

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **01.12.2000**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **14.12.1999**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/19960204**
(33) Země priority: **DE**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.09.2002**
(Věstník č. 9/2002)
(86) PCT číslo: **PCT/EP00/12107**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/44164**

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 2006

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 211/38

C 07 C 217/56

A 61 K 31/137

(71) Přihlašovatel:
AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH,
Frankfurt, DE;

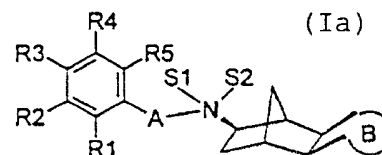
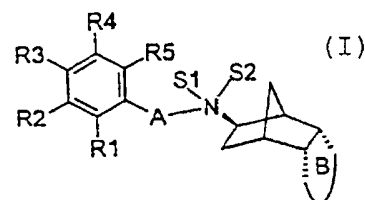
(72) Původce:
Heinelt Uwe, Wiesbaden, DE;
Lang Hans-Jochen, Hofheim, DE;
Kleemann Heinz-Werner, Bischofsheim, DE;
Schwark Jan-Robert, Kelkheim, DE;
Wirth Klaus, Krißfeld, DE;
Jansen Hans-Willi, Niedernhausen, DE;

(74) Zástupce:
Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
Substituované norbornylaminové deriváty,
způsob jejich přípravy a jejich použití jako léčiva
nebo diagnostika

(57) Anotace:

Řešení se týká substituovaných norbornylaminových derivátů s atomem dusíku v exo-konfiguraci a s endo-anelovaným pětičlenným kruhem vzorce I, a s atomem dusíku a exo-konfigurací a s exo-anelovaným pětičlenným kruhem vzorce Ia. uvedené deriváty jsou zvláště vhodné jako antihypertonika pro snížení nebo prevenci poškození, vzniklých ischemií, jako léčiva pro použití při chirurgických výkonech, jako léčiva pro terapii ischemií nervového systému, cerebrovaskulárních příhod, edému mozku, šoku, poruch motoriky dýchání, chrápání, jako projímadla, jako prostředek proti ektoparazitům, jako léčiva pro profylaxi tvorby žlučových kamenů, jako prostředek proti ateroskleróze, jako prostředek pro terapii pozdních diabetických komplikací, pro terapii rakovinných onemocnění, fibrotických onemocnění, endoteliální dysfunkce a hypertrofií a hyperplazií orgánů. Sloučeniny podle vynálezu jsou inhibitory buněčných antiporterů sodík-proton. Rovněž ovlivňují serumlipoproteiny a mohou se tedy použít pro profylaxi a regresi aterosklerotických změn.



Substituované norbornylaminové deriváty, způsob jejich přípravy
a jejich použití jako léčiva nebo diagnostika

Oblast techniky

Vynález se týká substituovaných norbornylaminových derivátů s atomem dusíku v exo-konfiguraci, s endo-anelovaným pětičlenným, šestičlenným nebo sedmičlenným kruhem, právě tak jako substituovaných norbornylaminových derivátů s atomem dusíku v exo-konfiguraci a s exo-anelovaným pětičlenným, šestičlenným nebo sedmičlenným kruhem, způsobu jejich přípravy a použití jako léčiva nebo diagnostika.

Dosavadní stav techniky

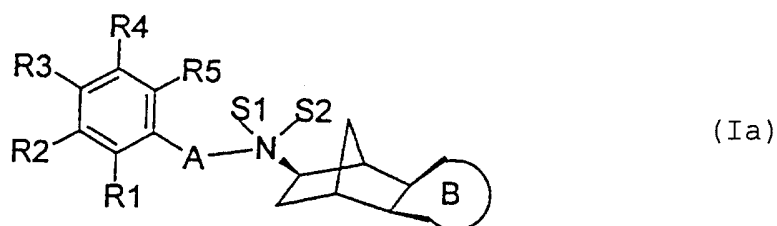
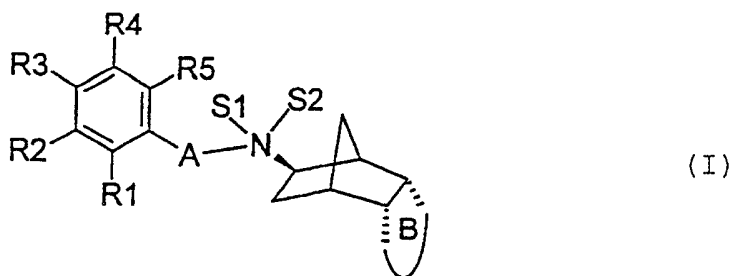
Patentový spis US 4 024 274 (HOE 74/F018) popisuje norbornylaminy podobného strukturního typu, avšak o neznámé prostorové struktuře, které vykazují dobré diuretické a saluretické vlastnosti.

Při screeningu mnoha příkladů v uvedeném spisu bylo nápadné, že některé sloučeniny tohoto strukturního typu silně inhibovaly sodík/protonový měnič subtypu 3 (NHE3). Nejúčinnější sloučenina byla poté testována na salidiuretickou účinnost, ale překvapivě nebylo možno dokázat žádný salidiuretický účinek, takže souvislost mezi NHE3-aktivitou a salidiurézou nemohla být prokázána.

Protože prostorová struktura tricyklu nebyla známa, existovala možnost čtyř enantiomerních párů, tedy celkem osmi různých prostorových struktur. U těchto enantiomerních párů se ukázalo, že pouze dva páry vykazují silný NHE3-inhibiční účinek, zatímco oba zbývající páry enantiomerů nemají téměř žádné NHE3-blokační vlastnosti.

Podstata vynálezu

Vynález se týká substituovaných norbornylaminových derivátů s atomem dusíku v exo-konfiguraci a s endo-anelovaným pětičlenným, šestičlenným nebo sedmičlenným kruhem vzorce I, a s atomem dusíku v exo-konfiguraci a s exo-anelovaným pětičlenným, šestičlenným nebo sedmičlenným kruhem vzorce Ia



kde

A je (C₁-C₄)-alkylenová skupina;

S1 je volný elektronový pár nebo (C₁-C₄)-alkylová skupina;

S2 je (C₁-C₄)-alkylová skupina nebo atom vodíku;

příčemž když S1 a S2 znamenají alkylovou skupinu, X⁻ ve výsledném seskupení [-N⁺(S1S2)-X⁻] odpovídá farmakologicky přijatelnému aniontu nebo trifluoracetátu;

B je nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový pětičlenný, šestičlenný nebo sedmičlenný kruh, který může být jednou nebo několikrát nezávisle na sobě substituován oxoskupinou, hydroxylovou skupinou, (C₁-C₄)-alkoxylovou skupinou nebo (C₁-C₄)-alkylovou skupinou;

a

R1, R2, R3, R4 a R5

nezávisle na sobě jsou atom vodíku, hydroxylová skupina, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CN, nitroskupina, amidinoskupina, skupina $-\text{CO}_2\text{R}(11)$, skupina $-\text{CONR}(11)\text{R}(12)$, skupina $-\text{SO}_r\text{R}(11)$, skupina $-\text{SO}_s\text{NR}(11)\text{R}(12)$, (C_1-C_4) -alkylová skupina, (C_1-C_4) -alkoxylová skupina, (C_1-C_4) -alkoxy- (C_1-C_4) -alkylová skupina, (C_1-C_4) -alkoxy- (C_1-C_4) -alkyloxylová skupina, hydroxy- (C_1-C_4) -alkylová skupina, (C_3-C_7) -cykloalkoxylová skupina nebo fenyloxylová skupina,

příčemž fenylová skupina je nesubstituována nebo je substituována až třemi na sobě nezávislými substituenty zvolenými ze souboru sestávajícího z atomu fluoru, atomu chloru, atomu bromu a methoxylové skupiny;

aminoskupina, (C_1-C_4) -alkylaminoskupina, di- (C_1-C_4) -alkylaminoskupina, amino- (C_1-C_4) -alkylová skupina, di- (C_1-C_4) -alkylamino- (C_1-C_4) -alkylová skupina, (C_1-C_4) -alkylamino- (C_1-C_4) -alkylová skupina, přičemž atomy vodíku v alkylových skupinách mohou být zcela nebo částečně nahrazeny atomy fluoru;

R11 a R12

nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo (C_1-C_4) -alkylová skupina,

příčemž atomy vodíku v alkylových skupinách mohou být zcela nebo zčásti nahrazeny atomy fluoru;

r je 0, 1 nebo 2;

s je 1 nebo 2;

nebo

07.05.02

dvojice R1 a R2, R2 a R3, R3 a R4, nebo R4 a R5
mohou tvořit skupinu $-O-(CH_2)_n-O-$;

n je 1 nebo 2;

a

přítom zbývající skupiny R1, R2, R3, R4 nebo R5

nezávisle na sobě mohou být atom vodíku, hydroxylová skupina, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, kyanoskupina, nitroskupina, amidinoskupina, skupina $-CO_2R(11)$, skupina $-CONR(11)R(12)$, skupina $-SO_2R(11)$, skupina $-SO_2NR(11)R(12)$, (C_1-C_4) -alkylová skupina, (C_1-C_4) -alkoxylová skupina, (C_1-C_4) -alkoxy- (C_1-C_4) -alkylová skupina, (C_3-C_7) -cykloalkoxylová skupina, hydroxy- (C_1-C_4) -alkylová skupina, aminoskupina, (C_1-C_4) -alkylamino-skupina, di- (C_1-C_4) -alkylaminoskupina, amino- (C_1-C_4) -alkylová skupina, di- (C_1-C_4) -alkylamino- (C_1-C_4) -alkylová skupina, (C_1-C_4) -alkylamino- (C_1-C_4) -alkylová skupina, přičemž atomy vodíku v alkylových skupinách mohou být zcela nebo zčásti nahrazeny atomy fluoru;

R11 a R12

nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo (C_1-C_4) -alkylová skupina,

přičemž atomy vodíku v alkylových skupinách mohou být zcela nebo zčásti nahrazeny atomy fluoru;

r je 0, 1 nebo 2;

s je 1 nebo 2;

s výjimkou benzyl(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)aminu;

právě tak jako jejich farmaceuticky přijatelných solí nebo trifluoracetátů.

Preferovány jsou sloučeniny s atomem dusíku v exo-konfiguraci a s endo-anelovaným pětičlenným nebo šestičlenným kruhem vzorce I

07.05.02

a s atomem dusíku v exo-konfiguraci a exo-anelovaným pětičlenným nebo šestičlenným kruhem vzorce Ia,

kde

A je (C₁-C₂)-alkylenová skupina;

S1 je volný elektronový pár nebo methylová skupina;

S2 je atom vodíku;

B je nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový pětičlenný nebo šestičlenný kruh;

R1, R2, R3, R4 a R5

nezávisle na sobě jsou atom vodíku, aminoskupina, hydroxymethylová skupina, hydroxylová skupina, methoxylová skupina, atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo atom jodu;

nebo

R2 a R3

společně tvoří skupinu -O-CH₂-O-;

a

zbývající skupiny R1, R4 a R5

nezávisle na sobě mohou být atom vodíku, hydroxylová skupina, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, kyanoskupina, nitroskupina, (C₁-C₂)-alkoxylová skupina, aminoskupina, (C₁-C₂)-alkylaminoskupina nebo di-(C₁-C₂)-alkylaminoskupina,

příčemž atomy vodíku v alkylových skupinách mohou být zcela nebo zčásti nahrazeny atomy fluoru;

s výjimkou benzyl(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)aminu;

právě tak jako jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo trifluoracetáty.

Zvláště preferovány jsou sloučeniny s atomem dusíku v exo-konfiguraci a s endo-anelovaným pětičlenným nebo

07.08.02

šestičlenným kruhem vzorce I, a s atomem dusíku v exo-konfiguraci a exo-anelovaným pětičlenným nebo šestičlenným kruhem vzorce Ia, kde

A je (C₁-C₂)-alkylenová skupina;

S1 je volný elektronový pár;

S2 je atom vodíku;

B je nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový pětičlenný nebo šestičlenný kruh;

R1, R3 a R5

jsou atom vodíku;

a R2 a R4

nezávisle na sobě jsou atom vodíku, methoxylová skupina, atom fluoru nebo atom chloru;

nebo

R2 a R3

spolu tvoří skupinu -O-CH₂-O-;

a

R1, R4 a R5

jsou atomy vodíku;

s výjimkou benzyl(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)aminu;

právě tak jako jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo trifluoracetáty.

Obzvláště jsou preferovány následující sloučeniny s atomem dusíku v exo-konfiguraci a s endo-anelovaným pětičlenným nebo šestičlenným kruhem vzorce I, a s atomem dusíku v exo-konfiguraci a exo-anelovaným pětičlenným kruhem vzorce Ia:

exo/endo-(3-chlorbenzyl)-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)amin,
exo/endo-(3-fluorbenzyl)-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)amin,
exo/endo-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)amin,

exo/endo-(rac)-(3-methoxybenzyl)-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl) amin,
exo/endo-(+)-(3-methoxybenzyl)-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl) amin,
exo/endo-(-)-(3-methoxybenzyl)-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl) amin,
exo/endo-[1-(3-methoxyfenyl)ethyl]-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl) amin,
exo/endo-(3-fluorbenzyl)-(3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-4,7-methanoinden-5-yl) amin,
exo/endo-(3-fluorbenzyl)-(3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-4,7-methanoinden-5-yl) amin,
exo/endo-(3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-4,7-methanoinden-5-yl)-(3-methoxybenzyl) amin,
exo/endo-(3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-4,7-methanoinden-5-yl)-(3-methoxybenzyl) amin,
exo/endo-(dekahydro-1,4-methanonaftalen-2-yl)-(3-methoxybenzyl) amin,
exo/endo-(3,5-difluorbenzyl)-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl) amin,
exo/exo-(3-fluorbenzyl)-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl) amin
a
exo/exo-(3-methoxybenzyl)-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl) amin,
a jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo trifluoracetáty.

Nejvíce ze všeho jsou preferovány následující sloučeniny s atomem dusíku v exo-konfiguraci a s endo-anelovaným pětičlenným nebo šestičlenným kruhem vzorce I:

exo/endo-(3-chlorbenzyl)-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl) amin,
exo/endo-(3-fluorbenzyl)-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl) amin,
exo/endo-(3-fluorbenzyl)-(3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-4,7-methanoinden-5-yl) amin,

07.06.02

exo/endo-(3-fluorbenzyl)-(3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-4,7-methanoinden-5-yl)amin,

exo/endo-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)amin,

exo/endo-(rac)-(3-methoxybenzyl)-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)amin,

exo/endo-(+)-(3-methoxybenzyl)-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)amin,

exo/endo-(dekahydro-1,4-methanonaftalen-2-yl)-(3-methoxybenzyl)amin,

exo/endo-(-)-(3-methoxybenzyl)-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)amin a

exo/endo-(3,5-difluorbenzyl)-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)amin,

právě tak jako jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo tri-fluoracetáty.

Jako adiční soli s kyselinami přicházejí přitom v úvahu soli všech farmakologicky přijatelných kyselin, jako například halogenidy, zvláště hydrochloridy, laktáty, sírany, citráty, tartráty, acetáty, fosfáty, methylsulfonáty, p-toluensulfonáty, adipáty, fumaráty, glukonáty, glutamáty, glycerolfosfáty, maleináty a pamoáty. Tato skupina odpovídá také farmakologicky přijatelným aniontům. V úvahu však přicházejí i trifluoracetáty.

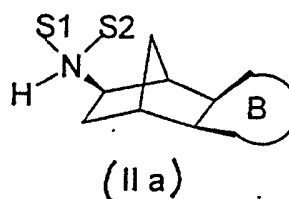
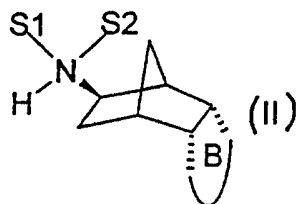
Pokud sloučenina vzorce I nebo Ia obsahuje jedno nebo několik asymetrických center, mohou tyto sloučeniny existovat jak v konfiguraci S tak v konfiguraci R. Sloučeniny mohou existovat ve formě optických izomerů, diastereoizomerů, racemátů nebo jejich směsí. Vždy ovšem musí být aminový substituent v poloze exo a anelovaný kruh musí být v poloze endo, respektive exo.

Zmíněné alkylové nebo alkylenové skupiny mohou být přímé nebo rozvětvené.

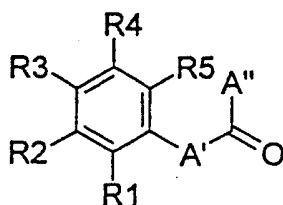
Vynález se dále týká způsobu přípravy sloučenin vzorce I nebo Ia, vyznačujícího se tím, že

07.08.02

a) sloučenina vzorce II nebo IIa



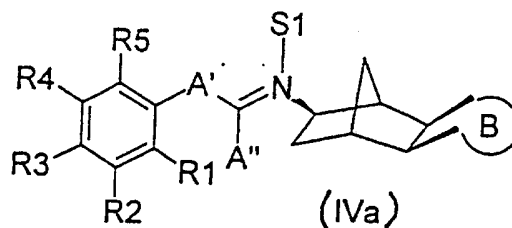
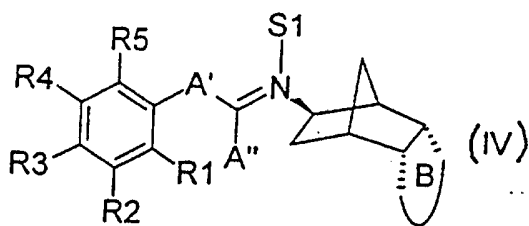
se v přítomnosti vhodného redukčního činidla a pokud možno také Lewisovy kyseliny podrobí reakci se sloučeninou vzorce III, čímž vzniknou přímo sloučeniny vzorce I nebo Ia,



přičemž S1, S2, B, R1, R2, R3, R4 a R5 mají výše uvedený význam, zatímco nezávisle na sobě A' je vazba nebo (C₁-C₃)-alkylová skupina a A'' je atom vodíku nebo (C₁-C₃)-alkylová skupina, a A' a A'' společně s atomem uhlíku karbonylové skupiny reprezentují tolik atomů uhlíku jako výšepopsané A;

nebo

b) ze sloučenin vzorce II nebo IIa a III získaný meziprodukt vzorce IV nebo IVa



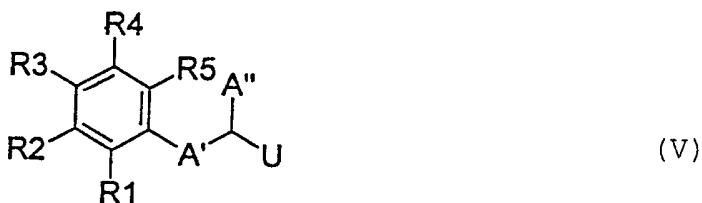
07.06.02

příčemž když S1 je (C₁-C₄)-alkylová skupina, vznikne oniový atom dusíku, ke kterému je přiřazen například chloridový nebo tosylátový ion,

se izoluje a pak se pomocí vhodných redukčních činidel převede na sloučeniny vzorce I nebo Ia,

nebo

c) sloučenina vzorce II nebo IIa se podrobí reakci s alkylačním činidlem vzorce V

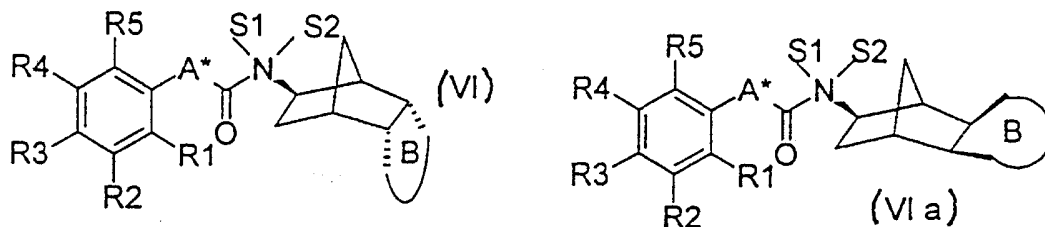


kde U je nukleofilně substituovatelná skupina jako atom chloru, bromu a jodu nebo mesylát, tosylát, triflát nebo jiná dobře nahraditelná skupina, a ostatní zbytky mají výše uvedený význam, avšak zde atomu uhlíku karbonylové skupiny odpovídá atom uhlíku, vázaný na U,

s výhodou v přítomnosti nenukleofilních bází jako je diisopropylethylamin,

nebo

d) amidy karboxylových kyselin vzorce VI nebo VIa



kde A* je vazba nebo (C₁-C₃)-alkylová skupina a ostatní substituenty jsou definovány výše,

se redukují na odpovídající aminy;

nebo

e) sloučeniny vzorce I nebo Ia, kde S1 je volný elektronový pár a S2 je atom vodíku, se monoalkylují nebo dialkylují alkylačními činidly vzorce VII

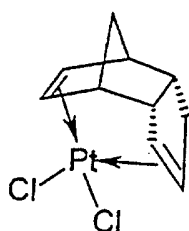


kde S* je (C₁-C₄)-alkylová skupina a U má výše uvedený význam,

čímž vznikají terciární aminy nebo kvarterní amoniové soli;

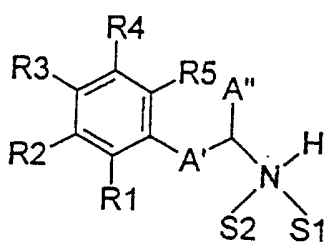
nebo

f) dicyklopentadienylplatinový komplex vzorce VIII



(VIII)

se podrobí reakci s aminy typu vzorce IX



(IX)

kde S1, S2, R1, R2, R3, R4 a R5 mají výše uvedený význam, přičemž nezávisle na sobě A' je vazba nebo (C₁-C₃)-alkylová skupina a A'' je atom vodíku nebo (C₁-C₃)-alkylová skupina a A' a A'' společně s atomem uhlíku, na který je vázán atom dusíku, reprezentují tolik atomů uhlíku jako výšepopsaný zbytek A,

načež se vzniklý meziprodukt redukuje na sloučeniny vzorce I (J.K. Stille, D.B. Fox, J. Am. Chem. Soc. 1970 (92), 1274);

a připravené sloučeniny I a Ia se popřípadě převedou na farmaceuticky přijatelnou sůl nebo trifluoracetát.

Patentový spis US 4 024 274 (HOE 74/F018) popisuje norbornylaminy podobného strukturního typu, avšak o neznámé prostorové struktuře, které vykazují dobré diuretické a saluretické vlastnosti.

Při screeningu mnoha příkladů v uvedeném spisu bylo nápadné, že některé sloučeniny tohoto strukturního typu silně inhibovaly sodík/protonový měnič subtypu 3 (NHE3). Nejúčinnější sloučenina byla poté testována na salidiuretickou účinnost, ale překvapivě nebylo možno dokázat žádný salidiuretický účinek, takže souvislost mezi NHE3-aktivitou a salidiurézou nemohla být prokázána.

Protože prostorová struktura tricyklu nebyla známa, existovala možnost čtyř enantiomerních párů, tedy celkem osmi různých prostorových struktur. U těchto enantiomerních párů se ukázalo, že pouze dva páry vykazují silný NHE3-inhibiční účinek, zatímco oba zbývající páry enantiomerů nemají téměř žádné NHE3-blokační vlastnosti. Rentgenostrukturní analýza ukázala, že u nejvíce NHE3-aktivního páru enantiomerů se jedná o sloučeniny s definovanou exo-konfigurací atomu dusíku a definovanou endo-anelací pětičlenného kruhu. Pár enantiomerů, který je poněkud méně aktivní, má definovanou exo-konfiguraci atomu dusíku a definovanou exo-anelaci pětičlenného kruhu. Oba zbývající páry enantiomerů s definovanou endo/exo-, respektive endo/endo-konfigurací nevykazují téměř žádný NHE3-inhibiční účinek.

Překvapující bylo dále to, že definované oddělené enantiomery jedné ze sloučenin, uvedených v příkladech provedení, ve kterých je definovaná exo-konfigurace atomu dusíku a definovaná endo-anelace pětičlenného kruhu, mají podobnou NHE3-aktivitu.

Díky zrcadlovému prostorovému uspořádání těchto enantiomerů by se totiž dal očekávat velký rozdíl v aktivitách.

V protikladu ke známým inhibitorům sodík/protonového měniče subtypu 3 podle EP-OS 825 178 (HOE 96/F226), které reprezentují relativně polární struktury a odpovídají acylguanidinovému typu (J.-R. Schwark a spol., Eur. J. Physiol. (1998), 436, 797), se u sloučenin podle vynálezu jedná o překvapivě lipofilní látky, které nejsou acylguanidinového typu a které reprezentují zcela nové struktury, inhibující NHE3. Po již zmíněných acylguanidínech a po zpožděně působícím squalaminu (M. Donowitz a spol., Am. J. Physiol. 276 (Cell Physiol. 45): C136-C144; aktivita byla pozorována po jedné hodině) se podle naší literární rešerše jedná teprve o třetí doposud známou skupinu NHE3-inhibitorů. Ve srovnání s výše uvedenými známými NHE3-inhibitory se sloučeniny podle vynálezu vyznačují vyšší prostupností membránami a nezpožděným účinkem.

NHE3 byl nalezen u různých druhů zvláště ve žluči, střevech a ledvinách (Larry Fliegel a spol., Biochem. Cell. Biol. 76: 735-741, 1998), jeho přítomnost však byla dokázána i v mozku (E. Ma a spol., Neuroscience 79: 591-603).

Sloučeniny vzorce I nebo Ia podle vynálezu jsou vhodné k použití jako hypertenziva pro léčbu primární a sekundární hypertenze.

Mimo to mohou tyto sloučeniny samy o sobě nebo v kombinaci s NHE-inhibitory, specifickými vůči jinému subtypu, zmenšovat nebo zabráňovat ischemickému poškození orgánů, které jsou akutně nebo chronicky málo zásobovány kyslíkem.

Hodí se tedy jako léčiva například při operativních zákrocích (například při transplantaci ledvin a jater, přičemž tyto sloučeniny se mohou použít pro ochranu orgánů v dárci před odebráním i během něho, k ochraně odebraných orgánů například při manipulaci s nimi nebo při jejich uchovávání ve fyziologických roztocích, právě tak jako při přenosu do organismu příjemce) nebo při akutním nebo chronickém selhání

ledvin. Zvláště výhodně je možno zamezit ischemickému poškození střeva.

V souladu se svým ochranným působením proti ischemicky způsobeným poškozením, sloučeniny podle vynálezu jsou potenciálně vhodné také jako léčiva pro terapii ischemií nervového systému, zvláště centrální nervové soustavy, přičemž jsou vhodné pro léčbu mrtvice nebo edému mozku. Nadto se sloučeniny vzorce I nebo Ia právě tak hodí pro léčbu různých forem šoku, jako například alergického, kardiogenního, hypovolemického a bakteriálního šoku.

Sloučeniny podle vynálezu dále vyvolávají zlepšení motoriky dýchání, a proto se mohou použít při následujících klinických stavech a onemocněních: poruchy centrální motoriky dýchání (například centrální zástava dechu, náhlá smrt u dětí, pooperační hypoxie), muskulárně podmíněné dýchací poruchy, dýchací poruchy po dlouhodobém umělém dýchání, dýchací poruchy při adaptaci na vysokou nadmořskou výšku, obstruktivní a smíšené formy zástavy dechu ve spánku, akutní a chronické nemoci plic, spojené s hypoxií a hyperkapnií.

Sloučeniny podle vynálezu zvyšují rovněž svalový tonus horních cest dýchacích, takže potlačují chrápání.

Osvědčuje se kombinace NHE-inhibitoru s inhibitorem karboanhydrasy (například s acetazolamidem), který vyvolává metabolickou acidózu a tím zvyšuje dýchací výkon; tato kombinace je výhodná tím, že se vyznačuje zesíleným účinkem při menším množství účinné látky.

Bylo zjištěno, že sloučeniny podle vynálezu mají mírně projímavý účinek, a proto mohou být s výhodou použity jako projímadlo nebo při hrozícím ucpání střeva, přičemž je zvláště výhodné, že se zabrání ischemickým poškozením, spojeným s takovým ucpáním.

Rovněž existuje možnost prevence tvorby žlučových kamenů.

Nadto sloučeniny vzorce I nebo Ia podle vynálezu vykazují inhibitivní účinnost vůči proliferaci buněk, například na proliferaci fibroblastů a proliferaci buněk hladkého cévního svalstva. Proto sloučeniny vzorce I nebo Ia podle vynálezu připadají v úvahu jako cenná léčiva při onemocněních, ve kterých primární nebo sekundární příčinou je proliferace buněk, a mohou se proto použít jako antiaterosklerotika, léčiva proti pozdním diabetickým komplikacím, rakovinným onemocněním, fibrotickým onemocněním jako je fibróza plic, fibróza jater nebo fibróza ledvin, proti endoteliální dysfunkci, nebo proti hypertrofiím a hyperplaziím orgánů, zvláště proti hyperplazii nebo hypertrofii prostaty.

Sloučeniny podle vynálezu jsou účinné inhibitory buněčného Na/H-antiporteru, jehož hladina při mnohých onemocněních (esenciální hypertenze, ateroskleróza, diabetes apod.) je zvýšená i v buňkách, které jsou snadno přístupné měření, jako jsou například erytrocyty, trombocyty nebo leukocyty.

Sloučeniny podle vynálezu jsou proto vhodné jako vynikající a jednoduché vědecké nástroje, použitelné například jako diagnostika pro určení a rozlišení určitých forem hypertenze, ale také aterosklerózy, diabetu, proliferativních onemocnění atd. Nadto jsou sloučeniny vzorce I nebo Ia vhodné pro preventivní terapii, zabraňující vzniku vysokého krevního tlaku, například esenciální hypertenze.

Mimo to bylo nalezeno, že NHE-inhibitory mají příznivý vliv na serumlipoproteiny. Je všeobecně uznáváno, že pro vznik arteriosklerotických změn v cévách, zvláště koronárního onemocnění, jsou podstatným rizikovým faktorem příliš vysoké hladiny tuků v krvi, t.zv. hyperlipoproteinemie. Pro profylaxi a regresi arteriosklerotických změn má proto snížení zvýšené hladiny serumlipoproteinů mimořádný význam. Sloučeniny podle vynálezu je proto možno využít k profylaxi a regresi arteriosklerotických změn, protože vyřazují jeden z rizikových faktorů. Pro tuto ochranu cév proti syndromu endoteliální dysfunkce se tak sloučeniny vzorce I nebo Ia stávají cennými

léčivý pro prevenci a terapii koronárních oběhových spasmů, aterosklerozy a hypertrofie levé komory a dilatované kardiomyopatie, a trombotických onemocnění.

Uvedené sloučeniny naleznou výhodné uplatnění při přípravě léčiva pro prevenci a terapii zástav dechu ve spánku a muskulárně podmíněných dýchacích poruch; při přípravě léčiva pro prevenci a terapii chrápání; při přípravě léčiva pro snižování krevního tlaku; při přípravě léčiva s projímavým účinkem pro prevenci a terapii ucpání střev; pro přípravu léčiva pro prevenci a terapii onemocnění, vyvolaných ischemií a reperfuzí centrálních i periferních orgánů jako jsou akutní selhání ledvin, mrtvice, endogenní šokové stavy, střevní onemocnění atd.; pro přípravu léčiva pro terapii hypercholesterolémie; pro přípravu léčiva pro prevenci aterosklerozy; pro přípravu léčiva pro prevenci a terapii onemocnění, vyvolaných vysokou hladinou cholesterolu; pro přípravu léčiva pro prevenci a terapii onemocnění vyvolaných endoteliální dysfunkcí; pro přípravu léčiva pro terapii ektoparazitárních onemocnění; pro přípravu léčiva pro terapii uvedených onemocnění v kombinaci s látkami snižujícími krevní tlak, s výhodou s ACE-inhibitory (ACE = Angiotensin Converting Enzyme) a antagonisty receptorů angiotensinu. Jako výhodná se jeví kombinace NHE-inhibitoru vzorce I nebo Ia s látkou snižující hladinu tuků v krvi, s výhodou s inhibitorem HMG-CoA-reduktasy (jako je například lovastatin nebo pravastatin), přičemž posledně jmenovaná látka zavádí hypolipidémický účinek, čímž zvyšuje hypolipidémické vlastnosti NHE-inhibitoru vzorce I nebo Ia; tím se docílí zesíleného účinku při sníženém množství účinných látek.

Předmětem vynálezu je též podání inhibitorů výměny sodík-proton vzorce I nebo Ia jako nových léčiv pro snížení zvýšené hladiny tuků v krvi, právě tak jako kombinace inhibitorů výměny sodík-proton s hypotenzivně a/nebo hypolipidémicky účinnými léčivy.

Lékové formy, obsahující sloučeninu vzorce I nebo Ia, se přitom mohou aplikovat orálně, parenterálně, intravenózně, rektálně

nebo inhalačně, přičemž preferovaná aplikace závisí na konkrétním obrazu nemoci. Sloučeniny vzorce I nebo Ia se přitom mohou použít samostatně nebo ve směsi s galenickými pomocnými látkami, a to jak ve veterinárním tak v humánním lékařství.

Volba vhodných pomocných látek pro žádanou aplikační formulaci závisí na zkušenostech odborníka. Vedle rozpouštědel, gelatinačních činidel, čípkových bází, pomocných tabletovacích přísad a ostatních nosičů se mohou použít například anti-oxidanty, dispergenty, emulgátory, protipěnové přísady, ochucovadla, konzervační přísady, solubilizátory nebo barviva.

Pro orální aplikaci se aktivní sloučeniny smísí s vhodnými přísadami jako jsou nosiče, stabilizátory nebo inertní ředidla, a upraví se běžnými metodami na vhodné lékové formy jako jsou tablety, dražé, zasouvací tobolky, nebo vodné, alkoholické nebo olejové roztoky. Jako inertní nosiče je možno použít například arabskou gumu, magnézii, uhličitán hořečnatý, fosforečnan draselný, mléčný cukr, glukózu nebo škrob, zvláště kukuřičný škrob. Může se také připravit suchý nebo i vlhký granulát. Jako olejové nosiče nebo jako rozpouštědla přicházejí v úvahu například rostlinné nebo živočišné oleje, jako je slunečnicový olej nebo rybí tuk.

Pro subkutánní nebo intravenózní aplikaci se aktivní sloučeniny použijí ve formě roztoku, suspenze nebo emulze, a to podle potřeby ve směsi s obvyklými látkami jako jsou solubilizátory, emulgátory nebo jiné pomocné látky. Jako rozpouštědla přicházejí v úvahu například: voda, fyziologický roztok chloridu sodného, nebo alkoholy jako například ethanol, propanol, glycerin, nebo také roztoky cukrů jako je glukóza nebo mannit, nebo také směs různých výše uvedených rozpouštědel.

Jako farmaceutické formulace pro použití ve formě aerosolů nebo sprejů se hodí například roztoky, suspenze nebo emulze účinné sloučeniny vzorce I nebo Ia ve farmaceuticky přijatelných rozpouštědlech, zvláště v ethanolu nebo vodě, nebo ve směsi takových rozpouštědel.

Léková forma může podle potřeby obsahovat ještě jiné farmaceutické pomocné látky jako jsou tenzidy, emulgátory a stabilizátory, a rovněž hnací plyn. Taková léková forma obsahuje obvykle asi 0,1 až 10 % hmotnostních, s výhodou asi 0,3 až 3 % hmotnostní, účinné látky.

Dávky podávané účinné sloučeniny vzorce I nebo Ia a četnost podání závisejí na síle a době působení použité sloučeniny, a také na druhu a intenzitě léčeného onemocnění. Rovněž záleží na pohlaví, stáří, hmotnosti a individuální odpovědi léčeného savce.

Při přibližné hmotnosti pacienta 75 kg činí v průměru denní dávka sloučeniny vzorce I nebo Ia přinejmenším 0,001 mg/kg, s výhodou 1 - 10 mg/kg, až nejvýše 100 mg/kg tělesné hmotnosti. Při akutním vzplanutí nemoci mohou být nutné i vyšší, a především častější dávky, například až 4 jednotlivé dávky za den. Zvláště při intravenózním podání, například u pacienta s infarktem na jednotce intenzivní péče, může být nutná dávka až 200 mg za den.

Příklady provedení vynálezu

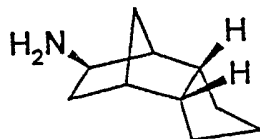
Použité zkratky:

CI	chemická ionizace
DIP	diisopropylether
EA	ethylacetát
ES	elektrospray
FAB	fast atom bombardment
HOAc	kyselina octová
HPLC	vysokoúčinná kapalinová chromatografie
MS	hmotové spektrum
MTB	methyl-terc-butylether
t.t.	teplota tání
t.v.	teplota varu

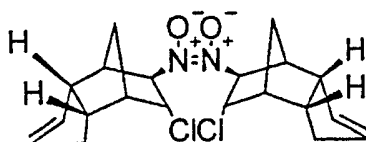
Syntéza aminů

Amin 1)

Syntéza exo/endo-oktahydro-4,7-methanoinden-5-ylaminu:



a1) Bis(6-chlor-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-4,7-methanoinden-5-yl)diazen-N,N'-dioxid a izomery



Ke směsi 167 g dicyklopentadienu, 160 ml kyseliny octové a 160 ml ethanolu se přidá 167 g isoamylnitritu a pak se za míchání při $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ přidá 420 ml 15%ního roztoku chlorovodíku v ethanolu. Reakční směs se míchá další 3 hodiny při laboratorní teplotě, přidá se 500 ml diisopropyletheru a po dalších 10 minutách míchání se krystaly odsají. Produkt tvoří téměř bezbarvé krystaly, t.t. $177 - 178\text{ }^{\circ}\text{C}$.

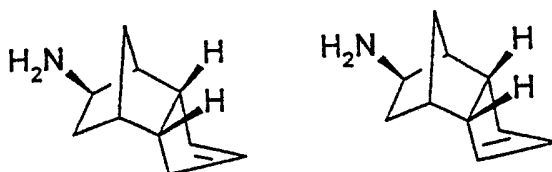
b1) Oktahydro-4,7-methanoinden-5-ylamin

Suspenze 10 g bis(6-chlor-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-4,7-methanoinden-5-yl)diazen-N,N'-dioxidu a Raneyova niklu v 60 ml methanolu se hydrogenuje 10 hodin při $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ a tlaku 100 atm vodíku. Katalyzátor se odfiltruje, rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku na rotační odparce, semikrystalický odparek se smíchá s vodou a silně se zalkalizuje přidavkem 10 N NaOH. Směs se třikrát až čtyřikrát extrahuje methyl-terc-butyletherem, organická fáze se vysuší nad síranem sodným, rozpouštědlo se oddestiluje a zbylý olej se podrobí rektifikaci ve vakuu; t.v. $86 - 91\text{ }^{\circ}\text{C}/5\text{ mm}$;

nebo

07.05.02

a2) 3a,4,5,6,7,7a-Hexahydro-1H-4,7-methanoinden-5-ylamin a
3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-4,7-methanoinden-5-ylamin



20 g exo-5-isothiokyanato-5,6-dihydroendodicyklopentadienu (Maybridge International) se rozpustí v 60 ml kyseliny mravenčí a roztok se vaří 27 hodin pod zpětným chladičem. Těkavé podíly se odstraní ve vakuu, přidá se 50 ml 20%ního vodného roztoku hydroxidu sodného a směs se třikrát extrahuje 100 ml porcemi dichlormethanu. Organická fáze se vysuší nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Získá se tak 13,4 g nažloutlého oleje.

$R_f(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{HOAc}/\text{H}_2\text{O } 32:8:1:1) = 0,57$; $\text{MS}(\text{ES}^+): 150 \text{ (M+H)}^+$.

b2) terc-Butylester kyseliny (3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-4,7-methanoinden-5-yl)karbamové a terc-butylester kyseliny (3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-4,7-methanoinden-5-yl)karbamové

12,8 g směsi 3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-4,7-methanoinden-5-ylaminu a 3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-4,7-methanoinden-5-ylaminu se rozpustí ve 200 ml tetrahydrofuranu a za laboratorní teploty se přidá roztok 18,7 g di-terc-butyldikarbonátu ve 200 ml tetrahydrofuranu. Pak se přikape 12 ml triethylaminu a směs se míchá 2 hodiny při laboratorní teplotě. Těkavé podíly se odstraní ve vakuu a zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu v diisopropyletheru. Získá se 15 g bezbarvého oleje, který se krystaluje z n-heptanu; t.t. 94 °C.

$R_f(\text{DIP}) = 0,68$; $\text{MS}(\text{CI}^+): 250 \text{ (M+H)}^+$.

c2) terc-Butylester kyseliny (oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)-karbamové

500 mg směsi terc-butylesteru kyseliny (3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-4,7-methanoinden-5-yl)karbamové a terc-butylesteru kyseliny (3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-4,7-methanoinden-5-yl)-

07.08.02

karbamové se rozpustí ve 20 ml methanolu a 2 ml kyseliny octové a roztok se hydrogenuje 6 hodin na 200 mg 10% Pd/C (50 % vody) za tlaku vodíku 1 bar. Katalyzátor se odfiltruje a těkavé podíly se odstraní ve vakuu. Získá se tak 470 mg produktu ve formě tuhé amorfni pryskyřice.

$R_f(\text{DIP}) = 0,70$; $\text{MS}(\text{CI}^+): 252 (\text{M}+\text{H})^+$.

d2) Trifluoracetát oktahydro-4,7-methanoinden-5-ylaminu

460 mg terc-butylesteru kyseliny (oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)karbamové se rozpustí v 5 ml kyseliny trifluoroctové a roztok se míchá 24 hodin při laboratorní teplotě. Těkavé podíly se odstraní ve vakuu, čímž se získá 390 mg nažloutlé pěny.

$R_f(\text{EA/HEP/MeOH/CH}_2\text{Cl}_2/\text{nasyc. vodný NH}_3 \text{ 10:5:5:5:1}) = 0,30$;

$\text{MS}(\text{CI}^+): 152 (\text{M}+\text{H})^+$;

nebo

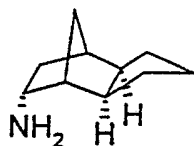
a3) Oktahydro-4,7-methanoinden-5-ylamin

3,3 g směsi 3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-4,7-methanoinden-5-ylaminu a 3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-4,7-methanoinden-5-ylaminu (pokus amin 1, a2) se rozpustí ve 30 ml methanolu a hydrogenuje se na 0,5 g 10% Pd/C. Po 4 hodinách se katalyzátor odfiltruje a promyje se methanolem. Filtrát zahuštěním ve vakuu poskytne 3 g žádaného produktu ve formě oleje.

$\text{MS}(\text{ES}^+): 152 (\text{M}+\text{H})^+$.

Amin 2)

Syntéza endo/exo-oktahydro-4,7-methanoinden-5-ylaminu



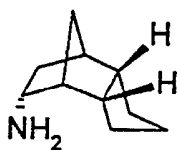
Roztok 15 g tricyklo[5,2,1,0^{2,6}]dekan-8-onu v 60 ml methanolu se při 10 °C nasytí NH₃, přidá se Raneyův nikl a směs se 10 hodin hydrogenuje v autoklávu při 90 °C za tlaku vodíku 100 bar. Po

07.08.02

filtraci katalyzátoru a oddestilování rozpouštědla za sníženého tlaku se přidá 10 N NaOH do silně alkalické reakce a směs se extrahuje dvakrát až třikrát ethylacetátem nebo diisopropyl-etherem. Spojené organické fáze se vysuší a frakcionují se ve vakuu; t.v. 86 - 88 °C/6-7 mm.

Amin 3)

Syntéza endo/endo-oktahydro-4,7-methanoinden-5-ylaminu



a) Oxim 1,3a,4,6,7,7a-hexahydro-4,7-methanoinden-5-onu

10 g bis(6-chlor-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-4,7-methanoinden-5-yl)diazen-N,N'-dioxidu (pokus amin 1, a1) se suspenduje v 75 ml isoamylalkoholu a suspenze se za míchání pomalu zahřívá až k refluxu. Když se vše rozpustí, roztok se ochladí v ledové lázni na laboratorní teplotu a přidá se 25 ml suchého ethanolu, 12,5 ml ledové kyseliny octové a 6 g zinkového prachu. Po jedné hodině varu pod zpětným chladičem se směs ochladí, zinek se odfiltruje a ethanol se odpaří. Zbytek se rozmíchá s 300 ml etheru a nechá se stát přes noc. Pak se ether odlije od vypadlé tuhé látky a promyje se třikrát roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a dvakrát vodou. Po vysušení nad síranem hořečnatým a filtraci se filtrát zahustí. Vakuová destilace odparku poskytne 3,3 g oleje, který se přímo použije dále.

b) Oktahydro-4,7-methanoinden-5-ylamin

2,2 g oximu 1,3a,4,6,7,7a-hexahydro-4,7-methanoinden-5-onu se rozpustí v 50 ml methanolu, přidá se cca 10% Raneyův nikl v 50 % vody a směs se hydrogenuje 20 hodin při 100 °C a 100 barech. Pak se katalyzátor odfiltruje a rozpouštědlo se odpaří. Odparek se roztřepe mezi ether a 6 N hydroxid sodný, fáze se

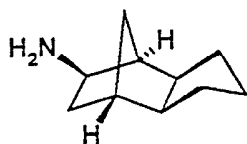
07.05.02

oddělí, vodná vrstva se třikrát extrahuje etherem, a spojené organické fáze se vysuší nad síranem hořečnatým. Po filtraci se roztok zahustí, čímž se získá 1,8 g bezbarvého oleje, který se přečistí destilací na kugelrohr. Výtěžek je 0,96 g žádaného aminu ve formě oleje.

MS(CI⁺): 152,2 (M+H)⁺.

Amin 4)

Syntéza exo/exo-oktahydro-4,7-methanoinden-5-ylaminu



a) Oktahydro-4,7-methanoinden-5-ol

K roztoku 25 g tricyklo[5.2.1.0(2,6)]dekan-8-onu (Aldrich) ve 100 ml methanolu se za laboratorní teploty za mírného chlazení a míchání přidá po částech během 2 hodin 6,3 g pevného borohydridu sodného. Směs se míchá ještě 2 hodiny a nechá se stát přes noc. Za chlazení se přikape cca 40 ml 2 N HCl a 20 ml vody. Směs se zahustí, odparek se smíchá s ethylacetátem a ethylacetátová fáze se promyje 1x vodou a 1x roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Po vysušení nad síranem hořečnatým se roztok zfiltruje a zahustí. Získá se 26 g oleje, který se přečistí destilací ve vakuu. Výtěžek 20,7 g olejovité kapaliny, t.v. 76 °C/0,5 mm.

b) 2-(Oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)isoindol-1,3-dion

K roztoku 1,66 g oktahydro-4,7-methanoinden-5-olu, 1,47 g ftalimidu a 2,62 g trifenylofosfinu v 15 ml tetrahydrofuranu se za míchání přidá roztok 1,7 g diethylazodikarboxylátu v 5 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se nechá stát přes noc, pak se odpaří a odparek se rozmíchá s etherem. Sraženina se odsaje a filtrát se zahustí. Zbytek se přečistí chromatografií na

07.08.02

silikagelu v toluenu. Získá se 1,36 g žlutého oleje.

MS(CI⁺): 282,2 (M+H)⁺.

c) *exo/exo*-Oktahydro-4,7-methanoinden-5-ylamin

K roztoku 1,12 g 2-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)isoindol-1,3-dionu v 15 ml ethanolu se přikape 0,4 g hydrazinhydrátu a směs se za míchání zahřívá 2 hodiny na 65 °C. Pak se nastaví pH na hodnotu 1 - 2 přidávkem koncentrované kyseliny solné, přidá se 10 ml ethanolu, sraženina se odfiltruje a filtrát se zahustí. Zbytek se přečistí preparativní HPLC na reverzní fázi RP-18 v soustavě acetonitril-voda (s 0,05 % trifluoroctové kyseliny). Lyofilizací se získá 567 mg produktu ve formě trifluoracetátu. Reakce s hydroxidem sodným a extrakce ethylacetátem poskytne 322 mg volného aminu.

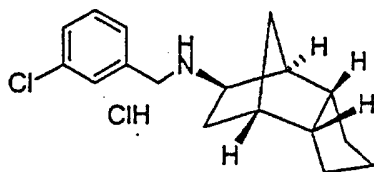
MS(CI⁺): 150,0 (M+H)⁺.

Příklady

Pokud není uvedeno jinak, u uvedených příkladů se jedná o racemáty.

Příklad 1

Hydrochlorid (*exo/endo*)-(3-chlorbenzyl)-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)aminu



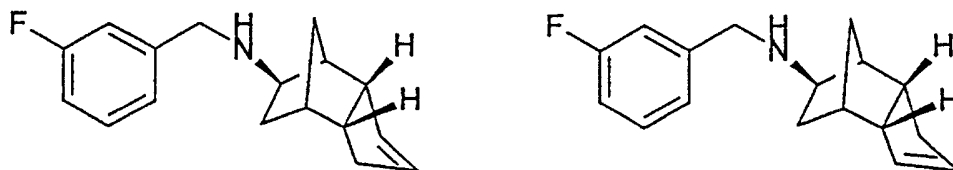
Roztok 0,54 g *exo/endo*-oktahydro-4,7-methanoinden-5-ylaminu (amin 1) a 0,562 g 3-chlorbenzaldehydu ve 20 ml toluenu se po přidání katalytického množství kyseliny p-toluensulfonové vaří 5 hodin. Po stání přes noc při laboratorní teplotě se oddesti-

07.08.02

luje rozpouštědlo, odparek se rozpustí v methanolu, vzniklý žlutý roztok se vychladí ledem a přidá se k němu po malých dávkách 0,181 g boranátu sodného. Směs se několik hodin míchá při laboratorní teplotě, načež se silně okyselí přebytečným roztokem chlorovodíku v methanolu. Po krátkém zamíchání se sraženina odfiltruje a z filtrátu se oddestiluje rozpouštědlo. Zbytek tvoří bezbarvou až slabě žlutou krystalickou látku, t.t. 241 °C.

Příklad 2

(exo/endo)-(3-Fluorbenzyl)-(3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-4,7-methanoinden-5-yl)amin a (exo/endo)-(3-fluorbenzyl)-(3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-4,7-methanoinden-5-yl)amin



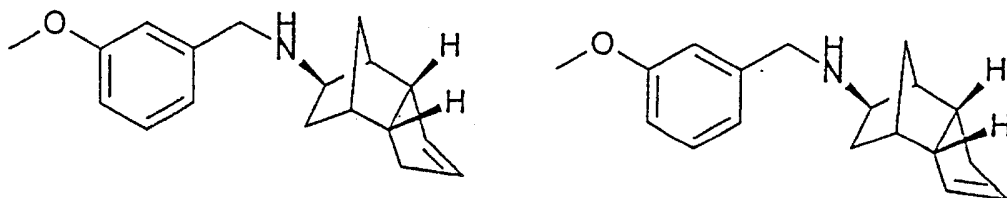
300 mg směsi 3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-4,7-methanoinden-5-ylaminu a 3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-4,7-methanoinden-5-ylaminu (viz amin 1, a2), 315 µl 3-fluorbenzaldehydu a 10 mg kyseliny p-toluensulfonové se rozpustí v 5 ml bezvodého toluenu a roztok se vaří 5 hodin pod zpětným chladičem. Těkavé podíly se odstraní ve vakuu, zbytek se vyjme do 20 ml methanolu, přidá se k němu 152 mg borohydridu sodného a směs se nechá stát 15 hodin při laboratorní teplotě. Reakční směs se pak zředí 200 ml ethylacetátu a promyje se dvěma 50 ml porcemi nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Po vysušení nad síranem hořečnatým se rozpouštědlo odpaří ve vakuu. Preparativní HPLC na fázi RP-18 v soustavě acetonitril-voda (gradient 5:95 - 95:5) poskytne 150 mg bezbarvého oleje.

$R_f(\text{EA}) = 0,40$; $\text{MS}(\text{CI}^+)$: 258 $(\text{M}+\text{H})^+$.

07.08.02

Příklad 3

(exo/endo)-(3a,4,5,6,7,7a-Hexahydro-1H-4,7-methanoinden-5-yl)-(3-methoxybenzyl)amin a (exo/endo)-(3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-4,7-methanoinden-5-yl)-(3-methoxybenzyl)amin

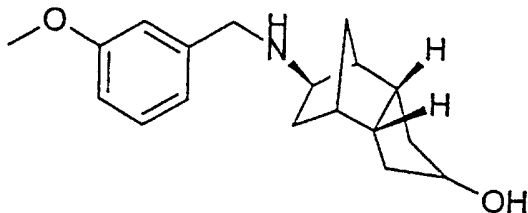


Sloučeniny příkladu 3 se připraví analogicky jak je popsáno v příkladu 2.

$R_f(\text{EA}) = 0,35$; $\text{MS}(\text{CI}^+)$: 270 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Příklad 4

(exo/endo)-5-(3-Methoxybenzylamino)oktahydro-4,7-methanoinden-2-ol



a) terc-Butylester kyseliny (3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-4,7-methanoinden-5-yl)karbamové a terc-butylester kyseliny (3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-4,7-methanoinden-5-yl)karbamové
12,8 g směsi 3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-4,7-methanoinden-5-ylaminu a 3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-4,7-methanoinden-5-ylaminu se rozpustí ve 200 ml tetrahydrofuranu a k tomuto roztoku se za laboratorní teploty přidá 18,7 g di-terc-butyl-dikarbonátu ve 200 ml tetrahydrofuranu. Pak se přikape 12 ml triethylaminu a směs se míchá 2 hodiny za laboratorní teploty. Těkavé složky se odstraní ve vakuu a zbytek se chromatografuje na silikagelu v diisopropyletheru. Získá se 15 g bezbarvého

07.06.02

oleje, který krystalizací z n-heptanu poskytne 4,9 g bezbarvých krystalů, t.t. 94 °C.

$R_f(\text{DIP}) = 0,68$; $\text{MS}(\text{ES}^+): 250 \text{ (M+H)}^+$.

b) terc-Butylester kyseliny (2-hydroxyoktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)karbamové

4,87 g směsi terc-butylesteru kyseliny (3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-4,7-methanoinden-5-yl)karbamové a terc-butylesteru kyseliny (3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-4,7-methanoinden-5-yl)karbamové se rozpustí ve 30 ml bezvodého toluenu a k roztoku se vstříkne při laboratorní teplotě 20 ml 2 M roztoku komplexu boran-dimethylsulfid v toluenu. Reakční směs se míchá při laboratorní teplotě 24 hodiny, načež se vstříkne dalších 10 ml 2 M roztoku komplexu boran-dimethylsulfid v toluenu a směs se míchá ještě 6 hodin při laboratorní teplotě. Těkavé podíly se pak odstraní ve vakuu, ke zbytku se přidá 200 ml dichlormethanu a 33 ml 3 N vodného roztoku NaOH a pak se pomalu přidává 7 ml 30%ního vodného roztoku H_2O_2 . Směs se míchá 10 minut při laboratorní teplotě a pak se přidá dalších 100 ml 3 N vodného roztoku NaOH a 20 ml 30%ního vodného roztoku H_2O_2 . Po dalších 10 minutách míchání při laboratorní teplotě se směs třikrát extrahuje 200 ml porcemi dichlormethanu. Extrakt se vysuší nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Chromatografie na silikagelu v methyl-terc-butyletheru poskytne 2,9 g amorfní tuhé látky, která je ještě znečištěna regioizomery. $R_f(\text{MTB}) = 0,47$; $\text{MS}(\text{CI}^+): 268 \text{ (M+H)}^+$.

c) Trifluoracetát 5-aminooktahydro-4,7-methanoinden-2-olu

terc-Butylester kyseliny (2-hydroxyoktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)karbamové (300 mg) se rozpustí ve 3 ml kyseliny trifluoroctové a roztok se míchá 30 minut při laboratorní teplotě. Pak se odstraní ve vakuu těkavé podíly, čímž se získá 340 mg tuhé, pryskyřici podobné látky, která se zpracuje dále. $R_f(\text{EA/HEP/MeOH/CH}_2\text{Cl}_2/\text{nas. vodný roztok NH}_3 \text{ 10:5:5:5:1}) = 0,28$; $\text{MS}(\text{ES}^+): 168 \text{ (M+H)}^+$.

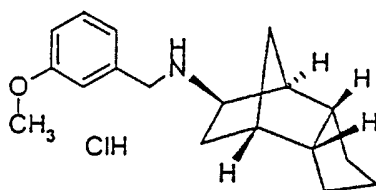
07.08.02

d) 5-(3-Methoxybenzylamino)oktahydro-4,7-methanoinden-2-ol

Směs 309 mg trifluoracetátu 5-aminooktahydro-4,7-methanoinden-2-olu a 225 mg 3-methoxybenzaldehydu se rozpustí v 10 ml bezvodého toluenu a zahřívá se 5 hodin k varu pod zpětným chladičem. Pak se těkavé podíly odstraní ve vakuu. Zbytek se vyjme do 10 ml methanolu, přidá se 208 mg borohydridu sodného a směs se míchá 16 hodin při laboratorní teplotě. Pak se směs zředí 100 ml ethylacetátu a promyje se dvěma 30 ml porcemi 10%ního vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného. Po vysušení nad síranem hořečnatým se odstraní rozpouštědlo ve vakuu a zbytek se chromatografuje na silikagelu v soustavě ethylacetát-methanol (2:1), čímž se získá 100 mg amorfni tuhé látky. R_f (EA/MeOH 2:1) = 0,20; MS(ES⁺): 288 (M+H)⁺.

Příklad 5

Hydrochlorid rac-(exo/endo)-(3-methoxybenzyl)-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)aminu

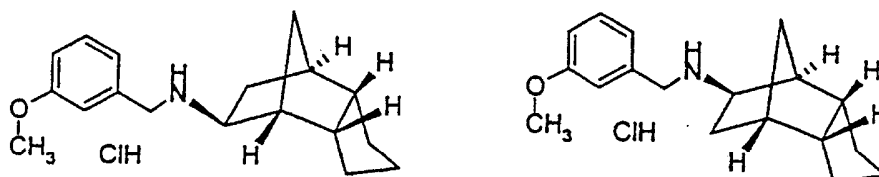


Směs 1,08 g 3-methoxybenzaldehydu, 1,1 g (exo/endo)-oktahydro-4,7-methanoinden-5-ylaminu (amin 1), katalytického množství kyseliny p-toluensulfonové a 20 ml bezvodého toluenu se 3 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Toluén se oddestiluje za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí ve 20 ml methanolu. K tomuto methanolickeému roztoku se za chlazení přidá po malých dávkách 0,36 g borohydridu sodného a směs se míchá 18 hodin při laboratorní teplotě. Po přidání roztoku chlorovodíku v methanolu se vzniklá sraženina odfiltruje a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Odparek se povaří s ethanolem, odfiltruje se a k filtrátu se za míchání přidá 150 ml diethyletheru. Po několikahodinovém stání v

lednici se krystalická látka odfiltruje. Produkt tvoří bezbarvé krystaly, t.t. 190 - 194 °C.

Příklad 6

Hydrochlorid (+)-(exo/endo)-(3-methoxybenzyl)-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)aminu a hydrochlorid (-)-(exo/endo)-(3-methoxybenzyl)-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)aminu



Hydrochlorid (rac)-(exo/endo)-(3-methoxybenzyl)-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)aminu z příkladu 5 (500 mg) se v několika dávkách podrobí štěpení na preparativní koloně s náplní CSP-Chiralpak-AS 250x25, 10 μ (Daicel Chemicals) za následujících podmínek: průtok 3 ml/min, teplota 24 °C, eluční soustava n-hexan-ethanol-isopropanol-kyselina trifluoroctová (10:1:1:0,1), vlnová délka 230 nm. Lyofilizací se získá:

(+)-enantiomer: 198 mg, HPLC čistota 98 %;

(-)-enantiomer: 218 mg, HPLC čistota 99 %.

Pro převedení na hydrochlorid se 75 mg každého z enantiomerů důkladně protřepe s roztokem uhličitanu draselného a ethylacetátem. Po oddělení fází se vodná fáze ještě dvakrát extrahuje ethylacetátem. Spojené organické fáze se vysuší nad síranem hořečnatým a po filtraci se zahustí ve vakuu. Odparek se vyjme do ethylacetátu a přefiltruje se přes 5 g silikagelu. Filtrát se zahustí, ke zbytku se přidá 2 N kyselina solná a směs se lyofilizuje. Po lyofilizaci se získá:

(+)-enantiomer: 53 mg, opt.rotace +33°(Na, 589 nm),

MS(ES⁺): 272,2 (M+H)⁺;

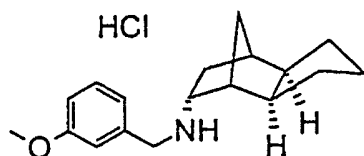
(-)-enantiomer: 51 mg, opt.rotace -32°(Na, 589 nm),

MS(ES⁺): 272,2 (M+H)⁺.

07.08.02

Příklad 7

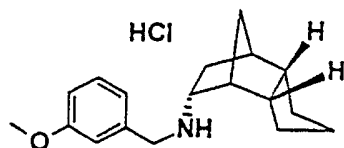
Hydrochlorid (endo/exo)-(3-methoxybenzyl)-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)aminu



Směs 2,2 g 3-methoxybenzaldehydu, 40 ml methanolu, 3,3 g (endo/exo)-oktahydro-4,7-methanoinden-5-ylaminu (amin 2) a Raneyova niklu se hydrogenuje 6 hodin v autoklávu při 80 °C a tlaku vodíku 60 bar. Pak se zbytek rozpustí v ethylacetátu, katalyzátor se odfiltruje, rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku, vysuší se nad síranem sodným a rozpouštědlo se znovu odpaří na rotační odparce. Po rozpuštění zbytku v malém množství ethylacetátu se přidá přebytek etherického roztoku chlorovodíku, přičemž se za míchání vyloučí sraženina. Produkt je bezbarvá krystalická látka, t.t. 206 - 208 °C (diisopropyl-ether-methanol).

Příklad 8

Hydrochlorid (endo/endo)-(3-methoxybenzyl)-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)aminu



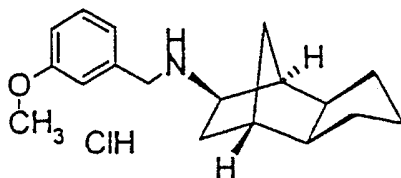
Ke směsi 190 mg 3-methoxybenzaldehydu, 211 mg (endo/endo)-oktahydro-4,7-methanoinden-5-ylaminu (amin 3), 423 mg triethylaminu a 5 ml suchého dichlormethanu se za vyloučení vlhkosti přes septum přikape za míchání 0,7 ml 1 M chloridu titaničitého v toluenu. Po 18 hodinách při laboratorní teplotě se přidá 887 mg

triacetoxyborohydridu a směs se míchá další hodinu. Přidá se 3 ml 5 N roztoku hydroxidu sodného a 10 ml vody a směs se extrahuje 3 x 20 ml porcemi ethylacetátu, extrakt se vysuší a zahustí ve vakuu. Odparek se rozpustí ve 2 N kyselině solné a extrahuje se etherem. Vodná vrstva se odpaří a zbytek se přečistí preparativní HPLC na RP-18 v soustavě acetonitril-voda. Frakce s čistým produktem se spojí, acetonitril se odstraní na rotační odparce, zbytek se nastaví na pH 11, extrahuje se dichlormethanem, spojené extrakty se vysuší a zahustí. Zbytek se vyjme do 2 N kyseliny solné a trochy acetonitrilu a podrobí se lyofilizaci. Získá se 10 mg hydrochloridu ve formě bílé tuhé látky.

MS(ES⁺): 272,2 (M+H)⁺.

Příklad 9

Hydrochlorid (exo/exo)-(3-methoxybenzyl)-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)aminu



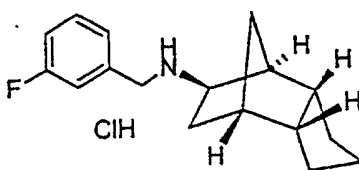
Směs 150 mg 3-methoxybenzaldehydu, 167 mg (exo/exo)-oktahydro-4,7-methanoinden-5-ylaminu (amin 4), katalytického množství kyseliny p-toluensulfonové a 15 ml bezvodého toluenu se 3 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Toluén se oddestiluje za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v 10 ml methanolu. K tomuto methanolickému roztoku se za chlazení ledem přidá po malých dávkách 50 mg borohydridu sodného a směs se nechá ohřát na laboratorní teplotu. Po přidání roztoku chlorovodíku v methanolu se vzniklá sraženina odfiltruje a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Odparek se přečistí preparativní HPLC na fázi RP-18 v soustavě acetonitril-voda (s 0,05 % kyseliny trifluoroctové). Lyofilizací

získaný trifluoracetát se převede hydroxidem sodným a ethylacetátem na volný amin, který se převede na hydrochlorid působením 2 N HCl. Získá se tak 125 mg bílého produktu.

MS (CI+): 272, 2 (M+H)⁺.

Příklad 10

Hydrochlorid (exo/endo)-(3-fluorbenzyl)-(oktahydro-
-4,7-methanoinden-5-yl)aminu



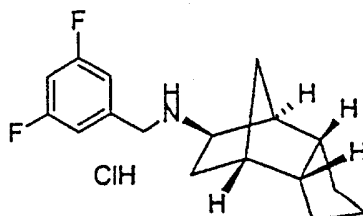
Ke směsi 124 mg 3-fluorbenzaldehydu, 151 mg (exo/endo)-oktahydro-4,7-methanoinden-5-ylaminu (amin 1), 303 mg triethylaminu a 10 ml suchého dichlormethanu se za vyloučení vlhkosti přes septum přikape za míchání 0,5 ml 1 M roztoku chloridu titaničitého v toluenu. Po 18 hodinách při laboratorní teplotě se přidají 3 ml 1 M roztoku kyanborohydridu sodného v tetrahydrofuranu a směs se míchá ještě 15 minut. Pak se přidá 5 ml 5 N roztoku hydroxidu sodného a 15 ml vody a směs se extrahuje třemi 25 ml porcemi ethylacetátu, extrakt se vysuší, zfiltruje a zahustí ve vakuu. Odparek se filtruje přes silikagel (eluent dichlormethan-methanol 97:3), znovu se odpaří k suchu a surový produkt se přečistí preparativní HPLC na fázi RP-18 v soustavě acetonitril-voda. Frakce s čistým produktem se spojí, acetonitril se odstraní na rotační odparce, zbytek se uhličitane draselným nastaví na pH 11, extrahuje se třikrát ethylacetátem, a spojené extrakty se vysuší a zahustí. Zbytek se vyjme do 2 N kyseliny solné a trochy acetonitrilu a podrobí se lyofilizaci. Získá se tak 144 mg hydrochloridu ve formě bílé tuhé látky.

MS (CI+): 260 (M+H)⁺.

07.06.02

Příklad 11

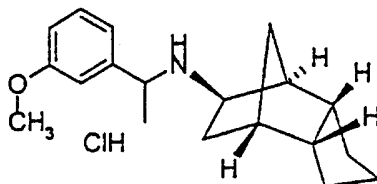
Hydrochlorid (exo/endo)-(3,5-difluorbenzyl)-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl) aminu



Směs 200 mg 3,5-difluorbenzaldehydu, 151 mg (exo/endo)-oktahydro-4,7-methanoinden-5-ylaminu (amin 1), 11 mg kyseliny p-toluensulfonové a 15 ml bezvodého toluenu se 3 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Těkavé podíly se odstraní ve vakuu a zbytek se rozpustí v 10 ml methanolu. K tomuto roztoku se za chlazení ledem přidá za míchání 64 mg borohydridu sodného a směs se nechá stát přes noc. Roztok se nastaví methanolickým HCl na pH 1 - 2, sraženina se odfiltruje a roztok se zahustí. Odparek se rozpustí v horkém ethanolu, zfiltruje a za míchání se ochladí. Ethyletherem se srazí produkt, který se odsaje, promyje etherem a vysuší. Získá se 212 mg bílé tuhé látky. MS(CI⁺): 278,3 (M+H)⁺.

Příklad 12

Hydrochlorid (exo/endo)-[1-(3-methoxyfenyl)ethyl]-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl) aminu

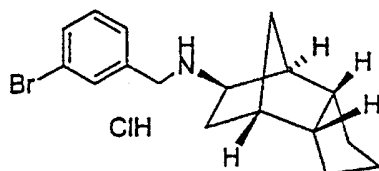


K roztoku 0,75 g 3-methoxyacetofenonu a 2,7 g (exo/endo)-oktahydro-4,7-methanoinden-5-ylaminu (amin 1) v 15 ml n-pentanu se přikape během 10 minut při 5 - 10 °C směs 0,73 g chloridu titaničitého a 3 ml pentanu. Směs se míchá jednu hodinu při

5 - 10 °C a pak se nechá stát při laboratorní teplotě přes noc. Po odfiltrování sraženiny se rozpouštědlo odpaří na rotační odparce. Zbytek se rozpustí ve 20 ml methanolu a k roztoku se za chlazení na 5 - 10 °C přidá po částech 0,96 g borohydridu sodného. Směs se míchá 15 - 20 hodin při laboratorní teplotě a oddestiluje se rozpouštědlo. Ke zbytku se přidá voda, směs se okyselí kyselinou solnou a extrahuje se ethylacetátem, přičemž se tvoří krystaly, které se odfiltrují a překrystalují z malého množství vody (t.t. 257 - 259 °C). Vodný filtrát se silně zalkalizuje 2 N NaOH, extrahuje se ethylacetátem, extrakt se vysuší nad síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje. Zbytek se rozpustí v malém množství ethylacetátu a silně se okyselí roztokem chlorovodíku v diethyletheru. Krystaly se odfiltrují a překrystalují se z malého množství vody, t.t. 257 - 259 °C.

Příklad 13

Hydrochlorid (exo/endo)-(3-brombenzyl)-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)aminu



Ve 180 ml bezvodého toluenu se rozpustí 1,9 g 3-brombenz-aldehydu, 1,5 g (exo/endo)-oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl-aminu (amin 1) a 60 mg kyseliny p-toluensulfonové a směs se 5 hodin refluxuje. Těkavé podíly se odstraní ve vakuu a zbytek se rozpustí ve 120 ml methanolu. Přidá se 530 mg borohydridu sodného, směs se míchá 2 hodiny při laboratorní teplotě a pak se nechá stát 18 hodin při laboratorní teplotě. Těkavé podíly se odstraní ve vakuu, zbytek se smíchá s 200 ml nasyceného vodného hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se 3 x 200 ml ethylacetátu. Extrakt se vysuší nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Zbytek se vyjme do 12 ml

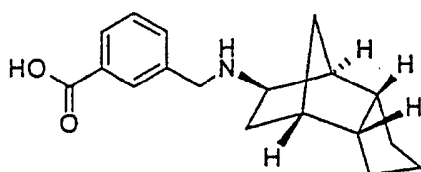
07.08.02

10% vodné kyseliny solné, těkavé podíly se odstraní ve vakuu a odparek se rozmíchá s 50 ml ethylacetátu. čímž se získá 3,0 g krystalického hydrochloridu, t.t. 248 °C.

$R_f(\text{EA}) = 0,44$; $\text{MS}(\text{CI}^+)$: 320 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Příklad 14

Kyselina (exo/endo)-3-[(oktahydro-4,7-methanoinden-5-ylamino)-methyl]benzoová



a) Butylester kyseliny 3-[(oktahydro-4,7-methanoinden-5-ylamino)methyl]benzoové

1 g hydrochloridu (3-brombenzyl)-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)aminu (z příkladu 13), 115 mg 1,3-bis(difenylfosfino)-propanu, 63 mg octanu palladnatého a 4 ml tri-n-butylaminu se rozpustí v 10 ml 1-butanolu a 2 ml dimethylformamidu a roztok se v atmosféře CO (za atmosférického tlaku) míchá 8 hodin při 110 °C. Pak se znovu přidá 115 mg 1,3-bis(difenylfosfino)-propanu a 63 mg octanu palladnatého a směs se míchá 7 hodin při 110 °C. Po ochlazení se přidá 100 ml nasyceného vodného roztoku uhličitanu sodného a extrahuje se 3 x 100 ml ethylacetátu.

Vysuší se nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Chromatografie na silikagelu v soustavě diisopropyl-ether/2 % triethylaminu poskytne 600 mg bezbarvého oleje.

$R_f(\text{DIP}/2\% \text{ triethylamin}) = 0,42$; $\text{MS}(\text{ES}^+)$: 342 $(\text{M}+\text{H})^+$.

b) Kyselina 3-[(oktahydro-4,7-methanoinden-5-ylamino)methyl]benzoová

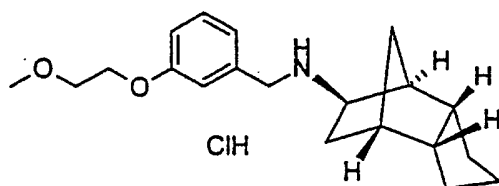
600 mg butylesteru kyseliny 3-[(oktahydro-4,7-methanoinden-5-ylamino)methyl]benzoové se rozpustí v 1 ml N-butanolu a

k roztoku se přidá 2,1 ml 1 N vodného roztoku hydroxidu sodného. Směs se míchá 18 hodin při laboratorní teplotě a pak 4 hodiny při 60 °C. Pak se těkavé podíly odstraní ve vakuu a zbytky n-butanolu se odstraní dvojnásobnou azeotropickou destilací s vodou (2 x 5 ml vody) za sníženého tlaku. Zbytek se vyjme do 5 ml 10%ní kyseliny solné, těkavé podíly se odstraní ve vakuu a voda se odstraní dvojnásobnou azeotropickou destilací s toluenem (2 x 5 ml toluenu) za sníženého tlaku. Produkt obsahuje ještě značné množství výchozího materiálu, a proto se znovu rozpustí v 6 ml methanolu a podrobí se reakci s 1 ml 2 N vodného roztoku hydroxidu sodného. Směs se míchá 3 hodiny při laboratorní teplotě a pak se přidá dalších 5 ml 2 N vodného roztoku hydroxidu sodného a směs se refluxuje další 4 hodiny. Těkavé podíly se odstraní ve vakuu, zbytek se smíchá s 20 ml vody a nastaví se na pH 7 přidávkem zředěné vodné kyseliny solné. Po míchání 1 hodinu při laboratorní teplotě se produkt odsaje a vysuší ve vakuu. Získá se tak 260 mg krystalického produktu, t.t. 258 - 261 °C.

MS(CI+): 286 (M+H)⁺.

Příklad 15

Hydrochlorid (exo/endo)-[3-(2-methoxyethoxy)benzyl]-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)aminu



a) 3-(2-Methoxyethoxy)benzaldehyd

Směs 1,0 g 3-hydroxybenzaldehydu, 1,1 g 1-brom-2-methoxyethanu, 10,7 g Cs₂CO₃ a 10 ml bezvodého dimethylformamidu se míchá 4 hodiny při 40 °C. Reakční směs se zředí 100 ml vody a extrahuje se ethylacetátem (2 x 50 ml). Organický extrakt se

07.08.02

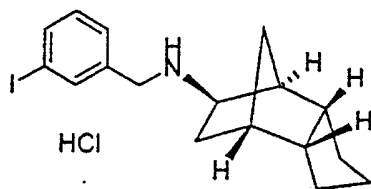
vysuší nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Získá se tak 1,3 g produktu ve formě bezbarvého oleje. $R_f(\text{DIP}) = 0,24$; MS (CI⁺): 181 (M+H)⁺.

b) Hydrochlorid [3-(2-methoxyethoxy)benzyl]-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)aminu

300 mg 3-(2-methoxyethoxy)benzaldehydu, 253 mg (exo/endo)-oktahydro-4,7-methanoinden-5-ylaminu (amin 1) a 10 mg kyseliny p-toluensulfonové se rozpustí ve 30 ml bezvodého toluenu a roztok se vaří 5 hodin pod zpětným chladičem. Těkavé podíly se odstraní ve vakuu a zbytek se rozpustí ve 20 ml methanolu. Přidá se 90 mg borohydridu sodného a směs se míchá 2 hodiny při laboratorní teplotě. Pak se nechá stát 18 hodin při laboratorní teplotě a těkavé podíly se odstraní ve vakuu. Přidá se 50 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a směs se extrahuje ethylacetátem (3 x 50 ml). Extrakt se vysuší nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Odparek se vyjme 2 ml 10% vodné kyseliny solné a těkavé podíly se odstraní ve vakuu. Zbytek se rozmíchá s 10 ml diethyletheru, čímž se získá 163 mg krystalického hydrochloridu, t.t. 134 °C. $R_f(\text{EA}) = 0,30$; MS(CI⁺): 316 (M+H)⁺.

Příklad 16

Hydrochlorid (exo/endo)-(3-jodbenzyl)-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)aminu



a) 1-Brommethyl-3-jodbenzen

V 10 ml chlorbenzenu se rozpustí 4,4 g 3-jodtoluenu a k roztoku se při 132 °C přidává po částech směs 3,6 g N-bromsukcinimidu a 100 mg dibenzoylperoxidu. Pak se reakční směs jednu hodinu

07.08.02

míchá při 132 °C, po ochlazení se zředí 100 ml ethylacetátu a promyje se napřed 100 ml nasyceného vodného roztoku siřičitanu sodného a pak 100 ml nasyceného vodného roztoku uhličitanu sodného. Po vysušení nad síranem hořečnatým se rozpouštědlo odstraní ve vakuu, čímž se získá 5,3 g produktu ve formě nažloutlého oleje.

$R_f(\text{EA/HEP } 1:8) = 0,44$; $\text{MS}(\text{ES}^+)$: 298 $(\text{M}+\text{H})^+$.

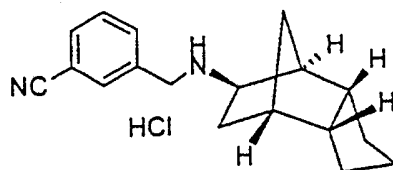
b) Hydrochlorid (exo/endo)-(3-jodbenzyl)-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)aminu

755 mg (exo/endo)-oktahydro-4,7-methanoinden-5-ylaminu (amin 1) a 830 μl triethylaminu se rozpustí ve 20 ml bezvodého tetrahydrofuranu a k tomuto roztoku se při 0 °C pomalu přidává 2,8 g 1-brommethyl-3-jodbenzenu. Směs se míchá ještě 30 minut při 0 °C a potom 5 dnů při laboratorní teplotě. Pak se přidá 100 ml nasyceného vodného roztoku uhličitanu sodného a směs se extrahuje ethylacetátem (2 x 100 ml). Po vysušení nad síranem hořečnatým se odstraní rozpouštědlo ve vakuu, zbytek se rozpustí ve 20 ml methanolu a roztok se nastaví na $\text{pH} < 2$ přidávkem 10% kyseliny chlorovodíkové. Těkavé podíly se odstraní ve vakuu a odparek se rozmíchá s 10 ml ethylacetátu a vysuší se ve vakuu. Získá se tak 1,74 g bezbarvých krystalů, t.t. 220 - 224 °C (za rozkladu).

$\text{MS}(\text{CI}^+)$: 368 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Příklad 17

Hydrochlorid (exo/endo)-3-[(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl-amino)methyl]benzonitrilu

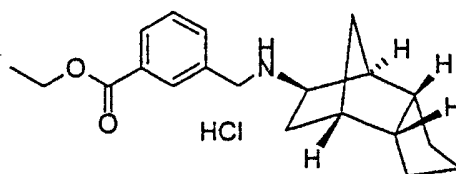
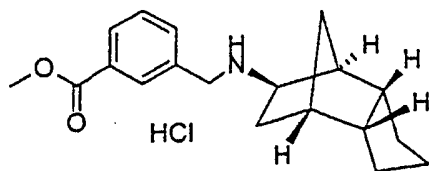


Ke směsi 750 mg 3-kyanobenzaldehydu, 865 mg (exo/endo)-oktahydro-4,7-methanoinden-5-ylaminu (amin 1) a 1,74 g triethylaminu ve 30 ml dichlormethanu se za vyloučení vlhkosti přes septum přikape za míchání 2,86 ml 1 M roztoku chloridu titaničitého v toluenu. Po 18 hodinách při laboratorní teplotě se přidá 17,2 ml 1 M roztoku kyanoborohydridu sodného v tetrahydrofuranu a směs se míchá 15 minut. Pak se přidá 20 ml 5 N roztoku hydroxidu sodného a 60 ml vody a směs se extrahuje 3 x 50 ml ethylacetátu. Organická vrstva se vysuší, zfiltruje a zahustí ve vakuu. Odparek se přefiltruje přes silikagel (ve směsi dichlormethan-methanol 97:3), znovu se odpaří k suchu a surový produkt se přečistí preparativní chromatografií na fázi RP-18 v soustavě acetonitril-voda (s 0,05 % kyseliny trifluoroctové). Lyofilizací se získá 1,1 g žádaného produktu ve formě bílého práškového trifluoracetátu.

Část (250 mg) produktu se převede na hydrochlorid způsobem, který je popsán v příkladu 9. Získá se 175 mg bílé tuhé látky. MS(CI⁺): 267,3 (M+H)⁺.

Příklad 18

Hydrochlorid methylesteru kyseliny (exo/endo)-3-[(oktahydro-4,7-methanoinden-5-ylamino)methyl]benzoové a hydrochlorid ethylesteru kyseliny (exo/endo)-3-[(oktahydro-4,7-methanoinden-5-ylamino)methyl]benzoové



a) Dihydrochlorid ethylesteru kyseliny (exo/endo)-3-[(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl-amino)methyl]benzimidové

500 mg trifluoracetátu (exo/endo)-3-[(oktahydro-4,7-methanoinden-5-ylamino)methyl]benzonitrilu z příkladu 17 se rozpustí

ve 20 ml suchého ethanolu (s přidavkem 5 % methanolu a 5 % isopropanolu) a do roztoku se za míchání a chlazení ledem uvádí 3 hodiny plynný chlorovodík. Směs se nechá stát přes noc při laboratorní teplotě, druhý den se přebytečný chlorovodík vyfouká dusíkem a směs se zahustí. Získá se tak 587 mg ethylesteru benzimidové kyseliny ve formě bílého prášku, který je znečištěn malým množstvím odpovídajícího methylesteru. Surový produkt se bez čištění přímo zpracuje dále.

b) Hydrochlorid methylesteru kyseliny (exo/endo)-3-[(oktahydro-4,7-methanoinden-5-ylamino)methyl]benzoové a hydrochlorid ethylesteru kyseliny (exo/endo)-3-[(oktahydro-4,7-methanoinden-5-ylamino)methyl]benzoové

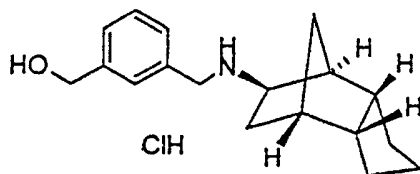
100 mg produktu z experimentu a) se rozpustí v 6 ml směsi vody a kyseliny trifluoroctové (5:1) a roztok se 3 hodiny míchá při laboratorní teplotě. Po stání přes noc se rozpouštědlo odstraní a zbytek se přečistí preparativní HPLC na fázi RP-18 v soustavě acetonitril-voda (s 0,05 % kyseliny trifluoroctové). Trifluoracetáty ethylesteru a methylesteru, které se při tom utvořily, se smísí s roztokem uhličitanu draselného a extrahují se do ethylacetátu. Po vysušení a odpaření ethylacetátu se zbytek smíchá s 2 N kyselinou solnou a podrobí se lyofilizaci. Získá se tak 28 mg ethylesteru a 7 mg methylesteru.

Methylester: MS(ES⁺): 300,2 (M+H)⁺.

Ethylester: MS(ES⁺): 314,3 (M+H)⁺.

Příklad 19

Hydrochlorid (exo/endo)-3-[(oktahydro-4,7-methanoinden-5-ylamino)methyl]fenyl}methanolu



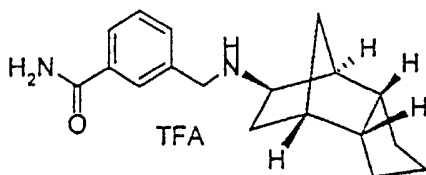
07.06.02

K 0,43 ml jednomolárního roztoku lithiualuminiumhydridu v tetrahydrofuranu se za vyloučení vlhkosti a za míchání přikape 50 mg směsi methylesteru a ethylesteru (připravené podle příkladu 18b), rozpuštěné v 5 ml tetrahydrofuranu. Směs se míchá při laboratorní teplotě, nechá se stát přes víkend, a pak se za chlazení ledem pomalu rozloží vodou. Vzniklá sraženina se odsaje a důkladně promyje ethylacetátem. Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem a spojené organické fáze se vysuší nad síranem hořečnatým. Po odfiltrování sušidla se odstraní rozpouštědlo a zbytek se přečistí preparativní HPLC na fázi RP-18 v soustavě acetonitril-voda (s 0,05 % kyseliny trifluoroctové). Látka se pak převede na hydrochlorid postupem, popsaným v příkladu 10. Lyofilizací se získá 7 mg žádaného produktu.

MS(ES⁺): 272,2 (M+H)⁺.

Příklad 20

Trifluoracetát (exo/endo)-3-[(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl-amino)methyl]benzamidu

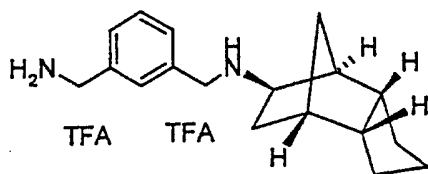


45 mg dihydrochloridu ethylesteru kyseliny 3-[(oktahydro-4,7-methanoinden-5-ylamino)methyl]benzimidové z příkladu 18a se zahřívá 8 hodin na 60 °C a pak se ponechá stát tři týdny při laboratorní teplotě. Tuhá látka se přečistí preparativní HPLC na fázi RP-18 v soustavě acetonitril-voda (s 0,05 % kyseliny trifluoroctové). Lyofilizací se získají 4 mg žádaného produktu. MS(ES⁺): 285,2 (M+H)⁺.

07.05.02

Příklad 21

Bis-trifluoracetát (exo/endo)-3-(3-aminomethylbenzyl)-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)aminu

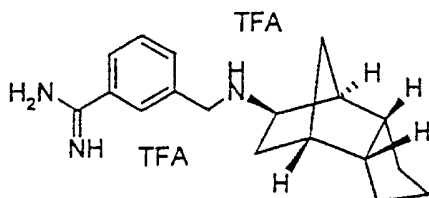


Roztok 100 mg trifluoracetátu 3-[(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl-amino)methyl]benzonitrilu z příkladu 17 v 5 ml suchého tetrahydrofuranu se přikape k 5 ml jednomolárního roztoku lithiualuminiumhydridu v tetrahydrofuranu a směs se pak zahřívá 5 hodin na 80 °C. Pak se za chlazení ledem pomalu přikape voda a přidá se roztok hydroxidu sodného. Sraženina se odfiltruje a promyje etherem. Po extrakci vodné fáze se spojené organické fáze vysuší a sušidlo se odfiltruje. Po odpaření se zbytek přečistí preparativní HPLC na fázi RP-18 v soustavě acetonitril-voda (s 0,05 % kyseliny trifluoroctové. Lyofilizací se získá 26 mg produktu.

MS(ES⁺): 271,2 (M+H)⁺.

Příklad 22

Bis-trifluoracetát (exo/endo)-3-[(oktahydro-4,7-methanoinden-5-ylamino)methyl]benzamidinu



200 mg dihydrochloridu ethylesteru kyseliny 3-[(oktahydro-4,7-methanoinden-5-ylamino)methyl]benzimidové z příkladu 18a se rozpustí v 15 ml suchého ethanolu a do roztoku se pomalu nakondenzuje 20 ml amoniaku. Směs se vaří 3 hodiny pod refluxem amoniaku, a pak se amoniak nechá přes noc odpařit. Zbytek se

07.06.02

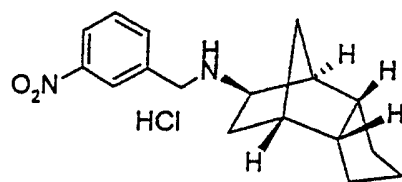
zahustí a odparek se přečistí preparativní HPLC na fázi RP-18 v soustavě acetonitril-voda (s 0,05 % kyseliny trifluoroctové).

Lyofilizací se získá 89 mg žádaného produktu.

MS(CI⁺): 284,3 (M+H)⁺.

Příklad 23

Hydrochlorid (exo/endo)-(3-nitrobenzyl)-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)aminu

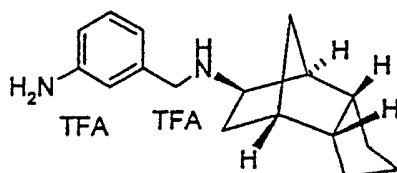


Ke směsi 750 mg 3-nitrobenzaldehydu, 751 mg (exo/endo)-oktahydro-4,7-methanoinden-5-ylaminu (amin 1) a 1,5 g triethylaminu ve 30 ml suchého dichlormethanu se za vyloučení vlhkosti a za míchání přidá přes septum 2,48 ml jednomolárního roztoku chloridu titaničitého v toluenu. Po 18 hodinách při laboratorní teplotě se přidá 14,89 ml jednomolárního roztoku kyanoborohydridu sodného v tetrahydrofuranu a směs se míchá ještě 15 minut. Nakonec se přidá 20 ml 5 N roztoku hydroxidu sodného a 60 ml vody. Směs se extrahuje ethylacetátem (3 x 50 ml), extrakt se vysuší, zfiltruje a zahustí se ve vakuu. Zbytek se zfiltruje přes silikagel v soustavě dichlormethan-methanol (95:5), znovu se odpaří k suchu a surový produkt se přečistí preparativní HPLC na fázi RP-18 v soustavě acetonitril-voda (s 0,05 % kyseliny trifluoroctové). Část takto získaného trifluoracetátu (3-nitrobenzyl)-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)aminu se roztřepe mezi ethylacetát a roztok uhličitanu draselného (pH 11). Vodná fáze se ještě třikrát extrahuje ethylacetátem a spojené organické fáze se vysuší a zahustí. Zbytek se vyjme 2 N kyselinou solnou a trochou acetonitrilu. Lyofilizací se získá 300 mg produktu ve formě bílé tuhé látky. MS(ES⁺): 287,2 (M+H)⁺.

07.05.02

Příklad 24

Bis-trifluoracetát (exo/endo)-(3-aminobenzyl)-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl) aminu

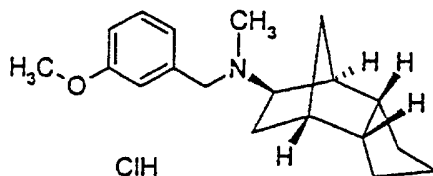


100 mg trifluoracetátu (3-nitrobenzyl)-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)aminu z příkladu 23 se rozpustí ve směsi 5 ml ethanolu a 5 ml kyseliny octové. Přidá se 57 mg zinkového prachu a směs se míchá 4 hodiny při 60 °C. Pak se přidá dalších 25 g zinkového prachu a směs se míchá ještě 2 hodiny při 60 °C. Reakční směs se zahustí, zbytek se vyjme do ethylacetátu a organická fáze se promyje třikrát roztokem uhličitanu sodného, vysuší se, zfiltruje a zahustí. Zbytek se zahustí a odparek se přečistí preparativní HPLC na fázi RP-18 v soustavě acetonitril-voda (s 0,05 % kyseliny trifluorooctové). Lyofilizací se získá 23 mg žádaného produktu.

MS(ES⁺): 257,2 (M+H)⁺.

Příklad 25

Hydrochlorid (exo/endo)-(3-methoxybenzyl)methyl-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)aminu



50 mg (exo/endo)-(3-methoxybenzyl)-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)aminu z příkladu 5 se smíchá s 5 ml suchého acetonu a přidá se 20 mg uhličitanu draselného. Po 30 minutách míchání

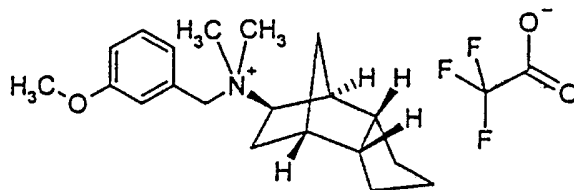
07.06.02

se přikape 9 μ l methyljodidu a směs se nechá stát přes víkend. Pak se reakční směs zahustí, zbytek se rozmíchá s vodou a ethylacetátem, fáze se oddělí a vodná fáze se dvakrát extrahuje ethylacetátem. Spojené organické fáze se vysuší, přefiltrují a zahustí. Zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu v soustavě ethylacetát-heptan, získaný amin se vyjme do 2 N kyseliny solné a podrobí se lyofilizaci. Získá se tak 14 mg žádaného produktu.

MS(CI⁺): 286,4 (M+H)⁺.

Příklad 26

(exo/endo)-(3-Methoxybenzyl)dimethyl-(oktahydro-4,7-methano-inden-5-yl)amonium-trifluoracetát



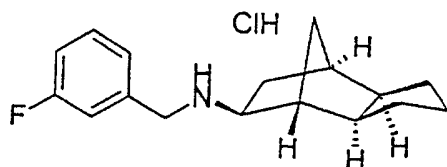
53 mg (exo/endo)-(3-methoxybenzyl)-(oktahydro-4,7-methano-inden-5-yl)aminu z příkladu 5 se smíchá s 5 ml suchého acetonu a přikape se 61 μ l methyljodidu. Po stání přes víkend se přidá dalších 50 μ l methyljodidu. Směs se nechá stát přes noc, přidají se tři kapky N-ethyl-diisopropylaminu a míchá se dalších 5 hodin. Pak se reakční směs zahustí a přečistí se preparativní HPLC na fázi RP-18 v soustavě acetonitril-voda (s 0,05 % kyseliny trifluoroctové). Lyofilizací se získá 53 mg žádaného produktu.

MS(ES⁺): 300,3 (M⁺).

07.05.02

Příklad 27

Hydrochlorid (exo/exo-(3-fluorbenzyl)-(oktahydro-4,7-methano-inden-5-yl)aminu

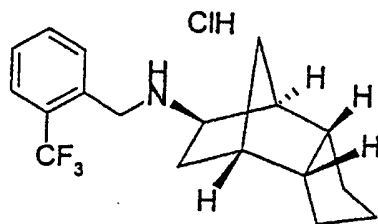


Směs 80 mg 3-fluorbenzaldehydu, 97 mg (exo/exo-oktahydro-4,7-methanoinden-5-ylaminu (amin 4), katalytického množství kyseliny p-toluensulfonové a 7,5 ml bezvodého toluenu se vaří 3 hodiny pod zpětným chladičem, toluen se oddestiluje za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v 5 ml methanolu. K tomuto methanolicnému roztoku se za chlazení ledem přidá po malých dávkách 29 mg borohydridu sodného a směs se nechá ohřát na laboratorní teplotu. Po přidavku 2 N HCl se vypadlá sraženina odfiltruje, rozpustí se v horkém ethanolu a za chladu se přidá ether. Takto získaná sraženina se roztřepe mezi 2 N NaOH a dichlormethan, vodná fáze se oddělí a organická fáze se promyje 2 N NaOH, vysuší se nad síranem hořečnatým, zfiltruje se a rozpouštědlo se odstraní. Zbytek se pak převede pomocí 2 N HCl na hydrochlorid. Získá se tak 35 mg bílého produktu.

MS(CI⁺): 260,0 (M+H)⁺.

Příklad 28

Hydrochlorid (exo/endo)-(2-trifluormethylbenzyl)-(oktahydro-4,5-methanoinden-5-yl)aminu



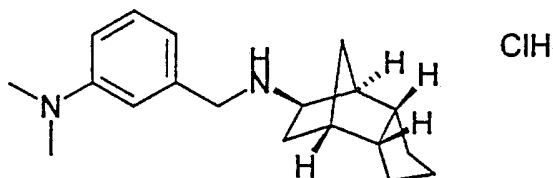
07.05.02

Ke směsi 98 mg (exo/endo)-oktahydro-4,7-methanoinden-5-ylaminu (amin 1), 103 mg diisopropylethylaminu a 2 ml dichlormethanu se za míchání přikape pomalu 158 mg 2-(trifluormethyl)benzylbromidu, rozpuštěného ve 2 ml dichlormethanu. Směs se nechá stát přes noc, rozpouštědlo se odpaří a zbytek se přečistí preparativní HPLC na fázi RP-18 v soustavě acetonitril-voda (s 0,05 % kyseliny trifluoroctové). Frakce, obsahující produkt se spojí, acetonitril se odstraní na rotační odparce, pH se nastaví uhličitanem sodným na hodnotu 11 a přidá se ethylacetát. Vodná fáze se třikrát extrahuje ethylacetátem, spojené fáze se vysuší a odpaří. Odparek se rozmíchá s 2 N kyselinou solnou a trochou acetonitrilu a podrobí se lyofilizaci. Získá se tak 127 mg žádaného produktu.

MS(CI⁺): 310,2 (M+H)⁺.

Příklad 29

Hydrochlorid (exo/endo)-(3-dimethylaminobenzyl)-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)aminu



a) (exo/endo)-3-Dimethylamino-N-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)benzamid

K roztoku 1,65 g (0,01 mol) kyseliny 3-N,N-dimethylamino-benzoové ve 40 ml bezvodého tetrahydrofuranu se přidá 1,78 g (0,011 mol) N,N-karbonyldiimidazolu a směs se míchá 3 hodiny při laboratorní teplotě pod argonem. Pak se přidá 1,82 g (0,012 mol) (exo/endo)-oktahydro-4,7-methanoinden-5-ylaminu (amin 1). Směs se míchá jednu hodinu při laboratorní teplotě, nechá se stát přes noc a pak se oddestiluje rozpouštědlo. Ke zbytku se přidá voda a přidavkem 2 N HCl se nastaví na pH 3 - 4. Směs se míchá magnetickým míchadlem asi 30 minut, načež

se bezbarvý krystalický (exo/endo)-3-dimethylamino-N-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)benzamid odfiltruje, promyje se vodou a vysuší v proudu vzduchu; t.t. 152 - 156 °C.

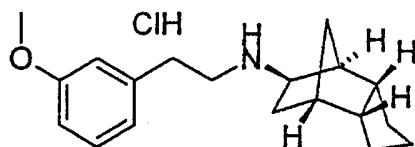
MS(CI⁺): 299,4 (M+H)⁺.

b) Hydrochlorid (exo/endo)-(3-dimethylaminobenzyl)-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)aminu

K roztoku 2 g (0,0067 mol) (exo/endo)-3-Dimethylamino-N-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)benzamidů ve 100 ml bezvodého 1,2-dimethoxyethanu se přidá 1,38 g (0,0097 mol) etherátu fluoridu boritého a pak při 10 - 15 °C po částech 1,13 g (0,03 mol) natriumboranátu. Směs se zahřívá několik hodin na 70 °C a pak na 90 °C a nechá se stát přes noc. Rozpouštědlo se oddestiluje, ke zbytku se přidá voda a silně se zalkalizuje 2 N NaOH. Směs se čtyřikrát extrahuje ethylacetátem, organická fáze se promyje vodou, vysuší se a rozpouštědlo se odpaří. Odparek se podrobí chromatografii na sloupci silikagelu v soustavě ethylacetát-toluen (1:3) a pak se nechá reagovat s přebytkem roztoku chlorovodíku. Sražený hydrochlorid (exo/endo)-(3-dimethylaminobenzyl)-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)aminu se odfiltruje a vysuší. Získá se tak bezbarvý krystalický produkt, t.t. 166 - 170 °C (za rozkladu). MS(CI⁺): 285,2 (M+H)⁺.

Příklad 30

Hydrochlorid (exo/endo)-[2-(3-methoxyfenyl)ethyl]-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)aminu



a) (exo/endo)-2-(3-Methoxyfenyl)-N-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)acetamid

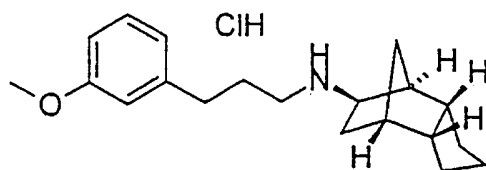
(exo/endo)-2-(3-Methoxyfenyl)-N-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)acetamid se získá z kyseliny 3-methoxyfenyloctové, N,N'-karbonyldiimidazolu a (exo/endo)-oktahydro-4,7-methanoinden-5-ylaminu (amin 1) analogickým způsobem, jak je popsáno v příkladu 29a. Produkt je žlutý viskózní olej.
MS(CI⁺): 300,4 (M+H)⁺.

b) Hydrochlorid (exo/endo)-[2-(3-methoxyfenyl)ethyl]-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)aminu

Hydrochlorid (exo/endo)-[2-(3-methoxyfenyl)ethyl]-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)aminu se připraví redukcí (exo/endo)-2-(3-methoxyfenyl)-N-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)acetamidu analogicky jak je popsáno v příkladu 29b. Produkt se získá jako krystalická tuhá látka, t.t. 222 - 225 °C.
MS(ES⁺): 286,3 (M+H)⁺.

Příklad 31

Hydrochlorid (exo/endo)-[3-(3-methoxyfenyl)propyl]-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)aminu



a) (exo/endo)-3-(3-Methoxyfenyl)-N-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)propionamid

(exo/endo)-3-(3-Methoxyfenyl)-N-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)propionamid se připraví z kyseliny 3-methoxyfenylpropionové, N,N'-karbonyldiimidazolu a (exo/endo)-oktahydro-

07.06.02

-4,7-methanoinden-5-ylaminu (amin 1) analogicky jak je popsáno v příkladu 29a. Produkt je světležlutý olej.

MS(CI⁺): 314,0 (M+H)⁺.

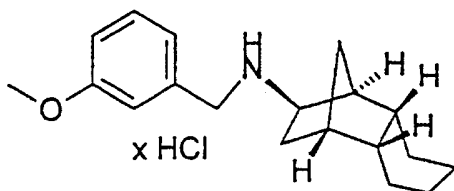
b) Hydrochlorid (exo/endo)-[3-(3-methoxyfenyl)propyl]-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)aminu

Hydrochlorid (exo/endo)-[3-(3-methoxyfenyl)propyl]-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)aminu se připraví redukcí (exo/endo)-3-(3-methoxyfenyl)-N-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)propionamidu analogicky jak je popsáno v příkladu 29b. Produkt se získá jako krystalická tuhá látka, t.t. 186 - 188 °C.

MS(ES⁺): 300,3 (M+H)⁺.

Příklad 32

Hydrochlorid (exo/endo)-(dekahydro-1,4-methanonaftalen-2-yl)-(3-methoxybenzyl)aminu



a) Bis(3-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methanonaftalen-2-yl)-diazén-N,N'-dioxid

K roztoku 3,56 g benzonorbornadienu [L. Friedman a F.M.

Logullo, J. Org. Chem. 34: 3089-3092 (1969)] v 6 ml kyseliny octové a 6 ml ethanolu se přidá 3,34 g isoamylnitritu a pak se přikape 8,5 ml 15%ního roztoku plynného chlorovodíku v ethanolu. Vzniklá suspenze se míchá další 2,5 hodiny při laboratorní teplotě, přidá se 20 ml diisopropyletheru, směs se míchá ještě 30 minut a pak se tuhá látka odfiltruje. Produkt je světlá krystalická látka, t.t. 187 - 188 °C.

MS(FAB): 415,1 (M+H)⁺.

07.08.02

b) (exo)-1,2,3,4-Tetrahydro-1,4-methanonaftalen-2-ylamin

Suspenze 3 g bis(3-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methanonaftalen-2-yl)-diazenu-N,N'-dioxidu ve 150 ml methanolu se hydrogenuje na Raneyově niklu v autoklávu při teplotě 100 °C, tlaku vodíku 100 bar po dobu 20 hodin. Po odfiltrování katalyzátoru se rozpouštědlo odpaří, ke zbytku se přidá voda, směs se silně zalkalizuje hydroxidem sodným a extrahuje se několikrát methyl-terc-butyletherem. Vysušením organických fází a odpařením se získá žádaný amin jako světležlutá kapalina. MS(ES⁺): 160,0 (M+H)⁺.

c) (exo/endo)-Dekahydro-1,4-methanonaftalen-2-ylamin

Roztok 1 g exo-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methanonaftalen-2-ylaminu v 10 ml methanolu a 30 ml 2 N kyseliny solné se v autoklávu hydrogenuje na 0,4 g RuO₂ za tlaku vodíku 100 bar, při teplotě 90 °C po dobu 10 hodin. Po oddělení katalyzátoru se směs odpaří na polovinu, získaný vodný roztok se silně zalkalizuje 10 N NaOH a několikrát se extrahuje methyl-terc-butyletherem. Vysušením a odpařením rozpouštědla se získá (exo/endo)-dekahydro-1,4-methanonaftalen-2-ylamin ve formě bezbarvého oleje, který se dá s výhodou uchovávat pod argonem. MS(CI⁺): 166,2 (M+H)⁺.

d) Hydrochlorid (exo/endo)-(dekahydro-1,4-methanonaftalen-2-yl)-(3-methoxybenzyl)aminu

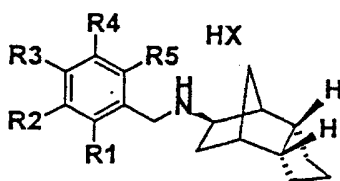
K roztoku 0,97 g (exo/endo)-dekahydro-1,4-methanonaftalen-2-ylaminu ve 25 ml suchého toluenu se přidá 0,8 g 3-methoxybenzaldehydu a katalytické množství kyseliny p-toluensulfonové a směs se refluxuje 3 hodiny. Po odpaření se zbytek rozpustí v 50 ml methanolu, přidá se po částech za míchání 0,26 g borohydridu sodného a směs se míchá při laboratorní teplotě asi 20 hodin. Po okyselení roztokem plynného chlorovodíku v methanolu se směs míchá 30 minut a vyloučená sůl se odfiltruje. Filtrát se odpaří a odparek se krystaluje ze směsi diisopropyletheru a

07.06.02

ethanolu. Získá se bezbarvý krystalický produkt, t.t.
234 - 236 °C.

MS(ES+): 286,3 (M+H)⁺.

Podle uvedeného příkladu se připraví následující sloučeniny:

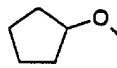
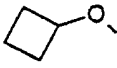
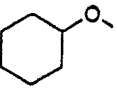


Příkl.	Podle příkladu	R1	R2	R3	R4	R5	HX	MS
33	5	-H	-H	-OCH ₃	-H	-H	HCl	Cl ⁺ (M+H) ⁺ 272,3
34	5	- OCH ₃	-H	-H	-H	-H	HCl	Cl ⁺ (M+H) ⁺ 272,3
35	5	-H	-OCH ₃	-H	-H	- OCH ₃	HCl	ES ⁺ (M+H) ⁺ 302,2
36	5	-H	-OCH ₂ O-		-H	-H	HCl	ES ⁺ (M+H) ⁺ 286,2

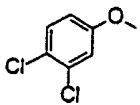
07.06.02

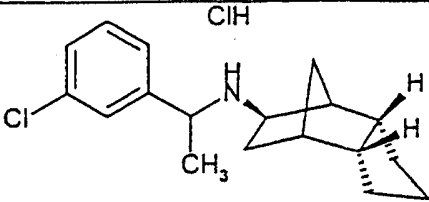
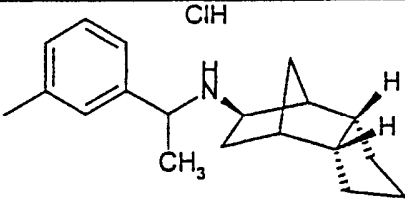
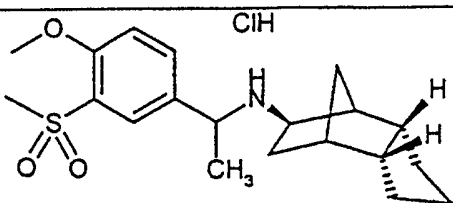
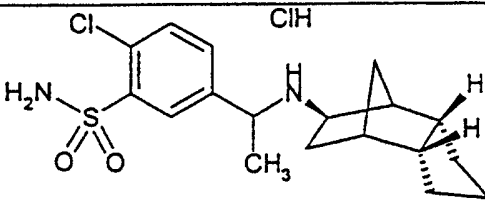
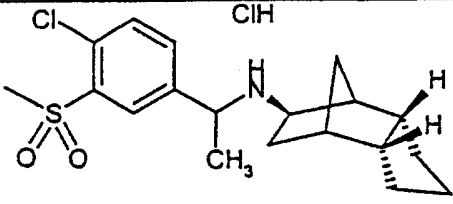
37	5	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	-	Cl ⁺ (M+H) ⁺ 302,4
38	5	- OCH ₃	-H	-OCH ₃	-H	-H	HCl	ES ⁺ (M+H) ⁺ 302,3
39	5	-H	-OCH ₃	-F	-H	-H	HCl	Cl ⁺ (M+H) ⁺ 290,3
40	5	-H	-OH	-H	-H	-H	HCl	Cl ⁺ (M+H) ⁺ 258,2
41	10	-H	-OCF ₃	-H	-H	-H	TFA	ES ⁺ (M+H) ⁺ 326,2
42	10	-H	-OEt	-H	-H	-H	HCl	Cl ⁺ (M+H) ⁺ 286,3
43	10	-H	- OCF ₂ CF ₂ H	-H	-H	-H	TFA	ES ⁺ (M+H) ⁺ 358,2
44	10	-H	-OPr ⁱ	-H	-H	-H	HCl	Cl ⁺ (M+H) ⁺ 300,3
45	10	-H	-OEt	-OCH ₃	-H	-H	TFA	ES ⁺ (M+H) ⁺ 316,3
46	5	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	HCl	Cl ⁺ (M+H) ⁺ 256,3

07.08.02

47	10	-H	-CF ₃	-H	-H	-H	HCl	Cl+ (M+H) ⁺ 310,3
48	5	- OCH ₃	-CO ₂ CH ₃	-OCH ₃	-H	-H	HCl	ES+ (M+H) ⁺ 360,2
49	11	-H	-F	-F	-F	-H	HCl	Cl+ (M+H) ⁺ 296,3
50	5	-H	-Cl	-H	-H	-H	HCl	Cl+ (M+H) ⁺ 276,2
51	5	-H	-SO ₂ NH ₂	-Cl	-H	-H	HCl	Cl+ (M+H) ⁺ 355,1
52	5	-H		-H	-H	-H	HCl	Cl+ (M+H) ⁺ 326,2
53	5	-H		-H	-H	-H	HCl	Cl+ (M+H) ⁺ 312,2
54	5	-H		-H	-H	-H	HCl	Cl+ (M+H) ⁺ 340,2
55	28	-H	-F	-F	-H	-H	HCl	ES+ (M+H) ⁺ 278,2
56	28	-H	-OCH ₃	-H	-OCH ₃	-H	HCl	ES+ (M+H) ⁺ 302,3

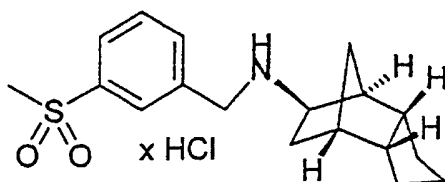
07.08.02

57	5	-H	-CH ₂ CH ₃	-H	-H	-H	HCl	Cl+ (M+H) ⁺ 270,1
58	28	-F	-H	-H	-H	-H	HCl	Cl+ (M+H) ⁺ 260,2
59	28	-SCF ₃	-H	-H	-H	-H	HCl	Cl+ (M+H) ⁺ 342,0
60	28	-H	-H	-OCF ₃	-H	-H	HCl	ES+ (M+H) ⁺ 326,2
61	5	-H	-SCH ₃	-H	-H	-H	HCl	ES+ (M+H) ⁺ 288,2
62	28	-H	-H	-CF ₃	-H	-H	HCl	ES+ (M+H) ⁺ 310,2
63	9	-OH	-OCH ₃	-H	-NO ₂	-H	TFA	ES+ (M+H) ⁺ 333,2
64	9	-H		-H	-H	-H	TFA	ES+ (M+H) ⁺ 402,2 (³⁵ Cl)

Příklad		Podle příkladu	MS
65		12	ES+ (M+H) ⁺ 290,1
66		12	ES+ (M+H) ⁺ 270,2
67		12	ES+ (M+H) ⁺ 364,2
68		12	ES+ (M+H) ⁺ 369,1
69		12	ES+ (M+H) ⁺ 368,2

Příklad 70

Hydrochlorid (exo/endo)-(3-methansulfonylbenzyl)-(oktahydro-
-4,7-methanoinden-5-yl)aminu



65 mg produktu z příkladu 61 se rozpustí ve 3 ml methanolu. Pak se přidá 4 ml natriumacetátového pufru a směs se zchladí na 0 °C. Přidá se pomalu 617 mg Oxonu® a směs se míchá 3 hodiny při laboratorní teplotě. Sraženina se odfiltruje a filtrát se zahustí ve vakuu. Ke zbytku se přidá roztok hydrogenuhličitanu sodného a směs se extrahuje ethylacetátem. Po vysušení a filtraci se rozpouštědlo odpaří ve vakuu a získaný surový produkt (60 mg) se přečistí preparativní HPLC na fázi RP-18 v soustavě acetonitril-voda (s 0,05 % kyseliny trifluoroctové). Frakce, obsahující produkt, se spojí, acetonitril se odpaří na rotační odparce, přidá se uhličitán draselný (do pH 11) a ethylacetát. Vodná fáze se 3x extrahuje ethylacetátem, spojené fáze se suší a zahustí. Zbytek se vyjme 2 N kyselinou solnou a trochou acetonitrilu a lyofilizuje se. Získá se 8 mg produktu. MS(CI+): 320,1 (M+H)⁺.

Farmakologická data

Popis testu diurézy

Metoda:

Test diurézy se provádí na samcích potkana typu Wistar o váze 155 až 175 g. Zvířatům se 16 hodin před počátkem pokusu nepodává potrava, mají však přístup k pitné vodě. Potkani se náhodně umístí do diuretických klecí. Látka z příkladu 5 se rozpustí v pitné vodě a aplikuje se orálně v dávce 20 mg/kg tělesné hmotnosti, v objemu 10 ml/kg. Kontrolní skupině zvířat

07.06.02

se orálně podá odpovídající objem pitné vody. Vylučování moči se u každé skupiny měří po prvních 5 hodinách a v období 6 - 24 hodiny. Močové elektrolyty sodík a draslík se stanoví plamennou fotometrií (Flammen-Photometer Eppendorf, Hamburg) a chloridy potenciometricky (Chloridmeter Eppendorf). Osmolalita moči se stanoví metodou snížení teploty tuhnutí (Osmometer Vogel, Gießen). Vylučování moči se udává v ml/kg tělesné hmotnosti, vylučování elektrolytů v mmol/kg tělesné hmotnosti a osmolalita v mosmol/kg tělesné hmotnosti. Z poměru Na^+/K^+ se dá poznat kvalita účinku diuretika. Výsledky v tabulce jsou aritmetické průměry se standardní odchylkou.

Výsledky:

				Moč	Na	K	Cl	Osmolalita	Na/K
				ml/kg	mmol/kg			mosmol/kg	
Vehikulum kontrola pitná voda 10 ml/kg těl. hmotn. n = 5	Stř. hodnota	1 - 5 hodin		9,73	0,26	0,48	0,38	6,48	0,61
	SD			3,69	0,14	0,20	0,23	1,33	0,36
	Stř. hodnota	6 - 24 hodin		26,84	1,75	3,95	1,44	32,32	0,45
	SD			6,44	0,47	0,93	0,40	7,17	0,12
	Stř. hodnota	Celkem		36,57	2,01	4,42	1,82	38,81	0,47
	SD	1 - 24 hodin		9,08	0,37	0,97	0,26	7,00	0,11
Příklad 5 50 mg v 10 ml pitná voda /kg těl. hmotn. p.o. n = 5	Stř. hodnota	1 - 5 hodin		12,39	0,31	0,75	0,60	7,82	0,47
	SD			8,03	0,27	0,43	0,37	3,08	0,31
	Stř. hodnota	6 - 24 hodin		22,57	1,29	3,57	1,57	30,51	0,37
	SD			6,00	0,66	0,60	0,54	5,06	0,18
	Stř. hodnota	Celkem		34,96	1,60	4,31	2,17	38,33	0,38
	SD	1 - 24 hodin		9,14	0,64	0,61	0,41	3,47	0,16

Zhodnocení: Sloučenina z příkladu 5, podaná orálně v dávce 50 mg/kg nevykazuje u potkanů žádný salidiuretický účinek ve srovnání s kontrolou.

Popis Caco 2-modelu

Buněčná linie Caco-2 se získá od American Type Culture Collection (ATCC) a udržuje se v mediu Dulbecco's Modified Eagle Medium (s vysokým podílem glukosy), které je doplněno neesenciálními kyselinami, L-glutaminem, penicilinem/streptomycinem a 10% fetálním telecím sérem, a to v inkubátoru v atmosféře s 10 % CO₂ a 95% relativní vlhkostí vzduchu, při teplotě 37 °C. Buňky se pěstují v kultivační baňce (175 cm²).

Pro transportní studia se buňky Caco-2 vysejí na polykarbonátové permeabilní membrány (Costar Transwells®, velikost pórů 3 µm, plocha 4,71 cm²) při hustotě 6,5 x 10⁴ buněk/cm² a inkubují se v šestijamkových kultivačních destičkách, přičemž medium se vyměňuje po čtyřech a osmi dnech a pak každý druhý den. Pro studie se použijí monovrstvy staré 21 až 25 dní.

V každé testované řadě se u 21 dnů staré monovrstvy testují její vlastnosti ³H-dextranem jako markerem permeability. Hodnota rychlosti transferu (kumulativní) se po 120 minutách musí pohybovat v oblasti 2 %.

Po odstranění kultivačního media z apikální a bazolaterální strany se monovrstvy propláchnou transportním pufr HBSS („Hank's balanced salt solution“ pH 7,8; obsahuje 2,8 g/l glukosy) a buňky se ekvilibrují 15 minut při 37 °C v 10% atmosféře CO₂. Pak se HBSS-pufr opět odstraní.

Testované sloučeniny se rozpustí ve směsi HBSS-pufu a DMSO a přidají se k apikálnímu pufru tak, aby vznikl 1% (obj./obj.) roztok v DMSO. Koncentrace testované látky v prvním pokuse je 1 mM, ve druhém 100 µM. Testy se provádějí při 37 °C a nastartují se přidávkem 1,5 ml testovaného roztoku na stranu donoru (apikální). Transportní pufr bez sloučeniny se přidá na

stranu akceptoru (bazolaterální, 2,5 ml). V různých časových intervalech se odebírají vzorky s bazolaterální strany (1 ml) a nahrazují se čerstvým pufrem o teplotě 37 °C. Apikální vzorky se odeberou na začátku a na konci (120 minut), aby se na základě těchto koncentrací a kumulativní bazolaterální koncentrace určila obnovovací rychlost sloučenin.

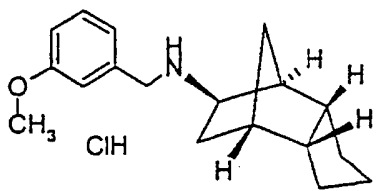
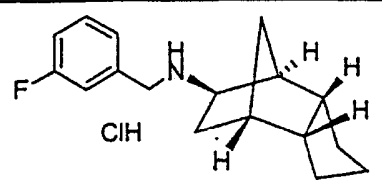
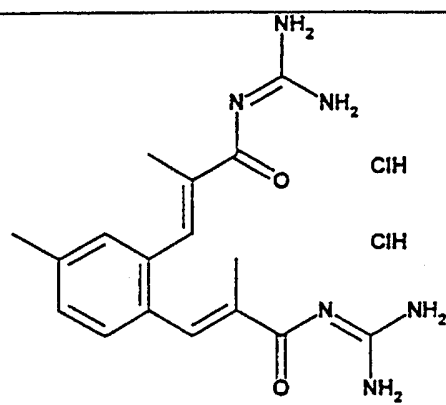
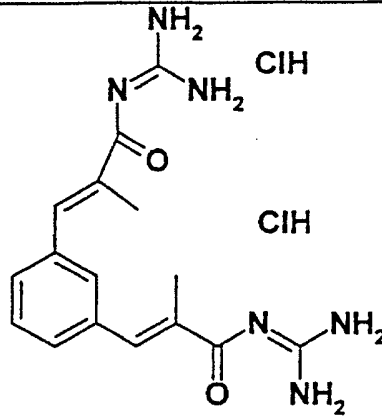
Sloučeniny se analyzují pomocí HPLC.

Zdánlivý permeabilitní koeficient (P_{app}) se vypočítá podle následující rovnice:

$$P_{app} = \frac{d_c \cdot V}{d_t \cdot A \cdot c_0}$$

kde d_c/d_t je průtok monovrstvou (μg nebo sloučenina/ml $\times$ s), V je objem kapaliny v jímací komůrce (ml), A je velikost povrchu monovrstvy (cm^2) a c_0 je počáteční koncentrace (μg nebo sloučenina/ml) v donorové komůrce. Průtok monovrstvou se vypočte z kumulativní basolaterální koncentrace v určitém časovém bodu za pomoci zpočátku lineární datové křivky (lineární až do 60 minut). Každé stanovení se provede třikrát, takže vypočtená hodnota P_{app} představuje střední hodnotu ze tří měření. Korelace P_{app} pro vybrané sloučeniny s publikovanými hodnotami absorpce dává sigmoidální kalibrační křivku. Podle výzkumů (Artursson P., Karlsson J., Biochem. Biophys. Res. Comm., 1991; 175/3, 880-885) lze na základě této křivky udělat závěr o absorbovaném podílu sloučeniny.

Výsledky:

		Absorbovaný podíl (%)
Příklad 5		100
Příklad 10		100
S 3226		<5
S 2120		<1

Ve srovnání s publikovanými NHE3-aktivními sloučeninami acyl-guanidinového typu (J.-R. Schwark a spol., Eur. J. Physiol. (1998), 436: 797) vykazují sloučeniny vzorce I nebo Ia zřetelně vyšší průchodnost membránami.

Popis měření NHE-aktivit

Většina molekulárně biologických technik se zakládá na postupech, popsanych v publikacích „Current Protocols in Molecular Biology” (edit. Ausubel F.M., Brent R., Kingston R.E., Moore D.D., Seidmann J.G., Smith J.A. a Struhl K.; John Wiley & Sons) nebo „Molecular Cloning: A Laboratory Manual” (Sambrock J., Fritsch E.F., a Maniatis T.; Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989)).

V rámci našich prací byly připraveny stabilně transfekované buněčné linie, z nichž každá exprimovala pouze jeden z následujících NHE-subtypů: lidský NHE1 (Sardet a spol., (1989) Cell 56, 271-280), králičí NHE2 (Tse a spol., (1993) J. Biol. Chem. 268, 11917-11924), lidský NHE3 (Brant a spol., (1995) Am. J. Physiol. 269 (Cell Physiol. 38), C198-C206) nebo potkaní NHE3 (Orlowski a spol., J. Biol. Chem. 267, 9331-9339 (1992)).

cDNA-Klony příslušného NHE-subtypu, získané od profesora Pouysségura, se po připojení vhodných spojovacích sekvencí naklonují do exprimujícího plasmidu pMAMneo (dostupného například of firmy CLONTECH, Heidelberg) tak, že rozpoznávací sekvence pro restriční endonukleasu *NheI* plasmidu leží asi 20 - 100 bázeických párů před startovním kodonem daného NHE-subtypu a celá kódující sekvence je v konstruktu k dispozici. U lidského NHE3, obsahujícího mPNA, který se získá přes RT-PCR z lidských ledvin, se RT-PCR primer zvolí tak, že získaný úsek cDNA vykazuje na svých koncích stříhová místa, hodící se k pMAMneo.

Pomocí t.zv. „kalciumpfosfátové metody” (popsané v kapitole 9.1 v knize „Current Protocols in Molecular Biology”) se transfekuje NHE-deficientní buněčná linie LAP1 (Franchi a spol., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 9388-9392 (1986)) s plasmidy, obsahujícími příslušné kódující sekvence NHE-subtypů. Po selekci na transfekované buňky růstem v mediu obsahujícím G418 (za těchto podmínek mohou přežít pouze buňky, které transfekci

07.05.02

získaly neo-gen) se provede selekce na funkční NHE-expresi. K tomu účelu se použije t.zv. „Acid Load“ technika (kterou popsal Sardet a spol., Cell 56, 271-280 (1989)). Buňky, exprimující funkceschopné NHE-subtypy, mohou i za nepřítomnosti CO_2 a HCO_3^- kompenzovat okyselení, ke kterému při tomto testu dochází, zatímco netransfekované LAP1-buňky nikoliv. Po několikanásobném opakování „Acid Load“ selekce se přeživší buňky vysejí na mikrotitrační destičky tak, že by statisticky měla připadat jedna buňka na jamku. Po asi 10 dnech se pod mikroskopem zjistí, kolik kolonií na jamku vyrostlo. Buněčné populace z jednotlivých kolonií se pak zkoumají na svou schopnost přežít metodou „Acid Load“, za použití soupravy XTT-Proliferation Kit (Boehringer, Mannheim). Nejlepší buněčné linie se pak použijí pro další testy, a aby se zabránilo ztrátě transfekované sekvence, kultivují se za stálého selekčního tlaku v mediu obsahujícím G418. Pro stanovení hodnot IC_{50} pro inhibici jednotlivých NHE-subtypů vlivem zkoumaných látek se použije mírně upravený test, vyvinutý S. Faberem (Faber a spol., Cell. Physiol. Biochem. 6, 39-49 (1996)), spočívající na technice „Acid Load“.

V tomto testu se zjišťuje obnovení intracelulárního pH (pH_i) po okyselení, které u funkceschopném NHE nastane i za podmínek, kdy není přítomen bikarbonát. Za tím účelem se určí pH_i pomocí pH-senzitivního fluorescenčního barviva BCECF (Calbiochem, použije se předstupeň BCECF-AM). K buňkám se nejprve přidá BCECF. Fluorescence BCECF se měří pomocí spektrometru „Ratio Fluorescence Spectrometer“ (Photon Technology International, South Brunswick, N.J., USA) při excitačních vlnových délkách 505 a 440 nm a emisní vlnové délce 535 nm a přepočítá se na hodnoty pH_i pomocí kalibračních křivek. Odlišně od popsaného protokolu se buňky již při přidání BCECF inkubují v NH_4Cl -pufru (pH 7,4; NH_4Cl pufr: 115 mM NaCl, 20 mM NH_4Cl , 5 mM KCl, 1 mM CaCl_2 , 1 mM MgSO_4 , 20 mM HEPES, 5 mM glukózy a 1 mg/ml BSA; pH 7,4 se nastaví přidávkem 1 M NaOH). Intracelulární okyselení se indukuje přidáním 975 μl pufru, prostého NH_4Cl , ke 25 μl

07.08.02

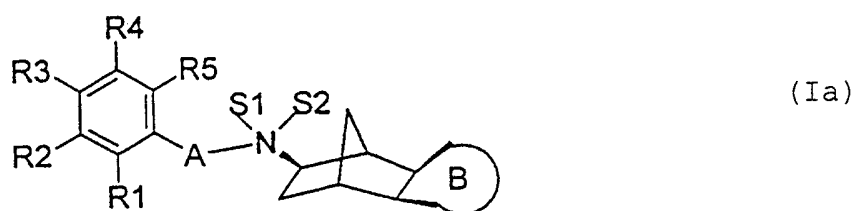
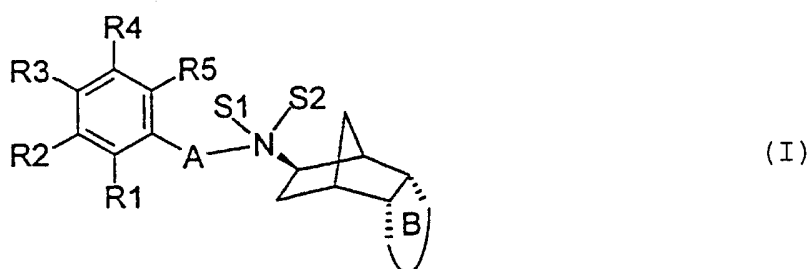
aliquotům buněk, inkubovaných v NH_4Cl -pufru. Rychlost následného obnovení pH se zaznamenává při NHE1 po dobu 2 minut, při NHE2 5 minut a při NHE3 3 minut. Pro výpočet inhibiční aktivity testovaných sloučenin se buňky napřed zkoumají v pufrech, ve kterých nastalo úplné, nebo naopak nenastalo vůbec žádné, obnovení pH. Pro úplné obnovení pH (100 %) se buňky inkubují v pufru, obsahujícím Na^+ (133,8 mM NaCl, 4,7 mM KCl, 1,25 mM CaCl_2 , 1,25 mM MgCl_2 , 0,97 mM Na_2HPO_4 , 0,23 mM NaH_2PO_4 , 5 mM HEPES, 5 mM glukózy; přidavkem 1 M NaOH se nastaví na pH 7,0). Pro stanovení hodnoty 0 % se buňky inkubují v pufru, neobsahujícím Na^+ -ionty (133,8 mM cholinchloridu, 4,7 mM KCl, 1,25 mM CaCl_2 , 1,25 mM MgCl_2 , 0,97 mM K_2HPO_4 , 0,23 mM KH_2PO_4 , 5 mM HEPES, 5 mM glukózy; přidavkem 1 M NaOH se nastaví na pH 7,0). Testované sloučeniny se aplikují v pufru obsahujícím Na^+ -ionty. Obnovení intracelulárního pH při každé testované koncentraci sloučeniny se vyjádří v procentech maximálního obnovení. Z procentických hodnot obnovení pH se pak vypočte hodnota IC_{50} testované sloučeniny pro dané NHE-subtypy pomocí programu SigmaPlot.

NHE3-Aktivita

Příklad	Potkaní-NHE3 IC_{50} [μM]
5	0,81
(+)-6	0,5
(-)-6	1
10	0,9
9	5
8	70
7	31

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Substituované norbornylaminové deriváty s atomem dusíku v exo-konfiguraci a s endo-anelovaným pětičlenným, šestičlenným nebo sedmičlenným kruhem vzorce I, a s atomem dusíku v exo-konfiguraci a s exo-anelovaným pětičlenným, šestičlenným nebo sedmičlenným kruhem vzorce Ia



kde

A je (C₁-C₄)-alkylenová skupina;

S1 je volný elektronový pár nebo (C₁-C₄)-alkylová skupina;

S2 je (C₁-C₄)-alkylová skupina nebo atom vodíku;

příčemž když S1 a S2 znamenají alkylovou skupinu, X⁻ ve výsledném seskupení [-N⁺(S1S2)-X⁻] odpovídá farmakologicky přijatelnému aniontu nebo trifluoracetátu;

B je nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový pětičlenný, šestičlenný nebo sedmičlenný kruh, který může být jednou nebo několikrát nezávisle substituován oxoskupinou, hydroxylovou skupinou, (C₁-C₄)-alkoxylovou skupinou nebo (C₁-C₄)-alkylovou skupinou;

07.08.02

a

R1, R2, R3, R4 a R5

nezávisle na sobě jsou atom vodíku, hydroxylová skupina, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CN, nitroskupina, amidinoskupina, skupina $-\text{CO}_2\text{R}(11)$, skupina $-\text{CONR}(11)\text{R}(12)$, skupina $-\text{SO}_r\text{R}(11)$, skupina $-\text{SO}_s\text{NR}(11)\text{R}(12)$, (C_1-C_4) -alkylová skupina, (C_1-C_4) -alkoxylová skupina, (C_1-C_4) -alkoxy- (C_1-C_4) -alkylová skupina, (C_1-C_4) -alkoxy- (C_1-C_4) -alkyloxylová skupina, hydroxy- (C_1-C_4) -alkylová skupina, (C_3-C_7) -cykloalkoxylová skupina nebo fenyloxylová skupina,

příčemž fenylová skupina je nesubstituována nebo je substituována až třemi na sobě nezávislými substituenty zvolenými ze souboru sestávajícího z atomu fluoru, atomu chloru, atomu bromu a methoxylové skupiny;

aminoskupina, (C_1-C_4) -alkylaminoskupina, di- (C_1-C_4) -alkylaminoskupina, amino- (C_1-C_4) -alkylová skupina, di- (C_1-C_4) -alkylamino- (C_1-C_4) -alkylová skupina, (C_1-C_4) -alkylamino- (C_1-C_4) -alkylová skupina,

příčemž atomy vodíku v alkylových skupinách mohou být zcela nebo částečně nahrazeny atomy fluoru;

R11 a R12

nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo (C_1-C_4) -alkylová skupina,

příčemž atomy vodíku v alkylových skupinách mohou být zcela nebo zčásti nahrazeny atomy fluoru;

r je 0, 1 nebo 2;

s je 1 nebo 2;

nebo

dvojice R1 a R2, R2 a R3, R3 a R4, nebo R4 a R5

mohou tvořit skupinu $-O-(CH_2)_n-O-$;

n je 1 nebo 2;

a

přítom zbývající skupiny R1, R2, R3, R4 nebo R5

nezávisle na sobě mohou být atom vodíku, hydroxylová

skupina, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu,

kyanoskupina, nitroskupina, amidinoskupina, skupina

$-CO_2R(11)$, skupina $-CONR(11)R(12)$, skupina $-SO_xR(11)$,

skupina $-SO_xNR(11)R(12)$, (C_1-C_4) -alkylová skupina,

(C_1-C_4) -alkoxylová skupina, (C_1-C_4) -alkoxy- (C_1-C_4) -alkylová

skupina, (C_3-C_7) -cykloalkoxylová skupina, hydroxy- (C_1-C_4) -

-alkylová skupina, aminoskupina, (C_1-C_4) -alkylamino-

skupina, di- (C_1-C_4) -alkylaminoskupina, amino- (C_1-C_4) -alkyl-

ová skupina, di- (C_1-C_4) -alkylamino- (C_1-C_4) -alkylová

skupina, (C_1-C_4) -alkylamino- (C_1-C_4) -alkylová skupina,

příčemž atomy vodíku v alkylových skupinách mohou být

zcela nebo zčásti nahrazeny atomy fluoru;

R11 a R12

nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo

(C_1-C_4) -alkylová skupina,

příčemž atomy vodíku v alkylových skupinách

mohou být zcela nebo zčásti nahrazeny atomy

fluoru;

r je 0, 1 nebo 2;

s je 1 nebo 2;

s výjimkou benzyl(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)aminu;

a jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo trifluoracetáty.

2. Sloučeniny vzorce I nebo Ia podle nároku 1 s atomem dusíku v exo-konfiguraci a s endo-anelovaným pětičlenným nebo šestičlenným kruhem vzorce I, a s atomem dusíku

07.05.02

v exo-konfiguraci a exo-anelovaným pětičlenným nebo šestičlenným kruhem vzorce Ia,

kde

A je (C_1-C_2) -alkylenová skupina;

S1 je volný elektronový pár nebo methylová skupina;

S2 je atom vodíku;

B je nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový pětičlenný nebo šestičlenný kruh;

R1, R2, R3, R4 a R5

nezávisle na sobě jsou atom vodíku, aminoskupina, hydroxymethylová skupina, hydroxylová skupina, methoxylová skupina, atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo atom jodu;

nebo

R2 a R3

společně tvoří skupinu $-O-CH_2-O-$;

a

zbývající skupiny R1, R4 a R5

nezávisle na sobě mohou být atom vodíku, hydroxylová skupina, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, kyanoskupina, nitroskupina, (C_1-C_2) -alkoxylová skupina, aminoskupina, (C_1-C_2) -alkylaminoskupina nebo di- (C_1-C_2) -alkylaminoskupina,

příčemž atomy vodíku v alkylových skupinách mohou být zcela nebo zčásti nahrazeny atomy fluoru;

a jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo trifluoracetáty.

3. Sloučeniny vzorce I nebo Ia podle nároků 1 a 2 s atomem dusíku v exo-konfiguraci a s endo-anelovaným pětičlenným nebo šestičlenným kruhem vzorce I, a s atomem dusíku v exo-konfiguraci a exo-anelovaným pětičlenným nebo šestičlenným kruhem vzorce Ia, kde

07.08.02

A je (C₁-C₂)-alkylenová skupina;

S1 je volný elektronový pár;

S2 je atom vodíku;

B je nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový pětičlenný nebo šestičlenný kruh;

R1, R3 a R5

jsou atom vodíku;

a R2 a R4

nezávisle na sobě jsou atom vodíku, methoxylová skupina, atom fluoru nebo atom chloru;

nebo

R2 a R3

spolu tvoří skupinu -O-CH₂-O-;

a

R1, R4 a R5

jsou atomy vodíku;

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

4. Sloučeniny vzorce I nebo Ia podle jednoho nebo několika nároků 1 až 3 s atomem dusíku v exo-konfiguraci a s endo-anelovaným pětičlenným nebo šestičlenným kruhem vzorce I, a s atomem dusíku v exo-konfiguraci a exo-anelovaným pětičlenným kruhem vzorce Ia, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jedná o následující sloučeniny:

exo/endo-(3-chlorbenzyl)-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)-amin,

exo/endo-(3-fluorbenzyl)-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)-amin,

exo/endo-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)amin,

exo/endo-(rac)-(3-methoxybenzyl)-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)amin,

07.06.02

exo/endo-(+)-(3-methoxybenzyl)-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl) amin,
exo/endo-(-)-(3-methoxybenzyl)-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl) amin,
exo/endo-[1-(3-methoxyfenyl)ethyl]-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl) amin,
exo/endo-(3-fluorbenzyl)-(3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-4,7-methanoinden-5-yl) amin,
exo/endo-(3-fluorbenzyl)-(3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-4,7-methanoinden-5-yl) amin,
exo/endo-(3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-4,7-methanoinden-5-yl)-(3-methoxybenzyl) amin,
exo/endo-(3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-4,7-methanoinden-5-yl)-(3-methoxybenzyl) amin,
exo/endo-(dekahydro-1,4-methanonaftalen-2-yl)-(3-methoxybenzyl) amin,
exo/endo-(3,5-difluorbenzyl)-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl) amin,
exo/exo-(3-fluorbenzyl)-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl) amin
a
exo/exo-(3-methoxybenzyl)-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl) amin,
a jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo trifluoracetáty.

5. Sloučeniny vzorce I podle jednoho nebo několika nároků 1 až 4, s atomem dusíku v exo-konfiguraci a s endo-anelovaným pětičlenným nebo šestičlenným kruhem, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jedná o následující sloučeniny:

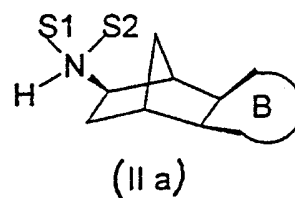
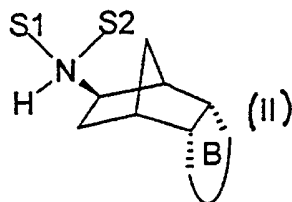
exo/endo-(3-chlorbenzyl)-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl) amin,
exo/endo-(3-fluorbenzyl)-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl) amin,
exo/endo-(3-fluorbenzyl)-(3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-4,7-methanoinden-5-yl) amin,

07.06.02

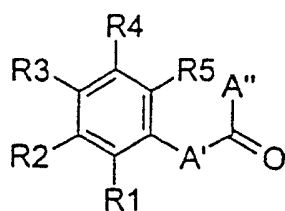
exo/endo-(3-fluorbenzyl)-(3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-4,7-methanoinden-5-yl)amin,
 exo/endo-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)amin,
 exo/endo-(rac)-(3-methoxybenzyl)-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)amin,
 exo/endo-(+)-(3-methoxybenzyl)-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)amin,
 exo/endo-(dekahydro-1,4-methanonaftalen-2-yl)-(3-methoxybenzyl)amin,
 exo/endo-(-)-(3-methoxybenzyl)-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)amin a
 exo/endo-(3,5-difluorbenzyl)-(oktahydro-4,7-methanoinden-5-yl)amin,
 a jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo trifluoracetáty.

6. Způsob přípravy sloučenin vzorce I nebo Ia podle nároku 1, vyznačující se tím, že

a) sloučenina vzorce II nebo IIa



se v přítomnosti vhodného redukčního činidla a pokud možno také Lewisovy kyseliny podrobí reakci se sloučeninou vzorce III, čímž vzniknou přímo sloučeniny vzorce I nebo Ia,



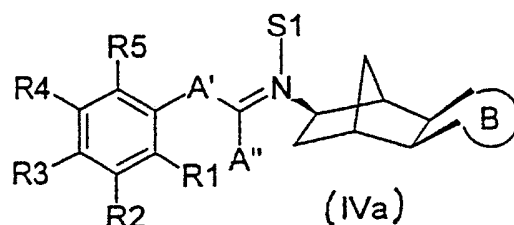
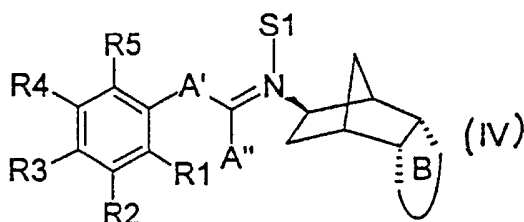
(III)

07.08.02

příčemž S1, S2, B, R1, R2, R3, R4 a R5 mají výše uvedený význam, zatímco nezávisle na sobě A' je vazba nebo (C₁-C₃)-alkylová skupina a A'' je atom vodíku nebo (C₁-C₃)-alkylová skupina, a A' a A'' společně s atomem uhlíku karbonylové skupiny reprezentují tolik atomů uhlíku jako A;

nebo

b) ze sloučenin vzorce II nebo IIa a III získaný meziprodukt vzorce IV nebo IVa

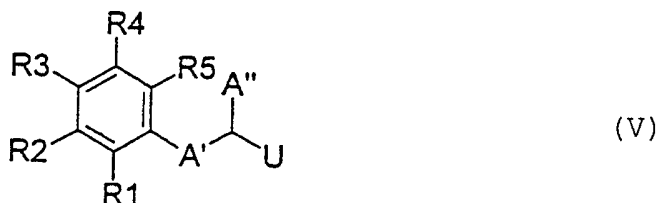


příčemž když S1 je (C₁-C₄)-alkylová skupina, vznikne oniový atom dusíku, ke kterému je přiřazen protiion, jako například chloridový nebo tosylátový ion,

se izoluje a pak se pomocí vhodných redukčních činidel převede na sloučeniny vzorce I nebo Ia,

nebo

c) sloučenina vzorce II nebo IIa se podrobí reakci s alkylačním činidlem vzorce V

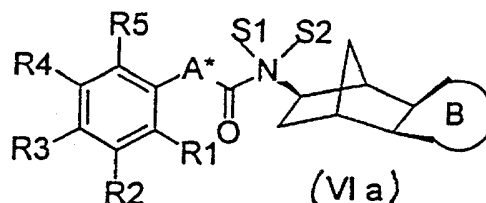
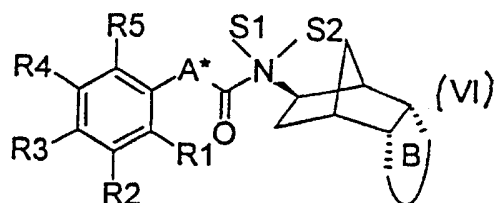


kde U je nukleofilně substituovatelná skupina - jako je atom chloru, bromu a jodu nebo mesylát, tosylát nebo triflát - a ostatní zbytky mají výše uvedený význam, avšak zde atomu uhlíku karbonylové skupiny odpovídá atom uhlíku, který je vázán na U,

s výhodou v přítomnosti nenukleofilních bází jako je diisopropylethylamin,

nebo

d) amidy karboxylových kyselin vzorce VI nebo VIa



kde A* je vazba nebo (C₁-C₃)-alkylová skupina a ostatní substituenty jsou definovány výše,

se redukují na odpovídající aminy;

nebo

e) sloučeniny vzorce I nebo Ia, kde S1 je volný elektronový pár a S2 je atom vodíku, se monoalkylují nebo dialkylují alkylačními činidly vzorce VII

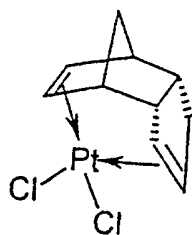


kde S* je (C₁-C₄)-alkylová skupina a U má výše uvedený význam,

čímž vznikají terciární aminy nebo kvarterní amoniové soli;

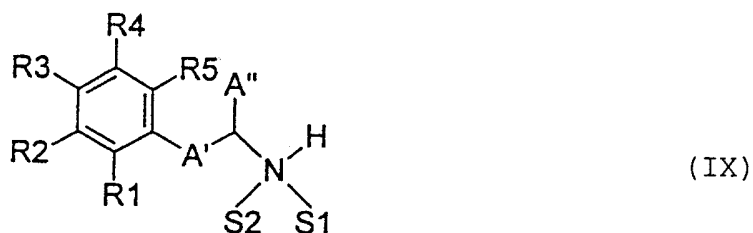
nebo

f) dicyklopentadienylplatinový komplex vzorce VIII



(VIII)

se podrobí reakci s aminy typu vzorce IX



kde S1, S2, R1, R2, R3, R4 a R5 mají výše uvedený význam, přičemž nezávisle na sobě A' je vazba nebo (C₁-C₃)-alkylová skupina a A'' je atom vodíku nebo (C₁-C₃)-alkylová skupina a A' a A'' společně s atomem uhlíku, na který je vázán atom dusíku, reprezentují tolik atomů uhlíku jako A,

načež se vzniklý meziprodukt redukuje na sloučeniny vzorce I; a připravené sloučeniny se popřípadě převedou na farmaceuticky přijatelnou sůl nebo trifluoracetát.

7. Použití sloučeniny I nebo Ia podle nároku 1 k přípravě léčebného prostředku pro terapii nebo profylaxi poruch motoriky dýchání.
8. Použití sloučeniny I nebo Ia podle nároku 1 k přípravě léčebného prostředku pro terapii nebo profylaxi poruch dýchání, zvláště spánkem podmíněných poruch dýchání jako jsou zástavy dechu ve spánku.
9. Použití sloučeniny I nebo Ia podle nároku 1 k přípravě léčebného prostředku pro terapii nebo profylaxi chrápaní.
10. Použití sloučeniny I nebo Ia podle nároku 1 k přípravě léčebného prostředku pro terapii nebo profylaxi akutních a

07.05.02

chronických onemocnění ledvin, zvláště akutního selhání ledvin a chronického selhání ledvin.

11. Použití sloučeniny I nebo Ia podle nároku 1 k přípravě léčebného prostředku pro terapii nebo profylaxi poruch funkce střev.
12. Použití sloučeniny I nebo Ia podle nároku 1 k přípravě léčebného prostředku pro terapii nebo profylaxi poruch žlučové funkce.
13. Použití sloučeniny I nebo Ia podle nároku 1 k přípravě léčebného prostředku pro terapii nebo profylaxi ischemických stavů periferní a centrální nervové soustavy a mrtvice.
14. Použití sloučeniny I nebo Ia podle nároku 1 k přípravě léčebného prostředku pro terapii nebo profylaxi ischemických stavů periferních orgánů a končetin.
15. Použití sloučeniny I nebo Ia podle nároku 1 k přípravě léčebného prostředku pro terapii šokových stavů.
16. Použití sloučeniny I nebo Ia podle nároku 1 k přípravě léčebného prostředku pro použití při chirurgických zákrocích a transplantaci orgánů.
17. Použití sloučeniny I nebo Ia podle nároku 1 k přípravě léčebného prostředku pro konzervaci a uchovávání transplantátů pro chirurgické zákroky.

07.08.02

18. Použití sloučeniny I nebo Ia podle nároku 1 k přípravě léčebného prostředku pro terapii onemocnění, při kterých primární nebo sekundární příčinou je proliferace buněk.
19. Použití sloučeniny I nebo Ia podle nároku 1 k přípravě léčebného prostředku pro terapii nebo profylaxi poruch metabolismu tuků.
20. Použití sloučeniny I nebo Ia podle nároku 1 k přípravě léčebného prostředku pro terapii nebo profylaxi ektoparazitární inváze.
21. Léčivo, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje účinné množství sloučeniny I nebo Ia podle jednoho nebo několika nároků 1 až 5.