

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

203 348 A

(21) A bejelentés száma: 4077/88
(22) A bejelentés napja: 1988.08.03.
(30) Elsőbbségi adatok:
87/18444 1987.08.04. GB
88/11975 1988.05.20. GB

(51) Int. Cl.⁵

**C 07 D 471/08
A 61 K 31/33**

(40) A közzététel napja: 1989.05.29.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1991.07.29. SZKV 91/07

(72) Feltaláló:

Cliffe, Ian Anthony, Cippenham, Berkshire (GB)

(73) Szabadalmaz:

John Wyeth and Brothers Ltd., Maidenhead,
Berkshire (GB)

(54)

Eljárás aza-biciklo-oktil-éterszármazékok és hatóanyagként e vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

(57) KIVONAT

A találmány szerinti eljárás az (I) általános képletű
vegyületek – a képletben az

(a) általános képletű molakuláris jelentése öt-
vagy hattagú, két nitrogénatomot tartalmazó,
adott esetben halogénatommal vagy trifluor-
metil-csoporttal szubsztituált aromás hetero-
ciklusos csoport; kinolincsoport;
benzotiazolil-csoport, benzoxazolil-csoport;
hat- vagy héttagú, telített karbociklusos cso-
porttal kondenzált piridilcsoport, amely az
aromás gyűrűben 1–4 szénatomos alkilcso-
porttal vagy (1–4 szénatomos) alkoxi-karbo-
nil-csoporttal van helyettesítve; vagy
fenantridinil-csoport;

B jelentése 8-aza-biciklo[3,2,1]oktil-, vagy 1-
vagy 2-aza-biciklo[2,2,2]oktil-csoport, amely
csoportban ha a gyűrű nitrogénatomja nem
híd-fő-helyzetben van, a nitrogénatom 1–4
szénatomos alkilcsoporttal van szubsztituál-
va, és az

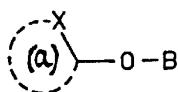
-OB általános képletű molakuláris az X hetero-
atomhoz képest orto-helyzetben van –
és savaddíciós sóik előállítására vonatkozik,
oly módon, hogy egy (VI) általános képletű
vegyületet egy (VII) általános képletű vegyü-
lettel kondenzálnak – a képletekben az

(a) általános képletű csoport és B jelentése a
fenti, és

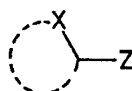
Z és Z¹ közül az egyik hidroxilcsoportot, a másik tá-
vozó csoportot jelent –,

és kívánt esetben egy klóratom szubsztituenst tar-
talmazó vegyületet dehalogénezznek, vagy a kapott ve-
gyületet savaddíciós sóvá alakítják.

A fenti vegyületek 5-HT₂-receptor antagonistá ha-
tásuk következtében gyógyászati készítmények ható-
anyagaként többek között migrén, hányás, szorongás,
gyomor-bélrendszeri rendellenességek kezelésére,
vagy anti-pszichotikumként használhatók.



(I)



(VI)



(VII)

A leírás terjedelme: 8 oldal (ezen belül 1 ábra)

HU 203 348 A

A találmány tárgya eljárás új aza-biciklo-oktil-éterek, és hatóanyagként e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására. A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek a specifikus 5-hidroxi-triptamin-receptorok (5-HT-receptorok) antagonistái.

A találmány szerinti eljárás közelebbről az (I) általános képletű új éterek és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik előállítására vonatkozik.

Az (I) általános képletben az

- (a) általános képletű molekularész jelentése öt- vagy hattagú, két nitrogénatomot tartalmazó, adott esetben halogénatommal vagy trifluor-metil-csoporttal szubsztituált aromás heterociklusos csoport; kinolilcsoport; benzotiazolil-csoport, benzoxazolil-csoport; hat- vagy héttagú, telített karbociklusos csoporttal kondenzált piridilcsoport, amely az aromás gyűrűben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy (1-4 szénatomos)alkoxi-karbonil-csoporttal van helyettesítve; vagy fenantridinil-csoport;
- B jelentése 8-aza-biciklo[3,2,1]oktil-, vagy 1- vagy 2-aza-biciklo[2,2,2]oktil-csoport, amely csoportban ha a gyűrű nitrogénatomja nem híd-fő-helyzetben van, a nitrogénatom 1-4 szénatomos alkilcsoporttal van szubsztituálva,

és az

-OB általános képletű molekularész az X heteroatomhoz képest orto-helyzetben van.

Azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében az (a) általános képletű molekularész adott esetben szubsztituált 2-piridil-csoportot, és B kinuklidil- vagy tropanil-csoportot jelent, általánosságban, míg azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében az (a) általános képletű molekularész 6-klór-pirid-2-il-csoportot, és B tropan-3-il- vagy kinuklidil-csoportot jelent, példászerűen vannak ismertetve a 2 152 048 A számú nagy-britanniai szabadalmi leírásban. A fenti vegyületek analgetikus hatását is ismertették. A fenti irodalmi helyen azonban nem említették e vegyületek 5-HT₂-antagonista aktivitását.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében az (a) általános képletű molekularész izokinolin-csoportot jelent, a 2 604 829 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertették. A fenti ismert vegyületek nem tartoznak a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek körébe.

Az (a) általános képletű csoport például 5-tagú, két nitrogén-heteroatomot tartalmazó aromás heterociklusos gyűrűből – például pirazolból, imidazolból – származhat, vagy 5-tagú, 1,3-helyzetben két heteroatomot tartalmazó gyűrűből, amely egy benzolgyűrűvel van fuzionálva – például benzotiazol-, benzoxazol-; 6-tagú, egy nitrogén-heteroatomot tartalmazó gyűrűből, amely 1 vagy 2 benzolgyűrűvel vagy 6- vagy 7-tagú, telített karbociklusos gyűrűvel van fuzionálva – például kinolin, fenantridin, 5,6-ciklohepteno-piridin, 5,6-ciklohexeno-piridin-; vagy 6-tagú, két heteroatomot tartalmazó gyűrűből – például piridazin, pirazin, pirimidin. A fenti heterociklusos csoportok adott esetben szubsztituálva lehetnek, például 1-4 szénatomos alkil-

csoporttal, halogénatommal (előnyösen fluor- vagy klóratommal), trifluor-metil-csoporttal, vagy (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoporttal.

- Az (a) általános képletű csoport előnyösen adott esetben klóratommal szubsztituált 2- vagy 4-pirimidil-csoportot; adott esetben halogénatommal szubsztituált 2-pirazinil-csoportot; adott esetben halogénatommal szubsztituált 2-piridazinil-csoportot; 2-kinolil-csoportot; 2-benzoxazolil-csoportot; 2-benzotiazolil-csoportot; és 6-fenantridinil-csoportot jelenthet.

Különösen előnyösek az adott esetben szubsztituált piridazinok, és a fent említett biciklusos csoportok.

A B jelentésére megadott telített aza-biciklusos csoport például egy

- (a) (II) általános képletű csoport, ahol R² jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, (b) (III) képletű csoport, (c) (IV) általános képletű csoport, ahol R² jelentése a fent megadott lehet.

- B jelentése előnyösen (II) általános képletű csoport, különösen olyan (II) általános képletű csoport, amelyben R² jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, előnyösen metilcsoport. Az a (II) általános képletű csoport, amelyben R² jelentése metilcsoport, tropan-3-il-csoport néven ismert.

A (III) képletű csoport ismert neve kinuklidil-csoport.

A (IV) általános képletű csoportban R² jelentése előnyösen 1-4 szénatomos alkilcsoport, különösen metilcsoport.

- A (II)-(IV) képletű csoportok legalább egy aszimmetriás szénatomot tartalmaznak, így a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek különböző sztereoizomerek formájában létezhetnek. A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek racémátok vagy optikailag aktív izomerek formájában létezhetnek. A (II)-(IV) képletű csoportok ezenkívül két különböző konfigurációban, mégpedig endo-konfigurációban – például a tropinban – vagy exo-konfigurációban – például a pszeudotropinban – fordulhatnak elő. Az endo-konfiguráció az előnyös.

Az (I) általános képletű vegyületekben alkilcsoport alatt előnyösen metil-, etil-, propil- vagy butilcsoportot értünk.

- Az (I) általános képletű vegyületeket ismert, éterek előállítására szolgáló eljárásokkal állíthatjuk elő, például oly módon, hogy egy (VI) általános képletű vegyületet egy (VII) általános képletű vegyülettel kondenzálunk, a fenti képletekben

az (a) általános képletű csoport és B jelentése a fent megadott, és

Z és Z¹ közül az egyik hidroxil-csoportot, a másik távozó csoportot, például halogénatomot, 1-6 szénatomos alkil-szulfonil-oxi-csoportot (például metil-szulfonil-oxi-csoportot), vagy aril-szulfonil-oxi-csoportot jelent, ahol az erilecsoport például adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenil- vagy naftilcsoportot (például p-toluol-szulfonil-oxi-csoportot) jelent.

Előnyösen Z jelentése távozó csoport, különösen halogenátom, és Z' jelentése hidroxil-csoport.

A kondenzációs reakciót kondenzálószer, különösen bázikus kondenzálószer – például alkálifém- vagy alkáli-földfém-hidroxid vagy -karbonát, kálium- vagy nátrium-hidrid, fenil- vagy alkil-lítium (például butillítium), alkálifém-amid (például lítium-diizopropilamid) vagy egy szerves bázis, például egy tercier amin, piridin vagy piperidin – jelenlétében játszhatjuk le. A kondenzálást szerves oldószerben végezhetjük. Először az alkohol anionját állíthatjuk elő, oly módon, hogy az alkoholt egy erős bázissal reagáltatjuk, majd az aniont a távozó csoportot tartalmazó másik reak-tánssal reagáltatjuk.

Az (I) általános képletű vegyületben lévő heteroa-romás gyűrűben lévő klóratomot katalitikus hidrogé-nezéssel eltávolíthatjuk.

A (VI) és (VII) általános képletű vegyületek vagy ismertek, vagy az analóg vegyületek előállítására is-mertetett eljárásokkal előállíthatók.

Ha a találmány szerinti eljárással az (I) általános képletű vegyületeket savaddíciós sójuk formájában áll-ítjuk elő, a szabad bázist úgy állíthatjuk elő, hogy a savaddíciós só oldatát meglúgosítjuk. Ezzel szemben, ha a találmány szerinti eljárás termékeként szabad bá-zis formában kapjuk az (I) általános képletű vegyüle-tet, azt savaddíciós sóvá, különösen gyógyszeriatilag el-fogadható savaddíciós sóvá alakíthatjuk oly módon, hogy a szabad bázist egy megfelelő szerves oldószer-ben oldjuk, és az oldatot savval kezeljük, a szabad bázisok savaddíciós sóvá alakítására szokásosan hasz-nált eljárásokkal.

A savaddíciós sók például szervesen vagy szerves savakkal képzett sók, így kénsavval, hidrogén-klorid-dal, hidrogén-bromiddal, foszforsavval, borkósavval, fumársavval, maleinsavval, citromsavval, ecetsavval, hangyasavval, metán-szulfonsavval, és p-toluol-szulfonsavval képzett sók lehetnek.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek farmakológiai aktivitással rendelkeznek. Különösen a specifikus 5-hidroxi-triptamin-receptorokat (5-HT-receptorokat) antagonizálják melegvérű állatokban. Kö-zelebbről, a találmány szerinti eljárással előállított ve-gyületek 5-HT₃-antagonista aktivitással rendelkeznek, és így olyan betegségek kezelésére használhatók, ame-lyekben az 5-HT₃-receptorok antagonizálása kívána-tos. Az 5-HT₃-antagonistákat idegsejti 5-hidroxi-trip-tamin-receptorok antagonistáinak, és szerotonin (5-hidroxi-triptamin) M-receptor antagonistáknak is ne-vezik. Az ilyen hatású vegyületek ismert módon töb-bek között migrén, hányás, szorongás, gyomor-bél-rendszeri rendellenességek kezelésére és anti-pszicho-tikumként használhatók.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek 5-HT₃-receptor antagonistá hatásukat patkányokból izo-lált bolygóidegben vizsgáljuk. Ireland S.J. és Tyers M.B. [Brit. J. Pharmacol. 90, 229–238 (1987)] mód-szere szerint. A fenti módszer az 5-HT azon képessé-gén alapul, hogy a nyaki bolygóidegben indukálja a neuronok depolarizációját, az 5-HT₃-receptorokra ki-

fejtett közvetlen hatás által. Meghatározzuk az 5-HT-indukálta depolarizáció koncentráció-hatásgörbét, és az izolált ideget tartalmazó fürdőhöz hozzáadjuk a vizsgálandó antagonistá vegyületet, majd megismétel-jük az 5-HT-koncentráció-hatásgörbe felvételét. Az an-tagonista hatás erősségét az 5-HT-koncentráció ará-nyok alapján számítjuk ki, és látszólagos pK_B-érték-ként fejezzük ki, ahol pK_B az antagonistá disszociációs állandóját jelenti.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek egy képviselőjének, az endo-8-metil-3-(2-kinolil-oxi)-8-aza-biciklo[3,2,1]oktánnak pK_B értéke a fenti vizs-gálat szerint 7,5.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek 5-HT₃-antagonista hatásukat nyúlból izolált jobb-pitvar preparátumon is vizsgáljuk Fozard J.R. [Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 326, 36–44 (1984)] módszere szerint. A fenti módszer az 5-HT azon ké-pességén alapul, hogy képes a szívben lévő szimpatikus idegvégződéseken lévő receptorokat stimulálni, amelynek eredményeként noradrenalin szabadul fel, ami viszont növeli a szívverés spontán ütemét. Az an-tagonista hatás erősségét az előbbi vizsgálati módszer-hez hasonlóan látszólagos pK_B-értékként fejezzük ki.

A fenti eljárás szerint az endo-8-metil-3-(2-kinolil-oxi)-8-aza-biciklo[3,2,1]oktán pK értéke 8,6.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általá-nos képletű vegyületek, és gyógyszeriatilag elfogadható savaddíciós sóik emlősökben 5-HT₃-receptor-antago-nistaként használhatók.

A találmány szerinti eljárással előállított gyógyszeria-ti készítmények ennek megfelelően hatóanyagként egy- (I) általános képletű vegyületet, vagy egy gyógyszeria-tilag elfogadható savaddíciós sóját tartalmazzák, gyó-gyszeriatilag elfogadható hordozó- és/vagy egyéb se-gédanyagokkal összekeverve.

Hordozóanyagként bármely, a gyógyszerkészítésben szokásosan használt hordozóanyag megfelel. A talá-lmány szerinti eljárással előállított gyógyszeriatil készí-tményekben általában szilárd vagy folyékony hordozó-anyagot, vagy ezek keverékét használjuk.

A szilárd formájú gyógyszeriatil készítmények például porok, tabletták, granulák, kapszulák – például ke-mény vagy lágy zselatinkapszulák –, kúpok és pesz-száriumok lehetnek. A szilárd hordozóanyag például egy vagy több olyan anyag lehet, amely egyben íze-sítőanyagként, síkosítóanyagként, oldhatóságot fokozó anyagként, szuszpendálószerként, töltőanyagként, csúsztatóanyagként, kompressziós segédanyagként vagy tablettaszétesést elősegítő anyagként is szolgál; vagy a hordozóanyag kapszulaként is szolgálhat. A porkészítményekben a hordozóanyag egy finoman el-oszlatott szilárd anyag, amely a finoman eloszlatott ha-tóanyaggal keveréket képez. A tablettákban a ható-anyagot megfelelő kompressziós tulajdonságokkal ren-delkező hordozóanyagokkal elegyítjük, megfelelő arányban, és a keveréket a kívánt alakra és méretre préseljük. A porok és tabletták előnyösen 99 tömeg% hatóanyagot is tartalmazhatnak, például 0,03–99 tö-meg%, előnyösen 1–80 tömeg% a hatóanyag-tartal-

muk. A szilárd hordozóanyag például kalcium-foszfát, magnézium-sztearát, talkum, cukrok, laktóz, dextrin, keményítő, zselatin, cellulóz, metil-cellulóz, nátrium-karboxi-metil-cellulóz, poli(vinil-pirrolidon), alacsony olvadáspontú viasz és ioncserélő gyanta lehet.

Gyógyászati készítmény alatt értendő az olyan készítmény is, amelyben a hatóanyag egy kapszulázó anyaggal, mint hordozóanyaggal kapszulát alkot, és ebben a hatóanyagot – más hordozóanyagokkal vagy azok nélkül – körülveszi a hordozóanyag. Az ostyás készítmények előállítása is a találmány tárgykörébe tartozik.

A cseppfolyós készítmények például oldatok, szuszpenziók, emulziók, szirupok, elixírek és nyomás alatti készítmények lehetnek. A hatóanyagot például oldhatjuk, vagy szuszpendálhatjuk a gyógyászati elfogadható cseppfolyós hordozóanyagban, amely például víz, szerves oldószer, vagy ezek elegye, vagy gyógyászati elfogadható olaj vagy zsír lehet. A cseppfolyós hordozóanyagok más, gyógyászati elfogadható segédanyagokat is tartalmazhatnak, például szolubilizálószereket, emulgeátorokat, puffereket, konzerválószereket, édesítőszereket, ízesítőszereket, szuszpendálószereket, sűrítőanyagokat, színezékeket, viszkozitást szabályozó anyagokat, stabilizálószereket, ozmózis nyomást szabályozó szereket. Orálisan vagy parenterálisan adagolható készítményekben cseppfolyós hordozóanyagként például vizet (amely segédanyagokat, például cellulóz-származékokat előnyösen nátrium-karboxi-metil-cellulózt tartalmazhat), alkoholokat (többek között egyértékű alkoholokat vagy többértékű alkoholokat, például glicerint vagy glikolokat), vagy azok származékait, és olajokat (például frakcionált kókuszdió-olajat vagy földimogyoró-olajat) használhatunk. Parenterális alkalmazás esetén a hordozóanyag olajsav-észter – például etil-oleát vagy izopropil-mirisztát – is lehet. A steril cseppfolyós készítményekben steril cseppfolyós hordozóanyagokat használunk parenterális alkalmazás céljára.

A steril oldat vagy szuszpenzió formájában lévő gyógyászati készítményeket például intramuszkuláris, intraperitoneális vagy szubkután injekció formájában adagolhatjuk. A steril oldatokat intravénásan is alkalmazhatjuk. Ha a hatóanyag orálisan hat, orálisan is adagolható, cseppfolyós vagy szilárd gyógyászati készítmény formájában.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket nazálisan is adagolhatjuk. A nazálisan adagolható gyógyászati készítmények a találmány szerinti eljárással előállított hatóanyagot cseppfolyós hordozóanyagban tartalmazzák; a fenti készítményeket például spray, vagy cseppek formájában adagolhatjuk. A cseppfolyós hordozóanyag például víz lehet, amely a kívánt izotónia vagy viszkozitás biztosítására további komponenseket is tartalmazhat. A készítmény más segédanyagokat is tartalmazhat, például konzerválószereket, felületaktív anyagokat, és egyéb hasonló segédanyagokat. A készítményt olyan adagolóedénybe szerelhetjük ki, amely lehetővé teszi annak csepp vagy spray formájában történő adagolását. Aeroszolos palack kiserelés esetén a készítmény egy hajtóanyagot is tartalmaz.

A találmány szerinti eljárással előállított gyógyszer-ti készítmények előnyösen egységdózis formában vannak, például tableta vagy kapszula formájában. A fenti formában a készítmény megfelelő mennyiségű hatóanyagot tartalmazó egységdózisokra van osztva; az egységdózis formák csomagolt készítmények, például csomagolt porok, csövek, ampullák, előretöltött fecskendők, vagy folyadékot tartalmazó zacskók lehetnek. Az egységdózis forma lehet például egy tableta vagy kapszula, vagy a fenti formájú készítmény, csomagolt formában. A hatóanyag mennyisége az egységdózisban 0,05 vagy ennél kevesebb, és 750 vagy ennél több mg között változhat, az adott hatóanyag aktivitásától, és az egyedi szükségletektől függően.

A találmányt közelebbről az alábbi példákkal kívánjuk ismertetni.

1. Példa

Endo-8-Metil-3-(2-pirimidil-oxi)-8-aza-biciklo

[3,2,1]oktán és di(hidrogén-klorid)-sója előállítása

6 g (42,5 mmól) tropin 50 ml vízmentes dimetil-szulfoxiddal készült oldatát nitrogén atmoszférában 2,3 g, kb. 47,9 mmól nátrium-hidridet tartalmazó 50 %-os olajos nátrium-hidrid- diszperzióval kezeljük. 30 perc múlva 5,2 g (45,4 mmól) 2-klór-pirimidint, majd 3 óra elteltével 200 ml vizet adunk az oldathoz, és kétszer 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, és 200 ml 0,25 n hidrogén-klorid-oldattal extraháljuk. A vizes fázist kétszer 200 ml etil-acetáttal mossuk, nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk, és kétszer 200 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumokat vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, és vákuumban bepároljuk.

A kapott sárga folyadékot éteres hidrogén-kloriddal metanolban hidrogén-klorid-sóvá alakítjuk. A sötét etil-acetát és metanol elegyéből átkristályosítjuk.

3,86 g cím szerinti vegyületet kapunk, di(hidrogén-klorid)-só formájában, olvadáspontja 205–207 °C (bomlás közben).

Elemanalízis eredmények a $C_{12}H_{17}N_3O \cdot 2HCl$ összegképlet alapján:

számított: C=48,6 %, H=6,8 %, N=14,2 %;

talált: C=48,5 %, H=6,7 %, N=14,1 %.

2. Példa

Endo-8-Metil-3-(2-kinolil-oxi)-8-aza-biciklo[3,2,1]

oktán és di(hidrogén-klorid)-sója előállítása

5,94 g (42,1 mmól) tropin 40 ml vízmentes dimetil-szulfoxiddal készült oldatát nitrogén atmoszférában 2,3 g, kb. 47,9 mmól nátrium-hidridet tartalmazó 50 %-os olajos nátrium-hidrid- diszperzióval kezeljük. Az oldatot 30 perc múlva 6,88 g (42,1 mmól) 2-klór-kinolinnal kezeljük, és 3 óra múlva hozzáadunk 200 ml vizet. Az oldatot háromszor 150 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, és 200 ml 0,25 n hidrogén-klorid oldattal extraháljuk. A vizes extraktumot 200 ml dietil-éterrel mossuk, 10 n nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, és kétszer 200 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumokat vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk.

A kapott sárga folyadékot éteres hidrogén-kloriddal metanolban hidrogén-klorid-sóvá alakítjuk. A sót etil-acetát és metanol elegyéből átkristályosítjuk.

4,1 g cím szerinti vegyületet kapunk, di(hidrogén-klorid)-só formájában, olvadáspontja 190–200 °C (bomlás közben).

Elemanalízis eredmények a $C_{17}H_{20}N_2O \cdot 2HCl$ összegképlet alapján:

számított: C=59,8 %, H=6,5 %, N=8,2 %;

talált: C=59,3 %, H=6,7 %, N=7,85 %.

3. Példa

Endo-8-Metil-3-(2-pirazinil-oxi)-8-aza-biciklo[3,2,1]oktán és di(hidrogén-klorid)-sója előállítása
9,09 g (63,7 mmól) tropinból, 7,33 g (64,0 mmól) 2-klór-pirazinból és 3,4 g nátrium-hidrid 50 %-os olajos diszperziójából az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a cím szerinti vegyületet.

A di(hidrogén-klorid)-sót szintelen kristályok formájában izoláljuk.

8,75 g cím szerinti vegyületet kapunk, di(hidrogén-klorid)-só formájában, olvadáspontja 244–246 °C (bomlás közben), metanol és etil-acetát elegyéből átkristályosítva.

Elemanalízis eredmények a

$C_{12}H_{17}N_3O \cdot 2HCl \cdot 0,75H_2O$ összegképlet alapján:

számított: C=47,2 %, H=6,8 %, N=13,8 %;

talált: C=47,1 %, H=6,7 %, N=13,7 %.

4. Példa

Endo-3-(6-Klór-piridazin-2-il-oxi)-8-metil-8-aza-biciklo[3,2,1]oktán-di(hidrogén-klorid) előállítása
A cím szerinti vegyületet az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő.

6,8 g (42,6 mmól) tropint, 12,7 g (85,2 mmól) 3,6-diklór-piridazint és 2,25 g nátrium-hidrid 50 %-os olajos diszperzióját reagáltatva barna, szilárd anyagot kapunk, amelyet alumínium-oxidon kromatografálva tisztítunk, az eluálást dietil-éterrel végezzük.

A cím szerinti vegyületet di(hidrogén-klorid)-só formájában izoláljuk, szintelen kristályos anyagként.

0,8 g cím szerinti vegyületet kapunk, di(hidrogén-klorid)-só formájában, olvadáspontja 181–184 °C (bomlás közben), metanol és etil-acetát elegyéből átkristályosítva.

Elemanalízis eredmények a

$C_{12}H_{16}ClN_3O \cdot 2HCl \cdot 0,25H_2O$ összegképlet alapján:

számított: C=43,5 %, H=5,6 %, N=12,7 %;

talált: C=43,5 %, H=5,6 %, N=13,1 %.

5. Példa

Endo-3-(6-Klór-pirazin-2-il-oxi)-8-metil-8-aza-biciklo[3,2,1]oktán-hidrogén-klorid előállítása
6,49 g (43,6 mmól) 2,6-diklór-pirazint, 5,58 g (39,6 mmól) tropint és 2,1 g nátrium-hidrid 50 %-os olajos diszperzióját az 1. példában leírtak szerint reagáltatjuk.

A cím szerinti vegyületet hidrogén-klorid-só formájában izoláljuk, és metanol és etil-acetát elegyéből átkristályosítjuk.

3,77 g cím szerinti vegyületet kapunk, hidrogén-klorid-só formájában, olvadáspontja 275–277 °C (bomlás közben).

Elemanalízis eredmények a $C_{12}H_{16}ClN_3O \cdot HCl$ összegképlet alapján:

számított: C=49,6 %, H=5,9 %, N=14,5 %;

talált: C=49,7 %, H=5,8 %, N=14,6 %.

6. Példa

Endo-3-(Benzo-tiazol-2-il-oxi)-8-metil-8-aza-biciklo[3,2,1]oktán és hidrogén-klorid-sója előállítása

6,10 g (43,3 mmól) tropin 100 ml vízmentes dimetil-szulfoxiddal készült, kevert oldathoz nitrogén atmoszférában 2,3 g nátrium-hidrid 50 %-os olajos diszperzióját adjuk. 40 perc múlva hozzáadunk 6,2 ml (47,7 mmól) 2-klór-benzo-tiazolt, és 18 óra elteltével az elegyet 400 ml vízbe önjük. A csapadékot leszűrjük, és etil-acetátból átkristályosítjuk. Cím szerinti vegyületet kapunk, sárga kristályok formájában.

A hidrogén-klorid-sót etil-acetát és metanol elegyéből izoláljuk, fehér, kristályos anyagként.

7,04 g cím szerinti vegyületet kapunk, hidrogén-kloridja formájában, olvadáspontja 225–227 °C (bomlás közben).

Elemanalízis eredmények a $C_{15}H_{18}N_2OS \cdot HCl$ összegképlet alapján:

számított: C=58,0 %, H=6,2 %, N=9,0 %;

talált: C=58,2 %, H=6,2 %, N=9,0 %.

7. Példa

Endo-3-(Piridazin-3-il-oxi)-8-metil-8-aza-biciklo[3,2,1]oktán és hidrogén-bromid-sója előállítása
2,97 g (7,3 mmól) endo-3-(6-klór-piridazin-2-il-

-oxi)-8-metil-8-aza-biciklo[3,2,1]oktán-di(hidrogén-bromid) 250 ml etanollal készült oldatát 50 ml 33 tömeg%-os vizes ammóniaoldattal kezeljük, 1,8 g 10 % fémet tartalmazó szénhordozós palládiumkatalizátor felett $3,45 \cdot 10^5$ Pa nyomáson hidrogénnek redukáljuk, szűrjük, és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot vákuumban 100 ml toluollal azeotróposan desztilláljuk, és 200 ml diklór-etánnal eldörzsöljük. Az eldörzsölt anyagot megnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A kapott szilárd anyagot etil-acetát és etanol elegyéből átkristályosítjuk.

1,07 g cím szerinti vegyületet kapunk, szintelen kristályok formájában.

A terméket mono(hidrogén-bromid)-sóvá alakítjuk, szintelen kristályos anyagot kapunk, olvadáspontja 223–227 °C.

Elemanalízis eredmények a $C_{12}H_{17}N_3O \cdot HBr$ összegképlet alapján:

számított: C=48,0 %, H=6,0 %, N=14,0 %;

talált: C=47,6 %, H=6,1 %, N=13,8 %.

8. Példa

2-Kinolinil-2-kinuklidinil-éter és di(hidrogén-klorid)-sója előállítása

1,11 g nátrium-hidrid 80 %-os olajos diszperzióját keverés közben, jeges vizes fürdőn hűtve, libefűs le-

vegőelzáró alatt 100 ml dimetil-szulfoxiddal kezeljük. 15 perc múlva hozzáadunk 4,227 g (33,6 mmól) 3-kinuklidinolt és 45 perc múlva 6,05 g (37 mmól) 2-klór-kinolint. Az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, és 6 nap múlva 400 ml vízbe öntjük. Az elegyet háromszor 200 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük és 250 ml 0,4 n hidrogén-klorid-oldattal extraháljuk. A vizes extraktumot 200 ml etil-acetáttal mossuk, 2 n nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, és háromszor 200 ml kloroformmal extraháljuk. A szerves extraktumokat vízmentes magnézium-szulfát felett szátítjuk, és vákuumban bepároljuk. A kapott szilárd anyagot metanol és etil-acetát elegyből átkristályosítjuk.

A cím szerinti vegyület di(hidrogén-klorid)-sóját metanolban állítjuk elő, éteres hidrogén-kloriddal, szintelen kristályok formájában. Olvadáspontja: 164–167 °C.

Elemanalízis eredmények a

$C_{16}H_{18}N_2O \cdot 2HCl \cdot 2,5H_2O$ összegképlet alapján:
számított: C=51,6 %, H=6,8 %, N=7,5 %;
talált: C=51,55 %, H=6,6 %, N=7,2 %.

9. Példa

Endo-(Fenantrin-6-il-oxi)-8-metil-8-aza-biciklo[3,2,1]oktán-di(hidrogén-klorid) előállítása

A cím szerinti vegyületet a 10. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő, 4,63 g (21,7 mmól) 6-klór-fenantrint, 2,78 g (19,7 mmól) tropint és 0,65 g (21,7 mmól) nátrium-hidrid 80 %-os olajos diszperzióját használva, 100 ml dimetil-szulfoxidban. A nyersterméket alumínium-oxidon kromatografálva tisztítjuk, az eluálást dietil-éterrel végezzük. A di(hidrogén-klorid)-sót metanolban állítjuk elő, éteres hidrogén-kloridot használva.

2,55 g cím szerinti vegyületet kapunk, di(hidrogén-klorid)-sója formájában, olvadáspontja 215–235 °C (bomlás közben).

Elemanalízis eredmények a

$C_{21}H_{22}N_2O \cdot 2HCl \cdot 0,75H_2O$ összegképlet alapján:
számított: C=62,3 %, H=6,35 %, N=6,9 %;
talált: C=62,3 %, H=6,45 %, N=6,8 %.

10. Példa

Endo-3-(Benzoxazol-2-il-oxi)-8-metil-8-aza-biciklo[3,2,1]oktán előállítása

3,02 g (21,4 mmól) tropin 40 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült, kevert oldathoz nitrogén atmoszférában cseppenként 14,5 ml 1,48 mól/l koncentrációjú hexános butil-lítium-oldatot adunk. Az enyhén exoterm reakció lezajlása után az elegyhez cseppenként 2,5 ml (21,9 mmól) 2-klór-benzoxazolt adunk, olyan ütemben, hogy a hőmérséklet 30 °C alatt maradjon. 1 óra elteltével az oldatot vákuumban bepároljuk, és a maradékot 150 ml kloroformmal kezeljük. Az elegyet szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A kapott sárga olajat alumínium-oxidon kromatografálva tisztítjuk, az eluálást dietil-éterrel végezzük.

4,00 g cím szerinti vegyületet kapunk, szintelen kristályok formájában, olvadáspontja 85–87 °C.

Elemanalízis eredmények a $C_{15}H_{18}N_2O_2$ összegképlet alapján:

számított: C=69,7 %, H=7,0 %, N=10,8 %;
talált: C=69,5 %, H=7,1 %, N=10,9 %.

11. Példa

Endo-8-Metil-3-(3-metil-5,6-ciklohexeno-piridin-2-il-oxi)-8-aza-biciklo[3,2,1]oktán előállítása

A cím szerinti vegyületet a 10. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő, 8,36 g (37 mmól) 2-bróm-3-metil-5,6-ciklohexeno-piridint, 4,75 g (33,6 mmól) tropint, és 1,11 g (37 mmól) nátrium-hidrid 80 %-os olajos diszperzióját használva, 100 ml dimetil-szulfoxidban. A nyers terméket alumínium-oxidon kromatografálva tisztítjuk, az eluálást diizopropil-éterrel végezzük.

0,97 g cím szerinti vegyületet kapunk, halványsárga, szilárd anyag formájában, olvadáspontja 51–57 °C.

12. Példa

Endo-2-(8-Metil-8-aza-biciklo[3,2,1]oktán-3-il-oxi)-5,6-ciklohepteno-piridin-3-karbonsav-etil-észter és hidrogén-klorid-sója előállítása

A cím szerinti vegyületet a 10. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő, 9,93 g (33,3 mmól) 2-bróm-5,6-ciklohepteno-piridin-3-karbonsav-etil-észtert, 4,28 g (30,3 mmól) tropint és 1 g (33,3 mmól) nátrium-hidrid 80 %-os olajos diszperzióját használva, 100 ml dimetil-szulfoxidban. A nyersterméket alumínium-oxidon kromatografálva tisztítjuk, az eluálást dietil-éterrel végezzük. Cím szerinti vegyületet kapunk, szintelen olaj formájában.

A vegyületet metanolban, éteres hidrogén-kloriddal mono(hidrogén-klorid)-sóvá alakítjuk, és propán-2-olból átkristályosítjuk.

0,59 g cím szerinti vegyületet kapunk, mono(hidrogén-klorid)-só formájában, olvadáspontja 234–239 °C (bomlás közben).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű aza-biciklo-éter-származékok – a képletben az

(a) általános képletű molekuláris jelentése öt- vagy hattagú, két nitrogénatomot tartalmazó adott esetben halogénatommal vagy trifluor-metil-csoporttal szubsztituált aromás heterociklusos csoport; kinolilcsoport;

benzotiazolil-csoport, benzoxazolil-csoport; hattagú, telített karbociklusos csoporttal kondenzált piridilcsoport, amely az aromás gyűrűben 1–4 szénatomos alkilcsoporttal vagy (1–4 szénatomos) alkoxi-karbonil-csoporttal van helyettesítve; vagy fenantridinil-csoport;

55 B jelentése 8-aza-biciklo[3,2,1]oktil-, 1- vagy 2-aza-biciklo[2,2,2]oktil-csoport, amely csoportban ha a gyűrű nitrogénatomja nem híd-fő-helyzetben van, a nitrogénatom 1–4 szénatomos alkilcsoporttal van szubsztituálva;

és az

-OB általános képletű molekularész az X heteroatomhoz képest orto-helyzetben van –

és gyógyszerileg elfogadható savaddíciós sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy (VI) általános képletű vegyületet egy (VII) általános képletű vegyülettel – a képletekben az

(a) általános képletű csoport és B jelentése a tárgyi körben megadott, és

Z és Z¹ közül az egyik hidroxil-csoportot, a másik távozó csoportot jelent –

kondenzálunk, és kívánt esetben

(i) egy kapott (I) általános képletű vegyületből, amelynek képletében az

(a) általános képletű csoport halogénatommal szubsztituált öt- vagy hattagú, két nitrogénatomot tartalmazó aromás heterociklusos csoport, a halogénatomot eltávolítjuk,

vagy

(ii) egy kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyszerileg elfogadható sóvá alakítunk.

(Elsőbbsége: 1987. 08. 04.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében az

(a) általános képletű csoport 5- vagy 6-tagú, két nitrogénatomot tartalmazó aromás heterociklusos csoportot jelent, amely adott esetben halogénatommal vagy trifluor-metil-csoporttal van szubsztituálva, vagy kinolilcsoport, és

B jelentése az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket használjuk.

(Elsőbbsége: 1987. 08. 04.)

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy egy (VI) általános képletű vegyületet, amelynek képletében

Z jelentése halogénatom, egy (VII) általános képletű vegyülettel – amelynek képletében

Z¹ jelentése hidroxil-csoport – kondenzálunk.

(Elsőbbsége: 1987. 08. 04.)

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében az

(a) általános képletű molekularész jelentése 2-pirimidil-csoport; adott esetben halogénatommal szubsztituált 2-pirazinil-csoport; adott esetben halogénatommal szubsztituált 2-piridazinil-csoport; 2-kinolil-csoport; 2-benzoxazolil-csoport; 2-benzotiazolil-csoport vagy 6-fenantridinil-csoport,

azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket használjuk.

(Elsőbbsége: 1987. 08. 04.)

5. A 4. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében B jelentése (II) általános képletű csoport, ahol R² jelentése metilcsoport,

azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket használjuk.

(Elsőbbsége: 1987. 08. 04.)

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás

endo-8-metil-3-(2-pirimidil-oxi)-8-aza-biciklo

[3,2,1]oktán, vagy

endo-8-metil-3-(2-kinolil-oxi)-8-aza-biciklo[3,2,1]

15 oktán, vagy

endo-8-metil-3-(2-pirazinil-oxi)-8-aza-biciklo

[3,2,1]oktán, vagy

endo-3-(6-klór-piridazin-2-il-oxi)-8-metil-8-aza-bi-

ciklo[3,2,1]oktán, vagy

20 endo-3-(6-klór-pirazin-2-il-oxi)-8-metil-8-aza-bi-

ciklo[3,2,1]oktán, vagy

endo-3-(piridazin-3-il-oxi)-8-metil-8-aza-biciklo

[3,2,1]oktán, vagy

25 2-kinolinil-3-kinuklidinil-éter, vagy

endo-(fenantridin-6-il-oxi)-8-metil-8-aza-biciklo

[3,2,1]oktán, vagy

endo-3-(benzoxazol-2-il-oxi)-8-metil-8-aza-biciklo

[3,2,1]oktán, vagy

30 endo-8-metil-3-(3-metil-5,6-ciklohexeno-piridin-2-

-il-oxi)-8-aza-biciklo[3,2,1]oktán, vagy

endo-2-(8-metil-8-aza-biciklo[3,2,1]oktán-3-il-oxi)-

-5,6-ciklohepteno-piridin-3-karbonsav-etil-észter, vagy

gyógyszerileg elfogadható savaddíciós sóik előál-

35 lítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási

vegyületeket használjuk.

(Elsőbbsége: 1987. 08. 04.)

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás

endo-3-(benzotiazol-2-il-oxi)-8-metil-8-aza-biciklo

[3,2,1]oktán, vagy

40 gyógyszerileg elfogadható savaddíciós sói előál-

lítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási

vegyületeket használjuk.

(Elsőbbsége: 1988. 05. 20.)

8. Eljárás gyógyszerileg készítmények előállítására,

45 *azzal jellemezve*, hogy egy, az 1. igénypont szerinti

eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet –

a képletben az

(a) általános képletű molekularész és B jelentése

az 1. igénypontban megadott –,

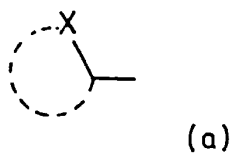
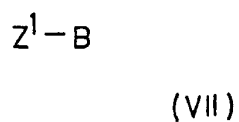
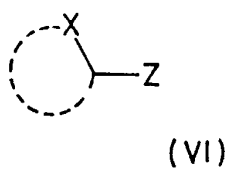
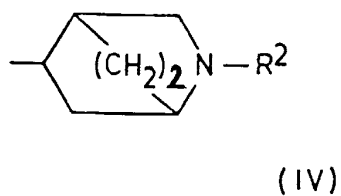
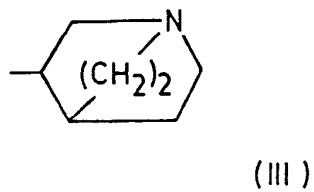
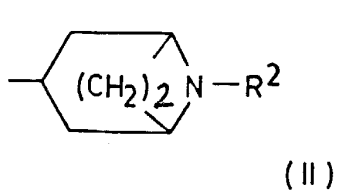
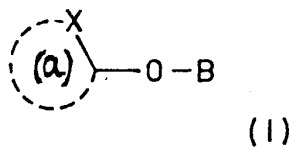
50 vagy annak gyógyszerileg elfogadható savaddíciós

sóját a gyógyszerkészítésben szokásosan használt hor-

dozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverjük,

és gyógyszerileg készítménnyé alakítjuk.

(Elsőbbsége: 1987. 08. 04.)



Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: dr. Szvoboda Gabriella osztályvezető
AGUILAR & TÁRSA Kft
Felelős vezető: Javier Aguilar ügyvezető ig.