségét gyógyszerészetileg elfogadható vivő-
anyagokkal vagy töltőanyagokkal összekever- 5
jük és gyógyszerkészítménnyé formáljuk.

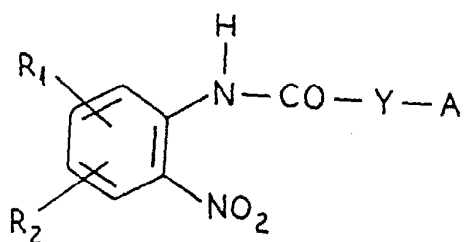
Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Szvoboda Gabriella osztályvezető
R 4953 - KJK

90.3259.66-13-2 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Szabó Viktor vezérigazgató

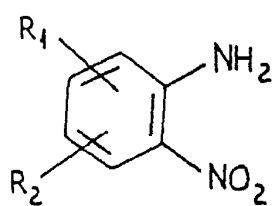


(II)

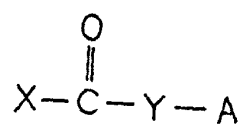
(III)



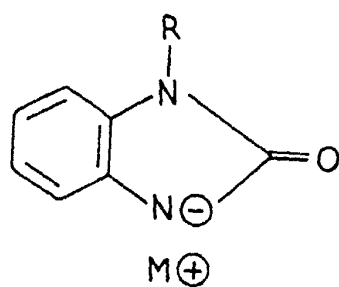
(IV)



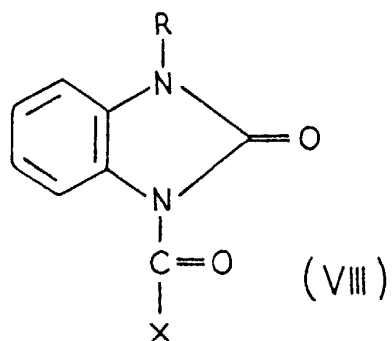
(V)



(VI)



(VII)



Z-Y-A
(IX)

