



## Ausschliessungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Aenderungsgesetzes zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

202 575

Int.Cl.<sup>3</sup>

3(51) C 07 D471/18

## AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D/ 2417 250  
(31) 2112/81(22) 16.07.82  
(32) 20.07.81(44) 21.09.83  
(33) HU

- (71) siehe (73)  
 (72) NÁDOR, KÁROLY, DR. CHEM.-ING.; KRAISS, GÁBOR, DR. CHEM.-ING.; SINKŐ, KATALIN, DR. CHEM.-ING.;  
 PARÓCZAI, MARGIT, DR.-PHARM.; HU;  
 KÁRPÁTI, EGON, DR.-PHYS.; SZPORNÝ, LÁSZLÓ, DR.-PHYS.; HU;  
 (73) RICHTER GEDON VEGYÉSZÉTI GYÁR RT, BUDAPEST, HU  
 (74) PAB (PATENTANWALTSBUERO BERLIN) 1514055 1130 BERLIN FRANKFURTER ALLEE 286

## (54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG NEUER BICYCLISCHER VERBINDUNGEN

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von bicyclischen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), deren Stereoisomeren und physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen der allgemeinen Formel (II) stehen  $R^1$  und  $R^2$  für gleiche oder verschiedene Alkylgruppen mit 1–6 Kohlenstoffatomen und  $R^3$  für eine verätherte Hydroxylgruppe der allgemeinen Formel  $-OR^4$  oder eine veresterte Hydroxylgruppe der allgemeinen Formel  $-O-CO-R^5$ , worin  $R^4$  eine Benzyl- oder Benzhydrylgruppe oder eine gegebenenfalls durch Phenyl, Trihalogenmethyl oder Halogen substituierte Phenylgruppe bedeutet und die Gruppierung  $-O-CO-R^5$  beispielsweise für eine im Alkylteil 1–5 Kohlenstoffatome enthaltende, gegebenenfalls durch Halogen oder  $C_{1-4}$ -Alkyl ein- oder mehrfach substituierte Phenylalkylcarbonyloxygruppe, Cinnamoylgruppe oder eine gegebenenfalls durch  $C_{1-4}$ -Alkyl, Phenyl, Trihalogenmethyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxy, Halogen und/oder Nitro ein- oder mehrfach gleich oder verschieden substituierte Benzoyloxygruppe steht. Die neuen Verbindungen wirken stark hemmend auf arrhythmische Zustände. Zur Herstellung von beispielsweise 3,7-Dimethyl-9-phenoxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan wird 3,7-Dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-01 mit einem Alkalimetall oder dessen Hydrid und anschließend mit Fluorbenzol umgesetzt. Formel I

Verfahren zur Herstellung neuer  
bicyclischer Verbindungen

---

Anwendungsgebiet der Erfindung:

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von bicyclischen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), deren Stereoisomeren und physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen.

In der allgemeinen Formel (I) stehen  
 $R^1$  und  $R^2$  ; für gleiche oder verschiedene Alkylgruppen mit 1-6 Kohlenstoffatomen und  
 $R^3$  ; für eine verätherte Hydroxylgruppe der allgemeinen Formel  $-O-R^4$  oder eine veresterte Hydroxylgruppe der allgemeinen Formel  $-O-COR^5$ ,  
 worin  $R^4$  eine Benzyl- oder Benzhydrylgruppe oder eine gegebenenfalls durch Phenyl, Trihalogenmethyl oder Halogen substituierte Phenylgruppe bedeutet und die Gruppierung  
 $-O-CO-R^5$  für eine im Alkylteil 1-5 Kohlenstoffatome enthaltende, gegebenenfalls durch Halogen oder  $C_{1-4}$ -Alkyl ein- oder mehrfach substituierte Phenylalkylcarbonyloxygruppe oder Cinnamoyloxygruppe, oder für eine gegebenen-

falls durch C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Phenyl, Trihalogenmethyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, Halogen und/oder Nitro ein- oder mehrfach gleich oder verschieden substituierte Benzoyloxygruppe, für eine Benzyloxygruppe, eine Xanthen-9-carbonyloxygruppe, eine gegebenenfalls substituierte Naphthoylgruppe oder eine gegebenenfalls im Ring durch Halogen substituierte, von einer 5-6-gliedrigen heterocyclischen Carbonsäure ableitbare Acyloxygruppe steht.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen:

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind neu und verfügen über wertvolle pharmazeutische Wirkungen, insbesondere ist ihre arrhythmische Wirkung bedeutend. Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind die in 9-Stellung substituierten Derivate des 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonans (andere Bezeichnung: Bispidin).

Die Herstellung von einfachen, in 9-Stellung unsubstituierten oder eine Ketogruppe tragenden Verbindungen mit Bispidinstruktur wurde von L.J. Anet u.a. (Austral J. Sci. Res. 3A, 330 /1950/) sowie von S. Chiavarelli u.a. (Gazz. Chim. Ital. 87, 109 /1957/ = CA 52 15519d) beschrieben. In diesen Publikationen wird jedoch auf die Wirkung dieser Verbindungen nicht eingegangen.

Konformationsuntersuchungen der 3-Methyl-7-alkyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane beziehungsweise der entsprechenden 9-Ketone wurden durch NMR und Bestimmung des Dipolmomentes von J.E. Douglass u.a. (J. Org. Chem. 33, 355 /1968/), auf der Basis des Massespektrums von P.C. Ruenitz u.a. (J. Heterocyclic. Chem. 14, 423 /1977/), und die relative Konfiguration des Kohlenstoffatoms in 9-Stellung wurde für

die in 3- und 7-Stellung asymmetrisch substituierten und in 9-Stellung eine Keto- oder Hydroxylgruppe tragenden Verbindungen von P. Schreiber (Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 102/3/, 297 /1979/) geklärt. Diese Veröffentlichungen betreffen ausschließlich Fragen der Strukturaufklärung.

Für in 9-Stellung unsubstituierten Bispidine ist in der DE-OS 27 49 584 eine stimulierende Wirkung auf das Zentralnervensystem und eine Wirkung gegen die Parkinson-Krankheit angegeben. Für ähnliche Verbindungen wird in der DE-OS 27 26 571 auf deren antiarrhythmische Wirkung hingewiesen. Die DE-OS 27 44 248 betrifft eine antiarrhythmisch wirkende Kombination aus in 9-Stellung unsubstituierten Bispidinen und calciumantagonistischen Mitteln.

Die BE-PS 830 153 (= DE-OS 24 28 792) betrifft in 9-Stellung eine Ketogruppe tragende beziehungsweise in 9-Stellung unsubstituierte Bispidine, von denen die in 9-Stellung unsubstituierten eine antiarrhythmische Wirkung aufweisen; die therapeutische Breite dieser Verbindungen ist doppelt so groß wie die des Lidocains.

In 9-Stellung substituierte 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonan-Derivate oder als Substituententeil derartige Gruppierungen enthaltende sonstige Verbindungen sind in verschiedenen Publikationen beschrieben:

Von Smissman u.a. (J. Med. Chem. 19/1, 186 /1976/ = CA 84 43995a) wurden die eine schmerzstillende Wirkung aufweisenden Methyläther und Äthylester der in 9-Stellung hydroxylsubstituierten Verbindung beschrieben.

Durch die DE-OS 26 58 558 sind die das Zentralnervensystem stimulierenden sowie schmerzsteillende, in 9-Stellung durch Cycloalkylen, Methyl oder Phenyl substituierten Derivate bekannt geworden.

Die BE-PS 867 086 (=DE-OS 28 21 058) betrifft gegen Viren und Bakterien wirksame 6-Amino-penicillin-Derivate, bei denen der Substituent in 6-Stellung auch N-Formylbispidin sein kann. In den tatsächlich hergestellten Verbindungen ist das Kohlenstoffatom 9 des Bispidin-Gerüsts unsubstituiert.

Ziel der Erfindung:

Ziel der Erfindung ist es, Verbindungen bereitzustellen, die stark hemmend auf arrhythmische Zustände wirken.

Darlegung des Wesens der Erfindung:

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung der eingangs genannten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sowie der Stereoisomeren und der physiologisch verträglichen Säureadditionssalze dieser Verbindungen zur Verfügung zu stellen.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe dadurch gelöst, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel (II), worin die Bedeutung von  $R^1$  und  $R^2$  die gleiche wie bei denen der allgemeinen Formel I ist,

- a) zur Herstellung von als  $R^3$  eine verätherte Hydroxylgruppe der allgemeinen Formel  $OR^4$  enthaltenden Verbindungen der allgemeinen Formel (I) - gegebenenfalls nach Umsetzen der 9-Hydroxylgruppe zu einem Alkali-alkoholat - mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III), worin die Bedeutung von  $R^4$  die gleiche wie oben ist und X für Halogenatom steht, umsetzt, oder
- b) zur Herstellung von als  $R^3$  eine veresterte Hydroxylgruppe der allgemeinen Formel  $-O-CO-R^5$  enthaltenden Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit einer

Carbonsäure der allgemeinen Formel (IV); worin die Gruppierung  $-O-CO-R^5$  die gleiche Bedeutung wie oben hat, oder deren acylierend wirkenden Derivate, gegebenenfalls in Gegenwart von Säurebindemitteln oder in Gegenwart von Alkalimetall oder in Gegenwart von Umesterungskatalysatoren, umgesetzt und

das gemäß Variante a) oder b) erhaltende Produkt oder dessen Stereoisomeres isoliert und gewünschtenfalls daraus ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz bildet.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren werden die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) an der 9-Hydroxylgruppe veräthert oder verestert. Diejenigen der Verbindungen der allgemeinen Formel (II), in denen  $R^1$  und  $R^2$  gleichzeitig für eine Äthylgruppe beziehungsweise gleichzeitig für eine n-Butylgruppe stehen, sind neue Verbindungen. Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (II) werden durch katalytische Hydrierung der entsprechenden 9-Ketone hergestellt.

Was die Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel (II) betrifft, so ist auch das Verfahren zur Herstellung des 3-Methyl-7-äthyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ols neu, desgleichen die Trennung der 9 $\alpha$ -Hydroxy- und 9 $\beta$ -Hydroxyisomeren.

Gemäß der Variante a) des erfindungsgemäßen Verfahrens wird die 9-Hydroxy-Gruppe der Verbindungen der allgemeinen Formel (II) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III) veräthert. Es ist zweckmäßig, vorher aus der 9-Hydroxygruppe ein Alkalialkoholat zu bilden, um zu vermeiden, daß die Verbindung der allgemeinen Formel (III) die N-Gruppen in 3- beziehungsweise 7-Stellung quaterniert.

Zur Bildung der Alkoholate verwendet man Alkalimetalle, deren Hydride oder Amide, zum Beispiel Kalium, Natrium,

deren Hydride oder Amide. Besonders zweckmäßig ist die Verwendung von Natriumhydrid. Als Lösungsmittel werden nicht-protische polare Lösungsmittel wie z.B. Dimethylformamid verwendet. Die Alkoholatbildung verläuft glatt, durch schwaches Erwärmen wird die Reaktion vollständig zum Abschluß gebracht.

Die erhaltenen Alkoholate werden zweckmäßig ohne zwischenzeitliche Isolierung in situ mit den Verbindungen der allgemeinen Formel (III) umgesetzt. Letztere werden im allgemeinen in einem geringen Überschuß eingesetzt. Gemäß einer besonders bevorzugten Variante der Verfahrensvariante a) werden Verbindungen der allgemeinen Formel (III) eingesetzt, in denen X für Fluor steht. Bei an Stelle von X andere Halogenatome enthaltenden Verbindungen verläuft die Reaktion langsamer.

Mit anstelle von X ein Fluoratom enthaltenden Verbindungen der allgemeinen Formel (III) reagieren die Alkoholate gut. Bei Temperaturen von 60-110°C sind 1-6 Stunden Reaktionszeit im allgemeinen ausreichend.

Zur Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wird zuerst der Alkoholatüberschuß zersetzt. Das basisch reagierende Produkt wird mit einer Säure in die wäßrige Phase gebracht, und die nicht basischen Substanzen, z.B. der Überschuß an der Verbindung der Formel (III), werden mit einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel extrahiert. Das in der wäßrigen Lösung als Salz vorliegende Diazabicyclo-Produkt wird mit einer Base freigesetzt und mit einem Lösungsmittel extrahiert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird die Base der allgemeinen Formel (I) durch Vakuumdestillation gereinigt bzw., falls das Produkt fest ist, umkristallisiert. Die Base fällt in den meisten Fällen sehr rein an und braucht nicht weiter gereinigt zu werden. Aus den Basen können in an sich bekannter Weise Säureaddi-

tionssalze, zweckmäßig die Dihydrochloride, Dihydrobromide oder Fumarate, gebildet werden. Bei der Variante b) des erfindungsgemäßen Verfahrens wird die 9-Hydroxylgruppe der Verbindungen der allgemeinen Formel (II) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (IV) oder mit einem acylierend wirkenden Derivat derselben verestert.

Werden die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) direkt mit den Carbonsäuren der allgemeinen Formel (IV) umgesetzt, ist es zweckmäßig, die Reaktion in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels und/oder eines Carboxylgruppenaktivators durchzuführen. Vorzugsweise erfolgt die Veresterung jedoch mit den acylierend wirkenden Derivaten der Carbonsäuren der allgemeinen Formel (IV). Als acylierend wirkende Derivate seien z.B. die Säurechloride, Säureanhydride und die mit aliphatischen Alkoholen mit 1-5 Kohlenstoffatomen gebildeten Ester der Carbonsäuren der allgemeinen Formel (IV) genannt.

Falls man als Acylierungsmittel ein Halogenid, zweckmäßig das Chlorid der Säure der allgemeinen Formel (IV) einsetzt, wird die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart eines Säurebindemittels vorgenommen. Als Säurebindemittel kann auch das als Reaktionsmedium verwendete Lösungsmittel dienen, sofern es basische Eigenschaften hat. Derartige Lösungsmittel sind z.B. die Pyridinbasen. Die Umsetzung kann jedoch auch in einem die Ausgangsstoffe und das Produkt gut lösenden Lösungsmittel in Gegenwart eines bekannten Säurebindemittels vorgenommen werden. z.B. in Gegenwart von Triäthylamin. Wenn kein Säurebindemittel verwendet werden soll, ist das Reaktionsmedium zweckmäßig ein Ausgangsstoff und Endprodukt gut lösendes aprotisches organisches Lösungsmittel, zweckmäßig ein chlorierter Kohlenwasserstoff, vorzugsweise Chloroform. Die Reaktion wird zweckmäßig bei Raumtemperatur oder unter schwacher



Kühlung (3-10°C) vorgenommen.

Werden als Acylierungsmittel die mit aliphatischen C<sub>1-5</sub>-Alkoholen gebildeten Ester der Säuren der allgemeinen Formel (IV) verwendet, so ist es zweckmäßig, diese im Überschuß einzusetzen und die Umsetzung in Gegenwart von Alkalimetall oder Umesterungskatalysatoren durchzuführen.

Als Katalysator kommen Alkalimetalle, deren Alkoholate, Hydride oder Amide in Frage. Zweckmäßig ist die Verwendung von metallischem Natrium. Auf 1 Mol der diazabicyclischen Verbindung rechnet man etwa 0,01-0,1 Mol Katalysator. Die an sich bekannte Umesterungsreaktion wird im Vakuum bei etwa 80-100°C vorgenommen und dauert 1-24 Stunden.

Das gemäß der Variante b) erhaltene Reaktionsgemisch wird zweckmäßig folgendermaßen aufgearbeitet:

der Überschuß des Lösungsmittels wird im Vakuum abgetrennt und der Rückstand wird (falls in Gegenwart eines Katalysators gearbeitet wurde, nach Zersetzen der Katalysatorreste) in wäßriger Säure gelöst, aus dieser Lösung werden die nicht basischen Stoffe extrahiert, dann wird die wäßrig-saure Lösung alkalisch gemacht, woraufhin das Produkt der allgemeinen Formel (I) extrahiert und isoliert wird. Die Basen der allgemeinen Formel (I) fallen in sehr reiner Form an, es ist daher nicht erforderlich, sie vor der Salzbildung zu reinigen. Gewünschtenfalls werden aus den Basen in an sich bekannter Weise Säureadditionssalze, zweckmäßig Dihydrochloride, Dihydrobromide oder Fumarate gebildet.

In Versuchen wurde gefunden, daß die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) stark hemmend auf arrhythmische Zustände wirken. Diese Wirkung war nicht zu erwarten, weil die bekannten, in 9-Stellung substituierten

Bispidine in dieser Richtung wirkungslos sind.

Die Aktivität der Verbindungen wurde untersucht, indem Ratten 1 mg/kg intravenös Aconitin verabreicht und dadurch Herzrhythmusstörungen ausgelöst wurden (Med. Exp. prüfende Verbindung verabreicht und diejenige Dosis bestimmt, die die Thythmusstörungen zu 50 % beseitigte (ED<sub>50</sub> mg/kg). Die akute Toxizität der Verbindungen wurde intravenös an Mäusen bestimmt. Die Ergebnisse sind als LD<sub>50</sub>-Werte (50 %ige Mortalität verursachende Dosis) angegeben. Als Referenzsubstanz diente Lidocain. In der nachfolgenden Tabelle sind ferner der Quotient aus ED<sub>50</sub> und LD<sub>50</sub> als therapeutischer Index und schließlich der auf Lidocain (dessen therapeutischer Index als 1 betrachtet wird) bezogene relative therapeutische Index angegeben.

Verbindung	ED <sub>50</sub>	LD <sub>50</sub>	ther. Index	rel. ther. Index
3,7-Dimethyl-9-benzoyloxy-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonan	0,08	9,0	0,009	39
3-Methyl-7-äthyl-9-(4'-chlorbenzoyloxy)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan.2HCl	0,6	26,0	0,23	15
3,7-Diäthyl-9-(4'chlorbenzoyloxy)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan.2HCl.H <sub>2</sub> O	0,4	11,0	0,36	10
3,7-Di-n-butyl-9-(4'-chlorbenzoyloxy)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-fumarat	0,25	5,0	0,050	7
3,7-Dimethyl-9-phenoxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-fumarat	1,15	39,0	0,029	12
3,7-Dimethyl-9-(4'-chlorphenoxy)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-fumarat	0,9	52,0	0,017	21

Verbindung	ED <sub>50</sub>	LD <sub>50</sub>	ther. rel. Index	ther. Index
3,7-Dimethyl-9-(benzhydryloxy)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-fumarat	1,2	21,0	0,057	6
3-Methyl-7-äthyl-9-(4'-chlorphenoxy)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan.2HCl	1,25	41,0	0,030	12
3-Methyl-7-äthyl-9-(2-chlorphenoxy)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan.2HCl	1,15	28,0	0,041	8
3-Methyl-7-äthyl-9-(2',4'-dichlor-benzoyloxy)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan.2HCl	1,1	20,0	0,055	6
3-Methyl-7-äthyl-9-(4'-phenylbenzoyloxy)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan	1,2	19,5	0,061	6
3,7-Dimethyl-9-(xanthen-9'-carbonyloxy)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan	0,27	14,0	0,019	18
3,7-Dimethyl-9-(2'-naphthoyloxy)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-dimethansulfonat	0,11	17,0	0,006	58
3,7-Dimethyl-9-(3'-methoxy-4'-äthoxy-benzoyloxy)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan	1,0	13,5	0,074	5
Lidocain	10,0	28,5	0,351	1

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß die therapeutische Wirksamkeit der Verbindungen 5-58mal größer als die des Lidocains ist.

Eine ähnlich gute Wirkung zeigten die Verbindungen auch im Falle von durch 1 mg/kg Quabain an Meerschweinchen ausgelöster Arrhythmie.

Die Verbindungen wirken nicht als  $\beta$ -Rezeptorenblocker. Ihre lokalanästhetische Wirkung entspricht etwa der des Lidocains. Hinsichtlich des Wirkungsmechanismus ist besonders günstig, daß die Verbindungen gleichzeitig auch eine calciumantagonistische Wirkung aufweisen. Die Calciumantagonistische Wirkung ( $pA_2$ -Wert) des 3-Methyl-7-äthyl-9-(4'-chlor-benzoyloxy)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-2HCl erreicht die Aktivität des in der Medizin erfolgreich angewendeten Verapamils ( $pA_2$  von Verapamil: 4,58-4,7;  $pA_2$  der genannten erfindungsgemäßen Verbindung: 4,33-4,6). Ferner wurde auch die auf die elektrophysiologischen Parameter des Herzens ausgeübte Wirkung der Verbindungen untersucht. Dabei wurde festgestellt, daß das reizbildende und reizleitende System des Herzens von den Substanzen in einer Weise beeinflusst wird, die unter dem Aspekt der Beseitigung der Rhythmusstörungen außerordentlich günstig ist. So wird die Reizbildung verringert.

#### Ausführungsbeispiele:

Die Erfindung wird an Hand der folgenden Beispiele näher erläutert, ist jedoch nicht auf diese Beispiele beschränkt. Die Beispiele 1-7 betreffen die Verfahrensvariante a), die Beispiele 8-19 die Verfahrensvariante b).

#### Beispiel 1

Zu einer Lösung von 5,0 g 3,7-Dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol in 50 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Dimethylformamid werden unter Stickstoffatmosphäre 1,08 g Natriumhydrid gegeben. Nachdem die spontane Wasserstoffentwicklung abgeklungen ist, wird das Reaktionsgemisch bei 60°C 30 Minuten lang gerührt. Dann werden auf einmal 4,8 g Fluorbenzol zugegeben, und das Reaktionsgemisch wird auf 60-100°C erwärmt und einige Stunden bei dieser

Temperatur gehalten. Nach Beendigung der Reaktion wird das Gemisch zwecks Zersetzung des Natriumhydrid-Überschusses mit 10 ml Methanol versetzt, dann mit 7 ml Salzsäure angesäuert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in 50 ml Wasser gelöst, und aus der Lösung werden die nicht basischen Verbindungen mit 2x50 ml Äther extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit Kaliumcarbonat versetzt, wobei sich eine ölige Substanz abscheidet. Diese wird mit 3x50 ml Diäthyläther extrahiert. Die vereinigten ätherischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wird eingedampft, und aus der zurückbleibenden Base wird in an sich bekannter Weise mit Fumarsäure das Fumarat gebildet. Die auf die Base bezogene Ausbeute beträgt 71,9 %. Das erhaltene 3,7-Dimethyl-9-phenoxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-fumarat schmilzt nach Umkristallisieren aus Diisopropyläther-Äthanol bei 196-197°C.

Parameter der freien Base: Kp. 121-122° C/10 Pa;  
 $n_D^{20} = 1,5472$ .

Der als Ausgangsverbindung verwendete Aminoalkohol wurde aus dem in der Literatur beschriebenen 3,7-Dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-on durch katalytische Hydrierung hergestellt. Schmp.: 130-131°C (aus Hexan umkristallisiert).

### Beispiel 2

Nach der im Beispiel 1 beschriebenen Weise werden aus 1 Äquivalent 3,7-Dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol und 1,5 Äquivalenten Arylfluorid die folgenden 9-Aryloxy-Derivate hergestellt:

- a) 3,7-Dimethyl-9-(4'-chlorphenoxy)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-fumarat, Schmp.: 211°C (Methanol-

Diisopropyläther), Ausbeute: 51 %.

- b) 3,7-Dimethyl-9-(3'-trifluormethyl-phenoxy)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-dihydrochlorid.  
Schmp.: 196°C (n-Butanol), Ausbeute: 75,6 %.

### Beispiel 3

Aus 10 g 3,7-Dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol und 24,7 g Benzhydrylbromid wird nach der im Beispiel 1 beschriebenen Weise 3,7-Dimethyl-9-(benzhydryloxy)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-fumarat hergestellt. Das Fumarat wird in Methanol gelöst und die Lösung so lange mit Methyläthylketon versetzt, bis sich das Salz abscheidet. Ausbeute 50 %. Schmp.: 200-201°C.

### Beispiel 4

Aus 18,3 g 3,7-Dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol und 13,5 g Benzylchlorid wird nach der im Beispiel 1 beschriebenen Weise durch bei Zimmertemperatur vorgenommene 4-stündige Reaktion 3,7-Dimethyl-9-(benzyloxy)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-fumarat hergestellt. Ausbeute: 9 g (32,3 %) Base, Kp.: 137-148°C/10 Pa. Nach kurzem Stehenlassen kristallisiert die Base aus. Sie schmilzt bei 70-75°C. Das aus Äthanol umkristallisierte Fumarat schmilzt bei 145-146°C.

### Beispiel 5

Aus einer Lösung von 10 g 3-Methyl-7-äthyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol in 50 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Dimethylformamid und 8,93 g Fluorbenzol wird nach der im Beispiel 1 beschriebenen Weise 3-Methyl-7-äthyl-9-phenoxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan hergestellt und dann durch Vakuumdestillation gereinigt. Ausbeute: 69,3 %.  
Kp.: 132-134°C/18 Pa.  $n_D^{20} = 1,5412$ .

Das aus der Base hergestellte Dihydrochlorid schmilzt nach dem Umkristallisieren aus einem Gemisch von Isopropylalkohol und Methyläthylketon bei 230-231°C.

#### Herstellung der Ausgangssubstanz

Das Herstellungsverfahren für die Ausgangsverbindung 3-Methyl-7-äthyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol ist aus der Literatur noch nicht bekannt. Zunächst wird aus 1-Methyl-4-piperidon, Paraformaldehyd und Äthylamin in bekannter Weise (J.E. Douglass, J.B. Ratliff: J. Org. Chem. 33, 355 /1968/) das 3-Methyl-7-äthyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-on (Kp.: 96-97°C /3 Pa,  $n_D^{20} = 1,4971$ , Ausbeute: 92,3 %) hergestellt.

18,2 g dieser Verbindung werden in 150 cm<sup>3</sup> Äthanol gelöst und in Gegenwart von 1 g Platin(IV)oxyd als Katalysator mit einem Wasserstoffdruck von 4 MPa etwa 4 Stunden lang hydriert. Das Reaktionsgemisch enthält die möglichen beiden Isomere im Verhältnis 1:1. Zur Unterscheidung der Isomere wird dasjenige, bei dem die 9-Hydroxylgruppe der N-Äthylgruppe zugekehrt ist, als  $\alpha$ -Isomer, das andere, bei dem die 9-Hydroxylgruppe der N-Methylgruppe zugekehrt ist, als  $\beta$ -Isomer bezeichnet.

Aus dem erhaltenen Isomergemisch wird in Isopropanol das  $\alpha$ -Isomer mit alkoholischer Salzsäure in Form des Dihydrochlorids abgetrennt. Das Salz wird aus Isopropanol zweimal umkristallisiert. Auf das  $\alpha$ -Isomere bezogene Ausbeute: 7,7 g (60 %), Schmp.: 250°C (Zersetzung).

Die aus dem Salz in üblicher Weise freigesetzte Base ist eine farblose kristalline Substanz, die bei 88-89°C schmilzt. Die die Struktur des Isomeren beweisenden <sup>1</sup>H-NMR-Daten sind durch P. Schreiber und K. Nádor (Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 102, 297 /1979/) bereits ver-

veröffentlicht worden. Die Einheitlichkeit des Isomers (Dihydrochlorid beziehungsweise Base) wurde dünnschichtchromatographisch nachgewiesen (Adsorbens: Kieselgel 60, Laufmittel: Athanol und 25 %iger wäßriger Ammoniak im Verhältnis 9:1-7:3).

Die bei der Kristallisation des  $\alpha$ -Isomeren zurückgebliebenen Mutterlaugen werden vereinigt und eingedampft. Die erhaltenen 18 g Salz werden in 50 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst. Die Lösung wird mit Kaliumcarbonat gesättigt, wobei die Base freigesetzt wird. Die freie Base wird 5 x mit jeweils 60 ml Chloroform extrahiert. Die Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und dann eingedampft. Durch Umkristallisieren des Rückstandes aus Petroläther (Kp.: 120°C) wird stereochemisch reines 3-Methyl-7-äthyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9 $\beta$ -ol in Form eines farblosen kristallinen Stoffes erhalten, der bei 98-99°C schmilzt.

Ausbeute (nach viermaligem Kristallisieren/ 2,7 g (30 %)). Die Einheitlichkeit des  $\beta$ -Isomeren wird mittels Dünnschichtchromatographie, die räumliche Lage der 9 $\beta$ -Hydroxylgruppe durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie nachgewiesen, wie dies für das  $\alpha$ -Isomer bereits erläutert wurde.

#### Beispiel 6

Unter Verwendung des gemäß Beispiel 5. hergestellten 3-Methyl-7-äthyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9 $\alpha$ -ols werden nach der im Beispiel 1 beschriebenen Weise die folgenden 9 $\alpha$ -Aryloxy-Derivate hergestellt:

- a) 3-Methyl-7-äthyl-9 $\alpha$ -(3'-trifluormethyl-phenoxy)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-dihydrochlorid.  
Schmp.: 160-161°C (Athanol-Aceton-Äther),  
Ausbeute: 62,5 %.



- b) 3-Methyl-7-äthyl-9 $\alpha$ -(4'-chlor-phenoxy)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-dihydrochlorid.  
Schmp.: 139-141°C (Isopropanol-Äther);  
Ausbeute: 51,5 %.
- c) 3-Methyl-7-äthyl-9 $\alpha$ -(3'-chlorphenoxy)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-dihydrochlorid, Schmp.: 209-210°C (Äthanol-Aceton-Äther), Ausbeute: 76,9 %.
- d) 3-Methyl-7-äthyl-9 $\alpha$ -(2'-chlorphenoxy)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-dihydrochlorid, Schmp.: 241-242°C (Äthanol-Aceton-Äther, Ausbeute: 40 %.
- e) 3-Methyl-7-äthyl-9 $\alpha$ -(4'-phenyl-phenoxy)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan, Schmp.: 91-92°C (n-Hexan), Ausbeute: 35 %.

#### Beispiel 7

Aus dem gemäß Beispiel 5 hergestellten 3-Methyl-7-äthyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9 $\beta$ -ol und 3-Trifluormethylfluorbenzol wird nach der im Beispiel 1 beschriebenen Weise 3-Methyl-7-äthyl-9 $\beta$ -(3'-trifluormethyl-phenoxy)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan hergestellt. Ausbeute: 34,5 %. Kp.: 121-122°C/9 Pa;  $n_D^{20} = 1,3605$ . Das aus dieser Base hergestellte Dihydrochlorid ist eine farblose kristalline Substanz, die nach Umkristallisieren aus Isopropanol bei 163-164°C schmilzt.

#### Beispiel 8

10 g 3,7-Dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol werden in 50 ml wasserfreiem Pyridin gelöst. Zu der Lösung wird bei 5-10°C unter Rühren tropfenweise innerhalb von etwa 30 Minuten eine mit 50 ml wasserfreiem Pyridin bereitete Lösung von 11,24 g Benzoylchlorid zugegeben. Dann wird das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur 3 Stunden lang gerührt und anschließend der größte Teil des

Pyridins im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird in 50 ml Wasser gelöst und mit 20 ml konzentrierter wäßriger Salzsäure angesäuert. Die nicht-basischen Stoffe werden sodann mit 3x50 ml Äther extrahiert. Dann wird die wäßrige Phase mit Kaliumcarbonat alkalisch gemacht und mit 3x50 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der zurückbleibende Ester wird aus n-Hexan umkristallisiert. Schmp.: 100-102°C, Ausbeute: 42,5 %.

Aus der Base wird in an sich bekannter Weise das Dihydrochlorid hergestellt. Dieses ist eine kristalline Substanz, die nach Umkristallisieren aus Isopropanol bei 260°C schmilzt.

#### Beispiel 9

Nach der im Beispiel 8 beschriebenen Weise werden aus 3,7-Dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol und den entsprechenden Säurehalogeniden die folgenden Verbindungen hergestellt:

- a) mit 4-Nitro-benzoylchlorid in 80,6 %iger Ausbeute 3,7-Dimethyl-9-(4'-nitrobenzoyloxy)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan, das nach Umkristallisieren aus Glycol-Dimethyläther bei 150°C schmilzt. Das in üblicher Weise hergestellte Hydrochlorid fällt beim Umkristallisieren aus Methanol als Salz mit einem halben Molekül Kristallwasser aus und schmilzt bei 272°C;
- b) mit 4-Chlorzimtsäurechlorid in 75,3 %iger Ausbeute 3,7-Dimethyl-9-(4'-chlor-cinnamoyloxy)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan, das nach Umkristallisieren aus Diisopropyläther bei 111-112°C schmilzt;

- c) mit 4-Methoxyzimtsäurechlorid in 87,2 %iger Ausbeute 3,7-Dimethyl-9-(4'-methoxy-cinnamoyloxy)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan als viskoses gelbes Öl, das aus diesem hergestellte Hydrochlorid schmilzt nach Umkristallisieren aus Äthanol unter Zersetzung bei 230°C.
- d) mit 3,4,5-Trimethoxyzimtsäurechlorid in 61,5 %iger Ausbeute 3,7-Dimethyl-9-(3',4',5'-trimethoxy-cinnamoyloxy)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan, das nach Umkristallisieren aus Diisopropyläther bei 130°C schmilzt; sein aus wäßrigem Alkohol umkristallisiertes Dihydrochlorid schmilzt unter Zersetzung bei 248°C.

#### Beispiel 10

Aus 6 g 3-Methyl-7-äthyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol und 9,16 g Benzoylchlorid wird nach der im Beispiel 8 beschriebenen Weise 3-Methyl-7-äthyl-9-Benzoyloxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan hergestellt;  
Kp.: 175-178°C/1,2 kPa;  $n_D^{20} = 1,5275$ , Ausbeute 60,7 %.  
Das aus Isopropanol umkristallisierte Dihydrochloridmonohydrat dieser Verbindung schmilzt bei 236-237°C.

#### Beispiel 11

Nach der in den vorherigen Beispielen beschriebenen Weise werden aus den entsprechenden Ausgangsstoffen die folgenden 3-Methyl-7-äthyl-9-aryloxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-Derivate hergestellt:

- a) 3-Methyl-7-äthyl-9-(2',4'-dichlor-benzoyloxy)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-dihydrochlorid, Schmp.: 105-107°C (Äthanol-Diäthyläther), Ausbeute: 48,1 %.
- b) 3-Methyl-7-äthyl-9-(4'-chlor-benzoyloxy)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-dihydrochlorid, Schmp.: 140-142°C (Äthanol-Diäthyläther), Ausbeute: 48,2 %.

- c) 3-Methyl-7-äthyl-9 $\alpha$ -(4'-phenyl-benzoyloxy)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan. Das in 50 %iger Ausbeute erhaltene Produkt schmilzt nach Umkristallisieren aus n-Hexan bei 91-92°C und besteht aus farblosen Kristallen. Das Dihydrochlorid schmilzt bei 183-185°C (Athanol-D äthyläther).

### Beispiel 12

Nach der im Beispiel 8 beschriebenen Weise wird aus 3-Methyl-7-äthyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol und 4-Chlor-benzoylchlorid 3-Methyl-7-äthyl-9 $\alpha$ -(4'-chlor-benzoyloxy)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan hergestellt. Ausbeute: 70 %. Die aus Petroläther mit einem Siedepunkt von 120°C umkristallisierte Base schmilzt bei 66-67°C. Das Dihydrochlorid ist eine farblose kristalline Substanz, die nach Umkristallisieren aus Isopropanol bei 175°C schmilzt.

### Beispiel 13

Aus 9,9 g 3,7-Diäthyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol und 4-Chlor-benzoylchlorid wird nach der im Beispiel 8 beschriebenen Weise in 53,8 %iger Ausbeute 3,7-Diäthyl-9-(4'-chlor-benzoyloxy)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-dihydrochlorid-monohydrat erhalten, das bei 116-120°C schmilzt.

Die Ausgangsverbindung wird folgendermaßen hergestellt:

Aus 1-Äthyl-4-piperidon, Paraformaldehyd und Äthylamin wird in 68 %iger Ausbeute 3,7-Diäthyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-on erhalten (Kp.: 87°C/1,3 Pa;  $n_D^{20} = 1,4935$ ). 76 g dieses Produktes werden in 300 ml wasserfreiem Alkohol gelöst und in Gegenwart von 0,6 g Platin(IV)oxyd-Katalysator (nach Adams) unter 7 MPa

Wasserstoffdruck etwa 7 Stunden lang hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und dem Eindampfen des Filtrates wird der Rückstand aus n-Hexan umkristallisiert. 54 g (71 %) 3,7-Diäthyl-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol werden erhalten, das bei 61,5 °C schmilzt.

#### Beispiel 14

Aus 10,18 g 3,7-Di-n-butyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol und 7,7 g 4-Chlor-benzoylchlorid wird nach der im Beispiel 8 beschriebenen Weise 3,7-Di-n-butyl-9-(4'-chlor-benzoyloxy)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan hergestellt und dann zum Fumarat umgesetzt. Ausbeute: 57,5 %, Schmelzpunkt: 180-181 °C.

Die Ausgangsverbindung wird aus 3,7-Di-n-butyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-on (Kp.: 123 °C/7 Pa;  $n_D^{20} = 1,4863$ ) mittels der im Beispiel 13 beschriebenen Reduktion hergestellt. Das aus Petroläther mit einem Siedepunkt von 120 °C umkristallisierte und dann vakuumsublimierte 3,7-Di-n-butyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol ist eine bei 31-32 °C schmelzende, farblose kristalline Substanz.

#### Beispiel 15

Aus 10 g 3,7-Dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol und 19,57 g Xanthen-9-carbonsäurechlorid wird nach der im Beispiel 8 beschriebenen Weise in 58,3 %iger Ausbeute 3,7-Dimethyl-9-(xanthen-9'-carbonyloxy)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan hergestellt, das nach Umkristallisieren aus n-Hexan bei 108 °C schmilzt. Das Fumarat der Verbindung schmilzt nach Umkristallisieren aus einem Äthanol-Äther-Gemisch bei 191-193 °C.

Beispiel 16

Zu einer mit 100 ml Chloroform hergestellten Lösung von 8,5 g 3,7-Dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol werden bei weniger als 20°C 13,3 g 2-Naphthoylchlorid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur eine Stunde lang stehen gelassen und dann im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Wasser aufgenommen, mit 10 ml Salzsäure angesäuert und dann 2x mit je 50 ml Äther extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit Kaliumcarbonat alkalisch gemacht und die freigesetzte Base 3x mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Die Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Die zurückbleibende kristalline Substanz wird aus 2-Butanol umkristallisiert und schmilzt bei 76-78°C. Ausbeute: 99 %. Das dimethansulfonsäure Salze des erhaltenen 3,7-Dimethyl-9-(2'-naphthoyloxy)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonans schmilzt nach Umkristallisieren aus Äthanol bei 212°C.

Beispiel 17

Aus 3,7-Dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol werden nach der im Beispiel 16 beschriebenen Weise die folgenden Verbindungen hergestellt:

- a) 3,7-Dimethyl-9-(4'-methyl-benzoyloxy)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan, Ausbeute 83 %, Schmelzpunkt nach Vakuumsublimation 59-60°C. Das Dihydrobromid schmilzt nach Umkristallisieren aus Methanol bei 231-233°C.
- b) 3,7-Dimethyl-9-(4'-äthyl-benzoyloxy)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan, Ausbeute 90 %, Schmelzpunkt nach Vakuumsublimation 62-63°C. Das Dihydrobromid schmilzt nach Umkristallisieren aus Äthanol bei 233-234°C (Zersetzung).
- c) 3,7-Dimethyl-9-(4'-chlor-benzoyloxy)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan, Ausbeute 92 %, Schmelzpunkt nach Vakuum-

sublimation 87-89°C. Das Dihydrobromid schmilzt nach Umkristallisieren aus wäßrigem Aceton unter Zersetzung bei 260°C.

- d) 3,7-Dimethyl-9-(2'-chlor-4'-nitro-benzoyloxy)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan, Ausbeute 73 %, Schmp.: nach Umkristallisieren aus Aceton 116-117°C. Das aus wäßrigem Aceton umkristallisierte Dihydrobromid schmilzt unter Zersetzung bei 237-238°C.
- e) 3,7-Dimethyl-9-(3'-methoxy-4'-äthoxy-benzoyloxy)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan, Ausbeute 93 %, Schmelzpunkt nach Vakuumsublimation: 72-73°C. Das Dihydrobromid schmilzt nach Umkristallisieren aus Äthanol unter Zersetzung bei 178-180°C;
- f) 3,7-Dimethyl-9-(2'-furoyloxy)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan, Ausbeute 71,9 %, nach Umkristallisieren aus Aceton Schmp.: 131-132°C, Das Dihydrobromid schmilzt nach Umkristallisieren aus Methanol unter Zersetzung bei 239-241°C.
- g) 3,7-Dimethyl-9-(2'-chlor-nicotinoyloxy)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan. Ausbeute 85 %. Schmp.: 123-125°C (umkristallisiert aus Methyläthylketon). Das Dihydrobromid schmilzt nach Umkristallisieren aus wäßrigem Methanol unter Zersetzung bei 260°C.
- h) 3,7-Dimethyl-9-(2'-tenoyloxy)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan, Ausbeute 83 %, Schmp.: 96-97°C.  
Das Dihydrobromid schmilzt nach Umkristallisieren aus Methanol unter Zersetzung bei 260-262°C.

#### Beispiel 18

Zu einem Gemisch aus 8 g 3,7-Dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol und 22 g (185 % Überschuß) Phenyllessigsäureäthylester werden in Form winziger Späne 0,3 g metallisches Natrium gegeben. Dann wird das Reaktionsgemisch unter einem Druck von 2 kPa 6 Stunden lang auf einem 90°C warmen

Wasserbad gehalten. Nach Absetzen des Vakuums wird das Gemisch in 50 ml Äther gelöst und das basische Produkt 2x mit je 75 ml 10 %iger wäßriger Salzsäure extrahiert. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden mit Kaliumcarbonat alkalisch gemacht, und die sich ölig abscheidende Base wird 3x mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird im Vakuum destilliert.

In 88,5 %iger Ausbeute wird 3,7-Dimethyl-9-(phenyl-acetoxy)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan erhalten.  
Kp.: 168°C/20 Pa;  $n_D^{25} = 1,5310$ . Das aus Methanol umkristallisierte Dihydrobromid schmilzt bei 230°C.

#### Beispiel 19

Nach der im Beispiel 18 beschriebenen Weise werden aus 3,7-Dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol und in 100 %igem Überschuß eingesetzten Carbonsäureestern die folgenden Verbindungen hergestellt:

- a) 3,7-Dimethyl-9-benzyloxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan, das nach Umkristallisieren aus Diisopropyläther bei 119°C schmilzt. Ausbeute: 57,8 %. Das aus einem Methanol-Äthanol-Gemisch umkristallisierte Fumarat schmilzt bei 205°C.
- b) 3,7-Dimethyl-9-nicotinoyloxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan; Kp.: 183°C/140 Pa, Schmp.: 70-75°C.  
Das aus Methanol umkristallisierte Trihydrobromid schmilzt bei 262°C.



E r f i n d u n g s a n s p r u c h :

1. Verfahren zur Herstellung neuer bicyclischer Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin
- $R^1$  und  $R^2$  für gleiche oder verschiedene Alkylgruppen mit 1-6 Kohlenstoffatomen und
- $R^3$  für eine verätherte Hydroxylgruppe der allgemeinen Formel  $-O-R^4$  oder eine veresterte Hydroxylgruppe der allgemeinen Formel  $-O-COR^5$  steht, worin
- $R^4$  eine Benzyl- oder Benzhydrylgruppe oder eine gegebenenfalls durch Phenyl, Trihalogenmethyl oder Halogen substituierte Phenylgruppe bedeutet und die Gruppierung
- $-O-CO-R^5$  für eine im Alkylteil 1-5 Kohlenstoffatome enthaltende, gegebenenfalls durch Halogen oder  $C_{1-4}$ -Alkyl ein- oder mehrfach substituierte Phenylalkylcarbonyloxygruppe oder Cinnamoyloxygruppe, oder für eine gegebenenfalls durch  $C_{1-4}$ -Alkyl, Phenyl, Trihalogenmethyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxy, Halogen und/oder Nitro ein- oder mehrfach gleich oder verschieden substituierte Benzoyloxygruppe oder für eine Benzyloxyloxygruppe, eine Xanthen-9-carbonyloxygruppe, eine gegebenenfalls substituierte Naphthoylgruppe oder eine gegebenenfalls im Ring durch Halogen substituierte, von einer 5-6gliedrigen heterocyclischen Carbonsäure ableitbare Acyloxygruppe steht,

sowie der Stereoisomeren und der physiologisch verträglichen Säureadditionssalze dieser Verbindungen, gekennzeichnet dadurch, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel (II), worin

$R^1$  und  $R^2$  wie oben definiert sind, entweder

- a) zur Herstellung von als  $R^3$  eine verätherte Hydroxylgruppe der allgemeinen Formel  $-OR^4$  enthaltenden Verbindungen der allgemeinen Formel (I) - gegebenenfalls nach Umsetzen der 9-Hydroxylgruppe zu einem Alkalialkoholat - mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III), worin  $R^4$  wie oben definiert ist und X für ein Halogenatom steht, umsetzt, oder
- b) zur Herstellung von als  $R^3$  eine veresterte Hydroxylgruppe der allgemeinen Formel  $-O-CO-R^5$  enthaltenden Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel (IV), worin die Gruppierung  $-O-CO-R^5$  die gleiche Bedeutung wie oben hat, oder deren acylierend wirkenden Derivaten, gegebenenfalls in Gegenwart von Säurebindemitteln oder in Gegenwart von Alkalimetall oder in Gegenwart von Umesterungskatalysatoren, umsetzt und das gemäß a) oder b) erhaltene Produkt oder dessen Stereoisomeres isoliert und gewünschtenfalls daraus ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalze bildet.

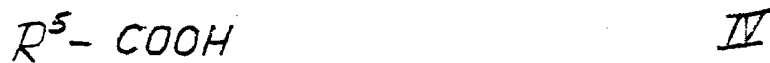
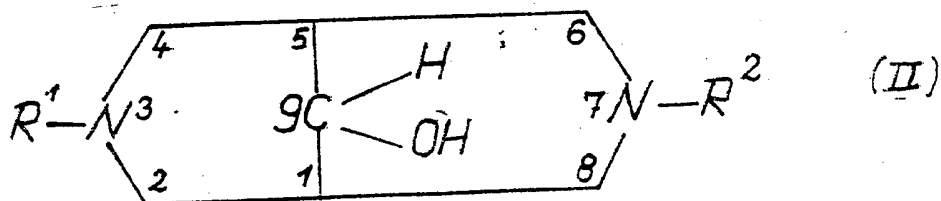
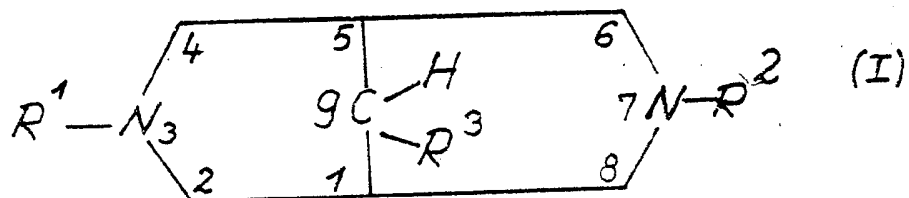
2. Verfahren nach Punkt 1, Variante a), gekennzeichnet dadurch, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel (III) verwendet, in denen X für Fluor steht.
3. Verfahren nach Punkt 1, Variante b), gekennzeichnet dadurch, daß man als acylierend wirkende Derivate der Carbonsäuren der allgemeinen Formel (IV) die Säurehalogenide verwendet.

4. Verfahren nach Punkt 1, Variante b) und 3, gekennzeichnet dadurch, daß man die Umsetzung in Gegenwart eines Säurebindemittels vornimmt.
5. Verfahren nach Punkt 1, Variante b), gekennzeichnet dadurch, daß man als acylierend wirkendes Derivat der Carbonsäuren der allgemeinen Formel (IV) deren mit C<sub>1-5</sub>-Alkanolen gebildete Ester verwendet.
6. Verfahren nach Punkt 1, Variante b) und 5, gekennzeichnet dadurch, daß man die Umsetzung in Gegenwart eines Umesterungskatalysators vornimmt.
7. Verfahren nach Punkt 1, Variante a), gekennzeichnet dadurch, daß man zwecks Herstellung von 3,7-Dimethyl-9-phenoxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan und Fumarates 3,7-Dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol mit einem Alkalimetall oder dessen Hydrid und anschließend mit Fluorbenzol umsetzt und aus der erhaltenen Base gewünschtenfalls das Fumarat bildet.
8. Verfahren nach Punkt 1, Variante a), gekennzeichnet dadurch, daß man zwecks Herstellung von 3,7-Dimethyl-9-(4'-chlor-phenoxy)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan und seines Fumarates 3,7-Dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol mit einem Alkalimetall oder dessen Hydrid und anschließend mit 1-Fluor-4-chlorbenzol umsetzt und aus der erhaltenen Base gewünschtenfalls das Fumarat bildet.
9. Verfahren nach Punkt 1, Variante a), gekennzeichnet dadurch, daß man zwecks Herstellung von 3-Methyl-7-äthyl-9-(4'-chlor-phenoxy)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan und seines Dihydrochlorids 3-Methyl-7-äthyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol mit einem Alkalimetall oder dessen Hydrid und anschließend mit 1-Fluor-4-chlorbenzol

umsetzt und aus der erhaltenen Base gewünschtenfalls das Dihydrochlorid bildet.

10. Verfahren nach Punkt 1, Variante b), gekennzeichnet dadurch, daß man zwecks Herstellung von 3,7-Dimethyl-9-benzoyloxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan 3,7-Dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol mit Benzoylchlorid umsetzt.
11. Verfahren nach Punkt 1, Variante b), gekennzeichnet dadurch, daß man zwecks Herstellung von 3-Methyl-7-äthyl-9-(4'-chlor-benzoyloxy)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan und seines Dihydrochlorides 3-Methyl-7-äthyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol mit 4-Chlor-benzoylchlorid umsetzt und aus der erhaltenen Base gewünschtenfalls das Dihydrochlorid bildet.
12. Verfahren nach Punkt 1, Variante b), gekennzeichnet dadurch, daß man zwecks Herstellung von 3,7-Dimethyl-9-(xanthen-9'-carbonyloxy)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan und seines Fumarates 3,7-Dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol mit Xanthen-9-carbonsäurechlorid umsetzt und aus der erhaltenen Base gewünschtenfalls das Fumarat bildet.
13. Verfahren nach Punkt 1, Variante b), gekennzeichnet dadurch, daß man zwecks Herstellung von 3,7-Dimethyl-9-(2'-naphthoyloxy)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan und seines Dimethansulfonates 3,7-Dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol mit 2-Naphthoylchlorid umsetzt und aus der erhaltenen Base gewünschtenfalls das Dimethansulfonat bildet.

- Hierzu 1 Blatt Formeln -



241725 0