

Stereochemische Untersuchungen über Arzneimittel, 8. Mitt. (*)

1-Phenyl-3-imino-perhydro-3H-oxazolo (3.4-a) pyridine, mit blutdrucksteigernder Wirksamkeit (**)

H. WOLLWEBER, R. HILTMANN † (Chemie),
K. STOEPEL, H.-G. KRONEBERG (Pharmakologie)

Aus den Forschungslaboratorien der Bayer AG, Werk Elberfeld

(Eingang : 3. Dezember, 1979)

Es wurden neue substituierte 1-Phenyl-3-imino-perhydro-3H-oxazolo [3.4-a]pyridine durch stereospezifische Cyclisierung diastereomerer α -Phenyl-2-piperidylmethanole dargestellt (Tabelle 5). Diese Verbindungen sowie die konfigurationsisomeren unsubstituierten Derivate (Tabelle 1-4) weisen eine von der Stereoisomerie abhängige blutdrucksteigernde und zentralmotorische Wirkung auf. Das pharmakodynamisch interessanteste Derivat, Pyriminophen (1) ist eine Substanz mit indirekten sympathicomimetischen Wirkungen, die vorzugsweise zentral lokalisiert sind. Pharmakologisch läßt sie sich zwischen Ephedrin und Amphetamin einordnen. 1 ist wirksam nach oraler Gabe an Patienten mit arterieller Hypotension und orthostatischen Regulationsstörungen.

I. EINLEITUNG

Die heute gebräuchlichen Antihypotonika leiten sich zumeist von einer Phenyläthylamingrundstruktur ab, wobei die Wirkungsqualität und -quantität von der Struktur, der Konfiguration und der Konformation abhängt (1, 2). Während z.B. beim Ephedrin und seinen Abkömmlingen die pharmakodynamischen Aktivitäten und die Konformation eingehend untersucht sind, so können doch über die Konformation dieser Verbindungen im physiologischen Medium bzw. am Receptor nur Spekulationen angestellt werden. Anders wird dieses erst, wenn eine relativ rigide Konformation vorliegt, wie sie durch Cyclisierung der Konfigurationsisomeren des Ephedrins und seiner Homologen zu Arylimino-oxazolidinen (3, 4, 5, 6, 7) gebildet wird.

In den 6. und 7. Mitt. (5, 6) wurde bereits bei einzelnen derartigen Enantiomeren mit rigider Konformation eine von der Struktur abhängige blutdrucksteigernde Wirkung aufgefunden. In dieser Arbeit wird nun ein Ueberblick über die hypertensive Wirkung dieser Struktur- und Konfigurationsisomere gegeben und ihre potentielle Verwendung als Antihypotonika diskutiert.

Zunächst seien einige allgemeine Bemerkungen zur Hypotonie vorausgeschickt :

Die Beschwerden, wie Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit und ein Gefühl der Leistungsunfähigkeit werden

weniger durch den niedrigen Blutdruck an sich als durch die Regulationsschwäche bei orthostatischer Belastung ausgelöst. Die Behandlung der sogenannten konstitutionellen Hypotonie beschränkt sich z.T. auf roborierende Maßnahmen, Gaben von Coffein (Kaffee!) und anderen Weckmitteln, Ephedrin oder peripheren Vasokonstringentien.

Da es weniger darauf ankommt, den Blutdruck des Hypotonikers zu erhöhen, als vielmehr seine orthostatische Regulationsfähigkeit und seine im weiteren Sinne « hypotone Konstitution » zu behandeln, reichen peripher vasokonstriktorische Mittel, die auch in den meisten Fällen zu kurz wirken, nicht aus. Man braucht neben einer peripheren vasokonstriktorischen und gefäßtonisierenden Komponente eine zentrale sympathicomimetische, welche die integrativen Funktionen der zentralen Kreislaufregulationszentren anregt.

Zentrale und periphere sympathicomimetische Wirkungen haben z.B. Coffein, vor allem Ephedrin und sog. Weckamine vom Typ des Methamphetamins (Pervitin®).

Bei Ephedrin ist die periphere Wirkung stärker ausgeprägt als die zentrale, beim Methamphetamin ist es umgekehrt.

Für die therapeutische Anwendung ist nun eine solche Verbindung besonders interessant, die in dem Verhältnis peripherer und zentraler sympathicomimetischer Wirkung eine Mittelstellung zwischen Ephedrin und Methamphetamin einnimmt, d.h. stärker zentralstimulierend als Ephedrin und schwächer — vor allem motorisch — als Methamphetamin wirkt. Darüber hinaus ist sowohl eine orale Wirksamkeit als auch eine langdauernde Wirkung erforderlich.

(*) 7. Mitt. H. WOLLWEBER, H.U. POHL, K. STOEPEL, *Eur. J. Med. Chem.*, 1978, 13, 141.

(**) Teilweise vorgetragen anlässlich der Hauptversammlung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft 1971 in Kiel.

II. SYNTHESE

Die Anwendung der in den vorausgegangenen Mitteilungen (3, 5, 6) beschriebenen Cyclisierungsmethode auf im Phenylring substituierte, sterisch einheitliche, diastereomere α -Phenyl-2-piperidylmethanole a) durch Umsetzung mit Halogencyan und b) nach Ueberführung in N-Carbamoylverbindungen und nachfolgende Einwirkung von Thionylchlorid, führt zu sterisch einheitlichen 1-Phenyl-3-imino-perhydro-3H-oxazolo[3.4-a]pyridinen (s.a. Tab. 3 in Lit. 6 und experimenteller Teil, Tab. und Formelschema auf der nächsten Seite).

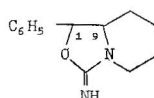
III. PHARMAKOLOGISCHE ERGEBNISSE, DISKUSSION

In den Tabellen 1-4 sind die relativen blutdrucksteigernden Aktivitäten an der Ratte nach i.v. Applikation und die Grenzdosen, die an der Ratte nach p.o.-Gabe eine signifikante Steigerung des systolischen Blutdruckes hervorrufen sowie die Grenzdosis, die an der Maus p.o. eine Steigerung der zentral motorischen Erregung bewirkt, aufgeführt. Alle Verbindungen zeigen eine von der Struktur und Konfiguration abhängige Wirkung. Von den 4-konfigurationsisomeren 1-Phenyl-3-imino-perhydro-3H-oxazolo[3.4-a]pyridinen (Tab. 1, Nr. 1, 2, 4 und 5) sowie deren Racematen (Nr. 3 und 6) bewirken nur die *trans*-Verbindungen (1, 2, 3)

nach oraler Applikation eine ungefähr gleich starke Blutdrucksteigerung, intravenös jedoch ist das (—)-*trans*-Derivat (1) etwa 5x stärker wirksam als sein rechtsdrehendes Enantiomer (2). Bei den *cis*-Derivaten 4-6 tritt lediglich nach i.v.-Gabe des (—)-Enantiomers (4) und der Racemform (6) eine schwache Aktivität auf. Hinsichtlich der Steigerung der zentralmotorischen Erregung sind auch die *trans*-Derivate 1 und 2 den *cis*-Verbindungen 4 und 5 deutlich überlegen. Von der absoluten Konfiguration her gesehen entspricht die stärkere sympathicomimetische Wirkung der *trans*-Verbindungen der stärkeren Norepinephrininhibierung durch threo- α -Phenyl-2-piperidylmethanol (threo > erythro) in den dopaminergen Neuronen des Corpus striatum (8). Die Eigenschaften des pharmakodynamisch interessantesten Derivates (1) werden weiter unten beschrieben.

Substitution an der Iminogruppe der Imino-oxazolo-pyridine durch eine Methylgruppe (Tab. 2), von der sämtliche Konfigurationsisomere auf i.v. Blutdrucksteigerung an der Ratte untersucht sind, bewirkt eine Umkehr in der Wirkungsabhängigkeit von der Konfiguration. In diesem Falle ist die (—)-*trans*-Methylimino-verbindung 7 mehr als eine Zehnerpotenz weniger aktiv als das (+)-*trans*-Derivat (8). Im Gegensatz zu den *cis*-Iminoverbindungen der Tabelle 1 steigern alle *cis*-Methyliminoderivate (10-12) den Blutdruck!

TABELLE 1



Nr.	Konfiguration ^{a)}			Salz	Toxizität mg/kg Maus	Blutdrucksteigerung Ratte i.v. ^{b)}		Steigerung der zentralmotori- schen Erregung Grenzdosis,mg/kg Maus p.o. ^{d)}	Lit. ^{e)}
	C ₁	C ₂	mg/kg Ratte p.o. ^{c)}						
1	R	R	(-) <i>trans</i>	HCl	p.o. 60-120 i.v. 12,5-25	1	ab 3 ^{f)}	ab 6	3,5,6
2	S	S	(+) <i>trans</i>	HCl	p.o. 15-30 i.v. 3,2-5,5	0,2	ab 2,5	ab 1,25	3,5,6
3	RR	SS	(±) <i>trans</i>	HCl	p.o. 20-40 i.v. 6,2-9,3	1	ab 2,5	o.W. 40	3,5,6
4	R	S	(-) <i>cis</i>	HBr	p.o. 190-230 i.v. 50-60	0,15	o.W. bis 20	ab 20	3,5,6
5	S	R	(+) <i>cis</i>	HCl	p.o. 50-100 i.v. 16-20	n.g.	o.W. bis 10	o.W. bis 15	3,5,6
6	RS	SR	(±) <i>cis</i>	HCl	p.o. 120-240 i.v. 25-30	o.W. bis 0,2	o.W. bis 25	o.W. bis 25	3,5,6

a) Drehungsrichtung bezieht sich auf Lösung der freien Basen in CHCl₃.

b) Relative Wirkung : Verbindung Nr. 1 = 1 ; es entsprechen 1 mg 1 der Wirkung von 0,13 (0,08-0,20) μ g Adrenalin.

c) Signifikant Steigerung des systolischen Blutdrucks von mindestens 15-20 mm Hg.

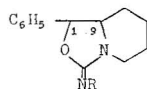
d) Signifikant Steigerung der Motilität.

e) Literaturangaben beziehen sich auf die Herstellung der Verbindungen.

f) Die Wirkung erreicht ihr Maximum etwa 1-2 Stunden nach der Applikation und klingt im Verlaufe von 2-4 Stunden wieder ab.

n.g. = nicht geprüft. — o.W. = ohne Wirkung.

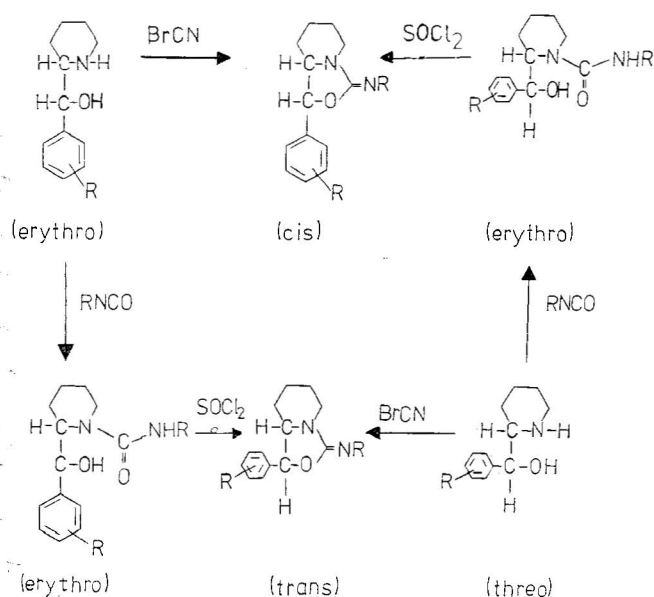
TABELLE 2 (*)



Nr.	R	Konfiguration			Salz	Toxizität mg/kg Maus	Blutdruck- steigerung mg/kg Ratte i.v. **	Steigerung der zentral- motorischen Erregung mg/kg Maus p.o.	Lit.
		C ₁	C ₉						
7	CH ₃	R	R	(-)-trans	HCl	p.o. 40-80 i.v. 10-20	0,15	ab 10	3,5,6
8	CH ₃	S	S	(+)-trans	HCl	i.v. 7,6-12,7	2,5	n.g.	3,5,6
9	CH ₃	RR	SS	(±)-trans	HCl	p.o. 40-70 i.v. 10-20	1,0	ab 2,5	3,5,6
10	CH ₃	R	S	(-)-cis	HCl	i.v. 12,5-16	1,0	n.g.	3,5,6
11	CH ₃	S	R	(+)-cis	HCl	i.v. 15-27	3,5	o.W. bis 20	3,5,6
12	CH ₃	RS	SR	(±)-cis	HCl	i.v. 12,5-16	1,0	n.g.	3,5,6
13	C ₂ H ₅	----	----	(±)-trans	HCl	i.v. 11-12,5	1,3	n.g.	3
14	C ₂ H ₅	----	----	(±)-cis	HCl	i.v. 10,8-12,6	1,0	n.g.	3
15	C ₄ H ₉	----	----	(±)-cis	HCl	i.v. 9,1-12,1	1,0	n.g.	3
16	CH ₂ -C ₆ H ₅	----	----	(±)-trans	HCl	i.v. 9,9-12,2	0,2	n.g.	3
17	CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	----	----	(±)-trans	HCl	i.v. 8,1-11,6	1,0	n.g.	3
18	C ₆ H ₅	----	----	(±)-trans	HCl	i.v. 30-39	0,5	n.g.	3
19	C ₆ H ₅	----	----	(±)-cis	HCl	i.v. 49-56	0,2	n.g.	3
20	CH ₂ OCH ₃	----	----	(±)-trans	---	i.v. > 50	0,1	n.g.	3
21	CH ₂ -C ₆ H ₁₁ (cyclo)	----	----	cis	---	i.v. 13,9-17,0	0,2	n.g.	3

(*) Legende s. Tabelle 1.

(**) Relative Wirkung.



R im Falle der Umsetzung mit BrCN = H

im Falle der Umsetzung mit Isocyanaten bzw. Isocyanensäure = H, Alkyl, Phenyl.

Bei den nächst höheren Homologen, den *cis*- und *trans*-Aethyl-iminoderivaten (13, 14), wirken beide Racemate etwa gleich stark hypertensiv. Eine schwächere

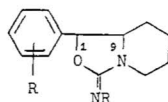
Aktivität wird lediglich bei den Phenyl-(18, 19), Benzyl-(16), Hexahydrobenzyl-(21) und Methoxymethylimino-(20)-Derivaten aufgefunden. Die an der Ratte beobachtete hypertensive Wirkung von 14 konnte auch am Hund bestätigt werden. In einer Dosierung von 0,5 mg/kg i.v. tritt eine deutliche, langanhaltende Blutdrucksteigerung (> 45'), verbunden mit einer leichten Herzfrequenzsteigerung und positiver Inotropie auf.

In der Tabelle 3 sind vornehmlich solche Verbindungen aufgeführt, die einen Substituenten im Phenylkern enthalten. Im allgemeinen verursachen diese in der Reihe der Iminoderivate (R=H, 22-30) Wirkungsabschwächung oder verlust. Es wiederholt sich der schon bei den Verbindungen der Tab. 2 beobachtete Trend, daß die an der Iminogruppe substituierten Derivate (33-36) nach i.v. Applikation stärker hypertensiv wirken als die unsubstituierten Derivate (22-30).

Durch Substitution der 9-Stellung des Piperidinringes (37) durch eine Methylgruppe wird eine ähnlich gut wirksames Derivat wie 3 erhalten. Das nächst höhere Ringhomologe 38 ist nahezu wirkungslos.

Interessant ist ein Vergleich der Iminooxazolopyridine der Tabelle 1 mit solchen Verbindungen, die durch Ringschluß von 2-Amino-1-phenyläthanolen zu 2-Imino-5-phenyl-oxazolidinen entstanden sind (3, 4, 6, 7) (Tab. 4). In dieser Serie fanden wir nach i.v. Applikation eine zwar etwas stärkere Blutdrucksteigerung (39-45) jedoch mit

TABELLE 3 (*)



Nr.	R'	R	Konfiguration C ₁ , C ₉	Salz	Toxizität mg/Maus	Blutdrucksteigerung Ratte i.v. ** mg/kg Ratte p.o.	Steigerung der zentralmotorischen Erregung, Grenzdosis mg/kg Maus p.o.	Lit.
22	3-CH ₃	H	cis	HBr	p.o. 180-200	0,05	ab 20	
23	3-CH ₃	H	trans	HBr	p.o. 130-180	n.g.	o.W. bis 20	
24	4-CH ₃	H	cis	HCl	p.o. 200-400 i.v. 20-30	1	o.W. bis 40	
25	4-CH ₃	H	trans	HCl	p.o. 120-240 i.v. 10-20	0,2	o.W. bis 25	
26	3-OCH ₃	H	cis	HBr	p.o. 140-200 i.v. 30-40	n.g.	ab 20	
27	3-OCH ₃	H	trans	HBr	p.o. 180-240 i.v. 20-30	n.g.	ab 20	
28	4-OCH ₃	H	cis	HBr	p.o. 300-400 i.v. 50-60	n.g.	ab 20	
29	4-OCH ₃	H	trans	HBr	p.o. 300-400 i.v. 40-50	n.g.	ab 20	
30	3-Cl	H	trans	HBr	p.o. 56-88	n.g.	ab 10	
31	4-Cl	H	cis	HBr	p.o. 60 i.v. 27,5	n.g.	n.g.	
32	4-Cl	H	trans	HBr	p.o. 60 i.v. 35	n.g.	n.g.	
33	3-CH ₃	CH ₃	cis	HCl	i.v. 12,0-15,9	1	n.g.	
34	3-CH ₃	CH ₃	trans	HCl	i.v. 12,5-14	0,6	n.g.	
35	3-OCH ₃	CH ₃	cis	---	i.v. 24-32	0,5	n.g.	
36	4-Cl	CH ₃	trans	---	i.v. 11,1-15,4	0,5	n.g.	
37			trans	---	p.o. 20-40 i.v. 3-5	1	ab 5	
38			trans	HCl	p.o. > 100 i.v. 20-30	0,05	n.g.	3

(*) Legende s. Tabelle 1.

(**) Relative Wirkung.

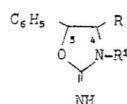
wenigen Ausnahmen keine orale Aktivität, die für eine praktische Verwendung von Bedeutung ist. Im Gegensatz zu den *cis*- und *trans*-Derivaten der Tabelle 1 (z.B. **3** und **6**) ist intravenös kaum konfigurationsabhängige Wirkung (z.B. **39**, **41**) anzutreffen.

Das von allen intravenös getesteten Verbindungen wirksamste Derivat (**43**), das sich durch Ringschluß vom 2-Methylamino-1-phenyl-äthanol ableitet und sich von dem früher als Anorektikum im Handel befindlichen Menocil (**47** Aminorex®) (**9**) durch Methylierung des Ringstickstoffatoms unterscheidet, zeigt keine Blutdrucksteigerung nach per os-Gabe.

Aus den Verbindungen **1-46** (Tab. 1-4) wurde anhand ihrer pharmakologischen Eigenschaften eine Verbindung,

R.R-(3-Imino-1-phenyl-perhydro-3H-oxazolo[3.4-a] pyridin, BAYER 1501, WV 1501, Generic name : Pyriminophen (Tab. 1, Nr. 1) ausgewählt, die einen therapeutischen Effekt bei der Behandlung der Hypotonie erwarten ließ. Im Vergleich zu Ephedrin (Tab. 4, Nr. **49**) und Methamphetamine (Tab. 4, Nr. **48**) ist Pyriminophen (**1**) weniger toxisch und schwächer blutdruckwirksam als **48**, aber stärker wirksam als **49**. Ebenso wie beim Methamphetamine und beim Ephedrin kommt es zu Blutdrucksteigerungen durch periphere Vasokonstriktion, wobei die Wirkungsdauer nach oraler Applikation von Pyriminophen wesentlich länger ist, als die der beiden Vergleichsstoffe. Hinsichtlich der zentral stimulierenden Eigenschaften steht Pyriminophen zwischen dem stark wirksamen Methamphetamine und dem schwächer aktiven Ephedrin.

TABELLE 4 (*)



Nr.	R R ¹	Konfiguration			Salz	Toxizität mg/kg Maus	Blutdrucksteigerung Ratte i.v. **		Steigerung der motorischen Erregung Grenzdosis mg/kg p.o.	Lit.
		C ₄	C ₅				mg/kg Ratte p.o.			
39	CH ₃ CH ₃	-	-	([±])trans	HBr	p.o. 70-80 i.v. 12,5-25	2	o.W. bis 10	o.W. bis 20	3
40	CH ₃ CH ₃	S	S	(+)-trans	HBr	p.o. 15-30 i.v. 1-5	2	3	5	3
41	CH ₃ CH ₃	-	-	([±])cis	-	p.o. 120-140 i.v. 25-50	2	20	12,5	3
42	CH ₃ CH ₃	S	R	(-)-cis	HBr	p.o. 120-180 i.v. 50-100	1	20	50	3
43	H CH ₃	-	-	--	-	p.o. 60-120 i.v. 25-50	100	o.W. bis 12,5	31,5	x
44	CH ₃ H	-	-	([±])cis	HBr	p.o. 25-100 i.v. 25-50	1	5 (toxisch)	12,5	3
45	CH ₃ H	S	S	(+)-trans	-	p.o. 62,5 i.v. 37,5	n.g.	3	12,5	xxx
46	CH ₃ H	S	R	(-)-cis	-	p.o. 12-24 i.v. 3,15-6,3	n.g.	Blutdruck- senkung (2,5 mg/kg)	o.W. bis 5	xxx
47 ⁺	H H	-	-	--	-	p.o. 30-60	n.g.	n.g.	5	(7,9)
48 ⁺⁺	-- --	-	-	--	-	p.o. 31-43	~1	1-2 ^{xxxx}	3,15	--
49 ⁺⁺⁺	-- --	-	-	(-)-erythro	-	p.o. 500-1000 i.v. 100-200	~1	> 10	ab 300	--

(^x) Darstellung analog Lit. 3 Methode A, aus 2-Methylamino-1-phenyl-äthanol und Bromcyan, Kp._{0,6} 120°C.

(^{xx}) Darstellung analog Lit. 3 Methode A, aus (+)-Nor-ψ-ephedrin und Bromcyan, F. 181°C [α]_D²⁰ + 9,7 (c=1, Aethanol).

(^{xxx}) Darstellung analog Lit. 3 Methode B, aus (+)-Nor-ψ-ephedrin, KCNO und Cyclisierung mit SOCl₂, F. 181°C [α]_D²⁰ - 9,5 (c=1, Aethanol).

(^{xxxx}) Die Wirkung lässt sich nicht genau bestimmen, da bei dieser Dosierung die Tiere schon zu unruhig waren, ein Zeichen, daß bei Methamphetamin blutdrucksteigernde und motorisch erregende Dosen nahe beieinander liegen.

(*) Legende s. Tabelle 1.

(**) Relative Wirkung.

(+) (=)Menocil, Aminorex®.

(++) Methamphetamin.

(+++)(-)Ephedrin.

Der Mechanismus der zentral-stimulierenden Wirkung wurde nicht näher analysiert. Auf Grund des Gesamtwirkungs-Bildes ist anzunehmen, daß es sich um eine zentrale Sympathicus-stimulierende Wirkung handelt, wie sie auch beim schemisch verwandten 2-Amino-5-phenyl-2-oxazolin beschrieben ist (9).

An normalen Probanden ist Pyriminophen in einer Dosis von 15 mg/kg po. auf den Blutdruck wirkungslos. Bei Personen mit hypotonen Regulationsstörungen bleibt bei orthostatischer Belastung in dieser Dosierung der charakteristische, für die orthostatischen Beschwerden des Hypotonikers verantwortliche Blutdruckabfall aus. Besonders bemerkenswert ist, daß Pyriminophen beim liegenden Patienten den Blutdruck nicht erhöht. Seine Besonderheit liegt also in einer « potentiellen Tonisierung » der Gefäße, bzw. einer Normalisierung der Kreislaufregulation bei Belastung.

Klinisch wirkt Pyriminophen besonders bei bestimmten Patienten, bei denen hypotone Regulationsstörungen im Rahmen eines ausgeprägten psychovegetativen Syndroms

auftreten. Hier bewirkt sicher die zentralstimulierende Komponente von Pyriminophen eine Besserung der depressiven Verstimmung und der Antriebsschwäche (11).

EXPERIMENTELLER TEIL

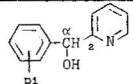
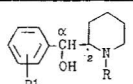
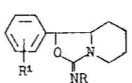
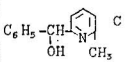
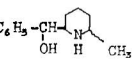
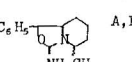
Herstellung der Substanzen

Die analytischen Daten entsprechen den theoretisch berechneten Werten mit einer Abweichung von höchstens 0,2-0,3 % d.Th. Die ¹H-Kernresonanzspektren der neuen Verbindungen befinden sich im Einklang mit den angegebenen Konstitutionen und Konfigurationen (s.a. Lit. 3, 5 und 6).

3-Imino-1-aryl-perhydro-3H-oxazolo[3.4-a] pyridine

Die Synthese der 3-Imino-1(substituierten)-phenyl-perhydro-3H-oxazolo[3.4-a] pyridine der Tabellen 3 bzw. 5 erfolgt durch stereospezifische Cyclisierung entsprechender α-Phenyl-2-piperidylmethanole mit Bromcyan (Methode A, Lit. 3) unter Erhaltung der Konfiguration oder durch Umsetzung mit Isocyanensäure bzw. Methylisocyanat und Thionylchlorid (Methode B, Lit. 3) unter Konfigurationsumkehr. Die Herstellung der im Phenylkern unsubstituierten 3-Imino-1-phenyl-perhydro-3H-oxazolo[3.4-a] pyridine der Tabellen 1 und 2 ist in Lit. 3, 5 und 6 beschrieben.

TABELLE 5

																
R ¹	Metho- de	Kp [mm/ F [°C]		R	R ¹	Metho- de	Konfi- guration	F [°C]	Nr.	R	R ¹	Methode	Konfiguration	Kp [mm/ F [°C]	Salz	F [°C]
3-CH ₃	C	102-103		H	3-CH ₃	D	erythro	138-139	22	H	CH ₃	A, Lit. 3	cis	-	HBr	204
-	-	-		H	3-CH ₃	E	threo	147-148	23	H	CH ₃	A, Lit. 3	trans	-	HBr	114-116 ⁺
-	-	-		CONHCH ₃	3-CH ₃	-	erythro	127-128	33	CH ₃	CH ₃	B, Lit. 3	trans	-	HCl	222-223
-	-	-		CONHCH ₃	3-CH ₃	-	threo	155	34	CH ₃	CH ₃	B, Lit. 3	cis	-	HCl	220-221
4-CH ₃	C	118		H	4-CH ₃	D	erythro	121-122	24	H	CH ₃	A, Lit. 3	cis	-	HCl-1/2 H ₂ O	198-200
-	-	-		H	4-CH ₃	E	threo	156	25	H	CH ₃	A, Lit. 3	trans	-	HCl	232
4-OCH ₃	C	135		H	4-OCH ₃	D	erythro	136-137	28	H	CH ₃	A, Lit. 3	cis	-	HBr	182
-	-	-		H	4-OCH ₃	E	threo	176-177	29	H	CH ₃	A, Lit. 3	trans	-	HBr	179-180
3-OCH ₃	C	150/6, 27		H	3-OCH ₃	-	erythro	117-119	26	H	CH ₃	A, Lit. 3	cis	-	HBr	225-226
-	-	-		H	3-OCH ₃	-	threo	148-150	27	H	CH ₃	A, Lit. 3	trans	-	HBr	125-126 ⁺
-	-	-		CONHCH ₃	3-OCH ₃	-	threo	107	35	CH ₃	CH ₃	B, Lit. 3	cis	150/6, 27	-	-
-	-	-		H	4-Cl	D ⁺⁺	erythro	146	31	H	Cl	A, Lit. 3	cis	-	HBr	228-230
-	-	-		H	4-Cl	E	threo	154	32	H	Cl	A, Lit. 3	trans	-	HBr	227-228
-	-	-		CONHCH ₃	4-Cl	-	erythro	158	36	CH ₃	Cl	B, Lit. 3	trans	170/6, 57	-	-
3-Cl	C	145/6, 27		H	3-Cl	D	erythro	155-156	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-		H	3-Cl	E	threo	129-130	30	H	Cl	A, Lit. 3	trans	-	HBr	200-202
	C	130/6, 27 76-78			D+E	threo	141-142	37		A, Lit. 3	trans	74-75	-	-	-	-

(+) Enthält ein Mol « Kristallisopropanol ».

(++) Hergestellt durch Hydrierung von 4-Chlorbenzoylpyridin mit PtO₂ in Eisessig.

α-Phenyl-2-pyridylmethanole, Methode C (Tabelle 5)

Zu einer Grignardlösung, die aus 342 g (2,2 mol) 3-Bromtoluol und 56 g Magnesiumspänen in 1000 ml Aether hergestellt wurde, tropft man 112 g Pyridin-2-aldehyd (1,05 mol), arbeitet nach beendeter Umsetzung auf und erhält nach dem Destillieren und Umlösen aus Chloroform 105 g (*α*-(3-Methylphenyl)-2-pyridylmethanol. Kp_{0,9} 138-140°C, F. 102-103°C.

Erythro-α-Phenyl-2-piperidylmethanole, Methode D, Tabelle 5)

103 g *α*-(3-Methylphenyl)-2-pyridylmethanol werden, gelöst in 600 ml Methanol, unter Zusatz von 38 ml Eisessig mit Raney-Nickel als Katalysator bei 120-150°C und 100 atü Wasserstoff hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, engt im Vakuum ein, nimmt das Reaktionsprodukt in verdünnter Natronlauge auf und extrahiert mit Chloroform. Nach dem Eindampfen der organischen Phase hinterbleibt rohes *α*-(3-Methylphenyl)-2-piperidylcarbinol, vom F. 127°C, das aus einem Gemisch der erythro(viel) und threo-Form (wenig) besteht. Zur Reinigung der erythro-Form stellt man das Hydrochlorid in Alkohol her, löst dieses 3 mal aus Aethanol um und erhält nach Alkalisieren 30 g reines erythro-*α*-(3-Methylphenyl)-2-piperidylmethanol, F. 138-139°C. Die Mutterlauge enthält 86 g eines Gemisches der beiden diastereomeren Formen.

Threo-α-Phenyl-2-piperidylmethanole, Methode E (10) (Tabelle 5)

Zu 86 g eines Gemisches aus erythro- und threo-*α*-(3-Methylphenyl)-2-piperidylmethanol, gelöst in 200 ml Chloroform, tropft man 80 ml Thionylchlorid und rührt 12 Stunden. Man gießt auf Eis, destilliert das Chloroform ab, erhitzt die verbleibende wässrige Lösung 2 Stunden unter Rückfluß, filtriert die heiße Lösung über Aktivkohle ab und alkalisiert mit 40 %iger Natronlauge unter Kühlung. Die ausgeschiedene Base wird abfiltriert, getrocknet und einmal aus Essigester und dann aus einem Gemisch von Essigester/Alkohol umgelöst.

Man erhält 30 g reines threo-*α*-(3-Methylphenyl)-piperidylmethanol. F. 147-148°C.

Pharmakologie

Die verschiedenen in den Tabelle 1-4 aufgeführten Ergebnisse wurden nach folgenden Methoden erhalten :

Wirkung auf den Kreislauf

Blutdruck von narkotisierten normotonen Ratten : Messung des Blutdrucks mit Statham Element in der A. carotis der mit 50 mg Pentobarbital i.p. narkotisierten normotonen Ratte. Applikation der Substanzen i.v. in die V. jugularis Beschreibung der Methode in Lit. (13).

Systolischer Blutdruck an wachen, normotonen Ratten : Methode nach H. BREUNINGER (12) durch unblutige Messung mit Infratranspulsschreiber nach Brecht und Boucke. Applikation der Substanzen p.o.

Zentralmotorische Erregung

Messung der Motilität von Mäusen : Methodik nach SCHAU-MANN und STOEPEL (14). Gruppen von je 10 Tieren. Fotografische Zeitaufnahmen der in Einzelkäfigen sitzenden Tiere in Abständen von 5 min., Versuchsdauer 2 Stunden. Parameterfreie Auswertung (statistisch).

SUMMARY

New substituted 1-phenyl-3-imino-perhydro-3H-oxazolo[3,4-a]pyridines were synthesized by stereospecific cyclisation of diastereomeric *α*-phenyl-2-piperidylmethanols (table 5). These compounds and their corresponding unsubstituted configurationally isomeric derivatives (tables 1-4) possess hypertensive and CNS-stimulating activities dependent on the stereochemistry. The pharmacodynamically most interesting derivative, pyriminophen (1) has a predominantly central, indirect sympathicomimetic activity. Pharmacologically, it may be placed between ephedrine and amphetamine. 1 is active by oral administration in patients with arterial hypotension and orthostatic disorders.

RÉSUMÉ

De nouvelles phényl-1-imino-3-perhydro-3H-oxazolo[3.4-a]pyridines ont été synthétisées par cyclisation stéréospécifique d' α -phényl pipéridyl-2 méthanol diastéréoisomères (tableau 5).

Ces composés et leurs dérivés correspondants non substitués de configuration isomère (tableaux 1-4) présentent des activités hypertensives et stimulantes du SNC dépendant de la stéréochimie. Le dérivé le plus intéressant, le pyriminophène (1) a une activité centrale prédominante et un effet sympathomimétique indirect. Sur le plan pharmacologique, il peut être placé entre l'éphédrine et l'amphétamine. Il est actif par voie orale chez les sujets à hypotension artérielle et désordres orthostatiques.

LITERATUR

- (1) D.J. TRIGGLE in A. BURGER, *Medicinal Chemistry II*, 1235, 1268, Wiley Interscience, New York, London, Sidney, Toronto, 1970.
- (2) G. EHRHART, H. RUSCHIG, *Arzneimittel*, 2, 131, 2. Auflage, Verlag Chemie, Weinheim, 1972.
- (3) H. WOLLWEBER, R. HILTMANN, *Arch. Pharm.*, 1971, 306, 284, hier auch weitere Literatur.
- (4) DOS 1 445 729, 6.4.1963, Bayer AG, Erf. H. WOLLWEBER, R. HILTMANN, K. STOEPEL, H.G. KRONEBERG. DOS 1670 997, 8.3.68, Bayer AG, Erf. H. WOLLWEBER, R. HILTMANN, K. STOEPEL.
- (5) H.U. POHL, H. WOLLWEBER, *Eur. J. Med. Chem.*, 1978, 13, 127.
- (6) H. WOLLWEBER, H.U. POHL, K. STOEPEL, *Eur. J. Med. Chem.*, 1978, 13, 141.
- (7) G.I. POOS, R. CARSON, J.D. ROSENAU, A.P. ROSZKOWSKI, N.M. KELLY, J. MCGOWIE, *J. Med. Chem.*, 1963, 30, 2225.
- (8) E.D. HANDLER, S.H. SNYDER, J.J. FAULEY u. J.B. LA PIDUS, *Pharmakologist*, 1971, 13, 203.
- (9) A.P. ROSZKOWSKI, N.M. KELLY, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1963, 140, 367; J. YELNOSKY, R. KATZ, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1963, 141, 180; J. YELNOSKY, R.J. HEWSON, J. MUNDY, J. MITCHELL, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1966, 164, 412.
- (10) Analog K.E. CROOK, S.H. McELVAIN, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1930, 52, 4006.
- (11) W. BRAASCH, J. BUCHHOLD, L. KÖHLER, *Dtsche. Med. Wochschr.*, 1971, 96, 1557.
- (12) H. BREUNINGER, *Arch. exper. Pathol. Pharmacol.*, 1955, 225, 190.
- (13) H. WOLLWEBER, H.U. POHL u. K. STOEPEL, *Eur. J. Med. Chem.*, 1978, 13, 141, 145.
- (14) W. SCHAUHANN u. K. STOEPEL, *Arch. exper. Pathol. Pharmacol.*, 1961, 241, 383.