

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 2438

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **13.11.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **31.12.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/070245**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.11.2002**
(Věstník č. 11/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/IB98/01813**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/035131**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷ :

C 07 D 513/08

C 07 D 498/08

C 07 D 471/08

C 07 D 221/22

A 61 K 31/435

A 61 P 25/00

(71) Přihlašovatel:

PFIZER PRODUCTS INC., Groton, CT, US;

(72) Původce:

Coe Jotham Wadsworth, Niantic, CT, US;

Brooks Paige Roanne Palmer, North Stonington, CT, US;

(74) Zástupce:

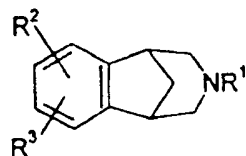
Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Azapolycyklické sloučeniny s anelovanou
arylskupinou, farmaceutické kompozice a
způsoby léčení na jejich bázi a meziprodukty pro
jejich výrobu**

(57) Anotace:

Azapolycyklické sloučeniny s anelovanou arylskupinou obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné soli, kde R^1 , R^2 , R^3 a n mají význam uvedený v popisu, farmaceutické kompozice, které takové sloučeniny obsahují a způsoby léčení neurologických a psychických poruch. meziprodukty pro výrobu sloučenin obecného vzorce I.



(I)

01-1362-00-Ma

Azapolycyklické sloučeniny s anelovanou arylskupinou,
farmaceutické kompozice a způsoby léčení na jejich bázi
a meziprodukty pro jejich výrobu

Oblast techniky

Vynález se týká azapolycyklických sloučenin s anelovanou arylskupinou. Tyto sloučeniny se vážou k neuronálním acetylcholinovým receptorovým místům specifickým pro nikotin a jsou užitečné při modulaci cholinergické funkce. Takové sloučeniny jsou užitečné při léčení zánětlivé choroby střev (jejímž neomezujícím příkladem je ulcerativní kolitis, pyoderma gangrenosum a Crohnova choroba), syndromu dráždivého střeva, spastické dystonie, chronické bolesti, akutní bolesti, celiakální sprue, pouchitis, vasokonstrikce, úzkosti, panické poruchy, deprese, bipolární poruchy, autismu, poruch spánku, syndromu "jet-lag", amyotropické laterální sklerosy (ALS), kognitivní dysfunkce, hypertense, bulimie, anorexie, obesity, srdečních arytmií, nadměrné sekrece žaludeční kyseliny, vředů, feochromocytomu, progresivní supramuskulární paralýzy, závislosti na chemických látkách a návyku na ně (například závislosti na nikotinu a/nebo tabákových výrobcích, alkoholu, benzodiazepinech, barbiturátech, opioidech nebo kokainu nebo návyku na ně), bolesti hlavy, mrtvice, traumatického poškození mozku (TBI), obsesivně-kompulsivní poruchy, psychosy, Huntingtonovy chorey, tardivní dyskinese, hyperkineze, dyslexie, schizofrenie, multiinfarktové demence, poklesu kognitivních schopností spojeného s věkem, epilepsie, včetně epilepsie s absencí a petit maly, senilní demence Alzheimerova typu (AD), Parkinsonovy choroby (PD), nedostatku pozornosti spojeného s hyperaktivitou (ADHD) a Tourettova syndromu u savců.

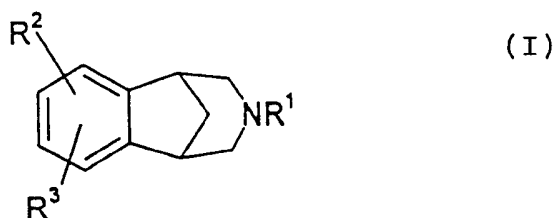
Sloučenin podle vynálezu je také možno používat v kombinaci s antidepresivy, jako například tricyklickými antidepresivy nebo antidepresivy, které inhibují zpětné vychytávání serotoninu (SRI), za účelem léčení jak kognitivního úpadku tak i deprese, které jsou spojeny s AD, PD, mrtvicí, Huntingtonovou choreou nebo traumatickým poškozením mozku (TBI); v kombinaci s muskarinovými agonisty, za účelem stimulace jak centrálních muskarinových, tak i centrálních nikotinových receptorů například při léčení ALS, kognitivních dysfunkcí, kognitivního úpadku spojeného s věkem, AD, PD, mrtvice, Huntingtonovy chorey a TBI; v kombinaci s neurotrofními faktory, jako je NGF, za účelem maximalizace zvýšení cholinergie například při léčení ALS, kognitivních dysfunkcí, kognitivního úpadku spojeného s věkem, AD, PD, mrtvice, Huntingtonovy chorey a TBI; nebo v kombinaci s činidly, které zpomalují nebo zastavují AD, jako jsou látky podporující kognitivní funkce, inhibitory amyloidní agregace, inhibitory sekretasy, inhibitory tau kinasy, neuronální protizánětlivá činidla a terapie estrogenového typu.

Dosavadní stav techniky

Jiné sloučeniny, které se vážou k neuronálním místům nikotinového receptoru jsou uvedeny v US patentové přihlášce 08/963 852, podané 4. listopadu 1997, stejného majitele. Tato přihláška je zde citována náhradou za přenesení celého jejího obsahu do tohoto textu.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou azapolycyklické sloučeniny s anelovanou arylskupinou obecného vzorce I



kde

R^1 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nekonjugovanou alkenylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, $XC(=O)R^{13}$, benzylskupinu nebo $-CH_2CH_2-O-$ alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části;

R^2 a R^3 jsou nezávisle zvoleny ze souboru sestávajícího z vodíku, alkenylskupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, alkynylskupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, hydroxyskupiny, nitroskupiny, aminoskupiny, halogenu, kyanoskupiny, skupiny $-SO_q-$ alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, kde q představuje číslo 0, 1 nebo 2, alkyl-amino- s 1 až 6 atomy uhlíku, $(alkyl)_2$ amino- s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, $-CO_2R^4$, $-CONR^5R^6$, $-SO_2NR^7R^8$, $-C(=O)R^{13}$, $-XC(=O)R^{13}$, aryl-alkyl- s 0 až 3 atomy uhlíku v alkylové části nebo arylalkyl-O- s 0 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, kde aryllová část je zvolena z fenylskupiny a naftylskupiny, heteroarylalkyl- s 0 až 3 atomy uhlíku v alkylové části nebo heteroarylalkyl-O- s 0 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, kde heteroaryllová část je zvolena z pěti- až sedmičlenných aromatických kruhů obsahujících 1 až 4 heteroatomy zvolené z kyslíku, dusíku a síry, a X^2 -alkyl- s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a X^2 -alkoxy-alkyl- s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové a 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, kde X^2 chybí nebo X^2 představuje alkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo $(alkyl)_2$ aminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, přičemž alkylový zbytek s 0 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxyalkylový zbytek s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové a 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části skupiny

X^2 -alkyl- s 0 až 6 atomy uhlíku a X^2 -alkoxyalkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové a 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části obsahuje alespoň 1 atom uhlíku, a přičemž 1 až 3 atomy uhlíku uvedeného zbytku X^2 -alkyl- s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo alkoxyalkylového zbytku s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové a 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části jsou popřípadě nahrazeny atomem kyslíku, dusíku nebo síry, přičemž však kterékoliv dva takové heteroatomy musí být odděleny nejméně dvěma atomy uhlíku a přičemž jakákoliv alkylová část uvedeného alkylového zbytku s 0 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxyalkylového zbytku s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové a 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části je popřípadě substituována 2 až 7 atomy fluoru, a přičemž 1 z atomů uhlíku každé z alkylových částí uvedené arylalkylskupiny s 0 až 3 atomy uhlíku v alkylové části nebo heteoarylalkylskupiny s 0 až 3 atomy uhlíku v alkylové části je popřípadě nahrazen atomem kyslíku, dusíku nebo síry, přičemž každá z výše uvedených arylových a hetearylových skupin je popřípadě substituována jedním substituentem nebo větším počtem substituentů, přednostně 0 až 2 substituenty, nezávisle zvolenými z alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituované 1 až 7 atomy fluoru, alkoxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituované 2 až 7 atomy fluoru, halogenu (například chloru, bromu nebo jodu), alkenylskupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, alkenylskupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, hydroxyskupiny, nitroskupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny, alkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, $(alkyl)_2$ aminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí a skupiny $-CO_2R^4$, $-CONR^5R^6$, $-SO_2NR^7R^8$, $-C(=O)R^{13}$ a $-XC(=O)R^{13}$; nebo

R^2 a R^3 dohromady s atomy uhlíku, k nimž jsou připojeny, tvoří čtyř- až sedmičlenný monocyklický, nebo deseti- až čtrnáctičlenný bicyklický karbocyklický kruh, který může být nasycený nebo nenasycený, přičemž 1 až 3 neanelované atomy uhlíku monocyklického kruhu a 1 až 5 atomů uhlíku bicyklického kruhu, které nejsou součástí benzokruhu znázorněného v obecném vzorci I, jsou popřípadě a nezávisle nahrazeny dusíkem, kyslíkem nebo sírou a uvedený monocyklický nebo bicyklický kruh je popřípadě substituován jedním substituentem nebo větším počtem substituentů, přednostně 0 až 2 substituenty na monocyklický kruh a 0 až 3 substituenty na bicyklický kruh, které jsou nezávisle zvoleny z alkylskupiny s 0 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxyalkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové a 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž celkový počet atomů uhlíku nepřekračuje 6 a přičemž kterákoliv z alkylových částí je popřípadě substituována 1 až 7 atomy fluoru; nitroskupiny, oxoskupiny, kyanoskupiny, halogenu, alkenylskupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, alkynylskupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, hydroxyskupiny, aminoskupiny, alkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, $(alkyl)_2$ aminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, $-CO_2R^4$, $-CONR^5R^6$, $-SO_2NR^7R^8$, $-C(=O)R^{13}$, $-XC(=O)R^{13}$;

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 a R^{13} je každý nezávisle zvolen z vodíku a alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo R^5 a R^6 , nebo R^7 a R^8 dohromady s atomem dusíku, k němuž jsou připojeny, tvoří pyrrolidinový, piperidinový, morfolinový, azetidinový, piperazinový, -N-alkylpiperazinový s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo thiomorfolinový kruh nebo thiomorfolinový

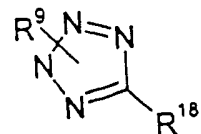
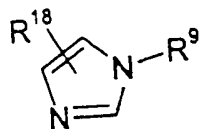
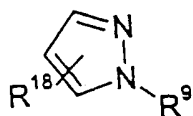
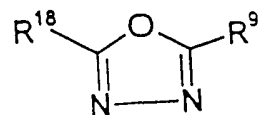
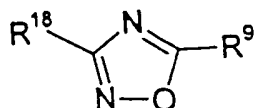
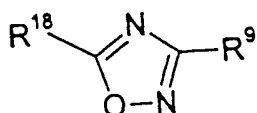
kruh, v němž je kruhový atom síry nahrazen sulfinylskupinou nebo sulfonylskupinou; a

X představuje nezávisle alkylenskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

příčemž (a) alespoň jeden z R^1 , R^2 a R^3 musí být odlišný od vodíku, a (b) když R^2 a R^3 představují vodík, R^1 nemůže představovat vodík, alkylenskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo nekonjugovanou alkenylenskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku;

a farmaceuticky vhodné soli takových sloučenin.

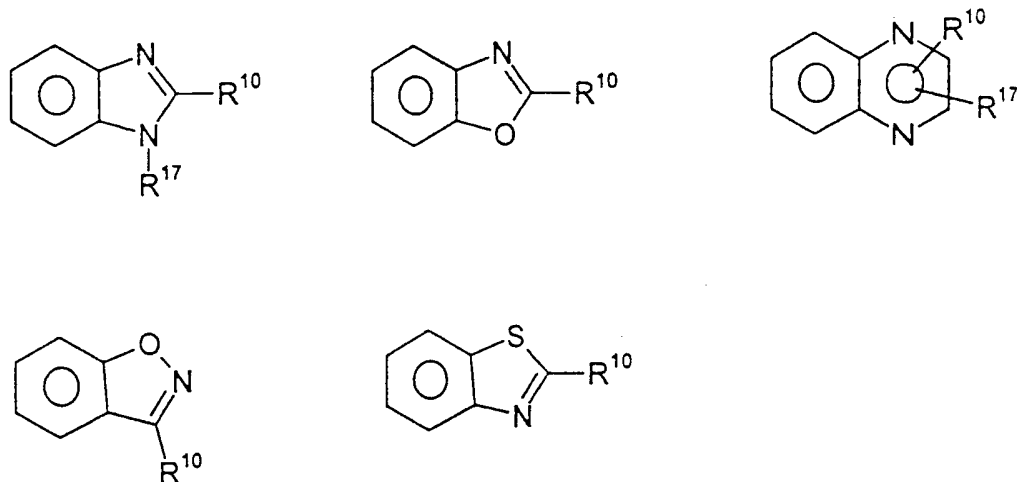
Jako příklady heteroarylskupin, které přicházejí v úvahu jako význam každého z R^2 a R^3 , je možno uvést thienyl-, oxazolyl-, isoxazolyl-, pyridyl-, pyrimidinyl-, thiazolyl-, tetrazolyl-, isothiazolyl-, triazolyl-, imidazolyl-, tetrazolyl-, pyrrolylskupinu a skupiny následujících vzorců



kde jeden z R^9 a R^{10} představuje vodík nebo alkylenskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a druhý představuje vazbu k benzokruhu znázorněnému v obecném vzorci I.

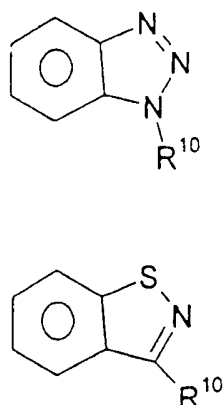
Jako příklady sloučenin podle vynálezu je možno uvést sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 a R^3 dohromady

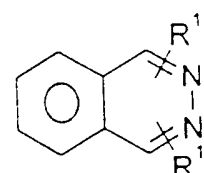
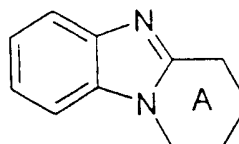
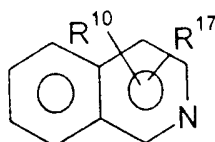
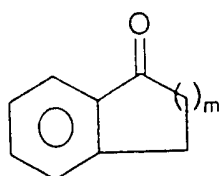
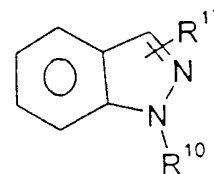
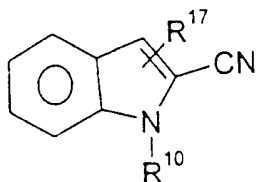
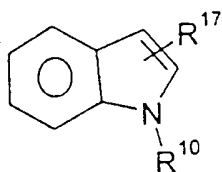
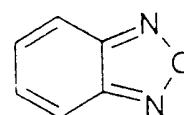
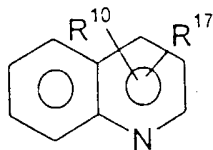
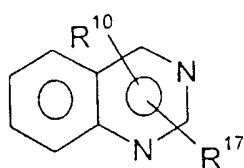
s benzokruhem znázorněným v obecném vzorci I tvoří bicyklický kruhový systém zvolený z



kde R^{10} a R^{17} jsou nezávisle zvoleny z alkylskupiny s 0 až 6 atomy uhlíku a alkoxyalkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové a 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, kde celkový počet atomů uhlíku nepřekračuje 6 a kde kterákoliv z alkylových částí je popřípadě substituována 1 až 7 atomy fluoru; nitroskupiny, kyanoskupiny, halogenu, aminoskupiny, alkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, (alkyl)₂aminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, $-\text{CO}_2\text{R}^4$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{XC}(=\text{O})\text{R}^{13}$, fenylskupiny a monocyklické heteroarylskupiny, kde heteroaryl má význam uvedený výše v definici R^2 a R^3 u obecného vzorce I; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Jiným provedením tohoto vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 a R^3 dohromady s benzokruhem znázorněným v obecném vzorci I tvoří bicyklický nebo tri-cyklický kruhový systém zvolený z





kde R^{10} a R^{17} mají výše uvedený význam a m představuje číslo 0, 1 nebo 2, a jeden z atomů uhlíku kruhu A je popřípadě nahrazen kyslíkem nebo skupinou -N-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Jiným provedením tohoto vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 ani R^3 není připojen k benzokruhu znázorněnému v obecném vzorci I přes atom kyslíku; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Jiným provedením tohoto vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 a R^3 spolu s benzokruhem znázorněným v obecném vzorci I netvoří bicyklický nebo tricyklický kruhový systém.

Jiným provedením tohoto vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde jeden nebo oba z R^2 a R^3 představují skupinu $-C(=O)R^{13}$, kde R^{13} představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku. Další provedením tohoto vynálezu jsou slouče-

niny obecného vzorce I kde jeden nebo oba z R^2 a R^3 představují skupinu $-C(=O)R^{13}$, kde R^{13} představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku popřípadě substituovanou 1 až 7 atomy fluoru. Jiným provedením jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde jeden z R^2 a R^3 představuje skupinu CF_3 , fluor, kyanoskupinu nebo skupinu C_2F_5 .

Jiným provedením tohoto vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 nepředstavuje methylskupinu.

Jako příklady konkrétních sloučenin obecného vzorce I je možno uvést:

6-methyl-5,7-dioxo-6,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-pentadeka-2(10),3,8-trien-hydrochlorid;

6-methyl-5-oxo-6,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,8-trien-hydrochlorid;

5,7-dimethyl-6-oxo-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-pentadeka-2(10),3,8-trien-hydrochlorid;

5,7-dioxo-6,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,8-trien-hydrochlorid;

5-oxo-6,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,8-trien-hydrochlorid;

6-oxo-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,8-trien-hydrochlorid;

4,5-difluor-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-hydrochlorid;

15.08.01
- 10.

5-fluor-10-azatrycyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-
-karbonitril-hydrochlorid;

4-ethynyl-5-fluor-10-azatrycyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-
-trien-hydrochlorid;

5-ethynyl-10-azatrycyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-
-karbonitril-hydrochlorid;

5-chlor-10-azatrycyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-
-karbonitril-hydrochlorid;

4-ethynyl-5-chlor-10azatrycyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-
-trien-hydrochlorid;

5-oxa-7-methyl-6-oxo-7,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-
-pentadeka-2(10),3,8-trien-hydrochlorid;

4-fluor-5-trifluormethyl-10-azatrycyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-
-2(7),3,5-trien-hydrochlorid;

4-chlor-5-trifluormethyl-10-azatrycyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-
-2(7),3,5-trien-hydrochlorid;

5-trifluormethyl-10-azatrycyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-
-trien-4-karbonitril-hydrochlorid;

4-ethynyl-5-trifluormethyl-10-azatrycyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-
-2(7),3,5-trien-hydrochlorid;

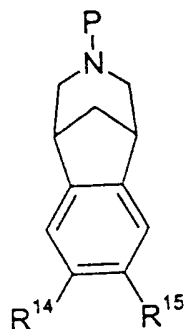
6-methyl-5-thia-5-dioxa-6,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-
pentadeka-2(10),3,8-trien-hydrochlorid;

7-dimethylamino-5-thia-5-dioxa-6,13-diazatetracyklo-
[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,8-trien-hydrochlorid;

6,7-dioxa-5,8,14-triazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,9-trien-hydrochlorid; a

5,8-dimethyl-6,7-dioxa-5,8,14-triazatetracyklo-[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,9-trien-hydrochlorid.

Dále jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce



kde

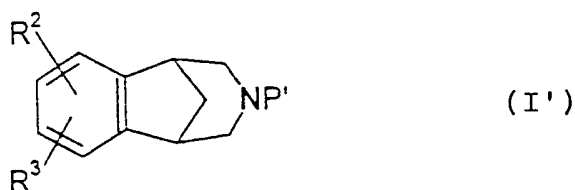
P představuje vodík, methylskupinu, skupinu COOR¹⁶, kde R¹⁶ představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, allylskupinu, 2,2,2-trichlorethylskupinu nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; -C(=O)NR⁵R⁶, kde R⁵ a R⁶ mají význam uvedený výše u obecného vzorce I; -C(O)H, -C(=O)-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, která je popřípadě substituována 1 až 3 atomy halogenu, přednostně 1 až 3 atomy fluoru nebo chloru; benzylskupinu nebo terc.butoxykarbonylskupinu (t-Boc); a

R¹⁴ a R¹⁵ jsou nezávisle zvoleny ze souboru sestávajícího z vodíku, alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituované 1 až 7 atomy fluoru; skupiny -C(=O)-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, kyanoskupiny, hydroxyskupiny, nitroskupiny, aminoskupiny, skupiny -O-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku a halogenu; přičemž R¹⁴ a R¹⁵ nemohou oba představovat atom vodíku, když P představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku

nebo nekonjugovanou alkenylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku.

Tyto sloučeniny jsou užitečné jako meziprodukty při syntéze sloučenin obecného vzorce I.

Předmětem vynálezu jsou také sloučeniny obecného vzorce I'



kde

R^2 a R^3 mají význam uvedený výše; a

P' představuje skupinu $COOR^{16}$, kde R^{16} představuje allylskupinu, 2,2,2-trichlorethylskupinu nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; skupinu $-C(=O)NR^5R^6$, kde R^5 a R^6 mají význam uvedený výše; $-C(=O)H$, $-C(=O)$ -alkyl, jejíž alkylová část obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku je popřípadě substituována 1 až 3 atomy halogenu, přednostně 1 až 3 atomy fluoru nebo chloru; benzylskupinu nebo terc.butoxykarbonylskupinu (t-Boc).

Pod pojmem "halogen" se rozumí fluor, chlor, brom a jod, pokud není uvedeno jinak.

Do rozsahu pojmu "alkyl" spadají alkylskupiny s řetězcem přímým, rozvětveným nebo cyklickým a také řetězcem kombinovaným: přímým a cyklickým, a rozvětveným a cyklickým.

Pod pojmem "alkoxy" se rozumí skupina vzorce alkyl-O-, kde "alkyl" má výše uvedený význam.

Pod pojmem "alkylen" se rozumí alkylový zbytek se dvěma dostupnými vazebnými místy (tj. -alkyl-), kde "alkyl" má výše uvedený význam.

Pod pojmem "jeden substituent nebo větší počet substituentů" se rozumí jeden substituent až maximálně možný počet substituentů, který je dán počtem dostupných vazebných míst.

Pod pojmem "léčení" se rozumí revertování, aleviace, zastavení progresu nebo prevence poruchy nebo stavu nebo jednoho nebo většího počtu ze symptomů takových poruch nebo stavů, k nimž se tento pojem vztahuje.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou obsahovat optická centra, a tudíž se mohou vyskytovat v různých enantiomerních konfiguracích. Předmětem tohoto vynálezu jsou všechny enantiomery, diastereomery a jiné stereoisomery takových sloučenin obecného vzorce I, jakož i jejich racemické a jiné směsi.

Předmětem vynálezu jsou dále všechny radioznačené formy sloučenin obecného vzorce I. Přednost se dává radioznačeným sloučeninám obecného vzorce I, v nichž je radioaktivní značka zvolena ze souboru sestávajícího z ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I a ^{125}I . Takové radioznačené sloučeniny jsou užitečné jako zkušební diagnostické prostředky při farmakokinetických studiích a vazebných zkouškách u zvířat a lidí.

Předmětem vynálezu je také farmaceutická kompozice pro použití při léčení závislosti na nikotinu nebo napomáhání skončení nebo snížení užívání tabáku u savců, jako člověka, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodnou sůl v množství, které je účinné pro snížení závislosti na

nikotinu nebo pro napomáhání skončení nebo snížení užívání tabáku, a farmaceuticky vhodný nosič.

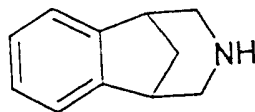
Předmětem vynálezu je dále způsob snižování závislosti na nikotinu nebo napomáhání skončení nebo snížení užívání tabáku u savců, jako člověka, jehož podstata spočívá v tom, že se takovému savci podává sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodná sůl v množství, které je účinné pro snížení závislosti na nikotinu nebo pro napomáhání skončení nebo snížení užívání tabáku.

Dále je předmětem vynálezu způsob léčení poruchy nebo stavu zvoleného ze souboru sestávajícího ze zánětlivé choroby střev (jejímž neomezujícím příkladem je ulcerativní kolitis, pyoderma gangrenosum a Crohnova choroba), syndromu dráždivého střeva, spastické dystonie, chronické bolesti, akutní bolesti, celiakální sprue, pouchitis, vasokonstrikce, úzkosti, panické poruchy, deprese, bipolární poruchy, autismu, poruch spánku, syndromu "jet-lag", amyotropické laterální sklerosy (ALS), kognitivní dysfunkce, hypertenze, bulimie, anorexie, obesity, srdečních arytmií, nadměrné sekrece žaludeční kyseliny, vředů, feochromocytomu, progresivní supramuskulární paralýzy, závislosti na chemických látkách a návyku na ně (například závislosti na nikotinu a/nebo tabákových výrobcích, alkoholu, benzodiazepinech, barbiturátech, opioidech nebo kokainu nebo návyku na ně), bolesti hlavy, mrtvice, traumatického poškození mozku (TBI), obsesivně-kompulsivní poruchy (OCD), psychosy, Huntingtonovy chorey, tardivní dyskinese, hyperkinese, dyslexie, schizofrenie, multiinfarktové demence, kognitivního ochabnutí spojeného s věkem, epilepsie, včetně epilepsie s absencí a petit maly, senilní demence Alzheimerova typu (AD), Parkinsonovy choroby (PD), nedostatku pozornosti spojeného s hyperaktivitou (ADHD) a Tourettova syndromu u savce, při němž se savci, který takové léčení potřebuje podává

sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodná sůl v množství, které je účinné při léčení takové poruchy nebo stavu.

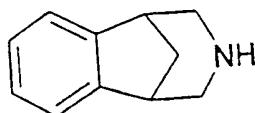
Předmětem vynálezu je také farmaceutická kompozice pro léčení poruchy nebo stavu zvoleného ze souboru sestávajícího ze zánětlivé choroby střev (jejímž neomezujícím příkladem je ulcerativní kolitis, pyoderma gangrenosum a Crohnova choroba), syndromu dráždivého střeva, spastické dystonie, chronické bolesti, akutní bolesti, celiakální sprue, pouchitis, vasokonstrikce, úzkosti, panické poruchy, deprese, bipolární poruchy, autismu, poruch spánku, syndromu "jet-lag", amyotropické laterální sklerozy (ALS), kognitivní dysfunkce, hypertenze, bulimie, anorexie, obesity, srdečních arytmií, nadměrné sekrece žaludeční kyseliny, vředů, feochromocytomu, progresivní supramuskulární paralýzy, závislosti na chemických látkách a návyku na ně (například závislosti na nikotinu a/nebo tabákových výrobcích, alkoholu, benzodiazepinech, barbiturátech, opioidech nebo kokainu nebo návyku na ně), bolesti hlavy, mrtvice, traumatického poškození mozku (TBI), obsesivně-kompulsivní poruchy (OCD), psychosy, Huntingtonovy chorey, tardivní dyskinese, hyperkinese, dyslexie, schizofrenie, multiinfarktové demence, kognitivního ochabnutí spojeného s věkem, epilepsie, včetně epilepsie s absencí a petit maly, senilní demence Alzheimerova typu (AD), Parkinsonovy choroby (PD), nedostatku pozornosti spojeného s hyperaktivitou (ADHD) a Tourettova syndromu u savce, jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodnou sůl, a farmaceuticky vhodný nosič.

Předmětem vynálezu je dále způsob snižování závislosti na nikotinu nebo napomáhání skončení nebo snížení užívání tabáku u savců, jako člověka, jehož podstata spočívá v tom, že se takovému savci podává sloučenina vzorce



nebo její farmaceuticky vhodná sůl v množství, které je účinné pro snížení závislosti na nikotinu nebo pro napomáhání skončení nebo snížení užívání tabáku.

Dále je předmětem vynálezu způsob léčení poruchy nebo stavu zvoleného ze souboru sestávajícího ze zánětlivé choroby střev (jejímž neomezujícím příkladem je ulcerativní kolitis, pyoderma gangrenosum a Crohnova choroba), syndromu dráždivého střeva, spastické dystonie, chronické bolesti, akutní bolesti, celiakální sprue, pouchitis, vasokonstrikce, úzkosti, panické poruchy, deprese, bipolární poruchy, autismu, poruch spánku, syndromu "jet-lag", amyotropické laterální sklerosy (ALS), kognitivní dysfunkce, hypertenze, bulimie, anorexie, obesity, srdečních arytmií, nadměrné sekrece žaludeční kyseliny, vředů, feochromocytomu, progresivní supramuskulární paralýzy, závislosti chemických látkách a návyku na ně (například závislosti na nikotinu a/nebo tabákových výrobcích, alkoholu, benzodiazepinech, barbiturátech, opioidech nebo kokainu nebo návyku na ně), bolesti hlavy, mrtvice, traumatického poškození mozku (TBI), obsesivně-kompulsivní poruchy (OCD), psychosy, Huntingtonovy chorey, tardivní dyskinese, hyperkinese, dyslexie, schizofrenie, multiinfarktové demence, kognitivního ochabnutí spojeného s věkem, epilepsie, včetně epilepsie s absencí a petit maly, senilní demence Alzheimerova typu (AD), Parkinsonovy choroby (PD), nedostatku pozornosti spojeného s hyperaktivitou (ADHD) a Tourettova syndromu u savce, při němž se savci, který takové léčení potřebuje podává sloučenina vzorce



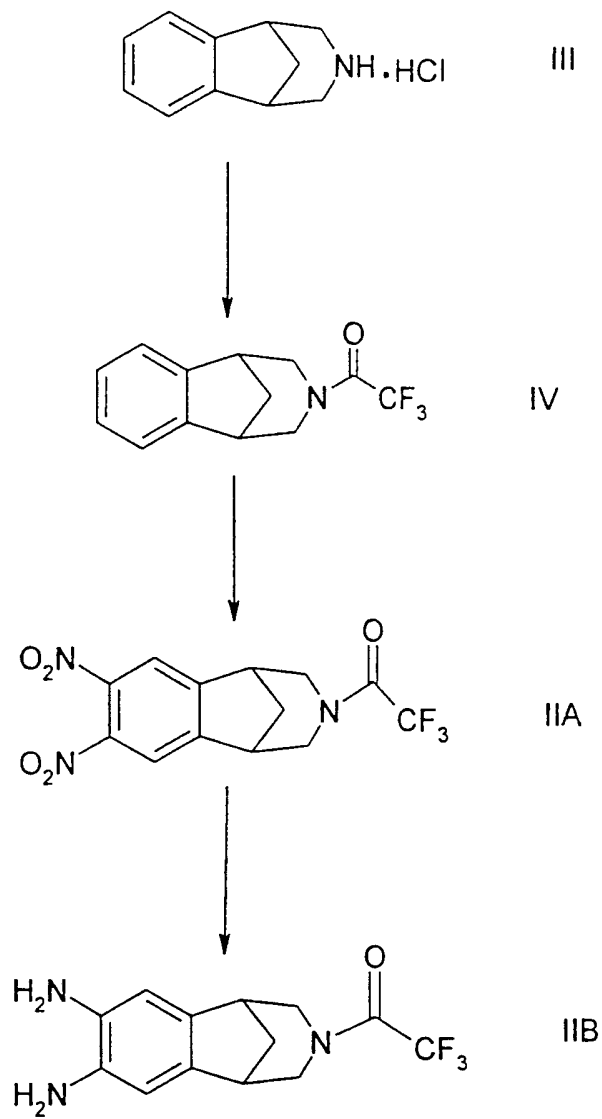
nebo její farmaceuticky vhodná sůl v množství, které je účinné při léčení takové poruchy nebo stavu.

Předmětem vynálezu jsou také farmaceuticky vhodné adiční soli sloučenin obecného vzorce I s kyselinami. Jako příklady farmaceuticky vhodných adičních solí sloučenin obecného vzorce I s kyselinami je možno uvést soli s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou p-toluensulfonovou, kyselinou fumarovou, kyselinou citronovou, kyselinou jantarovou, kyselinou salicylovou, kyselinou šťavelovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou methansulfonovou, kyselinou vinnou, kyselinou jablečnou, kyselinou di-p-toluoylvinnou a kyselinou mandlovou.

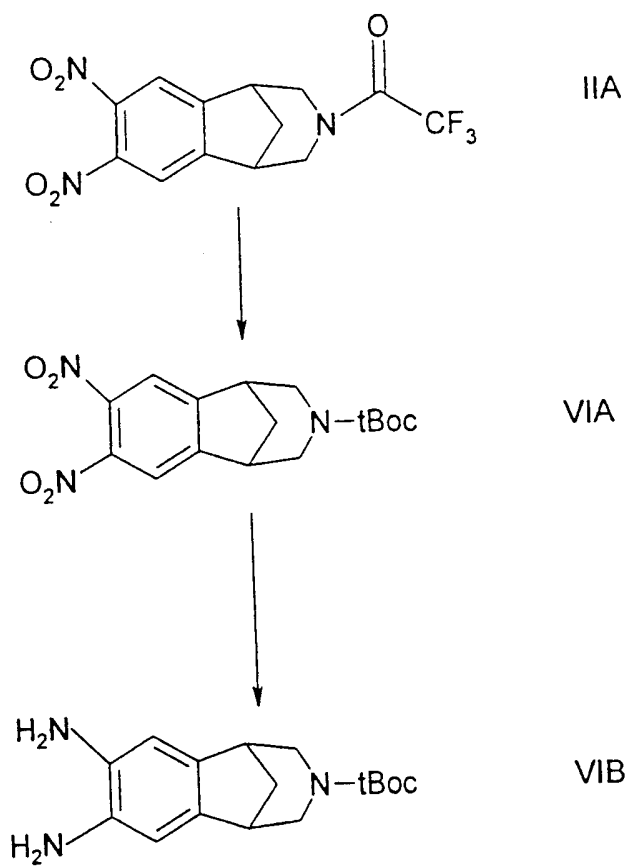
Následuje podrobnější popis vynálezu.

Obecné symboly R^1 až R^{18} , m a P a obecný vzorec I v následujících schématech a diskusi mají výše uvedený význam, pokud není uvedeno jinak.

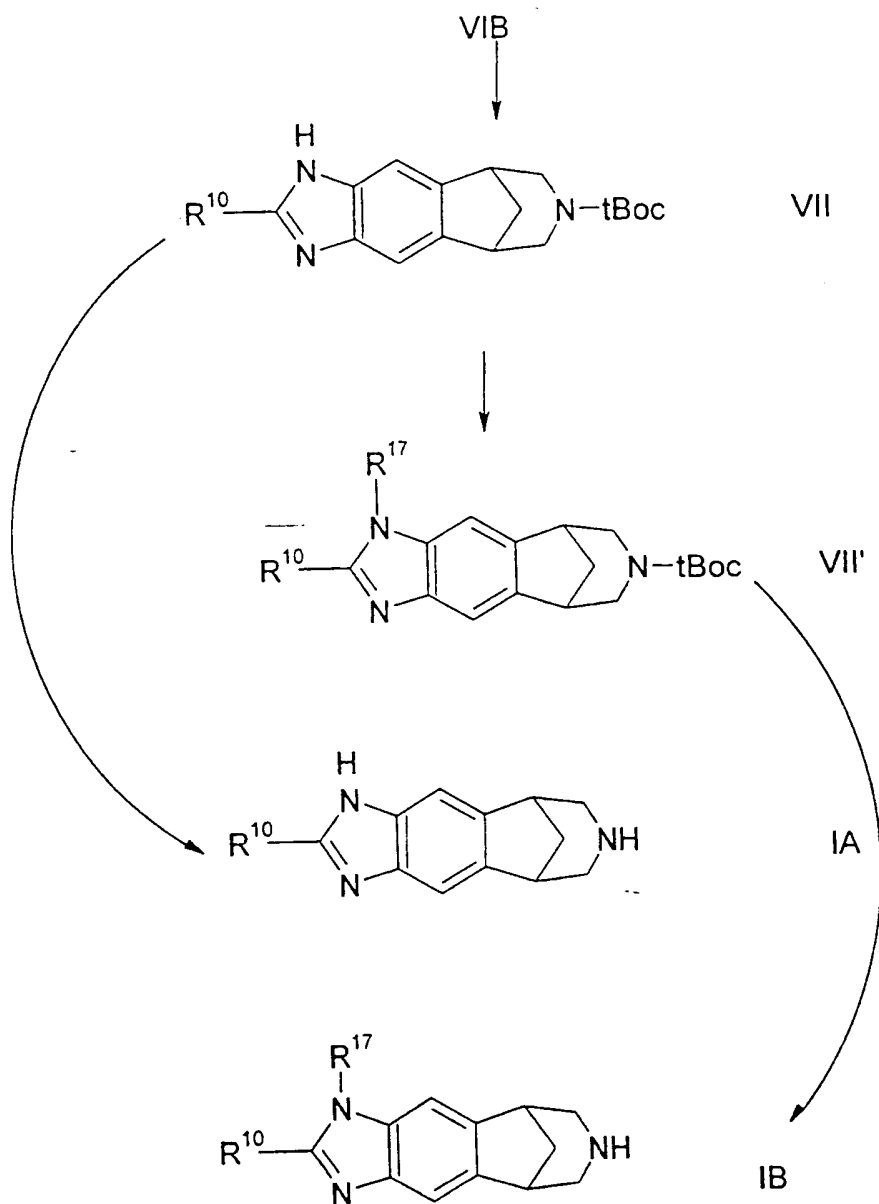
S c h e m a 1



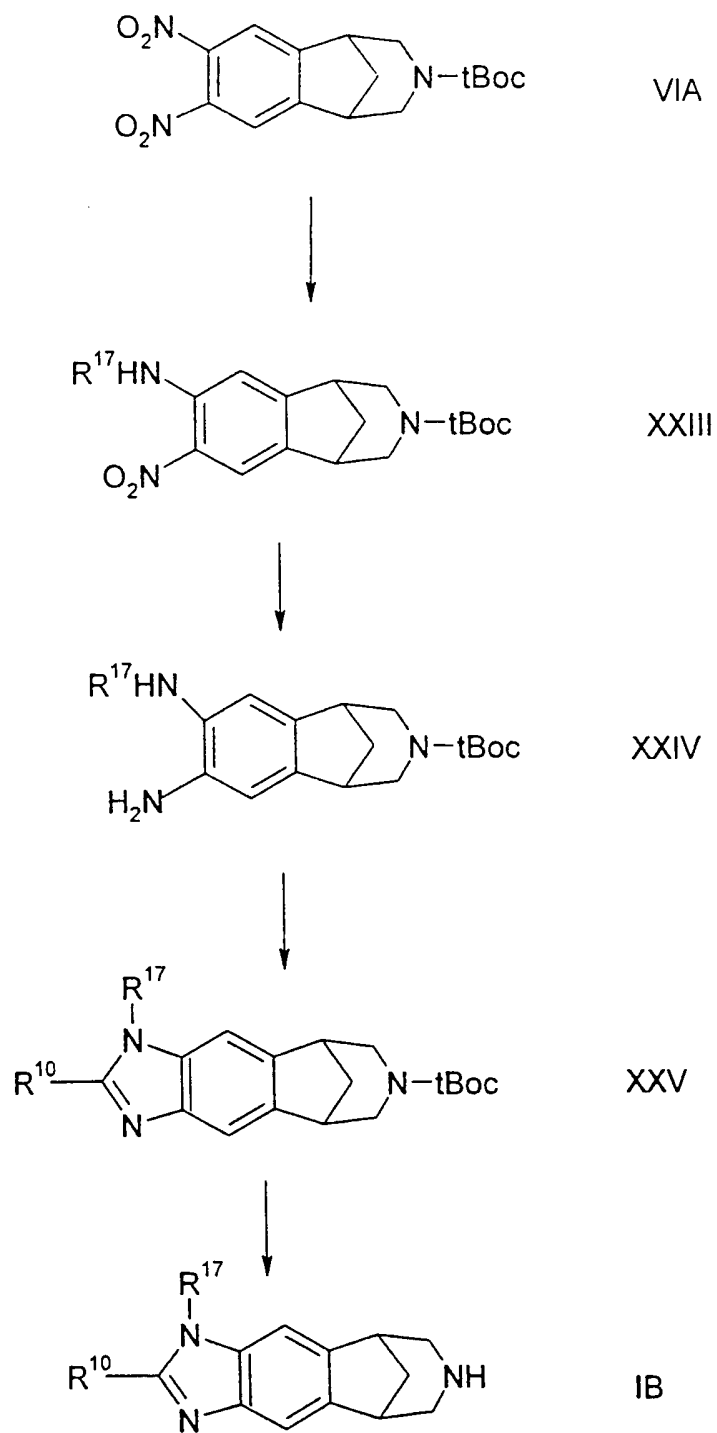
S c h e m a 2



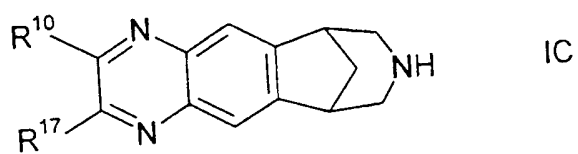
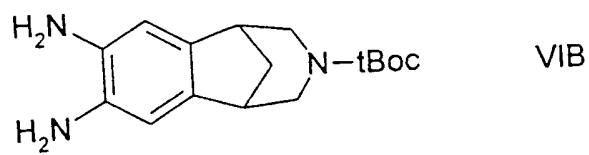
S c h e m a 2 - pokračování



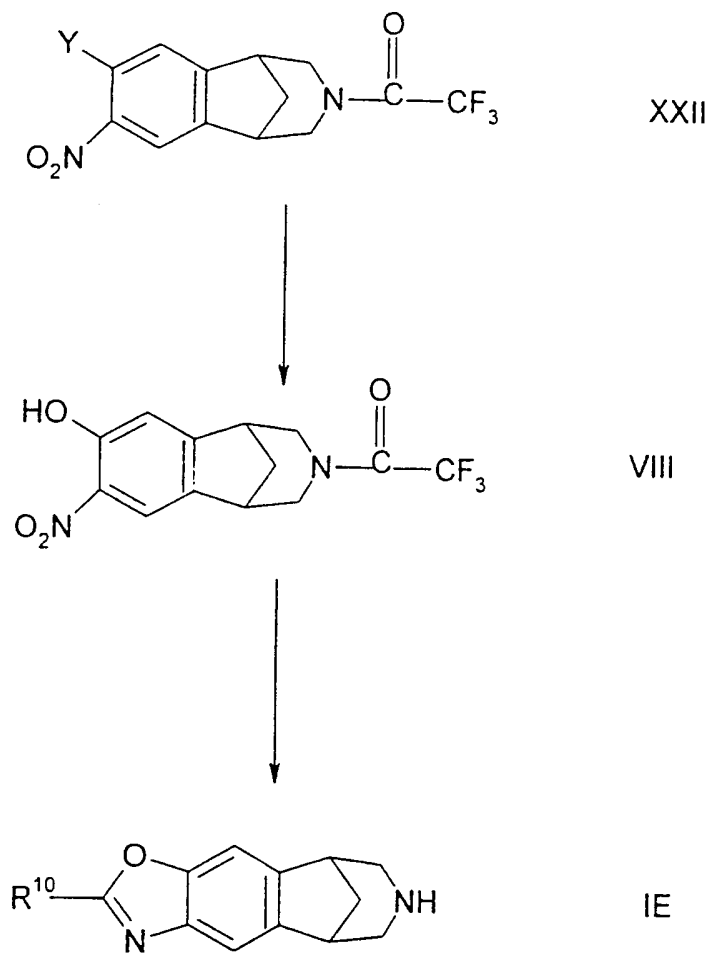
S c h e m a 3



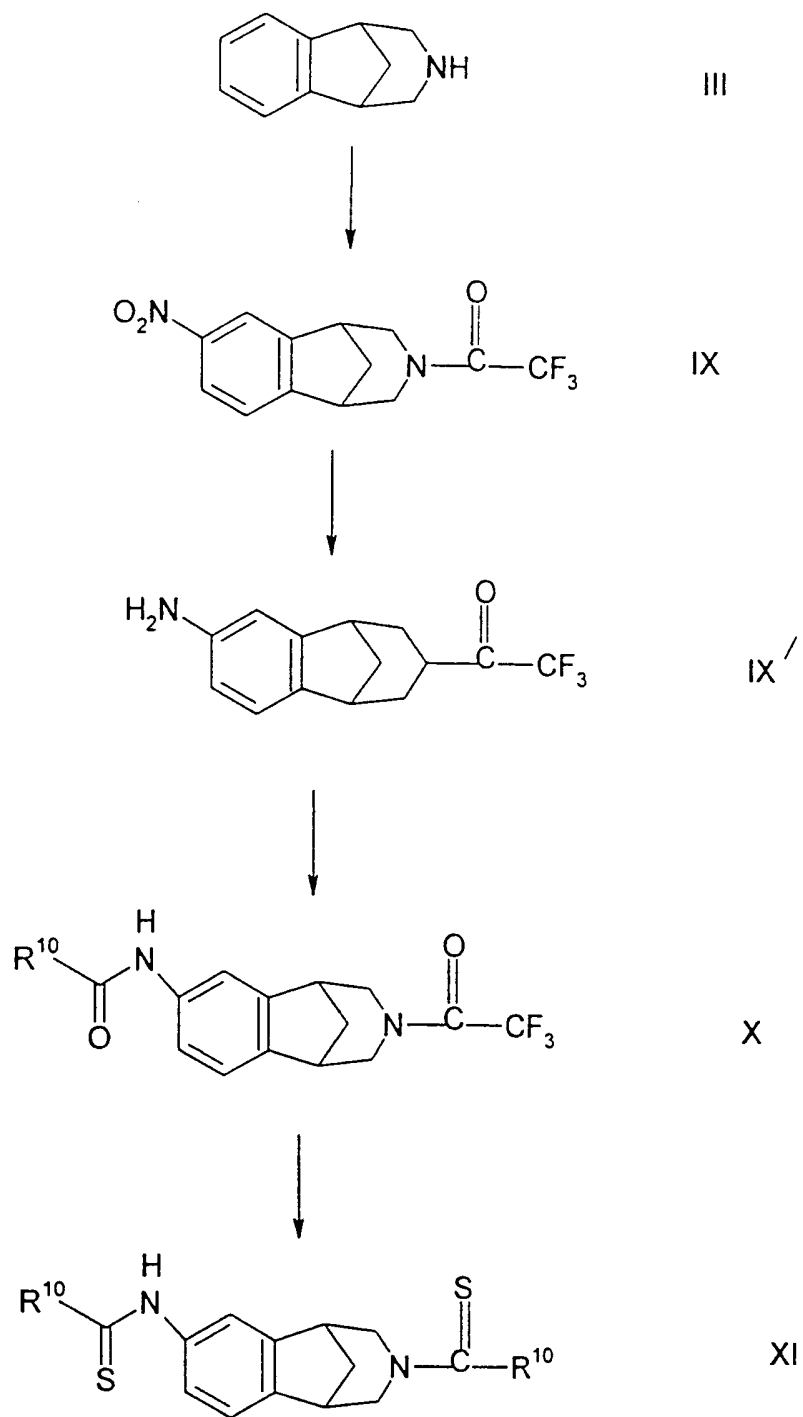
S c h e m a 4



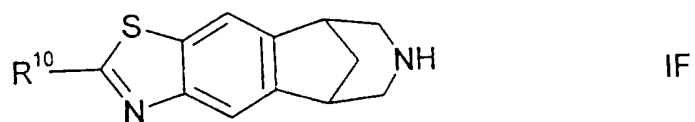
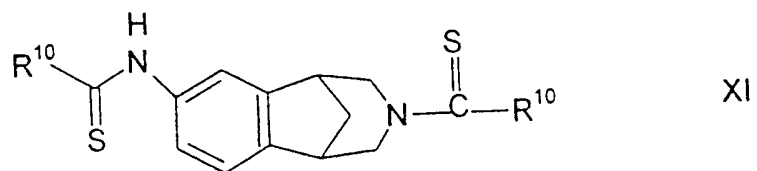
S c h e m a 5



S c h e m a 6



S c h e m a 6 - pokračování



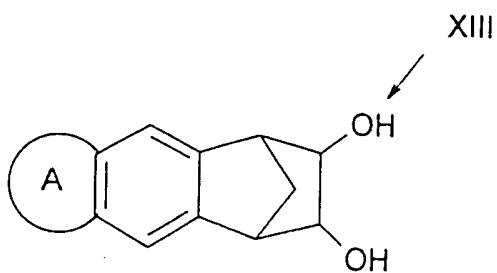
S c h e m a 7



(kruh A je přítomen nebo chybí)

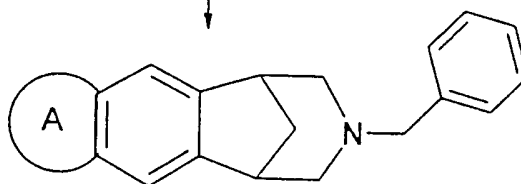
(kruh A je přítomen nebo chybí)

XII



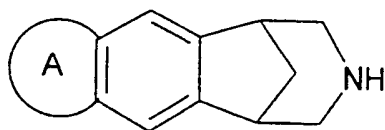
(kruh A je přítomen nebo chybí)

XIIIA



(kruh A je přítomen nebo chybí)

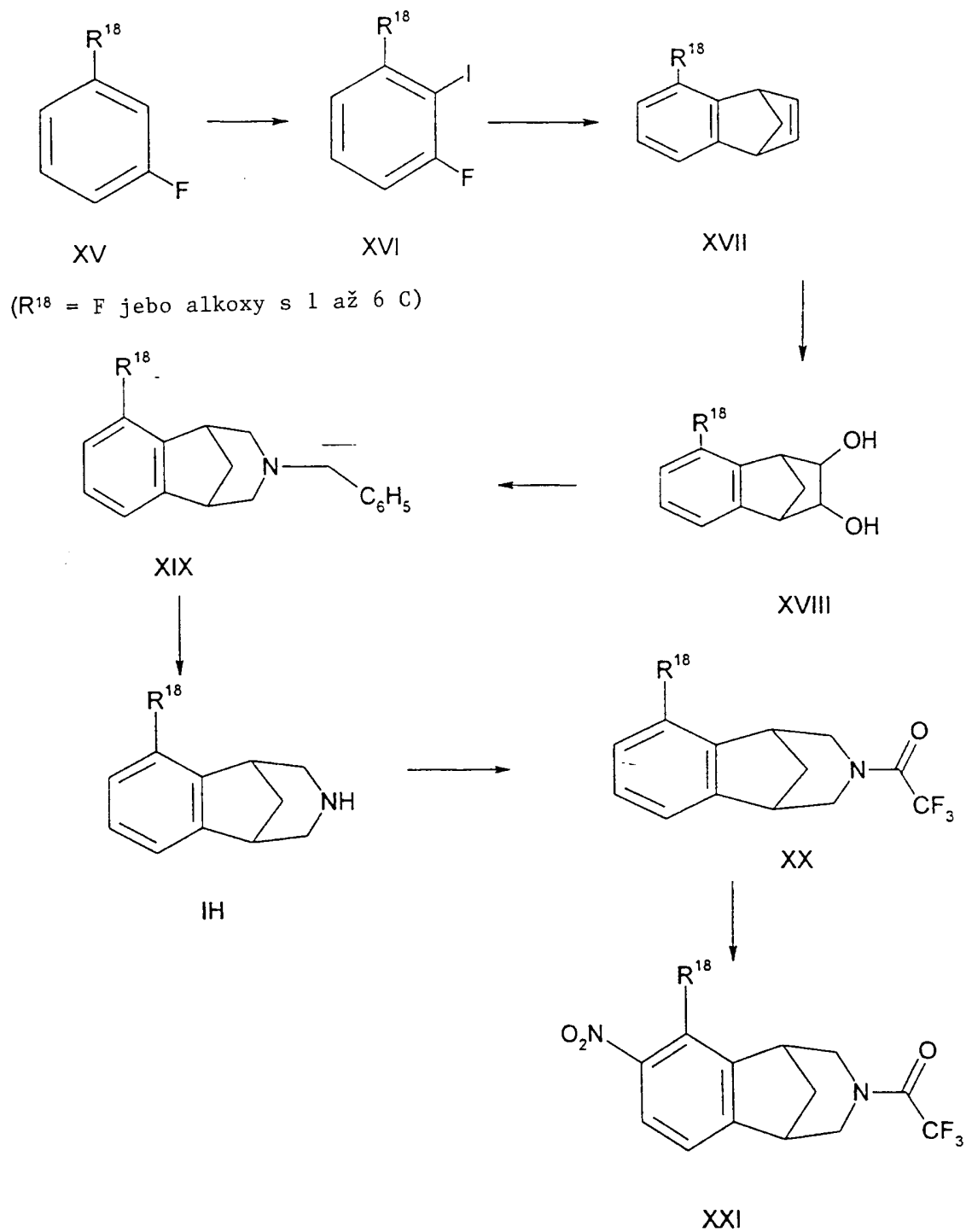
XIV



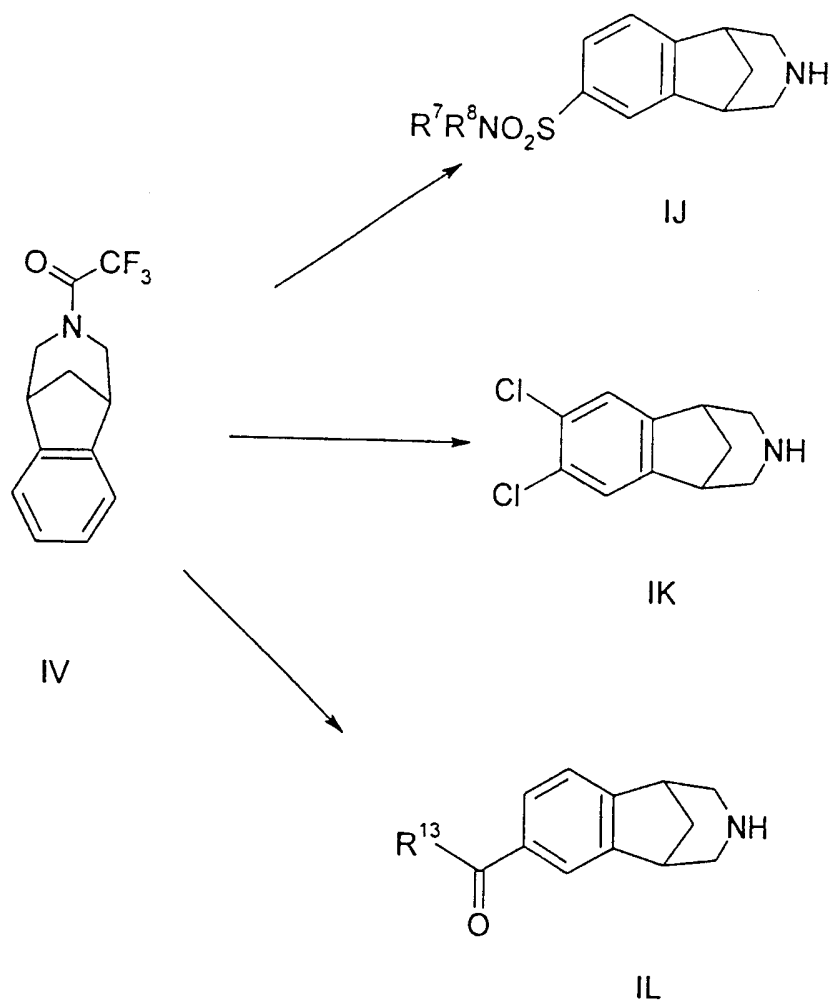
IG: (R^2 a R^3 tvoří kruh A)

III: (kruh A chybí)

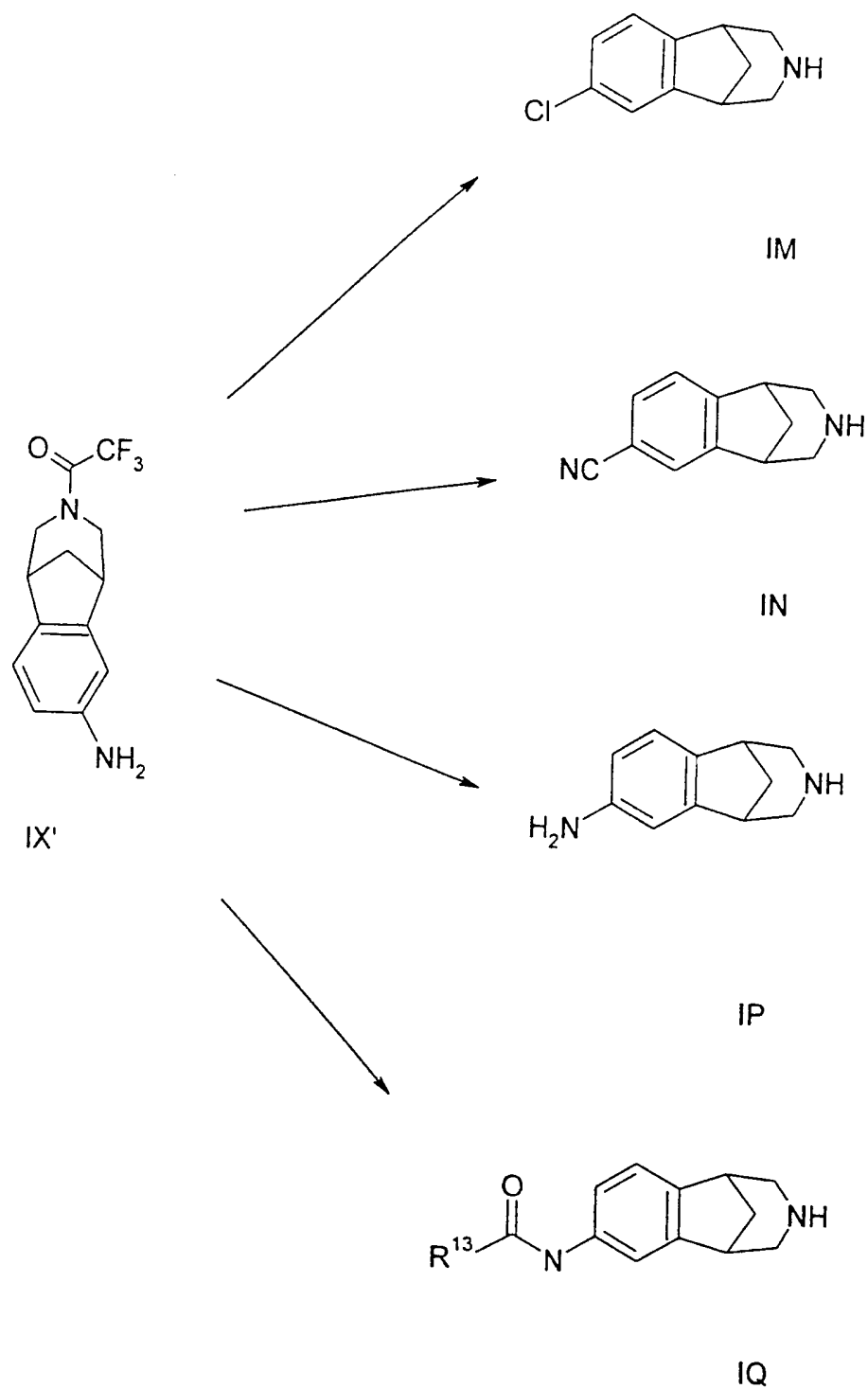
S c h e m a 8



S c h e m a 9



S c h e m a 1 0



Ve schemech 1 až 10 je ilustrována syntéza sloučenin obecného vzorce I.

Při postupu podle schematu 1 se výchozí látka obecného vzorce III nechá reagovat s anhydridem trifluoroctové kyseliny za přítomnosti pyridinu za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV. Tato reakce se obvykle provádí v methylenchloridu při teplotě od asi 0°C do asi teploty místnosti.

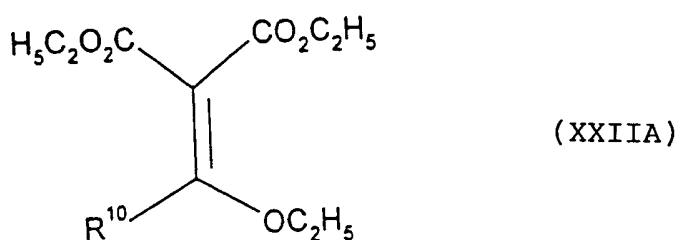
Sloučenina obecného vzorce IV se poté převede na dinitroderivát obecného vzorce IIA následujícím postupem. Sloučenina obecného vzorce IV se přidá ke směsi 4 nebo více ekvivalentů trifluormethansulfonové kyseliny ($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{OH}$) a 2 až 3 ekvivalentů kyseliny dusičné v chlorovaném uhlovodíkovém rozpouštědle, jako chloroformu, dichlorethanu (DCE) nebo methylenchloridu. Výsledná směs se nechá reagovat asi 5 až 24 hodin. Obě reakce popsané výše se obvykle provádějí při teplotě v rozmezí od asi -78 do asi 0°C po dobu asi 2 hodin, načež se reakční směs nechá během zbývajících doby zahřát na teplotu místnosti.

Redukcí sloučeniny obecného vzorce IIA za použití způsobů dobře známých odborníkům v tomto oboru se získá sloučenina obecného vzorce IIB. Tato reakce se provádí například za použití vodíku a palladiového katalyzátoru, jako hydroxidu palladnatého, v methanolu, přibližně při teplotě místnosti.

Při postupu podle schematu 2 se sloučenina obecného vzorce IIA převede na odpovídající sloučeninu, v níž je trifluoracetylová chránicí skupina nahrazena chránicí skupinou t-Boc, obecného vzorce VIA tak, že se nejprve nechá reagovat s hydroxidem nebo uhličitánem alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin nebo hydroxidem nebo uhličitánem amonným a izolovaný produkt této reakce se nechá reagovat s diterc.-

butyldikarbonátem. Reakce s hydroxidem nebo uhličitanem alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin nebo hydroxidem nebo uhličitanem amonným se obvykle provádí ve vodném alkoholu, dioxanu nebo tetrahydrofuranu (THF) při teplotě od asi teploty místnosti do asi 70°C, přednostně při asi 70°C, po dobu asi 1 až asi 24 hodin. Reakce izolovaného nechráněného aminu nebo adiční soli takového aminu s kyselinou z výše popsané reakce s diterc.butyldikarbonátem se přednostně provádí v rozpouštědle, jako tetrahydrofuranu, dioxanu nebo methylenchloridu, při teplotě od asi 0°C do asi teploty místnosti. Tato reakce se provádí popřípadě za přítomnosti báze. Pokud je reakčním činidlem sůl aminu, používá se báze přednostně. Výslednou sloučeninu obecného vzorce VIA je možno převést na odpovídající diaminoderivát obecného vzorce VIB za použití postupu popsaného výše pro převod dinitrosloučeniny obecného vzorce IIA na odpovídající diaminosloučeninu obecného vzorce IIB.

Sloučeninu obecného vzorce VIB je možno na požadovanou sloučeninu obecného vzorce VII převádět tak, že se sloučenina obecného vzorce VIB nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce XXIIA



kde R^{10} představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituovanou 1 až 7 atomy fluoru, arylalkylskupinu s 0 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, jejíž aryllová část je zvolena z fenylskupiny a naftylskupiny, nebo heteroarylalkylskupiny s 0 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, jejíž heteroarylová část je zvolena z pěti- až sedmi-

členných aromatických kruhů obsahujících 1 až 4 heteroatomy zvolené z kyslíku, dusíku a síry, přičemž každá z výše uvedených aryl- a heteroarylskupin je popřípadě substituována jedním nebo více, přednostně 0 až 2, substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituované 1 až 7 atomy fluoru, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituované 1 až 7 atomy fluoru a kyanoskupiny. Přednostním rozpouštědlem pro tuto reakci je směs ethanolu a kyseliny octové v poměru 10 : 1. Reakční teplota leží v rozmezí od asi 40 do asi 100°C a přednostně je asi 60°C. Jako jiná vhodná rozpouštědla je možno uvést kyselinu octovou, ethanol a isopropylalkohol.

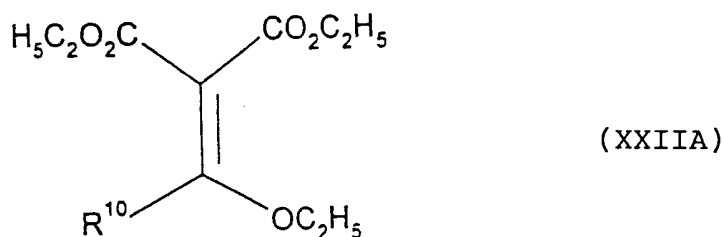
Alternativní způsoby výroby sloučenin obecného vzorce VII ze sloučenin obecného vzorce VIB jsou popsány v Segelstein et al., Tetrahedron Lett., 1993, 34, 1897.

Odstraněním chránicí skupiny t-Boc ze sloučeniny obecného vzorce VII se získá odpovídající sloučenina obecného vzorce IA. Chránicí skupinu je možno odstraňovat za použití způsobů dobře známých odborníkům v tomto oboru. Sloučeninu obecného vzorce VII je například možno nechat reagovat s bezvodou kyselinou, jako kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou methansulfonovou nebo kyselinou trifluoroctovou, přednostně kyselinou chlorovodíkovou v ethylacetátu, při teplotě od asi 0 do asi 100°C, přednostně při asi teplotě místnosti až asi 70°C, po dobu 1 až 24 hodin.

Sloučeninu obecného vzorce VII je možno převést na odpovídající sloučeninu obecného vzorce IB reakcí se sloučeninou obecného vzorce $R^{17}Z$, kde R^{17} má význam jako R^{10} definovaný výše, a Z představuje odstupující skupinu, jako halogen nebo sulfonátovou skupinu, například chlor, brom,

methansulfonátovou nebo p-toluensulfonátovou skupinu, za přítomnosti báze, jako hydridu, hydroxidu nebo uhličitanu alkalického kovu, přednostně hydroxidu draselného, v polárním rozpouštědle, jako vodě, dimethylsulfoxidu (DMSO), tetrahydrofuranu nebo dimethylformamidu, přednostně směsi dimethylsulfoxidu a vody, načež se výše popsaným způsobem odštěpí chránicí skupina. Reakce se sloučeninou obecného vzorce $R^{17}Z$ se obvykle provádí při teplotě od asi teploty místnosti do asi 100°C , přednostně při asi 50°C , po dobu asi 5 hodin.

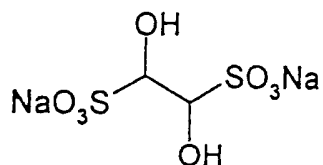
Schema 3 ilustruje alternativní způsob výroby sloučenin obecného vzorce IB ze sloučenin obecného vzorce VIA. Tomuto způsobu se dává přednost při výrobě sloučenin obecného vzorce IB, kde R^{17} představuje objemnou skupinu, jako skupinu obsahující aryl nebo heteroaryl, nebo v případě, že skupina R^{17} nemůže být připojena, jak je to znázorněno ve schematu 2, za použití alkylace nebo substituce arylu. Při postupu podle schematu 3 se sloučenina obecného vzorce VIA nechá reagovat s vhodnou sloučeninou obecného vzorce $R^{17}\text{NH}_2$ v polárním rozpouštědle, jako tetrahydrofuranu, dimethylformamidu nebo dimethylsulfoxidu, přednostně tetrahydrofuranu, při teplotě od asi teploty místnosti do asi 100°C , přednostně při teplotě zpětného toku, po dobu asi 4 až 18 hodin. Výsledná sloučenina obecného vzorce XXIII se poté převede na odpovídající sloučeninu obecného vzorce XXIV redukcí nitroskupiny na aminoskupinu za použití způsobů dobře známých odborníkům v tomto oboru. Takové způsoby jsou například uvedeny výše v souvislosti s konverzí sloučenin obecného vzorce IIA na sloučeninu obecného vzorce IIB podle schematu 1, a blíže popsány v příkladech provedení 12B a 18B. Uzavření imidazolového kruhu za vzniku sloučeniny obecného vzorce XXV je možno dosáhnout tak, že se sloučenina obecného vzorce XXIV z výše popsané reakce nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce XXIIA



kde R^{10} má výše uvedený význam, za použití způsobu popsaného v souvislosti s převáděním sloučenin obecného vzorce VIB na sloučeniny obecného vzorce VII.

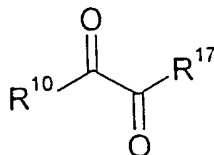
Odstraněním chránicí skupiny ze sloučeniny obecného vzorce XXV se získá odpovídající sloučenina obecného vzorce IB. Toto odstranění je možno provést za použití způsobů dobře známých odborníkům v tomto oboru, například způsobů, které jsou popsány výše v souvislosti s přípravou sloučenin obecného vzorce IA z odpovídajících sloučenin obecného vzorce VII.

Ve schematu 4 je ilustrován způsob výroby sloučenin obecného vzorce IC, kde R^{10} a R^{17} mají výše uvedený význam. Při postupu podle schematu 4 se sloučenina obecného vzorce VIB nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce



(adičním produktem hydrogensířičitanu sodného s ethandionovou sloučeninou) ve vodě nebo jiném polárním rozpouštědle, jako tetrahydrofuranu, dimethylformamidu nebo dimethylsulfoxidu, přednostně směsi vody a rozpouštědla mísitelného s vodou, jako tetrahydrofuranu, po dobu asi 1 až 4 hodin. Reakce se provádí při teplotě v rozmezí od asi 40°C do asi 100°C, přednostně při teplotě zpětného toku.

Alternativně je sloučeninu obecného vzorce VIB možno nechat reagovat se sloučeninou obecného vzorce



(dvojitá kondenzační reakce) v polárním rozpouštědle, jako tetrahydrofuranu, vodě nebo kyselině octové, přednostně směsi vody a tetrahydrofuranu. Tato reakce se typicky provádí při teplotě od asi 40 do asi 100°C, přednostně při teplotě zpětného toku, po dobu asi 2 až 4 hodin.

Požadovaný chinoxolin obecného vzorce IC je poté možno připravit deprotekcí sloučenin z obou výše popsanych reakcí za použití způsobů popsanych výše v souvislosti s převodem sloučeniny obecného vzorce VII na jednu ze sloučenin obecného vzorce IA.

Ve schematu 5 je ilustrován způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, kde R^2 a R^3 , dohromady s benzokruhem, k němuž jsou připojeny, tvoří benzoxazolový kruhový systém. Taková sloučenina, kde R^1 představuje vodík, je ve schematu 5 znázorněna vzorcem IE. Při postupu podle schematu 5 se sloučenina obecného vzorce XXII, kde Y představuje nitroskupinu, halogen, trifluormethansulfonátovou skupinu nebo diazoniovou sůl, se nechá reagovat s octanem draselným nebo jiným karboxylátem alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin, v rozpouštědle, jako dimethylsulfoxidu (DMSO), dimethylformamidu nebo acetonitrilu, přednostně dimethylsulfoxidu. Tato reakce se obvykle provádí po dobu 12 až 24 hodin. Vhodná teplota leží v rozmezí od asi 70 do asi 140°C, a přednost se dává teplotě asi 100°C.

Výše popsanou reakcí se získá sloučenina obecného vzorce VIII, kterou je následně možno převést na požadovanou sloučeninu obecného vzorce IE následujícím postupem. Nejprve se sloučenina obecného vzorce VIII redukuje reakcí s vodíkem a palladiovým nebo platinovým katalyzátorem, jako hydroxidem palladnatým v methanolu při teplotě od asi 0 do asi 70°C, přednostně při teplotě místností, za vzniku odpovídajícího aminoderivátu. Produkt této reakce se poté nechá reagovat s chloridem kyseliny obecného vzorce $R^{10}COCl$ nebo anhydridem kyseliny obecného vzorce $(R^{10}CO)_2O$, kde R^{10} představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo sloučeninou obecného vzorce $R^{10}C(OC_2H_5)_3$, ve vhodném inertním rozpouštědle, jako dekalinu, chlorbenzenu nebo xylenech, přičemž přednost se dává směsi xylenů. Tato reakce se obvykle provádí při teplotě od asi 120 do 150°C, přednostně při asi 140°C. V případě, že se jako reakčního činidla použije sloučeniny obecného vzorce $R^{10}COCl$, k reakční směsi se přednostně přidává stechiometrické množství triethylaminu (TEA) nebo jiné organické terciární aminové báze a katalytické množství pyridinium-p-toluensulfonové kyseliny nebo pyridinium-p-toluensulfonátu (PPTs). Pokud se jako reakčního činidla použije sloučeniny obecného vzorce $R^{10}C(OC_2H_5)_3$, k reakční směsi se přednostně přidává katalytické množství PPTs.

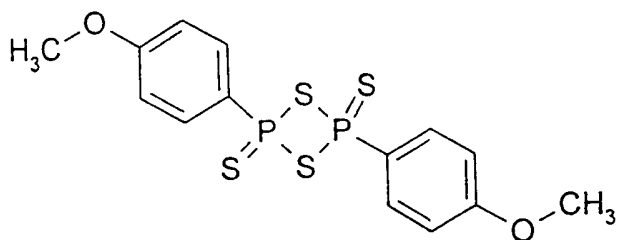
Odstraněním trifluoracetylové chránicí skupiny dusíku se získá požadovaná sloučenina obecného vzorce IE. Tato reakce se provádí za použití způsobů dobře známých odborníkům v tomto oboru, například tak, že se chráněná sloučenina nechá reagovat s nižším alkanolem a vodným hydroxidem nebo uhličitánem alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin nebo hydroxidem nebo uhličitánem amonným, například vodným uhličitánem sodným, při teplotě od asi 50 do asi 100°C, přednostně při asi 70°C, po dobu asi 2 až 6 hodin.

Ve schematu 6 je ilustrován způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, kde R^1 představuje vodík a R^2 a R^3 dohromady s benzokruhem, k němuž jsou připojeny, tvoří benzothiazolový kruhový systém. Při postupu podle schematu 6 se sloučenina obecného vzorce III nechá reagovat s anhydridem trifluoroctové kyseliny za vzniku odpovídající sloučeniny, v níž je kruhový dusík chráněn trifluoracetylskupinou a výsledná sloučenina s chráněným dusíkem se poté nechá reagovat se dvěma ekvivalenty anhydridu trifluormethansulfonové kyseliny a jedním ekvivalentem kyseliny dusičné za vzniku odpovídající sloučeniny obecného vzorce IX s jediným nitrosubstituentem na benzokruhu. Reakce s trifluoroctovou kyselinou se obvykle provádí za přítomnosti pyridinu. Obě výše popsané reakce se obvykle provádějí v rozpouštědle inertním vůči reakci, jako chlorovaném uhlovodíkovém rozpouštědle, přednostně methylenchloridu, při teplotě od asi 0°C do asi teploty místnosti, přednostně při teplotě místnosti.

Výše uvedené transformace lze také provádět za použití jiných nitračních postupů známých odborníkům v tomto oboru.

Redukce nitroskupiny na aminoskupinu je možno dosáhnout způsobem popsaným výše za vzniku součineny obecného vzorce IX'.

Sloučenina obecného vzorce IX' se poté nechá reagovat s halogenidem nebo anhydridem karboxylové kyseliny obecného vzorce $R^{10}COX$ nebo $(R^{10}CO)_2O$, kde X představuje halogen a R^{10} představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, a pyridinem, TEA nebo jinou terciární aminovou bází, za vzniku sloučeniny obecného vzorce X, kterou je možno převést na požadovanou sloučeninu obecného vzorce XI reakcí s Lawessonovým činidlem znázorněným dále.



Reakce se sloučeninou obecného vzorce $R^{10}COX$, kde X představuje halogen, nebo $(R^{10}CO)_2O$ se obvykle provádí při teplotě od asi $0^\circ C$ do asi teploty místnosti, přednostně při teplotě místnosti. Reakce s Lawessonovým činidlem se obvykle provádí v rozpouštědle inertním vůči reakci, jako benzenu nebo toluenu, přednostně toluenu, při teplotě od asi teploty místnosti do asi teploty zpětného toku reakční směsi, přednostně při teplotě zpětného toku.

Uzavření benzothiazolového kruhu a deprotektace dusíku za vzniku požadované sloučeniny obecného vzorce IF je možno provádět tak, že se sloučenina obecného vzorce XI nechá reagovat s ferrikyanidem draselným nebo hydroxidem sodným ve směsi vody a methanolu ($NaOH/H_2O/CH_3OH$) při teplotě od asi 50 do asi $70^\circ C$, přednostně při asi $60^\circ C$ po dobu asi 1,5 hodiny.

Ve schematu 7 je ilustrován způsob výroby sloučenin obecného vzorce III, kterých se používá jako výchozích látek při způsobu podle schematu 1, nebo sloučenin obecného vzorce IG, kde R^2 a R^3 tvoří kruh (ve schematu označen jako "A"), jak je uvedeno v definici sloučenin obecného vzorce I. Při postupu podle schematu 7 se sloučenina obecného vzorce XII, kde X^1 a X^2 jsou nezávisle zvoleny z chloru, fluoru, bromu a jodu, přičemž alespoň jeden z X^1 a X^2 představuje brom nebo jod, nechá reagovat s cyklopentadienem za přítomnosti kovového hořčíku, v tetrahydrofuranu, dioxanu nebo jiném

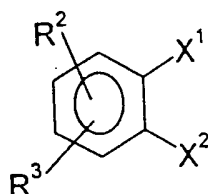
etherovém rozpouštědle, při teplotě od asi 40 do asi 100°C, přednostně přibližně při teplotě zpětného toku, za vzniku sloučeniny obecného vzorce XIII. Reakcí výsledné sloučeniny obecného vzorce XIII s N-methylmorfolin-N-oxidem (NMO) a oxidem osmičelým v acetonu při asi teplotě místnosti se získá odpovídající sloučenina obecného vzorce XIIIa.

Sloučeninu obecného vzorce XIIIa je poté možno převést na odpovídající sloučeninu obecného vzorce XIV za použití následujícího postupu. Nejprve se sloučenina obecného vzorce XIIIa nechá reagovat s jodistanem sodným ve směsi chlorovaného uhlovodíku, přednostně dichlorethanu (DCE) a vody, nebo octanem olovičitým v chlorovaném uhlovodíkovém rozpouštědle, při teplotě od asi 0°C do asi teploty místnosti, za vzniku dialdehydového nebo glykalového meziproduktu. Produkt této reakce se poté nechá reagovat s benzylaminem a triacetoxyborhydridem sodným v chlorovaném uhlovodíkovém rozpouštědle při teplotě od asi 0°C do asi teploty místnosti, přednostně při teplotě místnosti, za vzniku požadované sloučeniny obecného vzorce XIV. Odstraněním benzylové chránicí skupiny ze sloučeniny obecného vzorce XIV se získá sloučenina obecného vzorce III (kde kruh A chybí) nebo IG (když je kruh A přítomen). Tuto deprotektci je možno provádět postupy dobře známými odborníkům v tomto oboru, například reakcí volné báze s jedním ekvivalentem kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové (za vzniku odpovídající adiční soli s kyselinou) a následně reakcí s vodíkem a hydroxidem palladnatým v methanolu při asi teplotě místnosti.

Ve stupni reduktivní aminace popsaném výše a dále v tomto textu, je jako alternativy k benzylaminu také možno použít amoniaku, hydroxylaminu, alkoxyaminů, methylaminu, allylaminu a substituovaných benzylaminů (například difenylmethylaminu a 2- a 4-alkoxy substituovaných benzylaminů).

Tyto sloučeniny je možno použít ve formě volné báze nebo soli, přednostně acetátové soli a lze je následně odstranit způsoby popsány pro každou z těchto sloučenin v publikaci T. W. Greene a G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 1991, John Wiley & Sons, New York, NY, USA.

Způsobu podle schematu 7 je rovněž možno použít pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, kde R^2 a R^3 dohromady netvoří kruh a nepředstavují oba atomy vodíku, tak, že se výchozí sloučenina obecného vzorce XII nahradí vhodnou sloučeninou obecného vzorce XII'



(XII')

Ve schemech 8, 9 a 10 jsou ilustrovány způsoby výroby sloučenin obecného vzorce I, kde R^1 představuje vodík, a R^2 a R^3 představují řadu různých substituentů definovaných výše, ale netvoří kruh.

Ve schematu 8 je ilustrována varianta způsobu znázorněného ve schematu 7, které lze použít pro výrobu sloučenin, které jsou shodné se sloučeninami obecného vzorce III s tím rozdílem, že benzokruh je substituován skupinou fluoru nebo alkoxy skupinou (R^{18} ve schematu 8). Tato sloučenina je ve schematu 8 znázorněna vzorcem 1H. Při postupu podle schematu 8, když například R^{18} představuje fluor, se 1,3-difluorbenzen nechá reagovat se silnou bází, jako dialkylaminem alkalického kovu nebo alkylovou nebo arylkovou sloučeninou alkalického kovu v etherovém rozpouštědle, jako ethyletheru nebo tetrahydrofuranu, při teplotě nižší než -50°C , načež se reakční směs rozloží jodem nebo N-jodsukcinamidem za vzniku 1,3-difluor-2-jodbenzenu.

Sloučenina 1,3-difluor-2-jodbenzen (ve schematu 8 vzorce XVI) se poté převede na sloučeninu obecného vzorce IH řadou reakcí (která je ve schematu 8 znázorněna jako XVI → XVII → XVIII → XIX → IH), která je analogická řadě reakcí popsané výše a znázorněné ve schematu 7 v souvislosti s převáděním sloučenin obecného vzorce XIII na sloučeniny obecného vzorce IG nebo III. Sloučeninu obecného vzorce XVI je na sloučeninu obecného vzorce XVII také možno převést reakcí směsi sloučeniny obecného vzorce XVI a cyklopentadienu s alkyllithným činidlem, přednostně n-butyllithiem, v inertním uhlovodíkovém rozpouštědle, jako petroletheru nebo methylcyklohexanu, při teplotě od asi -20°C do asi teploty místnosti, přednostně při asi 0°C.

Sloučeninu obecného vzorce IH lze poté převést na odpovídající derivát obecného vzorce XX s chráněným dusíkem za použití způsobu popsaných výše pro syntézu sloučeniny obecného vzorce IV podle schematu 1. Nitrací sloučeniny obecného vzorce XX za použití způsobu popsaného výše pro výrobu sloučeniny obecného vzorce IX podle schematu 6 se získá sloučenina obecného vzorce XXI, kde benzokruh je substituován zároveň fluorem a nitroskupinou nebo alkoxy-skupinou a nitroskupinou. Sloučeniny obecného vzorce XXI je možno použít pro výrobu různých sloučenin obecného vzorce I, kde jeden z R^2 a R^3 představuje fluor, za použití způsobů, které jsou odborníkům v tomto oboru dobře známy, například tak, že se nitroskupina nejprve převede na aminoskupinu, aminoskupina se způsobem znázorněným ve schematu 10 převede na jiný substituent a poté se odstraní chránicí skupina dusíku.

Sloučenina obecného vzorce XXI působí jako regioisomerní funkční ekvivalent sloučenin obecného vzorce IIA, VIA a XXII tak, že atom fluoru sloučeniny obecného vzorce XXI reaguje podobně jako nitroskupina a skupina Y ve slouče-

ninách obecného vzorce IIA, VIA a XXII, takže je možno ji podrobit stejné řadě reakcí popsaných výše v souvislosti s posledně uvedenými třemi sloučeninami, což poskytuje alternativní způsob výroby produktů takových reakcí. Podobně je alkokyskupinu ve sloučenině obecného vzorce XXI (R^{18} = alkoxy) před zavedením nebo po zavedení nitroskupiny možno převést na hydroxyskupinu a výslednou sloučeninu výše popsaným způsobem převést na isomerní produkty. Jako výše popsaná skupina Y také může účinkovat trifluormethansulfonátová sůl takového hydroxyderivátu.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 představuje skupinu -O-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylskupinu s 1 až 6 stomy uhlíku nebo arylskupinu, kde "aryl" má význam uvedený v definici obecného vzorce I, a R^3 představuje vodík nebo jeden ze zbývajících substituentů popsaných výše v definici obecného vzorce I, je možno připravovat způsobem popsaným výše a znázorněným ve schematu 8, při němž se jeden z atomů fluoru sloučeniny obecného vzorce XV nahradí -O-alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo arylskupinou.

Ve schematu 9 jsou ilustrovány způsoby výroby sloučeniny obecného vzorce I, kde (a) R^1 představuje vodík a R^2 představuje skupinu $R^7R^8NO_2S-$; (b) R^1 a R^2 oba představují chlor; a (c) R^1 představuje vodík a R^2 představuje skupinu $R^{13}C(=O)-$. Tyto sloučeniny jsou ve schematu 9 uvedeny jako (a) sloučeniny obecného vzorce IJ, (b) sloučeniny obecného vzorce IK a (c) sloučeniny obecného vzorce IL.

Podle schematu 9 je možno sloučeniny obecného vzorce IJ připravovat reakcí sloučeniny vzorce IV se dvěma nebo větším počtem ekvivalentů halogensulfonové kyseliny, přednostně chlorsulfonové kyseliny, při teplotě od asi 0°C do asi teploty místnosti. Reakcí takto vzniklého derivátu

chlorsulfonové kyseliny s aminem obecného vzorce R^7R^8NH , kde R^7 a R^8 mají výše uvedený význam, s následujícím odštěpením chránicí skupiny dusíku, se získá požadovaná sloučenina vzorce IJ.

Sloučeniny obecného vzorce IK je možno připravovat reakcí sloučeniny obecného vzorce IV s jodtrichloridem v chlorovaném uhlovodíkovém rozpouštědle, po níž následuje odstranění chránicí skupiny dusíku. Reakce s jodtrichloridem se obvykle provádí při teplotě od asi $0^{\circ}C$ do asi teploty místnosti, přednostně při asi teplotě místnosti. Podobně je možno připravovat analogické mono- nebo dibromované nebo mono- nebo diiodované sloučeniny tak, že se sloučenina obecného vzorce IV nechá reagovat s N-jodsukcinimidem nebo N-bromsukcinimidem v trifluormethansulfonové kyselině jako rozpouštědle a poté se výše popsaným způsobem odstraní chránicí skupina dusíku.

Reakcí sloučeniny obecného vzorce IV s halogenidem kyseliny obecného vzorce $R^{13}COCl$ nebo anhydridem kyseliny obecného vzorce $(R^{13}CO)_2O$, popřípadě za přítomnosti rozpouštědla inertního vůči reakci, jako chlorovaného uhlovodíkového rozpouštědla, přednostně methylenchloridu, za přítomnosti Lewisovy kyseliny, jako chloridu hlinitého, při teplotě od asi 0 do asi $100^{\circ}C$, a následnou deprotekcí dusíku, se získá sloučenina obecného vzorce IL. Reakci s halogenidem nebo anhydridem kyseliny lze provádět za použití jiných známých Lewisových kyselin nebo jiných způsobů Fridel-Craftsovy acylace, které jsou odborníkům v tomto oboru známy.

Uváděné reakce, v nichž se do sloučeniny obecného vzorce IV zavádí skupina NO_2 , $-SO_2NR^7R^8$, $-COR^{13}$, jod, brom nebo chlor, znázorněné ve schématu 9 a popsané výše lze provádět za použití analogických sloučenin, kde R^2 předsta-

vuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, halogen, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu $\text{-NHCONR}^7\text{R}^8$, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, kde R^2 a R^3 mají význam uvedený výše v definici sloučenin obecného vzorce I.

Sloučeniny, které jsou shodné se sloučeninami obecného vzorce IL, ale stále obsahují chránicí skupinu dusíku, je možno převést na odpovídající O-acylsubstituované sloučeniny, tj. sloučeniny v nichž je skupina -C(=O)R^{13} v obecném vzorci IL nahrazena skupinou -O-C(=O)R^{13} , za použití Baeyer-Villigerova způsobu známého odborníkům v tomto oboru. Výsledné sloučeniny je možno částečně hydrolyzovat, jak je popsáno například v příkladu 35, za vzniku odpovídajících hydroxysubstituovaných sloučenin, které lze následně alkylovat na odpovídající alkoxy substituované sloučeniny. Jak je popsáno v příkladu 36 je takových O-acylsubstituovaných sloučenin také možno použít pro výrobu různě substituovaných benzisoxazolů.

Ve schematu 10 jsou ilustrovány způsoby výroby sloučenin obecného vzorce I, kde (a) R^1 představuje vodík a R^2 představuje chlor; (b) R^1 představuje vodík a R^2 představuje kyanokupinu; (c) R^1 představuje vodík a R^2 představuje aminoskupinu; a (d) R^1 představuje vodík a R^2 představuje skupinu $\text{R}^{13}\text{C(=O)N(H)-}$. Tyto sloučeniny jsou ve schematu 10 označeny jako sloučeniny vzorce (a) IM, (b) IN, (c) IP a (d) IQ.

Sloučeniny obecného vzorce IM je možno připravovat ze sloučenin obecného vzorce IX' tak, že se vytvoří diazoniová sůl, například s dusitanem alkalického kovu a silnou minerální kyselinou (například kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou sírovou nebo kyselinou bromovodíkovou) ve vodě, načež následuje reakce s halogenidovou solí mědi, například chloridem mědným. Deprotekce dusíku za použití výše popsa-

ných způsobů se získá požadovaná sloučenina obecného vzorce IM. Také je možno využít alternativních způsobů tvorby diazoniových solí, které jsou známy a využívány odborníky v tomto oboru. Výše uvedená reakce se obvykle provádí při teplotě v rozmezí od asi 0 do asi 60°C, přednostně při asi 60°C, po dobu asi 15 minut až asi 1 hodiny.

Reakcí diazoniové soli připravené výše popsaným způsobem s jodidem draselným ve vodném médiu se získají analogické jodové deriváty. Tato reakce se obvykle provádí při teplotě od asi 0°C do asi teploty místnosti, přednostně při asi teplotě místnosti. Výsledné sloučeniny nebo její analogické N-terc.butylkarbonátové chráněné formy je možno použít pro výrobu odpovídajících kyanoderivátů při reakci s kyanidem měďným a kyanidem sodným v dimethylformamidu, N,N-dimethylpropylmočovíně (DMPU) nebo dimethylsulfoxidu, přednostně dimethylformamidu, při teplotě od asi 50 do asi 180°C, přednostně při asi 150°C. Deprotekcí dusíku výše popsaným způsobem se získá požadovaná sloučenina obecného vzorce IM.

Výše popsaných jodidových derivátů je také možno použít pro zavedení různých jiných substituentů, jako jsou arylové, acetylenové a vinylové substituenty, jakož i přípravu odpovídajících karbonyl esterů a amidů, způsoby katalyzovanými palladiem nebo niklem, známými odborníkům v tomto oboru, jako je Heckova, Suzukiho a Stilleho kopulace a Heckova karbonylace.

Deprotekcí dusíku sloučeniny obecného vzorce IX' se získá sloučenina obecného vzorce IP.

Sloučeninu obecného vzorce IX' je možno acylovat se sloučeninou obecného vzorce $R^{13}COCl$ nebo $(R^{13}CO)_2O$ za použití způsobů popsaných výše. Poté je možno provést deprotekcii

dusíku za vzniku sloučeniny obecného vzorce IQ. Podobným způsobem se po reakci chráněného aminu se sloučeninou obecného vzorce $R^{13}SO_2X$, kde X představuje chlor nebo brom, a následné deprotektci dusíku získá odpovídající sulfonamidový derivát.

Jako jiné vhodné chránicí skupiny aminoskupiny, kterých je alternativně možno použít při způsobech popsaných v tomto textu, lze uvést $-COCF_3$, $-COCCl_3$, $-COOCH_2CCl_3$, $-COO$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a $-COOCH_2C_6H_5$. Tyto skupiny jsou stabilní za zde popsaných podmínek a lze je odstraňovat způsoby popsanými v publikaci Greene, "Protective Groups in Organic Chemistry" citované výše.

Ve všech výše diskutovaných reakcích nebo reakcích znázorněných ve schemech 1 až 10 tlak nepředstavuje kritickou veličinu, pokud není uvedeno jinak. Pro tyto postupy jsou obecně přijatelné tlaky od asi 50 do asi 500 kPa, přednost se však dává okolnímu tlaku, tj. tlaku okolo 100 kPa, s ohledem na účelnost.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné soli ("účinné sloučeniny") je možno podávat perorální, transdermální (například za použití transdermálních náplastí), intranasální, sublinguální, rektální, parenterální nebo topickou cestou. Přednost se dává transdermálnímu a perorálnímu podáváníí. Obvykle se tyto sloučeniny nejvhodněji podávají v dávkách v rozmezí od asi 0,25 mg do asi 1500 mg za den, přednostně od asi 0,25 do asi 300 mg za den, ve formě jediné nebo několika dílčích dávek, přestože se samozřejmě budou vyskytovat variace těchto dávek v závislosti na hmotnosti a stavu léčeného subjektu a konkrétně zvolené cestě podáváníí. Nejvýhodnější denní dávka leží v rozmezí od asi 0,01 mg do asi 10 mg na kilogram tělesné hmotnosti.

Nicméně se mohou vyskytovat odchylky od tohoto rozmezí v závislosti na hmotnosti a stavu léčené osoby a individuální odpovědi na toto léčivo, jakož i na typu zvoleného farmaceutického prostředku a časovém období a intervalu, v němž se léčivo podává. V některých případech může být výhodnější nižší úroveň dávkování, než je výše uvedená spodní hranice, zatímco v jiných případech může být vhodnější použít i dávky přesahujících výše uvedenou horní hranici, aniž by to vyvolalo nějaké škodlivé vedlejší účinky, za předpokladu, že takové vyšší dávky se nejprve rozdělí do několika menších dílčích dávek, jejichž podání se rozloží v průběhu dne.

Účinné sloučeniny se mohou podávat samotné nebo v kombinaci s farmaceuticky vhodnými nosiči nebo ředidly některou z výše uvedených několika cest. Účinné sloučeniny se mohou podávat ve formě nejrozličnějších dávkovacích forem, v nichž mohou být smísena s různými farmaceuticky vhodnými inertními nosiči a zpracována do podoby tablet, tobolek, transdermálních náplastí, pastilek, tvrdých bonbonů, prášků, sprejů, krémů, salves, čípků, želé, gelů, past, lotionů, mastí, vodných suspenzí, injekčních roztoků, elixírů, sirupů apod. Takové nosiče zahrnují pevná ředidla nebo plniva, sterilní vodná média a různá netoxická organická rozpouštědla atd. Farmaceutické kompozice pro perorální podávání mohou kromě toho přídatně obsahovat sladidla a/nebo aroma-tizační přísady. Terapeuticky účinné sloučeniny podle vynálezu jsou v takových dávkových formách přítomny v koncentraci od asi 5,0 do asi 70 % hmotnostních.

Pro perorální podávání se může použít tablet obsahujících různé excipienty, jako je mikrokrytalická celulóza, citran sodný, uhličitan vápenatý, dikalciumfosfát a glycin, spolu s různými rozvolňovacími látkami, jako je škrob (přednostně kukuřičný, bramborový nebo tapiokový škrob), kyselina alginová a určité komplexní silikáty, spolu s granulačními po-

jivy, jako je polyvinylpyrrolidon, sacharosa, želatina a klovatina. Pro tabletovací účely mohou být přídatně přítomna lubrikační činidla, jako je stearan hořečnatý, natrium-laurylsulfát a mastek. Pevné prostředky podobného typu mohou být také přítomny jako náplně v želatinových tobolkách. V tomto případě obsahují použité prostředky přednostně také laktosu nebo vysokomolekulární polyethylenglykoly. Při výrobě vodných suspenzí a/nebo elixírů, které se hodí pro orální podávání, se může účinná přísada mísit s různými sladidly nebo aromatizačními látkami, barvicími přísadami či barvivy a - pokud je to zapotřebí - emulgátory a/nebo suspenzními činidly a dále také takovými ředidly, jako je voda, ethanol, propylenglykol, glycerol a jejich různé kombinace.

Pro parenterální podávání se může použít roztoků terapeuticky užitečných sloučenin podle vynálezu buď v sezamovém nebo arašídovém oleji, nebo ve vodném propylen-glykolu. Vodné roztoky by měly být, pokud je to nutné, účelně pufrovány (přednostně na pH vyšší než 8) a kapalně ředidlo by mělo být nejprve isotonizováno. Takové vodné roztoky se hodí pro intravenosní injekční podávání. Olejové roztoky se hodí pro intraartikulární, intramuskulární a subkutánní injekční podávání. Výroba všech takových roztoků za sterilních podmínek se snadno provádí standardními farmaceutickými technologiemi, které jsou dobře známy odborníkům v tomto oboru.

Účinné sloučeniny podle vynálezu je také možno podávat topicky ve formě krémů, náplastí, želé, gelů, past, mastí apod., v souladu se standardní farmaceutickou praxí.

Biologické zkoušky

Schopnost účinných sloučenin při potlačování vazby nikotinu ke specifickým receptorovým místům se stanoví následujícím postupem, který je modifikací způsobů popsanych v Lippiello, P. M. a Fernandes, K. G., The Binding of L-[³H]Nicotin To A single Class of High-Affinity Sites in Rat Brain Membranes, Molecular Pharm., 29, 448 až 454, 1986 a Anderson, D. J. a Arneric, S. P., Nicotinic Receptor Binding of ³H-Cytisinu, ³H-Nicotine and ³H-Methylkarbamylcholine In Rat Brain, European J. Pharm., 253, 261 až 267, 1994.

Postup

Samci potkana Sprague-Dawley (200 až 300 g) od firmy Charles River se chovají ve skupinách v zavěšených drátěných klecích z nerezové oceli za podmínek 12hodinového cyklu světlo/tma (světlo od 7 do 19 hodin). Podává se jim standardní krmivo Purina Rat Chow a voda ad libitum.

Potkani se usmrtí dekapitací. Mozky se vyjmou ihned po dekapitaci a způsobem popsaným v Lippiello a Fernandez (Molec. Pharmacol, 29, 448 až 454, 1986) s určitými modifikacemi se z mozkové tkáně získají membrány. Celé mozky se vyjmou, opláchnou v ledově chladném pufru a během 30 sekund při 0°C homogenizují v 10 objemech pufru (hmotnost/objem) za použití zařízení Brinkmann Polytron^(R) nastaveného na 6. Pufir je tvořen 50mM Tris HCl o pH 7,5 o teplotě místnosti. Homogenát se sedimentuje centrifugací (10 minut, 50 000 x g, teplota 0 až 4°C), supernatant se slije a membrány se za použití zařízení Polytron opatrně resuspendují. Výsledná suspenze se znovu centrifuguje (10 minut, 50 000 x g, 0 až 4°C). Po druhé centrifugaci se membrány resuspendují ve zkouškovém pufru na koncentraci 1,0 g/100 ml. Složení

standardního zkouškového pufru je následující: 50mM Tris HCl, 120mM chlorid sodný, 5mM chlorid hořečnatý a 2mM chlorid vápenatý. Tento pufir má pH 7,4 a teplotu místnosti.

Rutinní zkoušky se provádějí ve zkumavkách z borosilikátového skla. Zkoušková směs obvykle sestává z 0,9 mg membránového proteinu v konečné inkubačním objemu 1,0 ml. Připraví se tři sady zkumavek, přičemž zkumavky v každé sadě obsahují 50 μ l vehikula, slepý pokus nebo roztok zkoušené sloučeniny. Do každé zkumavky se přidá 200 μ l [3 H]-nikotinu ve zkouškovém pufru a poté 750 μ l membránové suspenze. Konečná koncentrace nikotinu v každé zkumavce je 0,9nM. Konečná koncentrace cytisinu při slepém pokusu je 1 μ M. Vehikulum sestává z deionizované vody obsahující 30 μ l 1M kyseliny octové na 50 ml vody. Zkoušené sloučeniny a cytisin jsou rozpuštěny ve vehikulu. Po přidavku membránové suspenze do zkumavek se zkouška zahájí vortexováním. Vzorky se inkubují při 0 až 4°C v ledu chlazené třepané vodní lázni. Inkubace se zakončí rychlou vakuovou filtrací za přes filtry Whatman GF/B^(R) ze skleněných vláken za použití zařízení pro mnohačetnou sklizeň tkáňových kultur Brandel^(R). Po počáteční filtraci zkouškové směsi se filtry dvakrát opláchnou ledově chladným zkouškovým pufrem (vždy 5 ml) a poté umístí do čítacích trubic a před kvantifikací radioaktivity intenzivně promísí se 20 ml přípravku Ready Safe^(R) Beckman. V čítači LKB Wallach Rackbeta^(R) pro kapalinovou scintilaci s účinností 40 až 50 % se stanoví počet impulzů vzorků. Všechna stanovení se provádějí trojmo.

Výpočty

Specifickou vazbu (C) k membráně představuje rozdíl mezi celkovou vazbou ve vzorcích obsahujících pouze vehikulum a membránu (A) a nespecifickou vazbou ve vzorcích obsahujících membránu a cytisin (B), tj.

$$\text{Specifická vazba} = (C) = (A) - (B)$$

Specifickou vazbu za přítomnosti zkoušené sloučeniny (E) představuje rozdíl mezi celkovou vazbou za přítomnosti zkoušené sloučeniny (D) a nespecifickou vazbou (B), $(E) = (D) - (B)$.

$$\% \text{ Inhibice} = (1 - ((E)/(C))) \times 100$$

Sloučeniny podle vynálezu, které byly podrobeny výše popsané zkoušce vykázaly hodnotu IC_{50} méně než $10\mu M$.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezuje.

Příklady provedení vynálezu

P ř í k l a d 1

10-Azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien

A) 1,4-Dihydro-1,4-methanonaftalen

Způsob zcela nebo zčásti založený na a) Wittig G., Knauss, E., Chem. Ber. 1958, 91, 895; b) Muir, D. J., Stothers, J. B. Can. J. Chem. 1993, 71, 1290.

Hořčíkové hobliny (36,5 g, 1,5 mol) se míchají v bezvodém tetrahydrofuranu (250 ml) v suché 2litrové tříhrdlé nádobě s kulatým dnem vybavené 250ml neekvalizační kapací nálevkou s adaptérem pro proud dusíku, mechanickým míchadlem a výkonným chladičem s adaptérem pro proud dusíku. Obsah nádoby se za použití odnímatelného topného pláště za míchání zahřívá ke zpětnému toku. Ke vzniklé směsi se přidá 2-fluorbrombenzen (2 g) a poté 1 ml 3M ethylmagnesiumbromidu

(EtMgBr v tetrahydrofuranu). Kapací nálevka se naplní směsí cyklopentadienu (94,4 g, 1,43 mol, připraveného způsobem popsaným v Org. Syn. sv. V, 414 až 418) a bromfluorbenzenu (250 g, 1,43 mol, která se v oddělené nádobě pomocí chladicí lázně udržuje při 0°C a kanylou převede do kapací nálevky. K obsahu reakční nádoby se přidají malé dávky (asi 1 ml) homogenní směsi (asi 4 x), což napomůže zahájení reakce. Asi po 15 minutách je reakce zahájena (exotermie a kondenzace par), topný plášť se odejme a obsah kapací nálevky se přikapává takovou rychlostí, aby se udržel zpětný tok (1,5 hodiny). Topný plášť se znovu připevní a zpětný tok se udržuje 1,5 hodiny (TLC 100% hexany R_f 0,67).

Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a rozloží vodou (500 ml) a opatrným přidáním 1M kyseliny chlorovodíkové (200 ml, reakcí s nespotřebovaným hořčíkem dojde k vývoji plynného vodíku). Ke vzniklé směsi se přidá asi 50 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové, aby se rozpustila pevná látka. Celková doba přidavku/rozkládání reakční směsi je asi 1 hodina. Přidá se nasycený vodný roztok chloridu sodného (300 ml) a produkt se extrahuje hexany tak dlouho, až se již neodstraňuje produkt reaktivní vůči manganistanu draselnému (asi 4 x 250 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným roztokem hydrogen-uhličitanu sodného (250 ml), vysuší síranem sodným a zkoncentruje na olej (asi 200 g). Produkt se predestiluje při 78 až 83°C za tlaku 2 kPa (131 g, 64 %). (Alternativní zpracování je popsáno na str. 419, Fieser a Fieser, sv. I, Reagents for Organic Synthesis, Wiley, NY, NY, USA, 1967.)

B) 1,2,3,4-Tetrahydro-1,4-methanonaftalen-2,3-diol

S výjimkou zpracování a množství oxidu osmičelého je způsob založen na VanRheenen, V., Cha, D. Y., Hartley, W. M. Org. Syn. 1988, 6, 342.

Do 2litrové tříhrdlé nádoby s kulatým dnem vybavené adaptérem pro proud dusíku a mechanickým míchadlem se předloží 1,4-dihydro-1,4-methanonaftalen (79,5 g, 560 mmol) míchaný v acetonu (800 ml) a vodě (100 ml) a N-methylmorfolin-N-oxid (67,5 g, 576 mmol). Ke vzniklé směsi se přidá oxid osmičelý (OsO_4) (15 ml 15 mol% terc.butanolového roztoku, 1,48 mmol, 0,26 mol%). Výsledná směs se intenzivně míchá a po 60 hodinách přefiltruje. Bílý produkt se opláchne acetonem a vysuší za vzduchu (60,9 g). Matečný louh se zkoncentruje na olejovitou pevnou látku. Po trituraci s acetonem, ofiltrování a opláchnutí acetonem se získá 27,4 g produktu. Celkový výtěžek je 88,3 g (89 %). (TLC 50% ethylacetát v hexanech R_f asi 0,5). Teplota tání 176 až 177,5°C.

C) 10-Benzyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien

Způsob založený na Abdel-Magid, A. F., Carson, K. G., Harris, B. D., Maryanoff, C. A., Shah, R. D., J. Org. Chem., 1996, 61, 3849 a Mazzocchi, P. H., Stahly, B. C., J. Med. Chem., 1979, 22, 455.

1,2,3,4-Tetrahydro-1,4-methanonaftalen-2,3-diol (40 g, 227,3 mmol) se ve 2litrové nádobě s kulatým dnem pod atmosférou dusíku za chlazení ve vodní lázni (asi 10°C) míchá ve vodě (1050 ml) a 1,2-dichlorethanu (DCE) (420 ml). Ke vzniklé směsi se přidá jodistan sodný (NaIO_4) (51 g, 239 mmol) a triethylbenzylamoniumchlorid (Et_3BnNCl) (50 mg). Reakční směs se 1 hodinu míchá (mírná počáteční exotermie). Poté se oddělí vrstvy a vodná vrstva se extrahuje DCE (200 ml). Organická vrstva se promyje vodou (4 x 200 ml, nebo dokud u vodného promývacího louhu není pozorována žádná reakce škrob-jodid), poté vysuší smotkem vaty a přidá se k ní benzylamin (25,5 g, 238,6 mmol). Výsledná směs se 2 minuty míchá a ihned poté během 10 minut přidá ke směsi natrium-

triacetoxyborhydridu ($\text{NaHB}(\text{OAc})_3$) v 1,2-dichlorethanu (viz dále).

V oddělené 2litrové nádobě s kulatým dnem se pod atmosférou dusíku při 0°C za chlazení v ledové lázni magnetickým míchadlem míchá natriumtriacetoxyborhydrid (154 g, 0,727 mmol) v 1,2-dichlorethanu (800 ml) K této směsi se během 10 minut přidá směs připravená podle předchozího odstavce, a to bezodkladně po smísení dialdehydu a aminu. Výsledná oranžová směs se nechá zahřát na teplotu místnosti a 30 až 60 minut míchá.

Reakční směs se nejprve rozloží opatrným přidavkem nasyceného roztoku uhličitanu sodného (Na_2CO_3) (asi 300 ml) a vzniklá směs se 1 hodinu míchá (pH 9). Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem (2 x 300 ml). Organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (200 ml), vysuší smotkem vaty a odpaří na červený olej. Tento zbytek se rozpustí v minimálním diethyletheru a diethyletherový roztok se nechá projít přes vrstvu silikagelu (7,62 x 10,16 cm) za použití 15% ethylacetátu (EtOAc) v hexanech s 1 % 37% vodného roztoku hydroxidu amonného (NH_4OH), aby se odstranilo výchozí červené zabarvení. Filtrát se zkoncentruje na světle žlutý olej (48,5 g, 194,8 mmol, 85,7 %). (TLC 10% ethylacetát v hexanech, R_f 0,75). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,16 (m, 7H), 6,89 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,80 (d, $J = 9,5$ Hz, 2H), 2,42 (d, $J = 9,5$ Hz, 2H), 2,27 (m, 1H), 1,67 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H). APCI MS m/e 250,3 $[(M+1)^+]$

D) 10-Azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien

Alternativní způsob syntézy viz Mezzocchi, P. H., Stahly, B. C., J. Med. Chem. 1979, 22, 455.

10-Benzyl-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7)3,5-trien (70,65 g, 284 mmol) se míchá v ethylacetátu (250 ml) a pomalu za chlazení v ledové lázni smísí s 3M chlorovodíkem v ethylacetátu (1,03 ekv.). Vyloučená sraženina se odfiltruje a promyje ethylacetátem. Pevná látka se rozpustí v methanolu (250 ml) v Parrově nádobě. Ke vzniklému roztoku se přidá hydroxid palladnatý (7 g 20% hmotn./na uhlíku). Vzniklá směs se třepe za tlaku vodíku 343,5 až 274,8 kPa po dobu 24 hodin, nebo dokud reakce není podle TLC dokončena. Reakční směs se přefiltruje přes vrstvu celitu a zkoncentruje. Olejovitý pevný zbytek se azeotropicky předestiluje s methanolem (3 x), poté trituruje s acetonem a smísí s ethyletherem (Et₂O), aby se vysrážel produkt, který se poté odfiltruje. Po zkoncentrování matečných louhů a druhém zpracování se získá špinavě bílá pevná látka (48,95 g, 251 mmol, 88 %). (TLC 10% MeOH/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,2). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,18 (m, 4H), 2,97 (m, 4H), 2,68 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 2,41 (m, 1H), 1,95 (d, J = 11,0 Hz, 1H). APCI MS m/e 160,2 [(M+1)⁺]

P ř í k l a d 2

4-Fluor-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trienhydrochlorid

A) 6-Fluor-1,4-dihydro-1,4-methanonaftalen

Eisch, J. J., Burlinson, N. E., J. Amer. Chem. Soc. 1976, 98, 753 až 761; Paquette, L. A., Cottrell, D. M., Snow, R. A., J. Amer. Chem. Soc. 1997, 99, 3723 až 3733

V 75ml tříhrdlé nádobě s kulatým dnem vysušené plamenem, která je vybavena neekvalizační kapací nálevkou s adaptérem pro proud dusíku, magnetickým míchadlem a výkonným chladičem s adaptérem pro proud dusíku se míchají hořčí-

kové hobliny (0,66 g, 27,2 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (10 ml). Obsah nádoby se za použití odnímatelného topného pláště za míchání zahřívá ke zpětnému toku. Ke vzniklé směsi se přidá 2,5-difluorbrombenzen (0,1 g) a poté 3M ethylmagnesiumbromid (EtMgBr) v tetrahydrofuranu (0,1 ml). Kapací nálevka se naplní homogenní směsí cyklopentadienu (1,71 g, 25,9 mmol) a 2,5-difluorbrombenzen (5,0 g, 25,9 mmol). K obsahu reakční nádoby se přidají malé dávky (asi 0,2 ml) homogenní směsi (asi 4 x), což napomůže zahájení reakce. Asi po 15 minutách je reakce zahájena (exotermie a kondenzace par). Směs se během přidávání obsahu kapací nálevky podle potřeby zahřívá. Reakční směs se poté 1 hodinu udržuje při zpětném toku.

Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a rozloží vodou (20 ml), načež se k ní přidá 1M vodný roztok kyseliny chlorovodíkové (20 ml), aby se rozpustila pevná látka. Ke směsi se přidá nasycený vodný roztok chloridu sodného (30 ml) a produkt se extrahuje hexany (4 x 25 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlitanu sodného (25 ml), vysuší síranem sodným, přefiltrují přes vrstvu silikagelu za použití hexanů, jako promývací kapaliny. Filtrát se zkoncentruje a olejovitý zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití hexanů, jako elučního činidla. Získá se olej (780 mg, 19 %). (TLC hexany R_f 0,38). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,10 (m, 1H), 6,97 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,80 (brs, 1H), 6,78 (brs, 1H), 6,59 (m, 1H), 3,87 (brs, 2H), 2,32 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), δ ,25 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H).

B) 6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methanonaftalen-2,3-diol

6-Fluor-1,4-dihydro-1,4-methanonaftalen (680 mg, 4,22 mmol) a N-methylmorfolin-N-oxid (599 mg, 4,43 mmol) se míchají v acetonu (50 ml) a vodě (5 ml). Ke vzniklé směsi se

přidá roztok oxidu osmičelého (0,2 ml, 2,5% hmotn. roztok v terc.butanolu, 0,02 mmol). Po 72 hodinách se k výsledné směsi přidá fluorisil (5 g) a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (3 ml). Získaná směs se 1 hodinu míchá, načež se z ní odfiltruje fluorisil. Filtrát se zkoncentruje na krystalický produkt, který se trituruje s acetone a odfiltruje (524 mg, 64 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,10 (dd, $J = 8,0, 5,0$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J = 8,0, 2,3$ Hz, 1H), 6,75 (ddd, $J = 8,0, 8,0, 2,3$ Hz, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,18 (d, $J = 1,5$ Hz, 2H), 2,22 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 1,92 (dd, $J = 10,0, 1,5$ Hz, 1H). GCMS m/z 194 (M^+)

C) 10-Benzyl-4-fluor-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-
-2(7),3,5-trien

6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methanonaftalen-2,3-diol (524 mg, 2,68 mmol) a triethylbenzylamoniumchlorid (Et_3BnNCl) (10 mg) se intenzivně míchají v dichlorethanu (15 ml) a vodě (45 ml). Vzniklá směs se poté smísí s jodistanem sodným (0,603 mg, 2,82 mmol). Po 1,5 hodiny se oddělí vrstvy a vodná vrstva se extrahuje 1,2-dichlorethanem (DCE) (2 x 20 ml). Spojené organické vrstvy se promývají vodou (4 x 20 ml), dokud na škrobovém-jodidovém papírku není pozorována žádná reakce, a poté nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (20 ml). Organická vrstva se vysuší smotkem vaty a smísí s benzylaminem (0,308 ml, 2,82 mmol). Vzniklá směs se 2 minuty míchá a převede do kapací nálevky. Tento roztok se během asi 10 minut přidá k intenzivně míchané směsi natriumtriacetoxyborhydridu (1,82 g, 8,58 mmol) v 1,2-dichlorethanu (50 ml). Po dokončení přidavku se reakční směs bez chlazení 2 hodiny míchá a rozloží nasyceným vodným roztokem uhličitanu sodného (100 ml). Výsledná směs se 1 hodinu míchá, oddělí se vrstvy a vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem (3 x 30 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (50

ml), vysuší smotkem vaty a zkoncentruje. Chromatografií na silikagelu se získá olej (520 mg, 80 %). (TLC 2% aceton/-dichlormethan R_f 0,40). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,18 (m, 1H), 6,88 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 1,69 (d, J = 10,5 Hz, 1H)

D) 4-Fluor-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-
-hydrochlorid

10-Benzyl-4-fluor-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-
-2(7),3,5-trien (390 mg, 1,461 mmol), mravenčan amonný (3,04 g, 48,2 mmol) a 10% hydroxid palladnatý na uhlíku (30 mg) se smísí v methanolu (50 ml). Vzniklá směs se 1,5 hodiny pod atmosférou dusíku zahřívá ke zpětnému toku, přidá se k ní mravenčan amonný (1,0 g) a v refluxování se pokračuje 0,5 hodiny. Reakční směs se přefiltruje přes vrstvu celitu, která se opláchne methanolem. Filtrát se zkoncentruje. Zbytek se smísí s nasyceným vodným roztokem uhličitanu sodného (30 ml) a produkt se extrahuje methylenchloridem (3 x 25 ml). Organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (50 ml), vysuší smotkem vaty a zkoncentruje. Zbytek se smísí s 2M chlorovodíkem v methanolu (5 ml) a vzniklá směs se zkoncentruje. Zbytek se vyjme do minimálního methanolu a methanolický roztok se nasytí diethyletherem. Po 18hodinovém míchání se filtrací shromáždí bílé krystaly (86 mg, 28 %). (TLC 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (NH_3) R_f 0,27). (data pro volnou bázi) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,06 (m, 1H), 6,83 (m, 2H), 2,89 (m, 4H), 2,61 (dd, J = 12,0 Hz, 2), 2,37 (m, 1H), 1,87 (d, J = 11,5 Hz, 1H). APCI MS m/e 178,2 [$(M+1)^+$]. Teplota tání hydrochloridové soli: 260 až 262°C.

P ř í k l a d 3

4-Methyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-
-hydrochlorid

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 1 a 2 za použití 2-fluor-5-methylbrombenzenu, jako výchozí látky. (data pro volnou bázi) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,04 (d, $J = 7,5$ Hz), 6,99 (s, 1H), 6,98 (d, $J = 7,5$, 1H), 2,98 - 2,90 (m, 4H), 2,63 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,87 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H). APCI MS m/e 174,2 $[(M+1)^+]$. (hydrochloridová sůl): teplota tání 254 až 255°C. Analýza pro $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N} \cdot \text{HCl} \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$: vypočteno: 53,44, H 5,11, N 5,19, nalezeno: 53,73, H 4,82, N 5,15

P ř í k l a d 4

4-Trifluormethyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-hydrochlorid

Viz Grunewald, G. L., Paradkar, V. M., Pazhenchevsky B., Pleiss, M. A., Sall, D. J., Seibel, W. L., Reitz, T. J., J. Org. Chem., 1983, 48, 2321 až 2327. Grunewald, G. L., Markovich, K. M., Sall, D. J., J. Med. Chem. 1987, 30, 2191 až 2208.

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 1 a 2 za použití 2-fluor-5-trifluormethylbrombenzenu, jako výchozí látky. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,71 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,0$, Hz, 1H), 3,46 (m, 4H), 3,21 (d, $J = 12,5$ Hz, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,16 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H. APCI MS m/e 228,2 $[(M+1)^+]$. (hydrochloridová sůl): teplota tání 244 až 246°C. Analýza pro $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N} \cdot \text{HCl} \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$: vypočteno: C 53,44, H 5,11, N 5,19, nalezeno: C 53,77, H 4,82, N 5,18

P ř í k l a d 5

3-Trifluormethyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-hydrochlorid

Viz Grunewald, G. L., Markovich, K. M., Sall, D. J., J. Med. Chem. 1987, 30, 2191 až 2208.

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 1 a 2 za použití 2-fluor-6-trifluormethylbrombenzenu, jako výchozí látky. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,65 (s, 2H), 7,52 (m, 1H), 3,65 (brs, 1H), 3,49 - 3,43 (m, 3H), 3,20 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,18 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H). APCI MS m/e 228,2 $[(M+1)^+]$. Teplota tání hydrochloridové soli: 275 až 277°C

P ř í k l a d 6

3-Fluor-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-
-hydrochlorid

A) 2,6-Difluorjodbenzen

Viz Roe, A. M., Burton, R. A., Willey, G. L., Baines, M. W., Rasmussen, A. C., J. Med. Chem. 1968, 11, 814 až 819; Tamborski, C., Soloski, E., J. Org. Chem. 1966, 31, 746 až 749; Grunewald, G. L., Arrington, H. S., Bartlett, W. J., Reitz, T. J., Sall, D. J., J. Med. Chem. 1986, 29, 1972 až 1982.

1,3-Difluorbenzen (57,05 g, 0,5M) v tetrahydrofuranu (75 ml) se při -78°C pod atmosférou dusíku přidá k míchanému roztoku *n*-butyllithia (*n*-BuLi) (200 ml, 2,5M v hexanech, 0,5 mol) a tetrahydrofuranu (500 ml). Přidávání se provádí tak, aby se vnitřní teplota udržela pod -70°C. Celková doba přidavku činí asi 1/2 hodiny. Výsledná suspenze se míchá další půl hodiny a výsledná disperze se smísí s roztokem jodu (126,9 g, 0,5 mol) v tetrahydrofuranu (300 ml) takovou rychlostí, aby se vnitřní teplota udržela pod -70°C. Po dokončení přidavku se reakční směs nechá zahřát na

teplotu místnosti a smísí s vodou (100 ml) a 10% vodným roztokem thiosíranu sodného (100 ml) a míchá. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se extrahuje hexany (2 x 250 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí 10% vodným roztokem thiosíranu sodného (100 ml), vodou (100 ml), nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (100 ml), vysuší síranem sodným a přefiltrují. Fitrát se zkoncentruje na žlutý olejovitý zbytek (106,5 g). Destilací za tlaku asi 2 kPa při 80°C se získá světle žlutý olej (89,5 g, 75 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,30 (m, 1H), 6,87 (m, 2H). GCMS m/e 240 (M^+)

B) 5-Fluor-1,4-dihydro-1,4-methanonaftalen

Roztok 2,6-difluorjodbenzenu (5,0 g, 20,8 mmol) a cyklopentadienu (2,07 g, 31,3 mmol) se pod atmosférou dusíku při 0°C míchá v petroletheru (70 ml, 40 až 60°C). Vzniklá směs se po kapkách během 10 minut smísí s n-butyllithiem (8,74 ml, 2,5M v hexanech, 21,8 mmol). Po 15 minutách se reakční směs rozloží přidávkem vodného 1M roztoku kyseliny chlorovodíkové a produkt se extrahuje hexany (3 x 50 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí vodou (50 ml) a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (50 ml), vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a filtrát se odpaří. Chromatografií na silikagelu se získá produkt ve formě oleje (1,5 g, 45 %). (TLC hexany R_f 0,55). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,08 (ddd, $J = 7,0, 1,0, 0,8$ Hz, 1H), 6,96 (ddd, $J = 8,5, 8,3, 7,0$ Hz, 1H), 6,86 (brs, 2H), 6,72 (ddd, $J = 8,5, 3,0, 0,8$ Hz, 1H), 4,25 (brs, 1H), 3,98 (brs, 1H), 2,36 (ddd, $J = 7,2, 1,7, 1,7$ Hz, 1H), 2,30 (ddd, $J = 7,2, 1,7, 1,5$ Hz, 1H), GCMS m/e 160 (M^+)

C) 3-Fluor-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien- -hydrochlorid

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsoby popsanými v příkladu 2 B, C a D za použití 5-fluor-1,4-dihydro-1,4-methanonaftalenu, jako výchozí látky. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,36 (ddd, $J = 8,3, 7,3, 5,0$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,07 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 3,62 (brs, 1H), 3,42 - 3,50 (m, 3H), 3,21 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,12 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H). APCI MS m/e 178,4 $[(M+1)^+]$. Teplota tání 269 až 271°C.

P ř í k l a d 7

4-Nitro-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-
-hydrochlorid

A) 1-(10-Azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon

Hydrochloridová sůl 10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trienu (12,4 g, 63,9 mmol) se míchá v dichlormethanu (200 ml). Výsledná směs se ochladí v ledové lázni a smísí s pyridinem (12,65 g, 160 mmol) a poté během 10 minut s trifluoroctovou kyselinou (TFAA) (16,8 g, 11,3 ml, 80 mmol) z kapací nálevky. Po asi 3 hodinách se vzniklý roztok nalije do 0,5M vodné kyseliny chlorovodíkové (200 ml) a oddělí se vrstvy. Vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem (3 x 50 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí 0,5M vodnou kyselinou chlorovodíkovou (50 ml), vodou (2 x 50 ml) a nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (50 ml). Roztok se vysuší filtrací přes vrstvu vaty, zředí asi 30 ethylacetátem a přefiltruje přes 5cm vrstvu silikagelu eluovanou asi 3% ethylacetátem v dichlormethanu. Po zkoncentrování se získá čirý olej, který vykřystaluje za vzniku bílých jehliček (15,35 g, 60,2 mmol, 94 %). (TLC 30% ethylacetát v hexanech R_f 0,53). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,18 (m, 4H), 4,29 (brd, $J = 12,6$ Hz, 1H), 3,84 (brd,

$J = 12,6 \text{ Hz}$, 1H), 3,51 (dd, $J = 12,6$, 1,5 Hz, 1H), 3,21 (brs, 1H), 3,10 (brs, 1H), 3,10 (brd, $J = 12,6 \text{ Hz}$, 1H), 2,37 (m, 1H), 1,92 (d, $J = 10,8 \text{ Hz}$, 1H). GCMS m/e 255 (M^+). Teplota tání 67 až 68°C.

B) 1-(4-Nitro-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (založenono na způsobu popsaném v Coon, C. L., Blucher, W. G., Hill. M. E., J. Org. Chem. 1973, 25, 4243)

K roztoku trifluormethansulfonové kyseliny (2,4 ml, 13,7 mmol) v dichlormethanu (10 ml) míchaném při 0°C se pomalu přidá kyselina dusičná (0,58 ml, 27,4 mmol) za vzniku bílé sraženiny. Po 10 minutách se vzniklá směs ochladí na -78°C a během 5 minut po kapkách smísí s 1-(10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanonem (3,5 g, 13,7 mmol) v dichlormethanu (15 ml) z kapací nálevky. Reakční směs se 30 minut míchá při -78°C, poté na 1 hodinu zahřeje na 0°C a nalije k intenzivně míchanému ledu (100 g). Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem (3 x 30 ml). Organické vrstvy se spojí a promyjí vodou (3 x 30 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (20 ml) a vodou (20 ml), vysuší přes vrstvu vaty a zkoncentrují na oranžový olej, který během stání ztuhne (4,2 g). Chromatografií se získá čistý produkt ve formě krystalické pevné látky (3,2 g, 78 %). (TLC 30% ethylacetát v hexanech R_f 0,23). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,12 (brd, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H), 8,08 (brs, 1H), 7,37 (brd, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H), 4,38 (brd, $J = 12,6 \text{ Hz}$, 1H), 3,94 (brd, $J = 12,6 \text{ Hz}$, 1H), 3,59 (brd, $J = 12,6 \text{ Hz}$, 1H), 3,43 - 3,35 (m, 2H), 3,18 (brd, $J = 12,6 \text{ Hz}$, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,07 (d, $J = 10,8 \text{ Hz}$, 1H). GCMS m/e 300 (M^+)

C) 4-Nitro-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-
-hydrochlorid

1-(4-Nitro-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (182 mg, 0,61 mmol) se 18 hodin při 70°C míchá s uhličitanem sodným (160 mg, 1,21 mmol) v methanolu (3 ml) a vodou (1 ml). Výsledná směs se zkoncentruje a ke zbytku se přidá voda. Vodná směs se extrahuje dichlormethanem. Organická vrstva se extrahuje 1M vodnou kyselinou chlorovodíkovou (3 x 20 ml) a kyselá vrstva se promyje dichlormethanem (2 x 20 ml). Vodná vrstva se zalkalizuje na pH asi 10 pevným uhličitanem sodným a produkt se extrahuje dichlormethanem (3 x 30 ml). Organická vrstva se vysuší filtrací přes vrstvu vaty a zkoncentruje. Olejovitý zbytek se rozpustí v methanolu a methanolický roztok se smísí s 1M chlorovodíkem v methanolu. Výsledná směs se zkoncentruje na pevný zbytek, který se překrystaluje ze směsi methanolu a diethyletheru. Získá se produkt ve formě bílé pevné látky (73 mg, 50 %). (TLC 5% methanol v dichlormethanu s NH₃ R_f 0,38). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,21 (s, 1H), 8,18 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,43 (brs, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,07 (dd, J = 13,0, 13,0 Hz, 2H), 2,24 (m, 1H), 2,08 (d, J = 11,5 Hz, 1H). APCI MS m/z 205,1 [(M+1)⁺]. Teplota tání: 265 až 270°C

P ř í k l a d 8

4-Amino-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-
-hydrochlorid

4-Nitro--10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien (500 mg, 2,08 mmol) se míchá v 1,4-dioxanu (40 ml). Vzniklá směs se smísí s nasyceným vodným roztokem uhličitanu sodného (15 ml). K výsledné směsi se přidá diterc.butyl-di-karbonát (1,8 g, 8,31 mmol). Reakční směs se 18 hodin míchá

a smísí s vodou (50 ml). Vodná směs se extrahuje dichlor-methanem (4 x 30 ml), vysuší filtrací přes vrstvu vaty a filtrát se zkoncentruje na olejovitý zbytek (500 mg, 91 %).

Tento olej (500 mg, 1,64 mmol) se rozpustí v methanolu (30 ml). Methanolický roztok se smísí s 10% palladiem na uhlíku (asi 50 mg). Reakční směs se 1 hodinu hydrogenuje pod atmosférou vodíku za tlaku 309,15 kPa, přefiltruje přes celit a zkoncentruje na čirý olej (397 mg, 88 %).

Tento olej (50 mg, 0,18 mmol) se 2 hodiny míchá v 3M chlorovodíku v ethylacetátu (3 ml). Výsledná směs se zkoncentruje na bílou pevnou látku (25 mg, 56 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,38 - 7,10 (3H), 3,60 (brs, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,98 (d, J = 11,5 Hz, 1H). APCI MS m/e 175,1 $[(M+1)^+]$. Teplota tání: 189 až 192°C

P ř í k l a d 9

N^1 -[10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-yl]-
-acetamid-hydrochlorid

A) 1-(4-Amino-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-
-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon

Hydrogenací 1-(4-nitro-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanonu (2,0 g, 6,66 mmol) pod atmosférou vodíku za tlaku 274,8 kPa za přítomnosti 10% palladia na uhlíku (200 mg) v methanolu po dobu 1,5 hodiny a po filtraci přes celit a zkoncentrování se získá žlutý olej (1,7 g). (TLC 50% ethylacetát/hexany R_f 0,27). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6,99 (m, 1H), 6,64 (brs, 1H), 6,57 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,17 - 3,07 (m, 3H), 2,35 (m, 1H), 1,90 (d, J = 10,8 Hz, 1H). GCMS m/z 270 (M^+)

B) N-(10-Trifluoracetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-yl)acetamid

1-(4-Amino-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (850 mg, 3,14 mmol) se míchá v dichlormethanu (5 ml). Vzniklá směs se smísí s triethylaminem (0,53 ml, 3,76 mmol) a acetylchloridem (0,23 ml, 3,2 mmol). Reakční směs se 18 hodin míchá a standardně zpracuje hydrogenuhličitanem sodným. Výsledný olej se chromatografuje, čímž se získá čirý olej (850 mg, 87 %). (50% ethylacetát v hexanech R_f 0,28).

C) N¹-[10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-yl]-acetamid-hydrochlorid

N-(10-Trifluoracetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-yl)acetamid (100 mg, 0,32 mmol) se 18 hodin při 70°C míchá s uhličitanem sodným (70 mg, 0,64 mmol) v methanolu (10 ml) a vodou (2 ml). Výsledná směs se zkoncentruje a přidá se k ní voda. Produkt se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se extrahuje 1M vodnou kyselinou chlorovodíkovou (3 x 20 ml). Kyselá vrstva se promyje ethylacetátem (2 x 20 ml). Vodná vrstva se pevným uhličitanem sodným zalkalizuje na pH asi 10 a produkt se extrahuje ethylacetátem (3 x 20 ml). Organická vrstva se vysuší síranem sodným a zkoncentruje. Olejovitý zbytek se rozpustí v methanolu a methanolickeý roztok se smísí se 3M chlorovodíkem v ethylacetátu (3 ml). Výsledná směs se zkoncentruje a zbytek se překrystaluje ze směsi methanolu a diethyletheru, čímž se získá pevná látka (40 mg, 50 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,98 (s, 1H), 9,02 (brm, NH), 7,65 (s, 1H), 7,55 (brs, NH) 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,33 (m, 4H), 2,96 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,96 (d, J = 10,5 Hz, 1H). APCI MS m/z 217,2 [(M+1)⁺]. Teplota tání 225 až 230°C.

P ř í k l a d 1 0

6-Methyl-5-thia-7,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-
pentadeka-2(10),3,6,8-tetraen-hydrochlorid

A) N-(10-Trifluorothioacetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-
-2(7),3,5-trien-4-yl)thioacetamid

N-(10-Trifluoracetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]-
dodeka-2(7),3,5-trien-4-yl)acetamid (850 mg, 2,72 mmol) a
2,4-bis(4-methoxyfenyl)-1,3-dithia-2,4-difosfetan-2,4-di-
sulfid (Lawessonovo činidlo) (1,1 g, 2,72 mmol) se smísí
v toluenu (10 ml). Vzniklá směs se 1,5 hodiny zahřívá ke
zpětnému toku, ochladí a zpracuje ethylacetátem/nasyceným
vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného. Organická vrstva
se vysuší síranem sodným a přefiltruje. Filtrát se zkoncent-
ruje a zbytek se chromatografuje na silikagelu. Získá se
410 mg (44 %) produktu. (50% ethylacetát v hexanech R_f
0,38).

B. 6-Methyl-5-thia-7,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-
pentadeka-2(10),3,6,8-tetraen-hydrochlorid

Výše uvedený olej, 2,2,2-trifluor-N-(10-Trifluor-
thioacetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-
-4-yl)thioacetamid (360 mg, 1,05 mmol) se rozpustí v metha-
nolu (10 ml) a 1M hydroxidu sodném (5 ml). Vzniklý roztok se
přidá k ferrikyanidu draselnému (K₃Fe(CN)₆) (1,72 g, 5,23
mmol) ve vodě (10 ml). Výsledná směs se 1,5 hodiny zahřívá
na 60°C, ochladí, zkoncentruje a zpracuje ethylacetátem/vodou.
Tato látka se míchá v dioxanu (20 ml) a smísí v vodou (50
ml). K vodné směsi se přidá uhlčitan sodný, aby se dosáhlo
pH 10. K takto získané směsi se přidá diterc.butyldikarbonát
(436mg, 2,00 mmol). Vzniklá směs se 18 hodin míchá a poté
zkoncentruje. Zbytek se smísí s vodou a vodná směs se

extrahuje dichlormethanem. Produkt se chromatografuje na silikagelu (30% ethylacetát v hexanech, R_f 0,41), čímž se získá olej (100 mg).

Získaný produkt se smísí s 3M chlorovodíkem v ethylacetátu (3 ml) a vzniklá směs se asi 15 minut zahřívá ke zpětnému toku a poté zkoncentruje. Pevný zbytek se podrobí azeotropické destilaci s dichlormethanem (2 x). Pevný produkt se rozpustí v minimálním množství methanolu a methanolický roztok se nasatí diethyletherem a míchá. Filtrací se shromáždí bílý krystalický prášek (40 mg, 14 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,46 (s, NH), 7,65 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (brn, NH), 3,36 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,06 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H). APCI MS m/e 231,1 $[(M+1)^+]$. Teplota tání 183 až 184°C.

P ř í k l a d 1 1

4,5-Dinitro-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien

A) 1-(4,5-dinitro-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (Založeno na způsobu popsaném v Coon, C. L., Blucher, W. G., Hill, M. E., J. Org. Chem., 1973, 25, 4243. Další příbuzný příklad dinitrace viz Tanida, H., Ishitobi, H., Irie, T., Tsushima, T., J. Am. Chem. Soc., 1969, 91, 4512.)

K roztoku trifluormethansulfonové kyseliny (79,8 ml, 902,1 mmol) v dichlormethanu (550 ml) míchanému při 0°C se pomalu přidá kyselina dusičná (19,1 ml, 450,9 mmol), přičemž dojde ke vzniku bílé sraženiny. Po 10 minutách se ke vzniklé směsi z kapací nálevky během 30 minut přikape 1-(10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (50 g, 196 mmol) v dichlormethanu

(300 ml). Reakční směs se 2,5 hodiny míchá při 0°C, poté 24 hodin při teplotě místnosti a nalije do intenzivně míchané směsi vody (500 ml) a ledu (400 g). Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se reextrahuje dichlormethanem (3 x 300 ml). Organické vrstvy se spojí a promyjí vodou (3 x 300 ml). Spojené vodné vrstvy se reextrahují dichlormethanem (2 x 100 ml). Organické vrstvy se spojí a promyjí nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (200 ml) a vodou (200 ml), vysuší filtrací přes vrstvu vaty a zkoncentrují. Pevný zbytek se trituruje se směsí ethylacetátu a hexanů, výsledná bílá pevná látka se odfiltruje a vysuší (52 g, 151 mmol, 77 %). Matečný louh se chromatografuje, čímž se získá ještě 4,0 g produktu. Celkem se získá 56,0 g (82,8 %) produktu. (TLC 50% ethylacetát v hexanech R_f 0,29). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,77 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 4,39 (brd, J = 13,0 Hz, 1H), 3,98 (brd, J = 13,0 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,49 (brs, 1H), 3,44 (brs, 1H), 3,24 (brd, J = 12,6 Hz, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,14 (d, J = 11,5 Hz, 1H). GCMS m/e 345 (M^+)

B) 4,5-Dinitro-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien

1-(4,5-dinitro-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (3,7 g, 10,7 mmol) a uhličitan sodný (2,3 g, 21,4 mmol) se smísí v methanolu (50 ml) a vodě (20 ml). Výsledná směs se 18 hodin zahřívá ke zpětnému toku, poté ochladí a zkoncentruje. Zbytek se smísí s vodou a vodná směs se extrahuje dichlormethanem (3 x 50 ml). Po vysušení filtrací přes vrstvu vaty a zkoncentrování se zbytek chromatografuje. Získá se hnědá pevná látka (1,9 g, 71 %). (TLC 5% methanol v dichlormethanu + NH_3 R_f 0,36). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,69 (s, 2H), 3,17 (brs, 2H), 3,11 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,07 (d, J = 11,0 Hz, 1H). GCMS m/e 249 (M^+)

P ř í k l a d 1 2

6-Methyl-7-propyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-
pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-hydrochlorid

A) terc.Butylester 4,5-dinitro-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]-
dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboxylové kyseliny

4,5-Dinitro-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-
-2(7),3,5-trien (1,9 g, 7,6 mmol) se míchá v 1,4-dioxanu
(75 ml). Vzniklá směs se smísí s nasyceným vodným roztokem
uhličitanu sodného (10 ml). K výsledné směsi se přidá
diterc.butyl- dikarbonát (3,31 g, 15,2 mmol). Reakční směs
se míchá 6 hodin a poté smísí s vodou (50 ml). Vodná směs se
extrahuje ethylacetátem (4 x 25 ml), vysuší síranem sodným,
přefiltruje a filtrát se zkoncentruje. Zbytek se podrobí
chromatografii, čímž se získá produkt (1,9 g, 71 %). (TLC
30% EtOAc/hexany (NH₃) R_f 0,58) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ
7,77 (brs, 1H), 7,72 (brs, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,92 (m, 1H),
3,39 (brs, 1H), 3,27 (brs, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,18 (m, 1H),
2,46 (m, 1H), 2,02 (d, J = 11,0 Hz, 1H)

B) terc.Butylester 4,5-diamino-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]-
dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboxylové kyseliny

terc.Butylester 4,5-dinitro-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]-
dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboxylové kyseliny (1,9 g, 5,44
mmol) se hydrogenuje v methanolu za tlaku vodíku 309,15 kPa
za přítomnosti 10% palladia na uhlíku (100 mg) po dobu 1,5
hodiny. Reakční směs se přefiltruje přes vrstvu celitu a
filtrát se zkoncentruje na bílou pevnou látku (1,57 g, 100
%). (TLC 5% MeOH/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,14).

C) terc.Butylester 6-methyl-5,7,13-triazatetracyklo-
[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-13-karbo-

xylové kyseliny (podmínky viz Segelstein, B. E., Chenard, B. L., Macor, J. E., Post, R. J., Tetrahedron Lett. 1993, 34, 1897)

terc. Butylester 4,5-diamino-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboxylové kyseliny (700 mg, 2,42 mmol) se rozpustí v ethanolu (10 ml) a kyselině octové (HOAc) (1 ml). Výsledný roztok se smísí s 1-ethoxyethylen-malononitrilem (329 mg, 2,42 mmol). Výsledná směs se zahřeje na 60°C a 18 hodin míchá, poté ochladí a zkoncentruje. Zbytek se smísí s vodou a nasyceným vodným roztokem uhličitanu sodného, extrahuje ethylacetátem (3 x 50 ml), vysuší síranem sodným a přefiltruje. Filtrát se zkoncentruje a zbytek se podrobí chromatografii, čímž se získá hnědá pevná látka (247 mg, 36 %). (TLC 5% MeOH/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,28).

D) terc. Butylester 6-methyl-7-propyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-13-karboxylové kyseliny (podmínky viz Pilarski, B., Liebigs. Ann. Chem. 1983, 1078)

terc. Butylester 6-methyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-13-karboxylové kyseliny (80 mg, 0,267 mmol) se míchá v 50% vodném roztoku hydroxidu sodného (3 ml) a DMSO (1 ml). Vzniklá směs se smísí s 1-jodpropanem (0,03 ml, 0,321 mmol). Reakční směs se 2 hodiny zahřívá na 40°C, ochladí a smísí s vodou. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje vodou (3 x), vysuší síranem sodným, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje na olej (90 mg, 0,253 mmol). (TLC 5% MeOH/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,15).

E) 6-Methyl-7-propyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-hydrochlorid

terc. Butylester 6-methyl-7-propyl-5,7,13-triaza-tetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-13-karboxylové kyseliny (90 mg, 0,253 mmol) se rozpustí ve 3M chlorovodíku v ethylacetátu (5 ml). Výsledný roztok se 0,5 hodiny zahřívá na 100°C, poté ochladí a zkoncentruje. Zbytek se suspenduje v ethylacetátu a výsledná suspenze se přefiltruje. Získá se bílá pevná látka (25 mg, 34 %) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,56 (s, NH), 7,91 (s, 1H), 7,83 (brn, NH), 7,74 (s, 1H), 4,38 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,28 (m, 1H), 2,15 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,85 (m, 2H), 0,97 (m, 3H). Teplota tání 147 až 150°C.

P ř í k l a d 1 3

5,7,13-Triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-hydrochlorid

A) terc. Butylester 5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-13-karboxylové kyseliny (podmínky viz Segelstein, B. E., Chenard, B. L., Macor, J. E., Post, R. J., Tetrahedron Lett. 1993, 34, 1897)

terc. Butylester 4,5-diamino-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboxylové kyseliny (1,0 g, 3,45 mmol) se rozpustí v ethanolu (10 ml) a kyselině octové (HOAc) (1 ml). Výsledný roztok se smísí s ethoxymethylenmalononitrilem (421 mg, 3,45 mmol). Výsledná směs se zahřeje na 60°C a 18 hodin míchá, poté ochladí a zkoncentruje. Zbytek se smísí s vodou a nasyceným vodným roztokem uhličitanu sodného, extrahuje ethylacetátem (3 x 50 ml), vysuší síranem sodným a přefiltruje. Filtrát se zkoncentruje a zbytek se podrobí chromatografii, čímž se získá hnědá pevná látka (580 mg, 56 %). (TLC 5% MeOH/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,28).

B) 5,7,13-Triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-
-2(10),3,5,8-tetraen-hydrochlorid

terc. Butylester 5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-13-karboxylové kyseliny se převede na sloučeninu uvedenou v nadpisu způsobem popsaným v příkladu 12E. ¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 8,95 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 3,45 (brs, 2H), 3,31 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 3,13 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 2,30 (m, 1H), 1,99 (d, J = 11,5 Hz, 1H). APCI MS m/e 200,1 [(M+1)⁺]. Teplota tání nad 250 °C.

P ř í k l a d 1 4

7-Methyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-
-2(10),3,5,8-tetraen-hydrochlorid

Za použití způsobů popsaných v příkladu 12D se terc. butylester 5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-13-karboxylové kyseliny převede na titulní sloučeninu reakcí s jodmethanem a následnou deprotekcí podle příkladu 12E. ¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 8,97 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 3,33 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 3,14 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 2,34 (m, 1H), 2,03 (d, J = 11,5 Hz, 1H). APCI MS m/e 214,2 [(M+1)⁺]

P ř í k l a d 1 5

6-Methyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-
-2(10),3,5,8-tetraen-hydrochlorid

terc. Butylester 6-methyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-13-karboxylové kyseliny se převede na titulní sloučeninu způsobem

popsaným v příkladu 12E. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,40 (brm, NH), 7,77 (brm, NH), 7,70 (s, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,05 (brd, $J = 11,0$ Hz, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,10 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H). GCMS m/e 213,5 (M^+)

P ř í k l a d 1 6

6,7-Dimethyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},O^{4,8}]pentadeka-
-2(10),3,5,8-tetraen-hydrochlorid

Za použití způsobů popsaných v příkladu 12D se terc.-butylester 6-methyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},O^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-13-karboxylové kyseliny převede na titulní sloučeninu reakcí s jodmethanem a následnou deprotekcí podle příkladu 12E. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,52 (s, NH), 7,84 (s, 1H), 7,82 (brm, NH), 7,72 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,12 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H). APCI MS m/e 228,2 [$(\text{M}+1)^+$]. Teplota tání 225 až 230°C.

P ř í k l a d 1 7

7-Propyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},O^{4,8}]pentadeka-
-2(10),3,5,8-tetraen-hydrochlorid

Za použití způsobů popsaných v příkladu 12D se terc.butylester 5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},O^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-13-karboxylové kyseliny převede na titulní sloučeninu reakcí s jodpropanem a následnou deprotekcí podle příkladu 12E. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,52 (s, 1H), 9,45 (brs, NH), 7,97 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,83 (brm, NH), 4,43 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,28 (m, 1H), 7,83 (brm, NH), 4,43 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,28 (m, 1H), 2,15 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 1,92 (m, 2H), 0,93 (m, 3H).

APCI MS m/e 242,2 [(M+1)⁺]. Teplota tání 170 až 171°C (subl.)

P ř í k l a d 1 8

7-Butyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-
-2(10),3,5,8-tetraen-hydrochlorid

A) terc.Butylester 4-butylamino-5-nitro-10-azatricyklo-
[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboxylové kyseliny
(podmínky viz Senskey, M. D., Bradshaw, J. D., Tessier,
C. A., Youngs, W. J., Tetrahedron Lett. 1995, 36, 6217)

terc.Butylester 4,5-dinitro-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]-
dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboxylové kyseliny (500 mg, 1,43
mmol) a 1-butylamin (1,42 ml, 14,3 mmol) se smísí v tetra-
hydrofuranu (5 ml). Vzniká směs se 4 hodiny míchá a poté
zředí ethylacetátem (50 ml). Ethylacetátová směs se promyje
vodou (3 x 30 ml), vysuší síranem sodným a přefiltruje a
filtrát se zkoncentruje. Olejovitý zbytek se nechá projít
přes filtrační sloupec silikagelu, aby se odstranily výchozí
nečistoty, za použití 30% ethylacetátu v hexanech (510 mg,
1,41 mmol, 99 %).

B) terc.Butylester 4-butylamino-5-amino-10-azatricyklo-
[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboxylové kyseliny

terc.Butylester 4-butylamino-5-nitro-10-azatricyklo-
[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboxylové kyseliny
(460 mg, 1,27 mmol) se mísí s mravenčanem amonným (850 mg,
12,7 mmol) a 10% hydroxidem palladnatým na uhlíku (50 mg) v
methanolu (20 ml), 1 hodinu zahřívá ke zpětnému toku a
přefiltruje přes vrstvu celitu a zkoncentruje. Pevná látka
se smísí s nasyceným vodným roztokem uhličitanu sodného,

extrahuje dichlormethanem (3 x 30 ml) a vysuší filtrací přes vrstvu vaty. Získá se produkt ve formě oleje (440 mg, 100 %).

C) terc.Butylester 7-butyl-5,7,13-triazatetracyklo-[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-13-karboxylové kyseliny

terc.Butylester 4-butylamino-5-amino-10-azatricyklo-[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboxylové kyseliny (440 mg, 1,27 mmol) se rozpustí v ethanolu (20 ml) a kyselině octové (2 ml). Vzniklý roztok se smísí s ethoxymethylenmalononitrilem (186 mg, 1,52 mmol). Reakční směs se zahřeje na 60°C, 18 hodin míchá, ochladí a zkoncentruje. Zbytek se smísí s vodou a nasyceným vodným roztokem uhličitanu sodného. Vzniklá směs se extrahuje ethylacetátem (3 x 50 ml), vysuší síranem sodným a přefiltruje. Filtrát se zkoncentruje a zbytek podrobí chromatografii. Získá se produkt ve formě žlutého oleje (400 mg, 89 %). (TLC 5% MeOH/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,70)

D) 7-Butyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-hydrochlorid

terc.Butylester 7-butyl-5,7,13-triazatetracyklo-[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-13-karboxylové kyseliny se převede na titulní sloučeniny způsoby popsány v příkladu 12E. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,93 (brs, NH), 9,68 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,92 (brm, NH), 7,87 (s, 1H), 4,50 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,26 (m, 1H), 2,15 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 0,82 (t, J = 7,0 Hz, 3H). APCI MS m/e 256,2 [(M+1)⁺]. Teplota tání 204 až 208°C

P ř í k l a d 1 9

7-Isobutyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-
-2(10),3,5,8-tetraen-hydrochlorid

terc. Butylester 4,5-dinitro-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]-
dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboxylové kyseliny a isobutylamin
se za použití způsobů popsaných v příkladu 18A až D převedou
na tiutlní sloučeninu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,74 (s,
1H), 7,52 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 3,90 (dd, J =
7,5, 2,0 Hz, 2H), 3,04 - 2,97 (m, 4H), 2,70 (dd, J = 12,8,
2,3 Hz, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,98 (d, J = 10,5
Hz, 1H), 0,93 (m, 6H). APCI MS m/e 256,2 [(M+1)⁺]. Teplota
tání 147 až 150°C (sublimace)

P ř í k l a d 2 0

6-Methyl-7-isobutyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-
pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-hydrochlorid

A) terc. Butylester 6-methyl-7-isobutyl-5,7,13-triazatetra-
cyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-13-
-karboxylové kyseliny

terc. Butylester 4-amino-5-isobutylamino-10-azatri-
cyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboxylové
kyseliny (250 mg, 0,74 mmol) z příkladu 19B se rozpustí v
ethanolu (10 ml) a kyselině octové (2 ml). Vzniklá směs se
smísí s 1-ethoxyethylenmalononitrilem (118 mg, 0,87 mmol).
Reakční směs se podrobí postupu popsanému v příkladu 18C (18
hodin) a poté podobným způsobem zpracuje. Získá se produkt
(TLC 3% MeOH/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,57)

B) 6-Methyl-7-isobutyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-
pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-hydrochlorid

terc.butylester 6-methyl-7-isobutyl-5,7,13-triaza-tetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-13-karboxylové kyseliny se převede na titulní sloučeninu způsobem popsaným v příkladu 12E. APCI MS m/e 270,3 [(M+1)⁺]. Teplota tání 129 až 130°C (subl.)

P ř í k l a d 2 1

7-Fenyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-hydrochlorid

Za použití způsobů popsaných v příkladu 18A se terc.butylester 4,5-dinitro-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboxylové kyseliny a anilin po čtyřhodinové reakci při 75°C v kopulačním stupni, převedou na terc.butylester 4-fenylamino-5-nitro-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboxylové kyseliny. Tato sloučenina se za použití způsobů popsaných v příkladu 18B, C a D převede na titulní sloučeninu. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,78 - 7,57 (m, 7H), 3,47 - 3,00 (m, 6H), 2,23 (m, 1H), 2,09 (d, J = 11,5 Hz, 1H). APCI MS m/e 276,2 [(M+1)⁺]. Teplota tání 210 až 213°C.

P ř í k l a d 2 2

6-Methyl-7-fenyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-hydrochlorid

Za použití způsobů popsaných v příkladech 21 a 20 se terc.butylester 4,5-dinitro-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboxylové kyseliny a anilin převedou na titulní sloučeninu. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,79 (s, 1H), 7,73 - 7,56 (m, 5H), 7,32 (s, 1H), 3,46 - 2,99 (m, 6H), 2,66 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,08 (d, J = 11,0 Hz, 1H). APCI MS m/e 290,2 [(M+1)⁺]. Teplota tání nad 250°C

P ř í k l a d 2 3

7-Neopentyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]penta-
deka-2(10),3,5,8-tetraen-hydrochlorid

Za použití způsobů popsaných v příkladu 18A-D se
terc.butylester 4,5-dinitro-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]-
dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboxylové kyseliny a neopentyl-
amin převedou na titulní sloučeninu. t-Boc prekurzor: GCMS
m/e 369 (M⁺). Hydrochloridová sůl: teplota tání nad 250°C

P ř í k l a d 2 4

6-Methyl-7-neopentyl-5,7,13-triazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]-
pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-hydrochlorid

Za použití způsobů popsaných v příkladech 21 a 20
se terc.butylester 4,5-dinitro-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]-
dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboxylové kyseliny a neopentyl-
amin převedou na titulní sloučeninu. ¹H NMR (400 MHz,
DMSO-d₆): 7,31 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,02 (brs, NH), 4,41
(t, J = 13,0 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,47 - 3,26 (m, 6H),
2,20 (m, 1H), 2,00 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 0,90 (s, 9H).
t-Boc prekurzor: APCI MS m/e 384,2 [(M+1)⁺]. Teplota tání
nad 250°C

P ř í k l a d 2 5

6,7-Dimethyl-5,8,14-triazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11},0^{4,9}]-
hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-hydrochlorid

(Založeno na následujících postupech: Jones, R. G.,
McLaughlin, K. C., Org. Syn. 1963, 4, 824; Ehrlich, J.
Robert, M. T., J. Org. Chem., 1947, 522)

terc. Butylester 4,5-diamino-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboxylové kyseliny (100 mg, 0,35 mmol) se ve vodě (5 ml) zahřeje na 80°C. Ke vzniklé směsi se pod atmosférou dusíku během 2 hodin přidá butan-2,3-dion (0,034 ml, 0,38 mmol). Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a extrahuje ethylacetátem (3 x 40 ml). Spojené organické vrstvy se promyje vodou (2 x 30 ml), vysuší síranem sodným, přefiltrují a filtrát se zkoncentruje. Zbytek se chromatografuje na silikagelu, čímž se získá olej (120 mg, 100 %). Tento olej se rozpustí ve 2M chlorovodíku v methanolu (5 ml). Výsledný roztok se 30 minut zahřívá ke zpětnému toku a zkoncentruje. Překrystalováním ze směsi methanolu a diethyletheru se získá bílý prášek (50 mg, 43 %). (TLC EtOAc R_f 0,14). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,85 (s, 2H), 3,50 (brs, 2H), 3,32 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 3,10 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 2,64 (s, 6H), 2,24 (m, 1H), 2,13 (d, J = 11,0 Hz, 1H). t-Boc prekurzor: APCI MS m/e 340,3 [(M+1)⁺].

P ř í k l a d 2 6

5,8,14-Triazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11}O^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaen-hydrochlorid

A) 1-(4,5-Diamino-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-
-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon

1-(4,5-Dinitro-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-
-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (3,0 g, 8,70 mmol) v methanolu (30 ml) se hydrogenuje za tlaku vodíku 309,15 kPa za přítomnosti hydroxidu palladnatého (300 mg, 20% hmotn. na uhlíku, 10% hmotn.). Po 2,5 hodiny se reakční směs přefiltruje přes vrstvu celitu a opláchne methanolem (30 ml). Výsledný roztok se zkoncentruje na světle hnědý olej, který vykřystaluje (2,42 g, 96 %). (TLC 10%

MeOH/CH₂Cl₂ R_f 0,56). APCI MS m/e 286,2 [(M+1)⁺]. Teplota tání 129 až 131°C

B) 1-(5,8,14-Triazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11}O^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen)-2,2,2-trifluorethanon

1-(4,5-Diamino-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (500 mg, 1,75 mmol) se míchá v tetrahydrofuranu (2 ml). Výsledná směs se smísí s vodou (2 ml) a hydrátem adiční sloučeniny glyoxal-hydrogensířičitan sodný (931 mg, 3,50 mmol). Reakční směs se 2,5 hodiny míchá při 55°C, poté ochladí na teplotu místnosti a extrahuje ethylacetátem (3 x 40 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí vodou (2 x 30 ml), vysuší síranem sodným, přefiltrují a filtrát se zkoncentruje. Zbytek se chromatografuje na silikagelu, čímž se získá špinavě bílý prášek (329 mg, 60 %). (TLC 25% EtOAc/hexany R_f 0,40). Teplota tání 164 až 166°C

C) 5,8,14-Triazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11}O^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-hydrochlorid

1-(5,8,14-Triazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11}O^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen)-2,2,2-trifluorethanon (320 mg, 1,04 mmol) se suspenduje v methanolu (2,0 ml). Vzniklá suspenze se smísí s uhličitanem sodným (221 mg, 2,08 mmol) ve vodě (2,0 ml). Reakční směs se 2 hodiny zahřívá na 70°C, poté zkoncentruje a zbytek se smísí s vodou (20 ml). Vodná směs se extrahuje dichlormethanem (3 x 10 ml). Organická vrstva se vysuší přes vrstvu vaty a zkoncentruje. Získá se světle žlutý olej (183 mg, 83 %), který během stání ztuhne (teplota tání 138 až 140°C). Tato látka se rozpustí v methanolu (10 ml). Methanolická směs se smísí s 3M chlorovodíkem v ethylacetátu (3 ml). Výsledná směs se zkoncentruje a azeotropicky odpaří s methanolem (2 x 20 ml). Pevná látka se překrystalu-

je se směsi methanolu a diethyletheru. Získá se produkt ve formě bílé pevné látky (208 mg, 97 %). (TLC 5% MeOH/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,26). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,94 (s, 2H), 8,12 (s, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,54 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 3,35 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 2,49 (m, 1H), 2,08 (d, J = 11,0 Hz, 1H). GCMS m/e 211 (M⁺). Teplota tání 225 až 230°C

P ř í k l a d 2 7

14-Methyl-5,8,14-triazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11}O^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaen-hydrochlorid

5,8,14-Triazatetracyklo[10,3,1,0^{2,11}O^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaen (207 mg, 0,98 mmol) se smísí s 37% vodným roztokem formalinu (1 ml) a kyselinou mravenčí (1 ml). Vzniklá směs se 1 hodinu zahřívá na 80°C a poté nalije do vody. Vodná směs se hydroxidem sodným zalkalizuje na pH asi 11 a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se vysuší síranem sodným, zkoncentruje a zbytek se chromatografuje na silikagelu. Výsledná žlutá pevná látka se míchá v methanolu (2 ml) a smísí s 3M chlorovodíkem v ethylacetátu (2 ml). Po zkoncentrování se pevný zbytek překrystaluje ze směsi methanolu a diethyletheru. Získá se produkt ve formě bílé pevné látky (70 mg, 27 %). (2% MeOH/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,47). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,71 (s, 2H), 7,80 (s, 2H), 3,37 (brs, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,18 (brs, 1H), 2,18 (brs, 3H), 1,84 (d, J = 11,0 Hz, 1H). APCI MS m/e 226,2 [(M+1)⁺]. Teplota tání nad 250°C

P ř í k l a d 2 8

5-Oxa-7,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-
-2(10),3,6,8-tetraen-hydrochlorid

A) 2,2,2-Trifluor-1-(4-hydroxy-5-nitro-10-azatricyklo-
[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)ethanon

1-(4,5-Dinitro-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-
-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (900 mg, 2,61
mmol) a octan draselný (KOAc) (2,6 g, 26,1 mmol) se rozpustí
v dimethylsulfoxidu (10 ml). Výsledná směs se za míchání
zahřívá na 100°C, ochladí a zředí vodou (50 ml). Vodná směs
se extrahuje 80% ethylacetátem v hexanech (6 x 25 ml).
Organická vrstva se promyje vodou (3 x 20 ml), vysuší
síranem sodným, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje.
Zbytek se podrobí chromatografii, čímž se získá olej (575
mg, 70 %). (TLC 50% EtOAc/hexany (NH₃) R_f 0,56)

B) 2,2,2-Trifluor-1-(4-hydroxy-5-amino-10-azatricyklo-
[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)ethanon

2,2,2-Trifluor-1-(4-hydroxy-5-nitro-10-azatricyklo-
[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)ethanon (575 mg,
1,82 mmol) v methanolu se 1,5 hodiny hydrogenuje za tlaku
vodíku 309,15 kPa za přítomnosti 10% palladia na uhlíku (80
mg) a poté přefiltruje přes vrstvu celitu. Filtrát se
zkoncentruje na bílou pevnou látku (450 mg, 86 %). (TLC 5%
MeOH/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,6). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 6,67 -
6,59 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,51
(m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,94 (d, J = 10,5 Hz,
1H). GCMS m/e 286 (M⁺)

C) 2,2,2-Trifluor-1-(5-oxa-7,13-diazatetracyklo-
[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraen)ethanon
(Goldstein, S. W., Dambek, P. J., J. Het. Chem., 1990,
27, 335)

2,2,2-Trifluor-1-(4-hydroxy-5-amino-10-azatricyklo-
[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)ethanon (150 mg,

0,524 mmol), trimethylorthoformiát (0,19 ml, 1,73 mmol), pyridinium-p-toluensulfonová kyselina (PPTS, 18 mg, 0,07 mmol) a xyleny (10 ml) se smísí pod atmosférou dusíku a výsledná směs se míchá 18 hodin při 135°C. Reakční směs se ochladí, smísí s vodou a vodná směs se extrahuje ethylacetátem. Extrakty se vysuší síranem sodným, přefiltrují a zkoncentrují. Zbytek se přečistí chromatografií, čímž se získá olej (110 mg, 71 %). (TLC 20% EtOAc/hexany R_f 0,40)

D) 5-Oxa-7,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraen-hydrochlorid

2,2,2-Trifluor-1-(5-oxa-7,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraen)ethanon (110 mg, 0,37 mmol) se míchá v methanolu. Výsledná směs se smísí s uhličitanem sodným (78 mg, 0,74 mmol) ve vodě (2 ml). Reakční směs se 2 hodiny zahřívá na 80°C a zkoncentruje na pevný zbytek, který se zředí vodou. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem (3 x 40 ml). Produkt se extrahuje do vodného 1M roztoku kyseliny chlorovodíkové (2 x 40 ml), který se promyje ethylacetátem a neutralizuje nasyceným vodným roztokem uhličitanu sodného na pH asi 10. Produkt se extrahuje ethylacetátem (3 x 40 ml), vysuší síranem sodným, zkoncentruje a zbytek se chromatografuje na silikagelu, čímž se získá olej. (TLC 5% MeOH/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,19)

Tento olej se rozpustí v methanolu a methanolický roztok se smísí s 3M chlorovodíkem v ethylacetátu (4 ml). Vzniklá směs se zkoncentruje a zbytek se míchá s minimálním množstvím dichlormethanu a nasytí hexany. Po 18 hodinách se filtrací shromáždí produkt (55 mg, 63 %). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,47 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,10 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 2,47 (m, 1H), 2,15 (d, J = 11,0 Hz, 1H). APCI MS m/e 201,03 [(M+1)⁺].

P ř í k l a d 2 9

6-Methyl-5-oxa-7,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]penta-
deka-2(10),3,6,8-tetraen-hydrochlorid

A) 2,2,2-Trifluor-1-(6-methyl-5-oxa-7,13-diazatetracyklo-
[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraen)ethanon

2,2,2-Trifluor-1-(4-hydroxy-5-amino-10-azatricyklo-
[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)ethanon (150 mg,
0,524 mmol), triethylorthoacetát (0,34 ml, 1,83 mmol),
pyridinium-p-toluensulfonová kyselina (PPTS, 20 mg, 0,08
mmol) a xyleny (10 ml) se smísí pod atmosférou dusíku a
výsledná směs se míchá 18 hodin při 135°C. Po zpracování,
izolaci a přečištění popsaném v příkladu 28C se získá
titulní sloučenina (90 mg, 55 %).

B) 6-Methyl-5-oxa-7,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]penta-
deka-2(10),3,6,8-tetraen-hydrochlorid

2,2,2-Trifluor-1-(6-methyl-5-oxa-7,13-diazatetracyklo-
[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraen)ethanon (90
mg, 0,30 mmol) se míchá v methanolu (5 ml). Methanolicá
směs se smísí s uhličitanem sodným (61 mg, 0,58 mmol) ve
vodě (2 ml). Výsledná směs se 2 hodiny zahřívá na 80°C a
poté zkoncentruje na pevný zbytek, který se zředí vodou.
Vodná směs se extrahuje ethylacetátem (3 x 40 ml). Výsledný
roztok se vysuší síranem sodným, zkoncentruje a zbytek se
chromatografuje na silikagelu. Získá se produkt ve formě
oleje. (TLC 10% MeOH/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,18). ¹H NMR (volná
báze) (400 MHz, CDCl₃): δ 7,40 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 3,05 -
2,98 (m, 4H), 2,72 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,46
(m, 1H), 1,98 (d, J = 10,5 Hz, 1H)

Tento olej se rozpustí v methanolu a methanolický roztok se smísí s 3M chlorovodíkem v ethylacetátu (4 ml). Vzniklá směs se zkoncentruje a zbytek se míchá s minimálním množstvím dichlormethanu a nasytí hexany. Po 18 hodinách se filtrací shromáždí produkt (10 mg, 13 %). APCI MS m/e 215,2 [(M+1)⁺]. Teplota tání nad 250°C

P ř í k l a d 3 0

2-fluor-N-(5-hydroxy-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-
-2(7),3,5-trien-4-yl)benzamidhydrochlorid

2,2,2-Trifluor-1-(4-hydroxy-5-amino-10-azatricyklo-
[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)ethanon (150 mg,
0,524 mmol), 2-fluorbenzoylchlorid (0,07 ml, 0,576 mmol),
pyridinium-p-toluensulfonová kyselina (PPTS, 20 mg, 0,08
mmol), pyridin (0,046 ml, 0,576 mmol) a xyleny (5 ml) se
smísí pod atmosférou dusíku a výsledná směs se 18 hodin
míchá při 135°C. Po 24 hodinách se k ní přidá další PPTS (50
mg) a v míchání při 135°C se pokračuje dalších 24 hodin. Po
výše popsaném zpracování se získá surový produkt (145 mg,
0,375 mmol), který se smísí s pevným uhličitanem sodným (80
mg, 0,75 mmol) v methanolu (5 ml) a vodou (2 ml). Vzniklá
směs se zahřívá ke zpětnému toku, po 3 hodinách ochladí a
zředí vodou. Vodná směs se extrahuje dichlormethanem (4 x 40
ml), vysuší přes vrstvu vaty a chromatografuje, aby se
odstranila výchozí nečistota, za použití 5% MeOH/CH₂Cl₂
(NH₃). Po čtyřhodinovém míchání se odfiltruje produkt (85
mg, 68 %). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,99 (m, 2H), 7,59 (m,
1H), 7,36 - 7,23 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,78
(m, 2H), 2,35 (m, 1H), 1,96 (d, J = 10,5 Hz, 1H). APCI MS
m/e 313,1 [(M+1)⁺]. Teplota tání 125 až 130°C (sublimace)

P ř í k l a d 3 1

4-Chlor-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-
-hydrochlorid

A) 1-(4-Chlor-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-
-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon

Následujícím způsobem se připraví chlorid mědný:
Síran měďnatý (4,3 g) a chlorid sodný (CuSO₄) (1,2 g) se
rozpustí v horké vodě (14 ml). K horkému kyselému roztoku se
během 5 minut přidají hydrogensířičitan sodný (NaHSO₃) (1 g)
a hydroxid sodný (NaOH) (690 mg) rozpuštěné ve vodě (7 ml).
Vysrážená pevná látka se odfiltruje a opláchne vodou.

1-(4-amino-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-
-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (460 mg, 1,7
mmol) se rozpustí ve vodě (2 ml) a koncentrovaném roztoku
kyseliny chlorovodíkové (1 ml). Výsledná směs se poté ochla-
dí na 0°C a po kapkách smísí s roztokem dusitanu sodného
(NaNO₂) (275 mg) ve vodě (1 ml). Ke vzniklému roztoku se
během 10 minut přidá chlorid mědný (připravený výše popsáním
způsobem, 202 mg, 2,04 mmol) v koncentrovaném roztoku
kyseliny chlorovodíkové (2 ml) (pozorován vývoj plynu).
Reakční roztok se 15 minut zahřívá na 60°C, poté ochladí na
teplotu místnosti a extrahuje ethylacetátem (4 x 30 ml). Po
vysušení síranem sodným se roztok přefiltruje a filtrát se
zkonzcentruje. Olejovitý zbytek se přefiltruje přes vrstvu
silikagelu, aby se odstranila nečistota, za použití 50%
ethylacetátu v hexanech. Získá se olej (470 mg, 95 %).

B) 4-Chlor-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-
-hydrochlorid

1-(4-Chlor-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (470 mg, 1,62 mmol) a uhličitan sodný (344 mg, 3,24 mmol) v methanolu (30 ml) a vodě (10 ml) se zahřívají ke zpětnému toku. Po 2 hodinách se reakční směs ochladí a zředí vodou. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem (4 x 40 ml), vysuší síranem sodným, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje. Žlutý olejovitý surový produkt se smísí s nadbytkem chlorovodíku v ethylacetátu a výsledná směs se zkoncentruje. Zbytek se rozpustí v minimálním množství dichlormethanu a dichlormethanový roztok se nasytí hexany a míchá. Po čtyřhodinovém míchání se produkt shromáždí filtrací (155 mg, 42 %). ¹H NMR (volná báze) (400 MHz, CDCl₃): δ 7,15 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,00 - 2,94 (m, 4H), 2,68 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 1,92 (d, J = 10,5 Hz, 1H). ¹H NMR (hydrochloridová sůl) (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,30 - 7,20 (m, 3H), 3,30 - 3,15 (m, 6H), 2,37 (m, 1H), 1,89 (d, J = 11,0 Hz, 1H). APCI MS m/e 194,1 [(M+1)⁺].

P ř í k l a d 3 2

10-Azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-ylkyanid-hydrochlorid

A) 1-(4-Jod-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon

1-(4-Amino-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (500 mg, 1,85 mmol) se rozpustí ve vodě (5 ml) a koncentrovaném roztoku kyseliny sírové (0,5 ml). Vzniklý roztok se ochladí na 0°C a po kapkách smísí s roztokem dusičnanu sodného (140 mg, 2,04 mmol) ve vodě (2 ml). K reakční směsi se během 10 minut přidá jodid draselný (460 mg, 2,78 mmol) v 1M roztoku kyseliny sírové (0,5 ml) (reakční směs nabyde tmavě červeného zbarve-

ní). Výsledný roztok se zahřeje na teplotu místnosti a 18 hodin míchá. Reakční směs se rozloží hydrogensířičitanem sodným a vodou (pH 2,5) a extrahuje ethylacetátem (4 x 30 ml). Organický roztok se vysuší síranem sodným, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje. Žlutý olejovitý zbytek se chromatografuje na silikagelu, čímž se získá žlutý olej (260 mg, 37 %). (TLC 30% EtOAc/hexany R_f 0,70). (Výše popsáným způsobem prováděným v měřítku 5,4 g se získá 5 g, 67 %).

B) terc.Butylester 4-jod-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboxylové kyseliny

1-(4-Jod-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (5 g, 13,1 mmol) a 37 nasycený vodný roztok hydroxidu amonného (50 ml) se 2 hodiny míchají v methanolu (250 ml). Vzniklá směs se poté zkoncentruje a azeotropicky odpaří s methanolem (2 x 50 ml). Výsledný produkt se míchá v 1,4-dioxanu (75 ml) a smísí s nasyceným roztokem uhličitanu sodného (15 ml). K výsledné směsi se přidá diterc.butyldikarbonát (5,71 g, 26,2 mmol). Reakční směs se 18 hodin míchá a smísí s vodou (50 ml). Vodná směs se extrahuje dichlormethanem (4 x 30 ml), vysuší síranem sodným, přefiltruje a zkoncentruje. Zbytek se chromatografuje na silikagelu (TLC 20% EtOAc/hexany), čímž se získá produkt ve formě oleje (4,9 g, 98 %).

C) terc.Butylester 4-kyano-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboxylové kyseliny
(za použití způsobů popsáných v House, H. O., Fischer, W. F., J. Org. Chem., 1969, 3626)

Kyanid měďný (108 mg, 1,21 mmol) a kyanid sodný (59 mg, 1,21 mmol) se smísí v suchém dimethylformamidu (6 ml). Vzniklá směs se pod atmosférou dusíku zahřívá na 150°C. Po 20 minutách vznikne roztok, k němuž se přidá terc.butylester

4-jod-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboxylové kyseliny (232 mg, 0,6 mmol) v dimethylformamidu (3,5 ml). Výsledná směs se 18 hodin míchá při 150°C, ochladí a zředí 50% nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a extrahuje 50% ethylacetátem v hexanech (3 x 30 ml). Po vysušení síranem sodným, filtrací a zkoncentrování se chromatograficky izoluje produkt (86 mg, 50 %). EtOAc/hexany R_f 0,28).

D) 10-Azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-ylkyanid-hydrochlorid

terc. Butylester 4-kyano-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboxylové kyseliny se smísí se 3M chlorovodíkem v ethylacetátu (6 ml). Vzniklá směs se 2 hodiny zahřívá ke zpětnému toku a poté zkoncentruje. Zbytek se rozpustí v minimálním methanolu nasyceném diethyletherem a výsledný roztok se 18 hodin míchá. Filtrací se shromáždí produkt (49 mg, 73 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,66 (rs, NH), 7,86 (brs, NH), 7,74 - 7,70 (m, 2H), 7,49 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,33 - 2,97 (m, 6H), 2,17 (m, 1H), 2,01 (d, J = 11,0 Hz, 1H). GCMS m/e 184 (M⁺). Teplota tání 268 až 273°C.

P ř í k l a d 3 3

3-(10-Azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-yl)-5-methyl-1,2,4-oxadiazol-hydrochlorid

terc. Butylester 4-kyano-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboxylové kyseliny (300 mg, 1,1 mmol) se míchá v ethanolu (10 ml). Ke vzniklé směsi se přidá hydrochlorid hydroxylaminu (382 mg, 5,5 mmol) a hydroxid sodný (242 mg, 6,05 mmol). Výsledná směs se zahřívá ke zpětnému toku, po 45 minutách ochladí a zředí vodou. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se

vysuší síranem sodným a zkoncentruje na žlutou pevnou látku (110 mg, 0,35 mmol). Tato látka se rozpustí v pyridinu (1 ml) a vzniklý roztok se smísí s acetylchloridem (0,03 ml, 0,415 mmol). Výsledná směs se 18 hodin zahřívá na 100°C, ochladí a smísí s vodou. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem. Organické extrakty se promyjí vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a zkoncentrují. Chromatografií na silikagelu se získá produkt (50 mg, 0,15 mmol). (25% EtOAc/hexany R_f 0,18). Tento produkt se smísí se 2M methanolickým chlorovodíkem (10 ml), vzniklá směs se 1 hodinu zahřívá na 70°C, ochladí a zkoncentruje. Zbytek se překrystaluje ze směsi methanolu a diethyletheru, čímž se získá produkt (15 mg). APCI MS m/e 242,2 $[(M+1)^+]$.

P ř í k l a d 3 4

1-(10-Azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-yl)-
-1-ethanon-hydrochlorid

A) 1-(4-Acetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-
-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon

1-(10-Azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-
-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (253 mg, 1,0 mmol) a acetyl-
chlorid (0,68 ml, 10 mmol) se rozpustí v 1,2-dichlorethanu
(3 ml). Vzniklý roztok se smísí s chloridem hlinitým ($AlCl_3$)
(667 mg, 5,0 mmol). Výsledná žlutá směs se 30 minut míchá a
poté nalije na led a nasycený vodný roztok hydrogenuhliči-
tanu sodného. Vzniklá směs se 20 minut míchá extrahuje
dichlormethanem (3 x 30 ml). Organická vrstva se vysuší
přes vrstvu vaty a zkoncentruje na oranžovožlutý olej (255
mg, 86 %).

B) terc. Butylester 4-acetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboxylové kyseliny

1-(4-Acetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (1,3 g, 4,37 mmol) s 37% vodný roztok hydroxidu amonného (10 ml) se 3 hodiny míchají v methanolu (30 ml). Výsledná směs se poté zkoncentruje a azeotropicky odpaří s methanolem (2 x 50 ml). (Tento produkt je možno převést přímo na hydrochloridovou sůl - viz následující příklad.) Výsledný produkt se míchá v 1,4-dioxanu (20 ml) a vzniklá směs se smísí s nasyceným vodným roztokem uhličitanu sodného (5 ml), načež se k ní přidá diterc. butyl-dikarbonát (1,91 g, 8,74 mmol). Po dvouhodinovém míchání se reakční směs smísí s vodou (50 ml) a vodná směs se extrahuje dichlormethanem (4 x 30 ml), vysuší síranem sodným, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje. Zbytek se podrobí chromatografii, čímž se získá olej (1,3 g, 100 %). (TLC 40% EtOAc/hexany R_f 0,56).

C) 1-(10-Azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-yl)-1-ethanon-hydrochlorid

terc. Butylester 4-acetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboxylové kyseliny (190 mg, 0,63 mmol) se smísí s přebytkem 3M chlorovodíku v ethylacetátu. Vzniklá směs se 1 hodinu zahřívá na 70°C a poté zkoncentruje. Zbytek se rozpustí v minimálním methanolu. Methanolický roztok se nasytí diethyletherem a míchá. Po 18 hodinách se filtrací shromáždí bílý krystalický produkt (81 mg, 54 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,75 (brs, NH), 7,89 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (brs, NH), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,33 (brs, 2H), 3,22 (brs, 2H), 3,00 (br m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,17 (m, 1H), 2,02 (d, J = 11,0 Hz, 1H). GCMS m/e 201 (M⁺). Teplota tání 198 až 202°C.

P ř í k l a d 3 5

10-Azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-ol-hydrochlorid

A) 10-Trifluoracetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-ylester octové kyseliny

1-(4-Acetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (2,5 g, 8,41 mmol) a 3-chlorperoxybenzoová kyselina (m-CPBA) (7,5 g, 42 mmol) se míchá v dichlormethanu (20 ml) a 18 hodin zahřívá na 40°C. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a smísí s dimethylsulfidem (Me₂S) (3 ml, 40,8 mmol). Výsledná směs se nalije do směsi ledu a nasyceného vodného roztoku uhličitanu sodného (100 ml). Vzniklá směs se extrahuje diethyletherem (4 x 40 ml). Organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem uhličitanu sodného (3 x 40 ml), vysuší síranem sodným, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje. Získá se olej (1,83 g, 69 %). (TLC EtOAc R_f 0,80).

B) 2,2,2-Trifluor-1-(4-hydroxy-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)ethanon

10-Trifluoracetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-ylester octové kyseliny (900 mg, 2,87 mmol) se 48 hodin míchá v methanolu (20 ml) a nasyceném vodném roztoku hydrogenuhličitanu sodného (15 ml). Výsledná směs se zkoncentruje a zředí vodou. Vodná směs se extrahuje dichlormethanem (3 x 20 ml) a vysuší vrstvou vaty. Chromatografií na silikagelu se získá čistý produkt (420 mg, 54 %). (TLC 5% MeOH/CH₂Cl₂ R_f 0,44). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,05 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,21 (brs, 1H), 3,16 (brs, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,97 (d, J = 11,0 Hz, 1H)

C) 10-Azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-ol-hydrochlorid

2,2,2-Trifluor-1-(4-hydroxy-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)ethanon (50 mg, 0,184 mmol) se rozpustí ve směsi methanolu a vody (v poměru 3 : 1, 5 ml). Vzniklý roztok se smísí s pevným uhličitánem sodným (40 mg, 0,369 mmol). Výsledná směs se 2 hodiny zahřívá na 65°C a poté zkoncentruje. Zbytek se zředí vodou, vodná směs se extrahuje dichlormethanem (3 x 20 ml) a vysuší vrstvou vaty. Po filtraci přes vrstvu silikagelu se získá olej (10% MeOH/CH₂Cl₂), který se smísí s 3M chlorovodíkem v ethylacetátu (3 ml). Vzniklá směs se zkoncentruje a zbytek se rozpustí v minimálním methanolu a nasytí diethyletherem. Výsledná směs se míchá a po 18 hodinách se filtrací shromáždí bílý krystalický produkt (10 mg, 26 %). ¹H NMR (400 MHz, CDOD₃): δ 7,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 3,32 - 3,28 (4H), 3,09 (dd, J = 14,5, 12,0 Hz, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,03 (d, J = 11,0 Hz, 1H). APCI MS m/e 176,2 [(M+1)⁺]. Teplota tání 308°C (za rozkladu).

P ř í k l a d 3 6

7-Methyl-5-oxa-6,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10}]pentadeka-2,4(8),6,9-tetraen-hydrochlorid

A) 1-(4-Acetyl-5-hydroxy-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon

10-Trifluoracetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-ylester octové kyseliny (800 mg, 2,55 mmol) se smísí s chloridem hlinitým (1,0 g, 7,65 mmol). Výsledná směs se 2 hodiny zahřívá na 170°C, poté ochladí a smísí s 1M vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové (20 ml). Vzniklá

směs se extrahuje ethylacetátem a vysuší síranem sodným. Chromatografií se získá olej (190 mg, 24 %). (TLC EtOAc, R_f 0,75). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 12,58 (s, 0,5H), 12,52 (s, 0,5H), 7,53 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,28 (brs, 1H), 3,24 (brs, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,97 (brd, $J = 11,2$ Hz, 1H)

B) 2,2,2-Trifluor-1-[4-hydroxy-5-(1-hydroxyiminoethyl)-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl]ethanon

1-(4-Acetyl-5-hydroxy-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (190 mg, 0,605 mmol), hydrochlorid hydroxylaminu (99 mg, 1,21 mmol) a octan sodný (118 mg, 1,21 mmol) se smísí v methanolu (4 ml) a vodě (1 ml). Výsledná směs se 18 hodin zahřívá na 65°C, poté ochladí a zředí vodou. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem. Organický roztok se vysuší síranem sodným, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje. Získá se žlutý olej (177 mg, 93 %)

C) 2,2,2-Trifluor-7-methyl-5-oxa-6,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2,4(8),6,9-tetraen-ethanon

Výše uvedený olej, 2,2,2-trifluor-1-[4-hydroxy-5-(1-hydroxyiminoethyl)-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl]ethanon (177 mg, 0,54 mmol) se míchá v 1,2-dichlorethanu (3 ml). Vzniklá směs se smísí s triethylaminem (0,4 ml, 2,8 mmol) a acetanhydridem (Ac_2O) (0,3 ml, 2,8 mmol). Výsledná směs se 18 hodin míchá a smísí s vodou. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem. Extrakty se vysuší síranem sodným, přefiltrují a zkoncentrují na žlutý olej, který se rozpustí v bezvodém dimethylformamidu (3 ml). Dimethylformamidový roztok se smísí se 60% hydridem sodným v oleji (32 mg, 1,08 mmol). Ke vzniklé směsi se po 18 hodinách přidá další 60% hydrid sodný v oleji (33 mg). Reakční směs

se 2 hodiny míchá, poté rozloží vodou (5 ml) a extrahuje 80% ethylacetátem v hexanech (3 x 30 ml). Organická vrstva se promyje vodou (3 x 20 ml), vysuší síranem sodným, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje. Zbytek se podrobí chromatografii, čímž se získá olej (40% EtOAc/hexany R_f 0,56).

D) 7-Methyl-5-oxa-6,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10}]pentadeka-2,4(8),6,9-tetraen-hydrochlorid

Způsobem popsaným v příkladu 9C e 2,2,2-trifluor-7-methyl-5-oxa-6,13-diazatetracyklo-[9,3,1,0^{2,10}]pentadeka-2,4(8),6,9-tetraen-ethanon převede na titulní sloučeninu. Ta se smísí se 3M chlorovodíkem v ethylacetátu (3 ml), vzniklá směs se zkoncentruje a zbytek se rozpustí v minimálním dichlormethanu nasyceném hexany. Roztok se míchá a po 18 hodinách se filtrací shromáždí bílý krystalický produkt (18 mg, celkový výtěžek 13 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,72 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 3,42 - 2,98 (m, 6H), 2,50 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,08 (d, J = 10,5 Hz, 1H). APCI MS m/e 215,2 [(M+1)⁺].

P ř í k l a d 3 7

4-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-hydrochlorid a 4-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-hydrochlorid

1-(4-Acetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (1,0 g, 3,3 mmol) a dimethylformamid-dimethylacetyl (DMS-DMA) (4,0 g, 33,6 mmol) se 18 hodin zahřívají na 140°C. Po ochlazení se odfiltruje krystalická sraženina, který se opláchne ethylacetátem (690 mg, 58 %).

Takto získaná pevná látka 3-dimethylamino-1-(10-trifluoracetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-yl)propenon (200 mg, 0,56 mmol) se rozpustí v ethanolu (2 ml) a vzniklý roztok se smísí s 5M chlorovodíkem v ethanolu (0,1 ml) a poté methylhydrazinem (0,6 mmol). Výsledná směs se 4 hodiny zahřívá na 70°C, poté ochladí a zředí vodou. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem, extrakt se vysuší síranem sodným a zkoncentruje. Chromatografií na silikagelu se získá směs regioisomerních produktů v poměru 3 : 1 (130 mg, 68 %). (TLC 50% EtOAc/hexany R_f 0,40).

Olej získaný podle předchozího odstavce (130 mg, 0,388 mmol) a pevný uhličitán sodný (82 mg, 0,775 mmol) se míchají v methanolu (10 ml) a vodě (5 ml) po dobu 18 hodin. Po ochlazení se reakční směs zředí vodou a vodná směs se extrahuje dichlormethanem, vysuší přes vrstvu vaty a zkoncentruje. Produkt se přečistí chromatografií na silikagelu a zkoncentruje na olej. Sůl se získá tak, že se tento produkt smísí s 2M chlorovodíkem v methanolu, směs se zkoncentruje a sůl se překrystaluje ze směsi methanolu a ethylacetátu. Získá se směs regioisomerních pyrazolů v poměru 3 : 1 (85 mg, 58 %). (5% MeOH/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,25). TFA-prekursor APCI MS m/e 336,2 [(M+1)⁺].

P ř í k l a d 3 8

4,5-Dichlor-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-
-hydrochlorid

A) 1-(4,5-Dichlor-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (na základě
Campaigne, E., Thompson, W., J. Org. Chem., 1950, 72, 629)

1-(10-Azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (539 mg, 2,1 mmol) se míchá v dichlormethanu (5 ml). Vzniklá směs se smísí s pevným jodtrichloridem (ICl₃) (982 mg, 4,21 mmol). Výsledný oranžový roztok se 0,5 hodiny míchá a nalije do nasyceného vodného roztoku hydrogensířičitanu sodného (25 ml). Získaná směs se extrahuje dichlormethanem (3 x 25 ml), vysuší přes vrstvu vaty a zkoncentruje na olej (570 mg, 84 %). (TLC 50% EtOAc/hexany, R_f 0,62).

B) 4,5-Dichlor-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (570 mg, 1,75 mmol) se míchá v methanolu (25 ml). Vzniklá směs se smísí s pevným uhličitanem sodným (5 g, 47 mmol) ve vodě (5 ml). Reakční směs se za míchání 4 hodiny zahřívá na 70°C a poté zkoncentruje na pevný zbytek, který se zředí vodou. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem (3 x 40 ml). Produkt se extrahuje do 1M vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové (2 x 40 ml), který se promyje ethylacetátem a poté neutralizuje nasyceným vodným roztokem uhličitanu sodného na pH asi 10. Produkt se extrahuje dichlormethanem (3 x 40 ml), přefiltruje přes vrstvu vaty a zkoncentruje na olej (400 mg, 100 %).

Tento olej se rozpustí v methanolu a methanolický roztok se smísí s 3M chlorovodíkem v ethylacetátu (4 ml). Výsledná směs se zkoncentruje a zbytek se rozpustí v minimálním množství methanolu a nasytí diethyletherem. Získaná směs se 18 hodin míchá. Filtrací se shromáždí produkt (210 mg, 45 %). (TLC 50% EtOAc/hexany (NH₃) R_f 0,08). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,58 (s, 2H), 3,33 - 2,97 (m, 6H), 2,18 (m, 1H), 1,99 (d, J = 10,5 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz,

DMSO- d_6): δ 141,02, 130,60, 126,58, 45,54, 40,55, 38,30.
GCMS m/e 227, 229 (M^+). Teplota tání 283 až 291°C

P ř í k l a d 3 9

N^4, N^4 -Dimethyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-
-trien-4-sulfonamid-hydrochlorid

A) 10-Trifluoracetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-
-2(7),3,5-trien-4-sulfonylchlorid

1-(10-Azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-
-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (530 mg, 2,1 mmol) se přidá ke
chlorsulfonové kyselině (2 ml, 30 mmol). Vzniklá směs se 5
minut míchá a poté rozloží ledem a extrahuje ethylacetátem.
Extrakt se vysuší síranem sodným, přefiltruje a filtrát se
zkoncentruje. Získá se olej (640 mg, 87 %). (TLC 30%
EtOAc/hexany R_f 0,15).

B) N^4, N^4 -Dimethyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-
-trien-4-sulfonamid-hydrochlorid

10-Trifluoracetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-
-2(7),3,5-trien-4-sulfonylchlorid (320 mg, 0,9 mmol) se
míchá v tetrahydrofuranu (10 ml) a smísí se 40% dimethyl-
aminem ve vodě (1,5 ml). Po 10 minutách se vzniklá směs
zkoncentruje a zbytek se chromatografuje na silikagelu (TLC
30% EtOAc/hexany R_f 0,31), čímž se získá olej (256 mg, 78
%). Tento olej se rozpustí v methanolu (6 ml) a hydroxidu
amonném (2 ml). Výsledná směs se 18 hodin míchá a poté
zkoncentruje. Zbytek se azeotropicky odpaří s methanolem (3
x). Výsledný olej se rozpustí v methanolu a methanolický
roztok se smísí se 3M chlorovodíkem v ethylacetátu (4 ml).
Vzniklá směs se zkoncentruje a zbytek se rozpustí v mini-
málním methanolu a nasytí diethyletherem. Vzniklá směs se

18 hodin míchá. Filtrací se shromáždí produkt ve formě bílého prášku (163 mg, 59 %). (TLC 10% MeOH/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,54). Volná báze: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,64 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,20 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 3,07 (dd, J = 12,5, 2,2 Hz, 2H), 2,69 (s, 6H), 2,45 (m, 1H), 2,00 (d, J = 11,0 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 128,43, 124,16, 122,75, 46,67, 46,55, 42,11, 39,44, 37,81. GCMS m/e 266 (M⁺). Hydrochloridová sůl ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,68 - 7,52 (3H), 3,38 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,58 (s, 6H), 2,22 (m, 1H), 2,04 (d, J = 11,0 Hz, 1H). GCMS m/e 266 (M⁺). Analýza pro C₁₃H₁₈N₂O₂·HCl: C 52,56, H 6,32, N 9,25, nalezeno: C 51,36, H 6,09, N 9,09.

P ř í k l a d 4 0

4-(1-Pyrrolidinylsulfonyl)-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]- dodeka-2(7),3,5-trien-hydrochlorid

Pyrrolidinový analog se připraví z 10-trifluoracetyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-sulfonylchloridu (320 mg, 0,9 mmol) způsobem popsaným v příkladu 39B. TFA produkt se izoluje ve formě oleje (314 mg, 89 %). Po deprotektaci a převedení na sůl způsobem popsaným v příkladu 39B se získá bílý prášek (189 mg, 63 %). (TLC 10% MeOH/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,60). (TLC 50% EtOAc/hexany R_f 0,65). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,30 - 3,15 (m, 8H), 3,00 (m, 2H), 2,39 (m, 1H), 1,98 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 1,72 (m, 4H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 146,91, 144,08, 136,65, 127,90, 124,18, 122,36, 50,43, 47,87, 46,80, 46,63, 42,11, 39,63, 25,10. APCI MS m/e 293 [(M+1)⁺]. Hydrochloridová sůl: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,78 (brs, NH), 8,1 (brs, NH), 7,73 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,39 - 3,01 (10H), 2,21 (m, 1H),

2,04 (d, $J = 11,0$ (Hz, 1H), 1,66 (m, 4H), GCMS m/e 292 (M^+).
 Analýza pro $C_{13}H_{18}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 1/5MeOH$: vypočteno: C 54,07,
 H 6,47, N 8,51, nalezeno: C 53,98, H 6,72, N 8,42

P ř í k l a d 4 1

5,13-Diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-2,4(8),9-
 -trien-6-on-hydrochlorid

Titulní sloučenina se připraví způsobem popsáným v
 Quallich, G. J., Morrissey, P. M., Synthesis 1993, 51 až 53,
 reakcí terc.butylesteru 4,5-dinitro-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]-
 -dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboxylové kyseliny jako ekviva-
 lentu orthofluorfenylového zbytku. ¹H NMR (400 MHz,
 DMSO- d_6): δ 10,42 (s, NH), 9,88 (brs, NH), 7,52 (brs, 1H),
 7,15 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,41 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 3,35 -
 3,13 (m, 4H), 2,93 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,95 (d, $J = 11,5$
 Hz, 1H). APCI MS m/e 215,2 [$(M+1)^+$].

P ř í k l a d 4 2

6-Oxo-5-oxa-7,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-
 2,(10),3,6,8-tetraen-hydrochlorid (viz Nachman, R. J., J. Het.
 Chem., 1982, 1545)

2,2,2-Trifluor-1-(4-hydroxy-5-amino-10-azatricyklo-
 [6,3,1,0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)ethanon (317 mg,
 1,11 mmol) se míchá v tetrahydrofuranu (10 ml), smísí s
 karbonyldiimidazolem (269 mg, 1,66 mmol). Vzniklá směs se 18
 hodin zahřívá na 60°C, zkoncentruje a zbytek se zředí di-
 chlormethanem (50 ml). Dichlormethanová směs se promyje 1M
 vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové (3 x 10 ml).
 Organická vrstva se vysuší přes vrstvu vaty a zkoncentruje.
 Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití 50%
 ethylacetátu v hexanech, jako elučního činidla, čímž se

zíslá olej (130 mg). Tento olej se převede na titulní sloučeninu způsoby popsány v příkladu 9C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,78 (s, NH), 9,56 (brs, NH), 7,63 (brs, NH), 7,24 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 3,26 (brs, 2H), 3,16 (brt, J = 9,5 Hz, 1H), 2,93 (brs, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,97 (d, J = 11,0 Hz, 1H), APCI MS m/e 217,2 [(M+1) $^+$].

P ř í k l a d 4 3

3-Trifluormethyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trien-hydrochlorid

(viz Grunewald, G. L., Paradkar, V. M., Pazhenchevsky, B., Pleiss, M. A., Sall, D. J., Seibel, W. K., Reitz, T. J., J. Org. Chem., 1983, 48, 2321 až 2327 a Grunewald, G. L., Markovich, K. M., Sall, D. J., J. Med. Chem., 1987, 30, 2191 až 2208)

Titulní sloučenina se vyrobí způsobem popsáným v příkladech 1 a 2 za použití 2-fluor-6-trifluormethylbrombenzenu, jako výchozí látka. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,67 - 7,50 (3H), 3,65 (brs, 1H), 3,49 - 3,42 (m, 2H), 3,29 (s, 1H), 3,28 - 3,16 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,18 (d, J = 11,5 Hz, 1H). APCI MS m/e 228,2 [(M+1) $^+$]. (hydrochloridová sůl) Teplota tání 275 až 277°C. Analýza pro $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N} \cdot \text{HCl} \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$: vypočteno: C 53,44, H 5,11, N 5,19, nalezeno: C 53,73, H 4,83, N 5,16

P ř í k l a d 4 4

3-Fenyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trien-hydrochlorid

A) 5-fluor-1,4-dihydro-1,4-methanonaftalen a 5-jod-1,4-dihydro-1,4-methanonaftalen

(Eisch, J. J., Burlinson, N. E., J. Amer. Chem. Soc., 1976, 98, 753 až 761. Paquette, L. A., Cottrell, D. M., Snow, R. A., J. Amer. Chem. Soc., 1977, 99, 3723 až 3733)

Ve 2litrové tříhrdlé nádobě s kulatým dnem vysušené plamenem, která je vybavena neekvalizační kapací nálevkou s adaptérem pro proud dusíku, magnetickým míchadlem a výkonným chladičem s adaptérem pro proud dusíku se míchají hořčíkové hobliny (9,37 g, 385 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (1000 ml). Obsah nádoby se za použití odnímatelného topného pláště za míchání zahřívá ke zpětnému toku. Ke vzniklé směsi se přidá 2,6-difluorjodbenzen (0,3 g) a poté 3M ethylmagnesiumbromid (EtMgBr) v tetrahydrofuranu (0,3 ml). Kapací nálevka se naplní homogenní směsí cyklopentadienu (24,24 g, 367 mmol) a 2,6-difluorjodbenzenu (88,0 g, 367 mmol). K obsahu reakční nádoby se přidají malé dávky (asi 1 ml) homogenní směsi (asi 4 x), což napomůže zahájení reakce. Asi po 15 minutách je reakce zahájena (exotermie a kondenzace par). Směs se během přidávání obsahu kapací nálevky podle potřeby zahřívá. Reakční směs se poté 1 hodinu udržuje při zpětném toku (posle GCMS bez SM).

Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a rozloží vodou (200 ml), načež se k ní přidá 1M vodný roztok kyseliny chlorovodíkové (200 ml), aby se rozpustila pevná látka. Produkt se extrahuje hexany (4 x 150 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného (150 ml), vysuší síranem sodným, přefiltrují přes vrstvu silikagelu za použití hexanů, jako promývací kapaliny. Filtrát se zkoncentruje a olejovitý zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití hexanů, jako elučního činidla. Získají se dvě frakce (9,0 a 21,0 g), které obsahují převážně 5-jod-1,4-dihydro-1,4-methanonafthalen (TLC hexany R_f 0,63).

B) 5-Jod-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methanonaftalen-2,3-diol

5-Jod-1,4-dihydro-1,4-methanonaftalen (20 g) a N-methylmorfolin-N-oxid (17,61 g, 130 mmol) se míchají v acetonu (90 ml) a vodě (13 ml). Ke vzniklé směsi se přidá roztok oxidu osmičelého (0,2 ml, 2,5% hmotn. roztok v terc.-butanolu, 0,02 mmol). Po 144 hodinách se k výsledné směsi přidá fluorisil (5 g) a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (3 ml). Získaná směs se 0,5 hodiny míchá, načež se přefiltruje přes vrstvu celitu. Filtrát se koncentruje na olejovitý zbytek, který se přečistí chromatografií na silikagelu za použití gradientu hexany až 100% ethylacetát. Získá se žlutá pevná látka (13,73 g). APCI MS m/e 301,1 [(M-1)⁺].

C) 10-Benzyl-3-jod-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-
-2(7),3,5-trien

5-Jod-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methanonaftalen-2,3-diol (8,33 g, 27,6 mmol) a triethylbenzylamoniumchlorid (Et₃BnNCl) (10 mg) se intenzivně míchají v dichlorethanu (25 ml) a vodě (75 ml). Vzniklá směs se poté smísí s jodistanem sodným (6,17 g, 29,0 mmol). Po 1,5 hodiny se oddělí vrstvy a vodná vrstva se extrahuje 1,2-dichlorethanem (DCE) (2 x 40 ml). Spojené organické vrstvy se promývají vodou (4 x 20 ml), dokud není na škrobovém-jodidovém papírku pozorována žádná reakce, a poté nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (30 ml). Organická vrstva se vysuší přes vrstvu vaty a smísí s benzylaminem (3,16 ml, 29,0 mmol). Vzniklá směs se 2 minuty míchá a převede do kapací nálevky. Tento roztok se během asi 10 minut přidá k intenzivně míchané směsi natriumtriacetoxyborhydridu (18,72 g, 88,0 mmol) v 1,2-dichlorethanu (150 ml) ochlazené na 0°C. Po dokončení přídatku se reakční směs bez chlazení 2 hodiny míchá a rozloží nasyceným vodným roztokem uhličitanu sodného (100 ml). Výsledná směs

se 1 hodinu míchá, oddělí se vrstvy a vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem (3 x 50 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (50 ml), vysuší smotkem vaty a zkoncentruje. Chromatografií na silikagelu se získá olej (6,3 g, 61 %). (TLC 5%

EtOAc/hexany R_f 0,10). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,61 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,28 - 7,22 (m, 3H), 7,13 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,98 - 6,94 (m, 3H), 3,58 (AB, dd, $J = 14,2$ Hz, 2H), 3,26 (brs, 1H), 3,21 (brs, 1H), 3,04 (brd, $J = 10,2$ Hz, 1H), 2,83 (brd, $J = 10,2$ Hz, 1H), 2,47 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 2,39 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 2,34 (m, 1H), 1,72 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H). APCI MS m/e 376,0 $[(M+1)^+]$.

D) 10-Benzyl-3-fenyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien
(diskuse viz Miyaura, N., Suzuki, A., A. Chem. Rev. 1995, 95, 2457 až 2483)

10-Benzyl-3-jod-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien (375,3 mg, 1,0 mmol), octan draselný (785 mg, 8,0 mmol) a fenylboronová kyselina (183 mg, 1,5 mmol) se smísí ve směsi ethanolu a vody v poměru 10 : 1 (5 ml). Výsledná směs se odplyní (3 cykly vakuum/ N_2) a smísí s tetrakis(trifenylfosfin)palladiem(0) (57,5 mg, 0,05 mmol). Reakční směs se 18 hodin zahřívá na 90°C, poté ochladí a zředí vodou. Vodná směs se extrahuje diethyletherem (3 x 50 ml). Organická vrstva se promyje vodným roztokem chloridu sodného (50 ml), vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje. Získá se olej (180mg, 55 %). (TLC 4% EtOAc/hexany R_f 0,18). GCMS m/e 325 (M)⁺

E) 3-Fenyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka2(7),3,5-trien-hydrochlorid

10-Benzyl-3-fenyl-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien se převede na titulní sloučeninu způsobem popsaným v příkladu 2D. (TLC 10% MeOH/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,30) (Data pro volnou bázi) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,46 - 7,15 (8H), 3,17 (brs, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,93 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 2,72 (dd, J = 10,5, 2,5 Hz, 1H), 2,63 (dd, J = 10,5, 2,5 Hz, 1H), 2,41 (m, 1H), 1,91 (d, J = 10,5 Hz, 1H). APCI MS m/e 236,2 [(M+1)⁺]. (Hydrochloridová sůl) Teplota tání: 262 až 265°C. Analýza pro C₁₇H₁₇N.HCl.1/3H₂O: vypočteno: C 73,26, H 6,86, N 5,19, nalezeno: C 73,50, H 6,77, N 5,04

P ř í k l a d 4 5

3-Hydroxy-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka2(7),3,5-trien-
-hydrochlorid

A) 10-Benzyl-3-boronová kyselina-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trien

10-Benzyl-3-jod-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien (3,0 g, 7,99 mmol) se při -78°C pod atmosférou dusíku míchá v bezvodém tetrahydrofuranu (40 ml) a po kapkách smísí s n-butyllithiem (3,84 ml 2,5M roztoku v hexanech, 9,59 mmol). Po 10 minutách se ke vzniklé směsi přikape triisopropylborát (4,61 ml, 20,0 mmol). Po asi 0,5 hodiny se reakční směs nalije do nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Výsledná směs se 5 minut míchá a poté extrahuje ethylacetátem (3 x 50 ml) a zkoncentruje. Zbytek se rozpustí ve 30% diethyletheru v hexanech a vzniklý roztok se extrahuje vodným roztokem hydroxidu sodného (4 x 50 ml). Spojené vodné zásadité vrstvy se smísí s koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou, aby se dosáhlo pH 8 a extrahují ethylacetátem (4 x 25 ml). Extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří. Chromatografií na silikagelu za

použití nejprve 3% ethylacetátu v hexanech, kterým se odstraní nepolární složky, a poté 5% methanolu v dichlor-methanu, jako elučních činidel, se získá titulní sloučenina (TLC 25% EtOAc/hexany R_f 0,60).

B) 10-Benzyl-3-hydroxy-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-
-2(7),3,5-trien

10-Benzyl-3-boronová kyselina-10-azatricyklo-
[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien (140 mg, 0,48 mmol) se rozpustí v tetrahydrofuranu (5 ml). Vzniklý roztok se smísí s N-methylmorfolin-N-oxidem (64,5 mg, 0,48 mmol) a 1 hodinu zahřívá ke zpětnému toku. Poté se reakční směs zkoncentruje a zbytek se chromatografuje na silikagelu, čímž se získá požadovaný produkt. (TLC 25% EtOAc/hexany R_f 0,18). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,18 – 7,15 (3H), 7,04 (dd, J = 8,0, 7,0 Hz, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,75 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 3,53 (brs, OH), 3,51 (AB d, J = 14,0 Hz, 2H), 3,28 (brs, 1H), 3,06 (brs, 1H), 2,91 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 2,79 (ddd, J = 8,5, 1,5, 1,5 Hz, 1H), 2,42 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,39 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,65 (d, J = 10,5 Hz, 1H). APCI MS m/e 266,5 [(M+1)⁺].

C) 3-Hydroxy-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka2(7),3,5-trien-
-hydrochlorid

10-Benzyl-3-hydroxy-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka-
-2(7),3,5-trien (160 mg, 0,60 mmol) se způsobem popsáním v příkladu 1D převede na titulní sloučeninu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,15 (dd, J = 8,0, 7,5 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,51 (brs, 1H), 3,33 – 3,25 (3H), 3,16 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,09 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,02 (d, J = 11,0 Hz, 1H), APCI MS m/e 175,8 [(M+1)⁺]. (Hydrochloridová sůl) teplota tání: 253 až 255°C.

P ř í k l a d 4 6

4,5-Difluor-10-azatricyklo[6,3,1,0^{2,7}]dodeka2(7),3,5-trien-
-hydrochlorid

Titulní sloučenina se připraví způsoby popsányi v příkladech 1 a 2 za použití 2,4,5-trifluorbrombenzenu, jako výchozí látky. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,31 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,48 - 3,13 (6H), 2,38 (m, 1H), 2,11 (d, J = 11,5 Hz, 1H). APCI MS m/e 196,2 [(M+1)⁺]. (Hydrochloridová sůl) Teplota tání 301 až 303°C. Analýza pro C₁₁H₁₁F₂N.HCl.1/6H₂O: vypočteno: C 56,30, H 5,30, N 5,97, nalezeno: C 56,66, H 5,41, N 5,96

P ř í k l a d 4 7

6-Ethyl-5-oxa-7,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]pentadeka-
2(10),3,6,8-tetraen-hydrochlorid

2,2,2-Trifluor-1-(4-hydroxy-5-amino-10-azatricyklo-[6,3,1,0^{2,7}]dodeka2(7),3,5-trien-10-yl)ethanon a propionylchlorid se způsobem popsáným v příkladu 30 a Goldstein S., W., Dambek, P. J., J. Het. Chem. 1990, 27, 335 převedou na titulní sloučeninu. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,64 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 3,48 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 3,41 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 3,20 (2H), 3,01 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,17 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 1,42 (t, J = 7,5 Hz, 3H). APCI MS m/e 229,2 [(M+1)⁺].

P ř í k l a d 4 8

6-Isopropyl-5-oxa-7,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]penta-
deka-2(10),3,6,8-tetraen-hydrochlorid

2,2,2-Trifluor-1-(4-hydroxy-5-amino-10-azatricyklo-[6,3,1,0^{2,7}]dodeka2(7),3,5-trien-10-yl)ethanon a isobutyrylchlorid se způsobem popsaným v příkladu 47 převedou na titulní sloučeninu. (TLC 25% EtOAc/hexany R_f 0,14). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,65 (2H), 3,49 (brs, 2H), 3,41 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 3,33 - 3,19 (3H), 2,45 (m, 1H), 2,18 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 1,45 (d, J = 7,0 Hz, 6H). APCI MS m/e 243,2 [(M+1)⁺]. (Hydrochloridová sůl) teplota tání: 249 až 251°C.

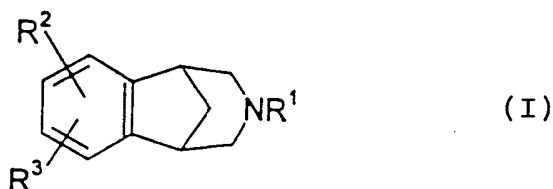
P ř í k l a d 4 9

6-Benzyl-5-oxa-7,13-diazatetracyklo[9,3,1,0^{2,10},0^{4,8}]penta-deka-2(10),3,6,8-tetraen-hydrochlorid

2,2,2-Trifluor-1-(4-hydroxy-5-amino-10-azatricyklo-[6,3,1,0^{2,7}]dodeka2(7),3,5-trien-10-yl)ethanon a fenylacetylechlorid se způsobem popsaným v příkladu 47 převedou na titulní sloučeninu. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,63 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,36 - 7,24 (5H), 4,29 (s, 2H), 3,46 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 3,39 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 3,18 (2H), 2,42 (m, 1H), 2,15 (d, J = 11,5 Hz, 1H). APCI MS m/e 291,2 [(M+1)⁺].

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Azapolycyklické sloučeniny s anelovanou arylskupinou obecného vzorce I



kde

R^1 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nekonjugovanou alkenylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, $XC(=O)R^{13}$, benzylskupinu nebo $-CH_2CH_2-O-$ alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části;

R^2 a R^3 jsou nezávisle zvoleny ze souboru sestávajícího z vodíku, alkenylskupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, alkynylskupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, hydroxyskupiny, nitroskupiny, aminoskupiny, halogenu, kyanoskupiny, skupiny $-SO_q-$ alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, kde q představuje číslo 0, 1 nebo 2, alkylamino- s 1 až 6 atomy uhlíku, $(alkyl)_2$ amino- s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, $-CO_2R^4$, $-CONR^5R^6$, $-SO_2NR^7R^8$, $-C(=O)R^{13}$, $-XC(=O)R^{13}$, arylalkyl- s 0 až 3 atomy uhlíku v alkylové části nebo arylalkyl-O- s 0 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, kde aryllová část je zvolena z fenylskupiny a naftylskupiny, heteroarylalkyl- s 0 až 3 atomy uhlíku v alkylové části nebo heteroarylalkyl-O- s 0 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, kde heteroaryllová část je zvolena z pěti- až sedmičlenných aromatických kruhů obsahujících 1 až 4 heteroatomy zvolené z kyslíku, dusíku a síry, a X^2 -alkyl- s 0

až 6 atomy uhlíku v alkylové části a X^2 -alkoxy-alkyl- s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové a 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, kde X^2 chybí nebo X^2 představuje alkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo (alkyl)₂aminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, přičemž alkylový zbytek s 0 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxy-alkylový zbytek s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové a 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části skupiny X^2 -alkyl- s 0 až 6 atomy uhlíku a X^2 -alkoxyalkyl- s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové a 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části obsahuje alespoň 1 atom uhlíku, a přičemž 1 až 3 atomy uhlíku uvedeného zbytku X^2 -alkyl- s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo zbytku alkoxyalkyl- s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové a 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části jsou popřípadě nahrazeny atomem kyslíku, dusíku nebo síry, přičemž však kterékoliv dva takové heteroatomy musí být odděleny nejméně dvěma atomy uhlíku a přičemž jakákoliv alkylová část uvedeného alkylového zbytku s 0 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxyalkylového zbytku s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové a 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části je popřípadě substituována 2 až 7 atomy fluoru, a přičemž jeden z atomů uhlíku každé z alkylových částí uvedené arylalkylskupiny s 0 až 3 atomy uhlíku v alkylové části nebo heteoarylalkylskupiny s 0 až 3 atomy uhlíku v alkylové části je popřípadě nahrazen atomem kyslíku, dusíku nebo síry, přičemž každá z výše uvedených aryllových a hetearylových skupin je popřípadě substituována jedním substituentským nebo větším počtem substituentů, přednostně 0 až 2 substituenty, nezávisle zvolenými z alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituované 1 až 7 atomy fluoru, alkoxyskupiny

s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituované 2 až 7 atomy fluoru, halogenu, alkenylskupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, alkynylskupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, hydroxyskupiny, nitroskupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny, alkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, (alkyl)₂aminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí a skupiny -CO₂R⁴, -CONR⁵R⁶, -SO₂NR⁷R⁸, -C(=O)R¹³ a -XC(=O)R¹³; nebo

R² a R³ dohromady s atomy uhlíku, k nimž jsou připojeny, tvoří čtyř- až sedmičlenný monocyklický, nebo deseti- až čtrnáctičlenný bicyklický, karbocyklický kruh, který může být nasycený nebo nenasycený, přičemž 1 až 3 neanelované atomy uhlíku monocyklického kruhu a 1 až 5 atomů uhlíku bicyklického kruhu, které nejsou součástí benzokruhu znázorněného v obecném vzorci I, jsou popřípadě a nezávisle nahrazeny dusíkem, kyslíkem nebo sírou a uvedený monocyklický nebo bicyklický kruh je popřípadě substituován jedním substituentem nebo větším počtem substituentů, přednostně 0 až 2 substituenty na monocyklický kruh a 0 až 3 substituenty na bicyklický kruh, které jsou nezávisle zvoleny z alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituované 1 až 7 atomy fluoru, alkoxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituované 1 až 7 atomy fluoru, nitroskupiny, kyanoskupiny, halogenu, alkenylskupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, alkynylskupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, hydroxyskupiny, aminoskupiny, alkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, (alkyl)₂aminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, -CO₂R⁴, -CONR⁵R⁶, -SO₂NR⁷R⁸, -C(=O)R¹³, -XC(=O)R¹³;

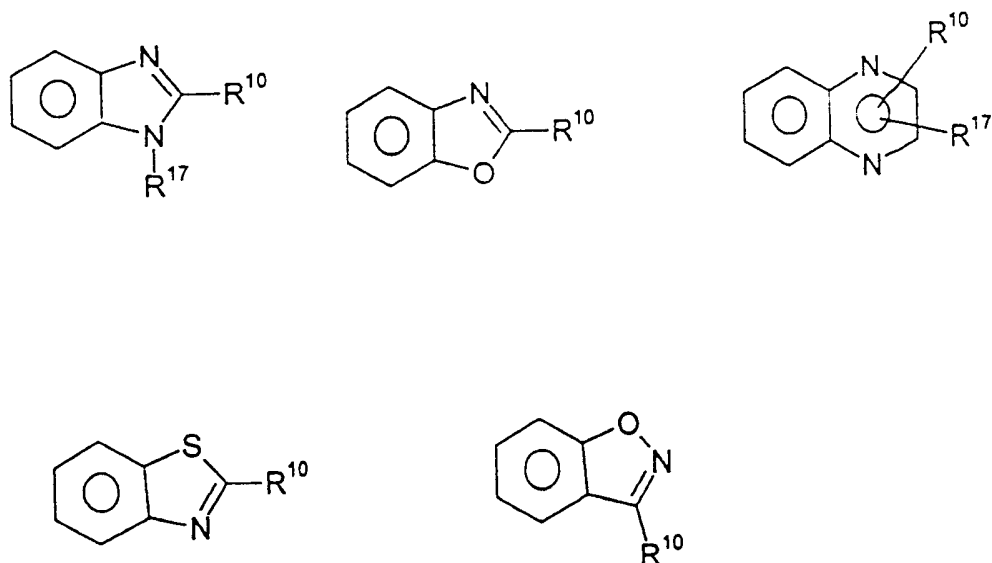
R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 a R^{13} je každý nezávisle zvolen z vodíku a alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo R^5 a R^6 , nebo R^7 a R^8 dohromady s atomem dusíku, k němuž jsou připojeny, tvoří pyrrolidinový, piperidinový, morfolinový, azetidinový, piperazinový, N-alkyl-piperazinový s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo thiomorfolinový kruh nebo thiomorfolinový kruh, v němž je kruhový atom síry nahrazen sulfinylskupinou nebo sulfonylskupinou; a

X představuje nezávisle alkylenskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

přičemž (a) alespoň jeden z R^1 , R^2 a R^3 musí být odlišný od vodíku, a (b) když R^2 a R^3 oba představují vodík, R^1 nemůže představovat vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo nekonjugovanou alkenylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

2. Azapolycyklické sloučeniny s anelovanou arylskupinou obecného vzorce I podle nároku 1, kde R^2 a R^3 dohromady s benzokruhem znázorněným v obecném vzorci I tvoří bicyklický kruhový systém zvolený z



kde R^{10} a R^{17} jsou nezávisle zvoleny z alkylskupiny s 0 až 6 atomy uhlíku a alkoxyalkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové a 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, kde celkový počet atomů uhlíku nepřekračuje 6 a kde kterákoliv z alkylových částí je popřípadě substituována 1 až 7 atomy fluoru; nitroskupiny, kyanoskupiny, halogenu, aminoskupiny, alkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, $(alkyl)_2$ aminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, $-CO_2R^4$, $-CONR^5R^6$, $-SO_2NR^7R^8$, $-C(=O)R^{13}$, $-XC(=O)R^{13}$, fenylskupiny a monocyklické heteroarylskupiny, kde heteroaryl je zvolen z pěti- až sedmičlenných aromatických kruhů obsahujících 1 až 4 heteroatomy zvolené z kyslíku, dusíku a síry, a R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 a R^{13} mají význam uvedený v nároku 1; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

3. Azapolycyklické sloučeniny s anelovanou arylskupinou obecného vzorce I podle nároku 1, kde R^2 a R^3 dohromady s benzokruhem znázorněným v obecném vzorci I netvoří bicyklický nebo tricyklický kruhový systém; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

4. Azapolycyklické sloučeniny s anelovanou arylskupinou obecného vzorce I podle nároku 1, kde jeden nebo oba z R^2 a R^3 představují skupinu $-C(=O)R^{13}$, kde R^{13} představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

5. Azapolycyklické sloučeniny s anelovanou arylskupinou obecného vzorce I podle nároku 1, kde jeden z R^2 a R^3 představují skupinu $-C(=O)R^{13}$, kde R^{13} představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku popřípadě substituovanou 1 až 7 atomy fluoru; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

6. Azapolycyklické sloučeniny s anelovanou arylskupinou obecného vzorce I podle nároku 1, kde jeden z R^2 a R^3 představuje skupinu CF_3 , fluor, kyanoskupinu nebo skupinu C_2F_5 ; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

7. Farmaceutická kompozice pro použití při snižování závislosti na nikotinu nebo napomáhání skončení nebo snížení užívání tabáku u savců, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje azapolycyklickou sloučeninu s anelovanou arylskupinou obecného vzorce I podle nároku 1 nebo její farmaceuticky vhodnou sůl v množství, které je účinné pro snížení závislosti na nikotinu nebo pro napomáhání skončení nebo snížení užívání tabáku, a farmaceuticky vhodný nosič.

8. Způsob snižování závislosti na nikotinu nebo napomáhání skončení nebo snížení užívání tabáku u savců, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se takovému savci podává azapolycyklická sloučenina s anelovanou arylskupinou obecného vzorce I podle nároku 1 nebo její farmaceuticky vhodná sůl v množství, které je účinné pro snížení závislosti na nikotinu nebo pro napomáhání skončení nebo snížení užívání tabáku.

9. Farmaceutická kompozice pro léčení poruchy nebo stavu zvoleného ze souboru sestávajícího ze zánětlivé choroby střev, ulcerativní kolitis, pyoderma gangrenosum, Crohnovy choroby, syndromu dráždivého střeva, spastické dystonie, chronické bolesti, akutní bolesti, celiakální sprue, pouchitis, vasokonstrikce, úzkosti, panické poruchy, deprese, bipolární poruchy, autismu, poruch spánku, syndromu "jet-lag", amyotropické laterální sklerozy, kognitivní dysfunkce, hypertenze, bulimie, anorexie, obesity, srdečních arytmií, nadměrné sekrece žaludeční kyseliny, vředů, feochromocytomu, progresivní supramuskulární paralýzy, závis-

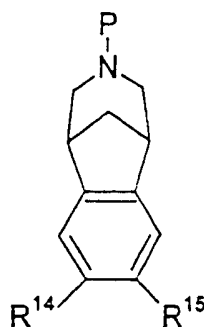
losti na chemických látkách a návyku na ně, závislosti na nikotinu a/nebo tabákových výrobcích, alkoholu, benzodiazepinech, barbiturátech, opioidech nebo kokainu nebo návyku na ně, bolesti hlavy, mrtvice, traumatického poškození mozku, obsesivně-kompulsivní poruchy, psychosy, Huntingtonovy chorey, tardivní dyskinese, hyperkinese, dyslexie, schizofrenie, multiinfarktové demence, kognitivního ochabnutí spojeného s věkem, epilepsie, včetně epilepsie s absencí a petit maly, senilní demence Alzheimerova typu, Parkinsonovy choroby, nedostatku pozornosti spojeného s hyperaktivitou a Tourettova syndromu u savce, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že obsahuje azapolycyklickou sloučeninu s anelovanou arylskupinou obecného vzorce I podle nároku 1 nebo její farmaceuticky vhodnou sůl v množství, které je účinné pro léčení takové poruchy nebo stavu, a farmaceuticky vhodný nosič.

10. Způsob léčení poruchy nebo stavu zvoleného ze souboru sestávajícího ze zánětlivé choroby střev, ulcerativní kolitis, pyoderma gangrenosum, Crohnovy choroby, syndromu dráždivého střeva, spastické dystonie, chronické bolesti, akutní bolesti, celiakální sprue, pouchitis, vasokonstrikce, úzkosti, panické poruchy, deprese, bipolární poruchy, autismu, poruch spánku, syndromu "jet-lag", amyotropické laterální sklerosy, kognitivní dysfunkce, hypertenze, bulimie, anorexie, obesity, srdečních arytmií, nadměrné sekrece žaludeční kyseliny, vředů, feochromocytomu, progresivní supramuskulární paralýzy, závislosti na chemických látkách a návyku na ně, závislosti na nikotinu a/nebo tabákových výrobcích, alkoholu, benzodiazepinech, barbiturátech, opioidech nebo kokainu nebo návyku na ně, bolesti hlavy, mrtvice, traumatického poškození mozku, obsesivně-kompulsivní poruchy, psychosy, Huntingtonovy chorey, tardivní dyskinese, hyperkinese, dyslexie, schizofrenie, multiinfarktové demence, kognitivního ochabnutí spojeného s věkem, epilepsie,

včetně epilepsie s absencí a petit maly, senilní demence Alzheimerova typu, Parkinsonovy choroby, nedostatku pozornosti spojeného s hyperaktivitou a Tourettova syndromu u savce, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se savci, který takové léčení potřebuje, podává azapolycyklická sloučenina s anelovanou arylskupinou obecného vzorce I podle nároku 1 nebo její farmaceuticky vhodná sůl v množství, které je účinné pro léčení takové poruchy nebo stavu.

11. Sloučeniny obecného vzorce

kde

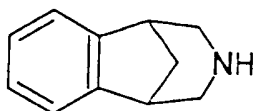


P představuje vodík, methylskupinu, skupinu COOR^{16} , kde R^{16} představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, allylskupinu, 2,2,2-trichlorethylskupinu, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, kde R^5 a R^6 mají význam uvedený v nároku 1; $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, která je popřípadě substituována 1 až 3 atomy halogenu, přednostně 1 až 3 atomy fluoru nebo chloru; benzylskupinu nebo terc.butoxykarbonylskupinu (t-Boc) nebo trifluoracetylskupinu; a

R^{14} a R^{15} jsou nezávisle zvoleny ze souboru sestávajícího z vodíku, alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituované 1 až 7 atomy fluoru; skupiny $-\text{C}(=\text{O})$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, kyanoskupiny, hydroxyskupiny, nitroskupiny,

aminoskupiny, skupiny -O-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku a halogenu; přičemž R^{14} a R^{15} nemohou oba představovat atom vodíku, když P představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo nekonjugovanou alkenylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku.

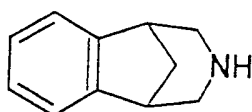
12. Způsob snižování závislosti na nikotinu nebo napomáhání skončení nebo snížení užívání tabáku u savců, jako člověka, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se takovému savci podává sloučenina vzorce



nebo její farmaceuticky vhodná sůl v množství, které je účinné pro snížení závislosti na nikotinu nebo pro napomáhání skončení nebo snížení užívání tabáku.

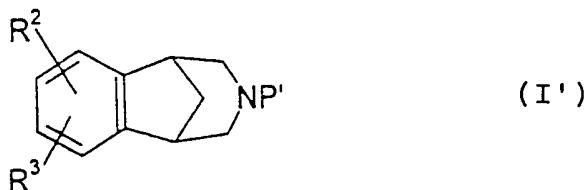
13. Způsob léčení poruchy nebo stavu zvoleného ze souboru sestávajícího ze zánětlivé choroby střev, ulcerativní kolitis, pyoderma gangrenosum, Crohnovy choroby, syndromu dráždivého střeva, spastické dystonie, chronické bolesti, akutní bolesti, celiakální sprue, pouchitis, vasokonstrikce, úzkosti, panické poruchy, deprese, bipolární poruchy, autismu, poruch spánku, syndromu "jet-lag", amyotropické laterální sklerozy, kognitivní dysfunkce, hypertenze, bulimie, anorexie, obesity, srdečních arytmií, nadměrné sekrece žaludeční kyseliny, vředů, feochromocytomu, progresivní supramuskulární paralýzy, závislosti na chemických látkách a návyku na ně, závislosti na nikotinu a/nebo tabákových výrobcích, alkoholu, benzodiazepinech, barbiturátech, opioidech nebo kokainu nebo návyku na ně, bolesti hlavy, mrtvice, traumatického poškození mozku, obsesivně-kompulsivní poruchy, psychosy, Huntingtonovy chorey, tardivní dyskinese, hyperkinese, dyslexie,

schizofrenie, multiinfarktové demence, kognitivního ochabnutí spojeného s věkem, epilepsie, včetně epilepsie s absencí a petit maly, senilní demence Alzheimerova typu, Parkinsonovy choroby, nedostatku pozornosti spojeného s hyperaktivitou a Tourettova syndromu u savce, v y - z n a č u j í c í s e t í m , že se savci, který takové léčení potřebuje, podává sloučenina vzorce



nebo její farmaceuticky vhodná sůl v množství, které je účinné pro léčení takové poruchy nebo stavu.

14. Sloučeniny obecného vzorce I'



kde

R^2 a R^3 mají význam uvedený v nároku 1; a

P' představuje skupinu COOR^{16} , kde R^{16} představuje allylskupinu, 2,2,2-trichlorethylskupinu nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; skupinu $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, kde R^5 a R^6 mají význam uvedený v nároku 1; $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alkyl, jejíž alkylová část obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku je popřípadě substituována 1 až 3 atomy halogenu, přednostně 1 až 3 atomy fluoru nebo chloru; benzylskupinu nebo terc.butoxykarbonylskupinu (t-Boc).