



(12) PATENTSKRIFT

Patent- og
Varemærkestyrelsen

(51) Int.Cl.: A 61 K 31/13 A 61 P 25/28 C 07 C 211/38

(21) Patentansøgning nr: PA 1990 00916

(22) Indleveringsdag: 1990-04-11

(24) Løbedag: 1990-04-11

(41) Alm. tilgængelig: 1990-10-15

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 2000-08-07

(30) Prioritet: 1989-04-14 EP 89106657

(73) Patenthaver: Merz + Co. GmbH & Co., Eckenheimer Landstrasse 100-104, D-6000 Frankfurt am Main 1, Tyskland

(72) Opfinder: Joachim Bormann, Stalburgstrasse 36, D-6000 Frankfurt am Main 1, Tyskland
Markus R. Gold, Kranichstrasse 9, D-6085 Nauheim, Tyskland
Wolfgang Schatton, Doernweg 11, D-6236 Eschborn, Tyskland

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang A/S, Hans Bekkevolds Allé 7, 2900 Hellerup, Danmark

(54) Benævnelse: Anvendelse af adamantanderivater til fremstilling af terapeutiske præparater til behandling af cerebral iskæmi

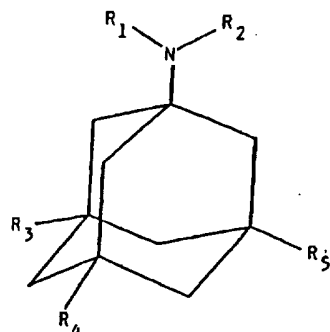
(56) Fremdragne publikationer:

US A 3450761

The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 15. udgave, 1987, side 1337

(57) Sammendrag:

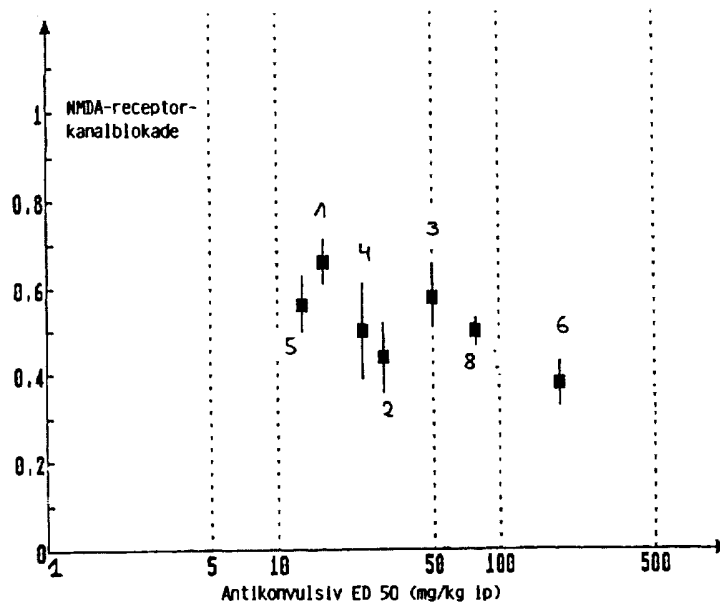
Anvendelse af adamantanderivater med formlen



(I)

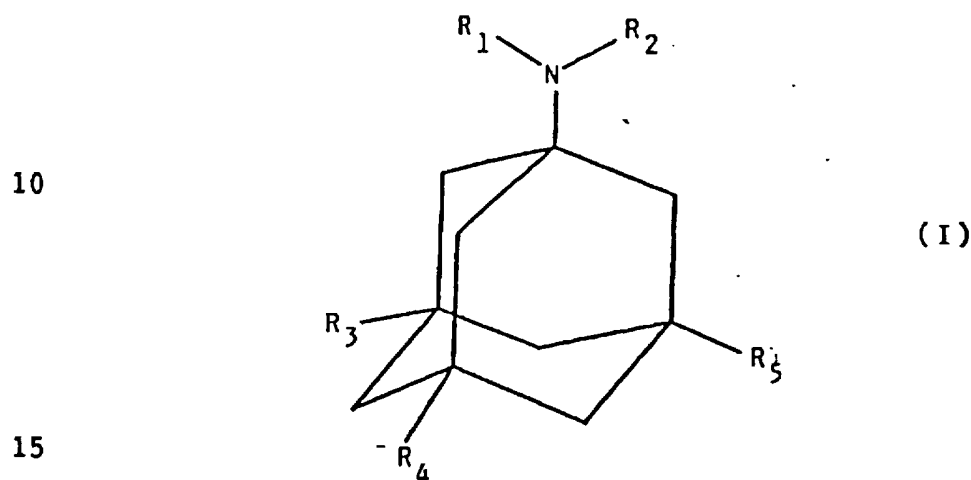
hvor R_1 og R_2 er H, alkyl eller sammen med N cycloalkyl, R_3 og R_4 er H, alkyl, cycloalkyl, phenyl, R_5 er H eller alkyl, samt farmaceutisk acceptable salte heraf til fremstilling af et præparat til prævention og behandling af cerebral iskæmi.

fortsættes



Anvendelse af adamantanderivater til fremstilling af
terapeutiske præparater til behandling af cerebral iskæmi

Den foreliggende opfindelse angår anvendelsen af adaman-
5 tanderivater med den almene formel



hvor R_1 og R_2 er ens eller forskellige og betegner
hydrogen eller lige eller forgrenede alkylgrupper med 1-6
C-atomer eller sammen med N en cycloalkylgruppe med 5
20 eller 6 C-atomer, R_3 og R_4 er ligeledes ens eller
forskellige og er valgt blandt hydrogen, en lige eller
forgrenet alkylgruppe med 1-6 C-atomer, en cycloalkyl-
gruppe med 5 eller 6 C-atomer, phenylgruppen, og hvor R_5
betegner hydrogen eller en lige eller forgrenet C_1 - C_6 -
25 alkylgruppe.

I forbindelse hermed betegner lige eller forgrenede
 C_1 - C_6 -alkylgrupper methyl, ethyl, iso- og n-propyl, n- og
iso-butyl, n-pentyl og n-hexyl og isomere heraf.

Opfindelsen angår også de farmaceutisk acceptable syreadditionssalte af ovennævnte forbindelser.

Disse 1-amino-adamantanforbindelser med formlen I er allerede kendt. Således er f.eks. 1-amino-3,5-dimethyl-adamantan omhandlet i DE-PS 22 19 256 samt DE-PS 28 56 393.

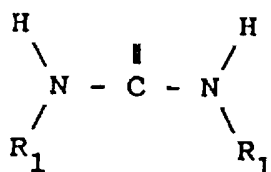
Visse 3,5-disubstituerede 1-amino-adamantaner med formlen I er beskrevet i US-PS 4 122 193. 1-amino-3-ethyladaman-
tan er beskrevet i DE-PS 22 32 735.

Sædvanligvis fremstilles forbindelser med formlen I ved alkylering af halogenadamantan, fortrinsvis brom- eller
chlor-adamantan. Efterfølgende yderligere halogenering og alkylering giver de enkelte di- eller trisubstituerede adamantaner.

Indførelsen af aminofunktionen sker enten ved oxidation med chromtrioxid og bromering med HBr eller bromering med brom og omsætning med formamid og efterfølgende hydrolyse. Alkyleringen af aminofunktionen kan foretages efter almindeligt kendte metoder. Således kan methyleringen f.eks. gennemføres ved omsætning med chlormyresyremethylester og efterfølgende reduktion. Ethylgruppen kan opnås ved reduktion af det tilsvarende acetamid.

Amineringen kan udføres som beskrevet i US-PS 4 122 193 ved omsætning af det tilsvarende 1-halogen-3,5- eller -7-substituerede urinstofderivat med formlen

5



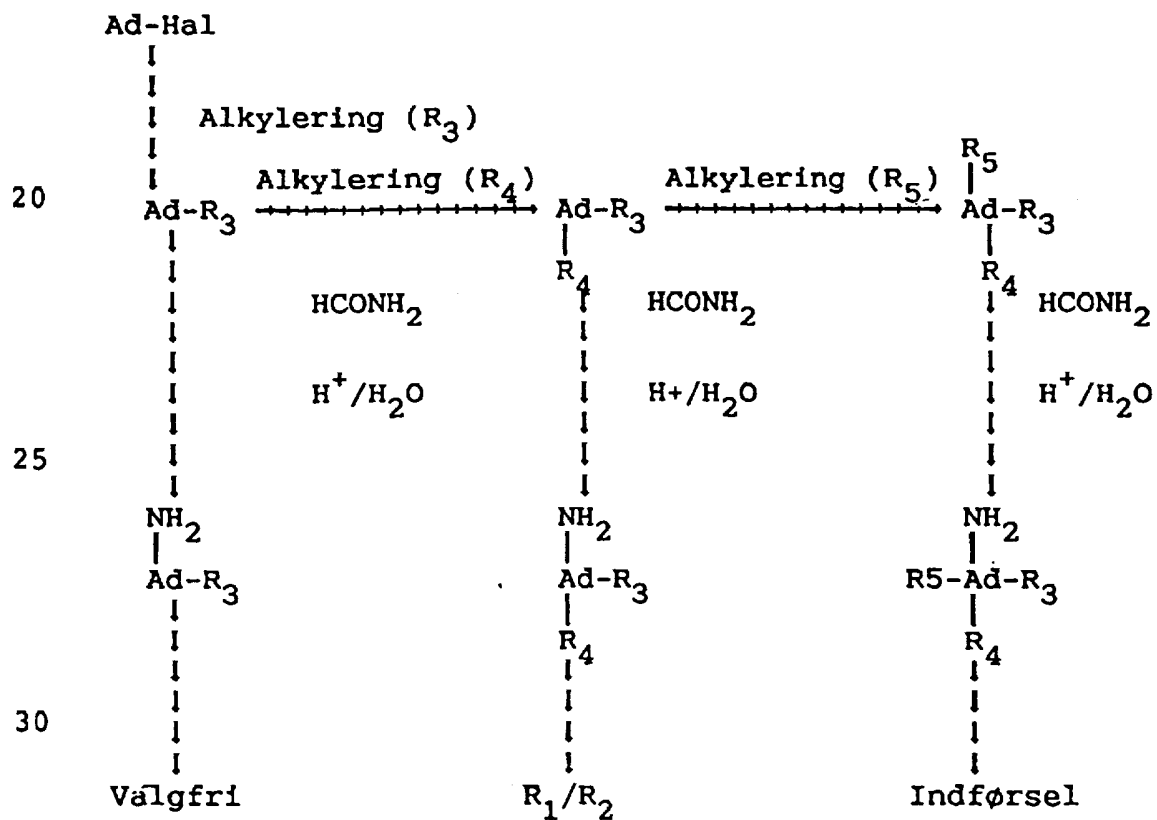
og eventuelt yderligere alkylering af aminofunktionen.

Fremstillingen af forbindelserne med formelen I foregår
 10 efter følgende reaktionsskema:

Reaktionsskema

Ad = adamantylgruppe

15 Hal = Cl, Br



Alkyleringen af halogen-adamantaner kan f.eks. gennemføres ved Friedel-Craft omsætning (indførsel af phenylgruppen) eller ved reaktion med vinylidenchlorid, efterfølgende reduktion og passende Wittig-omsætning af aldehydet og hydrering heraf eller ved indførsel af ethylen og efterfølgende alkylering med de tilsvarende cuprater eller ved indførsel af ethylen og reduktion af halogen-alkyl-adamantanerne eller ved alkylering med CO₂ og reduktion af carboxylsyren på i og for sig kendt måde.

De fra ovennævnte litteraturhenvisninger velkendte forbindelser med formelen I er indtil nu blevet anvendt som midler til behandling af Morbus Parkinson og parkinsonlignende sygdomme. Deres virkning beror på en dopaminerg indflydelse af ZNS, formidlet enten ved forstørret frigørelse eller ved optagelseshæmning af transmitterforbindelsen dopamin. Herved bliver uligevægten i dopamin/acetylcholinsystemet ophævet.

- 20

I modsætning til denne slags sygdomme foreligger der ved cerebral iskæmi en pathofysiologisk tilstand, ved hvilken de neuronale enerveringsmekanismer er kommet ud af ligevægt. Herved fører den for store tilstrømning af calcium gennem NMDA-receptorkanaler til sidst til ødelæggelse af nerveceller i visse hjerneområder (Rothmann & Olney, Trends Neurosci 10, 1987, 299).

Til behandling eller ophævelse af denne patologiske situation synes derfor en betydelig NMDA-receptorkanal antagonistisk indgriben at være nødvendig (Kemp et al., Trends Pharmacol., Sci. 8, 1987, 414).

En sådan indgriben kan f.eks. foretages med substituerede fluor- og hydroxyderivater af dibenzo-[a,d]-cyclohepten-5,10-imin således som beskrevet i EP-A 0 264 183.

5

Disse heterocyclisk-aromatiske forbindelser er af lipofil art og udviser NMDA-receptorkanal-antagonistiske samt antikonvulsive egenskaber. De fremstilles efter en forholdsvis besværlig metode, hvor der opnås enantiomer-
10 blandinger, der skal adskilles i de enkelte optiske antipoder.

Den foreliggende opfindelse har således til hensigt at tilvejebringe kemiske simpelt fremstillelige forbindelser
15 med en NMDA-receptorkanal-antagonistisk og en anti-
konvulsiv virkning til anvendelse ved prævention og
behandling af cerebral iskæmi.

Dette opnås ifølge opfindelsen ved anvendelsen af 1-
20 amino-adamantaner med formlen I, hvor det overraskende
har vist sig, at ved anvendelsen af disse forbindelser
kan beskadigelsen af hjerneceller efter en iskæmi
forhindres.

25 Adamantanderivaterne med formlen I egner sig derfor til
prævention og terapi af cerebral iskæmi efter slag-
tilfælde, hjerteoperationer, hjertestop, subarachnoidale
blødninger, transiente cerebraliskæmiske angreb,
perinatal asphyxie, anoxi, hypoglykæmi, apnoe og morbus
30 alzheimer.

Eksempler på de omhandlede forbindelser er:

- 1-amino-adamantan
- 1-amino-3-phenyl-adamantan
- 5 1-amino-methyl-adamantan
- 1-amino-3,5-dimethyl-adamantan (forsøgsforbindelse nr. 1)
- 1-amino-3-ethyl-adamantan (forsøgsforbindelse nr. 2)
- 1-amino-3-isopropyl-adamantan (forsøgsforbindelse nr. 3)
- 1-amino-3-n-butyl-adamantan
- 10 1-amino-3,5-diethyl-adamantan (forsøgsforbindelse nr. 4)
- 1-amino-3,5-diisopropyl-adamantan
- 1-amino-3,5-di-n-butyl-adamantan
- 1-amino-3-methyl-5-ethyl-adamantan
- 1-N-methylamino-3,5-dimethyl-adamantan (forsøgsforbind-
- 15 else nr. 5)
- 1-N-ethyl-1-amino-3,5-dimethyl-adamantan (forsøgsforbind-
- else nr. 6)
- 1-N-isopropyl-amino-3,5-dimethyl-adamantan
- 1-N,N-dimethyl-amino-3,5-dimethyl-adamantan
- 20 1-N-methyl-N-isopropyl-amino-3-methyl-5-ethyl-adamantan
- 1-amino-3-butyl-5-phenyl-adamantan
- 1-amino-3-pentyl-adamantan
- 1-amino-3,5-dipentyl-adamantan
- 1-amino-3-pentyl-5-hexyl-adamantan
- 25 1-amino-3-pentyl-5-cyclohexyl-adamantan
- 1-amino-3-pentyl-5-phenyl-adamantan
- 1-amino-3-hexyl-adamantan
- 1-amino-3,5-dihexyl-adamantan
- 1-amino-3-hexyl-5-cyclohexyl-adamantan
- 30 1-amino-3-hexyl-5-phenyl-adamantan
- 1-amino-3-cyclohexyl-adamantan (forsøgsforbindelse nr. 7)
- 1-amino-3,5-dicyclohexyl-adamantan

- 1-amino-3-cyclohexyl-5-phenyl-adamantan
1-amino-3,5-diphenyl-adamantan
1-amino-3,5,7-trimethyl-adamantan
1-amino-3,5-dimethyl-7-ethyl-adamantan (forsøgsforbind-
5 else nr. 8)
1-amino-3,5-diethyl-7-methyl-adamantan
deres N-methyl-, N,N-dimethyl-, N-ethyl-, N-propyl-,
deres N-methyl-, N,N-dimethyl-, N-ethyl-, N-propyl-,
1-N-pyrrolidino- og 1-N-piperidino-derivater,
10 1-amino-3-methyl-5-propyl-adamantan
1-amino-3-methyl-5-butyl-adamantan
1-amino-3-methyl-5-pentyl-adamantan
1-amino-3-methyl-5-hexyl-adamantan
1-amino-3-methyl-5-cyclohexyl-adamantan
15 1-amino-3-methyl-5-phenyl-adamantan
1-amino-3-ethyl-5-propyl-adamantan
1-amino-3-ethyl-5-butyl-adamantan
1-amino-3-ethyl-5-pentyl-adamantan
1-amino-3-ethyl-5-hexyl-adamantan
20 1-amino-3-ethyl-5-cyclohexyl-adamantan
1-amino-3-ethyl-5-phenyl-adamantan
1-amino-3-propyl-5-butyl-adamantan
1-amino-3-propyl-5-pentyl-adamantan
1-amino-3-propyl-5-hexyl-adamantan
25 1-amino-3-propyl-5-cyclohexyl-adamantan
1-amino-3-propyl-5-phenyl-adamantan
1-amino-3-butyl-5-pentyl-adamantan
1-amino-3-butyl-5-hexyl-adamantan
1-amino-3-butyl-5-cyclohexyl-adamantan
30 samt syreadditionsforbindelser heraf.

Foretrukne forbindelser med formlen I er sådanne, hvori R_1 og R_2 betegner hydrogen som f.eks. 1-amino-3-ethyl-5,7-dimethyl-adamantan, samt forbindelser, hvori R_1 , R_2 , R_4 og R_5 betegner hydrogen som f.eks. 1-amino-3-cyclo-
5 hexyl-adamantan og 1-amino-3-ethyl-adamantan.

Yderligere foretrukne forbindelser er sådanne, hvori R_1 , R_2 og R_5 betegner hydrogen som f.eks. 1-amino-3-methyl-5-propyl- eller -5-butyl-adamantan, 1-amino-3-methyl-5-
10 hexyl- eller -cyclohexyl-adamantan eller 1-amino-3-methyl-5-phenyl-adamantan.

Særligt foretrukne forbindelser er 1-amino-3,5-dimethyl-adamantan, 1-amino-3,5-diethyl-adamantan dvs. forbind-
15 elser, hvori R_1 , R_2 og R_5 betegner hydrogen, samt sådanne, hvori R_1 og R_5 betegner hydrogen, R_2 betegner methyl eller ethyl og R_3 og R_4 betegner hver især methyl, som f.eks. 1-N-methylamino-3,5-dimethyl-adamantan og 1-N-ethylamino-3,5-dimethyladamantan.

20

Adamantanderivaterne med formlen I kan administreres som sådan eller i form af deres farmaceutisk acceptable syreadditionssalte. Til dette formål egner sig f.eks. hydrochlorider, hydrobromider, sulfater, acetater,
25 succinater eller tartrater, additionsforbindelser med fumar-, malein-, citron- eller phosphorsyre.

Forbindelserne med formlen I administreres i passende form i en mængde på fra ca. 0,01 til 100 mg/kg. Velegnede
30 administreringsformer er f.eks. kombinationer af de aktive forbindelser med sædvanlige farmaceutiske bærere og hjælpestoffer i form af tabletter, drageer, sterile

opløsninger eller injektioner. Som farmaceutisk acceptable bærere egner sig f.eks. lactose, saccharose, sorbit, talkum, stearinsyre, magnesiumstearat, gummiarabicum, majsstivelse eller cellulose sammen med fortyndingsmidler
5 som vand eller polyethylen eller lignende. Faste præparatformer kan fremstilles på sædvanlige metoder og kan indeholde indtil 50 mg aktivt stof/enhed.

Aktiviteten af forbindelserne med formlen I blev påvist
10 ved efterfølgende beskrevne farmakologiske undersøgelser.

A. Ændring af TCP-binding

Phencyclidin (PCP) en velkendt NMDA-antagonist binder ved
15 den med NMDA-receptoren associerede ionkanal og blokerer iontransporten (Garthwaite & Garthwaite, Neurosci. Lett. 83, 1987, 241-246). Yderligere gælder som påvist, at PCP formår at forhindre ødelæggelsen af nerveceller som følge af cerebral iskæmi hos rotter (Sauer et al., Neurosci.
20 Lett. 91, 1988, 327-332).

I det efterfølgende blev det undersøgt, om forbindelserne med formlen I reagerer med bindingsstedet for PCP. Til dette formål blev anvendt ³H-TCP, en analog af PCP.

25

Et membranpræparat af rottecortex blev inkuberet med ³H-TCP, en analog af phencyclidin (PCP), (Quirion & Pert 1982, Eur. J. Pharmacol. 83:155). For forsøgsforbindelse nr. 1: 1-amino-3-5, dimethyladamantan blev registreret
30 vekselvirkningen med TCP-bindingsstedet i konkurrenceforsøget.

Her viser det sig, at forsøgsforbindelse nr. 1 er i stand til at fortrænge TCP på kraftig måde fra bindingen. IC_{50} -værdien andrager 89 nM. Heraf følger, at forsøgsforbindelse nr. 1 binder til NMDA-receptorkanaler og endog der, hvor NMDA-antagonisten PCP griber ind.

B. Blokering af NMDA-receptorkanaler

I følgende undersøgelse blev det vist, at de omhandlede forbindelser med formlen I lige som PCP blokerer NMDA-receptorkanalen.

I patch clamp-forsøget blev strømmen målt gennem NMDA-aktiverede membrankanaler fra dyrkede rygmarvsneuroner (mus) (Hamill et al., 1981, Pflügers Arch. 312:85-100). Til dette formål blev cellens strømsignal efter tilsætning af 20 μ M NMDA integreret over et tidsrum på 20 sekunder og bedømt som kontrolrespons (A_c). Efter den efterfølgende fælles tilsætning af 20 μ M NMDA og 6 μ M af et adamantanderivat kan bestemmes aktiviteten af forbindelsens virkning som den relative ændring af kontrolrespons, A/A_c (A = forsøgsrespons).

Resultaterne er angivet i efterfølgende tabel 1.

TABEL 1

5	Forbindelse nr.	$1-A/A_C$	n
	1	0,66 $\pm$ 0,05	14
	2	0,44 $\pm$ 0,08	7
	3	0,58 $\pm$ 0,07	7
	4	0,50 $\pm$ 0,11	5
	5	0,56 $\pm$ 0,07	7
	6	0,38 $\pm$ 0,05	7
10	7	0,25 $\pm$ 0,04	11
	8	0,50 $\pm$ 0,03	6
	PCP	0,50 $\pm$ 0,04	7
	MK-801	0,60 $\pm$ 0,05	22

15 Værdierne er angivet som middelværdi $\pm$ S.E.M.

Heraf fremgår det, at amino-adamantanderivaterne med
 formlen I er i stand til at blokere NMDA-receptorkanalen
 således som det også er beskrevet for PCP (Bertolini et
 20 al., Neurosci. Lett. 84, 1988, 351-355) samt for 5-
 methyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]-cyclopenten-5,10-
 imin (MK801) (EP-A 0 264 183).

C. Antikonvulsiv virkning

Til mus blev administreret 4, 12, 36, 108 og 324 mg/kg forsøgsforbindelse intraperitonealt (5 dyr pr. dosis).

- 5 Den supermaksimale elektrochockundersøgelse blev anvendt 40 minutter efter indgift af forbindelsen for at undersøge forbindelsens beskyttelse mod kramper. De beskyttede dyr blev adderet over alle doseringer (karakter; maksimum = 25 dyr).

10

Resultaterne er angivet i efterfølgende tabel 2.

TABEL 2

15

20

25

Forbindelse nr.	Antikonvulsiv virkning (karakter)	Gennem- snitsværdi	ED ₅₀ (mg/kg)
1	18 16 16 15	16,3	16
2	15 14 12	13,7	30
4	16 16 11	14,3	24
5	17 17	17,0	13
Standarder:			
PCP	19	19,0	9
MK-801	25	25,0	<1

- 30 ED₅₀-værdierne er fastlagt efter Litchfield og Wilcoxon (1949).

Som det fremgår, er amino-adamantanderivaterne med formelen I i stand til at beskytte mod kramper frembragt ved elektrisk chock. De er derfor antikonvulsive virksomme.

5

D. Korrelation mellem kanalblokade og antikonvulsiv virkning

Man undersøgte, om virkningen af de undersøgte adamantanderivater 1-8 på NMDA-receptorkanal (in vitro) viste sammenhæng med den antikonvulsive virkning (in vivo). Til dette formål blev fremstillet et x-y diagram af begge undersøgelsesparametre, hvilket er vist på tegningens fig. 1.

15

Heraf fremgår det, at for adamantanforbindelserne med formelen I findes der en korrelation mellem blokaden af NMDA-receptorkanalen og den antikonvulsive virkning.

20 E. Beskyttelse mod cerebral iskæmi

Hos rotter blev begge carotis-arterierne lukket i 10 minutter og i samme tidsrum blev blodtrykket sænket ved blodudtagelse til 60-80 mmHg (Smith et al., 1984, Acta Neurol. Scand. 69:385, 401). Iskæmien blev herefter afsluttet ved åbning af karotiderne og reinfusion af det udtagne blod. 7 dage herefter blev hjernene af forsøgsdyrene undersøgt histologisk for celleforandringer i CA1-CA4-regionen af Hippocampus, og den procentuelle del af neuronødelæggelse blev bestemt. Virkningen af forsøgsforbindelsen nr. 1 efter engangsadministrering af 5 mg/kg

30

og 20 mg/kg intraperitonealt i 1 time før iskæmi blev undersøgt.

Resultaterne er sammenfattet i nedenstående tabel 3.

5

TABEL 3

10

Areal	Kontrol	Forsøgsforbindelse nr. 1	
		5 mg/kg (n=5)	20 mg/kg (n=6)
CA1	80,2 $\pm$ 1,5	83,0 $\pm$ 2,2	53,1 $\pm$ 6,1**
CA2	3,6 $\pm$ 1,1	7,3 $\pm$ 1,8	2,7 $\pm$ 1,0
CA4	1,4 $\pm$ 0,4	3,7 $\pm$ 1,7	0,6 $\pm$ 0,3

15

Værdierne er angivet som procent af beskadigede neuroner $\pm$ S.E.M.

Signifikans af middelværdidifferensen: **p < 0,01 (U-

20

Test)

Heraf fremgår det, at præiskæmisk indgift af 20 mg/kg af forsøgsforbindelsen nr. 1 reducerede de postiskæmiske neutrale cellebeskadigelser i CA1-arealet i rottehippocampus statistisk signifikant. Under behandlingen ændredes fysiologiske parametre ikke (f.eks. blodtryk, legemstemperatur). Resultaterne viser yderligere, at forbindelserne med formelen I udviser en neurobeskyttende virkning ved cerebral iskæmi.

30

Opfindelsen belyses nærmere i nedenstående eksempler.

EKSEMPEL 1Injektionsopløsning

- 5 For at fremstille en 5% opløsning blev 0,5% aktivt stof og 0,8% natriumchlorid DAB 9 opløst i bi-destilleret vand. Opløsningen blev filtreret gennem et afkimmingsfilter, fyldt i 2 ml ampuller og varmesteriliseret ved 120 °C i 20 minutter i en autoklav.

10

EKSEMPEL 2Opløsning

15

1% aktiv stof blev opløst i demineraliseret vand. Opløsningen blev filtreret inden aftapning.

EKSEMPEL 3

20

Tabletter

1 tablet består af:

25	Aktivt stof	10,0 mg
	Mælkesukker	67,5 mg
	Mikrokrystallinsk cellulose	18,0 mg
	Talkum	4,5 mg
30		100,0 mg

Materialerne blev blandet og ved en direkte tablette-ringsmetode slået uden granulering til tabletter på 100 mg.

5 EKSEMPEL 4

Drageer

Man arbejdede som beskrevet for tabletter og fremstillede
10 6 mm drageekerner med en vægt på 100 mg. Overtrækket blev påført efter en sukkerdrageeringsmetode; kernen blev først dækket med drageesuspension, herefter farvet med sirup og endelig poleret.

15 Drageeovertrækket bestod af:

	Zukker	65,0 mg
	Talkum	39,0 mg
	Calciumcarbonat	13,0 mg
20	Gummiarabicum	6,5 mg
	Majsstivelse	3,7 mg
	Shellak	1,1 mg
	Polyethylenglycol 6000	0,2 mg
	Magnesia usta	1,3 mg
25	Farvestof	0,2 mg
		130,0 mg

Samlet drageevægt = 230 mg

EKSEMPEL 5

For at fremstille en 0,01% infusionsopløsning blev 0,01% aktivt stof og 5% laevolose opløst i bi-destilleret vand.

- 5 Opløsningen blev sterilfiltreret, fyldt i 500 ml infusionsflasker og steriliseret.

Eksemplet angår enkeltdoser indeholdende 50 mg aktivt stof.

10

EKSEMPEL 6

Syntese af 1-amino-3-isopropyl-adamantan-hydrochlorid
(forsøgsforbindelse nr. 3)

15

A. Fremstilling af adamantancarboxylsyremethylester (I)

1,0 mol adamantancarboxylsyre blev omrørt i 600 ml methanol. Under isafkøling blev i løbet af 1 time
20 tildryppet 1,53 mol acetylchlorid. Isbadet blev fjernet, og reaktionsblandingen fik lov at stige til stuetemperatur, hvorefter der blev opvarmet 3 timer med tilbagesvaling. Reaktionsblandingen blev inddampet i vakuum og destilleret. (97% udbytte).

25

B. Fremstilling af isopropyl-adamantan (II)

0,5 mol magnesiumspåner blev anbragt i 50 ml absolut ether, og 0,5 mol methyliodid blev tildryppet under
5 udelukkelse af fugtighed, således at etheren kogte. Herefter opvarmede man på dampbad indtil al magnesium var opløst.

Til denne opløsning drypper man ved stuetemperatur en
10 opløsning af 0,2 mol adamantancarboxylsyremethylester (I) i absolut ether. Efter tilsætningen opvarmer man 3 timer med tilbagesvaling. Efter afkøling hydrolyserer man med is og tilsætter ammoniumchloridopløsning indtil bundfaldet er opløst. Etherfasen fraskilles, den vandige fase
15 bliver vasket med 2 x ether og de samlede organiske faser blev vasket med natriumbicarbonatopløsning, tørret og inddampet i vakuum. (Udbytte 93%).

C. Fremstilling af isopropen-adamantan (III)

20

0,25 mol isopropyl-adamantan(II) blev omrørt i 500 ml eddikesyreanhydrid i 12 timer ved 160 °C. Herefter blev reaktionsblandingen udhældt i 1 liter isvand og ekstraheret med ether. De samlede organiske faser blev tørret
25 med magnesiumsulfat, filtreret og inddampet i vakuum. Remanensen blev destilleret i vakuum. (Udbytte 66%).

D. Fremstilling af isopropyl-adamantan (IV)

30 0,074 mol adamantylisopropen(III) blev opløst i 100 ml absolut ethanol. Man tilsætter 4 g palladium (5% på aktivt kul) og hydrerer under omrøring i 24 timer ved

stuetemperatur. Herefter frafiltreres katalysatoren, og opløsningsmidlet fjernes i vakuum. (Udbytte 91%).

5 E. Fremstilling af 1-brom-3-isopropyl-adamantan (V)

0,034 mol isopropyl-adamantan (VI) blev tilsat det
tidobbelte overskud af brom (0,33 mol). Man opvarmede
langsomt og omrørte 4 timer med tilbagesvaling. Herefter
10 afkølede man og udhældte i isvand. Det overskydende brom
blev sønderdelt med natriumsulfit, indtil den vandige
opløsning er affarvet. Herefter ekstraherer man med
ether, vasker de samlede organiske faser med natrium-
bicarbonatopløsning, tørrer med magnesiumsulfat, filtrer-
15 er og inddamper i vakuum. Den fremkomne remanens om-
krystalliseres med methanol. (Udbytte 83%).

F. Fremstilling af 1-N-formyl-3-isopropyl-adamantan (VI)

20 0,028 mol 1-brom-3-isopropyl-adamantan (V) opvarmes med
40 ml formamid til tilbagesvaling i 12 timer. Efter
afkøling udhældes reaktionsblandingen i vand, og der
ekstraheres med dichlormethan. De samlede organiske faser
tørres med magnesiumsulfat, filtreres og inddampes i
25 vakuum (Udbytte 82%).

G. Fremstilling af 1-amino-3-isopropyl-adamantan-
hydrochlorid

30 0,023 mol 1-N-formyl-3-isopropyl-adamantan (VI) tilsættes
100 ml 15% saltsyre og opvarmes 24 timer til kogepunkt.

Efter afkøling frafiltreres bundfaldet og omkrystalliseres med isopropanol (Udbytte 57%).

EKSEMPEL 7

5

Syntese af 1-amino-3-cyclohexyl-adamantan-hydrochlorid (forsøgsforbindelse nr. 7)

A. Fremstilling af 1-phenyl-adamantan (I)

10

0,68 mol jern(III)-chlorid opvarmes i 20 ml absolut benzen til kogepunkt. Under omrøring tildryppes 0,0186 mol 1-brom-adamantan opløst i 30 ml absolut benzen. Herefter opvarmes 3 timer til kogepunkt. Reaktionsblandingen udhældes efter afkøling på is/saltsyre, den organiske fase fraskilles, og den vandige fase ekstraheres yderligere to gange med benzen. De samlede organiske faser vaskes med vand, tørres med calciumchlorid, filtreres og inddampes i vakuum. Remanensen omkrystalliseres med methanol. (Udbytte 80%).

20

B. Fremstilling af 1-hydroxy-3-phenyl-adamantan (II)

25

Til en opløsning af 0,03 mol chromtrioxid i 20 ml is-eddikesyre og 20 ml eddikesyreanhydrid sættes 0,0095 mol 1-phenyl-adamantan ved 0 °C, og der omrøres 24 timer ved 4 °C. Reaktionsblandingen udhældes i vand og ekstraheres tre gange med pentan. Den organiske fase vasket med mættet natriumchloridopløsning, tørres over magnesiumsulfat, filtreres og inddampes i vakuum. Remanensen hydrolyseres med 20 ml 2N NaOH og 50 ml methanol. Methanolen fjernes herefter i vakuum, og remanensen

30

fortyndes med vand. Herefter ekstraheres tre gange med ether. Den organiske fase tørres, filtreres og inddampes i vakuum. Remanensen omkrystalliseres med cyclohexan. (Udbytte 50%).

- 5 Lit.: H. Stetter, M. Schwarz u. A. Hirschhorn, Chem. Ber. (1959), 92, 1629-35.

C. Fremstilling af 1-brom-3-phenyl-adamantan (III)

- 10 0,03 mol 3-phenyl-adamantanol(II) omrøres med 100 ml 40% HBr i iseddike i 20 minutter ved 60 °C og 30 minutter ved stuetemperatur. Herefter fortyndes reaktionsblandingen med vand og ekstraheres med ether. De samlede organiske ekstrakter vaskes med natriumchloridopløsning tørres med
- 15 magnesiumsulfat, filtreres og inddampes i vakuum. Remanensen omkrystalliseres med methanol. (Udbytte 68%).
- Lit.: W. Fischer u. C.A. Grog, Helvetica Chim. Acta (1976), 59, 1953.

20 D. Fremstilling af 1-N-formyl-3-phenyl-adamantan (IV)

- 0,03 mol 1-brom-3-phenyl-adamantan(III) opvarmes 12 timer med 50 ml formamid til tilbagesvaling. Efter afkøling udhælder man reaktionsblandingen i vand og ekstraherer
- 25 med dichlormethan. De samlede organiske faser tørres med magnesiumsulfat, filtreres og inddampes. (Udbytte 80%).

E. Fremstilling af 1-amino-3-phenyl-adamantan-hydrochlorid (V)

30

0,02 mol 1-N-formyl-3-phenyl-adamantan (IV) opvarmes med 100 ml 15% saltsyre i 24 timer til kogepunkt. Efter

afkøling frafiltreres bundfaldet, og der omkrystalliseres med isopropanol. (Udbytte 60%).

F. Fremstilling af 1-amino-3-cyclohexyl-adamantan (VI)

5

0,011 mol 1-amino-3-phenyl-adamantan (V) opløses i 150 ml iseddike, tilsættes 0,3 g platinoxid (1% på aktivt kul) og hydreres ved 3 bar hydrogentryk i et Parr-apparat ved 35 °C. Herefter frafiltreres katalysatoren, og filtratet
10 inddampes. Remanensen optages i methanol, og forbindelsen udfældes med ether, der frasuges og tørres. (Udbytte 70%).

EKSEMPEL 8

15

Syntese af 1-amino-3,5-dimethyl-7-ethyl-adamantan-hydrochlorid (forsøgsforbindelse nr. 8)

A. Fremstilling af 1-brom-3,5-dimethyladamantan (I)

20

0,5 mol 1,3-dimethyl-adamantan tilsættes det tidobbelte overskud af brom (5 mol). Man opvarmer langsomt og omrører 4 timer med tilbagesvaling. Herefter afkøler man og udhælder i isvand. Det overskydende brom sønderdeles med
25 natriumsulfit, indtil den vandige opløsning er affarvet. Herefter ekstraherer man med ether, vasker de samlede organiske faser med natriumbicarbonatopløsning, tørrer med magnesiumsulfat, filtrerer og inddamper i vakuum. Den fremkomne remanens omkrystalliseres med methanol. (Udbytte 83%).
30

B. Fremstilling af 1-(2-brom-ethyl)-3,5-dimethyl-adamantan (II)

1,4 mol 1-brom-3,5-dimethyl-adamantan (I) i hexan tilsæt-
tes ved -75 °C 0,6 mol aluminiumbromid. Herefter tilleder
man i 20-30 minutter ethylen til opløsningen, omrører
yderligere 5 minutter og udhælder reaktionsblandingen i
isvand. Man ekstraherer med ether, tørrer den organiske
fase og inddamper. Remanensen omkrystalliseres med metha-
nol. (Udbytte 48%).

C. Fremstilling af 1,3-dimethyl-5-ethyl-adamantan (III)

0,5 mol 1-(2-brom-ethyl)-3,5-dimethyl-adamantan (II) op-
løst i toluen og tilsættes 0,55 mol natrium-bis(2-meth-
oxyethoxy)-dihydro-aluminat og opvarmes 3 timer til koge-
punkt. Efter hydrolyse fraskilles den organiske fase,
tørres med magnesiumsulfat og inddampes i vakuum. Rema-
nensen renses ved vakuumdestillation. (Udbytte 86%).

D. Fremstilling af 1-brom-3,5-dimethyl-7-ethyl-adamantan (IV)

0,4 mol 1,3-dimethyl-5-ethyl-adamantan (III) tilsættes
det tidobbelte overskud brom (4 mol). Man opvarmer
langsomt og omrører 4 timer under tilbagesvaling. Her-
efter afkøler man og udhælder i isvand. Det overskydende
brom sønderdeles med natriumsulfit, indtil den vandige
opløsning er affarvet. Herefter ekstraherer man med
ether, vasker de samlede organiske faser med natrium-
bicarbonatopløsning, tørrer med magnesiumsulfat, filtrer-

er og inddamper i vakuum. Den fremkomne remanens omkrystalliseres med methanol. (Udbytte 86%).

5 E. Fremstilling af 1-N-formyl-3,5-dimethyl-7-ethyl-adamantan (V)

0,2 mol 1-brom-3,5-dimethyl-7-ethyl-adamantan (IV) opvarmes med 150 ml formamid i 12 timer til tilbagesvaling. Efter afkøling udhældes reaktionsblandingen i vand og ekstraheres med dichlormethan. De samlede organiske faser tørres med magnesiumsulfat, filtreres og inddampes i vakuum. (Udbytte 82%).

15 F. Fremstilling af 1-amino-3,5-dimethyl-7-ethyl-adamantan-hydrochlorider (VI)

0,2 mol 1-N-formyl-3,5-dimethyl-7-ethyl-adamantan (V) tilsættes 100 ml 15% saltsyre og opvarmes 24 timer til kogepunkt. Efter afkøling frafiltreres bundfaldet, og der omkrystalliseres med isopropanol. (Udbytte 57%).

EKSEMPEL 8

25 Syntese af 1-N-methylamino-3,5-dimethyl-adamantan (forsøgsforbindelse nr. 5)

0,1 mol af det tilsvarende substituerede amino-adamantan (1-amino-3,5-dimethyl-adamantan) opløses med 0,15 mol chlormyresyreethylester og kaliumcarbonat i acetone og opvarmes 8 timer til tilbagesvaling. Efter afkøling filtreres, opløsningsmidlet fjernes, og remanensen tørres. Den urensede forbindelse (0,05 mol) tilsættes 0,1

mol natrium-bis-(2-methoxy-ethoxy)-dihydroaluminat i toluen og opvarmes 3 timer til kogepunkt. Efter afkøling hydrolyseres med fortyndet saltsyre, den organiske fase tørres og inddampes. Det urensede produkt renses ved
5 destillation.

EKSEMPEL 10

Syntese af 1-amino-3-ethyl-5-phenyl-adamantan

10

A. Fremstilling af 1-brom-3-ethyl-adamantan (I)

0,034 mol ethyl-adamantan tilsættes det tidobbelte overskud brom (0,33 mol). Man opvarmer langsomt og omrører 4
15 timer under tilbagesvaling. Herefter afkøler man og udhælder i isvand. Overskuddet af brom sønderdeles med natriumsulfit, indtil den vandige opløsning er affarvet. Herefter ekstraherede man med ether, vasker de samlede organiske faser med natriumbicarbonatopløsning, tørrer
20 med magnesiumsulfat, filtrerer og inddamper i vakuum. Den fremkomne remanens omkrystalliseres med methanol. (Udbytte 83%).

B. Fremstilling af 1-ethyl-3-phenyl-adamantan (II)

25

0,068 mol jern(III)-chlorid opvarmes i 20 ml absolut benzen indtil kogning. Under omrøring tildryppes 0,0186 mol 1-brom-3-ethyl-adamantan(I) opløst i 30 ml absolut benzen. Herefter opvarmes 3 timer til kogepunkt. Reaktionsblandingen udhældes efter afkøling på is/saltsyre, den organiske fase fraskilles, og den vandige fase ekstraheres yderligere to gange med benzen. De samlede
30

organiske faser vaskes med vand, tørres med calciumchlorid, filtreres og inddampes i vakuum. Remanensen omkrystalliseres med methanol. (Udbytte 80%).

5 C. Fremstilling af 1-ethyl-3-hydroxy-5-phenyl-adamantan
(III)

Til en opløsning af 0,03 mol chromtrioxid i 20 ml is-
eddike og 20 ml eddikesyreanhydrid sættes ved 0 °C 0,0095
10 mol 1-ethyl-3-phenyl-adamantan(II) og der omrøres 24
timer ved 4 °C. Reaktionsblandingen udhældes i vand, og
der ekstraheres tre gange med pentan. Den organiske fase
vaskes med mættet natriumchloridopløsning, tørres over
magnesiumsulfat, filtreres og inddampes i vakuum. Rema-
15 nensen hydrolyseres med 20 ml 2N NaOH og 50 ml methanol.
Herefter fjernes methanolen i vakuum, og remanensen
fortyndes med vand. Herefter ekstraheres tre gange med
ether. Den organiske fase tørres, filtreres og inddampes
i vakuum. Remanensen omkrystalliseres med cyclohexan.
20 (Udbytte 50%).

Lit.: H. Stetter, M. Schwarz u. A. Hirschhorn, Chem. Ber.
(1959), 92, 1629-35.

25 D. Fremstilling af 1-brom-3-ethyl-5-phenyl-adamantan
(IV)

0,03 mol 1-ethyl-3-hydroxy-5-phenyl-adamantan(III) omrør-
es med 100 ml 40% HBr i iseddike i 20 minutter ved 60 °C
og 30 minutter ved stuetemperatur. Herefter fortyndes
30 reaktionsblandingen med vand og ekstraheres med ether. De
samlede organiske ekstrakter vaskes med natriumchlorid-
opløsning, tørres med magnesiumsulfat, filtreres og ind-

dampes i vakuum. Remanensen omkrystalliseres med methanol.

(Udbytte 68%).

Lit.: W. Fischer u. C.A. Grog, Helvetica Chim. Acta

5 (1976), 59, 1953.

E. Fremstilling af 1-N-formyl-3-ethyl-5-phenyl-adamantan (V)

- 10 0,03 mol 1-ethyl-3-hydroxy-5-phenyl-adamantan(IV) opvarmes 12 timer med 50 ml formamid indtil tilbagesvaling. Efter afkøling udhælder man reaktionsblandingen i vand og ekstraherer med dichlormethan. De samlede organiske faser tørres med magnesiumsulfat, filtreres og inddampes. (Ud-
15 bytte 80%).

F. Fremstilling af 1-amino-3-ethyl-5-phenyl-adamantanhydrochlorid (VI)

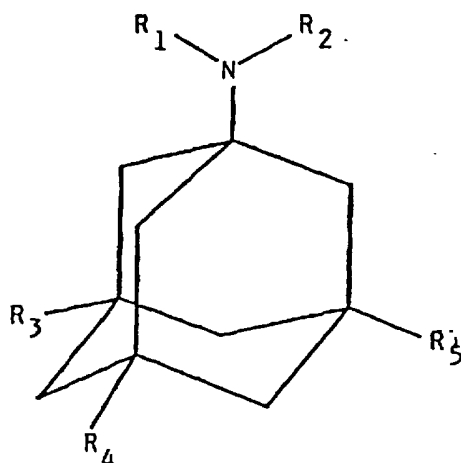
- 20 0,02 mol 1-N-formyl-3-ethyl-5-phenyl-adamantan (V) opvarmes med 100 ml 15% saltsyre i 24 timer til kogepunkt. Efter afkøling frafiltreres bundfaldet, og der omkrystalliseres med isopropanol. (Udbytte 60%).

P a t e n t k r a v :

1. Anvendelse af adamantanderivater med den almene formel

5

10



(I)

15

hvor R_1 og R_2 er ens eller forskellige og betegner hydrogen eller lige eller forgrenede alkylgrupper med 1-6 C-atomer eller sammen med N en cycloalkylgruppe med 5 eller 6 ringled,

R_3 og R_4 er ens eller forskellige og er valgt blandt hydrogen, en lige eller forgrenet alkylgruppe med 1-6 C-atomer, en cycloalkylgruppe med 5 eller 6 C-atomer, phenylgruppen, og hvor R_5 betegner hydrogen eller en lige eller forgrenet C_1 - C_6 -alkylgruppe, samt farmaceutisk acceptable salte heraf, til fremstilling af præparat til prævention og behandling af cerebral iskæmi.

2. Anvendelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R_1 , R_2 og R_5 betegner hydrogen.

3. Anvendelse ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved,
at R_1 , R_2 og R_5 betegner hydrogen, og R_3 og R_4 betegner
methyl.
- 5 4. Anvendelse ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved,
at R_1 , R_2 og R_5 betegner hydrogen, og R_3 og R_4 betegner
ethyl.
- 10 5. Anvendelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved,
at R_1 , R_2 , R_4 og R_5 betegner hydrogen, og R_3 betegner
ethyl, isopropyl eller cyclohexyl.
- 15 6. Anvendelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved,
at R_2 og R_5 betegner hydrogen.
7. Anvendelse ifølge krav 6, k e n d e t e g n e t ved,
at R_3 og R_4 betegner methyl, R_2 og R_5 betegner hydrogen,
og R_1 betegner methyl eller ethyl.
- 20 8. Anvendelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved,
at R_1 og R_2 betegner hydrogen.
- 25 9. Anvendelse ifølge krav 8, k e n d e t e g n e t ved,
at R_1 og R_2 betegner hydrogen, R_3 betegner ethyl, og R_5 og
 R_7 betegner methyl.
- 30 10. Anvendelse ifølge et vilkårligt af kravene 1-9 til
fremstilling af et præparat til prævention og behandling
af Morbus Alzheimer.
11. 1-amino-3-cyclohexyl-adamantan.

12. Anvendelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n -
e t ved, at forbindelsen er 1-amino-3-ethyl-5,7-
dimethyl-adamantan.

