

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningskrift nr. 126575

Int. Cl. C 07 d 43/00 Kl. 12p-5

Patentsøknad nr. 169.175 Inngitt 26.7.1967

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 1.7.1968

Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 26.2.1973

Prioritet begjært fra: 27.7.-66, 6.6.1967 Sveits,
nr. 10889/66, 7992/67

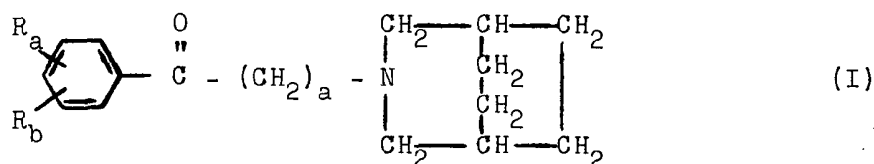
Ciba-Geigy AG,
Klybeckstrasse 141, 4002 Basel, Sveits.

Oppfinner: Vishwa Prakash Arya, CIBA of India Limited,
CIBA Research Center, Goregaon East,
Bombay 62, India.

Fullmektig: Mag. scient. Knud-Henry Lund.

Analogifremgangsmåte til fremstilling av farmakologisk virksomme
azabicykloalifatiske forbindelser.

Oppfinnelsens gjenstand er fremstilling av farma-
kologisk virksomme azabicykloalifatiske forbindelser med formel



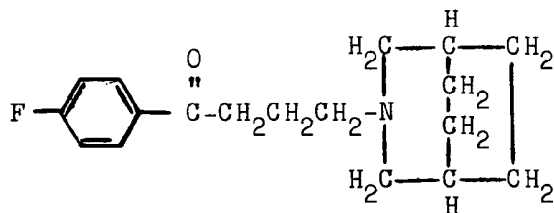
hvor i hver av gruppene R_a og R_b betyr et hydrogenatom, en lavere-alkyl-, laverealkoksy- eller trifluormetylgruppe eller et halogenatom, og bokstaven a betyr et helt tall fra 3 til 5, eller salter herav.

En laverealkylgruppe er spesielt en metyl-, videre en etyl-, n-propyl-, isopropyl-, n-butyl-, tert.-butyl- eller isopentylgruppe og en laverealkoksygruppe spesielt en metoksy-, videre en etoksy-, n-propyloksy-, isopropyloksy- eller n-butyloksygruppe; et halogenatom er spesielt et fluor-, klor- eller bromatom. Laverealkyl- og laverealkoksygrupper inneholder fortrinnsvis inntil 7, i første rekke inntil 4 karbonatomer.

De nye forbindelser har verdifulle farmakologiske egenskaper. Foruten adrenolytiske og antihypertensive virkninger viser de i første rekke sedativ-tranquilliserende og antiaggressive egenskaper, som kan påvises på forsøksdyr, f.eks. på mus, rotter, katter, hunder og aper. Videre viser de anti-mescaline-virkning. De nye forbindelser kan derfor finne anvendelse som farmakologiske, f.eks. som sedativ-tranquilliserende, antiaggressivt virksomme forbindelser, idet det ved daglige doser fra ca. 0,025 g til ca. 0,25 g kan oppnås fremragende psykofarmakologiske effekter. Derved er det bemerkelsesverdig at tidligere kjente forbindelser med små strukturelle endringer enten ikke viser sedativ-tranquilliserende eller antiaggressive virkninger (J. Pharm. Sci., bind 53, side 521 (1964)) eller ved analogt virkningsspektrum er vesentlig mer toksiske og har bireaksjoner (J. Med. Chem., bind 8, side 62 (1965)).

Spesielt fremragende sedativ-tranquilliserende og antiaggressive egenskaper viser forbindelser med formel I, hvori a betyr tallet 3 og hvori R_a og R_b har den ovenfor angitte betydning, idet fortrinnsvis R_b betyr hydrogen og R_a betyr fortrinnsvis et halogen-, spesielt et fluoratom, og i første rekke inntar 4-stilling, og spesielt deres ikke toksiske syreaddisjonssalter.

Spesielt fremragende sedativ-tranquilliserende og antiaggressive virkninger viser i første rekke 3-[4-(4-fluor-fenyl)-4-okso-1-n-butyl]-3-aza-bicyklo[3,2,2]-nonan med formel



i fri form eller i form av dets salter, som syreaddisjonssalter, som dets ikke toksiske, farmasøytisk anvendbare syreaddisjonssalter,

126575

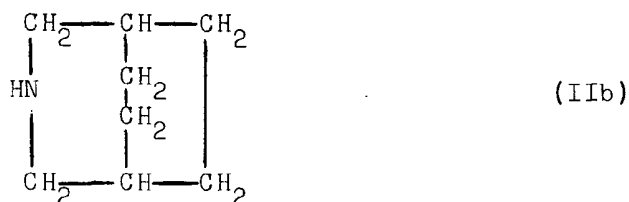
f.eks. hydrokloridet og maleatet. Denne forbindelse viser ved daglige doser på ca. 0,005 g/kg til ca. 0,025 g/kg utmerket farmakologiske effekter.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen fremstilles ved i og for seg kjent måte, idet man

a) omsetter en reaksjonsdyktig ester av en forbindelse med formel

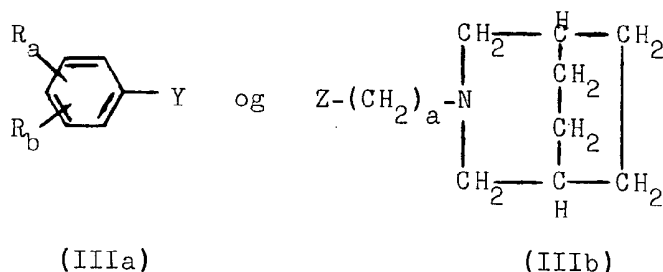


med en forbindelse med formel



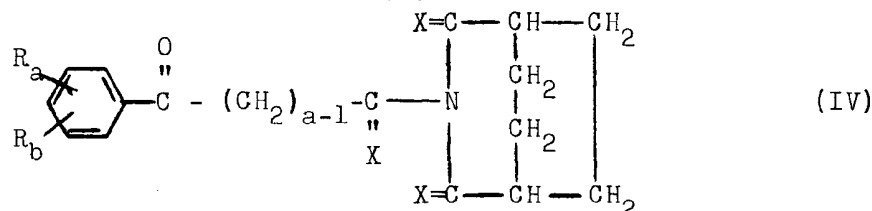
eller

b) omsetter forbindelser med formel



hvor en av gruppene Y og Z er et positivt metallisk ion og den annen betyr en halogenkarbonyl-, cyan-, karbamyl- eller i litiumsaltform foreliggende karboksylgruppe eller

c) i en forbindelse med formel



hvor en av gruppene med formel $-\text{C}(=\text{X})-$ betyr en karbonyl- eller tio-karbonylgruppe og den andre betyr metylengruppen, overfører karbonyl-

eller tiokarbonylgruppen $-C(=X)-$ ved reduksjon i en metylengruppe, og i en således dannet forbindelse med en karbinolgruppe oksyderer denne til karbonylgruppen, og hvis ønskelig omdanner en dannet fri forbindelse i et salt, eller etdannet salt i en fri forbindelse, eller i et annet salt.

Den reaksjonsdyktige ester av en forbindelse med formel IIa er i første rekke en ester med en uorganisk syre, spesielt en halogenhydrogensyre, som salt-, bromhydrogen- eller jodhydrogensyre, eller svovelsyre, eller med en sterkt organisk syre, spesielt en sterkt organisk sulfonsyre, som metan-, etan-, p-toluol, p-brombenzol-, p- eller m-nitrobenzolsulfonsyre. Reaksjonen av en slik reaksjonsdyktig ester med en aminforbindelse med formel IIb gjennomføres på i og for seg kjent måte, hvis ønskelig under anvendelse av et overskudd av aminforbindelsen eller i nærvær av en ekstra base for binding av ved reaksjonen frigjort syre eller under dannelse av et salt, f.eks. et alkalimetall-, som natriumforbindelsen, aminforbindelsen, som også kan foregå in situ.

De syrehalogenider som er anvende i variant b), er spesielt tilsvarende syreklorider. Nitrilene lar seg i første rekke danne ved behandling med magnesium-Grignardderivater, sltså med forbindelser som inneholder grupperingen $Hal\ Mg^{\oplus}$, hvori Hal er et halogen-, f.eks. klor-, brom- eller jodatom, omdanner i de ønskede ketoner. Syrehalogenidene kan man omsette under dannelse av ketoner med de ovennevnte magnesium-Grignardreagenser, samt også med de tilsvarende sink-Grignardforbindelser, spesielt imidlertid med tilsvarende kadmiumforbindelser. Videre kan man også omsette litiumsalter som reaksjonsdyktige derivater av syrer med litiumderivater som organometalliske reaksjonsdeltagere og danner de ønskede ketoner.

Reduksjonen av karbonyl- eller tiokarbonylgruppene til metylengruppene gjennomføres etter i og for seg kjente metoder, en karbonylgruppe f.eks. ved behandling av utgangsmaterialet med et egnet lettmetallhydrid-reduksjonsmiddel, f.eks. litiumaluminiumhydrid, hvis nødvendig i nærvær av et aktiveringsmiddel som aluminiumklorid, eller med hydrogen i nærvær av en egnet katalysator som en kobberkrom-katalysator, en tiokarbonylgruppe, f.eks. ved behandling med Raney-nikkel i nærvær av en alkohol, som etanol. Derved kan samtidig reduserbare substituenteventuelt reduseres, f.eks. en oksogruppe.

I dannede forbindelser med en hydroksygruppe over-

føres disse på i og for seg kjent måte ved behandling med et egnet oksydasjonsmiddel, som en krom-VI-forbindelse, i oksogruppen.

Reaksjonen ifølge fremgangsmåten gjennomføres på vanlig måte ved vanlig, nedsatt eller øket temperatur i åpne eller lukkede kar, eventuelt under trykk, i nærvær eller fravær av fortynningsmidler og/eller katalysatorer, og/eller kondensasjonsmidler, og/eller i en inertgass-, som nitrogenatmosfære.

Alt etter reaksjonsbetingelsene fåes de nye forbindelser i fri form eller i form av deres salter.

Salter av forbindelser ifølge oppfinnelsen er syreaddisjonssalter, spesielt farmasøytisk anvendbare syreaddisjonssalter, som slike med uorganiske syrer, f.eks. klorhydrogen-, bromhydrogen-, salpeter-, svovel- eller fosforsyrer, eller med organiske syrer, som organiske karbonsyrer, f.eks. eddiksyre, propionsyre, glykolsyre, malonsyre, ravsyre, maleinsyre, hydroksymaleinsyre, metylmaleinsyre, fumarsyre, eplesyre, vinsyre, sitronsyre, benzosyre, kanelisyre, mandelsyre, salicylsyre, 4-aminosalicylsyre, 2-fenoksy--benzosyre, 2-acetoksy-benzosyre, embonsyrer, nikotinsyre eller isonikotinsyre, eller organiske sulfonsyrer, f.eks. metansulfonsyre, etansulfonsyre, 2-hydroksey-etansulfonsyre, etan-1,2-disulfonsyre, benzolsulfonsyre, p-toluol-sulfonsyre eller naftalin-2-sulfonsyre. Salter med disse syrer, som også andre syreaddisjonssalter kan videre anvendes som mellomprodukter, f.eks. til rensning av de frie forbindelser eller i fremstillingen av andre salter, men også til karakterisering. Salter, som egner seg spesielt til identifiseringsformål, er f.eks. slike med pikrin-, pikrolon-, flavian-, fosforwolfram-, fosformolybden-, klorplatina-, reinecke- eller perklorisyre.

Dannede salter kan på i og for seg kjent måte omannes i de frie forbindelser, f.eks. med behandling med en base, som metallhydroksyd, f.eks. litiumhydroksyd, natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd eller kalsiumhydroksyd, et metallkarbonat, f.eks. natrium-, kalium- eller kalsiumkarbonat eller -hydrogenkarbonat, eller ammoniakk, såvel som en egnet anionutveksler.

Dannede salter kan på i og for seg kjent måte overføres i andre salter, f.eks. ved behandling med en anionutveksler eller ved behandling av et salt av en uorganisk syre med et egnet metallsalt, som et natrium-, barium- eller sølvsalt, av en syre i et egnet oppløsningsmiddel, hvori et dannet uorganisk salt er uoppløselig og derfor utskilles fra reaksjonsblandingen.

Dannede frie forbindelser kan på i og for seg kjent måte, som ved omsetning, f.eks. av en oppløsning herav i et egnet oppløsningsmiddel eller oppløsningsmiddelblanding med en syre som en av de ovennevnte syrer, eller med en oppløsning herav, eller med en egnet anionutveksler overføres i deres syreaddisjons-salter.

Forbindelsene, inklusive deres salter kan også fåes i form av deres hydrater eller de kan inneslutte det til krySTALLISERING anvendte oppløsningsmiddel.

I det foregående og følgende gjelder det som er sagt angående de frie forbindelser også for deres salter og vice versa.

Oppfinnelsen vedrører også de utførelsesformer av fremgangsmåten hvor man går ut fra en på vilkårlige fremgangsmåte-trinn som mellomprodukt dannet forbindelse og utfører de manglende fremgangsmåte-trinn, eller idet et utgangsstoff dannes under reaksjonsbetingelsene, eller anvendes i form av et derivat herav, eventuelt et salt.

Ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen anvendes fortrinnsvis slike utgangsstoffer som fører til de innledningsvis som spesielt verdifulle omtalte forbindelser.

Utgangsstoffene er kjent eller fremstilles på i og for seg kjent måte. Forbindelser med formel IIIb (variant b) kan fåes av forbindelsene med formelen IIb f.eks. ved behandling med et halogenalkanonitril med formel $N \equiv C - CH_2)_c - Hal$, fortrinnsvis i nærvær av en base, som et alkalimetallkarbonat. De metallorganiske reagenser fremstilles på i og for seg kjent måte, fortrinnsvis i nærvær av egnede oppløsningsmidler, som eter, tetrahydrofuran, benzol og lignende, hvis nødvendig under anvendelse av reaksjons startende og/eller befordrende midler. De i variant c) anvendte amidutgangsstoffer får man generelt analogt fremgangsmåtevariant a) idet man f.eks. bringer de tilsvarende syrehalogenider til reaksjon med aminene. Tiokarbonylforbindelsene fåes f.eks. ved behandling med de tilsvarende amider med fosforpentasulfid. I utgangsstoffer av variant c) kan ringen inneholde en eller to til ringnitrogenatomet naboplassert karbonyl- eller tiokarbonylgrupper; slike forbindelser fremstilles f.eks. idet man omsetter alkandikarbonylsyrehalogenider, som innbygget i alkandelen inneholder en monocyklisk cykloalkanring, med forbindelsene til formel IIa svarende aminer eller imider av en alkandikarbonylsyre, som innbygget i alkandelen inneholder en mono-

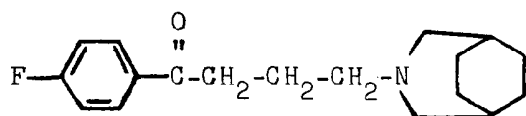
cyklisk cykloalkanring, spesielt et alkalimetallsalt herav ved behandling med en reaksjonsdyktig ester av en forbindelse med formel IIa substituert ved ringnitrogenatomet.

Forbindelsen ifølge oppfinnelsen kan anvendes som legemidler, f.eks. i form av farmasøytiske preparater, som inneholder disse forbindelser sammen med farmasøytiske, organiske eller uorganiske, faste eller flytende bærestoffer, som er egnet for enterale, f.eks. oral, eller parenteral inngivning. Disse preparater kan f.eks. foreligge som tabletter, dragéer, kapsler eller i flytende form som oppløsninger, suspensjoner eller emulsjoner. Eventuelt inneholder de hjelpestoffer, som konserverings-, stabiliserings-, fukte- eller emulgeringsmidler, salter til forandring av det osmotiske trykk, puffere, farve- eller smaksstoffer. De kan dessuten inneholde andre terapeutisk verdifulle stoffer og fremstilles etter i og for seg kjente fremgangsmåter. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan spesielt også administreres veterinærmedisinsk i form av egnede preparater, sammen med en egnet bærer, eller i oppdrett av husdyr i form av dyrefóringsmidler, eller dyrefóringsmiddeltilsetninger, sammen med egnede dyrefór-bærematerialer til dyr.

Oppfinnelsen skal i det følgende beskrives nærmere ved hjelp av noen eksempler.

Eksempel 1.

Til en blanding av 20 g 3-aza-bicyklo[3,2,2]nonan, 50,4 g natriumkarbonat og et par krystaller kaliumjodid i 1400 ml tørr toluol settes 44,8 g γ -klor-p-fluor-butyrofenon og reaksjonsblandingen kokes i 48 timer under tilbakeløp. Etter avkjøling til værelsetemperatur tilsettes 400 ml destillert vann og reaksjonsblandingen omrøres i 15 minutter. Sjiktene adskilles; toluoloppløsningen tørkes over vannfri natriumsulfat og inndampes under nedsatt trykk. Residuet oppløses i 20 ml isopropanol og bringes med en oppløsning av tørr klorhydrogensyregass i isopropanol til pH 2. Ved tilsetning av 50 ml tørr eter utskilles et krystallinsk fast materiale som omkrystallisert fra en blanding av isopropanol og eter gir hydrokloridet av 3-[4-(4-fluorfenyl)-4-okso-1-n-butyl]-3-aza-bicyklo[3,2,2]nonan med formel



126575

smp. 189-190°C. Den frie base fåes ved tilsetning av en 1-n vandig natriumhydroksydoppløsning til den vandige oppløsning av saltet og ekstraheres med toluol.

Eksempel 2.

Under omrøring tilsettes dråpevis en oppløsning av 7,6 g 3-(3-cyanpropyl)-3-aza-bicyklo[3,2,2]nonan i 75 ml tørr eter i løpet av 30 min. til en oppløsning av 4-fluorfenyl-magnesiumbromid (fremstilt av 14 g 4-fluor-brombenzol og 1,92 g magnesium) i 40 ml tørr eter. Reaksjonsblandingen kokes i 4 timer under tilbakeløp og henses under fuktighetsutelukkelse natten over. Reaksjonsblandingen avkjøles til 0°C og Grignard-komplekset spaltes ved dråpevis tilsetning av 50 ml av en mettet vandig ammoniumkloridoppløsning. Den dannede suspensjon filtreres, filtratet ekstraheres med 2-n vandig svovelsyre og det sure ekstrakt gjøres basisk med en 2-n vandig natriumhydroksydoppløsning. Den frigjorte base ekstraheres med eter, eter-ekstraktet vaskes med vann, tørkes over vannfritt natriumsulfat og inndampes til tørrhet. Residuet oppløses i tørr eter og behandles med en oppløsning av tørr klorhydrogensyre i isopropanol. Den krystallinske utfelling frafiltreres og omkrystalliseres fra en blanding av metanol og isopropanol. Man får således hydroklorid av 3-[4-(4-fluorfenyl)-okso-1-n-butyl]-3-aza-bicyklo[3,2,2]nonan, som smelter ved 188-189°C og er identisk med den i eksempel 1 omtalte forbindelse.

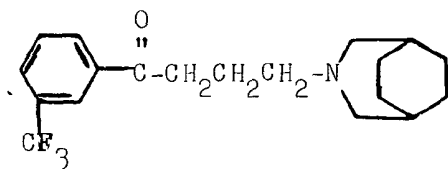
Eksempel 3.

En oppløsning av 2,2 g 3-[4-(4-fluorfenyl)-4-hydroksy-1-n-butyl]-3-aza-bicyklo[3,2,2]nonan i en blanding av 2 ml isopropanol og 20 ml tørr eter stilles ved innføring av tørr klorhydrogensyregass i eddiksyreetyler til pH 2. Ved avkjøling danner det seg en krystallinsk utfelling som frafiltreres og omkrystalliseres fra en blanding av metanol, isopropanol og eter. Det således dannede 3-[4-(4-fluorfenyl)-4-hydroksy-1-n-butyl]-3-aza-bicyklo[3,2,2]nonan-hydroklorid smelter ved 216-217°C.

Eksempel 4.

Under omrøring settes en oppløsning av 4 g 3-(3-cyanpropyl)-3-aza-bicyklo[3,2,2]nonan i 100 ml tørr eter dråpevis i løpet av 30 min. til en oppløsning av 3-trifluormetyl-fenyl-magnesiumbromid (dannet av 11,6 g 3-trifluormetyl-brombenzol og 1,6 g magnesium) i 40 ml tørr eter. Reaksjonsblandingen kokes i 4 timer under tilbakeløp og henses natten over under fuktighetsutelukkelse.

Reaksjonsblandingen avkjøles til 0°C og Grignard-komplekset spaltes ved dråpevis tilsetning av 50 ml av en mettet vandig ammoniumklorid-oppløsning. Den dannede suspensjon filtreres, filtratet ekstraheres med 2-n vandig svovelsyre og det sure ekstrakt gjøres basisk med en 2-n vandig natriumhydroksydoppløsning. Den frigjorte base ekstraheres med eter; eterekstraktet vaskes med vann, tørkes over vannfritt natriumsulfat og inndampes til tørrhet. Residuet oppløses i tørr eter og behandles med en oppløsning av tørr klorhydrogensyre i isopropanol. Den krystallinske utfelling frafiltreres og omkrystalliseres fra en blanding av metanol og isopropanol. Man får således hydrokloridet av 3- γ -(3-trifluormetylphenyl)-4-okso-1-n-butyl-3-azabicyklo[3,3,3]nonan med formel



som smelter ved 210°C. Basen får man ved tilsetning av 1-n vandig natronlutoppløsning til den vandige oppløsning av ovennevnte salt og ekstrahering av den frie forbindelse.

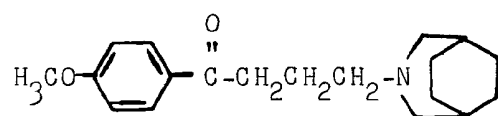
Utgangsmaterialet fremstilles på følgende måte:

Til en blanding av 10 g 3-aza-bicyklo[3,2,2]nonan, 25,2 g natriumkarbonat og noen krystaller kaliumjodid i 700 ml tørr toluol settes 12,36 g γ -klorbutyronitril; reaksjonsblandingen kokes i løpet av 48 timer under tilbakeløp. Etter avkjøling til værelsetemperatur tilsettes 200 ml destillert vann; etter 15 minutters omrøring adskilles sjiktene og toluoloppløsningen tørkes over vannfritt natriumsulfat og inndampes under nedsatt trykk. Residuet oppløses i eter, oppløsningen stilles ved tilsetning av tørr klorhydrogensyre i isopropanol til pH 2 og den dannede krystallinske utfelling filtreres fra og omkrystalliseres fra en blanding av metanol og isopropanol. Det således dannede 3-(3-cyanpropyl)-3-aza-bicyklo[3,2,2]nonanhydroklorid smelter ved 260°C.

Eksempel 5.

Til en blanding av 6 g 3-aza-bicyklo[3,2,2]nonan, 16 g natriumkarbonat og noen krystaller kaliumjodid i 400 ml tørr toluol settes 15 g γ -klor-p-metoksy-butyro-fenon; reaksjonsblandingen kokes under tilbakeløp i 48 timer. Etter avkjøling til værelsetemperatur tilsettes 200 ml vann og etter 15 minutters om-

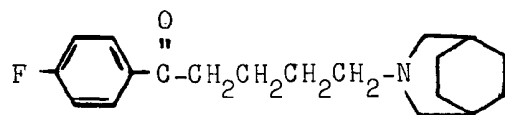
røring adskilles sjiktene og toluoloppløsningen tørkes over vannfritt natriumsulfat og inndampes under nedsatt trykk. Residuet oppløses i 10 ml isopropanol og oppløsningen stilles ved tilsetning av tørr klorhydrogenstoffsyre i isopropanol til pH 2. Ved tilsetning av 50 ml tørr eter utskiller det seg et krystallinsk fast materiale som omkrystalliseres fra en blanding av isopropanol og eter. Man får således hydrokloridet av 3-[4-(4-metoksyfenyl)-4-okso-1-n-butyl]-3-aza-bicyklo[3,2,2]nonan med formel



som smelter ved 188°C. Basen får man ved tilsetning av 1-n vandig natronlut til den vandige oppløsning av ovennevnte salt og ekstrahering av den frigjorte base.

Eksempel 6.

En oppløsning av 10,3 g 3-(4-cyanbutyl)-3-aza-bicyklo[3,2,2]nonan i 150 ml tørr eter blir i løpet av 30 min. dråpevis og under omrøring satt til en oppløsning av 4-fluorfenylmagnesiumbromid (fremstilt av 2,4 g magnesium og 17,5 g 4-fluor-brombenzol) i 35 ml absolutt eter. Man oppvarmer i 6 timer under tilbakeløp til kokning, hensetter natten over under fuktighetsute-lukkelse og avkjøler deretter til 0°C; Grignard-komplekset spaltes ved dråpevis tilsetning av 60 ml mettet vandig ammoniumkloridopp-løsning. Man opparbeider som angitt i eksempel 4, og får således hydrokloridet av 3-[5-(4-fluorfenyl)-5-okso-1-n-pentyl]-3-aza-bicyklo[3,2,2]nonan med formel



hvilket etter omkrystallisering av en blanding av isopropanol/eter og heksan smelter som dihydrat ved 85-86°C. Ved tilsetning av 1-n vandig natriumhydroksydoppløsning til en vandig oppløsning av ovennevnte salt, etterfulgt av eterekstrahering får man den frie base.

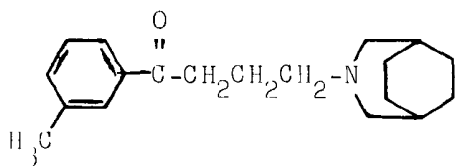
Utgangsmaterialet fåes på følgende måte:

En blanding av 15,6 g 3-aza-bicyklo[3,2,2]nonan, 30 g natriumkarbonat og noen krystaller kaliumjodid i 100 ml tørr toluol blandes med 30,5 g 8-bromvaleronitril. Reaksjonsblandingen

oppvarmes i 45 min. til kokning, avkjøles deretter til værelses-temperatur, fortynnes med 300 ml destillert vann og omrøres i 15 min. Derpå adskiller man toluolsjiktet, tørker det over vannfritt natriumsulfat og fordamper toluol under nedsatt trykk. Residuet oppløses i eter og blandes med en oppløsning av tørr klorhydrogen i isopropanol til pH 2. De dannede krystaller frafiltreres og omkrystalliseres fra en blanding av metanol og isopropanol, man får således 3-(4-cyanbutyl)-3-aza-bicyklo[3,2,2]nonan-hydroklorid. Smp. 278 - 279°C under spaltning.

Eksempel 7.

En oppløsning av 9,8 g 3-(3-cyanpropyl)-3-aza-bicyklo[3,2,2]nonan i 80 ml tørr benzol settes i løpet av 30 min. og under omrøring til en oppløsning av 3-metylfenyl-magnesiumbromid (fremstilt av 3 g magnesium og 21,5 g 3-bromtoluol) i 30 ml absolutt eter, hvorpå man under utelukkelse av fuktighet oppvarmer i 20 timer til kokning. Etter opparbeidelse som angitt i eksempel 4 får man hydrokloridet av 3-[4-(3-metylfenyl)-4-okso-1-n-butyl]-3-aza-bicyklo[3,2,2]nonan med formel

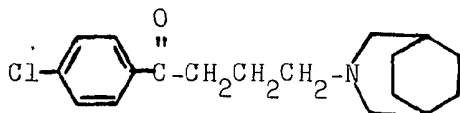


som etter omkrystallisering fra en blanding av metanol og eter smelter ved 183-185°C. Ved tilsetning av 1-n vandig natriumhydroksyd-oppløsning til en vandig oppløsning av ovennevnte salt etterfulgt av eterekstrahering får man den frie base.

Eksempel 8.

En blanding av 10 g 3-aza-bicyklo[3,2,2]nonan, 26,5 g vannfritt natriumkarbonat og noen krystaller kaliumjodid i 700 ml tørr toluol behandles med 26 g p-γ-diklorbutyrofenon; reaksjonsblandingen kokes i 48 timer under tilbakesløp, avkjøles deretter til værelsestemperatur og fortynnes med 400 ml vann. Etter 15 min. omrøring adskilles sjiktene og den organiske oppløsning tørkes over vannfritt natriumsulfat og inndampes under nedsatt trykk. Residuet oppløses i 25 ml isopropanol, oppløsningen innstilles ved tilsetning av tørr klorhydrogensyre i isopropanol til pH 2 og 150 ml tørr eter tilsettes. Det utfelte krystallinske

materiale omkrystalliseres fra en blanding av isopropanol og eter og man får således hydrokloridet av 3-[4-(4-klorfenyl)-4-okso-1-n-butyl]-3-aza-bicyklo[3,2,2]nonan med formel

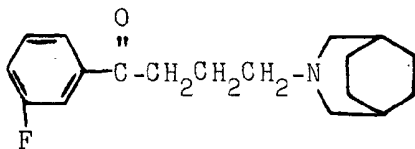


som smelter ved 242°C. Den frie forbindelse får man ved tilsetning av en 1-n vandig natriumhydroksydoppløsning til den vandige oppløsning av ovennevnte salt, og ekstrahering av den frigjorte base.

3-[4-okso-4-(4-tert.-butylfenyl)-1-n-butyl]-3-aza-bicyklo[3,2,2]nonan, hvis hydroklorid etter omkrystallisering fra metanol smelter ved 244-245°C, kan fåes ved valg av egnede utgangsstoffer på den ovenfor omtalte måte.

Eksempel 9.

En oppløsning av 9,6 g 3-(3-cyanpropyl)-3-aza-bicyklo[3,2,2]nonan i 60 ml tørr benzol settes dråpevis i løpet av 30 min. og under omrøring til en oppløsning av 3-fluorfenylmagnesiumbromid (dannet av 3 g magnesium og 22,5 g 3-fluor-brombenzol) i 30 ml eter. Reaksjonsblandingen kokes i 20 timer under tilbake-løp, avkjøles deretter til 0°C og Grignard-komplekset spaltes ved tildrypning av 60 ml av en mettet ammoniumkloridoppløsning. Ved opparbeidelse etter den i eksempel 4 omtalte metode får man etter behandling av den frie forbindelse med maleinsyre (i stedet for klorhydrogensyre) maleatet av 3-[4-(3-fluorfenyl)-4-okso-1-n-butyl]-3-aza-bicyklo[3,2,2]nonan med formel



som etter omkrystallisering fra en blanding av metanol, isopropanol og eter smelter ved 139-140°C. Den frie forbindelse får man ved tilsetning av 1-n vandig natronlut til den vandige oppløsning av ovennevnte salt, etterfulgt av ekstrahering med eter.

Etter de i de ovennevnte eksempler angitte metoder kan man under valg av egnede utgangsstoffer få følgende forbindelser: 3-[4-(4-isopropyl-fenyl)-4-okso-1-n-butyl]-3-aza-bicyklo[3,2,2]nonan, hvis hydroklorid etter omkrystallisering fra en blanding av metanol, isopropanol og eter smelter ved 243°C,

3- $\square$ 4-(4-bromfenyl)-4-okso-1-n-butyl-3-aza-bicyklo $\square$ 3,2,2 $\square$ nonan, hvis hydroklorid etter omkrystallisering fra metanol smelter ved 267-268°C,

3- $\square$ 4-(3,4-dimetyl-fenyl)-4-okso-1-n-butyl-3-aza-bicyklo $\square$ 3,2,2 $\square$ nonan, hvis hydroklorid etter omkrystallisering fra en blanding av metanol, isopropanol og eter smelter ved 247-248°C,

3- $\square$ 4-(2,4-dimetoksy-fenyl)-4-okso-1-n-butyl-3-aza-bicyklo $\square$ 3,2,2 $\square$ nonan, hvis hydroklorid etter omkrystallisering fra en blanding av metanol, isopropanol og eter smelter ved 182-183°C,

3- $\square$ 4-okso-4-fenyl-1-n-butyl-3-aza-bicyklo $\square$ 3,2,2 $\square$ nonan, hvis hydroklorid etter omkrystallisering fra metanol smelter ved 230-232°C,

3- $\square$ 4-(4-metyl-fenyl)-4-okso-1-n-butyl-3-aza-bicyklo $\square$ 3,2,2 $\square$ nonan, hvis hydroklorid etter omkrystallisering fra en blanding av metanol, isopropanol og eter smelter ved 225-226°C,

3- $\square$ 4-(2,5-dimetyl-fenyl)-4-okso-1-n-butyl-3-aza-bicyklo $\square$ 3,2,2 $\square$ nonan, hvis hydroklorid etter omkrystallisering fra en blanding av metanol, isopropanol og eter smelter ved 203-204°C, og

3- $\square$ 4-(2,4-dimetyl-fenyl)-4-okso-1-n-butyl-3-aza-bicyklo $\square$ 3,2,2 $\square$ nonan, hvis hydroklorid etter omkrystallisering fra en blanding av metanol, isopropanol og eter smelter ved 203-204°C.

Eksempel 10.

En oppløsning av 6 g 3- $\square$ 4-(4-fluorfenyl)-4-okso-1-n-butyl-3-aza-bicyklo $\square$ 3,2,2 $\square$ nonan i 15 ml isopropanol blandes dråpevis ved værelsetemperatur med en oppløsning av 1,5 g maleinsyre i 60 ml eter. Den dannede hvite krystallinske utfelling suges fra og omkrystalliseres fra en blanding av metanol og isopropanol. Man får således maleatet av 3- $\square$ 4-(4-fluorfenyl)-4-okso-1-n-butyl-3-aza-bicyklo $\square$ 3,2,2 $\square$ nonan, som smelter ved 132°C.

Eksempel 11.

En suspensjon av 2 g litiumaluminiumhydrid i 50 ml tørr eter blandes dråpevis med en oppløsning av 5 g 3- $\square$ 1,4-diokso-4-(4-fluorfenyl)-1-butyl-3-aza-bicyklo $\square$ 3,2,2 $\square$ nonan i 250 ml tørr eter; tilsetningen avsluttes i løpet av 2 timer. Reaksjonsblandingen kokes i 6 timer under tilbakeløp og henses i 16 timer ved værelsetemperatur. Overskuddet av reduksjonsmiddel spaltes ved tilsetning av 4 ml eddiksyreetylster, 4 ml 10%-ig vandig natriumhydroksydoppløsning og 10 ml vann i denne rekkefølge og ved 0°C. Blandingen filtreres, filtratet tørkes og inndampes til tørrhet og residuet oppløses kaldt i en 1:2-blanding av benzol og heksan. Oppløsningen

filtreres gjennom en kolonne med 100 g aluminiumoksyd og filtratet inndampes til tørrhet. Residuet oppløses i en blanding av isopropanol og eter og oppløsningen bringes ved tilsetning av tørr klorhydrogen i isopropanol til pH 2. Ved avkjøling danner det seg en utfelling som etter omkrystallisering fra en blanding av metanol, isopropanol og eter gir hydrokloridet av 3-[4-(4-fluorfenyl)-4-hydroksy-1-butyl]-3-aza-bicyklo[3,2,2]nonan som smelter ved 216-217°C. Den tilsvarende frie forbindelse smelter etter omkrystallisering fra en blanding av isopropanol og vann ved 75°C.

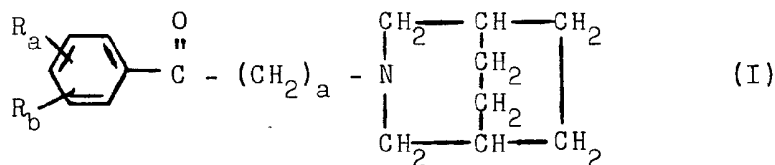
En oppløsning av 2,2 g 3-[4-(4-fluorfenyl)-4-hydroksy-1-n-butyl]-3-aza-bicyklo[3,2,2]nonan i 10 ml iseddik behandles med 0,4 g kromtrioksyd i 5 ml 10%-ig vandig eddiksyre og hensettes i 4 timer ved værelsestemperatur og uthelles deretter på 200 g is. Blandingen gjøres basisk med iskald 2-n vandig natriumhydroksydoppløsning og ekstraheres med eter. Det organiske ekstrakt tørkes natten over over vannfritt natriumsulfat og inndampes. Residuet oppløses i 5 ml isopropanol og behandles med en oppløsning av 0,69 g maleinsyre i 30 ml eter. Den krystallinske utfelling omkrystalliseres fra en blanding av metanol og isopropanol og gir 3-[4-(4-fluorfenyl)-4-okso-1-n-butyl]-3-aza-bicyklo[3,2,2]nonan-maleat, smp. 132°C.

Utgangsmaterialet kan fåes på følgende måte:

En oppløsning av 21,45 g 3-(4-fluorbenzoyl)-propionylklorid i 50 ml tørr kloroform behandles dråpevis med en oppløsning av 25 g 3-aza-bicyklo[3,2,2]nonan i 100 ml tørr kloroform og reaksjonsblandingen kokes i 2 timer under tilbakeløp og inndampes deretter til tørrhet. Residuet tritureres med 100 ml vann og ekstraheres med eddiksyreetylester. Den organiske oppløsning tørkes over vannfritt natriumsulfat og inndampes. Residuet omkrystalliseres fra en blanding av eter og heksan og man får således 3-[1,4-diokso-4-(4-fluorfenyl)-1-butyl]-3-aza-bicyklo[3,2,2]nonan som smelter ved 85°C.

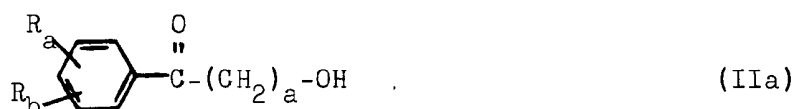
P a t e n t k r a v :

1. Analogifremgangsmåte til fremstilling av farmakologisk virksomme azabicykloalifatiske forbindelser med formel

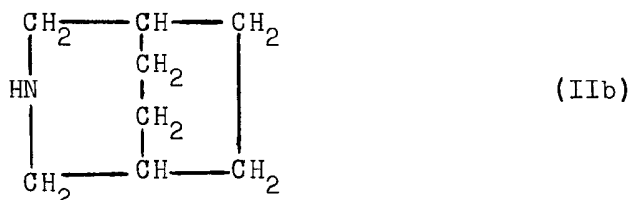


hvor i hver av gruppene R_a og R_b betyr et hydrogenatom, en laverealkyl-, laverealkoksy- eller trifluormetylgruppe eller et halogenatom, og bokstaven a betyr et helt tall fra 3 til 5, eller salter herav, k a r a k t e r i s e r t ved at man enten

a) omsetter en reaksjonsdyktig ester av en forbindelse med formel

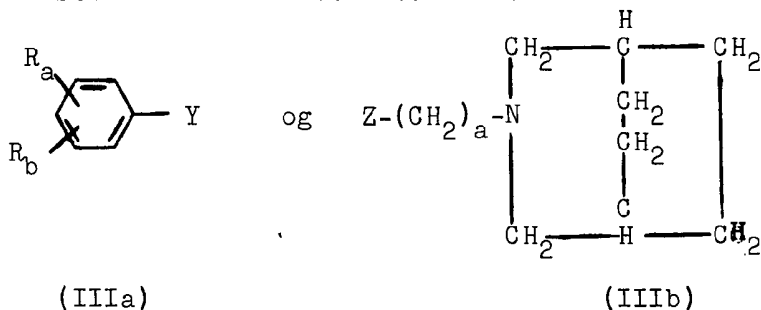


med en forbindelse med formel



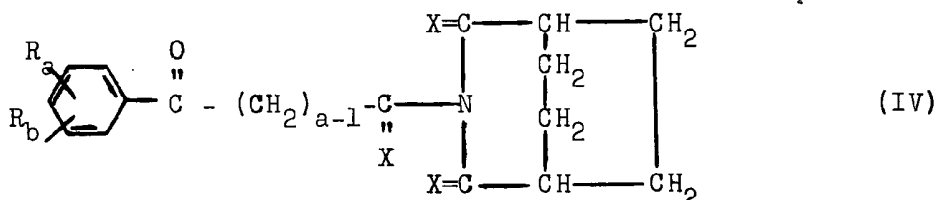
eller

b) omsetter forbindelser med formel



hvor i en av gruppene Y og Z betyr et positivt metallisk ion og den annen betyr en halogenkarbonyl-, cyan-, karbamyl- eller i litiumsaltformen foreliggende karboksylgruppe, eller

c) i en forbindelse med formel



hvor i en av gruppene med formel $-\text{C}(=\text{X})-$ betyr en karbonyl- eller tiokarbonylgruppe og de andre betyr metylengrupper, overfører

126575

karbonyl- eller tiokarbonylgruppen $-C(=X)-$ ved reduksjon i en metylen-gruppe, og i en således dannet forbindelse med en karbinolgruppe, oksyderer denne til karbonylgruppen,

og hvis ønsket omdanner en dannet fri forbindelse i et salt, eller et dannet salt i den fri forbindelse eller i et annet salt, og/eller hvis ønsket adskiller en dannet isomerblanding i de enkelte isomere.

2. Fremgangsmåte til fremstilling av 3- β -(4-fluor-fenyl)-4-okso-1-n-butyl-3-aza-bicyklo[3,2,2]nonan og syrehalegonider herav ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t ved at man

- a) omsetter en reaksjonsdyktig ester av en forbindelse med formel IIa ifølge krav 1, hvori R_b er hydrogen, R_a et fluoratom som befinner seg i 4-stilling av fenylresten og a betyr 3, med forbindelsen med formel IIb, eller
- b) omsetter forbindelser med formler IIIa og IIIb med hverandre, hvori Y og Z har den i krav 1 angitte betydning og R_b er hydrogen, R_a et fluoratom som befinner seg i 4-stilling av fenylresten og a betyr 3, eller
- c) anvender utgangsstoffer med formel IV ifølge krav 1, hvori X har den i krav 1 angitte betydning og R_b er hydrogen, R_a betyr et fluoratom som befinner seg i 4-stilling av fenylresten og a betyr 3.

Anførte publikasjoner:

Norsk patent nr. 97285, 116.119

Belgisk patent nr. 651.144

Chemical Abstracts 62, 7761-7762 (1965)

Journal of Medicinal Chemistry 8, 62-73 (1965)