

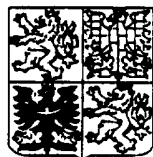
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

280 146

ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLUVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2989-87**

(22) Přihlášeno: 27. 04. 87

(30) Právo přednosti:
29. 04. 86 US 86/000958

(40) Zveřejněno: 17. 05. 95

(47) Uděleno: 13. 09. 95

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 15. 11. 95

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 233/32
C 07 D 233/38
C 07 D 285/06
C 07 D 233/78
C 07 D 233/64
C 07 D 487/04
C 07 D 207/26
C 07 D 233/42
C 07 D 231/12
C 07 D 239/22
A 61 K 31/415

(73) Majitel patentu:

PFIZER INC., New York, NY, US;

(72) Původce vynálezu:

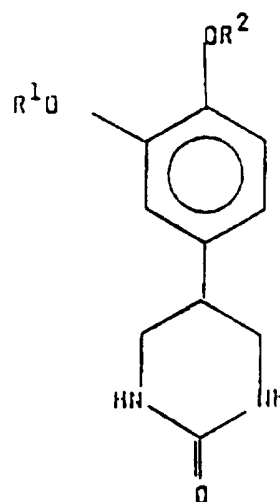
Saccomano Nicholas Alex, Westerly, RI, US;
Vinick Frederic James, Waterford, CT, US;

(54) Název vynálezu:

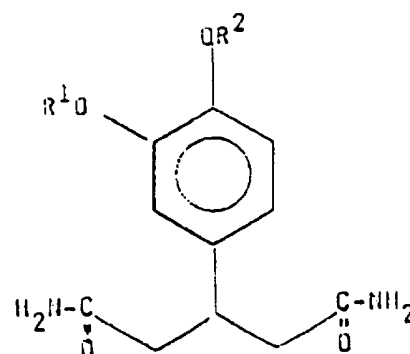
3,4,5,6-Tetrahydro-2-pyrimidinony,
způsob jejich výroby a farmaceutické
prostředky s jejich obsahem

(57) Anotace:

3,4,5,6-Tetrahydro-2-pyrimidinony obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená bicykloalkylovou skupinu se 7 až 11 atomy uhlíku a R^2 představuje methylovou nebo ethylovou skupinu; způsob výroby 3,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidinonů obecného vzorce I, přičemž se sloučenina obecného vzorce a), ve kterém R^1 a R^2 mají shora uvedený význam, cyklizuje v inertním rozpouštědle při teplotě místnosti v přítomnosti octanu olovičitého.



(I)



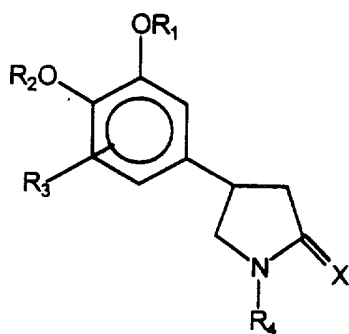
3,4,5,6-Tetrahydro-2-pyrimidinony, způsob jejich výroby a farmaceutické prostředky s jejich obsahem

Oblast techniky

Vynález se týká 3,4,5,6-Tetrahydro-2-pyrimidinonů a způsobu jejich výroby. Uvedené látky mají antidepresivní účinek. Vynález se také týká farmaceutických prostředků s jejich obsahem.

Dosavadní stav techniky

Americké patentové spisy č. 4 012 495 a 4 193 926 popisují skupinu 4-(polyalkoxyfenyl)-2-pyrrolidonů obecného vzorce A



(A)

ve kterém

R₁ a R₂ znamenají uhlovodíkové zbytky obsahující do 18 atomů uhlíku nebo popřípadě substituované alkylové skupiny s 1 až 5 atomy uhlíku,

R₃ představuje atom vodíku nebo methoxyskupinu,

R₄ znamená atom vodíku, alkylovou, arylovou nebo acylovou skupinu a

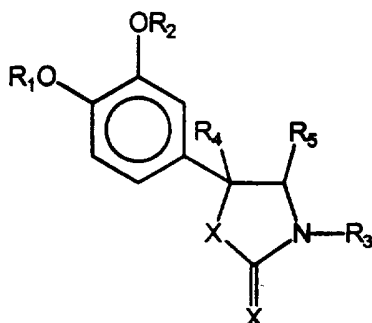
X představuje kyslík nebo síru,

přičemž tyto sloučeniny vykazují neuropsychotropní účinnost.

Jako příklady uhlovodíkových zbytků ve významu symbolů R₁ a R₂ lze uvést mj. cykloalkylové a cykloalkylalkylové zbytky obsahující s výhodou 3 až 7 atomů uhlíku.

Sloučeniny příbuzné látkám obecného vzorce A, ale substituované v poloze 1 pyrrolidonového kruhu zbytkem -C(O)R, kde R znamená alkylovou skupinu, arylovou skupinu, aralkylovou skupinu, aminoskupinu nebo substituovanou aminoskupinu, jsou popsány v americkém patentovém spisu č. 4 153 713 jako neuropsychotropní činidla.

Skupina analogických sloučenin odpovídajících obecnému vzorci B



(B)

ve kterém

R_1 a R_2 mají význam jako v obecném vzorci A,

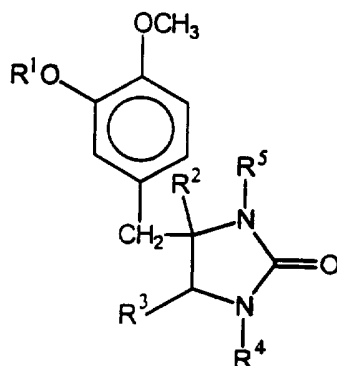
R_3 představuje atom vodíku, popřípadě substituovanou alkylovou, alkenylovou, arylovou, aralkylovou nebo acylovou skupinu,

R_4 a R_5 mohou znamenat atomy vodíku a

X představuje kyslík nebo síru,

je popsána v britském patentovém spisu č. 1 588 639. O těchto látkách se uvádí, že působí jako centrální depresiva, jako anti-dopaminergní, antinociceptivní a antikonvulsivní činidla, a že mají určitou příbuznost s neuroleptiky.

Americký patentový spis č. 4 308 278 popisuje příbuzné sloučeniny odpovídající obecnému vzorci C

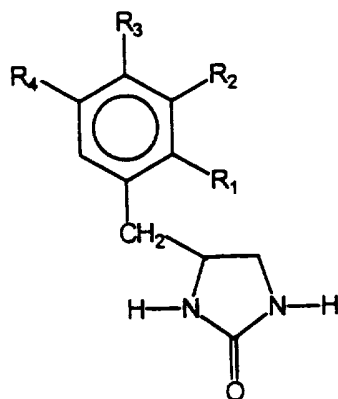


(C)

ve kterém

- R^1 znamená cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo benzylovou skupinu,
 R^2 a R^3 představují vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
 R^4 znamená zbytek R^2 nebo alkoxykarbonylovou skupinu a
 R^5 představuje atom vodíku nebo alkoxykarbonylovou skupinu,
 které vykazují anorexigenní účinnost.

Americký patentový spis č. 3 636 039 a s ním související americký patentový spis č. 3 923 833 popisují benzylimidazolidinony obecného vzorce D



(D)

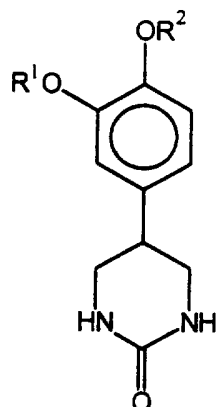
kde

R_1 až R_4 jsou vybrány ze skupiny zahrnující řadu zbytků, včetně atomu vodíku a nižších alkoxy skupin, působící jako hypertensivní činidla.

Příprava antihypertenzivně účinných 1,4,5,6-Tetrahydropyrimidinů z odpovídajících benzaldehydů přes intermediární deriváty glutaronitrilu a glutaramidu jsou popsány v americkém patentovém spisu č. 4 261 995.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu jsou 3,4,5,6-Tetrahydro-2-pyrimidinony obecného vzorce I



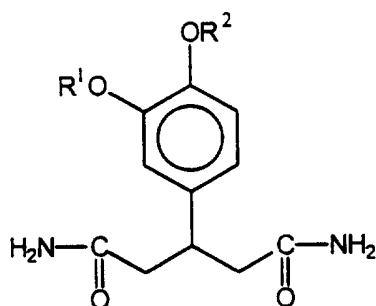
(I)

ve kterém

R^1 znamená bicykloalkylovou skupinu se 7 až 11 atomy uhlíku
a

R^2 představuje methylovou nebo ethylovou skupinu.

Podstatou vynálezu je také způsob výroby 3,4,5,6-Tetrahydro-2-pyrimidinonů obecného vzorce I, přičemž se sloučenina obecného vzorce a



(a)

ve kterém R^1 a R^2 mají shora uvedený význam,

cyklizuje v inertním rozpouštědle při teplotě místnosti v přítomnosti octanu olovičitého.

Předmět vynálezu tvoří také farmaceutické prostředky s anti-depresivním účinkem, přičemž jako svou účinnou složku obsahují 3,4,5,6-Tetrahydro-2-pyrimidinon obecného vzorce I spolu s nosičem, přijatelným z farmaceutického hlediska.

Pro sloučeniny obecného vzorce I je charakteristický jejich příznivý terapeutický index a výrazně nižší emetický účinek v po-

rovnání se známými sloučeninami, jako je 4-/3-(cyklopentyloxy)-4-methoxyfenyl/-2-pyrrolidinon, který je popsán v americkém patentovém spisu č. 4 193 926 a je známý pod názvem rolipram.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu působí jako na vápníku nezávislé inhibitory c-AMP fosfodiesterázy (AMP = adenosinmonofosfát) a jsou užitečné jako antidepresiva. Účinnost těchto látek jako na vápníku nezávislých inhibitorů c-AMP fosfodiesterázy se stanovuje za použití metody, kterou popsal Davis v *Biochimica et Biophysica Acta*. 797, 354 až 362 (1984). Při tomto postupu se z mozkové kůry kryších samic (Sprague-Dawley) připraví na vápníku nezávislá a na vápníku závislá fosfodiesteráza (IPDE respektive DPDE), a to tak, že se mozková tkáň nejprve homogenizuje ve 20 mM tris-HCl pufru (pH 7,5) obsahujícím 1 mmol chloridu hořečnatého, 3 mmol 2-merkapt ethanolu a 0,1 mg ethylenglykol-bis(β -aminoethylether)-N,N'-tetraoctové kyseliny. Homogenát se 60 minut odstřeďuje při 105 000 x g a kapalina nad usazeninou se chromatografuje na sloupci iontoměníče Sephadex G-200 k oddělení IPDE od DPDE. Obě fosfodiesterázy se potom separátně čistí afinitní chromatografií na sloupci s náplní calmodulin - Sepharosa.

Účinnost fosfodiesterázy se stanovuje za použití 0,1 ml reakční směsi obsahující tris-HCl pufr o pH 7,5 (5 μ mol), chlorid hořečnatý (0,5 μ mol) a značený [3 H]cAMP (New England Nuclear, NET-275). Finální koncentrace cAMP je 1,0 μ M (obsahuje 400 000 dpm [3 H]cAMP). K 80 μ l substrátu v tris-HCl pufru s obsahem chloridu hořečnatého se přidá 10 μ l nosného prostředí nebo roztoku inhibitoru a 10 μ l čerstvého IPDE nebo DPDE nebo vždy příslušného povareného enzymu, jednotlivé reakční směsi se 8 minut inkubují při teplotě 37 °C a potom se na 2 minuty vloží do horké vodní lázně k ukončení hydrolýzy cAMP. Přidá se nosný 5'-AMP [0,5 ml 0,5 mM 5'-AMP v 0,1M Hepes (pufr tvořený N-2-hydroxyethylpiperazin-N'-2-ethansulfonovou kyselinou a 0,1M chloridem sodným, mající pH 8,5) a obsah inkubační zkumavky se nanese na sloupec polyakrylamid - boronátového gelu pro afinitní chromatografii (BIO-RAD Affi-Gel 601 Boronate Gel). Nezreagovaný [3 H]cAMP se z gelu vymyje 7,5 ml 0,1M pufru Hepes - NaCl. Vzniklý produkt ([3 H]5'-AMP) se vymyje 7 ml 50 mM pufru na bázi octanu sodného, o pH 4,8. Ve vzorcích posledně zmíněných eluátů, o objemu 1 ml, se za pomoci scintilačního počítače pracujícího v kapalně fázi zjistí obsah radioaktivního 5'-AMP.

Při použití k léčbě deprese a jiných neurologických a psychických poruch různého druhu, jako jsou abstinenční příznaky, úzkost, poruchy myšlení a rozlady, se popisované látky aplikují jako takové nebo ve formě farmaceutických prostředků obsahujících sloučeninu obecného vzorce I a farmaceuticky upotřebitelné nosiče nebo ředidla. K orální aplikaci, která představuje výhodnou aplikací cestu pro tyto sloučeniny, přicházejí jako vhodné farmaceutické nosiče v úvahu například inertní ředidla nebo plnidla, s jejichž pomocí se účinné látky zpracovávají na vhodné dávkovací formy, jako jsou tablety, prášky, kapsle a podobně. Tyto farmaceutické prostředky mohou popřípadě obsahovat další přísady, jako chuťové přísady, pojidla, různé pomocné látky. Jako příklad je možno jmenovat tablety obsahující různé pomocné látky, jako citronan sodný, desintegrační činidla, například škrob, alginovou kyselinu a různé komplexní silikáty, a pojidla, jako je polyvi-

nylpyrrolidon, sacharosa, želatina a arabská guma. Při výrobě tablet se dále často používají kluzné látky, jako stearat hořečnatý, natrium-laurylsulfát a mastek. Pevné prostředky obdobného typu je také možno používat k plnění měkkých a tvrdých želatinných kapslí. Mezi výhodné pomocné materiály k těmto účelům náleží laktosa nebo mléčný cukr a polyethylenglykoly s vysokou molekulovou hmotností.

Při orálním podání se denní dávka účinné látky obecného vzorce I pohybuje zhruba od 0,1 mg do 10 mg, při parenterálním podání (s výhodou při intravenosním nebo intramuskulárním podání) zhruba od 0,01 mg do 5 mg. Konečné rozhodnutí o výši dávky účinné látky pro toho kterého pacienta je věcí ošetřujícího lékaře, který tuto dávku určuje s přihlédnutím k takovým faktorům, jako je závažnost onemocnění a odpověď pacienta na příslušné léčivo.

Antidepresivní účinnost sloučenin podle vynálezu se zjišťuje za použití testu, který popsali Porsolt a spol., Arch. Int. Pharmacodyn. 227, 327 až 336 (1977), při němž se sleduje chování pokusných zvířat v bezvýhodné situaci.

Při tomto testu se u pokusných myší navozuje depresivní stav tím, že jsou nuceny plavat v úzkém válci s vodou, z něhož není úniku. Pokusným zvířatům se orálně podá testovaná látka a po 30 minutách se takto premedikovaná myš vloží do standardní jednolitrové kádinky obsahující 800 ml vody o teplotě 25 °C.

Za 2 minuty po vložení do vody se potom po dobu 5 minut vždy po 30 sekundách hodnotí pohyblivost zvířete (0 = pohyblivé, 1 = nepohyblivé). Jako pokusná zvířata se používají samci myší (Charles River) o hmotnosti 20 až 25 g. Každé stanovení se provádí na 10 zvířatech. Testované sloučeniny se podávají v roztoku v nosném prostředí obsahujícím 90 % 0,9% roztoku chloridu sodného, 5 % dimethylsulfoxidu a 5 % emulgátoru (emul 4). Všechny testované látky se podávají v objemu odpovídajícím 10 ml/kg. Kontrolní myši ošetřené pouze nosným prostředím typicky dosahují při shora popsaném hodnocení pohyblivosti hodnoty 9, zatímco myši ošetřené antidepresivně účinnou látkou, která působí proti nepohyblivosti, dosahují nižší hodnoty.

Druhý test je založen na metodě, kterou popsali Koe a spol., J. Pharmacol. Exp. Therap. 226, 686 až 700 (1983), a která spočívá ve stanovení schopnosti testované látky působit proti hypothermii vyvolané u myši reserpinem. Při tomto testu se postupuje tak, že se myši umístí do komory s teplotou 20 °C a potom se individuálně rozmístí do klecí z plastické hmoty s lepenkovým dnem, subkutánní injekcí se jim podá 0,1 mg/kg reserpinu a myši se dále uchovávají 18 hodin při teplotě 18 až 19 °C. Pokusným zvířatům se potom změří rektální teplota a ihned potom se jim podá solný roztok nebo testovaná látka. Obvykle za 1, 2 a 4 hodiny po tomto ošetření se znovu změří rektální teplota pokusných zvířat. Dosažené výsledky se vyjadřují jako průměrné zvýšení teploty snížené podáním reserpinu, a to buď v procentech, nebo v absolutních hodnotách. Myši, kterým byl podán reserpin, a které byly ošetřeny pouze nosným prostředím, obvykle mají za 4 hodiny po podání nosného prostředí rektální teplotu okolo 20 až 22 °C. Ošetření desipraminem, což je známá antidepresivně účinná látka, v orálně podané dávce 10 mg/kg zvýší u zvířat rektální teplotu

zhruba na 30 až 33 °C (cca 40% až 50% zvýšení). Aplikace sloučenin obecného vzorce I také vede k zvýšení rektální teploty pokusných myší.

Sloučeniny obecného vzorce I působí méně emeticky než preparát rolipram a jsou tedy v porovnání s rolipramem výhodnější. Emetická účinnost těchto látek se zjišťuje tak, že se testovaná látka rozpustí v ethanolu (10 mg/ml) a roztok se zředí na finální objem destilovanou vodou s tím, že obsah ethanolu ve finálním roztoku nepřevyšší 10 %. Tento finální roztok se potom pomocí žaludeční sondy podává psům v konstantním objemu 2 ml/kg tělesné hmotnosti a u pokusných psů se pozorují případné známky emese. Pokud k emesi dojde, zaznamená se doba latence (časový interval od aplikace do emese). Pokud během 30 minut od aplikace testované látky k emesi nedojde, podá se následujícímu pokusnému zvířeti vyšší dávka testované látky. Vzhledem k minimální účinné dávce rolipramu se při shora popsáném testu začíná s dávkou 100 µg/kg.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. V těchto příkladech a přípravách nebyly nikde číněny pokusy o optimalizaci výtěžků v jednotlivých reakcích. Tvary signálů v ^1H -NMR spektrech se označují následujícími obvyklými zkratkami:

šs = široký singlet
s = singlet
d = dublet
t = triplet
q = kvartet
m = multiplet.

Příklad 1

α -N-Methylamino-3-(bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxybenzen-acetonitril

3,5 g (0,014 mol) 3-(bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxybenzaldehydu (směs endo- a exo-isomerů v poměru 7 : 3) se rozpustí v 50 ml ethanolu, k roztoku se přidá 0,736 g (0,015 mol) kyanidu sodného a 1,0 g (0,015 mol) methylaminhydrochloridu a směs se 18 hodin míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se zředí nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a extrahuje se třikrát vždy 30 ml ethyletheru. Spojené organické vrstvy se promyjí třikrát vždy 30 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se zahustí ve vakuu. Získá se 4,15 g (cca 100 %) příslušného kyanaminu ve formě čirého oleje. Produkt rezultuje jako směs endo- a exo-isomerů v poměru 7 : 3 (jak odpovídá poměru isomerů ve výchozím bicykloalkyletheru).

^1H -NMR (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

7,2 - 6,8 (m, 3H), 4,72 (šs, 1H), 4,6 až 4,7 (m, 0,7 H) [endo], 4,2 - 4,3 (m, 0,3 H) [exo], 3,9 (šs, 3H), 3,5 (m, 1H), 2,6 (šs, 3H), 2,7 - 1,0 (m, 10H).

Analogickým způsobem se provedou také následující konverse:

3-(endo-tricyklo[5,2,1,0^{2,6}]dec-8-yloxy)-4-methoxybenzaldehyd se ve výtěžku 89,4 % převede na odpovídající aminonitril;

¹H-NMR (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

7,1 - 6,81 (m, 3H), 4,7 (šs, 1H), 4,6 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 2,6 (s, 3H), 2,8 - 1,0 (m, 14H).

3-(exo-tricyklo[5,2,1,0^{2,6}]dec-4-yloxy)-4-methoxybenzaldehyd se ve výtěžku 97,2 % převede na odpovídající aminonitril;

¹H-NMR (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

7,1 (m, 2H), 6,9 (m, 1H), 4,9 (m, 1H), 4,75 (s, 1H), 3,9 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,6 (m, 2H), 2,3 až 1,2 (m, 12H).

3-(exo-benzobicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxybenzaldehyd se v cca kvantitativním výtěžku převede na odpovídající aminonitril;

¹H-NMR (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

7,4 - 6,9 (m, 7H), 4,6 (šs, 1H), 4,4 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,6 (šs, 1H), 3,4 (šs, 1H), 3,35 (šs, 1H), 2,5 (šs, 3H), 2,25 (m, 1H), 1,95 (m, 3H).

3-(endo-benzobicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxybenzaldehyd se v kvantitativním výtěžku převede na odpovídající aminonitril;

¹H-NMR (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

7,2 - 6,95 (m, 6H), 6,8 (m, 1H), 5,1 (m, 1H), 4,7 (šs, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,61 (šs, 3H), 3,2 (m, 1H), 2,6 (s, 3H), 2,5 (m, 1H), 1,9 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 1,25 (m, 1H).

3-(endo-tricyklo[5,2,1,0^{2,6}]dec-8-yloxy)-4-methoxybenzaldehyd se ve výtěžku 95,4 % převede na odpovídající aminonitril;

¹H-NMR (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

7,0 - 6,7 (m, 3H), 4,7 (m, 1H), 4,65 (šs, 1H), 3,87, 3,85 (s, 3H), 2,5 (šs, 3H), 2,2 - 2,5 (m, 14H).

Příklad 2

2-Methylamino-2-[3-(bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]-ethylamin

Do jednolitrové baňky s kulatým dnem, vysušené nad plamenem, se předloží 46,6 ml 1,5M roztoku diisobutylaluminiumhydridu v toluenu (0,07 mol) a 150 ml suchého toluenu, roztok hydridu se ochladí na -78 °C a během 1 hodiny se k němu přikape roztok 4,00 g (0,014 mol) kyanaminu z příkladu 2 ve 250 ml suchého toluenu. Reakční směs se 2 hodiny míchá při teplotě -78 °C, potom se pomalu ohřeje na 0 °C a reakce se přeruší opatrným přikapáním 10 ml nasyceného roztoku vinanu sodno draselného. Po odeznění vývoje plynu se opatrně přidá dalších 40 ml roztoku vinanu a reakční směs se zahřeje na teplotu místnosti. Výsledná suspenze se zředí 150 ml ethyletheru a vodná vrstva se extrahuje dvakrát vždy 50 ml ethyletheru. Spojené etherické vrstvy se promyjí dvakrát vždy 50

ml nasyceného roztoku vinanu sodno-draselného, dvakrát vždy 50 ml vody a dvakrát vždy 50 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, organická fáze se vysuší bezvodým síranem sodným, zfiltruje se a zahustí se ve vakuu. Získá se 3,19 g (78,5 %) žádaného diaminu ve formě světle žlutého oleje. Produkt rezultuje ve formě směsi endo- a exo-forem bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxyetheru v poměru 7 : 3.

Analogickým způsobem se z příslušných reakčních složek připraví následující 2-methylamino-2-[3-(R¹O)-4-methoxyfenyl]ethylaminy:

R¹O = endo-benzobicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy

(výtěžek 39 %);

¹H-NMR (300 MHz, deuteriochloroform, hodnoty δ):

7,2 - 6,7 (m, 7H), 5,2 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,6 (s, 3H), 3,2 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,5 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 1,9 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 1,2 (m, 1H).

R¹O = exo-benzobicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy

(výtěžek 94,5 %);

R¹O = endo-tricyklo[5,2,1,0^{2,6}]dec-4-yloxy

(výtěžek 96 %);

¹H-NMR (300 MHz, deuteriochloroform, hodnoty δ):

6,8 - 6,7 (m, 3H), 4,75 (m, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,38 (m, 1H), 2,8 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,4 - 0,9 (m, 14H);

¹H-NMR (300 MHz, deuteriochloroform, hodnoty δ):

6,7 - 7,0 (m, 3H), 4,6 (m, 0,7 H), 4,2 (m, 0,3H), 3,8 (šs, 3H), 3,64 (šs, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,7 - 2,85 (m, 2H), 2,5 - 1,0 (m, 10H).

Analogickým způsobem se z příslušných reakčních složek připraví následující diaminy:

2-methylamino-2-[3-(endo-tricyklo[3,2,1,0^{2,6}]dec-8-yloxy)-4-methoxyfenyl]ethylamin v zhruba kvantitativním výtěžku;

¹H-NMR (300 MHz, deuteriochloroform, hodnoty δ):

7,0 - 6,8 (m, 3H), 5,7 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,5 (m, 1H), 3,0 - 1,0 (m, 19H).

2-methylamino-2-[3-(endo-tricyklo[3,2,1,0^{2,6}]dec-4-yloxy)-4-methoxyfenyl]ethylamin ve výtěžku 76,62 %.

Příklad 3

1-Methyl-5-[3-(bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]-2-imidazolidinon

3,19 g (0,011 mol) směsi diaminů z příkladu 2 se rozpustí v suchém tetrahydrofuranu a k roztoku se přidá 2,67 g (0,0165

mol) 1,1-karbonyldiimidazolu. Reakční směs se 24 hodiny míchá při teplotě místnosti, potom se vylíje do 50 ml vody a extrahuje se dvakrát vždy 30 ml ethylacetátu. Spojené organické vrstvy se promyjí dvakrát vždy 30 ml 1N roztoku hydroxidu sodného, dvakrát vždy 30 ml 1N kyseliny chlorovodíkové, dvakrát vždy 30 ml vody a třikrát vždy 30 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Organická fáze se vysuší bezvodým síranem sodným, zfiltruje se a zahustí se ve vakuu na čirý olejovitý zbytek, který tritrací s etherem poskytne 622 mg (17,8 %) žádaného imidazolidinonu ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 142 až 144 °C. Produkt je tvořen směsí dvou párů diastereomerů.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, deuteriochloroform, hodnoty δ):

6,7 - 6,85 (m, 3H), 5,7 (šs, 1H), 4,6 (m, 0,7H), 4,4 (m, 1H), 4,2 (m, 0,3H), 3,82 (s, 2,1H), 3,80 (s, 0,9H), 3,68 (dd, $J = 11,5$ Hz, $J = 8$ Hz), 3,21 (dd, $J = 11,5$ Hz, $J = 8,1$ Hz), 2,6 (s, 3H), 2,6 až 1,0 (m, 10H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, deuteriochloroform, hodnoty δ):

163,2, 149,8, 148,7, 131,7, 119,3, 113,2, 112,3, 112,2, 112,0, 78,9, 78,8, 62,84, 62,81, 56,15, 56,0, 47,5, 41,1, 40,5, 39,9, 37,2, 37,1, 36,7, 35,4, 35,3, 29,4, 28,74, 28,70, 28,3, 24,2, 20,7 (30 čar).

Hmotové spektrum: $M^+ = 316,0, 222,1, 95$.

Analogickým způsobem se cyklizací příslušných diaminů získají následující imidazolidinony:

1-methyl-5-[3-(endo-tricyklo[5,2,1,0^{2,6}]dec-8-yloxy)-4-methoxyfenyl]-2-imidazolidinon ve výtěžku 20,7 %;

teplota tání 149 až 152 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, deuteriochloroform, hodnoty δ):

6,9 - 6,8 (m, 3H), 5,15 (šs, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,75 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,7 (s, 3H), 2,8 až 1,0 (m, 14H).

Hmotové spektrum: 356,2120.

Analýza: pro $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$ (356,2099)

vypočteno 70,76 % C, 7,92 % H, 7,86 % N;

nalezeno 70,72 % C, 7,86 % H, 7,79 % N.

1-methyl-5-[3-(exo-tricyklo[5,2,1,0^{2,6}]dec-4-yloxy)-4-methoxyfenyl]-2-imidazolidinon ve výtěžku 11,42 %;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, deuteriochloroform, hodnoty δ):

6,8 (m, 3H), 6,1 (šs, 1H), 4,8 (m, 1H), 4,4 (m, 1H), 3,8 (šs, 3H), 3,7 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,6 (s, 3H), 3,6 až 1,2 (m, 14H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75,43 MHz, deuteriochloroform, hodnoty δ):

163,3, 150,1, 148,2, 131,9, 119,6, 113,6, 112,1, 83,4, 56,0, 47,5, 43,2, 42,3, 40,6, 32,7, 29,6, 28,7, 23,2 (17 čar).

Analýza: pro $C_{21}H_{28}N_2O_3$

vypočteno 70,75 % C, 7,91 % H, 7,86 % N;

nalezeno 68,76 % C, 7,61 % H, 8,35 % N.

1-methyl-5-[3-(endo-enzobicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]-2-imidazolidinon ve výtěžku 13,74 %;

1H -NMR (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

7,2 - 7,05 (m, 4H), 6,8 (m, 3H), 5,1 (m, 1H), 4,85 (šs, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,65 (s, 1H), 2,45 (m, 1H), 1,9 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 1,25 (m, 1H).

1-methyl-5-[3-(exo-benzobicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]-2-imidazolidinon ve výtěžku cca 17 %;

1H -NMR (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

7,2 - 7,1 (m, 4H), 7,0 - 6,9 (m, 3H), 4,5 (m, 1H), 4,4 (m, 1H), 3,9 (s, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,6 (šd, 1H), 3,4 (šs, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,67 + 2,65 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 1,95 (m, 3H).

Analýza: pro $C_{22}H_{24}N_2O_3$

vypočteno 72,50 % C, 6,63 % H, 7,68 % N;

nalezeno 71,73 % C, 6,78 % H, 7,28 % N.

1-methyl-5-[3-(endo-tricyklo[5,2,1,0^{2,6}]dec-4-yloxy)-4-methoxyfenyl]-2-imidazolidinon ve výtěžku 7,2 %;

1H -NMR (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

6,8 - 6,7 (m, 3H), 5,75 (šs, 1H), 4,75 (šs, 1H), 4,42 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,3 - 0,9 (m, 14H).

^{13}C -NMR (75,4 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

163,2, 150,8, 147,8, 131,8, 120,0, 114,5, 112,4, 82,5, 62,8, 56,2, 47,6, 46,2, 40,4, 37,7, 31,8, 28,8, 28,5 (17 čar)

Analýza: pro $C_{21}H_{28}N_2O_3$

vypočteno 70,75 % C, 7,91 % H, 7,86 % N;

nalezeno 69,74 % C, 7,93 % H, 7,48 % N.

Příklad 4

1-n-Butyl-3-methyl-4-[3-(bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxygenyl]-2-imidazolidinon

0,5 g (1,58 mmol) imidazolidinonu z příkladu 3 se rozpustí ve 20 ml tetrahydrofuranu a 5 ml dimethylformamidu, k roztoku se přidá 41 mg (1,73 mmol) natriumhydridu, směs se ochladí na 0 °C a přidá se k ní 0,581 g (3,15 mmol) n-jodbutanu. Reakční směs se pomalu ohřeje na teplotu místnosti, 24 hodiny se míchá, potom se zředí vodou a extrahuje se etherem. Organická vrstva se promyje vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým

a po filtraci se zahustí ve vakuu. Odparek poskytne po tritraci s etherem 211 mg (35,8 %) produktu tvořeného směsí endo- a exo-isomerů v poměru 7 : 3.

Analýza: pro $C_{22}H_{32}N_2O_3$

vypočteno 70,93 % C, 8,66 % H, 7,52 % N;

nalezeno 69,95 % C, 8,66 % H, 7,43 % N.

Příklad 5

1-Acetyl-3-methyl-4-[3-(bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxy-fenyl]-2-imidazolidinon

Postup popsany v příkladu 4 se opakuje s tím rozdílem, že se místo n-jodbutanu použije příslušné množství acetylchloridu. Ve výtěžku 29,3 % se získá sloučenina uvedená v názvu, ve formě he-mihydrátu.

Analýza: pro $C_{20}H_{26}N_2O_4 \cdot 1/2H_2O$

vypočteno 65,44 % C, 7,41 % H, 7,63 % N;

nalezeno 65,36 % C, 7,29 % H, 7,00 % N.

Příklad 6

1,3-Dimethyl-4-[3-(bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]-2-imidazolidinon

Postup popsany v příkladu 4 se opakuje s tím rozdílem, že se namísto n-jodbutanu použije stechiometrické množství jodmethanu. Ve výtěžku 56,3 % se získá sloučenina uvedená v názvu.

Analýza: pro $C_{19}H_{26}N_2O_3$

vypočteno 68,86 % C, 7,90 % H, 8,45 % N;

nalezeno 68,57 % C, 7,87 % H, 8,14 % N.

Příklad 7

1-Methyl-5-[3-(bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]-1,2,3-thiadiazol-2,2-dioxid

3,3 g (11,37 mmol směsi diaminů z příkladu 2 se rozpustí ve 180 ml suchého pyridinu a k roztoku se přidá 1,36 g (14,22 mmol) sulfamidu. Reakční směs se zahřeje k varu pod zpětným chladičem, 15 hodin se vaří, potom se ochladí na teplotu místnosti, zředí se 500 ml etyletheru a promyje pětkrát vždy 100 ml vody, pětkrát vždy 100 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a nakonec dvakrát vždy 200 ml vody. Organická vrstva se vysuší bezvodým síranem sodným, zfiltruje se a zahustí se ve vakuu. Surový zbytek se chromatogra-fuje na oxidu křemičitém za použití směsi stejných dílů ethylace-tátu a hexanu jako elučního činidla. Příslušné frakce se spojí a po zahuštění se z nich získá 1,35 g (33,7 %) cyklického sulf-

amidu ve formě oranžově zbarvené pevné látky o teplotě tání 55,57 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

6,85 - 6,7 (m, 3H), 4,7 - 4,5 (m, 1,5H), 4,3 - 4,1 (m, 1,5H), 3,8 (šs, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 2,51 (šs, 3H), 2,6 - 1,0 (m, 10H).

Hmotová spektroskopie: M^+ 352,1457 (vypočteno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 352,1466).

Příklad 8

1-methyl-5-[3-(bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]-2-imidazolidinthion

2,3 g (7,93 mmol) směsi diaminů z příkladu 2 se rozpustí v 65 ml tetrahydrofuranu a k roztoku se přidá 1,76 g (9,91 mmol) N,N-thiokarbonylimidazolu. Reakční směs se 41 hodin zahřívá na teplotu místnosti, potom se zředí 250 ml ethyletheru. Organická vrstva se promyje jednou 80 ml vody, dvakrát vždy 100 ml 0,5N roztoku hydroxidu sodného, dvakrát vždy 100 ml 0,5N kyseliny chlorovodíkové a jednou 100 ml vody, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, zfiltruje se a zahustí se ve vakuu. Surový zbytek se vyčistí velmi rychlou chromatografií na silikagelu, za použití směsi stejných dílů ethylacetátu a hexanu jako elučního činidla. Příslušné frakce se shromáždí a po zahustění se z nich získá 1,70 g (65,5 %) žádaného thiopimidazolidinonu ve formě směsi endo- a exo-isomerů v poměru 7 : 3. Produkt rezultuje jako slabě žlutá pevná látka o teplotě tání 149 až 150,5 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

6,9 - 6,7 (m, 3H), 6,15 (šs, 1H), 4,7 (m, 1H), 4,6 (m, 0,7H), 4,2 (m, 0,3H), 3,9 (m, 3H), 3,86 (s, 2,1H), 3,83 (s, 0,9H), 3,42 (m, 1H), 2,93 (šs, 3H), 2,6 - 1,1 (m, 10H).

Hmotová spektroskopie: M^+ 332,1559 (pro $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{SO}_2$ vypočteno 332,1583).

Příklad 9

α -N-Methylamino-3-(exo-bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxy-benzen-acetonitril

4,22 g (17,0 mmol) 3-(exo-bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxybenzaldehydu se rozpustí v 60 ml ethanolu a k roztoku se přidá 1,40 g (21,27 mmol) methylamin-hydrochloridu a 1,04 g (21,27 mmol) kyanidu sodného. Reakční směs se zhomogenisuje přidáním 15 ml vody, 72 hodiny se míchá při teplotě místnosti, potom se zředí 250 ml ethyletheru a promyje se nejprve třikrát vždy 100 ml vody a potom jednou 100 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Organická fáze se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltruje se a zahustí se ve vakuu. Získá se 4,45 g (91 %) žádaného aminonitrilu ve formě čirého nažloutlého oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

7,1 - 6,8 (m, 3H), 4,7 (šs, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,5 - 1,0 (m, 10H).

Příklad 10

2-Methylamino-2-[3-(exo-bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxy-fenyl]ethylamin

4,45 g (15,56 mmol) exo-bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxyaminonitrilu z příkladu 9 se rozpustí ve 100 ml suchého toluenu a roztok se při teplotě -78°C přidá k roztoku 70,01 mmol) diisobutylaluminiumhydridu ve 300 ml toluenu. Chladicí lázeň se odstraní a reakce se přeruší pomalým přikapáním 100 ml nasyceného roztoku vinanu sodno draselného. Reakční směs se pomalu zahřeje na teplotu místnosti a zředí se 500 ml ethylacetátu. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se po nasycení chloridem sodným jednou extrahuje 100 ml methylenchloridu. Spojené organické fáze se promyjí jednou 100 ml nasyceného roztoku vinanu sodno draselného a dvakrát vždy 100 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se uhličitanem draselným a po filtraci se zahustí ve vakuu. Získá se 4,0 g (90 %) exo-bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxydiaminu ve formě čirého viskozního oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

6,83 (m, 3H), 4,22 (šd, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,38 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,5 - 1,0 (m, 10H).

Příklad 11

1-Methyl-5-[3-exo-(bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]-2-imidazolidinon

4,0 g (13,79 mmol) exo-bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxydiaminu z příkladu 10 se rozpustí ve 170 ml tetrahydrofuranu a k roztoku se přidá 2,8 g (17,24 mmol) N,N-karbonyldiimidazolu. Reakční směs se 40 hodin míchá při teplotě místnosti, potom se zředí 300 ml ethyletheru a promyje se jednou 100 ml vody, jednou 100 ml 0,5N roztoku hydroxidu sodného, jednou 100 ml 0,5N kyseliny chlorovodíkové a jednou 100 ml vody. Organická fáze se vysuší síranem sodným, zfiltruje se a zahustí se ve vakuu. Zbytek se vyčistí velmi rychlou chromatografií na silikagelu za použití směsi stejných dílů ethylacetátu a hexanu jako elučního činidla. Příslušné frakce se shromažďují a po zahustění ve vakuu se z nich získá 1,60 g (36,7 %) žádaného imidazolidinonu ve formě bílé práškovité látky o teplotě tání 148 až 151°C .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

6,8 (m, 3H), 5,3 (3, 1H), 4,4 (m, 1H), 4,2 (šd, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,68 (dd, $J = 11,5$ Hz, $J = 8$ Hz), 3,21 (dd, $J = 11,5$ Hz, $J = 8,1$ Hz), 2,6 (s, 3H), 2,5 - 1,0 (m, 10H).

^{13}C -NMR (63 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

163,12, 150,03, 147,63, 131,67, 119,43, 119,35, 112,92,
112,82, 112,02, 81,04, 62,74, 56,0, 47,46, 41,0, 39,79,
35,33, 35,23, 28,63, 28,25, 24,15, (20 čar).

Hmotová spektroskopie: M^+ 316,1816 (pro $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ vypočteno 316,1787).

Příklad 12

α -N-Methylamino-3-(endo-bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxybenzen-acetonitril

Z 3,46 g (14,06 mmol) 3-(endo-bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxybenzenu se postupem podle příkladu 1 vyrobí 3,8 g (95 %) žádaného produktu.

^1H -NMR (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

7,0 - 6,75 (m, 3H), 4,62 (šs, 1H), 4,7 - 4,5 (m, 1H),
3,82 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,6 (šs, 3H), 2,3 (m, 1H),
2,05 (m, 2H), 2,2 - 1,1 (m, 6H).

Příklad 13

2-Methylamino-2-[3-(endo-bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]ethylamin

Diamin uvedený v názvu se připraví postupem podle příkladu 2 z 3,8 g (13,28 mmol) aminonitrilu z příkladu 12. Získá se 3,9 g (cca 100 %) produktu.

^1H -NMR (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

6,9 - 6,7 (m, 3H), 4,7 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,96 (m, 1H),
2,96 (m, 2H), 2,6 (m, 1H), 2,3 (šs, 3H), 2,3 - 1,0 (m, 9H).

Příklad 14

1-Methyl-5-[3-(endo-bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]-2-imidazolidinon

Imidazolidinon uvedený v názvu se připraví z 3,9 g (13,44 mmol) diaminu z příkladu 13 postupem podle příkladu 4. Získá se 1,6 g (38 %) žádaného produktu o teplotě tání 148 až 149,5 °C.

^1H -NMR (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

6,85 - 6,65 (m, 3H), 4,6 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,83 (s, 3H),
3,68 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,6 (s, 3H), 2,55 (m, 1H),
2,3 - 1,1 (m, 9H).

^{13}C -NMR (63 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

163,1, 149,9, 148,8, 131,7, 119,3, 112,4, 112,26,

112,11, 79,01, 62,82, 62,84, 56,21, 47,5, 40,61, 37,26,
37,23, 37,13, 36,77, 29,42, 28,76, 28,73, 27,32, 29,74
(23 čar).

Příklad 15

α -N-Methylamino-3-(exo-bicyklo[2,2,2]okt-2-yloxy)-4-methoxy-
benzen-acetonitril

3,30 g (12,7 mmol) 3-(exo-bicyklo[2,2,2]okt-2-yloxy)-4-methoxybenzaldehydu se rozpustí v 50 ml ethanolu a k roztoku se přidá 1,28 g (19 mmol) methylamin-hydrochloridu a 930 mg (19 mmol) kyanidu sodného. K vzniklé suspenzi se přikapává voda až do vyčerení, reakční směs se 15 hodin míchá, potom se k ní přidá dalších 320 mg (4,75 mmol) methylamin-hydrochloridu a 232 mg (4,75 mmol) kyanidu sodného. Výsledná směs se 24 hodiny míchá při teplotě místnosti a potom se zředí 250 ml vody a 250 ml ethyl-etheru. Vodná vrstva se znovu extrahuje 100 ml etheru, spojené organické fáze se promyjí jednou 200 ml 1N roztoku hydroxidu sodného, dvakrát vždy 200 ml vody a jednou 100 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a po filtraci se zahustí ve vakuu. Získá se 3,80 g (cca 100 %) žádaného aminonitrilu ve formě viskosního oleje, který se používá v příkladu 16 bez dalšího čištění.

Příklad 16

2-Methylamino-2-[3-(exo-bicyklo[2,2,1]okt-2-yloxy)-4-methoxy-
fenyl]ethylamin

K roztoku 64,5 mmol diisobutylaluminiumhydridu ve 140 ml toluenu se při teplotě -78°C přikape během 1 hodiny roztok 3,80 g (12,7 mmol) kyanaminu z příkladu 15 v 50 ml toluenu. Po skončeném přidávání se reakční směs ještě 1,5 hodiny míchá při teplotě -78°C , potom se reakce při teplotě -78°C přeruší přidáním 5 ml nasyceného roztoku vinanu sodno draselného a směs se nechá pomalu ohřát na teplotu místnosti. Po přikapání dalších 100 ml nasyceného roztoku vinanu sodno draselného se směs ještě 15 minut míchá, potom se vzniklá suspenze zředí 100 ml ethylacetátu. Vodná vrstva se nasýtí chloridem sodným a extrahuje se dvakrát vždy 100 ml ethylacetátu. Spojené organické fáze se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a po filtraci se zahustí ve vakuu. Získá se 3,14 g (81 %) žádaného aryldiaminu ve formě viskosního oleje. Tento produkt se bez dalšího čištění používá v příkladu 17.

Příklad 17

1-Methyl-5-[3-exo-(bicyklo[2,2,1]okt-2-yloxy)methoxyfenyl]-2-
imidazolidinon

3,14 g (10,3 mmol) aryldiaminu z příkladu 16 se rozpustí ve

100 ml suchého tetrahydrofuranu, k roztoku se přidá 2,09 g (12,9 mmol) N,N-karbonyldiimidazolu, reakční směs se 90 hodin míchá při teplotě místnosti, potom se zředí 200 ml ethyletheru a promyje se jednou 50 ml 2,5% roztoku kyseliny chlorovodíkové, jednou 50 ml vody, jednou 50 ml 1N roztoku hydroxidu sodného, jednou 50 ml vody a jednou 50 ml roztoku chloridu sodného. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje se a zahustí se ve vakuu. Zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití směsi 20 % hexanu a 80 % ethylacetátu jako elučního činidla. Příslušné frakce se spojí a po zahustění ve vakuu se z nich získá 1,10 g (32 %) žádaného imidazolidinonu ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 142 až 146 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

6,85 - 6,65 (m, 3H), 5,4 (šs, 1H), 4,45 - 4,3 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,55 (šs, 3H), 2,1 - 1,2 (m, 12H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75,6 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

163,2, 163,14, 150,46, 150,43, 147,9, 131,7, 119,68, 119,63, 113,54, 113,4, 112,3, 76,24, 76,18, 62,86, 62,80, 62,76, 56,22, 47,61, 34,86, 28,80, 28,41, 25,37, 24,62, 23,42, 19,21 (25 čar).

Hmotové spektrum: M^+ 330,1943 (pro $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ vypočteno 330,1924).

Příklad 18

α -N-Methylamino-3-(exo-bicyklo[3,2,1]okt-2-yloxy)-4-methoxybenzen-acetonitril

1,68 g (6,46 mmol) 3-(exo-bicyklo[3,2,1]okt-2-yloxy)-4-methoxybenzaldehydu se rozpustí v 50 ml ethanolu a k roztoku se přidá 0,379 g (7,75 mmol) kyanidu sodného a 0,519 g (7,75 mmol) methylamin-hydrochloridu. Reakční směs se 24 hodiny míchá při teplotě místnosti, potom se zalkalizuje nasyceným roztokem hydrogenuhlitanu sodného a zředí se 50 ml vody. Vodná vrstva se extrahuje třikrát vždy 30 ml ethyletheru, spojené organické fáze se promyjí dvakrát vždy 30 ml vody a dvakrát vždy 30 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a po filtraci se zahustí ve vakuu. Získá se 1,65 g (89,5 %) žádaného aminonitrilu ve formě čirého oranžově zbarveného oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

7,05 - 6,75 (m, 3H), 4,65 (šs, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,55 (šs, 3H), 2,3 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,8 - 1,3 (m, 10H).

Příklad 19

2-Methylamino-2-[3-(exo-bicyklo[3,2,1]okt-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]ethylamin

Roztok 20,25 ml 1,5M toluenového roztoku diisobutylaluminiumhydridu (0,028 mol) ve 200 ml suchého toluenu se ochladí na -78°C a přikape se k němu roztok 1,65 g (5,76 mmol) aminonitrilu z příkladu 18 ve 25 ml toluenu. Přidávání je skončeno za 15 hodin. Reakční směs se 2 hodiny míchá při teplotě -78°C , potom se zahřeje na 0°C a reakce se přeruší přidáním 50 ml nasyceného roztoku vinanu sodno draselného. Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje třikrát vždy 30 ml etheru. Spojené organické podíly se promyjí třikrát vždy 30 ml zředěného roztoku vinanu sodnodraselného a třikrát vždy 30 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a po filtraci se zahustí ve vakuu. Získá se 0,95 g (54,5 %) žádaného diaminu ve formě čirého žlutého oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

6,9 - 6,75 (m, 3H), 4,45 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,4 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,2 - 1,4 (m, 12H).

Příklad 20

1-Methyl-5-[3-(exo-bicyklo[2,2,1]okt-2-yloxy-4-methoxyfenyl)]-2-imidazolidinon

0,95 g (3,14 mmol) aryldiaminu z příkladu 19 se rozpustí ve 30 ml suchého tetrahydrofuranu a k roztoku se přidá 0,76 g (4,71 mmol) N,N-karbonyldiimidazolu. Reakční směs se 18 hodin míchá při teplotě místnosti a potom se zředí 30 ml vody a 30 ml ethylacetátu. Vodná vrstva se oddělí a extrahuje se dvakrát vždy 20 ml ethylacetátu. Spojené organické fáze se promyjí dvakrát vždy 20 ml roztoku hydroxidu sodného, dvakrát vždy 20 ml 1N kyseliny chlorovodíkové, dvakrát vždy 20 ml vody a dvakrát vždy 20 ml roztoku chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší síranem sodným, zfiltruje se a zahustí se ve vakuu na bílou suspenzi. Po vyčištění trojnásobnou tritací vždy s 50 ml etheru se získá 214 mg (20,6 %) žádaného imidazolidinonu ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 145 až 147°C .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

6,9 - 6,7 (m, 3H), 4,5 - 4,3 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,7 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,3 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,8 - 1,3 (m, 10H).

Hmotová spektroskopie: H^+ 330,1962 (pro $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ vypočteno 330,1943).

Příklad 21

5-[3-(Bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]-2,4-imidazolidindion

Ve 100 ml ethanolu a 100 ml vody se rozpustí 20,0 g (81,3 mmol) 3-(bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy-4-methoxybenzaldehydu, 8,0 g (162,6 mmol) kyanidu sodného a 32,0 g (333,3 mmol) uhličitanu amonného a roztok se 4 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladi-

čím. Reakční směs se ochladí, neutralizuje se 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové a produkt se extrahuje dvakrát ethylacetátem. Spojené organické fáze se promyjí vodou a roztokem chloridu sodného a zahustí se ve vakuu. Pevný zbytek se rozpustí v ethylacetátu, roztok se vysuší síranem sodným, zahustí se ve vakuu a surový olejovitý zbytek se trituruje s etherem. Získá se 18,3 g (71 %) žádaného hydantoinu ve formě krystalického materiálu, který je tvořen směsí endo- a exo-isomerů v poměru 7 : 3.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, dimethylsulfoxid, hodnoty δ):

7,4 - 6,8 (m, 3H), 5,3 (m, 1H), 4,7 (m, 0,7H), 4,3 (m, 0,3H), 3,9 (s, 3H), 2,6 - 1,0 (m, 10H).

Hmotová spektroskopie: 316,1433 (pro $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ vypočteno 316,1450).

Příklad 22

4-[3-(Bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]-2,4-imidazolidindion

3,0 g (9,5 mmol) 2,4-imidazolidindionu z příkladu 21 se rozpustí ve 40 ml tetrahydrofuranu a k roztoku se přidá 19 ml 1M roztoku lithiualuminiumhydridu v tetrahydrofuranu. Reakční směs se 48 hodin vaří pod zpětným chladičem, potom se ochladí a reakce se přeruší přidáním 10 ml nasyceného roztoku vinanu sodno draselného. Výsledná směs se dvakrát extrahuje ethylacetátem, organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje se a zahustí se. Zbytek se podrobí velmi rychlé chromatografii na silikagelu za použití gradientové eluce od směsi stejných dílů hexanu a ethylacetátu k 20% ethanolu v hexanu. Získá se 610 mg (21,2 %) produktu ve formě krystalické pevné látky o teplotě tání 146 až 148 °C. Produkt je ze 75 % tvořen endo-isomerem.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, deuteriochloroform, hodnoty δ):

6,8 (m, 3H), 5,2 (m, 2H), 4,8 (m, 1H), 4,6 (m, 0,7H), 4,2 (m, 0,3H), 3,9 (šs, 3H), 3,8 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 2,7 - 1,0 (m, 10H).

Hmotová spektroskopie: 302,1641 (pro $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ vypočteno 302,1630).

Analýza:

vypočteno 67,52 % C, 7,34 % H, 9,27 % N;

nalezeno 67,37 % C, 7,30 % H, 9,19 % N.

Příklad 23

α -N-Methylamino-3-(endo-tricyklo[3,3,1, $1^3,7$]dec-2-yloxy)-4-methoxybenzen-acetonitril

5,29 g (18,5 mmol) 3-(endo-tricyklo[3,3,1, $1^3,7$]dec-2-yloxy)-4-methoxyfenylbenzaldehydu se rozpustí ve 150 ml ethanolu a k roztoku se přidá 1,36 g (27,74 mmol) kyanidu sodného a 1,83 g (27,74 mmol) methylamin-hydrochloridu. Reakční směs se zhomogeni-

zuje přidáním 20 ml vody, potom se 48 hodin míchá při teplotě místnosti, potom se zředí 300 ml methyletheru a promyje se třikrát vždy 100 ml vody. Organický podíl se vysuší síranem sodným, zfiltruje se a zahustí se ve vakuu. Získá se 5,28 g (88 %) žádaného aminonitrilu ve formě viskosního oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

7,0 - 6,75 (m, 3H), 4,6 (šs, 1H), 4,35 (šs, 1H), 3,8 (s, 3H), 2,5 (šs, 3H), 2,3 - 1,4 (m, 14H).

Příklad 24

2-Methylamino-2-[3-(endo-tricyklo[3,3,1, $1^3,7$]dec-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]ethylamin

5,95 g (18,25 mmol) aminonitrilu z příkladu 23 se rozpustí ve 200 ml suchého toluenu a tento roztok se přidá k roztoku 91,25 mmol diisobutylaluminiumhydridu ve 270 ml suchého toluenu, ochlazenému na -78°C . Reakční směs se 4 hodiny míchá při teplotě -78°C , potom se chladicí lázeň odstraní a reakce se přeruší pomalým přikapáním 150 ml nasyceného roztoku vinanu sodno draselného. Výsledná směs se pomalu ohřeje na teplotu místnosti a zředí se 500 ml ethylacetátu. Vrstvy se oddělí, vodná vrstva se nasytí chloridem sodným a extrahuje se jednou 100 ml methylenchloridu. Spojené organické podíly se promyjí jednou 100 ml nasyceného roztoku vinanu sodno draselného a dvakrát vždy 100 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se uhličitánem draselným a po filtraci se zahustí ve vakuu. Získá se 6,0 g (cca 100 %) žádaného adamantyl-isovanilin-diaminu ve formě čirého viskosního oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

6,9 - 6,7 (m, 3H), 4,4 (šs, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 2,8 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,2 - 1,4 (m, 14H).

Příklad 25

1-Methyl-5-[3-(endo-tricyklo[3,3,1, $1^3,7$]dec-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]-2-imidazolidinon

6,0 g (18,2 mmol) diaminu z příkladu 24 se rozpustí ve 180 ml tetrahydrofuranu, k roztoku se přidá N,N-karbonyldiimidazol a směs se 24 hodiny míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se zředí 250 ml ethyletheru a 200 ml vody, organický podíl se promyje jednou 100 ml 0,5N roztoku hydroxidu sodného, jednou 100 ml 0,5N roztoku kyseliny chlorovodíkové a jednou vodou, vysuší se síranem sodným a po filtraci se zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi stejných dílů ethylacetátu a hexanu jako elučního činidla. Příslušné frakce se shromáždí a zahustí se ve vakuu. Získá se 1,85 g (28 %) žádaného adamantyl-imidazolidinonu ve formě bílé krystalické látky o teplotě tání $180,5$ až 181°C .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

6,8 (šs, 2H), 5,4 (šs, 1H), 4,45 (m, 2H), 3,82 (s, 3H),

3,66 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,4 - 1,5 (m, 14H).

Hmotové spektroskopie: M^+ 356,2115 (pro $C_{21}H_{28}N_2O_3$ vypočteno 356,2100).

Příklad 26

α -N-Ethylamino-3-(bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxybenzen-acetonitril

2,3 g (9,35 mmol) 3-(bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxybenzaldehydu (směs endo- a exo-isomerů v poměru 7 : 3) se rozpustí v 60 ml ethanolu a k roztoku se přidá 0,60 g (12,2 mmol) kyanidu sodného a 1,0 g (12,2 mmol) ethylamin-hydrochloridu. Směs se zhomogenisuje přidáním 4 ml vody a 48 hodin se míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se zředí 250 ml ethyletheru a 20 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, organická fáze se promyje třikrát vždy 100 ml vody a třikrát vždy 100 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a po filtraci se zahustí ve vakuu. Získá se 2,3 g (82 %) žádaného ethylaminonitrilu ve formě viskosního žlutého oleje. Tento materiál je tvořen směsí endo- a exo-isomerů na bicykloalkyletherové vazbě, v poměru 7 : 3.

1H -NMR (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

6,9 - 6,7 (m, 3H), 4,6 (šs, 1H), 4,55 (m, 7H), 4,1 (m, 3H), 3,7 (s, 3H), 2,8 - 1,0 (m, 15H).

Příklad 27

2-Ethylamino-2-[3-(bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]-ethylamin

2,3 g (7,7 mmol) ethylamino-nitrilu z příkladu 26 se rozpustí v 70 ml suchého toluenu a tento roztok se přidá k roztoku 38,5 mmol diisobutylaluminiumhydridu ve 100 ml toluenu, ochlazenému na $-78^\circ C$. Reakční směs se 2 hodiny míchá při teplotě $78^\circ C$, pomalu se ohřeje na $-40^\circ C$ a potom se reakce přeruší pomalým přidáním 60 ml nasyceného roztoku vinanu sodno draselného. Reakční směs se zahřeje na teplotu místnosti a zředí se 200 ml ethyletheru. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se znovu extrahuje 100 ml ethylacetátu. Spojené organické fáze se promyjí třikrát vždy 100 ml roztoku vinanu sodno draselného, dvakrát vždy 100 ml vody a třikrát vždy 100 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a po filtraci se zahustí ve vakuu. Získá se 1,9 g (81,2 %) žádaného diaminu ve formě hnědého oleje. Tento materiál je tvořen směsí endo- a exo-isomerů na bicykloalkyletherové vazbě, v poměru 7 : 3.

1H -NMR (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

6,85 - 6,7 (m, 3H), 4,6 (m, 0,7H), 4,2 (m, 0,3H), 3,8 (šs, 3H), 3,65 (šs, 1H), 3,5 (m, 1H), 2,8 (m, 2H), 2,7 - 1,0 (m, 15H).

Příklad 28

1-Ethyl-5-[3-(bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]-2-imidazolidinon

1,8 g (5,9 mmol) ethyl-diaminu z příkladu 27 se rozpustí ve 20 ml suchého tetrahydrofuranu, k roztoku se přidá 1,4 g (8,8 mmol) N,N-karbonyldiimidazolu a směs se 24 hodiny míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se zředí 100 ml vody a extrahuje se dvakrát vždy 100 ml ethylacetátu. Spojené organické fáze se promyje dvakrát vždy 50 ml 0,5N roztoku hydroxidu sodného, dvakrát vždy 50 ml 0,5N roztoku kyseliny chlorovodíkové, jednou 50 ml vody a dvakrát vždy 50 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a po filtraci se zahustí ve vakuu. Olejovitý zbytek se trituruje s etherem, pevný materiál se promyje etherem a vysuší se ve vakuu. Získá se 579 mg (29,7 %) žádaného imidazolidinonu ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 149 až 153 °C. Tento materiál je tvořen směsí endo- a exo-isomerů na bicykloalkyletherové vazbě, v poměru 7 : 3.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

6,8 - 6,7 (m, 3H), 5,4 - 5,1 (šs, 1H), 4,55 (m, 1,7H), 4,15 (m, 0,3H), 3,8 (s, 2,1H), 3,77 (s, 0,7H), 3,6 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,54 (m, 0,7H), 2,45 (m, 0,3H), 2,27 (m, 0,3H), 2,23 (m, 0,7H), 2,0 (m, 2H), 1,8 - 1,1 (m, 6H), 0,98 (št, 3H, $J = 7$ Hz).

Hmotová spektroskopie: M^+ 330,1951 (pro $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ vypočteno 330,1943).

Příklad 29

α -N-Allylamino-3-(bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxybenzen-acetonitril

2,3 g (9,35 mmol) 3-(bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxybenzaldehydu (směs endo- a exo-isomerů v poměru 7 : 3) se rozpustí v 60 ml ethanolu a k roztoku se přidá 0,60 g (12,2 mmol) kyanidu sodného, 0,9 ml (12,2 mmol) allylaminu a 1,02 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Reakční směs se 48 hodin míchá při teplotě místnosti a potom se zředí 250 ml ethyletheru a 20 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se promyje třikrát vždy 100 ml vody a třikrát vždy 100 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a po filtraci se zahustí ve vakuu. Získá se 2,7 g (92 %) žádaného allyl-kyanaminu ve formě viskosního žlutého oleje. Tento materiál je tvořen směsí endo- a exo-isomerů na bicykloalkyletherové vazbě, v poměru 7 : 3.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

6,9 - 6,6 (m, 3H), 5,75 (m, 1H), 5,18 (šd, 1H, $J = 15$ Hz), 5,07 (šd, 1H, $J = 9$ Hz), 4,6 (šs, 1H), 4,5 (m, 0,7H), 4,07 (m, 0,3H), 3,7 (s, 3H), 3,4 - 3,2 (m, 2H), 2,6 - 1,0 (m, 10H).

Příklad 30

2-Allylamino-2-[3-(bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]-ethylamin

2,7 g (8,6 mmol) směsi isomerů allylaminonitrilu z příkladu 29 se rozpustí v 80 ml suchého toluenu a roztok se přikape k roztoku 43 mmol diisobutylaluminiumhydridu ve 110 ml suchého toluenu, ochlazenému na -78°C . Reakční směs se 2 hodiny míchá při teplotě -78°C , potom se pozvolna zahřeje na -40°C a reakce se přeruší pomalým přidáním 70 ml nasyceného roztoku vinanu sodno draselného. Reakční směs se zahřeje na teplotu místnosti a zředí se 250 ml ethyletheru. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se extrahuje 150 ml ethylacetátu. Spojené organické fáze se promyjí třikrát vždy 50 ml roztoku vinanu sodno draselného, dvakrát vždy 100 ml vody a třikrát vždy 100 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a po filtraci se zahustí ve vakuu. Získá se 2,4 g (88,3 %) žádaného allyl-diaminu ve formě viskozního světle hnědého oleje. Tento materiál je tvořen směsí endo- a exo-isomerů na bicykloalkyletherové vazbě, v poměru 7 : 3.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

6,85 - 6,7 (m, 3H), 5,8 (m, 1H), 5,08 (šd, $J = 15\text{ Hz}$), 5,01 (šd, $J = 9\text{ Hz}$), 3,73 (s, 3H), 3,5 (m, 1H), 3,1 (m, 2H) 2,75 (m, 2H), 2,6 - 1,0 (m, 10H).

Příklad 31

1-Allyl-5-[3-(bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]-2-imidazolidinon

2,3 g (7,3 mmol) směsi isomerů allyldiaminu z příkladu 30 se rozpustí ve 30 ml suchého tetrahydrofuranu, k roztoku se přidá N,N-karbonyldiimidazol a směs se 24 hodiny míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se zředí 100 ml vody a extrahuje se dvakrát vždy 100 ml ethylacetátu. Spojené organické vrstvy se promyjí dvakrát vždy 50 ml 0,5N roztoku hydroxidu sodného, dvakrát vždy 50 ml 0,5N kyseliny chlorovodíkové, jednou 50 ml vody a dvakrát vždy 50 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a po filtraci se zahustí ve vakuu. Olejovitý zbytek se trituruje s etherem, pevný produkt se promyje etherem a vysuší se ve vakuu. Získá se 739 mg (29,6 %) allyl-imidazolidinonu ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 110 až 113°C . Tento materiál je tvořen směsí endo- a exo-isomerů na bicykloalkyletherové vazbě, v poměru 7 : 3.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

6,8 - 6,65 (m, 3H), 5,6 (m, 1H), 5,06 (šd, 1H, $J = 9\text{ Hz}$), 4,98 (šd, 1H, $J = 15\text{ Hz}$), 4,6 (m, 1,7H), 4,1 (m, 1,3H), 3,8 (s, 3H), 3,7 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,1 (dd, 1H, $J = 12\text{ Hz}$, $J = 8\text{ Hz}$), 2,57 (m, 0,7H), 2,48 (m, 0,3H), 2,3 - 2,2 (m, 1H), 2,1 - 1,1 (m, 8H).

Hmotová spektroskopie: M^+ 342,1971 (pro $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ vypočteno 342,1943).

Příklad 32

α -N-Fenylethylamino-3-(bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxybenzen-acetonitril

2,3 g (9,35 mmol) norbornyl-isovanilinaldehydu se rozpustí v 60 ml ethanolu a k roztoku se přidá 0,60 g (12,2 mmol) kyanidu sodného, 1,5 ml (12,2 mmol) fenethylaminu a 1,02 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Reakční směs se zředí 250 ml ethyletheru a 20 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, organická fáze se promyje třikrát vždy 100 ml vody a třikrát vždy 100 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a po filtraci se zahustí ve vakuu. Získá se 3,6 g (cca 100 %) žádaného fenethylaminonitrilu ve formě viskosního žlutého oleje. Tento materiál je tvořen směsí endo- a exo-isomerů na bicyklo[2,2,1]hept-2-yl-etherové vazbě, v poměru 7 : 3.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

7,4 - 7,1 (m, 5H), 6,9 - 6,7 (m, 3H), 4,65 (šs, 1H), 4,55 (m, 0,7H), 4,1 (m, 0,3H), 3,78 (šs, 3H), 3,1 - 2,5 (m, 5H), 2,3 - 1,0 (m, 9H).

Příklad 33

2-Fenethylamino-2-[3-(bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]-ethylamin

3,6 g (9,4 mmol) směsi isomerů fenethylaminonitrilu z příkladu 32 se rozpustí v 90 ml suchého toluenu a roztok se přikape k roztoku 47 mmol diisobutylaluminiumhydridu ve 120 ml suchého toluenu, ochlazenému na -78°C . Reakční směs se 2 hodiny míchá při teplotě -78°C , potom se pomalu zahřeje na -40°C a reakce se přeruší pozvolným přikapáním 70 ml nasyceného roztoku vinanu sodno draselného. Výsledná směs se ohřeje na teplotu místnosti a zředí se 250 ml ethyletheru. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se extrahuje 200 ml ethylacetátu. Spojené organické fáze se promyjí třikrát vždy 50 ml roztoku vinanu sodno draselného, dvakrát vždy 100 ml vody a třikrát vždy 100 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a po filtraci se zahustí ve vakuu. Získá se 3,4 g (95 %) žádaného fenethyldiaminu ve formě světle hnědého viskozního oleje. Tento materiál je tvořen směsí endo- a exo-isomerů na bicykloalkyletherové vazbě, v poměru 7 : 3.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

7,4 - 7,1 (m, 5H), 6,9 - 6,7 (m, 3H), 4,6 (m, 0,7H), 4,2 (m, 0,3H), 3,8 (šs, 3H), 3,7 (šs, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,1 - 2,5 (m, 7H), 2,5 - 1,0 (m, 9H).

Příklad 34

1-Fenylethyl-5-[3-(bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]-2-imidazolidinon

3,3 g (8,7 mmol) směsi endo- a exo-isomerů fenethyldiaminu z příkladu 33 se rozpustí ve 40 ml suchého tetrahydrofuranu, k roztoku se přidá N,N'-karbonyldiimidazol a směs se 24 hodiny míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se zředí 100 ml vody a extrahuje se dvakrát vždy 100 ml ethylacetátu. Spojené organické fáze se promyjí dvakrát vždy 50 ml 0,5N roztoku hydroxidu sodného, dvakrát vždy 50 ml 0,5N roztoku kyseliny chlorovodíkové, jednou 50 ml vody a dvakrát vždy 5 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a po filtraci se zahustí ve vakuu. Zbytek se podrobí velmi rychlé chromatografii na sloupci silikagelu, za použití gradientové eluce od směsi stejných dílů ethylacetátu a hexanu k čistému ethylacetátu. Příslušné frakce se odpaří ve vakuu a zbytek se trituruje s etherem. Získá se 337 mg (10,6 %) žádaného fenethylimidazolidinonu ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 151 až 154 °C. Tento materiál je tvořen směsí endo- a exo-isomerů na bicykloalkyletherové vazbě, v poměru 7 : 3.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

7,4 - 7,1 (m, 5H), 6,9 - 6,7 (m, 3H), 4,9 (šs, 1H), 4,6 (m, 0,7H), 4,45 (m, 1H), 4,2 (m, 0,3H), 3,83 (šs, 3H), 3,7 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 3,1 - 2,5 (m, 4H), 2,4 - 1,1 (m, 9H).

Hmotová spektroskopie: M^+ 406,2294 (pro $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$ vypočteno 406,2257).

Příklad 35

4-[3-(endo-Bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]imidazol-hydrochlorid

0,30 g (1,03 mmol) 3-(endo-bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenylglyoxalu a 3 ml 37% vodného roztoku formaldehydu se rozpustí ve 3 ml ethanolu a k roztoku se přidají 3 ml koncentrovaného hydroxidu amonného. Reakční směs se 1,5 hodiny míchá při teplotě místnosti a potom se reakce přeruší přidáním 20 ml vody. Reakční směs se dvakrát extrahuje ethylacetátem, organické extrakty se spojí a jejich pH se upraví na hodnotu 2. Vodná vrstva se oddělí a 50% hydroxidem sodným se zalkalizuje na pH 9. Vodná vrstva se extrahuje třikrát ethylacetátem, organické vrstvy se promyjí vodou, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu. Získá se 0,2 g olejovitého derivátu imidazolu. Tento olejovitý materiál se rozpustí v 1 ml acetonu a k roztoku se přidají 2 ml acetonu nasyceného chlorovodíkem. Po přidání etheru se vyloučená sraženina shromáždí, čímž se získá 0,12 g (68,4 %) soli žádaného imidazolu s kyselinou chlorovodíkovou, tající za rozkladu při 201 až 202 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

6,9 - 6,7 (m, 4H), 6,45 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 4,5 (s, 3H), 2,2 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,8 - 0,7 (m, 9H).

Hmotová spektroskopie: M^+ 284,1515 (pro $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ vypočteno 284,1525).

Příklad 36

Postupem podle příkladu 2 se 2,25 g (839 mmol) 3-(indan-2-yloxy)-4-methoxybenzaldehydu převede na 2,36 g (91,3 %) aminonitrilu.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

7,3 - 7,05 (m, 6H), 6,85 (m, 1H), 5,2 (m, 1H), 4,7 (šs, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,45 (dd, 2H, $J = 13$ Hz, $J = 7$ Hz), 3,25 (dd, 2H, $J = 13$ Hz, $J = 3$ Hz), 2,6 (s, 3H).

Příklad 37

2-Methylamino-2-[3-(indan-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]ethylamin

2,25 g (7,3 mmol) aminonitrilu z příkladu 36 se redukuje postupem podle příkladu 3 za vzniku 1,5 g (65,5 %) žádaného diaminu ve formě čirého viskosního oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

7,3 - 7,1 (m, 4H), 6,9 (m, 3H), 5,25 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,5 (m, 1H), 3,45 (dd, 2H, $J = 13$ Hz, $J = 7$ Hz), 3,25 (dd, 2H, $J = 13$ Hz, $J = 3$ Hz), 2,87 (m, 2H), 2,4 (šs, 3H).

Příklad 38

1-Methyl-5-[3-(indan-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]-2-imidazolidinon

1,50 g (4,8 mmol) diaminu z příkladu 37 se postupem podle příkladu 4 převede na 126 mg (37 mmol; 7,75 %) žádaného imidazolidinonu.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

7,3 - 7,2 (m, 4H), 6,9 (m, 3H), 5,3 - 5,2 (m, 1H), 5,0 (šs, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 3,45 (dd, 2H, $J = 13$ Hz, $J = 7$ Hz), 5,3 (m, 1H), 3,25 (dd, 2H, $J = 13$ Hz, $J = 3$ Hz), 2,75 (s, 3H).

Příklad 39

 α -N-Methylamino-3-(exo-tricyklo[5,2,1,0^{2,6}]dec-8-yloxy)-4-methoxybenzen-acetonitril

1,28 g (4,47 mmol) 3-(exo-tricyklo[3,2,1,0^{2,6}]dec-8-yloxy)-4-methoxybenzaldehydu se rozpustí v 60 ml ethanolu a k roztoku se přidá 274 mg (5,6 mmol) kyanidu sodného a 370 mg (5,6 mmol) methylamin-hydrochloridu. Směs se zhomogenizuje přidáním 20 ml vody, 20 hodin se míchá při teplotě místnosti, potom se zředí 250 ml etheru a postupně se promyje dvakrát vždy 100 ml vody, jednou 100 ml fosfátového pufru o pH 7 a jednou 100 ml roztoku chloridu sodného. Po vysušení síranem sodným se organická fáze

zfiltruje a zahustí se ve vakuu. Získá se 1,13 g (78 %) žádaného methylamino-nitrilu ve formě viskosního oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

7,0 - 6,7 (m, 3H), 4,2 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,3 - 0,8 (m, 14H).

Analogickým způsobem se z příslušných reakčních složek připraví ve výtěžku 89,4 % α -N-methylamino-3-(endo-tricyklo-[5,2,1,0^{2,6}]dec-8-yloxy)-4-methoxybenzen-acetonitril.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

7,1 - 6,81 (m, 3H), 4,7 (šs, 1H), 4,6 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 2,6 (s, 3H), 2,8 - 1,0 (m, 14H).

Příklad 40

2-methylamino-2-[3-(exo-tricyklo[5,2,1,0^{2,6}]dec-8-yloxy)-4-methoxyfenyl]ethylamin

1,94 g (5,95 mmol) methylamino-nitrilu uvedeného v názvu příkladu 39 se rozpustí v 60 ml suchého toluenu a tento roztok se přidá k roztoku 29,75 mmol diisobutylaluminiumhydridu ve 150 ml suchého toluenu, ochlazenému na -78°C . Po skončeném přidávání se reakční směs 4 hodiny míchá při teplotě -78°C a potom se reakce přeruší přidáním 65 ml nasyceného roztoku vinanu sodno draselného. Reakční směs se pozvolna zahřeje na teplotu místnosti a zředí se 500 ml ethyletheru. Organická vrstva se oddělí, zbylá vodná fáze se nasytí chloridem sodným a extrahuje se dvakrát vždy 100 ml ethylacetátu. Spojené organické vrstvy se promyjí jednou 100 ml nasyceného roztoku vinanu sodno draselného a jednou roztokem chloridu sodného, vysuší se uhlíčitánem draselným a po filtraci se zahustí ve vakuu. Získá se 1,8 g (92 %) exo-isomeru žádaného diaminu ve formě žlutého viskosního oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

6,85 - 6,65 (m, 3H), 4,15 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,38 (m, 1H), 2,8 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,4 - 0,8 (m, 14H).

Analogickým způsobem se z endo-isomeru methylamino-nitrilu z příkladu 39 připraví endo-isomer sloučeniny uvedené v názvu.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

7,0 - 6,8 (m, 3H), 5,7 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,5 (m, 1H), 3,0 - 1,0 (m, 19H).

Příklad 41

1-Methyl-5-[3-(exo-tricyklo[5,2,1,0^{2,6}]dec-8-yloxy)-4-methoxyfenyl]-2-imidazolidinon

1,9 g (5,45 mmol) diaminu uvedeného v názvu příkladu 40 se rozpustí ve 125 ml tetrahydrofuranu, k roztoku se přidá

N,N'-karbonyldiimidazol a směs se 40 hodin míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se zředí 300 ml etheru a promyje se dvakrát vždy 100 ml vody, jednou 0,05N hydroxidem sodným, jednou 0,5N kyselinou chlorovodíkovou, jednou 100 ml vody a jednou 100 ml roztoku chloridu sodného. Organická fáze se vysuší síranem sodným a zahustí se ve vakuu. Zbytek se podrobí velmi rychlé chromatografii na silikagelu za použití směsi stejných dílů ethylacetátu a hexanu jako elučního činidla. Po odpaření příslušných frakcí ve vakuu se získá 625 mg (32 %) žádaného imidazolidionu (endo-isomer) ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 168 až 170 °C.

Analýza: pro $C_{21}H_{28}N_2O_3$

vypočteno 70,76 % C, 7,92 % H, 7,86 % N;

nalezeno 70,54 % C, 7,92 % H, 7,97 % N.

1H -NMR (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

6,85 - 6,7 (m, 3H), 5,15 (šs, 1H), 4,4 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,68 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,6 (s, 3H), 2,3 - 0,8 (m, 14H).

Hmotová spektroskopie: M^+ 356,2155 (pro $C_{21}H_{28}N_2O_3$ vypočteno 356,2100).

Analogickým postupem se z isomerního diaminu z příkladu 40 připraví ve výtěžku 20,7 % žádaný isomerní tricykloalkylether o teplotě tání 149 až 152 °C.

1H -NMR (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

6,9 - 6,8 (m, 3H), 5,15 (šs, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,75 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,7 (s, 3H), 2,8 - 1,0 (m, 14H).

Hmotová spektroskopie: M^+ 356,2120 (pro $C_{21}H_{28}N_2O_3$ vypočteno 356,2099).

Analýza: pro $C_{21}H_{28}N_2O_3$

vypočteno 70,76 % C, 7,92 % H, 7,86 % N;

nalezeno 70,72 % C, 7,86 % H, 7,79 % N.

Příklad 42

α -N-Methylamino-3-(endo-tricyklo[5,2,1,0^{2,6}]dec-4-yloxy)-4-methoxybenzen-acetonitril

Postupem podle příkladu 39 se z odpovídajícího tricyklického isovanilin-etheru připraví ve výtěžku 95,4 % žádaný aminonitril.

1H -NMR (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

7,0 - 6,7 (m, 3H), 4,7 (m, 1H), 4,65 (šs, 1H), 3,87, 3,85 (s, 3H), 2,5 (šs, 3H), 2,2 - 8,5 (m, 14H).

Příklad 43

2-Methylamino-2-[3-(endo-tricyklo[5,2,1,0^{2,6}]dec-4-yloxy)-4-methoxyfenyl]ethylamin

Diamin uvedený v názvu se připraví z aminonitrilu z příkladu 42 postupem podle příkladu 40.

¹H-NMR (300 MHz, deuteriochloroform, hodnoty δ):

6,8 - 6,7 (m, 3H), 4,75 (m, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,38 (m, 1H), 2,8 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,4 - 0,9 (m, 14H).

Příklad 44

1-Methyl-5-[3-(endo-tricyklo[5,2,1,0^{2,6}]dec-4-yloxy)-4-methoxyfenyl]-2-imidazolidinon

Imidazolidinon uvedený v názvu se připraví ve výtěžku 7,2 % z diaminu z příkladu 43 postupem podle příkladu 41.

¹H-NMR (300 MHz, deuteriochloroform, hodnoty δ):

6,8 - 6,7 (m, 3H), 5,75 (šs, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,3 - 0,9 (m, 14H).

¹³C-NMR (75,4 MHz, deuteriochloroform, hodnoty δ):

163,2, 150,8, 147,8, 131,8, 120,0, 114,5, 112,4, 82,5, 62,8, 56,2, 47,6, 46,2, 40,4, 37,7, 31,8, 28,8, 28,5 (17 čar).

Analýza:

vypočteno 69,74 % C, 7,93 % H, 7,48 % N;

nalezeno 70,75 % C, 7,91 % H, 7,86 % N.

Příklad 45

α-Formyl-[3-(exo-bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]-acetonitril

1,2 g (4,6 mmol) 3-(exo-bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxybenzylkyanidu a 2 ml ethyl-formiátu se rozpustí v 10 ml benzenu a k roztoku se po částech přidá 0,39 g (8,2 mmol) natriumhydridu ve formě 50% olejové disperze. Reakční směs se 1,5 hodiny zahřívá na 40 °C, potom se ochladí a zředí se 3 ml ethanolu a 20 ml hexanu. Vyloučená sraženina se shromáždí, suspenduje se ve vodě a suspenze se okyselí 1N kyselinou chlorovodíkovou. Produkt se extrahuje třikrát vždy 20 ml ethylacetátu, ethylacetátové extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu. Získá se 0,62 g (47 %) žádaného formylderivátu ve formě hustého žlutého oleje.

¹H-NMR (300 MHz, deuteriochloroform, hodnoty δ):

7,4 - 6,7 (m, 4H), 4,25 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 2,6 - 1,0 (m, 10H).

Analogickým způsobem se z příslušných výchozích benzylkyanidů připraví následující α -formylkyanidy:

α -formyl-[3-(bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]acetonitril ve výtěžku 68,2 %, resultující jako směs endo- a exo-isomerů v poměru 7 : 3;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, deuteriochloroform + perdeuteromethanol, hodnoty δ):

7,2 - 7,0 (m, 2H), 6,65 (m, 2H), 4,5 (m, 0,7H), 4,1 (m, 0,3H), 3,7 (šs, 3H), 2,6 - 1,0 (m, 10H).

α -formyl-[3-(indan-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]acetonitril ve výtěžku 60 %;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, deuteriochloroform, hodnoty δ):

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).

α -formyl-[3-(endo-bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]acetonitril ve výtěžku 71,8 %;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, deuteriochloroform, hodnoty δ):

7,3 - 7,1 (m, 2H), 6,8 (m, 3H), 4,6 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 2,6 - 1,0 (m, 10H).

Příklad 46

α -Aminomethylen-[3-(exo-bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]acetaldehyd

K roztoku 0,53 g (1,81 mmol) formylderivátu uvedeného v názvu příkladu 45 ve 20 ml ethanolu se přidá nadbytek Raney-niklu promytého vodou a směs se 7 hodin hydrogenuje za tlaku 0,28 MPa. Reakční směs se zfiltruje přes křemelinu, která se potom promyje ethanolem. Po zahuštění filtrátu ve vakuu se získá 0,47 g (89,9 %) žádaného iminaldehydu ve formě oleje. Produkt resultuje jako směs iminaldehydu a enaminoaldehydu.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, deuteriochloroform, hodnoty δ):

9,6 (d, $J = 4$ Hz) + 9,1 (šs, 1H), 7,2 - 6,6 (m, 4H), 5,1 (šs, 1H), 4,2 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,6 - 1,0 (m, 10H).

Analogickým způsobem se z příslušných reakčních složek připraví také následující sloučeniny jako směsi tautomerů:

ve výtěžku 83,3 % směs endo- a exo-isomerů (cca 7 : 3) α -aminomethylen-[3-(endo-bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]acetaldehydu;

ve výtěžku 84 % α -aminomethylen-[3-(endo-bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]acetaldehyd;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, deuteriochloroform, hodnoty δ):

9,5 + 9,0 (šs, 1H), 6,9 (m, 3H), 5,4 (šs, 1H), 4,6 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 2,6 - 1,0 (m, 10H);

ve výtěžku 84,6 % α -aminomethylen-[3-(indan-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]acetaldehyd;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

9,5 + 9,0 (šs, 1H), 7,2 - 7,1 (m, 4H), 6,9 (m, 3H), 5,3 (šs, 1H), 5,1 (šs, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,1 (m, 4H).

Příklad 47

5-[3-(exo-Bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]-2-pyrimidinon

0,47 g (1,63 mmol) iminaldehydu z příkladu 46 se rozpustí v 5 ml ethanolu a k roztoku se přidá 1 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 0,12 g (1,95 mmol) močoviny. Reakční směs se 1,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, potom se ochladí na teplotu místnosti, neutralizuje se vodným hydroxidem amonným a extrahuje se šestkrát vždy 10 ml ethylacetátu. Spojené organické podíly se vysuší síranem hořečnatým a po filtraci se zahustí k suchu. Získá se 0,2 g (39,3 %) žádaného pyrimidinonu ve formě krystalické látky o teplotě tání 195 až 196 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

8,4 (m, 2H), 6,9 - 6,7 (m, 4H), 4,2 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,5 - 0,9 (m, 10H).

Hmotová spektroskopie: M^+ 312,1472 (pro $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ vypočteno 312,1474).

Analogickým způsobem se z příslušných výchozích enaminoaldehydů připraví následující sloučeniny:

Ve výtěžku 60,3 % 5-[3-(bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]-2-pyrimidinon ve formě směsi endo- a exo-isomerů v poměru 7 : 3;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

8,4 (m, 2H), 6,9 - 6,7 (m, 4H), 4,65 (m, 0,7H), 4,25 (m, 0,3H), 3,85 (šs, 3H), 2,7 - 1,1 (m, 10H).

Ve výtěžku 13,9 % 5-[3-(indan-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]-1,2-dihydropyrimidinon;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

8,6 (šs, 2H), 7,3 - 7,0 (m, 7H), 5,35 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,4 - 3,0 (m, 4H).

Ve výtěžku 47 % 5-[3-(endo-bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]-1,2-dihydropyrimidinon;

teplota tání 220 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

8,5 (šs, 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).

Příklad 48

 α -N-Methylamino-4-methoxy-3-nitrobenzen-acetonitril

Aminonitril uvedený v názvu se připraví z 25,80 g (142,4 mmol) 4-methoxy-2-nitrobenzaldehydu postupem podle příkladu 39. Produkt izolovaný filtrací rezultuje ve výtěžku 31,20 g (99 %).

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

7,8 - 7,2 (m, 3H), 5,0 (šs, 1H).

Příklad 49

2-Methylamino-2-(4-methoxy-3-nitrofenyl)ethylamin

15 g (67,81 mmol) aminonitrilu z příkladu 48 se rozpustí ve 150 ml toluenu, roztok se ochladí na -78°C a přidá se k němu 181 ml 1,5M toluenového roztoku diisobutylaluminiumhydridu (27,12 mmol). Reakční směs se 3 hodiny míchá při teplotě -78°C , potom se zahřeje na 0°C a reakce se přeruší přidáním 150 ml vody. Po úpravě pH 6N kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu 2 se směs promyje dvakrát vždy 50 ml etheru.

Vodná vrstva se 25% roztokem hydroxidu sodného zalkalizuje na pH 12 a extrahuje se třikrát vždy 100 ml methylenchloridu. Po vysušení síranem hořečnatým a filtrací se organická fáze zahustí ve vakuu, čímž se získá 11,0 g (72 %) žádaného nitrodiaminu ve formě tmavě hnědého oleje, který se používá bez dalšího čištění.

Příklad 50

1-Methyl-5-(4-methoxy-3-nitrofenyl)-2-imidazolidinon

Postupem podle příkladu 40 se z 11 g (48,88 mmol) nitrodiaminu z příkladu 49 připraví 4,51 g (37 %) žádaného nitroimidazolidinonu ve formě slabě oranžové pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

7,7 - 7,0 (m, 3H), 4,5 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,7 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,6 (s, 3H).

Příklad 51

1-Methyl-5-(3-amino-4-methoxyfenyl)-2-imidazolidinon

0,135 g oxidu platičitého se suspenduje v 1 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a k suspenzi se přidá 4,51 g (17,95 mmol) nitroimidazolidinonu z příkladu 50, rozpuštěného ve 30 ml methanolu. Objem reakční směsi se methanolem doplní na 200 ml a směs se v Parrově třpacím autoklávu 45 minut hydrogenuje za tlaku vodíku 0,35 MPa. Katalyzátor se odfiltruje a reakční směs se zahustí ve vakuu na olejovitý zbytek, který se znovu rozpustí

v ethylacetátu. Organická fáze se promyje 1N roztokem hydroxidu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a po filtraci se zahustí ve vakuu. Získá se surový olejovitý produkt, který se používá bez dalšího čištění.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

6,7 (m, 3H), 5,6 (šs, 1H), 4,4 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,7 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,6 (s, 3H).

Příklad 52

1-Methyl-5-[3-(bicyklo[2,2,1]hept-2-ylamino)-4-methoxyfenyl]-2-imidazolidinon

3,07 g (17,95 mmol) anilinu z příkladu 51 se rozpustí v 60 ml ledové kyseliny octové a k roztoku se přidá 2,37 g (21,54 mmol) norkafu. Směs se ochladí na 5 °C a přidá se k ní 1,36 g (21,54 mmol) natriumkyanborohydridu. Reakční směs se vylíje na led a hodnota pH se 1N roztokem hydroxidu sodného upraví na 7. Vodná fáze se extrahuje methylenchloridem, organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a po filtraci se zahustí ve vakuu. Hnědý olejovitý zbytek se podrobí velmi rychlé chromatografii na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Příslušné frakce se spojí a zahustí se ve vakuu na bílý pastovitý materiál, který po tritraci s etherem poskytne 0,57 g (10 %) žádaného produktu ve formě bílé krystalické látky o teplotě tání 171 až 174 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

6,75 - 6,5 (m, 3H), 4,6 (m, 1H), 4,4 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,7 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,6 - 2,0 (m, 3H), 1,8 - 1,2 (m, 6H), 0,85 (m, 1H).

Analýza:

vypočteno 68,03 % C, 7,99 % H, 13,37 % N;

nalezeno 68,98 % C, 7,40 % H, 13,41 % N.

Hmotová spektroskopie: M^+ 315,1948 (pro $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$ vypočteno 315,1946).

Příklad 53

4-[3-(Bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]pyrazol

0,20 g (0,697 mmol) příslušného enaminoaldehydu z příkladu 46 se rozpustí v 5 ml ethanolu a k roztoku se přidá 0,2 ml hydrazinu. Reakční směs se 30 minut zahřívá k varu pod zpětným chladičem, potom se ochladí a reakce se přeruší přidáním vody. Produkt se extrahuje dvakrát ethylacetátem, organické extrakty se spojí, po promytí se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují se a zahustí se ve vakuu na žlutý olejovitý zbytek. Tento surový materiál poskytne po krystalizaci z ethylacetátu 0,11 g (55,3 %) žádaného pyrazolu ve formě bílé krystalické látky. Produkt je tvořen směsí endo a exo-isomerů na norbornyl-etherové vazbě, v poměru 7 : 3.

Teplota tání 180 až 181 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (30 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

7,8 (šs, 2H), 7,1 - 6,84 (m, 3H), 4,7 (m, 0,7H), 4,3 (m, 0,3H), 3,86 (šs, 3H), 2,8 - 1,0 (m, 10H).

Hmotová spektroskopie: M^+ 284,1531 (pro $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ vypočteno 284,1525).

Příklad 54

6-[3-(Bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]imidazo[1,2-a]-pyrimidin

0,20 g (0,7 mmol) enaminoaldehydu uvedeného v názvu příkladu 46 a 0,27 g (1 mmol) 2-aminoimidazol-sulfátu se rozpustí v ethanolu, k roztoku se přidá 0,5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a směs se 1 hodinu zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí, reakce se přeruší přidáním vody a výsledná směs se třikrát extrahuje ethylacetátem. Spojené organické vrstvy se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a po filtraci se zahustí ve vakuu. Surový zbytek poskytné po krystalizaci z ethylacetátu 0,20 g (85,3 %) žádané sloučeniny ve formě béžově zbarvených krystalů tajících při 130 °C (rozklad). Produkt je tvořen směsí endo- a exo-isomerů v poměru 7 : 3.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

8,8 (m, 1H), 8,5 (m, 1H), 7,85 (šs, 1H), 7,6 (šs, 1H), 7,2 - 6,9 (m, 3H), 4,75 (m, 7H), 4,3 (m, 13H), 3,9 (šs, 3H), 2,8 - 1,1 (m, 10H).

Hmotová spektroskopie: M^+ 335,1610 (pro $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$ vypočteno 335,1633).

Příklad 55

6-[3-(Bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]pyrazolo[2,3-a]-pyrimidin

0,20 g (0,7 mmol) enaminoaldehydu uvedeného v názvu příkladu 46 a 83 mg (1,0 mmol) 3-aminopyrazolu se rozpustí v 5 ml ethanolu a k roztoku se přidá 0,5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Reakční směs se 30 minut zahřívá k varu pod zpětným chladičem, potom se ochladí na teplotu místnosti, reakce se přeruší přidáním vody a produkt se dvakrát extrahuje ethylacetátem. Spojené organické fáze se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a po filtraci se zahustí ve vakuu. Surový zbytek poskytné po krystalizaci ze směsi ethylacetátu a hexanu 0,180 g (76,7 %) žádaného produktu ve formě krystalické látky o teplotě tání 136 až 137 °C. Produkt je tvořen směsí endo- a exo-isomerů.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

8,9 (šs, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,2 - 7,0 (m,

3H), 6,8 (m, 1H), 4,75 (m, 0,7H), 4,3 (m, 0,3H), 3,9 (šs, 3H), 2,8 - 1,1 (m, 10H).

Příklad 56

Ethyl-3-[3-(bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]-2-ethoxy-karbonylpropenoát

5,0 g (0,02 mol) 3-(bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy-4-methoxy-benzaldehydu, 3,21 (0,02 mol) diethylmalonátu a piperidin se rozpustí v toluenu a roztok se 15 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí, zahustí se ve vakuu a olejovitý zbytek se vyjme ethylacetátem. Organické podíly se promyjí nasyceným roztokem chloridu amonného, vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se a po filtraci se zahustí ve vakuu. Získá se 6,56 g (84,5 %) žádaného diesteru tvořeného směsí endo- a exo-isomerů v poměru 7 : 3.

¹H-NMR (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

7,6 (m, 1H), 7,2 - 6,7 (m, 3H), 4,5 (m, 0,7H), 4,4 - 4,1 (m, 5H), 3,85 (šs, 3H), 2,6 - 1,0 (m, 6H).

Příklad 57

Ethyl-3-[3-(bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]-3-kyan-propenoát

6,5 (0,0167 mol) diesteru z příkladu 56 a 0,833 g (0,017 mol) kyanidu sodného se rozpustí v 75 ml ethanolu a roztok se 24 hodiny míchá při teplotě místnosti. Ethanol se odpaří ve vakuu, pevný zbytek se roztřepe mezi ethylacetát a vodu a vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem. Spojené organické podíly se promyjí vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a po filtraci se zahustí ve vakuu. Získá se 4,45 g (77,8 %) žádaného kyanesteru ve formě žlutého oleje tvořeného směsí endo- a exo-isomerů v poměru 7 : 3.

¹H-NMR (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

6,9 - 6,75 (m, 3H), 4,6 (m, 7H), 4,45 (m, 1H), 4,3 (q, 2H, J = 5 Hz), 4,2 (m, 0,3H), 4,1 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,8 - 1,1 (m, 3H).

Příklad 58

4-[3-(Bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]-2-pyrrolidon

400 mg oxidu platičitého se suspenduje v 50 ml kyseliny octové a aktivuje se jednogodinovou hydrogenací za tlaku 0,35 MPa. K výsledné suspenzi oxidu platičitého se přidá roztok 2,0 g (5,84 mmol) kyanesteru z příkladu 57 v 50 ml kyseliny octové. Reakční směs se 18 hodin třepe ve vodíkové atmosféře za tlaku 0,35 MPa, potom se profouká dusíkem, zahustí se ve vakuu a po-

slední zbytky kyseliny octové se odstraní azeotropickou destilací s toluenem ve vakuu. Olejovitý zbytek se rozpustí v 50 ml toluenu, k roztoku se přidá 10 ml triethylaminu a směs se 24 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí, zahustí se ve vakuu a zbytek se rozpustí v ethylacetátu. Organický roztok se promyje 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a po filtraci se zahustí ve vakuu, čímž se získá produkt ve formě α -karbethoxylaktamu. Tento materiál se rozpustí v ethanolickém louhu sodném a roztok se tak dlouho vaří pod zpětným chladičem, až podle chromatografie na tenké vrstvě nezůstává ve směsi žádný ester. Reakční směs se ochladí, neutralizuje se 1N kyselinou chlorovodíkovou a třikrát se extrahuje ethylacetátem. Organické fáze se promyjí, vysuší a po filtraci se zahustí. Získá se příslušná α -karboxylová kyselina, která termickou dekarboxylací při teplotě 180 °C poskytne 611 mg (34,7 %) žádaného pyrrolidonu ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 153 až 156 °C. Tento materiál je tvořen směsí endo- a exo-isomerů v poměru 7 : 3.

¹H-NMR (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

6,9 - 6,6 (m, 3H), 4,6 (m, 0,7H), 4,2 (m, 0,3H), 3,85 (šs, 3H), 3,8 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 2,6 (m, 1H), 2,5 (m, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,1 - 1,0 (m, 8H).

Příklad 59

3-[3-(Bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]-1-dimethylamino-1-propen-3-on

1,5 g (5,84 mmol) 1-[3-(bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]ethanonu se rozpustí v 5 ml tris-dimethylaminomethanu a roztok se 30 minut zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí, reakce se přeruší přidáním vody a produkt se třikrát extrahuje ethylacetátem. Spojené organické fáze se promyjí vodou, roztokem chloridu sodného, vysuší se a po filtraci se zahustí ve vakuu. Získá se 1,4 g (77,3 %) žádaného enaminoketonu.

¹H-NMR (60 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

7,7 (d, 1H, 12 Hz), 7,5 - 7,2 (m, 2H), 7,0 - 6,7 (m, 1H), 5,65 (d, 1H, 12 Hz), 4,8 - 4,1 (m, 1H), 3,95 (šs, 3H), 3,0 (s, 6H), 2,9 - 1,0 (m, 10H).

Analogickým způsobem se z příslušných výchozích látek připraví ve výtěžku 71,8 % 3-[(3-indan-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]-1-dimethylamino-1-propen-3-on.

¹H-NMR (60 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ):

7,8 - 6,6 (m, 8H), 6,7 (d, 1H, J = 12 Hz), 3,8 (s, 3H), 3,3 (m, 4H), 2,8 (šs, 6H).

Příklad 60

4-[3-(Bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]-4-hydroxy-
-1,2,3,4-tetrahydro-2-pyrimidinon

0,9 g (2,9 mmol) enaminoketonu z příkladu 59 se spolu s 0,21 g (3,5 mmol) močoviny rozpustí v 10 ml ethanolu, k roztoku se přidají 4 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a směs se 1 hodinu zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí, reakce se přeruší přidáním vody a produkt se dvakrát extrahuje ethylacetátem. Spojené organické podíly se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší se a po filtraci se odpaří ve vakuu. Surový zbytek poskytne po krystalizaci ze směsi dichlormethanu a hexanu 0,55 g (57,5 %) žádaného produktu ve formě béžově zbarvených krystalů o teplotě tání 167 až 169 °C (rozklad). Produkt je tvořen směsí endo- a exo-isomerů v poměru 7 : 3.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, deuteriochloroform, hodnoty δ):

7,7 - 7,4 (m, 3H), 6,8 (m, 1H), 6,18 (m, 1H), 5,5 (š, 2H), 4,7 (m, 0,7H), 4,3 (m, 0,3H), 3,95 (s, 3H), 2,8 - 1,2 (m, 10H).

Hmotová spektroskopie: M^+ 330,1614 (pro $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ vypočteno 330,1580).

Příklad 61

4-[3-(Bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]-1,2-dihydro-2-pyrimidinon

0,2 g (0,61 mmol) hydroxypyrimidinonu z příkladu 60 se rozpustí v 5 ml ethanolu, k roztoku se přidá 2,5 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a směs se 6 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, reakce se přeruší přidáním vody a produkt se třikrát extrahuje ethylacetátem. Organické podíly se promyjí, vysuší, zfiltrují a zahustí ve vakuu. Surový zbytek poskytne po krystalizaci z ethylacetátu 60 mg (31,5 %) žádaného pyrimidinonu ve formě krystalické látky o teplotě tání 220 °C (produkt je tvořen směsí endo- a exo-isomerů v poměru 7 : 3).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, deuteriochloroform, hodnoty δ):

7,8 - 7,45 (m, 3H), 6,9 (m, 1H), 6,8 (m, 1H), 5,15 (m, 1H), 4,75 (m, 0,7H), 4,35 (m, 0,3H), 3,95 (šs, 3H), 2,8 - 1,2 (m, 10H).

Hmotová spektroskopie: M^+ 312,1520 (pro $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ vypočteno 312,1474).

Příklad 62

5-[3-(Bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]imidazo[1,2-a]-pyrimidin

0,4 g (1,27 mmol) enaminoketonu z příkladu 59 se spolu s 2-aminoimidazol-sulfátem rozpustí v 5 ml ethanolu, k roztoku se

přidá 0,5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a směs se 1,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí, reakce se přeruší přidáním vody, hodnota pH se upraví na 9 a produkt se dvakrát extrahuje ethylacetátem. Spojené organické podíly se promyjí, po vysušení se zahustí ve vakuu a surový zbytek se krystaluje z etheru. Získá se 0,11 g (28,9 %) žádaného produktu ve formě béžových krystalů o teplotě tání 140 až 141 °C. Produkt je tvořen směsí endo- a exo-isomerů v poměru 7 : 3.

¹H-NMR (300 MHz, deuteriochloroform, hodnoty δ):

8,6 (d, 1H), 7,81 (šs, 1H), 7,74 (šs, 1H), 7,3 - 7,0 (m, 3H), 6,8 (m, 1H), 4,63 (m, 0,7H), 4,21 (m, 0,3H), 3,95 (šs, 3H), 2,7 - 1,1 (m, 10H).

Hmotová spektroskopie: M⁺ 335,1631 (pro C₂₀H₂₁N₂O₃ vypočteno 335,1634).

Příklad 63

7-[3-(Bicyklo[2,2,1]hept-2-yl)-4-methoxyfenyl]pyrazolo[2,3-a]-pyrimidin

0,40 g (1,27 mmol) enaminoketonu z příkladu 59 a 0,16 g (1,9 mmol) 3-aminopyrazolu se rozpustí v ethanolu, k roztoku se přidá 0,5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a směs se 1 hodinu zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí, reakce se přeruší přidáním vody, pH se upraví na hodnotu 9 a produkt se dvakrát extrahuje ethylacetátem. Spojené organické podíly se promyjí, vysuší, zfiltrují a zahustí ve vakuu. Surový zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu (150 mesh), za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Získaná volná báze se rozpustí v etheru a k roztoku se přikape koncentrovaná kyselina chlorovodíková. Filtrací se získá 0,15 g (35,6 %) příslušného hydrochloridu ve formě žluté krystalické látky o teplotě tání 148 až 149 °C. Produkt rezultuje jako směs endo- a exo-isomerů v poměru 7 : 3.

¹H-NMR (300 MHz, deuteriochloroform, hodnoty δ):

8,5 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,7 - 7,6 (m, 2H), 7,1 - 7,0 (d, J = 6 Hz, 1H), 6,9 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 4,7 (m, 0,7H), 4,35 (m, 0,3H), 3,85 (šs, 3H), 2,7 - 1,1 (m, 10H).

Hmotová spektroskopie: M⁺ 335,1659 (pro C₂₀H₂₁N₃O₂ vypočteno 335,1633).

Příklad 64

5-[3-(Bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-2-pyrimidinon

0,60 g (2,08 mmol) α-aminomethylen[3-(endo-bicyklo[2,2,1]-hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]acetaldehydu z příkladu 46 a 0,20 g (3,3 mmol) močoviny se rozpustí v 10 ml ethanolu, k roztoku se přidají 2 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a směs se 1,5

hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí, neutralizuje se roztokem hydroxidu amonného a produkt se čtyřikrát extrahuje ethylacetátem. Organické podíly se promyjí, po vysušení se zfiltrují a zahustí se ve vakuu. Zbytek poskytne po krystalizaci z etheru 0,38 g (58,6 %) 5-[3-(bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]-1,2-dihydro-2-pyrimidinonu identického s produktem z příkladu 47.

0,38 g (1,22 mmol) tohoto pyrimidinonu se rozpustí ve 20 ml ethanolu, k roztoku se přidá 0,5 g Raney-niklu a směs se 18 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem ve vodíkové atmosféře za tlaku 0,28 MPa. Reakční směs se ochladí, zfiltruje se přes vrstvu křemeliny a filtrát se zahustí ve vakuu. Zbytek poskytne po krystalizaci z ethylacetátu 0,12 g (31,8 %) žádaného dihydropyrimidinonu ve formě krystalické látky o teplotě tání 136 až 137 °C. Produkt rezultuje ve formě směsi endo- a exo-isomerů v poměru 7 : 3.

¹H-NMR (300 MHz, deuteriochloroform, hodnoty δ):

7,1 (šs, 1H), 6,9 - 6,7 (m, 3H), 6,4 (d, 1H, J = 5 Hz), 5,4 (šs, 1H), 4,65 (m, 0,7H), 4,4 (šs, 2H), 4,25 (m, 0,3H), 3,85 (s, 3H), 2,7 - 1,2 (m, 10H).

Hmotová spektroskopie: M⁺ 314,1644 (pro C₁₈H₂₂N₂O₃ vypočteno 314,1630).

Analogickým způsobem se shora popsanou hydrogenací připraví z exo-isomeru 5-[3-(exo-bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]-1,2-dihydro-2-pyrimidinonu (příklad 47) ve výtěžku 60,3 % exo-isomer sloučeniny uvedené v názvu.

¹H-NMR (300 MHz, deuteriochloroform + perdeuteromethanol, hodnoty δ):

6,7 (m, 3H), 6,2 (šs, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,3 (šs, 2H), 2,4 - 1,0 (m, 10H).

Hmotová spektroskopie: M⁺ 314,1647 (pro C₁₈H₂₂N₂O₃ vypočteno 314,1625).

Příklad 65

5-[3-(Bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]-hexahydro-2-pyrimidinon

0,30 g (0,882 mmol) tetrahydropyrimidinonu z příkladu 64 se rozpustí v 15 ml methanolu, k roztoku se přidá 0,3 g Raney-niklu a směs se 6 hodin hydrogenuje za tlaku 0,28 MPa. Reakční směs se zfiltruje přes křemelinu, vysuší se síranem hořečnatým, znovu se zfiltruje, zahustí se ve vakuu a trituruje se s etherem. Získá se 0,275 g (98 %) cyklické močoviny ve formě krystalické látky tající nad 220 °C. Tento materiál je tvořen směsí endo- a exo-isomerů v poměru 7 : 3.

¹H-NMR (300 MHz, deuteriochloroform, hodnoty δ):

6,85 - 6,6 (m, 3H), 5,1 (šs, 2H), 4,65 (m, 0,7H), 4,25 (m, 3H), 3,9 (šs, 3H), 3,5 (m, 4H), 3,1 (m, 1H), 2,7 - 1,1 (m, 10H).

Hmotová spektroskopie: M^+ 316 (vypočteno 316,1787).

Shora popsaným způsobem se z příslušných reakčních složek připraví následující sloučeniny:

ve výtěžku 75,6 % 5-[3-(indan-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]hexahydro-2-pyrimidinon o teplotě tání 212 až 214 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty δ): 7,2 - 6,8 (m, 7H), 6,3 (šs, 2H), 5,2 (m, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,4 - 3,2 (m, 7H), 3,0 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75,43 MHz, perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty δ): 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.

Hmotová spektroskopie: M^+ 338,1629 (pro $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ vypočteno 338,1630);

ve výtěžku 66,5 % 5-[3-(endo-bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]hexahydro-2-pyrimidinon;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ): 7,2 (šs, 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);

ve výtěžku 82 % 5-[3-(exo-bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]hexahydro-2-pyrimidinon;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ): 6,8 - 6,7 (m, 3H), 5,4 (šs, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,4 (m, 4H), 3,15 (m, 1H), 2,4 - 1,0 (m, 10H).

Hmotová spektroskopie: M^+ 316,1801 (pro $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ vypočteno 316,1757).

Příklad 66

4-[3-(Indan-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-pyrimidinon a

4-[3-(indan-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]-1,2-dihydro-2-pyrimidinon

1,5 g (4,45 mmol) enaminoketonu substituovaného indanyloxy-skupinou z příkladu 59 a 0,4 g (6,68 mmol) močoviny se rozpustí v 10 ml ethanolu a 5 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a směs se 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí, reakce se přeruší přidáním vody a směs se neutralizuje nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného. Produkt se třikrát extrahuje ethylacetátem, spojené organické extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a po filtraci se zahustí ve vakuu. Získá se surová směs dvou produktů, která po rozdělení chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu jako elučního činidla poskytne 0,15 g (9 %) jednoho a 0,15 g (10 %) druhého krystalického materiálu.

Výsledný 4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydropyrimidinon taje při 207 až 208 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, deuteriochloroform + perdeuteromethanol, hodnoty δ):

7,7 - 7,5 (m, 3H), 7,25 - 7,1 (m, 4H), 6,91 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 5,3 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,45 (dd, 2H, $J = 5$ Hz), 3,3 (dd, 2H, $J = 12$ Hz, $J = 3$ Hz).

Hmotová spektroskopie: M^+ 352,1454 (pro $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ vypočteno 352,1423).

Výsledný 1,2-dihydropyrimidinon taje při teplotě nad 220 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty δ): 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 (šd, 2H, $J = 12$ Hz).

Hmotová spektroskopie: M^+ 334,1332 (pro $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ vypočteno 334,1318).

Příklad 67

4-[3-(Indan-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]-1,2-dihydro-2-pyrimidinon

800 mg (2,4 mmol) enaminketonu substituovaného indanylovým zbytkem, z příkladu 59, se spolu s 210 mg (3,56 mmol) močoviny rozpustí v 5 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a 15 ml ethanolu a směs se 4 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí, reakce se přeruší přidáním vody a produkt se extrahuje třikrát ethylacetátem. Organické fáze se promyjí a po vysušení se zahustí. Surový produkt poskytne po krystalizaci z ethylacetátu 0,32 g (40 %) béžově zbarvené krystalické látky.

Tento materiál je ve všech ohledech identický s produktem popsáním v příkladu 66.

Příklad 68

4-[3-(Indan-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]hexahydro-2-pyrimidinon

0,32 g (0,96 mmol) pyrimidinonu z příkladu 67 se rozpustí v 15 ml methanolu, k roztoku se přidá Raney-nikl a směs se 8 hodin hydrogenuje při teplotě místnosti za tlaku 0,28 MPa. Reakční směs se zfiltruje přes křemelinu a odfiltrovaný katalyzátor se několikrát promyje methanolem. Organické podíly se zahustí ve vakuu a surový zbytek se trituruje s etherem. Získá se 20 mg (58 %) žádaného produktu ve formě krystalické látky o teplotě tání 182 až 183 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, deuteriochloroform, hodnoty δ):

7,4 - 6,8 (m, 7H), 5,55 (šs, 1H), 5,25 (m, 1H), 5,2 (šs, 1H), 4,6 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,6 - 3,2 (m, 6H), 2,2 (m, 1H), 2,0 (m, 1H).

Hmotová spektroskopie: M^+ 338,1665 (pro $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ vypočteno 338,1631).

Příklad 69

5-[3-(Indan-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-2-pyrimidinon

740 mg (2,2 mmol) 5-[3-(indan-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]-1,2-dihydro-2-pyrimidinonu se rozpustí v 10 ml kyseliny octové, roztok se ochladí v ledu a přidá se k němu 140 mg (2,2 mmol) natriumkyanborohydridu. Reakční směs se 2 hodiny míchá, potom se zředí vodou a extrahuje se ethylacetátem. Spojené organické podíly se promyjí vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a po filtraci se zahustí ve vakuu. Získá se 640 mg (87,4 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě bílé krystalické látky o teplotě tání 198 až 201 °C.

¹H-NMR (300 MHz, deuteriochloroform, hodnoty δ):

7,5 (šs, 1H), 7,2 (m, 4H), 6,85 (m, 3H), 6,38 (šd, 1H), 5,9 (šs, 1H), 4,3 (šs, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,4 - 3,1 (m, 4H).

Analogickým způsobem se z odpovídajícího 1,2-dihydropyrimidinonu připraví ve výtěžku 12,4 % 5-[3-(endo-bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-2-pyrimidinon o teplotě tání 205 až 208 °C.

¹H-NMR (300 MHz, perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty δ):

8,2 (šs, 1H), 6,9 - 6,5 (m, 5H), 4,6 (m, 1H), 4,2 (šs, 2H), 3,8 (s, 3H), 2,5 - 1,0 (m, 10H).

Příklad 70

5-[3-(exo-Bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]hexahydro-2-pyrimidinon

(A) 3-[(3-Bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]glutaronitril

18,1 g (0,213 mmol) kyanooctové kyseliny a 17,5 (71,1 mmol) exo-norbornyl-isovanilinetheru se rozpustí v 80 ml pyridinu a 2 ml piperidinu a směs se 40 hodin zahřívá na 100 °C. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, vylije se do 200 ml vody a extrahuje se dvakrát vždy 100 ml ethylacetátu. Spojené organické podíly se promyjí vodou, 1N kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a znovu vodou, vysuší se síranem hořečnatým a po filtraci se zahustí ve vakuu. Hnědý krystalický zbytek poskytne po překrystalování z etheru 15,1 g (68,5 %) žádaného dikyanidu ve formě krystalické látky tající při 122 až 123 °C.

¹H-NMR (300 MHz, deuteriochloroform, hodnoty δ):

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-Bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]glutaramid

14,8 g (47,7 mmol) glutaronitrilu připraveného shora v odstavci (A) se rozpustí ve 200 ml acetonu a k roztoku se při teplotě 0 °C přidá 100 ml vody, 33,8 ml 30% peroxidu vodíku a 21,2 ml 10% roztoku uhličitanu sodného. Reakční směs se pozvolna zahřeje, 14 hodin se míchá při teplotě místnosti, potom se zahustí na objem 150 ml a odparek se roztřepe mezi 100 ml vody a 200 ml ethylacetátu. Organické podíly se promyjí vodou, vysuší se síranem hořečnatým a po filtraci se zahustí ve vakuu. Zbylý surový diamin poskytne po trituraci s etherem 13,8 g (84 %) žádaného produktu ve formě krystalické látky o teplotě tání 175 až 177 °C.

¹H-NMR (300 MHz, deuteriochloroform, hodnoty δ):

6,8 - 6,6 (m, 3H), 4,15 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,6 (m, 1H), 2,6 - 1,0 (m, 14H).

(C) 5-[3-(exo-Bicyklo[2,2,1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl]hexahydro-2-pyrimidinon

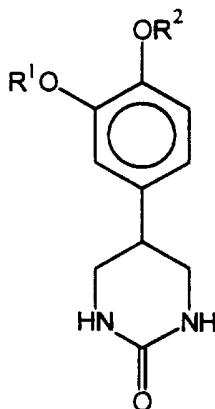
1 g (2,89 mmol) glutaramidu z odstavce (B) se rozpustí v pyridinu, k roztoku se přidá 2,72 g (6,13 mmol) octanu olovičitého a směs se 20 hodin míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se zředí vodou a extrahuje se dvakrát vždy 100 ml ethylacetátu. Organické extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a po filtraci se zahustí ve vakuu. Surový zbytek poskytne po krystalizaci z ethylacetátu 0,60 g (65,7 %) žádané cyklické močoviny ve formě krystalické látky tající při 191 až 192 °C.

¹H-NMR (300 MHz, deuteriochloroform, hodnoty δ):

6,8 - 6,6 (m, 3H), 5,35 (šs, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,4 (m, 4H), 3,1 (m, 1H), 2,5 - 1,0 (m, 10H).

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. 3,4,5,6-Tetrahydro-2-pyrimidinony obecného vzorce I



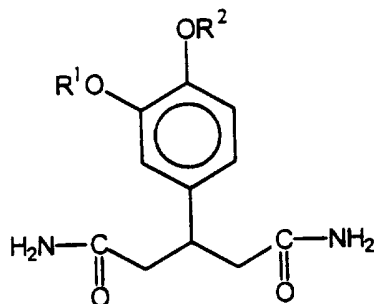
(I)

ve kterém

R^1 znamená bicykloalkylovou skupinu se 7 až 11 atomy uhlíku a

R^2 představuje methylovou nebo ethylovou skupinu.

2. Způsob výroby 3,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidinonů obecného vzorce I podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se sloučenina obecného vzorce a



(a)

ve kterém R^1 a R^2 mají shora uvedený význam,

cyklizuje v inertním rozpouštědle při teplotě místnosti v přítomnosti octanu olovičitého.

3. Způsob podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se použijí výchozí látky shora uvedeného obecného vzorce, v němž R^1 znamená bicykloalkylovou skupinu o 7 až 11 atomech uhlíku a R^2 představuje methylovou nebo ethylovou skupinu.
4. Způsob podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se použijí výchozí látky shora uvedeného obecného vzorce, v němž R^1 znamená bicyklo[2,2,1]-hept-2-yllovou skupinu nebo 2-indanylovou skupinu a R^2 představuje methylovou skupinu.
5. Farmaceutické prostředky s antidepresivním účinkem, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako svou účinnou složku obsahují 3,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidinon obecného vzorce I podle nároku 1 spolu s nosičem, přijatelným z farmaceutického hlediska.

Konec dokumentu
