



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **304790**

(13) B1

(51) Int Cl⁶ C 07 D 453/02, 401/04, 471/08, A 61 K 31/495

Patentstyret

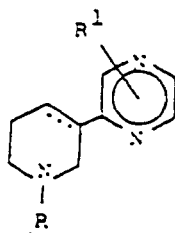
(21) Søknadsnr	19923646	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	20.03.1991, PCT/DK91/00087
(22) Inng. dag	18.09.1992	(85) Videreføringsdag	18.09.1992
(24) Løpedag	20.03.1991	(30) Prioritet	21.03.1990, DK, 727/90
(41) Alm. tilgj.	21.09.1992		
(45) Meddelt dato	15.02.1999		

(73) Patenthaver	Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, DK
(72) Oppfinner	John Stanley Ward, Indianapolis, IN, US
(74) Fullmektig	Johan H. Gørbitz, Bryn & Aarflot AS, 0104 Oslo

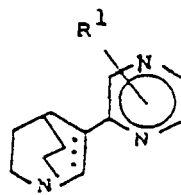
(54) Benevnelse **Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive azacykliske eller azabicykliske forbindelser**

(56) Anførte publikasjoner EP A 327155

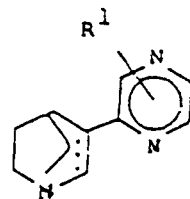
(57) Sammendrag



(A)



(B)



(C)

(I)

Foreliggende oppfinnelse angår nye terapeutisk aktive azacykliske eller azabicykliske forbindelser med formel (I), en fremgangsmåte for fremstilling av disse og farmasøytiske preparater som omfatter forbindelsene. De nye forbindelsene er nyttige som stimulanter for den kognitive funksjon av forhjerne og hippocampus hos pattedyr, og særlig for behandling av Alzheimers sykdom.

(A), (B) eller (C) hvor R og R¹ er som angitt i krav 1.

Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive azacykliske eller azabicykliske forbindelser. De nye forbindelsene er nyttige som stimulanter for den kognitive funksjon av forhjerne og hippocampus hos pattedyr, og spesielt for behandling av Alzheimers sykdom.

På grunn av den generelt forbedrede helse-situasjon i den vestlige verden, er alders-relaterte sykdommer meget mer vanlige nå enn tidligere og blir sannsynligvis enda mer vanlige i fremtiden.

Ett av de alders-relaterte symptomer er reduksjon av de kognitive funksjoner. Dette symptom er spesielt utpreget ved den patofysiologiske sykdom kjent som Alzheimers sykdom. Denne sykdommen er kombinert med, og også mest sannsynlig forårsaket av, en opptil 90% degenerasjon av muskarine cholinerge neuroner i nucleus basalis, som er del av substantia innominata. Disse neuroner stikker frem til prefrontal cortex og hippocampus og har en generell stimulerende effekt på de kognitive funksjoner i forhjernen, så vel som i hippocampus, dvs. læring, assosiasjon, konsolidering og gjenkjenning.

Det er et karakteristisk trekk ved Alzheimers sykdom at selv om de cholinerge neuronene degenererer, så eksisterer fortsatt de postsynaptiske muskarine reseptorer i forhjernen og hippocampus. Muskarine cholinerge M_1 agonister og M_2 antagonister er derfor nyttige for behandling av Alzheimers sykdom og for å forbedre kognitive funksjoner hos eldre mennesker.

Det er velkjent at arecolin (metyl-1-metyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboksylat) er en slik cholinerg agonist.

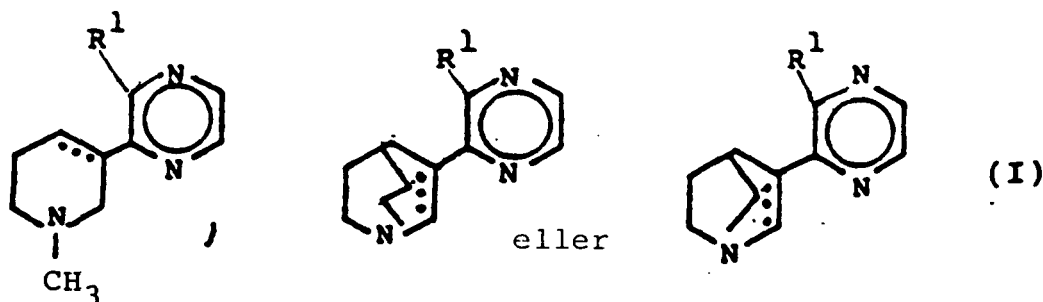
Imidlertid har arecolin meget kort biologisk halveringstid og liten separering mellom sentrale og perifere muskarine virkninger. Videre er arecolin en ganske toksisk forbindelse.

EP-A-327155 beskriver en klasse forbindelser som omfatter pyraziner substituert med et ikke-aromatisk azacyklisk eller azabicyklisk ringsystem som stimulerer sentrale muskarine acetylcholin-reseptorer og derfor er nyttige for behandling av

neurologiske og mentale sykdommer.

Det er et formål med oppfinnelsen å fremstille nye muskarine cholinerge forbindelser.

De nye forbindelsene som fremstilles ifølge oppfinnelsen er heterocykliske forbindelser med formel I, valgt fra gruppen bestående av



hvor R^1 er halogen, $S-R^2$ eller $O-R^2$ hvor R^2 er rettkjedet eller forgrenet C_{1-15} -alkyl usubstituert eller substituert med ett eller flere halogenatomer, eller R^2 er R^3-O-R^4 hvor R^3 og R^4 uavhengig er rettkjedet eller forgrenet C_{1-15} -alkyl,

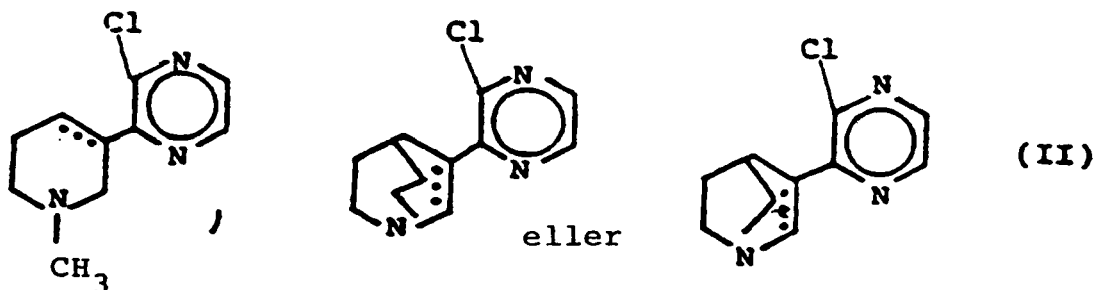


eller et salt derav med en farmasøytisk godtagbar syre.

Eksempler på slike salter omfatter uorganiske og organiske syreaddisjonssalter så som hydroklorid, hydrobromid, sulfat, fosfat, acetat, fumarat, maleat, citrat, laktat, tartrat, oksalat eller lignende farmasøytisk godtagbart uorganisk eller organisk syreaddisjonssalt.

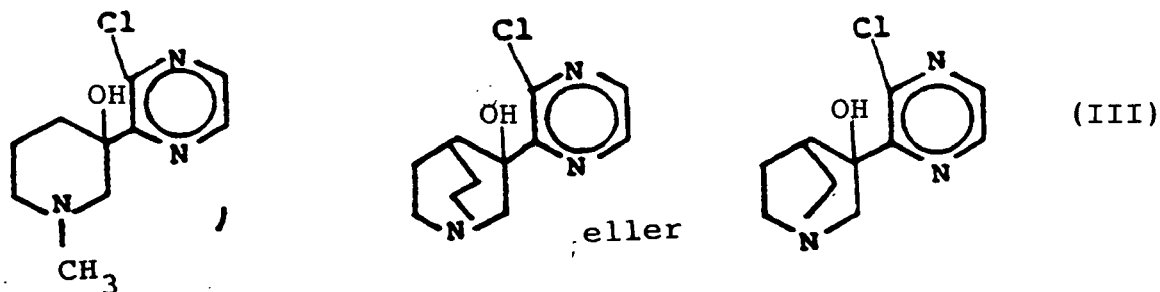
Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen for fremstilling av de ovenfor angitte forbindelser, kjennetegnes ved at

a) en forbindelse med formel II, valgt fra en gruppe bestående av

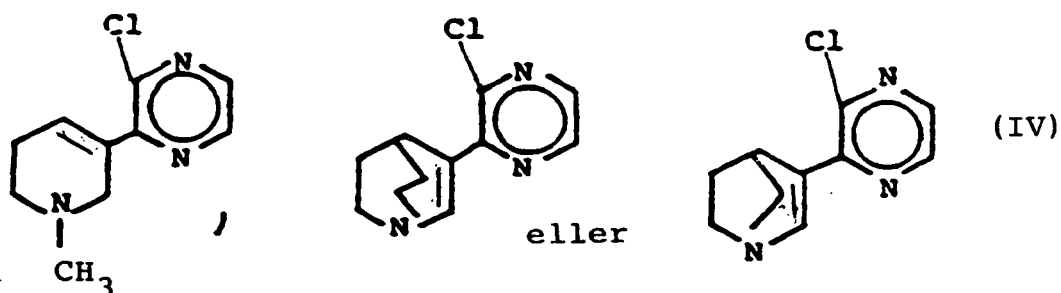


hvor --- har den ovenfor angitte betydning, omsettes med et reaktivt derivat av enten $R^2\text{-OH}$, $R^2\text{-SH}$, $R^4\text{-O-}R^3\text{-OH}$ eller $R^4\text{-O-}R^3\text{-SH}$, og

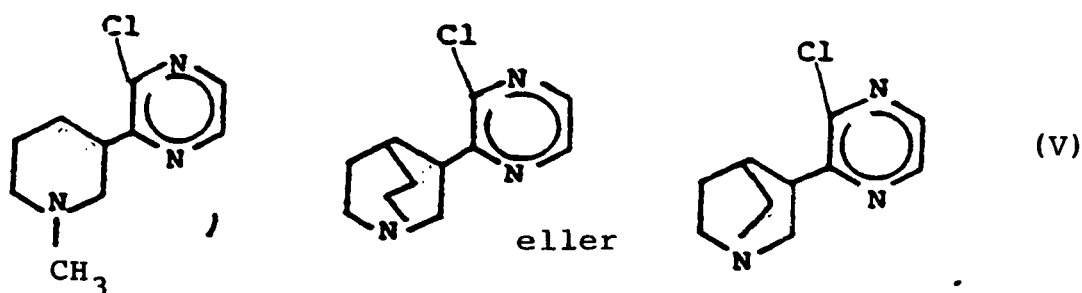
b) en forbindelse med formel I hvor R^1 er klor fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel III, valgt fra en gruppe bestående av



med først SOCl_2 derpå $\text{H}_2\text{O}/\text{K}_2\text{CO}_3$ for å danne en forbindelse med formel IV, valgt fra en gruppe bestående av



som valgfritt kan hydrogeneres for å danne en forbindelse med formel V, valgt fra en gruppe bestående av



De farmakologiske egenskapene til forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen kan illustreres ved å bestemme deres evne til å hemme spesifikk binding av ^3H -oksotremorin-M (^3H -Okso).

^3H -Okso merker muskarin-reseptor i CNS (med preferanse for agonist-områder av reseptorene). Tre forskjellige steder merkes med ^3H -Okso. Disse steder har affinitet på henholdsvis 1,8, 20 og 3000 nM. Ved anvendelse av foreliggende eksperimentelle betingelser bestemmes bare høye og medium affinitetssteder.

Den inhiberende effekt av forbindelsene på ^3H -Okso-binding reflekterer affiniteten for muskarine acetylcholin-reseptorer.

Alle tilberedninger utføres ved 0-4°C hvis ikke annet er angitt. Frisk cortex (0,1-1 g) fra Wistar hann-rotter (150-250 g) homogeniseres i 5-10 s i 10 ml 20 mM Hepes, pH 7,4, med en Ultra-Turrax homogenisator. Homogenisatoren skylles med 10 ml buffer og den samlede suspensjon sentrifugeres i 15 min. ved 40.000 x g. Pelleten vaskes tre ganger med buffer. I hvert trinn homogeniseres pelleten som tidligere i 2 x 10 ml buffer og sentrifugeres i 10 min. ved 40.000 x g.

Den endelige pellet homogeniseres i 20 mM Hepes pH 7,4 (100 ml pr. g av originalt vev) og anvendes for bindingsforsøk. Alikvoter på 0,5 ml tilsettes 25 μl av test-oppløsning og 25 μl ^3H -Oksotremorin (1,0 nM, endelig konsentrasjon), blandes og inkuberes i 30 min. ved 25°C. Ikke-spesifikk binding bestemmes in triplo under anvendelse av arecolin (1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, endelig konsentrasjon) som test-forbindelse. Etter

inkubering tilsettes prøver 5 ml iskald buffer og helles direkte på Whatman GF/C glassfiber-filtre under sug og vaskes umiddelbart 2 ganger med 5 ml iskald buffer. Mengden av radioaktivitet på filtrene bestemmes ved konvensjonell væske-scintillasjons-telling. Spesifikk binding er total binding minus ikke-spesifikk binding.

Test-forbindelsene oppløses i 10 ml vann (om nødvendig oppvarmet på et dampbad i mindre enn 5 minutter) ved en konsentrasjon på 2,2 mg/ml. 25-75% hemning av spesifikk binding må oppnås før beregning av IC_{50} .

Test-verdien angis som IC_{50} (konsentrasjonen (nM) av testforbindelsen som hemmer spesifikk binding av ^3H -Okso med 50%).

IC_{50} = (anvendt test-forbindelse konsentrasjon)

$$x \frac{1}{\left(\frac{C_0}{C_x} - 1 \right)} \quad \text{nM}$$

hvor C_0 er spesifikk binding i kontroll-forsøkene og C_x er spesifikk binding i test-forsøket. (Beregningene forutsetter normal masse-virknings kinetikk).

Resultatene oppnådd ved undersøkelse av noen av forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen er angitt i den følgende tabell 1.

TABELL 1

Forbindelse nr.	Hemming in vitro Okso-binding (nM)
3	17
4	20
5	99
6	276
13	72
14	235
15	4
16	10
17	18
20	130
21	5
24	490
25	6
27	46
28	5,6
34	19
36	13
37	23
38	9
39	0,7
40	2

Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen, sammen med et konvensjonelt tilsetningsstoff, bærer eller fortynningsmiddel, og om ønsket i form av et farmasøytisk godtagbart syreaddisjonssalt derav, kan være i form av farmasøytiske preparater og enhetsdoser derav, og kan i slik form anvendes som faste stoffer, så som tabletter eller fylte kapsler, eller væsker, så som oppløsninger, suspensjoner, emulsjoner, eliksirer eller kapsler fylt med denne, alle for oral anvendelse, i form av suppositorier for rektal anvendelse, eller i form av sterile injiserbare oppløsninger for paren-

teral (innbefattet sukutan) anvendelse. Slike farmasøytiske preparater og enhetsdose-former derav kan omfatte konvensjonelle ingredienser i vanlige forhold, med eller uten ytterligere aktive forbindelser eller prinsipper, og slike enhetsdose-former kan inneholde en hvilken som helst effektiv muskarin cholinerg agonistisk mengde av den aktive bestanddel i det tilsktede daglige doseområde som skal anvendes. Tabletter inneholdende ti (10) milligram av den aktive bestanddel, eller mer omfattende, ett (1) til hundre (100) milligram pr. tablett er følgelig hensiktsmessige representative enhetsdose-former.

Forbindelsene fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse kan således anvendes for formulering av farmasøytiske preparater, f.eks. for oral eller parenteral administrering til pattedyr, innbefattet mennesker, i henhold til konvensjonelle metoder innen galenisk farmasi.

Konvensjonelle tilsetningsstoffer er slike farmasøytisk godtagbare organiske eller uorganiske bærere som er egnet for parenteral eller enteral administrering som ikke på skadelig måte reagerer med de aktive forbindelsene.

Eksempler på slike bærere er vann, salt-oppløsninger, alkoholer, polyetylenglykoler, polyhydroksyetoksyliert ricinusolje, gelatin, laktose, amylose, magnesiumstearat, talk, kiseltsyre, fettsyre-monoglycerider og -diglycerider, pentaerytritol-fettsyreestere, hydroksymetylcellulose og polyvinylpyrrolidon.

De farmasøytiske preparatene kan steriliseres og om nødvendig blandes med hjelpestoffer, emulgeringsmidler, salter for innvirkning på osmotisk trykk, buffere og/eller fargestoffer og lignende, som ikke på skadelig måte reagerer med de aktive forbindelser.

For parenteral anvendelse er injiserbare oppløsninger eller suspensjoner spesielt egnet, fortrinnsvis vandige oppløsninger med den aktive forbindelse oppløst i polyhydroksyliert ricinusolje.

Ampuller er hensiktsmessige enhetsdose-former.

Tabletter, drageer eller kapsler med talk og/eller en

karbohydrat-bærer eller -bindemiddel eller lignende, idet bæreren fortrinnsvis er laktose og/eller maisstivelse og/eller potetstivelse, er spesielt egnet for oral anvendelse. En sirup, eliksir eller lignende kan anvendes i tilfeller hvor en søtende bærer kan anvendes.

Generelt kan forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen fordeles i enhetsdoseform omfattende 1-100 mg i en farmasøytisk godtagbar bærer pr. enhetsdose.

Dosen av forbindelsene ifølge oppfinnelsen er 1-100 mg/dag, fortrinnsvis 10-70 mg/dag, når de administreres til pasienter, f.eks. mennesker, som legemidler.

En typisk tablett som kan fremstilles ved konvensjonelle tabletterings-teknikker, inneholder:

Aktiv forbindelse	5,0 mg
Lactosum	67,8 mg Ph. Eur.
Avicel ®	31,4 mg
Amberlite ®	1,0 mg
Magnesii stearas	0,25 mg Ph. Eur.

På grunn av den høye muskarine cholinerge reseptor-agonistiske aktivitet er forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen meget nyttige for behandling av symptomer relatert til reduksjon av kognitive funksjoner i hjernen til pattedyr, når de administreres i en mengde som er effektiv til å stimulere de kognitive funksjoner i forhjernen og hippocampus. Den viktige stimulerende aktivitet av forbindelsene ifølge oppfinnelsen omfatter både aktivitet mot den patofysiologiske sykdom, Alzheimers sykdom, så som vel som mot normal degenerasjon av hjerne-virksomheten. Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen kan følgelig administreres til et individ, f.eks. et levende dyr, innbefattet mennesker, som trenger stimulering av de kognitive funksjoner i forhjernen og hippocampus, og om ønsket i form av et farmasøytisk godtagbart syreaddisjonssalt derav (så som hydrobromidet, hydrokloridet eller sulfatet, i ethvert tilfelle på vanlig eller konvensjonell metode, f.eks. inndampning til tørrhet av den frie base i oppløsning med

syren), vanligvis sammenfallende, samtidig eller sammen med en farmasøytisk godtagbar bærer eller fortynningsmiddel, særlig og fortrinnsvis i form av et farmasøytisk preparat derav, enten ved oral, rektal eller parenteral (innbefattet subkutan) administreringsvei, i en mengde som er effektiv til stimulering av forhjerne eller hippocampus, og i alle tilfeller i en mengde som er effektiv til å forbedre den kognitive funksjonen hos pattedyr på grunn av deres muskarine cholinerge reseptor-agonistiske aktivitet. Egnede dose-områder er 1-100 mg pr. dag, 10-100 mg. pr. dag og særlig 30-70 mg pr. dag, som vanlig avhengig av den nøyaktige administreringsmåte, den form i hvilken den administreres, indikasjonen mot hvilken administreringen er rettet, det aktuelle individ og kroppsvekten til det aktuelle individ, og preferanse og erfaring til den ansvarlige lege eller veterinær.

Elementær-analyse angis bare ved symbolene til elementene etter den empiriske formel og ligger innenfor 0,4% av de teoretiske verdier. Smeltepunkter ble bestemt på et Mel-Temp apparat og er ukorrigerte. HPLC-spearering ble utført på Waters PrepLC/500A under anvendelse av PrepPAK-500 silikagelpatroner med de angitte oppløsningsmidler. Radial kromatografi ble utført på Chromatotron Model 7924R under anvendelse av Analtech Precast Rotors fremstilt fra Silica Gel GF og eluering med det angitte oppløsningsmiddel. TLC ble utført på Merck F254 silikagel-plater. Alle reaksjoner, bortsett fra ekstraksjons-prosedyrer, ble utført under en Ar atmosfære. NMR-målinger ble utført med QE300 under anvendelse av de angitte oppløsningsmidler.

Oppfinnelsen skal nu beskrives mer detaljert med henvisning til de følgende eksempler:

Eksempel 1

3-(3-klorpyrazin-2-yl)-1-metyl-3-piperidinol (1)

En oppløsning av 7,2 ml 2,2,6,6-tetrametylpiperidin (0,034 mol) i 300 ml tørr THF ble avkjølt til -8°C mens 25 ml

1,6 M butyllitium (0,04 mol) i heksan ble tilsatt dråpevis. Reaksjonen ble omrørt i 20 minutter og derefter avkjølt til -77°C . En oppløsning av 2,9 ml 2-klorpyrazin (0,031 mol) i 5 ml THF ble satt dråpevis til reaksjonen. Etter ytterligere 15 minutter ble 3,5 g 1-metylpiperidin-3-on (0,035 mol) i 10 ml THF tilsatt dråpevis. Etter tilsetningen ble reaksjonen omrørt i 1,5 timer, fulgt av tilsetning av en blanding av 8 ml konsentrert HCl og 4 ml etanol. Kjølningen ble fjernet, og da temperaturen hadde nådd -15°C ble 20 ml 5N NaOH tilsatt. De flyktige organiske stoffer ble avdampet, og det vandige residuum ble ekstrahert 4 x med 30 ml CH_2Cl_2 . Ekstraktene ble vasket med saltoppløsning, tørret, og oppløsningsmidlet ble avdampet for å gi et brunt, fast stoff som ble oppløst i 300 ml eter og filtrert. Eteren ble avdampet, og residuet krystallisert fra heksan for å gi 3,77 g av (1), 53% utbytte, sm.p. $111-112^{\circ}\text{C}$.

NMR ppm (CDCl_3) 1,7-2,2 (5H, m), 2,4 (3H, s), 2,7 (1H, d), 2,85-3,05 (2H, m), 4,4 (1H, bs), 8,35 (1H, d), 8,5 (1H, d).

Analyse: $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}$ krever C 52,75; H 6,20; N 18,46%.
 Funnet: C 52,64; H 6,21; N 18,21%.

3-(3-metoksyprazin-2-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-metylpyridin-etandioat (2)

En blanding av 0,32 g av (1) (0,0014 mol) og 10 ml tionylklorid ble oppvarmet under tilbakeløp i 1,5 time. Overskudd av tionylklorid ble avdampet, og residuet ble behandlet med is-vann og gjort basisk med mettet vandig K_2CO_3 . Blandingen ble ekstrahert 3X med 25 ml CH_2Cl_2 , ekstraktene ble vasket med saltoppløsning, tørret, og oppløsningsmidlet ble avdampet. Residuet ble oppløst i 5 ml metanol og satt til 25 ml metanol som var omsatt med 0,35 g Na (0,015 mol). Reaksjonen ble oppvarmet til tilbakeløp i 1,5 time. Oppløsningsmidlet ble avdampet, residuet ble behandlet med is-vann og blandingen ble ekstrahert 3 x med 25 ml CH_2Cl_2 . Ekstraktene ble vasket med saltoppløsning, tørret, og oppløsningsmidlet ble avdampet for å gi en mørk væske, 0,15 g. Væsken ble

oppløst i etylacetat og behandlet med oksalsyre for å gi 0,05 g av (2) etter omkrystallisering fra etylacetat, sm.p. 150-151°C.

NMR ppm (D_2O) 2,6-2,9 (2H, m), 3,1 (3H, s), 3,3 (1H, m), 3,65 (1H, m), 4,0 (3H, s), 4,05 (1H, dd), 4,35 (1H, d), 6,95 (1H, bs), 8,07 (1H, d), 8,1 (1H, d).

Analyse: $C_{11}H_{15}N_3O-C_2H_2O_4$ krever: C 52,88; H 5,80; N 14,23%
 Funnet: C 52,66; H 5,94; N 14,04%

3-(3-butyloksypyrazin-2-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-metylpyridin-etandioat (3)

En blanding av 0,5 g av (1) (0,0022 mol) og 10 ml tionylklorid ble omrørt i 1,5 time. Oppløsningsmidlet ble avdampet, residuet behandlet med is-vann, og blandingen gjort basisk med mettet vandig K_2CO_3 . Blandingen ble ekstrahert 3 x med 25 ml CH_2Cl_2 , ekstraktene vasket med saltoppløsning, tørret, og oppløsningsmidlet avdampet. Residuet ble oppløst i en liten mengde butanol og satt til 25 ml butanol som var omsatt med 0,5 g Na (0,022 mol). Reaksjonen ble oppvarmet til tilbakeløp i 2,5 timer. Etter avdampning av oppløsningsmidlet ble residuet behandlet med is-vann og 3 ml konsentrert HCl. Blandingen ble ekstrahert 2 x med eter. Den vandige oppløsningen ble gjort basisk med 5N NaOH, ekstrahert 3 x med 25 ml CH_2Cl_2 , ekstraktene ble vasket med saltoppløsning, tørret, og oppløsningsmidlet avdampet. Det brune væske-residuet ble rensset ved HPLC under eluering med en 8 l gradient som startet med CH_2Cl_2 og gikk til 10% metanol for å gi 0,1 g av en gul væske. Oksalat-saltet (3), 0,08 g, krystalliserte fra etylacetat, sm.p. 160-161,5°C.

NMR av den frie base, ppm ($CDCl_3$) 1,0 (3H, t), 1,55 (2H, m), 1,85 (2H, m), 2,5 (5H, bs+s), 2,63 (2H, t), 3,5 (2H, m), 4,4 (2H, t), 7,1 (1H, m), 7,9 (1H, d), 8,1 (1H, d).

Analyse: $C_{14}H_{21}N_3O-C_2H_2O_4$ krever: C 56,96; H 6,87; N 12,45%
 Funnet: C 56,59; H 7,12; N 12,34%

3-(3-heksyloksypyrazin-2-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-metylpyridin-dietanoat (4)

En blanding av 0,75 g av (1) (0,0033 mol) og 5 ml tionylklorid ble omrørt i 1 time fulgt av avdampning av oppløsningsmidlet. Residuet ble behandlet med is-vann, gjort basisk med mettet vandig K_2CO_3 og ekstrahert 3 x med CH_2Cl_2 . Ekstraktene ble vasket med saltoppløsning, tørret og oppløsningsmidlet avdampet. Residuet ble oppløst i en liten mengde heksanol og satt til 25 ml heksanol som var omsatt med 0,5 g Na (0,022 mol). Reaksjonen ble oppvarmet til $120^\circ C$ i 2 timer fulgt av avdampning av oppløsningsmidlet. Residuet ble behandlet med 10 ml 5N HCl, og den gjenværende heksanol ble fjernet azeotropet med vann. Residuet ble gjort basisk med 5N NaOH og ekstrahert 3 x med 25 ml CH_2Cl_2 . Ekstraktene ble vasket med saltoppløsning, tørret, og oppløsningsmidlet avdampet. Residuet ble renset ved HPLC under eluering med en 8 l gradient ved å starte med CH_2Cl_2 og gå opp til 10%metanol-1% NH_4OH for å gi 0,32 g brun væske. Oksalat-saltet (4), 0,34 g krystalliserte fra etylacetat, sm.p. $154-155^\circ C$.

NMR av den frie base, ppm ($CDCl_3$) 0,95 (3H, t), 1,3-1,55 (6H, m), 1,85 (2H, m), 2,5 (5H, bs+s), 2,65 (2H, t), 4,4 (2H, t), 7,1 (1H, m), 7,9 (1H, d), 8,1 (1H, d).

Analyse: $C_{16}H_{25}N_3O-C_2H_2O_4$ krever: C 59,16; H 7,45; N 11,50%
 Funnet: C 58,91; H 7,34; N 11,26%

3-(3-(2-metoksyetoksy)pyrazin-2-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-metylpyridin-etandioat (5)

En blanding av 0,8 g av (1) (0,0035 mol) og 6 ml tionylklorid ble omrørt i 1 time fulgt av avdampning av oppløsningsmidlet. Residuet ble behandlet med is-vann, gjort basisk med mettet vandig K_2CO_3 og ekstrahert 3 x med 25 ml CH_2Cl_2 . Ekstraktene ble vasket med saltoppløsning, tørret og oppløsningsmidlet avdampet. Residuet ble oppløst i en liten mengde av 2-metoksyetanol og satt til 25 ml 2-metoksyetanol som var omsatt med 0,5 g Na (0,022 mol). Reaksjonen ble

oppvarmet til 100°C i 2 timer, fulgt av avdampning av oppløsningsmidlet. Residuet ble behandlet med is-vann og ekstrahert 3 x med 25 ml CH_2Cl_2 . Ekstraktene ble vasket med salt-oppløsning, tørret og oppløsningsmidlet avdampet. Residuet ble renset ved HPLC under eluering med en 8 l gradient som startet med CH_2Cl_2 og gikk til 10% metanol for å gi 0,31 g av en gul væske. Oksalat-saltet (5), 0,26 g, krystalliserte fra etylacetat, sm.p. $149,5\text{-}150,5^{\circ}\text{C}$.

NMR av den frie base, ppm (CDCl_3) 2,5 (5H, bs + s), 2,65 (2H, t), 3,45 (3H, s), 3,5 (2H, m), 3,8 (2H, t), 4,55 (2H, t), 7,15 (1H, m), 7,9 (1H, d), 8,1 (1H, d).

Analyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{-C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ krever: C 53,09; H 6,24; N 12,38%
 Funnet: C 53,09; H 6,29; N 12,37%

3-(3-klorpyrazin-2-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-metylpyridin-etandioat (6)

En oppløsning av 10 ml tionylklorid ble avkjølt til 0°C mens 1 g av (1) (0,0044 mol) ble tilsatt. Kjølningen ble fjernet, og reaksjonen omrørt i 2 timer. Oppløsningsmidlet ble avdampet, residuet behandlet med is-vann, og blandingen gjort basisk med mettet vandig K_2CO_3 . Blandingen ble ekstrahert 3 x med 25 ml CH_2Cl_2 , ekstraktene vasket med salt-oppløsning, tørret og oppløsningsmidlet avdampet. Residuet ble renset ved HPLC under eluering med en 8 l gradient som startet med CH_2Cl_2 og gikk til 7,5% metanol-1% NH_4OH for å gi 0,43 g av en oransje væske. Oksalat-saltet (6), 0,26 g, krystalliserte fra isopropanol, sm.p. $110\text{-}111^{\circ}\text{C}$.

NMR ppm (D_2O) 2,75 (2H, m), 3,05 (3H, s), 3,35 (1H, m), 3,65 (1H, m), 4,05 (1H, m), 4,25 (1H, d), 6,62 (1H, bs), 8,38 (1H, d), 8,55 (1H, d).

Analyse: $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{-C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ krever: C 48,09; H 4,71; N 14,02%
 Funnet: C 48,06; H 4,76; N 13,86%

3-(3-heptyloksypyrazin-2-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-metylpyridin-etandioat (17)

En blanding av 0,9 g av (1) (0,0039 mol) og 6 ml tionylklorid ble omrørt i 1 time fulgt av avdampning av oppløsningsmidlet. Residuet ble behandlet med is-vann, gjort basisk med mettet vandig K_2CO_3 og ekstrahert 3 x med 25 ml CH_2Cl_2 . Ekstraktene ble vasket med saltoppløsning, tørret og oppløsningsmidlet avdampet. Residuet ble oppløst i en liten mengde heptanol og satt til 35 ml heptanol som var omsatt med 0,5 g Na (0,022 mol). Reaksjonen ble oppvarmet til $100^\circ C$ i 2 timer, avkjølt til omgivelsestemperatur og behandlet med 6 ml 5N HCl. Heptanolen ble fjernet azeotropt med vann, det vandige residuum gjort basisk med mettet vandig K_2CO_3 og derefter ekstrahert 3 x med 25 ml CH_2Cl_2 . Ekstraktene ble vasket med saltoppløsning, tørret og oppløsningsmidlet avdampet. Residuet ble renset ved HPLC under eluering med en 8 l gradient som startet med CH_2Cl_2 og gikk til 10% metanol for å gi 0,43 g gul væske som krystalliserte fra etylacetat som oksalat-saltet (17), 0,41 g, sm.p. $125-127^\circ C$.

NMR av fri base, ppm ($CDCl_3$) 0,9 (3H, t), 1,22-1,52 (8H, m), 1,82 (2H, m), 2,5 (5H, bs), 2,62 (2H, t), 3,5 (2H, m), 4,4 (2H, t), 7,1 (1H, m), 7,9 (1H, d), 8,05 (1H, d).

Analyse: $C_{17}H_{27}N_3O-C_2H_2O_4$ krever: C 60,14; H 7,70; N 11,07%
Funnet: C 59,92; H 7,61; N 10,94%

3-(3-etoksy-pyrazin-2-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-metylpyridin-etandioat (32)

En blanding av 1,1 g (0,0048 mol) 3-(3-klorpyrazin-2-yl)-1-metyl-3-piperidinol (1) og 7 ml tionylklorid ble omrørt i 1 time ved omgivelsestemperatur. Overskudd av tionylklorid ble avdampet, residuet ble behandlet med is-vann, og oppløsningen gjort basisk med 5N NaOH. Blandingen ble ekstrahert 3 x med 25 ml CH_2Cl_2 , ekstraktene ble tørret, og oppløsningsmidlet avdampet. Residuet ble oppløst i 5 ml vannfri etanol og satt til en oppløsning av natriumetoksyd fremstilt fra 0,7 g (0,03

mol) natrium og 35 ml vannfri etanol. Oppløsningen ble oppvarmet til tilbakeløp i 2 timer, reaksjonen ble avkjølt til omgivelsestemperatur, og 5 ml vann ble tilsatt. Oppløsningsmidlene ble avdampet, residuet oppløst i vann, og blandingen ble ekstrahert 3 x med 25 ml CH_2Cl_2 . Ekstraktene ble tørret og oppløsningsmidlet avdampet. Residuet ble rensset ved radial kromatografi under eluering med 5% etanol/0,5% $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CHCl}_3$, og det ønskede produkt omdannet til oksalat-saltet (32) som krystalliserte fra etylacetat med 0,25 mol vann, 0,55 g, 38% utbytte, sm.p. 133-135°C.

NMR ppm (CDCl_3) 1,45 (3H, t), 2,62 (1H, bm), 2,75-3,2 (5H, m), 3,5-3,95 (2H, m), 4,3-4,75 (3H, m), 4,8-5,3 (2H, m), 7,38 (1H, m), 7,98 (1H, d), 8,05 (1H, d).

Analyse:

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}-\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4-0,25 \text{ H}_2\text{O}$ krever: C 53,58; H 6,26; N 13,39%
Funnet: C 53,80; H 6,15; N 13,08%

3-(3-propyloksypyrazin-2-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-metylpyridin-etandioat (33)

En blanding av 1 g (0,0044 mol) av (1) og 7 ml tionylklorid ble omrørt 1 time, overskudd av tionylklorid ble avdampet, og residuet ble behandlet med is-vann. Oppløsningen ble gjort basisk med 5N NaOH og blandingen ble ekstrahert 3 x med 25 ml CH_2Cl_2 . Oppløsningsmidlet ble avdampet fra de tørrede ekstrakter, residuet ble oppløst i 5 ml 1-propanol, og oppløsningen ble satt til en oppløsning av natriumpropoksyd fremstilt fra 0,7 g (0,03 mol) natrium og 35 ml 1-propanol. Blandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 2 timer, reaksjonen ble avkjølt til omgivelsestemperatur, 5 ml vann ble tilsatt og oppløsningsmidlene avdampet. Residuet ble behandlet med vann og ekstrahert 3 x med 25 ml CH_2Cl_2 . Ekstraktene ble tørret og oppløsningsmidlet avdampet for å gi en brun væske som ble rensset ved radial kromatografi under eluering med 5% etanol/0,5% $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CHCl}_3$. Oksalat-saltet (33) krystalliserte fra etylacetat for å gi 0,38 g, 27% utbytte, av hvitt, fast stoff, sm.p. 146-147°C.

NMR (ppm (CDCl_3) 1,05 (3H, t), 1,87 (2H, m), 2,75-2,92 (2H, m), 3,0 (3H, s), 3,2-3,55 (2H, m), 4,0-4,4 (4H, m), 7,38 (1H, m), 7,97 (1H, d), 8,06 (1H, d).

Analyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}-\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ krever: C 55,72; H 6,56; N 12,99%

Funnet: C 55,52; H 6,42; N 13,02%

3-(3-pentyloksypyrazin-2-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-metylpyridin-etandioat (34)

En blanding av 1 g (0,0044 mol) av (1) og 7 ml tionylklorid ble omrørt i 1 time, overskudd av tionylklorid ble avdampet, og residuet ble behandlet med is-vann. Oppløsningen ble gjort basisk med 5N NaOH og blandingen ble ekstrahert 3 x med 25 ml CH_2Cl_2 . Oppløsningsmidlet ble avdampet fra de tørrede ekstraktene, residuet ble oppløst i 5 ml 1-pentanol, og oppløsningen ble satt til en oppløsning av natriumpentoksyd fremstilt fra 0,7 g (0,03 mol) natrium og 35 ml 1-pentanol. Etter oppvarming ved 100°C i 2 timer ble reaksjonen avkjølt til omgivelsestemperatur, 35 ml 1N HCl ble tilsatt, og overskudd av pentanol avdampet. Residuet ble oppløst i vann, oppløsningen gjort basisk med 5N NaOH, og blandingen ble ekstrahert 3 x med 25 ml CH_2Cl_2 . Oppløsningsmidlet ble avdampet fra de tørrede ekstrakter, og residuet ble renset ved radial kromatografi under eluering med 5% etanol/0,5% $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CHCl}_3$. Oksalat-saltet (34), 0,52 g, 34% utbytte krystalliserende fra etylacetat, sm.p. $151-152^\circ\text{C}$.

NMR ppm (CDCl_3) 0,94 (3H, t), 1,43 (4H, m), 1,84 (2H, m), 2,7-2,9 (2H, m), 2,99 (3H, s), 3,2-3,55 (2H, m), 4,0-4,43 (4H, m), 7,38 (1H, m), 7,97 (1H, d), 8,06 (1H, d).

Analyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}-\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ krever: C 58,11; H 7,17; N 11,96%

Funnet: C 57,93; H 7,20; N 12,09%

3-(3-heksyltiopyrazin-2-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-metylpyridin-hydroklorid (35)

En blanding av 1,1 g (0,0048 mol) av (1) og 7 ml tionylklorid ble omrørt i 1 time, overskudd av tionylklorid ble

avdampet, og residuet ble behandlet med is-vann. Oppløsningen ble gjort basisk med 5N NaOH og blandingen ble ekstrahert 3 x med 25 ml CH_2Cl_2 . Oppløsningsmidlet ble avdampet fra de tørrede ekstraktene, residuet ble oppløst i 10 ml THF, og oppløsningen ble satt til en suspensjon av natriumheksyltiolat i THF fremstilt fra 0,21 g (0,0091 mol) NaH, 2 ml (0,014 mol) heksantiol og 30 ml THF. Reaksjonen ble oppvarmet til tilbakeløp i 20 minutter fulgt av destillasjon av mesteparten av THF fra reaksjonsblandingen. Oppløsningsmidlene ble avdampet, residuet ble behandlet med vann, og blandingen ekstrahert 3 x med 25 ml CH_2Cl_2 . Oppløsningsmidlet ble avdampet fra de tørrede ekstrakter, og residuet ble renset ved radial kromatografi under eluering med 5% etanol/0,5% $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CHCl}_3$. Hydroklorid-saltet (35), 0,33 g, 21% utbytte krystalliserte fra etylacetat som et hvitt, fast stoff, sm.p. $120,5-122^\circ\text{C}$.

NMR ppm (CDCl_3) 0,9 (3H, t), 1,31 (4H, m), 1,44 (2H, m), 1,67 (2H, m), 2,6-2,7 (1H, m), 2,96 (3H, d), 3,05-3,22 (4H, m), 3,54-3,64 (1H, m), 3,72-3,8 (1H, m), 4,4-4,45 (1H, d), 6,8 (1H, m), 8,15 (1H, d), 8,28 (1H, d).

Analyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{S}\cdot\text{HCl}$ krever: C 58,61; H 7,99; N 12,81%
 Funnet: C 58,48; H 7,93; N 12,84%

3-(3-pentyltiopyrazin-2-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-metylpyridinhydroklorid (36)

En blanding av 1 g (0,0044 mol) av (1) og 7 ml tionylklorid ble omrørt i 1 time, overskudd av tionylklorid ble avdampet, og residuet ble behandlet med is-vann. Oppløsningen ble gjort basisk med 5N NaOH og blandingen ble ekstrahert 3 x med 25 ml CH_2Cl_2 . Oppløsningsmidlet ble avdampet fra de tørrede ekstraktene, residuet ble oppløst i 10 ml THF, og oppløsningen ble satt til en suspensjon av natriumheksyltiolat i THF fremstilt fra 0,18 g (0,0078 mol) NaH, 2 ml (0,016 mol) pentantiol og 30 ml THF. Reaksjonen ble oppvarmet til tilbakeløp i 20 minutter fulgt av destillasjon av mesteparten av THF fra reaksjonsblandingen. Oppløsningsmidlene ble avdampet, residuet ble behandlet med vann, og blandingen ekstrahert 3 x

med 25 ml CH_2Cl_2 . Oppløsningsmidlet ble avdampet fra de tørrede ekstrakter, og residuet ble rensset ved radial kromatografi under eluering med 5% etanol/0,5% $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CHCl}_3$. Hydroklorid-saltet (36), 0,26 g, 19% utbytte krystalliserte fra etylacetat som farveløse krystaller, sm.p. 123-124°C.

NMR ppm (CDCl_3) 0,9 (3H, t), 1,38 (4H, m), 1,7 (2H, m), 2,58-2,7 (1H, m), 3,0 (3H, d), 3,05-3,2 (4H, m), 3,5-3,6 (1H, m), 3,7-3,82 (1H, m), 4,4-4,47 (1H, d), 6,8 (1H, m), 8,15 (1H, d), 8,28 (1H, d).

Analyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{S}\cdot\text{HCl}$ krever: C 57,40; H 7,71; N 13,37%
 Funnet: C 57,43; H 7,63; N 13,45%

Eksempel 2

3-(3-klorpyrazin-2-yl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ol (7)

En oppløsning av 7,2 ml 2,2,6,6-tetrametylpiperidin (0,034 mol) i 300 ml tørr THF ble avkjølt til -8°C mens 25 ml 1,6M butyllitium (0,04 mol) i heksan ble tilsatt dråpevis. Reaksjonen ble omrørt i 20 minutter og derefter avkjølt til -77°C. En oppløsning av 2,9 ml 2-klorpyrazin (0,031 mol) i 5 ml THF ble satt dråpevis til reaksjonen. Etter 15 minutter ble 4,4 g 3-kinuklidinon (0,0352 mol) i 5 ml THF tilsatt dråpevis, og reaksjonen ble omrørt i ytterligere 1,5 time. En oppløsning av 8 ml konsentrert HCl og 4 ml etanol ble tilsatt, og kjølingen ble fjernet. Da temperaturen hadde nådd -5°C, ble 20 ml 5N NaOH tilsatt, og de flyktige organiske stoffer ble avdampet. Residuet ble suspendert i 50 ml is-vann, og blandingen ble filtrert. Det vandige filtratet ble ekstrahert 3 x med 50 ml CHCl_3 . Ekstraktene ble samlet med det faste stoffet oppsamlet fra filtreringen, og volumet av blandingen ble regulert til 450 ml med ytterligere CHCl_3 . Blandingen ble oppvarmet på dampbad inntil mesteparten av det faste stoffet var oppløst. Blandingen ble tørret, filtrert og oppløsningsmidlet avdampet for å gi et mørk brunt, fast stoff som ble omkrystallisert fra isopropanol for å gi 6,3 g av (7), sm.p. 215-216°C.

NMR ppm (CDCl_3) 1,25 (1H, m), 1,5 (2H, m), 2,2 (1H, m), 2,65-3,1 (6H, m), 3,6 (1H, bs), 4,05 (1H, d), 8,3 (1H, d), 8,5 (1H, d).

Analyse: $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}$ krever: C 55,12; H 5,89; N 17,53%

Funnet: C 55,21; H 5,99; N 17,30%

3-(3-metoksyprazin-2-yl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ol (8)

Til en oppløsning av 40 ml metanol som var omsatt med 0,5 g Na (0,022 mol) ble satt 0,5 g av (7) (0,0021 mol). Reaksjonen ble oppvarmet til tilbakeløp i 1 time, fulgt av avdampning av oppløsningsmidlet. Residuet ble behandlet med is-vann og ekstrahert 3 x med 25 ml CH_2Cl_2 . Ekstraktene ble tørret og inndampet for å gi et gult, fast stoff som ble omkrystallisert fra etylacetat for å gi (8), 0,12 g, sm.p. 130-131°C.

NMR ppm (CDCl_3) 1,15 (1H, m), 1,45 (2H, m), 2,25 (1H, m), 2,38 (1H, m), 2,7-3,15 (5H, m), 3,9 (1H, bs), 4,05 (3H, s), 4,3 (1H, d), 8,05 (1H, d), 8,15 (1H, d).

Analyse: $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ krever: C 61,26; H 7,28; N 17,86%

Funnet: C 61,02; H 7,45; N 17,95%

Alternativ syntese av (8)

En oppløsning av 5,4 ml 2,2,6,6-tetrametylpiperidin i 300 ml tørr THF ble avkjølt til -8°C mens 19 ml 1,6M butyllitium (0,03 mol) i heksan ble tilsatt dråpevis. Reaksjonen ble omrørt i 20 minutter og derefter avkjølt til -77°C. En oppløsning av 2,5 g 2-metoksyprazin (0,023 mol) i 5 ml THF ble satt dråpevis til reaksjonen. Etter 5 timer ble 2,9 g 3-kinuklidinon (0,023 mol) i 5 ml THF tilsatt dråpevis, og reaksjonen ble omrørt i ytterligere en time. En oppløsning av 8 ml konsentrert HCl og 4 ml etanol ble tilsatt, kjølingen ble fjernet, og når temperaturen nådde -10°C ble 20 ml 5N NaOH tilsatt. Det flyktige organiske materiale ble avdampet, og residuet ble ekstrahert 3 x med 50 ml CHCl_3 . Ekstraktene ble vasket med saltoppløsning, tørret, og oppløsningsmidlet avdampet for å gi en klar gul væske som stivnet ved videre tørring. Omkrystallisering fra eter ga 3,53 g av (8), identisk med det

materiallet som ble fremstilt i den ovenstående reaksjon.

3-klor-3-(3-klorpyrazin-2-yl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan (9) og
3-(3-klorpyrazin-2-yl)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-2-en (10)

En oppløsning av 12 ml tionylklorid ble avkjølt til 0°C mens 1 g av (7) (0,0042 mol) ble tilsatt. Kjølningen ble fjernet, og reaksjonen ble omrørt natten over. Oppløsningsmidlet ble avdampet, residuet ble behandlet med is-vann, og blandingen gjort basisk med mettet vandig K₂CO₃. Blandingen ble ekstrahert 3 x med 25 ml CH₂Cl₂, ekstraktene ble vasket med saltoppløsning, tørret, og oppløsningsmidlet avdampet. Residuet ble renset ved HPLC under eluering med en 8 l gradient som begynte med CH₂Cl₂ og gikk til 10% metanol-1%NH₄OH. Forbindelse (9), 0,44 g, ble først eluert og ble omkrystallisert fra heksan for å gi gule krystaller, sm.p. 120,5-122°C.

NMR ppm (CDCl₃) 1,55 (1H, m), 1,7 (2H, m), 2,37 (1H, m), 2,7 (2H, m), 2,95-3,3 (3H, m), 3,9 (2H, m), 8,35 (1H, d), 8,5 (1H, d).

Analyse: C₁₁H₁₃Cl₂N₃ krever: C 51,18; H 5,07; N 16,27%

Funnet: C 51,18; H 5,28; N 16,20%

Den andre komponent, (10), 0,26 g, ble omkrystallisert fra heksan for å gi gule krystaller, sm.p. 66-67°C.

NMR ppm (CDCl₃) 1,75 (4H, m), 2,75 (2H, m), 3,1 (2H, m), 3,4 (1H, bs), 7,35 (1H, d), 8,25 (1H, d), 8,5 (1H, d).

Analyse: C₁₁H₁₂ClN₃ krever: C 59,60; H 5,46; N 18,95%

Funnet: C 59,87; H 5,47; N 18,68%

3-(3-metoksypyrazin-2-yl)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-2-en (11)

En oppløsning av 12 ml tionylklorid ble avkjølt til 0°C mens 1,2 g av (7) (0,005 mol) ble tilsatt. Kjølningen ble fjernet, og reaksjonen ble omrørt natten over. Oppløsningsmidlet ble avdampet, residuet behandlet med is-vann, og blandingen gjort basisk med mettet vandig K₂CO₃. Blandingen ble ekstrahert 3 x med 25 ml CH₂Cl₂, ekstraktene ble vasket med

saltoppløsning, tørret, og oppløsningsmidlet avdampet. Residuet ble oppløst i en liten mengde metanol og satt til en oppløsning av 50 ml metanol som var omsatt med 1 g Na (0,043 mol). Reaksjonen ble oppvarmet til tilbakeløp i 1 time, oppløsningsmidlet ble avdampet, residuet behandlet med isvann, og blandingen ble ekstrahert 3 x med 25 ml CH_2Cl_2 . Ekstraktene ble vasket med saltoppløsning, tørret, og oppløsningsmidlet avdampet. Residuet ble renset ved HPLC under eluering med en 8 l gradient som begynte med CH_2Cl_2 og gikk til 10% metanol-1% NH_4OH for å gi 0,14 g av (11) etter omkrystallisering fra heksan, sm.p. 95-96°C.

NMR ppm (CDCl_3) 1,57 (2H, m), 1,8 (2H, m), 2,7 (2H, m), 3,05 (2H, m), 3,8 (1H, bs), 4,05 (3H, s), 7,6 (1H, s), 7,95 (1H, d), 8,15 (1H, d).

Analyse: $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$ krever: C 66,34; H 6,96; N 19,34%

Funnet: C 66,18; H 7,09; N 19,08%

3-klor-3-(3-metoksyprazin-2-yl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan (12)

En oppløsning av 2,4 g av (8) (0,010 mol) i 100 ml CH_2Cl_2 ble avkjølt til 0°C mens 2 ml tionylklorid i 5 ml CH_2Cl_2 ble tilsatt dråpevis. Kjølningen ble fjernet, reaksjonen ble omrørt i 1,5 time og derefter oppvarmet til tilbakeløp i 45 minutter. Etter avkjøling til omgivelsestemperatur ble isvann satt til reaksjonen, fulgt av tilstrekkelig mettet vandig K_2CO_3 til å gjøre reaksjonen basisk. Blandingene ble ekstrahert 3 x med 25 ml CH_2Cl_2 , ekstraktene ble vasket med saltoppløsning, tørret og oppløsningsmidlet avdampet. Residuet ble renset ved radial kromatografi under eluering med 2,5% etanol-0,25% $\text{NH}_4\text{-CHCl}_3$ for å gi 1,74 g av (12). Omkrystallisering fra heksan ga farveløse krystaller, sm.p. 59-60°C. NMR (ppm (CDCl_3) 1,5 (1H, bs), 1,65 (2H, m), 2,35 (1H, m), 2,7 (2H, m), 2,97 (1H, m), 3,15 (2H, m), 3,65 (1H, m), 4,03 (1H, bm), 4,07 (3H, s), 8,1 (2H, m).

Analyse: $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}$ krever: C 56,81; H 6,36; N 16,56%

Funnet: C 56,63; H 6,41; N 16,48%

Ytterligere eluering med 5% etanol-0,5% $\text{NH}_4\text{OH-CHCl}_3$ ga 0,13 g

av (11), identisk med materialet fremstilt tidligere.

3-(3-metoksypyrazin-2-yl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-etandioat (13)

En blanding av 0,17 g av (11) (0,00078 mol) og 0,17 g PtO_2 i 50 ml etanol ble hydrogenert natten over ved 60 psi H_2 . Katalysatoren ble fjernet, og oppløsningsmidlet ble avdampet for å gi 0,115 g av en klar væske som krystalliserte fra isopropanol som oksalat-saltet (13), 0,07 g, sm.p. $183-184^\circ\text{C}$. NMR ppm (D_2O) 1,7 (2H, m), 2,12 (2H, m), 2,5 (1H, m), 3,2-3,6 (5H, m), 4,85 (1H, t), 4,0 (3H, s), 4,05 (1H, m), 8,05 (1H, d), 8,1 (1H, d).

Analyse: $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}-\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ krever: C 54,36; H 6,19; N 13,58%
 Funnet: C 54,12; H 6,31; N 13,36%

3-(3-heksyloksypyrazin-2-yl)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-2-en-etandioat (14)

En oppløsning av 15 ml tionylklorid ble avkjølt til 0°C mens 2 g av (7) (0,0088 mol) ble tilsatt. Kjølningen ble fjernet, og reaksjonen ble omrørt natten over. Oppløsningsmidlet ble avdampet, residuet behandlet med is-vann og blandingen gjort basisk med mettet, vandig K_2CO_3 . Blandingen ble ekstrahert 3 x med 25 ml CH_2Cl_2 , ekstraktene vasket med saltoppløsning, tørret og oppløsningsmidlet avdampet. Residuet ble oppløst i en liten mengde heksanol og satt til en oppløsning av 100 ml heksanol som var omsatt med 1,5 g Na (0,065 mol). Reaksjonen ble oppvarmet til 100°C i 2 timer, fulgt av avdampning av oppløsningsmidlet. Den gjenværende heksanol ble fjernet azeotropt med vann, og residuet ble ekstrahert 3 x med 25 ml CH_2Cl_2 . Ekstraktene ble vasket med saltoppløsning, tørret og oppløsningsmidlet avdampet for å gi en brun væske. Rensning ved HPLC under eluering med en 8 l gradient som begynte med CH_2Cl_2 og gikk til 10% metanol ga 0,55 g av en gul væske.

NMR ppm (CDCl_3) 0,9 (3H, t), 1,25-1,9 (12H), m), 2,7 (2H, m),

3,05 (2H, m), 3,75 (1H, bs), 4,4 (2H, t), 7,6 (1H, d), 8,15 (1H, d). Oksalat-saltet (14) krystalliserte fra etylacetat, sm.p. 127-128°C.

Analyse: $C_{17}H_{25}N_3O \cdot C_2H_2O_4$ krever: C 60,46; H 7,21; N 11,13%
 Funnet: C 60,21; H 6,95; N 11,36%

3-(3-heksyloksypyrazin-2-yl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-etandioat (15)

En blanding av 0,29 g av den frie basen av (14) (0,001 mol) og 0,15 g PtO_2 i 50 ml etanol ble hydrogenert natten over ved 60 psi H_2 . Katalysatoren ble filtrert fra og oppløsningsmidlet avdampet for å gi 0,22 g av en klar væske. Oksalat-saltet (15), 0,15 g, krystalliserte fra etylacetat som et sammenklumpet, farveløst, fast stoff, sm.p. 137-138°C.

NMR ppm ($CDCl_3$) 0,9 (3H, t), 1,3-1,55 (6H, m), 1,6-1,9 (4H, m), 2,1 (2H, m), 2,45 (1H, m), 3,25 (1H, m), 3,35-3,65 (4H, m), 3,72 (1H, t), 4,25 (1H, q), 4,35 (2H, t), 8,05 (1H, d), 8,1 (1H, d).

Analyse: $C_{17}H_{27}N_3O \cdot C_2H_2O_4$ krever: C 60,14; H 7,70; N 11,07%
 Funnet: C 60,29; H 7,91; N 10,85%

3-(3-heptyloksypyrazin-2-yl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-hydroklorid (16)

En oppløsning av 10 ml tionylklorid ble avkjølt til 0°C mens 1,5 g av (7) (0,0066 mol) ble tilsatt. Kjølningen ble fjernet og reaksjonen omrørt natten over. Oppløsningsmidlet ble avdampet, residuet behandlet med is-vann og blandingen gjort basisk med mettet vandig K_2CO_3 . Blandingen ble ekstrahert 3 x med 25 ml CH_2Cl_2 , ekstraktene ble vasket med salt-oppløsning, tørret og oppløsningsmidlet avdampet. Residuet ble oppløst i en liten mengde heptanol og satt til en oppløsning av 100 ml heptanol som var omsatt med 1,5 g Na (0,065 mol). Reaksjonen ble oppvarmet til 100°C i 2 timer fulgt av avdampning av oppløsningsmidlet. Den gjenværende heptanol ble fjernet azeotropt med vann og residuet ble ekstrahert 3 x med

25 ml CH_2Cl_2 . Ekstraktene ble vasket med saltoppløsning, tørret og oppløsningsmidlet avdampet for å gi en brun væske. Rensning ved HPLC under eluering med en 8 l gradient som begynte med CH_2Cl_2 og gikk til 10% metanol ga 0,59 g 3-(3-heptyloksypyrazin-2-yl)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-2-en som en gul væske.

NMR ppm (CDCl_3) 0,9 (3H, t), 1,25-2,0 (14H), 2,95 (2H, m), 3,3 (2H, m), 4,07 (1H, bs), 4,4 (2H, t), 7,65 (1H, s), 8,0 (1H, d), 8,15 (1H, d). En blanding av dette materialet og 0,3 g PtO_2 i 50 ml etanol ble hydrogenert natten over ved 60 psi H_2 . Katalysatoren ble filtrert fra og oppløsningsmidlet avdampet. Det klare residuum ble omdannet til hydrokloridsaltet (16), 0,115 g, som krystalliserte fra etylacetat, sm.p. 147-148,5°C.

NMR ppm (CDCl_3) 0,9 (3H, t), 1,25-2,9 (12H, m), 2,12 (2H, m), 2,45 (1H, m), 3,22 (1H, m), 3,37 (3H, m), 3,55 (1H, m), 3,72 (1H, m), 4,3 (1H, q), 4,35 (2H, t), 8,02 (1H, d), 8,1 (1H, d).

Analyse: $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}\cdot\text{HCl}$ krever: C 63,60; H 8,90; N 12,36%
 Funnet: C 63,44; H 8,96; N 12,11%

3-(3-butylloksypyrazin-2-yl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ol (18)

Til en oppløsning av 40 ml butanol som var omsatt med 0,5 g Na (0,022 mol) ble satt 0,78 g av (7) (0,033 mol). Reaksjonen ble oppvarmet til 60°C i 1,5 time, og den avkjølte reaksjonen ble behandlet med 6 ml 5N HCl. Butanolen ble fjernet azeotropt med vann, residuet ble gjort basisk med mettet, vandig K_2CO_3 , og blandingen ble ekstrahert 3 x med 25 ml CH_2Cl_2 . Ekstraktene ble vasket med saltoppløsning, tørret og oppløsningsmidlet avdampet for å gi et gult, fast stoff som ble renset ved radial kromatografi under eluering med 5% etanol-0,5% $\text{NH}_4\text{OH}\cdot\text{CHCl}_3$ for å gi 0,55 g av (18) som et gulaktig, fast stoff. Omkrystallisering fra eter ga et hvitt, fast stoff, sm.p. 107-108°C.

NMR ppm (CDCl_3) 1,0 (3H, t), 1,15 (1H, m), 1,35-1,6 (4H, m), 1,85 (2H, m), 2,25 (1H, m), 2,37 (1H, bs), 2,75 (1H, m), 2,82-3,0 (3H, m), 3,05 (1H, m), 3,95 (1H, s), 4,2 (1H, d), 4,45

(2H, q), 8,0 (1H, d), 8,12 (1H, d).

Analyse: $C_{15}H_{23}N_3O_2$ krever: C 64,96; H 8,36; N 15,15%

Funnet: C 65,21; H 8,11; N 15,25%

3-(3-butyloksypyrazin-2-yl)-3-klor-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-hydroklorid (19) og 3-(3-butyloksypyrazin-2-yl)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-2-en-hydroklorid (20)

En oppløsning av 2,2 g av (18) i 100 ml CH_2Cl_2 ble avkjølt til $0^{\circ}C$ mens 1,6 ml tionylklorid i 5 ml CH_2Cl_2 ble tilsatt dråpevis. Kjølningen ble fjernet, og efter omrøring i 1,5 time ble reaksjonen oppvarmet til tilbakeløp i 45 minutter. Efter at reaksjonen var avkjølt til omgivelsestemperatur ble is-vann tilsatt til reaksjonen, fulgt av tilstrekkelig mettet, vandig K_2CO_3 til å gjøre blandingen basisk. Blandingen ble ekstrahert 3 x med 25 ml CH_2Cl_2 , ekstraktene ble tørret, og oppløsningsmidlet avdampet for å gi en gul væske som ble renset ved radial kromatografi under eluering med 2,5% etanol-0,25% $NH_4OH-CHCl_3$ for å gi 1,95 g av den frie basen av (19).

NMR ppm ($CDCl_3$) 1,0 (3H, t), 1,5-1,9 (7H, m), 2,37 (1H, m), 2,6-2,82 (2H, m), 3,0 (1H, bt), 3,1-3,22 (2H, m), 3,6-4,05 (2H, m), 4,4 (2H, t), 8,05 (2H, m). Hydroklorid-saltet (19) krystalliserte fra etylacetat for å gi hvite krystaller, sm.p. $140-141^{\circ}C$.

Analyse: $C_{15}H_{22}ClN_3O-HCl$ krever: C 54,22; H 6,98; N 12,65%

Funnet: C 54,49; H 7,10; N 12,90%

Ytterligere eluering med 5% etanol-0,5% $NH_4OH-CHCl_3$ ga 0,09 g av den frie basen av (20) som krystalliserte fra etylacetat som hydroklorid-saltet (20), sm.p. $156-157^{\circ}C$.

NMR av den frie basen ppm ($CDCl_3$) 1,0 (3H, t), 1,55 (4H, m), 2,7 (2H, m), 3,05 (2H, m), 3,8 (1H, bs), 4,42 (2H, t), 7,6 (1H, s), 7,95 (1H, d), 8,13 (1H, d).

Analyse: $C_{15}H_{21}N_3O-HCl$ krever: C 60,91; H 7,50; N 14,21%

Funnet: C 60,98; H 7,51; N 14,19%

3-(3-butyloksypyrazin-2-yl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-hydroklorid (21)

En blanding av 1,7 g av (19), (0,0057 mol) og 0,5 g 10% Pd på karbon i 50 ml etanol ble hydrogenert i 1 time ved 60 psi H_2 . Katalysatoren ble filtrert fra og oppløsningsmidlet avdampet. Residuet ble behandlet med etanolisk HCl og oppløsningsmidlet avdampet. Omkrystallisering fra etylacetat ga 1 g av (21), sm.p. 138,5-139,5°C.

NMR ppm ($CDCl_3$) 1,0 (3H, t), 1,45 (2H, m), 1,6-1,9 (5H, m), 2,1 (2H, m), 2,45 (1H, m), 3,15-3,8 (6H, m), 4,28 (1H, q), 4,35 (2H, t), 8,02 (1H, d), 8,1 (1H, d).

Analyse: $C_{15}H_{23}N_3O \cdot HCl$ krever: C 60,49; H 8,12; N 14,11%

Funnet: C 60,35; H 8,16; N 13,85%

3-(3-(3,3,4,4,5,5,6,6,6)nonafluorheksyloksypyrazin-2-yl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ol-hydroklorid (22)

Til en oppløsning av 30 ml 3,3,4,4,5,5,6,6,6-nonafluorheksan-1-ol som var omsatt med 0,5 g Na (0,022 mol) ble satt 1,63 g av (7) (0,0068 mol). Reaksjonen ble oppvarmet til 80°C i 2 timer, reaksjonen ble avkjølt til omgivelsestemperatur og 35 ml 1N HCl ble tilsatt. Overskudd av heksanol ble fjernet azeotropt fra reaksjonen med vann, og residuet ble gjort basisk med mettet, vandig K_2CO_3 . Blandingen ble ekstrahert 3 x med 25 ml CH_2Cl_2 , ekstraktene ble vasket med salt-oppløsning og oppløsningsmidlet avdampet. Residuet ble renset ved radial kromatografi under eluering med 5% etanol-0,5% $NH_4OH \cdot CHCl_3$ og til slutt med 10% etanol-1% $NH_4OH \cdot CHCl_3$ for å gi 2,38 g av den frie basen av (22) som et gulbrunt, fast stoff.

NMR ppm ($CDCl_3$) 1,15 (1H, m), 1,45 (2H, m), 2,22 (1H, m), 2,6-3,0 (6H, m), 3,07 (1H, m), 3,65 (1H, bs), 4,25 (1H, d), 4,8 (2H, m), 8,04 (1H, d), 8,20 (1H, d). Hydroklorid-saltet (22) krystalliserte fra etylacetat, sm.p. 199-200,5°C.

Analyse: $C_{17}H_{18}F_9N_3O_2 \cdot HCl$ krever: C 40,53; H 8,80; N 8,34%

Funnet: C 40,72; H 3,72; N 8,33%

3-klor-3-(3-(3,3,4,4,5,5,6,6,6)nonafluorheksyloksypyrazin-2-yl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-hydroklorid (23) og 3-(3-(3,3,4,4,5,5,6,6,6)nonafluorheksyloksypyrazin-2-yl)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-2-en-hydroklorid (24)

En oppløsning av 2 g av den frie base av (22) (0,0043 mol) i 100 ml CH_2Cl_2 ble avkjølt til 0°C mens 1 ml tionylklorid i 5 ml CH_2Cl_2 ble tilsatt dråpevis. Kjølningen ble fjernet, reaksjonen ble omrørt i 1 time og derefter oppvarmet til tilbakeløp i 1 time. Etter avkjøling til omgivelses-temperatur ble reaksjonen behandlet med is-vann og derefter gjort basisk med mettet vandig K_2CO_3 . Blandingen ble ekstrahert 3 x med 25 ml CH_2Cl_2 , ekstraktene ble vasket med salt-oppløsning, tørret og oppløsningsmidlet avdampet. Residuet ble renset ved radial kromatografi under eluering med 2,5% etanol-0,25% $\text{NH}_4\text{OH}-\text{CHCl}_3$ for å gi 1,085 g av den frie basen av (23).

NMR ppm (CDCl_3) 1,5 (1H, m), 1,65 (2H, m), 2,35 (1H, m), 2,55-2,82 (4H, m), 2,97 (1H, t), 3,1 (2H, m), 3,62 (1H, bd), 3,92 (1H, m), 4,73 (2H, t), 8,07 (1H, d), 8,15 (1H, d). Hydroklorid-saltet (23) krystalliserte fra etylacetat, sm.p. $160-161^\circ\text{C}$.

Analyse: $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClF}_9\text{N}_3\text{O}-\text{HCl}$ krever: C 39,10; H 3,47; N 8,04%
Funnet: C 39,16; H 3,38; N 7,86%.

Videre eluering med 5% etanol-0,5% $\text{NH}_4\text{OH}-\text{CHCl}_3$ ga den frie basen av (24) hvis hydroklorid-salt (24) krystalliserte fra etylacetat, sm.p. $89-90^\circ\text{C}$.

Analyse: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_9\text{N}_3\text{O}-\text{HCl}$ krever: C 42,03; H 3,53; N 8,65%
Funnet: C 41,80; H 3,33; N 8,42%

3-(3-pentyloksypyrazin-2-yl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-hydroklorid (25)

Til en oppløsning av 30 ml pentanol som var omsatt med 0,5 g Na (0,022 mol) ble satt 1,7 g av (7) (0,0071 mol). Reaksjonen ble oppvarmet til 70°C i 2 timer, reaksjonen ble avkjølt til omgivelsestemperatur og 30 ml 1N HCl ble tilsatt.

Overskudd av pentanol ble fjernet azeotropt med vann, og residuet ble gjort basisk med 5N NaOH. Blandingen ble ekstrahert 3 x med 25 ml CH_2Cl_2 , ekstraktene ble vasket med saltoppløsning, tørret og oppløsningsmidlet avdampet. Residuet ble renset ved radial kromatografi under eluering med 5% etanol-0,5% $\text{NH}_4\text{OH}-\text{CHCl}_3$ og derefter med 10% etanol-1% $\text{NH}_4\text{OH}-\text{CHCl}_3$ for å gi 1,68 g 3-(3-pentyloksypyrazin-2-yl)-1-azabicyclo[2.2.2]oktan-3-ol.

NMR ppm (CDCl_3) 0,97 (3H, t), 1,2 (1H, m), 1,45 (6H, m), 1,87 (2H, m), 2,3 (1H, m), 2,4 (1H, t), 2,8 (1H, m), 2,93 (3H, m), 3,1 (1H, m), 3,98 (1H, s), 4,28 (1H, d), 4,42 (2H, m), 8,01 (1H, d), 8,11 (1H, d).

En oppløsning av 1,48 g av denne alkoholen (0,0051 mol) i 50 ml CH_2Cl_2 ble avkjølt til 0°C mens 1,1 ml tionylklorid i 5 ml CH_2Cl_2 ble tilsatt dråpevis. Kjølningen ble fjernet, reaksjonen ble omrørt i 1,5 time og derefter oppvarmet til tilbakeløp i 45 minutter. Etter avkjøling til omgivelsestemperatur ble is-vann satt til reaksjonen, og reaksjonen ble gjort basisk med mettet vandig K_2CO_3 . Blandingen ble ekstrahert 3 x med 25 ml CH_2Cl_2 , ekstraktene ble vasket med saltoppløsning og oppløsningsmidlet avdampet. Residuet ble renset ved radial kromatografi under eluering med 5% etanol - 0,5% $\text{NH}_4\text{OH}-\text{CHCl}_3$ for å gi 1,27 g 3-klor-3-(3-pentyloksypyrazin-2-yl)-1-azabicyclo[2.2.2]oktan.

NMR ppm (CDCl_3) 0,99 (3H, t), 1,35-1,8 (7H, m), 1,9 (2H, m), 2,37 (1H, m), 2,6-2,82 (2H, m), 3,0 (1H, t), 3,15 (2H, m), 3,6-4,1 (2H, m), 4,42 (2H, t), 8,06 (2H, m). En blanding av 1,05 g av dette kloridet (0,0034 mol) og 0,4 g 10% Pd på karbon i 50 ml etanol ble hydrogenert 1 time ved 60 psi H_2 . Katalysatoren ble frafiltrert, 25 ml isopropanolisk HCl ble tilsatt, og oppløsningsmidlet ble avdampet. Residuet ble omkrystallisert fra etylacetat for å gi 0,28 g av (25), sm.p. $166-167^\circ\text{C}$.

NMR ppm (CDCl_3) 0,95 (3H, t), 1,41 (4H, m), 1,57-1,9 (5H, m), 2,13 (2H, m), 2,45 (1H, m), 3,12 (1H, m), 3,3-4,46 (3H, m), 3,55 (1H, m), 3,7 (1H, m), 4,3 (1H, q), 4,37 (2H, t), 8,03 (1H, d), 8,1 (1H, d).

Analyse: $C_{16}H_{25}N_3O \cdot HCl$ krever: C 61,62; H 8,40; N 13,47%
 Funnet: C 61,39; H 8,07; N 13,48%

3-(3-butyltiopyrazin-2-yl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-
hydroklorid (29)

En 1 g prøve av 60% NaH dispersjon i olje ble utgitt to ganger med heksan og derefter suspendert i 300 ml THF. Blandingen ble behandlet med 5 ml butantiol, og etter 30 minutter ble blandingen oppvarmet til tilbakeløp i 45 minutter. Etter avkjøling til omgivelsestemperatur ble 1,5 g av (7) (0,0063 mol) tilsatt, og reaksjonen ble oppvarmet til tilbakeløp i 1 time. Blandingen ble fortynnet med 100 ml butantiol og reaksjonen ble oppvarmet til tilbakeløp natten over. Oppløsningsmidlet ble fjernet ved destillasjon, residuet suspendert i 50 ml H_2O og blandingen ekstrahert 3 x med 25 ml $CHCl_3$, ekstraktene ble vasket med saltoppløsning og oppløsningsmidlet avdampet. Det brune faste residuum ble omkrystallisert fra eter for å gi 1,25 g 3-(3-butyltiopyrazin-2-yl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ol (29a).

NMR ppm ($CDCl_3$) 0,97 (3H, t), 1,19 (1H, t), 1,19 (1H, m), 1,35-1,57 (4H, m), 1,7 (2H, m), 2,21 (1H, m), 2,5-3,02 (6H, m), 3,2 (2H, m), 4,1 (1H, d), 4,5 (1H, m), 8,17 (1H, d), 8,25 (1H, d). En oppløsning av 1,2 g av (29a) (0,0041 mol) i 100 ml CH_2Cl_2 ble avkjølt til $0^\circ C$ mens 0,95 ml tionylklorid i 10 ml CH_2Cl_2 ble tilsatt dråpevis. Kjølningen ble fjernet, og etter 1 time ble reaksjonen oppvarmet til tilbakeløp i 45 minutter. Etter avkjøling til omgivelsestemperatur ble reaksjonen behandlet med is, og oppløsningen ble gjort basisk med 1N NaOH. Blandingen ble ekstrahert 3 x med 25 ml CH_2Cl_2 , ekstraktene vasket med saltoppløsning, tørret og oppløsningsmidlet avdampet for å gi en brun væske. Væsken ble rensert ved radial kromatografi under eluering med 5% etanol-0,5% NH_4OH - $CHCl_3$ og derefter 10% etanol-1% NH_4OH - $CHCl_3$ for å gi 1 g 3-klor-3-(3-butyltiopyrazin-2-yl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan (29b).

NMR ppm ($CDCl_3$) 0,99 (3H, t), 1,5 (3H, m), 1,7 (4H, m), 2,38

(1H, m), 2,7 (2H, m), 2,98 (1H, m), 3,05-3,4 (4H, m), 3,76 (1H, d), 4,19 (1H, d), 8,18 (1H, d), 8,3 (1H, d). En blanding av 1 g av (29b) (0,0032 mol) og 0,4 g 10% Pd på karbon i 50 ml etanol ble hydrogenert i 1 time ved 60 psi H_2 . Katalysatoren ble fjernet, oppløsningmidlet avdampet, residuet suspendert i 5 ml H_2O , og blandingen ble gjort basisk med mettet, vandig K_2CO_3 . Blandingen ble ekstrahert 3 x med 25 ml CH_2Cl_2 , ekstraktene tørret og oppløsningsmidlet avdampet. Residuet ble rensset ved radial kromatografi under eluering med 5% etanol-0,5% $NH_4OH-CHCl_3$ og derefter 10% etanol-1% $NH_4OH-CHCl_3$.

Hydroklorid-saltet (29) krystalliserte fra etylacetat for å gi 0,44 g av et sammenklumpet hvitt, fast stoff, sm.p. 193-194°C. NMR ppm ($CDCl_3$) 0,99 (3H, t), 1,5 (2H, m), 1,7 (4H, m), 2,15 (2H, m), 2,5 (1H, m), 3,23 (3H, m), 3,4 (3H, m), 3,64 (2H, m), 4,38 (1H, q), 8,21 (1H, d), 8,31 (1H, d).

Analyse: $C_{15}H_{23}N_3S-HCl$ krever: C 57,40; H 7,71; N 13,37%
 Funnet: C 57,14; H 7,92; N 13,12%

3-(3-klorpyrazin-2-yl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-hydroklorid
(31)

En blanding av 1,175 g av (9) (0,0046 mol) og 0,4 g 10% Pd på karbon i 50 ml etanol ble hydrogenert 1 time ved 60 psi H_2 . Katalysatoren ble fjernet, oppløsningsmidlet avdampet, residuet suspendert i 5 ml H_2O , og blandingen ble gjort basisk med mettet vandig K_2CO_3 . Blandingen ble ekstrahert 3 x med CH_2Cl_2 , ekstraktene tørret og oppløsningsmidlet avdampet. Residuet ble rensset ved radial kromatografi under eluering med 10% etanol-1% $NH_4OH-CHCl_3$ og derefter med 12,5% etanol-1,25% $NH_4OH-CHCl_3$. Den mindre polare komponent krystalliserte fra isopropanol som hydroklorid-saltet (31), 0,12 g, som inneholdt 0,25 mol H_2O , sm.p. 223°C, dek.

NMR av (31) fri base ppm ($CDCl_3$) 1,3 (1H, m), 1,55 (1H, m), 1,81 (2H, m), 2,13 (1H, m), 2,74-3,28 (5H, m), 3,55 (1H, t), 3,68 (1H, q), 8,22 (1H, d), 8,48 (1H, d).

Analyse: $C_{11}H_{14}ClN_3-HCl-0,25 H_2O$ krever:
 C 49,91; H 15,88; N 50,05%

Funnet: C 50,05; H 5,69; N 15,42%.

3-(3-etoksypyrazin-2-yl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-hydroklorid
(37)

Til en oppløsning av natriumetoksyd fremstilt fra 0,75 g (0,0326 mol) natrium og 75 ml vannfri etanol ble satt 1,5 g (0,00625 mol) 3-(3-klorpyrazin-2-yl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ol (7), og blandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 1,5 time. Oppløsningsmidlet ble avdampet, residuet behandlet med is-vann og blandingen ekstrahert 3 x med 25 ml CH_2Cl_2 . Ekstraktene ble vasket med saltoppløsning, tørret og oppløsningsmidlet avdampet for å gi 1,48 g av et gulaktig fast stoff. En oppløsning av det faste stoffet i 100 ml CH_2Cl_2 ble avkjølt til 0°C mens 1,15 ml tionylklorid i 10 ml CH_2Cl_2 ble tilsatt dråpevis. Kjølningen ble fjernet, reaksjonen ble omrørt i 45 minutter og derefter oppvarmet til tilbakeløp i 45 minutter. Etter avkjøling til omgivelsestemperatur ble is-vann satt til reaksjonen, og blandingen ble gjort basisk med 5N NaOH. Blandingene ble ekstrahert 3 x med 25 ml CH_2Cl_2 , og ekstraktene ble vasket med saltoppløsning, tørret og oppløsningsmidlet avdampet. Residuet ble renset ved radial kromatografi under eluering med 5% etanol/0,5% $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CHCl}_3$ for å gi 0,68 g stråfarvet væske. En blanding av 0,68 g av væsken og 0,25 g 10% Pd på karbon i 50 ml etanol ble hydrogenert 1 time ved 60 psi H_2 . Katalysatoren ble fjernet og oppløsningsmidlet avdampet for å gi et hvitt, fast stoff. Det faste stoffet ble oppløst i is-vann og behandlet med 3 ml 1N NaOH. Blandingene ble ekstrahert 3 x med 25 ml CH_2Cl_2 , ekstraktene ble tørret og oppløsningsmidlet avdampet. Residuet ble renset ved radial kromatografi under eluering med 10% etanol/1% $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CHCl}_3$, og produktet ble omdannet til hydrokloridsaltet (37), 0,23 g, 14% utbytte, som krystalliserte fra 2-propanol, sm.p. 237°C , dek.

NMR ppm (CDCl_3) 1,39 (3H, t), 1,65 (2H, m), 2,0-2,23 (2H, m), 2,41 (1H, m), 3,16-3,58 (5H, m), 3,66-3,75 (1H, m), 4,18-4,28

(1H, m), 4,4 (2H, q), 8,0 (1H, d), 8,07 (1H, d).

Analyse: $C_{13}H_{19}N_3O \cdot HCl$ krever: C 57,88; H 7,47; N 15,58%

Funnet: C 57,96; H 7,60; N 15,75%

3-(3-propyloksypyrazin-2-yl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-
hydroklorid (38)

Til en oppløsning av natriumpropoksyd fremstilt fra 0,75 g (0,0326 mol) natrium og 75 ml 1-propanol ble satt 1,5 g (0,00625 mol) (7), og blandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 2 timer. Oppløsningsmidlet ble avdampet, residuet ble behandlet med is-vann, og blandingen ble ekstrahert 3 x med 25 ml CH_2Cl_2 . Ekstraktene ble vasket med saltoppløsning, tørret og oppløsningsmidlet avdampet for å gi 1,67 g av et hvitt, fast stoff. En oppløsning av det faste stoffet i 100 ml CH_2Cl_2 ble avkjølt til 0°C mens 1,2 ml tionylklorid i 5 ml CH_2Cl_2 ble tilsatt dråpevis. Kjølningen ble fjernet, og reaksjonen ble omrørt i 45 minutter og derefter oppvarmet til tilbakeløp i 45 minutter. Etter avkjøling til omgivelsestemperatur ble is-vann satt til reaksjonen, og blandingen ble gjort basisk med 5N NaOH. Blandingens ble ekstrahert 3 x med 25 ml CH_2Cl_2 og ekstraktene ble vasket med saltoppløsning, tørret og oppløsningsmidlet avdampet. Residuet ble renset ved radial kromatografi under eluering med 5% etanol/0,5% $NH_4OH/CHCl_3$ for å gi 1,29 g gul væske. En blanding av 1,29 g av væsken og 0,45 g av 10% Pd på karbon i 50 ml etanol ble hydrogenert 1 time ved 60 psi H_2 . Katalysatoren ble fjernet og oppløsningsmidlet ble avdampet for å gi et hvitt, fast stoff. Det faste stoffet ble oppløst i is-vann og behandlet med 5 ml 1N NaOH. Blandingens ble ekstrahert 3 x med 25 ml CH_2Cl_2 , ekstraktene ble tørret og oppløsningsmidlet avdampet. Residuet ble renset ved radial kromatografi under eluering med 10% etanol/1% $NH_4OH/CHCl_3$, og produktet ble omdannet til hydroklorid-saltet (38), 0,57 g, 32% utbytte som krystalliserte fra 2-propanol, sm.p. 215-216°C dek.

NMR ppm ($CDCl_3$) 1,05 (3H, t), 1,59-1,7 (2H, m), 1,8 (2H, m), 2,0-2,23 (2H, m), 2,42 (1H, m), 3,1-3,59 (5H, m), 3,65-3,75

(1H, m), 4,2-4,35 (4H, m), 8,0 (1H, d), 8,06 (1H, d).

Analyse: $C_{14}H_{21}N_3C-HCl$ krever: C 59,46; H 7,49; N 14,86%
 Funnet: C 59,49; H 7,67; N 14,83%

3-(3-pentyltiopyrazin-2-yl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-hydro-
 klorid (39)

En 1 g prøve av 60% NaH dispersjon i olje ble utgitt to ganger med heksan og derefter suspendert i 300 ml THF. Blandingen ble behandlet med 5 ml 1-pentantiol, og etter 30 minutter ble blandingen oppvarmet til tilbakeløp i 30 minutter. Etter avkjøling til omgivelsestemperatur ble 1,6 g (0,00625 mol) av (7) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 2 timer. Mesteparten av oppløsningsmidlet ble destillert fra reaksjonsblandingen, residuet ble avkjølt og 30 ml vann tilsatt. Etter opphold under vakuum natten over ble residuet behandlet med vann og ekstrahert 3 x med 50 ml CH_2Cl_2 . Ekstraktene ble tørret og oppløsningsmidlet avdampet for å gi 1,99 g av et noe gult, fast stoff. En oppløsning av 1,5 g av det faste stoffet i 100 ml CH_2Cl_2 ble avkjølt til $0^{\circ}C$ mens 1,15 ml tionylklorid i 10 ml CH_2Cl_2 ble tilsatt dråpevis. Kjølningen ble fjernet og etter 1 time ble reaksjonen oppvarmet til tilbakeløp i 1 time. Reaksjonen ble behandlet med is-vann og blandingen gjort basisk med 5N NaOH. Blandingen ble ekstrahert 3 x med 50 ml CH_2Cl_2 , ekstraktene ble vasket med saltoppløsning, tørret og oppløsningsmidlet avdampet. Residuet ble rensert ved radial kromatografi under eluering med 5% etanol/0,5% $NH_4OH/CHCl_3$ for å gi 1,26 g av en noe gul væske. En blanding av 1,26 g av væsken og 0,4 g av 10% Pd på karbon i 50 ml etanol ble hydrogenert 1 time ved 60 psi H_2 . Katalysatoren ble fjernet, oppløsningsmidlet avdampet og residuet oppløst i is-vann og behandlet med 4 ml 1N NaOH. Blandingen ble ekstrahert 3 x med 25 ml CH_2Cl_2 , ekstraktene tørret og oppløsningsmidlet avdampet. Residuet ble rensert ved radial kromatografi under eluering med 10% etanol/1% $NH_4OH/CHCl_3$, og produktet ble omdannet til hydroklorid-saltet (39), 0,5 g, 30% utbytte som krystalliserte fra etylacetat, sm.p.

219-220°C, dek.

NMR ppm (CDCl_3) 0,9 (3H, t), 1,4 (4H, m), 1,70 (4H, m), 2,05-2,3 (2H, m), 2,5 (1H, m), 3,1-3,3 (3H, m), 3,32-3,47 (3H, m), 3,75-3,9 (2H, m), 4,22-4,35 (1H, m), 8,19 (1H, d), 8,29 (1H, d).

Analyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{S}\cdot\text{HCl}$ krever: C 58,61; H 7,99; N 12,81%
 Funnet: C 58,57; H 8,24; N 12,58%

3-(3-heksyltiopyrazin-2-yl)-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-
 hydroklorid (40)

En 1 g prøve av 60% NaH dispersjon i olje ble utgnidd to ganger med heksan og derefter suspendert i 300 ml THF. Blandingen ble behandlet med 5 ml 1-heksantiol og etter 30 minutter ble blandingen oppvarmet til tilbakeløp i 30 minutter. Etter avkjøling til omgivelsestemperatur ble 1,5 g (0,0067 mol) av (7) tilsatt, og reaksjonen ble oppvarmet til tilbakeløp i 2 timer. Mesteparten av oppløsningsmidlet ble destillert fra reaksjonsblandingen, residuet ble avkjølt og 30 ml vann ble tilsatt. Etter opphold under vakuum natten over ble residuet behandlet med vann og ekstrahert 3 x med 50 ml CH_2Cl_2 . Ekstraktene ble tørret, og oppløsningsmidlet ble avdampet for å gi 1,98 g av noe gult, fast stoff. En oppløsning av 1,5 g av det faste stoffet i 100 ml CH_2Cl_2 ble avkjølt til 0°C mens 1,15 ml tionylklorid i 10 ml CH_2Cl_2 ble tilsatt dråpevis. Kjøling ble fjernet og etter 1 time ble reaksjonsn oppvarmet til tilbakeløp i 1 time. Reaksjonen ble behandlet med is-vann og blandingen gjort basisk med 5N NaOH. Blandingen ble ekstrahert 3 x med 50 ml CH_2Cl_2 , ekstraktene ble vasket med saltoppløsning, tørret og oppløsningsmidlet avdampet. Residuet ble rensset ved radial kromatografi under eluering med 5% etanol/0,5% $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CHCl}_3$ for å gi 1,265 g av en noe gul væske. En blanding av 1,2 g av væsken og 0,35 g 10% Pd på karbon i 50 ml etanol ble hydrogenert 1 time ved 60 psi H_2 . Katalysatoren ble fjernet, og oppløsningsmidlet ble avdampet for å gi et grått, fast stoff. Det faste stoffet ble oppløst i is-vann og behandlet med 4 ml 1N NaOH. Blandingen

ble ekstrahert 3 x med 25 ml CH_2Cl_2 , ekstraktene ble tørret og oppløsningsmidlet avdampet. Residuet ble renset ved radial kromatografi under eluering med 10% etanol/1% $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CHCl}_3$ og produktet omdannet til hydroklorid-saltet (40), 0,65 g, 40% utbytte som krystalliserte fra etylacetat, sm.p. $181-183^\circ\text{C}$, dek.

NMR ppm (CDCl_3) 0,9 (3H, t), 1,3 (4H, m), 1,45 (2H, m), 1,70 (4H, m), 2,05-2,25 (2H, m), 2,5 (1H, m), 3,1-3,3 (3H, m), 3,3-3,5 (3H, m), 3,55-3,7 (2H, m), 4,2-4,3 (1H, m), 8,19 (1H, d), 8,29 (1H, d).

Analyse: $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{S}\cdot\text{HCl}$ krever: C 59,71; H 8,25; N 12,29%
 Funnet: C 59,43; H 8,47; N 12,18%

Eksempel 3

3-(3-klorpyrazin-2-yl)-1-azabicyklo[2.2.1]heptan-3-ol (26)

En oppløsning av 7,2 ml 2,2,6,6-tetrametylpiperidin i 300 ml THF ble avkjølt til -5°C mens 25 ml 1,6M butyllitium (0,04 mol) i heksan ble tilsatt dråpevis. Reaksjonen ble omrørt i 10 minutter og derefter avkjølt til -77°C mens 3 ml 2-klorpyrazin i 7 ml THF ble dråpevis tilsatt. Etter ytterligere 15 minutter ble 4,4 g 1-azabicyklo[2.2.1]heptan-3-on (0,0396 mol) i 10 ml THF tilsatt, og reaksjonen ble omrørt i 1 time. En oppløsning av 8 ml konsentrert HCl i 4 ml etanol ble tilsatt, og kjølingen ble fjernet. Da temperaturen nådde -10°C ble 100 ml vann tilsatt, det organiske materiale ble avdampet og residuet behandlet med 11 ml 5N NaOH. Oppløsningsmidlet ble redusert til et lite volum, ca. 50 ml, blandingen ble avkjølt i is-vann, og det faste stoffet oppsamlet ved filtrering. Den vandige fraksjon ble ekstrahert 3 x med 50 ml CHCl_3 , ekstraktene ble satt til det faste filtratet, og det totale volumet til blandingen ble bragt til 500 ml med mer CHCl_3 . Blandingen ble oppvarmet til koking, tørret, filtrert og oppløsningsmidlet avdampet for å gi et brunt, fast stoff. Det faste stoffet ble omkrystallisert fra isopropanol for å gi 4,1 g av gulbrunt krystallinsk (26), sm.p. 220°C , dek.

NMR ppm (CDCl_3) 1,55-1,9 (2H, m), 2,27 (1H, m), 2,42-2,58 (2H, m), 2,75 (2H, m), 2,95 (1H, m), 3,5 (1H, d), 3,6 (1H, d), 8,3 (1H, d), 8,42 (1H, d).

Analyse: $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}$ krever: C 53,22; H 5,36; N 18,62%.

Funnet: C 53,10; H 5,20; N 18,41%.

Endo-3-(3-heksyloksypyrazin-2-yl)-1-azabicyklo[2.2.1]heptan-hydroklorid-hemihydrat (27)

En blanding av 4,8 g av (26) (0,021 mol) og 125 ml heksanol som var omsatt med 1,5 g Na (0,065 mol) ble oppvarmet til 80°C i 45 minutter. Reaksjonen ble avkjølt til omgivelsestemperatur, 100 ml 1N HCl ble tilsatt, og heksanolen ble fjernet azeotropt med vann. Residuet ble gjort basisk med 1N NaOH og ekstrahert 3 x med 50 ml CH_2Cl_2 . Ekstraktene ble vasket med saltoppløsning, tørret, og oppløsningsmidlet avdampet for å gi et mørkt, fast stoff. Omkrystallisering av det faste stoffet fra eter ga 3,83 g 3-(3-heksyloksypyrazin-2-yl)-1-azabicyklo[2.2.1]heptan-3-ol (26a) som et sammenklumpet, gult, fast stoff.

NMR ppm (CDCl_3) 0,9 (3H, t), 1,25-1,65 (7H, m), 1,85 (2H, m), 2,25-3,07 (6H, m), 3,1 (1H, d), 3,75 (2H, d), 4,45 (2H, t), 8,01 (1H, d), 8,07 (1H, d). En oppløsning av 1,5 g av (26a) (0,0052 mol) i 75 ml CH_2Cl_2 ble avkjølt til 0°C mens 1,1 ml tionylklorid i 10 ml CH_2Cl_2 ble tilsatt dråpevis. Kjølingen ble fjernet og etter 1,5 time ble reaksjonen oppvarmet til tilbakeløp i 45 minutter. Reaksjonen ble avkjølt til omgivelsestemperatur, vann ble tilsatt, og reaksjonen ble gjort basisk med mettet vandig K_2CO_3 . Blandingen ble ekstrahert 3 x med 25 ml CH_2Cl_2 , ekstraktene ble vasket med saltoppløsning, tørret og oppløsningsmidlet avdampet for å gi en gul olje.

Radial kromatografi under eluering med 2,5% etanol-0,25% $\text{NH}_4\text{OH}-\text{CHCl}_3$ ga 1,2 g 3-klor-3-(3-heksyloksypyrazin-2-yl)-1-azabicyklo[2.2.1]heptan (26b) som en rosa-aktig væske.

NMR ppm (CDCl_3) 0,9 (3H, t), 1,25-1,95 (10H, m), 2,25-3,9 (7H, m), 4,4 (2H, t), 8,0-8,1 (2H, m).

En blanding av 1,2 g av (26b) (0,0039 mol) og 0,5 g av 10% Pd

på karbon i 50 ml etanol ble hydrogenert i 1 time ved 60 psi H_2 . Katalysatoren ble fjernet, oppløsningsmidlet avdampet, residuet suspendert i vann og blandingen gjort basisk med mettet vandig K_2CO_3 . Blandingen ble ekstrahert 3 x med 25 ml CH_2Cl_2 , ekstraktene tørret og oppløsningsmidlet avdampet. TLC viser to hoved-flekke, 10% etanol-1% $NH_4OH-CHCl_3$. Den mindre polare av de to komponentene ble ikke godt separert. Den mer polare komponent ble behandlet med HCl i isopropanol og grundig inndampet. Residuet ble omkrystallisert fra eter for å gi 0,15 g av (27) som noe hygroskopiske farveløse krystaller, sm.p. 117-118°C.

NMR ppm ($CDCl_3$) 0,9 (3H, t), 1,25-1,55 (8H, m), 1,85 (3H, m), 3,2-3,75 (6H, m), 4,05 (2H, m), 4,38 (2H, m), 8,05 (1H, d), 8,08 (1H, d).

Analyse: $C_{16}H_{25}N_3O-HCl-0,5H_2O$ krever:

C 59,89; H 8,48; N 13,10%

Funnet:

C 59,83; H 8,31; N 12,95%.

Exo-3-(3-heksyloksypyrazin-2-yl)-1-azabicyklo[2.2.1]heptan-hydroklorid (28)

En blanding av 0,35 g av de blandede komponentene fra fremstillingen av (27) (0,0013 mol) og 12 ml heksanol som var omsatt med 0,2 g Na (0,0087 mol) ble oppvarmet til 120°C natten over. Reaksjonen ble avkjølt til omgivelsestemperatur, 20 ml 1N HCl ble tilsatt, og heksanol ble fjernet azeotropt med vann. Residuet ble gjort basisk med 1N NaOH og blandingen ekstrahert 3 x med 25 ml CH_2Cl_2 . Ekstraktene ble tørret og inndampet for å gi 0,33 g av en gul væske. TLC viser en to-komponent blanding som nu er sterkt anrikt av den mindre polare komponent, 10% etanol-1% $NH_4OH-CHCl_3$. Radial kromatografi under eluering med 5% etanol-0,5% $NH_4OH-CHCl_3$ ga 0,2 g av en stråfarvet væske. Hydroklorid-saltet (28), 0,15 g, krystalliserte fra etylacetat, sm.p. 153-154°C.

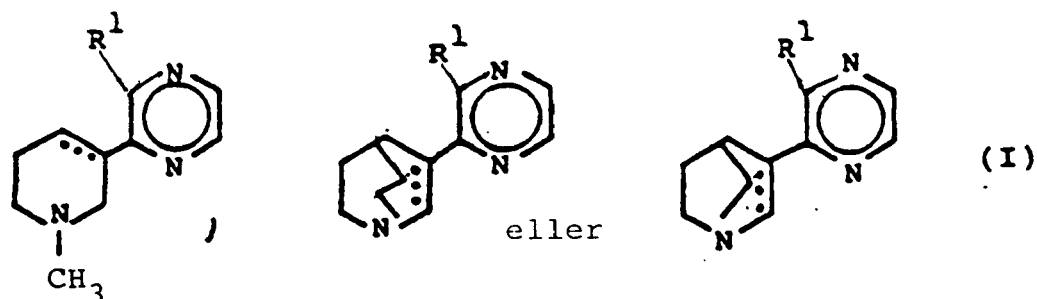
NMR ppm ($CDCl_3$) 0,95 (3H, t), 1,25-1,55 (7H, m), 1,82 (2H, m), 1,98 (1H, m), 3,05 (1H, d), 3,15 (1H, d), 3,2-3,7 (7H, m), 4,22 (1H, m), 4,35 (2H, t), 8,05 (2H, m).

Analyse: $C_{16}H_{25}N_3O \cdot HCl$ krever: C 61,62; H 8,40; N 13,47%
Funnet: C 61,37; H 8,31; N 13,68%

En referanse til en fremgangsmåte for å danne 2-klor-3-litiopyrazinet anvendt ved fremstillingen av (1) og (7) er:
Turck, A. Mojovic, L. Queguiner, G. Synthesis 1988, 881.

P A T E N T K R A V

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av en terapeutisk aktiv forbindelse med formel I

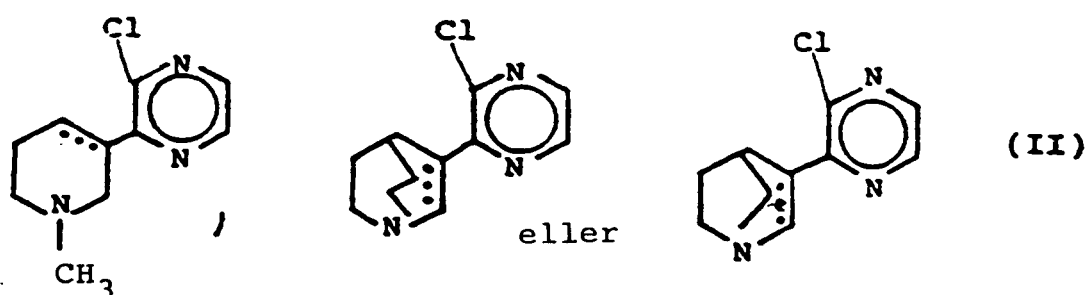


hvor R^1 er halogen, $S-R^2$ eller $O-R^2$ hvor R^2 er rettkjedet eller forgrenet C_{1-15} -alkyl usubstituert eller substituert med ett eller flere halogenatomer, eller R^2 er R^3-O-R^4 hvor R^3 og R^4 uavhengig er rettkjedet eller forgrenet C_{1-15} -alkyl,

>==< er >HC-CH< eller >C=C< ,

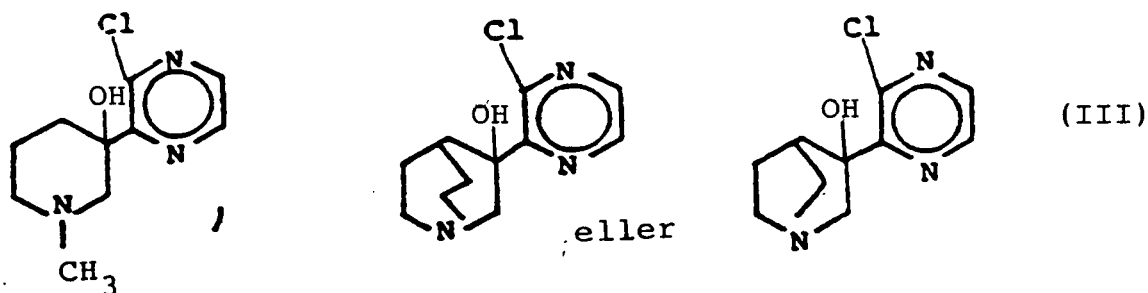
eller et salt derav med en farmasøytisk godtagbar syre, karakterisert ved at

a) en forbindelse med formel II, valgt fra en gruppe bestående av

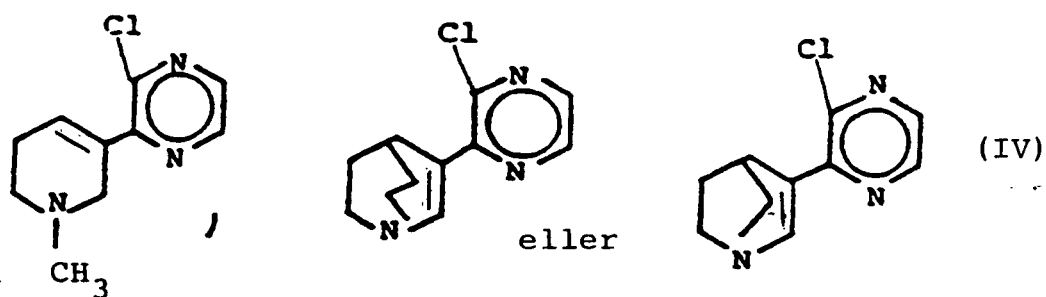


hvor >==< har den ovenfor angitte betydning, omsettes med et reaktivt derivat av enten R^2-OH , R^2-SH , R^4-O-R^3-OH eller R^4-O-R^3-SH , og

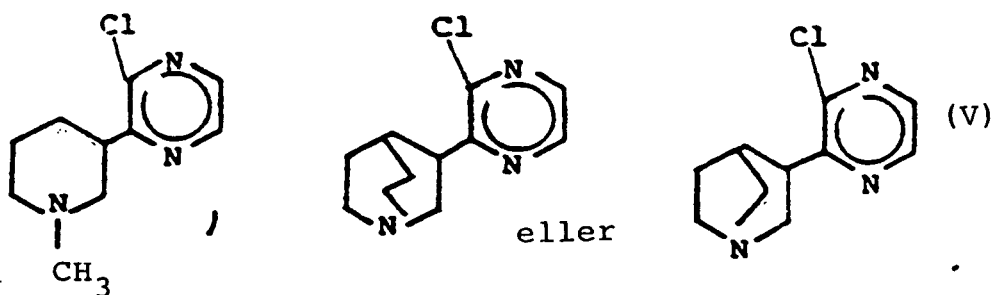
b) en forbindelse med formel I hvor R1 er klor fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel III, valgt fra en gruppe bestående av



med først SOCl_2 derpå $\text{H}_2\text{O}/\text{K}_2\text{CO}_3$ for å danne en forbindelse med formel IV, valgt fra en gruppe bestående av



som valgfritt kan hydrogeneres for å danne en forbindelse med formel V, valgt fra en gruppe bestående av



2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av en forbindelse valgt fra de følgende:

3-[2-(3-metoksyprazin)yl]-1,2,5,6-tetrahydro-1-metylpyridin;

3-[2-(3-butyloksypyrazin)yl]-1,2,5,6-tetrahydro-1-metyl-
 pyridin;
 3-[2-(3-heksyloksypyrazin)yl]-1,2,5,6-tetrahydro-1-metyl-
 pyridin;
 3-[2-(3-(2-metoksyetoksy)pyrazin)yl]-1,2,5,6-tetrahydro-1-
 metylpyridin;
 3-[2-(3-klorpyrazin)yl]-1,2,5,6-tetrahydro-1-metylpyridin;
 3-[2-(3-klorpyrazin)yl]-1-azabicyklo[2.2.2]okt-2-en;
 3-[2-(3-metoksypyrazin)yl]-1-azabicyklo[2.2.2]okt-2-en;
 3-[2-(3-heksyloksypyrazin)yl]-1-azabicyklo[2.2.2]okt-2-en;
 3-[2-(3-heksyloksypyrazin)yl]-1-azabicyklo[2.2.2]oktan;
 3-[2-(3-heptyloksypyrazin)yl]-1-azabicyklo[2.2.2]oktan;
 3-[2-(3-heptyloksypyrazin)yl]-1,2,5,6-tetrahydro-1-metyl-
 pyridin;
 3-[2-(3-butyloksypyrazin)yl]-1-azabicyklo[2.2.2]okt-2-en;
 3-[2-(3-butyloksypyrazin)yl]-1-azabicyklo[2.2.2]oktan;
 3-[2-(3-(3,3,4,4,5,5,6,6,6)nonafluorheksyloksypyrazin)yl]-1-
 azabicyklo[2.2.2]okt-2-en;
 3-[2-(3-pentyloksypyrazin)yl]-1-azabicyklo[2.2.2]oktan;
 Endo-3-[2-(3-heksyloksypyrazin)yl]-1-azabicyklo[2.2.1]heptan;
 exo-3-[2-(3-heksyloksypyrazin)yl]-1-azabicyklo[2.2.1]heptan;
 3-[2-(3-butyltiopyrazin)yl]-1-azabicyklo[2.2.2]oktan;
 3-[2-(3-klorpyrazin)yl]-1-azabicyklo[2.2.2]oktan;
 3-[2-(3-etoksypyrazin)yl]-1,2,5,6-tetrahydro-1-metylpyridin;
 3-[2-(3-propyloksypyrazin)yl]-1,2,5,6-tetrahydro-1-metyl-
 pyridin;
 3-[2-(3-pentyloksypyrazin)yl]-1,2,5,6-tetrahydro-1-metyl-
 pyridin;
 3-[2-(3-heksyltiopyrazin)yl]-1,2,5,6-tetrahydro-1-metyl-
 pyridin;
 3-[2-(3-pentyltiopyrazin)yl]-1,2,5,6-tetrahydro-1-metyl-
 pyridin;
 3-[2-(3-propyloksypyrazin)yl]-1-azabicyklo[2.2.2]oktan;
 3-[2-(3-pentyltiopyrazin)yl]-1-azabicyklo[2.2.2]oktan;
 3-[2-(3-heksyltiopyrazin)yl]-1-azabicyklo[2.2.2]oktan;
 eller salter derav med farmasøytisk godtagbare syrer,
 k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e t a n v e n d e s t i l s v a r e n d e