



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

PATENTSCHRIFT

(19) DD (11) 273 773 A5

4(51) A 61 K 31/505

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

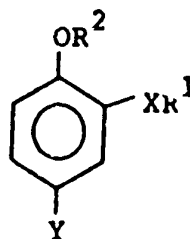
(21)	AP A 61 K / 302 222 4	(22)	28.04.87	(44)	29.11.89
(31)	PCT/US86/00958	(32)	29.04.86	(33)	US

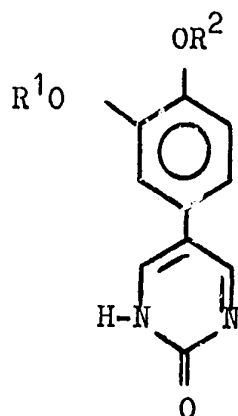
(71)	siehe (73)
(72)	Saccomano, Nicholas A.; Vinick, Frederic J., US
(73)	Pfizer Inc., New York, N. Y. 10017, US
(74)	Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von antidepressiven Mitteln

(55) Polycycloalkyl-Derivate, Derivate von 5- oder 6gliedrigen N-Heterocyclen, Antidepressiva, Ca-unabhängige cAMP-Phosphodiesterase-Hemmer

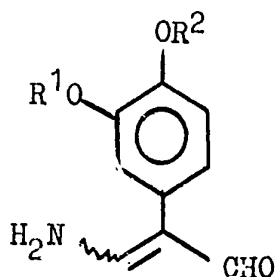
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von antidepressiven Mitteln der Formel, worin R eine Polycycloalkyl-Gruppe, R² Methyl oder Ethyl, X O oder NH und Y ein 5- oder 6gliedriger heterocyclischer Ring mit einem oder zwei Stickstoffen oder kondensierte bicyclische heterocyclische Ringe mit insgesamt drei Stickstoffatomen, je einem in jedem Ring und einem angulären Stickstoff, sind. Diese Verbindungen wirken als Calcium-unabhängige cAMP-Phosphodiesterase-Hemmer und sind als Antidepressiva nützlich. Formel



Patentansprüche:**1. Verfahren zur Herstellung von antidepressiven Mitteln der Formel**

(I-g),

worin R¹ eine Polycycloalkyl-Gruppe mit 7 bis 11 Kohlenstoffatomen und R² Methyl oder Ethyl sind, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel



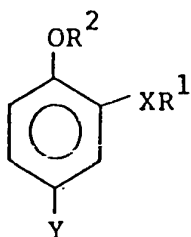
(XII),

worin R¹ und R² wie oben definiert sind, mit Harnstoff in einem reaktionsinerten Lösungsmittel in Gegenwart einer starken Säure umgesetzt wird.

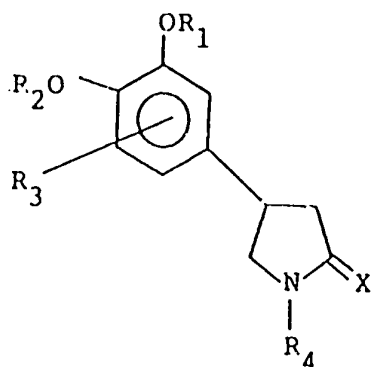
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R¹ eine Bicycloalkyl-Gruppe und R² Methyl oder Ethyl sind.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß R¹ Biscyclo[2.2.1]hept-2-yl oder Indan-2-yl und R² Methyl sind.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Diese Erfindung betrifft die Herstellung von antidepressiven Mitteln der Formel

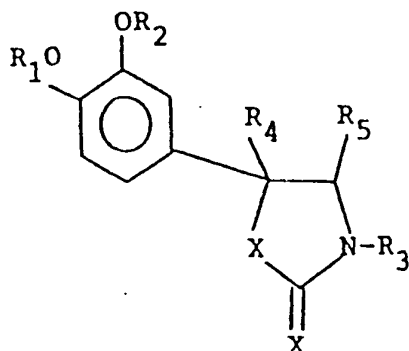


worin R¹ eine Polycycloalkyl-Gruppe ist, R² ist Methyl oder Ethyl, X ist O oder NH und Y ist ein gesättigter oder ungesättigter 5- oder 6gliedriger Stickstoff enthaltender heterocyclischer Ring oder ein kondensierter bicyclischer heterocyclischer Ring mit drei Stickstoffatomen. Genauer betrifft sie die Herstellung solcher Verbindungen, worin Y ein gesättigter oder ungesättigter 5- oder 6gliedriger heterocyclischer Ring mit einem oder zwei Stickstoffatomen oder kondensierte bicyclische heterocyclische Ringe mit einem Stickstoffatom in jedem Ring und einem angulären Stickstoff ist. Die U.S.-Patente 4012495 und 4193926, eine continuation-in-part davon, beschreiben eine Reihe von 4-(Polyalkoxyphenyl)-2-pyrrolidonen der Formel (A)



(A),

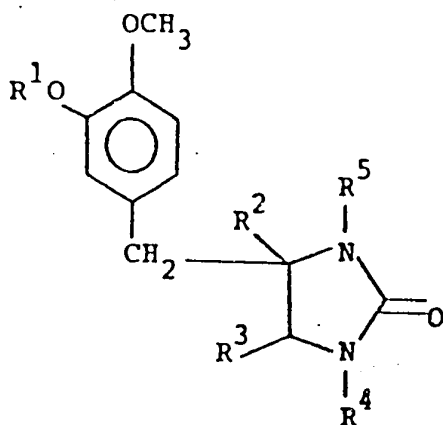
worin R^1 und R^2 Kohlenwasserstoffradikale mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen oder gegebenenfalls substituierte (C_{1-6})-Alkyl-Gruppen, R_3 H oder OCH_3 , R_4 H, Alkyl, Aryl oder Acyl und X O oder S bedeuten; diese Verbindungen haben neuropsychotrope Wirksamkeit. Beispiele von R_1 - und R_2 -Kohlenwasserstoff-Gruppen sind u. a. Cycloalkyl und Cycloalkylalkyl, vorzugsweise mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen. Verbindungen, die mit jenen der Formel (A) verwandt sind, aber in 1-Stellung des Pyrrolidon-Rings mit einer $-C(O)R$ -Gruppe substituiert sind, worin R eine Alkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Amino- oder substituierte Aminogruppe ist, sind als neuropsychotrope Mittel im U.S.-Patent 4 153 713 offenbart. Eine Reihe analoger Verbindungen der Formel (B)



(B),

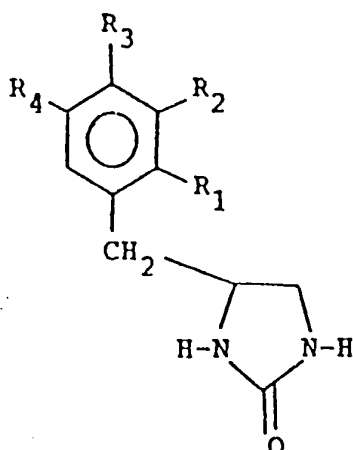
worin R_1 und R_2 wie in Formel (A) definiert sein können, R_3 ist Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Alkenyl, Aryl, Aralkyl oder Acyl, R_4 und R_5 können Wasserstoff sein und X ist O oder S, werden im Britischen Patent 1 588 639 beschrieben. Es wird angegeben, daß sie zentraldepressive, antidopaminergische, antinociceptive (der Schmerzempfindung entgegenwirkende) und anticonulsive Wirkungen ausüben und eine gewisse Ähnlichkeit mit Neuroleptika haben.

Das U.S.-Patent 4 308 278 offenbart verwandte Verbindungen der Formel (C) mit anorexigener Wirksamkeit



(C),

worin R^1 (C_{3-6})-Cycloalkyl oder Benzyl ist, jedes von R^2 und R^3 ist Wasserstoff oder (C_{1-4}) Alkyl, R^4 ist R^2 oder Alkoxycarbonyl und R^5 ist Wasserstoff oder Alkoxycarbonyl. Das U.S.-Patent 3 636 039 und das U.S.-Patent 3 923 833, eine Teilung davon, offenbart Benzylimidazolidinone der Formel (D) als hypertensive Mittel

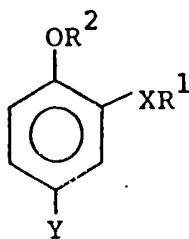


(D),

worin die Variablen R₁-R₄ aus einer Vielzahl von Werten ausgewählt sind unter Einschluß von Wasserstoff und niederem Alkoxy. Die Herstellung von antihypertensiven 1,4,5,6-Tetrahydropyrimidinen aus geeigneten Benzaldehyden via intermediäre Glutaronitril- und Glutaramid-Derivate ist in U.S. 4261995 beschrieben.

Ziel der Erfindung

Die Antidepressiva dieser Erfindung haben die Formel (I)



(I),

worin

R¹ eine Polycycloalkyl-Gruppe mit 7 bis 11

Kohlenstoffatomen ist,

R² ist Methyl oder Ethyl,

X ist O oder NH und

Y ist ein 5- oder 6gliedriger heterocyclischer Ring, insbesondere ein gesättigter oder ungesättigter 5- oder 6gliedriger heterocyclischer Ring mit einem oder zwei Stickstoffatomen, wobei dieser Ring gegebenenfalls mit =O oder =S substituiert ist mit der Maßgabe, daß, falls diese optionelle Gruppe vorhanden ist und der heterocyclische Ring ein Stickstoffatom aufweist, sich die optionelle Gruppe am Kohlenstoffatom befindet, das diesem Stickstoffatom benachbart ist, und, falls der heterocyclische Ring zwei Stickstoffatome in 1,3-Stellung zueinander aufweist, sich diese optionelle Gruppe am Kohlenstoffatom zwischen den zwei Stickstoffatomen befindet; wobei die Stickstoffatome der heterocyclischen Ringe, die ein Wasserstoffatom tragen, gegebenenfalls mit (C₁₋₆)-Alkyl, (C₂₋₆)-Alkenyl, (C₁₋₆)-Alkanoyl, Benzyl, Phenylethyl oder Benzoyl substituiert sind; ein 1,2,3-Thiadiazolidinyl-2,2-dioxid, wobei dessen Stickstoffatome gegebenenfalls mit (C₁₋₆)-Alkyl, (C₂₋₆)-Alkenyl, (C₁₋₆)-Alkanoyl, Benzyl, Phenylethyl oder Benzoyl substituiert sind; oder bicyclische heterocyclische Ringreste, die insgesamt drei Stickstoffatome enthalten, eines in jedem der Ringe und eines jedem Ring gemeinsam (angulärer Stickstoff).

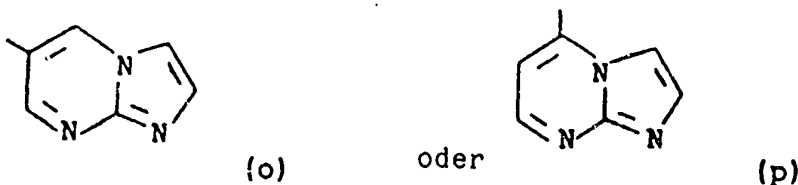
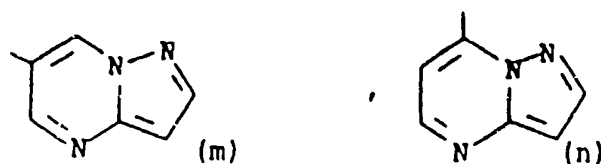
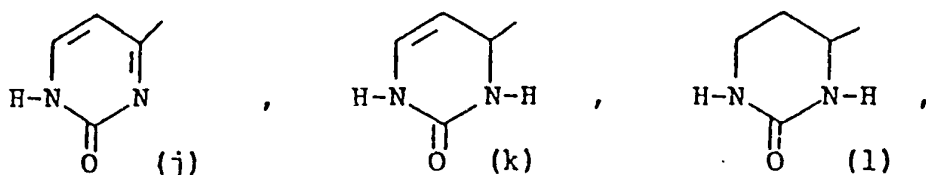
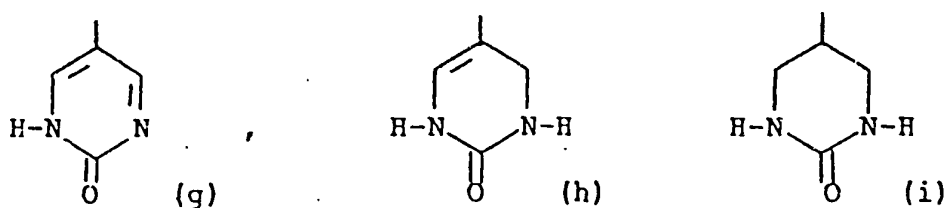
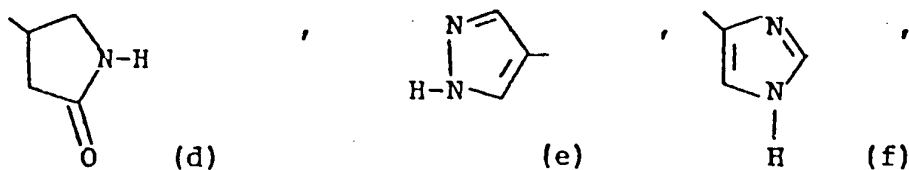
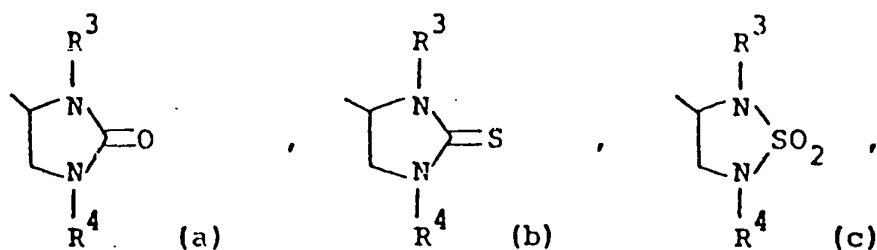
Die Erfindung umfaßt auch pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze der Verbindungen von Formel (I), die ein basisches Stickstoffatom aufweisen. Ferner sind im Umfang dieser Erfindung pharmazeutische Präparate der Verbindungen der Formel (I) und ihre Verwendung als antidepressive Mittel umfaßt. Die Erfindung umfaßt auch Zwischenprodukte beim erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I). Wie der Fachmann feststellen wird, bestehen bei einigen der polycyclischen (R¹)-Gruppen und heterocyclischen (Y)-Resten von Verbindungen dieser Erfindung Stereozentren. Die racemischen-diastereomeren Mischungen und die individuellen optischen Isomeren sind auch in dieser Erfindung eingeschlossen.

Als Teil der vorliegenden Erfindung werden hierin gewisse Verbindungen beschrieben, die besonders nützlich sind als Zwischenprodukte bei der Herstellung von Verbindungen der Formel (I). Die Verbindungen haben die unten angegebenen Formeln (IV), (V), (VII), (VIII), (IX), (XI), (XII), (XIII), (XIV) und (XVI). Im Falle von Verbindungen der Formeln (XI) und (XII) sind die tautomeren Formen dieser Verbindungen in dieser Erfindung eingeschlossen, obwohl nur eine Form, die En-Form, in diesen Formeln gezeigt wird.

Die Verbindungen der Formel (I) zeichnen sich durch einen günstigen therapeutischen Index aus und sind bemerkenswert weniger emetisch als bekannte Verbindungen, wie 4-[3-(Cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-2-pyrrolidinon, das im U.S.-Patent 4193926 beschrieben ist und unter der freien Bezeichnung Rolipram bekannt ist.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Vor allem bezieht sich diese Erfindung auf Verbindungen der Formel (I), worin Y



ist und R¹, R² und X wie oben für Verbindungen der Formel (I) definiert sind; R³ Wasserstoff, (C₁₋₆)-Alkyl, (C₂₋₆)-Alkenyl, Benzyl oder Phenethyl ist und R⁴ Wasserstoff, (C₁₋₆)-Alkyl, (C₁₋₆)-Alkanoyl, gegebenenfalls mit einer basischen Gruppe, oder Benzoyl ist.

Beispiele von R¹ als (C₇₋₁₀)-Polycycloalkyl sind:

Bicyclo[2.2.1]heptyl
Bicyclo[2.2.2]octyl
Bicyclo[3.2.1]octyl
Tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decyl
Tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decyl
Indanyl.

Bevorzugt als Bedeutungen von R^1 sind:

Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl
 Bicyclo[2.2.2]oct-2-yl
 Bicyclo[3.2.1]oct-3-yl
 Tricyclo[5.2.1.0^{2,5}]dec-4-yl
 Tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-yl
 Tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl
 Indan-2-yl.

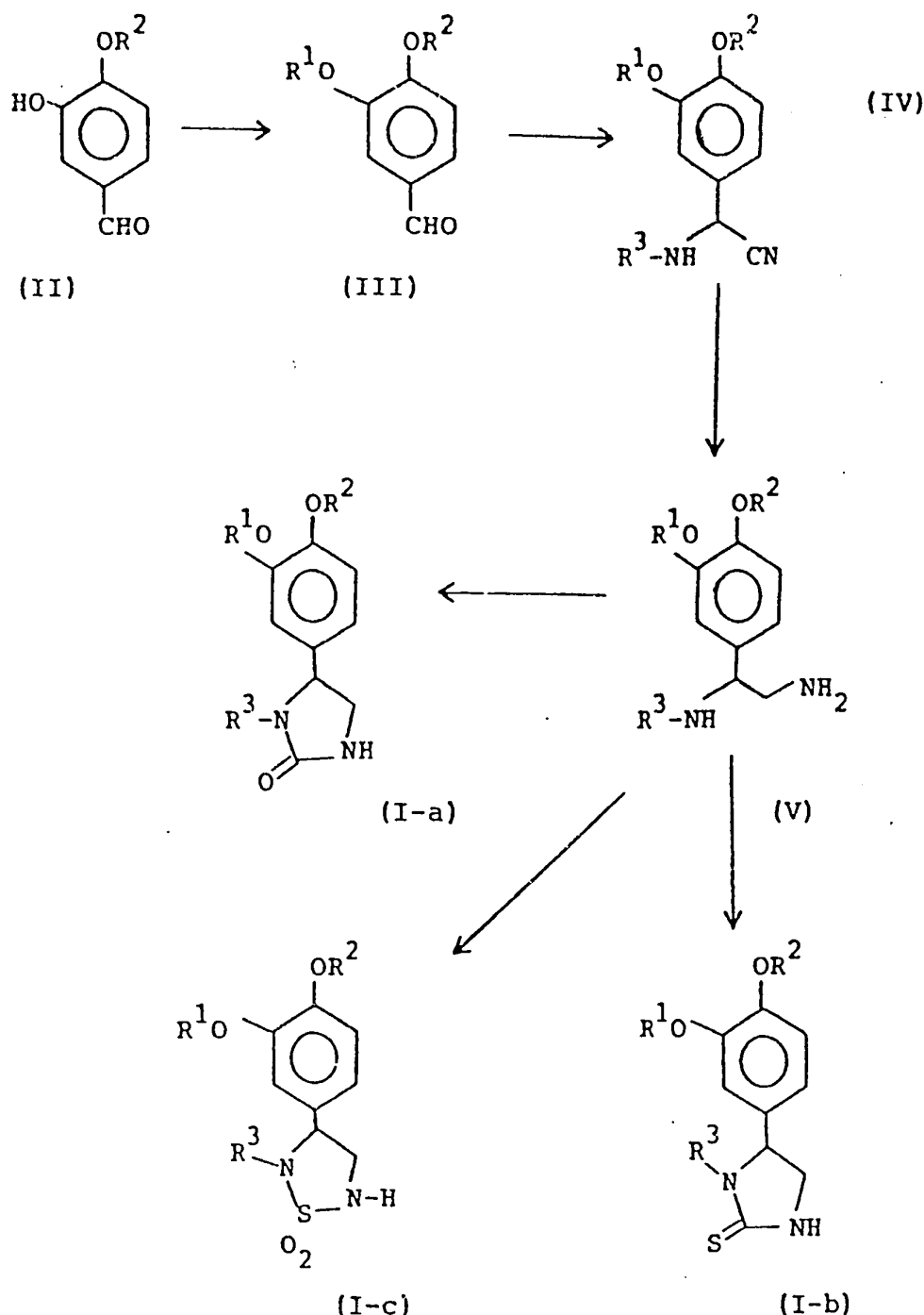
Bevorzugte Bedeutungen von R^1 sind Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl und Indan-2-yl.

Für jede der obigen Kategorien stellen die Bedeutungen von X als O und R^2 als Methyl allgemein bevorzugte Verbindungen dar.

Für eine gegebene Bedeutung von R^1 sind die bevorzugten Bedeutungen von Y die 5gliedrigen heterocyclischen Ringe, die bicyclischen heterocyclischen Ringe und die gesättigten 6gliedrigen heterocyclischen Ringsysteme. Bevorzugte Bedeutungen von Y sind die gesättigten 5- und 6gliedrigen Ringsysteme und die bicyclischen heterocyclischen Ringsysteme (Ringsysteme {a}–{d}, {g}, {l} und {m}–{p} oben). Besonders bevorzugt sind die heterocyclischen Ringsysteme (a), (g), (l) und (m)–(p).

Vom Standpunkt der biologischen Aktivität ist das Exo-Isomer einer gegebenen Verbindung der Formel (I) im allgemeinen wegen größerer Wirksamkeit gegenüber dem Endo-Isomer bevorzugt. In der Praxis ist oft im Falle von Verbindungen der Formel (I), die das asymmetrische Zentrum in den Variablen R^1 und/oder Y besitzen, eine Mischung der Isomeren einer gegebenen Verbindung der Formel (I) wegen der relativen Leichtigkeit der Herstellung der Mischung im Vergleich zu der der reinen Isomeren bevorzugt.

Produkte dieser Erfindung der Formel (I), worin X für O steht und Y heterocyclische Ringe (a), (b) oder (c) darstellt, können hergestellt werden gemäß der Sequenz A:



In Sequenz A wird die Umwandlung von (II) in (III) mittels der Williamson-Synthese vorgenommen, die die nucleophile Substitution eines Halogenid-Ions durch ein Phenoxid-Ion bewirkt. Die bekannte Methode umfaßt die Umwandlung des Phenol-Reagens (II) in ein Phenoxid-Ion durch Reaktion mit einer Base, wie einem Alkalimetallhydroxid oder -carbonat, in einem reaktionsinerten Lösungsmittel. Unter reaktionsinertem Lösungsmittel wird ein Lösungsmittel verstanden, das nicht mit den Ausgangsmaterialien, den Zwischenprodukten oder dem Produkt reagiert, so daß keine ungünstige Beeinflussung der Ausbeute an gewünschtem Produkt eintritt. Geeignete Lösungsmittel sind Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Dioxan und Bis(2-methoxyethyl)ether. Das geeignete R¹-Halogenid, vorzugsweise R¹Br oder R¹Cl, wird mit dem Phenoxid-Ion bei erhöhter Temperatur, z. B. bis zu etwa 150°C, umgesetzt und der gemischte Ether (III) durch bekannte Verfahren gewonnen. In dieser Reaktion hat die Verwendung des Exo- oder Endo-Isomers des Polycycloalkylhalogenids die Bildung einer Isomerenmischung der entsprechenden Ether (III) zur Folge, die erwünschtenfalls durch bekannte Verfahren, wie Chromatographie, getrennt werden können.

Alternativ dazu werden die gemischten Ether der Formel (III) hergestellt, indem man das geeignete Polycycloalkanol (R¹-OH) und Phenol (II) in Gegenwart von Triphenylphosphin-diethylazodicarboxylat als Aktivator der in der Reaktion beteiligten Hydroxygruppen zur Reaktion bringt. Die Reaktion wird in einem reaktionsinerten Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran (THF) durchgeführt, im allgemeinen, indem man das Diethylazodicarboxylat bei Raumtemperatur zu einer Lösung von Polycycloalkanol, Phenol und Triphenylphosphin in THF zusetzt. Nach vollständigem Zusatz wird bis zur annähernden Vollständigkeit der Reaktion zum Rückfluß erhitzt und der gemischte Ether durch bekannte Verfahren gewonnen.

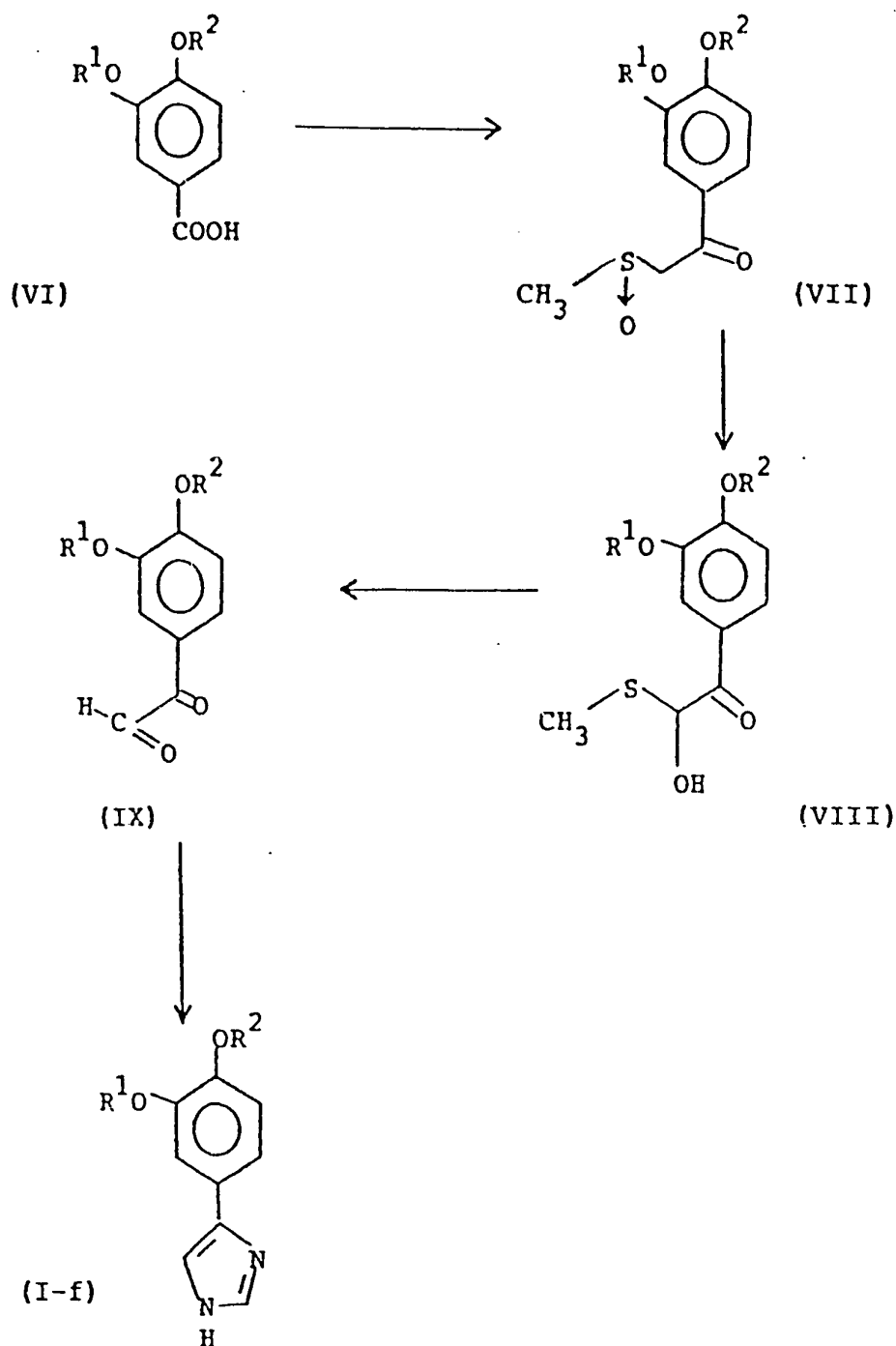
Noch anders werden sie aus dem geeigneten Polycycloalkanon hergestellt, indem man dieses mit Catechol in einem Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel in Gegenwart von p-Toluolsulfonsäure unter Bedingungen umsetzt, die das Beiprodukt Wasser entfernen, um das Polycycloalkyl-ketal zu bilden. Reduktion des Ketals mit Lithiumaluminiumhydrid/ AlCl_3 liefert das 2-Polycycloalkyloxy-phenol, das dann bromiert wird, um 4-Brom-(2-polycycloalkyloxy)-phenol zu liefern, das dann in den OR^2 -Ether an der Phenolgruppe umgewandelt wird. Ersatz der Bromfunktion durch Formyl wird erreicht, indem man mit tert-Butyl-lithium in THF gefolgt von Abschrecken mit N,N-Dimethylformamid behandelt. Alle oben angeführten Reaktionen werden gemäß bekannten Verfahren durchgeführt. Andere für diese Erfindung erforderliche Ausgangsmaterialien werden, falls nicht bereits beschrieben, nach bekannten Verfahren hergestellt, wie jene hiernach beschriebenen.

Die Aminonitrile oder Cyanoamine der Formel (IV) werden durch die Strecker-Synthese hergestellt, welche den Ersatz des Carbonyl-Sauerstoffs von (III) durch Amino- oder substituierte Amino- und Cyano-Gruppen bewirkt. Das Verfahren umfaßt die gleichzeitige Reaktion des Aldehyds (III) mit dem geeigneten Amin (oder Ammoniak) als Hydrochlorid-Salz und Natriumcyanid in einem reaktionsinerten Lösungsmittel, wie Ethanol. Die Reaktion verläuft mit guter Ausbeute bei Raumtemperatur und das Produkt (IV) wird durch bekannte Methoden gewonnen.

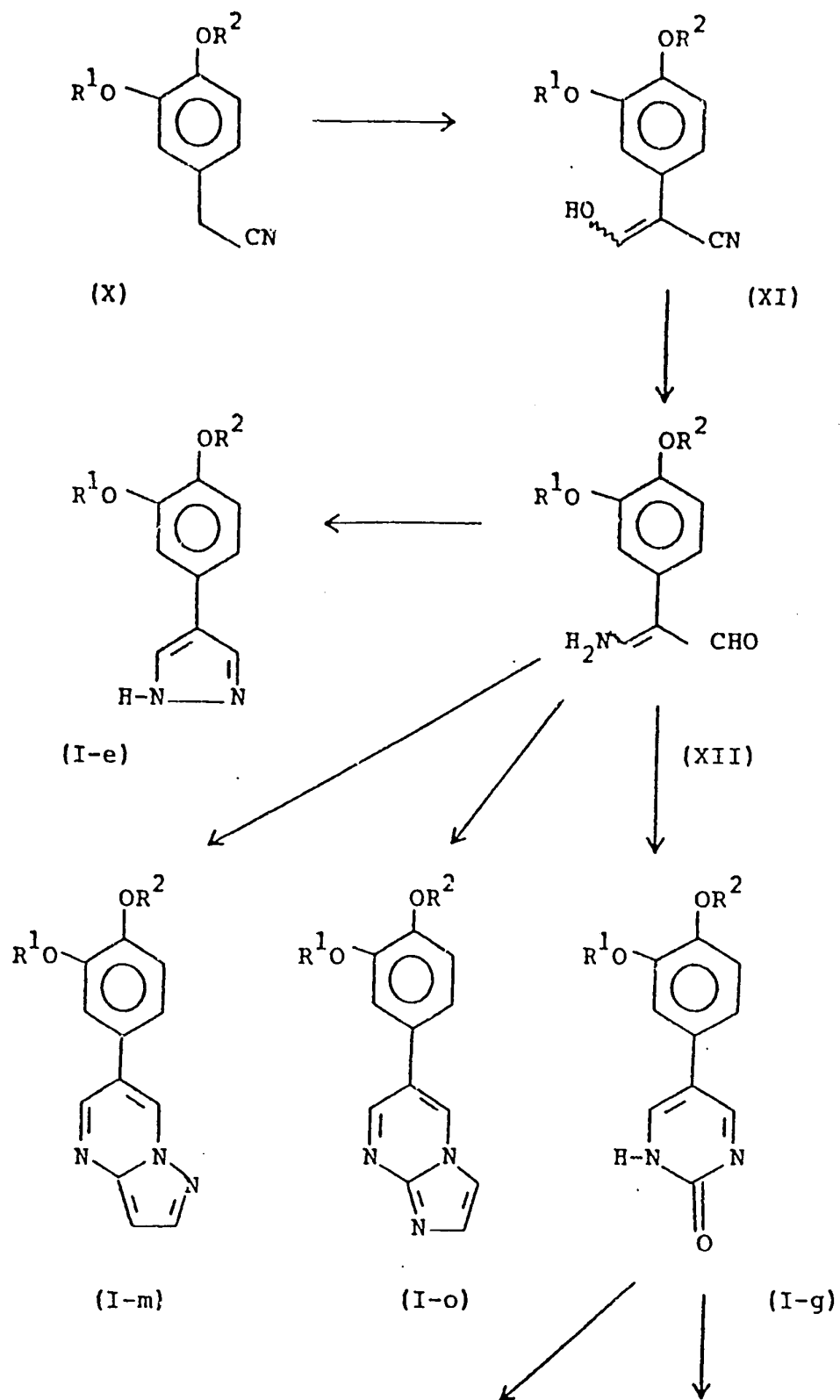
Verbindungen der Formel (V) werden durch Reduktion von Verbindungen der Formel (IV) erhalten. Wie es wohl bekannt ist, kann die Reduktion von Nitrilen zu Aminen durch eine Vielzahl von Mitteln erfolgen, einschließlich katalytische Hydrierung über einem Edelmetall- oder Raney-Nickel-Katalysator, durch Hydride, wie Lithiumaluminiumhydrid, Diisobutylaluminiumhydrid, Natriumdiethylaluminiumhydrid und Natrium-bis(2-methoxyethyl)aluminiumhydrid. Ein bevorzugtes Reduktionsmittel in dieser Erfindung ist Diisobutylaluminiumhydrid (bekannt als DiBal-H). Die Reduktion wird zweckmäßigerweise durchgeführt, indem man eine Lösung des Cyanoamins (IV) in einem reaktionsinerten Lösungsmittel, z. B. Toluol, Cyclohexan, Diethylether, Tetrahydrofuran, Heptan, Hexan und Dichlormethan, zu einer Lösung von DiBal-H in einem reaktionsinerten Lösungsmittel, vorzugsweise im gleichen Lösungsmittel, wie es für das Cyanoamin verwendet wurde, zusetzt. Die Reaktion wird während des Zusatzes des Cyanoamins zum Reaktionsmittel und nach vollständigem Zusatz während einer Zeitperiode (2–4 Stunden) bei niedriger Temperatur, z. B. unter -50°C , durchgeführt. Sodann wird langsam auf etwa 0°C erwärmt, überschüssiges Reduktionsmittel zerstört und das Produkt mittels Standardmethoden gewonnen.

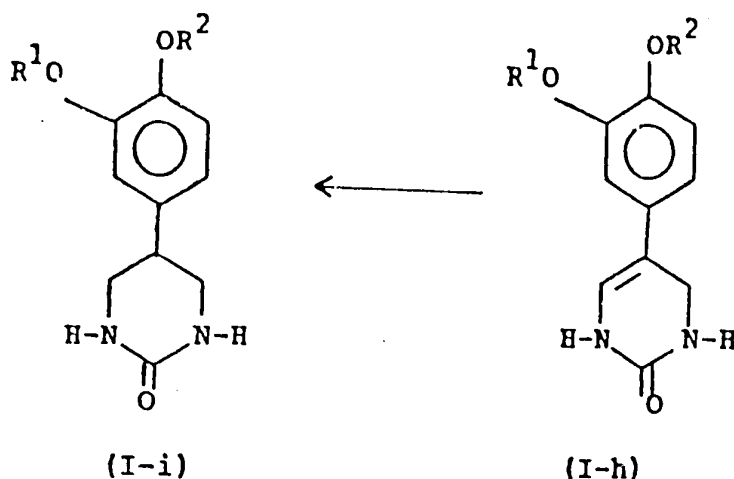
Cyclisation von (V) zu (I-a), worin Y eine 2-Imidazolidinon-5-yl-Gruppe ist, wird erreicht, indem man das Diamin (V) in einem reaktionsinerten Lösungsmittel mit N,N'-Carbonyldiimidazol oder 1,1-Carbonyldi-1,2,4-triazol in Tetrahydrofuran oder Tetrahydrofuran-Benzol bei 20°C bis 65°C behandelt. Man kann Phosgen verwenden, aber es ist wegen seiner Toxizität im Vergleich zu den vorstehend erwähnten Cyclisationsmitteln und der Notwendigkeit von höheren Temperaturen für die Cyclisation nicht bevorzugt. Das entsprechende Thion der Formel (I-b), worin Y eine 2-Imidazolidinthion-5-yl-Gruppe ist, wird in gleicher Weise, aber unter Verwendung von N,N'-Thiocarbonyldiimidazol als Cyclisationsmittel hergestellt. Die Verbindung der Formel (I-c), worin Y ein 1,2,3-Thiadiazolidin-5-yl-2,2-dioxid ist, können durch Verwendung von Sulfamid als Cyclisationsmittel hergestellt werden. Die Reaktion wird in Pyridin bei Rückflußtemperatur bis zur Vollständigkeit durchgeführt und das Produkt durch bekannte Methoden gewonnen.

Verbindungen, worin Y in der Formel (I) der Heterocycl-Ring (f) ist und X für O steht, können hergestellt werden gemäß Sequenz B:



Die Reaktanten der Formel (VI) werden aus Verbindungen der Formel (III) mittels dem Fachmann bekannten Methoden hergestellt. Ein zweckmäßiges Verfahren umfaßt die Oxidation von (III) mittels Jones-Reagens (Chromsäure und Schwefelsäure in Wasser). Das Oxidationsmittel wird zum Benzaldehydreaktant (III) in Aceton bei Raumtemperatur zugesetzt und die Säure (VI) wird durch Standardmethoden gewonnen. Die Säure (VI) wird sodann mittels bekannter Methoden verestert, erwünschterweise zu einem niederen Alkylester, und bevorzugt zum Methylester. Der Ester wird dann mit etwa zwei Äquivalenten Natrium-methylsulfinylmethid (gebildet durch Umsetzung von Natriumhydrid mit Dimethylsulfoxid) in Tetrahydrofuran bei etwa 0°C bis 10°C umgesetzt, um das β -Ketosulfoxid (VII) zu liefern. Isomerisierung des Ketosulfoxids (VII) mit wäßriger Säure bewirkt die Umlagerung (Pummerer) des Ketosulfoxids in das Hemimercaptal (VIII). Behandlung des Hemimercaptals mit Kupfer(II)-acetat-monohydrat in einem reaktionsinerten Lösungsmittel, wie Chloroform, liefert den α -Keto-aldehyd (IX). Die Keto-aldehyde der Formel (IX) werden leicht in Verbindungen der Formel (I-f) umgewandelt, indem man mit Formaldehyd und Ammoniumhydrid in einem reaktionsinerten Lösungsmittel, wie einem niederen Alkanol, insbesondere Ethanol, bei etwa 20°C bis 50°C behandelt, um das Imidazol zu erhalten. Sie werden zweckmäßigerweise in Form ihrer Säureadditionssalze isoliert. Verbindungen der Formel (I), worin X für O steht und Y die obigen Heterocycl-Ringe (e), (g), (h), (i), (m) oder (o) bedeutet, werden hergestellt gemäß Sequenz C:





In der Sequenz C werden Reaktanten der Formel (X) aus Verbindungen der Formel (III) durch bekannte Verfahren hergestellt, die die Reduktion der Aldehyd-Funktion zum Hydroxymethyl, zum Beispiel mit Natriumborhydrid, Umwandlung des Alkohols in das entsprechende Brom-Derivat mittels Triphenylphosphin-kohlenstofftetrabromid und Umsetzen des so erhaltenen Brom-Derivates mit Alkalimetall-cyanid zur Bildung von (X) umfassen. Reaktion von (X) mit Ethylformat in einem aprotischen reaktionsinerten Lösungsmittel, wie einem aromatischen oder aliphatischen Kohlenwasserstoff, wie Benzol, Toluol oder Hexan; einem Ether, wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Bis-(2-methoxyethyl)ether; und in Gegenwart einer Base genügender Stärke, wie Natriumhydrid, um ein Anion der aktiven Methylgruppe zu bilden, liefert Verbindungen der Formel (XI).

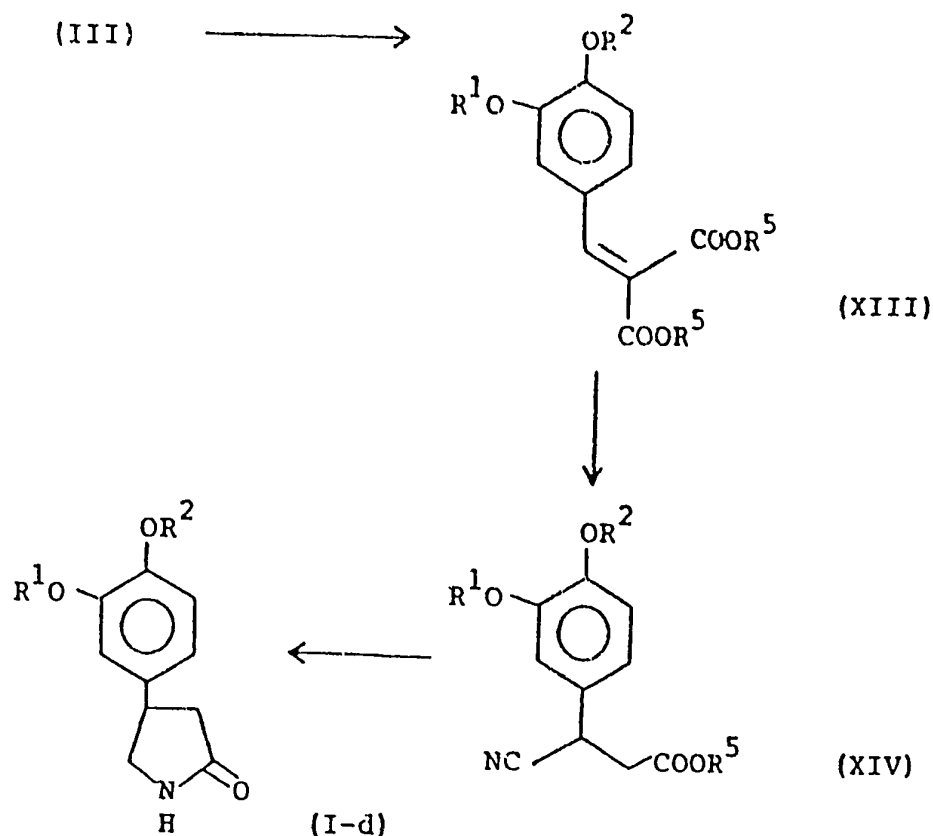
Umwandlung von (XI) in (XII) wird durch Hydrieren über Raney-Nickel in einem reaktionsinerten Lösungsmittel, wie einem niederen Alkanol, bei Drucken von etwa 15 bis etwa 100 psi (etwa 1 bis etwa 7 kg/cm²) bei Raumtemperatur erreicht. Es können andere Katalysatoren, wie Edelmetallkatalysatoren, verwendet werden. Ihre Verwendung kann jedoch die Reduktion der Formylgruppe zusammen mit der Nitrilgruppe zur Folge haben, was vermieden werden soll. Cyclisation von (XII) zu (I-e) erfolgt leicht durch Behandlung des Enamino-aldehyds (XII) mit Hydrazin in einem niederen Alkanollösungsmittel bei etwa 50°C bis 100°C. Das Pyrazol-Derivat (e) wird durch dem Fachmann bekannte Verfahren isoliert.

Die 6gliedrige Heterocycl-Struktur (I-g) wird durch Reaktion des Enamino-aldehyds (XII) mit Harnstoff in Gegenwart von Chlorwasserstoffsäure oder einer anderen starken Säure und in einem reaktionsinerten Lösungsmittel, wie einem niederen Alkanol oder Ethern, wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Bis(2-methoxyethyl)ether und 1,2-Dimethoxyethan, erzeugt. Das 4-Pyrimidinon (I-g) wird dann reduziert, um (I-h) und/oder (I-i) zu erhalten. Die Reduktion von (I-g) mit Raney-Nickel in einem reaktionsinerten Lösungsmittel, wie jenen, die oben angeführt sind, bei einer Temperatur von etwa 50°C bis zur Rückflußtemperatur des gewählten Lösungsmittels liefert das Tetrahydropyrimidinon (I-h). Weitere Reduktion über Raney-Nickel liefert das Hexahydropyrimidinon (I-i). Bei jeder der obigen Reduktionen ergibt ein Wasserstoffdruck von etwa 15 bis etwa 100 psi zufriedenstellende Ausbeuten. Andere Katalysatoren, wie Edelmetallkatalysatoren, können erwünschtenfalls natürlich für diese Reduktion verwendet werden.

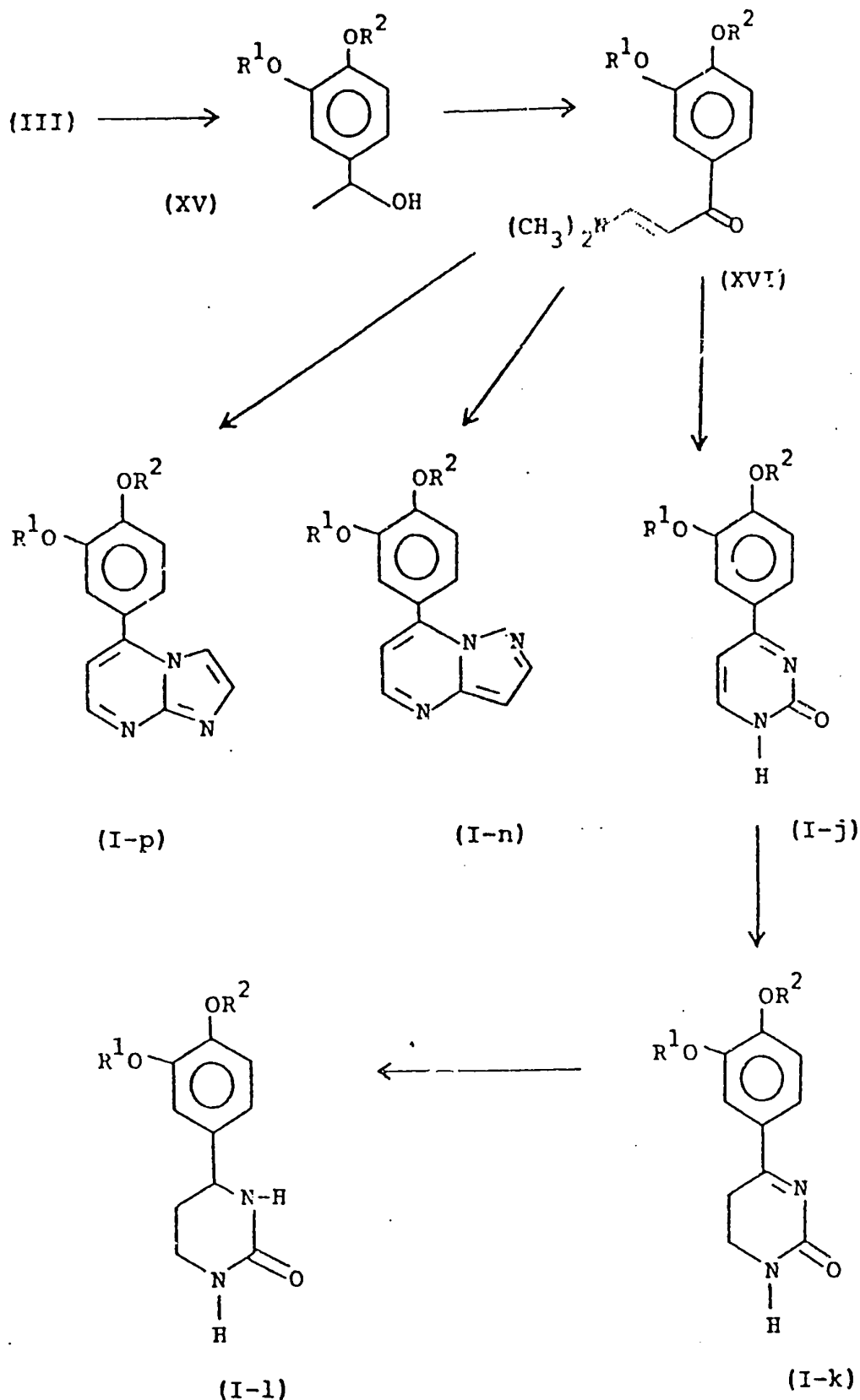
Alternativ werden Verbindungen der Formel (I-i) hergestellt, indem man den geeigneten 3-R¹O-4-R²O-Benzaldehyd der Formel (III) mit Cyanoessigsäure in einem reaktionsinerten Lösungsmittel, z. B. Pyridin, in Gegenwart von Piperidin, Morpholin, Piperazin oder einer anderen Base, die basischer ist als Pyridin, bei einer Temperatur von Raumtemperatur bis etwa 120°C, vorzugsweise bei 50° bis 100°C, umsetzt. Das 3-(3-R¹O-4-R²O-Phenyl) glutaronitril wird durch bekannte Verfahren isoliert, wie zum Beispiel durch Gießen der Reaktionsmischung in Wasser und Extrahieren des Produkts mit einem geeigneten Lösungsmittel, wie Ethylacetat. Das Glutaronitril-Derivat wird dann durch Behandlung mit Wasserstoffperoxid und Natriumcarbonat bei 0°C in einem reaktionsinerten Lösungsmittel, z. B. wäßrigem Aceton, in das entsprechende Glutaramid-Derivat umgewandelt. Die Reaktionsmischung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Das Diamid wird durch Einengen und Extraktion der Reaktionsmischung gewonnen. Das 3-(3-R¹O-4-R²O)-Glutaramid wird dann durch Reaktion in einem reaktionsinerten Lösungsmittel, z. B. Pyridin, cyclisiert, wobei Bleitetraacetat bei Raumtemperatur verwendet wird. Das Produkt wird durch Extraktion gewonnen.

Verbindungen der Formel (I-m) und (I-o) werden aus dem Enamino-aldehyd (XII) gewonnen, indem man ihn mit 3-Aminopyrazol bzw. einem 2-Aminoimidazol in Gegenwart einer Mineralsäure umsetzt. Ethanol ist als Lösungsmittel bevorzugt, obwohl reaktionsinerte Lösungsmittel, wie sie oben für die Herstellung von (I-g) angeführt sind, verwendet werden können. Die Reaktion wird bei Temperaturen von etwa 50°C bis zur Rückflußtemperatur des gewählten Lösungsmittels durchgeführt.

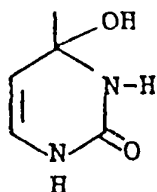
Verbindungen der Formel (I), worin der Heterocycl-Ring Y wie (d) oben ist, werden hergestellt wie angegeben in Sequenz D:



Knoevenagel-Kondensation des Aldehyds (III) mit einem $Di(C_{1-5})$ -Alkyl-malonat, z.B. Diethylmalonat, in einem reaktionsinerten Lösungsmittel, z.B. Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, cyclischen Ethern, Bis(2-methoxyethyl)ether, 1,2-Dimethoxy-ethan, in Gegenwart von Piperidin bei $50^{\circ}C$ – $150^{\circ}C$ liefert den ungesättigten Diester (XIII). Reaktion des Diesters in Ethanol oder einem anderen reaktionsinerten Lösungsmittel mit Natriumcyanid bei Raumtemperatur ergibt den Cyanoester (XIV). Reduktion des Cyanoesters in Essigsäure unter Verwendung eines Edelmetallkatalysators, z.B. Platinoxid, liefert den entsprechenden Aminosäureester, der dann durch Erhitzen in einem aromatischen Kohlenwasserstoff- oder Ether-Lösungsmittel, wie sie oben für die Knoevenagel-Kondensation angeführt sind, zum entsprechenden α -Carbathoxylactam cyclisiert wird. Verseifen des Carbathoxylactams mit ethanolischem Alkalimetallhydroxyd bei Rückfluß und Neutralisieren des so gebildeten Natriumsalzes liefert das α -Carboxylactam, das bei etwa $180^{\circ}C$ thermisch decarboxyliert wird, um das Pyrrolidon (I-d) zu erhalten. Die Herstellung von Verbindungen der Formel (I), worin X für O steht, und Y die Heterocycl-Ringe (j), (k), (l), (n) und (p) darstellt, wird in Sequenz E unten gezeigt:



In dieser Sequenz wird eine Verbindung der Formel (III) durch die gut bekannte Grignard-Reaktion in das Carbinol (XV) umgewandelt. Das Carbinol wird dann mit Hilfe von Jones-Reagenz unter Bedingungen, wie sie oben für die Verbindungen der Formel (VI) in Sequenz F beschrieben sind, oxidiert, um das entsprechende Keton zu liefern. Behandlung des Ketons in Trisdimethylaminomethan, einem Reagenz zur Einführung der Dimethylaminoethylidengruppe, bei Rückflußtemperatur liefert Verbindungen der Formel (XVI). Dieses vielseitige Reagens dient als Grundbaustein für die Heterocycl-Verbindungen (I-j), (I-k), (I-l), (I-n) und (I-p) dieser Erfindung. Reaktion von (XVI) mit Harnstoff in ethanolischer Salzsäure liefert (I-j) oder eine verwandte Verbindung, worin der Heterocycl-Rest 4-(4-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-pyrimidinon) der Formel



(ja)

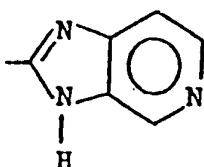
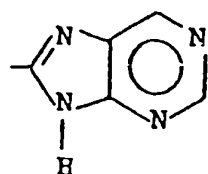
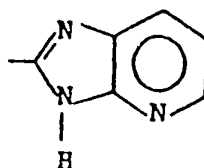
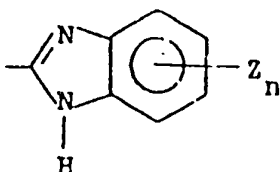
ist, oder eine Mischung dieser beiden Verbindungstypen. Das Produkt der Cyclisation von Harnstoff mit (XVI) hängt von der Reaktionszeit ab. Durchführung der Reaktion bei oder in der Nähe der Rückflußtemperatur während etwa einer Stunde liefert vor allem das hydratisierte Produkt, worin der Heterocyclylrest (ja) ist. Eine Erhitzungszeit von etwa zwei Stunden liefert eine Mischung der zwei Produkte mit annähernd gleichen Anteilen. Eine längere Reaktionsdauer, z. B. 4 bis 6 Stunden, ergibt (I-j)-Verbindungen, dehydratisierte Derivate der (I-ja)-Verbindungen als Hauptprodukt.

Reduktion von (I-j)-Verbindungen, z. B. mit Raney-Nickel oder einem Edelmetallkatalysator, liefert Verbindungen der Formeln (I-k) oder (I-l). Das individuelle Produkt hängt von den Reduktionsbedingungen ab, wie der Fachmann leicht feststellen wird. Verbindungen der Formel (I-j) werden aus den hydratisierten Vorprodukten, worin Y (ja) ist, durch Erhitzen in ethanolischer Salzsäure bis zur vollständigen Entfernung der Wasserelemente gewonnen.

Verbindungen der Formel (I-p) und (I-n) werden leicht durch Umsetzen von Verbindungen der Formel (XVI) mit 2-Aminoimidazol bzw. 3-Aminopyrazol unter Bedingungen erhalten, die jenen entsprechen, wie sie oben für die Herstellung von (I-o) und (I-m) angegeben wurden.

Verbindungen der Formel (I), worin XR^1 für $-\text{NH}-\text{R}^1$ steht, werden durch Verfahren hergestellt, die jenen in den oben angegebenen Reaktionssequenzen ähnlich sind. Der Unterschied besteht in der Verwendung des geeigneten Ausgangsmaterials 3-Nitro-4-OR²-benzaldehyd, 3-Nitro-4-OR²-benzylcyanid oder 3-Nitro-4-OR²-benzoesäure anstelle der 3-OR¹-4-OR²-Diether-Reaktanten der Sequenzen A-E. Die obigen Reaktionssequenzen werden auf diese Reaktanten angewendet, um Verbindungen zu erhalten, worin die $-\text{XR}^1$ -Gruppe in Verbindungen der Formel (I) durch Nitro ersetzt ist. Reduktion dieser Nitrogruppe zur Aminogruppe durch bekannte Verfahren, wie die Verwendung von Platinoxid/Wasserstoff, liefert das entsprechende Amino-Derivat. Reduktive Alkylierung des Amino-Derivats mit dem geeigneten Polycycloalkylketon gemäß dem Fachmann bekannten Verfahren liefert die Verbindung der Formel (I), in der die Aminogruppe NH_2 in $-\text{NHR}^1$ umgewandelt wurde.

Ebenfalls von Interesse für die gleichen Verwendbarkeiten und in gleicher Weise sind Verbindungen der Formel (I), worin Y eine der folgenden Heterocyclyl-Reste ist:



Z ist Wasserstoff, C₁₋₄-Alkoxy, Cl; und

n ist 1 oder 2. Diese Verbindungen werden gemäß dem in Indian J. Chem., 18B, 428 (1979), beschriebenen allgemeinen Verfahren hergestellt. Das Verfahren besteht darin, daß man äquimolare Mengen von 3-R¹O-4-R²O-Benzaldehyd der Formel (III) oben und das geeignete ortho-Diamin der 6gliedrigen Ringkomponente des kondensierten Ringsystems (z. B. 1,2-Diaminobenzol) bei 100°C in Nitrobenzol umsetzt. Das Nitrobenzol dient gleichzeitig als Lösungsmittel und auch als Oxidationsmittel. Die Reaktion ist im allgemeinen in 2-3 Stunden vollständig. Das Produkt wird durch bekannte Methoden gewonnen, einschließlich „Flash“-Säulenchromatographie an Kieselgel.

Die Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel (I), welche eine basische Gruppe aufweisen, können leicht durch Zusatz einer stöchiometrischen Menge der geeigneten Säure zur Verbindung der Formel (I) in einem Lösungsmittel, vorzugsweise einem, indem die Verbindung der Formel (I) wenigstens teilweise löslich ist, hergestellt werden. Das Säureadditionssalz, falls es im Lösungsmittelsystem löslich ist, wird gewonnen durch Abdampfen des Lösungsmittels oder durch Zusatz eines Nichtlösungsmittels für das Salz, um es aus dem Reaktionslösungsmittel auszufällen.

Die Verbindungen dieser Erfindung der Formel (I) wirken als Calcium-unabhängige c-AMP-Phosphodiesterase-Hemmer und sind als Antidepressiva nützlich. Ihre Wirksamkeit als calciumunabhängige c-AMP-Phosphodiesterase-Hemmer wird nach der Methode von Davis, *Biochimica et Biophysica Acta*, 797, 354–362 (1984), festgestellt. Bei diesem Verfahren werden calciumunabhängige- und -abhängige Phosphodiesterasen (UPDE bzw. APDE) aus Hirnrinden von weiblichen Sprague-Dawley-Ratten hergestellt, wobei zuerst das Gehirngewebe in einem 20 mM Tris-HCl-Puffer von pH 7,5, der auch 1 mM $MgCl_2$, 3 mM 2-Mercaptoethanol und 0,1 mM EGTE (Ethylenglycol-bis-(beta-aminoethylether)-N,N'-tetraessigsäure) enthält, homogenisiert wird. Das Homogenat wird mit $105000 \times g$ während 60 Minuten zentrifugiert. Die überstehende, die Enzyme enthaltende Flüssigkeit wird durch eine Säule von Sephadex G-200 geleitet, um die UPDE von der APDE zu trennen. Die beiden Phosphodiesterasen werden jede durch Affinitätschromatographie an einer Säule von Calmodulin-Sepharose weiter gereinigt. Die Phosphodiesterase-Wirksamkeit wird durch Verwendung von 0,1 ml Reaktionsmischung bestimmt, die Tris-HCl-Puffer von pH 7,5 (5 μ mol), $MgCl_2$ (0,5 μ mol) und $[3H]cAMP$ (New England Nuclear, NET-275) enthält. Die Endkonzentration von cAMP ist 1,0 μ M (enthaltend 400000 dpm $[3H]cAMP$). Zehn μ l von Vehikel- oder Hemmer-Lösung und 10 μ l frische UPDE bzw. APDE oder entsprechend gekochte Enzyme werden zu 80 μ l Substrat in Tris-HCl/ $MgCl_2$ -Puffer zugesetzt. Die Reaktionsmischungen werden während 8 Minuten bei 37°C bebrütet und während 2 Minuten in ein heißes Wasserbad gegeben, um die Hydrolyse von cAMP zu unterbrechen. Träger-5'-AMP (0,5 ml von 0,5 mM 5'-AMP in 0,1 M HEPES (N-2-Hydroxyethylpiperazin-N'-2-ethansulfonsäure)-0,1 M NaCl-Puffer von pH 8,5) wird zugesetzt und der Inhalt der Bebrütungsröhrchen wird auf Säulen von Polyacrylamid-boronat-Affinitätsgel (BIO-RAD Affi-Gel 601 Boronate Gel) gegeben. Das nichtumgesetzte $[3H]cAMP$ eluiert aus dem Gel mit 7,5 ml des 0,1 M HEPES-NaCl-Puffers. Das $[3H]5'$ -AMP eluiert aus dem Gel mit 7,5 ml des 0,1 M HEPES-NaCl-Puffers. Das $[3H]5'$ -AMP-Produkt wird mit 7 ml 50 mM Na-acetat-Puffer von pH 4,8 eluiert. Ein-ml Aliquote der letzteren Eluate werden in einem Flüssig-Scintillations-Zähler ausgewertet, um ihren Gehalt an radioaktivem 5'-AMP zu bestimmen.

Wenn sie zur Behandlung von Depression und verschiedenen anderen neurologischen und psychischen Störungen, die durch Entzug, Angst, Denkstörungen und Wahn charakterisiert sind, verwendet werden, werden sie als solche oder in Form von pharmazeutischen Präparaten eingesetzt, die eine Verbindung der Formel (I) und pharmazeutisch verwendbare Trägermaterialien oder Verdünnungsmittel enthalten. Für die orale Verabreichung, der bevorzugten Verabreichungsart dieser Verbindungen, umfassen geeignete pharmazeutische Trägermaterialien inerte Verdünnungsmittel oder Füllstoffe, wodurch Dosierungsformen, wie Tabletten, Pulver, Kapseln u. dgl. gebildet werden. Diese pharmazeutischen Präparate können erwünschtenfalls zusätzliche Bestandteile, wie Geschmacksstoffe, Bindemittel, Hilfsstoffe u. dgl. enthalten. Zum Beispiel werden Tabletten, die verschiedene Hilfsstoffe, wie Natriumcitrat, enthalten, zusammen mit verschiedenen Sprengmitteln, wie Stärke, Alginsäure und gewisse komplexe Silikate, zusammen mit Bindemitteln, wie Polyvinylpyrrolidon, Rohrzucker, Gelatine und Akazia, verwendet. Zusätzlich sind häufig Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talk für Tablettierungszwecke nützlich. Feste Präparate von ähnlicher Art können auch als Füllstoffe in gefüllten Weich- und Hartgelatinekapseln verwendet werden. Bevorzugte Materialien dafür schließen Lactose oder Milchzucker und Polyethylenglycole mit höherem Molekulargewicht ein.

Für die orale Verabreichung beträgt die tägliche Dosis an aktivem Mittel der Formel (I) etwa 0,1 mg bis etwa 10 mg und für die parenterale Verabreichung, vorzugsweise i. v. oder i. m., etwa 0,01 mg bis etwa 5 mg. Der verschreibende Arzt wird natürlich schließlich die geeignete Dosis bei einem bestimmten Menschen bestimmen in Abhängigkeit von Faktoren, wie Schwere der Symptome des Patienten und Reaktion des Patienten auf ein bestimmtes Arzneimittel.

Die antidepressive Wirksamkeit von Verbindungen dieser Erfindung wird durch das Verzweiflungs-Verhaltensparadigma (behavioral despair paradigm) bestimmt, wie es von Porsolt et al. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 227, 327–336 (1977), beschrieben wurde.

Bei diesem Verfahren wird ein depressiver Zustand in Mäusen herbeigeführt, indem sie in einem engen Wasser enthaltenden Zylinder, aus dem es kein Entkommen gibt, zu schwimmen gezwungen werden. Das Verfahren besteht darin, daß eine Maus mit der Testverbindung per os injiziert und dann (30 Minuten nach der Injektion) in ein 1-Liter Standard-Becherglas, enthaltend 800 ml Wasser von 25°C, gegeben wird.

Ein Beobachter bewertet die Beweglichkeit des Tieres (0 = beweglich; 1 = unbeweglich) alle 30 Sekunden während 5 Minuten, beginnend 2 Minuten, nachdem es in das Wasser gegeben wurde. Männliche CD (Charles River)-Mäuse (10 pro Behandlung) mit einem Gewicht von 20–25 g werden als Versuchstiere verwendet. Die Verbindungen werden in einer Lösung (Vehikel) verabreicht, die 0,9%ige Kochsalzlösung (90%), Dimethylsulfoxid (5%) und Emul 4 (5%) enthält. Alle Arzneimittel werden in einem Volumen von 10 ml/kg injiziert. Eine mit dem Vehikel behandelte Maus hat in typischer Weise eine Schwimmleistung von 9, während ein antidepressives Arzneimittel das Ausmaß der Unbeweglichkeit vermindert, was zu einer Verminderung der Schwimmleistung führt.

Das zweite Verfahren ist die Methode von Koe et al., *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 226, 686–700 (1983), welche die Bestimmung der Fähigkeit eines Testarzneimittels darstellt, der Reserpin-Hypothermie in Mäusen entgegenzuwirken. Bei diesem Verfahren werden Mäuse in einen Raum mit einer Umgebungstemperatur von 20°C gebracht. Die Mäuse werden einzeln in Plastikkammern mit einem Kartonboden untergebracht, mit Reserpin (1,0 mg/kg s. c.) injiziert und während 18 Stunden bei 18–19°C gehalten. Dann werden ihre Rektaltemperaturen bestimmt, und unmittelbar danach erhalten sie die Kochsalzlösungs- oder Arzneimittelbehandlung. Die Rektaltemperaturen werden abermals gemessen, üblicherweise nach 1, 2 und 4 Stunden nach dieser zweiten Injektion. Die Ergebnisse werden als mittlere Steigerung der reserpinieniedrigten Temperatur dargestellt, ausgedrückt entweder als prozentuelle oder absolute Steigerung. In typischer Weise zeigen Reserpin-vorbehandelte Mäuse, denen ein Vehikel gegeben wurde, Rektaltemperaturen von im Mittel etwa 20–22°C 4 Stunden nach den Vehikeln. Behandlung mit Desipramin (10 mg/kg p. o.), einem bekannten Antidepressivum, ergibt Temperaturen von im Mittel 30–33°C (etwa eine 40–50%ige Steigerung). Verabreichung von Verbindungen der Formel (I) bewirkt eine Steigerung der Rektaltemperatur bei Testmäusen.

Verbindungen der Formel (I) sind weniger emetisch als Rolipram und bedeuten deshalb einen Vorteil gegenüber Rolipram. Ihr emetisches Verhalten wird bestimmt, indem man das Testarzneimittel, gelöst in Ethanol (10 mg/ml) und auf die Dosis des gewählten endgültigen Volumens mit destilliertem Wasser verdünnt, wobei der Ethanolgehalt der endgültigen Lösung 10 % nicht übersteigt, an Hunde verabreicht. Die Arzneimittellösung wird durch eine orale Sonde in einem konstanten Volumen von 2 ml/kg Körpergewicht verabreicht, und die Hunde werden dann in Hinblick auf Emesis beobachtet. Falls Emesis auftritt, wird die Latenz (Zeit von der Injektionszeit bis zur Emesis) festgehalten. Falls 30 Minuten nach der Verabreichung des Arzneimittels keine Emesis eintritt, wird an das nächste Versuchstier eine höhere Dosis verabreicht. Die Ausgangsdosis von 100 µg/kg wurde basierend auf der minimalen effektiven Dosis von Rolipram verwendet.

Ausführungsbeispiele

Die folgenden Beispiele dienen nur der weiteren Veranschaulichung. Die folgenden Abkürzungen für Peakformen werden bei der Angabe der ¹H-NMR-Werte verwendet: bs, breites Singulett; s, Singulett; d, Dublett; t, Triplett; qu, Quadruplett; m, Multiplett. In den Beispielen wurde keine Anstrengung gemacht, die Ausbeute irgendeiner gegebenen Reaktion zu optimieren.

Beispiel 1

alpha-N-Methylamino-3-(bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxybenzol-acetonitril

3-(Bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxybenzaldehyd (7:3 Endo:Exo-Mischung) (3,5 g, 0,014 mol) werden in 50 ml Ethanol gelöst. Dazu wird Natriumcyanid (0,736 g, 0,015 mol) und Methylamin-hydrochlorid (1,0 g, 0,015 mol) zugesetzt, und es wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung verdünnt und mit Ethylether (3 x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten werden mit gesättigter Natriumchloridlösung (3 x 30 ml) gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, wodurch 4,15 g (100%) des Cyanoamins als klares Öl erhalten werden. Die Cyanoamine werden als 7:3 Endo:Exo-Mischung der Biocycloalkylether erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 7,2–6,8 (m, 3H), 4,72 (bs, 1H), 4,6–4,7 (m, 0,7H) [endo], 4,2–4,3 (m, 0,3H) [exo], 3,9 (bs, 3H), 3,5 (m, 1H), 2,6 (bs, 3H), 2,7–1,0 (m, 10H).

In gleicher Weise werden die folgenden Umwandlungen durchgeführt:

3-(Endo-tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-yloxy)-4-methoxybenzaldehyd wird in das entsprechende Aminonitril in 89,4%iger Ausbeute umgewandelt.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 7,1–6,81 (m, 3H), 4,7 (bs, 1H), 4,6 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 2,6 (s, 3H), 2,8–1,0 (m, 14H);

3-(Exo-tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-4-yloxy)-4-methoxybenzaldehyd in 97,2%iger Ausbeute in das entsprechende Aminonitril.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 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), 2,3–1,2 (m, 12H);

3-(Exo-benzobicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxybenzaldehyd in annähernd quantitativer Ausbeute in das entsprechende Aminonitril.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 7,4–6,9 (m, 7H), 4,6 (bs, 1H), 4,4 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,6 (bs, 1H), 3,4 (bs, 1H), 3,35 (bs, 1H), 2,5 (bs, 3H), 2,25 (m, 1H), 1,95 (m, 3H);

3-(Endo-benzobicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxybenzaldehyd in quantitativer Ausbeute in das entsprechende Aminonitril.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 7,2–6,95 (m, 6H), 6,8 (m, 1H), 5,1 (m, 1H), 4,7 (bs, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,61 (bs, 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-tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-yloxy)-4-methoxybenzaldehyd in das entsprechende Aminonitril in 95,4%iger Ausbeute.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 7,0–6,7 (m, 3H), 4,7 (m, 1H), 4,65 (bs, 1H), 3,87, 3,85 (s, 3H), [2-Methoxyle], 2,5 (bs, 3H), 2,2–2,5 (m, 14H).

Beispiel 2

2-Methylamino-2-[3-(bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]ethylamin

In einen mit der Flamme getrockneten 1-Liter-Rundkolben wird Diisobutylaluminiumhydrid (DiBAL-H, 46,6 ml einer 1,5 molaren Lösung in Toluol, 0,07 mol) und 150 ml trockenes Toluol gegeben. Die Hydridlösung wird auf –78°C gekühlt und im Laufe einer Stunde tropfenweise mit dem Cyanoamin von Beispiel 2 (4,00 g, 0,014 mol) in Form einer Lösung in 250 ml trockenem Toluol versetzt. Die Reaktionsmischung wird 2 Stunden bei –78°C gerührt und wird langsam auf 0°C erwärmt, worauf die Reaktion langsam durch tropfenweisen Zusatz einer gesättigten Lösung von Natrium-kaliumtartrat (10 ml) unterbrochen wird. Wenn keine Gasentwicklung mehr festgestellt werden kann, werden sorgfältig zusätzliche 40 ml Tartratlösung zugesetzt, und die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionsaufschlämmung wird mit 150 ml Ethylether verdünnt, und die wässrige Schicht wird mit Ethylether (2 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigte Ätherschicht wird mit gesättigter Tartratlösung (2 x 50 ml), Wasser (2 x 50 ml) und gesättigter Natriumchloridlösung (2 x 50 ml) gewaschen. Die organische Schicht wird über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, wodurch 3,19 g (78,5%) des Diamins als hellgelbes Öl erhalten werden. Die Diamine werden als 7:3 Endo:Exo-Mischung der Bicyclo[2.2.1]-hept-2-yloxy-Ether erhalten. In gleicher Weise werden die folgenden 2-Methylamino-2-[3-(R¹O)-4-methoxyphenyl]ethylamine aus geeigneten Reaktanten hergestellt:

R¹O = Endo-benzobicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy in 39%iger Ausbeute.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 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-benzobicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy in 94,5%iger Ausbeute.

R¹O = Endo-tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-4-yloxy in 96%iger Ausbeute.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 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, CDCl₃): delta 6,7–7,0 (m, 3H), 4,6 (m, 0,7H), 4,2 (m, 0,3H), 3,8 (bs, 3H), 3,64 (bs, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,7–2,85 (m, 2H), 2,3 (bs, 3H), 2,5–1,0 (m, 10H).

In gleicher Weise werden die folgenden Diamine aus geeigneten Reaktanten hergestellt:

2-Methylamino-2-[3-(endo-tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-yloxy)-4-methoxyphenyl]ethylamin in annähernd quantitativer Ausbeute.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 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-tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-4-yloxy)-4-methoxyphenyl]ethylamin in 76,62%iger Ausbeute.

Beispiel 3

1-Methyl-5-[3-(bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]-2-imidazolidinon

Die Diamine von Beispiel 2 (3,19 g, 0,011 mol) werden in trockenem Tetrahydrofuran gelöst und mit 1,1-Carbonyldiimidazol (2,67 g, 0,0165 mol) behandelt. Die Reaktionsmischung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird in 50 ml Wasser gegossen und mit Ethylacetat (2 × 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten werden mit 1 N Natriumhydroxydlösung (2 × 30 ml), 1 N Salzsäure (2 × 30 ml), Wasser (2 × 30 ml) und gesättigter Salzlösung (3 × 30 ml) gewaschen. Die organische Schicht wird über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum zu einem klaren Öl eingeeengt, das mit Ether verrieben wird, wodurch 622 mg (17,8%) des Imidazolidinons als weißer Feststoff erhalten werden.

Schmp. 142–144°C. Das Material stellt eine Mischung der 2 Diastereoisomerenpaare dar.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): delta 6,7–6,85 (m, 3H), 5,7 (bs, 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, d = 11,5 Hz, J = 8 Hz), 3,21 (dd, J = 11,5, J = 8,1 Hz), 2,6 (s, 3H), 2,6–1,0 (m, 10H).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): delta 163,2, 149,8, 148,7, 131,7, 119,3, 113,2, 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 Linien).

MS: M⁺ = 316,0, 222,1, 95.

In ähnlicher Weise werden durch Cyclisation der geeigneten Diamine die folgenden Imidazolidinone hergestellt:

1-Methyl-5-[3-(endo-tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-yloxy)-4-methoxyphenyl]-2-imidazolidinon in 20,7%iger Ausbeute. Schmp. 149 bis 152°C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 6,9–6,8 (m, 3H), 5,15 (bs, 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).

HRMS (hochaufgelöstes Massenspektrum) 356.2120 Ber. als C₂₁H₂₈N₂O₃ 356.2099.

Analyse:

Ber.	Gef.
C 70,76	70,72
H 7,92	7,86
N 7,86	7,79

1-Methyl-5-[3-(exo-tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-4-yloxy)-4-methoxyphenyl]-2-imidazolidinon in 11,42%iger Ausbeute.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 6,8 (m, 3H), 6,1 (bs, 1H), 4,8 (m, 1H), 4,4 (m, 1H), 3,8 (bs, 3H), 3,7 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,6 (s, 3H), 3,6–1,2 (m, 14H).

¹³C-NMR (75,43 MHz, CDCl₃): delta 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 Linien).

Analyse Ber. als C₂₁H₂₈N₂O₃:

C, 70,75; H, 7,91; N, 7,86.

C, 68,76; H, 7,61; N, 8,35.

1-Methyl-5-[3-(endo-benzobicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]-2-imidazolidinon in 13,74%iger Ausbeute.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 7,2–7,05 (m, 4H), 6,8 (m, 3H), 5,1 (m, 1H), 4,85 (bs, 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-benzobicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]-2-imidazolidinon in etwa 17%iger Ausbeute.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 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 (bd, 1H), 3,4 (bs, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,67 + 2,65 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 1,95 (m, 3H).

Analyse Ber. als C₂₂H₂₄N₂O₃:

C, 72,50; H, 6,63; N, 7,68.

Gef.: C, 71,73; H, 6,78; N, 7,28.

1-Methyl-5-[3-(endo-tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-4-yloxy)-4-methoxyphenyl]-2-imidazolidinon in 7,2%iger Ausbeute.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 6,8–6,7 (m, 3H), 5,75 (bs, 1H), 4,75 (bs, 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, CDCl₃): delta 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 Linien).

Analyse Ber. als C₂₁H₂₈N₂O₃:

C, 70,75; H, 7,91; N, 7,86.

Gef. C, 69,74; H, 7,93; N, 7,48.

Beispiel 4

1-n-Butyl-3-methyl-4-[3-(bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]-2-imidazolidinon

Das Imidazolidinon von Beispiel 3 (0,5 g, 1,58 mmol) wird in 20 ml THF und 5 ml DMG gelöst, mit Natriumhydrid (41 mg, 1,73 mmol) behandelt, auf 0°C gekühlt und mit n-Jodbutan (0,581 g, 3,15 mmol) behandelt. Die Reaktionsmischung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und während 24 Stunden gerührt. Sie wird dann mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Die organische Schicht wird mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Produkt wird mit Ether verrieben, wodurch 211 mg (35,8%) des Produktes erhalten werden. Dieses Material ist eine 7:3 Endo/Exo-Isomerenmischung.

Analyse: Ber. als C₂₂H₃₂N₂O₃:

C, 70,93; H, 8,66; N, 7,52.

Gef.: C, 69,95; H, 8,66; N, 7,43.

Beispiel 5**1-Acetyl-3-methyl-4-[3-(bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]-2-imidazolidinon**

Wiederholung des Verfahrens von Beispiel 4, wobei aber eine entsprechende Menge Acetylchlorid anstelle von n-Jodbutan verwendet wird, liefert die Titelverbindung in 29,3%iger Ausbeute.

Analyse (als Hemihydrat):

Ber. als $C_{20}H_{26}N_2O_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$:

C, 65,44; H, 7,41; N, 7,63.

Gef.: C, 65,36; H, 7,29; N, 7,00.

Beispiel 6**1,3-Dimethyl-4-[3-(bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]-2-imidazolidinon**

Wiederholung des Verfahrens von Beispiel 4, wobei aber eine stöchiometrische Menge von Jodmethan anstelle von n-Jodbutan verwendet wird, liefert die Titelverbindung in 56,3%iger Ausbeute:

Analyse: Ber. als $C_{18}H_{26}N_2O_3$:

C, 68,86; H, 7,90; N, 8,45.

Gef.: C, 68,57; H, 7,87; N, 8,14.

Beispiel 7**1-Methyl-5-[3-(bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]-1,2,3-thiadiazolidin-2,2-dioxid**

Die Diamine von Beispiel 2 (3,3g, 11,37 mmol) werden in 180 ml trockenem Pyridin gelöst und mit Sulfamid (1,36g, 14,22 mmol) behandelt. Die Reaktionsmischung wird bis zum Rückfluß erwärmt und während 15 Stunden bei Rückfluß gehalten. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 500 ml Ethylether verdünnt und mit 5×100 ml H_2O , 5×100 ml 1 N HCl und 2×200 ml Wasser gewaschen. Die organische Schicht wird über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der rohe Rückstand wird an SiO_2 mit 50% Ethylacetat/Hexane als Elutionsmittel chromatographiert. Die geeigneten Fraktionen werden gesammelt und eingeeengt, wodurch 1,35g (33,7%) des cyclischen Sulfamides als orangefarbener Feststoff erhalten wird.

Schmp.: 55,57°C.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): delta 6,85–6,7 (m, 3H), 4,7–4,5 (m, 1,5H), 4,3–4,1 (m, 1,5H), 3,8 (bs, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 2,51 (bs, 3H), 2,6–1,0 (m, 10H).

HRMS 352.1457 (M^+) Ber. als $C_{17}H_{24}N_2O_4S$, 352.1466.

Beispiel 8**1-Methyl-5-[3-(bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]-2-imidazolidinthion**

Die Diamine von Beispiel 2 (2,3g, 7,93 mmol) werden in 65 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit N,N-Thiocarbonyl-imidazol (1,76g, 9,91 mmol) behandelt. Die Reaktionsmischung wird 41 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird aufgearbeitet, indem man mit 250 ml Ethylether verdünnt. Die gesammelten organischen Schichten werden mit 1×80 ml Wasser, 2×100 ml 0,5 N NaOH-Lösung, 2×100 ml 0,5 N HCl-Lösung, und 1×100 ml Wasser gewaschen. Die organische Schicht wird über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der rohe Rückstand wird durch „Flash“-Chromatographie an Kieselgel mit 50% Ethylacetat/Hexane als Elutionsmittel gereinigt. Die geeigneten Fraktionen werden gesammelt und eingeeengt, wodurch 1,70g (65,5%) einer 7:3 Endo:Exo-Mischung der Thioimidazolidinone als hellgelber Feststoff erhalten wird.

Schmp.: 149–150,5°C.

1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$): delta 6,9–6,7 (m, 3H), 6,15 (bs, 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 (bs, 3H), 2,6–1,1 (m, 10H).

HRMS 332.1559 (M^+) Ber. als $C_{18}H_{24}N_2SO_2$, 332.1583.

Beispiel 9**alpha-N-Methylamino-3-(exo-bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxybenzol-acetonitril**

3-(Exo-bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxybenzaldehyd (4,22g, 17,0 mmol) wird in 60 ml Ethanol gelöst und mit Methylaminhydrochlorid (1,40g, 21,27 mmol) und Natriumcyanid (1,04g, 21,27 mmol) behandelt. Zur Reaktionsmischung werden 15 ml Wasser gegeben, um die Mischung homogen zu machen. Die Reaktionsmischung wird 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird durch Zusatz von 250 ml Ethylether aufgearbeitet und wird mit 3×100 ml Wasser und 1×100 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Schicht wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, wodurch 4,45g (91%) des Amino-nitrils als klares hellgelbes Öl erhalten werden.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): delta 7,1–6,8 (m, 3H), 4,7 (bs, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,5–1,0 (m, 10H).

Beispiel 10**2-Methylamino-2-[3-(exo-bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]ethylanin**

Das Exo-bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy-aminonitril von Beispiel 9 (4,45g, 15,56 mmol) wird in 100 ml trockenem Toluol gelöst und zu einer auf $-78^\circ C$ gekühlten Lösung von Dibal-H (70,01 mmol) in 300 ml Toluol zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird 4 Stunden bei $-78^\circ C$ gerührt. Das Kältebad wird entfernt und die Reaktion durch langsamen tropfenweisen Zusatz von 100 ml einer gesättigten Natrium/Kaliumtartrat-Lösung unterbrochen. Die Reaktionsmischung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und mit 500 ml Ethylacetat verdünnt. Die Schichten werden getrennt, und die wäßrige Schicht wird mit Natriumchlorid gesättigt und mit 1×100 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten werden mit 1×100 ml gesättigter Natrium/Kaliumtartrat-Lösung und 2×100 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Schicht wird über Kaliumcarbonat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, wodurch 4,0g (90%) des Exo-bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy-diamins als klares viskoses Öl erhalten werden.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): delta 6,83 (m, 3H), 4,22 (dd, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,38 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,5–1,0 (m, 10H).

Beispiel 11**1-Methyl-5-[3-(exo-bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]-2-imidazolidinon**

Das Exo-bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy-diamin von Beispiel 10 (4,0 g, 13,79 mmol) wird in 170 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit N,N-Carbonyldiimidazol (2,8 g, 17,24 mmol) behandelt. Die Reaktionsmischung wird 40 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird durch Verdünnen mit 300 ml Ethylether aufgearbeitet und mit 1 × 100 ml Wasser, 1 × 100 ml 0,5 N Natriumhydroxid-Lösung, 1 × 100 ml 0,5 N HCl-Lösung und 1 × 100 ml H₂O gewaschen. Die organische Schicht wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird durch „Flash“-Chromatographie an Kieselgel mit 50% Ethylacetat/Hexane als Elutionsmittel gereinigt. Die geeigneten Fraktionen werden gesammelt und im Vakuum eingeengt, wodurch 1,60 g (36,7%) des Imidazolidinons als weißes Pulver erhalten werden.

Schmp. 148–151°C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 6,8 (m, 3H), 5,3 (3, 1H), 4,4 (m, 1H), 4,2 (bd, 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).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): delta 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 Linien).

HRMS 316,1816 (M⁺) Ber. als C₁₈H₂₄N₂O₃ 316,1787.

Beispiel 12**alpha-N-Methylamino-3-(endo-bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxybenzol-acetonitril**

Das Aminonitril wird aus 3-(Endo-bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxybenzaldehyd (3,46 g, 14,06 mmol) gemäß dem Verfahren von Beispiel 1 hergestellt, wodurch 3,8 g (95%) des Produkts gewonnen werden.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 7,0–6,75 (m, 3H), 4,62 (bs, 1H), 4,7–4,5 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,6 (bs, 3H), 2,3 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 2,2–1,1 (m, 6H).

Beispiel 13**2-Methylamino-2-[3-(endo-bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]ethylamin**

Das Diamin wird gemäß dem Verfahren von Beispiel 2 aus dem Aminonitril (3,8 g, 13,28 mmol) von Beispiel 12 hergestellt, wodurch 3,9 g (~100%) des Produkts gewonnen werden.

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

Beispiel 14**1-Methyl-5-[3-(endo-bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]-2-imidazolidinon**

Das Imidazolidinon wird gemäß der Methode von Beispiel 4 aus dem Diamin von Beispiel 13 (3,9 g, 13,44 mmol) hergestellt, wodurch 1,6 g (38%) des Produkts als weißer Feststoff gewonnen werden; Schmp. 148–149,5°C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 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).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): delta 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 Linien).

Einige Verdoppelungen wegen fernen Diastereomeren.

Beispiel 15**alpha-N-Methylamino-3-(exo-bicyclo[2.2.2]oct-2-yloxy)-4-methoxybenzol-acetonitril**

3-(Exo-bicyclo[2.2.2]oct-2-yloxy)-4-methoxybenzaldehyd (3,30 g, 12,7 mmol) wird in 50 ml Ethanol gelöst und dazu wird Methylamin-hydrochlorid (1,28 g, 19 mmol) und Natriumcyanid (930 mg, 19 mmol) zugesetzt. Zu dieser Suspension wird tropfenweise Wasser zugesetzt, bis die Reaktionsmischung klar wird. Die Reaktionsmischung wird 15 Stunden gerührt und dann mit zusätzlichem Methylamin-hydrochlorid (320 mg, 4,75 mmol) und Natriumcyanid (232 mg, 4,75 mmol) behandelt. Die Reaktionsmischung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 250 ml H₂O und 250 ml Ethylether verdünnt. Die entstehende wässrige Schicht wird neuerlich mit 100 ml Ether extrahiert und die vereinigten organischen Schichten werden mit 1 × 200 ml 1 N NaOH-Lösung, 2 × 100 ml Wasser und 1 × 200 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Schicht wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt, wodurch 3,80 g (~100%) des Aminonitrils als viskoses Öl erhalten werden. Es wurde ohne weitere Reinigung im Beispiel 16 verwendet.

Beispiel 16**2-Methylamino-2-[3-(exo-bicyclo[2.2.2]oct-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]ethylamin**

Zu einer Lösung von Dibal-H (64,5 mmol) in 140 ml Toluol wird bei –78°C im Verlaufe 1 Stunde tropfenweise das Cyanoamin (3,80 g, 12,7 mmol) von Beispiel 15 als Lösung in 50 ml Toluol zugesetzt. Nach vollständigem Zusatz wird während weiteren 1,5 Stunden bei –78°C gerührt. Die Reaktion wird bei –78°C mit einer gesättigten Lösung von Natrium-Kaliumtartrat (5 ml) abgebrochen, und die Reaktionsmischung kann sich langsam auf Raumtemperatur erwärmen. Die Reaktionsmischung wird dann tropfenweise mit 100 ml zusätzlicher Natrium-Kaliumtartrat-Lösung behandelt und während 15 Stunden gerührt. Die Suspension wird mit 100 ml Ethylacetat verdünnt. Die wässrige Schicht wird mit Natriumchlorid gesättigt und mit 2 × 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt, wodurch 3,14 g (81%) des Aryldiamins als viskoses Öl erhalten werden. Es wurde als solches im Verfahren von Beispiel 17 verwendet.

Beispiel 17

1-Methyl-5-[3-(exo-bicyclo[2.2.2]oct-2-yloxy)-methoxyphenyl]-2-imidazolidinon

Das Aryldiamin (3,14 g, 10,3 mmol) von Beispiel 16 gelöst in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran wird mit N,N-Carbonyldiimidazol (2,09 g, 12,9 mmol) behandelt und es wird 90 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 200 ml Ethylether verdünnt und mit 1 × 50 ml 2,5%iger HCl-Lösung, 1 × 50 ml Wasser, 1 × 50 ml 1 N NaOH-Lösung, 1 × 50 ml H₂O und 1 × 50 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Schicht wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel (32–64) mit 20% Hexan/80% Ethylacetat als Elutionsmittel chromatographiert. Die geeigneten Fraktionen werden gesammelt und im Vakuum eingeeengt, wodurch 1,10 g (32%) des Imidazolidinons als weißer Feststoff erhalten werden.

Schmp. 142–146°C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 6,85–6,65 (m, 3H), 5,4 (bs, 1H), 4,45–4,3 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,55 (bs, 3H), 2,1–1,2 (m, 12H).

¹³C-NMR (75,6 MHz, CDCl₃): delta 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 Linien).

Einige Verdoppelungen wegen fernen Diastereomeren.

HRMS 330,1943 (M⁺) Ber. als C₁₈H₂₆N₂O₃ 330,1924.

Beispiel 18

alpha-N-Methylamino-3-(oxo-bicyclo[3.2.1]oct-2-yloxy)-4-methoxybenzol-acetonitril

3-(Exo-bicyclo[3.2.1]oct-2-yloxy)-4-methoxybenzaldehyd (1,68 g, 6,46 mmol) wird in 50 ml Ethanol gelöst und mit Natriumcyanid (0,379 g, 7,75 mmol) und Methylamin-hydrochlorid (0,519 g, 7,75 mmol) behandelt. Die Reaktionsmischung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit gesättigter NaHCO₃-Lösung basisch gestellt und mit 50 ml Wasser verdünnt. Die wäßrige Schicht wird mit 3 × 30 ml Ethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten werden mit 2 × 20 ml Wasser und 2 × 30 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, wodurch 1,65 g (89,5%) des Aminonitrils als klares orangefarbiges Öl erhalten wird.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 7,05–6,75 (m, 3H), 4,65 (bs, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,55 (bs, 3H), 2,3 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,8–1,3 (m, 10H).

Beispiel 19

2-Methylamino-2-[3-(exo-bicyclo[3.2.1]oct-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]ethylamin

Eine Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid (20,25 ml einer 1,5 molarer Lösung in Toluol, 0,028 mol) in 200 ml trockenem Toluol wird auf –78°C gekühlt und tropfenweise mit einer Lösung des Aminonitrils von Beispiel 18 (1,65 g, 5,76 mmol) in 25 ml Toluol behandelt. Der Zusatz ist nach 15 Stunden beendet, und die Reaktionsmischung wird während 2 Stunden bei –78°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf 0°C erwärmt und die Reaktion wird mit 50 ml einer gesättigten Natrium-Kaliumtartrat-Lösung unterbrochen. Die organische Schicht wird abgetrennt und die wäßrige Schicht wird mit 3 × 30 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten werden mit 3 × 30 ml verdünnter Natrium-Kaliumtartrat-Lösung und 3 × 30 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Schicht wird über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, wodurch 0,95 g (54,5%) des Diamins als ein klares gelbes Öl erhalten wird.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 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).

Beispiel 20

1-Methyl-5-[3-(exo-bicyclo[3.2.1]oct-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]-2-imidazolidinon

Das Aryldiamin von Beispiel 19 (0,95 g, 3,14 mmol) wird in 30 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und mit N,N-Carbonyldiimidazol (0,76 g, 4,71 mmol) behandelt. Die Reaktionsmischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 30 ml Wasser und 30 ml Ethylacetat verdünnt. Die wäßrige Schicht wird abgetrennt und mit 2 × 20 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten werden mit 2 × 20 ml NaOH-Lösung, 2 × 20 ml 1 N HCl, 2 × 20 ml Wasser und 2 × 20 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Schicht wird über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, wodurch ein weißer Brei erhalten wird. Durch Verreiben mit 3 × 50 ml Ether wird gereinigt, wodurch 214 mg (20,6%) des Imidazolidinons als weißer Feststoff erhalten werden. Schmp. 145–147°C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 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).

HRMS 330,1962 (M⁺) Ber. Als C₁₈H₂₆N₂O₃ 330,1943

Beispiel 21

5-[3-(Bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]-2,4-imidazolidinon

3-(Bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxybenzaldehyd (20,0 g, 81,3 mmol), Natriumcyanid (8,0 g, 162,6 mmol) und Ammoniumcarbonat (32,0 g, 333,3 mmol) werden in 100 ml Ethanol und 100 ml Wasser gelöst und während 4 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird abgekühlt, mit 1 N HCl-Lösung neutralisiert und das Produkt wird 2 × mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und im Vakuum eingeeengt. Der Feststoff wird neuerlich in Ethylacetat gelöst, über Na₂SO₄ getrocknet, im Vakuum eingeeengt und das erhaltene rohe Öl wird mit Ether verrieben, wodurch 18,3 g (71%) des Hydantoinis als kristallines Material erhalten werden. Dieses Material ist eine 7:3 Endo/Exo-Mischung der Bicycloalkyl-Isomeren.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): delta 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).

HRMS 3316,1433 Ber. als C₁₇H₂₀N₂O₄ 316,1450

Beispiel 22**4-[3-(Bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]-2,4-imidazolidinon**

Das 2,4-Imidazolidindion von Beispiel 21 (3,0 g, 9,5 mmol) wird in 40 ml THF gelöst und mit 19 ml einer 1 molaren Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in THF behandelt. Die Reaktionsmischung wird 48 Stunden zum Rückfluß erhitzt, gekühlt und die Reaktion wird mit 10 ml gesättigter Na-K-Tartrat-Lösung unterbrochen. Die Reaktionsmischung wird 2 × mit Ethylacetat extrahiert, über MgSO_4 getrocknet, filtriert, eingeeengt und an SiO_2 mit Hexan/Ethylacetat (1:1) → 20% EtOH/Hexane als Elutionsmittel „Flash“-chromatographiert. Es werden 610 mg (21,2%) des Produktes als kristalliner Feststoff erhalten. Dieses Produkt ist 75% Endo-isomer.

Schmp. 146–148°C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 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 (bs, 3H), 3,8 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 2,7–1,0 (m, 10H).

HRMS 302,1641 Ber. als $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ 302,1630

Analyse:

Ber.: C, 67,52; H, 7,34; N, 9,27.

Gef.: C, 67,37; H, 7,30; N, 9,19.

Beispiel 23**alpha-N-Methylamino-3-(endo-tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yloxy)-4-methoxybenzol-acetonitril**

3-(Endo-tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yloxy)-4-methoxyphenylbenzaldehyd (5,29 g, 18,5 mmol) wird in 150 ml Ethanol gelöst und mit Natriumcyanid (1,36 g, 27,74 mmol) und Methylaminhydrochlorid (1,83 g, 27,74 mmol) behandelt. Dazu werden 20 ml Wasser zugesetzt, um die Reaktionsmischung zu homogenisieren. Die Reaktionsmischung wird 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und wird durch Zusatz von 300 ml Ethylether und Waschen mit 3 × 100 ml Wasser aufgearbeitet. Die organische Schicht wird über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, wodurch 5,28 g (88%) des Aminonitrils als viskoses Öl erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,0–6,75 (m, 3H), 4,6 (bs, 1H), 4,35 (bs, 1H), 3,8 (s, 3H), 2,5 (Bs, 3H), 2,3–1,4 (m, 14H).

Beispiel 24**2-Methylamino-2-[3-(endo-tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]ethylamin**

Das Aminonitril von Beispiel 23 (5,95 g, 18,25 mmol) wird in 200 ml trockenem Toluol gelöst und zu einer auf –78°C gekühlten Lösung von Dibal-H (91,25 mmol) in 270 ml trockenem Toluol zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird 4 Stunden bei –78°C gerührt. Das Kühlbad wird entfernt und die Reaktion wird durch langsamen tropfenweisen Zusatz von 150 ml einer gesättigten Natrium/Kaliumtartrat-Lösung unterbrochen. Die Reaktionsmischung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und mit 500 ml Ethylacetat verdünnt. Die Schichten werden getrennt und die wäßrige Schicht wird mit Natriumchlorid gesättigt und mit 1 × 100 ml Methylchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten werden mit 1 × 100 ml gesättigter Natrium/Kaliumtartrat-Lösung und 2 × 100 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Schicht wird über K_2CO_3 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, wodurch 6,0 g (~100%) des Adamantyl-isovanillin-diamins als klares viskoses Öl erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,9–6,7 (m, 3H), 4,4 (bs, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 2,8 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,2–1,4 (m, 14H).

Beispiel 25**1-Methyl-5-[3-(endo-tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]-2-imidazolidinon**

Das Diamin von Beispiel 24 (6,0 g, 18,2 mmol) wird in 180 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit N,N-Carboxyldiimidazol behandelt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 250 ml Ethylether und 200 ml Wasser verdünnt. Die organische Schicht wird mit 1 × 100 ml 0,5 N NaOH-Lösung, 1 × 100 ml 0,5 N HCl-Lösung und 1 × mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an SiO_2 mit 50% Ethylacetat/Hexane als Elutionsmittel chromatographiert. Die geeigneten Fraktionen werden gesammelt und im Vakuum eingeeengt, wodurch 1,85 g (28%) des Adamantyl-imidazolidinons als weißer kristalliner Feststoff erhalten wird. Schmp. 180,5–181°C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,8 (bs, 2H), 5,4 (bs, 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).

HRMS 356,2115 (M^+) Ber. als $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$ 356,2100

Beispiel 26**alpha-N-Ethylamino-3-(bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxybenzol-acetonitril**

Die 3-(Bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxybenzaldehyde von Beispiel 1 (2,3 g, 9,35 mmol) werden in 60 ml Ethanol gelöst und mit Natriumcyanid (0,60 g, 12,2 mmol) und Ethylamin-hydrochlorid (1,0 g, 12,2 mmol) behandelt. Die Lösung wird mit 4 ml Wasser homogen gemacht und 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 250 ml Ethylether und 20 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung verdünnt. Die organische Schicht wird mit 3 × 100 ml Wasser und 3 × 100 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, wodurch 2,3 g (82%) Ethylamino-nitril als viskoses gelbes Öl erhalten werden. Dieses Material stellt eine 7:3 Mischung der Endo/Exo-Isomeren an der Bicycloalkylether-Bindung dar.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,9–6,7 (m, 3H), 4,6 (bs, 1H), 4,55 (m, 7H), 4,1 (m, 3H), 3,7 (s, 3H), 2,8–1,0 (m, 15H).

Beispiel 27**2-Ethylamino-2-[3-(bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]ethylamin**

Das Ethylamino-nitril von Beispiel 26 (2,3 g, 7,7 mmol) wird in 70 ml trockenem Toluol gelöst und zu einer auf -78°C gekühlten Lösung von Dibal-H (38,5 mmol) in 100 ml Toluol zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird 2 Stunden bei -78°C gerührt und langsam auf -40°C erwärmt, wo die Reaktion langsam mit 60 ml gesättigter Natrium-Kaliumtartrat-Lösung unterbrochen wird. Die Reaktionsmischung wird dann auf Raumtemperatur erwärmt und mit 200 ml Ethylether verdünnt. Die Schichten werden getrennt und die wäßrige Schicht wird neuerlich mit 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten werden mit $3 \times \text{Na-K-tartrat-Lösung}$, $2 \times 100 \text{ ml Wasser}$ und $3 \times 100 \text{ ml gesättigter Kochsalzlösung}$ gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, wodurch 1,9 g (81,2%) des Diamins als braunes Öl erhalten wird. Dieses Material stellt eine 7:3 Endo/Exo-Mischung der Isomeren an der Bicycloalkylether-Bindung dar.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,85–6,7 (m, 3H), 4,6 (m, 0,7H), 4,2 (m, 0,3H), 3,8 (bs, 3H), 3,65 (bs, 1H), 3,5 (m, 1H), 2,8 (m, 2H), 2,7–1,0 (m, 15H).

Beispiel 28**1-Ethyl-5-[3-(bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]-2-imidazolidinon**

Das Ethyl-diamin von Beispiel 27 (1,8 g, 5,9 mmol) wird in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst, mit N,N-Carbonyldiimidazol (1,4 g, 8,8 mmol) behandelt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 100 ml Wasser verdünnt und mit $2 \times 100 \text{ ml Ethylacetat}$ extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten werden mit $2 \times 50 \text{ ml 0,5 N NaOH-Lösung}$, $2 \times 50 \text{ ml 0,5 N HCl-Lösung}$, $1 \times 50 \text{ ml Wasser}$ und $2 \times 50 \text{ ml gesättigter Kochsalzlösung}$ gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene Öl wird mit Ether verrieben, mit Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet, wodurch 579 mg (29,7%) des Imidazolidinons als weißer Feststoff erhalten werden. Dieses Material stellt eine 7:3 Endo/Exo-Mischung der Isomeren an der Bicycloalkylether-Bindung dar. Schmp. $149\text{--}153^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,8–6,7 (m, 3H), 5,4–5,1 (bs, 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 (bt, 3H, J = 7 Hz).

HRMS 330,1951 (+) Ber. als $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$ 330,1943

Beispiel 29**alpha-N-Allylamin-2-[3-(bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxybenzol-acetonitril**

Die 3-(Bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxybenzaldehyde von Beispiel 1 (2,3 g, 9,35 mmol) werden in 60 ml Ethanol gelöst und mit Natriumcyanid (0,60 g, 12,2 mmol), Allylamin (0,9 ml, 12,2 mmol) und 1,02 ml konzentrierter HCl-Lösung behandelt. Die Reaktionsmischung wird 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 250 ml Ethylacetat und 20 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung verdünnt. Die organische Schicht wird mit $3 \times 100 \text{ ml Wasser}$ und $3 \times 100 \text{ ml gesättigter Kochsalzlösung}$ gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, wodurch 2,7 g (92%) des Allylcyanoamins als viskoses gelbes Öl erhalten werden. Dieses Material stellt eine 7:3 Endo/Exo-Mischung der Isomeren an der Bicycloalkylether-Bindung dar.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,9–6,6 (m, 3H), 5,75 (m, 1H), 5,18 (bd, 1H, J = 15 Hz), 5,07 (bd, 1H, J = 9 Hz), 4,6 (bs, 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).

Beispiel 30**2-Allylamin-2-[3-(bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]ethylamin**

Die Allyl-aminonitril-Mischung von Beispiel 29 (2,7 g, 8,6 mmol) wird in 80 ml trockenem Toluol gelöst und tropfenweise zu einer auf -78°C gekühlten Lösung von Dibal-H (43 mmol) in 110 ml trockenem Toluol zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird 2 Stunden bei -78°C gerührt und dann langsam auf -40°C erwärmt, wo die Reaktion langsam mit 70 ml gesättigter Natrium-Kaliumtartrat-Lösung unterbrochen wird. Die Reaktionsmischung wird dann auf Raumtemperatur erwärmt und mit 250 ml Ethylether verdünnt. Die Schichten werden getrennt und die wäßrige Schicht wird neuerlich mit 150 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten werden mit $3 \times 50 \text{ ml Na-K-tartrat-Lösung}$, $2 \times 100 \text{ ml Wasser}$ und $3 \times 100 \text{ ml gesättigter Kochsalzlösung}$ gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, wodurch 2,4 g (88,3%) des Allyldiamins als viskoses schwach braunes Öl erhalten werden. Dieses Material stellt eine 7:3 Endo/Exo-Mischung von Isomeren an der Bicycloalkylether-Bindung dar.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,85–6,7 (m, 3H), 5,8 (m, 1H), 5,08 (bd, J = 15 Hz), 5,01 (bd, J = 9 Hz), 3,73 (s, 3H), 3,5 (m, 1H), 3,1 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,6–1,0 (m, 10H).

Beispiel 31**1-Allyl-5-[3-(bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]-2-imidazolidinon**

Die Allyldiamin-Mischung von Beispiel 30 (2,3 g, 7,3 mmol) wird in 30 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst, mit N,N-Carbonyldiimidazol behandelt und während 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 100 ml Wasser verdünnt und mit $2 \times 100 \text{ ml Ethylacetat}$ extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten werden mit $2 \times 50 \text{ ml 0,5 N NaOH-Lösung}$, $2 \times 50 \text{ ml 0,5 N HCl-Lösung}$, $1 \times 50 \text{ ml Wasser}$ und $2 \times 50 \text{ ml gesättigter Kochsalzlösung}$ gewaschen. Die organische Schicht wird über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene Öl wird mit Ether verrieben, mit Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet, wodurch 739 mg (29,6%) des Allyl-imidazolidinons als weißer Feststoff erhalten werden. Dieses Material stellt eine 7:3 Endo/Exo-Mischung der Isomeren an der Bicycloalkylether-Bindung dar. Schmp. $110\text{--}113^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,8–6,65 (m, 3H), 5,6 (m, 1H), 5,06 (bd, 1H, J = 9 Hz), 4,98 (bd, 1H, J = 15 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 Hz, J = 8 Hz), 2,57 (m, 0,7H), 2,48 (m, 0,3H), 2,3–2,2 (m, 1H), 2,1–1,1 (m, 8H).

HRMS 342,1971 (+) Ber. als $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ 342,1943

Beispiel 32**alpha-N-Phenylethylamino-3-(bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxybenzol-acetonitril**

Der Norbornyl-isovanillin-aldehyd (2,3g, 9,35mmol) wird in 60ml Ethanol gelöst und mit Natriumcyanid (0,60g, 12,2mmol), Phenethylamin (1,5ml, 12,2mmol) und 1,02ml konzentrierter Salzsäurelösung behandelt. Die Reaktionsmischung wird mit 250ml Ethylether und 20ml gesättigter NaHCO₃-Lösung verdünnt. Die organische Schicht wird mit 3 x 100ml Wasser und 3 x 100ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, wodurch 3,6g (~ 100%) des Phenethylaminonitrils als viskoses gelbes Öl erhalten werden. Dieses Material stellt eine 7:3 Mischung von Isomeren an der Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-Ether-Bindung dar.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): delta 7,4–7,1 (m, 5H), 6,9–6,7 (m, 3H), 4,65 (bs, 1H), 4,55 (m, 0,7H), 4,1 (m, 0,3H), 3,78 (bs, 3H), 3,1–2,5 (m, 5H), 2,3–1,0 (m, 9H).

Beispiel 33**2-Phenylethylamino-2-[3-(bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]ethylamin**

Die Phenethylaminonitril-Mischung von Beispiel 32 (3,6g, 9,4mmol) wird in 90ml trockenem Toluol gelöst und tropfenweise zu einer auf –78°C gekühlten Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid (47mmol) in 120ml trockenem Toluol zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird 2 Stunden bei –78°C gerührt und langsam auf –40°C erwärmt, wo die Reaktion langsam mit 70ml gesättigter Natrium-Kaliumtartrat-Lösung abgebrochen wird. Die Reaktionsmischung wird dann auf Raumtemperatur erwärmt und mit 250ml Ethylether verdünnt. Die Schichten werden getrennt und die wäßrige Schicht wird neuerlich mit 200ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten werden mit 3 x 50ml Na-K-tartrat-Lösung, 2 x 100ml Wasser und 3 x 100ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, wodurch 3,4g (35%) des Phenethyldiamins als schwach braunes viskoses Öl erhalten wird. Dieses Material stellt eine 7:3 Endo/Exo-Mischung der Isomeren an der Bicycloalkylether-Bindung dar.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): delta 7,4–7,1 (m, 5H), 6,9–6,7 (m, 3H), 4,6 (m, 0,7H), 4,2 (m, 0,3H), 3,8 (bs, 3H), 3,7 (bs, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,1–2,5 (m, 7H), 2,5–1,0 (m, 9H).

Beispiel 34**1-Phenylethyl-5-[3-(bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]-2-imidazolidinon**

Die Phenethyldiamin-Endo/Exo-Mischung von Beispiel 33 (3,3g, 8,7mmol) wird in 40ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst, mit N,N'-Carbonyldiimidazol behandelt und während 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 100ml Wasser verdünnt und mit 2 x 100ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten werden mit 2 x 50ml 0,5N NaOH-Lösung, 2 x 50ml 0,5N HCl-Lösung, 1 x 50ml Wasser und 2 x 5ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Schicht wird über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird „Flash“-chromatographiert (32–60 SiO₂ 50% Ethylacetat/Hexan → 100% Ethylacetat). Die geeigneten Fraktionen werden im Vakuum eingeeengt und mit Ether verrieben, wodurch 337mg (10,6%) des Phenethylimidazolidinons als weißer Feststoff erhalten werden. Dieses Material stellt eine 7:3 Endo/Exo-Mischung der Isomeren an der Bicycloalkyl-Ether-Bindung dar.

Schmp. 151–154°C.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): delta 7,4–7,1 (m, 5H), 6,9–6,7 (m, 3H), 4,9 (bs, 1H), 4,6 (m, 0,7H), 4,45 (m, 1H), 4,2 (m, 0,3H), 3,83 (bs, 3H), 3,7 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 3,1–2,5 (m, 4H), 2,4–1,1 (m, 9H).

HRMS 406,2294 (M⁺) Ber. als C₂₅H₃₀N₂O₃ 406,2257

Beispiel 35**4-[3-(Endo-bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]imidazol-hydrochlorid**

Der 3-(Endo-Bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyphenylglyoxal-Reaktant (0,30g, 1,03mmol) und wäßriger CH₂O (3ml einer 37%igen wäßrigen Lösung) werden in 3ml Ethanol gelöst und dazu werden 3ml konzentrierte NH₄OH zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird 1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion mit 20ml Wasser abgebrochen. Die Reaktionsmischung wird 2 x mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten werden gemischt und der pH auf 2 eingestellt. Die wäßrige Schicht wird abgetrennt und wird mit 50%iger NaOH auf pH 9 basisch gestellt. Die wässrige Schicht wird 3 x mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Schichten werden mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, wodurch 0,2g des Imidazols als Öl erhalten wird. Das Öl wird in 1ml Aceton gelöst und mit 2ml mit HCl gesättigtem Aceton behandelt. Die Lösung wird mit Ether behandelt und der Niederschlag gesammelt, wodurch 0,12g (68,4%) des Imidazols als HCl-Salz erhalten wird. Schmp. 201–202°C (Zers.).

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): delta 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).

HRMS 284,1515 (M⁺) Ber. als C₁₇H₂₀N₂O₃ 284,1525

Beispiel 36

3-(Indan-2-yloxy)-4-methoxybenzaldehyd (2,25g, 839mmol) wird gemäß dem Verfahren von Beispiel 2 in das Aminonitril (2,36g, 91,3%) umgewandelt.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): delta 7,3–7,05 (m, 6H), 6,85 (m, 1H), 5,2 (m, 1H), 4,7 (bs, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,45 (dd, 2H, J = 13Hz, J = 7Hz), 3,25 (dd, 2H, J = 13Hz, J = 3Hz), 2,6 (s, 3H).

Beispiel 37**2-Methylamino-2-[3-(indan-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]ethylamin**

Das Aminonitril von Beispiel 36 (2,25g, 7,3mmol) wird gemäß dem Verfahren von Beispiel 3 reduziert, um das Diamin (1,5g, 65,5%) als klares viskoses Öl zu bilden.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): delta 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 = 13Hz, J = 7Hz), 3,25 (dd, 2H, J = 13Hz, J = 3Hz), 2,87 (m, 2H), 2,4 (bs, 3H).

Beispiel 38**1-Methyl-5-[3-(Indan-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]-2-imidazolidinon**

Das Diamin von Beispiel 37 (1,50 g, 4,8 mmol) wird gemäß dem Verfahren von Beispiel 4 in das Imidazolidinon (126 mg, 37 mmol, 7,75%) umgewandelt.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 7,3–7,2 (m, 4H), 6,9 (m, 3H), 5,3–5,2 (m, 1H), 5,0 (bs, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 3,45 (dd, 2H, J = 13 Hz, J = 7 Hz), 3,3 (m, 1H), 3,25 (dd, 2H, J = 13 Hz, J = 3 Hz), 2,75 (s, 3H).

Beispiel 39**alpha-N-Methylamino-3-(exo-tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-yloxy)-4-methoxybenzol-acetonitril**

Der 3-Exo-tricyclo[3.2.1.0^{2,6}]dec-8-yloxy-4-methoxybenzaldehyd-Reaktant (1,28 g, 4,47 mmol) wird in 60 ml Ethanol gelöst und mit Natriumcyanid (274 mg, 5,6 mmol) und Methylamin-hydrochlorid (370 mg, 5,6 mmol) behandelt. Es wird 20 ml Wasser zugesetzt, um das Reaktionsgemisch homogen zu machen. Die Reaktionsmischung wird 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und wird durch Verdünnung mit 250 ml Ether aufgearbeitet, mit 2 x 100 ml Wasser, 1 x 100 ml Phosphatpuffer von pH 7 und 1 x 100 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, wodurch 1,13 g (78%) des Methylamino-nitrils als viskoses Öl erhalten wird.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 7,0–6,7 (m, 3H), 4,2 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,3–0,8 (m, 14H).

Die folgende Verbindung wird in gleicher Weise aus dem geeigneten Reaktanten hergestellt:

alpha-N-Methylamino-3-(endo-tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-yloxy)-4-methoxybenzol-acetonitril in 89,4%iger Ausbeute.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 7,1–6,81 (m, 3H), 4,7 (bs, 1H), 4,6 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 2,6 (s, 3H), 2,8–1,0 (m, 14H).

Beispiel 40**2-Methylamino-2-[3-(exo-tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-yloxy)-4-methoxyphenyl]ethylamin**

Das Titel-methylamino-nitril von Beispiel 39 (1,94 g, 5,95 mmol) wird in 60 ml trockenem Toluol gelöst und zu einer auf –78°C gekühlten Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid (29,75 mmol) als Lösung in 150 ml trockenem Toluol zugesetzt. Nach vollständigem Zusatz wird die Reaktionsmischung 4 Stunden bei –78°C gerührt und dann wird die Reaktion mit 65 ml einer gesättigten Lösung von Natrium-Kaliumtartrat abgebrochen. Die Reaktionsmischung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und mit 500 ml Ethylether verdünnt. Die organische Schicht wird abgetrennt und die verbleibende wässrige Schicht wird mit NaCl gesättigt und mit 2 x 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten werden mit 1 x 100 ml gesättigtem Na-K-tartrat und 1 x 100 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über K₂CO₃ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, wodurch 1,8 g (92%) des Exo-Isomers des Diamins als gelbes viskoses Öl erhalten wird.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 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).

Das Endo-Isomer wird in ähnlicher Weise aus dem Endo-methylamino-nitril-Isomer von Beispiel 39 hergestellt.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 7,0–6,8 (m, 3H), 5,7 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,5 (m, 1H), 3,0–1,0 (m, 19H).

Beispiel 41**1-Methyl-5-[3-(exo-tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-yloxy)-4-methoxyphenyl]-2-imidazolidinon**

Das Titel-diamin von Beispiel 40 (1,8 g, 5,45 mmol) wird in 125 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit N,N-Carbonyldiimidazol behandelt und 40 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 300 ml Ether verdünnt und mit 2 x 100 ml Wasser, 1 x 0,05 N NaOH, 1 x 0,5 N HCl, 1 x 100 ml Wasser und 1 x 100 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Schicht wird über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an SiO₂ (32–64) mit 50% Ethylacetat/Hexane als Elutionsmittel „Flash“-chromatographiert. Die geeigneten Fraktionen werden im Vakuum eingeeengt, wodurch 625 mg (32%) des Imidazolidinons (Endo-Isomer) als weißer Feststoff erhalten werden.

Schmp. 168–170°C.

Analyse Ber. als C₂₁H₂₈N₂O₃:

C, 70,76; H, 7,92; N, 7,86.

Gef.: C, 70,54; H, 7,92; N, 7,97.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 6,85–6,7 (m, 3H), 5,15 (bs, 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), 2,2–0,8 (m, 14H).

HRMS 356,2155 (M⁺) Ber. als C₂₁H₂₈N₂O₃ 356,2100.

Der isomere Tricycloalkylether wird in gleicher Weise aus dem isomeren Diamin von Beispiel 40 in 20,7%iger Ausbeute hergestellt:

Schmp. 149–152°C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 6,9–6,8 (m, 3H), 5,15 (bs, 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).

HRMS 356,2120 Ber. als C₂₁H₂₈N₂O₃ 356,2099.

Analyse Ber. als C₂₁H₂₈N₂O₃:

C, 70,76; H, 7,92; N, 7,86.

Gef.: C, 70,72; H, 7,86; N, 7,79.

Beispiel 42**alpha-N-Methylamino-3-(endo-tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-4-yloxy)-4-methoxybenzol-acetonitril**

Das Aminonitril wird gemäß dem Verfahren von Beispiel 39 aus dem entsprechenden tricyclischen Isovanillinether in 95,4%iger Ausbeute hergestellt.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 7,0–6,7 (m, 3H), 4,7 (m, 1H), 4,65 (bs, 1H), 3,87, 3,85 (s, 3H), [2-Methoxyle], 2,5 (bs, 3H), 2,2–8,5 (m, 14H).

Beispiel 43

2-Methylamino-2-[3-(endo-tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-4-yloxy)-4-methoxyphenyl]ethylamin

Gemäß dem Verfahren von Beispiel 40 wird das Diamin aus dem Aminonitril von Beispiel 42 hergestellt.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 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).

Beispiel 44

1-Methyl-5-[3-(endo-tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-4-yloxy)-4-methoxyphenyl]-2-imidazolidinon

Das Imidazolidinon wird gemäß dem Verfahren von Beispiel 41 aus dem Diamin von Beispiel 43 in 7,2%iger Ausbeute hergestellt.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 5,8–6,7 (m, 3H), 5,75 (bs, 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, CDCl₃): delta 163,2, 156,8, 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 Linien).

Elementaranalyse:

Gef. C, 69,74; H, 7,93; N, 7,48.

Ber. C, 70,75; H, 7,91; N, 7,86.

Beispiel 45

alpha-Formyl-[3-(exo-bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]acetonitril

3-(exo-bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxybenzyl-cyanid (1,2 g, 4,6 mmol) und Ethylformat (2 ml) werden in 10 ml Benzol gelöst. Dazu wird portionsweise Natriumhydrid (50%ig in Öl) (0,39 g, 8,2 mmol) zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird während 1,5 Stunden auf 40°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wird gekühlt und mit 3 ml Ethanol und 20 ml Hexano verdünnt. Der Niederschlag wird gesammelt, in Wasser suspendiert und mit 1 N HCl angesäuert. Das Produkt wird mit 3 x 20 ml Ethylacetat extrahiert und die Ethylacetat-Extrakte werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, filtriert und im Vakuum eingedunstet, wodurch 0,62 g (47%) der Formyl-Verbindung als dickes gelbes Öl erhalten wird.

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

In gleicher Weise werden die folgenden alpha-Formyl-cyanide aus geeigneten Vorprodukten von Benzylcyanid-Derivaten hergestellt:

alpha-Formyl-[3-(bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]acetonitril in 58,2%iger Ausbeute als eine 7:3-Mischung von Endo:Exo-Isomeren.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ + CD₃OH): delta 7,2–7,0 (m, 2H), 6,65 (m, 2H), 4,5 (m, 0,7H), 4,1 (m, 0,3H), 3,7 (bs, 3H), 2,6–1,0 (m, 10H).

alpha-Formyl-[3-(indan-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]acetonitril in 60%iger Ausbeute.

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

alpha-Formyl-[3-(endo-bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]acetonitril in 71,8%iger Ausbeute.

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

Beispiel 46

alpha-Aminomethylen-[3-(exo-bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]acetaldehyd

Mit Wasser gewaschenes Raney-Nickel im Überschuß wird zu einer Lösung der Titel-Formyl-Verbindung von Beispiel 45 (0,53 g, 1,81 mmol) in 20 ml Ethanol zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird 7 Stunden unter 40 psi hydriert und durch Celite filtriert, das danach mit Ethanol gewaschen wird. Das Filtrat wird im Vakuum eingedunstet, wodurch 0,47 g (89,9%) des Imin-aldehyds als Öl erhalten wird. Dieses Material besteht aus einer Mischung von Iminaldehyd und Enaminaldehyd.

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

Die folgenden Verbindungen werden in ähnlicher Weise aus geeigneten Reaktanten als tautomere Mischungen hergestellt:

Eine etwa 7:3-Mischung von Endo/Exo-Isomeren von alpha-Aminomethylen-[3-(endo-bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]acetaldehyd in 83,3%iger Ausbeute;

alpha-Aminomethylen-[3-(endo-bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]acetaldehyd in 84%iger Ausbeute.

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

alpha-Aminomethylen-[3-(indan-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]acetaldehyd in 84,6%iger Ausbeute.

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

Beispiel 47

5-[3-(Exo-bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]-2-pyrimidinon

Der Iminaldehyd von Beispiel 46 (0,47 g, 1,63 mmol) wird in 5 ml Ethanol gelöst und mit 1 ml konzentrierter HCl und Harnstoff (0,12 g, 1,95 mmol) behandelt. Die Reaktionsmischung wird 1,5 Stunden zum Rückfluß erhitzt, dann auf Raumtemperatur gekühlt, mit wäßrigem NH₄OH neutralisiert und mit 6 x 10 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und zur Trockene eingedunstet, wodurch 0,2 g (39,3%) des Pyrimidinons als kristallines Produkt erhalten wird.

Schmp. 195–196°C.

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

HRMS 312,1472 (+) Ber. als C₁₈H₂₀N₂O₃ 312,1474.

In ähnlicher Weise werden die folgenden Verbindungen aus geeigneten Vorstufen von Enamino-aldehyden erhalten:

5-[3-(Bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]-2-pyrimidinon in 60,3%iger Ausbeute als eine 7:3-Endo/Exo-Isomeren-Mischung.

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

5-[3-(Indan-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]-1,2-dihydropyrimidinon in 13,9%iger Ausbeute:

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

5-[3-(Endo-bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]-1,2-dihydropyrimidinon in 47%iger Ausbeute.

Schmp. 220°C.

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

Beispiel 48

alpha-N-Methylamino-4-methoxy-3-nitrobenzylacetonitril

Das Aminonitril wird gemäß dem Verfahren von Beispiel 39 aus 4-Methoxy-2-nitrobenzaldehyd (25,80 g, 142,4 mmol) hergestellt. Das Produkt wird durch Filtration isoliert, wodurch 31,20 g (99%) des Produkts erhalten werden.

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): delta 7,8–7,2 (m, 3H), 5,0 (bs, 1H).

Beispiel 49

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

Das Aminonitril von Beispiel 48 (15 g, 67,81 mmol) wird in 150 ml Toluol gelöst und auf –78°C gekühlt. Dazu wird Dibal-H (181 ml, 27,12 mmol) als eine 1,5 molare Lösung in Toluol zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird 3 Stunden bei –78°C gerührt, auf 0°C erwärmt und die Reaktion mit 150 ml Wasser unterbrochen. Der pH wird mit 6 N HCl auf 2 eingestellt und es wird mit 2 × 50 ml Ether gewaschen. Die wäßrige Schicht wird mit 25%iger NaOH-Lösung auf pH 12 eingestellt und mit 3 × 100 ml Methylenchlorid extrahiert, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, wodurch 11,0 g (72%) des Nitrodiamins als dunkelbraunes Öl erhalten werden. Dieses Material wird ohne weitere Reinigung verwendet.

Beispiel 50

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

Das Nitroimidazolidinon wird durch das Verfahren von Beispiel 40 aus dem Nitrodiamin von Beispiel 49 (11 g, 48,88 mmol) hergestellt, wodurch 4,51 g (37%) des Produkts als hell-orangefarbener Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): delta 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).

Beispiel 51

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

Platinoxid (0,135 g) wird in 1 ml konzentrierter Salzsäure suspendiert. Dazu wird das Nitroimidazolidinon von Beispiel 50 (4,51 g, 17,95 mmol) als Lösung in 30 ml Methanol zugesetzt. Das Volumen der Reaktionsmischung wird mit Methanol auf 200 ml gebracht und wird während 45 Minuten unter 50 psi H₂-Druck auf einen Parr-Schüttler gebracht. Der Katalysator wird abfiltriert und die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeeengt, wodurch ein Öl erhalten wird, das in Ethylacetat neuerlich gelöst, mit 1 N NaOH-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt wird, wodurch das rohe Anilin als Öl erhalten wird, das ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet wird.

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

Beispiel 52

1-Methyl-5-[3-(bicyclo[2.2.1]hept-2-ylamino)-4-methoxyphenyl]-2-imidazolidinon

Das Anilin von Beispiel 51 (3,07 g, 17,95 mmol) wird in 60 ml Eisessig gelöst und dazu wird Norcampher (2,37 g, 21,54 mmol) zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird auf 5°C gekühlt und mit Natrium-cyanoborhydrid (1,36 g, 21,54 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird auf Eis gegossen und der pH mit 1 N NaOH-Lösung auf 7 eingestellt. Die wäßrige Schicht wird mit Methylenchlorid extrahiert, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, wodurch ein braunes Öl erhalten wird, das an SiO₂ mit Ethylacetat als Elutionsmittel „Flash“-chromatographiert wird. Die geeigneten Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum eingeeengt, wodurch eine weiße Paste erhalten wird, die mit Ether verrieben 0,57 g (10%) des Produktes als weißen kristallinen Feststoff liefert.

Schmp. 171–174°C.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): delta 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).

Elementaranalyse:

Gef. C, 68,98; H, 7,40; N, 13,41.

Ber. C, 68,03; H, 7,99; N, 13,37.

HRMS 315,1948 (M⁺) Ber. als C₁₈H₂₃N₃O₂ 315,1946.

Beispiel 53

4-[3-(Bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]pyrazol

Der geeignete Enamino-aldehyd von Beispiel 46 (0,20 g, 0,697 mmol) wird in 5 ml Ethanol gelöst und mit 0,2 ml Hydrazin behandelt. Die Reaktionsmischung wird 30 Minuten zum Rückfluß erhitzt, gekühlt und die Reaktion mit Wasser unterbrochen. Das Produkt wird 2 × mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte werden gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, wodurch ein gelbes Öl erhalten wird. Das rohe Material wird aus Ethylacetat kristallisiert, wodurch 0,11 g (55,3%) des Pyrazols als weißer kristalliner Feststoff erhalten wird. Dieses Material stellt eine 7:3-Endo:Exo-Mischung an der Norbornyl-ether-Bindung dar.

Schmp.: 180–181°C.

¹H-NMR (30 MHz, CDCl₃): delta 7,8 (bs, 2H), 7,1–6,84 (m, 3H), 4,7 (m, 0,7H), 4,3 (m, 0,3H), 3,86 (bs, 3H), 2,8–1,0 (m, 10H).

HRMS 284,1531 (M⁺) Ber. als C₁₇H₂₁N₂O₂ 284,1525

Beispiel 54

6-[3-(Bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]-imidazol[1,2-a]pyrimidin

Der Titel-Enamino-aldehyd von Beispiel 46 (0,20 g, 0,7 mmol), und 2-Aminoimidazol-sulfat (0,27 g, 1 mmol) werden in Ethanol gelöst, mit 0,5 ml konzentrierter HCl behandelt und 1 Stunde zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird gekühlt, mit Wasser abgeschreckt und 3× mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das rohe Material wird aus Ethylacetat kristallisiert, wodurch 0,20 g (85,3%) der Verbindung als beiger kristalliner Feststoff erhalten wird. Dieses Material ist eine 7:3-Endo/Exo-Mischung der Bicycloalkyl-Isomeren.

Schmp. 130°C (Zers.)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 8,3 (m, 1 H), 8,5 (m, 1 H), 7,95 (bs, 1 H), 7,6 (bs, 1 H), 7,2-6,9 (m, 3 H), 4,75 (m, 7 H), 4,3 (m, 13 H), 3,9 (bs, 3 H), 2,8-1,1 (m, 10 H).

HRMS 335,1610 Ber. als C₂₀H₂₁O₂N₃ 335,1633.

Beispiel 55

6-[3-(Bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]-pyrazolo[2,3-a]pyrimidin

Der Titel-Enamino-aldehyd von Beispiel 46 (0,20 g, 0,7 mmol) und 3-Aminopyrazol (83 mg, 1,0 mmol) werden in 5 ml Ethanol gelöst und mit 0,5 ml konzentrierter HCl behandelt. Die Reaktionsmischung wird 30 Minuten zum Rückfluß erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Wasser abgeschreckt und das Produkt 2× mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das rohe Material wird aus Ethylacetat/Hexane kristallisiert, wodurch 0,180 g (76,7%) des Produkts als kristalliner Feststoff erhalten wird, der eine Endo/Exo-Mischung des Bicycloalkylrestes darstellt. Schmp. 136-137°C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 8,9 (bs, 1 H), 8,75 (m, 1 H), 8,15 (m, 1 H), 7,2-7,0 (m, 3 H), 6,8 (m, 1 H), 4,75 (m, 7 H), 4,3 (m, 0,3 H), 3,9 (bs, 3 H), 2,8-1,1 (m, 10 H).

Beispiel 56

Ethyl-3-[3-(bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]-2-carbethoxypropenoat

Der Aldehyd 3-(Bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxybenzaldehyd (5,0 g, 0,02 mol), Diethylmalonat (3,21 g, 0,02 mol) und Piperidin werden in Toluol gelöst und 15 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird gekühlt, im Vakuum eingeeengt und das erhaltene Öl wird in Ethylacetat aufgenommen. Die organische Schicht wird mit gesättigter NH₄ Cl-Lösung, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, wodurch 6,56 g (84,5%) des Diester-Produkts als 7:3-Endo/Exo-Isomeren-Mischung erhalten werden.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 7,6 (m, 1 H), 7,2-16,7 (m, 3 H), 4,5 (m, 0,7 H), 4,4-4,1 (m, 5 H), 3,85 (bs, 3 H), 2,6-1,0 (m, 6 H).

Beispiel 57

Ethyl-3-[3-(bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]-3-cyanopropanoat

Der Diester von Beispiel 56 (6,5 g, 0,0167 mol) und Natriumcyanid (0,833 g, 0,017 mol) werden in 75 ml Ethanol gelöst und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Ethanol wird im Vakuum entfernt, der erhaltene Feststoff wird zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt und die wäßrige Schicht wird neuerlich mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten werden mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, wodurch 4,45 g (77,8%) des Cyanoesters als gelbes Öl erhalten werden, die eine 7:3-Mischung der Endo/Exo-Bicycloalkyl-Isomeren darstellen.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 6,9-6,75 (m, 3 H), 4,6 (m, 7 H), 4,45 (m, 1 H), 4,3 (q, 24, J = 5 Hz), 4,2 (m, 0,3 H), 4,1 (m, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 2,8-1,1 (m, 3 H).

Beispiel 58

4-[3-(Bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxy-phenyl]-2-pyrrolidon

Platinoxid (400 mg) wird in 50 ml Essigsäure suspendiert und durch Hydrieren während 1 Stunde unter 50 psi aktiviert. Der Cyanoester von Beispiel 57 (2,0 g, 5,84 mmol) wird zur PtO₂-Suspension als Lösung in 50 ml Essigsäure zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird 18 Stunden unter 50 psi H₂ geschüttelt. Die Reaktionsmischung wird mit N₂ gespült, im Vakuum eingeeengt und die letzten Reste Essigsäure werden durch azeotrope Destillation mit Toluol im Vakuum entfernt. Das erhaltene Öl wird in 50 ml Toluol gelöst, mit 10 ml Triethylamin behandelt und 24 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird dann gekühlt, im Vakuum eingeeengt und der Rückstand wird in Ethylacetat gelöst. Die organische Schicht wird mit 1 N HCl, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, wodurch das alpha-Carbethoxy-lactam erhalten wird. Dieses Material wird in ethanolischer NaOH gelöst und zum Rückfluß erhitzt, bis im DC kein Ester mehr festgestellt werden kann. Die Reaktionsmischung wird gekühlt, mit 1 N HCl neutralisiert und 3× mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Schichten werden gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeeengt, wodurch die alpha-Carbonsäure erhalten wird, die bei 180°C thermisch decarboxyliert wird, wodurch 611 mg (34,7%) des Pyrrolidons als weißer Feststoff erhalten werden. Dieses Material ist eine 7:3-Mischung der Endo/Exo-Bicycloalkyl-Isomeren. Schmp. 153-156°C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 6,9-6,6 (m, 3 H), 4,6 (m, 0,7 H), 4,2 (m, 0,3 H), 3,85 (bs, 3 H), 3,8 (m, 1 H), 3,62 (m, 1 H), 3,4 (m, 1 H), 2,7 (m, 1 H), 2,6 (m, 1 H), 2,5 (m, 1 H), 2,3 (m, 1 H), 2,1-1,0 (m, 8 H).

Beispiel 59

3-[3-(Bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxy-phenyl]-1-dimethylamino-1-propen-3-on

1-[3-(Bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]-ethanon (1,5 g, 5,84 mmol) wird in 5 ml Tris-dimethylaminomethan gelöst und während 30 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird abgekühlt, mit Wasser abgeschreckt und das Produkt wird 3× mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten werden mit H₂O und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, wodurch 1,4 g (77,3%) des Enaminoketon-Produkts erhalten wird.

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): delta 7,7 (d, 1 H, 12 Hz), 7,5–7,2 (m, 2 H), 7,0–6,7 (m, 1 H), 5,65 (d, 1 H, 12 Hz), 4,8–4,1 (m, 1 H), 3,95 (bs, 3 H), 3,0 (s, 6 H), 2,9–1,0 (m, 10 H).

In gleicher Weise wird aus geeigneten Reaktanten 3-[(3-Indan-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]-1-dimethylamino-1-propen-3-on in 71,8%iger Ausbeute hergestellt.

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

Beispiel 60

4-[3-(Bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxy-phenyl]-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-pyrimidinon

Das Enamino-keton von Beispiel 59 (0,9 g, 2,9 mmol) und Harnstoff (0,21 g, 3,5 mmol) werden in 10 ml Ethanol gelöst, mit 4 ml 1 N HCl behandelt und 1 Stunde zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird gekühlt, mit Wasser abgeschreckt und das Produkt 2× mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das rohe Material wird aus CH₂Cl₂/Hexane kristallisiert, wodurch 0,55 g (57,5% des Produkts) als beige Kristalle erhalten wird. Dieses Material ist eine 7:3-Endo/Exo-Isomeren-Mischung. Schmp. 167–169°C (Zers.).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 7,7–7,4 (m, 3 H), 6,8 (m, 1 H), 6,18 (m, 1 H), 5,5 (b, 2 H), 4,7 (m, 0,7 H), 4,3 (m, 0,3 H), 3,95 (s, 3 H), 2,8–1,2 (m, 10 H).

HRMS 330,1614 Ber. als C₁₈H₂₂N₂O₄ 330,1580.

Beispiel 61

4-[3-(Bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]-1,2-dihydro-2-pyrimidinon

Das Hydroxypyrimidinon von Beispiel 60 (0,2 g, 0,61 mmol) wird in 5 ml Ethanol gelöst, mit 2,5 ml 1 N HCl behandelt und 6 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Wasser abgeschreckt und das Produkt 3× mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Schichten werden gewaschen, getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, wodurch eine rohe Substanz erhalten wird, die aus Ethylacetat kristallisiert wird, um 60 mg (31,5%) des Pyrimidinons als kristalliner Feststoff zu ergeben. Dieses Material ist eine 7:3-Mischung der Endo/Exo-Bicycloalkyl-Isomeren. Schmp. 220°C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 7,8–7,45 (m, 3 H), 6,9 (m, 1 H), 6,8 (m, 1 H), 5,15 (m, 1 H), 4,75 (m, 0,7 H), 4,35 (m, 0,3 H), 3,95 (bs, 3 H), 2,8–1,2 (m, 10 H).

HRMS 312,1520 Ber. als C₁₈H₂₀N₂O₃ 312,1474.

Beispiel 62

5-[3-(Bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxy-phenyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin

Das Enamino-keton von Beispiel 59 (0,4 g, 1,27 mmol) und 2-Aminoimidazol-sulfat werden in 5 ml Ethanol gelöst, mit 0,5 ml konzentrierter HCl behandelt und 1,5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird abgekühlt, mit Wasser abgeschreckt, der pH auf 9 eingestellt und das Produkt 2× mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten werden gewaschen, getrocknet, im Vakuum eingeeengt und das rohe Material wird aus Ether kristallisiert, wodurch 0,11 g (28,9%) des Produkts als beiger kristalliner Feststoff erhalten wird, der eine 7:3-Endo/Exo-Isomerenmischung darstellt. Schmp. 140 bis 141°C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 8,6 (d, 1 H), 7,31 (bs, 1 H), 7,74 (bs, 1 H), 7,3–7,0 (m, 3 H), 6,8 (m, 1 H), 4,63 (m, 0,7 H), 4,21 (m, 0,3 H), 3,95 (bs, 3 H), 2,7–1,1 (m, 10 H).

HRMS 335,1631 Ber. als C₂₀H₂₁N₃O₃ 335,1634.

Beispiel 63

7-[3-(Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-4-methoxy-phenyl]pyrazolo[2,3-a]pyrimidin

Das Enamino-keton von Beispiel 59 (0,40 g, 1,27 mmol) und 3-Aminopyrazol (0,16 g, 1,9 mmol) werden in Ethanol gelöst, mit 0,5 ml konzentrierter HCl behandelt und 1 Stunde zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird gekühlt, mit Wasser abgeschreckt, der pH auf 9 eingestellt und das Produkt 2× mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten werden gewaschen, getrocknet, filtriert, im Vakuum eingeeengt und das rohe Material an 150 mesh SiO₂ mit Ethylacetat als Elutionsmittel chromatographiert. Die freie Base wird in Ether gelöst und tropfenweise mit konzentrierter HCl behandelt. Das HCl-Salz wird durch Filtration abgetrennt, wodurch 0,15 g (35,6%) der 7:3-Endo/Exo-Isomeren als beiger kristalliner Feststoff erhalten wird. Schmp. 148–149°C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 8,5 (m, 1 H), 8,16 (m, 1 H), 7,7–7,6 (m, 2 H), 7,1–7,0 (d, 1 H, J = 6 Hz), 6,9 (m, 1 H), 6,75 (m, 1 H), 4,7 (m, 0,7 H), 4,35 (m, 0,3 H), 3,85 (bs, 3 H), 2,7–1,1 (m, 10 H).

HRMS 335,1659 Ber. als C₂₀H₂₁N₃O₂ 335,1633.

Beispiel 64

5-[3-(Bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxy-phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-2-pyrimidinon

alpha-Aminomethylen-[3 (endo-bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]acetaldehyd von Beispiel 46 (0,60 g, 2,08 mmol) und Harnstoff (0,20 g, 3,3 mmol) werden in 10 ml Ethanol gelöst, mit 2 ml konzentrierter HCl-Lösung behandelt und 1,5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird abgekühlt, mit NH₄OH-Lösung neutralisiert und das Produkt 4× mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Schichten werden gewaschen, getrocknet, filtriert, im Vakuum eingeeengt und der erhaltene Rückstand wird aus Ether kristallisiert, wodurch 0,38 g (58,6%) 5-[3-(Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-oxy)-4-methoxyphenyl]-1,2-dihydro-2-pyrimidinon, identisch mit dem in Beispiel 47 beschriebenen Produkt, erhalten wird.

Das Pyrimidinon (0,38 g, 1,22 mmol) wird in 20 ml Ethanol gelöst und mit 0,5 g Raney-Nickel unter 40 psi Wasserstoff behandelt und 18 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird gekühlt, durch Celite filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird aus Ethylacetat kristallisiert, wodurch 0,12 g (31,8%) des Tetrahydropyrimidinons als kristalliner Feststoff erhalten wird, der eine 7:3-Mischung der Endo/Exo-Norbornyl-Isomeren darstellt. Schmp. 136–137°C.

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

HRMS 314,1644 (+) Ber. als C₁₈H₂₂N₂O₃ 314,1630.

In gleicher Weise wird das Exo-Isomer der Titelverbindung in 60,3%iger Ausbeute aus dem Exo-Isomer 5-[3-(Exo-bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]-1,2-dihydro-2-pyrimidinon (Beispiel 47) durch die vorstehend beschriebene Hydrierung hergestellt.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ + CD₃OD): delta 6,7 (m, 3H), 6,2 (bs, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,3 (bs, 2H), 2,4–1,0 (m, 10H).
HRMS 314,1647 (M⁺) Ber. als C₁₈H₂₂N₂O₃ 314,1625.

Beispiel 65

5-[3-(Bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]hexahydro-2-pyrimidinon

Das Tetrahydro-pyrimidinon von Beispiel 64 (0,30 g, 0,882 mmol) wird in 15 ml Methanol gelöst, mit 0,3 g Raney-Nickel behandelt und 6 Stunden unter 40 psi hydriert. Die Reaktionsmischung wird durch Celite filtriert, über MgSO₄ getrocknet, filtriert, im Vakuum eingeeengt und mit Ether verrieben, wodurch 0,275 g (98%) des cyclischen Harnstoffs als kristalliner Feststoff erhalten wird. Dieses Material ist eine 7:3-Mischung der Endo/Exo-Bicycloalkyl-Isomeren. Schmp. > 220°C.

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

MS 316 (M⁺) Ber. 316,1787.

Mittels dieses Verfahrens werden aus den geeigneten Reaktanten hergestellt:

5-[3-(Indan-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]hexahydro-2-pyrimidinon in 75,6%iger Ausbeute.

Schmp. 212–214°C.

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

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

HRMS 338,1629 (M⁺) Ber. als C₂₀H₂₂N₂O₃ 338,1630;

5-[3-(Endo-bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]-hexahydro-2-pyrimidinon in 66,5%iger Ausbeute.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 7,2 (bs, 2H), 6,8–6,7 (m, 3H), 4,6 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,4 (m, 4H), 3,15 (m, 1H), 2,6–1,0 (m, 10H);

5-[3-(Exo-bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]-hexahydro-2-pyrimidinon in 82%iger Ausbeute.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 6,8–6,7 (m, 3H), 5,4 (bs, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,4 (m, 4H), 3,15 (m, 1H), 2,4–1,0 (m, 10H).

HRMS 316,1801 (M⁺) Ber. als C₁₈H₂₄N₂O₃ 316,1757.

Beispiel 66

4-[3-(Indan-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-pyrimidinon und 4-[3-(Indan-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]-1,2-dihydro-2-pyrimidinon

Das Indanyl-substituierte Enamino-keton von Beispiel 59 (1,5 g, 4,45 mmol) und Harnstoff (0,4 g, 6,68 mmol) werden in 10 ml Ethanol und 5 ml 1 N HCl gelöst und 2 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird abgekühlt, mit H₂O abgeschreckt und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung neutralisiert. Das Produkt wird 3× mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, wodurch eine rohe Mischung der zwei Produkte erhalten wird, die durch SiO₂-Chromatographie mit Ethylacetat/Hexane als Elutionsmittel getrennt werden. Es werden 0,15 g (9%) und 0,15 g (10%) kristallines Material erhalten.

Das 4-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydropyrimidinon-Produkt.

Schmp. 207–208°C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃/CD₃OD): delta 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).

HRMS 352,1454 Ber. als C₂₀H₂₂N₂O₄ 352,1423.

Das 1,2-Dihydropyrimidinon-Produkt.

Schmp. > 220°C

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

HRMS 334,1332 Ber. als C₂₀H₁₈N₂O₃ 334,1318.

Beispiel 67

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

Das Indanyl-substituierte Enamino-keton von Beispiel 59 (800 mg, 2,4 mmol) und Harnstoff (210 mg, 3,56 mmol) werden in 5 ml 1 N HCl und 15 ml Ethanol gelöst und 4 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird gekühlt, mit H₂O abgeschreckt und das Produkt 3× mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Schichten werden gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Das rohe Produkt wird aus Ethylacetat kristallisiert, wodurch 0,32 g (40%) eines blassen kristallinen Feststoffs erhalten wird. Dieses Material ist in jeder Beziehung identisch mit dem Produkt von Beispiel 66.

Beispiel 68

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

Das Pyrimidinon von Beispiel 37 (0,32 g, 0,96 mmol) wird in 15 ml Methanol gelöst, mit Raney-Nickel behandelt und 80 Stunden bei Raumtemperatur unter 40 psi hydriert. Die Mischung wird durch Celite filtriert und der Katalysator mehrmals mit Methanol gewaschen. Das organische Lösungsmittel wird im Vakuum eingeeengt und der rohe Rückstand wird mit Ether verrieben, wodurch 20 mg (58%) des Produkts als kristalliner Feststoff erhalten wird.

Schmp. 182–183°C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 7,4–6,8 (m, 7H), 5,55 (bs, 1H), 5,25 (m, 1H), 5,2 (bs, 1H), 4,6 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,6–3,2 (m, 6H), 2,2 (m, 1H), 2,0 (m, 1H).

HRMS 338,1665 Ber. als C₂₀H₂₂N₂O₃ 338,1631.

Beispiel 69

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

5-[3-(Indan-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]-1,2-dihydro-2-pyrimidinon (740 mg, 2,2 mmol) wird in 10 ml in einem Eisbad gekühlter Essigsäure gelöst und mit NaCNBH₃ (140 mg, 2,2 mmol) behandelt. Die Reaktionsmischung wird 2 Stunden gerührt und durch Verdünnen mit Wasser und Extraktion mit Ethylacetat aufgearbeitet. Die vereinigten organischen Schichten werden mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, wodurch 640 mg (87,4%) der Titelverbindung als weißer kristalliner Feststoff erhalten werden.

Schmp. 198–201°C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 7,5 (bs, 1 H), 7,2 (m, 4 H), 6,85 (m, 3 H), 6,38 (bd, 1 H), 5,9 (bs, 1 H), 4,3 (bs, 2 H), 3,8 (s, 3 H), 3,4–3,1 (m, 4 H).

In ähnlicher Weise wird aus dem entsprechenden 1,2-Dihydropyrimidinon das 5-[3-(Endo-bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-2-pyrimidinon in 12,4%iger Ausbeute hergestellt.

Schmp. 205–208°C.

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

Beispiel 70

5-[3-(Exo-bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxy-phenyl]hexahydro-2-pyrimidinon

(A) 3-[(3-Bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxy-phenyl]glutaronitril

Cyanoessigsäure (18,1 g, 0,213 mmol) und Exo-norbornyl-iso-vanillin-ether (17,5 g, 71,1 mmol) werden in 80 ml Pyridin und 2 ml Piperidin gelöst und 40 Stunden auf 100°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt, in 200 ml Wasser gegossen und mit 2 × 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser, 1 N HCl, gesättigter NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, wodurch ein brauner kristalliner Rückstand erhalten wird, der aus Ether umkristallisiert 15,1 g (68,5%) des Dicyanids als kristallinen Feststoff liefert.

Schmp. 122–123°C.

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

(B) 3-[(3-Bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxy-phenyl]glutaramid

Das oben hergestellte Glutaronitril (A) (14,8 g, 47,7 mmol) wird in 200 ml Aceton gelöst und bei 0°C mit 100 ml Wasser, 33,8 ml 30%igem H₂O₂ und 21,2 ml 10%igem Na₂CO₃ behandelt. Die Reaktionsmischung wird langsam erwärmt und 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf 150 ml eingeeengt und der Rückstand wird zwischen 100 ml Wasser und 200 ml Ethylacetat verteilt. Die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, wodurch das rohe Diamin erhalten wird, das mit Ether verrieben 13,8 g (84%) des Diamids als kristallinen Feststoff liefert.

Schmp. 175–177°C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 6,8–6,6 (m, 3 H), 4,15 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,6 (m, 1 H), 2,6–1,0 (m, 14 H).

(C) 5-[3-(Exo-bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]hexahydro-2-pyrimidinon

Das Glutaramid (B) (1 g, 2,89 mmol) wird in Pyridin gelöst. Dazu wird Bleitetraacetat (2,72 g, 6,13 mmol) zugesetzt und die Mischung wird 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Die Reaktionsmischung wird mit Wasser verdünnt und mit 2 × 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das rohe Produkt wird aus Ethylacetat kristallisiert, wodurch 0,60 g (65,7%) des cyclischen Harnstoffs als kristalliner Feststoff erhalten wird.

Schmp. 191–192°C.

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