

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **13.03.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **14.04.2001**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/10118551**
(33) Země priority: **DE**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **18.02.2004**
(Věstník č. 2/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/EP2002/002729**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO2002/083640**

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 2999

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. C1. ⁷:

C 07 D 209/52

A 61 K 31/403

A 61 P 25/00

(71) Přihlašovatel:
MERCK PATENT GMBH, Darmstadt, DE;

(72) Původce:
Schiemann Kai, Darmstadt, DE;
Leibrock Joachim, Pfungstadt, DE;

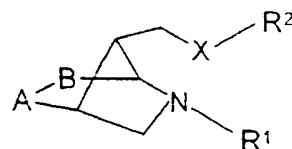
(74) Zástupce:
Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Ligandy nikotinacetylcholinového receptoru

(57) Anotace:

Derivát 2-(azabicyklo[2.2.1]hept-7-yl)methylu a 2-(azabicyklo[2.2.1]hept-5-en-7-yl)methylu obecného vzorce I, kde znamená A-B jednoduchou nebo dvojnou vazbu; X atom O, NR³ nebo S; R¹ H, A, Ar, aralkyl, Het, C(O).R⁴, SO₂-R⁴, C(S)N(R⁴)₂ nebo COOR⁴; R² A, Ar, aralkyl, Het C(O)-R⁴, SO₂-R⁵, C(S)M(R⁵)₂ nebo COOR⁴; R³ až R⁵ vždy na sobě nezávisle H, A, calkoalkyl, Ar nebo aryl-alkyl; R⁶ H nebo A; A lineární nebo rozvětvený C₁₋₁₀alkyl; Ar skupinu fenylyl, naftyl nebo bifenylyl, přičemž každá tato skupina je popřípadě mono- nebo polysubstituovaná Hal, A, OR⁶, N(R⁶)₂, NO₂, CN, COOR⁶, CON(R⁶)₂, NR⁶COR⁶, NR⁶CON(R⁶)₂, NR⁶SO₂A, COR⁶, SO₂NR⁶, S(O)_mA nebo Het¹, jeho fyziologicky přijatelné soli a solváty jsou vhodné pro profylaxi nebo ošetřování nemocí, jako jsou schizofrenie, deprese, stavy úzkosti, demence, Alzheimerova nemoc a demence Lewy Bodies, neurodegenerativní poruchy, Parkinsonova nemoc a Huntingtonova nemoc, Tourettův syndrom, omezení schopnosti určení a paměti, stářím navozené zhoršení paměti a pro zmírnění nebo odstranění symptomů nikotinové závislosti, pro ošetřování mrtvice nebo poškození mozku toxickými sloučeninami.



(I)

05.11.03

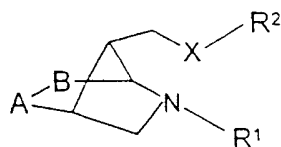
2003-2999

01-1904-03-Ma

Ligandy nikotinacetylcholinového receptoru

Oblast techniky

Vynález se týká derivátů 2-(azabicyklo[2.2.1]hept-7-yl)-methylu a 2-(azabicyklo[2.2.1]hept-5-en-7-yl)methylu obecného vzorce I



(I)

kde znamená

A-B jednoduchou nebo dvojnou vazbu,

X atom kyslíku, skupinu NR^3 nebo atom síry,

R^1 atom vodíku, skupinu A, Ar, arylalkylovou, Het, C(=O)-R^4 , $\text{SO}_2\text{-R}^4$, $\text{C(S)N(R}^4)_2$ nebo COOR^4 ,

R^2 skupinu A, Ar, arylalkylovou, Het, C(=O)-R^4 , $\text{SO}_2\text{-R}^5$, $\text{C(S)N(R}^5)_2$ nebo COOR^4 ,

R^3 až

R^5 vždy na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A, cykloalkylovou, Ar nebo arylalkylovou,

R^6 atom vodíku nebo skupinu A,

A lineární nebo rozvětvenou skupinu alkylovou s 1 až 10 atomy uhlíku,

- Ar skupinu fenylovou, naftylovou nebo bifenylovou, přičemž každá tato skupina je nesubstituovaná nebo monosubstituovaná nebo polysubstituovaná Hal, A, OR⁶, N(R⁶)₂, NO₂, CN, COOR⁶, CON(R⁶)₂, NR⁶COR⁶, NR⁶CON(R⁶)₂, NR⁶SO₂A, COR⁶, SO₂NR⁶, S(O)_mA nebo Het¹,
- aryl-
alkyl skupinu arylalkylovou se 7 až 14 atomy uhlíku,
cyklo-
alkyl skupinu cykloalkylovou se 3 až 10 atomy uhlíku,
- Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu,
- Het nasycenou, nenasycenou nebo aromatickou monocyklickou nebo bicyklickou heterocyklickou skupinu s 5 až 10 členy v kruhu obsahující jeden až čtyři atomy dusíku a/nebo jeden až čtyři atomy síry a/nebo jeden až čtyři atomy kyslíku, přičemž heterocyklický kruh je popřípadě monosubstituován, disubstituován nebo trisubstituován Hal, A, -[C(R⁶)₂]_o-Ar, -[C(R⁶)₂]_ocykloalkylem, OR⁶, N(R⁶)₂, NO₂, CN, COOR⁶, CON(R⁶)₂, NR⁶COA, NR⁶CON(R⁶)₂, NR⁶SO₂A, COR⁶, SO₂NR⁶, S(O)_mA a/nebo oxoskupinou,
- Het¹ skupinu 3-methyl-2,5-dioxopyrrolidin-1-ylovou nebo 1,3-dioxo-1,3-dihydroisoindol-2-ylovou,
- m 1 nebo 2,
- o 0, 1, 2, 3 nebo 4,

jejich fyziologicky přijatelných solí a solvátů.

Dosavadní stav techniky

Podobné sloučeniny jako podle vynálezu jsou popsány ve světovém patentové spise číslo WO 92/05172.

Úkolem vynálezu je vyvinout nové sloučeniny s hodnotnými vlastnostmi, zvláště sloučeniny vhodné pro výrobu léčiv.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu jsou shora uvedené sloučeniny obecného vzorce I.

Zjistilo se, že sloučeniny obecného vzorce I, jejich fyziologicky přijatelné soli a solváty se velmi dobře snášejí a mají hodnotné farmakologické vlastnosti, jelikož působí na centrální nervový systém. Sloučeniny podle vynálezu jsou ligandy nikotinacetylcholinového receptoru.

Z dobře charakterizované třídy acetylcholinových receptorů se některé členy podílejí na určitých poruchách centrálního nervového systému. Známými účinnými látkami, které jsou schopny vzájemně působit s třídou acetylcholinového receptoru jsou například pilokarpin, nikotin, lobelin a epibatidin.

Tyto nikotinacetylcholinové receptory se mohou dělit na dvě hlavní třídy v závislosti na místech, kde se vyskytují.

První třída zahrnuje neuromuskulární receptory. Tyto receptory se dále dělí na ($\alpha_1\alpha_1\beta E\delta$) a na ($\alpha_1\alpha_1\beta \delta$) receptory. Druhá třída zahrnuje neuronové nikotinacetylcholinové receptory, které jsou v ganglii. V tomto případě se rozlišují (β_2 až β_5) a (α_2 až α_9) receptory ("Basic Neurochemistry", vyd. Siegel a kol., Raven Press, New York, 1993).

Sloučeniny obecného vzorce I jsou schopny vzájemného působení s každým z těchto receptorů. Sloučeniny obecného vzorce I vzájemně působí zvláště dobře s nikotin α_7 receptorem.

In vitro vzájemné působení s nikotin α_7 receptorem se může

doložit například způsobem, který popsal J.M. Ward a kol. (FEB 270, str. 45 až 48, 1990) nebo D.R.E. Macallan (FEB 226, str. 357 až 363, 1998).

Další in vitro testy pro nikotinové receptory popsal F.E. D'Amour a kol. (Manual for Laboratory Work in Mammalian Physiology, 3. vydání, The University of Chicago Press, 1965), W. Sihver a kol. (Neuroscience 85, str. 1121 až 1133, 1998) nebo B. Latli a kol. (J. Med. Chem. 42, str. 2227 až 2234, 1999).

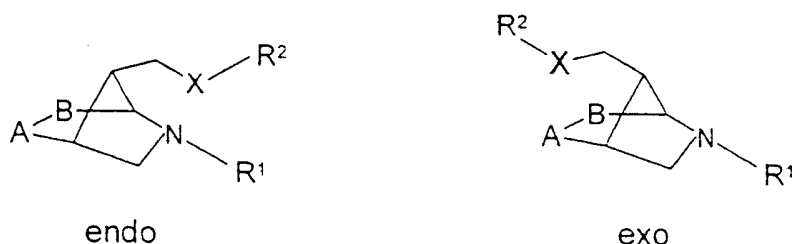
Jakožto nemoci, které lze ošetřovat sloučeninami obecného vzorce I, se uvádějí schizofenie, deprese, stavy úzkosti, demence, zvláště Alzheimerova nemoc a demence Levy Bodies, neurodegenerativní poruchy, Parkinsonova nemoc a Huntingtonova nemoc, Tourettův syndrom, omezení schopnosti učení a paměti, stářím navozené zhoršení paměti a zmírnění nebo odstranění symptomů nikotinové závislosti. Pro své neuroprotektivní působení se sloučenin obecného vzorce I používá při mrtvici a při poškození mozku toxickými sloučeninami.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli a solváty jsou také vhodné jakožto meziprodukty pro přípravu jiných léčebně účinných složek.

Vynález se týká sloučenin obecného vzorce I a jejich fyziologicky přijatelných adičních solí s kyselinami. Vynález se také týká solvátů, například hydrátů nebo alkoholátů těchto sloučenin.

Solváty sloučenin obecného vzorce I se míní adukty molekul inertního rozpouštědla na sloučeniny obecného vzorce I, které se vytvářejí v důsledku vzájemných přitažlivých sil. Jakožto příklady solvátů se uvádějí monohydráty nebo dihydráty nebo adiční sloučeniny s alkoholy, například s methanolem nebo s ethanolem.

Sloučeniny obecného vzorce I mají alespoň jeden asymetrický atom uhlíku, který může poskytovat různé konfigurace. Proto jsou možné různé opticky aktivní formy nebo racemáty. V případě sloučenin obecného vzorce I podmiňuje můstkový atom uhlíku existenci stereoisomerů, které jsou známy jakožto endo isomery a exo isomery. Exo isomery jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých substituent, to je skupina $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{R}^2$ je vzdálena od funkční skupiny $\text{N}-\text{R}^1$.



Tyto dva stereoisomery jsou obecně v rovnováze při teplotě místnosti a proto se navzájem nemohou oddělit.

Obecný vzorec I a II zahrnuje jak exo tak endo isomery.

Podstatou vynálezu jsou tedy sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli a solváty. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I a jejich solí a solvátů spočívá podle vynálezu v tom, že

a) nechává se reagovat sloučenina obecného vzorce II



kde znamená

A-B jednoduchou nebo dvojnou vazbu,

X atom kyslíku a

R skupinu A, Ar. arylalkylovou, Het, $\text{C}(\text{O})-\text{R}^4$, SO_2-R^4 ,

$C(S)N(R^4)_2$ nebo $COOR^4$ nebo skupinu chránící aminoskupinu,

se sloučeninou obecného vzorce III



kde R^4 má v nároku 1 uvedený význam, přičemž volná aminoskupina nebo hydroxylová skupina jsou v průběhu reakce chráněny a chránící skupina se po esterifikaci odštěpí, a kde znamená

L atom chloru, bromu, jodu nebo volnou nebo reaktivně funkčně modifikovanou hydroxylovou skupinu a skupina R se popřípadě převádí na skupinu R^1 , kde R^1 má význam uvedený v nároku 1, nebo

b) nechává se reagovat sloučenina obecného vzorce II



kde znamená

A-B jednoduchou nebo dvojnou vazbu,

X skupinu NR^3 ,

R^3 má v nároku 1 uvedený význam a

R skupinu A, Ar, arylalkylovou, Het, $C(O)-R^4$, SO_2-R^4 , $C(S)N(R^4)_2$ nebo $COOR^4$ nebo skupinu chránící aminoskupinu,

se sloučeninou obecného vzorce IV



kde R^5 má v nároku 1 uvedený význam a kde znamená

L atom chloru, bromu, jodu nebo volnou nebo reaktivně funkčně modifikovanou hydroxylovou skupinu a skupina R se popřípadě převádí na skupinu R^1 , kde R^1 má význam uvedený v nároku 1, nebo

c) nechává se reagovat sloučenina obecného vzorce II



kde znamená

A-B jednoduchou nebo dvojnou vazbu,

X atom kyslíku nebo skupinu NR^3 ,

R^3 má v nároku 1 uvedený význam a

R skupinu A, Ar, arylalkylovou, Het, $C(O)-R^4$, SO_2-R^4 , $C(S)N(R^4)_2$ nebo $COOR^4$ nebo skupinu chránící aminoskupinu,

se sloučeninou obecného vzorce V



kde R^5 má v nároku 1 uvedený význam, a

skupina R se popřípadě převádí na skupinu R^1 , kde R^1 má význam uvedený v nároku 1, nebo

d) popřípadě se jedna ze skupin symbolu R, R^1 a/nebo substituent arylové skupiny převádí na jinou skupinu symbolu R, R^1 a/nebo na jiný substituent arylové skupiny tak, že se například štěpí skupina OA za získání skupiny OH a/nebo se převádí skupina CHO na skupinu CN a/nebo se hydrogenuje benzylová skupina a/nebo

se získaná zásada převádí na některou svoji sůl zpracováním kyselinou.

Podstatou vynálezu jsou také sloučeniny obecného vzorce I a/nebo fyziologicky přijatelné soli nebo solváty jakožto léčebně účinné látky.

Podstatou vynálezu jsou také sloučeniny obecného vzorce I a/nebo fyziologicky přijatelné soli nebo solváty jakožto ligandy nikotinacetylcholinového receptoru.

Všechny symboly, které se vyskytují více než jednou, například R^5 , A nebo Hal, mají na sobě nezávislý význam.

Symbol A-B znamená jednoduchou nebo dvojnou vazbu, přičemž s výhodou jednoduchou vazbu.

Symbol X znamená atom kyslíku, skupinu NR^3 nebo atom síry, kde R^3 má níže uvedený význam. Zvláště s výhodou X znamená atom kyslíku nebo skupinu NH.

Ve shora uvedených vzorcích se symbolem A míní lineární nebo rozvětvená alkylová skupina s 1 až 10, s výhodou s 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10 atomy uhlíku. Alkylovou skupinou s 1 až 10 atomy uhlíku je s výhodou skupina methylová, dále ethylová, n-propylová, isopropylová, n-butylová, sek-butylová nebo terc-butylová, dále také n-pentylová, 1-, 2- nebo 3-methylbutylová, n-hexylová, 1-, 2-, 3- nebo 4-methylpentylová, n-heptylová n-oktylová, n-nonylová nebo n-decylová skupina.

Symbol Ar znamená skupinu fenylovou, naftylovou nebo bifenylovou, přičemž každá tato skupina je nesubstituovaná nebo monosubstituovaná nebo polysubstituovaná Hal, A, OR^6 , $N(R^6)_2$, NO_2 , CN, $COOR^6$, $CON(R^6)_2$, NR^6COR^6 , $NR^6CON(R^6)_2$, NR^6SO_2A , COR^6 , SO_2NR^6 , $S(O)_mA$ nebo Het^1 , kde A má shora uvedený význam a R^6 a Het^1 a m mají níže uvedený význam.

S výhodou znamená Ar nesubstituovanou nebo substituovanou

skupinu fenylovou, naftylovou nebo bifenylovou, jako jsou zvláště s výhodou skupina o-, m- nebo p-tolylová, o-, m- nebo p-ethylfenylová, o-, m- nebo p-propylfenylová, o-, m- nebo p-isopropylfenylová, o-, m- nebo p-terc-butylyfenylová, o-, m- nebo p-trifluormethylfenylová, o-, m- nebo p-aminofenylová, o-, m- nebo p-hydroxyfenylová, o-, m- nebo p-nitrofenylová, o-, m- nebo p-(trifluormethoxy)fenylová, kyanofenylová, o-, m- nebo p-methoxyfenylová, o-, m- nebo p-ethoxyfenylovou, o-, m- nebo p-fluorfenylovou, o-, m- nebo p-bromfenylová, o-, m- nebo p-chlorfenylová, o-, m- nebo p-(difluormethoxy)fenylová, o-, m- nebo p-(fluormethoxy)fenylová skupina dále s výhodou skupina 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- nebo 3,5-difluorfenylová, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- nebo 3,5-dichlorfenylová, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- nebo 3,5-dibromfenylová, 2-chlor-3-methylfenylová, 2-chlor-4-methylfenylová, 2-chlor-5-methylfenylová, 2-chlor-6-methylfenylová, 2-methyl-3-chlorfenylová, 2-methyl-4-chlorfenylová, 2-methyl-5-chlorfenylová, 2-methyl-6-chlorfenylová, 3-chlor-4-methylfenylová, 3-chlor-5-methylfenylová nebo 3-methyl-4-chlorfenylová skupina, skupina 2-brom-3-methylfenylová, 2-brom-4-methylfenylová, 2-brom-5-methylfenylová, 2-brom-6-methylfenylová, 2-methyl-3-bromfenylová, 2-methyl-4-bromfenylová, 2-methyl-5-bromfenylová, 2-methyl-6-bromfenylová, 3-brom-4-methylfenylová, 3-brom-5-methylfenylová nebo 3-methyl-4-bromfenylová skupina, 2-amino-5-bromfenylová, 2-amino-5-fluorfenylová, 2-amino-5-chlorfenylová, 2-amino-3-methylfenylová, 2-amino-5-nitrofenylová, 2-amino-4,5-dimethoxyfenylová, 3-methyl-2,5-dioxopyrrolidin-1-ylfenylová, 5-fluor-2-(3-methyl-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)fenylová, 5-brom-2-(3-methyl-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)fenylová, 2-(3-methyl-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-5-nitrofenylová, 4-chlor-2-(3-methyl-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)fenylová, 4,5-dimethoxy-2-(3-methyl-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)fenylová, 2-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisoin-
dol-2-yl)fenylová, 2-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisoin-
dol-2-yl)-3-methylfenylová, 4-chlor-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisoin-
dol-2-yl)fenylová, 2-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisoin-
dol-2-yl)-5 -

-fluorfenylová, 4,5-dimethoxy-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)fenylová, 2,4- nebo 2,5-dinitrofenylová, 2,5- nebo 3,4-dimethoxyfenylová, 3-nitro-4-chlorfenylová, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- nebo 3,4,5-trichlorfenylová, 2,4,6-tritert-butylfenylová skupina, dále s výhodou skupina 2-nitro-4-(trifluormethyl)fenylová, 3,5-di(trifluormethyl)fenylová, 2,5-dimethylfenylová, 2-hydroxy-3,5-dichlorfenylová, 2-fluor-5- nebo -4-fluor-3-(trifluormethyl)fenylová, 4-chlor-2- nebo -4-chlor-3-(trifluormethyl)fenylová, 2-chlor-4- nebo -2-chlor-5-(trifluormethyl)fenylová, 4-brom-2- nebo -4-brom-3-(trifluormethyl)fenylová, p-jodfenylová, 2-nitro-4-methoxyfenylová, 2,5-dimethoxy-4-nitrofenylová, 2-methyl-5-nitrofenylová, 2,4-dimethyl-3-nitrofenylová, 4-fluor-3-chlorfenylová, 4-fluor-3,5-dimethylfenylová, 2-fluor-4-bromfenylová, 2,5-difluor-4-bromfenylová, 2,4-dichlor-5-methylfenylová, 3-brom-6-methoxyfenylová, 3-chlor-6-methoxyfenylová, 2-methoxy-5-methylfenylová nebo 2,4,6-triisopropylfenylová skupina.

Především s výhodou znamená Ar skupinu fenylovou, o-aminofenylovou, p-methoxyfenylovou, 2-amino-5-bromfenylovou, 2-amino-5-fluorfenylovou, 2-amino-5-chlorfenylovou, 2-amino-3-methylfenylovou, 2-amino-5-nitrofenylovou, 2-amino-4,5-dimethoxyfenylovou, 3-methyl-2,5-dioxopyrrolidin-1-ylfenylovou, 5-fluor-2-(3-methyl-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)fenylovou, 5-brom-2-(3-methyl-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)fenylovou, 2-(3-methyl-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-5-nitrofenylovou, 4-chlor-2-(3-methyl-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)fenylovou, 4,5-dimethoxy-2-(3-methyl-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)fenylovou, 2-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)fenylovou, 2-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)-3-methylfenylovou, 4-chlor-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)fenylovou, 2-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)-5-fluorfenylovou nebo 4,5-dimethoxy-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)fenylovou skupinu.

Arylalkylovou skupinou se 7 až 14 atomy uhlíku je s výhodou

skupina benzylová, fenylethylová, fenylpropylová, fenylbutylová, fenylpentylová, fenylhexylová, fenylheptylová, naftylmethyllová, naftylethylová, naftylpropylová nebo naftylbutylová skupina. Především s výhodou je arylalkylovou skupinou benzylová skupina.

Cykloalkylovou skupinou se 3 až 10 atomů uhlíku je s výhodou skupina cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová, cyklohexylová, cykloheptylová nebo cyklooktylová. Cykloalkylovou skupinou se však rovněž míní skupina monocyklická nebo bicyklická terpenová, s výhodou skupina p-menthanová, mentholová, pinanová, bornanová nebo kafrová, včetně všech známých stereoisomerních forem nebo skupina adamantylová. Kafrovou skupinou se míní jak skupina L-kafrová tak D-kafrová.

Symbolem Hal se míní atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu. Obzvláště s výhodou znamená Hal atom fluoru, chloru nebo bromu.

Symbol Het znamená nasycenou, nenasycenou nebo aromatickou monocyklickou nebo bicyklickou heterocyklickou skupinu s 5 až 10 členy v kruhu obsahující jeden až čtyři atomy dusíku, jeden až čtyři atomy síry a/nebo jeden až čtyři atomy kyslíku, přičemž heterocyklický kruh je popřípadě monosubstituovaný, disubstituovaný nebo trisubstituovaný Hal, A, $-[C(R^6)_2]_o-Ar$, $-[C(R^6)_2]_o$ cykloalkylem, OR^6 , $N(R^6)_2$, NO_2 , CN , $COOR^6$, $CON(R^6)_2$, NR^6COA , $NR^6CON(R^6)_2$, NR^6SO_2A , COR^6 , SO_2NR^6 , $S(O)_mA$ a/nebo oxoskupinou, kde A, Hal, Ar a cykloalkyl mají shora uvedený význam a R^6 , o a m mají níže uvedený význam.

S výhodou znamená Het substituovanou nebo nesubstituovanou skupinu 2- nebo 3-furylovou, 2- nebo 3-thienylovou, 1-, 2- nebo 3-pyrrolylovou, 1-, 2-, 4- nebo 5-imidazolylovou, 3-, 4- nebo 5-pyrazolylovou, 2-, 4- nebo 5-oxazolylovou, 3-, 4- nebo 5-isoxazolylovou, 2-, 4- nebo 5-thiazolylovou, 3-, 4- nebo 5-isothiazolylovou, 2-, 3- nebo 4-pyridylovou, 2-, 4-, 5- nebo

6-pyrimidinylovou, dále s výhodou skupinu 1,2,3-triazol-1-, -4- nebo -5-ylovou, 1,2,4-triazol-1-, -4- nebo -5-ylovou, 1- nebo 5-tetrazolylovou, 1,2,3-oxadiazol-4- nebo -5-ylovou, 1,2-4-oxadiazol-3- nebo -5-ylovou, 1,3,4-thiadiazol-2- nebo -5-ylovou, 1,2,4-thiadiazol-3- nebo -5-ylovou, 1,2,3-thiadiazol-4- nebo -5-ylovou, 2-, 3-, 4-, 5- nebo 6-2H-thiopyranylovou, 2-, 3- nebo 4-4H-thiopyranylovou, 3- nebo 4-pyridazinylovou, pyrazinylovou, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzofurylovou, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzothiénylovou, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-1H-indolylovou, 1-, 2-, 4- nebo 5-benzimidazolylovou, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzopyrazolylovou, 2-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzoxazolylovou, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzisoxazolylovou, 2-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzthiazolylovou, 4- nebo 5-benzothiadiazolylovou, 2-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzisothiazolylovou, 4-, 5-, 6- nebo 7-benz-2,1,3-oxadiazolylovou, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-chinolinyllovou, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-isochinolinyllovou, 1-, 2-, 3-, 4- nebo 9-karbazolylovou, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- nebo 9-akridinylovou, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-cinnolinyllovou, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-chinazolinyllovou skupinu. Heterocyklická skupina může být částečně nebo plně hydrogenovaná. Proto symbol Het může také znamenat například skupinu 2,3-dihydro-2-, -3-, -4- nebo -5-furylovou, 2,5-dihydro-2-, -3-, -4- nebo -5-furylovou, tetrahydro-2- nebo -3-furylovou, 1,3-dioxolan-4-ylovou, tetrahydro-2- nebo -3-thienyllovou, 2,3-dihydro-1-, -2- -3-, -4- nebo -5-pyrrolylovou, 2,5-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- nebo -5-pyrrolylovou, 1-, 2- nebo 3-pyrrolidinylovou, tetrahydro-1-, -2- nebo -3-pyrrolylovou, tetrahydro-1-, -2- nebo -4-imidazolylovou, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- nebo -7-1H-indolylovou, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- nebo -5-pyrazolylovou, tetrahydro-1-, -3- nebo -4-pyrazolylovou, 1,4-dihydro-1-, -2-, -3- nebo 4-pyridyllovou, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- nebo -6-pyridyllovou, 1,2,3,6-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- nebo -6-pyridyllovou, 1-, 2-, 3- nebo 4-piperidinylovou, 1-, 2-, 3- nebo 4-azepanylovou, 2-, 3- nebo 4-morfolinylovou, tetrahydro-

-2-, -3- nebo 4-pyranylovou, 1,4-dioxanylovou, 1,3-dioxan-2-, -4- nebo -5-ylovou, hexahydro-1-, -3- nebo -4-pyridazinylovou, hexahydro-1-, -2-, -4- nebo -5-pyrimidinylovou, 1-, 2- nebo 3-piperazinylovou, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- nebo 8-chinolinylovou, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- nebo 8-isochinolinylovou skupinu.

Symbol Het¹ znamená skupinu 3-methyl-2,5-dioxopyrrolidin-1-ylovou nebo 1,3-dioxo-1,3-dihydroisoindol-2-ylovou.

Symbol R¹ znamená atom vodíku, skupinu A, Ar, arylalkylovou, Het, C(O)-R⁴, SO₂-R⁴, C(S)N(R⁴)₂ nebo COOR⁴, kde A, Ar, arylalkyl a Het mají shora uvedený význam a R⁴ má níže uvedený význam. Symbol R¹ znamená s výhodou atom vodíku, skupinu A nebo arylalkylovou. Především však R¹ znamená arylalkylovou skupinu.

Symbol R² znamená atom vodíku, skupinu A, Ar, arylalkylovou, Het, C(O)-R⁴, SO₂-R⁵, C(S)N(R⁵)₂ nebo COOR⁴, kde A, Ar, arylalkyl a Het mají shora uvedený význam a R⁴ a R⁵ má níže uvedený význam. Symbol R² znamená s výhodou skupinu A, C(O)-R⁴, SO₂-R⁵ nebo C(S)N(R⁵)₂.

Pokud znamená X atom kyslíku, znamená R² zvláště s výhodou skupinu C(O)-R⁴, kde R⁴ má níže uvedený význam.

Pokud znamená X skupinu NH, znamená R² zvláště s výhodou skupinu C(O)-R⁴ nebo SO₂-R⁵, kde R⁴ a R⁵ mají níže uvedený význam.

Symbole R³ a R⁵ znamenají vždy na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A, cykloalkylovou, Ar nebo arylalkylovou, přičemž A, cykloalkyl, Ar nebo arylalkyl mají shora uvedený význam.

S výhodou znamená R³ atom vodíku nebo skupinu alkylovou

s 1 až 10 atomy uhlíku, shora charakterizovanou. Obzvláště s výhodou znamená R^3 atom vodíku.

S výhodou znamená R^4 skupinu Ar nebo cykloalkylovou shora popsanou. Obzvláště s výhodou znamená R^4 skupinu fenylovou, o-aminofenylovou, p-methoxyfenylovou, 2-amino-5-bromfenylovou, 2-amino-5-fluorfenylovou, 2-amino-5-chlorfenylovou, 2-amino-3-methylfenylovou, 2-amino-5-nitrofenylovou, 2-amino-4,5-dimethoxyfenylovou, 3-methyl-2,5-dioxopyrrolidin-1-ylfenylovou, 5-fluor-2-(3-methyl-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)fenylovou, 5-brom-2-(3-methyl-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)fenylovou, 2-(3-methyl-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-5-nitrofenylovou, 4-chlor-2-(3-methyl-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)fenylovou, 4,5-dimethoxy-2-(3-methyl-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)fenylovou, 2-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)fenylovou, 2-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)-3-methylfenylovou, 4-chlor-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)fenylovou, 2-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)-5-fluorfenylovou nebo 4,5-dimethoxy-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)fenylovou skupinu nebo cyklopropylovou skupinu.

S výhodou znamená R^5 atom vodíku nebo skupinu arylalkylovou. Obzvláště s výhodou znamená R^5 skupinu benzylovou.

Symbol R^6 znamená atom vodíku nebo skupinu alkylovou s 1 až 10 atomy uhlíku, shora charakterizovanou. S výhodou R^6 znamená atom vodíku nebo skupinu methylovou nebo ethylovou.

Symbol R znamená skupinu A, Ar, arylalkylovou, Het, $C(O)-R^4$, SO_2-R^4 , $C(S)N(R^4)_2$, $COOR^4$ nebo skupinu chránící aminoskupinu, přičemž A, Ar, arylalkyl, Het a R^4 mají shora uvedený význam a skupina chránící aminoskupinu je objasněna níže. Obzvláště s výhodou znamená R skupinu benzylovou, methylovou, terc-butoxykarbonylovou (Boc), 9-fluorenylmethoxykarbonylovou (Fmoc) nebo benzoylovou skupinu.

Index m znamená 1 nebo 2 a zvláště 2. Index o znamená 0, 1, 2, 3 nebo 4 a zvláště 0 nebo 1.

Vynález se tedy týká zvláště sloučenin obecného vzorce I, ve kterých alespoň jeden ze symbolů má shora uvedený výhodný význam. Některými výhodnými skupinami sloučenin obecného vzorce I jsou následující sloučeniny dílčích vzorců Ia až Ii, kde zvláště neuvedené symboly mají význam uvedený u obecného vzorce I, přičemž však znamená v obecných vzorcích:

Ia A-B jednoduchou vazbu;

Ib X atom kyslíku nebo skupinu NH;

Ic R¹ atom vodíku, skupinu A nebo arylalkylovou;

Id R² skupinu A nebo C(O)R⁴, SO₂R⁵ nebo C(S)N(R⁵)₂;

Ie R² skupinu A nebo C(O)R⁴, SO₂R⁵ nebo C(S)N(R⁵)₂ a
R⁴ skupinu A, Ar nebo cykloalkylovou;

If X atom kyslíku,
R¹ atom vodíku nebo skupinu arylalkylovou,
R² skupinu A nebo C(O)R⁴ nebo C(S)N(R⁵)₂,
R⁴ skupinu Ar nebo cykloalkylovou a
R⁵ atom vodíku nebo skupinu arylalkylovou;

Ig X skupinu NH,
R¹ skupinu A nebo arylalkylovou,
R² skupinu C(O)R⁴ nebo SO₂R⁵,
R⁴ skupinu A nebo Ar a
R⁵ skupinu arylalkylovou;

Ih A-B jednoduchou vazbu,
X atom kyslíku,

- R^1 atom vodíku nebo skupinu arylalkylovou,
 R^2 skupinu A nebo $C(O)R^4$ nebo $C(S)N(R^5)_2$,
 R^4 skupinu Ar nebo cykloalkylovou a
 R^5 atom vodíku nebo skupinu arylalkylovou;
- Ii A-B jednoduchou vazbu,
X skupinu NH,
 R^1 skupinu A nebo arylalkylovou,
 R^2 skupinu $C(O)R^4$ nebo SO_2R^5
 R^4 skupinu A nebo Ar a
 R^5 skupinu arylalkylovou.

Obzvláště výhodné jsou následující sloučeniny obecného vzorce I:

- 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmethyl-2-amino-5-brombenzoát,
- 2-benzyl-7-methoxymethyl-2-azabicyklo[2.2.1]heptan,
- 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmethylcyklopropankarboxylát,
- 2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-ylmethyl-5-brom-2-(3'-methyl-2',5'-dioxopyrrolidin-1'-yl)benzoát,
- 2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-ylmethyl-2-1,3-dioxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)-4,5-dimethoxybenzoát,
- 2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-ylmethylbenzoát,
- N-(2-benzyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-ylmethyl)acetamid,
- N-(2-benzyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-ylmethyl)-1-fenylmethansulfonamid,
- 2-methyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-ylmethylbenzoát nebo
- O-(benzyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-ylmethyl)-N-benzylthiokarbamat.

Sloučeniny obecného vzorce I a výchozí látky pro jejich přípravu se připravují o sobě známými způsoby, které jsou popsány v literatuře (například ve standardních publikacích jako Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Orga-

nic CHemistry], Georg-Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York), a to za reakčních podmínek, které jsou pro jmenované reakce známy a vhodné. Přitom se může také používat o sobě známých, zde blíže nepopisovaných variant.

Výchozí látky se mohou popřípadě vytvářet in situ, to znamená že se z reakční směsi neizolují, nýbrž se reakční směsi ihned používá pro přípravu sloučenin obecného vzorce I. Je však také možno provádět reakci po stupních.

Ve sloučeninách obecného vzorce III a IV znamená L s výhodou atom chloru nebo bromu avšak také jodu, skupinu hydroxylovou nebo s výhodou reaktivně funkčně obměněnou hydroxylovou skupinu, zvláště alkylsulfonyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku (například methylsulfonyloxyskupinu) nebo arylsulfonyloxyskupinu s 6 až 10 atomy uhlíku (například benzensulfonyloxyskupinu, p-toluensulfonyloxyskupinu nebo 1- nebo 2-naftalensulfonyloxyskupinu) nebo trichlormethoxyskupinu, alkoxyskupinu, jako například methoxyskupinu, ethoxyskupinu, propoxyskupinu nebo butoxyskupinu dále také fenoxyskupinu.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená X atom kyslíku a R^2 skupinu $C(=O)-R^4$, se s výhodou získají reakcí sloučenin obecného vzorce II, kde znamená X atom kyslíku, se sloučeninami obecného vzorce III.

Výchozí sloučeniny obecného vzorce II jsou obecně známy; sloučeniny obecného vzorce II, které nejsou známy, se mohou snadno připravovat obdobně jako známé sloučeniny. (2-Benzyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-yl)methanol je popsán ve světovém patentovém spise číslo WO 92/05172.

Substituent R v obecném vzorci II, jak shora popsáno, může být skupinou chránící aminoskupinu. Po reakci odpovídající

sloučeniny obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce III se skupina chránící aminoskupinu může odštěpit za získání volné aminoskupiny (R^1 znamená atom vodíku) a potom se popřípadě může převádět na jinou skupinu R^1 .

Výraz "skupina chránící aminoskupinu" je obecně znám a jde o skupiny, které jsou vhodné k ochraně (k blokování) aminoskupiny před chemickými reakcemi. Typickými takovými skupinami jsou zvláště nesubstituované nebo substituované skupiny acylové, arylové, aralkoxymethylové nebo aralkylové. Jelikož se skupiny, chránící aminoskupinu, po žádoucí reakci (nebo reakčním sledu) odstraňují, nemá jejich druh a velikost rozhodující význam. Výhodnými jsou však skupiny s 1 až 20 atomy uhlíku. Výraz "acylová skupina" je zde vždy míněn v nejširším slova smyslu. Zahrnuje acylové skupiny odvozené od alifatických, aralifatických, alicyklických, aromatických nebo heterocyklických karboxylových nebo sulfonových kyselin, jakožto zvláště skupiny alkoxykarbonylové, alkenyloxykarbonylové, aryloxykarbonylové a především aralkoxykarbonylové. Jakožto příklady takových acylových skupin se uvádějí skupiny alkanoylové jako acetylová, propionylová, butyrylová skupina; aralkanoylové jako fenylacetylová skupina; aroylové jako benzoylová nebo tolylová skupina; aryloxyalkanoylové jako fenoxycetylová skupina; alkoxykarbonylové, jako skupina methoxykarbonylová, ethoxykarbonylová, 2,2,2-trichlorethoxykarbonylová, terc-butoxykarbonylová (BOC), 2-jodethoxykarbonylová; alkenyloxykarbonylové jako allyloxykarbonylová (Aloc); aralkoxykarbonylové jako skupina benzyloxykarbonylová (CBZ synonym se Z), 4-methoxybenzyloxykarbonylová (MOZ), 4-nitrobenzyloxykarbonylová a 9-fluorenylmethoxykarbonylová (Fmoc) skupina; 2-(fenylsulfonyl)ethoxykarbonylová; trimethylsilylethoxykarbonylová (Teoc); nebo arylsulfonylové jako 4-methoxy-2,3,6-trimethylfenylsulfonylová (Mtr). Výhodnými skupinami, chránícími aminoskupinu, jsou skupiny BOC, Fmoc a Aloc dále skupina Z, benzylová a acetylová skupina.

Výraz "skupina chránící hydroxyskupinu" je obecně rovněž znám a jde o skupiny, které jsou vhodné k ochraně (k blokování) hydroxyskupiny před chemickými reakcemi. Typickými takovými skupinami jsou shora uvedené nesubstituované nebo substituované skupiny arylové, aralkylové, aroylové nebo acylové, dále také skupiny alkylové, alkylsilylové, arylsilylové a aralkylsilylové, a 0,0- a 0,S-acetalové. Jelikož se skupiny, chránící hydroxyskupinu, po žádoucí reakci (nebo reakčním sledu) odstraňují, nemá jejich druh a velikost rozhodující význam. Výhodnými jsou však skupiny s 1 až 20 a zvláště s 1 až 10 atomy uhlíku. Jakožto příklady skupin chránících hydroxylovou skupinu, se uvádějí skupiny aralkylové jako skupina benzylová, 4-methoxybenzylová a 2,4-dimethoxybenzylová skupina; aroylové jako benzoylová, p-nitrobenzoylová; skupiny acylové jako acetylová a pivaloylová; p-toluensulfonylová skupina; alkylové jako methylová a terc-butylová skupina; avšak také skupina allylová; alkylsilylové jako trimethylsilylová (TMS), triisopropylsilylová (TIPS), terc-butyldimethylsilylová (TBS), triethylsilylová a trimethylsilylethylová; aralkylsilylové jako terc-butyldifenylsilylová (TBDPS); cyklické acetalové skupiny jako isopropylidenacetalová, cyklopentylidenacetalová, cyklohexylidenacetalová, benzylidenacetalová, p-methoxybenzylidenacetalová a o,p-dimethoxybenzylidenacetalová skupina; acyklické acetalové skupiny jako tetrahydropyranylová (Thp), methoxymethylová (MOM), methoxyethoxymethylová (MEM), benzyloxymethylová (BOM) a methylthiomethylová (MTM). Obzvláště výhodnými skupinami chránícími hydroxylovou skupinu, jsou skupina benzylová a acetylová, terc-butylová a TBS skupina.

Uvolňování sloučenin obecného vzorce I z jejich funkčních derivátů je pro každou chránící skupinu známo z literatury (T. W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 2. vydání, Wiley, New York 1991; nebo P.J. Kocienski, *Protecting Groups*, 1. vydání, Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New-York, 1994). Přitom se může také používat o sobě

známých, zde blíže nepopisovaných variant.

Aktivované kyseliny obecného vzorce III jsou obchodně dostupné nebo se mohou snadno připravovat za podobných podmínek, které jsou pracovníkům v oboru známy pro aktivaci odpovídající volné kyseliny obecného vzorce III.

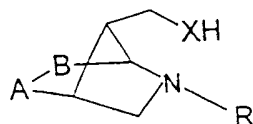
Reakce sloučenin obecného vzorce II se sloučeninami obecného vzorce III je esterifikací. Reakční podmínky esterifikace jsou pracovníkům v oboru známy.

Esterifikace se může provádět například reakcí chloridu kyseliny obecného vzorce III s alkoholem obecného vzorce II v přítomnosti zásady při teplotě v rozmezí 0 až 100 °C, s výhodou při teplotě v rozmezí 20 až 50 °C.

Jakožto inertní rozpouštědla jsou vhodné například uhlovodíky jako hexan, petrolether, benzen, toluen nebo xylen; chlorované uhlovodíky jako trichlorethylen, 1,2-dichlorethan nebo tetrachormethan, chloroform nebo dichlormethan; ethery jako diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran (THF) nebo dioxan; glykolethery jako ethylenglykolmonomethylether nebo ethylenglykolmonoethylether (methylglykol nebo ethylglykol), ethylenglykoldimethylether (diglyme); ketony jako aceton nebo butanon; amidy jako acetamid, N-methylpyrrolidon (NMP), dimethylacetamid, dimethylformamid (DMF); nitrily jako acetonitril; sulfoxidy jako dimethylsulfoxid (DMSO); sirouhlík; karboxylové kyseliny jako je kyselina mravenčí nebo octová; nitrosloučeniny jako nitromethan nebo nitrobenzen; estery jako ethylacetát; nebo směsi těchto rozpouštědel.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená X atom kyslíku a R² skupinu C(O)-R⁴, kde znamená R⁴ fenylovou skupinu, která obsahuje volnou aminoskupinu a je popřípadě monosubstituovaná nebo polysubstituovaná skupinou D, se s výhodou získají reakcí

sloučenin obecného vzorce II



(II)

kde znamená

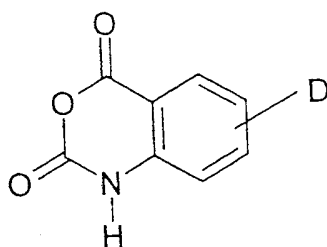
A-B jednoduchou vazbu,

X atom kyslíku

R skupinu A, Ar. arylalkylovou, Het., C(O)-R⁴, SO₂-R⁴,

C(S)N(R⁴)₂, COOR⁴ nebo skupinu chránící aminoskupinu,

se sloučeninou obecného vzorce III-A



(III-A)

kde znamená

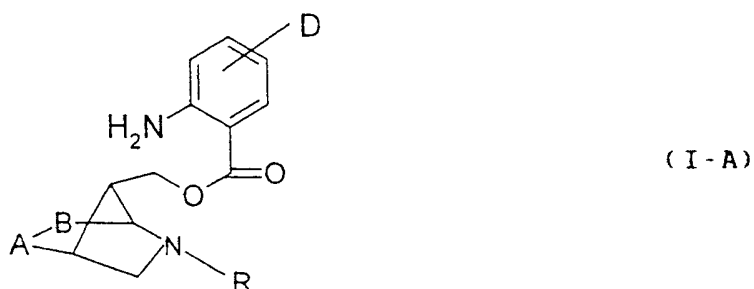
D Hal, skupinu A, OR⁶, N(R⁶)₂, NO₂,

CN, COOR⁶, CON(R⁶)₂, NR⁶COR⁶, NR⁶CON(R⁶)₂, NR⁶SO₂A, COR⁶, SO₂NR⁶, S(O)_mA, kde znamená R⁶ atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, shora charakterizovanou.

V průběhu esterifikace za shora uvedených podmínek musejí být volná aminoskupina nebo volná hydroxylová skupina v chráněné formě po dobu reakce. Po esterifikaci se chránící skupiny odštěpí a skupina R se popřípadě převádí na skupinu R¹, přičemž R¹ má význam uvedený u obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená X atom kyslíku a R² skupinu C(O)-R⁴, kde znamená R⁴ fenylovou skupinu, která

zahrnuje skupinu 3-methyl-2,5-dioxopyrrolidin-1-ylovou nebo 1,3-dioxo-1,3-dihydroisoindol-2-ylovou a je popřípadě monosubstituovaná nebo polysubstituovaná skupinou D, se s výhodou získají reakcí sloučenin obecného vzorce I, kde znamená X atom kyslíku a R^2 skupinu $C(O)-R^4$, kde znamená R^4 fenylovou skupinu, která obsahuje volnou aminoskupinu a je popřípadě monosubstituovaná nebo polysubstituovaná skupinou D, obecného vzorce I-A



kde znamená

A-B jednoduchou nebo dvojnou vazbu,

R skupinu A, Ar, arylakyllovou, Het, $C(O)-R^4$, SO_2-R^4 ,

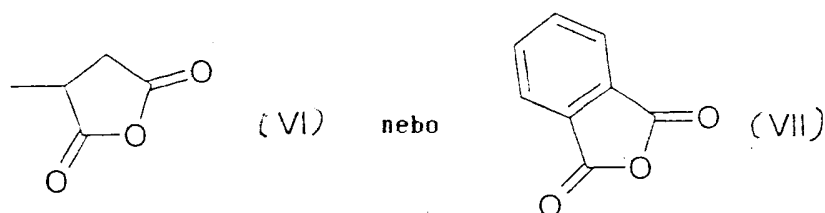
$C(S)N(R^4)_2$, $COOR^4$ nebo skupinu chránící aminoskupinu,

D Hal, skupinu A, OR^6 , $N(R^6)_2$, NO_2 , CN, $COOR^6$, $CON(R^6)_2$,

NR^6COR^6 , $NR^6CON(R^6)_2$, NR^6SO_2A , COR^6 , SO_2NR^6 , $S(O)_m A$ a

R^6 atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku.

se sloučeninou obecného vzorce VI nebo VII



v přítomnosti kyseliny za podmínek, které jsou pro acylaci aminů známy. Reakční teplota je v rozmezí přibližně 30 až 150 °C, s výhodou v rozmezí 60 až 100 °C, v závislosti na reakčních podmínkách. Reakční doba je v rozmezí několika minut až několika dní v závislosti na reakčních podmínkách.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená X skupinu NR^3 , R^3 má u obecného vzorce I uvedený význam a R^2 znamená skupinu $\text{SO}_2\text{-R}^5$, se mohou s výhodou získat reakcí sloučenin obecného vzorce II, kde znamená X skupinu NR^3 , se sloučeninou obecného vzorce IV. Reakce se s výhodou provádí v přítomnosti zásady. Reakční podmínky pro tuto sulfonaci jsou pracovníkům v oboru známy a popsal je například P. Pinho a kol. (Chem. Commun. 7, str. 597 až 598, 1999).

Sloučeniny obecného vzorce IV jsou obchodně dostupné nebo se mohou snadno připravit za podmínek, které jsou pracovníkům v oboru známy.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená X skupinu NR^3 nebo atom kyslíku, R^3 má u obecného vzorce I uvedený význam a R^2 znamená skupinu $\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^5)_2$, se mohou s výhodou získat reakcí sloučenin obecného vzorce II, kde znamená X skupinu NR^3 nebo atom kyslíku, se sloučeninou obecného vzorce V. Reakce se s výhodou provádí v přítomnosti zásady. Reakční podmínky pro tuto reakci jsou pracovníkům v oboru známy a popsal je například F. Fueleop a kol. (Chem. Ber. 123, str. 803 až 809, 1990).

Sloučeniny obecného vzorce V jsou obchodně dostupné nebo jsou snadno připravitelné za podmínek známých pracovníkům v oboru.

Ve shora uvedených reakcích, které se provádějí v přítomnosti zásady, se jako zásady může používat například hydroxid, uhličitanu nebo hydrogenuhlíčitanu alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy nebo jiné soli slabé kyseliny alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy, s výhodou draslíku, sodíku nebo vápníku nebo organické zásady, jako jsou triethylamin, dimethylanilin, pyridin, chinolin, 1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-en (DBN), 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan (DABCO) nebo 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (DBU). Vhodnými zásadami jsou také

zvláště zásady vázané na polymerní nosič, například tris(2-aminoethyl)aminopolystyren (NovaBiochem, Art. NO. 01-64-0170).

Zásada obecného vzorce I se může kyselinou převádět na příslušnou adiční sůl s kyselinou. Vhodnými kyselinami pro tuto reakci jsou kyseliny, které poskytují fyziologicky přijatelné soli. Může se používat anorganických kyselin, jako jsou kyselina sírová, halogenovodíkové kyseliny, jako chlorovodíková nebo bromovodíková, fosforečné kyseliny, jako kyselina ortofosforečná, dusičná, sulfaminová kyselina a organické kyseliny, zvláště alifatické, alicyklické, aralifatické, aromatické nebo heterocyklické jednosytné nebo několikasytné karboxylové, sulfonové nebo sírové kyseliny, jako jsou kyselina mravenčí, octová, propionová, pivalová, diethyloctová, malonová, jantarová, pimelová, fumarová, maleinová, mléčná, vinná, jablčná, benzoová, salicylová, 2-fenylpropionová, citronová, glukonová, askorbová, nikotinová, isonikotinová, methansulfonová, ethansulfonová, ethandisulfonová, 2-hydroxyethansulfonová, benzensulfonová, p-toluensulfonová, naftalenmonosulfonová a naftalendisulfonová a laurylsírová kyselina.

Volné zásady se mohou uvolňovat ze svých solí zpracováním silnými zásadami, jako jsou hydroxid sodný, hydroxid draselný, uhličitan sodný, uhličitan draselný tak dlouho, až již v molekule nejsou obsaženy žádné kyselé skupiny. V případech, kdy sloučenina obecného vzorce I obsahuje volné kyselé skupiny, se může vytvářet sůl zpracováním zásadami. Jakožto vhodné zásady se uvádějí hydroxidy alkalického kovu, hydroxidy kovů alkalických zemin nebo organické zásady ve formě primárních, sekundárních nebo terciárních aminů.

Vynález se také týká léčebně účinných látek podle vynálezu jakožto ligandů nikotinacetylcholinového receptoru pro profylaxi a ošetřování nemocí, jako jsou schizofenie, deprese, stavů úzkosti, demence, Alzheimerova nemoc a demence Levy Bodies,

neurodegenerativní poruchy, Parkinsonova nemoc a Huntingtonova nemoc, Tourettův syndrom, omezení schopnosti učení a paměti, stářím navozené zhoršení paměti, pro zmírnění nebo odstranění symptomů nikotinové závislosti, pro ošetřování mrtvice a poškození mozku toxickými sloučeninami.

Vynález se týká také farmaceutických prostředků, obsahujících alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I a/nebo její fyziologicky přijatelné soli nebo solváty. Za tímto účelem se sloučeniny obecného vzorce I mohou převádět na vhodnou dávkovací formu s alespoň jedním pevným nebo kapalným a/nebo polokapalným nosičem nebo pomocnou látkou a popřípadě ve směsi s jednou nebo s několika jinými účinnými látkami.

Těchto prostředků podle vynálezu se může používat jakožto léčiv v humánní a ve veterinární medicíně. Jakožto nosiče přicházejí v úvahu anorganické nebo organické látky, které jsou vhodné pro enterální (například orální) nebo pro parenterální nebo topické podávání a které nereagují se sloučeninami obecného vzorce I, jako jsou například voda, rostlinné oleje, benzylalkoholy, alkylenglykoly, polyethylenglykoly, glyceroltriacetát, želatina, uhlohydráty, jako laktóza nebo škroby, stearát hořečnatý, mastek a vazelina. Pro orální použití se hodí zvláště tablety, pilulky, povlečené tablety, kapsle, prášky, granuláty, sirupy, šťávy nebo kapky, pro rektální použití čípky, pro parenterální použití roztoky, zvláště olejové nebo vodné roztoky, dále suspenze, emulze nebo implantáty, pro topické použití masti, krémy a pudry. Sloučeniny podle vynálezu se také mohou lyofilizovat a získaných lyofilizátů se může například používat pro přípravu vstřikovatelných prostředků. Prostředky se mohou sterilovat a/nebo mohou obsahovat pomocné látky, jako jsou činidla kluzná, konzervační a stabilizační, a/nebo smáčedla, emulgátory, soli k ovlivnění osmotického tlaku, pufry, barviva, chuťové přísady a/nebo ještě jednu další nebo ještě několik dalších účinných látek, jako jsou na-

příklad vitaminy.

Sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu se zpravidla používá v dávkách podobných jako obchodně známé prostředky, (například Tae-rin), s výhodou v dávce přibližně 5 až 100 mg, zvláště 10 až 40 mg na dávkovací jednotku. Denní dávka je s výhodou přibližně 0,5 až 1 mg/kg tělesné hmotnosti.

Určitá dávka pro každého jednotlivého jedince závisí na nejrůznějších faktorech, jako jsou například účinnost určité použité sloučeniny, stáří, tělesná hmotnost, všeobecný zdravotní stav, pohlaví, strava, okamžik a cesta podání, rychlost vylučování, kombinaci léčiv a závažnost určitého onemocnění. Výhodné je orální podávání.

Sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu se používá pro přípravu léčiv k ošetřování poruch založených na dysfunkci nebo na odbourání nikotinacetylcholinových receptorů.

Vynález se také týká použití sloučenin obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky přijatelných solí nebo solvátů pro přípravu léčiv pro ošetřování poruch, při kterých excitace nikotinacetylcholinových receptorů vede ke zlepšení klinického obrazu.

Vynález se také týká použití sloučenin obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky přijatelných solí a solvátů pro přípravu léčiv pro profylaxi nebo ošetřování nemocí, jako jsou schizofenie, deprese, stavy úzkosti, demence, Alzheimerova nemoc a demence Lewy Bodies, neurodegenerativní poruchy, Parkinsonova nemoc a Huntingtonova nemoc, Tourettův syndrom, omezení schopnosti učení a paměti, stářím navozené zhoršení paměti, pro zmírnění nebo odstranění symptomů nikotinové závislosti, pro ošetřování mrtvice a poškození mozku toxickými sloučeninami.

I bez uvádění dalších podrobností se předpokládá, že pracovníci v oboru jsou schopni využívat v nejširší míře shora popsané skutečnosti. Výhodná provedení jsou proto míněna toliko jako objasnění bez jakéhokoliv omezování vynálezu.

Vynález objasňují, nijak však neomezují, následující příklady praktického provedení. Teploty se uvádějí vždy ve stupních Celsia. Výraz "zpracování obvyklým způsobem" v následujících příkladech praktického provedení znamená: Popřípadě se odstraňuje rozpouštědlo, popřípadě se přidává voda, popřípadě podle konstituce konečného produktu se hodnota pH nastavuje na 2 až 10, reakční směs se extrahuje ethylacetátem nebo dichlormethanem, provádí se oddělení, vysušení organické fáze síranem sodným, odpaření a čištění chromatografií na silikagelu a/nebo krystalizací. Čištěné sloučeniny se popřípadě suší vymrazováním.

Hmotová spektrometrie (MS): ESI (elektrosprejová ionizace $(M+H)^+$

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Přidá se 0,2 mmol triethylaminu a 0,11 mmol benzoylchloridu do roztoku 0,1 mmol (2-benzyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-yl)methanolu v 1 ml tetrahydrofuranu (THF) a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 18 hodin. Reakční směs se zpracuje obvyklým způsobem, čímž se získá 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmethylbenzoát, ESI 322. Reakcí volné zásady s 0,5M roztokem kyseliny chlorovodíkové v isopropanolu se získá 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmethylbenzoáthydrochlorid.

Příklad 2

Podobně jako podle příkladu 1 reakcí (2-benzyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-yl)methanolu

se 4-methoxybenzoylchloridem se získá

2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmethyl-4-methoxybenzoát, ESI 352;

za použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmethyl-4-methoxybenzoáthydrochlorid;

s cyklopropankarbonylchloridem se získá

2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmethylcyklopropankarboxylát, ESI 286;

za použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmethylcyklopropankarboxyláthydrochlorid.

Příklad 3

Přidá se 0,2 mmol triethylaminu a 48,4 mg 6-brom-1H-benzod-1,3-oxazin-2,4-dionu do roztoku 43,3 mg (2-benzyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-yl)methanolu v 1 ml dimethylformamidu (DMF) a směs se míchá při teplotě 80 °C po dobu 19 hodin. Reakční směs se zpracuje obvyklým způsobem, čímž se získá

2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmethyl-2-amino-5-brombenzoát, ESI 416;

za použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmethyl-2-amino-5-brombenzoáthydrochlorid.

Příklad 4

Podobně jako podle příkladu 3 reakcí (2-benzyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-yl)methanolu

se 6,7-dimethoxy-1H-benzo[d]-1,3-oxazin-2,4-dionem se získá
2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmethyl-2-amino-4,5-
dimethoxybenzoát, ESI 397;

za použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl
2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmethyl-2-amino-4,5-di-
methoxybenzoáthydrochlorid;

se 6-fluor-1H-benzo[d]-1,3-oxazin-2,4-dionem se získá
2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmethyl-2-amino-5-fluor-
benzoát, ESI 355;

za použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl
2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmethyl-2-amino-5-fluor-
benzoáthydrochlorid;

se 7-chlor-1H-benzo[d]-1,3-oxazin-2,4-dionem se získá
2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmethyl-2-amino-4-chlor-
benzoát, ESI 372;

za použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl
2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmethyl-2-amino-4-chlor-
benzoáthydrochlorid;

s 8-methyl-1H-benzo[d]-1,3-oxazin-2,4-dionem se získá
2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmethyl-2-amino-3-met-
hylbenzoát, ESI 351;

za použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl
2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmethyl-2-amino-3-met-
hylbenzoáthydrochlorid;

se 6-nitro-1H-benzo[d]-1,3-oxazin-2,4-dionem se získá
2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmethyl-2-amino-5-nitro-
benzoát, ESI 382;

za použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl
2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmethyl-2-amino-5-nitro-
benzoáthydrochlorid;

s 1H-benzo[d]-1,3-oxazin-2,4-dionem se získá

2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmethyl-2-aminobenzoát,
ESI 337;

za použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl
2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmethyl-2-aminobenzoát-
hydrochlorid.

Příklad 5

Přidá se 0,190 mmol 3-methyldihydrofuran-2,5-dionu do roz-
toku 0,173 mmol 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-yl)met-
hyl-2-amino-5-brombenzoátu, připraveného způsobem podle pří-
kladu 3, v 1 ml kyseliny octové a směs se zahříváním udržuje
na teplotě 80 °C po dobu 12 hodin. Reakční směs se zpracuje
obvyklým způsobem, čímž se získá

2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-yl-5-brom-2-(3'-met-
hyl-2',5'-dioxopyrrolidin-1'-yl)benzoát, ESI 512;

za použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl
2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-ylmethyl-5-brom-2-
-(3'-methyl-2',5'-dioxopyrrolidin-1'-yl)benzoáthydrochlorid.

Příklad 6

Podobně jako podle příkladu 5 reakcí 3-methyldihydrofu-
ran-2,5-dionu

se 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-yl)methyl-2-amino-
-4,5-dimethoxybenzoátem se získá

2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-ylmethyl-4,5-dimetho-
xy-2-(3'-methyl-2',5'-dioxopyrrolidin-1'-yl)benzoát, ESI 494;

za použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl
2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-ylmethyl-4,5-dimetho-
xy-2-(3'-methyl-2',5'-dioxopyrrolidin-1'-yl)benzoáthydrochlo-
rid;

se 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-yl)methyl-2-amino-5-
-fluorbenzoátem se získá

2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-ylmethyl-5-fluor-2-(3'-methyl-2',5'-dioxopyrrolidin-1'-yl)benzoát, ESI 452;

za použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl 2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-ylmethyl-5-fluor-2-(3'-methyl-2',5'-dioxopyrrolidin-1'-yl)benzoáthydrochlorid;

se 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-yl)methyl-2-amino-4-chlorbenzoátem se získá

2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-ylmethyl-4-chlor-2-(3'-methyl-2',5'-dioxopyrrolidin-1'-yl)benzoát, ESI 468;

za použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl 2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-ylmethyl-4-chlor-2-(3'-methyl-2',5'-dioxopyrrolidin-1'-yl)benzoáthydrochlorid;

se 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-yl)methyl-2-amino-3-methylbenzoátem se získá

2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-ylmethyl-3-methyl-2-(3'-methyl-2',5'-dioxopyrrolidin-1'-yl)benzoát, ESI 448;

za použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl 2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-ylmethyl-3-methyl-2-(3'-methyl-2',5'-dioxopyrrolidin-1'-yl)benzoáthydrochlorid;

se 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-yl)methyl-2-amino-5-nitrobenzoátem se získá

2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-ylmethyl-2-(3'-methyl-2',5'-dioxopyrrolidin-1'-yl)-5-nitrobenzoát, ESI 479;

za použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl 2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-ylmethyl-2-(3'-methyl-2',5'-dioxopyrrolidin-1'-yl)-5-nitrobenzoáthydrochlorid;

se 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-yl)methyl-2-amino-benzoátem se získá

2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-ylmethyl-2-(3'-methyl-2',5'-dioxopyrrolidin-1'-yl)benzoát, ESI 434;

za použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl

2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-ylmethyl-2-(3'-methyl-2',5'-dioxopyrrolidin-1'-yl)benzoáthydrochlorid.

Příklad 7

Podobně jako podle příkladu 5 reakcí isobenzofuran-1,3-dionu

se 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-yl)methyl-2-amino-4,5-dimethoxybenzoátem se získá

2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-ylmethyl-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)-4,5-dimethoxybenzoát, ESI 528;

za použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl 2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-ylmethyl-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)-4,5-dimethoxybenzoáthydrochlorid;

se 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-yl)methyl-2-amino-5-fluorbenzoátem se získá

2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-ylmethyl-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)-5-fluorbenzoát, ESI 486;

za použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl 2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-ylmethyl-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)-5-fluorbenzoáthydrochlorid;

se 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-yl)methyl-2-amino-4-chlorbenzoátem se získá

2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-ylmethyl-4-chlor-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)benzoát, ESI 502;

za použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl 2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-ylmethyl-4-chlor-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)benzoáthydrochlorid;

se 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-yl)methyl-2-amino-3-methylbenzoátem se získá

2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-ylmethyl-2-(1,3-dio-

oxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)-3-methylbenzoát, ESI 482:

za použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl
2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmethyl-2-(1,3-dio-
xo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)-3-methylbenzoáthydrochlorid;

se 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-yl)methyl-2-aminoben-
zoátem se získá

2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmethyl-2-(1,3-dio-
xo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)benzoát, ESI 468;

za použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl
2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmethyl-2-(1,3-dio-
xo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)benzoáthydrochlorid.

Příklad 8

Podobně jako podle příkladu 3 reakcí (2-benzyl-2-azabi-
cyklo[2.2.1]hept-7'-yl)methylaminu

se 6-brom-1H-benzo[d]-1,3-oxazin-2,4-dionem se získá

2-amino-N-(2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmethyl)-5-
brombenzamid, ESI 415;

za použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl
2-amino-N-(2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmethyl)-5-
brombenzamidhydrochlorid.

Příklad 9

Podobně jako podle příkladu 1 reakcí (2-benzyl-2-azabi-
cyklo[2.2.1]hept-7-yl)methylaminu

s acetylchloridem se získá

N-(2-benzyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-ylmethyl)acetamid, ESI
259;

za použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl
N-(2-benzyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-ylmethyl)acetamidhydro-
chlorid.

Příklad 10

Přidá se 5 mg systému Pd/C, 10%, do roztoku 0,18 mmol 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmethylbenzoátu, připraveného způsobem podle příkladu 1, ve 2 ml methanolu a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 12 hodin v prostředí vodíku. Roztok se zfiltruje a rozpouštědlo se odstraní, čímž se získá 2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-ylmethylbenzoát, ESI 232; za použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl 2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-ylmethylbenzoáthydrochlorid.

Přidá se 0,105 mmol formaldehydu (37% roztok ve vodě) a 0,210 mmol kyseliny mravenčí do roztoku 0,07 mmol 2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-ylmethylbenzoátu v 1 ml chloroformu a směs se míchá při teplotě 60 °C po dobu 12 hodin. Směs se zpracuje obvyklým způsobem, čímž se 2-methyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-ylmethylbenzoát, ESI 246. Za použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl 2-methyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-ylmethylbenzoáthydrochlorid.

Příklad 11

Reakcí 2-benzyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-ylmethanolu s hydridem sodným a s methyljodidem se získá 2-benzyl-7-methoxymethyl-2-azabicyklo[2.2.1]heptan, ESI 232. Za použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl 2-benzyl-7-methoxymethyl-2-azabicyklo[2.2.1]heptanhydrochlorid.

Příklad 12

Přidá se 54,3 mg pryskyřice N,N-diisopropylaminomethylpolystyren (pryskyřice DIEA) (Argonaut Tech, Art. No. 800279) a 0,06 mmol fenylmethansulfonylchloridu do roztoku 0,05 mmol (2-benzyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-yl)methylaminu v 1 ml absolutního dimethylformamidu (DMF) a směs se míchá při teplotě

místnosti po dobu tří hodin. Přidá se 81 mg tris(2-aminoethyl)aminopolystyrenu (NovaBiochem, Art. No. 01-64-0170) a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu dalších tří hodin. Roztok se zfiltruje a rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá N-(2-benzyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-ylmethyl)-1-fenylmethan-sulfonamid, ESI 372. Za použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl N-(2-benzyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-ylmethyl)-1-fenylmethansulfonamidhydrochlorid.

Příklad 13

Přidá se 0,110 mmol isokyanátmethylbenzenu při teplotě místnosti do roztoku 0,1 mmol (2-benzyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-yl)methanolu ve 2 ml tetrahydrofuranu (THF). Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu šesti hodin a přidá se 0,30 mmol tris(2-aminoethyl)aminopolystyrenu (NovaBiochem, Art. No. 01-64-0170) a 0,30 mmol methylisokyanátpolystyrenu (NovaBiochem, Art. No. 01-64-0169) a směs se míchá při teplotě 50 °C po dobu 12 hodin. Roztok se zfiltruje a rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá 0-(2-benzyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-ylmethyl)-N-benzylthiokarbamát, ESI 368. Za použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkové se vysráží sůl 0-(2-benzyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-ylmethyl)-N-benzylthiokarbamáthydrochlorid.

Následující příklady objasňují farmaceutické prostředky.

Příklad A: Injekční ampulky

Roztok 100 g účinné látky obecného vzorce I a 5 g dinatriumhydrogenfosfátu se ve 3 litrech dvakrát destilované vody upraví 2N kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 6,5, sterilně se filtruje, plní se do injekčních ampulí, za sterilních podmínek se lyofilizuje a sterilně se uzavře. Každá ampule obsahuje 5 mg účinné látky.

Příklad B: Čípky

Roztaví se směs 20 g účinné látky obecného vzorce I se 100 g sojového lecithinu a 1400 g kakaového másla, vlije se do forem a nechá se ztuhnout. Každý čípek obsahuje 20 mg účinné látky.

Příklad C: Roztok

Připraví se roztok 1 g účinné látky obecného vzorce I a 9,38 g dihydrátu natriumdihydrogenfosfátu, 28,48 g dinatriumhydrogenfosfátu s 12 molekulami vody a 0,1 g benzalkoniumchloridu v 940 ml dvakrát destilované vody. Hodnota pH se upraví na 6,8, doplní se na jeden litr a steriluje se ozářením. Tento roztok se může použít jako oční kapky.

Příklad D: Mast

Smísí se 500 mg účinné látky obecného vzorce I a 99,5 g vaseliny za aseptických podmínek.

Příklad E: Tablety

Směs 1 kg účinné látky obecného vzorce I, 4 kg laktosy, 1,2 kg bramborového škrobu, 0,2 kg mastku a 0,1 kg stearátu hořečnatého se lisuje o sobě známým způsobem na tablety, přičemž každá tableta obsahuje 10 mg účinné látky obecného vzorce I.

Příklad F: Povlečené tablety

Podobně jako podle příkladu E se lisují tablety, které se o sobě známým způsobem povléknou povlakem ze sacharosy, bramborového škrobu, mastku, tragantu a barviva.

Příklad G: Kapsle

Plní se 2 kg účinné látky obecného vzorce I do tvrdých želatinových kapslí o sobě známým způsobem, přičemž každá kapsle obsahuje 20 mg účinné látky obecného vzorce I.

Příklad H: Ampule

Roztok 1 kg účinné látky obecného vzorce I v 60 litrech dvakrát destilované vody se sterilně filtruje, plní se do ampulí, lyofilizuje se za sterilních podmínek a sterilně se uzavře. Každá ampule obsahuje 10 mg účinné látky.

Průmyslová využitelnost

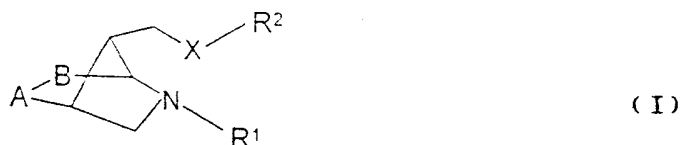
Derivát 2-(azabicyklo[2.2.1]hept-7-yl)methylu a 2-(azabicyklo[2.2.1]hept-5-en-7-yl)methylu, jejich fyziologicky přijatelné soli a/nebo solváty pro výrobu farmaceutických prostředků k ošetřování poruch, při kterých excitace nikotinacetylcholinových receptorů vede ke zlepšení klinického obrazu.

05.11.03

2003-2999

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina obecného vzorce I



kde znamená

A-B jednoduchou nebo dvojnou vazbu,

X atom kyslíku, skupinu NR^3 nebo atom síry,

R^1 atom vodíku, skupinu A, Ar, arylalkylovou, Het, $\text{C}(\text{O})-\text{R}^4$, SO_2-R^4 , $\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^4)_2$ nebo COOR^4 ,

R^2 skupinu A, Ar, arylalkylovou, Het, $\text{C}(\text{O})-\text{R}^4$, SO_2-R^5 , $\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^5)_2$ nebo COOR^4 ,

R^3 až

R^5 vždy na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A, cykloalkylovou, Ar nebo arylalkylovou,

R^6 atom vodíku nebo skupinu A,

A lineární nebo rozvětvenou skupinu alkylovou s 1 až 10 atomy uhlíku,

Ar skupinu fenylovou, naftylovou nebo bifenylovou, přičemž každá tato skupina je nesubstituovaná nebo monosubstituovaná nebo polysubstituovaná Hal, A, OR^6 , $\text{N}(\text{R}^6)_2$, NO_2 , CN, COOR^6 , $\text{CON}(\text{R}^6)_2$, NR^6COR^6 , $\text{NR}^6\text{CON}(\text{R}^6)_2$, $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{A}$, COR^6 , SO_2NR^6 , $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$ nebo Het¹,

aryl-

alkyl skupinu arylalkylovou se 7 až 14 atomy uhlíku,

cyklo-

alkyl skupinu cykloalkylovou se 3 až 10 atomy uhlíku,

Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu,

Het nasycenou, nenasycenou nebo aromatickou monocyklickou nebo bicyklickou heterocyklickou skupinu s 5 až 10 členy v kruhu obsahující jeden až čtyři atomy dusíku a/nebo jeden až čtyři atomy síry a/nebo jeden až čtyři atomy kyslíku, přičemž heterocyklický kruh je popřípadě monosubstituován, disubstituován nebo trisubstituován Hal, A, $-[C(R^6)_2]_o-Ar$, $-[C(R^6)_2]_o$ cykloalkylem, OR^6 , $N(R^6)_2$, NO_2 , CN , $COOR^6$, $CON(R^6)_2$, NR^6COA , $NR^6CON(R^6)_2$, NR^6SO_2A , COR^6 , SO_2NR^6 , $S(O)_mA$ a/nebo oxoskupinou,

Het¹ skupinu 3-methyl-2,5-dioxopyrrolidin-1-ylovou nebo 1,3-dioxo-1,3-dihydroisoindol-2-ylovou,

m 1 nebo 2,

o 0, 1, 2, 3 nebo 4,

její fyziologicky přijatelné soli a solváty.

2. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1, kde znamená A-B jednoduchou vazbu.

3. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1 nebo 2, kde znamená X atom kyslíku nebo skupinu NH.

4. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1 až 3, kde znamená R¹ atom vodíku, skupinu A nebo arylalkylovou skupinu.

5. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1 až 4, kde znamená R² skupinu A, $C(O)-R^4$, SO_2-R^5 nebo $C(S)N(R^5)_2$.

6. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1 až 5, kde znamená R^4 skupinu A, Ar nebo cykloalkylovou.

7. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1 až 6, kde znamená R^5 skupinu arylalkylovou.

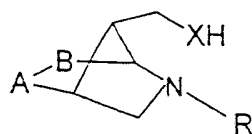
8. Sloučenina obecného vzorce I ze souboru zahrnujícího

- a) 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmethyl-2-amino-5-brombenzoát,
- b) 2-benzyl-7-methoxymethyl-2-azabicyklo[2.2.1]heptan,
- c) 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmethylcyklopropan-karboxylát,
- d) 2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-ylmethyl-5-brom-2-(3'-methyl-2',5'-dioxopyrrolidin-1'-yl)benzoát,
- e) 2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-ylmethyl-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)-4,5-dimethoxybenzoát,
- f) 2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-ylmethylbenzoát,
- g) N-(2-benzyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-ylmethyl)acetamid,
- h) N-(2-benzyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-ylmethyl)-1-fenylmethansulfonamid,
- i) 2-methyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-ylmethylbenzoát,
- j) O-(benzyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-ylmethyl)-N-benzyl-thiokarbamat

a jejich fyziologicky přijatelné soli a solváty.

9. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1 až 8, v y z n a č u j í c í s e t í m, že

a) nechává se reagovat sloučenina obecného vzorce II



(II)

kde znamená

A-B jednoduchou nebo dvojnou vazbu,

X atom kyslíku a

R skupinu A, Ar, arylalkylovou, Het, C(O)-R⁴, SO₂-R⁴, C(S)N(R⁴)₂ nebo COOR⁴ nebo skupinu chránící aminoskupinu,

se sloučeninou obecného vzorce III



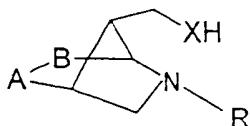
kde R⁴ má v nároku 1 až 6 uvedený význam, přičemž volná aminoskupina nebo hydroxylová skupina jsou v průběhu reakce chráněny a chránící skupina se po esterifikaci odštěpí,

a kde znamená

L atom chloru, bromu, jodu nebo volnou nebo reaktivně funkčně modifikovanou hydroxylovou skupinu a

skupina R se popřípadě převádí na skupinu R¹, kde R¹ má význam uvedený v nároku 1 nebo 4, nebo

b) nechává se reagovat sloučenina obecného vzorce II



(II)

kde znamená

A-B jednoduchou nebo dvojnou vazbu,

X skupinu NR³,

R³ má v nároku 1 uvedený význam a

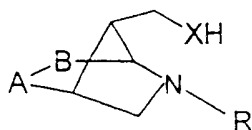
R skupinu A, Ar, arylalkylovou, Het, C(O)-R⁴, SO₂-R⁴, C(S)N(R⁴)₂ nebo COOR⁴ nebo skupinu chránící aminoskupinu,

se sloučeninou obecného vzorce IV



kde R^5 má v nároku 1 uvedený význam a kde znamená
 L atom chloru, bromu, jodu nebo volnou nebo reaktivně funkčně
 modifikovanou hydroxylovou skupinu a
 skupina R se popřípadě převádí na skupinu R^1 , kde R^1 má vý-
 znam uvedený v nároku 1 nebo 7, nebo

c) nechává se reagovat sloučenina obecného vzorce II



(II)

kde znamená

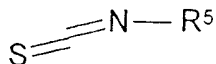
A-B jednoduchou nebo dvojnou vazbu,

X atom kyslíku nebo skupinu NR^3 ,

R^3 má v nároku 1 uvedený význam a

R skupinu A, Ar, arylalkylovou, Het, $C(O)-R^4$, SO_2-R^4 ,
 $C(S)N(R^4)_2$ nebo $COOR^4$ nebo skupinu chránící aminoskupi-
 nu,

se sloučeninou obecného vzorce V



(V)

kde R^5 má v nároku 1 a 7 uvedený význam, a

skupina R se popřípadě převádí na skupinu R^1 , kde R^1 má vý-
 znam uvedený v nároku 1 nebo 4, nebo

d) popřípadě se jedna ze skupin symbolu R, R^1 a/nebo substi-
 tuent arylové skupiny převádí na jinou skupinu symbolu R,
 R^1 a/nebo na jiný substituent arylové skupiny tak, že se
 například štěpí skupina OA za získání skupiny OH a/nebo se
 převádí skupina CHO na skupinu CN a/nebo se hydrogenuje
 benzylová skupina a/nebo

se získaná zásada převádí na některou svoji sůl zpracováním
 kyselinou.

10. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1 až 8, její fyziologicky přijatelné soli a solváty jakožto léčebně účinná látka.
11. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1 až 8, její fyziologicky přijatelné soli a solváty jakožto ligand nikotinacetylcholinového receptoru.
12. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje jako účinnou látku alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I podle nároku 1 až 8 a/nebo její fyziologicky přijatelné soli nebo solváty.
13. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 až 8 a/nebo jejích fyziologicky přijatelných solí nebo solvátů pro výrobu léčiva.
14. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 a/nebo jejích fyziologicky přijatelných solí nebo solvátů pro výrobu léčiva pro ošetřování poruch, při kterých excitace nikotinacetylcholinových receptorů vede ke zlepšení klinického obrazu.
15. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 a/nebo jejích fyziologicky přijatelných solí nebo solvátů pro výrobu léčiva pro profylaxi nebo ošetřování nemocí, jako jsou schizofenie, deprese, stavy úzkosti, demence, Alzheimerova nemoc a demence Lewy Bodies, neurodegenerativní poruchy, Parkinsonova nemoc a Huntingtonova nemoc, Tourettův syndrom, omezení schopnosti učení a paměti, stářím navozené zhoršení paměti a pro zmírnění nebo odstranění symptomů nikotinové závislosti, pro ošetřování mrtvice nebo poškození mozku toxickými sloučeninami.