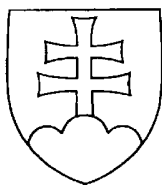


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: **13. 3. 2002**
 (31) Číslo prioritnej prihlášky: **101 18 551.0**
 (32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **14. 4. 2001**
 (33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DE**
 (40) Dátum zverejnenia prihlášky: **3. 2. 2004**
 Vestník ÚPV SR č.: **2/2004**
 (62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
 (86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP02/02729**
 (87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/083640**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1372-2003

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷:

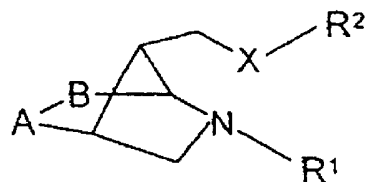
C07D209/52,
A61K 31/403,
A61P 25/00

(71) Prihlasovateľ: **Merck Patent GmbH, Darmstadt, DE;**

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

(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**(54) Názov: **Ligandy nikotínacetylcholinového receptora**

(57) Anotácia:
 Derivát 2-(azabicyklo[2.2.1]hept-7-yl)metylu a 2-(azabicyklo[2.2.1]hept-5-en-7-yl)metylu všeobecného vzorca (I), kde znamená A-B jednoduchú alebo dvojnú väzbu, X atóm O, NR³ alebo S, R¹ H, A, Ar, arylalkyl, Het, C(O)-R⁴, C(S)N(R⁴)₂ alebo COOR⁴, R² A, Ar, arylalkyl, Het, C(O)-R⁴, SO₂-R⁵, C(S)N(R⁵)₂ alebo COOR⁴, R³ až R⁵ vždy od seba nezávisle H, A, cykloalkyl, Ar alebo arylalkyl, R⁶ H alebo A, A lineárny alebo rozvetvený C₁₋₁₀alkyl; Ar skupinu fenylyl, naftyl alebo bifenylyl, pričom každá táto skupina je prípadne mono- alebo polysubstituovaná, aryl-alkyl C₇₋₁₄arylalkyl, cyklo-alkyl C₃₋₁₀cykloalkyl, Hal F, Cl, Br alebo I, Het nasýtenú, nenasýtenú alebo aromatickú mono-alebo bicyklickú heterocyklickú skupinu s 5 až 10 členmi v kruhu obsahujúcu 1 až 4 N a/alebo 1 až 4 S a/alebo 1 až 4 O, Het¹ 3-metyl-2,5-dioxopyrolidin-1-yl alebo 1,3-dioxo-1,3-dihydroindol-2-yl, jeho fyziologicky prijateľné soli a solváty sú vhodné na profylaxiu alebo ošetrovanie chorôb, ako sú schizofrénia, depresia, stavy úzkosti, demencia, Alzheimerova choroba a demencia Lewy Bodies, neurodegeneratívne poruchy, Parkinsonova choroba a Huntingtonova choroba, Tourettov syndróm, obmedzenie schopnosti učenia a pamäti, starnutím navodené zhoršenie pamäti a na zmiernenie alebo odstránenie symptómov nikotínovej závislosti, na ošetrovanie mŕtvice alebo poškodenia mozgu toxickými zlúčeninami.

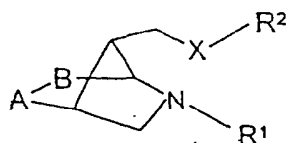


(I)

Ligandy nikotínacetylcholínového receptoru

Oblasť techniky

Vynález sa týka derivátov 2-(azabicyklo[2.2.1]hept-7-yl)-metylu a 2-(azabicyklo[2.2.1]hept-5-en-7-yl)metylu všeobecného vzorca I



(I)

kde znamená

A-B jednoduchú alebo dvojnú väzbu,

X atóm kyslíka, skupinu NR³ alebo atóm síry,

R¹ atóm vodíka, skupinu A, Ar, arylalkylovú, Het, C(O)-R⁴, SO₂-R⁴, C(S)N(R⁴)₂ alebo COOR⁴,

R² skupinu A, Ar, arylalkylovú, Het, C(O)-R⁴, SO₂-R⁵, C(S)N(R⁵)₂ alebo COOR⁴,

R³ až

R⁵ vždy od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu A, cykloalkylovú, Ar alebo arylalkylovú,

R⁶ atóm vodíka alebo skupinu A,

A lineárnu alebo rozvetvenú skupinu alkylovú s 1 až 10 atómami uhlíka,

Ar skupinu fenylovú, naftylovú alebo bifenylovú, pričom každá táto skupina je nesubstituovaná alebo monosubstituovaná alebo polysubstituovaná Hal, A, OR⁶, N(R⁶)₂, NO₂,

CN, COOR⁶, CON(R⁶)₂, NR⁶COR⁶, NR⁶CON(R⁶)₂, NR⁶SO₂A, COR⁶, SO₂NR⁶, S(O)_mA alebo Het¹,

aryl-

alkyl skupinu arylalkylovú so 7 až 14 atómami uhlíka,

cyklo-

alkyl skupinu cykloalkylovú s 3 až 10 atómami uhlíka,

Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu,

Het nasýtenú, nenasýtenú alebo aromatickú monocyklickú alebo bicyklickú heterocyklickú skupinu s 5 až 10 členmi v kruhu obsahujúcu jeden až štyri atómy dusíka a/alebo jeden až štyri atómy síry a/alebo jeden až štyri atómy kyslíka, pričom heterocyklický kruh je prípadne monosubstituovaný, disubstituovaný alebo trisubstituovaný Hal, A, -[C(R⁶)₂]_o-Ar, -[C(R⁶)₂]_o-cykloalkylom, OR⁶, N(R⁶)₂, NO₂, CN, COOR⁶, CON(R⁶)₂, NR⁶COA, NR⁶CON(R⁶)₂, NR⁶SO₂A, COR⁶, SO₂NR⁶, S(O)_mA a/alebo oxoskupinou,

Het¹ skupinu 3-metyl-2,5-dioxopyrolidin-1-ylovú alebo 1,3-dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-ylovú,

m 1 alebo 2,

o 0, 1, 2, 3 alebo 4,

ich fyziologicky prijateľných solí a solvátov.

Doterajší stav techniky

Podobné zlúčeniny ako podľa vynálezu sú opísané v svetovom patentovom spise číslo WO 92/05172.

Úlohou vynálezu je vyvinúť nové zlúčeniny s hodnotnými vlastnosťami, predovšetkým zlúčeniny vhodné na výrobu liečiv.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu sú hore uvedené zlúčeniny všeobecného vzorca I.

Zistilo sa, že zlúčeniny všeobecného vzorca I, ich fyziologicky prijateľné soli a solváty sa veľmi dobre znášajú a majú hodnotné farmakologické vlastnosti, pretože pôsobia na centrálny nervový systém. Zlúčeniny podľa vynálezu sú ligandy nikotínacetylcholínového receptora.

Z dobre charakterizovanej triedy acetylcholínových receptorov sa niektoré členy podieľajú na určitých poruchách centrálného nervového systému. Známymi účinnými látkami, ktoré sú schopné vzájomne pôsobiť s triedou acetylcholínového receptora sú napríklad pilokarpín, nikotín, lobelín a epibatidín.

Tieto nikotínacetylcholínové receptory sa môžu deliť na dve hlavné triedy v závislosti od miest, kde sa vyskytujú.

Prvá trieda zahŕňa neuromuskulárne receptory. Tieto receptory sa ďalej delia na ($\alpha_1\alpha_1\beta\epsilon\delta$) a na ($\alpha_1\alpha_1\beta\delta$) receptory. Druhá trieda zahŕňa neurónové nikotínacetylcholínové receptory, ktoré sú v gangliu. V tomto prípade sa rozlišujú (β_2 až β_5) a (α_2 až α_9) receptory ("Basic Neurochemistry", vyd. Siegel a kol., Raven Press, New York, 1993).

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sú schopné vzájomného pôsobenia s každým z týchto receptorov. Zlúčeniny všeobecného vzorca I vzájomne pôsobia osobitne dobre s nikotín α_7 receptorom.

In vitro vzájomné pôsobenie s nikotín α_7 receptorom sa môže doložiť napríklad spôsobom, ktorý opísal J.M. Ward a kol. (FEB 270, str. 45 až 48, 1990) alebo D.R.E. Macallan (FEB 226, str. 357 až 363, 1998).

Ďalšie in vitro testy pre nikotínové receptory opísal F.E. D'Amour a kol. (Manual for Laboratory Work in Mammalian Physiology, 3. vydanie, The University of Chicago Press, 1965), W. Sihver a kol. (Neuroscience 85, str. 1121 až 1133, 1998) alebo B. Latli a kol. (J. Med. Chem. 42, str. 2227 až 2234, 1999).

Ako choroby, ktoré je možné ošetrovať zlúčeninami všeobecného vzorca I, sa uvádzajú schizofrénia, depresia, stavy úzkosti, demencia, najmä Alzheimerova choroba a demencia Lewy Bodies, neurodegeneratívne poruchy, Parkinsonova choroba a Huntingtonova choroba, Tourettov syndróm, obmedzenie schopnosti učenia a pamäti, starnutím navodené zhoršenie pamäti a zmiernenie alebo odstránenie symptómov nikotínovej závislosti. Pre svoje neuroprotektívne pôsobenie sa zlúčeniny všeobecného vzorca I používajú pri mŕtvici a pri poškodení mozgu toxickými zlúčeninami.

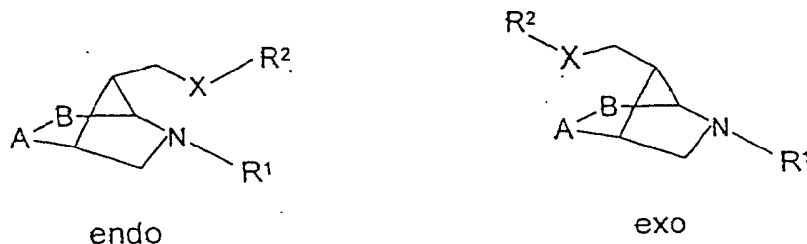
Zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich soli a solváty sú tiež vhodné ako medziprodukty na prípravu iných liečebne účinných zložiek.

Vynález sa týka zlúčenín všeobecného vzorca I a ich fyziologicky prijateľných adičných solí s kyselinami. Vynález sa tiež týka solvátov, napríklad hydrátov alebo alkoholátov týchto zlúčenín.

Solvátmi zlúčenín všeobecného vzorca I sa rozumejú adukty molekúl inertného rozpúšťadla na zlúčeniny všeobecného vzorca I, ktoré sa vytvárajú v dôsledku vzájomných príťažlivých síl. Ako príklady solvátov sa uvádzajú monohydráty alebo dihydráty

alebo adičné zlúčeniny s alkoholmi, napríklad s metanolom alebo s etanolom.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I majú aspoň jeden asymetrický atóm uhlíka, ktorý môže poskytovať rôzne konfigurácie. Preto sú možné rôzne opticky aktívne formy alebo racemáty. V prípade zlúčenín všeobecného vzorca I podmieňuje mostíkový atóm uhlíka existenciu stereoizomérov, ktoré sú známe ako endo izoméry a exo izoméry. Exo izoméry sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých substituent, to je skupina $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{R}^2$ je vzdialená od funkčnej skupiny $\text{N}-\text{R}^1$.

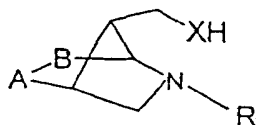


Tieto dva stereoizoméry sú všeobecne v rovnováhe pri teplote miestnosti a preto sa navzájom nemôžu oddeliť.

Všeobecný vzorec I a II zahŕňa ako exo tak endo izoméry.

Podstatou vynálezu sú teda zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich soli a solváty. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I a ich solí a solvátov spočíva podľa vynálezu v tom, že

a) sa necháva reagovať zlúčenina všeobecného vzorca II



(II)

kde znamená

A-B jednoduchú alebo dvojnú väzbu,

X atóm kyslíka a

R skupinu A, Ar, arylalkylovú, Het, $C(O)-R^4$, SO_2-R^4 , $C(S)N(R^4)_2$ alebo $COOR^4$ alebo skupinu chrániacu amino-skupinu,

so zlúčeninou všeobecného vzorca III

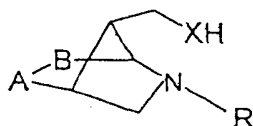


kde R^4 má v nároku 1 uvedený význam, pričom voľná amino-skupina alebo hydroxylová skupina sú počas reakcie chránené a chrániaca skupina sa po esterifikácii odštiepi, a kde znamená

L atóm chlóru, brómu, jódu alebo voľnú alebo reaktívne funkčne modifikovanú hydroxylovú skupinu a

skupina R sa prípadne premení na skupinu R^1 , kde R^1 má význam uvedený v nároku 1, alebo

b) necháva sa reagovať zlúčenina všeobecného vzorca II



(II)

kde znamená

A-B jednoduchú alebo dvojnú väzbu,

X skupinu NR^3 ,

R^3 má v nároku 1 uvedený význam a

R skupinu A, Ar, arylalkylovú, Het, $C(O)-R^4$, SO_2-R^4 , $C(S)N(R^4)_2$ alebo $COOR^4$ alebo skupinu chrániacu amino-skupinu,

so zlúčeninou všeobecného vzorca IV



kde R^5 má v nároku 1 uvedený význam a kde znamená
 L atóm chlóru, brómu, jódu alebo voľnú alebo reaktívne
 funkčne modifikovanú hydroxylovú skupinu a
 skupina R sa prípadne premení na skupinu R^1 , kde R^1 má
 význam uvedený v nároku 1, alebo

c) necháva sa reagovať zlúčenina všeobecného vzorca II



kde znamená

A-B jednoduchú alebo dvojnú väzbu,

X atóm kyslíka alebo skupinu NR^3 ,

R^3 má v nároku 1 uvedený význam a

R skupinu A, Ar, arylalkylovú, Het, $C(O)-R^4$, SO_2-R^4 ,
 $C(S)N(R^4)_2$ alebo $COOR^4$ alebo skupinu chrániacu amino-
 skupinu,

so zlúčeninou všeobecného vzorca V



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

skupina R sa prípadne premení na skupinu R^1 , kde R^1 má
 význam uvedený v nároku 1, alebo

d) prípadne sa jedna zo skupín symbolu R, R^1 a/alebo substi-
 tuent arylovej skupiny premení na inú skupinu symbolu R,
 R^1 a/alebo na iný substituent arylovej skupiny tak, že sa
 napríklad štiepi skupina OA za získania skupiny OH a/alebo
 sa premení skupina CHO na skupinu CN a/alebo sa hydrogenuje
 benzylová skupina a/alebo

sa získaná zásada premení na niektorú svoju soľ spracovaním kyselinou.

Podstatou vynálezu sú tiež zlúčeniny všeobecného vzorca I a/alebo fyziologicky prijateľné soli alebo solváty ako liečebne účinné látky.

Podstatou vynálezu sú takisto zlúčeniny všeobecného vzorca I a/alebo fyziologicky prijateľné soli alebo solváty ako ligandy nikotínacetylcholínového receptora.

Všetky symboly, ktoré sa vyskytujú viac ako raz, napríklad R^5 , A alebo Hal, majú od seba nezávislý význam.

Symbol A-B znamená jednoduchú alebo dvojnú väzbu, pričom s výhodou jednoduchú väzbu.

Symbol X znamená atóm kyslíka, skupinu NR^3 alebo atóm síry, kde R^3 má ďalej uvedený význam. Osobitne s výhodou X znamená atóm kyslíka alebo skupinu NH.

V hore uvedených vzorcoch sa symbolom A rozumie lineárna alebo rozvetvená alkylová skupina s 1 až 10, s výhodou s 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 alebo 10 atómami uhlíka. Alkylovou skupinou s 1 až 10 atómami uhlíka je s výhodou skupina metylová, ďalej etylová, n-propylová, izopropylová, n-butylová, sek-butylová alebo terc-butylová, ďalej tiež n-pentylová, 1-, 2- alebo 3-metylbutylová, n-hexylová, 1-, 2-, 3- alebo 4-metylpentylová, n-heptylová n-oktylová, n-nonylová alebo n-decyllová skupina.

Symbol Ar znamená skupinu fenylovú, naftylovú alebo bifenylovú, pričom každá táto skupina je nesubstituovaná alebo monosubstituovaná alebo 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 , $\text{S(O)}_m\text{A}$ alebo Het^1 , kde A má hore uvedený význam a R^6 a Het^1 a m majú ďalej uvedený význam.

S výhodou znamená Ar nesubstituovanú alebo substituovanú skupinu fenylovú, naftylovú alebo bifenylovú, ako sú osobitne s výhodou skupina o-, m- alebo p-tolylová, o-, m- alebo p-etyl-fenylová, o-, m- alebo p-propylfenylová, o-, m- alebo p-izo-propylfenylová, o-, m- alebo p-terc-butyľfenylová, o-, m- alebo p-trifluórmetyľfenylová, o-, m- alebo p-aminofenylová, o-, m- alebo p-hydroxyfenylová, o-, m- alebo p-nitrofenylová, o-, m- alebo p-(trifluórmetoxy)fenylová, kyanofenylová, o-, m- alebo p-metoxyfenylová, o-, m- alebo p-etoxyfenylová, o-, m- alebo p-fluórfenylová, o-, m- alebo p-brómfenylová, o-, m- alebo p-chlórfenylová, o-, m- alebo p-(difluórmetoxy)fenylová, o-, m- alebo p-(fluórmetoxy)fenylová skupina ďalej s výhodou skupina 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- alebo 3,5-difluórfenylová, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- alebo 3,5-dichlórfenylová, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- alebo 3,5-dibrómfenylová, 2-chlór-3-metyľfenylová, 2-chlór-4-metyľfenylová, 2-chlór-5-metyľfe-nylová, 2-chlór-6-metyľfenylová, 2-metyl-3-chlórfenylová, 2-metyl-4-chlórfenylová, 2-metyl-5-chlórfenylová, 2-metyl-6-chlórfenylová, 3-chlór-4-metyľfenylová, 3-chlór-5-metyľfe-nylová alebo 3-metyl-4-chlórfenylová skupina, skupina 2-bróm-3-metyľfenylová, 2-bróm-4-metyľfenylová, 2-bróm-5-metyľfe-nylová, 2-bróm-6-metyľfenylová, 2-metyl-3-brómfenylová, 2-metyl-4-brómfenylová, 2-metyl-5-brómfenylová, 2-metyl-6-brómfenylová, 3-bróm-4-metyľfenylová, 3-bróm-5-metyľfenylová alebo 3-metyl-4-brómfenylová skupina, 2-amino-5-brómfenylová, 2-amino-5-fluórfenylová, 2-amino-5-chlórfenylová, 2-amino-3-metyľfenylová, 2-amino-5-nitrofenylová, 2-amino-4,5-dimet-oxymetyľfenylová, 3-metyl-2,5-dioxypyrolidin-1-ylfenylová, 5-fluór-2-(3-metyl-2,5-dioxypyrolidin-1-yl)fenylová, 5-bróm-2-(3-metyl-2,5-dioxypyrolidin-1-yl)fenylová, 2-(3-metyl-2,5-dioxypyrolidin-1-yl)-5-nitrofenylová, 4-chlór-2-(3-metyl-2,5-dioxypyrolidin-1-yl)fenylová, 4,5-dimetoxy-2-(3-metyl-2,5-dioxypyrolidin-1-yl)fenylová, 2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-

izoindol-2-yl)fenylová, 2-(1,3-dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-yl)-3-metylfenylová, 4-chlór-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-yl)fenylová, 2-(1,3-dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-yl)-5-fluórfenylová, 4,5-dimetoxy-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-yl)fenylová, 2,4- alebo 2,5-dinitrofenylová, 2,5- alebo 3,4-dimetoxyfenylová, 3-nitro-4-chlórfenylová, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- alebo 3,4,5-trichlórfenylová, 2,4,6-triterc-butylfenylová skupina, ďalej s výhodou skupina 2-nitro-4-(trifluórmetyl)fenylová, 3,5-di(trifluórmetyl)fenylová, 2,5-dimetylfenylová, 2-hydroxy-3,5-dichlórfenylová, 2-fluór-5- alebo -4-fluór-3-(trifluórmetyl)fenylová, 4-chlór-2- alebo -4-chlór-3-(trifluórmetyl)fenylová, 2-chlór-4- alebo -2-chlór-5-(trifluórmetyl)fenylová, 4-bróm-2- alebo -4-bróm-3-(trifluórmetyl)fenylová, p-jódfenylová, 2-nitro-4-metoxyfenylová, 2,5-dimetoxy-4-nitrofenylová, 2-metyl-5-nitrofenylová, 2,4-dimetyl-3-nitrofenylová, 4-fluór-3-chlórfenylová, 4-fluór-3,5-dimetylfenylová, 2-fluór-4-brómfenylová, 2,5-difluór-4-brómfenylová, 2,4-dichlór-5-metylfenylová, 3-bróm-6-metoxyfenylová, 3-chlór-6-metoxyfenylová, 2-metoxy-5-metylfenylová alebo 2,4,6-triizopropylfenylová skupina.

Predovšetkým s výhodou znamená Ar skupinu fenylovú, o-aminofenylovú, p-metoxyfenylovú, 2-amino-5-brómfenylovú, 2-amino-5-fluórfenylovú, 2-amino-5-chlórfenylovú, 2-amino-3-metylfenylovú, 2-amino-5-nitrofenylovú, 2-amino-4,5-dimetoxyfenylovú, 3-metyl-2,5-dioxypyrolidin-1-ylfenylovú, 5-fluór-2-(3-metyl-2,5-dioxypyrolidin-1-yl)fenylovú, 5-bróm-2-(3-metyl-2,5-dioxypyrolidin-1-yl)fenylovú, 2-(3-metyl-2,5-dioxypyrolidin-1-yl)-5-nitrofenylovú, 4-chlór-2-(3-metyl-2,5-dioxypyrolidin-1-yl)fenylovú, 4,5-dimetoxy-2-(3-metyl-2,5-dioxypyrolidin-1-yl)fenylovú, 2-(1,3-dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-yl)fenylovú, 2-(1,3-dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-yl)-3-metylfenylovú, 4-chlór-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-yl)fenylovú, 2-(1,3-dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-yl)-5-fluórfenylovú alebo 4,5-dimetoxy-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-yl)fenylovú skupinu.

Arylalkylovou skupinou so 7 až 14 atómami uhlíka je s výhodou skupina benzylová, fenyletylová, fenylpropylová, fenylbutylová, fenylpentylová, fenylhexylová, fenylheptylová, naftylmetylová, naftyletylová, naftylpropylová alebo naftylbutylová skupina. Predovšetkým s výhodou je arylalkylovou skupinou benzylová skupina.

Cykloalkylovou skupinou s 3 až 10 atómami uhlíka je s výhodou skupina cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová, cyklohexylová, cykloheptylová alebo cyklooktylová. Cykloalkylovou skupinou sa však rovnako rozumie skupina monocyklická alebo bicyklická terpénová, s výhodou skupina p-mentánová, mentolová, pinánová, bórnanová alebo gáfrova, vrátane všetkých známych stereoizomérnych foriem alebo skupina adamantylová. Gáfrova skupinou sa rozumie ako skupina L-gáfrova tak D-gáfrova.

Symbolom Hal sa rozumie atóm fluóru, chlóru brómu alebo jódu. Osobitne s výhodou znamená Hal atóm fluóru, chlóru alebo brómu.

Symbol Het znamená nasýtenú, nenasýtenú alebo aromatickú monocyklickú alebo bicyklickú heterocyklickú skupinu s 5 až 10 členmi v kruhu obsahujúcu jeden až štyri atómy dusíka, jeden až štyri atómy síry a/alebo jeden až štyri atómy kyslíka, pričom heterocyklický kruh je prípadne monosubstituovaný, disubstituovaný alebo trisubstituovaný Hal, A, $-[C(R^6)_2]_o-Ar$, $-[C(R^6)_2]_o$ cykloalkylom, 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 , $S(O)_m A$ a/alebo oxoskupinou, kde A, Hal, Ar a cykloalkyl majú hore uvedený význam a R^6 , o a m majú ďalej uvedený význam.

S výhodou znamená Het substituovanú alebo nesubstituovanú skupinu 2- alebo 3-furylovú, 2- alebo 3-tienylovú, 1-, 2- alebo 3-pyrolylovú, 1-, 2-, 4- alebo 5-imidazolylovú, 3-, 4-

alebo 5-pyrazolylovú, 2-, 4- alebo 5-oxazolylovú, 3-, 4- alebo 5-izoxazolylovú, 2-, 4- alebo 5-tiazolylovú, 3-, 4- alebo 5-izotiazolylovú, 2-, 3- alebo 4-pyridylovú, 2-, 4-, 5- alebo 6-pyrimidinylovú, ďalej s výhodou skupinu 1,2,3-triazol-1-, -4- alebo -5-ylovú, 1,2,4-triazol-1-, -4- alebo -5-ylovú, 1- alebo 5-tetrazolylovú, 1,2,3-oxadiazol-4- alebo -5-ylovú, 1,2-4-oxadiazol-3- alebo -5-ylovú, 1,3,4-tiadiazol-2- alebo -5-ylovú, 1,2,4-tiadiazol-3- alebo -5-ylovú, 1,2,3-tiadiazol-4- alebo -5-ylovú, 2-, 3-, 4-, 5- alebo 6-2H-tiopyranylovú, 2-, 3- alebo 4-4H-tiopyranylovú, 3- alebo 4-pyridazinylovú, pyrazinylovú, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- alebo 7-benzofurylovú, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- alebo 7-benzotienylovú, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- alebo 7-1H-indolylovú, 1-, 2-, 4- alebo 5-benzimidazolylovú, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- alebo 7-benzopyrazolylovú, 2-, 4-, 5-, 6- alebo 7-benzoxazolylovú, 3-, 4-, 5-, 6- alebo 7-benzizoxazolylovú, 2-, 4-, 5-, 6- alebo 7-benzotiazolylovú, 4- alebo 5-benzotiadiazolylovú, 2-, 4-, 5-, 6- alebo 7-benzizotiazolylovú, 4-, 5-, 6- alebo 7-benz-2,1,3-oxadiazolylovú, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- alebo 8-chinolinylovú, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- alebo 8-izochinolinylovú, 1-, 2-, 3-, 4- alebo 9-karbazolylovú, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- alebo 9-akridinylovú, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- alebo 8-cinolinylovú, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- alebo 8-chinazolinylovú skupinu. Heterocyklická skupina môže byť čiastočne alebo úplne hydrogenovaná. Preto symbol Het môže tiež znamenať napríklad skupinu 2,3-dihydro-2-, -3-, -4- alebo -5-furylovú, 2,5-dihydro-2-, -3-, -4- alebo -5-furylovú, tetrahydro-2- alebo -3-furylovú, 1,3-dioxolan-4-ylovú, tetrahydro-2- alebo -3-tienylovú, 2,3-dihydro-1-, -2- -3-, -4- alebo -5-pyrolylovú, 2,5-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- alebo -5-pyrolylovú, 1-, 2- alebo 3-pyrolidinylovú, tetrahydro-1-, -2- alebo -3-pyrolylovú, tetrahydro-1-, -2- alebo -4-imidazolylovú, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- alebo -7-1H-indolylovú, 2,3- -dihydro-1-, -2-, -3-, -4- alebo -5-pyrazolylovú, tetrahydro-1-, -3- alebo -4-pyrazolylovú, 1,4-dihydro-1-, -2-, -3- alebo 4-pyridylovú, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- alebo -6-pyridylovú, 1,2,3,6-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-,

-5- alebo -6-pyridylovú, 1-, 2-, 3- alebo 4-piperidinylovú, 1-, 2-, 3- alebo 4-azepanylovú, 2-, 3- alebo 4-morfolinylovú, tetrahydro-2-, -3- alebo 4-pyranylovú, 1,4-dioxanylovú, 1,3-dioxan-2-, -4- alebo -5-ylovú, hexahydro-1-, -3- alebo -4-pyridazinylovú, hexahydro-1-, -2-, -4- alebo -5-pyrimidinylovú, 1-, 2- alebo 3- -piperazinylovú, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- alebo 8-chinolinylovú, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- alebo 8-izochinolinylovú skupinu.

Symbol Het^1 znamená skupinu 3-metyl-2,5-dioxopyrolidín-1-ylovú alebo 1,3-dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-ylovú.

Symbol R^1 znamená atóm vodíka, skupinu A, Ar, arylalkylovú, Het, $\text{C}(\text{O})-\text{R}^4$, SO_2-R^4 , $\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^4)_2$ alebo COOR^4 , kde A, Ar, arylalkyl a Het majú hore uvedený význam a R^4 má ďalej uvedený význam. Symbol R^1 znamená s výhodou atóm vodíka, skupinu A alebo arylalkylovú. Predovšetkým však R^1 znamená arylalkylovú skupinu.

Symbol R^2 znamená atóm vodíka, skupinu A, Ar, arylalkylovú, Het, $\text{C}(\text{O})-\text{R}^4$, SO_2-R^5 , $\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^5)_2$ alebo COOR^4 , kde A, Ar, arylalkyl a Het majú hore uvedený význam a R^4 a R^5 má ďalej uvedený význam. Symbol R^2 znamená s výhodou skupinu A, $\text{C}(\text{O})-\text{R}^4$, SO_2-R^5 alebo $\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^5)_2$.

Pokiaľ znamená X atóm kyslíka, znamená R^2 osobitne s výhodou skupinu $\text{C}(\text{O})-\text{R}^4$, kde R^4 má ďalej uvedený význam.

Pokiaľ znamená X skupinu NH, znamená R^2 osobitne s výhodou skupinu $\text{C}(\text{O})-\text{R}^4$ alebo SO_2-R^5 , kde R^4 a R^5 majú ďalej uvedený význam.

Symbole R^3 a R^5 znamenajú vždy od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu A, cykloalkylovú, Ar alebo arylalkylovú, pričom A, cykloalkyl, Ar alebo arylalkyl majú hore uvedený význam.

S výhodou znamená R^3 atóm vodíka alebo skupinu alkylovú s 1 až 10 atómami uhlíka, hore charakterizovaných. Osobitne s výhodou znamená R^3 atóm vodíka.

S výhodou znamená R^4 skupinu Ar alebo cykloalkylovú hore opísanú. Osobitne s výhodou znamená R^4 skupinu fenylovú, o-aminofenylovú, p-metoxifyenylovú, 2-amino-5-brómfenylovú, 2-amino-5-fluórfenylovú, 2-amino-5-chlórfenylovú, 2-amino-3-metylfenylovú, 2-amino-5-nitrofenylovú, 2-amino-4,5-dimetoxifyenylovú, 3-metyl-2,5-dioxopyrolidin-1-ylfenylovú, 5-fluór-2-(3-metyl-2,5-dioxopyrolidin-1-yl)fenylovú, 5-bróm-2-(3-metyl-2,5-dioxopyrolidin-1-yl)fenylovú, 2-(3-metyl-2,5-dioxopyrolidin-1-yl)-5-nitrofenylovú, 4-chlór-2-(3-metyl-2,5-dioxopyrolidin-1-yl)fenylovú, 4,5-dimetoxy-2-(3-metyl-2,5-dioxopyrolidin-1-yl)fenylovú, 2-(1,3-dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-yl)fenylovú, 2-(1,3-dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-yl)-3-metylfenylovú, 4-chlór-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-yl)fenylovú, 2-(1,3-dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-yl)-5-fluórfenylovú alebo 4,5-dimetoxy-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-yl)fenylovú skupinu alebo cyklopropylovú skupinu.

S výhodou znamená R^5 atóm vodíka alebo skupinu arylalkylovú. Osobitne s výhodou znamená R^5 skupinu benzylovú.

Symbol R^6 znamená atóm vodíka alebo skupinu alkylovú s 1 až 10 atómami uhlíka, hore charakterizovaných. S výhodou R^6 znamená atóm vodíka alebo skupinu metylovú alebo etylovú.

Symbol R znamená skupinu A, Ar, arylalkylovú, Het, $C(O)-R^4$, SO_2-R^4 , $C(S)N(R^4)_2$, $COOR^4$ alebo skupinu chrániacu aminoskupinu, pričom A, Ar, arylalkyl, Het a R^4 majú hore uvedený význam a skupina chrániaca aminoskupinu je objasnená ďalej. Osobitne s výhodou znamená R skupinu benzylovú, metylovú, terc-butoxykarbonylovú (Boc), 9-fluórenylmetoxykarbonylovú (Fmoc) alebo benzoylovú skupinu.

Index m znamená 1 alebo 2 a predovšetkým 2. Index o znamená 0, 1, 2, 3 alebo 4 a najmä 0 alebo 1.

Vynález sa teda týka predovšetkým zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorých aspoň jeden zo symbolov má hore uvedený výhodný význam. Niektorými výhodnými skupinami zlúčenín všeobecného vzorca I sú nasledujúce zlúčeniny čiastkových vzorcov Ia až Ii, kde osobitne neuvedené symboly majú význam uvedený pri všeobecnom vzorci I, pričom však znamená vo všeobecných vzorcoch:

Ia A-B jednoduchú väzbu;

Ib X atóm kyslíka alebo skupinu NH;

Ic R^1 atóm vodíka, skupinu A alebo arylalkylovú;

Id R^2 skupinu A alebo $C(O)R^4$, SO_2R^5 alebo $C(S)N(R^5)_2$;

Ie R^2 skupinu A alebo $C(O)R^4$, SO_2R^5 alebo $C(S)N(R^5)_2$ a
 R^4 skupinu A, Ar alebo cykloalkylovú;

If X atóm kyslíka,
 R^1 atóm vodíka alebo skupinu arylalkylovú,
 R^2 skupinu A alebo $C(O)R^4$ alebo $C(S)N(R^5)_2$,
 R^4 skupinu Ar alebo cykloalkylovú a
 R^5 atóm vodíka alebo skupinu arylalkylovú;

Ig X skupinu NH,
 R^1 skupinu A alebo arylalkylovú,
 R^2 skupinu $C(O)R^4$ alebo SO_2R^5 ,
 R^4 skupinu A alebo Ar a
 R^5 skupinu arylalkylovú;

Ih A-B jednoduchú väzbu,
X atóm kyslíka,
 R^1 atóm vodíka alebo skupinu arylalkylovú,
 R^2 skupinu A alebo $C(O)R^4$ alebo $C(S)N(R^5)_2$,
 R^4 skupinu Ar alebo cykloalkylovú a
 R^5 atóm vodíka alebo skupinu arylalkylovú;

Ii A-B jednoduchú väzbu,
X skupinu NH,
 R^1 skupinu A alebo arylalkylovú,
 R^2 skupinu $C(O)R^4$ alebo SO_2R^5
 R^4 skupinu A alebo Ar a
 R^5 skupinu arylalkylovú.

Osobitne výhodné sú nasledujúce zlúčeniny všeobecného vzorca I:

- a) 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmetyl-2-amino-5-brombenzoát,
- b) 2-benzyl-7-metoxymetyl-2-azabicyklo[2.2.1]heptán,
- c) 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmetylcyklopropánkarboxylát,
- d) 2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-ylmetyl-5-brom-2-(3'-metyl-2',5'-dioxypyrolidin-1'-yl)benzoát,
- e) 2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-ylmetyl-2-1,3-dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-yl)-4,5-dimetoxybenzoát,
- f) 2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-ylmetylbenzoát,
- g) N-(2-benzyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-ylmetyl)acetamid,
- h) N-(2-benzyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-ylmetyl)-1-fenylmetánsulfónamid,
- i) 2-metyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-ylmetylbenzoát alebo
- j) O-(benzyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-ylmetyl)-N-benzyltiokarbamát.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I a východiskové látky na ich prípravu sa pripravujú známymi spôsobmi, ktoré sú opísané v literatúre (napríklad v štandardných publikáciách ako Houben-

-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York), a to za reakčných podmienok, ktoré sú pre menované reakcie známe a vhodné. Pritom sa môžu tiež používať známe, tu bližšie neopísované varianty.

Východiskové látky sa môžu prípadne vytvárať in situ, to znamená že sa z reakčnej zmesi neizolujú, ale reakčná zmes sa ihneď používa na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca I. Je však tiež možné vykonávať reakciu po stupňoch.

V zlúčeninách všeobecného vzorca III a IV znamená L s výhodou atóm chlóru alebo brómu avšak tiež jódu, skupinu hydroxylovú alebo s výhodou reaktívne funkčne obmenenú hydroxylovú skupinu, najmä alkylsulfonyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka (napríklad metylsulfonyloxyskupinu) alebo arylsulfonyloxyskupinu s 6 až 10 atómami uhlíka (napríklad benzénsulfonyloxyskupinu, p-toluénsulfonyloxyskupinu alebo 1- alebo 2-naftalénsulfonyloxyskupinu) alebo trichlórmtoxyskupinu, alkoxyskupinu, ako napríklad metoxyskupinu, etoxyskupinu, propoxyskupinu alebo butoxyskupinu a ďalej tiež fenoxyskupinu.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde znamená X atóm kyslíka a R^2 skupinu $C(O)-R^4$, sa s výhodou získajú reakciou zlúčenín všeobecného vzorca II, kde znamená X atóm kyslíka, sa zlúčeninami všeobecného vzorca III.

Východiskové zlúčeniny všeobecného vzorca II sú všeobecne známe; zlúčeniny všeobecného vzorca II, ktoré nie sú známe, sa môžu ľahko pripravovať obdobne ako známe zlúčeniny. (2-Benzyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-yl)metanol je opísaný v svetovom patentovom spise číslo WO 92/05172.

Substituent R vo všeobecnom vzorci II, ako je hore opísané, môže byť skupinou chrániacou aminoskupinu. Po reakcii zodpovedajúcej zlúčeniny všeobecného vzorca II so zlúčeninou

všeobecného vzorca III sa skupina chrániaca aminoskupinu môže odštiepiť za získania voľnej aminoskupiny (R^1 znamená atóm vodíka) a potom sa prípadne môže meniť na inú skupinu R^1 .

Výraz "skupina chrániaca aminoskupinu" je všeobecne známy a ide o skupiny, ktoré sú vhodné na ochranu (blokovanie) aminoskupiny pred chemickými reakciami. Typickými takými skupinami sú najmä nesubstituované alebo substituované skupiny acylové, arylové, aralkoxymetylové alebo aralkylové. Pretože sa skupiny, chrániace aminoskupinu, po žiadúcej reakcii (alebo reakčnom slede) odstraňujú, nemá ich druh a veľkosť rozhodujúci význam. Výhodné sú však skupiny s 1 až 20 atómami uhlíka. Výraz "acylová skupina" sa tu vždy rozumie v najširšom zmysle slova. Zahŕňa acylové skupiny odvodené od alifatických, aralifatických, alicyklických, aromatických alebo heterocyklických karboxylových alebo sulfónových kyselín, ako najmä skupiny alkoxykarbonylové, alkenyloxykarbonylové, aryloxykarbonylové a predovšetkým aralkoxykarbonylové. Ako príklady takých acylových skupín sa uvádzajú skupiny alkanoylové ako acetylová, propionylová, butyrylová skupina; aralkanoylové ako fenylacetylová skupina; aroylové ako benzoylová alebo tolylová skupina; aryloxyalkanoylové ako fenoxiacetylová skupina; alkoxykarbonylové, ako skupina metoxykarbonylová, etoxykarbonylová, 2,2,2-trichlóretoxykarbonylová, terc-butoxykarbonylová (BOC), 2-jódetoxykarbonylová; alkenyloxykarbonylové ako alyloxykarbonylová (Aloc); aralkoxykarbonylové ako skupina benzyloxykarbonylová (CBZ synonymum so Z), 4-metoxybenzyloxykarbonylová (MOZ), 4-nitrobenzyloxykarbonylová a 9-fluórenylmetoxykarbonylová (Fmoc) skupina; 2-(fenylsulfonyl)etoxycarbonylová; trimetylsilyletoxykarbonylová (Teoc); alebo arylsulfonylové ako 4-metoxy-2,3,6-trimetylfenylsulfonylová (Mtr). Výhodnými skupinami, chrániacimi aminoskupinu, sú skupiny BOC, Fmoc a Aloc ďalej skupina Z, benzylová a acetylová skupina.

Výraz "skupina chrániaca hydroxyskupinu" je všeobecne rovnako známy a ide o skupiny, ktoré sú vhodné na ochranu

(na blokovanie) hydroxyskupiny pred chemickými reakciami. Typickými takými skupinami sú hore uvedené nesubstituované alebo substituované skupiny arylové, aralkylové, aroylové alebo acylové, ďalej tiež skupiny alkylové, alkylsilylové, arylsilylové a aralkylsilylové, a O,O- a O,S-acetalové. Pretože sa skupiny, chrániace hydroxyskupinu, po žiadúcej reakcii (alebo reakčnom slede) odstraňujú, nemá ich druh a veľkosť rozhodujúci význam. Výhodné sú však skupiny s 1 až 20 a najmä s 1 až 10 atómami uhlíka. Ako príklady skupín chrániacich hydroxylovú skupinu, sa uvádzajú skupiny aralkylové ako skupina benzylová, 4-metoxybenzylová a 2,4-dimetoxybenzylová skupina; aroylové ako benzoylová, p-nitrobenzoylová; skupiny acylové ako acetylová a pivaloylová; p-toluénsulfonylová skupina; alkylové ako metylová a terc-butylová skupina; avšak tiež skupina alylová; alkylsilylové ako trimetylsilylová (TMS), triizopropylsilylová (TIPS), terc-butyldimetylsilylová (TBS), trietylsilylová a trimetylsilyletylová; aralkylsilylové ako terc-butyldifenylsilylová (TBDPS); cyklické acetalové skupiny ako izopropylidénacetalová, cyklopentylidénacetalová, cyklohexylidénacetalová, benzylydénacetalová, p-metoxybenzylydénacetalová a o,p-dimetoxybenzylydénacetalová skupina; acyklické acetalové skupiny ako tetrahydropyranylová (Thp), metoxymetylová (MOM), metoxyetoxymetylová (MEM), benzyloxymetylová (BOM) a metyltiometylová (MTM). Osobitne výhodnými skupinami chrániacimi hydroxylovú skupinu, sú skupina benzylová a acetylová, terc-butylová a TBS skupina.

Uvoľňovanie zlúčenín všeobecného vzorca I z ich funkčných derivátov je pre každú chrániacu skupinu známe z literatúry (T. W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, 2. vydanie, Wiley, New York 1991; alebo P.J. Kocienski, Protecting Groups, 1. vydanie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1994). Pritom sa môžu tiež používať známe, tu bližšie neopisované varianty.

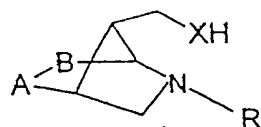
Aktivované kyseliny všeobecného vzorca III sú obchodne dostupné alebo sa môžu ľahko pripravovať za podobných podmienok, ktoré sú pracovníkom v odbore známe na aktiváciu zodpovedajúcej voľnej kyseliny všeobecného vzorca III.

Reakcia zlúčenín všeobecného vzorca II so zlúčeninami všeobecného vzorca III je esterifikáciou. Reakčné podmienky esterifikácie sú pracovníkom v odbore známe.

Esterifikácia sa môže vykonávať napríklad reakciou chloridu kyseliny všeobecného vzorca III s alkoholom všeobecného vzorca II v prítomnosti zásady pri teplote v rozmedzí 0 až 100°C, s výhodou pri teplote v rozmedzí 20 až 50°C.

Ako inertné rozpúšťadlá sú vhodné napríklad uhľovodíky ako hexán, petroléter, benzén, toluén alebo xylén; chlórované uhľovodíky ako trichlóretylén, 1,2-dichlóretán alebo tetra-chlórmétán, chloroform alebo dichlórmétán; étery ako dietyléter, diizopropyléter, tetrahydrofurán (THF) alebo dioxán; glykolétery ako etylénglykolmonometyléter alebo etylénglykolmonoetyléter (metylglykol alebo etylglykol), etylénglykoldimetyléter (diglyme); ketóy ako acetón alebo butanón; amidy ako acetamid, N-metylpyrolidón (NMP), dimetylacetamid, dimetylformamid (DMF); nitrily ako acetonitril; sulfoxidy ako dimetylsulfoxid (DMSO); sírouhlík; karboxylové kyseliny ako je kyselina mravčia alebo octová; nitrozlúčeniny ako nitrometán alebo nitrobenzén; estery ako etylacetát; alebo zmesi týchto rozpúšťadiel.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde znamená X atóm kyslíka a R^2 skupinu $C(O)-R^4$, kde znamená R^4 fenylovú skupinu, ktorá obsahuje voľnú aminoskupinu a je prípadne monosubstituovaná alebo polysubstituovaná skupinou D, sa s výhodou získajú reakciou zlúčenín všeobecného vzorca II



(II)

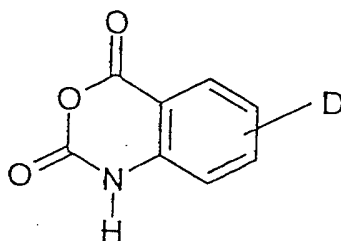
kde znamená

A-B jednoduchú väzbu,

X atóm kyslíka

R skupinu A, Ar, arylakyllovú, Het, C(O)-R⁴, SO₂-R⁴, C(S)N(R⁴)₂, COOR⁴ alebo skupinu chrániacu aminoskupinu,

so zlúčeninou všeobecného vzorca III-A



(III-A)

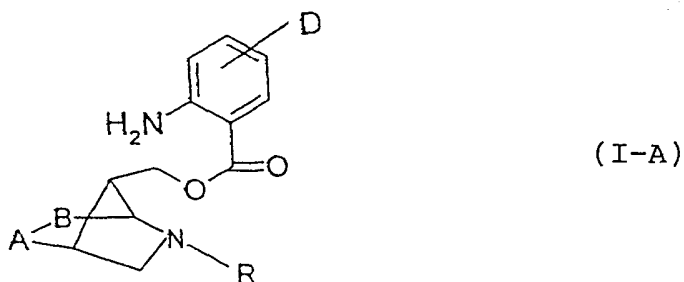
kde znamená

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 atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 10 atómami uhlíka, hore charakterizovaných.

V priebehu esterifikácie pri hore uvedených podmienkach musia byť voľná aminoskupina alebo voľná hydroxylová skupina v chránenej forme. Po esterifikácii sa chrániace skupiny odštiepia a skupina R sa prípadne premení na skupinu R¹, pričom R¹ má význam uvedený pri všeobecnom vzorci I.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde znamená X atóm kyslíka a R² skupinu C(O)-R⁴, kde znamená R⁴ fenylovú skupinu, ktorá zahŕňa skupinu 3-metyl-2,5-dioxopyrolidín-1-yllovú alebo 1,3-dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-yllovú a je prípadne monosubstituovaná alebo polysubstituovaná skupinou D, sa s výhodou získajú reakciou zlúčenín všeobecného vzorca I, kde znamená

X atóm kyslíka a R^2 skupinu $C(O)-R^4$, kde znamená R^4 fenylovú skupinu, ktorá obsahuje voľnú aminoskupinu a je prípadne mono-substituovaná alebo polysubstituovaná skupinou D, všeobecného vzorca I-A



kde znamená

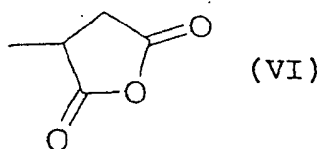
A-B jednoduchú alebo dvojnú väzbu,

R skupinu A, Ar, arylalkylovú, Het, $C(O)-R^4$, SO_2-R^4 , $C(S)N(R^4)_2$, $COOR^4$ alebo skupinu chrániacu aminoskupinu,

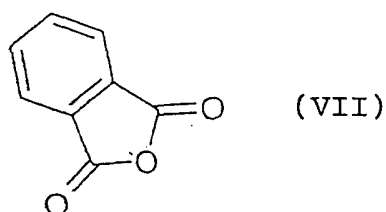
D Hal, skupinu A, OR^6 , $N(R^6)_2$, NO_2 , CN, $COOR^6$, $CON(R^6)_2$, NR^6COR^6 , $NR^6CON(R^6)_2$, NR^6SO_2A , COR^6 , SO_2NR^6 , $S(O)_m A$ a

R^6 atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 10 atómami uhlíka,

so zlúčeninou všeobecného vzorca VI alebo VII



alebo



v prítomnosti kyseliny za podmienok, ktoré sú na acyláciu aminov známe. Reakčná teplota je v rozmedzí približne 30 až 150°C, s výhodou v rozmedzí 60 až 100°C, v závislosti od reakčných podmienok. Reakčný čas je v rozmedzí niekoľkých minút až niekoľkých dní v závislosti od reakčných podmienok.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde znamená X skupinu NR^3 , R^3 má pri všeobecnom vzorci I uvedený význam a R^2 zna-

mená skupinu $\text{SO}_2\text{-R}^5$, sa môžu s výhodou získať reakciou zlúčenín všeobecného vzorca II, kde znamená X skupinu NR^3 , so zlúčeninou všeobecného vzorca IV. Reakcia sa s výhodou vykonáva v prítomnosti zásady. Reakčné podmienky pre túto sulfo-náciu sú pracovníkom v odbore známe a opísal ich napríklad P. Pinho a kol. (Chem. Commun. 7, str. 597 až 598, 1999).

Zlúčeniny všeobecného vzorca IV sú obchodne dostupné alebo sa môžu ľahko pripraviť za podmienok, ktoré sú pracovníkom v odbore známe.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde znamená X skupinu NR^3 alebo atóm kyslíka, R^3 má pri všeobecnom vzorci I uvedený význam a R^2 znamená skupinu $\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^5)_2$, sa môžu s výhodou získať reakciou zlúčenín všeobecného vzorca II, kde znamená X skupinu NR^3 alebo atóm kyslíka, so zlúčeninou všeobecného vzorca V. Reakcia sa s výhodou vykonáva v prítomnosti zásady. Reakčné podmienky pre túto reakciu sú pracovníkom v odbore známe a opísal ich napríklad F. Fueloep a kol. (Chem. Ber. 123, str. 803 až 809, 1990).

Zlúčeniny všeobecného vzorca V sú obchodne dostupné alebo sú snadno pripraviteľné za podmienok známych pracovníkom v odbore.

V hore uvedených reakciách, ktoré sa vykonávajú v prítomnosti zásady, sa ako zásada môže používať napríklad hydroxid, uhličitan alebo hydrogenuhličitan alkalického kovu alebo kovu alkalickéj zeminy alebo inej soli slabšej kyseliny alkalického kovu alebo kovu alkalickéj zeminy, s výhodou draslíka, sodíka alebo vápnika alebo organickej zásady, ako sú trietylamín, dimetylanilín, pyridín, chinolín, 1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-en (DBN), 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktán (DABCO) alebo 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (DBU). Vhodnými zásadami sú tiež najmä zásady viazané na polymérny nosič, napríklad tris(2-aminoetyl)aminopolystyrén (NovaBiochem, Art. No. 01-64-0170).

zmiernenie alebo odstránenie symptómov nikotínovej závislosti, na ošetrovanie mŕtvice a poškodenie mozgu toxickými zlúčeninami.

Vynález sa týka tiež farmaceutických prostriedkov, obsahujúcich aspoň jednu zlúčeninu všeobecného vzorca I a/alebo jej fyziologicky prijateľné soli alebo solváty. Za týmto účelom sa zlúčeniny všeobecného vzorca I môžu meniť na vhodnú dávkovaciú formu s aspoň jedným pevným alebo kvapalným a/alebo polokvapalným nosičom alebo pomocnou látkou a prípadne v zmesi s jednou alebo s niekoľkými inými účinnými látkami.

Tieto prostriedky podľa vynálezu sa môžu používať ako liečivá v humánnej a vo veterinárnej medicíne. Ako nosiče prichádzajú do úvahy anorganické alebo organické látky, ktoré sú vhodné na enterálne (napríklad orálne) alebo na parenterálne alebo topické podávanie a ktoré nereagujú so zlúčeninami všeobecného vzorca I, ako sú napríklad voda, rastlinné oleje, benzylalkoholy, alkylénglykoly, polyetylénglykoly, glycerol-triacetát, želatína, uhľohydráty, ako laktóza alebo škroby, stearát horečnatý, mastenec a vazelína. Na orálne použitie sa hodia najmä tablety, pilulky, potiahnuté tablety, kapsuly, prášky, granuláty, sirupy, šťavy alebo kvapky, na rektálne použitie čapíky, na parenterálne použitie roztoky, najmä olejové alebo vodné roztoky, ďalej suspenzie, emulzie alebo implantáty, na topické použitie masti, krémy a púdre. Zlúčeniny podľa vynálezu sa tiež môžu lyofilizovať a získané lyofilizáty sa môže napríklad používať na prípravu vstrekovateľných prostriedkov. Prostriedky sa môžu sterilizovať a/alebo môžu obsahovať pomocné látky, ako sú klzné, konzervačné a stabilizačné činidlá a/alebo namáčadlá, emulgátory, soli na ovplyvnenie osmotického tlaku, tlmivé roztoky, farbivá, chuťové prísady a/alebo ešte jednu ďalšiu alebo ešte niekoľko ďalších účinných látok, ako sú napríklad vitamíny.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa vynálezu sa spravidla používajú v dávkach podobných ako obchodne známe prostriedky, (napríklad Tae-rin), s výhodou v dávke približne 5 až 100 mg, najmä 10 až 40 mg na dávkovaciu jednotku. Denná dávka je s výhodou približne 0,5 až 1 mg/kg telesnej hmotnosti.

Určitá dávka pre každého jednotlivého jedinca závisí od najrôznejších faktorov, ako sú napríklad účinnosť určitej použitej zlúčeniny, vek, telesná hmotnosť, všeobecný zdravotný stav, pohlavie, strava, okamih a cesta podania, rýchlosť vylučovania, kombinácia liečiv a závažnosť určitého ochorenia. Výhodné je orálne podávanie.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa vynálezu sa používajú na prípravu liečiv na ošetrovanie porúch založených na dysfunkcii alebo na odbúraniu nikotíacetylcholínových receptorov.

Vynález sa tiež týka použitia zlúčenín všeobecného vzorca I a/alebo ich fyziologicky prijateľných solí alebo solvátov na prípravu liečiv na ošetrovanie porúch, pri ktorých excitácia nikotínacetylcholínových receptorov vedie k zlepšeniu klinického obrazu.

Vynález sa tiež týka použitia zlúčenín všeobecného vzorca I a/alebo ich fyziologicky prijateľných solí a solvátov na prípravu liečiv na profylaxiu alebo ošetrovanie chorôb, ako sú schizofrénia, depresia, stavy úzkosti, demencia, Alzheimerova choroba a demencia Lewy Bodies, neurodegeneratívne poruchy, Parkinsonova choroba a Huntingtonova choroba, Tourettov syndróm, obmedzenie schopnosti učenia a pamäti, starnutím navodené zhoršenie pamäti, na zmiernenie alebo odstránenie symptómov nikotínovej závislosti, na ošetrovanie mŕtvice a poškodenie mozgu toxickými zlúčeninami.

I bez uvádzania ďalších podrobností sa predpokladá, že pracovníci v odbore sú schopní využívať v najširšej miere hore opísané skutočnosti. Výhodné uskutočnenia sú preto mienené toľko ako objasnenie bez akéhokoľvek obmedzovania vynálezu.

Vynález objasňujú, žiadnym spôsobom však neobmedzujú, nasledujúce príklady praktického uskutočnenia. Teploty sa uvádzajú vždy v stupňoch Celsia. Výraz "spracovanie obvyklým spôsobom" v nasledujúcich príkladoch praktického uskutočnenia znamená: Prípadne sa odstraňuje rozpúšťadlo, prípadne sa pridáva voda, prípadne podľa konštitúcie konečného produktu sa hodnota pH nastavuje na 2 až 10, reakčná zmes sa extrahuje etylacetátom alebo dichlórmetánom, vykoná sa oddelenie, vysušenie organickej fázy síranom sodným, odparenie a čistenie chromatografiou na silikagéli a/alebo kryštalizáciou. Čistené zlúčeniny sa prípadne sušia vymrazovaním.

Hmotová spektrometria (MS): ESI (elektrosprejová ionizácia)
(M+H)⁺

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Pridá sa 0,2 mmol trietylamínu a 0,11 mmol benzoylchloridu do roztoku 0,1 mmol (2-benzyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-yl)metanolu v 1 ml tetrahydrofuránu (THF) a zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas 18 hodín. Reakčná zmes sa spracuje obvyklým spôsobom, čím sa získa 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmetylbenzoát, ESI 322. Reakciou voľnej zásady s 0,5M roztokom kyseliny chlorovodíkovej v izopropanole sa získa 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmetylbenzoáthydrochlorid.

Príklad 2

Podobne ako podľa príkladu 1 reakciou (2-benzyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-yl)metanolu s 4-metoxybenzoylchloridom sa získa 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmetyl-4-metoxybenzoát, ESI 352; pri použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmetyl-4-metoxybenzoát-hydrochlorid;

s cyklopropánkarbonylchloridom sa získa 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmetylcyklopropánkarboxylát, ESI 286; pri použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmetylcyklopropánkarboxyláthydrochlorid.

Príklad 3

Pridá sa 0,2 mmol trietylamínu a 48,4 mg 6-bróm-1H-benzo[d]-1,3-oxazín-2,4-diónu do roztoku 43,3 mg (2-benzyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-yl)metanolu v 1 ml dimetylformamidu (DMF) a zmes sa mieša pri teplote 80°C počas 19 hodín. Reakčná zmes sa spracuje obvyklým spôsobom, čím sa získa 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmetyl-2-amino-5-bróm-benzoát, ESI 416; pri použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmetyl-2-amino-5-bróm-benzoáthydrochlorid.

Príklad 4

Podobne ako podľa príkladu 3 reakciou (2-benzyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-yl)metanolu s 6,7-dimetoxi-1H-benzo[d]-1,3-oxazín-2,4-diónom sa získa

2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmetyl-2-amino-4,5-dimetoxybenzoát, ESI 397;

pri použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmetyl-2-amino-4,5-dimetoxybenzoáthydrochlorid;

s 6-fluór-1H-benzo[d]-1,3-oxazín-2,4-diónom sa získa 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmetyl-2-amino-5-fluórbenzoát, ESI 355;

pri použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmetyl-2-amino-5-fluórbenzoáthydrochlorid;

s 7-chlór-1H-benzo[d]-1,3-oxazín-2,4-diónom sa získa 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmetyl-2-amino-4-chlórbenzoát, ESI 372;

pri použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmetyl-2-amino-4-chlórbenzoáthydrochlorid;

s 8-metyl-1H-benzo[d]-1,3-oxazín-2,4-diónom sa získa 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmetyl-2-amino-3-metylbenzoát, ESI 351;

pri použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmetyl-2-amino-3-metylbenzoáthydrochlorid;

s 6-nitro-1H-benzo[d]-1,3-oxazín-2,4-diónom sa získa 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmetyl-2-amino-5-nitrobenzoát, ESI 382;

pri použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmetyl-2-amino-5-nitrobenzoáthydrochlorid;

s 1H-benzo[d]-1,3-oxazín-2,4-diónom sa získa 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmetyl-2-aminobenzoát, ESI 337;

pri použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmetyl-2-aminobenzoát-hydrochlorid.

Príklad 5

Pridá sa 0,190 mmol 3-metyldihydrofurán-2,5-diónu do roztoku 0,173 mmol 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-yl)metyl-2-amino-5-brómbenzoátu, pripraveného spôsobom podľa príkladu 3, v 1 ml kyseliny octovej a zmes sa zahrievaním udržiava na teplote 80°C počas 12 hodín. Reakčná zmes sa spracuje obvyklým spôsobom, čím sa získa

2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-yl-5-bróm-2-(3'-metyl-2',5'-dioxopyrolidin-1'-yl)benzoát, ESI 512;

pri použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ 2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-ylmetyl-5-bróm-2-(3'-metyl-2',5'-dioxopyrolidin-1'-yl)benzoáthydrochlorid.

Príklad 6

Podobne ako podľa príkladu 5 reakciou 3-metyldihydrofurán-2,5-diónu

s 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-yl)metyl-2-amino-4,5-dimetoxybenzoátom sa získa

2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-ylmetyl-4,5-dimetoxy-2-(3'-metyl-2',5'-dioxopyrolidin-1'-yl)benzoát, ESI 494;

pri použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ 2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-ylmetyl-4,5-dimetoxy-2-(3'-metyl-2',5'-dioxopyrolidin-1'-yl)benzoáthydrochlorid;

s 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-yl)metyl-2-amino-5-fluórbenzoátom sa získa

2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-ylmetyl-5-fluór-2-(3'-metyl-2',5'-dioxopyrolidin-1'-yl)benzoát, ESI 452;

pri použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ

2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-ylmetyl-5-fluór-2-
-(3'-metyl-2',5'-dioxopyrolidin-1'-yl)benzoáthydrochlorid;

s 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-yl)metyl-2-amino-4-
-chlórbenzoátom sa získa

2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-ylmetyl-4-chlór-2-
-(3'-metyl-2',5'-dioxopyrolidin-1'-yl)benzoát, ESI 468;

pri použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ
2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-ylmetyl-4-chlór-2-
-(3'-metyl-2',5'-dioxopyrolidin-1'-yl)benzoáthydrochlorid;

s 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-yl)metyl-2-amino-3-
-metylbenzoátom sa získa

2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-ylmetyl-3-metyl-
-2-(3'-metyl-2',5'-dioxopyrolidin-1'-yl)benzoát, ESI 448;

pri použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ
2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-ylmetyl-3-metyl-2-
-(3'-metyl-2',5'-dioxopyrolidin-1'-yl)benzoáthydrochlorid;

s 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-yl)metyl-2-amino-5-
-nitrobenzoátom sa získa

2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-ylmetyl-2-(3'-metyl-
-2',5'-dioxopyrolidin-1'-yl)-5-nitrobenzoát, ESI 479;

pri použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ
2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-ylmetyl-2-(3'-metyl-
-2',5'-dioxopyrolidin-1'-yl)-5-nitrobenzoáthydrochlorid;

s 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-yl)metyl-2-amino-
benzoátom sa získa

2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-ylmetyl-2-(3'-metyl-
-2',5'-dioxopyrolidin-1'-yl)benzoát, ESI 434;

pri použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ
2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-ylmetyl-2-(3'-metyl-
-2',5'-dioxopyrolidin-1'-yl)benzoáthydrochlorid.

Príklad 7

Podobne ako podľa príkladu 5 reakciou izobenzofurán-1,3-diónu

s 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-yl)metyl-2-amino-4,5-dimetoxybenzoátom sa získa

2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-ylmetyl-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-yl)-4,5-dimetoxybenzoát, ESI 528;

pri použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ 2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-ylmetyl-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-yl)-4,5-dimetoxybenzoáthydrochlorid;

s 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-yl)metyl-2-amino-5-fluórbenzoátom sa získa

2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-ylmetyl-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-yl)-5-fluórbenzoát, ESI 486;

pri použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ 2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-ylmetyl-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-yl)-5-fluórbenzoáthydrochlorid;

s 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-yl)metyl-2-amino-4-chlórbenzoátom sa získa

2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-ylmetyl-4-chlór-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-yl)benzoát, ESI 502;

pri použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ 2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-ylmetyl-4-chlór-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-yl)benzoáthydrochlorid;

s 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-yl)metyl-2-amino-3-metylbenzoátom sa získa

2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-ylmetyl-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-yl)-3-metylbenzoát, ESI 482;

pri použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ 2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-ylmetyl-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-yl)-3-metylbenzoáthydrochlorid;

s 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-yl)metyl-2-aminobenzoátom sa získa
2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-ylmetyl-2-(1,3-dioxo-
-1,3-dihydroizoindol-2-yl)benzoát, ESI 468;
pri použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ
2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-ylmetyl-2-(1,3-dioxo-
-1,3-dihydroizoindol-2-yl)benzoáthydrochlorid.

Príklad 8

Podobne ako podľa príkladu 3 reakciou (2-benzyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-yl)metylamínu
s 6-bróm-1H-benzo[d]-1,3-oxazín-2,4-diónom sa získa
2-amino-N-(2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmetyl)-5-brómbenzamid, ESI 415;
pri použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ
2-amino-N-(2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmetyl)-5-brómbenzamidhydrochlorid.

Príklad 9

Podobne ako podľa príkladu 1 reakciou (2-benzyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-yl)metylamínu
s acetylchloridom sa získa
N-(2-benzyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-ylmetyl)acetamid, ESI 259;
pri použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ
N-(2-benzyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-ylmetyl)acetamidhydrochlorid.

Príklad 10

Pridá sa 5 mg systému Pd/C, 10%, do roztoku 0,18 mmol 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmetylbenzoátu, pripraveného spôsobom podľa príkladu 1, v 2 ml metanolu a zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas 12 hodín v prostredí vo-

díka. Roztok sa prefiltruje a rozpúšťadlo sa odstráni, čím sa získa 2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-ylmetylbenzoát, ESI 232; pri použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ 2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-ylmetylbenzoáthydrochlorid.

Pridá sa 0,105 mmol formaldehydu (37% roztok vo vode) a 0,210 mmol kyseliny mravčej do roztoku 0,07 mmol 2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-ylmetylbenzoátu v 1 ml chloroformu a zmes sa mieša pri teplote 60°C počas 12 hodín. Zmes sa spracuje obvyklým spôsobom, čím sa získa 2-metyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-ylmetylbenzoát, ESI 246. Pri použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ 2-metyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-ylmetylbenzoáthydrochlorid.

Príklad 11

Reakciou 2-benzyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-ylmetanolu s hydridom sodným a s metyljodidom sa získa 2-benzyl-7-metoxymetyl-2-azabicyklo[2.2.1]heptán, ESI 232. Pri použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ 2-benzyl-7-metoxymetyl-2-azabicyklo[2.2.1]heptánhydrochlorid.

Príklad 12

Pridá sa 54,3 mg živice N,N-diizopropylaminometylpolystyrén (živica DIEA) (Argonaut Tech, Art. No. 800279) a 0,06 mmol fenylmetánsulfonylchloridu do roztoku 0,05 mmol (2-benzyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-yl)metylamínu v 1 ml absolútneho dimetylformamidu (DMF) a zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas troch hodín. Pridá sa 81 mg tris(2-aminoetyl)amínopolystyrénu (NovaBiochem, Art. No. 01-64-0170) a zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas ďalších troch hodín. Roztok sa prefiltruje a rozpúšťadlo sa odparí, čím sa získa N-(2-benzyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-ylmetyl)-1-fenylmetánsulfónamid, ESI 372. Pri použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkovej

sa vyzráža soľ N-(2-benzyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-yl-metyl)-1-fenylmetánsulfónamidhydrochlorid.

Príklad 13

Pridá sa 0,110 mmol izokyanátmetylbenzénu pri teplote miestnosti do roztoku 0,1 mmol (2-benzyl-2-azabicyklo[2.2.1]-hept-7-yl)metanolu v 2 ml tetrahydrofuránu (THF). Zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas šiestich hodín a pridá sa 0,30 mmol tris(2-aminoetyl)amínpolystyrénu (NovaBiochem, Art. No. 01-64-0170) a 0,30 mmol metylizokyanátpolystyrénu (NovaBiochem, Art. No. 01-64-0169) a zmes sa mieša pri teplote 50°C počas 12 hodín. Roztok sa prefiltruje a rozpúšťadlo sa odparí, čím sa získa O-(2-benzyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-ylmetyl)-N-benzyltiokarbamát, ESI 368. Pri použití 0,5M roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa vyzráža soľ O-(2-benzyl-2-azabicyklo[2.2.1]-hept-7-ylmetyl)-N-benzyltiokarbamáthydrochlorid.

Nasledujúce príklady objasňujú farmaceutické prostriedky.

Príklad A: Injekčné ampulky

Roztok 100 g účinnej látky všeobecného vzorca I a 5 g dinátriumhydrogenfosfátu sa v 3 litroch dvakrát destilovanej vody upraví 2N kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 6,5, sterilne sa filtruje, plní sa do injekčných ampúl, za sterilných podmienok sa lyofilizuje a sterilne sa uzatvorí. Každá ampula obsahuje 5 mg účinnej látky.

Príklad B: Čapíky

Roztopí sa zmes 20 g účinnej látky všeobecného vzorca I so 100 g sójového lecitínu a 1400 g kakaového masla, vleje sa do foriem a nechá sa stuhnúť. Každý čapík obsahuje 20 mg účinnej látky.

Príklad C: Roztok

Pripraví sa roztok 1 g účinnej látky všeobecného vzorca I a 9,38 g dihydrátu natriumdihydrogenfosfátu, 28,48 g dinátriumhydrogenfosfátu s 12 molekulami vody a 0,1 g benzalkóniumchloridu v 940 ml dvakrát destilovanej vody. Hodnota pH sa upraví na 6,8, doplní sa na jeden liter a sterilizuje sa ožiarením. Tento roztok sa môže použiť ako očné kvapky.

Príklad D: Masť

Zmieša sa 500 mg účinnej látky všeobecného vzorca I a 99,5 g vazelíny za aseptických podmienok.

Príklad E: Tablety

Zmes 1 kg účinnej látky všeobecného vzorca I, 4 kg laktózy, 1,2 kg zemiakového škrobu, 0,2 kg mastenca a 0,1 kg stearátu horečnatého sa lisuje známym spôsobom na tablety, pričom každá tableta obsahuje 10 mg účinnej látky všeobecného vzorca I.

Príklad F: Potiahnuté tablety

Podobne ako podľa príkladu E sa lisujú tablety, ktoré sa známym spôsobom potiahnu povlakom zo sacharózy, zemiakového škrobu, mastenca, tragantu a farbiva.

Príklad G: Kapsuly

2 kg účinnej látky všeobecného vzorca I sa plnia do tvrdých želatínových kapsúl známym spôsobom, pričom každá kapsula obsahuje 20 mg účinnej látky všeobecného vzorca I.

Príklad H: Ampuly

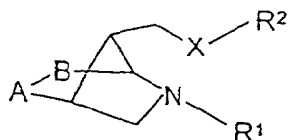
Roztok 1 kg účinnej látky všeobecného vzorca I v 60 litroch dvakrát destilovanej vody sa sterilne filtruje, plní sa do ampúl, lyofilizuje sa za sterilných podmienok a sterilne sa uzatvorí. Každá ampula obsahuje 10 mg účinnej látky.

Priemyselná využiteľnosť

Derivát 2-(azabicyklo[2.2.1]hept-7-yl)metylu a 2-(azabicyklo[2.2.1]hept-5-en-7-yl)metylu, ich fyziologicky prijateľné soli a/alebo solváty na výrobu farmaceutických prostriedkov na ošetrovanie porúch, pri ktorých excitácia nikotínacetylcholínových receptorov vedie k zlepšeniu klinického obrazu.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Zlúčenina všeobecného vzorca I



(I)

kde znamená

A-B jednoduchú alebo dvojnú väzbu,

X atóm kyslíka, skupinu NR^3 alebo atóm síry,

R^1 atóm vodíka, skupinu A, Ar, arylalkylovú, Het, C(O)-R^4 ,
 $\text{SO}_2\text{-R}^4$, $\text{C(S)N(R}^4)_2$ alebo COOR^4 ,

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

 R^3 až

R^5 vždy od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu A, cyklo-
 alkylovú, Ar alebo arylalkylovú,

R^6 atóm vodíka alebo skupinu A,

A lineárnu alebo rozvetvenú skupinu alkylovú s 1 až 10
 atómami uhlíka,

Ar skupinu fenylovú, naftylovú alebo bifenylovú, pričom
 každá táto skupina je nesubstituovaná alebo monosubsti-
 tuovaná alebo polysubstituovaná Hal, A, OR^6 , $\text{N(R}^6)_2$, NO_2 ,
 CN, COOR^6 , $\text{CON(R}^6)_2$, NR^6COR^6 , $\text{NR}^6\text{CON(R}^6)_2$, $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{A}$, COR^6 ,
 SO_2NR^6 , $\text{S(O)}_m\text{A}$ alebo Het¹,

aryl-

alkyl skupinu arylalkylovú s 7 až 14 atómami uhlíka,

cyklo-

alkyl skupinu cykloalkylovú s 3 až 10 atómami uhlíka,

Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu,

Het nasýtenú, nenasýtenú alebo aromatickú monocyklickú alebo bicyklickú heterocyklickú skupinu s 5 až 10 členmi v kruhu obsahujúcu jeden až štyri atómy dusíka a/alebo jeden až štyri atómy síry a/alebo jeden až štyri atómy kyslíka, pričom heterocyklický kruh je prípadne monosubstituovaný, disubstituovaný alebo trisubstituovaný Hal, A, $-[C(R^6)_2]_O-Ar$, $-[C(R^6)_2]_O$ -cykloalkylom, 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 , $S(O)_m A$ a/alebo oxoskupinou,

Het¹ skupinu 3-metyl-2,5-dioxopyrolidin-1-yllovú alebo 1,3-dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-yllovú,

m 1 alebo 2,

o 0, 1, 2, 3 alebo 4,

jej fyziologicky prijateľné soli a solváty.

2. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde znamená A-B jednoduchú väzbu.

3. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1 alebo 2, kde znamená X atóm kyslíka alebo skupinu NH.

4. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1 až 3, kde znamená R¹ atóm vodíka, skupinu A alebo arylalkylovú skupinu.

5. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1 až 4, kde znamená R² skupinu A, $C(O)-R^4$, SO_2-R^5 alebo $C(S)N(R^5)_2$.

6. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1 až 5, kde znamená R^4 skupinu A, Ar alebo cykloalkylovú.

7. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1 až 6, kde znamená R^5 skupinu arylalkylovú.

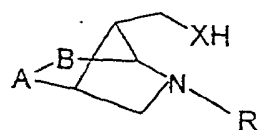
8. Zlúčenina všeobecného vzorca I zo súboru zahŕňajúceho

- a) 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmetyl-2-amino-5-brómbenzoát,
- b) 2-benzyl-7-metoxymetyl-2-azabicyklo[2.2.1]heptán,
- c) 2'-benzyl-2'-azabicyklo[2.2.1]hept-7'-ylmetylcyklopropánkarboxylát,
- d) 2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-ylmetyl-5-bróm-2-(3'-metyl-2',5'-dioxypyrolidin-1'-yl)benzoát,
- e) 2''-benzyl-2''-azabicyklo[2.2.1]hept-7''-ylmetyl-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydroizoindol-2-yl)-4,5-dimetoxybenzoát,
- f) 2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-ylmetylbenzoát,
- g) N-(2-benzyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-ylmetyl)acetamid,
- h) N-(2-benzyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-ylmetyl)-1-fenylmetánsulfónamid,
- i) 2-metyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-ylmetylbenzoát,
- j) O-(benzyl-2-azabicyklo[2.2.1]hept-7-ylmetyl)-N-benzyltiokarbamát

a ich fyziologicky prijateľné soli a solváty.

9. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1 až 8, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že

a) sa necháva reagovať zlúčenina všeobecného vzorca II



(II)

kde znamená

A-B jednoduchú alebo dvojnú väzbu,

X atóm kyslíka a

R skupinu A, Ar, arylalkylovú, Het, C(O)-R⁴, SO₂-R⁴, C(S)N(R⁴)₂ alebo COOR⁴ alebo skupinu chrániacu aminoskupinu,

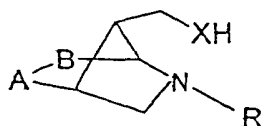
so zlúčeninou všeobecného vzorca III



kde R⁴ má v nároku 1 až 6 uvedený význam, pričom voľná aminoskupina alebo hydroxylová skupina sú počas reakcie chránené a chrániaca skupina sa po esterifikácii odštiepi, a kde znamená

L atóm chlóru, brómu, jódu alebo voľnú alebo reaktívne funkčne modifikovanú hydroxylovú skupinu a skupina R sa prípadne premení na skupinu R¹, kde R¹ má význam uvedený v nároku 1 alebo 4, alebo

b) sa necháva reagovať zlúčenina všeobecného vzorca II



(II)

kde znamená

A-B jednoduchú alebo dvojnú väzbu,

X skupinu NR³,

R³ má v nároku 1 uvedený význam a

R skupinu A, Ar, arylalkylovú, Het, C(O)-R⁴, SO₂-R⁴, C(S)N(R⁴)₂ alebo COOR⁴ alebo skupinu chrániacu aminoskupinu,

so zlúčeninou všeobecného vzorca IV



kde R^5 má v nároku 1 uvedený význam a kde znamená
 L atóm chlóru, brómu, jódu alebo voľnú alebo reaktívne
 funkčne modifikovanú hydroxylovú skupinu a
 skupina R sa prípadne premení na skupinu R^1 , kde R^1 má
 význam uvedený v nároku 1 alebo 7, alebo

c) sa necháva reagovať zlúčenina všeobecného vzorca II



kde znamená
 A-B jednoduchú alebo dvojnú väzbu,
 X atóm kyslíka alebo skupinu NR^3 ,
 R^3 má v nároku 1 uvedený význam a
 R skupinu A, Ar, arylalkylovú, Het, $C(O)-R^4$, SO_2-R^4 ,
 $C(S)N(R^4)_2$ alebo $COOR^4$ alebo skupinu chrániacu
 aminoskupinu,
 so zlúčeninou všeobecného vzorca V



kde R^5 má v nároku 1 a 7 uvedený význam, a
 skupina R sa prípadne premení na skupinu R^1 , kde R^1 má
 význam uvedený v nároku 1 alebo 4, alebo

d) prípadne sa jedna zo skupín symbolu R, R^1 a/alebo substi-
 tuent arylovej skupiny premení na inú skupinu symbolu R,
 R^1 a/alebo na iný substituent arylovej skupiny tak, že sa
 napríklad štiepi skupina OA za získania skupiny OH a/alebo
 sa premení skupina CHO na skupinu CN a/alebo sa hydrogenuje
 benzylová skupina a/alebo

sa získaná zásada premení na niektorú svoju soľ spracovaním
 kyselinou.

10. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1 až 8, jej fyziologicky prijateľné soli a solváty ako liečebne účinná látka.

11. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1 až 8, jej fyziologicky prijateľné soli a solváty ako ligand nikotín-acetylcholínového receptora.

12. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje ako účinnú látku aspoň jednu zlúčeninu všeobecného vzorca I podľa nároku 1 až 8 a/alebo jej fyziologicky prijateľné soli alebo solváty.

13. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1 až 8 a/alebo jej fyziologicky prijateľných solí alebo solvátov na výrobu liečiva.

14. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1 a/alebo jej fyziologicky prijateľných solí alebo solvátov na výrobu liečiva na ošetrovanie porúch, pri ktorých excitácia nikotínacetylcholínových receptorov vedie k zlepšeniu klinického obrazu.

15. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1 a/alebo jej fyziologicky prijateľných solí alebo solvátov na výrobu liečiva na profylaxiu alebo ošetrovanie chorôb, ako sú schizofrénia, depresia, stavy úzkosti, demencia, Alzheimerova choroba a demencia Lewy Bodies, neurodegeneratívne poruchy, Parkinsonova choroba a Huntingtonova choroba, Tourettov syndróm, obmedzenie schopnosti učenia a pamäti, starnutím navodené zhoršenie pamäti a na zmiernenie alebo odstránenie symptómov nikotínovej závislosti, na ošetrovanie mŕtvice alebo poškodenia mozgu toxickými zlúčeninami.