(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 912409 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 912409

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07D453/02
C07D471/06

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **17.05.1991**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **17.05.1991**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **20.11.1991**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

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

19.05.1990 DE 4016212 13.06.1990 DE 4018886

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Boehringer Ingelheim KG,** Postfach 200, 55216 Ingelheim, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Walther, Gerhard,** BRD, SAKSA, (DE)
2 • **Küfner-Mühl, Ulrike,** Germany, SAKSA, (DE)
3 • **Stransky, Werner,** 6535 Gau-Algesheim, SAKSA, (DE)
4 • **Weber, Karl-Hainz,** BRD, SAKSA, (DE)
5 • **Ensinger, Helmut,** 6507 Ingelheim am Rhein, SAKSA, (DE)
6 • **Kuhn, Franz Josef,** BRD, SAKSA, (DE)
7 • **Müller, Enzio,** BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

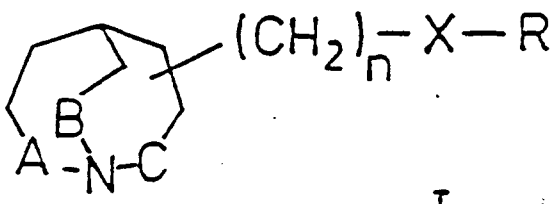
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Bisykliset 1-atsa-sykloalkaanit

Bicykliska 1-aza-cykloalkaner

Bisykliset 1-atsa-sykloalkaanit. - Bicykliska 1-aza-cykloalkaner.

Keksinnön kohteena ovat yleiskaavan I mukaist bisykliset 1-atsa-sykloalkaanit, näiden valmistusmenetelmät ja näiden käyttö lääkeaineina.

Uudet yhdisteet vastaavat yleiskaavaa I



I

jossa

R on 1-6-hiiliatominen alkyyliryhmä, 3-6-hiiliatominen alkenyyliryhmä, 3-6-hiiliatominen alkinyyliryhmä, jolloin alkyyli-, alkenyyli- tai alkinyyliryhmä voi olla substituoitu fenyylillä substituoidulla fenyylillä, mahdollisesti substituoidulla bifenyylillä, mahdollisesti substituoidulla oksetaanilla tai mahdollisesti substituoidulla 5-, 6- tai 7-jäsenisellä heterosyklillä, tai

R on mahdollisesti substituoitu fenyyli, mahdollisesti substituoitu bifenyyli, mahdollisesti substituoitu 5-, 6- tai 7-jäseninen heterosykli;

X on happi tai rikki,

A, B ja C ovat toisistaan riippumatta CH_2 tai yksinkertainen sidos ja

n = 0, 1 tai 2,

mahdollisesti rasemaatteinaan, enantiomeereinään, diastereomeereinään ja näiden seoksina sekä mahdollisesti niiden farmakologisesti vaarattomat happoadditiosuolat, kuten myös niiden kvartäärisuolat.

Alkyyliryhmillä ymmärretään tämän keksinnön mielessä haarautuneita tai haarautumattomia, 1-6-hiiliatomisia alkyyliryhmiä, kuten esimerkiksi metyyliä, etyyliä, propyyliä, butyyliä, pentyyliä ja heksyyliä, ja myös näiden haarautuneita isomeerejä, kuten esimerkiksi iso-propyyliä, iso-butyyliä, tert.-butyyliä, sek.-butyyliä jne.; alkenyyliryhmillä ymmärretään haarautuneita tai haarautumattomia, 3-6-hiiliatomisia alkenyyliryhmiä, kuten esimerkiksi propenyyliä, butenyyliä, pentenyyliä ja heksenyyliä, joissa on yksi kaksoissidos; ja alkinyyliryhmillä ymmärretään haarautuneita tai haarautumattomia, 3-6-hiiliatomisia alkinyyliryhmiä, kuten esimerkiksi propinyliä, butinyyliä ja pentinyyliä, joissa on yksi kolmoissidos. Suositeltuja ovat tällaiset alkenyyli- tai alkinyyliryhmät, joissa kaksois- tai kolmoissidos on pääteasemassa.

Substituoidulla fenyylillä ymmärretään - mikäli ei ole muuta ilmoitettu - fenyyliryhmiä, jotka on substituoitu kerran, kahdesti tai kolmesti halogeenilla, hydroksilla ja/tai haarautuneella tai haarautumattomalla 1-5-hiiliatomisella alkyylillä, C_3 - C_6-sykloalkyylillä, C_1 - C_5-hydroksiaplkyylillä, aminolla, mono- tai disubstituoidulla C_1 - C_4-alkyyliaminolla, mahdollisesti substituoitua sykloalkyyliä, bifenylyyliä, jolloin toinen fenyylirengas voi olla myös substituoitu edellä annetulla tavalla.

Esimerkkeinä mainittakoon:

2-kloorifenyyli, 2,6-dikloorifenyyli, 2-bromifenyyli, 3-fluorifenyyli, 2,3-dikloorifenyyli, 4-hydroksifenyyli, 2-metyylifenyyli, 4-metyylifenyyli, 3-etyylifenyyli, 4-propyylifenyyli,

4-isopropyylifenyyli, 4-butyylifenyyli, 4-tert.-butyylifenyyli, 4-pentyylifenyyli, 2,4-dimetyylifenyyli, 2-trifluorimetyylifenyyli, 3-trifluorimetyylifenyyli, 2-metoksifenyyli, 4-metoksifenyyli, 3-etoksifenyyli, 2-propoksifenyyli, 4-butoksifenyyli, 2,4-dimetoksifenyyli, 3,4,5-trimetoksifenyyli.

Edellä annetun määritelmän puitteissa tarkoittaa heterosykli mm. 5- - 7-jäsenistä rengasta, joka sisältää heteroatomeina happea, rikkiä ja/tai typpeä ja johon voi olla mahdollisesti kondensoitunut toinen aromaattinen rengas, mieluummin fenyylirengas.

Tyydytetyistä heterosyklisistä 6-jäsenisistä renkaista mainittakoon esimerkkeinä:
1,4- ja 1,3-dioksaani, morfoliini, tiomorfoliini, piperidiini, piperatsiini, 4- C_1 - C_4-alkyylipiperatsiini, N-hydroksi - C_1 - C_4-alkyylipiperatsiini, 2,5-diketopiperatsiini, tetrahydropyraani.
Esimerkkeinä tyydyttyneistä hetrosyklisistä 5-jäsenisistä renkaista mainittakoon esimerkiksi:
tetrahydropyrroli, tetrahydrofuraani, proliini, tetrahydropyratsoli, imidatsolidiini, hydroksiproliini, pyrrolidiini, pyratsolidiini, pyrrolidoni, tiolaani, butyolaktoni, 1,2-oksatiolaani.

Esimerkkeinä 5-, 6- ja 7-jäsenisistä, kerran ja useamman kerran tyydyttämättömistä heterosyklisistä renkaista mainittakoon: imidatsoli, imdatsoliini, 1,2,4- ja 1,2,3-triatsoli, tetratsoli, isotiatsoli, furaani, dihydrofuraani, tiofeeni, pyridiini, pyrimidiini, pyraani, 2,5-dihydropyrroli, tiatsoli, tiadiatsiini, atsepiini, 1,2-oksatiepaani, pyrroli, pyrrolidiini, pyratsoliini, dimetyylipyrroli, 2-asyylifuraani, dihydrotiofeeni. Muina heteroaroyyliryhminä mainittakoon esimerkiksi pyratsinyyli, kinolyyli, isokinolyyli, kinatsolyyli, kinoksalyyli, tiatsolyyli, bentsotiatsolyyli, isotiatsolyyli, ok-

satsolyyli, bentsøksatsolyy, isoksatsolyyl, imidatsolyyli, bentsimidatsolyyli, pyratsolyyli ja indolyyli.
Hyvänä pidetty heterosyklinen ryhmä on esimerkiksi pyridyyliryhmä, joka voi olla substituoitu 1 - 4 kertaa, mieluummin 1 - 2 kertaa samalla tai erilaisella ryhmällä seuraavista: hydroksi, C_1 - C_4-alkyyli, C_1 - C_4-alkoksi, NH_2, mono- tai di (C_1 - C_4-)alkyyliamino, halogeeni, CF_3, CN tai nitro.

Typpiatomin kautta sitoutuneina 5-, 6- tai 7-jäsenisinä renkaina mainittakoon lisäksi esimerkkeinä: fenantridin-6-oni, kinolin-2-oni, isokinolin-1,3-dioni, bents[c,d]indoli, 1,4-bentsoksatsin-3-oni, indol-2,3-dioni, indol-2-oni, 1,2,4-triatsolo[4,3-a]pyridin-3-oni, 1,2-bentsisotiatsol-3-oni, 1H-indatsoli, 1H-bentsimidatsoli, isoindol-1,3-dioni, 1H-bentstriatsoli, bentsotiatsin-3-oni, bents[d,e]-isokinolin-1,3-dioni, 4-kinatsolinoni, isoindol-1-oni, pyrrolo-[1,2-c]imidatsol-1,3-dioni, 1,3-dihydro-2H-indol-2-oni, tetrahydro-1H-isoindol-1,3-dioni, 3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dioni, indoli, indatsoli, bentsimidatsoli, bentsimidatsol-2-oni, 1,4-bentsotiatsin-3-oni-, 1H-isoindol-1,3-dioni.

Heterosykli voi olla substituoitu kerran tai useamman kerran halogeenilla, hydroksilla, haarautuneella tai haarautumattomalla C_1 - C_4-alkyylillä, C_1 - C_4-hydroksialkyylillä ja/tai C_1 - C_4-alkoksilla. Heterosykli voi sisältää ketofunktion, kuten esimerkiksi dihydrotetrafuranoni.

Hyvänä pidettyjä yleiskaavan I mukaisia yhdisteitä ovat ne, joissa X on happi, n = 0 tai 1 ja substituentti $(CH_2)_n$-X-R on α- tai ß-asemassa karbosykliseen sillanpäähän nähden, ja R on 1-3-hiiliatominen alkyyliryhmä, 3- tai 4-hiiliatominen alkenyyliryhmä, 3- tai 4-hiiliatominen alkinyyliryhmä, mahdollisesti substituoitu fenyyliryhmä, mahdollisesti substituoitu 5- tai 6-jäseninen aromaattinen heterosykli.

Hyvänä pidettyjä yleiskaavan I mukaisia yhdisteitä ovat kinuklidiinit, joissa n = 0 tai 1, X = happi ja R = mahdollisesti substituoitu pyridiini, tiofeeni, furaani, pyrimidiini, imidatsoli, pyratsoli, 1,2,4-triatsoli, oksetaani, tetrahydrofuraani, pyrrolidiini tai oksolaani, mahdollisesti substituoitu fenyyliryhmä, mahdollisesti substituoitu bentsyyliryhmä, jolloin sivuketju on kinuklidiinisysteemin 3-asemassa.

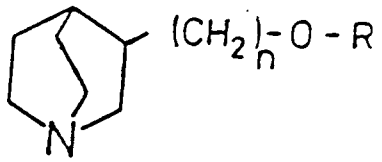
Hyvänä pidettyjä yleiskaavan I mukaisia 1-atsabisyklo[2.2.1]-heptaaneja ovat ne, joissa X = happi, n = 0 tai 1 ja R on 1-3-hiiliatominen alkyyliryhmä, 3- tai 4-hiiliatominen alkenyyliryhmä tai 3- tai 4-hiiliatominen alkinyyliryhmä, mahdollisesti substituoitu pyridiini, tiofeeni, furaani, pyrimidiini, imidatsoli, pyratsoli, 1,2,4-triatsoli, oksetaani, tetrahydrofuraani, pyrrolidiini tai oksolaani, mahdollisesti substituoitu fenyyliryhmä, mahdollisesti substituoitu bentsyyliryhmä, jolloin sivuketju on bisyklisen systeemin 3-asemassa.

Hyvänä pidettyjä yleiskaavan I mukaisia 1-atsa-bisyklo[3.2.1]-oktaaneja ovat ne, joissa X = happi, n = 0 tai 1 ja R on 1-3-hiiliatominen alkyyliryhmä, 3- tai 4-hiiliatominen alkenyyliryhmä tai 3- tai 4-hiiliatominen alkinyyliryhmä, mahdollisesti substituoitu pyridiini, tiofeeni, furaani, pyrimidiini, imidatsoli, pyratsoli, 1,2,4-triatsoli, oksetaani, tetrahydrofuraani, pyrrolidiini tai oksolaani, mahdollisesti substituoitu fenyyliryhmä, mahdollisesti substituoitu bentsyyliryhmä, jolloin sivuketju on bisyklin 3- tai 6-asemassa.

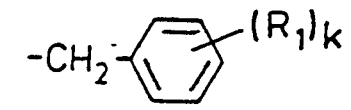
Hyvänä pidettyjä yleiskaavan I mukaisia 1-atsa-bisyklo[3.3.1]-nonaaneja ovat ne, joissa X = happi, n = 0 tai 1 ja R on 1-3-hiiliatominen alkyyliryhmä, 3- tai 4-hiiliatominen alkenyyliryhmä, 3- tai 4-hiiliatominen alkinyyliryhmä, mahdollisesti substituoitu pyridiini, tiofeeni, furaani, pyrimidiini, imidatsoli, pyratsoli, 1,2,4-triatsoli, oksetaani, tetrahydrofuraani, pyrrolidiini tai oksolaani, mahdollisesti substi-

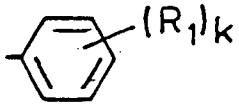
tuoitu fenyyliryhmä, mahdollisesti substituoitu bentsyyliryhmä, jolloin sivuketju on ensisijaisesti bisyklin 3-asemassa.

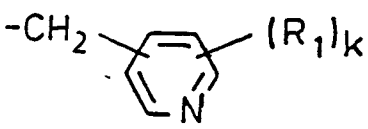
Erityisen hyvänä pidettyjä ovat yhdisteet, joilla on kaava

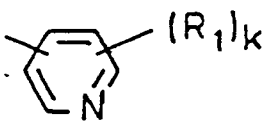


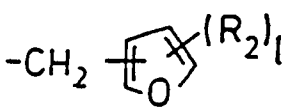
jossa n = 0 tai 1;
ja
R on ryhmä, jolla on kaava

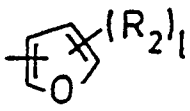


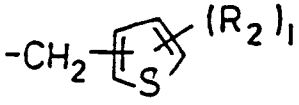


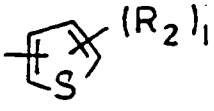


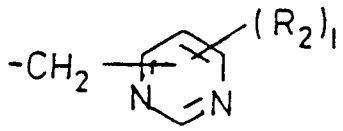


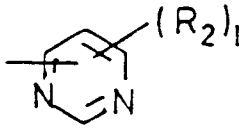


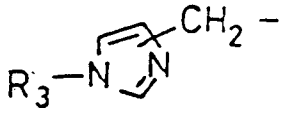


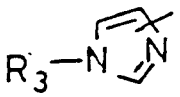


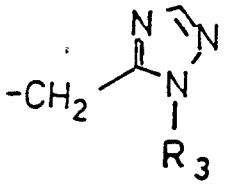


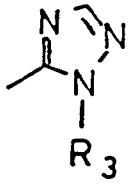




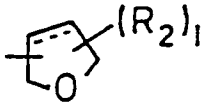


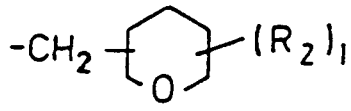


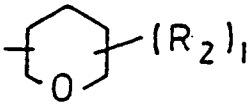


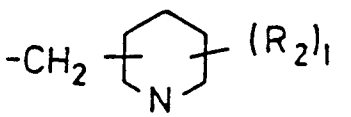


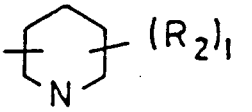


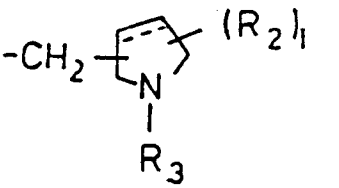












joissa

R_1 on vety, C_1 - C_4-alkyyli, mieluummin metyyli, C_1 - C_4-alkoksi, mieluummin metoksi, amino, C_1 - C_4-alkyyliamino, C_1 - C_4-dialkyyliamino, halogeeni, hydroksi, C_3 - C_6-sykloalkyyli, mahdollisesti substituoitu fenyyli, = O;

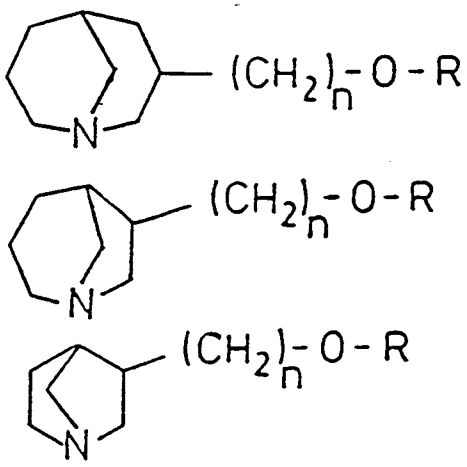
k on 1, 2 tai 3, jolloin kun k > 1 kaikki ryhmät R_1 voivat olla samoja tai erilaisia,

R_2 on vety, C_1 - C_4-alkyyli, mieluummin metyyli, C_1 - C_4-alkoksi, mieluummin metoksi, halogeeni, = O;

l on 1 tai 2, mieluummin 1, jolloin kun l = 2, R_2 voivat olla samanlaisia tai erilaisia;

R_3 on vety, C_1 - C_4-alkyyli, mieluummin metyyli.

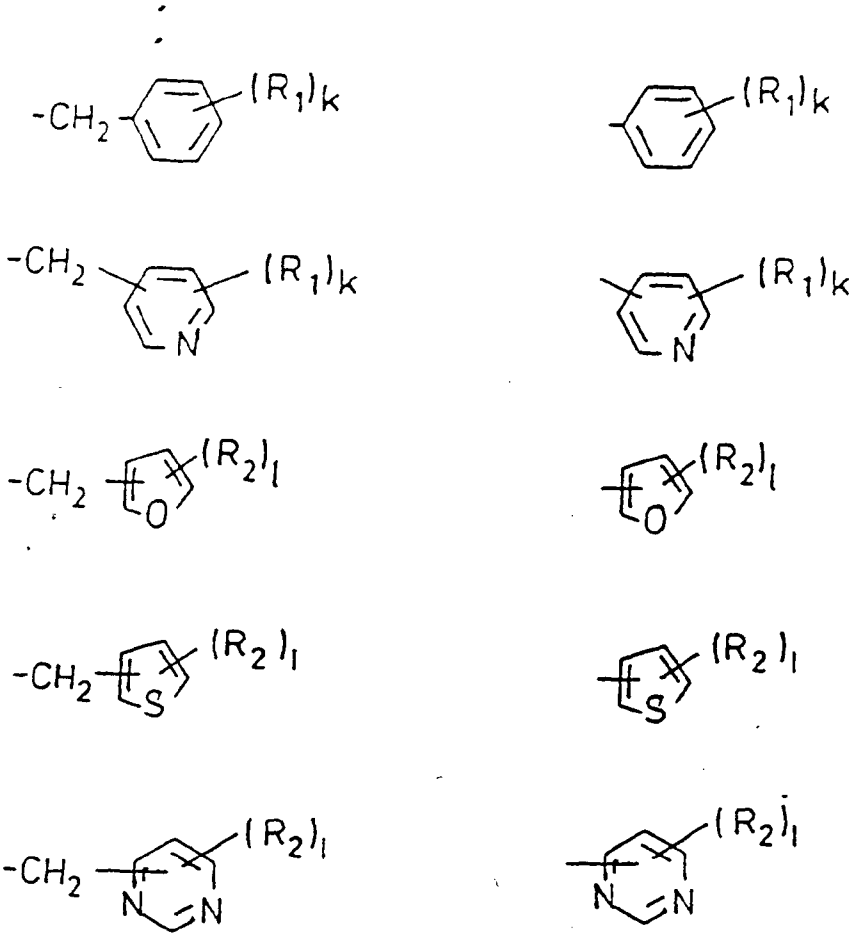
Suositeltuja ovat edelleen ryhmät, joilla on yleiskaava



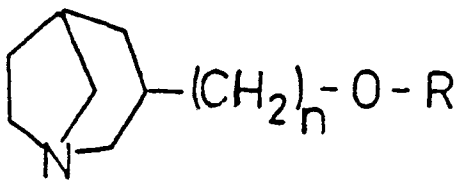
joissa

n = nolla tai 1, mieluummin nolla;

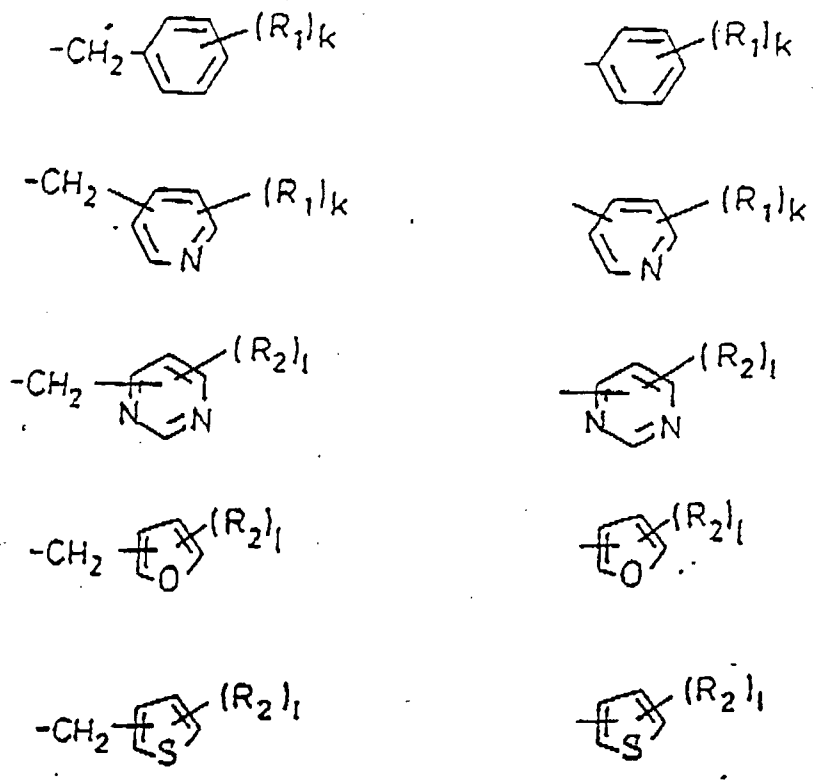
R = C_3-alkinyyli, C_3-alkenyyli, ryhmä, jolla on yleiskaava



joissa R_1, R_2, k ja l tarkoittavat samaa kuin edellä;
suositeltuja ovat edelleen ryhmät, joilla on yleiskaava



jossa
n = nolla tai 1;
R = C_3-alkinyyli, C_3-alkenyyli, metyyli, etyyli, propyyli,



joissa R_1, R_2, k ja l tarkoittavat samaa kuin edellä, rasemaatteinaan, enantiomeereinään, diastereomeereinään tai näiden soksina sekä niiden farmakologisesti vaarattomat happoadditiosuolat, kuten myös kvartäärisuolat.

Tekniikan tasosta tunnetaan jo määrättyjä yleiskaavan I mukaisia yhdisteitä. Siten esimerkiksi julkaisemattomasta eurooppalaisesta patenttihakemuksesta 370 415 tunnetaan yleiskaavan I mukaisia kinuklidiineja, joissa R on substituoimaton alkyyli-, alkenyyli- tai alkinyyliryhmä. Nämä yhdisteet ovat patenttivaatimusten ulkopuolella. Eurooppalaisesa patenttihakemuksessa ei ole kuitenkaan nimenomaan mainittu tämän tyyppisiä optisesti aktiivisia yhdisteitä.

Kuten esimerkissä 3 on nyt ensi kertaa kuvattu, enantiomeerien erottaminen tapahtuu lähtemällä raseemisista yhdisteistä käyttämällä optisesti aktiivisia suoloja, esimerkiksi (+)- tai (-)-viinihappoa, sinänsä tunnetuilla menetelmillä.

Sitoutumistutkimuksissa, joissa kyse oli muskariinialatyypeistä M_1, M_2 ja M_3 (rotat) ja fosfatidylino-sitolin burnover-tapahtuman stimuloimisesta (CHO-soluviljelmät ja ihmisen m_1-reseptorialatyyppi), (+)-(propargyylioksimetyyli)-1-atsa-bisyklo[2.2.2]-oktaani osoittautui in vitro vaikutukseltaan voimakkaammaksi kuin rasemaatti ja (-)-enantiomeeri. (+)-(propargyylioksimetyyli)-1-atsa-bisyklo]2.2.2]oktaanin kolinomimeettinen in vivo-vaikutus osoitettiin kaniineilla EEG:n avulla (teta-aaltojen lisääntyminen).

Samoin tunnetaan yleiskaavan I mukaisia kinuklidiineja, joissa R on määritelty hapen kautta liittyneenä heterosyklisenä renkaana. Brittiläisessä patenttijulkaisussa 2 208 385 nämä yhdisteet on kuitenkin kuvattu 5-HT-antagonisteiksi. Eurooppalaisesta patenttijulkaisusta 257 741 tunnetaan yleiskaavan I mukaisia substituoituja 1-atsabisyklo[3.3.1]-nonaaneja, joissa R on hapen kautta liittynyt C_1-C_3-alkyyliryhmä.

Yleiskaavan I mukaiset yhdisteet, mikäli R on alifaattinen ryhmä, voidaan valmistaa analogisesti Stotter'in et al. kirjassa Heterocycles, Vol. 25 (1987), sivu 25, kuvatun menetelmän kanssa. Lähtemällä vastaavista - mahdollisesti N-suojatuista (so. bisyklin typpiatomi on salvattu suojaryhmällä Z, esimerkiksi BH_3:lla) yleiskaavan I mukaisista johdoksista (R=H) saadaan keksinnön mukaiset yhdisteet deprotonoimalla vahvoilla emäksillä ja sen jälkeen saattamalla reagoimaan yleiskaavan Y-R mukaisen alkylointireagenssin kanssa, jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä ja Y on helposti lohkaistavissa oleva poistuva ryhmä - kuten esimerkiksi halogeeni, p-tolueenisulfonaatti jne. Reaktio suoritetaan polaarisissa inerteissä

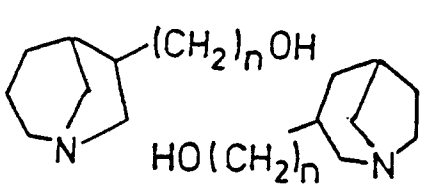
orgaanisissa liuottimissa, kuten esimerkiksi dimetyyliformamidissa, tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa jne.

Kun deprotonointi ja hydroksiyhdisteen muuntaminen metallisuolaksi suoritetaan mieluummin huoneen lämpötilassa tai hieman korotetussa lämpötilassa, tämän jälkeinen alkylointi tapahtuu mieluummin jäissä jäähdyttäen. Suoritetun reaktion jälkeen suojaryhmät lohkaistaan pois ja yhdisteet muunnetaan mahdollisesti happoadditiosuoloikseen tai kvartääri-yhdisteiksi. Tähän käytetyt reaktio-olosuhteet ovat tunnettuja. Suositeltuja kvartääriyhdisteitä ovat metjodidi ja metbromidi.

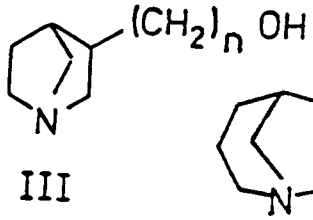
Deprotonoinnissa suositeltuja reagensseja ovat natriumhydridi, natriumamidi, alkalialkoholaatit, kuten esimerkiksi kalium-tert.butyraatti.

Hyvänä pidettyjä happoadditiosuoloja ovat esimerkiksi suolat kloorivetyhapon, bromivetyhapon, rikkihapon, fosforihapon, metaanisulfonihapon, etaanisulfonihapon, tolueenisulfonihapon, bentseenisulfonihapon, maitohapon, malonihapon, meripihkahapon, maleiinihapon, fumaarihapon, omenahapon, viinihapon, sitruunahapon tai bentsoehapon kanssa.

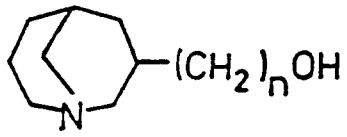
Synteesien tarvitsemat lähtöyhdisteet, vastaavat hydroksiatsabisykloalkaanit, ovat tunnettuja tekniikan tasosta,



IIa IIb



III



IV

siten esimerkiksi, kun n= 0, julkaisusta JACS 74, 2214 (1952) (IIa), J. Org. Chem. 33, 4376 (1968) (IIb), eurooppalaisesta patenttijulkaisusta 307 140 (III) ja lehdestä J. Pharm. Science 52, 331 (1954) (IV). Lähtöyhdisteet (R = H), joissa n = 1 tai

2, voidaan saada pelkistämällä vastaavat alkyyliesterit (X - R = COOalkyyli). Vastaavista ketoneista lähtemällä voidaan valmistaa yleiskaavojen II ja III mukaiset tiolit julkaisussa J. Chem. 43, 1965, kuvatulla menetelmällä.

Jos R yleiskaavassa I on aromaattinen tai heteroaromaattinen ryhmä, niin yleiskaavan I mukaiset yhdisteet voidaan saada käyttämällä Mitsunobu'n reaktiota (O. Mitsunobu kirjassa Synthesis, 1, 1981, Georg Thieme Verlag, Stuttgart; J. C. S. Perkin I, sivu 462, 1975) saattamalla vastaavat hydroksisubstituoidut reaktiokomponentit (kaava I R=H, reagenssi HOR, R=fenyyli, heterosykli) atsodikarboksyylihappodietyyliesterin ja trifenyylifosfiinin läsnäollessa. Reaktio tapahtuu yleensä inerteissä orgaanisissa liuottimissa huoneen lämpötilassa.

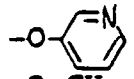
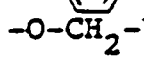
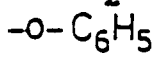
Yleiskaavan I mukaisilla yhdisteillä on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia. Yhdisteillä on siten sitoutumistutkimuksissa affiniteetti muskariinireseptoreihin ja muskariini-agonistiset GTP-siirtymät (GTP = guanosiinitrifosfaatti). (Birdsall, N.I.M., E.C. Hulme ja I.M. Stockton 1984 kirjassa T.I.P.S. Supplement, Proc. Internat. Symposium on Subtypes of Muscarinic Receptors, toim. Hirschowitz, Hammer, Giacchetti, Klirns, Levine; Elsevier s. 4 - 8).

Reseptoreihin sitoutumistutkimukset suoritettiin seuraavan kirjallisuusviitteen mukaisesti [A. Closse, H. Bittiger, D. Langenegger ja A. Wahner; Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 335, 372 - 377 (1987)].

Taulukko A: Reseptoreihin sitoutumistutkimukset

Radiolingadi: L(+)cis-[2-metyyli-^{3}H]-N,N,N-trimetyyli-1,3-dioksolaani-4-metaaniammonium-jodidi NET-647, NEN-yhtiö (New England Nuclear DU PONT).
Elin: Aivocortex (rotat)

Taulukko A:

Esimerkki	R*	Ki [nMol/l]
1		120
4	 fenyyli	229
9		89

Nämä aineet sopivat muskariiniagonisteina (kolinomimeetteinä) sairauksien hoitoon kolinergisen systeemin vajaatoiminnassa.

Farmakologisten havaintojen perusteella yhdisteet sopivat esimerkiksi seuraavassa mainittujen sairauksien hoitoon: Alzheimer'in tauti, vanhuuden dementia, kognitiiviset häiriöt, ja lisäksi yhdisteitä voidaan käyttää muistamiskyvyn parantamiseen.

Yleiskaavan I mukaiset kvartääriset yhdisteet sopivat erityisesti periferiseen käyttöön, kuten esimerkiksi glaukoman hoitoon.

Yleiskaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää yksinään tai yhdistelmänä muiden keksinnön mukaisten tehoaineiden kanssa, mahdollisesti myös yhdistelmänä muiden farmakologisesti aktiivisten tehoaineiden, esimerkiksi aivoaktivaattoreiden ja/tai periferisten kolinergisten salpaajien kanssa. Sopivia käyttömuotoja ovat esimerkiksi tabletit, kapselit, puikot, liuokset, mehut, emulsiot tai dispergoitavat jauheet.

Vastaavia tabletteja voidaan saada esimerkiksi sekoittamalla tehoaine tai tehoaineet tunnettujen apuaineiden kanssa, esimerkiksi inerttien laimentimien, kuten kalsiumkarbonaatin, kalsiumfosfaatin tai maitosokerin, tehostusaineiden, kuten maissitärkkelyksen tai algiinihapon, sideaineiden, kuten

tärkkelyksen tai gelatiinin, voiteluaineiden, kuten magnesiumstearaatin tai talkin, ja/tai aineiden kanssa, joilla saadaan aikaan depottivaikutus, kuten karboksimetyyliselluloosan, selluloosa-asetaattiftalaatin tai polyvinyyliasetaatin kanssa. Tabletit voivat muodostua myös useammista kerroksista.

Vastaavasti voidaan lääkerakeita valmistaa päällystämällä tablettien kanssa analogisesti valmistetut ytimet tavalliseen tapaan lääkerakeiden päällystyksessä käytetyillä aineilla, esimerkiksi kollidonilla tai sellakalla, arabikumilla, talkilla, titaanidioksidilla tai sokerilla. Depottivaikutuksen aikaansaamiseksi tai yhteensopimattomuuden välttämiseksi ydin voi muodostua myös useammasta kerroksesta. Depottivaikutuksen aikaansaamiseksi voivat lääkerakeen kuoret samoin muodostua myös useammista kerroksista, jolloin voidaan käyttää edellä tablettien yhteydessä mainittuja apuaineita.

Keksinnön mukaisten tehoaineiden tai tehoaineyhdistelmien mehut voivat lisäksi sisältää vielä makeutinta, kuten sakariinia, syklamaattia, glyseriiniä tai sokeria, sekä makua parantavaa ainetta, esimerkiksi aromiaineita, kuten vanilliinia tai appelsiiniuutetta. Ne voivat lisäksi sisältää suspendoinnin apuaineita tai sakeuttimia, kuten natriumkarboksimetyyliselluloosaa, verkostusaineita, esimerkiksi rasva-alkoholien ja etyleenioksidin kondensaatiotuotteita, tai suoja-aineita, kuten p-hydroksibentsoaatteja.

Injektioliuokset valmistetaan tavalliseen tapaan, esimerkiksi lisäämällä säilytysaineita, kuten p-hydroksibentsoaatteja tai stabilointiaineita, kuten etyleenidiamiinitetraetikkahapon alkalisuoloja ja täyttämällä injektiopulloihin tai ampulleihin.

Yhtä tai useampaa tehoainetta tai tehoaineyhdistelmää sisältäviä kapseleita voidaan valmistaa esimerkiksi siten, että tehoaine sekoitetaan inerttien kantajien, kuten maitosokerin tai

sorbiitin kanssa ja kapseloidaan gelatiinikapseleihin.

Sopivia puikkoja voidaan valmistaa esimerkiksi sekoittamalla tähän tarkoitettujen kantajien, kuten neutraalirasvojen tai polyetyleeniglykolin tai sen johdosten kanssa.

Terapeuttisesti tehokas yksittäisannos on välillä 1 ja 100 mg.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat esillä olevaa keksintöä sen laajuutta kuitenkaan rajoittamatta:

Farmaseuttiset formulointiesimerkit

A) Tabletit	Tablettia kohti
Tehoaine	80 mg
Maitosokeri	140 mg
Maissitärkkelys	240 mg
Polyvinyylipyrrolidoni	15 mg
Magnesiumstearaatti	5 mg
	400 mg

Hienoksi jauhetut tehoaine, maitosokeri ja osa maissitärkkelyksestä sekoitetaan keskenään. Seos seulotaan, minkä jälkeen se kostutetaan polyvinyylipyrrolidonin vesiliuoksella, vaivataan, rakeistetaan kosteana ja kuivataan. Granulaatti, loput maissitärkkelyksestä ja magnesiumstearaatti seulotaan ja sekoitetaan keskenään. Seos puristetaan sopivan muotoisiksi ja kokoisiksi tableteiksi.

B) Tabletit

	Tablettia kohti
Tehoaine	60 mg
Maissitärkkelys	190 mg
Maitosokeri	55 mg
Mikrokiteinen selluloosa	55 mg
Polyvinyylipyrrolidoni	15 mg
Natrium-karboksimetyylitärkkelys	23 mg
Magnesiumstearaatti	2 mg
	380 mg

Hienoksi jauhettu tehoaine, osa maissitärkkelyksestä, maitosokeri, mikrokiteinen selluloosa ja polyvinyylipyrrolidoni sekoitetaan keskenään, seos seulotaan ja työstetään lopun maissitärkkelyksen ja veden kanssa granulaatiksi, joka kuivataan ja seulotaan. Tähän lisätään natrium-karboksimetyylitärkkelys ja magnesiumstearaatti, sekoitetaan ja seos puristetaan sopivan kokoisiksi tableteiksi.

C) Ampullit

Tehoaine	20 mg
Natriumkloridi	10 mg
Kahdesti tislattu vesi q.s. ad	1,0 ml

Valmistus:

Tehoaine ja natriumkloridi liuotetaan kahdesti tislattuun veteen ja liuos täytetään steriilisti ampulleihin.

D) Tipat

Tehoaine		5,0 g
p-hydroksibentsohappometyyliesteri		0,1 g
p-hydroksibentsoehappopropyyliesteri		0,1 g
Demineralisoitu vesi	q.s. ad	100,0 ml

Valmistus:

Tehoaine ja säilytysaineet liuotetaan demineralisoituun veteen ja liuos suodatetaan ja täytetään kulloinkin 100 ml suuruisiin pulloihin.

Esimerkki 1:

3-Propargyylioksi-1-atsbisyklo[2.2.1]heptaani

5,6 g (0,05 moolia) 1-atsabisyklo[2.2.1]heptan-3-olia liuotetaan typpikaasun alla 150 ml:aan absoluuttista tetrahydrofuraania ja tähän lisätään 0°C:ssa 50 ml 1M boraani-THF-kompleksia. Lisäyksen jälkeen sekoitetaan 1 tunti huoneen lämpötilassa, haihdutetaan kuiviin, jäännös otetaan kyllästettyyn keittosuolaliuokseen ja uutetaan dikloorimetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivataan ja haihdutetaan, jäännös liuotetaan 120 ml:aan absoluuttista tetrahydrofuraania ja tähän lisätään typpikaasun alla annoksittain 2,08 g (0,052 moolia) natriumhydridiä. Tunnin kuluttua panos jäähdytetään 0°C:een ja tässä lämpötilassa tiputetaan mukaan 17,55 g propargyylibromidia 50-prosenttisena liuoksena tetrahydrofuraanissa. Sekoitetaan 12 tuntia huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen ylimääräinen hydridi hajotetaan etanolilla, haihdutetaan, otetaan jäännös kyllästettyyn keittosuolaliuokseen ja uutetaan dikloorimetaanilla. Yhdistettyjen orgaanisten faasien kuivaamisen ja haihduttamisen jälkeen saadaan öljy, joka tislataan suurtyhjössä ($kp_{1\ mbar}$= 45-46°C). Fumaraatti valmistetaan käyttämällä

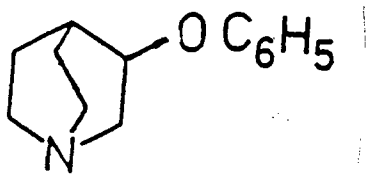
ekvivalentti määrä fumaarihappoa, kiteytetään uudelleen etanoli/eetteristä ja kuivataan i.V. Saadaan 2,1 g värittömiä otsikkoyhdisteen kiteitä, sp. 121-123°C.

^{1}H-NMR(250 MHz, CD_3OD, TMS): δ = 6,68 (2H, s, fumaarihappo); 4,47 (1H, m, H-3); 4,21 (2H, m, CH_2-8); 3,73-2,86 (7H, m, CH_2-2, 6, 7; H-4); 2,95 (1H, t, J=3Hz, H-9); 2,30; 1,96 (2H, m, CH_2-5).

Esimerkki 2:

3-Fenoksi-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaani

3,82 g (0,03 moolia) 3-hydroksikinuklidiinia, 2,82 g (0,03 moolia) fenolia ja 7,96 g (0,03 moolia) trifenyylifosfiinia ja 5,22 g (0,03 moolia) atsodihiilihappodietyyliesteriä liuotetaan 150 ml:aan absoluuttista tetrahydrofuraania ja sekoitetaan 2 päivää huoneen lämpötilassa. Haihdutetaan kuiviin, jäännös otetaan 20 ml:aan 6N suolahappoa ja 50 ml:aan vettä ja uutetaan eetterillä. Vesifaasi säädetään alkaliseksi ja ravistellaan etyyliasetaatin kanssa, yhdistetyt etikkahappoesteri-faasit kuivataan ja haihdutetaan. Tislauksen jälkeen saadaan 3,6 g väritöntä öljyä ($kp_{0,1\ mbar}$= 104-105°C).



^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$, TMS): δ = 7,26; 6,87 (5H, m, aryyli-H); 4,36 (1H, m, H-3); 3,34-2,63 (6H, m, CH_2-2, 6, 7); 2,19-1,27 (5H, m, CH-4; CH_2, 5, 8).

Emäs muunnetaan etanolipitoisessa liuoksessa fumaraatiksi, saostetaan eetterillä ja kiteytetään uudelleen asetonitrii-

listä.
Saadaan 4,1 g värittömiä kiteitä, sp. 122-124°C.

Esimerkki 3:

(+)- ja (-)-3-(propargyylioksimetyyli)-1-atsabisyklo[2.2.2]-oktaani

±-Etikkahappo-(3-kinuklidinyylimetyyli)-esteri.

Raseeminen 3-kinuklidinyylimetanoli valmistetaan kirjallisuudesta tunnetuilla menetelmillä, esimerkiksi syanihydrdiinisynteesin avulla kinuklidin-3-onista artikkelin Helv. Chim. Acata 37, 1695 (1954) mukaisesti, ja asyloidaan asetyylikloridilla ja trietyyliamiinilla liuottimena käytetyssä kloroformissa huoneen lämpötilassa, jolloin saadaan 82 % saannolla raseeminen etikkahappo-(3-kinuklidinyylimetyyli)esteri, kiehumispiste 130-134°C 30 mbar paineessa.

(-)-3-Kinuklidinyylimetanoli

26,5 g ±-etikkahapo-(3-kinuklidinyylimetyyli)-esteriä ja 21,7 g L-(+)-viinihappoa kuumennetaan kiehuvaksi 275 ml:ssa 95-prosenttista etanolia; Sen jälkeen hitaasti jäähdytettäessä saadaan kiteistä viinihapposuolaa, joka kiteytetään uudelleen noin 5 x 95-prosenttisesta etanolista, kunnes kiertokulma on vakio. Näin saatu 13,5 g suolaa, kiertokyky $[\alpha]_D^{20} = -16,93°$ ($c = 2, H_2O$), sekoitetaan kaksi tuntia huoneen lämpötilassa 80 ml:ssa 2 N natriumhydroksidia, minkä jälkeen liuokseen lisätään 80 g kaliumhydroksidia ja panos jatkokäsitellään uuttamalla kloroformilla. Tällä tavoin vapautetaan samanaikaisesti esterisaippuoimalla 5,6 g (-)-3-kinuklidinyylimetanolia vaaleana öljynä, $[\alpha]_D^{20} = -66°$ ($c = 1$, 2, 1 N HCl).

Enantiomeerien puhtaus tutkittiin analyyttisesti fenyyli-iso-

syanaatilla derivatisoinnin jälkeen HPLC:n avulla käyttämällä Chiralcel-OD-kolónnia, jolloin enantiomeerien jakaantumaksi saatiin 98,6 % (-) : 1,4 % (+)-enantiomeeriä.

(+)-3-Kinuklidinyylimetanoli

Yhdistetyt emäliuokset, jotka saadaan (-)-3-kinuklidinyylimetanolin valmistuksessa, haihdutetaan tyhjössä. Jäännös otetaan pieneen määrään vettä, säädetään kaliumhydroksidilla alkaliseksi ja uutetaan kloroformilla. Näin saatu 19,5 g optisesti rikastunutta etikkahappo-(3-kinuklidinyylimetyyli)-esteriä muunnetaan diastereomeerisuolaksi käyttämällä 16,0 g D-(+)-viinihappoa 200 ml:ssa 95-prosenttista etanolia. Kiteytetään 5 kertaa uudelleen 95-prosenttisesta etanolista, jolloin saadaan 12,7 g suolaa, kiertokyky $[\alpha]_D^{20}$ = 16,8 (c = 2, H_2O), josta (-)-enantiomeerin kanssa analogisesti vapautetaan 75 ml:lla 2 N natriumhydroksidia 4,7 g (+)-3-kinuklidinyylimetanolia vaaleana öljynä, $[\alpha]_D^{20}$ = + 66,5° (c = 1, 1 N HCl).

Fenyyli-isosyanaatilla derivatisoinnin jälkeen määritettiin enantiomeerin puhtaus HPLC:lla käyttämällä Chiralcel-OD-kolonnia. Saatiin 97,4 % (+)- : 2,6 % (-)-enantiomeeriä.

3a: (+)-3-(propargyylioksimetyyli)-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaani

5,6 g (+)-3-kinuklidinyylimetanolihydrokloridia, 1,32 g natriumboorihydridiä ja 100 ml tetrahydrofuraania sekoitetaan yön yli. Liuotin poistetaan suodoksesta, jäännös otetaan etikkahappoesteriin ja saatu liuos pestään kyllästetyllä keittosuolaliuoksella. Kuivaamisen ja liuottimen poistamisen jälkeen jäljelle jää 3,4 g (+)-3-kinuklidinyylimetanoli-boraanikompleksia vaaleana öljynä.

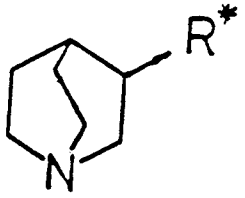
3,4 g boraanikompleksia 100 ml:ssa tetrahydrofuraania ja 2,63 g 60-prosenttista natriumhydridiä sekoitetaan 30 minuuttia huo-

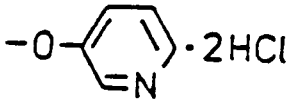
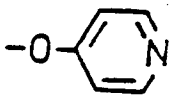
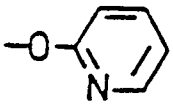
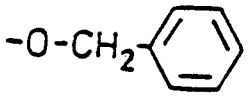
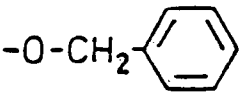
neen lämpötilassa, minkä jälkeen saatetaan reagoimaan 4,89 g kanssa 80-prosenttista propargyylibromidia ja sekoitetaan vielä 6 tuntia. Reaktioseos hajotetaan varovasti alkoholilla, liuotin poistetaan, jäännös otetaan 150 ml:aan etikkahappoesteriä, liuos pestään kyllästetyllä keittosuolaliuoksella ja liuotin poistetaan uudelleen. Boraanisuojaryhmä hajotetaan ottamalla jäännös 50 ml:aan asetonia ja sekoitetaan yön yli 20 ml kanssa 3 N suolahappoa. Asetonin haihduttamisen jälkeen pestään vesifaasi etikkahappoesterillä, säädetään alkaliseksi kaliumhydroksidilla ja uutetaan etikkahappoesterillä. Uutosjäännös flashkromatografoidaan piigeelillä käyttämällä eluointiaineena etikkahappoesteri : metanoli : NH_3 = 85 : 15 :1-seosta, lisätään 4,3 g propragyylieetteriä, joka muunnetaan fumaarisuolaksi lisäämällä laskettu määrä fumaarihappoa. Suola saostetaan uudelleen alkoholi-eetteristä, jolloin tuotetta saadaan 3,9 g, sp. 132 - 133°C ja $[\alpha]_D^{20}$ = + 28,47° (c = 1, metanoli).

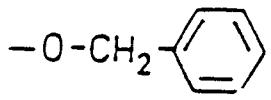
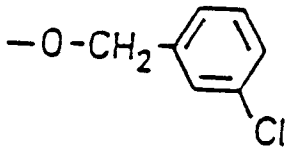
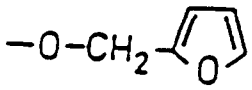
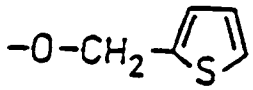
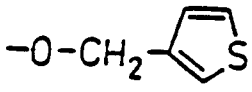
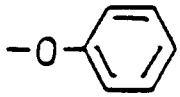
3b: (-)-3-(Propargyylioksimetyyli)-1-atsabisyklo]2.2.2]oktaani

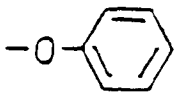
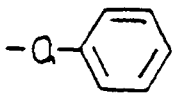
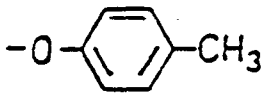
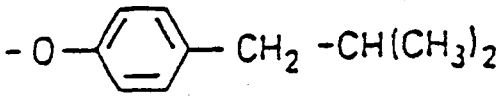
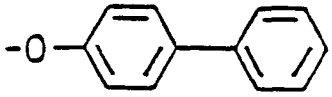
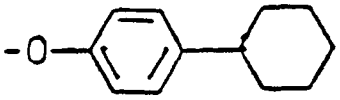
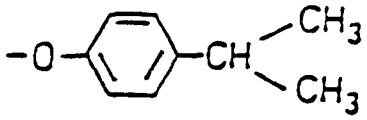
Esimerkin 3a kanssa analogisesti tuodaan (-)-3-kinuklidinyylimetanoliin boraanisuojaryhmä, eetteröinti suoritetaan porpargyylibromidilla ja boraanisuojaryhmän lohkaisemisen jälkeen vapaa emäs muunnetaan fumaraatiksi, sp. 132 - 133°C ja $[\alpha]_D^{20}$ = -28,42° (c = 1, metanoli).

Yleisesti kuvattujen synteesimenetelmien ja esimerkkin kanssa analogisesti voidaan valmistaa seuraavat yleiskaavan I mukaiset yhdisteet.

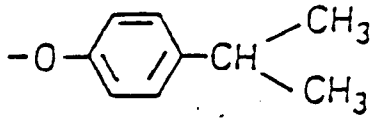
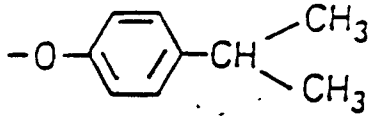
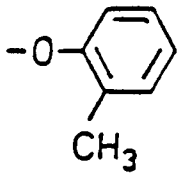
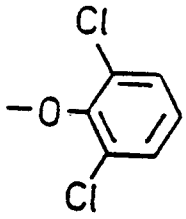
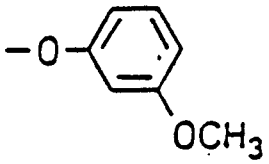
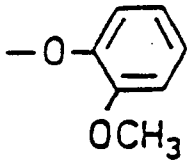
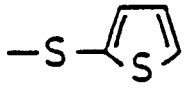


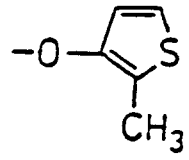
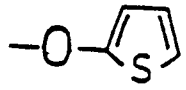
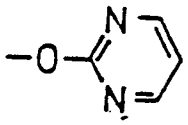
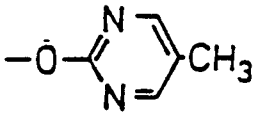
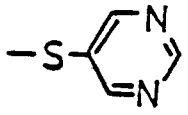
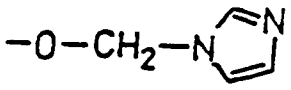
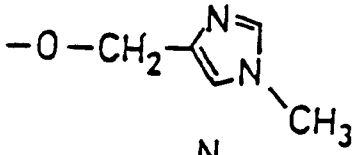
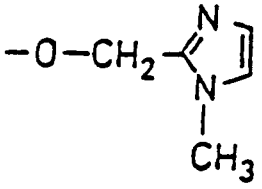
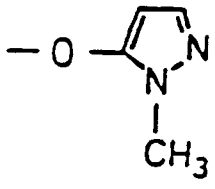
Esim.	R^*	Sp. °C
1		236 (haj.)
2		164 - 166 Fumaraatti
3		160 - 161 Fumaraatti
4		135-136 Fumaraatti
4a	(+)Enantiomeeri 	$[\alpha]_D$ = + 27,5 (c = 1, H_2O)

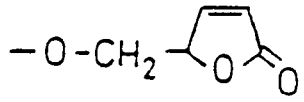
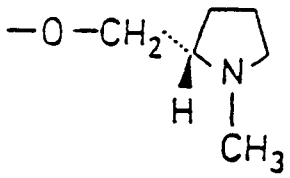
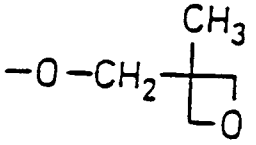
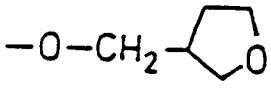
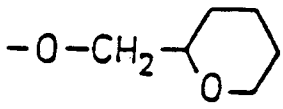
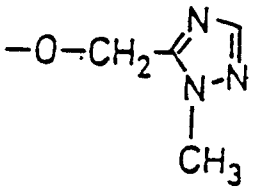
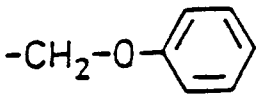
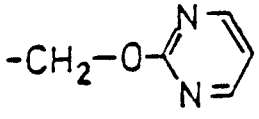
Esim.	R*	Sp. °C
4b	(-)Enantiomeeri 	$[\alpha]_D$ = - 25,6 (c = 1, H_2O)
5		110 (haj.) Fumaraatti
6		110-112 Fumaraatti
7		112-114 Fumaraatti
8		108-110 Fumaraatti
9		122-124 Fumaraatti

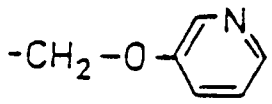
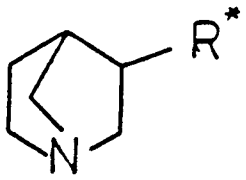
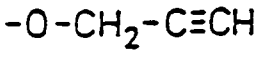
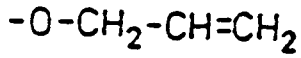
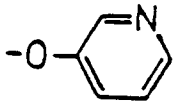
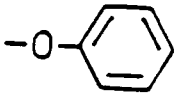
Esim.	R^+	Sp. °C
9a (+)-Enantiomeeri$^{\Delta}$		$[\alpha]_D$ = + 22.2 (c = 2, H_2O)
9b (-)-Enantiomeeri$^{\Delta}$		$[\alpha]_D$ = - 22,9 (c = 2, H_2O)
10		147 - 149 Fumaraatti
10a		
10b		
10c		
11		126 - 129 Fumaraatti

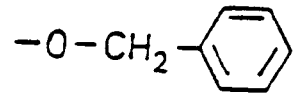
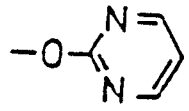
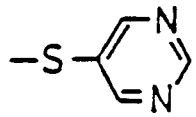
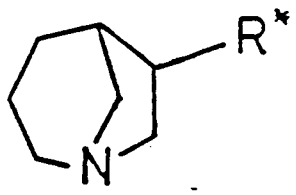
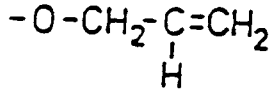
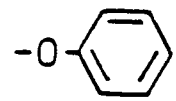
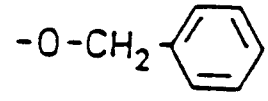
Δ Reaktio tapahtuu inversion kautta.

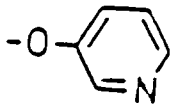
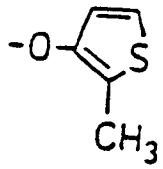
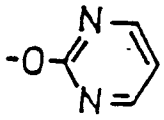
Esim.	R*	Sp. °C
11a		(+)-Enantiomeeri
11b		(-)-Enantiomeeri
12		125 - 126 Fumaraatti
13		147 - 149 Fumaraatti
14		128-131 Fumaraatti
15		
16		

Esim.	R*	Sp. °C
17		
18		
19		197-198 Fumaraatti
20		
21		
22		
23		
24		
25		

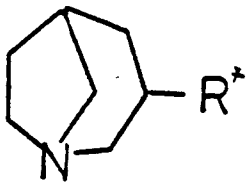
Esim.	R*	Sp. °C
26		
27		
28		
29		
30		
31		
32		117 - 118 Fumaraatti
33		189 - 191 Fumaraatti

Esim.	R*	Sp. °C
33a		158 - 160 Fumaraatti
II.		
34		121-127 Fumaraatti
35		
36		
37		114 - 116 Oksalaatti

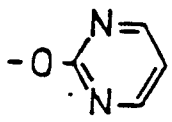
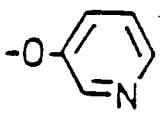
Esim.	R*	Sp. °C
38		
39		
40		
III.		
41	endo -O-CH_2-C≡CH	121-124 Oksalaatti
42	ekso -O-CH_2-C≡CH	Öljy Oksalaatti
43		93-95 Oksalaatti
44		
45		

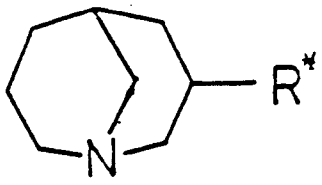
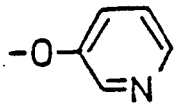
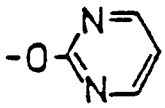
Esim.	R*	Sp. °C
46		
47		
48		

IV.



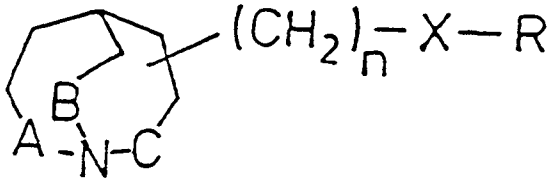
49	endo	$-O-CH_2-C\equiv CH$	148-149 Fumaraatti
49a	ekso	$-O-CH_2-C\equiv CH$	147 - 148 Fumaraatti
50	ekso	$-O-CH_2-CH=CH_2$	99-101 Fumaraatti

Esim.		R'	Sp°C
50a	endo	$-O-CH_2-CH=CH_2$	113-114 Fumaraatti
51	ekso	$-O-CH_2-CH_3$	147-148 Fumaraatti
51a	endo	$O-CH_2-CH_3$	115-117 Fumaraatti
52		$-O-C_6H_5$	
53		$-O-CH_2-C_6H_5$	
54			
55			

Esim.	R*	Sp. °C
V.		
56	$-O-CH_2-CH=CH_2$	
57	$-O-CH_2-C\equiv CH$	
58	$-O-C_6H_5$	
59		
60		
61	$-O-CH_2-C_6H_5$	
62	$O-CH_2-CH_3$	

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä valmistaa yleiskaavan I mukaisia yhdisteitä



I

jossa

R on 1-6-hiiliatominen alkyyliryhmä, 3-6-hiiliatominen alkenyyliryhmä, 3-6-hiiliatominen alkinyyliryhmä, jolloin alkyyli-, alkenyyli- tai alkinyyliryhmä voi olla substituoitu fenyylillä, substituoidulla fenyylillä, mahdollisesti substituoidulla bifenyylillä, mahdollisesti substituoidulla oksetaanilla tai mahdollisesti substituoidulla 5-, 6- tai 7-jäsenisellä heterosyklillä, tai

R on mahdollisesti substituoitu fenyyli, mahdollisesti substituoitu bifenyyli, mahdollisesti substituoitu 5-, 6- tai 7-jäseninen heterosykli;

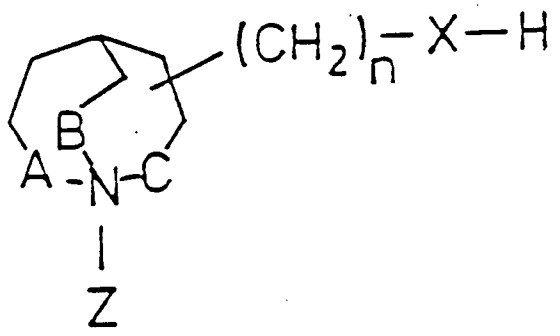
X on happi tai rikki,

A, B ja C ovat toisistaan riippumatta CH_2 tai yksinkertainen sidos ja

n = 0, 1 tai 2,

mahdollisesti rasemaatteinaan, enantiomeereinään, diastereomeereinään ja näiden seoksina sekä mahdollisesti niiden farmakologisesti vaarattomia happoadditiosuoloja, kuten myös niiden kvartäärisuoloja,
t u n n e t t u siitä, että

a) depronoidaan yhdiste, jolla on yleiskaava

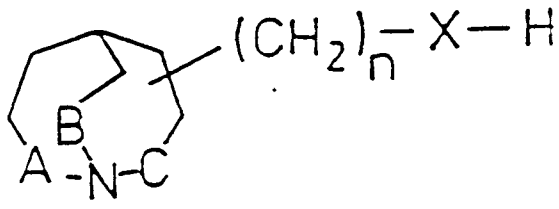


jossa n ja X tarkoittavat samaa kuin edellä ja Z on suojaryhmä (siinä tapauksessa, että X=S, myös suojaryhmä Z voidaan jättää pois) ja saatetaan reagoimaan alkylointireagenssin kanssa, jolla on kaava

Y - R

jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä ja Y on helposti lohkaistavissa oleva ryhmä, minkä jälkeen suojaryhmä lohkaistaan pois ja mahdollisesti muunnetaan happoadditiosuoloikseen tai kvartäärisuoloikseen ja/tai mahdollisesti erotetaan optisesti aktiivisiksi yhdisteiksi, tai

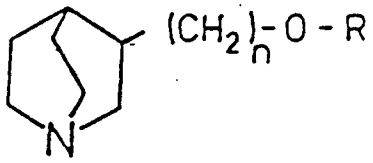
b) yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa R on fenyyli tai heterosyklinen ryhmä, valmistamiseksi saatetaan yhdiste, jolla on kaava



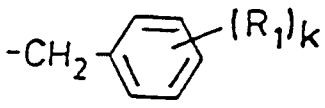
reagoimaan kaavan HOR (R = fenyyli, heterosykli) mukaisen yhdisteen kanssa trifenyylifosfiinin ja atsodikarboksyylihappoalkyyliesterin läsnäollessa.

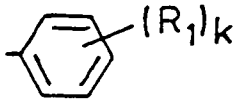
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa X on happi, n = 0 tai 1 ja substituentti $(CH_2)_n$-X-R on karbosykliseen sillanpäähän nähden α- tai ß-asemassa, ja R on 1-3-hiiliatominen alkyyliryhmä, 3- tai 4-hiiliatominen alkenyyliryhmä, 3- tai 4-hiiliatominen alkinyyliryhmä, mahdollisesti substituoitu fenyyliryhmä, mahdollisesti substituoitu 5- tai 6-jäseninen aromaattinen heterosykli, mahdollisesti sen rasemaattina, sen enantiomeereinä, sen diastereomeereinä ja näiden seoksina sekä mahdollisesti sen farmakologisesti vaarattomina happoadditiosuoloina, kuten myös sen kvartäärisuoloina.

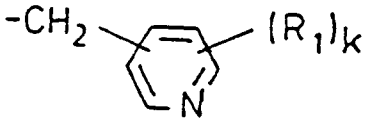
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jolla on yleiskaava

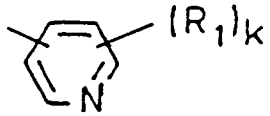


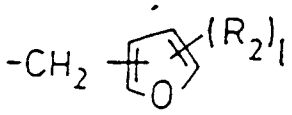
jossa n = 0 tai 1;
ja
R on ryhmä, jolla on kaava

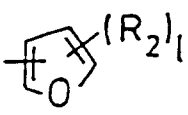


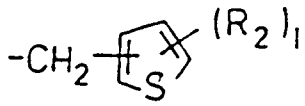


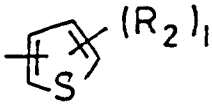


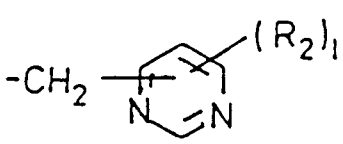


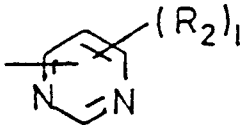


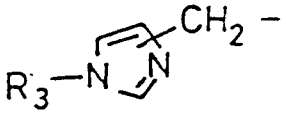


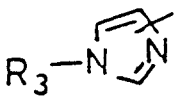


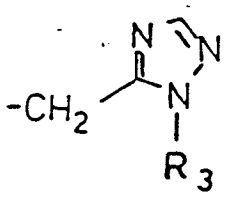


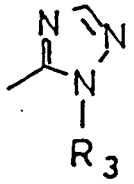




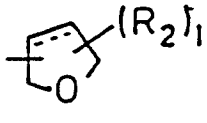


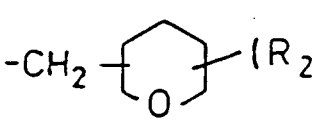


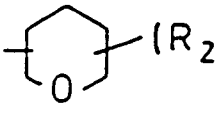




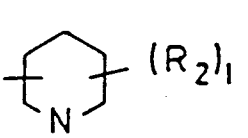


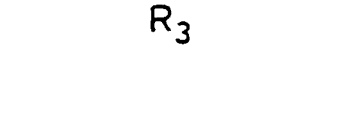


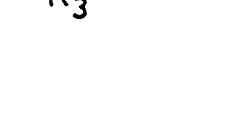


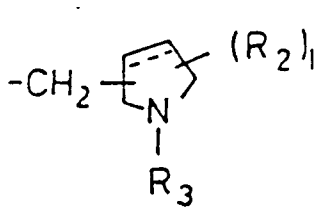


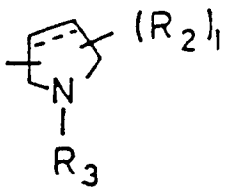












R_1 on vety, C_1 - C_4-alkyyli, mieluummin metyyli, C_1 - C_4-alkoksi, mieluummin metoksi, amino, C_1 - C_4-alkyyliamino, C_1 - C_4-dialkyyliamino, halogeeni, hydroksi, C_3 - C_6-sykloalkyyli, mahdollisesti substituoitu fenyyli, = O;

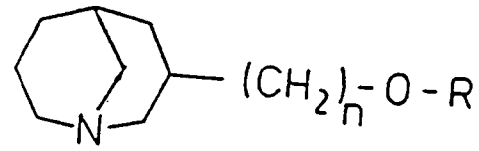
k on 1, 2 tai 3, jolloin kun k > 1 kaikki ryhmät R_1 voivat olla samoja tai erilaisia,

R_2 on vety, C_1 - C_4-alkyyli, mieluummin metyyli, C_1 - C_4-alkoksi, mieluummin metoksi, halogeeni, = O;

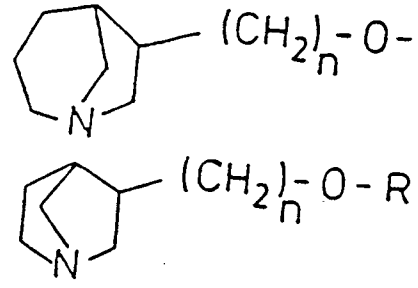
l on 1 tai 2, mieluummin 1, jolloin kun l = 2, R_2 voivat olla samanlaisia tai erilaisia;

R_3 on vety, C_1 - C_4-alkyyli, mieluummin metyyli,

tai yhdiste, jolla on kaava:



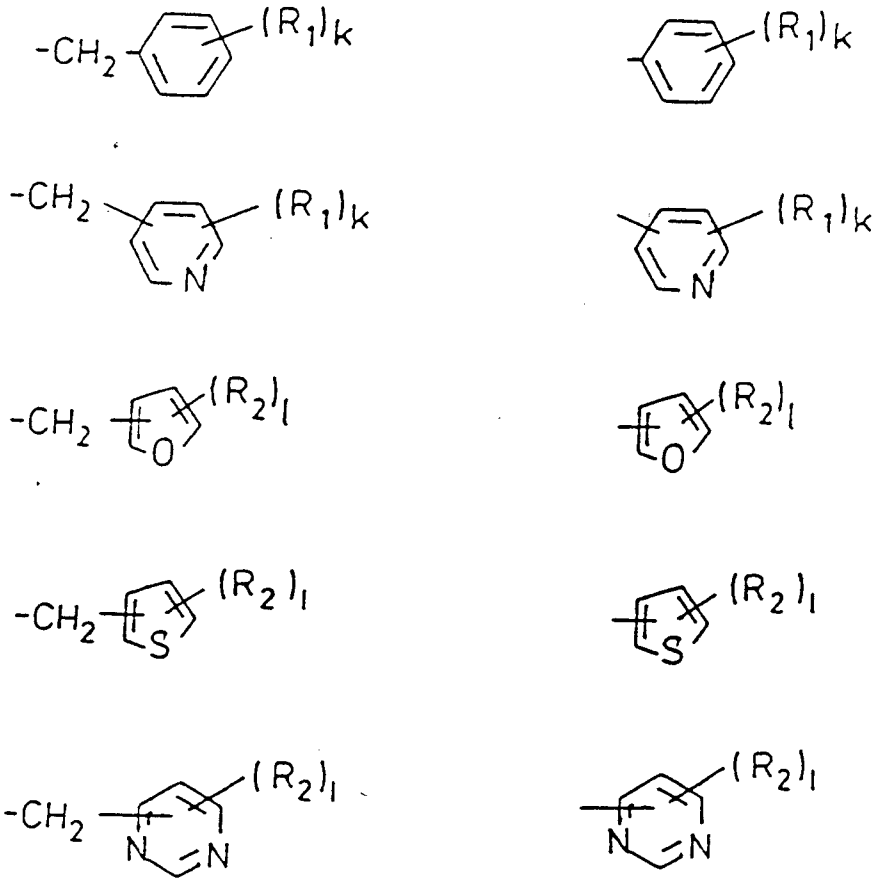
tai



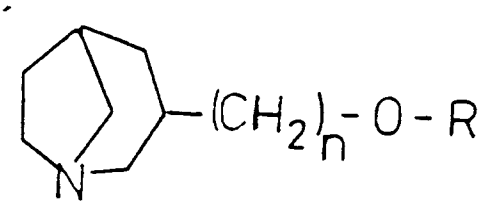
joissa

n = nolla tai 1, mieluummin nolla;

R = C_3-alkinyyli, C_3-alkenyyli, ryhmä, jolla on yleiskaava



joissa R_1, R_2, k ja l tarkoittavat samaa kuin edellä;
tai yhdiste, jolla yleiskaava

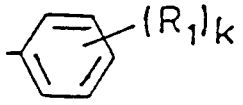


jossa

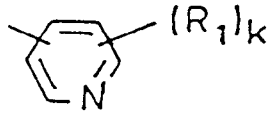
n = nolla tai 1;

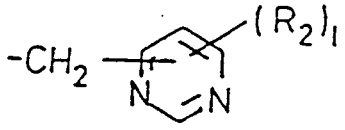
R = C_3-alkinyyli, C_3-alkenyyli, metyyli, etyyli, propyyli,

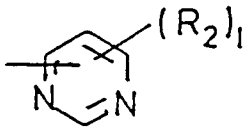


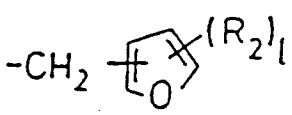


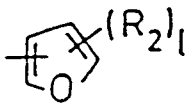


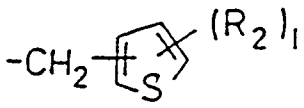


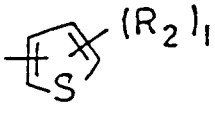










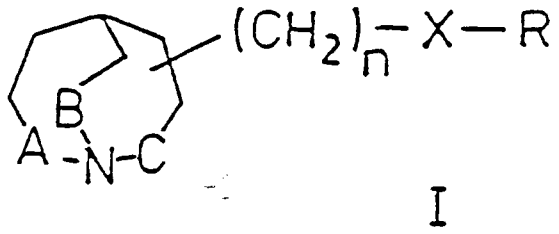


joissa R_1, R_2, k ja l tarkoittavat samaa kuin edellä, rasemaatteinaan, enantiomeereinään, diastereomeereinään ja näiden seoksina sekä niiden farmakologisesti vaarattomat happoadditiosuolat, kuten myös kvartäärisuolat.

4. (+)-(propargyylioksimetyyli)-1-atsa-bisyklo[2.2.2]oktaani.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av föreningar med den allmänna formeln I



I

där

R är en 1-6-kolatomig alkylgrupp, 3-6-kolatomig alkenylgrupp, 3-6-kolatomig alkinylgrupp, varvid alkyl-, alkenyl- eller alkinylgrupp kan vara substituerad med fenyl, substituerad fenyl, eventuellt substituerad bifenyl, eventuellt substituerad oxetan eller eventuellt substituerad 5-, 6- eller 7-ledad heterocykel, eller

R är eventuellt substituerad fenyl, eventuellt substituerad bifenyl, eventuellt substituerad 5-, 6- eller 7-ledad heterocykel;

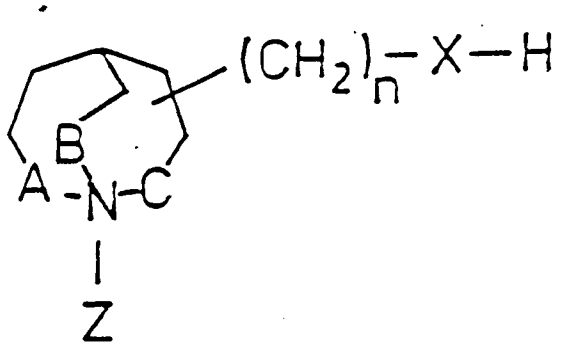
X är syre eller svavel,

A, B och C är oberoende av varandra CH_2 eller en enkel bindning och

n = 0, 1 eller 2,

eventuellt som rasemater, enantiomerer, diastereomerer och deras blandningar samt eventuellt deras farmakologiskt ofarliga syraadditionssalter, såsom också deras kvartärsalter, k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) en förening med den allmänna formeln

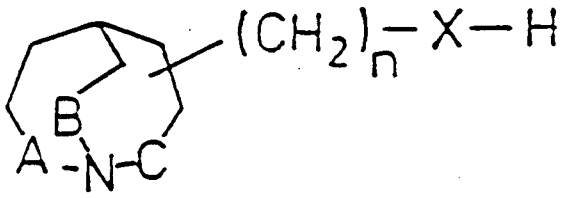


där n och X avser det samma som ovan och Z är en skyddsgrupp (i det fall, att X=S, kan också skyddsgruppen Z lämnas bort) deproneras och omsätts med en alkyleringsreagens med formeln

Y - R

där R avser det samma som ovan och Y är en lätt avspjälkbar grupp, varefter skyddsgruppen avspjälks och eventuellt omvandlas till sina syraadditionssalter eller kvartärsalter och/eller eventuellt separeras i optiskt aktiva föreningar, eller

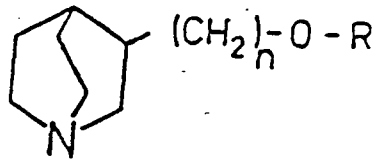
b) för framställning av föreningar med den allmänna formeln I, där R är fenyl eller en heterocyklisk grupp, omsätts en förening med formeln



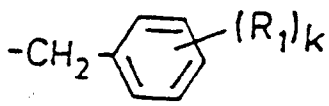
omsätts med en förening enligt formeln HOR (R = fenyl, heterocykeli) i närvaro av trifenylfosfin och azodikarboxylsyra-alkylester.

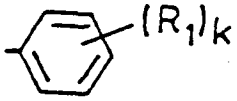
2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln I, där X är syre, n = 0 eller 1 och substituenten $(CH_2)_n$-X-R är i förhållande till den karbocykliska broändan i α- eller ß-ställning, och R är en 1-3-kolatomig alkylgrupp, 3- eller 4-kolatomig alkenylgrupp, 3- eller 4-kolatomig alkinylgrupp, eventuellt substituerad fenylgrupp, eventuellt substituerad 5- eller 6-ledad aromatisk heterocykel, eventuellt dess racemat, dess enantiomer, dess diastereomer och deras blandningar samt eventuellt dess farmakologiskt ofarliga syraadditionssalter, såsom också dess kvartärsalter.

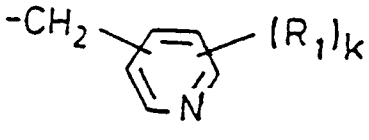
3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening med den allmänna formeln

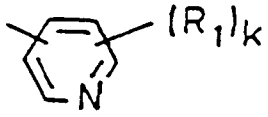


där n = 0 eller 1;
och
R är grupp med formeln

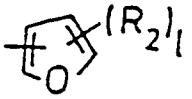


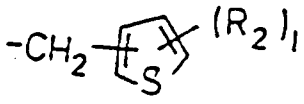


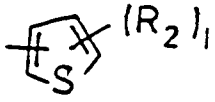


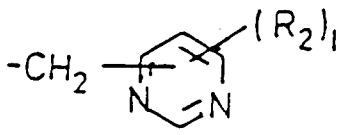


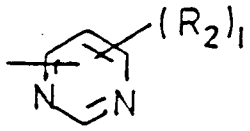


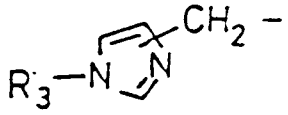


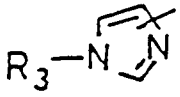


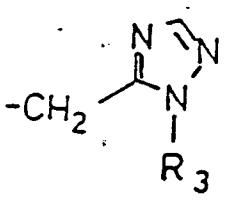


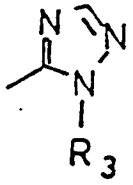




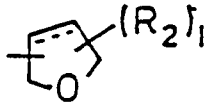


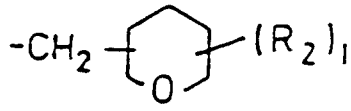


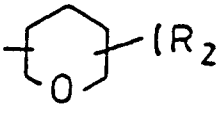


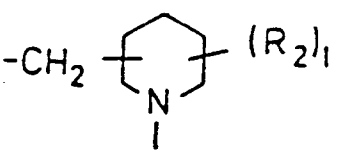


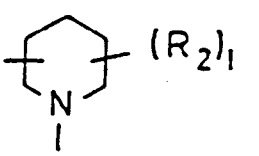


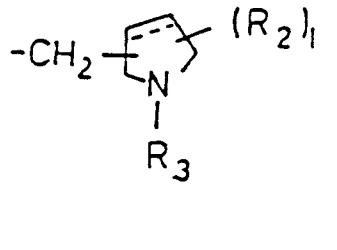


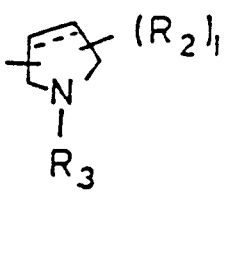












R_1 är väte, C_1 - C_4-alkyl, företrädesvis metyl, C_1 - C_4-alkoxi, företrädesvis metoxi, amino, C_1 - C_4-alkylamino, C_1 - C_4-dialkylamino, halogen, hydroxi, C_3 - C_6-cykloalkyl, eventuellt substituerad fenyl, = O;

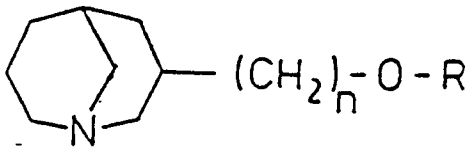
k är 1, 2 eller 3, varvid då k > 1 alla grupper R_1 kan vara lika eller olika,

R_2 är väte, C_1 - C_4-alkyl, företrädesvis metyl, C_1 - C_4-alkoxi, företrädesvis metoxi, halogen, = O;

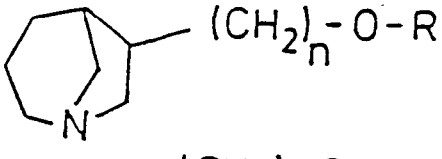
l är 1 eller 2, företrädesvis 1, varvid då l = 2, R_2 kan vara lika eller olika;

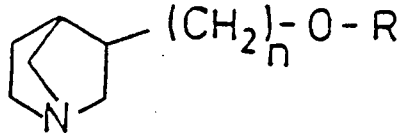
R_3 är väte, C_1 - C_4-alkyl, företrädesvis metyl,

eller en förening med formeln:



eller



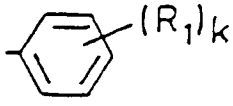


där

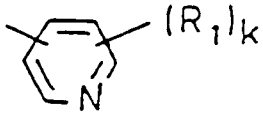
n = noll eller 1, företrädesvis noll;

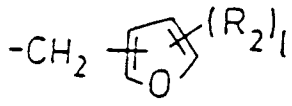
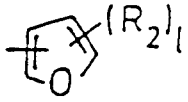
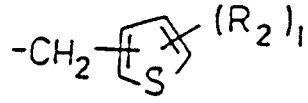
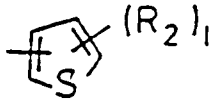
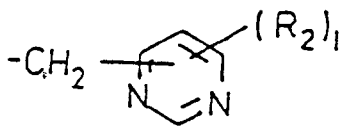
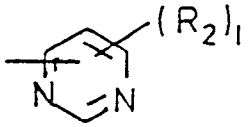
R = C_3-alkinyl, C_3-alkenyl, en grupp med den allmänna formeln



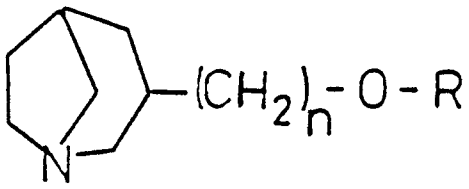




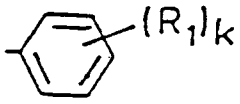


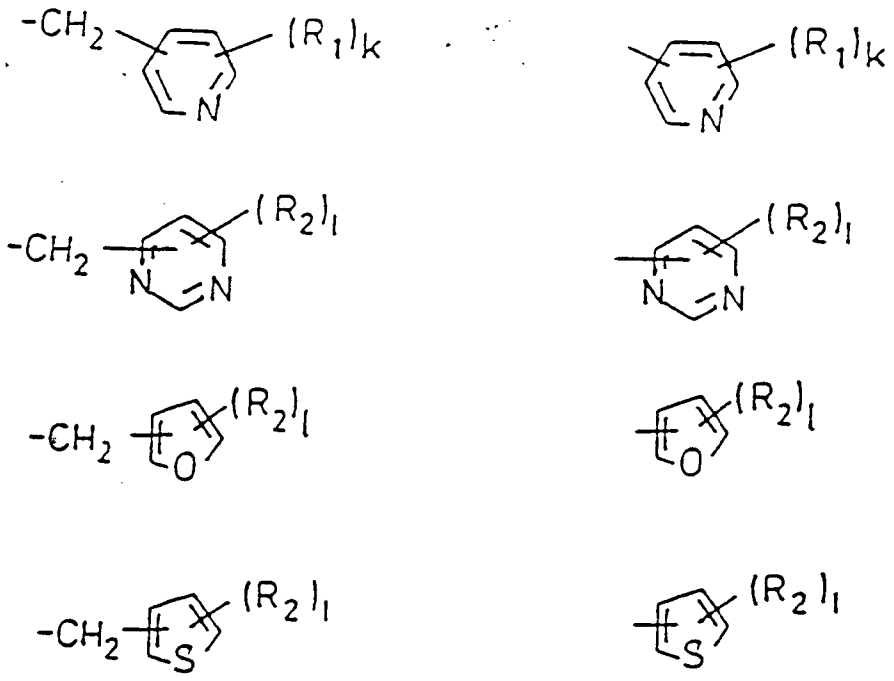







där R_1, R_2, k och l avser det samma som ovan;
eller en förening med den allmänna formeln



där
n = noll eller 1;
R = C_3-alkinyl, C_3-alkenyl, metyl, etyl, propyl,



där R_1, R_2, k och l avser det samma som ovan, som racemater, enantiomerer, diastereomerer och deras blandningar samt deras farmakologiskt ofarliga syraadditionssalter, såsom också kvartärsalter.

4. (+)-(propargyloximetyl)-1-aza-bicyklo[2.2.2]oktan.