

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 921308 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 921308

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D451/02
C07D453/02

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 25.03.1992

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 25.03.1992

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 28.09.1992

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

27.03.1991 GB 9106571

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Pharmacia & Upjohn S. p.A., Via Robert Koch, 1.2., 20152 Milano, ITALIA, (IT)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Varasi, Mario, Milano, ITALIA, (IT)

2 •Heidempergher, Franco, Parabiago/Milano, ITALIA, (IT)

3 •Carfagna, Nicola, Italy, ITALIA, (IT)

4 •Fariello, Ruggero, Italy, ITALIA, (IT)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä substituoidun imidatsol-2-onin johdannaisten valmistamiseksi

Förfarande för framställning av derivat av substituerad imidazol-2-on

jossa n on kokonaisluku 1 tai 2 ja R_8 on vety, C_1 - C_6 -al-

kyyli, joka on substituomaton tai substituoitu fenyyli-
lä, C_2-C_4 -alkenyyli, C_2-C_4 -alkynyyli, formyylitai C_2-C_6 -
alkanoyyli.

Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden yllä esitetty kaava
käsittää kaikki mahdolliset isomeerit, etenkin stereoisomeerit,
samoin kuin niiden seokset.

Keksinnön mukaisissa yhdisteissä, joissa substituentti R_3
merkitsee yllä määriteltyä ryhmää a), tällainen ryhmä voi
esiintyä R- tai S-konfiguraatiossa tai niiden seoksina.

Samoin silloin, kun substituentti R_3 merkitsee yllä määri-
teltyä ryhmää b), tällainen ryhmä voi esiintyä endo- tai
ekso-konfiguraatiossa tai niiden seoksina, etenkin endo-
konfiguraatiossa.

Keksintö käsittää samoin kaavan (I) mukaisten yhdisteiden
metaboliitit ja metabolistesiasteet tai bioesiasteet
(tunnetaan myös nimityksellä pro-drug). Keksintö käsittää
nimittäin yhdisteet, joilla on kaavasta (I) poikkeava
kaava, mutta jotka siitä huolimatta annettaessa niitä ih-
miselle muuntuvat suoraan tai epäsuorasti in vivo kaavan
(I) mukaiseksi yhdisteeksi.

Halogeeniatomi voi olla fluori-, kloori-, bromi- tai jo-
diatomi, etenkin se on kloori tai bromi.

Alkyylit-, alkenyyli-, alkynyyli-, alkoksi- ja alkyylitio-
ryhmä voi olla haarautunut tai suoraketjuinen ryhmä.

C_1-C_6 -alkyyli-ryhmä on edullisesti C_1-C_4 -alkyyli-ryhmä,
esim. metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli,
sek-butyyli tai tert-butyyli, etenkin metyyli tai etyyli.

C_1-C_6 -alkoksi-ryhmä on edullisesti C_1-C_4 -alkoksi-ryhmä,
esim. metoksi, etoksi, propoksi, isopropoksi tai butoksi,
etenkin metoksi tai etoksi.

C_1 - C_6 -alkyyylitio-ryhmä on edullisesti C_1 - C_4 -alkyyylitio-ryhmä, esim. metyyylitio, etyyylitio, propyyylitio tai butyyylitio, etenkin metyyylitio.

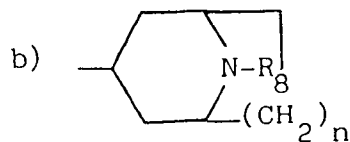
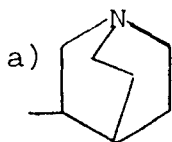
C_2 - C_4 -alkenylyli-ryhmä on edullisesti allyyli.

C_2 - C_4 -alkynylyli-ryhmä on edullisesti propargyyli.

C_2 - C_6 -alkanoyyli-ryhmä on esim. C_2 - C_4 -alkanoyyli-ryhmä, etenkin asetyyli tai propionyyli.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ovat happoadditiosuolat, jotka on muodostettu epäorgaanisten happojen, esim. typpi-, kloorivety-, bromivety-, rikki-, perkloori- tai fosforihapon, tai orgaanisten happojen, esim. etikka-, propioni-, glykoli-, maito-, oksaali-, maloni-, omena-, maleiini-, viini-, sitruuna-, bentsoe-, kaneli-, manteli- tai salisyylihapon kanssa.

Keksinnön edullisia yhdisteitä ovat kaavan (I) mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, joissa jokainen tähteistä R , R_1 ja R_2 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, merkitsee vetyä, halogeenia, syanoa, CF_3 :a, C_1 - C_4 -alkyyylitioa, C_1 - C_4 -alkoksia tai ryhmää $-N(R_4R_5)$, jossa R_4 ja R_5 merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä, C_1 - C_4 -alkyyliä, formyyliä tai C_2 - C_4 -alkanoyyliä, R_3 merkitsee ryhmää a) tai b)



jossa n on kokonaisluku 1 tai 2 ja R_8 merkitsee C_1 - C_4 -alkyyliä.

Esimerkkeinä tämän keksinnön mukaisista edullisista yhdisteistä mainittakoon:

1-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-3-(3-kloorifenyyli)-imidatsolidin-2-oni,

1-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-3-(3,5-dikloorifenyyli)-imidatsolidin-2-oni,

1-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-3-(4-amino-3-kloorifenyyli)-imidatsolidin-2-oni,

1-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-3-(3-amino-4-kloorifenyyli)-imidatsolidin-2-oni,

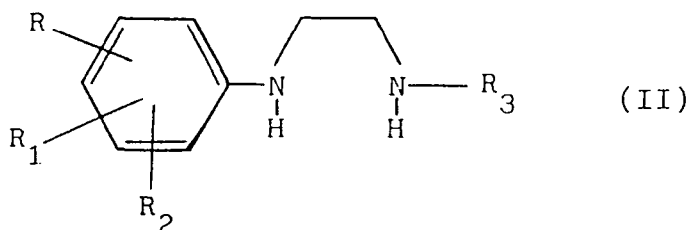
1-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-3-(3-bromifenyyli)-imidatsolidin-2-oni,

1-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-3-(3-trifluorimetyylienyyli)-1-imidatsolidin-2-oni,

1-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-3-fenyyli-imidatsolidin-2-oni,

1-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-3-(3-metoksifenyyli)-imidatsolidin-2-oni, ja näiden yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, etenkin hydrokloridi.

Keksinnön mukaiset yhdisteet ja niiden suolat voidaan valmistaa menetelmällä, jossa kaavan (II)



mukainen yhdiste, jossa tähteillä R, R₁, R₂ ja R₃ on yllä määriteltä merkitys, saatetaan reagoimaan karbonyylin sisältävän sykloisointiaineen kanssa ja haluttaessa muunnetaan kaavan (I) mukainen yhdiste joksikin toiseksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi ja/tai haluttaessa muunnetaan kaavan (I) mukainen yhdiste sen farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi ja/tai haluttaessa muunnetaan suola vapaaksi yhdisteeksi ja/tai haluttaessa erotetaan kaavan (I)

mukaisten yhdisteiden isomeerien seos yksittäisiksi isomeereiksi.

Karbonyylin sisältävä sykloisointiaine on tämän keksinnön mukaisesti esim. alkyyli-haloformiaatti, tavallisesti C_1 - C_4 -alkyyli-haloformiaatti, etenkin metyylikloroformiaatti, urea tai N,N-karbonyylidi-imidatsoli, jolloin viimeksi mainittua pidetään parhaimpana.

Sykloisointireaktio voidaan suorittaa aproottisessa orgaanisessa liuottimessa, jona käytetään esimerkiksi tetrahydrofuraania, bentseeniä, tolueenia tai ksyleeniä, n. 50°C :n - palautusjäähdytyslämpötilan välisissä reaktiolämpötiloissa ja tarvittaessa inertin, esim. typen atmosfäärissä.

Kaavan (I) mukainen yhdiste voidaan muuntaa haluttaessa joksikin toiseksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi. Siten esimerkiksi kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa yksi tai useampi tähteistä R , R_1 ja R_2 merkitsee aminoa, voidaan muuntaa joksikin toiseksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa yksi tai useampi tähteistä R , R_1 ja R_2 on C_2 - C_6 -alkanoyyliamini tai formyyliamino.

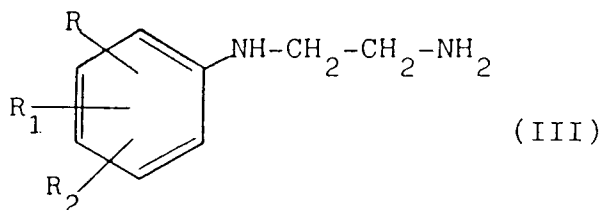
Kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa yksi tai useampi tähteistä R , R_1 ja R_2 on karboksi, voidaan muuntaa joksikin toiseksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa yksi tai useampi tähteistä R , R_1 ja R_2 on C_1 - C_6 -alkoksikarbonyyli ja päinvastoin. Nämä valinnaiset muunnokset voidaan suorittaa sinänsä tunnetuilla menetelmillä.

Kaavan (I) mukaisen yhdisteen mahdollinen muunto suolaksi samoin kuin suolan muunto vapaaksi yhdisteeksi ja isomeerien seoksen erottaminen yksittäisiksi isomeereiksi voidaan suorittaa tavanomaisilla menetelmillä.

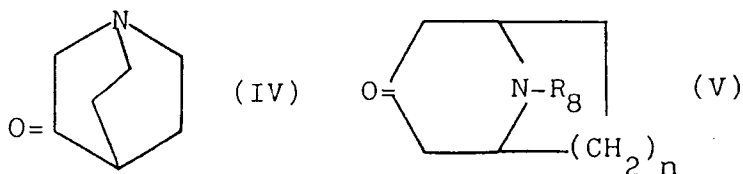
Esimerkiksi geometrinen isomeerien, esim. endo- ja eksoisomeerien seoksen erottaminen voidaan suorittaa jakoki-

teyttämällä sopivasta liuottimesta tai kromatografoimalla joko pylväskromatografialla tai suurpainenestekromatografialla.

Kaavan (II) mukaiset yhdisteet, jotka ovat uusia, voidaan valmistaa siten, että kaavan (III)



mukainen yhdiste, jossa tähteillä R, R₁ ja R₂ on yllä määriteltä merkitys, saatetaan reagoimaan joko kaavan (IV) tai kaavan (V) mukaisen yhdisteen tai sen suolan, etenkin hydrokloridin kanssa,



jossa tähteellä R₈ ja symbolilla n on yllä määriteltä merkitys, jolloin saadaan kaavan (II) mukainen yhdiste, jossa tähteellä R₃ on yllä kohdassa a) tai vast. b) määriteltä merkitys.

Kaavan (III) mukaisen yhdisteen reaktio kaavan (IV) tai (V) mukaisen yhdisteen kanssa voidaan suorittaa alalla tunnettujen menetelmien mukaisesti. Keksinnön erään edullisen suoritusmuodon mukaisesti silloin, kun reaktio saa aikaan kaavan (II) mukaisen yhdisteen isomeerien seoksen, tällainen isomeerien seos voidaan erottaa ennen sen alistamista yllä esitettyyn syklisointireaktioon yksittäisiksi isomeereiksi, esim. endo- ja ekso-isomeereiksi alalla hyvin tunnetuilla menetelmillä, esim. piihappogeelipikakromatografialla (flash-chromatography).

Kaavojen (III), (IV) ja (V) mukaiset yhdisteet ovat hyvin tunnettuja yhdisteitä tai ne voidaan valmistaa tunnetuista yhdisteistä ja tunnetuilla menetelmillä.

Jos yllä esitetyissä yhdisteissä on läsnä ryhmiä, jotka on suojattava yllä esitettyjen reaktioiden aikana, tällaiset ryhmät voidaan suojata tavanomaisella tavalla ennen reaktiota ja sitten vapauttaa suojasta. Esimerkkeinä suojaryhmistä mainittakoon tavallisesti peptidikemiassa käytettävät ryhmät.

Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat aktiivisia serotoniner-gisen järjestelmän suhteen, etenkin 5HT₃-reseptori-antagonisteina, kuten on osoitettu esimerkiksi sillä seikalla, että niiden on todettu antagonisoivan 5-HT:llä aikaansaattua von Bezold-Jarish-kemorefleksiä nukutetussa rotassa menetelmän mukaisesti, jonka on esittänyt Fozard J. R. julkaisussa Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 326, 36 - 44 (1984).

Seuraava taulukko I esittää in vivo 5HT₃-antagonistiaktiivisuusarvoja, jotka saatiin tässä testissä keksinnön esimerkkiyhdisteelle 1-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-3-(3-kloorifenyyli)-imidatsolidin-2-oni (sisäinen koodi FCE 26778).

TAULUKKO I

5-HT₁llä (20 µg/kg i.v.) aikaansaadun Bezold-Jarisch-refleksin inhibointi i.v. FCE 26778:lla nukutetussa rotassa

Arvot ovat 6 eläimen mediaaniarvoja ± S.E.M.

Yhdiste	Annos (µg/kg i.v.)	Esto-%	ED ₅₀ (µg/kg) (rajat)
FCE 26778	30	26,66 ± 5,25*	
	100	59,57 ± 5,87*	74,94
	300	81,33 ± 3,32*	(54,50 - 98,39)

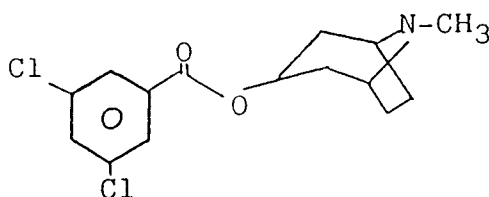
Apuaine	-	1,55 ± 4,01	-

*p < 0,01 vs. kontrolli (Dunnett'in testi)

Keksinnön mukaisten yhdisteiden on todettu myös olevan tehokkaita ja selektiivisiä ³H-GR65630:n (selektiivinen 5-HT₃-reseptori-antagonisti) sitoutumisen inhibiittoreita menetelmän mukaisesti, jonka ovat esittäneet Kilpatrick G. J. et al. julkaisussa Nature, 330, 746 - 748 (1987).

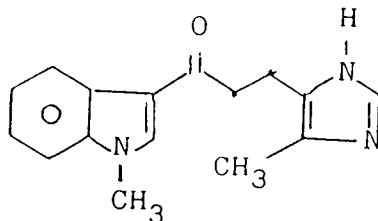
Seuraava taulukko II esittää arvoja, jotka saatiin tässä in vitro-testissä keksinnön esimerkkiyhdisteelle FCE 26778 vertaamalla tunnettuihin vertailuyhdisteisiin MDL 72222 ja metoklopramidi.

MDL 72222 on kaavan



mukainen yhdiste.

GR 65630 on kaavan



mukainen yhdiste.

MDL 72222, ks. Nature, 330, 746 - 748 (1987), ja metoklopramidi, ks. Merck Index, 10. painos 6019, s. 880.

TAULUKKO II

5-HT₃-sitoutumisaffiniteetti^(a) rotan entorinaalisen korteksin suhteen

Yhdiste	Ki (nM)	Ki (μM)
	korkea	matala
FCE 26778	4,42	1,1
MDL 72222	25,5	-
metoklopramidi	547	

(a) [³H]-GR 65630-leimatut 5-HT₃-paikat.

Testatut yhdisteet pystyivät olemaan vuorovaikutuksessa 5-HT₃-serotoniini-reseptorien kanssa, jotka oli leimattu rotan aivojen entorinaalisessa korteksissa ³H-GR 65630:lla. Näistä FCE 26778 oli vuorovaikutuksessa kaksipaikkaisen ei-lineaarisen sovitusmallin mukaisesti, kun taas MDL 72222 ja metoklopramidi syrjäyttivät ³H-GR 65630:n yksipaikkaisen ei-lineaarisen sovitusmallin mukaisesti: tästä syystä ainoastaan yksi (pikemmin kuin kaksi) Ki-arvo on esitetty taulukossa kahdelle viimeksi mainitulle yhdisteelle.

Taulukossa esitetyt arvot osoittavat selvästi keksinnön mukaisten yhdisteiden paremman aktiivisuuden verrattuna vertailuyhdisteisiin. Mainittujen aktiivisuuksien johdosta tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää esimerkiksi hoidettaessa keskushermoston sairauksia, kuten esim. pelokkuutta ja psykoosia ja/tai hoidettaessa suolen liikkuvuuden sairauksia ja/tai oksentelua.

Yllä olevien aktiivisuuksien johdosta keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää myös esim. migreeniä tai lääkeaineriippuvuutta estävinä aineina tai tajunnan aktivaattoreina.

Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä on todettu voitavan käyttää edelleen analgeettisina aineina. Keksinnön mukaisten yhdisteiden analgeettinen aktiivisuus on osoitettu esim. sillä seikalla, että ne ovat osoittautuneet aktiiviksi formaliini-indusoidussa inflammatorisessa kiputestissä, jonka ovat esittäneet Dubuissou ja Dennis artikkelissa "The formalin test: a quantitative study of analgesic effects of morphine, meperidine and brain-stem stimulation in rats and dogs" (Pain 4, 161, 1977).

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden analgeettisten ominaisuuksien johdosta niitä voidaan käyttää esim. hoidettaessa kipua nisäkkäissä, esim. hoidettaessa inflammatorisen kivun joitakin muotoja ihmisissä.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden aikuisille sopiva annostus joko profylaktista tai terapeutista hoitoa varten voi olla n. 0,010 - n. 20 mg/kg riippuen valitusta antotavasta, valitusta erityisestä yhdisteestä, hoidettavasta yksittäisestä potilaasta ja myös sairauden luonteesta ja vakavuudesta. Esimerkiksi keksinnön mukaista yhdistettä 1-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-3-(3-kloorifenyyli)-imidatsolidin-2-onia voidaan käyttää sopivasti oraalisesti tällä annostusalueella.

Edullisesti yhdisteet voidaan antaa esim. yksittäisinä tai jaettuina annoksina siten, että päivittäinen kokonaisannos on n. 0,020 - n. 10 mg/kg/päivä.

Tietenkin näitä annostelualueita voidaan säätää optimaalisen terapeuttisen vasteen aikaansaamiseksi.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan antaa useissa annostelumuo-doissa, esim. oraalisesti tablettien, kapseleiden, sokeri- tai kalvopäällystettyjen tablettien, nesteliuosten tai -suspensioiden muodossa.

Keksintö käsittää farmaseuttiset koostumukset, jotka sisältävät keksinnön mukaista yhdistettä yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän täyteaineen (joka voi olla kantoaine tai laimennin) kanssa.

Farmaseuttisten koostumusten luonne, jotka sisältävät tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävien kantoaineiden tai laimentimien kanssa, riippuu tietenkin halutusta antotavasta.

Koostumukset voidaan valmistaa tavanomaisella tavalla tavallisista aineosista. Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan antaa esimerkiksi vesi- tai öljyliuosten tai -suspensioiden, tablettien pillereiden, gelatiinikapseleiden, siirappien, tippojen tai suppositorioiden muodossa.

Siten oraalista käyttöä varten farmaseuttiset koostumukset, jotka sisältävät tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä, ovat edullisesti tabletteja, pillereitä tai gelatiinikapseleita, jotka sisältävät aktiivisen aineen yhdessä laimentimien, kuten laktoosin, dekstroosin, sakkaroosin, manitolin, sorbitolin, selluloosan, laimentimien, esimerkiksi pihapon, talkin, steariinihapon, magnesium- tai kalsiumstearaatin ja/tai polyetyleeniglykolin kanssa, tai ne

voivat sisältää myös sideaineita, kuten tärkkelyksiä, gelatiinia, metyylliselluloosaa, karboksimeyylliselluloosaa, arabikumia, traganttia, polyvinyylipyrrolidonia, hajotusaineita, kuten tärkkelyksiä, algiinihappoa, alginaatteja, natriumtärkkelysglykolaattia, kuohuseoksia, väriaineita, makeuttimia, kostutusaineita, kuten lesitiiniä, polysorbaatteja, lauryylisulfaatteja ja yleensä ei-toksisia ja farmakologisesti inaktiivisia aineita, joita käytetään farmaseuttisissa valmisteissa. Nämä farmaseuttiset valmisteet voidaan valmistaa tunnetulla tavalla, esimerkiksi sekoitus-, granulointi-, tabletointi-, sokeripäällystystai kalvopäällystysmenetelmillä. Oraaliseen käyttöön tarkoitettut nstedispersiot voivat olla esim. siirappeja, emulsioita ja suspensioita.

Siirapit voivat sisältää kantoaineena esimerkiksi sakkaroosia tai sakkaroosia glyserolin ja/tai mannitolin ja/tai sorbitolin kanssa.

Suspensiot ja emulsiot, jotka on tarkoitettu intramuskulaarisia injektioita varten, voivat sisältää yhdessä aktiivisen yhdisteen kanssa farmaseuttisesti hyväksyttävää kantoainetta, esim. steriiliä vettä, oliiviöljyä, etyylioleaattia, glykoleja, esim. propyleeniglykolia ja haluttaessa sopivan määrän lidokaiinihydrokloridia.

Intravenoosista injektiota tai infuusiota varten tarkoitettut liuokset voivat sisältää kantoaineena esimerkiksi steriiliä vettä tai ne voivat olla edullisesti steriilien vesipitoisten isotonisten suolaliuosten muodossa.

Suppositoriot voivat sisältää yhdessä aktiivisen yhdisteen kanssa farmaseuttisesti hyväksyttävää kantoainetta, esim. kaakaovoita, polyetyleeniglykolia, polyoksietyleenisorbitaani-rasvahappoesteri-pinta-aktiivista ainetta tai lesitiiniä.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat tätä keksintöä kuitenkin sitä rajoittamatta.

Esimerkki 1

N-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-N'-(3-kloorifenylyli)-1,2-diaminoetaani

Sekoitettuun liuokseen, jossa on N-(3-kloorifenylyli)-1,2-diaminoetaania (1 g, 0,00586 moolia) 25 ml:ssa vedetöntä metanolia ja joka pidetään typen atmosfäärissä, lisätään 3-kvinuklidinonihydrokloridia (1,01 g, 0,00627 moolia). pH säädetään arvoon 6 lisäämällä jääetikkaa. Sitten lisätään natriumsyanoboorihydridiä (0,74 g, 0,0117 moolia) kahtena annoksena. Reaktioseosta kuumennetaan palautusjäähdyttäen 10 tunnin ajan, jäähdytetään ja sitten se suodatetaan. Haihdutetaan kuiviin, minkä jälkeen jäännös otetaan veteen, tehdään emäksiseksi 20%:isella natriumhydroksidiliuoksella ja uutetaan kolme kertaa etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestään suolavedellä, kuivatetaan vedettömän natriumsulfaatin päällä ja suodattamisen jälkeen haihdutetaan kuiviin. Jäännös puhdistetaan piihappogeelipikakromatografialla (eluenttina metyleenikloridi - metanoli - 30%:inen ammoniumhydroksidi, 150:50:5), jolloin saadaan haluttu tuote kirkkaana öljynä (0,66 g).

$C_{15}H_{22}ClN_3$:

laskettu: C 64,38, H 7,93, N 15,02, Cl 12,67,

saatu: C 64,64, H 8,02, N 14,81, Cl 12,27.

Esimerkki 2

N-(endo-8-metyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]okt-3-yyli)-N'-(3-kloorifenyyli)-1,2-diaminoetaani; N-(ekso-8-metyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]okt-3-yyli)-N'-(3-kloorifenyyli)-1,2-diaminoetaani

Sekoitettuun liuokseen, jossa on N-(3-kloorifenyyli)-1,2-diaminoetaania (2,06 g, 0,01 moolia) 50 ml:ssa vedetöntä metanolia ja joka pidetään typen atmosfäärissä, lisätään tropinonia (1,53 g, 0,011 moolia). pH säädetään arvoon 6 lisäämällä jääetikkaa. Sitten lisätään natriumsyanoborihydridiä (1,25 g, 0,02 moolia) kolmena annoksena. Reaktioseosta kuumennetaan palautusjäähdyttään 8 tunnin ajan, jäähdytetään ja sitten se suodatetaan. Haihdutetaan kuiviin, minkä jälkeen jäännös otetaan veteen, tehdään emäkseksi 20%:isella natriumhydroksidiliuoksella ja uutetaan kolme kertaa etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestään suolavedellä, kuivatetaan vedettömän natriumsulfaatin päällä ja suodattamisen jälkeen haihdutetaan kuiviin. Jäännös puhdistetaan piihappogeelipikakromatografialla (eluenttina metyleenikloridi - metanoli - 30%:inen ammoniumhydroksidi, 150:50:5), jolloin saadaan 1,2 g endo-tuotetta valkoisena kiintoaineena (sp. 82,5 - 85,5°C, $C_{16}H_{24}ClN_3$: laskettu: C 65,40, H 8,23, N 14,30, Cl 12,07, saatu: 65,06, H 8,04, N 14,19, Cl 12,07) ja sitten 0,52 g ekso-tuotetta valkoisena kiintoaineena (sp. 62 - 64°C, saatu 64,87, H 7,94, N 13,85, Cl 11,81).

Esimerkki 3

1-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-3-(3-kloorifenyyli)-imidatsolidin-2-oni-hydrokloridi

Sekoitettuun liuokseen, jossa on N-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-N'-(3-kloorifenyyli)-1,2-diaminoetaania (2,7 g, 0,0097 moolia) vedettömässä tetrahydrofuraanissa (10 ml), lisätään N,N-karbonyylidi-imidatsolia (2,04 g, 0,0125

moolia). Reaktioseosta kuumennetaan palautusjäähdyttään 8 tunnin ajan typen atmosfäärissä. Haihduttamisen jälkeen jäännös otetaan etyyliasetattiin, pestään vedellä ja kuivatetaan vedettömän natriumsulfaatin päällä. Suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin, minkä jälkeen tuote puhdistetaan piihappogeelipikakromatografialla (eluenttina metyleenikloridi - metanoli - 30%:inen ammoniumhydroksidi, 180:20:2) ja sitten käsitellään kloorivetyhappoliuoksen ylimäärällä etanolissa. Raaka suola kerätään suodattamalla ja kiteytetään uudelleen absoluuttisesta etanolista, jolloin saadaan 1,5 g haluttua tuotetta, sp. 234 - 239°C.

Toimimalla vastaavalla tavalla voidaan valmistaa seuraavat yhdisteet joko vapaana tuotteena tai sen hydrokloridina:

1-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-3-(5-kloori-2-metoksifenyyli)-imidatsolidin-2-oni-hydrokloridi, sp. 209 - 215°C,

1-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-3-(5-kloori-2-hydroksifenyyli)-imidatsolidin-2-oni, sp. 164 - 167°C,

(endo)-1-(8-metyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]okt-3-yyli)-3-(3-kloorifenyyli)-imidatsolidin-2-oni-hydrokloridi, sp. 264 - 268°C,

(ekso)-1-(8-metyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]okt-3-yyli)-3-(3-kloorifenyyli)-imidatsolidin-2-oni-hydrokloridihydraatti, sp. 239 - 243°C,

(endo)-1-(9-metyyli-9-atsabisyklo[3.3.1]non-3-yyli)-3-(3-kloorifenyyli)-imidatsolidin-2-oni-hydrokloridi, sp. 243 - 249°C,

(ekso)-1-(9-metyyli-9-atsabisyklo[3.3.1]non-3-yyli)-3-(3-kloorifenyyli)-imidatsolidin-2-oni, sp. 157,5 - 161,5°C,

(endo)-1-(8-metyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]okt-3-yyli)-3-(5-kloori-2-metoksifenyyli)-imidatsolidin-2-oni-hydrokloridi, sp. 224 - 228°C,

(endo)-1-(9-metyyli-9-atsabisyklo[3.3.1]non-3-yyli)-3-(5-kloori-2-metoksifenyyli)-imidatsolidin-2-oni-hydrokloridi,

sp. 100°C,

1-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-3-fenyyli-imidatsolidin-2-oni, sp. 140 - 143°C,

1-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-3-(3,5-dikloorifenyyli)-imidatsolidin-2-oni-hydrokloridi, sp. 248,5 - 254°C,

1-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-3-(3-trifluorimetyyli-fenyyli)-imidatsolidin-2-oni, sp. 130,5 - 134,5°C,

1-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-3-(3-metyyllitiofenyyli)-imidatsolidin-2-oni-hydrokloridi, sp. 205°C, haj.,

1-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-3-(4-amino-3-kloorifenyyli)-imidatsolidin-2-oni, sp. 176,5 - 182°C,

1-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-3-(4-kloorifenyyli)-imidatsolidin-2-oni, sp. 175 - 178°C,

1-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-3-(3-metoksifenyyli)-imidatsolidin-2-oni, sp. 120 - 133°C,

1-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-3-(3-bromifenyyli)-imidatsolidin-2-oni, sp. 132 - 136°C,

1-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-3-(3-syanofenyyli)-imidatsolidin-2-oni, sp. 163 - 167°C,

1-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-3-(3-nitrofenyyli)-imidatsolidin-2-oni-hydrokloridi, sp. 220°C, haj.,

1-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-3-(3-metyyllifenyyli)-imidatsolidin-2-oni, sp. 122 - 126°C,

1-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-3-(3-amino-4-kloorifenyyli)-imidatsolidin-2-oni, sp. 150 - 165°C,

1-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-3-(4-kloori-3-nitrofenyyli)-imidatsolidin-2-oni-hydrokloridi, sp. 235°C, haj.,

ja

1-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-3-(3-kloori-4-nitrofenyyli)-imidatsolidin-2-oni, sp. 155,5 - 160,5°C.

Esimerkki 4

Tabletit, jotka painavat 150 mg ja jotka sisältävät 60 mg aktiivista ainetta, voidaan valmistaa sekoittamalla ja puristamalla seuraavat aineosat:

1-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-3-(3-kloori-fenyyli)-imidatsolidin-2-oni-hydrokloridia	60	mg
tärkkelystä	50	mg
mikrokiteistä selluloosaa	30	mg
polyvinyylipyrrolidonia	5	mg
natriumkarboksimeetyylitärkkelystä	4,5	mg
magnesiumstearaattia	0,5	mg

Esimerkki 5

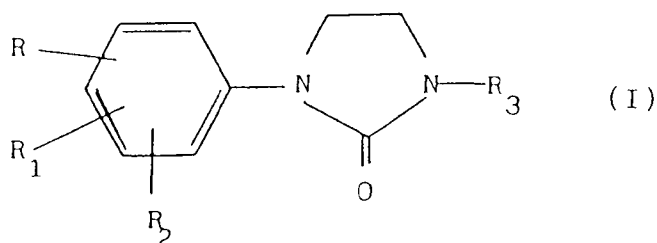
Kapselit, jotka painavat 200 mg ja jotka sisältävät 80 mg aktiivista ainetta, voidaan valmistaa seuraavasti:

1-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-3-(3-kloori-fenyyli)-imidatsolidin-2-oni-hydrokloridia	80	mg
maissitärkkelystä	60	mg
mikrokiteistä selluloosaa	59	mg
magnesiumstearaattia	1	mg

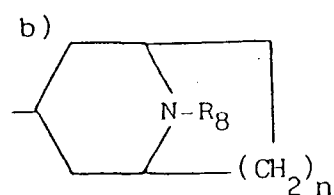
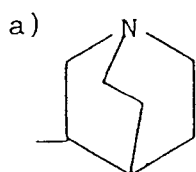
Tämä valmiste voidaan kapseloida kaksiosaisiin koviin gelatiinikapseleihin ja sitä annostellaan 200 mg jokaiseen kapseliin.

Patenttivaatimukset

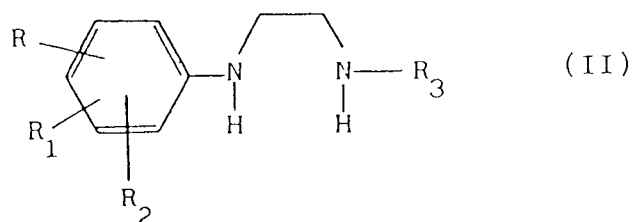
1. Menetelmä kaavan (I)



mukaisen yhdisteen ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, jossa kaavassa jokainen tähteistä R, R₁ ja R₂, jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, merkitsee vetyä, halogeenia, hydroksia, syanoa, C₁-C₆-alkyyliä, CF₃:a, C₁-C₆-alkoksia, C₁-C₆-alkyyylitioa, formyylia, C₂-C₆-alkanoyyliä, karboksia, C₁-C₆-alkoksi-karbonyyliä, nitroa, ryhmää -N(R₄R₅), jossa R₄ ja R₅ merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä, C₁-C₆-alkyyliä, formyylia tai C₂-C₆-alkanoyyliä, tai R, R₁ tai R₂ merkitsevät (R₆R₇)N-SO₂-ryhmää, jossa R₆ ja R₇ merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä tai C₁-C₆-alkyyliä, R₃ merkitsee ryhmää a) tai b)

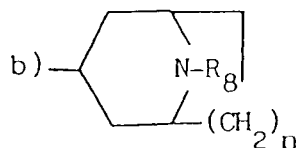
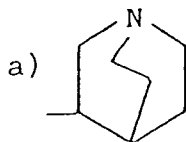


jossa n on kokonaisluku 1 tai 2 ja R₈ on vety, C₁-C₆-alkyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu fenyyllillä, C₂-C₄-alkenyylillä, C₂-C₄-alkynyylillä, formyylillä tai C₂-C₆-alkanoyylillä, t u n n e t t u siitä, että kaavan (II)



mukainen yhdiste, jossa tähteillä R , R_1 , R_2 ja R_3 on edellä määritelty merkitys, saatetaan reagoimaan karbonyylin sisältävän syklistointiaineen kanssa ja haluttaessa muunnetaan kaavan (I) mukainen yhdiste joksikin toiseksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi ja/tai haluttaessa muunnetaan kaavan (I) mukainen yhdiste sen farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi ja/tai haluttaessa muunnetaan suola vapaaksi yhdisteeksi ja/tai haluttaessa erotetaan kaavan (I) mukaisten yhdisteiden isomeerien seos yksittäisiksi isomeereiksi.

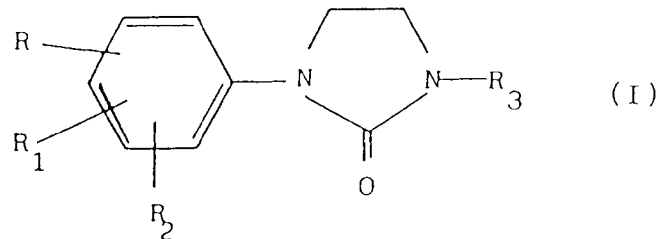
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan (I) mukaisen yhdisteen ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, joissa jokainen tähteistä R , R_1 ja R_2 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, merkitsee vetyä, halogeenia, syanoa, CF_3 :a, C_1 - C_4 -alkyyliä, C_1 - C_4 -alkoksia tai ryhmää $-N(R_4R_5)$, jossa R_4 ja R_5 merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä, C_1 - C_4 -alkyyliä, formyylia tai C_2 - C_4 -alkanoyyliä, R_3 merkitsee ryhmää a) tai b)



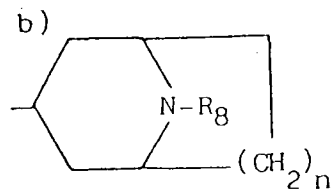
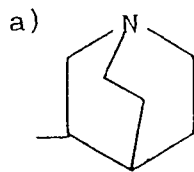
jossa n on kokonaisluku 1 tai 2 ja R_8 merkitsee C_1 - C_4 -alkyyliä.

Patentkrav

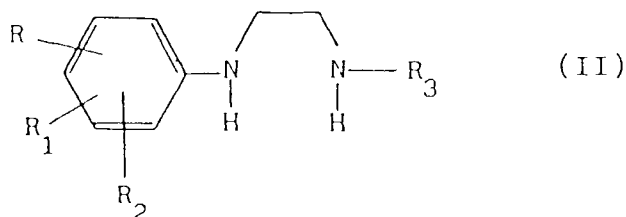
1. Förfarande för framställning av en förening med formeln (I)



och dess farmaceutiskt godtagbara salter, i vilken formel var och en av resterna R, R₁ och R₂, som kan vara lika eller olika, betecknar väte, halogen, hydroxy, cyano, C₁-C₆-alkyl, CF₃, C₁-C₆-alkoxy, C₁-C₆-alkyltio, formyl, C₂-C₆-alkanoyl, karboxy, C₁-C₆-alkoxykarbonyl, nitro, en -N(R₄R₅)-grupp, i vilken R₄ och R₅ betecknar oberoende av varandra väte, C₁-C₆-alkyl, formyl eller C₂-C₆-alkanoyl, eller R, R₁ eller R₂ betecknar en (R₆R₇)N-SO₂-grupp, i vilken R₆ och R₇ betecknar oberoende av varandra väte eller C₁-C₆-alkyl, R₃ betecknar en grupp a) eller b)

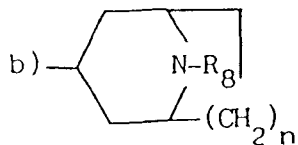
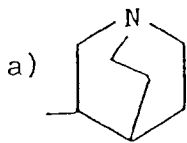


vari n är ett heltal 1 eller 2 och R₈ är väte, C₁-C₆-alkyl, som är osubstituerad eller substituerad med fenyl, C₂-C₄-alkenyl, C₂-C₄-alkynyl, formyl eller C₂-C₆-alkanoyl, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln (II)



vari resterna R , R_1 , R_2 och R_3 är såsom definierats ovan, omsätts med ett karbonylinnehållande cykliseringsmedel, och föreningen med formeln (I) omvandlas, om så önskas, till en annan förening enligt formeln (I) och/eller föreningen med formeln (I) omvandlas, om så önskas, till dess farmaceutiskt godtagbara salt och/eller saltet omvandlas, om så önskas, till en fri förening och/eller en isomerblandning av föreningar med formeln (I) separeras, om så önskas, till enskilda isomerer.

2. Förfarande enligt kravet 1 för framställning av en förening med formeln (I) och dess farmaceutiskt godtagbara salter, i vilka var och en av resterna R , R_1 och R_2 , som kan vara lika eller olika, betecknar väte, halogen, cyano, CF_3 , C_1 - C_4 -alkyltio, C_1 - C_4 -alkoxy eller en $-N(R_4R_5)$ -grupp, vari R_4 och R_5 betecknar oberoende av varandra väte, C_1 - C_4 -alkyl, formyl eller C_2 - C_4 -alkanoyl, R_3 betecknar en grupp a) eller b)



vari n är ett heltal 1 eller 2 och R_8 betecknar C_1 - C_4 -alkyl.