



(12) PATENTSKRIFT

Patentdirektoratet
TAASTRUP

- (51) Int.Cl.⁸: C 07 D 451/12; C 07 D 251/04; C 07 D 271/08; C 07 D 451/14
- (21) Patentansøgning nr: PA 1983 02951
- (22) Indleveringsdag: 1983-06-27
- (24) Løbedag: 1983-06-27
- (41) Alm. tilgængelig: 1983-12-30
- (45) Patentets meddelelse bkg. den: 1998-09-14
- (30) Prioritet: 1982-06-29 CH 3979/82 1982-07-13 CH 4267/82 1982-11-30 CH 6950/82 1982-11-30 CH 6951/82
1982-12-22 CH 7494/82 1982-12-22 CH 7495/82 1983-03-09 CH 1256/83
- (73) Patenthaver: Novartis AG, Schwarzwaldallee 215, 4058 Basel, Schweiz
- (72) Opfinder: Peter Donatsch, 34 Herrenweg, 4123 Allschwil, Schweiz
Guenter Engel, 11 Im Hasengarten, 7858 Weil, Tyskland
Bruno Huegi, 86A Hauptstrasse, 4148 Pfeffingen, Schweiz
Brian Peter Richardson, 8 Im Hofacker, 4312 Magden, Schweiz
Paul Stadler, 7 Jakobsweg, 4105 Biel-Benken, Schweiz
- (74) Fuldmægtig: Budde, Schou & Co. A/S, Vestergade 31, 1456 København K, Danmark
-

(54) Benævnelse: Analogifremgangsmåde til fremstilling af benzoesyrepiperidylesterderivater

(56) Fremdragne publikationer:

EP A 067770
US A 3405134

(57) Sammendrag:

Der fremstilles en alkylbroholdig piperidylester eller -amid af en di-carbocyclisk eller heterocyclisk carboxylsyre eller en alkylbroholdig piperidylester eller -amid af en substitueret benzoesyre, med de forbehold, at

a) en hvilken som helst benzoesyreester, der har alkylbroen mellem to carbonatomer i piperidylringen, i phenylringen er substitueret i mindst én af ortho- eller meta-stillingerne,

b) en hvilken som helst benzoesyreester, der er usubstitueret i begge ortho-stillingerne, eller har halogen eller alkyl i mindst én af ortho-stillingerne og kun hydrogen eller halogen i meta- og para-stillingerne, og har alkylbroen mellem to carbonatomer i piperidylringen, har mindst 3 carbonatomer i alkylbroen,

c) en hvilken som helst benzoesyreester, der har en alkylbro mellem piperidylnitrogenatomet og et ringcarbonatom og har en oxy-substituent, har enten mindst én substituent, der er andet end en oxy-substituent, eller har kun 2 oxy-substituent i benzoesyreketten,

d) et hvilket som helst monocyclisk, heterocyclisk carboxylsyreamid eller -ester, hvis heterocyklus er en 6-leddet ring indeholdende ringnitrogenatomer, eller et heterocyclisk carboxylsyreamid, hvis heterocyklus indeholder to oxygenatomer, har en alkylbro mellem piperidylnitrogenatomet og et ringcarbonatom,

e) et hvilket som helst benzoesyreamid har alkylbroen bundet mellem piperidylringnitrogenatomet og et ringcarbonatom,

f) et hvilket som helst benzoesyreamid ikke har alkyl-, hydroxy- eller halogen-substituent i nogen af ortho-stillingerne, og

g) thienoyl- og naphthoyl 8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-estere er undtaget,

eller syreadditionssalte eller kvaternære ammoniumsalte deraf, ved en fremgangsmåde, som omfatter følgende trin:

Kondensering af passende di-carbocyclisk eller heterocyclisk carboxylsyre eller benzoesyre eller et reaktivt syrederivat deraf, eller en precursor af syren eller derivatet, med en passende alkylbroholdig piperidylamin eller piperidinol, eller en precursor deraf, og om nødvendigt, omdannelse af den resulterende piperidylester eller -amid, eller syreadditionssalt eller kvaternært ammoniumsalt deraf, til den ønskede piperidylester eller -amid eller syreadditionssalt eller kvaternært ammoniumsalt deraf og udvinding af den resulterende piperidylester eller -amid som sådan eller som et syreadditionssalt eller et kvaternært ammoniumsalt deraf.

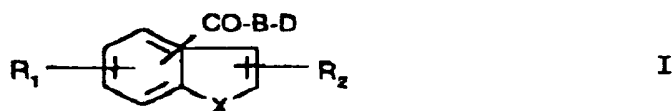
De fremstillede forbindelser er serotonin M-antagonister.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af benzoesyrepiperidylesterderivater, deriblandt analoge af benzoesyre, f.eks. heterocykliske carboxylsyrer.

5

Forbindelserne kan være substituerede, hvor som helst det er ønsket. Ingen substituentter på benzoesyreesterne og amiderne danner en ring.

10 Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen tilvejebringes en forbindelse med den almene formel I



15

hvor den fri binding kan være bundet til en hvilken som helst af positionerne 2, 3, 4, 5, 6 eller 7,

X er $-NR_3-$, $-O-$ eller $-S-$,

20

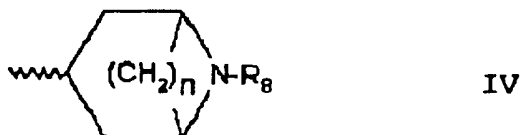
R_1 og R_2 uafhængigt af hinanden er hydrogen, halogen C_{1-4} -alkyl eller C_{1-4} -alkoxy,

R_3 er hydrogen eller C_{1-4} -alkyl,

25

B er $-O-$ eller $-NH-$, og
D er en gruppe med den almene formel IV

30



hvor

5

n er 2, 3 eller 4,

R_8 er hydrogen, C_{1-7} -alkyl eller phenyl- (C_{1-4}) -alkyl

såvel som syreadditionssalte og kvaternære ammoniumsalte
10 deraf.

En hvilken som helst alkyldel er fortrinsvis methyl, ethyl eller propyl. Alkoxy er fortrinsvis methoxy eller ethoxy. Halogen er fluor, chlor, brom eller iod.

15

Carbonylgruppen er fortrinsvis forbundet til ringcarbonatomet i stillingerne 4 og 5. Carbonylgruppen er især bundet til ringen indeholdende X, specielt i 3-stillingen. X er især NH.

20

R_1 er forbundet til ringcarbonatomet i stillingerne 4, 5, 6 eller 7 på kernen, fortrinsvis i stilling 5, og R_2 er bundet til ringcarbonatomet i 2- eller 3-stillingen på kernen.

25

R_3 er hensigtsmæssigt hydrogen eller C_{1-4} -alkyl, n er hensigtsmæssigt 3 eller 4, fortrinsvis 3.

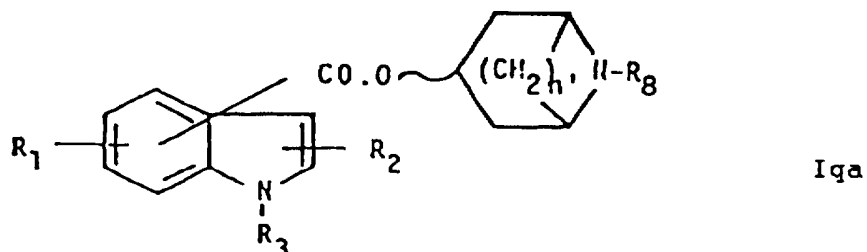
30

Gruppen med den almene formel IV kan eksistere i forskellige konformationer. F.eks. kan den 6-leddede ring indeholde nitrogenatomet og carbonatomet, til hvilket B-delen er bundet, i det følgende kaldet piperidylringen, eksistere i stol- eller bådkonformationer eller i en intermediær konformation.

Molekyldelen B kan have to forskellige konfigurationer. Disse vil fremgå ved at lade gruppen med den almene formel IV have en konformation, i hvilket et referenceplan kan tegnes gennem carbonatomerne i piperidylringen, og nitrogenatomet er oven over planet, og alkylbroen er under planet. B-molekyldelen er i α -konfiguration, når den er under planet på samme side som alkylbroen. Dette svarer til endo-konfiguration og også til konfigurationen i tropin etc. B-molekyldelen er i β -konfiguration, når den er oven over planet på samme side som nitrogenbroen. Dette svarer til exo-konfigurationen og også konfigurationen i pseudotropin etc. I det følgende anvendes exo/endo-nomenklaturen. Endo-isomererne er foretrukne.

R_8 er fortrinsvis alkyl og især methyl.

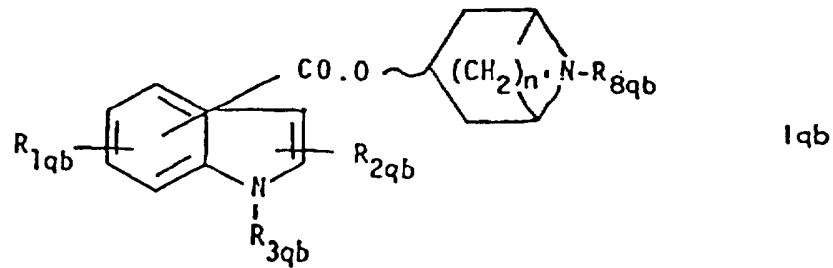
En gruppe forbindelser omfatter forbindelser med den almene formel Iqa



hvor den fri binding er bundet til en hvilken som helst af de kondenserede ringe, og n' er 2 eller 3, og R_1 , R_2 , R_3 og R_8 er som ovenfor defineret,

såvel som syreadditionssalte og kvaternære ammoniumsalte deraf.

En anden gruppe forbindelser omfatter indolcarboxylsyre-tropin- og -isopelletierin(homotropan)estere, især med den almene formel Iqb



5 hvor den fri binding er bundet til en hvilken som helst af de kondenserede ringe, og

R_{1qb} og R_{2qb} uafhængigt af hinanden er hydrogen, halogen eller C_{1-4} -alkyl,

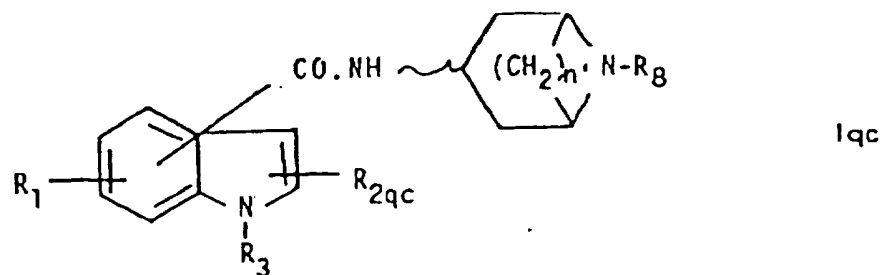
R_{3qb} er hydrogen eller C_{1-4} -alkyl,

R_{8qb} er hydrogen, C_{1-7} -alkyl eller phenyl- (C_{1-4}) -alkyl og

10 n' er som ovenfor defineret,

såvel som syreadditionssalte og kvaternære ammoniumsalte deraf.

En yderligere gruppe forbindelser omfatter indolcarboxyl-
 15 syretropin- og -isopelletierin(homotropan)amider, især med den almene formel Iqc



20 hvor den fri binding er bundet til en hvilken som helst af de kondenserede ringe, og

R_{2qc} er som R_2 defineret ovenfor med undtagelse af C_{1-4} -alkoxy, og

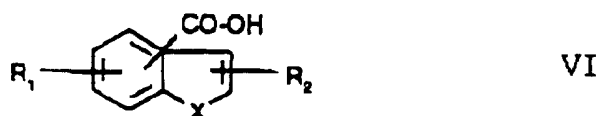
n' , R_1 , R_3 og R_8 er som ovenfor defineret,

såvel som syreadditionssalte og kvaternære ammoniumsalte deraf.

5 Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at den omfatter følgende trin:

a) kondensering af en passende forbindelse med den almene formel VI

10



15

hvor den fri binding, R_1 , R_2 og X er som ovenfor defineret, eller et reaktivt derivat deraf, eller en precursor af syren eller derivatet, med en passende forbindelse med den almene formel VII

HB-D

VII

20

hvor B og D er som ovenfor defineret, eller en precursor af forbindelsen, eller

25 b) afbeskyttelse af en hvilken som helst beskyttet form af en forbindelse med den almene formel I til dannelse af en forbindelse med den almene formel I, eller

30 c) halogenering af en forbindelse med den almene formel I, hvor R_2 er hydrogen, til dannelse af den tilsvarende forbindelse, hvor R_2 er halogen, eller

d) alkoxylering af en forbindelse med den almene formel I, hvor R_2 er halogen, til fremstilling af den tilsvarende forbindelse, hvor R_2 er C_{1-4} -alkoxy, og

5 udvinding af den resulterende forbindelse med den almene formel I som sådan eller som et syreadditionssalt eller et kvaternært ammoniumsalt deraf.

10 Kondensationsprocessen ifølge opfindelsen til fremstilling af amider og estere kan udføres på konventionel måde for analoge forbindelser.

F.eks. kan carboxylsyregruppen være aktiveret i form af et reaktivt syrederivat, især til fremstilling af amider.

15 Hensigtsmæssig~~e~~ reaktive syrederivater kan dannes ved omsætning af N,N' -carbonyl-diimidazol under dannelse af et intermediært carboxylsyreimidazolid eller N -hydroxysuccinimid. Alternativt kan et syrechlorid anvendes, f.eks. dannet ved omsætning med oxalsyrechlorid.

20 Til fremstilling af estere kan alkoholen anvendes, f.eks. i form af et alkalimetalsalt, fortrinsvis lithiumsalt. Sådanne salte kan fremstilles på konventionel måde, f.eks. ved omsætning med alkoholen i tetrahydrofuran.

25 Hvis det ønskes, kan der være en heterocyclisk eller tertiær amin til stede, f.eks. pyridin eller triethylamin, især til fremstilling af amider.

30 Andre hensigtsmæssige inerte organiske opløsningsmidler omfatter f.eks. tetrahydrofuran eller dimethoxyethan.

Hensigtsmæssige reaktionstemperaturer kan være f.eks. fra ca. -10°C til ca. $+10^{\circ}\text{C}$.

I disse reaktioner menes det, at endo- eller exo-konfigurationen af substituenten B i gruppen med den almene formel IV opretholdes.

Forbindelsen med den almene formel VII kan, hvis det ønskes, omsættes som en blanding af endo- og exo-isomerer, og den rene endo- eller exo-isomer isoleres, f.eks. ved chromatografi eller krystallisation.

Forbindelserne fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan omdannes til andre forbindelser fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, f.eks. på konventionel måde. Nogle omdannelser er eksemplificeret i fremgangsmådevarianterne b), c) og d).

Afbeskyttelsesreaktionen i fremgangsmådevariant b) er særligt hensigtsmæssig til fremstilling af forbindelser med sekundære aminogruupper, f.eks. hvor R_8 er hydrogen med den almene formel IV.

F.eks. kan en forbindelse med den almene formel I fremstilles i beskyttet form, f.eks. hvor R_8 er erstattet af en sekundær aminobeskyttelsesgruppe såsom benzyl.

Benzylgruppen kan spaltes fra på konventionel måde, f.eks. ved hydrogenering, til fremstilling af den tilsvarende forbindelse med den almene formel I, hvor R_8 er hydrogen.

Hydrogeneringen kan hensigtsmæssigt udføres i nærværelse af palladium på aktivt trækul ved stuetemperatur eller ved en svagt forhøjet temperatur. Hensigtsmæssige opløsningsmidler omfatter eddikesyre, ethylacetat eller ethanol.

Halogenering ifølge fremgangsmådevariant c) kan udføres på konventionel måde. F.eks. kan reaktion med N-chlorsuccinimid føre til chlorering. Sådanne reaktioner kan udføres i en suspension i chloroform. Omsætning med N-iodsuccinimid kan alternativt føre til iodering.

Erstatning af reaktive halogengrupper ifølge fremgangsmådevariant d) kan udføres på konventionel måde, f.eks. ved omsætning med en passende alkohol ved f.eks. stuetemperatur i mindst fra 10 til 20 timer.

Hvis det ønskes, kan der anvendes en precursor af et udgangsmateriale. En sådan precursor kan være i stand til at blive omdannet til udgangsmaterialet på konventionel måde, men i stedet udføres fremgangsmåden ifølge opfindelsen med precursoren og det andet udgangsmateriale eller -materialer eller en precursor deraf. Det resulterende produkt omdannes på konventionel måde til forbindelsen fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, f.eks. ved anvendelse af de samme reaktionsbetingelser, ved hvilke precursoren kan omdannes til udgangsmaterialet. Typiske precursorer omfatter beskyttede former af et udgangsmateriale, f.eks. hvor aminogruupperne er midlertidigt beskyttede.

Forbindelser fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan isoleres og oprensnes på konventionel måde.

For så vidt fremstillingen af et hvilket som helst udgangsmateriale ikke er specifikt beskrevet heri, er udgangsmaterialet kendt eller kan fremstilles på en måde,

der er analog med kendte forbindelser, på en måde, der er analog med det heri beskrevne, f.eks. eksemplerne, eller med kendte fremgangsmåder for analoge forbindelser.

5 Forbindelser med den almene formel VII, hvor B er -NH-, og D er en gruppe med den almene formel IV, hvor n er 4, er hidtil ukendte. Disse forbindelser har aldrig været specifikt foreslået før, selv om de falder ind under forskellige generiske beskrivelser.

10

Forbindelserne er nyttige mellemprodukter, f.eks. ved fremstilling af amider som beskrevet heri, der har en interessant farmakologisk profil og f.eks. aldrig har været beskrevet som serotonin M-antagonister og som har andre virkninger beskrevet i det følgende.

15

Disse forbindelser med den almene formel VII kan f.eks. fremstilles ved reduktion af den tilsvarende oxim ligesom de andre forbindelser med den almene formel VII, hvor B er -NH-. Forbindelser med den almene formel VII, hvor B er -O-, kan fremstilles på konventionel måde ved reduktion af den tilsvarende keton.

20

Alle de ovennævnte reduktioner kan f.eks. udføres ved katalytisk hydrogenering, f.eks. over platin (hvilket menes primært at føre til endo-isomerer), Bouveault-Blanc-reaktionsprocedurer, f.eks. natrium/amylalkohol eller butanol (hvilket menes primært at føre til exo-isomerer) eller aluminiumhydridprocedurer, eller natriumborhydridprocedurer (hvilket ofte fører til blandinger af endo- og exo-isomerer).

25

30

En hvilken som helst blanding af exo- og endo-formerne kan adskilles ved chromatografi.

Frie baseformer af forbindelserne fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan omdannes til saltformer. F.eks. kan syreadditionssalte dannes på konventionel måde ved omsætning med en passende syre og omvendt. Hensigtsmæssige syrer til saltdannelse omfatter saltsyre, malonsyre, hydrogenbromidsyre, maleinsyre, æblesyre, fumarisyre, methansulfonsyre, oxalsyre og vinsyre. Kvaternære ammoniumsalte af forbindelserne fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan fremstilles på konventionel måde, f.eks. ved omsætning med methyliodid.

I de følgende eksempler er alle temperaturer ukorrigerede. Alle NMR-spektrumsværdier er i ppm (tetramethylsilan = 0 ppm).

NOMENKLATUR

Endo-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl = tropyl eller α -tropyl.

Exo-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl = pseudo- eller β -tropyl.

Endo-9-methyl-9-aza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl = isopelletierinyl eller α -homo-tropanyl.

Exo-9-methyl-9-aza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl = β -isopelletierinyl eller β -homo-tropanyl eller pseudopelletierinyl.

Konfigurationerne af titelforbindelserne i eksempel A-2, A-3 og B-6 er blevet bekræftet ved røntgenstråleanalyse. Konfigurationen af de øvrige forbindelser menes at følge konfigurationen af udgangsmaterialerne med den almene formel VII, der blev anvendt rene, med mindre andet er anført.

I tabellerne viser kolonnerne med overskriften "konfiguration" den anførte konfiguration af gruppen B-D, dvs. endo eller exo. Kolonnen med overskriften "fremstilling" angiver nummeret på eksemplet i A-serien, der beskriver fremstillingsmetoden.

- 1) Hydrogenmaleat.
- 2) Hydrogenmalonat.
- 3) Sønderdeling.
- 4) Bis[base]fumarat.
- 5) Fremstillet ved reduktion af den tilsvarende 4-nitroforbindelse.
- 6) hydrobromid.
- 7) Via imidazolymellemprodukt.
- 8) Exo-formen har (C-3)H bred multiplet ved ca. 5,15 ppm i ¹H-NMR.
- Endo-formen har (C-3)H dobbelt triplet ved 5,1 ppm.
- Exo-alkohol elueres før endo-isomer på siligacel - eluent CH₂Cl₂/5% CH₃OH/5% NH₄OH.
- 9) Hydrogenoxalat.
- 10) I nærværelse af triethylamin i stedet for pyridin.

EKSEMPEL A-1

N-(Endo-9-methyl-9-aza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl)indol-3-yl-carboxylsyreamid, også kaldet N-(3 α -homotropanyl)indol-3-yl-carboxylsyreamid (fremgangsmådevariant a)

(Forbindelse med den almene formel I, hvor

$R_1 = R_2 = H$; $X = NH$; $B = NH$; $D = IV-\alpha$ -konfiguration; $n = 3$; $R_8 = CH_3$).

a) Indol-3-yl-carboxylsyrechlorid

32,2 g (0,2 M) tør indol-3-yl-carboxylsyre suspenderes i 150 ml absolut methylenchlorid. Der tilsættes 26 ml (0,3 m) oxalylchlorid til den omrørte blanding ved 20 °C i lø-

bet af 30 minutter. Der sker udvikling af gas. Blandingen omrøres i 3½ time ved 20 °C. Der tilsættes 150 ml hexan. Blandingen omrøres i endnu 20 minutter, og den resulterende titelforbindelse filtreres fra, vaskes med methylenchlorid/hexan 1:1 og tørres ved 20 °C i vakuum, hvilket giver beige farvede krystaller, smeltepunkt 135-136 °C (sønderdeling), som videre anvendes under oprensning.

b) 9-Methyl-9-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-3-on-oxim (også kaldet 3-homotropanon-oxim

10 176 g (2,15 M) natriumacetat og 150 g (2,15 mol) hydroxylamin-hydrochlorid stødes i en morter til en tynd pasta, ekstraheres med 1 l methanol, hvorefter saltet filtreres fra, og opløsningen behandles med 99,5 g (0,65 M) endo-9-methyl-9-aza-bicyclo[3.3.1]nonal-3-on (3-homotropan). Oximen begynder at udkrystallisere efter 10 minutter, og blandingen omrøres i endnu 4 timer ved 20 °C. Til oparbejdning koncentrerer blandingen under vakuum, og re-

15 manensen behandles med kaliumhydrogencarbonatopløsning og ekstraheres med chloroform indeholdende isopropanol. De

20 forenede organiske faser vaskes med en lille smule vand, tørres med natriumsulfat og koncentrerer, hvilket giver titelforbindelsen. Smeltepunkt 126-127 °C (af toluen/hexan).

c) Endo-9-methyl-9-aza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl-amin (også kaldet 3 α -aminohomotropan)

En opløsning af 50,5 ml (0,95 M) koncentreret svovlsyre i 200 ml absolut tetrahydrofuran sættes i løbet af 2 timer ved -10 °C til en afkølet og omrørt blanding af 73 g (1,9 M) lithialuminiumhydrid i 900 ml absolut tetrahydrofuran. Blandingen får lov at henstå natten over. En opløsning af 80 g (0,475 M) endo-9-methyl-9-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-3-on-oxim i 1m⁴ l absolut tetrahydrofuran sættes dråbevis i løbet af 30 minutter til den omrørte

- blanding ved 30 °C og får lov at reagere yderligere ved 40 °C i 3 timer. Til oparbejdning afkøles reaktionsblandingen til 10 °C, og der tilsættes forsigtigt en blanding af 150 ml vand i 150 ml tetrahydrofuran. Blandingen omrøres i 1 time ved 30 °C. Det resulterende bundfald filtreres fra. Remanensen vaskes med methylenchlorid og ether. De organiske faser forenes og destilleres, hvilket giver titelforbindelsen, kogepunkt 115-119 °C (17-18 mm Hg) $n_{20/D} = 1,5066$.
- 10 (Som det vil være tydeligt, giver reduktionen fortrinsvis endo-produktet. Analog reduktion 8-methyl-aza-bicyclo[3.3.1]octan-3-on-oxim giver exo-produktet).
- d) N-(endo-9-methyl-9-aza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl)indol-3-yl-carboxylsyreamid
- 15 En opløsning af 15,4 g (0,1 M) endo-9-methyl-9-aza-bicyclo[3.3.1]-non-3-yl-amin i 50 ml absolut pyridin sættes dråbevis til en omrørt suspension af 14,5 g (0,08 M) indol-3-yl-carboxylsyrechlorid (fremstillet i trin a) i 50 ml absolut methylenchlorid ved fra -10 °C til 0 °C.
- 20 Den resulterende gule suspension opvarmes til 20 °C og omrøres natten over. Til oparbejdning tilsættes 2N vandig natriumcarbonat. Blandingen ekstraheres flere gange med methylenchlorid og oparbejdes på sædvanlig måde. Titelforbindelsen fås efter krystallisering tre gange. Smelte-
- 25 punkt 247-249 °C (sønderdeling).

EKSEMPEL A-2

Indol-3-yl-carboxysyre-endo-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-ester (fremgangsmådevariant a)

- (Forbindelse med den almene formel I, hvor $R_1 = R_2 = H$;
 30 $X = NH$; $B = O$; $D = IV$ i α -konfiguration; $n = 2$; $R_8 = CH_3$)

0 6,35 g (45 millimol) endo-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]-
octan-3-ol (Tropin) i 20 ml absolut tetrahydrofuran be-
handles ved fra 0 °C til 10 °C med 17 ml af en 2 M opløs-
ning af butyllithium i hexan. Blandingen omrøres i yder-
5 ligere 30 minutter. Hexanen fjernes under vakuum og er-
stattes med en tilsvarende mængde tetrahydrofuran, hvil-
ket giver lithiumsaltet.

4,8 g (27 millimol) indol-3-yl-carboxylsyrechlorid i 20
10 ml tetrahydrofuran sættes til blandingen, og den beige-
farvede suspension omrøres natten over ved 20 °C. Blan-
dingen oparbejdes på sædvanlig måde ved deling mellem
methylenchlorid og natriumcarbonat, hvilket giver titel-
forbindelsen i rå form, der chromatograferes på silicagel
15 (250 g) ved eluering af titelforbindelsen med methy-
lenchlorid indeholdende 10% methanol og 0,5% ammoniak.
Smeltepunkt 201-202 °C (methylenchlorid/ethylacetat).
Smeltepunkt 283-283 °C (sønderdeling) af hydrochloridsal-
tet. Methiodid smeltepunkt 285-287 °C (sønderdeling).

20 Alternativt kan indol-3-yl-carboxylsyrechlorid omsættes
med det ovennævnte lithiumsalt ved 10-15 °C i tetrahydro-
furan.

25 EKSEMPEL A-3

1-methyl-N-(endo-9-methyl-9-aza-bicyclo[3.3.1]non-3-
yl)indol-3-yl-carboxylsyreamid, også kaldet 1-methyl-N-
(3 α -homotropanyl)indol-3-yl-carboxylsyreamid

30

(Forbindelse med den almene formel I, hvor $R_1 = R_2 = H$;
X = NCH₃; B = NH; D = IV i α -konfiguration; n = 3; R₈ =
CH₃)

35

0,46 g (20 millimol) natrium opløst i 170 ml tør flydende
ammoniak ved -50 °C behandles dråbevis med 1,3 ml (22,5

millimol) absolut ethanol fortyndet med noget absolut ether. Den resulterende farveløse suspension af natriumethanolat omrøres i 15 minutter ved -50 °C. Der tilsættes 4,46 g (15 millimol) N-(endo-9-methyl-9-aza-bicyclo-
 5 [3.3.1]-non-3-yl)indol-3-yl-carboxylsyreamid, hvilket giver en klar opløsning. Blandingen omrøres i 10 minutter ved -50 °C, og der tilsættes 1,25 ml (20 millimol) methyljodid i 4 ml absolut ether.

Blandingen omrøres ved -50 °C i yderligere 4 ½ time. Til
 10 oparbejdning fjernes ammoniakken i vakuum. Remanensen deles mellem methylenchlorid og vand og oparbejdes på sædvanlig måde, hvilket giver et farveløst skum, der chromatograferes på 120 g silicagel ved eluering med methylenchlorid indeholdende 5% methanol og 3% ammoniak, hvil-
 15 ket giver titelforbindelsen ud fra syren. Smeltepunkt 210-212 °C (omkrystalliseret af ethylacetat/methanol). Smeltepunkt 295-297 °C (sønderdeling) af hydrochloridsaltet.

Forbindelsen kan alternativt fremstilles på analog måde
 20 med eksempel 1 ved at gå ud fra 1-methyl-indol-3-yl-carboxylsyre.

EKSEMPEL A-4

5-fluor-1-methyl-indol-3-yl-carboxylsyre-endo-9-aza-bi-
 25 cyclo[3.3.1]-non-3-yl-ester, også kaldet (N-desmethyl-3 α -homotropanyl)-5-fluor-1-methyl-indol-3-yl-carboxylsyrees-
 ter (fremgangsmådevariant b)

(Forbindelse med den almene formel I, hvor R₁ = 5-F; R₂ = H; X =
 30 NCH₃; B = O, D = IV i α -konfiguration; n = 3, R₈ = H)

4,9 g 5-fluor-1-methyl-indol-3-yl-carboxylsyre-endo-9-N-ben-
 zyl-9-aza-bicyclo[3.3.1]-non-3-yl-ester i 200 ml ethanol hydro-

generes ved stuetemperatur og normalt tryk i nærværelse af 1,5 g katalysator (10% palladium på aktivt trækul). Efter 45 minutter er optagelsen af ca. 230 ml hydrogen færdig, og katalysatoren filtreres fra. Opløsningsmidlet fjernes i vakuum, hvilket giver en krystallinsk remanens af titelforbindelsen. Smeltepunkt 130-131 °C (omkrystalliseret af ethanol/lidt hexan).

EKSEMPEL A-6

10 3-iod-indol-4-yl-carboxylsyre-endo-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-ester (fremgangsmådevariant c)

(forbindelse med den almene formel I, hvor $R_1 = H$; $R_2 = 3-I$; $X = NH$; $B = O$; $D = IV$ i α -konfiguration; $n = 2$, $R_8 = CH_3$)

En opløsning af 2,84 g (10 millimol) indol-4-yl-carboxylsyre-endo-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-ester sættes dråbevis ved 15°C til en omrørt suspension af 2,48 g (11 millimol) N-iodsuccinimid i 200 ml absolut chloroform. Blandingen omrøres i yderligere 30 minutter ved 20°C. Deling mellem 1N natriumcarbonatopløsning og methylenchlorid og sædvanlig oparbejdning giver titelforbindelsen, smeltepunkt 163-165°C (sønderdeling) (af ethanol). Forbindelsen kan desuden fremstilles ud fra 3-iod-indol-4-yl-carboxylsyre på en måde, der er anlog med den i eksempel 2 beskrevne.

EKSEMPEL A-10

30 Indol-4-yl-carboxylsyre-endo-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-ester, også kaldet indol-4-yl-carboxylsyre-tropylester

(Forbindelse med den almene formel I, hvor $R_1 = R_2 = H$; $X = NH$; $B = O$; $D = IV$ i α -konfiguration; $N = 2$, $R_8 = CH_3$)

7 g (50 millimol) endo-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oc-
tan-3-ol (tropin) i 15 ml absolut tetrahydrofuran behand-
les ved 10-15 °C dråbevis med 20 ml (40 millimol) 2 M
butyllithium i hexan. Blandingen omrøres i 30 minutter
5 ved 20 °C og koncentrerer derefter til et volumen på ca.
10 ml til fjernelse af hexanen, hvilket giver lithiumeno-
latet. Der tilsættes 10 ml tetrahydrofuran.

4,8 g (30 millimol) tør indol-4-yl-carboxylsyre i 15 ml
absolut tetrahydrofuran behandles portionsvis med 5,85 g
10 (36 millimol) N,N'-carbonyl-diimidazol. Blandingen får
lov at henstå i 90 minutter ved 20 °C og sættes derefter
dråbevis til lithiumenolatet. Den resulterende suspension
omrøres natten over ved 20 °C og deles derefter mellem
metylenchlorid/en smule isopropanol og 1N natriumcarbo-
15 nat. De organiske faser vaskes og tørres over natriumsul-
fat og giver titelforbindelsen efter inddampning. Smelte-
punkt 220-222 °C (sønderdeling) (af ethanol).

EKSEMPEL A-11

Indol-4-yl-carboxylsyre-endo-9-methyl-9-aza-bicyclo-
20 [3.3.1]non-3-yl-ester, også kaldet 3 α -homotropanyl-indol-
4-yl-carboxylsyreester

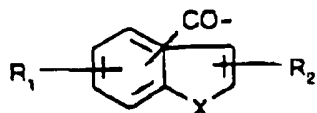
(Forbindelse med den almene formel I, hvor X = NH; R₁ = R₂
= H; B = O; D = IV i α -konfiguration; n = 3; R₈ = CH₃) (frem-
gangsmådevariant a)

25 a) 7,65 g (50 millimol) endo-9-methyl-9-aza-bicyclo-
[3.3.1]nonan-3-ol i 15 ml absolut tetrahydrofuran behand-
les dråbevis ved 10-15 °C med 20 ml (40 millimol) 2M
butyllithium hexanopløsning. Den resulterende blanding
omrøres i 30 minutter ved 20 °C. Hexanen inddampes deref-
30 ter og erstattes med tetrahydrofuran, hvilket giver en
opløsning af lithiumsaltet.

b) 4,8 g (30 millimol) tør indol-4-yl-carboxylsyre i 15 ml absolut tetrahydrofuran behandles portionsvis ved stuetemperatur med 5,85 g (36 millimol) N,N'-carbonyldiimidazol. Efter at gasudviklingen er færdig, henstår opløsningen i 90 minutter ved 20 °C og behandles derefter dråbevis med det ovennævnte lithiumsalt ved 10-15 °C. Den resulterende suspension omrøres i 15 timer ved 20 °C og deles mellem methylenchlorid/en smule isopropanol og 1N natriumcarbonatopløsning. Den organiske fase vaskes med vand, tørres med natriumsulfat og inddampes, hvilket giver titelforbindelsen. Smeltepunkt 189-190 °C (af ethanol).

B-SERIE-EKSEMPLER

Der fremstilles følgende forbindelser med den almene formel I, hvor D er en gruppe med den almene formel IV og A er en gruppe med den almene formel:



Eksempel	A	B	n	R ₈	Konfigu- ration	Smp.	Frem- stilling
B-1	5-chlorindol- 3-yl	O	2	CH ₃	endo	235-237°C ³⁾	2
B-2	4-methoxyindol- 3-yl	O	2	CH ₃	endo	193-194°C	2
B-3	5-methoxyindol- 3-yl	O	2	CH ₃	endo	214-216°C	2
B-4	1-methylindol- 3-yl	O	2	CH ₃	endo	143-144°C	3
B-5	indol-3-yl	O	2	CH ₃	exo	239-240°C ³⁾	2
B-6	indol-3-yl	O	3	CH ₃	endo	208-209°C ³⁾	2
B-7	indol-3-yl	O	2	n-C ₃ H ₇	endo	158-159°C	2
B-8	indol-3-yl	O	2	benzyl	exo	164-165°C ⁸⁾	2
B-9	indol-3-yl	O	2	benzyl	endo	162-163°C ⁸⁾	2
B-11	5-fluorindol- 3-yl	O	3	H	endo	247-248°C ³⁾	4
B-12	1-methylindol 3-yl	O	3	H	endo	147-148°C	4
B-13	indol-3-yl	O	3	H	endo	234-235°C ³⁾	4
B-14	5-methylindol- 3-yl	O	3	CH ₃	endo	228-230°C	2
B-15	2-methylindol- 3-yl	O	3	CH ₃	endo	204-205°C	2
B-16	5-fluor-1- methylindol- 3-yl	O	3	CH ₃	endo	107-108°C	3 eller 2
B-17	5-fluorindol- 3-yl	O	3	CH ₃	endo	244-245°C ³⁾	2

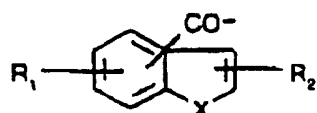
Fortsat eksempel

B-18	5-fluor-1-methylindol-3-yl	O	3	benzyl	endo	127-128°C	3
B-19	1-methylindol-3-yl	O	3	CH ₃	endo	103-104°C	3
B-20	5-methylindol-3-yl	NH	3	CH ₃	endo	265-267°C ³⁾	1
B-21	5-fluorindol-3-yl	NH	2	CH ₃	endo	220-222°C	1
B-22	1-methylindol-3-yl	NH	2	CH ₃	endo	169-170°C	3 eller 1
B-23	2-methylindol-3-yl	NH	2	CH ₃	endo	196-197°C ³⁾	1
B-24	indol-3-yl	NH	2	CH ₃	exo	261-262°C ³⁾	1
B-25	indol-3-yl	NH	2	CH ₃	endo	205-206°C	1
B-26	5-chlorindol-3-yl	NH	2	CH ₃	endo	210-212°C	1
B-27	indol-3-yl	O	3	benzyl	endo	234-235°C	1
B-28	1-methylindol-3-yl	O	3	benzyl	endo	147-148°C	2
B-29	5-fluorindol-3-yl	O	3	benzyl	endo	193-194°C	2
B-30	benzothien-3-yl	O	3	CH ₃	endo	129-130°C	2
B-31	benzothien-3-yl	NH	3	CH ₃	endo	225-226°C	1 ⁷⁾
B-32	benzofuran-3-yl	NH	3	CH ₃	endo	199-201°C	1
B-33	benzofuran-3-yl	O	3	CH ₃	endo	77-78°C	2
B-34	1(H)inden-3-yl	NH	3	CH ₃	endo	181-183°C	1
B-35	indol-3-yl	NH	4	CH ₃	exo	264-266°C ³⁾	1 ¹⁰⁾
B-36	indol-3-yl	O	4	CH ₃	exo	264-267°C ³⁾	2

0

C-SERIE-EKSEMPLER

Der fremstilles følgende forbindelser med den almene formel I, hvor D er en gruppe med den almene formel IV og A er en gruppe med den almene formel:



10

Eksempel	A	B	n	R _g	Konfiguration	Smp.	Fremstilling
15 C-1	Indol-5-yl	O	2	CH ₃	endo	191-193°C	2
C-2	indol-5-yl	O	3	CH ₃	endo	148-149°C	10
C-3	3-iod-indol-5-yl	O	3	CH ₃	endo	172-174°C	6
C-4	indol-4-yl	NH	2	CH ₃	exo	267-269°C ³⁾	1
20 C-5	indol-4-yl	NH	2	CH ₃	endo	221-223°C ³⁾	1
C-6	indol-5-yl	NH	2	CH ₃	endo	220-221°C	1

25

REPRÆSENTATIVE UDGANGSMATERIALER MED DEN ALMENE FORMEL VII

Eksempel	n	R _g	Konfiguration	B	Karakterisering	Trivialnavn
30 a)	2	CH ₃	endo	O	Smp. 59-61°C	tropin
b)	2	CH ₃	exo	O	Smp. 105-107°C	pseudotropin
c)	2	CH ₃	endo	NH	Kp. 82°C/12 mm	tropinamin
35 d)	2	CH ₃	exo	NH	Kp. 75°C/0,05 mm	pseudotropinamin
e)	3	CH ₃	endo	NH	Kp. 115°C/17 mm	

0

i) N-methyl-10-aza-bicyclo[4.3.1]dec-8-ylamin (til eksempel B-35)

15 g natrium omsættes på en måde, der er analog med den herunder i eksempel j) beskrevne, med 9,69 g 10-methyl-10-azabicyclo[4.3.1]decan-8-on-oximacetat (smeltepunkt 253-253,5 °C, fremstillet på en måde, der er analog med den i eksempel A-1b beskrevne), hvilket giver en olie med kogepunkt 105 °C/0,9 mmHg efter oparbejdning på konventionel måde.

10

¹H-NMR-spektrum (200 MHz): δ (ppm) = 3,27.3,04 (multiplet, 2H, HC-(1)- og H-C(6); 2,59 (singlet, 3H, H-C(11)), 2,01-1,49 (multiplet, 13H 6 x 2H-C og H-C(8); 1,24 (singlet, 2H; 2.H-N udskiftelig med D₂O).

15

¹³C-NMR-spektrum (25,2 MHz): δ (ppm) = (d) dublet), 42,85 (kvartet C-11), 41,44 (dublet), 37,13 (triplet, C-7 og C-9), 32,54 (triplet, C-2 og C-5) og 24,88 (triplet C-3 og C-4).

20

Konfigurationen menes at være exo.

j) N-methyl-10-azabicyclo[4,3,1]decan-8-ol (til eksempel B-36)

25

5 g natriumstykker sættes til en varm opløsning af 3,5 g 8-methyl-10-azabicyclo[4.3.1]decan-8-on i 100 ml tør n-butanol. Blandingen tilbagesvales i 1 time, afkøles og gøres sur med koncentreret saltsyre til pH-værdi 2. Blandingen inddampes til tørhed, hvilket giver en remanens, der tages op i natriumhydroxid. Blandingen ekstraheres

30

35

med chloroform, tørres og destilleres, kogepunkt 90-95 °C/0,025 mm Hg.

¹H-NMR-spektrum (200 MHz): δ (ppm) = 4,07-4,23 (multiplet, 'H-C-(8) halvbredde ca. 20 Hz); 3,63-3,69 (triplet, 0,33 H, j=7Hz, HO-C-(8(en isomer udskiftelig med D₂O)), 2,13-1,38 (multiplet, 12H, 6 x CH₂).

¹³C-NMR-spektrum (25,2 MHz): δ (ppm) = 63,10 (dublet C-8), 56,80 (dublet, C-1 og C-6), 43,13 (kvartet, NCH₃), 36,60 (triplet C-7 og C-9), 34,80 (triplet, C-2 og C-5), 25,04 (triplet C-3 og C-4).

Konfigurationen menes at være exo.

Forbindelserne fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen udviser farmakologisk virkning og er derfor nyttige som lægemidler, f.eks. til terapi.

15 Forbindelserne udviser især serotonin-M-receptor antagonistvirkning, som vist ved standardtests. F.eks. blev der i én test observeret virkningen af forbindelserne ved inhibering af virkning af serotonin ved reduktion af amplituden af det samlede aktionspotential fra den isolerede kaninvagusnerve ifølge principperne beskrevet af Riccioppo Neto, European Journal of Pharmacology, (1978) 49, 20 351-356, under betingelser, der tillader differentiering mellem aktionspotentialer genereret i myelinierede nervefibre (A-fibre) og dem, der er genereret i små ikke-myelinierede fibre (C-fibre) som beskrevet af B. Oakley og R. Schater, Experimental Neurobiology, A Laboratory Manual, University of Michigan Press, 1978, s. 85-96. Serotonin selv udøver selektivt sin virkning på C-fibre og reducerer progressivt amplituden af aktionspotentialer i disse fibre i forhold til dosis. Denne virkning af serotonin er ikke blokeret af de kendte serotoninantagonister, nemlig metitepin, methysergid, BOL-148, der siges

0

at blokere D-receptorer for serotonin, men ikke M-recptorer (jfr. Gaddam og Prcarelli, Brit. J. Pharmacol. (1957), 12, s. 323-328). Det ser derfor ud til, at serotonin reducerer amplituden af aktionspotentialer, der bæres af C-fibre, gennem en virkning formidlet af M-receptorer for serotonin, der er lokaliseret på disse nervefibre.

5

Testen kan udføres ved at fastlægge en dosis-responskurve for serotonin (10^{-7} - 5×10^{-6} M) efter opstilling af nerven. Serotoninen vaskes ud, og når C-fiberaktionspotentialer har genopnået sin oprindelige amplitude, præinkuberes nerven med forbindelsen fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen i en fast koncentration på fra ca. 10^{-16} M til ca. 10^{-6} M i 30-60 minutter. Varierende koncentrationer af serotonin (10^{-7} til 10^{-4} M) påføres derefter med forbindelsen fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen ved den koncentration, der var til stede under præinkubationsperioden.

10

15

20

M-receptorantagonisterne fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen blokerer enten virkningen af serotonin fuldstændigt (ikke-kompetitiv antagonist) eller forårsager en parallel forskydning af serotonin/dosis-responskurven til højre (dvs. der kræves forøgede koncentrationer af serotonin til virkning) (kompetitiv antagonist). pD'_2 - eller pA_2 -værdien kan opnås på konventionel måde. På side 27 er vist pA_2 -værdien for nogle af forbindelserne fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

25

30

Serotonin M-receptorantagonistvirkningen indiceres også ved inhibering af virkningen af serotonin på det isolerede kaninhjerte ifølge metoden beskrevet af J.R. Fozard og A.T. Moborak Ali, European Journal of Pharmacology, (1978) 49, 109-112 ved koncentrationer på fra 10^{-11} til 10^{-5} M af forbindelsen fremstillet ved fremgangsmåden

35

ifølge opfindelsen. pD'_2 - eller pA_2 -værdier kan beregnes på konventionel måde.

5 Virkningen af forbindelserne som serotonin M-receptorantagonister til behandlingen af analgesi bekræftes af effekten i varmpladetesten ved en dosis på fra ca. 0,1 til 100 mg/kg subcutant eller peroralt.

10 Serotonin M-receptorantagonistvirkningen indiceres endvidere i cantharidin-vabelbasistesten ved koncentration på 10^{-8} M. Med cantharidin dannes en vabel i huden på underarmen hos frivillige forsøgspersoner. Når serotonin påføres til basis af sådanne vabler, giver det smerte, der kan måles, idet intensiteten er proportional med den påførte koncentration af serotonin. Proceduren har været beskrevet af C.A: Keele og D. Armstrong i "Substances
15 producing Pain and Itch", Edward Arnold, London, 1964, s. 30-57. Denne algesiske virkning af serotonin inhiberes ikke af serotonin D receptorantagonister såsom lysergsyre-diethylamid eller dens bromderivat, og menes derfor at være formidlet af M-receptorer.

20 I den fulgte procedure måles, i stedet for topamplituden, arealet under kurven ved hjælp af en linearintegrator koblet til en smerteintensitetsindikator, der betjenes af den frivillige forsøgsperson. Med stigende koncentrationer af serotonin kan der opnås en kumulativ dosis-responskurve for serotonin. Når der ikke fås noget yderligere respons ved forøgelse af serotonininkoncentrationen, vaskes serotonin af, og vablen inkuberes med fysiologisk pufferopløsning i mindst 40 minutter, før forbindelsen fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen,
25 f.eks. de foretrukne forbindelser fra eksemplerne A-2 eller A-3, påføres. Vablens basis præinkuberes med testsubstansen i 30 minutter ved en koncentration på ca. 10^{-8} M,

0 før der påføres varierende koncentrationer af serotonin.
En pA_2 -værdi kan beregnes på konventionel måde.

Forbindelserne fremstillet ved fremgangsmåden ifølge op-
findelsen indiceres derfor til brug som serotonin M-
5 receptorantagonister, f.eks. ved behandling af smerte,
især migræne, vaskular- og klyngehovedpiner og trigeminal
neuralgi og også til behandling af hjertekredsløbssygdom-
me, f.eks. ved behandling af pludselig død, og muligvis
10 som anti-psykotiske midler.

En indiceret daglig dosis er fra ca. 0,5 til 500 mg hen-
sigtsmæssigt indgivet i delte doser i enhedsdosisform 2-4
gange dagligt indeholdende fra ca. 0,2 til ca. 250 mg af
15 forbindelsen, eller i præparatform med forlænget afgivel-
se.

Forbindelserne fremstillet ved fremgangsmåden ifølge op-
findelsen udviser endvidere anti-arrhythmisk virkning som
20 indiceret ved deres serotonin M-receptoantagonistvirkning
og i standardtests. F.eks. forhindrer forbindelserne
arrhytmi, der er induceret ved hjælp af norepinephrin i
bedøvede rotter. I denne test gives infusioner af norepi-
nephin (3-10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dyrelegemsvægt) indtil en arrhythmisk
25 fase, der ved ECG-målinger vises at vare længere end 10
sekunder. Efter kontrol af tre på hinanden følgende ind-
sprøjtninger af norepinephrin injiceres forbindelserne
fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen i doser
på fra 10 til ca. 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dyrelegemsvægt efterfulgt af
30 norepinephrinindsprøjtninger. Den arrhythmiske fase reduceres
eller forsvinder afhængigt af dosen af testforbindelsen. Ne-
denstående tabel viser pA_2 -værdien for nogle af forbindelser-
ne fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

35

	Eksempel	pA_2 (vagusnerve)	pA_2 (anti-arrhythmisk)
0	A-1	8,8	9,4
	A-2	10,2	10,6
	A-10	11,3	10,0
	A-11	9,5	10,5
5	B-1	8,3	8,7
	B-4	10,2	10,4
	B-8	8,1	7,4
	B-10	8,6	9,2
	B-17	9,6	10,2
	B-30	8,7	9,5
10	B-33	9,3	9,0

Forbindelserne er derfor indiceret til brug som anti-arrhythmiske midler. En indiceret daglig dosis er fra ca. 0,5 til ca. 500 mg, hensigtsmæssigt indgivet oralt eller ved injektion i deltedoser 2-4 gange daglig eller i enhedsdosisform indeholdende fra ca. 0,2 til ca. 250 mg, eller i præparatform med forlænget afgivelse.

Frengangsmåden ifølge opfindelsen tilvejebringer således en forbindelse i farmaceutisk acceptabel form, f.eks. i fri baseform, eller farmaceutisk acceptabel syreadditionssaltform eller kvaternær ammoniumsaltform til anvendelse som et farmaceutisk middel, især til anvendelse som serotonin M-antagonist ved de sygdomme, hvor blokering af serotonin M-receptorer forventes at ville have velgørende virkninger, f.eks. som et analgetisk middel, især som et anti-migrænemiddel og som et anti-arrhythmisk middel.

Den foretrukne anvendelse er den analgetiske anvendelse. De foretrukne forbindelser er titelforbindelserne fra eksemplerne A2 og A3.

Forbindelserne fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan indgives i fri baseform eller i form af farmaceutisk acceptable salte, f.eks. passende syreadditionssalte og kvaternære ammoniumsalte. Sådanne salte udviser samme grad af virkning som de fri baser.

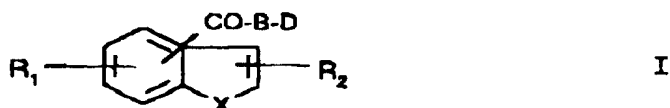
En gruppe forbindelser omfatter forbindelser med den almene formel I, hvor R_1 og R_2 uafhængigt af hinanden er hydrogen, halogen, C_{1-4} -alkyl eller C_{1-4} -alkoxy, R_2 er i 4- eller 5-stillingen, R_3 er hydrogen eller C_{1-4} -alkyl, den fri valens er i 3-, 4- eller 5-stillingen, D er en gruppe med den almene formel IV, hvor R_8 er hydrogen, C_{1-4} -alkyl eller benzyl og hvor den fri valens sidder i 3-stillingen.

En gruppe forbindelser omfatter forbindelserne ifølge den ovennævnte almene formel I undtagen en hvilken som helst af de specifikke eksempler, f.eks. forbindelsen fra eksempel A2 eller A3.

PATENTKRAV:

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse med den almene formel I

5



hvor den fri binding kan være bundet til en hvilken som helst af positionerne 2, 3, 4, 5, 6 eller 7,

X er $-NR_3-$, $-O-$ eller $-S-$,

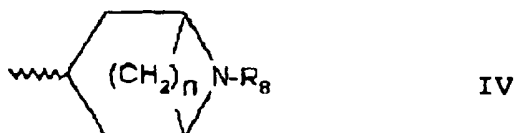
10 R_1 og R_2 uafhængigt af hinanden er hydrogen, halogen, C_{1-4} -alkyl eller C_{1-4} -alkoxy,

R_3 er hydrogen eller C_{1-4} -alkyl,

B er $-O-$ eller $-NH-$, og

D er en gruppe med den almene formel IV

15

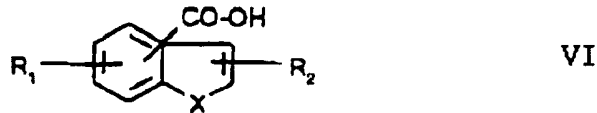


hvor n er 2, 3 eller 4,

R_8 er hydrogen, C_{1-7} -alkyl eller phenyl(C_{1-4})alkyl,

eller syreadditionssalte eller kvaternære ammoniumsalte
 20 deraf, k e n d e t e g n e t ved, at den omfatter følgende trin:

a) kondensering af en passende forbindelse med den almene formel VI



5 hvor den fri binding, R_1 , R_2 og X er som ovenfor defineret, eller et reaktivt derivat deraf, eller en precursor for syren eller derivatet, med en passende forbindelse med den almene formel VII

H-B-D

VII

10

hvor B og D er som ovenfor defineret, eller en precursor for forbindelsen, eller

b) afbeskyttelse af en hvilken som helst beskyttet form af en forbindelse med den almene formel I til dannelselse af en forbindelse med den almene formel I, eller

c) halogenering af en forbindelse med den almene formel I, hvor R_2 er hydrogen, til dannelselse af den tilsvarende forbindelse, hvor R_2 er halogen, eller

d) alkoxylering af en forbindelse med den almene formel I, hvor R_2 er halogen, til dannelselse af den tilsvarende forbindelse, hvor R_2 er C_{1-4} -alkoxy, og

udvinding af den resulterende forbindelse med den almene formel I som sådan eller som et syreadditionssalt eller som et kvaternært ammoniumsalt deraf.

25 2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendet tegnet ved, at der fremstilles en forbindelse med den almene formel I, hvor D er en gruppe med den almene formel IV,

eller syreadditionssalte eller kvaternære ammoniumsalte deraf.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 2, kendetegnede ved, at der fremstilles en forbindelse med den almene
5 formel I, hvor n er 3, eller syreadditionssalte eller kvaternære ammoniumsalte deraf.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendetegnede ved, at der fremstilles N-(endo-9-methyl-9-azabicyclo-
[3.3.1]non-3-yl)-benzothien-3-yl-carboxylsyreester eller
10 syreadditionssalte eller kvaternære ammoniumsalte deraf.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendetegnede ved, at der fremstilles indol-3-yl-carboxylsyre-endo-8-
methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-ester eller syreaddi-
tionssalte eller kvaternære ammoniumsalte deraf.