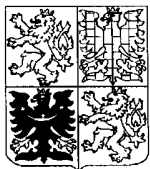


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **17.03.1999**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **17.03.1998**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/042990**
(33) Země priority: **US**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.03.2001**
(Věstník č. 3/2001)
(86) PCT číslo: **PCT/IB99/00494**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/47521**

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 3279

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 471/04

C 07 D 221/04

A 61 K 31/435

A 61 P 25/00

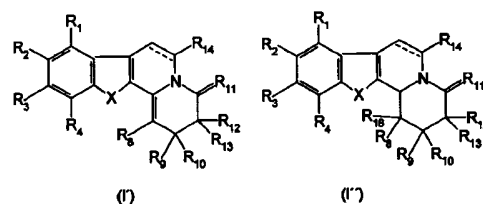
(71) Přihlašovatel:

MACEF, Migne-Auxances, FR;
LABORATOIRES BESINS ISCOVESCO, Paris, FR;

S, případně substituované.

(72) Původce:

Fourtillan Jean-Bernard, Migne-Auxances, FR;
Fourtillan Marianne, Migne-Auxances, FR;
Jacquesy Jean-Claude, Buxerolles, FR;
Jouannetaud Marie-Paule, Poitiers, FR;
Violeau Bruno, Marçay, FR;
Karam Omar, Poitiers, FR;



(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;



(54) Název přihlášky vynálezu:

**Uspávací beta karbolinové deriváty, způsob
jejich přípravy a použití v lékařství**

(57) Anotace:

Předkládaný vynález se týká obecného vzorce I (I' a I''), v nichž X představuje dvojmocný radikál obecného vzorce A B, R₁, R₂, R₃ a R₄ nezávisle představují H, OH, nižší alkyl, nižší alkoxy, aryloxy, halogen nebo nitro, nebo nenasycený alifatický řetězec, nižší alkylkarbonyl, nižší alkylkarbonyloxy, karboxyl, přičemž tyto skupiny jsou případně substituovány. R₅ představuje H, nižší alkyl, cykloalkyl, aryl, nižší aralkyl, nižší alkoxy, nižší alkylkarbonyl, halogen(nižší)alkylkarbonyl, nižší alkoxykarbonyl, amino, přičemž tyto skupiny jsou případně substituovány. R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₂, R₁₃, R₁₄ a R₁₅ nezávisle představují H, nižší alkyl, nižší cykloalkyl, halogen(nižší)alkyl, perhalogen(nižší)alkyl, aryl, aralkyl, nižší alkoxy, nižší cykloalkoxy, mono, nebo polyhalogenalkoxy, aryloxy, aralkyloxy, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, nižší alkylthio, nižší cykloalkylthio, přičemž tyto skupiny jsou případně substituovány. R₈ představuje nižší alkyl, nižší cykloalkyl, hydroxyalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, halogen(nižší)alkyl, perhalogen(nižší)alkyl, aryl, přičemž tyto skupiny jsou případně substituovány. R₁₁ představuje O nebo

β -Karbolinové deriváty s hypnotickými účinky, jejich příprava a použití jako léčebných přípravků.

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká β -karbolinových derivátů s hypnotickými účinky, způsobu jejich přípravy a použití jako léčebných přípravků.

Dosavadní stav techniky

Melatonin, N-acetyl-5-methoxytryptamin, je epifyzární hormon, izolovaný Lernerem *et al.* (J. Am. Chem. Soc., 80, 1958, 2587). Stal se předmětem mnoha studií vzhledem ke své denní aktivitě ve spánkovém rytmu, vzhledem k vlivu na produkci testosteronu, na hypotalamus a psychiatrické poruchy.

Z těchto důvodů se přímo nabízelo využití melatoninu a jeho analog zejména pro léčbu deprese a psychiatrických poruch, zvláště stresu, úzkosti, deprese, nespavosti, schizofrenie, psychózy a epilepsie, a též pro léčbu spánkových poruch spojených s cestováním (tzv. „jet lag“) neurodegenerativních onemocnění centrálního nervového systému jako je Parkinsonova choroba nebo Alzheimerova choroba, pro léčbu rakoviny nebo alternativně jako kontraceptivum nebo analgetikum.

Přímé použití melatoninu *in vivo* však nebylo uspokojivé neboť po prvním průchodu játry bylo extrahováno více než 90 % účinné složky a hypnotické účinky melatoninu nebyly jasné prokázány.

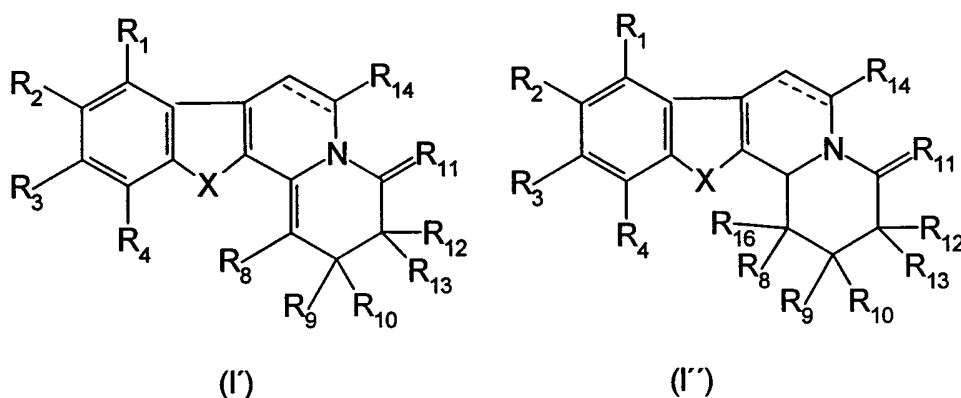
Byla popsána řada analog melatoninu ukazujících na dva základní směry výzkumu; směr zabývající se substitučními deriváty melatoninu (WO-A-89/01472, US-A-5 283 343, US-A-5 093 352 a WO-A-93/11761), nebo analogy, v nichž je indolylová skupina aromatického kruhu nahrazena naftylovou skupinou (FR-A-2 658 818, FR-A-2 689 124).

Podstata vynálezu

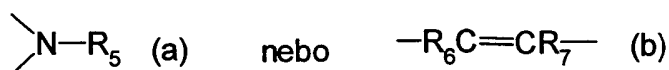
Přihlašovatelem bylo prokázáno, že melatonin nevykazuje žádnou hypnotickou aktivitu, ale je biologickým prekursorem acetylovaných metabolitů, které indukují spánek.

Předkládaný vynález navrhuje novou cestu vývoje nových karbolinových derivátů, analogů endogenně acetylovaných metabolitů melatoninu.

Předkládaný vynález se týká nových karbolinových derivátů obecného vzorce I (I' a I''):



kde X představuje dvojvazný radikál obecného vzorce



R₁, R₂, R₃ a R₄ nezávisle představují H, OH, nižší alkyl, nižší cykloalkyl, nižší alkoxy, aryloxy, nižší aralkyloxy, halogen nebo nitro nebo nenasycený alifatický řetězec, formyl, nižší alkylkarbonyl, nižší alkylkarbonyloxy, halogen(nižší)alkylkarbonyl, halogen(nižší)alkylkarbonyloxy, halogen(nižší)alkyl, halogen(nižší)alkyloxy, nižší alkoxykarbonyl, karboxyl, případně substituovaný karboxamid, dvě sousední skupiny R₁, R₂, R₃ a R₄ mohou případně spolu vytvářet 2,3-dihydropyranylovou skupinu, která případně nese oxo skupinu, R₁, R₂, R₃ a R₄ též případně nezávisle představují perhalogen(nižší)alkyl, aryl, aralkyl, nižší cykloalkoxy, polyhalogenalkoxy, thiolový radikál, nižší alkylthio, nižší cykloalkylthio, mono nebo polyhalogenalkylthio, arylthio, aralkylthio, formiát, nižší cykloalkylkarbonyloxy, arylkarbonyloxy, aralkylkarbonyloxy, nižší

dialkylaminoalkyl, aminoalkyl, nižší alkylaminoalkyl, arylaminoalkyl, diarylaminoalkyl, arylalkylaminoalkyl, amino, alkylamino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, aralkylamino, diaralkylamino, formamid, nižší alkylkarbonylamino, nižší cykloalkylkarbonylamino, halogen(nižší)alkylkarbonylamino, polyhalogen(nižší)alkylkarbonylamino, arylkarbonylamino, nižší aralkylkarbonylamino, nižší cykloalkylkarbonyl, polyhalogen(nižší)alkylkarbonyl, arylkarbonyl, aralkylkarbonyl, nižší cykloalkoxykarbonyl, halogenalkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aralkyloxykarbonyl, nižší alkylsulfonyl, nižší cykloalkylsulfonyl, halogen(nižší)alkylsulfonyl, perhalogen(nižší)alkylsulfonyl, arylsulfonyl, aralkylsulfonyl, kyano.

R_5 představuje H, nižší alkyl, cykloalkyl, aryl, nižší aralkyl, nižší alkoxy, nižší alkylkarbonyl, halogen(nižší)alkylkarbonyl, nižší alkyloxykarbonyl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkylarylamo, diarylamino, halogen(nižší)alkylsulfonyl, alkylsulfonyl nebo arylsulfonyl,

R_5 též případně představuje halogen(nižší)alkyl, perhalogen(nižší)alkyl, hydroxyl, nižší cykloalkoxy, aryloxy, aralkyloxy, thio, nižší alkylthio, nižší cykloalkylthio, arylthio, aralkylthio, dialkylaminoalkyl, arylamino, aralkylamino, diaralkylamino, případně substituovaný karboxamid, formamid, formyl, nižší cykloalkylkarbonyl, perhalogen(nižší)alkylkarbonyl, arylkarbonyl, aralkylkarbonyl, nižší cykloalkoxykarbonyl, halogenalkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aralkylkarbonyl, nižší cykloalkylsulfonyl, perhalogen(nižší)alkylsulfonyl, aralkylsulfonyl, kyano.

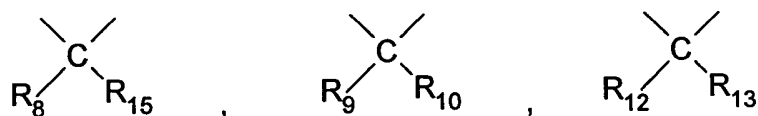
$R_6, R_7, R_9, R_{10}, R_{12}, R_{13}, R_{14}$ a R_{15} nezávisle představují H, nižší alkyl, nižší cykloalkyl, halogen(nižší)alkyl, perhalogen(nižší)alkyl, aryl, aralkyl, nižší alkoxy, nižší cykloalkoxy, mono nebo polyhalogenalkoxy, aryloxy, aralkyloxy, hydroxyalkyl, alkyloxyalkyl, nižší alkylthio, nižší cykloalkylthio, mono nebo polyhalogenalkylthio, arylthio, aralkylthio, formiát, nižší alkylkarbonyloxy, nižší cykloalkylkarbonyloxy, halogen(nižší)alkylkarbonyloxy, arylkarbonyloxy, aralkylkarbonyloxy, dialkylaminoalkyl, dialkylamino, diarylamino, diaralkylamino, případně substituovaný karboxamid, formamid, nižší alkylkarbonylamino, nižší cykloalkylkarbonylamino, halogen(nižší)alkylkarbonylamino, perhalogen(nižší)alkylkarbonylamino, nižší arylkarbonylamino, nižší aralkylkarbonylamino, formyl, nižší alkylkarbonyl, nižší cykloalkylkarbonyl, halogen(nižší)alkylkarbonyl, perhalogen(nižší)alkylkarbonyl, arylkarbonyl, aralkylkarbonyl, karboxyl, nižší alkoxykarbonyl, nižší cykloalkoxykarbonyl, halogenalkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aralkyloxykarbonyl, nižší alkylsulfonyl, nižší cykloalkylsulfonyl, halogen(nižší)alkylsulfonyl,

perhalogen(nižší)alkylsulfonyl, arylsulfonyl, aralkylsulfonyl, halogen, kyano nebo nitro.

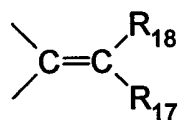
R_8 představuje nižší alkyl, nižší cykloalkyl, hydroxyalkyl, alkyloxyalkyl, halogen(nižší)alkyl, perhalogen(nižší)alkyl, aryl, nižší alkylaryl, halogenaryl, nižší alkoxy, nitroaryl, aminoaryl, di(nižší)alkylamino, aryl, pyridyl, aralkyl, nižší alkoxy, nižší cykloalkoxy, mono nebo polyhalogenalkoxy, aryloxy, aralkyloxy, nižší alkylthio, nižší cykloalkylthio, mono nebo polyhalogenalkylthio, arylthio, aralkylthio, nižší alkylkarbonyloxy, nižší cykloalkylkarbonyloxy, halogen(nižší)alkylkarbonyloxy, arylkarbonyloxy, aralkylkarbonyloxy, dialkylaminoalkyl, dialkylamino, diarylamino, diaralkylamino, případně substituovaný karboxamid, formamid, nižší alkylkarbonylamino, nižší cykloalkylkarbonylamino, halogen(nižší)alkylkarbonylamino, polyhalogen(nižší)alkylkarbonylamino, arylkarbonylamino, nižší aralkylkarbonylamino, formyl, nižší alkylkarbonyl, nižší cykloalkylkarbonyl, halogen(nižší)alkylkarbonyl, perhalogen(nižší)alkylkarbonyl, arylkarbonyl, aralkylkarbonyl, karboxyl, nižší alkoxykarbonyl, nižší cykloalkoxykarbonyl, halogenalkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aralkyloxykarbonyl, nižší alkylsulfonyl, nižší cykloalkylsulfonyl, halogen(nižší)alkylsulfonyl, perhalogen(nižší)alkylsulfonyl, arylsulfonyl, aralkylsulfonyl, halogen, kyano nebo nitro.

R_6 , R_7 , R_9 , R_{10} , R_{12} , R_{13} , R_{14} a R_{15} mohou představovat, ne však současně R_8 a R_{15} , R_9 a R_{10} , R_{12} a R_{13} hydroxy, thio, amino, alkylamino, arylamino, aralkylamino, alkoxy, nižší cykloalkoxy, mono nebo polyhalogenalkoxy, aryloxy, aralkyloxy, nižší alkylthio, nižší cykloalkylthio, mono nebo polyhalogenalkylthio, arylthio, aralkylthio, alkylamino, arylamino.

Dále



též případně představují karbonylovou skupinu $\text{C}=\text{O}$, thiokarbonylovou skupinu $\text{C}=\text{S}$, radikál $\text{C}=\text{N}-R_{16}$, nebo radikál



R_{11} představuje kyslík nebo síru,

R_{16} představuje H, nižší alkyl, nižší cykloalkyl, aryl, aralkyl, hydroxylový radikál, nižší alkoxy, alkylkarbonyl, arylkarbonyl, aralkylkarbonyl, amino, alkylamino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, aralkylamino, alkylkarbonylamino, arylkarbonylamino.

R_{17} a R_{18} nezávisle představují H, nižší alkyl, nižší cykloalkyl, aryl, aralkyl, nižší alkoxy, nižší cykloalkoxy, aryloxy, aralkyloxy, nižší alkylthio, arylthio, aralkylthio, nižší alkylkarbonyloxy, nižší cykloalkylkarbonyloxy, arylkarbonyloxy, aralkylkarbonyloxy, dialkylamino, arylalkylamino, diarylamino, případně substituovaný karboxamid formamid, nižší alkylkarbonylamino, nižší cykloalkylkarbonylamino, arylkarbonylamino, formyl, nižší alkylkarbonyl, nižší cykloalkylkarbonyl, arylkarbonyl, aralkylkarbonyl, karboxyl, nižší alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aralkyloxykarbonyl, nižší alkylsulfonyl, arylsulfonyl.

Skupiny R_1 - R_2 , R_2 - R_3 a R_3 - R_4 jsou případně součástí jiného aromatického nebo nearomatického kruhu, případně nesoucího karbonylovou nebo thiokarbonylovou skupinu.

Sloučeniny předkládaného vynálezu obsahují jedno až tři centra asymetrie a vyskytují se tudíž jako optické izomery (enantiomery).

Předkládaný vynález zahrnuje racemické směsi, čisté enantiomery i směsi enantiomerů uvedených sloučenin v různých poměrech a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Konkrétně uhlík nesoucí skupinu R_3 může být centrem asymetrie, předkládaný vynález zahrnuje všechny enantiomery a jejich směsi.

Výraz nižší alkyl, nižší alkoxy nebo perhalogen(nižší)alkyl obvykle označuje radikály tvořené C_{1-6} alkylem.

Výhodně jsou nižší alkyly lineární nebo rozvětvené C_{1-4} alkyly, volené zejména ze skupin methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl a i-butyl. Výraz nenasycený alifatický řetězec je výhodně nenasycený C_{2-6} uhlovodíkový řetězec.

Výraz aryl obvykle označuje aromatickou a heteroaromatickou skupinu, aryly jsou zejména voleny ze skupin fenyl, thienyl, furanyl, pyridyl a naftyl. Arylové radikály jsou případně substituovány jednou nebo několika skupinami volenými z H, nižší alkyl, nižší cykloalkyl, halogen(nižší)alkyl, perhalogen(nižší)alkyl, aryl, aralkyl, hydroxylový radikál, nižší alkoxy, nižší cykloalkoxy, mono nebo polyhalogenalkoxy, aryloxy, aralkyloxy, thiolový radikál, nižší alkylthio, nižší cykloalkylthio, mono nebo polyhalogenalkylthio, arylthio, aralkylthio, formiát, nižší alkylkarbonyloxy, nižší cykloalkylkarbonyloxy, halogen(nižší)alkylkarbonyloxy, arylkarbonyloxy, aralkylkarbonyloxy, dialkylaminoalkyl, amino, alkylamino, dialkylamino,

arylamino, diarylamino, aralkylamino, diaralkylamino, případně substituovaný karboxamid, formamid, nižší alkylkarbonylamino, nižší cykloalkylkarbonylamino, halogen(nižší)alkylkarbonylamino, perhalogen(nižší)alkylkarbonylamino, nižší arylkarbonylamino, nižší aralkylkarbonylamino, formyl, nižší cykloalkylkarbonyl, halogen(nižší)alkylkarbonyl, perhalogen(nižší)alkylkarbonyl, arylkarbonyl, aralkylkarbonyl, halogenalkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aralkyloxykarbonyl, nižší alkylsulfonyl, nižší cykloalkylsulfonyl, halogen(nižší)alkylsulfonyl, perhalogen(nižší)alkylsulfonyl, arylsulfonyl, aralkylsulfonyl, halogen, kyano nebo nitro.

Výraz nižší aralkyl označuje kombinaci nižšího alkylu s aylem jak je definován výše. Výhodně jde o benzylový radikál, který je případně dále substituován.

Halogenové radikály jsou výhodně voleny z atomů fluór, chlór, bróm a jód.

Perhalogen radikály jsou výhodně perfluor radikály.

Kde jsou skupiny R_1 - R_2 , R_2 - R_3 a R_3 - R_4 případně součástí jiného aromatického kruhu obsahujícího nebo neobsahujícího heteroatom, jde výhodně o další benzenový kruh, který je případně substituován, nebo pyridylový kruh, případně rovněž substituovaný.

Kde jsou skupiny R_1 - R_2 , R_2 - R_3 a R_3 - R_4 případně součástí jiného nearomatického kruhu, výhodně spolu vytváří dvojitý radikál obecného vzorce $-O-(CH_2)_m-$, kde m je 2 nebo 3, přičemž tento radikál je případně substituovaný, nebo vytváří dvojitý radikál obecného vzorce $-O-(CH_2)_p-O-$, kde p je 1 nebo 2, který je případně rovněž substituovaný. Pokud deriváty obsahují alespoň jeden asymetrický uhlík, zahrnuje předkládaný vynález odpovídající racemické směsi i čisté enantiomery nebo jejich směsi ve všech poměrech.

Terapeuticky přijatelné soli předkládaných derivátů jsou obvyklé organické nebo anorganické soli odpovídajícího oboru techniky, zejména hydrochloridy, tosyláty, mesyláty a citráty, rovněž solváty jako hydráty nebo polohydráty sloučenin obecného vzorce I.

Na rozdíl od derivátů popsaných v WO 96/08490 lze deriváty předkládaného vynálezu charakterizovat tím, že obsahují skupinu R_8 odlišnou od H, což dramaticky zvyšuje stabilitu těchto sloučenin v kyselém prostředí trávicího ústrojí a umožňuje perorální podávání.

Nehledě k teorii bylo zjištěno, že skupina odpovědná za hypnotické účinky předkládaných sloučenin je enamid nebo dihydrogenenamid. Tyto skupiny, enamid a dihydrogenenamid, jsou tvořeny uskupením C_a-N-C_b v obecném vzorci I.

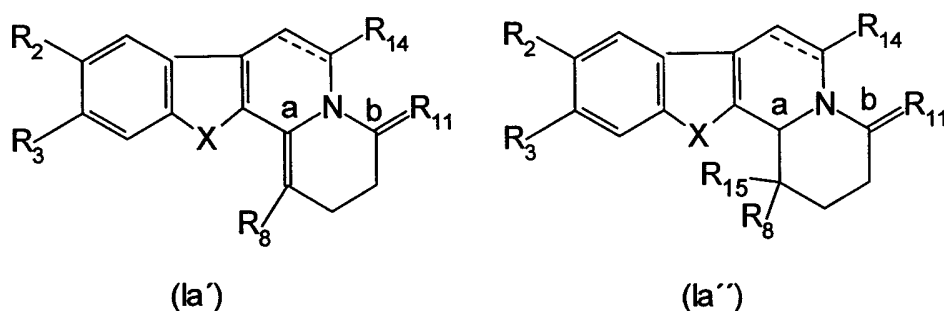
Zvláště významné deriváty předkládaného vynálezu jsou sloučeniny, kde

R_{11} výhodně představuje atom kyslíku nebo síry;

R_2 představuje hydroxylový radikál nebo nižší alkyl, výhodně methoxy;

R_{14} představuje H nebo nižší alkoxykarbonylovou skupinu.

Předkládaný vynález se zabývá zejména deriváty obecného vzorce Ia (Ia' a Ia''):



Kde Ia představuje Ia',

R_8 představuje alkyl, případně substituovaný alkylem, halogenid, amino, alkoxylové skupiny, alkylkarbonyl, arylový radikál případně substituovaný alkylem, halogenid, nitro, dialkylamino, alkoxylová skupina, alkyloxykarbonyl, alkylamino, aryl např. fenyl, pyridyl.

Kde Ia představuje Ia'',

pokud R_{15} je H, R_8 představuje výhodně ethyl, hexyl, isopropyl, fenyl, fluorfenyl, methoxyfenyl, aminofenyl, dimethylaminofenyl, nitrofenyl, tolyl, ethoxykarbonyl, pyridyl.

Pokud R_{15} není H, R_8 a R_{15} jsou shodné a představují nižší alkylové nebo arylové radikály případně substituované alkylem, halogenidem, amino nebo alkoxy.

X je výhodně dvojvazný radikál obecného vzorce



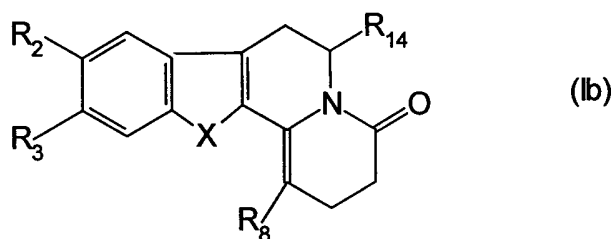
($R_5 = R_6 = R_7 = H$)

R_{11} je výhodně atom kyslíku nebo síry.

R_2 představuje hydroxylový radikál nebo nižší alkyl, výhodně methoxy;

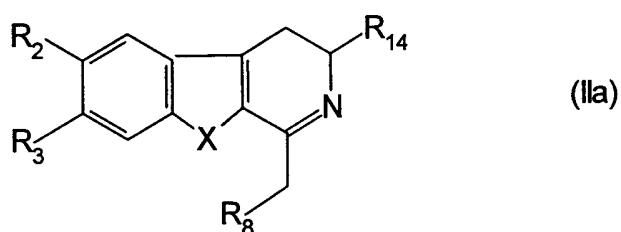
R_3 představuje H nebo alkyl, výhodně methyl.

Předkládaný vynález se též týká způsobu přípravy derivátů obecného vzorce I, jak je definován výše. Konkrétně, derivátů obecného vzorce Ib:



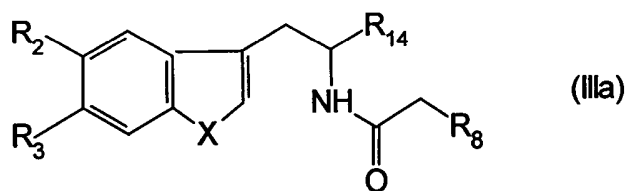
kde R_2 , R_3 , R_8 , R_{14} a X mají výše definovaný význam.

Derivát obecného vzorce Ib lze připravit přímou reakcí sloučeniny obecného vzorce IIa



kde R_2 , R_3 , R_8 , R_{14} a X mají výše definovaný význam, s karboxylovou kyselinu (např. akrylovou) v přítomnosti či nepřítomnosti difenylfosforylazidu nebo s acetonitrilem.

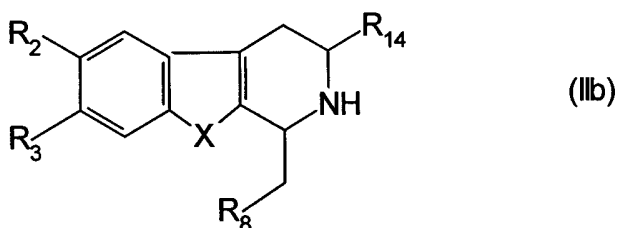
Deriváty obecného vzorce IIa lze připravit Bischler-Napieralskiho reakcí sloučeniny obecného vzorce IIIa



kde R_2 , R_3 , R_8 , R_{14} a X mají výše definovaný význam, s oxidem fosforečným (P_2O_5) nebo s chloridem kyseliny fosforečné ($POCl_3$) ve vhodném rozpouštědle, např. v toluenu, xylenu nebo

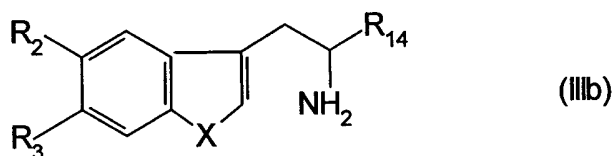
dichlormethanu.

Deriváty IIa lze rovněž připravit oxidací derivátů obecného vzorce IIb permanganistanem,



kde R_2 , R_3 , R_8 a R_{14} mají výše definovaný význam.

Deriváty obecného vzorce IIb lze připravit Pictet-Spenglerovou reakcí derivátů obecného vzorce IIIb,

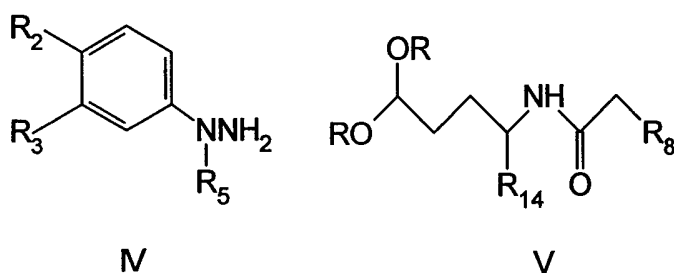


kde R_2 , R_3 , R_8 , R_{14} a X mají výše definovaný význam, se sloučeninami obecného vzorce R_8-CH_2-CHO nebo jejich chemickými ekvivalenty, jako je ketal, enolether, enolester nebo nitro obecného vzorce R_8-CH_2-CN v redukčních podmínkách; R_8 má výše definovaný význam.

Deriváty obecného vzorce IIIa lze připravit acylací derivátu obecného vzorce IIIb, kde R_2 , R_3 , R_8 , R_{14} a X mají výše definovaný význam, acylačním činidlem (jako je acylchlorid, anhydrid kyseliny, ester).

Rovněž deriváty obecného vzorce IIIa, kde $X = NR_5$, lze připravit Fischerovou reakcí

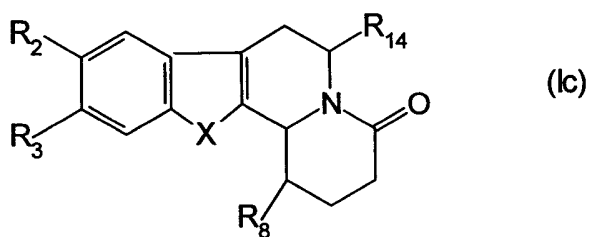
s příslušně substituovaným fenylhydrazinem obecného vzorce IV a vhodným aldehydem nebo maskovaným aldehydem, jako je ketal, obecného vzorce V:



kde R_2 , R_3 , R_8 , R_{14} mají výše definovaný význam,

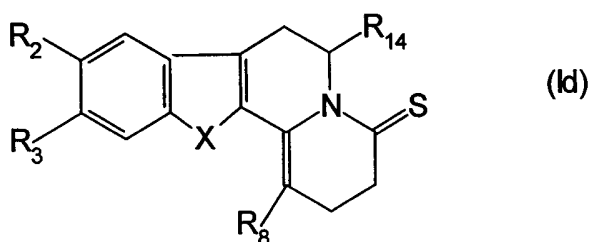
R_5 představuje H nebo nižší alkyl.

Zvláštním případem jsou deriváty obecného vzorce Ic



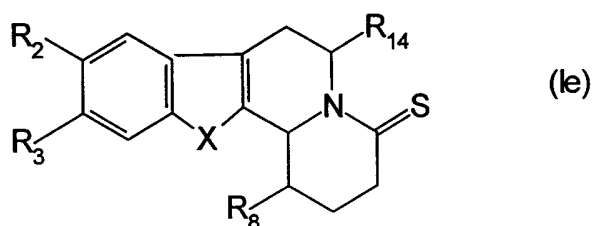
kde R_2 , R_3 , R_8 , R_{14} a X mají výše definovaný význam, které lze připravit přímo ze sloučenin obecného vzorce Ib katalytickou redukcí vodíkem na Pd/C.

Rovněž zvláštním případem jsou deriváty obecného vzorce Id



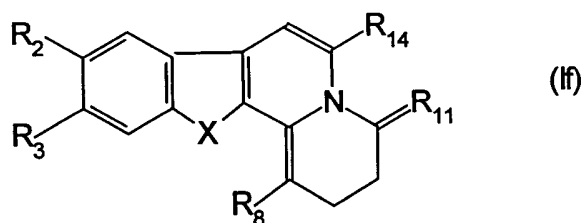
kde R_2 , R_3 , R_8 , R_{14} a X mají výše definovaný význam, které lze připravit přímo ze sloučenin obecného vzorce Ib reakcí s Lawessonovým činidlem nebo s P_2S_4 .

Rovněž zvláštním případem jsou deriváty obecného vzorce Ie



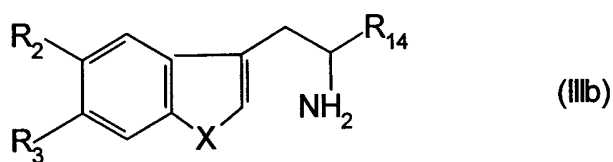
kde R_2 , R_3 , R_8 , R_{14} a X mají výše definovaný význam, které lze připravit přímo ze sloučenin obecného vzorce Ic reakcí s Lawessonovým činidlem nebo s P_2S_4 .

Rovněž zvláštním případem jsou deriváty obecného vzorce If



kde R_2 , R_3 , R_8 , R_{11} , R_{14} a X mají výše definovaný význam, které lze připravit přímo ze sloučenin obecného vzorce Ib nebo Id oxidací oxidačním činidlem, jako je O_2 v alkalickém prostředí.

Deriváty obecného vzorce Ia, kde R_8 a R_{15} jsou shodné, lze připravit reakcí derivátů obecného vzorce IIIb



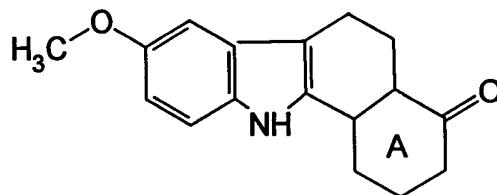
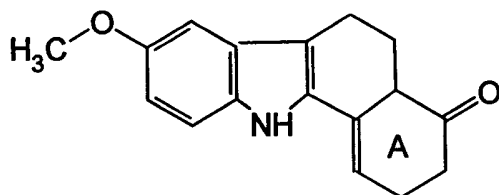
se sloučeninami obecného vzorce $\text{EtO-CO-C}(R_8)$, $(R_{15})\text{-COH}$, nebo jejich chemickými ekvivalenty v redukčních podmínkách.

Příklady provedení vynálezu

Stabilita v kyselém prostředí a farmakologické účinky

1. Stabilita v kyselém prostředí a biologická dostupnost při perorálním podávání testovaná na psech beagle

Vliv skupiny R_8 na stabilitu kruhu A byl studován na sloučeninách Příkladu A a Příkladu B ($R_8 = \text{H}$) porovnáním se sloučeninami Příkladu 1, příkladu 4, Příkladu 7, Příkladu 8 a Příkladu 11. 30 μmol každé z těchto sloučenin bylo rozpuštěno v 5 ml pufru o $\text{pH}=1$ nebo $\text{pH}=2$ nebo $\text{pH}=3$ nebo $\text{pH}=7$ (referenční). Roztoky byly míchány 15 min při 37°C . Následná stanovení množství nehydrolyzovaných sloučenin byla provedena postupem HPLC.



08.11.00

13

Příklad A

Příklad B

Tabulka I:

Stabilita v kyselém prostředí a biologická dostupnost při perorálním podávání testovaná na psu beagle

	Rychlost hydrolýzy				Absolutní biologická dostupnost perorálně/IV u psa Beagle (urychlující podmínky) 1<žaludeční pH<2
Příklad č.	pH=1	pH=2	pH=3	pH=7 (refer.)	
A	100	100	100	0	<1%
1	79,5	14,5	8,7	0	>35%
7	17,0	13,0	5,4	0	nestanoveno
4	0	0	0	0	>20%
11	26,0	27,0	30,0	0	nestanoveno
B	95	95	90	0	<5%
8	0	0	0	0	100%

Výsledky uvedené v tabulce I jsou vyjádřené v procentech hydrolyzovaných sloučenin při porovnání se sloučeninami Příkladu A a Příkladu B, které podléhají úplné hydrolýze při pH=1 a pH=3.

Sloučeniny č. 1, 4, 7, 8 a 11 jsou poměrně stabilní od pH=2, neboť při pH $\geq$ 2 dochází k hydrolýze méně než 27 % hmotn. těchto látek.

Z pokusu vyplývá, že sloučeniny, kde R₈ (v obecném vzorci I) je odlišné od H, nepodléhají celkové hydrolýze kruhu A. Stabilita sloučenin, jako sou sloučeniny 1, 4 a 8 v kyselém prostřední žaludečních šťáv umožňuje jejich perorální administraci. Farmakokinetické studie byly prováděny na psech Beagle; sloučeniny 1, 4 a 8 prokázaly absolutní biologickou dostupnost při perorálním podávání při porovnání s intravenózní cestou podávání, respektive vyšší než 35% (sloučenina 1), 20% (sloučenina 4) a 100% (sloučenina 8), protože absolutní

biologická dostupnost pro sloučeniny A a B je nižší než 1% (Příklad A) a než 5 % (Příklad B).

Sloučeniny č. 1 (viz Tabulka II), stejně jako sloučeniny a č.4 a č.7 (viz Tabulka III) vykazují výrazný hypnotický účinek při perorálním podání psům Beagle.

2. Hypnotické účinky testované na psech Beagle: účinek na stav bdění a spánku

Psi Beagle byli chováni v drátěné kleci připojené flexibilním kabelem k zařízení 2 Schwartz ED 24 Polygraph vybaveném softwarem BRAINLAB®.

Testované a kontrolní látky byly psům podávány perorálně nebo intravenózně, žaludeční sondou. Každých 30 s byly zaznamenávány údaje o stavu aktivního bdění, ospalosti, spánku s pomalými vlnami (lehký spánek + hluboký spánek) a REM spánku. Kriteria byla použita podle Sheltona (viz Shelton, J., Nishino, S., Vaught, J., Dement, W.C., Mignot, E.: Comparative effects of modafinil and amphetamine on daytime sleepiness and cataplexy of narcoleptic dogs. Sleep 19(1); 29-38, 1996), a jsou založena na průběhu frekvence a amplitudy EEG kortikální sonda (fronto-frontální), EMG (horní krční svaly) a EOG (bilaterální). Chování bylo též průběžně monitorováno vždy po 120 minutách. Před pokusem byli psi aklimatizováni 5 dní a zvykáni na stress vyvolaný žaludeční sondou. Perorálně i intravenózně jim byla podávána směs vody/PEG (50/50; obj./obj.).

Bdění : zahrnuje všechna období smíšené frekvence o nízkém napětí, kdy nedochází k inhibici EMG. Během bdění psi stojí, sedí nebo leží a mají otevřené oči.

Spánek: při ospalosti psi leží klidně se zavřenýma očima (50 % a více během období) a kortikální EEG vykazuje sledy relativně pomalých vln (4 – 7 Hz) bez vývoje spánkových píků. Na nízkonapěťovém pozadí aktivity rychlých vln se objevují synchronní vlny při 4 – 7 Hz a 50 – 100 μ V. EMG je ve srovnání se stavem bdění mírně nižší.

Lehký hluboký spánek = spánek pomalých vln (SWS((lehký spánek + hluboký spánek): psi zaujímají pozici v leže želem k zemi. Průběh EEG má vyšší amplitudu než v předcházejícím stadiu, při lehkém spánku se objevují spánkové píky (10-14 Hz) a/nebo K komplexy, podle toho, prokazuje-li EOG pomalý pohyb očí nebo žádný pohyb očí. Hluboký spánek je zaznamenán v období, kdy pomalé delta vlny (< 4 Hz) pokrývají 20 % a více času během spánku.

REM: spánek s rychlým pohybem očí je zaznamenán v období, kdy psi leží se zavřenýma očima, které se zřetelně rychle pohybují. Na EEG je pozorována smíšená frekvence o nízkém napětí, pokles aktivity EMG a rychlý pohyb očí.

Bylo sledováno znovurozdělení a trvání stavu bdění a spánku u psů Beagle po perorálním (a intravenózním pro sloučeninu Příkladu 1) podání Placeba (nosič = 10 ml směsi ethanol/PEG 400/ voda 10:40:50; obj./obj./obj.) a sloučenin Příkladů , 4 a 7.

Výsledky jsou uvedeny v tabulkách II a III v časových úsecích trvání a latence každého stadia.

Sloučeniny Příkladu 1, 4 a 7 vykazují silné hypnotickou aktivitu indukující spánek, který lze charakterizovat vysokým podílem spánku pomalých vln. Vzhledem k trvání a latenci bdění, ospalosti a stadia SWS, tyto tři sloučeniny mají výrazný hypnotický účinek.

Tabulka II: Spánková stadia a spánková latence během 120 minut pozorování při podání testované sloučeniny Příkladu 1, placebo (samotný nosič = 10 ml směsi ethanol/PEG 400/ voda 10:40:50; obj./obj./obj.) perorální a intravenózní cestou.

(Student test – Newman-Keuls: způsoby označené stejným písmenem (A, B nebo C) nejsou významně odlišné)

			Střední (±S.D.) trvání stadií u 8 psů (minuty)						Střední (±S.D.) latence po podání (minuty)		
	Dávka μmol·kg	Cesta podání	Bdění	Ospalost	SWS	REM	Spánek	Ospalost	SWS	REM	
Placebo	-	perorálně	110,1 A (12,3)	4,4 B (5,8)	5,2 B (6,2)	0,3 (0,9)	9,9 C (12,3)	86,2 A (34,9)	94,6 A (32,9)	116,2 (10,8)	
Sloučenina Příkladu 1	2,5	IV	77,4 C (15,9)	14,9 A (8,6)	23,9 A (12,5)	3,8 (3,9)	42,6 A (15,9)	33,0 C (13,0)	49,4 C (18,1)	79,9 (25,4)	
	2,5	perorálně	81,1 C (16,1)	12,2 A (5,3)	23,6 A (15,1)	3,3 (3,4)	39,1 A (16,1)	49,1 B-C (25,7)	56,3 B-C (25,0)	82,9 (32,8)	
	5	perorálně	79,7 C (18,4)	14,3 A (4,6)	23,0 A (13,1)	3,1 (3,7)	40,4 A (18,4)	41,0 C (15,4)	51,3 C (18,8)	79,3 (33,3)	
Anova	10	perorálně	84,0 C (19,2)	14,8 A (9,9)	18,8 A (14,0)	2,4 (3,5)	36,1 A (19,4)	49,6 B-C (24,1)	64,0 B-C (30,5)	101,9 (27,3)	
	Léčebný účinek		p<0,001	p<0,01	p<0,001	neléčeno	p<0,001	p<0,001	p<0,001	neléčeno	

Tabulka III: Spánková stadia a spánková latence během 120 minut pozorování při podání testované sloučeniny Příkladu 4, Příkladu 7, placebo (samotný nosič = 10 ml směsi ethanol/PEG 400/ voda 10:40:50; obj./obj./obj.) perorální cestou.

				Střední ($\pm$ S.D.) trvání stadií u 8 psů (minuty)						Střední ($\pm$ S.D.) latence po podání (minuty)		
				Bdění	Ospalos t	SWS	REM	Spánek	Ospalos t	SWS	REM	
Placebo	Dávka μ mol-	Cesta podání	0	perorálně	98,2 (13,9)	7,9 (4,3)	12,4 (7,5)	1,4 (3,2)	21,8 (13,9)	66,0 (24,3)	79,8 (22,2)	111,8 (17,7)
Sloučenina Příkladu 4	10	perorálně	73,8 (21,3)	10,4 (3,9)	31,5 (17,6)	4,4 (4,5)	46,3 (21,3)	50,4 (19,8)	58,1 (27,0)	93,1 (26,3)	neléčen	
Anova	Léčebný účinek		p<0,01	NS	p<0,01	neléčen	p<0,01	NS	p<0,05	neléčen		
Placebo	0	perorálně	98,2 (13,9)	7,9 (4,3)	12,4 (7,5)	1,4 (3,2)	21,8 (13,9)	66,0 (24,3)	79,8 (22,2)	111,8 (17,7)		
Sloučenina Příkladu 7	5,0	perorálně	83,7 (25,1)	13,0 (8,6)	18,9 (14,7)	4,4 (6,1)	35,1 (25,8)	59,0 (20,0)	74,1 (26,3)	91,1 (28,1)		
Anova	Léčebný účinek		p<0,01	NS	p<0,01	neléčen	p<0,01	NS	p<0,05	neléčen		

3. Hypnotický a sedativní účinek u kuřat

Hypnotický a sedativní účinek předkládaných derivátů, připravených výše, (výsledky testů jsou uvedeny v tabulce IV) byl porovnán s podobnými účinky 3 referenčních výrobků: diazepamem, pentobarbitalem sodným a melatoninem a se dvěma psychostimulačními sloučeninami s halucinogenními vlastnostmi : 10-methoxyharmalanem a harmalinem, což jsou 3,4--dihydrogen- β -karboliny, na kuřatech 10 až 14 dní starých, s označením kmene JA657. Zvířata byla podrobena alternujícím světelnému programu, 12 h tmy (20.00 až 8.00) a 12 h světla (8.00 až 20.00). Během prvního týdne pěstování kuřat byla teplota okolí udržována na 25°C, během druhého týdne a dále na 22°C. Během dne bylo světlo vytvářeno halogenovou lampou (300 W) umístěnou 30 cm nad podlahou vivária. Během testů se živá hmotnost kuřat pohybovala v rozmezí 85 až 120 g. Testy byly prováděny mezi 14.00 až 15.00 hod. Kuřata byla rozdělena do skupin po třech do identických vivárií o velikosti 30 x 50 x 30 cm. Testované látky byly podávány intramuskulárně (IM) do velkého prsního svalu ve formě roztoku ve směsi ethanol/PEG 400/voda (25/50/25, obj./obj./obj.) v množství 0,2 ml roztoku na 100 g živé hmotnosti. Dávky testovaných sloučenin (nových sloučenin předkládaného vynálezu a referenčních sloučenin) se pohybovaly v rozmezí 0,25 až 2 μ mol na 100 g živé hmotnosti. Jako placebo bylo podáváno 0,2 ml směsi ethanol/PEG 400/voda (25/50/25, obj./obj./obj.).

Roztoky testovaných látek ve směsi ethanol/PEG 400/voda (25/50/25, obj./obj./obj.) byly připravovány před podáním postupným ředěním zásobního roztoku získaného rozpuštěním přesně zvážené látky (2,5 až 20 μ mol) v 0,5 ml čistého ethanolu a přidáním 1 ml PEG 400. Tato směs byla sonikována ultrazvukem a doplněna na objem 2 ml destilovanou vodou za vzniku injekčního roztoku. V tabulce IV jsou uvedeny výsledky po IM podávání dávek pohybujících se mezi 0,25 až 2 μ mol testované látky rozpuštěné ve 0,2 ml směsi ethanol/PEG 400/dest.voda (25/50/25, obj./obj./obj.). Dávka pro každé kuře byla stanovena podle jeho živé hmotnosti podle poměru 0,2 ml na 100 g hmotnosti.

Pozorované parametry zahrnují pohybovou aktivitu a stav vědomí kuřat po dobu 2 hodin, tj. ekvivalent 6 teoretických cyklů spánku a bdění pro kuřata tohoto stáří. Kuřata byla snímána videokamerou po dobu 90 minut, prvních 30 minut probíhala adaptace na zařízení.

Hypnotické a sedativní účinky testovaných sloučenin na denní aktivitu 10 až 14ti denních kuřat, podrobených programu permanentního osvětlení od narození po dobu 48 h a poté programu alternujícího osvětlení 12 h světla (8.00 až 20.00) a 12 h tmy (20.00 až 8.00) až do dne testu, jsou uvedena níže v Tabulce IV. Testy byly prováděny ve dne, mezi 14.00 a 15.00 hod.

Pro každou testovanou látku bylo provedeno několik sérií měření provedených na skupinách po třech zvířatech, každá získaná hodnota je průměrem hodnot z každé skupiny tří kuřat. Pokud je počet skupin větší nebo roven 2, uvedené číselné údaje jsou průměrem pozorovaných limitních hodnot.

Tabulka IV

Sloučenina	Dávka $\mu\text{mol}/100\text{ g}$	Dávka mg/kg	FAT (min)	ST (min)	trvání uklidňujícího účinku
Placebo	(24 skupin)		NA	0	10-35
Melatonin	0,5	1,16	NA	0	nestanoveno
	1 (5 skupin)	2,32	NA	0	16-36
	2 (5 skupin)	4,64	NA	0	47-105
Pentobarbital	0,5 (3 skupiny)	1,24	NA	0	nestanoveno
	1	2,48	13	36	nestanoveno
Diazepam	0,5 (4 skupiny)	1,42	3-6	10-50	nestanoveno
	1 (10 skupin)	2,85	2-7	24-70	17-20
	2 (3 skupiny)	5,69	2-5	81-100	14-15
10-methoxyharmalan	1,4	3	NA	0	0
Harmaline	1,4	3	NA	0	0
Příklad 1	0,25	0,74	10	16	15
	0,50	1,48	9	18	17
	1 (8 skupin)	2,96	6-14	28-101	5-20
Příklad 3	0,75	2,32	12	23	1
Příklad 4	0,25	0,86	10	9	17
	0,50	1,72	12	11	8
	1 (4 skupiny)	3,44	13-15	13-27	22-32
Příklad 5	0,75	2,44	12	10	10
Příklad 6	1	3,24	8	102	5
Příklad 7	0,5	1,56	8	28	10
	1	3,12	5	35	30
Příklad 8	2	5,97	15	15	37
Příklad 9	1	3,07	11	43	16
Příklad 11	0,5	1,80	9	20	8
	1	3,60	8	25	24
Příklad 13	1	3,62	15	29	23
Příklad 14	1	3,74	10	15	29
Příklad 16	1	3,82	6,5	15	42
Příklad 17	1	3,89	11	7	38
Příklad 18	1	3,58	5	16	58
Příklad 19	1	3,46	2	35	33

Vysvětlivky:

- NA: neaplikovatelné, Zvířata zůstávají při vědomí během celé doby sledování;
- FAT: doba usínání, rovná se době přechodu ze stavu aktivního vědomí do stavu nevědomí;
- ST: doba spánku, rovná se době od usnutí do probuzení;
- Trvání uklidňujícího účinku: doba neaktivity po probuzení, odpovídá druhému stádiu uvedenému výše.

V podmínkách testu (počet podaných dávek, světelné cykly, podání mezi 14.00 a 15.00 hod.) melatonin nevykázal žádné hypnotické účinky.

Postupným podrobením kuřat programu alternujícího a permanentního osvětlení bylo experimentálně prokázáno, že melatonin nemá žádnou přímou hypnotickou účinnost, která by se přímo vztahovala k jeho struktuře. Jeho hypnotická aktivita závisí na aktivitě enzymu N-acetyltransferázy (NAT) v epifýze kuřat v době podání melatoninu. NAT je acetylační enzym. Za přítomnosti NAT v epifýze indukuje podání melatoninu hypnotický účinek vysoké intenzity (spánek 250 až 300 min po dávce odpovídající 1 μ molu melatoninu na 100 g hmotnosti). Melatonin je tudíž prekursorem acetylovaných metabolitů s přímou hypnotickou aktivitou. Sloučeniny předkládaného vynálezu jsou analogy hypnotických acetylovaných metabolitů melatoninu.

Na rozdíl od melatoninu, všechny deriváty předkládaného vynálezu popsané výše mají přímou hypnotickou a uklidňující aktivitu, nezávislou na době podání, tj. na hladině N-acetyltransferázy v CNS.

Výsledky testu naznačují, že předkládané deriváty mají vyšší hypnotickou aktivitu než referenční sloučeniny (pentobarbital, melatonin) a ekvivalentní nebo lepší než diazepam.

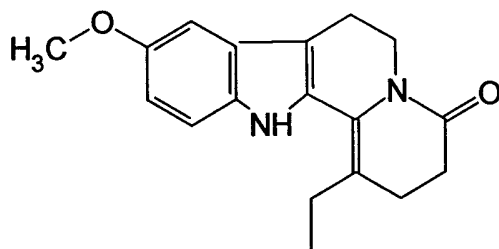
Předkládané deriváty jsou tudíž zvláště výhodné při léčbě spánkových poruch a chorob souvisejících s poruchou aktivity melatoninu.

Příklady

Příklad 1: ETCARBO7

Sumární vzorec $C_{18}H_{20}N_2O_2$ $M = 296,36 \text{ g.mol}^{-1}$

Struktura:



9-methoxy-1-ethyl-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on

Příprava:

Paramethoxyfenylhydrazin sulfonát (20,7 mmol; 5 g) a N-(4,4-diethoxybutyl)butanamid (20,7 mmol; 4,8 g) byly smíchány v komerčním THF (85 ml) v 500 ml baňce. Směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem a přikapána kyselina octová (35 ml). Průzračná žlutá směs byla míchána 6 h při teplotě 80 až 85°C. Po ochlazení byla reakční směs přelita do 2 l Erlenmayerovy baňky a alkalizována přidávkem nasyceného roztoku uhličitanu sodného (asi 100 ml), $\text{pH} > 7$. Organická fáze byla dekantována, vodná fáze dvakrát extrahována ethylacetátem (2 x 100 ml). Organické fáze byly spojeny a postupně promyty nasyceným roztokem uhličitanu sodného (70 ml) a dvakrát vodou (70 ml). Organická fáze byla vysušena MgSO_4 a rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku až do objevu prvních krystalků (asi 5 ml ethylacetátu). Po zředění diethyletherem (50 ml) byla směs ponechána přes noc v lednici. Krystaly byly odfiltrovány, promyty diethyletherem a vysušeny ve vakuu. N1-(2-(5-methoxy-1H-indolyl)ethyl)butanamid byl připraven s výtěžkem 3,3 g ; 61 %).

Bischler-Napieralskiho reakce N1-(2-(5-methoxy-1H-3-indolyl)ethyl)butanamidu vede k 1-propyl-6-methoxy-3,4-dihydro-2-karbolinu.

Postup 1:

K roztoku 1-propyl-6-methoxy-3,4-dihydro-2-karbolinu (2,34 g) v DMF (20 ml) se přidá kyselina akrylová (0,71 ml; 1,1 ekv.). Ke směsi se přidá po kapkách difenylfosforylazid (2,1 ml; 1,06 ekv.) v DMF (3 ml), triethylamin (2,85 ml 2,1 ekv.)- Po rekrystalizaci z ethylacetátu se získá 9-methoxy-1-ethyl-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on v množství 1,6 g 56 % hmotn.

Postup 2:

K roztoku 1-propyl-6-methoxy-3,4-dihydro-2-karbolinu (2,34 g) v xylenu se přidá kyselina akrylová (1 ekv.). Nádoba s reakční směsí vybavená separátorem vody se zahřívá k varu pod zpětným chladičem 24 h. Poté se xylen oddestiluje za sníženého tlaku. Produkt je purifikován stejným postupem, jak je uvedeno výše.

NMR ^1H (CDCl_3) : 1,29 (t, 3H); 2,44 a 2,54 (2m, 6H); 2,86 (t, 2H); 3,86 (s, 3H); 4,08 (t, 2H); 6,87 (dd 2,4 a 8,7 Hz, 1H); 6,95 (d 2,4 Hz, 1H); 7,27 (d 8,7 Hz, 1H); 8,04 (široký s, 1H)

MS (m/z): 296 (M^+), 281 (100)

Přesná molekulová hmotnost: vypočteno : 296,1524

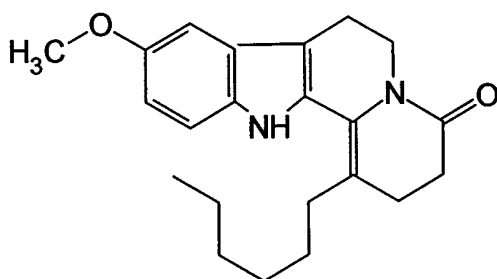
nalezeno : 296,1545

Teplota tání : 223°C

Příklad 2: HECARBO7

Sumární vzorec $C_{22}H_{28}N_2O_2$ $M = 352,47 \text{ g.mol}^{-1}$

Struktura:



9-methoxy-1-hexyl-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on

Příprava:

Bischler-Napieralskiho reakce N1-(2-(5-methoxy-1H-3-indolyl)ethyl)oktanamidu vede k 1-heptyl-6-methoxy-3,4-dihydro-2-karbolinu.

K roztoku 1-heptyl-6-methoxy-3,4-dihydro-2-karbolinu v xylenu se přidá kyselina akrylová (1 ekv.). Nádoba s reakční směsí vybavená separátorem vody se zahřívá k varu pod zpětným chladičem 48 h. Poté se xylen oddestiluje za sníženého tlaku. Produkt je purifikován rekrystalizací z ethylacetátu.

NMR ^1H (CDCl_3) : 0,92 (t, 3H); 1,42 (m, 8H); 2,40 (t, 2H); 2,50 (m, 4H); 2,56 (t, 2H); 3,86 (s, 3H); 4,08 (t, 2H); 6,87 (dd 2,4 a 8,7 Hz, 1H); 6,94 (d 2,4 Hz, 1H); 7,23 (d 8,7 Hz, 1H); 8,04 (široký s, 1H)

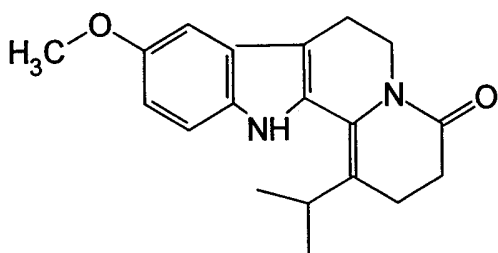
MS (m/z): 352 (M^+), 281 (100)

Teplota tání : 140°C

Příklad 3: IPCARBO7

Sumární vzorec $C_{19}H_{22}N_2O_2$ $M = 310,39 \text{ g.mol}^{-1}$

Struktura:



9-methoxy-1-isopropyl-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on

Příprava:

Bischler-Napieralskiho reakce N1-(2-(5-methoxy-1H-3-indolyl)ethyl)-3-methylbutanamidu vede k 1-heptyl-6-methoxy-3,4-dihydro-2-karbolinu.

K roztoku 1-isobutyl-6-methoxy-3,4-dihydro-2-karbolinu v xylenu se přidá kyselina akrylová (1 ekv.). Nádoba s reakční směsí vybavená separátorem vody se zahřívá k varu pod zpětným chladičem 48 h. Poté se xylen oddestiluje za sníženého tlaku. Produkt je purifikován rekrytalizací z ethylacetátu.

NMR ^1H (CDCl_3) : 1,20 (d, 6H); 2,35 a 2,47 (2m, 4H); 2,87 (t, 2H); 3,38 (m, 1H); 3,86 (s, 3H); 4,06 (t, 2H); 6,87 (dd 2,4 a 8,7 Hz, 1H); 6,95 (d 2,4 Hz, 1H); 7,23 (d 9 Hz, 1H)

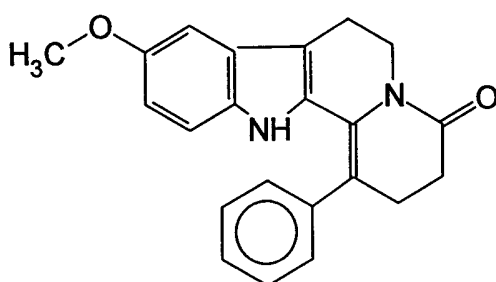
MS (m/z): 310 (M^{+}), 295 (100)

Teplota tání : 251-252°C

Příklad 4: PHCARBO7

Sumární vzorec $C_{22}H_{20}N_2O_2$ $M = 344,41 \text{ g.mol}^{-1}$

Struktura:



9-methoxy-1-fenyl-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on

Příprava:

Bischler-Napieralskiho reakce N1-(2-(5-methoxy-1H-3-indolyl)ethyl)-2-fenylacetamidu vede k 1-heptyl-6-methoxy-3,4-dihydro-2-karbolinu.

K roztoku 1-benzyl-6-methoxy-3,4-dihydro-2-karbolinu (2,8 g) v DMF (20 ml) se přidá kyselina akrylová (0,75 ml; 1,1 ekv.). Ke směsi se přidá po kapkách difenylfosforylazid (2,1 ml; 1,06 ekv.) v DMF (3 ml), triethylamin (2,85 ml 2,1 ekv.). Po separaci na silikagelu (eluční směs chloroform/methanol) se získá 9-methoxy-1-fenyl-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on v množství 1,6 g 56 % hmotn.

NMR ^1H (CDCl_3) : 2,71 (2m, 4H); 2,91 (t, 2H); 3,38 (m, 3H); 4,20 (t, 2H); 6,76 (dd 2,4 a 8,7 Hz, 1H); 6,84 (d 8,7 Hz, 1H); 6,90 (d 2,4 Hz, 1H); 6,93 (široký s, 1H) 7,42 a 7,50 (m, 5H)

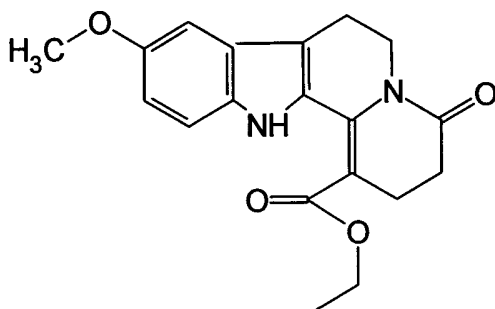
MS (m/z): 344 (M^+) (100), 253

Teplota tání : 235°C

Příklad 5: CO2ETCARBO7

Sumární vzorec $C_{19}H_{20}N_2O_2$ $M = 340,37 \text{ g.mol}^{-1}$

Struktura:



1-karbetoxy-9-methoxy-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on

Příprava:

Bischler-Napieralskiho reakce 3-((2-(5-methoxy-1H-3-indolyl)ethyl)amino)-3-oxopropanoátu vede k odpovídajícímu karbolinu.

K roztoku získaného karbolinu (0,8 g) v benzenu (10 ml) se přidá roztok hydroxidu sodného (1N, 3 ml) a hydrogensíran tetrabutylamonný (0,1 ekv.). Ke směsi se přidá akryloylchlorid (0,27 ml) při 0°C a směs se ponechá přes noc při laboratorní teplotě. Po separaci na silikagelu (eluční směs chloroform/methanol) se 1-karbetoxy-9-methoxy-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on.

NMR ^1H (CDCl_3) : 1,42 (t, 3H); 2,60 (t, 2H); 2,85 (t, 2H); 2,97 (t, 2H); 3,89 (s, 3H); 4,30 (t, 2H); 4,35 (q, 2H); 6,96 (d 2,1 Hz, 1H); 7,01 (dd 2,1 a 7,5 Hz, 1H); 7,35 (d 7,5 Hz, 1H)

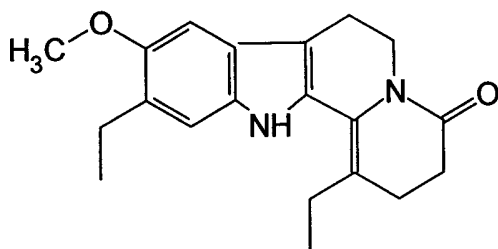
MS (m/z): 340 (M^{+}), 294 (100),

Teplota tání : 174-175°C

Příklad 6: 6ETETCARBO7

Sumární vzorec $C_{20}H_{24}N_2O_2$ $M = 324,42 \text{ g.mol}^{-1}$

Struktura:



9-methoxy-1,10-diethyl-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on

Příprava:

Bischler-Napieralskiho reakce N1-(2-(5-methoxy-6-ethyl-1H-3-indolyl)ethyl)butanamidu vede k 7-ethyl-1-propyl-6-methoxy-3,4-dihydro-2-karbolinu.

K roztoku 7-ethyl-1-propyl-6-methoxy-3,4-dihydro-2-karbolinu (764 mg) v DMF (20 ml) se přidá kyselina akrylová (0,22 ml; 1,1 ekv.). Ke směsi se přidá po kapkách difenylfosforylazid (1,06 ekv.) v DMF (3 ml), triethylamin (2,1 ekv.). Po separaci na silikagelu (eluční směs chloroform/methanol) se získá 9-methoxy-1,10-diethyl-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on v množství 28 % hmotn.

NMR ^1H (CDCl_3) : 1,26 (m, 6H); 2,41 a 2,58 (2m, 6H); 2,70 (q, 2H); 2,87 (t, 2H); 3,87 (s, 3H); 4,07 (t, 2H); 6,88 (1s, 1H); 7,19 (s, 1H); 8,33 (široký s, 1H)

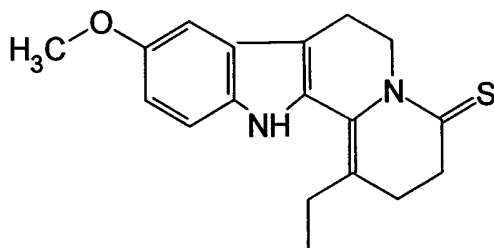
MS (m/z): 324 (M^+), 309 (100)

Teplota tání : 204°C

Příklad 7: ETCARBO7S

Sumární vzorec $C_{18}H_{20}N_2OS$ $M = 312,42 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Struktura:



9-methoxy-1-ethyl-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-thion

Příprava:

K roztoku 9-methoxy-1-ethyl-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-onu (300 mg; 1,01 mmol) v bezvodém toluenu (15 ml) se přidá Lawessonovo činidlo (0,5 mmol). Směs se nechá zahřívát k varu pod zpětným chladičem 30 min., rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a produkt purifikuje na silikagelu (eluční směs chloroform/methanol). Získá se 9-methoxy-1-ethyl-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-thion s výtěžkem 60 % hmotn.

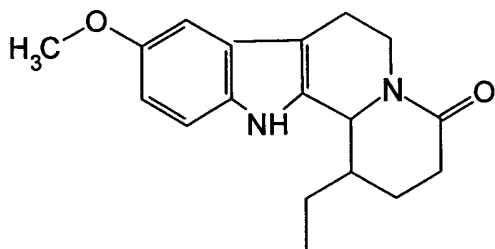
NMR ^1H (CDCl_3) : 1,32 (t, 3H); 2,32 (t, 2H); 2,65 (q, 2H); 2,98 (t, 2H); 3,08 (t, 2H); 3,89 (s, 3H); 4,80 (t, 2H); 6,91 (dd 2,4 a 8,7 Hz, 1H); 6,98 (d 2,4 Hz, 1H); 7,34 (d 8,7 Hz, 1H); 8,11 (široký s, 1H)

MS (m/z): 312 (M^+) (100), 297Teplota tání : 118°C

Příklad 8: ETDHCARBO7

Sumární vzorec $C_{18}H_{22}N_2O_2$ $M = 298,38 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Struktura:



9-methoxy-1-ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on

Příprava:

K roztoku 9-methoxy-1-ethyl-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-onu (500 mg) v ethanolu se postupně přidá hydrogenuhličitan sodný (500 mg) a Pd/C a směs se míchá přes noc ve vodíkové atmosféře. Po filtraci a odpaření rozpouštědla se surový produkt rekrystalizuje z ethylacetátu. Získá se 9-methoxy-1-ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on s výtěžkem 76 % hmotn.

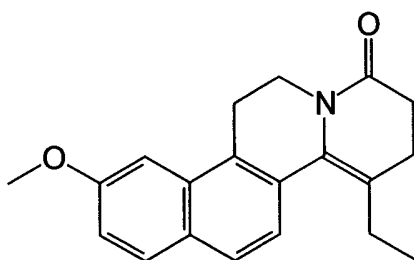
NMR ^1H (CDCl_3) : 0,79 (t, 3H); 1,13 (2m, 2H); 1,95 (m, 2H); 2,20 (m, 1H); 2,45 (m, 2H); 2,77 (m, 2H); 3,87 (s, 3H); 4,88 (s, 1H); 5,09 (m, 1H); 6,78 (dd 2,4 a 8,7 Hz, 1H); 6,92 (d 2,4 Hz, 1H); 7,25 (d 8,7 Hz, 1H); 8,77 (široký s, 1H)

Teplota tání : 207°C

Příklad 9: ETNAPH7

Sumární vzorec $C_{20}H_{21}NO_2$ $M = 307,39 \text{ g.mol}^{-1}$

Struktura:



11-ethyl-3-methoxy-5,8,9,10-tetrahydro-6H-benzo[f]pyrido[2,1-a]isochinolin-8-on

Příprava:

K roztoku N(2-(7-methoxy-naft-1-yl)ethyl)butanamidu (2,27 g; 11,1 mmol) v toluenu (80 ml) za varu pod zpětným chladičem se přidá $POCl_3$ (4,6 ml). Po 3 h se toluen odpaří za sníženého tlaku a zbytek se zředí 40% roztokem KOH. Směs se extrahuje ethylacetátem (3x). Po vysušení organické fáze $MgSO_4$, a rozpouštědlo se odpaří. Surový produkt se rozpustí v DMF (5 ml) a přidá se kyselina akrylová (0,94 ml; 1,2 ekv.). Dále se přidá po kapkách roztok difenylfosforylazidu (2,7 ml; 1,1 ekv.) v DMF (3 ml) a triethylamin (3,67 ml; 2,6 ekv.). Rekrystalizací ze směsi ethylacetát/P.E. 20/80 se získá 11-ethyl-3-methoxy-5,8,9,10-tetrahydro-6H-benzo[f]pyrido[2,1-a]isochinolin-8-on s výtěžkem 329 mg.

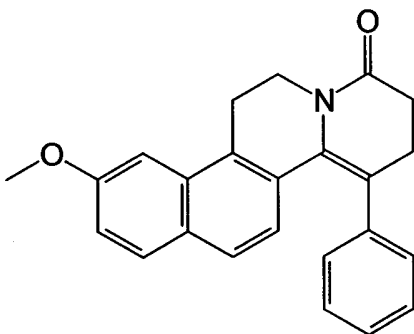
NMR 1H ($CDCl_3$) : 1,17 (t, 3H); 2,38 (m, 4H); 2,58 (t, 2H); 3,16 (t, 2H); 3,82 (t, 2H); 3,95 (s, 3H); 7,17 (dd, 1H); 7,29 (d, 1H); 7,33 (d, 1H); 7,66 (d, 1H); 7,76 (d, 1H)

Teplota tání : 105-107°C

Příklad 10: PHNAPH7

Sumární vzorec $C_{24}H_{21}NO_2$ $M = 355,43 \text{ g.mol}^{-1}$

Struktura:



11-fenyl-3-methoxy-5,8,9,10-tetrahydro-6H-benzo[f]pyrido[2,1-a]isochinolin-8-on

Příprava:

K roztoku N(2-(7-methoxy-naft-1-yl)ethyl)fenylacetamidu (600 mg) v toluenu (100 ml) za varu pod zpětným chladičem se přidá $POCl_3$ (1,4 ml). Po 3 h se toluen odpaří za sníženého tlaku a zbytek se zředí 40% roztokem KOH. Směs se extrahuje ethylacetátem (3x). Po vysušení organické fáze $MgSO_4$, a rozpouštědlo se odpaří. Surový produkt se rozpustí v DMF (4,5 ml) a přidá se kyselina akrylová (0,15 ml; 1,1 ekv.). Dále se přidá po kapkách roztok difenylfosforylazidu (0,45 ml; 1,1 ekv.) v DMF (1 ml) a triethylamin (0,55 ml; 2,1 ekv.). 11-fenyl-3-methoxy-5,8,9,10-tetrahydro-6H-benzo[f]pyrido[2,1-a]isochinolin-8-on s výtěžkem 170 mg (25 % hmotn.).

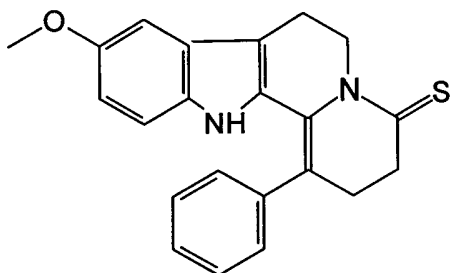
NMR 1H ($CDCl_3$) : 2,70 (m, 4H); 3,32 (t, 2H); 3,88 (t, 2H); 3,94 (s, 3H); 6,74 až 7,60 (10H)

Teplota tání : 152-154°C

Příklad 11: PHCARBO7S

Sumární vzorec $C_{22}H_{20}NOS$ $M = 360,47 \text{ g.mol}^{-1}$

Struktura:



1-fenyl-9-methoxy-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a][beta]chinolizin-4-thion

Příprava:

K roztoku 1-fenyl-9-methoxy-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-onu (164 mg; 0,47 mmol) v bezvodém toluenu (10 ml) se při 110°C postupně přidá Lawessonovo činidlo (180 mg; 0,47 mmol). Směs se nechá zahřívát k varu pod zpětným chladičem 30 min., rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a produkt chromatografuje na silikagelu (eluční činidlo chloroform). Získá se 1-fenyl-9-methoxy-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-thion s výtěžkem 130 mg; (76 % hmotn.).

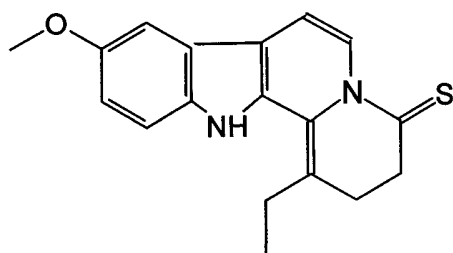
NMR ^1H (CDCl_3) : 1,32 (t, 3H); 2,32 (t, 2H); 2,65 (q, 2H); 2,98 (t, 2H); 3,08 (t, 2H); 3,89 (s, 3H); 4,80 (t, 2H); 6,91 (dd 2,4 a 8,7 Hz, 1H); 6,98 (d 2,4 Hz, 1H); 7,34 (d 8,7 Hz, 1H); 8,11 (široký s, 1H)

Teplota tání : 180°C

Příklad 12: DEETCARBO7S

Sumární vzorec $C_{18}H_{18}N_2OS$ $M = 310,41 \text{ g.mol}^{-1}$

Struktura:



11-ethyl-9-methoxy-2,3,4,12-tetrahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-thion

Příprava:

K roztoku 1-ethyl-9-methoxy-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-thionu (500 mg; 1,6 mmol) v DMF (42 ml) se přidá t-butoxid draselný (665 mg; 5,9 mmol). Reakční směs se umístí do vakua a přes noc je míchána při normálním tlaku kyslíku. Poté se postupně přidá voda (15 ml) a koncentrovaná kyselina chlorovodíková (3 ml). Reakční směs se umístí na 4 h do chladničky. Po filtraci se získá 11-ethyl-9-methoxy-2,3,4,12-tetrahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-thion s výtěžkem 150 mg (30 % hmotn.).

NMR ^1H (CDCl_3) : 1,38 (t, 3H); 2,93 (q, 2H); 3,06 (t, 2H); 3,90 (s, 3H); 5,06 (t, 2H); 7,03 (d+s, 2H); 7,19 (d, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,62 (d, 1H); 8,43 (široký s, 1H)

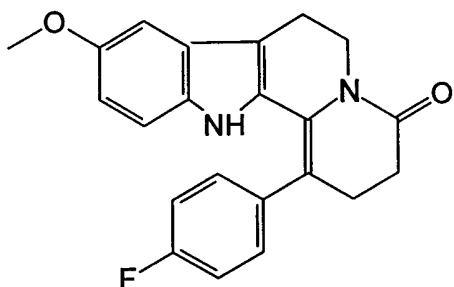
MS (m/z): 310 (M^+), 295, 155

Teplota tání : 212°C

Příklad 13: EPHCARBO7

Sumární vzorec $C_{22}H_{19}N_2O_2F$ $M = 362,40 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Struktura:



1-(p-fluorfenyl)-9-methoxy-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-thion

Příprava:

Bischler-Napieralskiho reakce N-(2'-(5-methoxy-1H-3-indolyl)ethyl)-2-fluorfenyl)-acetamidu (1,15 g; 3,5 mmol) vede k 1-(p-fluorbenzyl)-6-methoxy-3,4-dihydro-2-karbolinu (1,06), který se rovnou rozpustí v DMF (10 ml).

Tento roztok se ochladí na 0°C a postupně se přidá kyselina akrylová (0,24 ml; 3,5 mmol), po kapkách roztok difenylfosforylazu ((PhO) $_2$ P(O)N $_3$) (0,74 ml; 3,5 mmol) v DMF (2 ml) a triethylamin (1 ml; 7,8 mmol). Po chromatografii na silikagelu (chloroform) se získá 1-(p-fluorfenyl)-9-methoxy-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on s výtěžkem 750 mg (58 %).

NMR ^1H (CDCl_3) : 2,71 (m, 4H); 2,89 (t, 2H); 3,82 (s, 3H); 4,19 (t, 2H); 6,77 (dd 9 a 3 Hz, 1H); 6,9-7,20 a 7,38 (3m, 7H)

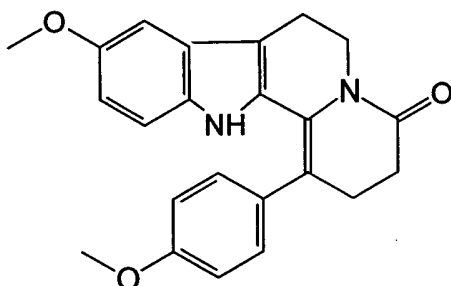
MS (m/z): 362 (M^+), 319, 253

Teplota tání : 191°C

Příklad 14: ANCARBO7

Sumární vzorec $C_{23}H_{22}N_2O_3$ $M = 374,43 \text{ g.mol}^{-1}$

Struktura:



9-methoxy-1-(p-methoxyfenyl)-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on

Příprava:

Bischler-Napieralskiho reakce N-(2'-(5-methoxy-1H-3-indolyl)ethyl)-2-(p-methoxyfenyl)-acetamidu (800 mg; 2,1 mmol) vede k 1-(p-methoxybenzyl)-6-methoxy-3,4-dihydro-2-karbolinu, který se rovnou rozpustí v bezvodém DMF (10 ml).

Tento roztok se ochladí na 0°C a postupně se přidá kyselina akrylová (0,15 ml; 2,2 mmol), po kapkách roztok difenylfosforylazidu $((\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{N}_3)$ (0,45 ml; 2 mmol) v DMF (2 ml) a triethylamin (0,53 ml; 4 mmol). Po chromatografii na silikagelu (chloroform) se získá 1-(p-methoxyfenyl)-9-methoxy-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on s výtěžkem 213 mg (27 %).

NMR ^1H (CDCl_3) : 2,67 (m, 4H); 2,90 (t, 6 Hz, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,91 (s, 3H); 4,20 (t, 6 Hz, 2H); 6,77; 3,88; 7,04 a 7,33 (m, 7H)

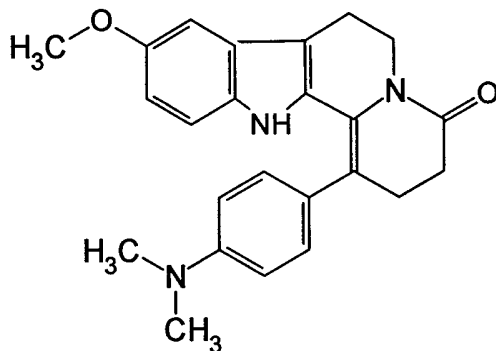
MS (m/z): 374 (M^+ . 100), 359, 253, 187

Teplota tání : $154\text{--}155^\circ\text{C}$

Příklad 15: DMACARBO7

Sumární vzorec $C_{24}H_{25}N_3O_2$ $M = 387,48 \text{ g.mol}^{-1}$

Struktura:



1-(p-dimethylaminofenyl)-9-methoxy-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on

Příprava:

Bischler-Napieralskiho reakce N-(2'-(5-methoxy-1H-3-indolyl)ethyl)-2-(p-dimethylamino-fenyl)acetamidu vede k 1-(p-dimethylaminobenzyl)-6-methoxy-3,4-dihydro-2-karbolinu, který se rovnou rozpustí v bezvodém DMF.

Tento roztok se ochladí na 0°C a postupně se přidá kyselina akrylová, po kapkách roztok difenylfosforylazidu $((\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{N}_3)$ v DMF a triethylamin. Po chromatografii na silikagelu (chloroform) se získá 1-(p-dimethylaminofenyl)-9-methoxy-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on.

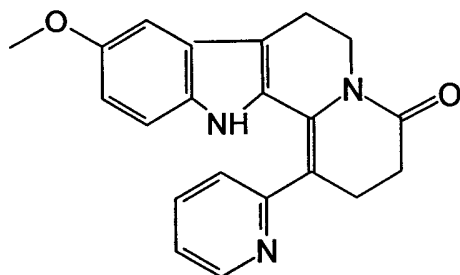
NMR ^1H (CDCl_3) : 2,69 (m, 4H); 2,89 (t, 2H); 3,04 (s, 6H); 3,82 (s, 3H); 4,20 (t, 2H); 6,80 (m, 3H); 6,89 (m, 2H); 7,25 (d, 2H); 7,29 (široký s, 1H)

MS (m/z): 387 (M^+), 194, 142, 134 (100)

Příklad 16: PYRCARBO7

Sumární vzorec $C_{21}H_{19}N_3O_2$ $M = 345,40 \text{ g.mol}^{-1}$

Struktura:



9-methoxy-1-(pyrid-2'-yl)-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on

Příprava:

Bischler-Napieralskiho reakce N1-(2-(5-methoxy-1H-3-indolyl)ethyl)-2-(pyrid-2'-yl)-acetamidu (1,2 g; 3,9 mmol) vede k 1-(2-pyridylmethyl)-6-methoxy-3,4-dihydro-2-karbolinu.

K roztoku 1-(2-pyridylmethyl)-6-methoxy-3,4-dihydro-2-karbolinu (760 mg; 2,6 mmol) v DMF (9 ml) se přidá kyselina akrylová (0,18 ml), po kapkách roztok difenylfosforylazidu (0,55 ml) v DMF (3 ml) a triethylamin (0,75 ml). Po chromatografii na silikagelu (chloroform/methanol) se získá 9-methoxy-1-(pyrid-2'-yl)-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on s výtěžkem 230 mg (17,5 % hmotn.).

NMR ^1H (CDCl_3) : 2,73 (m, 2H); 2,85 (m, 2H); 2,94 (t, 2H); 3,18 (s, 3H); 4,24 (t, 2H); 6,85 (dd 2,4 a 9 Hz, 1H); 6,93 (d 2,7 Hz, 1H); 7,10 (d 9 Hz, 1H); 7,30 (dd, 1H); 7,45 (d, 1H); 7,80 (dd, 1H); 8,75 (d, 1H)

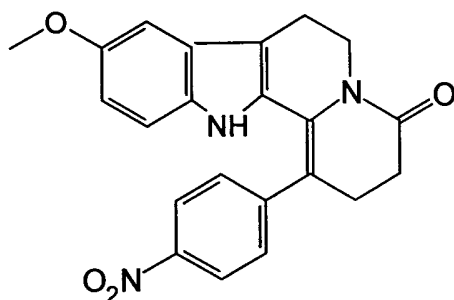
MS (m/z): 345 (M^+ , 100), 330, 316, 302

Teplota tání : $>260^\circ\text{C}$

Příklad 17: NPHCARBO7

Sumární vzorec $C_{23}H_{19}N_3O_4$ $M = 389,41 \text{ g.mol}^{-1}$

Struktura:



9-methoxy-1-p-nitrofenyl-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on

Příprava:

Bischler-Napieralskiho reakce N1-(2-(5-methoxy-1H-3-indolyl)ethyl)-2-p-nitrofenyl-acetamidu (360 mg; 1 mmol) vede k 1-(p-nitrobenzyl)-6-methoxy-3,4-dihydro-2-karbolinu.

K roztoku 1-(p-nitrobenzyl)-6-methoxy-3,4-dihydro-2-karbolinu v DMF (10 ml) se přidá kyselina akrylová (0,07 ml), po kapkách roztok difenylfosforylazidu (0,21 ml) v DMF a triethylamin (0,26 ml). Po chromatografii na silikagelu (ethylacetát/EP; 50/50) se získá 9-methoxy-1-p-nitrofenyl -2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on s výtěžkem 163 mg (41 % hmotn.).

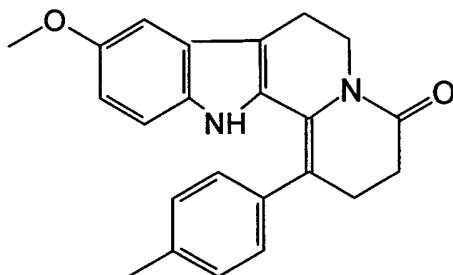
NMR ^1H (CDCl_3) : 2,75 (m, 4H); 2,92 (t, 2H); 3,82 (s, 3H); 4,17 (t, 2H); 6,80 (dd 3 a 9 Hz, 1H); 6,90 (d 3 Hz, 1H); 6,92 (d 9 Hz, 1H); 7,59 (d, 9 Hz, 1H); 8,32 (d, 9 Hz, 1H)

Teplota tání : 138-140°C

Příklad 18: TOLCARBO7

Sumární vzorec $C_{23}H_{22}N_2O_2$ $M = 358,43 \text{ g.mol}^{-1}$

Struktura:



9-methoxy-1-p-tolyl-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on

Příprava:

Bischler-Napieralskiho reakce N1-(2-(5-methoxy-1H-3-indolyl)ethyl)-2-p-tolyl-acetamidu (2,12 mg; 6,6 mmol) vede k 1-(p-methylbenzyl)-6-methoxy-3,4-dihydro-2-karbolinu.

K roztoku 1-(p-methylbenzyl)-6-methoxy-3,4-dihydro-2-karbolinu v DMF (15 ml) se přidá kyselina akrylová (0,46 ml), po kapkách roztok difenylfosforylazidu (1,4 ml) v DMF a triethylamin (1,75 ml). Po chromatografii na silikagelu (chloroform/methanol) se získá 9-methoxy-1-p-tolyl-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on.

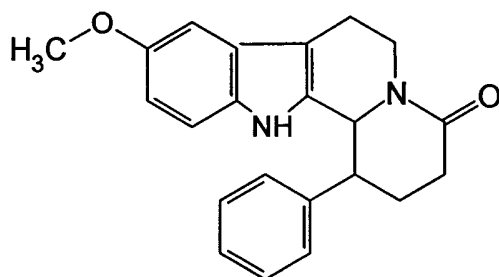
NMR ^1H (CDCl_3) : 2,46 (s, 3H); 2,73 (m, 4H); 2,88 (t, 2H); 3,82 (s, 3H); 4,20 (t, 2H); 6,75 (dd 2 a 9 Hz, 1H); 6,84 (d 9 Hz, 1H); 6,88 (d 2 Hz, 1H); 7,03 (velký s, 1H); 7,30 (m, 4H)

Teplota tání : 198°C

Příklad 19: PHDHCARBO7

Sumární vzorec $C_{22}H_{22}N_2O_2$ $M = 346,42 \text{ g.mol}^{-1}$

Struktura:



1-fenyl-9-methoxy-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on

Příprava:

K roztoku 1-fenyl-9-methoxy-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-onu (2,4 g) ve směsi ethylacetát-ethanol (1/1) (160 ml) se postupně přidá hydrogenuhlíčan sodný (900 mg) a Pd/C a směs se míchá přes noc ve vodíkové atmosféře.

Po filtraci a odpaření rozpouštědla se surový produkt rekrystalizuje z ethylacetátu. Získá se 1-fenyl-9-methoxy-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on s výtěžkem 2,3 g (95 % hmotn).

NMR ^1H (CDCl_3) : 2,05 (m, 1H); 2,28 (m, 1H); 2,47 (m, 2H); 2,74 (m, 1H); 2,97 (m, 2H); 3,81 (m+s, 4H); 5,18 (m, 2H); 6,71 (dd, 2,4 a 9 Hz, 1H); 6,89 (d, 2,4 Hz, 1H); 6,93 (d, 9 Hz, 1H); 7,25 (m, 5H); 7,5 (široký s, 1H)

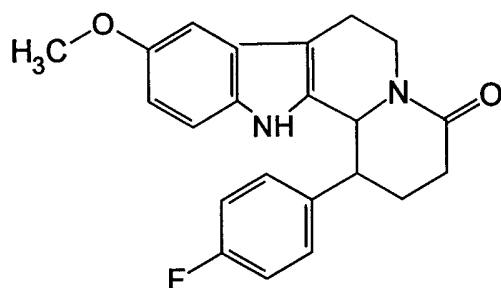
MS (m/z): 346 (M^+), 242, 200

Teplota tání : 162°C

Příklad 20: FPHDHCARBO7

Sumární vzorec $C_{22}H_{21}N_2FO_2$ $M = 364,41 \text{ g.mol}^{-1}$

Struktura:



1-(p-fluorfenyl)-9-methoxy-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on

Příprava:

K roztoku 1-(p-fluorfenyl)-9-methoxy-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-onu (64 mg) v ethylacetátu se postupně přidá hydrogenuhličitan sodný (50 mg) a Pd/C a směs se míchá přes noc ve vodíkové atmosféře. Po filtraci a odpaření rozpouštědla se surový produkt rekrystalizuje z ethylacetátu. Získá se 1-(p-fluorfenyl)-9-methoxy-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on s výtěžkem 21 mg (33 % hmotn).

NMR ^1H (CDCl_3) : 2,05 (m, 1H); 2,40 (m, 3H); 2,74 (m, 1H); 2,90 (m, 2H); 3,80 (1s+1m, 4H); 5,19 (m, 2H); 6,71 (dd 2,4 Hz a 9 Hz, 1H); 6,92 (m, 1H); 6,97 (d 8,7 Hz, 1H); 7,18 (m, 2H); 7,52 (široký s, 1H)

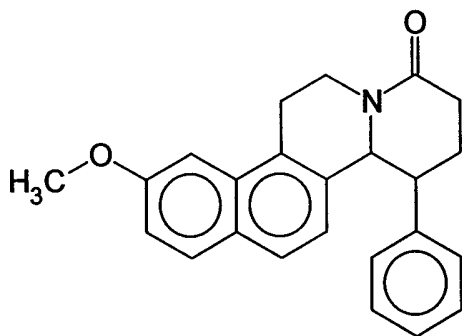
MS (m/z): 364 (M^{+}), 242, 200

Teplota tání : 162-166°C

Příklad 21: PHDHNAPH7

Sumární vzorec $C_{24}H_{23}NO_2$ $M = 357,45 \text{ g.mol}^{-1}$

Struktura:



11-fenyl-3-methoxy-5,8,9,10,11,11a-hexahydro-6H-benzo[f]pyrido[2,1-a]isochinolin-8-on

Příprava:

K roztoku 11-fenyl-3-methoxy-5,8,9,10-tetrahydro-6H-benzo[f]pyrido[2,1-a]isochinolin-8-onu (30 mg) v ethylacetátu (15 ml) se postupně přidá hydrogenuhličitán sodný (20 mg) a Pd/C a směs se míchá přes noc ve vodíkové atmosféře. Po filtraci a odpaření rozpouštědla se surový produkt rekrystalizuje z ethylacetátu. Získá se 11-fenyl-3-methoxy-5,8,9,10,11,11a-hexahydro-6H-benzo[f]pyrido[2,1-a]isochinolin-8-on s výtěžkem 25 mg (83 % hmotn).

NMR ^1H (CDCl_3) : 2,14 (m, 1H); 2,48 až 3,16 (m, 5H); 3,13 (d, 15,6 Hz, 1H); 3,94 (m+s, 4H); 5,16 (ddd, 12,8; 5,1 a 2,1 Hz, 1H); 5,28 (d, 4,4 Hz, 1H); 6,89 až 7,13 (m, 8H); 7,55 (d, 8,5 Hz, 1H); 7,62 (d, 9,6 Hz, 1H)

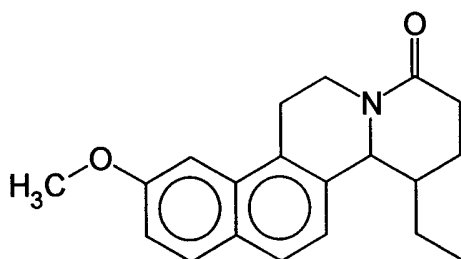
MS (m/z): 357 (M^+), 329, 253, 211

Teplota tání : 175°C

Příklad 22: ETDHNAPH7

Sumární vzorec $C_{20}H_{23}NO_2$ $M = 309,40 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Struktura:



11-ethyl-3-methoxy-5,8,9,10,11,11a-hexahydro-6H-benzo[f]pyrido[2,1-a]isochinolin-8-on

Příprava:

K roztoku 11-ethyl-3-methoxy-5,8,9,10-tetrahydro-6H-benzo[f]pyrido[2,1-a]isochinolin-8-onu (74 mg) v ethylacetátu (25 ml) se postupně přidá hydrogenuhličitan sodný (30 mg) a Pd/C a směs se míchá přes noc ve vodíkové atmosféře. Po filtraci a odpaření rozpouštědla se surový produkt rekrystalizuje z ethylacetátu. Získá se 11-ethyl-3-methoxy-5,8,9,10,11,11a-hexahydro-6H-benzo[f]pyrido[2,1-a]isochinolin-8-on s výtěžkem 50 mg (67 % hmotn).

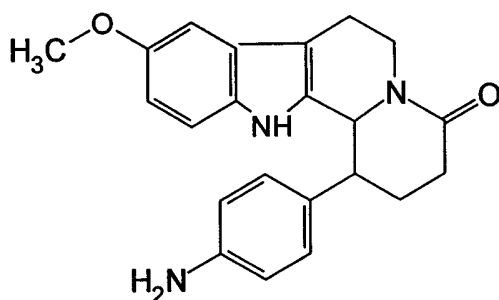
NMR ^1H (CDCl_3) : 0,73 (t, 6,8 Hz, 3H); 1,08 (m, 2H); 2,05 (m, 2H); 2,30 až 3,05 (m, 5H); 3,16 (d, 16,0 Hz, 1H); 3,96 (s, 3H); 5,02 (široký s, 1H); 5,17 (ddd, 12,4; 4,4 a 16 Hz, 1H); 7,12 až 7,21 (m, 3H); 7,67 (d, 8,6 Hz, 1H); 7,73 (d, 8,6 Hz, 1H)

MS (m/z): 309 (M^+), 253, 225, 211Teplota tání : 206°C

Příklad 23: ANIDHCARBO7

Sumární vzorec $C_{22}H_{23}N_3O_2$ $M = 361,45 \text{ g.mol}^{-1}$

Struktura:



1-(p-aminofenyl)-9-methoxy-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on

Příprava:

K roztoku 1-(p-aminofenyl)-9-methoxy-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-onu (91 mg) v ethylacetátu se postupně přidá hydrogenuhličitan sodný (50 mg) a Pd/C a směs se míchá přes noc ve vodíkové atmosféře. Po filtraci a odpaření rozpouštědla se surový produkt rekrystalizuje z ethylacetátu. Získá se 1-(p-aminofenyl)-9-methoxy-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on s výtěžkem 37 mg (44 % hmotn).

NMR ^1H (CDCl_3) : 1,95 (m, 1H); 2,28 (m, 1H); 2,40 (m, 2H); 2,90 (m, 2H); 3,70 (m, 1H); 3,80 (m, 3H); 4,20 (široký s, 2H); 5,20 (m, 2H); 6,498 (d, 8,3 Hz, 1H); 6,65 (dd, 8,7 a 2,4 Hz, 1H); 6,83 (d, 2,4 Hz, 1H); 6,90 (d, 8,4 Hz, 1H); 6,95 (d, 8,7 Hz, 1H)

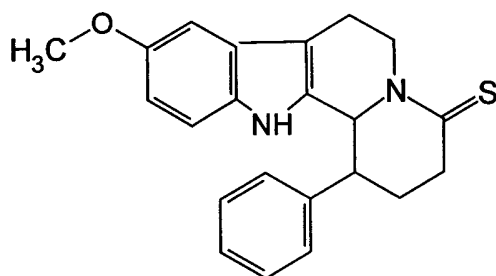
MS (m/z): 361 (M^{+}), 242, 200, 181

Teplota tání : 165-166°C

Příklad 24: PHDHCARBO7S

Sumární vzorec $C_{22}H_{22}N_2OS$ $M = 362,48 \text{ g.mol}^{-1}$

Struktura:



1-fenyl-9-methoxy-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahydroindolo[2,3-a][beta]chinolizin-4-thion

Příprava:

K roztoku 1-fenyl-9-methoxy-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-onu (520 mg) v bezvodém toluenu (50 ml) se při 110°C postupně přidá Lawessonovo činidlo (640 mg). Směs se nechá zahřívát k varu pod zpětným chladičem 30 min., rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a produkt chromatografuje na silikagelu (eluční směs chloroform/methanol, 99/1). Získá se 1-fenyl-9-methoxy-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahydroindolo[2,3-a][beta]chinolizin-4-thion s výtěžkem 160 mg; (30 % hmotn.).

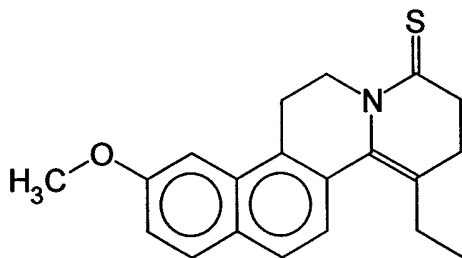
NMR ^1H (CDCl_3) : 1,95 (m, 1H); 2,20 (m, 1H); 2,72 (dd, 12 Hz, $J=2,8$ Hz, 1H); 2,97 (m, 3H); 3,41 (m, 1H); 3,80 (m+s, 4H); 5,33 (d, $J=4$ Hz, 1H); 5,93 (dd, 5,1 a 1,3 Hz, 1H); 6,71 (dd, 8,7 a 2,4 Hz, 1H); 6,83 (d, 2,4 Hz, 1H); 6,94 (d, 8,7 Hz, 1H); 7,20 (m, 5H)

Teplota tání : $242-244^\circ\text{C}$

Příklad 25: ETNAPH7S

Sumární vzorec $C_{20}H_{21}NOS$ $M = 323,45 \text{ g.mol}^{-1}$

Struktura:



11-ethyl-3-methoxy-5,8,9,10-tetrahydro-6H-benzo[f]pyrido[2,1-a]isochinolin-8-thion

Příprava:

K roztoku 11-ethyl-3-methoxy-5,8,9,10-tetrahydro-6H-benzo[f]pyrido[2,1-a]isochinolin-8--onu (45 mg) v bezvodém toluenu (10 ml) se při 110°C postupně přidá Lawessonovo činidlo (70 mg). Směs se nechá zahřívát k varu pod zpětným chladičem 30 min., rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a produkt chromatografuje na silikagelu (eluční činidlo dichlormethan). Získá se 11-ethyl-3-methoxy-5,8,9,10-tetrahydro-6H-benzo[f]pyrido[2,1-a]isochinolin-8-thion s výtěžkem 32 mg; (70 % hmotn.).

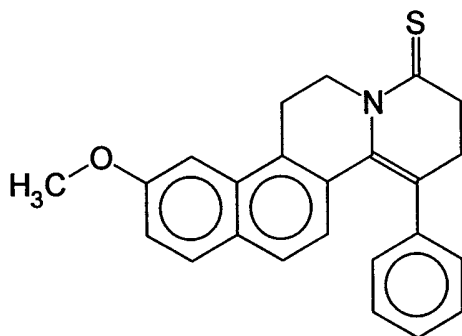
NMR ^1H (CDCl_3) : 1,14 (t, 7,3 Hz, 3H); 2,35 (m, 4H); 3,13 (t, 7,7 Hz, 2H); 3,25 (t, 6 Hz, 2H); 3,99 (s, 3H); 4,27 (t, 6 Hz, 2H); 7,19 (dd, 8,9 a 2,4 Hz, 1H); 7,28 (m, 2H); 7,67 (d, 8,5 Hz, 1H); 7,76 (d, 8,9 Hz, 1H)

Teplota tání : $164\text{--}166^{\circ}\text{C}$

Příklad 26: PHNAPH7S

Sumární vzorec $C_{24}H_{21}NOS$ $M = 371,49 \text{ g.mol}^{-1}$

Struktura:



11-fenyl-3-methoxy-5,8,9,10-tetrahydro-6H-benzo[f]pyrido[2,1-a]isochinolin-8-thion

Příprava:

K roztoku 11-fenyl-3-methoxy-5,8,9,10-tetrahydro-6H-benzo[f]pyrido[2,1-a]isochinolin-8-onu (50 mg) v bezvodém toluenu (10 ml) se při 110°C postupně přidá Lawessonovo činidlo (66 mg). Směs se nechá zahřívát k varu pod zpětným chladičem 30 min., rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a produkt chromatografuje na silikagelu (eluční činidlo dichlormethan). Získá se 11-fenyl-3-methoxy-5,8,9,10-tetrahydro-6H-benzo[f]pyrido[2,1-a]isochinolin-8-thion s výtěžkem 37 mg; (74 % hmotn.).

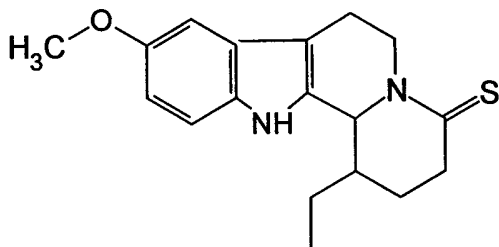
NMR ^1H (CDCl_3) : 2,71 (t, 7,8 Hz, 1H); 3,36 (m, 4H); 3,97 (s, 3H); 4,36 (t, 6,2 Hz, 1H); 6,68 (d, 8,5 Hz, 1H); 7,18 (m, 8H); 7,63 (d, 8,7 Hz, 1H)

Teplota tání : 136°C

Příklad 27: ETDHCARBO7S

Sumární vzorec $C_{18}H_{22}N_2OS$ $M = 314,44 \text{ g.mol}^{-1}$

Struktura:



1-ethyl-9-methoxy-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-thion

Příprava:

K roztoku 1-ethyl-9-methoxy-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4--onu (262 mg) v bezvodém toluenu (20 ml) se při 110°C postupně přidá Lawessonovo činidlo (208 mg). Směs se nechá zahřívát k varu pod zpětným chladičem 30 min., rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a produkt chromatografuje na silikagelu (eluční činidlo chloroform/methanol 99/1). Získá se 1-ethyl-9-methoxy-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-thion s výtěžkem 30 mg; (11,5 % hmotn.).

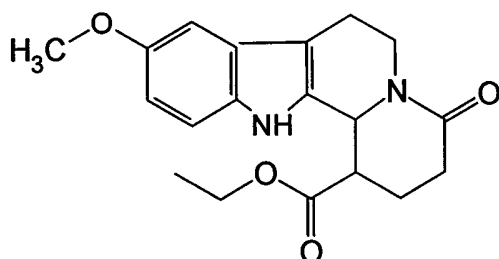
NMR 1H ($CDCl_3$) : 0,81 (t, 3H); 1,06 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 2,30 (m, 1H); 2,80 (m, 5H); 3,85 (s, 3H); 4,94 (s, 1H); 6,08 (m, 1H); 6,87 (dd, 2,4 a 8,7 Hz, 1H); 6,96 (d, 2,4 Hz, 1H); 7,26 (d, 8,7 Hz, 1H); 7,82 (velký s, 1H)

Teplota tání : 124°C

Příklad 28: CO2ETDHCARBO7

Sumární vzorec $C_{19}H_{22}N_2O_4$ $M = 342,39 \text{ g.mol}^{-1}$

Struktura:



1-karbetoxy-9-methoxy-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on

Příprava:

K roztoku 1-karbetoxy-9-methoxy-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-onu (50 mg) v ethylacetátu se postupně přidá hydrogenuhličitan sodný (10 mg) a Pd/C a směs se míchá přes noc ve vodíkové atmosféře. Po filtraci a odpaření rozpouštědla se surový produkt rekrystalizuje z ethylacetátu. Získá se 1-karbetoxy-9-methoxy-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on s výtěžkem 30 mg (60 % hmotn).

NMR ^1H (CDCl_3) : 1,02 (t, 3H); 2,15 (m, 2H); 2,85 (m, 8H); 3,35 (m, 1H); 3,85 (s, 3H); 4,05 (t, 2H); 5,08 (m, 2H); 6,82 (dd, 8,7 a 2,4 Hz, 1H); 6,92 (d, 2,4 Hz, 1H); 7,21 (d, 8,7 Hz, 1H); 8,24 (široký s, 1H)

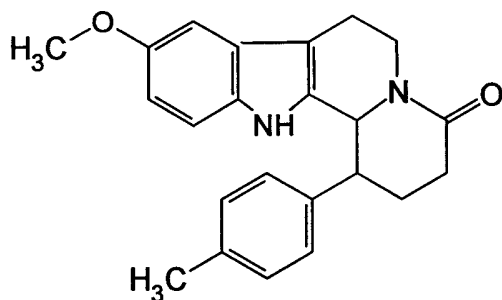
MS (m/z): 342 (M^+), 286, 269, 240, 199.

Teplota tání : 213°C

Příklad 29: TOLDHCARBO7

Sumární vzorec $C_{23}H_{24}N_2O_2$ $M = 360,46 \text{ g.mol}^{-1}$

Struktura:



9-methoxy-1-paratolyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on

Příprava:

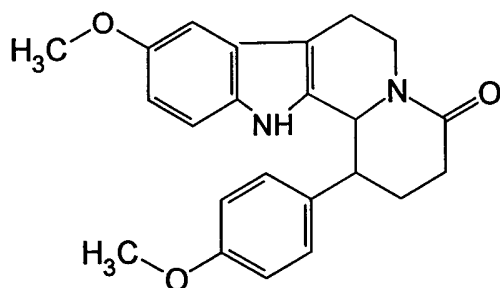
K roztoku 9-methoxy-1-paratolyl-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-onu (55 mg) v ethylacetátu se postupně přidá hydrogenuhličitan sodný (50 mg) a Pd/C a směs se míchá přes noc ve vodíkové atmosféře. Po filtraci a odpaření rozpouštědla se surový produkt rekrystalizuje z ethylacetátu. Získá se 9-methoxy-1-paratolyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on s výtěžkem 32 mg (58 % hmotn).

NMR ^1H (CDCl_3) : 2,04 (m, 1H); 2,23 (m, 1H); 2,29 (s, 3H); 2,46 (m, 2H); 2,74 (m, 1H); 2,94 (m, 2H); 3,70 (m, 1H); 3,80 (s, 3H); 5,20 (m, 1H); 5,24 (d, 1H); 6,71 (dd, 2,4 a 8,7 Hz, 1H); 6,87 (d, 2,4 Hz, 1H); 6,93 (d, 8,7 Hz, 1H); 7,08 (d, 8,0 Hz, 2H); 7,16 (d, 8,0 Hz, 2H); 7,2 (1H, NH)

Příklad 30: ANDHCARBO7

Sumární vzorec $C_{23}H_{24}N_2O_3$ $M = 376,46 \text{ g.mol}^{-1}$

Struktura:



1-paraanisyl-9-methoxy-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on

Příprava:

K roztoku 1-paraanisyl-9-methoxy-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-onu (43 mg) v ethylacetátu se postupně přidá hydrogenuhličitan sodný (50 mg) a Pd/C a směs se míchá přes noc ve vodíkové atmosféře. Po filtraci a odpaření rozpouštědla se surový produkt rekrystalizuje z ethylacetátu. Získá se 1-paraanisyl-9-methoxy-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on s výtěžkem 24 mg (56 % hmotn).

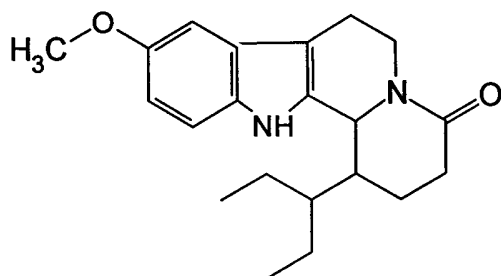
NMR ^1H (CDCl_3) : 2,05 (m, 1H); 2,25 (m, 1H); 2,46 (m, 2H); 2,74 (d, 1H); 2,54 (m, 2H); 3,68 (m, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 5,14 (m, 1H); 5,23 (d, 5,5 Hz, 1H); 6,72 (dd, 2,4 a 8,7 Hz, 1H); 6,82 (d, 8,7 Hz, 2H); 6,87 (d, 2,4 Hz, 1H); 6,96 (d, 8,7 Hz, 1H); 7,17 (d, 8,7 Hz, 2H)

Teplota tání : 242°C

Příklad 31: DIETCARBO7

Sumární vzorec $C_{20}H_{26}N_2O_2$ $M = 326,43 \text{ g.mol}^{-1}$

Struktura:



1,1-diethyl-9-methoxy-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on

Příprava:

5-Methoxytryptamin (494 mg; 2,59 mmol) a ethyl (-4-ethyl-4-formyl) kaproát (522 mg; 2,61 mmol) se smíchají v komerčním toluenu (27 ml) v 50 ml baňce. Reakční směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem 2 h. Po ochlazení se toluen odpaří za sníženého tlaku a přidá se kyselina octová (1 ml). Reakční směs se dále zahřívá na teplotu varu kyseliny octové 2 h. Po ochlazení se přidá voda (25 ml) a produkt se vysráží. Sraženina se rozpustí v ethylacetátu, roztok promyje vodou. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku. Po chromatografii na silikagelu (eluční směs chloroform/methanol-97,5/2,5) se získá 1,1-diethyl-9-methoxy-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on s výtěžkem 200 mg (23 % hmotn.).

NMR ^1H (CDCl_3) : 0,73 (t, 7,5 Hz, 3H); 1,02 (q, 7,5 Hz, 1H); 1,18 (t, 7,5 Hz, 3H); 1,50 (q, 7,5 Hz, 1H); 1,60 (m, 1H); 1,80 (m, 4H); 2,49 (m, 1H); 2,76 (m, 3H); 3,85 (s, 3H); 4,83 (s, 1H); 5,17 (m, 1H); 6,84 (dd, 2,3 a 8,7 Hz, 1H); 6,85 (d, 2,3 Hz, 1H); 7,24 (d, 8,7 Hz, 1H); 7,77 (široký s, 1H)

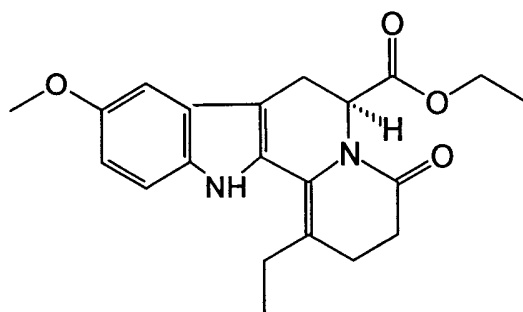
Teplota tání : 229°C

Příklad 32: ETLCARBO7TL

Sumární vzorec $C_{21}H_{24}N_2O_4$

$M = 368,43 \text{ g.mol}^{-1}$

Struktura:



(6S)-6-karbetoxy-9-methoxy-1-ethyl-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on

Příprava:

Bischler-Napieralskiho reakce N1-(butyryl)-5-methoxy-(L)-tryptofan-ethyl esteru (2,1 g) vede k (3S)-1-propyl-3-karbetoxy-6-methoxy-3,4-dihydro-2-karbolinu (1,5 g).

K roztoku (3S)-1-propyl-3-karbetoxy-6-methoxy-3,4-dihydro-2-karbolinu (1,5 g) v DMF (20 ml) se postupně po kapkách přidá kyselina akrylová (0,35 ml), difenylfosforylazid (1 ml) a triethylamin (2 ml). Po chromatografii na silikagelu (ethylacetát/petrolether - 30/70) se získá (6S)-6-karbetoxy-9-methoxy-1-ethyl-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on 400 mg (17 % hmotn.).

NMR ^1H (CDCl_3) : 1,1 (t, 3H); 1,25 (t, 3H); 2,3 (m, 1H); 2,62 (m, 5H); 3,08 (dd, 6 a 16 Hz, 1H); 3,53 (d, 16 Hz, 1H); 3,85 (s, 3H); 4,03 (m, 2H); 6,00 (d, 6 Hz, 1 H); 6,85 (dd, 2,3 a 8,7 Hz, 1H); 6,94 (d, 2,3 Hz, 1H); 7,24 (d, 8,7 Hz, 1H); 8,13 (široký s, 1H)

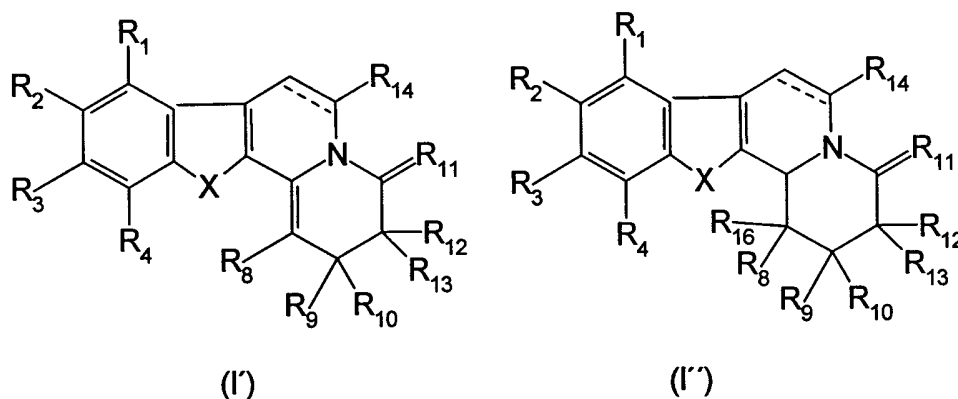
Teplota tání : 192°C

Průmyslová využitelnost

Deriváty předkládaného vynálezu mají použití jako léčebné přípravky na léčbu onemocnění spojených s poruchami činnosti melatoninu. Předkládané deriváty mají myorelaxační vlastnosti, lze je použít při léčbě deprese a psychiatrických poruch, zejména stresu, úzkosti, deprese, nespavosti, schizofrenie, psychóz a epilepsie, též na léčbu spánkových poruch souvisejících s cestováním (tzv. „jet lag“), neurodegenerativních poruch centrálního nervového systému, jako je Parkinsonova nebo Alzheimerova choroba, na léčbu rakoviny, nebo alternativně jako kontraceptivum či analgesikum. Předkládané deriváty mají hypnotické a sedativní účinky.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Deriváty obecného vzorce I (I' a I''):



kde X představuje dvojitý vazný radikál obecného vzorce



R₁, R₂, R₃ a R₄ nezávisle představují H, OH, nižší alkyl, nižší cykloalkyl, nižší alkoxy, aryloxy, nižší aralkyloxy, halogen nebo nitro nebo nenasycený alifatický řetězec, formyl, nižší alkylkarbonyl, nižší alkylkarbonyloxy, halogen(nižší)alkylkarbonyl, halogen(nižší)alkylkarbonyloxy, halogen(nižší)alkyl, halogen(nižší)alkyloxy, nižší alkoxykarbonyl, karboxyl, případně substituovaný karboxamid, dvě sousední skupiny R₁, R₂, R₃ a R₄ mohou případně spolu vytvářet 2,3-dihydropyranylovou skupinu, která případně nese oxo skupinu, R₁, R₂, R₃ a R₄ též případně nezávisle představují perhalogen(nižší)alkyl, aryl, aralkyl, nižší cykloalkoxy, polyhalogenalkoxy, thiolový radikál, nižší alkylthio, nižší cykloalkylthio, mono nebo polyhalogenalkylthio, arylthio, aralkylthio, formiát, nižší cykloalkylkarbonyloxy, arylkarbonyloxy, aralkylkarbonyloxy, nižší dialkylaminoalkyl, aminoalkyl, nižší alkylaminoalkyl, arylaminoalkyl, diarylaminoalkyl, arylalkylaminoalkyl, amino, alkylamino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, aralkylamino, diaralkylamino, formamid, nižší alkylkarbonylamino, nižší cykloalkylkarbonylamino, halogen(nižší)alkylkarbonylamino, polyhalogen(nižší)alkylkarbonylamino, arylkarbonylamino, nižší aralkylkarbonylamino, nižší cykloalkylkarbonyl, polyhalogen(nižší)alkylkarbonyl, arylkarbonyl, aralkylkarbonyl, nižší cykloalkoxykarbonyl, halogenalkoxykarbonyl,

aryloxykarbonyl,

aralkyloxykarbonyl, nižší alkylsulfonyl, nižší cykloalkylsulfonyl, halogen(nižší)alkylsulfonyl, perhalogen(nižší)alkylsulfonyl, arylsulfonyl, aralkylsulfonyl, kyano;

R_5 představuje H, nižší alkyl, cykloalkyl, aryl, nižší aralkyl, nižší alkoxy, nižší alkylkarbonyl, halogen(nižší)alkylkarbonyl, nižší alkyloxykarbonyl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkylarylamino, diarylamino, halogen(nižší)alkylsulfonyl, alkylsulfonyl nebo arylsulfonyl;

R_5 též případně představuje halogen(nižší)alkyl, perhalogen(nižší)alkyl, hydroxyl, nižší cykloalkoxy, aryloxy, aralkyloxy, thiolový radikál, nižší alkylthio, nižší cykloalkylthio, arylthio, aralkylthio, dialkylaminoalkyl, arylamino, aralkylamino, diaralkylamino, případně substituovaný karboxamid, formamid, formyl, nižší cykloalkylkarbonyl, perhalogen(nižší)alkylkarbonyl, arylkarbonyl, aralkylkarbonyl, nižší cykloalkoxykarbonyl, halogenalkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aralkylkarbonyl, nižší cykloalkylsulfonyl, perhalogen(nižší)alkylsulfonyl, aralkylsulfonyl, kyano;

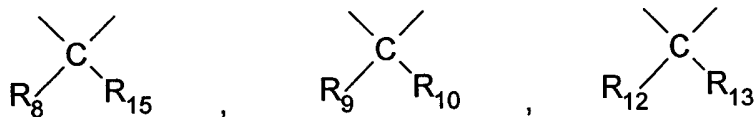
R_6 , R_7 , R_9 , R_{10} , R_{12} , R_{13} , R_{14} a R_{15} nezávisle představují H, nižší alkyl, nižší cykloalkyl, halogen(nižší)alkyl, perhalogen(nižší)alkyl, aryl, aralkyl, nižší alkoxy, nižší cykloalkoxy, mono nebo polyhalogenalkoxy, aryloxy, aralkyloxy, hydroxyalkyl, alkyloxyalkyl, nižší alkylthio, nižší cykloalkylthio, mono nebo polyhalogenalkylthio, arylthio, aralkylthio, formiát, nižší alkylkarbonyloxy, nižší cykloalkylkarbonyloxy, halogen(nižší)alkylkarbonyloxy, arylkarbonyloxy, aralkylkarbonyloxy, dialkylaminoalkyl, dialkylamino, diarylamino, diaralkylamino, případně substituovaný karboxamid, formamid, nižší alkylkarbonylamino, nižší cykloalkylkarbonylamino, halogen(nižší)alkylkarbonylamino, perhalogen(nižší)alkylkarbonylamino, nižší arylkarbonylamino, nižší aralkylkarbonylamino, formyl, nižší alkylkarbonyl, nižší cykloalkylkarbonyl, halogen(nižší)alkylkarbonyl, perhalogen(nižší)alkylkarbonyl, arylkarbonyl, aralkylkarbonyl, karboxyl, nižší alkoxykarbonyl, nižší cykloalkoxykarbonyl, halogenalkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aralkyloxykarbonyl, nižší alkylsulfonyl, nižší cykloalkylsulfonyl, halogen(nižší)alkylsulfonyl, perhalogen(nižší)alkylsulfonyl, arylsulfonyl, aralkylsulfonyl, halogen, kyano nebo nitro;

R_8 představuje nižší alkyl, nižší cykloalkyl, hydroxyalkyl, alkyloxyalkyl, halogen(nižší)alkyl, perhalogen(nižší)alkyl, aryl, nižší alkylaryl, halogenaryl, nižší alkoxy, nitroaryl, aminoaryl, di(nižší)alkylamino, aryl, pyridyl, aralkyl, nižší alkoxy, nižší cykloalkoxy, mono nebo polyhalogenalkoxy, aryloxy, aralkyloxy, nižší alkylthio, nižší cykloalkylthio, mono

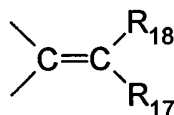
nebo polyhalogenalkylthio, arylthio, aralkylthio, nižší alkylkarbonyloxy, nižší cykloalkylkarbonyloxy, halogen(nižší)alkylkarbonyloxy, arylkarbonyloxy, aralkylkarbonyloxy, dialkylaminoalkyl, dialkylamino, diarylamino, diaralkylamino, případně substituovaný karboxamid, formamid, nižší alkylkarbonylamino, nižší cykloalkylkarbonylamino, halogen(nižší)alkylkarbonylamino, polyhalogen(nižší)alkylkarbonylamino, arylkarbonylamino, nižší aralkylkarbonylamino, formyl, nižší alkylkarbonyl, nižší cykloalkylkarbonyl, halogen(nižší)alkylkarbonyl, perhalogen(nižší)alkylkarbonyl, arylkarbonyl, aralkylkarbonyl, karboxyl, nižší alkoxykarbonyl, nižší cykloalkoxykarbonyl, halogenalkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aralkyloxykarbonyl, nižší alkylsulfonyl, nižší cykloalkylsulfonyl, halogen(nižší)alkylsulfonyl, perhalogen(nižší)alkylsulfonyl, arylsulfonyl, aralkylsulfonyl, halogen, kyano nebo nitro;

R_6 , R_7 , R_9 , R_{10} , R_{12} , R_{13} , R_{14} a R_{15} případně představují, ne však současně R_8 a R_{15} , R_9 a R_{10} , R_{12} a R_{13} hydroxyl, thiolový radikál, amino, alkylamino, arylamino, aralkylamino, alkoxy, nižší cykloalkoxy, mono nebo polyhalogenalkoxy, aryloxy, aralkyloxy, nižší alkylthio, nižší cykloalkylthio, mono nebo polyhalogenalkylthio, arylthio, aralkylthio, alkylamino, arylamino;

dále



též případně představují karbonylovou skupinu $\text{C}=\text{O}$, thiokarbonylovou skupinu $\text{C}=\text{S}$, radikál $\text{C}=\text{N}-R_{16}$, nebo radikál



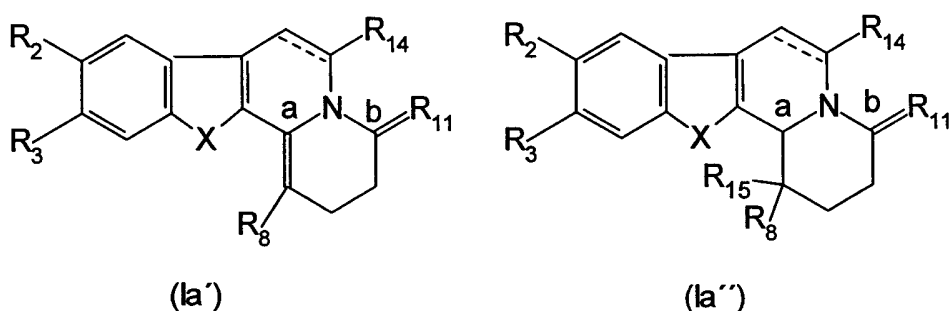
R_{11} představuje kyslík nebo síru;

R_{16} představuje H, nižší alkyl, nižší cykloalkyl, aryl, aralkyl, hydroxylový radikál, nižší alkoxy, alkylkarbonyl, arylkarbonyl, aralkylkarbonyl, amino, alkylamino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, aralkylamino, alkylkarbonylamino, arylkarbonylamino;

R_{17} a R_{18} nezávisle představují H, nižší alkyl, nižší cykloalkyl, aryl, aralkyl, nižší alkoxy, nižší cykloalkoxy, aryloxy, aralkyloxy, nižší alkylthio, arylthio, aralkylthio, nižší

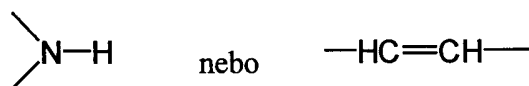
alkylkarbonyloxy, nižší cykloalkylkarbonyloxy, arylkarbonyloxy, aralkylkarbonyloxy, dialkylamino, arylalkylamino, diarylamino, případně substituovaný karboxamid formamid, nižší alkylkarbonylamino, nižší cykloalkylkarbonylamino, arylkarbonylamino, formyl, nižší alkylkarbonyl, nižší cykloalkylkarbonyl, arylkarbonyl, aralkylkarbonyl, karboxyl, nižší alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aralkyloxykarbonyl, nižší alkylsulfonyl, arylsulfonyl.

2. Deriváty obecného vzorce Ia (Ia' a Ia''):



R₈ představuje alkyl, případně substituovaný alkylem, halogenid, amino, alkoxylové skupiny, alkyloxykarbonyl, arylový radikál případně substituovaný alkylem, halogenid, nitro, dialkylamino, alkoxylová skupina, alkyloxykarbonyl, alkylamino, aryl např. fenyl, pyridyl;

X je výhodně dvojbazný radikál obecného vzorce



(R₅ = R₆ = R₇ = H)

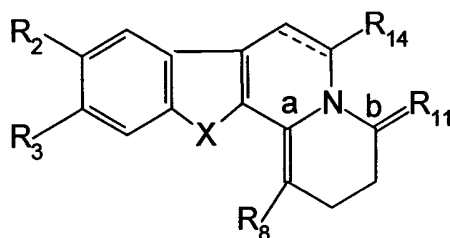
R₁₁ je výhodně atom kyslíku nebo síry;

R₂ představuje hydroxylový radikál nebo nižší alkyl, výhodně methoxy;

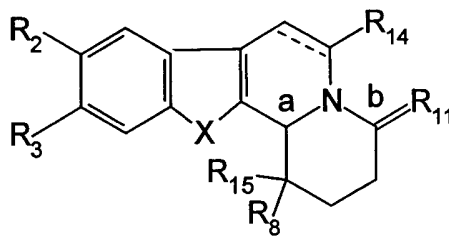
R₃ představuje H nebo alkyl, výhodně methyl.

3. Deriváty podle nároku 2, kde R₈ je ethyl, hexyl, isopropyl, fenyl, fluorfenyl, methoxyfenyl, aminofenyl, dimethylaminofenyl, nitrofenyl, p-methylfenyl, ethoxykarbonyl, pyridyl.

4. Deriváty obecného vzorce Ia (Ia' a Ia''):



(Ia')

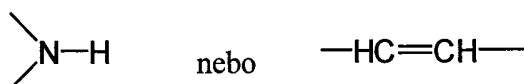


(Ia'')

R_{15} představuje H a R_8 představuje výhodně ethyl, hexyl, isopropyl, fenyl, fluorfenyl, methoxyfenyl, aminofenyl, dimethylaminofenyl, nitrofenyl, tolyl, ethoxykarbonyl, pyridyl;

nebo R_8 a R_{15} jsou shodné a představují nižší alkyl nebo aryl případně substituovaný alkylem, halogenem, amino nebo alkoxylovou skupinou;

X je výhodně dvojvazný radikál obecného vzorce



($R_5 = R_6 = R_7 = H$)

R_{11} je výhodně atom kyslíku nebo síry;

R_2 představuje hydroxylový radikál nebo nižší alkyl, výhodně methoxy;

R_3 představuje H nebo alkyl, výhodně methyl.

5. Deriváty podle kteréhokoliv z předcházejících nároků volené z následujících derivátů:

1-ethyl-9-methoxy-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on

1-hexyl-9-methoxy-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on

9-methoxy-1-isopropyl-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on

1-fenyl-9-methoxy-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on

1-karbetoxy-9-methoxy-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on
 1,10-diethyl-9-methoxy-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on
 1-ethyl-9-methoxy-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-thion
 1-ethyl-9-methoxy-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on
 11-ethyl-3-methoxy-5,8,9,10-tetrahydro-6H-benzo[f]pyrido[2,1-a]isochinolin-8-on
 11-fenyl-3-methoxy-5,8,9,10-tetrahydro-6H-benzo[f]pyrido[2,1-a]isochinolin-8-on
 1-fenyl-9-methoxy-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a][beta]chinolizin-4-thion
 1-ethyl-9-methoxy-2,3,4,12-tetrahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-thion
 1-(p-fluorfenyl)-9-methoxy-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on
 9-methoxy-1-(p-methoxyfenyl)-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on
 9-methoxy-1-(p-dimethylaminofenyl)-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on
 9-methoxy-1-(pyrid-2'-yl)-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on
 9-methoxy-1-(p-nitrofenyl)-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on
 9-methoxy-1-(p-tolyl)-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on
 1-fenyl-9-methoxy-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on
 1-(p-fluorfenyl)-9-methoxy-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on
 11-fenyl-3-methoxy-5,8,9,10,11,11a-hexahydro-6H-benzo[f]pyrido[2,1-a]isochinolin-8-on
 11-ethyl-3-methoxy-5,8,9,10,11,11a-hexahydro-6H-benzo[f]pyrido[2,1-a]isochinolin-8-on
 1-(p-aminofenyl)-9-methoxy-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on
 1-fenyl-9-methoxy-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-thion
 11-ethyl-3-methoxy-5,8,9,10-tetrahydro-6H-benzo[f]pyrido[2,1-a]isochinolin-8-thion
 11-fenyl-3-methoxy-5,8,9,10-tetrahydro-6H-benzo[f]pyrido[2,1-a]isochinolin-8-thion
 1-ethyl-9-methoxy-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-thion
 1-karbetoxy-9-methoxy-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on

9-methoxy-1-(p-tolyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on

1-(p-anisyl)-9-methoxy-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on

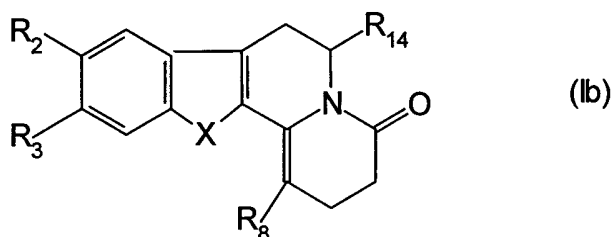
1,1-diethyl-9-methoxy-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on

(6S)-6-karbetoxy-9-methoxy-1-ethyl-2,3,4,6,7,12-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4-on

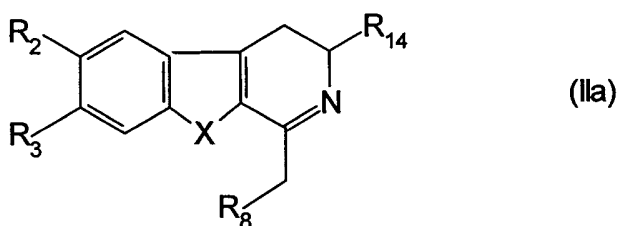
6. Deriváty podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, jejich racemické směsi, čisté enantiomery, směsi enantiomerů ve všech poměrech, a jejich terapeuticky přijatelné soli.

7. Způsob přípravy derivátů podle kteréhokoliv z předcházejících nároků.

8. Způsob podle nároku 7 pro přípravu derivátu obecného vzorce Ib

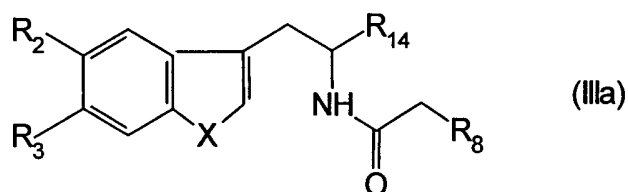


v y z n a č u j í c í s e t í m , že přímo reaguje sloučenina obecného vzorce IIa



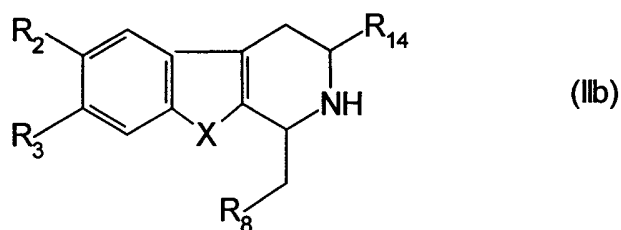
s karboxylovou kyselinou za přítomnosti nebo nepřítomnosti difenylfosforylazidu nebo s acetonitrilem.

9. Způsob přípravy intermediátů obecného vzorce IIa, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se provede Bischler-Napierskiho reakce na sloučeninách obecného vzorce IIIa

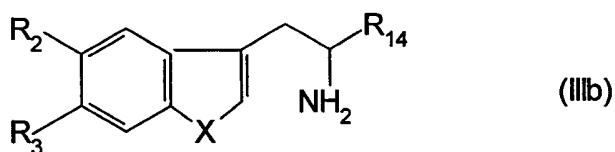


s oxidem fosforečným (P_2O_5) nebo oxychloridem fosforečným ($POCl_3$) ve vhodném rozpouštědle.

10. Způsob přípravy intermediátů obecného vzorce IIa, vyznačující se tím, že se provede manganistanová oxidace sloučenin obecného vzorce IIb

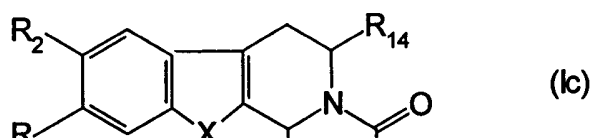


11. Způsob přípravy intermediátů obecného vzorce IIb, vyznačující se tím, že se provede Pictet-Spenglerova reakce na derivátech obecného vzorce IIIb

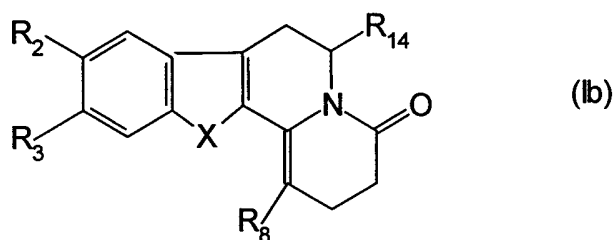


se sloučeninou obecného vzorce R_8-CH_2-CHO nebo chemicky ekvivalentní sloučeninou v redukčních podmínkách.

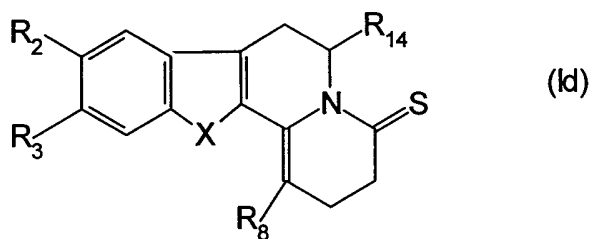
12. Způsob podle nároku 7 pro přípravu derivátů obecného vzorce Ic



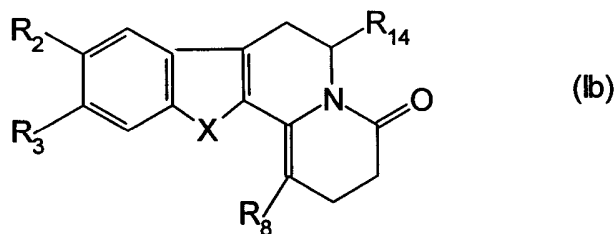
v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e s e p r o v e d e k a t a l y t i c k á h y d r o g e n a c e P D / C s l o u č e n i n y o b e c n é h o v z o r c e I b



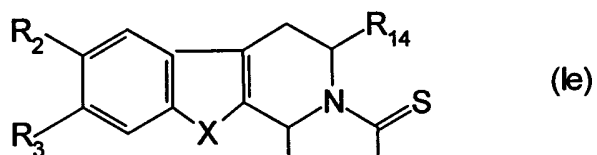
13. Způsob podle nároku 7 pro přípravu derivátů obecného vzorce Id



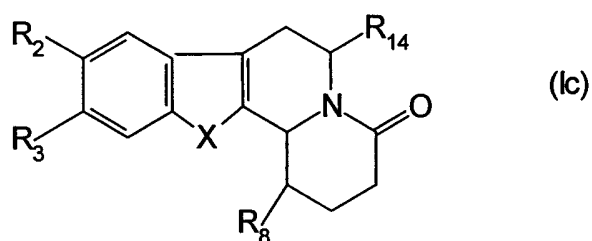
v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e s e p r o v e d e r e a k c e L a w e s s o n o v a č i n i d l a n e b o P_2S_4 s e s l o u č e n i n o u o b e c n é h o v z o r c e I b



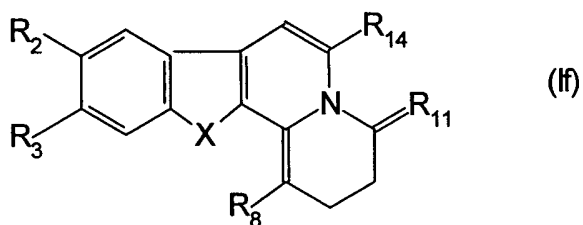
14. Způsob podle nároku 7 pro přípravu derivátů obecného vzorce Ie



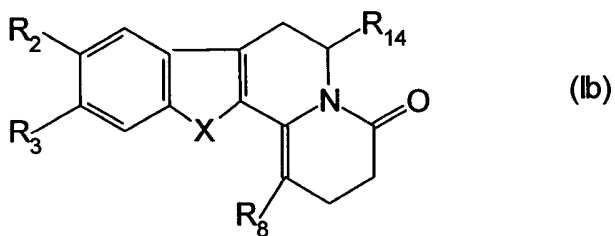
v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e s e p r o v e d e r e a k c e L a w e s s o n o v a č i n i d l a n e b o P_2S_4 s e s l o u č e n i n o u o b e c n é h o v z o r c e I c



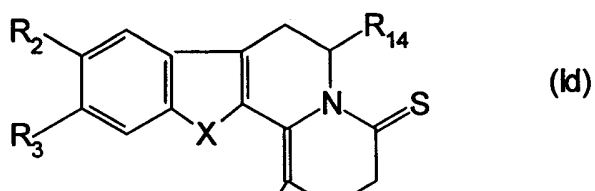
15. Způsob podle nároku 7 pro přípravu derivátů obecného vzorce If



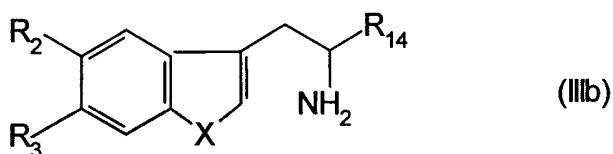
v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e s e p r o v e d e o x i d a c e č i n i d l e m (j a k o j e O_2 v a l k a l i c k é m p r o s t ř e d í) s l o u č e n i n y o b e c n é h o v z o r c e I b



nebo Id



16. Způsob přípravy derivátů obecného vzorce Ia, kde R_8 a R_{15} jsou shodné, vyznačující se tím, že se provede reakce derivátů obecného vzorce IIIb



se sloučeninami obecného vzorce $\text{Et-CO-C}(R_8) (R_{15})\text{-COH}$ nebo chemicky ekvivalentními sloučeninami v redukčních podmínkách.

17. Léčebný prostředek, vyznačující se tím, že obsahuje derivát podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6, nebo derivát připravený podle kteréhokoliv z nároků 7 až 16.

18. Léčebný prostředek podle nároku 17, vyznačující se tím, že vykazuje nejméně jeden účinek volený z následujících možností; myorelaxační (dekontrakční), hypnotický, sedativní, antikoncepční a analgetický účinek, terapeutický účinek při léčbě onemocnění související s poruchou aktivity melatoninu, při léčbě deprese a duševních poruch, zejména stresu, úzkosti, deprese, nespavosti, schizofrenie, psychóz a epilepsie, při léčbě spánkových poruch souvisejících s cestováním („jet lag“), neurodegenerativních onemocnění centrálního nervového systému, při léčbě rakoviny.