



(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

215 433 B

(21) A bejelentés ügyszám: 3111/86
(22) A bejelentés napja: 1986. 04. 29.
(23) Módosítási elsőbbség: 1994. 07. 01.
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/US 86/00958
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 87/06576

(51) Int. Cl.⁷

C 07 D 239/10

C 07 D 239/22

C 07 D 239/36

A 61 K 31/505

(40) A közzététel napja: 1993. 07. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2000. 05. 29.

(72) Feltalálók:

Saccomano, Nicholas Alex, Westerly, Rhode
Island (US)
Vinick, Fredric James, Waterford, Connecticut
(US)

(73) Szabadalmas:

Pfizer Inc., New York, New York (US)

(74) Képvisező:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54)

Eljárás új 2-oxo-5-fenil-pirimidin-származékok előállítására

KIVONAT

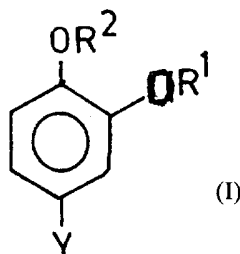
A találmány tárgya eljárás az új (I) általános képletű
fenolszármazékok – a képletben

R¹ jelentése 7–11 szénatomot tartalmazó bi- vagy tri-
cikloalkil- vagy indanilcsoport,

R² jelentése metil- vagy etilcsoport, és

Y jelentése 2-oxo-1,2-dihidro-5-pirimidinil-, 2-oxo-
1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil- vagy 2-oxo-hexa-
hidro-5-pirimidinil-csoport –

előállítására a szerves kémiából jól ismert módszerek-
kel. Az (I) általános képletű vegyületek kalciumtól füg-
getlen cAMP-foszfodiészteráz inhibitorok, és így anti-
depresszáns hatású gyógyászati készítmények hatóanya-
gaiként hasznosíthatók.



A találmány tárgya eljárás új fenolszármazékok előállítására.

A 4 012 495 és 4 193 926 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokból az (A) általános képletű 4-(polialkoxi-fenil)-2-pirrolidon-származékok váltak ismertté.

Az (A) általános képletben

R_1 és R_2 jelentése legfeljebb 18 szénatomot tartalmazó szénhidrogéncsoport vagy adott esetben helyettesített, 1–5 szénatomot tartalmazó alkilcsoport,

R_3 jelentése hidrogénatom vagy metoxicssoport,

R_4 jelentése hidrogénatom vagy alkil-, aril- vagy acilcsoport, és

X jelentése oxigén- vagy kénatom.

Az (A) általános képletű vegyületek neuropszichotrop hatásúak. R_1 és R_2 jelentésében a szénhidrogéncsoport lehet például – előnyösen 3–7 szénatomot tartalmazó – cikloalkil- vagy cikloalkil-alkil-csoport. Az (A) általános képletű vegyületekkel rokon, azonban a pirrolidinyűrű 1-helyzetében –C(O)R általános képletű csoporttal – a képletben R jelentése alkil-, aril-, aralkil-, amino- vagy szubsztituált aminocsoport – helyettesített és neuropszichotrop hatású vegyületeket ismertetnek a 4 153 713 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban.

Az 1 588 639 számú brit szabadalmi leírásból analóg, (B) általános képletű vegyületek váltak ismertté. A (B) általános képletben R_1 és R_2 jelentése az (A) általános képletnél megadott, R_3 jelentése hidrogénatom, helyettesített alkilcsoport, alkenilcsoport, arilcsoport, aralkilcsoport vagy acilcsoport, R_4 és R_5 jelentése hidrogénatom lehet és X jelentése oxigén- vagy kénatom. Ezek a vegyületek centrális depresszív, antidopaminergikus, antinociceptive (a fájdalomérzékelést csökkentő) és görcsoldó hatásúak, és bizonyos hasonlóságot mutatnak a neuroleptikumokhoz.

A 4 308 278 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásból a rokon szerkezetű, (C) általános képletű, anorexigén hatású vegyületek váltak ismertté. A (C) általános képletben R^1 jelentése 3–6 szénatomot tartalmazó cikloalkil- vagy benzilcsoport, R^2 és R^3 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent, R^4 jelentése azonos R^2 jelentésével vagy alkoxi-karbonil-csoportot jelent, és R^5 jelentése hidrogénatom vagy alkoxi-karbonil-csoport.

A 3 636 039 és 3 923 833 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokból a (D) általános képletű, magas vérnyomást csökkentő hatású benzilimidazolidinsonszármazékok váltak ismertté. A (D) általános képletben az R_1 – R_4 helyettesítők jelentése a legkülönbözőbb, többek között hidrogénatom és rövid szénláncú alkoxicssoport is lehet.

A 4 261 995 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban magas vérnyomást csökkentő hatású 1,4,5,6-tetrahidro-pirimidin-származékok megfelelő benzaldehidekből köztitermékként glutámitril- és glutáramidszármazékokon át történő előállítását ismertetik.

A találmány szerinti vegyületek az (I) általános képlettel jellemezhetők. Ebben a képletben

R^1 jelentése 7–11 szénatomot tartalmazó bi- vagy tricikloalkil- vagy indanilcsoport,

R^2 jelentése metil- vagy etilcsoport, és

Y jelentése 2-oxo-1,2-dihidro-5-pirimidinil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil- vagy 2-oxo-hexahidro-5-pirimidinil-csoport.

A találmány oltalmi körébe tartozóknak tekintjük az (I) általános képletű vegyületek gyógyászati lág elfogadható savaddíciós sóinak előállítását is.

10 Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati lág elfogadható savaddíciós sóik a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy segédanyagokkal összekeverve gyógyászati készítményekké alakíthatók, mely készítmények elsősorban mint antidepresszánsok kerülnek alkalmazásra.

15 Az (I) általános képletű vegyületek esetében szakember számára érthető módon a policiklusos (R^1) csoportok számos sztereocentrumot tartalmaznak, így természetesen a találmány oltalmi körébe tartozóknak tekintjük e racém-diasztereomer elegyek és az egyes optikai izomerek előállítását egyaránt.

Az (I) általános képletű vegyületekre jellemző kedvező terápiás indexük és az, hogy szignifikáns módon kisebb hánytatóhatásúak, mint az ismert vegyületek, például a 4 193 926 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásból ismeretes 4-[3-(ciklopentiloxi)-4-metoxi-fenil]-2-pirrolidinon, amelynek nemzetközileg ismert triviális neve a rolipram.

25 Közelebről a találmány olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására vonatkozik, amelyek képletében Y jelentése az (a)–(c) képletű csoportok valamelyike, továbbá R^1 és R^2 jelentése a korábban megadott.

R_1 jelentésében a 7–10 szénatomot tartalmazó policikloalkilcsoportra példaképpen a következő csoportokat említhetjük:

biciklo(2.2.1)heptil,

biciklo(2.2.2)oktil,

biciklo(3.2.1)oktil,

triciklo(5.2.1.0^{2,6})decil,

40 triciklo(3.3.1.1^{3,7})decil és

indanil.

Ezek közül a csoportok közül előnyösek a következők:

biciklo(2.2.1)hept-2-il,

45 biciklo(2.2.2)okt-2-il,

biciklo(3.2.1)okt-3-il,

triciklo(5.2.1.0^{2,6})dec-4-il,

triciklo(5.2.1.0^{2,6})dec-8-il,

triciklo(3.3.1.1^{3,7})dec-2-il és

50 indán-2-il.

Különösen előnyös R^1 jelentéseként a biciklo(2.2.1)-hept-2-il és az indán-2-il-csoport,

Mindegyik előbb felsorolt csoport esetében általában előnyös, ha R^2 metilcsoportot jelent.

55 R^1 egy adott jelentésénél Y előnyös jelentése 2-oxo-5-pirimidinil-csoport.

Egy adott (I) általános képletű vegyület esetében a biológiai aktivitás szempontjából nagyobb hatékonysága miatt az exo-izomer általában előnyösebb az endo-izomernél. A gyakorlatban az R^1 és/vagy Y helyettesítő-

ben aszimmetriacentrumot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeknél egy adott (I) általános képletű vegyület izomerjeinek elegye gyakran előnyösebb a tiszta izomerekénél a viszonylag egyszerűbb előállítási módra tekintettel.

Az (I) általános képletű vegyületek, azaz az (I-a), (I-b) és (I-c) általános képletű vegyületek az A. reakcióvázlatban bemutatott módon állíthatók elő.

Az A) reakcióvázlat szerinti előnyös reagáltatás-sorozatnál a (II) és a (III) általános képletű vegyületek reagáltatását a Williamson-szintézis szerint hajtjuk végre, amelynek során egy halogenidion nukleofilszubsztituáció útján fenolátionra cserélődik. A szintézis során a (II) általános képletű fenolszármazékot fenolátionná alakítjuk egy bázissal, például egy alkálifém-hidroxid-dal vagy -karbonáttal közömbös oldószerben végzett reagáltatás útján. Közömbös oldószer alatt olyan oldószert értünk, amely nem lép reakcióba a kiindulási anyagokkal, a köztitermékekkel vagy a végtermékkel, és így nem befolyásolja károsan a végtermék hozamát. Oldószerként célszerűen használható a dimetil-formamid, tetrahydrofuran, dioxán és a bisz(2-metoxi-etil)-éter. A megfelelő R¹-halogenidet, előnyösen R¹-bromidot vagy R¹-kloridot a fenolátionnal megemelt hőmérsékleten, azaz legfeljebb 150 °C-on reagáltatjuk, majd a terméként képződött (III) általános képletű vegyes étert ismert módon elkülönítjük. Ennél a reagáltatásnál a policikloalkil-halogenid endo- vagy exo-izomerjének használata a megfelelő (III) általános képletű éter izomerelegyének képződéséhez vezet, amely azután ismert módon izomerekre szeparálható, például kromatografálással.

Alternatív módon a (III) általános képletű vegyes étereket előállíthatjuk úgy is, hogy egy alkalmas policikloalkanol (R¹-OH) és egy (II) általános képletű fenolt trifenil-foszfín és dietil-azo-dikarboxilát mint a reakció által érintett hidroxilcsoportok aktivátora jelenlétében reagáltatjuk. A reagáltatást közömbös oldószerben, például tetrahydrofuranban hajtjuk végre úgy, hogy általában a diaril-azo-dikarboxilátot adjuk hozzá szobahőmérsékleten a policikloalkanol, fenol és trifenil-foszfín tetrahydrofuranal készült elegyéhez. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet, visszafolyató hűtő alkalmazásával, a reakció befejeződéséig forraljuk, majd a vegyes étert ismert módon elkülönítjük.

A (III) általános képletű vegyületek előállíthatók továbbá egy megfelelő policikloalkanonból, az utóbbit katechinnel reagáltatva szénhidrogén oldószerben, p-toluolszulfonsav jelenlétében olyan körülmények között, amelyek esetében a melléktermékként képződő víz eltávolítható, és így a reakció a policikloalkil-ketál képződéséhez vezet. A ketált azután lítium-alumínium-hidrid és alumínium-klorid elegyével redukáljuk, majd az így kapott 2-(policikloalkoxi)-fenolt a fenolcsoporton OR²-éterre alakítjuk. A brómatom mint funkciós csoport formilcsoporttal való helyettesítését úgy érjük el, hogy terc-butil-lítiummal tetrahydrofuranban végzünk kezelést, majd N,N-dimetil-formamiddal kvencselést. Az összes fenti reagáltatást ismert módon hajtjuk végre. Ha kereskedelmi forgalomban nem kaphatók, ak-

kor a találmány szerinti eljárásban hasznosított kiindulási anyagok ismert módon, például ebben a leírásban ismertetett módon előállíthatók.

A (X) általános képletű vegyületeket a (III) általános képletű vegyületekből kiindulva ismert módon úgy állítjuk elő, hogy a (III) általános képletű vegyület formilcsoportját hidroxil-metil-csoporttá redukáljuk például nátrium-bór-hidriddel, a hidroxil-metil-csoportot bróm-metil-csoporttá alakítjuk trifenil-foszfín és széntetrabromid elegyével, és végül az így kapott bromozott származékot egy alkálifém-cianid-dal reagáltatva alakítjuk a megfelelő (X) általános képletű vegyületté. Egy így kapott (X) általános képletű vegyületet etil-formiáttal reagáltatunk közömbös oldószerben, például egy aromás vagy alifás szénhidrogénben, például benzolban, toluolban vagy hexánban, vagy pedig egy éterben, például dioxánban, tetrahydrofuranban vagy bisz(2-metoxi-etil)-éterben kielégítő erősségű bázis, például nátrium-hidrid jelenlétében, hogy a reakcióképes metilencsoportnál aniont, azaz egy (XI) általános képletű vegyületet kapjunk.

A (XI) általános képletű vegyületek (XII) általános képletű vegyületekké átalakítását Raney-nikkel jelenlétében végzett hidrogénezéssel végezzük, közömbös oldószerben, például egy rövid szénláncú alkanolban, szobahőmérsékleten 9,8–68,6·10⁴ Pa nyomáson. Más katalizátorok, így például nemesfém-katalizátorok is használhatók. Alkalmazásuk azonban a nitrilcsoporttal egyidejűleg a formilcsoport redukálódását okozhatja, ezért alkalmazásuk kerülendő.

Az (I-a) általános képletű vegyületek a találmány szerinti a) eljárás értelmében úgy állíthatók elő, hogy valamely (XII) általános képletű enamino-aldehidet karbamiddal reagáltatunk sósav vagy más erős sav jelenlétében, közömbös oldószerben, így például egy rövid szénláncú alkanolban, vagy egy éterben, például dioxánban, tetrahydrofuranban, bisz(2-metoxi-etil)-éterben vagy 1,2-dimetoxi-etánban. Egy így kapott (I-a) általános képletű pirimidinon-származék azután egy (I-b) és/vagy (I-c) általános képletű vegyületté redukálható. Ha valamely (I-a) általános képletű vegyületet Raney-nikkelrel redukálunk közömbös oldószerben, például a korábbiakban felsorolt oldószerek valamelyikében 50 °C és a választott oldószer forráspontjának megfelelő hőmérséklet közötti hőmérsékleten, akkor egy (I-b) általános képletű tetrahydro-pirimidinon-származékot kapunk. Raney-nikkel fölött végzett további redukálás eredményeképpen képződik egy (I-c) általános képletű hexahydro-pirimidinon-származék. Mindkét redukálási művelet esetében 9,8–68,6·10⁴ Pa nagyságú hidrogéngáznyomás kielégítő hozamokat biztosít. Kívánt esetben használhatunk más katalizátorokat, például nemesfém-katalizátorokat is.

Alternatív módon az (I-c) általános képletű vegyületek úgy is előállíthatók, hogy valamely megfelelő (III) általános képletű 3-R¹O-4-R²O-benzaldehyd-származékot cian-ecetsavval reagáltatunk egy közömbös oldószerben, például piridinben, piperidin, morfolin, piperazin vagy más, a piridinnél bázikusabb bázis jelenlétében szobahőmérséklet és 120 °C, előnyösen 50 °C és 100 °C kö-

zötti hőmérsékleten. A képződött 3-(3-R¹O-4-R²O-fenil)-glutaronitrilt ismert módon különítjük el, például úgy, hogy a reakcióelegyet vízbe öntjük, és a kapott vizes elegyet alkalmas oldószerrel, például etil-acetáttal extraháljuk, és az extraktumot bepároljuk. A glutaronitrilszármazékot ezután a megfelelő glutáramidszármazékká alakítjuk közömbös oldószerben, például vizes acetonban hidrogén-peroxiddal és nátrium-karbonáttal 0 °C-on. A reakcióelegyet ezután lassan szobahőmérsékletre melegítjük, majd addig keverjük, míg a reakció teljessé nem válik. A diamidot a reakcióelegy betöményítése, majd extrahálása útján különítjük el. A 3-(3-R¹O-4-R²O)-fenil-glutáramidot ezután a találmány szerinti b) eljárás értelmében ciklizálásnak vetjük alá közömbös oldószerben, például piridinben, ólom-tetraacetáttal szobahőmérsékleten. A terméket extrahálással különítjük el.

Az (I) általános képletű vegyületek savaddíciós sói egyszerűen előállíthatók úgy, hogy valamely (I) általános képletű vegyületnek oldószerrel – előnyösen olyan oldószerrel, amelyben az adott (I) általános képletű vegyület legalább részlegesen oldódik – készült oldatához sztöchiometrikus mennyiségben adjuk hozzá az előállítani kívánt savaddíciós sónak megfelelő savat. Ha ez oldószerrendszerben oldódik, akkor a savaddíciós só az oldószer elpárolgatása útján különítjük el, vagy pedig olyan oldószerrel adunk a rendszerhez, amelyben a só nem oldódik és így kicsapódik.

Az (I) általános képletű vegyületek kalciumtól független c-AMP-foszfodiészteráz inhibitor hatásúak, és antidepresszáns hatású gyógyászati készítmények hatóanyagaiként hasznosíthatók. Ilyen hatásukat a Davis által a *Biochemica et Biophysica Acta*, 797. 354–362. (1984) szakirodalmi helyen ismertetett módszerrel határozzuk meg. Ennél a módszernél kalciumfüggő, illetve kalciumtól független foszfodiészterázokat (IPDE, illetve DPDE) preparálunk ki nőstény Sprague–Dawley-patkányok agykérgéből úgy, hogy először az agyi szöveteket 7,5 pH-jú, 1 millimól magnézium-kloridot, 3 millimól 2-merkaptó-etanolt és 0,1 millimól EGTA-t [etilén-glikol-bisz(béta-amino-etil-éter)-N,N'-tetraecetsav] tartalmazó, 20 millimólos Tris-HCl-pufferrel homogenizáljuk. A homogenizátumot 100 000 g-nál 60 percen át centrifugáljuk, majd az enzimeket tartalmazó felülúszó folyadékot átbocsátjuk Sephadex G–200 márkanevű gyantából (a Pharmacia Fine Chemicals uppsalai svéd cég terméke) készült oszlopon az IPDE-nek a DPDE-től való elválasztása céljából. A két foszfodiészteráz után külön-külön tisztítjuk affinitáskromatográfias úton Calmodulin-Sepharose márkanevű gyantával töltött oszlopon.

A foszfodiészteráz aktivitását olyan, 0,1 ml térfogatú reakcióelegyben határozzuk meg, amely 5 μmol 7,5 pH-jú Tris-HCl-puffert, 0,5 μmol magnézium-kloridot és a New England Nuclear amerikai egyesült államokbeli cég által NET–275 márkanev alatt szállított (3H)cAMP-t tartalmaz. Az utóbbi végső koncentrációja 1,0 μm [400 000 beütés/perc (3H)cAMP-t tartalmaz]. A hordozóanyagból vagy az inhibitoroldatból 10 μl-t és 10 μl friss IPDE-t vagy DPOE-t vagy a megfelelő forralt enzimeket adunk a szubsztrát Tris-HCl/MgCl₂ puf-

ferrel készült oldatából 80 μl-hez. A reakcióelegyet 8 percen át 37 °C-on inkubáljuk, majd 2 percre forró vízfürdőbe helyezük a cAMP hidrolízisének megállítására. 5'-AMP 0,5 millimólos, 0,1 mol Hepes [N-(2-hidroxi-etil)-piperazino-N'-2-etánszulfonsav] és 0,1 mol nátrium-kloridot tartalmazó, 8,5 pH-jú pufferrel készült oldatából 0,5 ml-t adagolunk, majd az inkubációs kémcsövek tartalmát felvisszük a BIO-RAD amerikai egyesült államokbeli cég által Affi-Gel 601 Boronate Gel márkaneven forgalmazott, poliakrilamid-boronát affinitás géllal töltött oszlopokra. A reagálatlan (3H)cAMP-t a gélből 7,5 ml 0,1 mólos Hepes-NaCl-pufferrel eluáljuk. A (3H)5'-AMP terméket 7 ml 50 millimólos, 4,8 pH-jú nátrium-acetát-pufferrel eluáljuk. Az utóbbi eluátumból 1 ml-es alikvotokat folyadékszintillációs számlálóban mérésnek vetünk alá radioaktív 5'-AMP-tartalmuk meghatározása céljából.

Ha depresszió és más különböző neurológiai és pszichés rendellenességek (például zárkózottság, szorongás, gondolkodászavarok és téveszmék) kezelésére hasznosítjuk, a találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületeket és gyógyászati elfogadható sóikat önmagukban vagy olyan gyógyászati készítmények formájában alkalmazhatjuk, amelyek a hatóanyagokon kívül a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy segédanyagokat is tartalmaznak. Orális beadás, vagyis a találmány szerinti vegyületek beadásának előnyös módja esetében a célszerűen alkalmazható gyógyszergyártási hordozóanyagok közé tartoznak közömbös hígító- vagy töltőanyagok, olyan készítményeket képezve, mint például a tabletták, porok vagy kapszulák. Ezek a készítmények kívánt esetben olyan segédanyagokat tartalmazhatnak, mint az ízesítőanyagok, kötőanyagok vagy a speciális gyógyszerkészítmény-kötőanyagok. Így például előállíthatunk gyógyszerkészítmény-kötőanyagként például nátrium-citrátot tartalmazó tablettákat, olyan szétesést elősegítő segédanyagokkal, mint például a keményítő, alginát és bizonyos komplex szilikátok, valamint olyan kötőanyagokkal együtt, mint a poli(vinil-pirrolidon), szacharóz, zselatin és agaragar. Tablettázási célokra gyakran célszerű járulékosan csúsztatók, például magnézium-sztearát, nátrium-lauril-szulfát vagy talkum használata. Hasonló típusú szilárd kompozíciók felhasználhatók töltőanyagként is lágy és kemény töltött zselatinkapszuláknál. E célra előnyös anyagok még a laktóz, tejcukor és nagy molekulásúlyú polietilén-glikolok.

Orális beadás esetén valamely (I) általános képletű hatóanyag napi dózisa 0,1–10 mg, parenterális beadás, előnyösen intravénás vagy intramuszkuláris beadás esetén 0,01–5 mg. Nyilvánvaló, hogy a kezelőorvos fogja a konkrét esetben a megfelelő dózist megállapítani egy adott személy esetében olyan tényezőktől függően, mint például a beteg szimptomáinak súlyossága és a beteg reagálása egy adott hatóanyagra.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek antidepresszáns aktivitását a Porsolt és munkatársai által az *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 227. 327–336. (1987) szakirodalmi helyen ismertetett viselkedésbeli kétségbeesési paradigma alapján határozzuk meg.

Ennél a módszernél depressziós állapotot váltunk ki egereken úgy, hogy úszni kényszerítjük az állatokat keskeny, víztartalmú hengerben, amelyből nincs menekülési lehetőség. A konkrét végrehajtás során az egérnek *per os* a kísérleti vegyületet injektáljuk, és 30 perccel az injektálás után 800 ml 25 °C-os vizet tartalmazó, szokásos 1 literes üvegedénybe helyezzük.

Egy megfigyelő azután értékeli az állat mobilitását (0=mozgásképes, 1=mozgásképtelen) 5 percen át 30 másodpercenként a vízbe helyezés utáni 2. perctől kezdődően. Kísérleti állatként 20–25 g tömegű hím Charles River-egereket használunk, 10–10 darabot kezelésként. A kísérleti vegyületeket olyan oldatban (hordozóanyagban) adjuk be, amely 90 tömeg% 0,9 tömeg%-os sóoldatból, 5 tömeg% dimetil-szulfidból és 5 tömeg% Emul 4 márkanévű emulgeálószerből áll. Mindegyik hatóanyagot 10 ml/kg térfogatban injektáljuk. Egy, csak hordozóanyaggal kezelt egér úszási eredménye jellegzetesen 9, míg egy antidepresszáns hatóanyag csökkenti a mozgásképtelenség mértékét, ezáltal csökkentve az úszási eredményt.

Egy másik módszer a Koe és munkatársai által a *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 226. 686–700. (1983) szakirodalmi helyen ismertetett módszer, amelynek lényege egy kísérleti vegyület azon képességének megállapítása, hogy képes-e egéren rezerpin [*The Merck Index*, 8. kiadás, 912. oldal (1968)] által kiváltott, a normálisnál alacsonyabb testhőmérséklet (hypothermia) ellen hatni. E módszer során az egereket 20 °C hőmérsékletű szobában külön-külön kartonpapírból készült fenékű műanyag ketrecekben helyezzzük el, szubkután 1,0 mg/kg dózisban rezerpint adunk be injektálással, és 18–19 °C-on tartjuk az állatokat 18 órán át. Ezután megállapítjuk rektális hőmérsékletüket, közvetlenül az után, hogy sóoldatot vagy hatóanyagot kaptak injekció útján. A rektális hőmérsékleteket később is mérjük, rendszerint ez után a második injektálás után 1, 2 és 4 órával. Az eredményeket a rezerpin által csökkentett hőmérséklet átlagos növekményként adjuk meg, százalékosan vagy abszolút növekményként kifejezve. Jellegzetesen a rezerpinnel előkezelt, majd hordozóanyaggal kezelt egerek az utóbbi beadása után 4 órával átlagosan 20–22 °C-os rektális hőmérsékletet mutatnak. 10 mg/kg dózisban perorálisan desipramine-nal [*The Merck Index*, 8. kiadás, 331. oldal (1968)], egy ismert antidepresszánssal végzett kezelés után a hőmérséklet átlagosan 30–33 °C (mintegy 40–50%-os növekedés). Az (I) általános képletű vegyületek beadásakor is a kísérleti egereknél a rektális hőmérséklet növekedése észlelhető.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek kevésbé keltenek hányingert, mint a rolipram, és így előnyösebbek, mint a rolipram. Ezt a viselkedésüket úgy határozzuk meg, hogy a kísérleti vegyületet etanolban feloldjuk 10 mg/ml koncentrációban, majd a kapott oldatot desztillált vízzel a választott térfogatra hígítjuk (ennek során az etanol legfeljebb 10 térfogat% lehet), és ezután beadjuk kutyáknak orálisan bevezetett gyomorszondán át 2 ml/testsúly-kg állandó térfogatban. A kutyákat ezután figyeljük hányás vonatkozásában. Ha a hányás bekövetkezik, akkor az in-

jektálás időpontja és a hányás időpontja közötti időtartamot feljegyezzük. Ha a hatóanyag beadását követő 30 percen belül hányás nem jelentkezik, a következő kísérleti állatnak nagyobb dózist adunk be. A rolipram minimális hatásos dózist figyelembe véve 100 µg/kg nagyságú kiindulási dózist alkalmazunk.

A találmányt közelebbről a következő kiviteli példákkal kívánjuk megvilágítani. Az ¹H-NMR-spektrum értékeinek megadásánál a csúcsok alakjának jelölésére a következő rövidítéseket használjuk: bs=széles szingulett, s=szingulett, d=dublett, t=triplett, q=kvartett és m=multipllett. A példákban és a referenciapéldákban nem törekedtünk egy adott reakció hozamának optimalizálására.

1. példa

alfa-Formil-[3-(exo-biciklo[2.2.1]hept-2-il-oxi)-4-metoxi-fenil]-acetonitril

1,2 g (4,6 millimól), a D) referenciapélda szerinti nitril és 2 ml etil-formiát 50 ml benzollal készült oldathoz kis adagokban hozzáadunk 0,39 g 50%-os ásványolajos nátrium-hidrid-diszperziót (8,2 millimól). Az így kapott reakcióelegyet 1,5 órán 40 °C-on tartjuk, majd lehűtjük, ezután pedig 3 ml etanollal és 20 ml hexánnal hígítjuk. A kivált csapadékot kiszűrjük, vízben szuszpendáljuk, és a vizes szuszpenziót normál sósavoldattal megsavanyítjuk. Ezt követően a szuszpenziót 20-20 ml etil-acetáttal háromszor extraháljuk, majd az egyesített extraktumot telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. Így 0,62 g (47%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk sűrű, sárga olaj formájában.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 7,4–6,7 (m, 4H), 4,25 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 2,6–1,0 (m, 10H).

Hasonló módon megfelelő kiindulási benzil-cianid-származékokból a következő alfa-formil-cianid-származékok állíthatók elő:

alfa-formil-[3-(biciklo[2.2.1]hept-2-il-oxi)-4-metoxi-fenil]-acetonitril 68,2%-os hozammal az endo- és exo-izomerek 7:3 arányú elegyeként:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃+CO₂OH): delta 7,2–7,0 (m, 2H), 6,65 (m, 2H), 4,5 (m, 0,7H), 4,1 (m, 0,3H), 3,7 (bs, 3H), 2,6–1,0 (m, 10H);

alfa-formil-[3-(indán-2-il-oxi)-4-metoxi-fenil]-acetonitril 60%-os hozammal:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 7,8 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,2–7,1 (m, 4H), 6,9 (m, 3H), 5,15 (m, 1H), 3,8+3,77 (s, 3H), 3,4–3,1 (m, 4H);

alfa-formil-[3-(endo-biciklo[2.2.1]hept-2-il-oxi)-4-metoxi-fenil]-acetonitril 71,8%-os hozammal:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 7,3–7,1 (m, 2H), 6,8 (m, 3H), 4,6 (m, 1 H), 3,9 (s; 3H), 2,6–1,0 (m, 10H).

2. példa

alfa-(Amino-metilén)-[3-(exo-biciklo[2.2.1]hept-2-il-oxi)-4-metoxi-fenil]-acetaldehid

0,53 g (1,81 mol) 1. példa szerinti formilszármazék 20 ml etanollal készült oldathoz főlösléggben véve vízzel mosott Raney-nikkelt adunk. Az így kapott reakcióelegyet ezután 7 órán át hidrogénezzük nyomáson,

majd Celite márkanévű szűrőanyagban átszűrjük. A szűrőanyagot ezután etanollal mossuk. A szűrletet vákuumban bepárolva 0,47 g (89,9%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk olaj formájában. Ez az anyag az imin-aldehid és enamino-aldehid elegye.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 9,6 (d, J=4Hz), +9,1 (bs, 1H) 7,2–6,6 (m, 4H), 5,1 (bs, 1H), 4,2 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,6–1,0 (m, 10H).

Megfelelő reaktánsokból hasonló módon a következő vegyületek állíthatók elő tautomer elegyek formájában:

alfa-(amino-metilén)-[3-(endo-biciklo[2.2.1]hept-2-il-oxi)-4-metoxi-fenil]-acetaldehid 83,3%-os hozammal az endo- és exo-izomerek 7:3 arányú elegye formájában:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 9,5+9,0 (bs, 1H), 6,9 (m, 3H), 5,4 (bs, 1H), 4,6 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 2,6–1,0 (m, 10H).

alfa-(amino-metilén)-[3-(indán-2-il-oxi)-4-metoxi-fenil]-acetaldehid 84,6%-os hozammal:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 9,5+5,0 (bs, 1H), 7,2–7,1 (m, 4H), 6,9 (m, 3H), 5,3 (bs, 1H), 5,1 (bs, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,1 (m, 4H).

3. példa

5-[3-(exo-Biciklo[2.2.1]hept-2-il-oxi)-4-metoxi-fenil]-1,2-dihidro-2-pirimidinon

0,47 g (1,63 millimól) 2. példa szerinti imin-aldehid 5 ml etanollal készült oldatához hozzáadunk 1 ml tömény sósavoldatot és 1,12 g (1,95 millimól) karbamidot, majd az így kapott reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 1,5 órán át forraljuk. Ezt követően a reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, vizes ammónium-hidroxid-oldattal semlegesítjük, és 10-10 ml etil-acetáttal hatszor extraháljuk. Az egyesített extraktumot magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és szárazra pároljuk. Így 0,2 g (39,3%) mennyiségben 195–196 °C olvadáspontú kristályos terméként a cím szerinti vegyületet kapjuk.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 8,4 (m, 2H), 6,9–6,7 (m, 4H), 4,2 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,5–0,9 (m, 10H).

HRMS számított a C₁₈H₂₀N₂O₃ képletre: 312,1474 talált: 312,1472 (+).

Hasonló módon állíthatók elő a következő vegyületek megfelelő pekursor enamino-aldehidekből:

5-[3-(biciklo[2.2.1]hept-2-il-oxi)-4-metoxi-fenil]-1,2-dihidro-2-pirimidinon 60%-os hozammal az endo- és exo-izomerek 7:3 arányú elegyeként:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 8,4 (m, 2H), 6,9–6,7 (m, 4H), 4,65 (m, 0,7H), 4,25 (m, 0,3H), 3,85 (bs, 3H), 2,7–1,1 (m, 10H);

5-[3-(indán-2-il-oxi)-4-metoxi-fenil]-1,2-dihidro-pirimidinon 13,9%-os hozammal:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 8,6 (bs, 2H), 7,3–7,0 (m, 7H), 5,35 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,4–3,0 (m, 4H);

5-[3-(endo-biciklo[2.2.1]hept-2-il-oxi)-4-metoxi-fenil]-1,2-dihidro-pirimidinon 47%-os hozammal: olvadáspont=220 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 8,5 (bs, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,9–6,8 (m, 3H), 4,6 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,6–1,0 (m, 10H).

5 4. példa

3-[3-(Biciklo[2.2.1]hept-2-il-oxi)-4-metoxi-fenil]-1-(dimetil-amino)-1-propén-3-on. [A vegyület nem tartozik az (I) általános képletű vegyületek közé.]

1,5 g (5,84 millimól) 1-[3-(biciklo[2.2.1]hept-2-il-oxi)-4-metoxi-fenil]-etanon 5 ml trisz-dimetil-amino-metánnal készült oldatát visszafolyató hűtő alkalmazásával 30 percen át forraljuk, majd lehűtjük és vízzel kvencseljük. Etil-acetáttal háromszor végzett extrahálás útján kapott extraktumot vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. Így 1,4 g (77,3%) mennyiségben a cím szerinti enamino-ketont kapjuk.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 7,7 (d, 1H, 12Hz), 7,5–7,2 (m, 2H), 7,0–6,7 (m, 1H), 5,65 (d, 1H, 12Hz), 4,8–4,1 (m, 1H), 3,95 (bs, 3H), 3,0 (s, 6H), 2,9–1,0 (m, 10H).

Megfelelő reagensekből hasonló módon állítható elő 71,8%-os hozammal a 3-[3-(indán-2-il-oxi)-4-metoxi-fenil]-1-(dimetil-amino)-1-propén-3-on.

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): delta 7,8–6,6 (m, 8H), 6,7 (d, 1H, J=12Hz), 3,8 (s, 3H), 3,3 (m, 4H), 2,8 (bs, 6H).

5. példa

5-[3-(Biciklo[2.2.1]hept-2-il-oxi)-4-metoxi-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-2-pirimidinon

0,60 g (2,08 millimól) 2. példa szerinti vegyület és 0,20 g (3,3 millimól) karbamid 10 ml etanollal készült oldatához hozzáadunk 10 ml tömény sósavat, majd az így kapott elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 1,5 órán át forraljuk. Ezt követően a reakcióelegyet lehűtjük, ammónium-hidroxid-oldattal semlegesítjük, és etil-acetáttal négyszer extrahálást végzünk. Az egyesített extraktumot mossuk, szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A kapott maradékot dietil-éterből átkristályosítva 0,38 g (58,6%) mennyiségben 5-[3-(biciklo[2.2.1]hept-2-il-oxi)-4-metoxi-fenil]-1,2-dihidro-2-pirimidinont kapunk, amely azonos a 3. példa szerinti vegyülettel.

Ebből a pirimidinonból 0,38 g-ot (1,22 millimól) feloldunk 20 ml etanolban, majd a kapott oldathoz 0,5 g Raney-nikkelt adunk, az így kapott reakcióelegyet 2,8 atm hidrogéngáznyomáson visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett forralás közben 18 órán át hidrogénezzük. Ezt követően a reakcióelegyet lehűtjük, Celite márkanévű szűrőanyagban átszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetáttal kristályosítjuk, amikor 0,12 g (31,8%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 136–137 °C olvadáspontú kristályos anyag formájában, amely az endo- és exo-izomerek 7:3 arányú elegye.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 7,1 (bs, 1H), 6,9–6,7 (m, 3H), 6,4 (d, 1H, J=5Hz), 5,4 (bs, 1H), 4,65 (m, 0,7H), 4,4 (bs, 2H), 4,25 (m, 0,3H), 3,85 (s, 3H), 2,7–1,2 (m, 10H).

HRMS számított a $C_{18}H_{22}N_2O_3$ képletre: 314,1630,
talált: 314,1644 (+).

Hasonló módon előállítható a cím szerinti vegyületnek megfelelő exo-izomer 60,3%-os hozammal a 3. példában említett exo-izomerből a fentiekben ismertetett módon végrehajtott hidrogénezéssel.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3+CD_3OD$): delta 6,7 (m, 3H), 6,2 (bs, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,3 (bs, 2H), 2,4–1,0 (m, 10H).

HRMS számított a $C_{18}H_{22}N_2O_3$ képletre: 314,1625;
talált: 314,1647.

6. példa

5-[3-(Biciklo[2.2.1]hept-2-il-oxi)-4-metoxi-fenil]-hexahidro-2-pirimidinon

0,30 g (0,882 millimól) 5. példa szerinti tetrahidropirimidinon 15 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,3 g Raney-nikkelt, és az így kapott reakcióelegyet hidrogéngáznyomáson 6 órán át hidrogénezzük. A reakcióelegyet ezt követően átszűrjük Celite márkanevű szűrőanyag, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, ismét szűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot dietil-éterben eldörzsöljük, amikor 0,275 g (98%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk kristályos, szilárd anyag formájában, amelynek olvadáspontja $220\text{ }^\circ\text{C}$ -nál magasabb. Ez a termék az endo- és exo-izomerek 7: 3 arányú elegye.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): delta 6,85–6,6 (m, 3H), 5,1 (bs, 2H), 4,65 (m, 0,7H), 4,25 (m, 3H), 3,9 (bs, 3H), 3,5 (m, 4H), 3,1 (m, 1H), 2,7–1,1 (m, 10H).

MS számított: 316,1787;
talált: 316 (M+).

Megfelelő reagensekből a fentiekben ismertetett módszerrel állíthatók elő a következő vegyületek:

5-[3-(indán-2-il-oxi)-4-metoxi-fenil]-hexahidro-2-pirimidinon 75,6%-os hozammal:
op.: =212–214 $^\circ\text{C}$.

1H -NMR (300 MHz, DMSO): delta 7,2–6,8 (m, 7H), 6,3 (bs, 2H); 5,2 (m, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,4–3,2 (m, 7H), 3,0 (m, 2H).

^{13}C -NMR (75,43 MHz, DMSO): delta 156,0, 148,4, 146,8, 140,8, 132,9, 126,4, 124,6, 119,5, 113,9, 112,2, 79,2, 77,9, 55,4, 45,5, 36,9.

HRMS számított a $C_{20}H_{22}N_2O_3$ képletre: 338,1630;
talált: 338,1629.

5-[3-(endo-biciklo[2.2.1]hept-2-il-oxi)-4-metoxi-fenil]-hexahidro-2-pirimidinon 66,5%-os hozammal:

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 7,2 (bs, 2H), 6,8–6,7 (m, 3H), 4,6 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,4 (m, 4H), 3,15 (m, 1H), 2,6–1,0 (m, 10H).

7. példa

4-[3-(Indán-2-il-oxi)-4-metoxi-fenil]-1,2-dihidro-2-pirimidinon. [A vegyület nem tartozik az (I) általános képletű vegyületek közé.]

800 mg (2,4 millimól) 4. példa szerinti indanil-szubsztituált enamino-ke-ton és 210 mg (3,56 millimól) karbamid 5 ml 1 normál sósavoldat és 15 ml etanol elegyével készült oldatát visszafolyató hűtő alkalmazásával 4 órán át forraljuk, majd lehűtjük, víz-

zel kvencseljük és etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített extraktumot mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A nyerstermék-et etil-acetáttal kristályosítva 0,32 g (40%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk bézs színű kristályos csapadék formájában.

Olvadáspont: $\geq 220\text{ }^\circ\text{C}$.

1H -NMR (300 MHz, DMSO): delta 8,1 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,4–7,0 (m, 6H), 5,5 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,5 (m, 3H), 3,25 (bd, 2H, $J=12\text{Hz}$).

HRMS számított a $C_{20}H_{18}N_2O_3$ képletre: 334,1318;
talált: 334,1332.

8. példa

4-[3-(Indán-2-il-oxi)-4-metoxi-fenil]-hexahidro-2-pirimidinon. [A vegyület nem tartozik az (I) általános képletű vegyületek közé.]

0,32 g (0,96 millimól) 7. példa szerinti pirimidinon 15 ml metanollal készült oldatához Raney-nikkelt adunk, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2,8 bar nyomáson 8 órán át hidrogénezzük. Ezt követően a reakcióelegyet Celite márkanevű szűrőanyag, átszűrjük, majd a szűrőleplenyt etanollal többször mossuk. A szűrletet a mosófolyadékkal egye-sítjük, majd vákuumban bepároljuk. A kapott nyersmaradékot dietil-éterrel eldörzsölve 20 mg (58%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk $182\text{--}183\text{ }^\circ\text{C}$ olvadáspontú kristályos anyag formájában.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): delta 7,4–6,8 (m, 7H), 5,55 (bs, 1H), 5,25 (m, 1H), 5,2 (bs, 1H), 4,6 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,6–3,2 (m, 6H), 2,2 (m, 1H), 2,0 (m, 1H).

HRMS számított a $C_{20}H_{22}N_2O_3$ képletre: 338,1631;
talált: 338,1665.

9. példa

5-[3-(Indán-2-il-oxi)-4-metoxi-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-2-pirimidinon

740 mg (2,2 millimól) 5-[3-(indán-2-il-oxi)-4-metoxi-fenil]-1,2-dihidro-2-pirimidinon 10 ml ecetsavval készült oldatát jeges fürdőben lehűtjük, majd hozzáadunk 140 mg (2,2 millimól) nátrium-ciano-bór-hidridet, majd az így kapott reakcióelegyet 2 órán át keverjük. Ezt követően vízzel hígítjuk, majd etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel, majd telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. Így 640 mg (87,4%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk $198\text{--}201\text{ }^\circ\text{C}$ olvadáspontú, fehér, kristályos anyag formájában.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): delta 7,5 (széles s, 1H), 7,2 (m, 4H), 6,85 (m, 3H), 6,38 (bd, 1H), 5,9 (bs, 1H), 4,3 (bs, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,4–3,1 (m, 4H).

Hasonló módon állítható elő a megfelelő 1,2-dihidropirimidinonból 12,4%-os hozammal a $205\text{--}208\text{ }^\circ\text{C}$ olvadáspontú 5-[3-(endo-biciklo[2.2.1]hept-2-il-oxi)-4-metoxi-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-2-pirimidinon.

1H -NMR (300 MHz, DMSO): delta 8,2 (bs, 1H), 6,9–6,5 (m, 5H), 4,6 (m, 1H), 4,2 (bs, 2H), 3,8 (s, 3H), 2,5–1,0 (m, 10H).

10. példa

5-[3-(exo-Biciklo[2.2.1]hept-2-il-oxi)-4-metoxifenil]-hexahidro-2-pirimidinon

A) 3-[3-(Biciklo[2.2.1]hept-2-il-oxi)-4-metoxifenil]-glutaronitril

18,1 g (0,213 millimól) ciano-ecetsav és 17,5 g (71,1 millimól) exo-norbornil-izovanillin 80 ml piridin és 2 ml piperidin elegyével készült oldatát 100 °C-on tartjuk 40 órán át, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük és 200 ml vízbe öntjük. Az így kapott vizes elegyet 100-100 ml etil-acetáttal kétszer extraháljuk, majd az egyesített extraktumot vízzel, normál sósavoldattal, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és ismét vízzel mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A kapott barnás színű kristályos maradékot dietil-éterből átkristályosítva 15,1 g (68,5%) mennyiségben a lépés címado vegyületét kapjuk 122–123 °C olvadáspontú kristályos anyag formájában.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 6,82–6,65 (m, 3H), 4,14 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,3 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,3 (m, 1H), 1,8–1,0 (m, 8H).

B) 3-[(3-Biciklo[2.2.1]hept-2-il-oxi)-4-metoxifenil]-glutáramid

14,8 g (47,7 millimól) a fenti A) lépésben ismertett módon kapott glutaronitril 200 ml acetonnal készült oldatához 0 °C-on hozzáadunk 100 ml vizet, 33,8 ml 30%-os hidrogén-peroxid-oldatot és 21,2 ml 10%-os nátrium-karbonát-oldatot. Az így kapott reakcióelegyet lassan felmelegítjük, majd szobahőmérsékleten 14 órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet 150 ml-re betöményítjük, majd a maradékot 100 ml víz és 200 ml etil-acetát között megosztjuk. A szerves fázist vízzel mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk, amikor a nyersdiamint kapjuk. Ezt azután dietil-éterben eldörzsöljük, amikor 13,8 g (84%) mennyiségben a lépés címado vegyületét kapjuk 175–177 °C olvadáspontú kristályos anyag formájában.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 6,8–6,6 (m, 3H), 4,15 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,6 (m, 1H), 3,6–1,0 (m, 4H).

C) 5-[3-(exo-Biciklo[2.2.1]hept-2-il-oxi)-4-metoxifenil]-hexahidro-2-pirimidinon

1 g (2,89 millimól) fenti B) lépés szerinti glutáramid piridinnel készült oldatához hozzáadunk 2,72 g (6,13 millimól) ólom-tetraacetátot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 20 órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet vízzel hígítjuk, majd 100-100 ml etil-acetáttal kétszer extraháljuk. Az egyesített extraktumot telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A nyersterméket etil-acetáttal kristályosítjuk, amikor 0,60 g (65,7%) mennyiségben 191–192 °C olvadáspontú kristályos anyag formájában a lépés és egyben a példa címado vegyületét kapjuk.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 6,8–5,6 (m, 3H), 5,35 (bs, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,4 (m, 4H), 3,1 (m, 1H), 2,5–1,0 (m, 10H).

A) referenciapélda

3-(exo-Benzo-biciklo[2.2.1]hept-2-il-oxi)-4-metoxi-benzaldehid

4 g (0,022 mol) benzo-norbornil-formiát 50 ml toluollal készült oldatához hozzáadunk 5,19 g (0,034 mol) izovanillint és katalitikus mennyiségű p-toluolszulfonsavat, majd az így kapott reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 15 órán át forraljuk, lehűtjük és 100 ml dietil-éterrel hígítjuk. A szerves fázist elválasztjuk, 1 normál nátrium-hidroxid-oldattal, vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A nyers-terméket ezután szilícium-dioxidon flash-kromatográfiának vetjük alá, eluálószerként 10% és 50% közötti mennyiségű etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. Így 0,78 g (11,4%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk sárga olaj formájában.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 9,7 (s, 1H), 7,4–6,9 (m, 7H), 4,4 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,6 (bs, 1H), 3,4 (bs, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,95 (m, 3H).

B) referenciapélda

3-(exo-Biciklo[2.2.1]hept-2-il-oxi)-4-metoxibenzil-alkohol

3,6 g (14,6 millimól) A) referenciapélda szerinti vegyület 50 ml metanollal készült oldatához kis adagokban hozzáadunk 0,18 g (4,9 millimól) nátrium-bór-hidridet, majd az így kapott reakcióelegyet 25 °C-on 45 percen át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet 2 ml vízzel kvencseljük, majd 25 ml-re betöményítjük, és 50 ml etil-acetát és 50 ml víz között megosztjuk. A szerves fázist elválasztjuk, telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. Így 3,37 g (93,1%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk viszkózus olaj formájában.

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): delta 6,8 (m, 3H), 4,6 (bs, 2H), 4,2 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 2,8–1,0 (m, 10H).

Hasonló módon állíthatók elő megfelelő reaktánsokból a következő vegyületek:

3-(biciklo[2.2.1]hept-2-il-oxi)-4-metoxibenzil-alkohol állítható elő 94,7%-os hozammal az endo- és exo-izomerek 7:3 arányú elegye formájában a megfelelő izomer 3-(biciklo[2.2.1]hept-2-il-oxi)-4-metoxibenzaldehid-elegyből.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 6,9 (m, 3H), 4,7 (m, 7H), 4,6 (bs, 2H), 4,2 (m, 3H), 3,9 (bs, 3H), 2,6 (bs, 3H), 2,6–1,0 (m, 10H).

3-(indán-2-il-oxi)-4-metoxibenzil-alkohol 91%-os hozammal:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 7,2 (m, 4H), 7,0–6,8 (m, 3H), 5,2 (m, 1H), 4,6 (s, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,4 (m, 1H), 3,3 (m, 2H);

3-(endo-biciklo[2.2.1]hept-2-il-oxi)-4-metoxibenzil-alkohol 98%-os hozammal:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 6,8 (m, 3H), 4,5 (m, 1H), 4,45 (bs, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,8 (m, 1H), 2,6 (m, 1H), 2,2–1,0 (m, 8H).

C) referenciapélda

3-(exo-Biciklo[2.2.1]hept-2-il-oxi)-4-metoxibenzil-bromid

3,3 g (13,3 millimól) B) referenciapélda szerinti alkohol és 8,83 g (26,6 millimól) szén-tetrabromid 50 ml dietil-éterrel készült oldatához hozzáadunk 5,23 g (19,95 millimól) trifenil-foszfint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük. Ezt követően a trifenil-foszfín-oxidot kiszűrjük, majd a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetáttal eldörzsöljük, majd a képződött csapadékot tovább tisztítjuk flash-kromatografálással, eluálószerként 75 térfogat% hexánt tartalmazó etil-acetátot használva. A megfelelő frakciókat elkülönítjük, majd vákuumban bepároljuk. Így 3,05 g (73,7%) mennyiségben a cím szerinti vegyület állítható elő sűrű, sárga olaj formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): delta 6,8 (m, 3H), 5,4 (bs, 2H), 4,2 (m, 1 H), 3,8 (s, 3H), 2,6–1,0 (m, 10H).

A megfelelő karbinolokból hasonló módon állítható elő az endo- és exo-izomerek 7:3 arányú elegye formájában a 3-(biciklo[2.2.1]hept-2-il-oxi)-4-metoxi-benzilbromid.

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): delta 6,8 (m, 3H), 4,7 (m, 7H), 4,6 (bs, 2H), 4,2 (m, 3H), 3,85 (bs, 3H), 2,6–1,0 (m, 10H).

D) referenciapélda

3-(exo-Biciklo[2.2.1]hept-2-il-oxi)-4-metoxi-benzilcianid

804 mg (16,4 millimól) nátrium-cianid 30 ml dimetil-szulfoxiddal készült szuszpenzióját 70 °C-ra felmelegítjük, majd hozzáadjuk 3 g (9,65 millimól) C) referenciapélda szerinti bromid 5 ml dimetil-szulfoxiddal készült oldatát. Az így kapott reakcióelegyet 70 °C-on egy órán át keverjük, majd lehűtjük, 50 ml vízzel kvencseljük és 50-50 ml dietil-éterrel háromszor extraháljuk. Az egyesített extraktumot vízzel háromszor mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A kapott barna maradékot szilícium-dioxidon kromatográfiásan tisztítjuk; eluálószerként 75 térfogat% hexánt tartalmazó etil-acetátot használva. A megfelelő frakciók vákuumban végzett bepárlásakor 1,2 g (48%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk sűrű, sárga olaj formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): delta 6,9 (m, 3H), 4,25 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,7 (s, 2H), 2,65–1,0 (m, 10H).

Hasonló módon a megfelelő prekursor benzil-bromidokból előállítható az endo- és exo-izomerek 7:3 arányú elegye formájában a 3-(biciklo[2.2.1]hept-2-il-oxi)-4-benzil-cianid.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): delta 6,9–6,7 (m, 3H), 4,65 (m, 7H), 4,25 (m, 3H), 3,85 (bs, 3H), 3,7 (bs, 2H), 2,65–1,1 (m, 10H).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű fenolszármazékok és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik előállítására – az (I) általános képletben

R^1 jelentése 7–11 szénatomot tartalmazó bi- vagy tricikloalkil- vagy indanilcsoport,

R^2 jelentése metil- vagy etilcsoport, és

Y jelentése 2-oxo-1,2-dihidro-5-pirimidinil-, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil- vagy 2-oxo-hexahidro-pirimidinil-csoport,

5 *azzal jellemezve, hogy*

a) Y helyén 2-oxo-1,2-dihidro-5-pirimidinil-csoportot hordozó (I) általános képletű vegyületek – a képletben R^1 és R^2 jelentése a tárgyi körben megadott – előállítására valamely (XII) általános képletű vegyületet – a kepletben R^1 és R^2 jelentése a tárgyi körben megadott – karbamiddal reagáltatunk közömbös oldószerben, erős sav jelenlétében, vagy

10 b) Y helyén 2-oxo-hexahidro-5-pirimidinil-csoportot hordozó (I) általános képletű vegyületek – a képletben R^1 és R^2 jelentése a tárgyi körben megadott – előállítására valamely (XXI) általános képletű vegyületet – a képletben R^1 és R^2 jelentése a tárgyi körben megadott – ólom-tetraacetáttal reagáltatunk közömbös oldószerben a környezet hőmérsékletén, és

20 kívánt esetben egy így kapott, Y helyén 2-oxo-1,2-dihidro-5-pirimidinil-csoportot hordozó (I) általános képletű vegyületet Y helyén 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil- vagy 2-oxo-hexahidro-5-pirimidinil-csoportot hordozó (I) általános képletű vegyülettel, illetve egy, Y helyén 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil-csoportot hordozó (I) általános képletű vegyületet 2-oxo-hexahidro-5-pirimidinil-csoportot hordozó (I) általános képletű vegyülettel redukálunk közömbös oldószerben, hidrogénnel katalizátor jelenlétében, és

30 kívánt esetben egy így kapott, szabad bázis formájú (I) általános képletű vegyületet megfelelő savval kezelve gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóvá alakítunk.

2. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás, *azzal jellemezve, hogy* R^1 helyén bicikloalkilcsoportot és R^2 helyén metil- vagy etilcsoportot tartalmazó (XII) vagy (XXI) általános képletű vegyületet használunk kiindulási anyagként.

3. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás, *azzal jellemezve, hogy* R^1 helyén biciklo[2.2.1]hept-2-il- vagy indán-2-il-csoportot és R^2 helyén metilcsoportot tartalmazó (XII) vagy (XXI) általános képletű vegyületet használunk kiindulási anyagként.

4. (I) általános képletű fenolszármazékok és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik – az (I) általános képletben

R^1 jelentése 7–11 szénatomot tartalmazó bi- vagy tricikloalkil- vagy indanilcsoport,

R^2 jelentése metil- vagy etilcsoport, és

50 Y jelentése 2-oxo-1,2-dihidro-5-pirimidinil-, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil- vagy 2-oxo-hexahidro-5-pirimidinil-csoport.

5. A 4. igénypont szerinti fenolszármazékok és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik, *azzal jellemezve, hogy* R^1 jelentése bicikloalkilcsoport és R^2 jelentése metil- vagy etilcsoport.

6. A 4. igénypont szerinti fenolszármazékok és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik, *azzal jellemezve, hogy* R^1 jelentése biciklo[2.2.1]hept-2-il- vagy indán-2-il-csoport és R^2 jelentése metilcsoport.

7. Gyógyászati készítmény, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként (I) általános képletű fenolszármazékot vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját – az (I) általános képletben

R¹ jelentése 7–11 szénatomot tartalmazó bi- vagy tri-cikloalkil- vagy indanilcsoport,

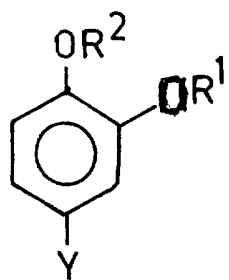
R² jelentése metil- vagy etilcsoport, és

Y jelentése 2-oxo-1,2-dihidro-5-pirimidinil-, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil- vagy 2-oxo-hexahidro-5-pirimidinil-csoport

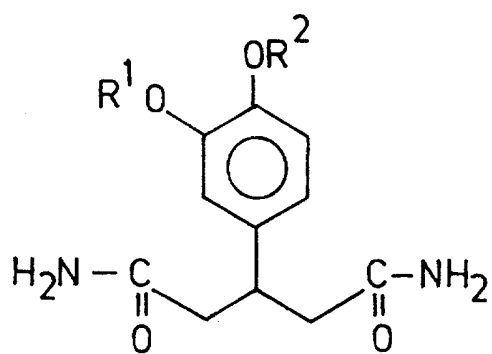
tartalmazza a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy segédanyagokkal együtt.

8. A 7. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként olyan (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját tartalmazza, amelyben R¹ jelentése bicikloalkilcsoport és R² jelentése metil- vagy etilcsoport.

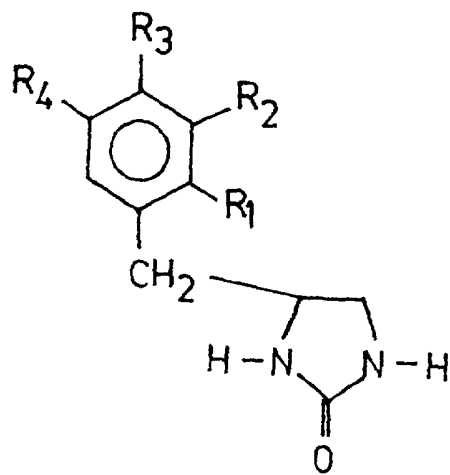
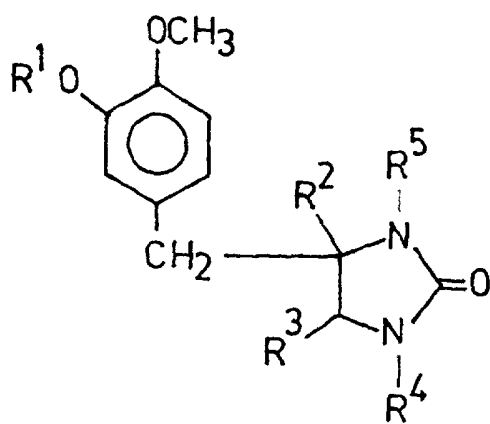
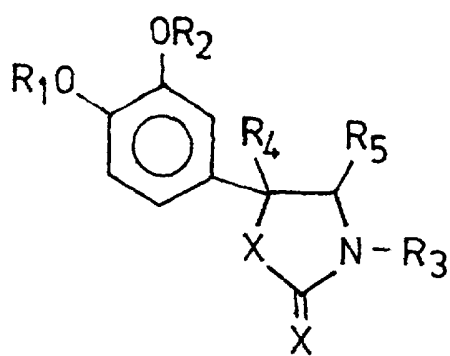
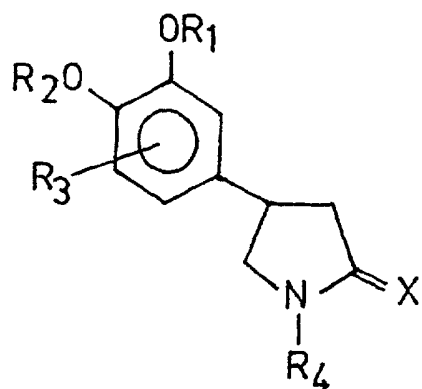
9. A 7. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként olyan (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját tartalmazza, amelyben R¹ jelentése biciklo[2.2.1]hept-2-il- vagy indán-2-il-csoport és R² jelentése metilcsoport.

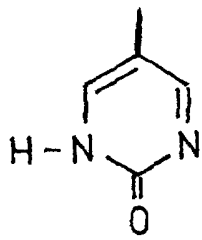


(I)

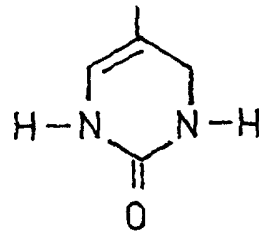


(XXI)

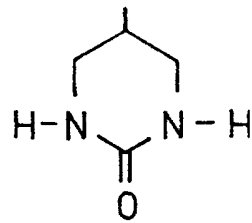




(a)

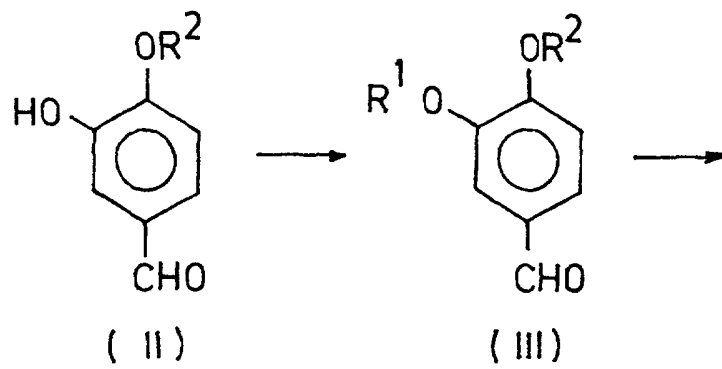


(b)



(c)

A) reakcióvázlat



(II)

(III)

