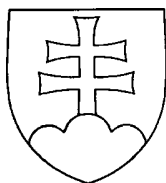


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

1415-98

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

**C 07D 451/02,
A 61K 31/47**

- (22) Dátum podania: 10.04.97
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 96/04565
(32) Dátum priority: 12.04.96
(33) Krajina priority: FR
(40) Dátum zverejnenia: 12.03.99
(86) Číslo PCT: PCT/FR97/00634, 10.04.97

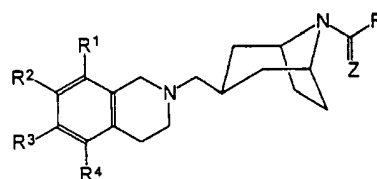
(71) Prihlasovateľ: Synthelabo, Le Plessis-Robinson, FR;

(72) Pôvodca vynálezu: Sevrin Mireille, Paris, FR;
Marabout Benoit, Chilly-Mazarin, FR;
George Pascal, Saint-Arnoult-en-Yvelines, FR;
Merly Jean-Pierre, Sceaux, FR;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Deriváty 3-[(1,2,3,4-tetrahydroizochinolín-2-yl)metyl]-8-azabicyklo [3,2,1]oktánu, spôsoby ich prípravy a farmaceutický prostriedok, ktorý tieto deriváty obsahuje**

(57) Anotácia:

Opisujú sa zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom R^1 , R^2 a R^3 znamenajú atóm vodíka alebo atóm halogénu alebo hydroxylovú skupinu, alkylovú skupinu alebo alkoxy skupinu, R^4 znamená atóm vodíka alebo atóm halogénu alebo alkylovú skupinu, 2-metoxyetoxyskupinu, alkoxy skupinu, cykloalkylmetoxyskupinu alebo fenylnmetoxyskupinu, alebo R^3 a R^4 spoločne tvoria metyléndioxy skupinu, Z znamená atóm kyslíka alebo dva atómy vodíka a R znamená etoxyskupinu, ak Z znamená atóm kyslíka alebo znamená fenylovú skupinu, prípadne substituovanú jedenkrát alebo viackrát atómom halogénu alebo alkylovou skupinou alebo aminoskupinou. Zlúčeniny majú silnú afinitu na dopamínové receptory typu D_2 a D_3 a na serotonínové receptory typu 5-HT_{1A} a 5-HT₂ a sú zmesovými ligandmi. Ostatné zlúčeniny majú silnú afinitu na dopamínové receptory typu D_3 a slabú afinitu na dopamínové receptory typu D_2 a serotonínové receptory typu 5-HT_{1A} a 5-HT₂ a sú preto selektívnymi a špecifickými ligandmi.



(I)

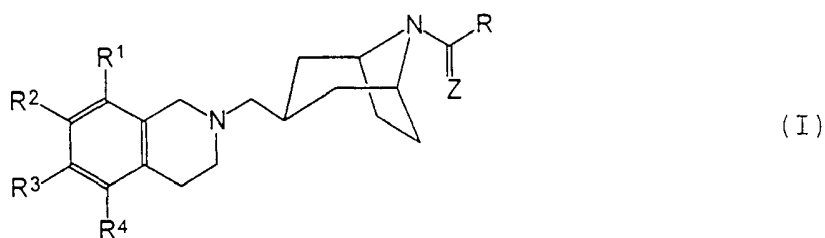
Deriváty 3-[(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl)metyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktánu, spôsoby ich prípravy a farmaceutický prostriedok, ktorý tieto deriváty obsahuje

Oblasť techniky

Vynález sa týka derivátov 3-[(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl)metyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktánu, spôsobu ich prípravy a farmaceutického prostriedku, ktorý tieto deriváty obsahuje.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca I



v ktorom

R^1 , R^2 a R^3 každý nezávisle od seba znamená atóm vodíka alebo atóm halogénu alebo hydroxylovú skupinu, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,

R^4 znamená atóm vodíka alebo atóm halogénu alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, 2-metoxyetoxyskupinu, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, cyklolalkylmetoxyskupinu s 3 až 6 atómami uhlíka v cyklolalkylovej časti alebo fenylmetoxyskupinu, alebo alternatívne R^3 a R^4 spoločne tvoria metyléndioxyskupinu,

Z znamená atóm kyslíka alebo dva atómy vodíka, a

R znamená etoxyskupinu, ak Z znamená atóm kyslíka, alebo alternatívne znamená fenylovú skupinu, prípadne substituovanú jedenkrát alebo viackrát atómom halogénu alebo alkylovou skupinou s

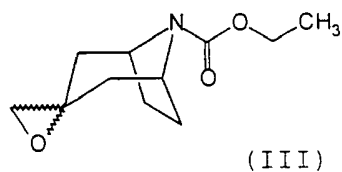
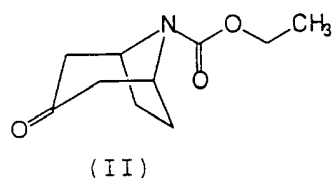
1 až 4 atómami uhlíka alebo alkokyskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo aminoskupinou.

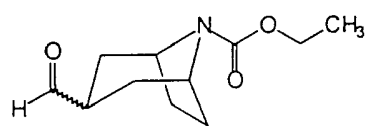
Zlúčeniny podľa vynálezu môžu existovať v dvoch neekvivalentných geometrických izomérnych formách, menovite je to α , alebo endo izomérna forma, v ktorej je CH_2 skupina spojená s dvoma heterocyklami v axiálnej polohe, a β , alebo exo izomérna forma, v ktorej je uvedená skupina CH_2 v ekvatoriálnej polohe v takzvanej "stoličkovej" konformácii piperidínového kruhu. Zlúčeniny podľa vynálezu môžu existovať aj vo forme báz alebo vo forme adičných solí s kyselinami.

Obzvlášť výhodné sú zlúčeniny, v ktorých vo všeobecnom vzorci I R^4 znamená alkokyskupinu a R znamená prípadne substituovanú fenylovú skupinu.

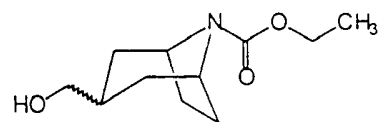
Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa podľa predloženého vynálezu môžu pripraviť postupmi znázornenými nasledovnými schémami.

Schéma 1

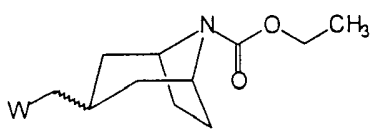




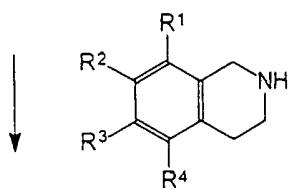
(IV)



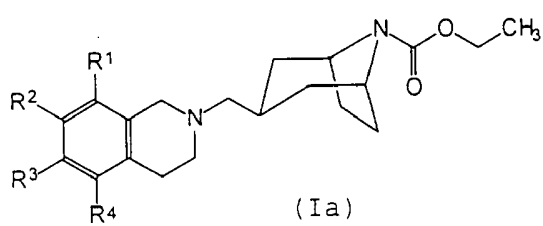
(V)



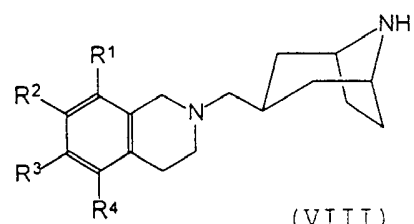
(VI)



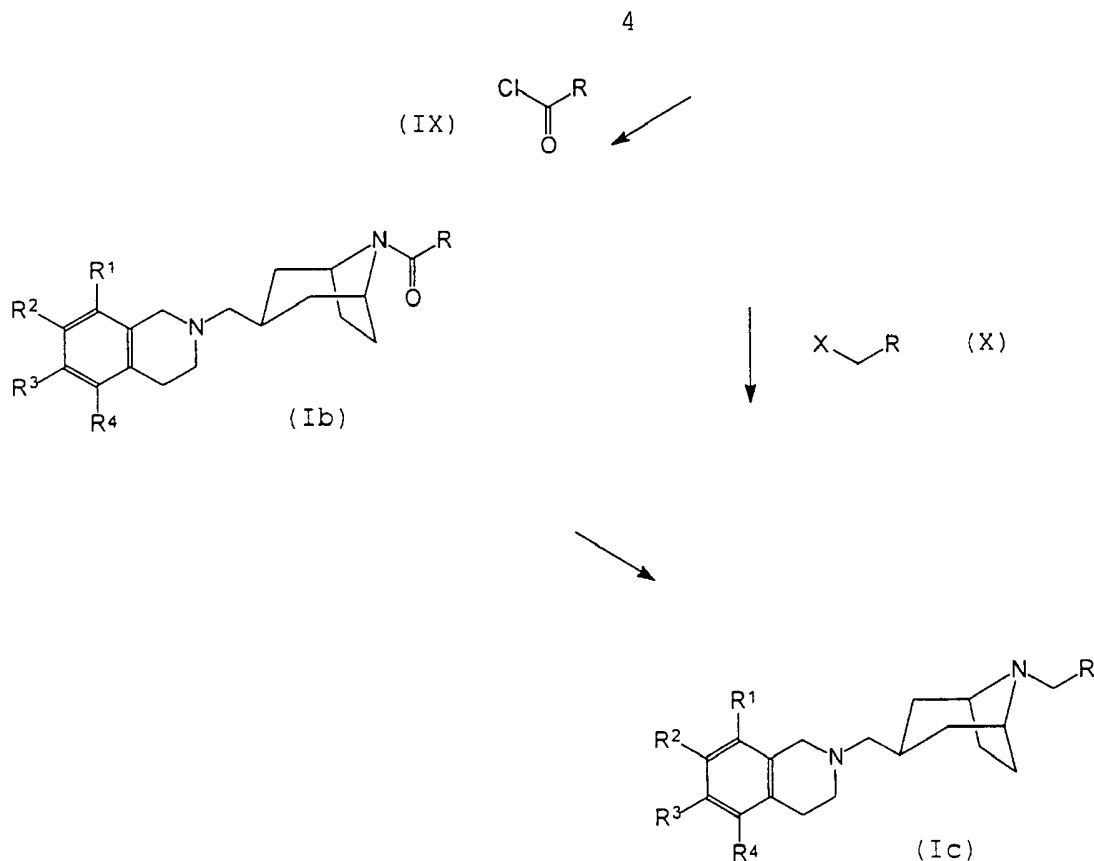
(VII)



(Ia)



(VIII)



Podľa schémy 1 sa etyl-3-oxo-8-azabicyklo[3,2,1]oktán-8-karboxylát vzorca II nechá reagovať so sírnym ylidom, napríklad s trimetylsulfoxóniovou soľou, v inertnom rozpúšťadle, napríklad v dimetylsulfoxide, pri teplote od 0 do 40° C.

Získa sa epoxid vzorca III, ktorý sa prevedie na aldehyd vzorca IV pôsobením Lewisovej kyseliny, napríklad bórtrifluorid-éterátu, v inertnom rozpúšťadle, napríklad v toluéne, pri teplote od 0 do 40° C.

Tento aldehyd vzorca IV sa potom redukuje na alkohol vzorca V pôsobením zmesového alkalického hydridu, napríklad borohydridu sodného, v alifatickom alkohole, napríklad v metanole, pri teplote od 0 do 20° C.

Hydroxylová skupina alkoholu vzorca V sa potom prevedie na labilnú skupinu W, napríklad na tozylát, trifluóracetát alebo halogenid, čím sa získa zlúčenina všeobecného vzorca VI, ktorá sa

nechá reagovať s 1,2,3,4-tetrahydroizochinolínom všeobecného vzorca VII, kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 majú uvedený význam, v aprotickom rozpúšťadle, napríklad v N,N-dimetylformamide, v prítomnosti bázy, napríklad uhličitanu draselného, pri teplote od 20 do 100° C, čím sa získa zlúčenina všeobecného vzorca Ia, ktorá zodpovedá zlúčenine všeobecného vzorca I, kde Z znamená atóm kyslíka a R znamená etoxyskupinu.

V prípade potreby sa môžu oba získané izoméry rozdeliť v tomto štádiu postupu, napríklad chromatografiou na kolóne silikagélu alebo frakčnou kryštalizáciou hydrochloridov.

Na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca I, kde R znamená prípadne substituovanú fenylovú skupinu, sa zo zlúčeniny všeobecného vzorca Ia odštiepi ochranná skupina známym spôsobom, napríklad pôsobením koncentrovanej kyseliny sírovej, čím sa získa amín všeobecného vzorca VIII, ktorý sa nechá reagovať s chloridom kyseliny všeobecného vzorca IX, kde R má uvedený význam, v chlórovanom rozpúšťadle, napríklad v dichlórometáne, v prítomnosti bázy, napríklad trietylamínu, pri teplote od 20 do 40° C.

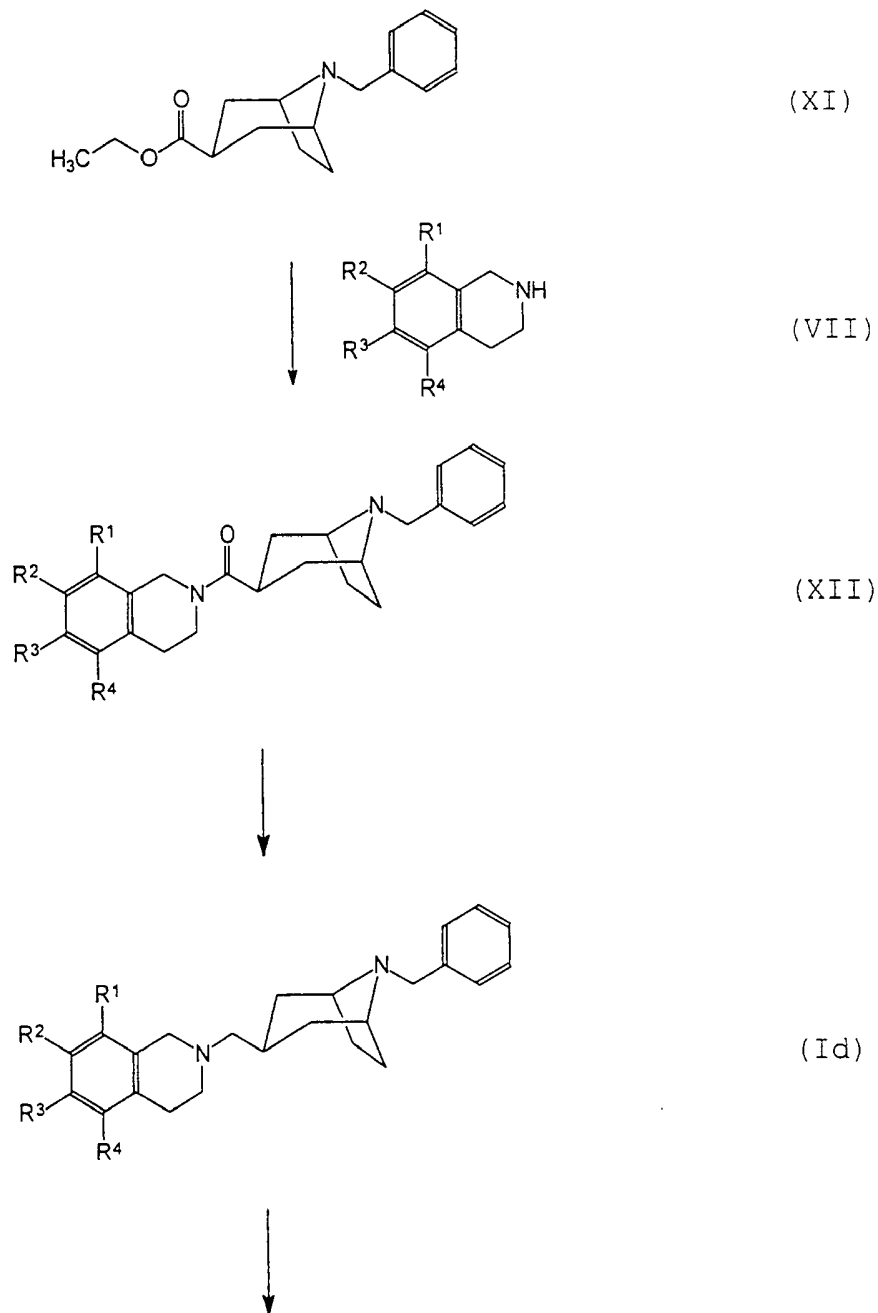
Získa sa zlúčenina všeobecného vzorca Ib, ktorá zodpovedá zlúčenine všeobecného vzorca I, kde Z znamená atóm kyslíka a R znamená prípadne substituovanú fenylovú skupinu.

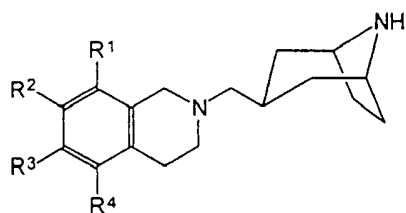
V prípade potreby sa zlúčenina všeobecného vzorca Ib môže redukovať pôsobením zmesového alkalického hydridu, napríklad lítiumaluminiumhydridu, v éterovom rozpúšťadle, napríklad v tetrahydrofuráne, pri teplote od 0 do 60° C, čím sa získa zlúčenina všeobecného vzorca Ic, kde Z znamená dva atómy vodíka. Ako variant sa môže redukovaná zlúčenina všeobecného vzorca Ib získať priamo reakciou amínu všeobecného vzorca VIII s halogenidom všeobecného vzorca X, kde R má uvedený význam, v aprotickom rozpúšťadle, napríklad v N,N-dimetylformamide, v prítomnosti bázy, ako je uhličitan draselný, pri teplote od 20 do 100° C.

Etyl-3-oxo-8-azabicyklo[3,2,1]oktán-8-karboxylát vzorca II je komerčne dostupný.

Substituované 1,2,3,4-tetrahydroizochinolíny všeobecného vzorca VII sa môžu pripraviť metódami analogickými metódam podľa J. Med. Chem. 30, 2208 (1987).

Schéma 2





(VII)

Podľa schémy 2 sa etyl-8-(fenylmetyl)-8-azabicyklo[3,2,1]-oktán-3-karboxylát vzorca IX nechá reagovať s dimetylaluminiumamidom, pripraveným vopred z trimetylalumínia, a s 1,2,3,4-tetrahydroizochinolínom všeobecného vzorca VII, kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 majú uvedený význam, v inertnom rozpúšťadle, napríklad v toluéne, pri teplote od 0 do 100° C.

Získa sa zlúčenina všeobecného vzorca XII, ktorá sa redukuje pôsobením zmesového alkalického hydridu, napríklad lítiumaluminiumhydridu, v éterovom rozpúšťadle, napríklad v tetrahydrofuráne, pri teplote od 0 do 60° C, čím sa získa zlúčenina všeobecného vzorca Id, ktorá zodpovedá zlúčenine všeobecného vzorca I, kde Z znamená dva atómy vodíka a R znamená nesubstituovanú fenylovú skupinu.

V prípade potreby sa táto zlúčenina môže potom debenzylovať, napríklad katalytickou hydrogenáciou, čím sa získa amín všeobecného vzorca VIII a tento amín sa potom nechá reagovať tak, ako sa opisuje v schéme 1.

Etyl-8-(fenylmetyl)-8-azabicyklo[3,2,1]oktán-3-karboxylát vzorca XI sa môže pripraviť metódou analogickou metóde podľa J. Med. Chem. 37, 2831 (1994).

Nasledujúce príklady objasňujú prípravu niekoľkých zlúčenín podľa vynálezu.

Elementárne mikroanalýzy a IR a NMR spektrá potvrdzujú štruktúry získaných zlúčenín.

Čísla uvádzané v zátvorkách v nadpisoch príkladov zodpovedajú číslam v prvom stĺpci tabuľky 1, ktorá sa uvádza ďalej.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1 (zlúčenina č. 1)

Etyl-(exo)-3-[(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl)metyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktán-8-karboxylát hydrochlorid

1.1. Etyl-spiro(8-azabicyklo[3,2,1]oktán-3,2'-oxirán)-8-karboxylát

20 g hydridu sodného vo forme 60 % suspenzie v oleji sa premyje pentánom, čím sa získa 12 g (0,5 mol) hydridu sodného, ktorý sa suspenduje v 400 ml dimetylsulfoxidu, po častiach sa pridá 107 g (0,486 mol) trimetylsulfoxóniumjodidu a zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas 2 hodín.

Potom sa pridá po kvapkách 60 g (0,3 mol) etyl-3-oxo-8-azabicyklo[3,2,1]oktán-8-karboxylátu a v miešaní pri teplote miestnosti sa pokračuje počas 24 hodín. Zmes sa naleje do 1 l vody a extrahuje sa 3 x 300 ml dietyléteru. Organická fáza sa vysuší síranom sodným a prefiltruje sa, rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku a získa sa 39,4 g svetložltého olejovitého produktu, ktorý sa použije bez ďalšieho čistenia v nasledovnom stupni.

1.2. Etyl-3-formyl-8-azabicyklo[3,2,1]oktán-8-karboxylát

Do 1 l trojhrdlej banky s okrúhlym dnom sa zavedie 400 ml toluénu a 7,4 g (0,052 mol) bórtrifluoridéterátu a potom sa po kvapkách pridáva 22 g (0,104 mol) etyl-spiro(8-azabicyklo[3,2,1]oktán-3,2'-oxirán)-8-karboxylátu rozpusteného v 100 ml toluénu a v miešaní sa pokračuje pri teplote miestnosti počas 15 minút.

Zmes sa naleje do 200 ml ľadovej vody, organická fáza sa po usadení oddelí a vodná fáza sa extrahuje dvakrát dichlórmetánom.

Organické fázy sa spoja, vysušia sa síranom sodným a prefiltrujú sa a rozpúšťadlá sa odparia pri zníženom tlaku.

Získa sa zmes dvoch aldehydov s α a β konfiguráciou, ktorá sa eluuje zmesou 100/0 až 98/2 dichlórmetánu a metanolu.

Získa sa 14,45 g 3/7 zmesi α/β izomérov vo forme bezfarebného olejovitého produktu, ktorý sa použije bez ďalšieho čistenia v nasledovnom stupni.

1.3 Etyl-3-(hydroxymetyl)-8-azabicyklo[3,2,1]oktán-8-karboxylát

14,45 g (0,0683 mol) etyl-3-formyl-8-azabicyklo[3,2,1]oktán-8-karboxylátu (3/7 zmes α/β) sa rozpustí v 150 ml metanolu v 500 ml banke s okrúhlym dnom, roztok sa ochladí na teplotu 0° C zmesou soli, vody a ľadu, po častiach sa pridá 2,59 g (0,0683 mol) borohydridu sodného a zmes sa mieša pri teplote od 0 do 5° C počas 1 hodiny a 30 minút.

Zmes sa zhydrolyzuje pridaním 50 ml vody, metanol sa odparí pri zníženom tlaku, pridá sa ďalších 50 ml vody a zmes sa extrahuje trikrát 300 ml dichlórmetánu. Organická fáza sa vysuší síranom sodným a prefiltruje sa, rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku a získa sa 14,6 g produktu, ktorý sa použije bez ďalšieho čistenia v nasledovnom stupni.

1.4. Etyl-3-(((4-metylfenyl)sulfonyl)oxy)metyl)-8-azabicyklo-[3,2,1]oktán-8-karboxylát

14,6 g etyl-3-(hydroxymetyl)-8-azabicyklo[3,2,1]oktán-8-karboxylátu rozpusteného v 25 ml pyridínu sa zavedie do 250 ml trojhrdlej banky s okrúhlym dnom, zmes sa ochladí na teplotu 0° C zmesou soli, vody a ľadu, počas 45 minút sa pridá po kvapkách 14,36 g (0,0753 mol) tozylchloridu rozpusteného v 45 ml pyridínu a zmes sa mieša najskôr pri teplote 0° C počas 15 minút a potom pri teplote miestnosti počas 24 hodín.

Zmes sa naleje do 600 ml vody a extrahuje sa trikrát 200 ml etylacetátu, organická fáza sa premyje dvakrát 100 ml 1N kyseliny

chlorovodíkovej a potom vodou, vysuší sa síranom sodným a prefiltruje sa a rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku.

Získa sa surový produkt, ktorý sa prečistí chromatografiou na kolóne silikagélu, eluuje sa zmesou 100/0 až 97/3 dichlórmetánu a metanolu a získa sa 20,3 g tozylátu, ktorý sa použije bez ďalšieho čistenia v nasledovnom stupni.

1.5. Etyl-(exo)-3-[(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl)metyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktán-8-karboxylát

Do 100 ml trojhrdlej banky s okrúhlym dnom sa v atmosfére argónu zavedie 1,33 g (0,01 mol) 1,2,3,4-tetrahydroizochinolínu, 3,67 g (0,01 mol) 3-([[(4-metylfenyl)sulfonyl]oxy)metyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktán-8-karboxylátu, 1,52 g (0,011 mol) uhličitanu vápenatého a 20 ml N,N-dimetylformamidu a zmes sa zohrieva na teplotu 100° C počas 2 hodín a 30 minút.

Zmes sa nechá vychladnúť na teplotu miestnosti a naleje sa do 150 ml ľadovej vody a extrahuje sa etylacetátom, organická fáza sa premyje vodou, vysuší sa síranom sodným a prefiltruje sa, rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku, zvyšok sa prečistí chromatografiou na kolóne silikagélu a eluuje sa zmesou 100/0 až 98/2 dichlórmetánu a metanolu. Získa sa 1,5 g 3/7 zmesi α/β izomérov.

Táto zmes sa rozpustí v 30 ml etylacetátu, pridá sa 46 ml (0,0046 mol) 1N kyseliny chlorovodíkovej rozpustenej v 2-propanole, rozpúšťadlá sa odparia pri zníženom tlaku a zvyšok sa prekryštalizuje zo zmesi etylacetátu a 2-propanolu.

Nakoniec sa získa 0,7 g hydrochloridu (čistý β izomér) vo forme žltobielej tuhej látky.

Teplota topenia: 219 až 223° C.

Príklad 2 (zlúčenina č. 5)

(exo)-8-Benzoyl-3-[(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl)metyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktán hydrochlorid

2.1. (exo)-3-[(1,2,3,4-Tetrahydroizochinolin-2-yl)metyl]-8-
-azabicyklo[3,2,1]oktán

1,35 g (0,0037 mol) etyl-(exo)-3-[(1,2,3,4-terahydroizo-
chinolin-2-yl)metyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktán-8-karboxylát hydro-
chloridu sa rozpustí v 15 ml vody, po kvapkách sa pridáva 15 ml
koncentrovanej kyseliny sírovej a zmes sa zohrieva na teplotu
100° C počas 3 hodín.

Zmes sa ochladí na teplotu 0° C zmesou soli, vody a ľadu,
pomaly sa pridá 30 % hydroxid sodný a zmes sa extrahuje
dichlórmetánom. Organická fáza sa oddelí, vysuší sa síranom sodným
a prefiltruje sa, rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku a získa
sa 0,95 g produktu, ktorý sa použije bez ďalšieho čistenia v
nasledovnom stupni.

2.2. (exo)-8-Benzoyl-3-[(1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl)-
metyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktán hydrochlorid

Do 100 ml trojhrdlej banky s okrúhlym dnom sa v atmosfére
argónu zavedie 0,95 g (0,0037 mol) (exo)-3-[(1,2,3,4-tetra-
hydroizochinolin-2-yl)metyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktánu, 0,62 g
(0,0065 mol) trietylaminu a 15 ml dichlórmetánu, ďalej sa po
kvapkách pridáva 0,87 g (0,00615 mol) benzoylchloridu a zmes sa
mieša pri teplote miestnosti počas 24 hodín.

Zmes sa naleje do 50 ml vody a extrahuje sa dichlórmetánom,
organická fáza sa oddelí, premyje sa vodou, vysuší sa síranom
sodným a prefiltruje sa a rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku.

Zvyšok sa prečistí chromatografiou na kolóne silikagélu,
eluuje sa zmesou 100/0 až 95/5 dichlórmetánu a metanolu, čím sa
získa 1,26 g bázy.

Hydrochlorid sa pripraví pridaním 35 ml kyseliny chloro-
vodíkovej ako 0,1N roztok v 2-propanole do roztoku 1,26 g (0,0035
mol) bázy v 20 ml etylacetátu. Rozpúšťadlá sa odparia pri zníženom
tlaku, zvyšok sa prekryštalizuje zo zmesi 2-propanolu a etylacetátu
a získa sa 0,9 g produktu vo forme bielej tuhej látky.

Teplota topenia: 251 až 256° C (rozklad).

Príklad 3 (zlúčenina č. 2)

Etyl-(exo)-3-[(5,8-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl)-metyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktán-8-karboxylát hydrochlorid

Do trojhrdlej banky s okrúhlym dnom sa v atmosfére argónu zavedie 4,2 g (0,0218 mol) 5,8-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolínu, 7,5 g (0,0204 mol) etyl-3-([[(4-metylphenyl)sulfonyl]oxy)-metyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktán-8-karboxylátu a 3,31 g (0,0239 mol) uhličitanu draselného v 40 ml N,N-dimetylformamidu a zmes sa zohrieva na teplotu 100°C počas 3 hodín.

Zmes sa ochladí na teplotu miestnosti, naleje sa do 150 ml ľadovej vody a extrahuje sa etylacetátom, organická fáza sa oddelí, premyje sa vodou, vysuší sa síranom sodným a prefiltruje sa a rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku.

Zvyšok sa prečistí chromatografiou na kolóne silikagélu, eluuje sa zmesou 100/0 až 95/5 dichlórmetánu a metanolu a získa sa 4,03 g bázy vo forme 3/7 zmesi α/β izomérov.

Týchto 4,03 g (0,0104 mol) sa rozpustí v 40 ml etylacetátu, pridá sa 104 ml (0,0104 mol) kyseliny chlorovodíkovej ako 0,1N roztok v 2-propanole, objem sa zmenší na polovicu a zmes sa rozotrie.

Tuhá látka sa oddelí filtráciou, vysuší sa a získa sa 1,66 g hydrochloridu izoméru s čistou β konfiguráciou vo forme bielej tuhej látky.

Teplota topenia: 195 až 198° C.

Príklad 4 (zlúčenina č. 3)

Etyl-(endo)-3-[(5,8-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl)-metyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktán-8-karboxylát hydrochlorid

Materské lúhy z kryštalizácie z už uvedeného príkladu sa zahustia pri zníženom tlaku, k zvyšku sa pridá 100 ml vody, potom 30 % hydroxid sodný až do bázického pH, zmes sa extrahuje dichlórmetánom, organická fáza sa premyje vodou, vysuší sa síranom sodným a prefiltruje sa, rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku a zvyšok sa prečistí chromatografiou na kolóne silikagélu, eluuje sa zmesou 100/0 až 98/2 dichlórmetánu a metanolu, čím sa oddelí α izomér (menej polárny) od β izoméru (viac polárny).

K 0,5 g (0,00129 mol) α (endo) izoméru rozpustenému v 10 ml etylacetátu sa pridá 13 ml (0,0013 mol) kyseliny chlorovodíkovej ako 0,1N roztok v 2-propanole a objem roztoku sa zmenší pri zníženom tlaku, až kým nezačne kryštalizácia.

Nakoniec sa vyizoluje 0,35 g hydrochloridu čistého α (endo) izoméru vo forme žltobielej tuhej látky.

Teplota topenia: 197 až 200° C.

Príklad 5 (zlúčenina č. 14)

(exo)-8-(3-Etoxybenzoyl)-3-[(5,8-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl)metyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktán hydrochlorid

5.1. (exo)-3-[(5,8-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl)metyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktán

Použitím postupu podľa príkladu 2.1 sa z východiskového 1 g (0,00234 mol) etyl-(exo)-3-[(5,8-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl)metyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktán-8-karboxylát hydrochloridu pripraví 0,74 g produktu, ktorý sa použije bez ďalšieho čistenia v nasledovnom stupni.

5.2. (exo)-8-(3-Etoxybenzoyl)-3-[(5,8-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl)metyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktán hydrochlorid

Použitím postupu podľa príkladu 2.2 sa z východiskových 0,74 g (0,00234 mol) (exo)-3-[(5,8-dimetoxy-1,2,3,4-tetra-

hydroizochinolin-2-yl)metyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktánu a 0,86 g (0,00468 mol) 3-etoxybenzoylchloridu a po prečistení chromatografiou získa 0,94 g zlúčeniny vo forme bázy.

Tento produkt sa rozpustí v 20 ml etylacetátu, pridá sa 21 ml (0,0021 mol) kyseliny chlorovodíkovej ako 0,1N roztok v 2-propa-nole, objem roztoku sa zmenší na polovicu pri zníženom tlaku a zmes sa rozotrie a nechá sa vykryštalizovať. Nakoniec sa vyizoluje 0,68 g (0,00136 mol) žltobielej tuhej látky.

Teplota topenia: 188 až 190° C.

Príklad 6 (zlúčenina č. 15)

(endo)-8-(3-Etoxybenzoyl)-3-[(5,8-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydro-izochinolin-2-yl)metyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktán hydrochlorid

6.1. (endo)-3-[(5,8-Dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl)-metyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktán

Použitím postupu podľa príkladu 2.1 sa z východiskových 0,55 g (0,0013 mol) etyl-(endo)-3-[(5,8-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl)metyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktán-8-karboxylát hydrochloridu pripraví 0,41 g produktu, ktorý sa použije bez ďalšieho čistenia v nasledovnom stupni.

6.2. (endo)-8-(3-Etoxybenzoyl)-3-[(5,8-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl)metyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktán hydrochlorid

Použitím postupu podľa príkladu 2.2 sa z východiskových 0,41 g (0,00129 mol) (endo)-3-[(5,8-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl)metyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktánu a 0,48 g (0,00258 mol) 3-etoxybenzoylchloridu a po prečistení chromatografiou získa 0,5 g zlúčeniny vo forme bázy.

0,5 g (0,00108 mol) tejto bázy sa rozpustí v 10 ml etylacetátu, pridá sa 11 ml (0,0011 mol) kyseliny chlorovodíkovej

ako 0,1N roztok v 2-propanole, objem roztoku sa zmenší na polovicu pri zníženom tlaku a zmes sa rozotrie a nechá sa vykryštalizovať. Nakoniec sa vyizoluje 0,37 g (0,00074 mol) žltobielej tuhej látky.

Teplota topenia: 188 až 190° C.

Príklad 7 (zlúčenina č. 9)

(exo)-8-Benzoyl-3-[(5,8-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl)metyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktán hydrochlorid

Použitím postupu podľa príkladu 2.2 sa z východiskových 1,1 g (0,0035 mol) (exo)-3-[(5,8-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl)metyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktánu a 0,85 g (0,006 mol) benzoylchloridu a po prečistení chromatografiou získa 1,3 g zlúčeniny vo forme bázy.

0,5 g (0,0012 mol) tejto bázy sa rozpustí v 10 ml etylacetátu, pridá sa 12 ml (0,0012 mol) kyseliny chlorovodíkovej ako 0,1N roztok v 2-propanole, objem roztoku sa zmenší na polovicu pri zníženom tlaku a zmes sa rozotrie a nechá sa vykryštalizovať. Nakoniec sa vyizoluje 0,41 g (0,0009 mol) žltobielej tuhej látky.

Teplota topenia: 222 až 227° C.

Príklad 8 (zlúčenina č. 44)

(exo)-8-(Fenylmetyl)-3-[(5,8-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl)metyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktán dihydrochlorid

K suspenzii 0,09 g (0,00237 mol) lítiumalumíniumhydridu v 10 ml tetrahydrofuránu sa pridá 0,8 g (0,0019 mol) (exo)-8-benzoyl-3-[(5,8-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl)metyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktánu, zmes sa ochladí na 0° C a mieša sa pri tejto teplote počas 3 hodín.

Nadbytok hydridu sa zhydrolyzuje 1 ml 10 % hydroxidu sodného, zmes sa zriedi 30 ml tetrahydrofuránu, pridá sa niekoľko gramov síranu sodného, nerozpustný materiál sa odfiltruje, rozpúšťadlo sa

odparí pri zníženom tlaku a zvyšok sa prečistí chromatografiou na kolóne silikagélu, eluuje sa zmesou 98/2 až 90/10 dichlórmetánu a metanolu a vyizoluje sa 0,1 g (0,000246 mol) zlúčeniny vo forme bázy.

Táto zlúčenina sa rozpustí v 10 ml etylacetátu, pridá sa 6 ml kyseliny chlorovodíkovej ako 0,1N roztok v 2-propanole, rozpúšťadlá sa odparia pri zníženom tlaku a pridá sa 1 ml 2-propanolu a 2,5 ml etylacetátu. Nakoniec sa získa 0,06 g dihydrochloridu vo forme žltobielej tuhej látky.

Teplota topenia: 221 až 224° C.

Príklad 9 (zlúčenina č. 35)

(exo)-3-[(5-metoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl)metyl]-8-(fenylmetyl)-8-azabicyklo[3,2,1]oktán di-(E)-but-2-éndioát

9.1. (exo)-5-Metoxy-2-[[8-(fenylmetyl)-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl]karbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroizochinolín

Do 500 ml trojhrdlej banky s okrúhlym dnom sa zavedie 50 ml toluénu, pomaly sa pridáva 20,2 ml (40,35 mmol) trimetylaluminia (ako 2M roztok v heptáne), zmes sa ochladí na teplotu 0° C v atmosfére argónu. Po kvapkách sa pridáva 6,7 g (41,1 mmol) 5-metoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolínu rozpusteného v 50 ml toluénu, zmes sa zohrieva na teplotu 50° C a po niekoľkých minútach pri tejto teplote sa pridá 7,8 g (28,5 mmol) etyl-8-(fenylmetyl)-8-azabicyklo[3,2,1]oktán-3-karboxylátu a zmes sa zohrieva na teplotu varu pod spätným chladičom počas 4 hodín.

Zmes sa ochladí na teplotu 0° C zmesou ľadu, soli a vody a pomaly sa hydrolyzuje pridaním 30 ml vody, nerozpustný materiál sa oddelí filtráciou, filtrát sa premyje vodou a vysuší sa síranom sodným a rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku.

Zvyšok sa prečistí chromatografiou na kolóne silikagélu, eluuje sa zmesou 100/0 až 92/8 dichlórmétánu a metanolu a získa sa 10,89 g zlúčeniny vo forme oranžovožltého oleja.

9.2. (exo)-3-[(5-Metoxý-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl)metyl]-8-(fenylmetyl)-8-azabicyklo[3,2,1]oktán di-(E)-but-2-éndioát

Do 250 ml trojhrdlej banky s okrúhlym dnom sa zavedie 1,6 g (41,8 mmol) lítiumalúminiumhydridu suspendovaného v 70 ml tetrahydrofuránu, zmes sa ochladí na teplotu 0° C v atmosfére argónu, pridá sa 10,89 g (27,9 mmol) (exo)-5-metoxý-2-[[8-(fenylmetyl)-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl]karbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroizochinolínu rozpusteného v 30 ml tetrahydrofuránu, zmes sa nechá zohriať na teplotu miestnosti a v miešaní sa pokračuje počas 4 hodín.

Zmes sa ochladí na teplotu 0° C, nadbytok hydridu sa zhydrolyzuje vodou a vodným 30 % hydroxidom sodným, nerozpustná látka sa oddelí filtráciou, premyje sa tetrahydrofuránom a filtrát sa zahustí pri zníženom tlaku a získa sa 10,5 g produktu vo forme žltého oleja.

Tento produkt sa rozpustí v 100 ml etanolu, pridá sa 6,5 g (55,8 mmol) kyseliny fumarovej rozpustenej v 100 ml etanolu, zmes sa zahustí asi na objem 80 ml a nechá sa vykryštalizovať. Nakoniec sa vyizoluje 13,64 g zlúčeniny vo forme bielej tuhej látky.

Teplota topenia: 197 až 200° C.

Príklad 10 (zlúčenina č. 8)

(exo)-8-(4-Metylbenzoyl)-3-[(5-metoxý-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl)metyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktán hydrochlorid

10.1. (exo)-3-[(5-Metoxý-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl)metyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktán

5 g (8,21 mmol) (exo)-3-[(5-metoxý-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl)metyl]-8-(fenylmetyl)-8-azabicyklo[3,2,1]oktán di-(E)-

-but-2-éndioátu sa rozpustí vo vode, pridá sa vodný 30 % hydroxid sodný, zmes sa extrahuje trikrát 100 ml dichlórmetánu, organická fáza sa vysuší síranom sodným a rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku a získa sa 3,1 g zlúčeniny vo forme bázy.

Táto zlúčenina sa suspenduje v 100 ml etanolu, pridá sa 1 g 10 % paládia na uhlí a zmes sa hydrogenuje v Parrovej aparátúre pri tlaku asi 0,32 MPa a teplote asi 40° C počas 10 hodín. Katalyzátor sa oddelí filtráciou a filtrát sa zahustí pri zníženom tlaku. Získa sa 2,35 g zlúčeniny, ktorá sa použije bez ďalšieho čistenia v nasledovnom stupni.

10.2. (exo)-8-(4-Metylbenzoyl)-3-[(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl)metyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktán hydrochlorid

Použitím postupu podľa príkladu 2.2 sa z východiskových 1,43 g (5 mmol) (exo)-3-[(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl)metyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktánu a 1,16 g (7,5 mmol) 4-metylbenzoylchloridu a po prečistení chromatografiou na kolóne silikagélu pripraví 1,5 g (3,7 mmol) zlúčeniny vo forme bázy.

0,3 g (0,74 mmol) tejto bázy sa rozpustí v 10 ml etylacetátu, pridá sa 7,5 ml (0,75 mmol) kyseliny chlorovodíkovej ako 0,1N roztok v 2-propanole, objem roztoku sa zmenší na polovicu pri zníženom tlaku a zmes sa rozotrie a nechá sa vykryštalizovať. Nakoniec sa vyizoluje 0,21 g hydrochloridu.

Teplota topenia: 237 až 240° C.

Príklad 11 (zlúčenina č. 36)

(exo)-3-[(5-Metoxi-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl)metyl]-8-(4-metylphenyl)metyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktán di-(E)-but-2-éndioát

Do 100 ml trojhrdlej banky s okrúhlym dnom sa vnesie 0,17 g (4,45 mmol) lítiumalumíniumhydridu suspendovaného v 20 ml tetrahydrofuránu, zmes sa ochladí na teplotu 0° C v atmosfére argónu, pridá sa 1,2 g (2,97 mmol) (exo)-8-(4-metylbenzoyl)-3-[(5-metoxi-

-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl)metyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktánu vo forme bázy rozpustenej v 10 ml tetrahydrofuránu a zmes sa zohrieva na teplotu varu pod spätným chladičom 4 hodín.

Zmes sa ochladí na teplotu 0° C, nadbytok hydridu sa rozloží pridaním vody a vodného 30 % hydroxidu sodného, nerozpustný materiál sa oddelí filtráciou, premyje sa tetrahydrofuránom a filtrát sa zahustí pri zníženom tlaku. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na kolóne silikagélu, eluuje sa zmesou 98/2 až 85/15 dichlórmetánu a metanolu a získa sa 0,9 g zlúčeniny vo forme bázy.

Táto báza sa rozpustí v 10 ml etanolu, pridá sa 0,54 g (4,6 mmol) kyseliny fumarovej rozpustenej v 50 ml etanolu, rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku a zvyšok sa prekryštalizuje z etanolu.

Získa sa 0,9 g fumarátu vo forme bielej tuhej látky.

Teplota topenia: 188 až 190,5° C.

Príklad 12 (zlúčenina č. 42)

(exo)-3-[5-(1-Metyloxy)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl)-metyl]-8-(fenylmetyl)-8-azabicyklo[3,2,1]oktán di-(E)-but-2-éndioát

12.1. (exo)-5-(1-Metyloxy)2-([8-(fenylmetyl)-8-azabicyklo[3,2,1]-okt-3-yl]karbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolín

Použitím postupu podľa príkladu 9.1 sa z východiskových 4,58 g (23,8 mmol) 5-(1-metyloxy)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolínu a 4,15 g (15,2 mmol) etyl-8-(fenylmetyl)-8-azabicyklo[3,2,1]-oktán-3-karboxylátu pripraví 6,2 g zlúčeniny vo forme oranžovo sfarbeného oleja.

12.2. (exo)-3-[5-(1-Metyloxy)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl)metyl]-8-(fenylmetyl)-8-azabicyklo[3,2,1]oktán di-(E)-but-2-éndioát

Použitím postupu podľa príkladu 9.2 sa z východiskových 1,15 g (30,2 mmol) litiumaluminiumhydridu a 6,3 g (15,1 mmol) (exo)-5-(1-metyletoxy)-2-([8-(fenylmetyl)-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl]karbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolínu pripraví 6,05 g zlúčeniny vo forme žltého oleja.

0,9 g (2,22 mmol) tohto produktu sa rozpustí v 50 ml etanolu, pridá sa 0,51 g (4,44 mmol) kyseliny fumarovej rozpustenej v 200 ml etanolu, rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku a zvyšok sa prekryštalizuje z etanolu.

Vyizoluje sa 0,6 g difumarátu vo forme bielej tuhej látky.

Teplota topenia: 203 až 205,5° C.

Príklad 13 (zlúčenina č. 43)

(exo)-3-[5-(1-Metyletoxy)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl)-metyl]-8-[(4-metylfenyl)metyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktán di-(E)-but-2-éndioát

13.1. (exo)-3-[5-(1-Metyletoxy)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl)metyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktán

Použitím postupu podľa príkladu 10.1 sa z východiskových 4,8 g (11,9 mmol) (exo)-3-[5-(1-metyletoxy)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl)metyl]-8-(fenylmetyl)-8-azabicyklo[3,2,1]oktánu vo forme bázy a po katalytickej hydrogenácii s 1,35 g 10 % paládia na uhlí získa 2,7 g zlúčeniny, ktorá sa použije bez ďalšieho čistenia v nasledovnom stupni.

13.2. (exo)-3-[5-(1-Metyletoxy)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl)metyl]-8-[(4-metylfenyl)metyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktán di-(E)-but-2-éndioát

Do 100 ml banky s okrúhlym dnom sa v atmosfére argónu zavedie 2,6 g (8,27 mmol) (exo)-3-[5-(1-metyletoxy)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl)metyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktánu, 1,85 g (10 mmol)

4-metylbenzylbromidu, 1,52 g (11 mmol) uhličitanu draselného a 35 ml N,N-dimetylformamidu a zmes sa zohrieva na teplotu 50° C počas 1 hodiny.

Pridá sa ďalších 1,52 g (11 mmol) uhličitanu draselného a v zohrievaní na teplotu 50° C sa pokračuje počas 8 hodín a 30 minút.

Zmes sa ochladí na teplotu miestnosti, vyleje sa do 100 ml ľadovej vody a extrahuje sa trikrát 100 ml etylacetátu, organická fáza sa premyje vodou, vysuší sa síranom sodným a prefiltruje sa a rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku.

Zvyšok sa prečistí chromatografiou na kolóne silikagélu, eluuje sa zmesou 97/3 až 85/15 dichlórmetánu a metanolu.

Získa sa 2,25 g bázy, ktorá sa rozpustí v 100 ml etanolu, pridá sa 1,25 g (10,8 mmol) kyseliny fumarovej rozpustenej v 150 ml etanolu, rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku a zvyšok sa prekryštalizuje z etanolu.

Vyizoluje sa 1,45 g difumarátu vo forme bielej tuhej látky.

Teplota topenia: 188 až 190,5° C.

Príklad 14 (zlúčenina č. 18)

(exo)-8-(3,4-Dichlórbenzoyl)-3-[(5,8-dimetoxy)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl)metyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktán hydrochlorid

14.1. (exo)-5,8-Dimetoxy-2-[[8-(fenylmetyl)-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl]karbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroizochinolín

Do trojhrdlej banky s okrúhlym dnom sa v atmosfére argónu zavedie 15,3 ml (30,6 mmol) 2M roztoku trimetylaluminia v hexáne a 30 ml toluénu, potom sa po kvapkách pridáva 4,06 g (21 mmol) 5,8-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolínu rozpusteného v 80 ml toluénu, zmes sa zohrieva na teplotu 50° C, po kvapkách sa pridáva 5,2 g (20,4 mmol) metyl-8-(fenylmetyl)-8-azabicyklo[3,2,1]oktán-3-karboxylátu rozpusteného v 30 ml toluénu a zmes sa zohrieva na teplotu varu počas 8 hodín. Zmes sa zhydrolyzuje 100 ml vody,

zrazenina sa odstráni filtráciou, prepláchne sa etylacetátom, organická fáza sa vysuší síranom sodným a rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku.

Získa sa 9,83 g olejovitého produktu, ktorý sa prečistí chromatografiou na kolóne silikagélú, eluuje sa zmesou 98/2 dichlórmetánu a metanolu.

Získa sa 5,5 g zlúčeniny vo forme žltého oleja, ktorý sa použije bez ďalšieho čistenia v nasledovnom stupni.

14.2. (exo)-3-[(5,8-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl)-metyl]-8-(fenylmetyl)-8-azabicyklo[3,2,1]oktán

Do 500 ml trojhrdlej banky s okrúhlym dnom sa v atmosfére argónu zavedie 80 ml bezvodého tetrahydrofuránu, pridá sa 1 g (26 mmol) lítiumalumíniumhydridu, suspenzia sa ochladí na teplotu 0° C, po kvapkách sa pridáva 5,5 g (13 mmol) (exo)-5,8-dimetoxy-2-[[8-(fenylmetyl)-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl]karbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroizochinolínu rozpusteného v 20 ml tetrahydrofuránu a zmes sa zohrieva na teplotu varu pod spätným chladičom počas 8 hodín.

Zmes sa ochladí v kúpeli s ľadom a hydrolyzuje sa vodným 1N hydroxidom sodným, nerozpustný materiál sa oddelí filtráciou, prepláchne sa etylacetátom, filtrát sa vysuší síranom horečnatým a prefiltruje sa a rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku.

Získa sa 5,28 g zlúčeniny vo forme žltého oleja, ktorý sa použije bez ďalšieho čistenia v nasledovnom stupni.

14.3. (exo)-3-[(5,8-Dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl)-metyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktán

Do 200 ml Parrovej trubice sa zavedie 2,33 g (5,73 mmol) (exo)-3-[(5,8-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl)metyl]-8-(fenylmetyl)-8-azabicyklo[3,2,1]oktánu rozpusteného v 50 ml etanolu a potom v atmosfére argónu 1,2 g 10 % paládia na uhlí a

hydrogenácia sa uskutočňuje pri teplote miestnosti pri tlaku asi 0,35 MPa.

Katalyzátor sa oddelí filtráciou, rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku a získa sa 1,71 g zlúčeniny vo forme žltého oleja, ktorý sa použije bez ďalšieho čistenia v nasledovnom stupni.

14.4. (exo)-8-(3,4-Dichlórbenzoyl)-3-[(5,8-dimetoxy)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl)metyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktán hydrochlorid

Do trojhrdlej banky s okrúhlym dnom sa vnesie v atmosfére argónu 1,7 g (5,62 mmol) (exo)-3-[(5,8-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl)metyl]-8-azabicyklo[3,2,1]oktánu, 1 ml trietylamínu a 50 ml dichlórmetánu, potom sa po kvapkách pridáva 2,35 g (11,24 mmol) 3,4-dichlórbenzoylchloridu rozpusteného v 5 ml dichlórmetánu a zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas 48 hodín.

Pridá sa ľadová voda, zmes sa extrahuje dichlórmetánom, organická fáza sa premyje vodou, vysuší sa síranom sodným a prefiltruje sa a rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na kolóne silikagélu, eluuje sa zmesou 100/0 až 95/5 dichlórmetánu a metanolu.

Získa sa 1,66 g bázy, ktorá sa rozpustí v etylacetáte, pridá sa 32,7 ml 0,1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej v 2-propanole, rozpúšťadlá sa odparia pri zníženom tlaku a zvyšok sa prekryštalizuje z etylacetátu s niekoľkými ml etanolu. Získa sa 1,35 g hydrochloridu.

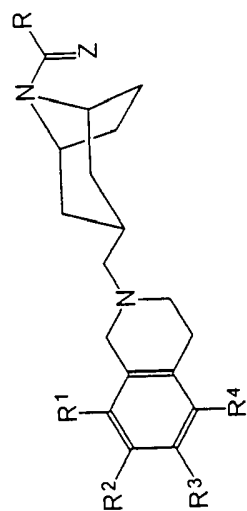
Teplota topenia: 190 až 191° C.

Nasledovná tabuľka ilustruje chemické štruktúry a fyzikálne vlastnosti niekoľkých zlúčenín podľa vynálezu. V stĺpci "R⁴" "C₃H₅" znamená cyklopropylovú skupinu, "C₅H₉" znamená cyklopentylovú skupinu a "C₆H₁₁" znamená cyklohexylovú skupinu.

V stĺpcoch "R⁴" a "R", kde výrazy "C₆H₅", "C₆H₄", "C₆H₃" a "C₆H₂" znamenajú nesubstituovanú, monosubstituovanú, disubstituovanú a trisubstituovanú fenylovú skupinu, sa uvádzajú, kde je to potrebné, údaje o substituentoch, u ktorých sa vyznačuje ich poloha. V stĺpci "Izom." "α" znamená endo relatívnu konfiguráciu zlúčeniny a "β" znamená exo relatívnu konfiguráciu.

V stĺpci "sol" "-" znamená zlúčeninu vo forme bázy, "HCl" znamená hydrochlorid, "2HCl" znamená dihydrochlorid, "fum." znamená fumarát, "2fum." znamená difumarát a "Mes." znamená metánsulfonát hydrát. V stĺpci "t. t. (° C)" "d" znamená teplotu topenia za rozkladu, (A) a (B) značí dve rôzne kryštalické formy tej istej zlúčeniny.

Tabuľka 1



Č.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	z	R	Isom.	sůl	t. t. (°C)
1	H	H	H	H	O	OCH ₂ CH ₃	β	HCl	219-223
2	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	OCH ₂ CH ₃	β	HCl	195-198
3	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	OCH ₂ CH ₃	α	HCl	197-200
4	OCH ₃	H	H	Cl	O	OCH ₂ CH ₃	β	HCl	210-212
5	H	H	H	H	O	C ₆ H ₅	β	HCl	251-256 (d)
6	OCH ₃	H	H	H	O	3-OCH ₂ CH ₃ -C ₆ H ₄	β	HCl	191.5-194
7	H	H	H	OCH ₃	O	3-OCH ₂ CH ₃ -C ₆ H ₄	β	HCl	236-238.5
8	H	H	H	OCH ₃	O	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	β	HCl	237-240

Č.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	R	Izom.	sol	t. t. (°C)
9	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	C ₆ H ₅	β	HCl	222-227 (d)
10	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	3-Cl-C ₆ H ₄	β	HCl	205-207 (d)
11	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	3-Cl-C ₆ H ₄	α	HCl	214.5-217
12	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	β	HCl	199-201
13	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	3-OCH ₃ -C ₆ H ₄	β	HCl	196-199 (d)
14	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	3-OCH ₂ CH ₃ -C ₆ H ₄	β	HCl	188-190
15	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	3-OCH ₂ CH ₃ -C ₆ H ₄	α	HCl	188-190
16	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	3-OCH ₂ CH ₂ CH ₃ -C ₆ H ₄	β	HCl	178-182
17	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	3,5-Cl ₂ -C ₆ H ₃	β	HCl	205-207
18	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	β	HCl	235-237 (A) 190-191 (B)
19	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	4-Cl-C ₆ H ₄	β	HCl	257.5-259.5
20	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	β	HCl	248-250

Č. .	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	R	Izom.	Soľ	t. t. (°C)
21	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	2-OCH ₃ -C ₆ H ₄	β	HCl	196-198
22	Cl	H	H	OCH ₃	O	C ₆ H ₅	β	HCl	209-213
23	OCH ₃	H	H	Cl	O	C ₆ H ₅	β	HCl	226-229
24	OCH ₃	H	H	Cl	O	3-Cl-C ₆ H ₄	β	HCl	222-224
25	OCH ₃	H	H	Cl	O	3-OCH ₂ CH ₃ -C ₆ H ₄	β	HCl	170-172
26	OCH ₃	Cl	H	OCH ₃	O	C ₆ H ₅	β	HCl	205.5-206.5
27	OCH ₃	H	Cl	OCH ₃	O	C ₆ H ₅	β	HCl	206.5-208
28	H	H	H	H	O	2-OCH ₃ -4-NH ₂ -5-Cl-C ₆ H ₂	β	Mes.	173-176
29	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	2-OCH ₃ -4-NH ₂ -5-Cl-C ₆ H ₂	β	HCl	201-203
30	H	H	H	H	III	C ₆ H ₅	β	fum.	200-202.5
31	H	H	H	CH ₃	III	C ₆ H ₅	β	2.fum.	200-202

Č.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	R	Izom.	sol	t. t. (°C)
32	H	H	H	CH ₃	III	4-F-C ₆ H ₄	β	2 fum.	199.5-202
33	H	H	H	CH ₃	III	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	β	2 fum.	220-222
34	H	H	H	CH ₃	III	3-CH ₂ CH ₃ -C ₆ H ₄	β	2 fum.	210-212
35	H	H	H	OCH ₃	III	C ₆ H ₅	β	2 fum.	197-200
36	H	H	H	OCH ₃	III	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	β	2 fum.	188-190.5
37	H	H	H	OCH ₃	III	4-CH ₂ CH ₃ -C ₆ H ₄	β	2 fum.	216-218
38	H	H	H	OCH ₃	III	4-F-C ₆ H ₄	β	2 fum.	200-201.5
39	H	H	H	OCH ₃	III	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	β	2 fum.	216-218
40	H	H	H	OCH ₂ CH ₃	III	C ₆ H ₅	β	fum.	198.5-201
41	H	H	H	OCH ₂ CH ₃	III	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	β	2 fum.	190-192.5
42	H	H	H	OCH(CH ₃) ₂	III	C ₆ H ₅	β	2 fum.	203-205.5
43	H	H	H	OCH(CH ₃) ₂	III	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	β	2 fum.	188-190.5

№ п.п.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	R	Izom.	sol	t. t. (°C)
44	OCH ₃	H	H	OCH ₃	III	C ₆ H ₅	β	2HCl	169-173 (A) 221-224 (B)
45	H	H	H	OCH ₃	III	4-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -CH ₃ - C ₆ H ₄	β	2form.	206,5-208,5
46	H	H	H	OCH ₃	O	4-Cl-C ₆ H ₄	β	HCl	256-259
47	H	H	H	OCH ₃	O	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	β	HCl	246-248
48	Cl	H	H	OCH ₃	O	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	β	HCl	149-150
49	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	3-F-C ₆ H ₄	β	HCl	207-209
50	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	4-F-C ₆ H ₄	β	HCl	236-238
51	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	3,4-F ₂ -C ₆ H ₃	β	HCl	221-223
52	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	3,4-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	β	HCl	202-204
53	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	3,4-(OCH ₂ O)-C ₆ H ₃	β	HCl	208-209
54	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	3,4-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	β	HCl	199-200

Č.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	R	Izom.	sol'	t. t. (°C)
55	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	3-CH ₃ -4-Cl-C ₆ H ₃	β	HCl	193-195
56	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	3-Cl-4-OCH ₃ -C ₆ H ₃	β	HCl	168-170
57	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	3-Cl-4-CH ₃ -C ₆ H ₃	β	HCl	207-208 (A) 199-200 (B)
58	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	3-OCH ₃ -4-Cl-C ₆ H ₃	β	HCl	199-201
59	H	H	H	OCH ₃	O	-C ₆ H ₅	β	HCl	244-246
60	H	H	H	OCH ₂ C ₃ H ₅	O	3-F-C ₆ H ₄	β	HCl	254.5-257
61	H	H	H	OCH ₂ C ₃ H ₅	O	4-F-C ₆ H ₄	β	HCl	253.5-256
62	OCH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	O	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	β	HCl	224.5-227
63	OCH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	O	3-Cl-4-CH ₃ -C ₆ H ₃	β	HCl	192-193.5
64	OCH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	O	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	β	HCl	219-221.5
65	OH	H	H	OCH ₃	O	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	β	form.	161-165 (d)
66	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	α	-	141-142

Č.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	R	Izom.	sol	t. t. (°C)
67	H	H	H	OCH ₃	III	4-Cl-C ₆ H ₄	β	2 fum.	197-199
68	H	H	H	OCH ₃	III	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	β	2 fum.	219.5-221.5
69	OCH ₃	Cl	H	OCH ₃	III	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	β	2 fum.	218-219.5
70	H	H	H	O(CH ₂) ₂ CH ₃	III	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	β	2 fum.	203-205
71	H	H	H	OCH ₂ C ₃ H ₅	III	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	β	2 fum.	192-194
72	OCH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	III	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	β	2 fum.	217.5-219
73	OCH ₃	F	H	OCH ₃	III	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	β	2 fum.	216-218
74	OCH ₃	H	H	OCH ₃	III	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	β	2 fum.	243-244
75	H	H	H	OCH ₂ C ₃ H ₅	III	-C ₆ H ₅	β	2 fum.	196-198
76	H	H	H	OCH ₂ CH(CH ₃) ₂	III	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	β	2 fum.	204-205
77	H	H	H	OCH ₂ C ₆ H ₅	III	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	β	2 fum.	216-218
78	H	H	H	O(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	III	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	β	2 fum.	205-206
79	H	H	H	OCH ₂ C ₆ H ₁₁	III	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	β	2 fum.	214-216

Č.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	R	Izom.	sol	t. t. (°C)
80	H	H	H	OCCH ₂ C ₅ H ₉	III	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	β	2 fum.	201-203
81	Cl	H	H	OCCH ₃	III	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	β	2 fum.	221-222
82	H	H	H	O(CH ₂) ₂ OCCH ₃	III	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	β	2 fum.	187-189
83	H	H	H	F	III	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	β	fum.	219-221
84	H	OCCH ₃	H	OCCH ₃	III	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	β	-	oil
85	H	Cl	H	OCCH ₃	III	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	β	-	oil
86	H	H	OCCH ₃	H	III	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	β	2 fum.	165-167
87	OCCH ₃	H	H	OCCH ₂ C ₃ H ₅	III	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	β	2 fum.	221-221
88	OCCH ₃	H	H	OCCH ₂ C ₅ H ₉	III	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	β	2 fum.	213-215
89	OCCH ₃	H	H	OCCH ₂ CH ₃	III	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	β	2 fum.	199-203
90	H	H	OCCH ₂ O		III	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	β	fum.	219-220

Zlúčeniny podľa vynálezu sa podrobili sérii farmakologických testov, ktoré dokazujú ich význam ako látok s terapeutickými účinkami.

Štúdium afinity na dopamínergické receptory typu D₂

Zlúčeniny vytesňujú väzbu špecificky značeného ligandu, spiperónu (označovaného tu ako "[³H] spiperón" a opísaného v práci Briley a Langer, Eur. J. Pharmacol. 50, 283 (1978) na D₂ receptoch prítomných v krysom prúžkovanom telese.

Použitými zvieratami sú 150 až 250 g samci krýs Sprague-Dawley. Po oddelení hlavy od tela sa odstráni mozog a vyreže sa prúžkované teleso. Tkanivo sa rozomelie použitím drviča Polytron™ v 50 objemoch 50 mM Tris-HCl pufra obsahujúceho chlorid sodný (120 mM), chlorid draselný (5 mM) a ktorého pH je upravené na 7,4 (t. j. 100 mg čerstvého tkaniva na 5 ml). Homogenizované tkanivá sa premyjú dvakrát pri teplote 4° C, centrifugujú sa vždy počas 10 minút pri 40 000 x g a sediment sa resuspenduje v čerstvom ochladenom pufri. Nakoniec sa konečný sediment suspenduje v takom istom objeme pufra a pridá sa kyselina askorbová (0,1 % konečná koncentrácia) a pargylín (10 µM konečná koncentrácia). Zmes sa potom inkubuje pri teplote 37° C počas 10 minút.

Väzba [³H] spiperónu (New England Nuclear, špecifická aktivita 20 až 40 mCi/mmol) sa stanoví inkubáciou 100 µl membránovej suspenzie s rádioligandom (0,25 nM) v konečnom objeme 1 ml počas 20 minút pri teplote 37° C v prítomnosti alebo bez prítomnosti testovanej zlúčeniny. Nešpecifická väzba sa stanoví v prítomnosti haloperidolu v koncentrácii 10 µM. Po inkubácii sa membrány regenerujú filtráciou na filtroch Whatman GF/B™, ktoré sa premyjú dvoma 5 ml objemami chladeného pufra. Filtre sa extrahujú v scintilačnej kvapaline a rádioaktivita sa meria kvapalinovou scintigrafiou s účinnosťou 50 až 60 %. Pre každú testovanú zlúčeninu sa výsledky vyjadria hodnotou IC₅₀, t. j. koncentráciou, ktorá inhibuje väzbu [³H] spiperónu z 50 %, vypočítané grafickou

alebo matematickou metódou. Pre zlúčeniny podľa vynálezu sú hodnoty IC_{50} medzi 0,01 a 10 μM .

Štúdium afinity na dopamínergické receptory D_3 u hovädzej "noyau caudé"

Zlúčeniny sa podrobia štúdiu *in vitro* s ohľadom na ich afinitu na dopamínergické receptory D_3 získané z membránového preparátu hovädzej "noyau caudé", ako sa v podstate opisuje v práci H. Schoemaker, Eur. J. Pharmacol. 242, R1-R2 (1993).

V deň experimentu sa hovädzie "noyaux caudés" (Collect Organe, Priž, Francúzsko) skladované pri teplote $-80^{\circ} C$ rozmrazia a homogenizujú sa pri teplote $4^{\circ} C$ v 10 objemoch pufru (10 mM Tris, 1 mM EDTA, pH 7,5 pri teplote $25^{\circ} C$), pričom sa použije zariadenie Polytron™ (poloha 5, 30 sekúnd). Homogenizát sa centrifuguje pri 2 500 x g počas 1 minúty (centrifúga Sorvall™ vybavená rotorom SS34). Supernatant sa regeneruje a centrifuguje pri 35 000 x g počas 15 minút, sediment sa premyje resuspendovaním v 10 objemoch pufru a predinkubuje sa pri teplote $37^{\circ} C$ počas 10 minút.

Homogenizát sa centrifuguje pri 35 000 x g počas 15 minút a sediment sa resuspenduje v inkubačnom pufri (50 mM HEPES, 1 mM EDTA, 50 μM 8-hydroxychinolínu, 0,005 % kyseliny askorbovej, pH 7,5 pri $25^{\circ} C$) v podiele 100 mg pôvodného tkaniva na ml.

Membránová suspenzia (150 μl) sa inkubuje v skúmavkách pri teplote $23^{\circ} C$ počas 60 minút v prítomnosti 0,8 nM [3H]-7-OH-DPAT (špecifická aktivita 120 až 160 Ci/mmol, Amersham) v konečnom objeme 1 ml inkubačného pufru obsahujúceho 0,2 μM zolpidem hydrochloridu a 1 mg hovädzieho albumínového séra, v prítomnosti alebo bez prítomnosti testovanej zlúčeniny. Inkubácia sa preruší filtráciou na Brandel Harvester M-48™, pričom sa použijú filtre Whatman GF/C™ vopred spracované hovädzím albumínovým sérom (0,1 %) počas 30 minút. Po predbežnom zriedení 4 ml pufru (50 mM Tris, 120 mM chloridu sodného, 5 mM chloridu draselného, pH 7,4 pri

teplote 25° C) každého reakčného prostredia sa skúmavky prepláchnu dvakrát 4 ml tohto pufra.

Filtre sa rozstrihajú a potom sa sušia v piecke pri teplote 120° C počas 10 minút a rádioaktivita zachytená na filtroch sa stanoví kvapalinovou scintilačnou spektrometriou. Nešpecifická väzba sa stanoví v prítomnosti 1 µM dopamínu.

Pre každú koncentráciu testovanej zlúčeniny sa vypočíta percento inhibície špecifickej väzby [³H]-7-OH-DPAT a stanoví sa IC₅₀, t. j. koncentrácia, ktorá inhibuje väzbu z 50 %. Hodnoty IC₅₀ zlúčenín podľa vynálezu sú rádove 0,005 µM až 10 µM.

Štúdium afinity na serotonínergické receptory typu 5-HT_{1A}

Zlúčeniny vytesňujú väzbu špecificky značeného ligandu, [³H]-8-hydroxy-2-di-n-propylaminotetralínu (označovaného tu ako "[³H]-8-OH-DPAT" a opísaného v práci Gozlan a kol., Nature 305, 140 (1983) na 5-HT_{1A} receptoroch prítomných v krysom hippocampuse.

Ako zvieratá sa použijú 160 až 200 g samci krýs Sprague-Dawley. Po oddelení hlavy od tela sa odstráni mozog a vyreže sa hippocampus. Tkanivo sa zomelie použitím zariadenia Ultra-Turrax Polytron™ počas 30 sekúnd pri polovičnej maximálnej rýchlosti v 10 objemoch 50 mM Tris pufra s pH upraveným na 7,4 kyselinou chlorovodíkovou (t. j. 100 mg čerstvého tkaniva na ml). Homogenizované tkanivá sa premyjú dvakrát pri teplote 4° C, centrifugujú sa vždy počas 10 minút pri 48 000 x g a sediment sa resuspenduje v čerstvom ochladenom pufri. Nakoniec sa konečný sediment suspenduje v pufri, čím sa získa koncentrácia 50 mg východiskového tkaniva na ml pufra pri 50 mM. Zmes sa potom inkubuje pri teplote 37° C počas 10 minút.

Väzba s [³H]-8-OH-DPAT (1 nM) sa stanoví inkubáciou 50 µl membránovej suspenzie v konečnom objeme 250 µl pufra obsahujúceho 10 µM pargylínu a 3 µM paroxetínu. Po inkubácii počas 15 minút pri teplote 37° C sa membrány regenerujú filtráciou na filtroch Whatman GF/B™, ktoré sa premyjú trikrát 5 ml podielmi ochladeného pufra.

Filtre sa extrahujú v scintilačnej kvapaline a rádioaktivita sa meria kvapalinovou scintigrafiou. Špecifická väzba [^3H]-8-OH-DPAT sa stanoví ako množstvo rádioaktivity zachytenej na filtroch a ktorá môže byť inhibovaná ko-inkubáciou s 10 μM 5-hydroxy-tryptamínu. Pri koncentrácii 1 nM [^3H]-8-OH-DPAT špecifická väzba predstavuje 90 % celkovej rádioaktivity zachytenej na filtri.

Pre každú koncentráciu testovanej zlúčeniny sa stanoví percento inhibície väzby s [^3H]-8-OH-DPAT a potom koncentrácia IC_{50} , t. j. koncentrácia, ktorá inhibuje väzbu z 50 %. Pre zlúčeniny podľa vynálezu sú hodnoty IC medzi 0,001 a 10 μM .

Štúdium afinity na serotonínergické receptory typu 5-HT₂

Zlúčeniny podľa vynálezu sa podrobili aj štúdiu *in vitro* vytesnenia väzby spiperónu na serotonínergické receptory 5-HT₂ mozgovej kôry krýs.

Pri tomto teste sa odstránia krysie mozgy, kôra sa z nich oddelí a homogenizuje sa pri teplote 0° C v 10 objemoch zmesi obsahujúcej na 1 liter 50 mmol Tris-HCl pufru pri pH 7,4, 120 mmol chloridu sodného a 5 mmol chloridu draselného. Homogénna zmes sa centrifuguje pri 40 000 x g počas 10 minút, potom sa sediment regeneruje a premyje sa suspendovaním v tej istej pufrovacej zmesi, znovu sa homogenizuje a spracovanie sedimentu sa uskutoční dvakrát. Nakoniec sa konečný sediment zriedi v tej istej pufrovacej zmesi v podieli 100 mg vlhkého tkaniva na 1 ml pufru.

Tkanivo sa potom predinkubuje počas 10 minút pri teplote 37° C v prítomnosti 10 $\mu\text{mol/l}$ pargylínu, potom nasleduje inkubácia počas 20 minút pri teplote 37° C v prítomnosti [^3H] spiperónu (špecifická aktivita 15 až 30 Ci/mmol) v koncentrácii 0,3 nmol/l a testovanej zlúčeniny. Membrány sa potom zachytávajú filtráciou na filtroch Whatman GF/BTM, ktoré sa premyjú dvakrát 5 ml studeného pufru. Rádioaktivita zachytená na filtroch sa meria pomocou kvapalinovej scintigrafie.

Na vyhodnotenie účinnosti zlúčenín sa zhotoví krivka

percenta inhibície špecifickej väzby [^3H] spiperónu ako funkcia koncentrácie vytesňujúceho liečiva. Koncentrácia IC_{50} , t. j. koncentrácia, ktorá inhibuje špecifickú väzbu z 50 %, sa stanoví graficky.

Špecifická väzba sa definuje ako väzba vytesnená $100\text{ }\mu\text{mol/l}$ 5-HT $_2$. IC_{50} koncentrácie zlúčenín podľa vynálezu sú medzi 0,030 a $10\text{ }\mu\text{M}$.

Výsledky testov uskutočňovaných *in vitro* u zlúčenín podľa vynálezu ukazujú, že niektoré z týchto zlúčenín majú silnú afinitu na dopamínergické receptory typu D $_2$ a D $_3$ a na serotonínergické receptory typu 5-HT $_{1A}$ a 5-HT $_2$ a sú zmesovými ligandami.

Ostatné zlúčeniny majú silnú afinitu na dopamínergické receptory typu D $_3$ a slabú afinitu na dopamínergické receptory typu D $_2$ a serotonínergické receptory typu 5-HT $_{1A}$ a 5-HT $_2$ a sú tak selektívnymi a špecifickými ligandami. Selektivita predstavovaná pomerom $\text{IC}_{50}(\text{D}_2)/\text{IC}_{50}(\text{D}_3)$ je medzi 1 a 60 a špecifita predstavovaná pomerom $\text{IC}_{50}(5\text{-HT}_{1A})/\text{IC}_{50}(\text{D}_3)$ je medzi 1 a 30.

Zlúčeniny podľa vynálezu sa okrem toho podrobili farmakologickým testom *in vivo*.

Štúdium inhibície hyperaktivity indukovanej D-amfetamínom u krýs

Hyperaktivita sa zaznamenáva počas 20 minút, a to 30 minút po injekcii D-amfetamínu (2 mg/kg) bezprostredne po vsunutí zvierat do aktívnych klietok, ktorými prechádzajú dva zvislé svetelné lúče 2 cm nad podlahou. Pretínanie lúčov sa zaznamenáva automaticky.

Zlúčeniny sa injikujú intraperitoneálne 30 minút pred D-amfetamínom v dávkach 0,3, 1, 3 a 6 mg/kg a stanovia sa účinné dávky ED_{50} , t. j. dávky, ktoré redukujú hyperaktivitu z 50 %. Hodnoty ED_{50} väčšiny účinných zlúčenín sú rádovo 1 mg/kg.

Štúdium indukcie katalepsie u krýs

Výskyt katalepsie u krýs sa študoval metódou štyroch zátok, ako sa opisuje v práci P. Worms a K. G. Lloyd, *Pharmacol. Ther.* 5, 445 až 450 (1979).

Každá noha krysy sa umiestni na zátku 2,5 cm vysokú a 1,2 cm v priemere, pričom vzdialenosť medzi dvomi protilahlými zátkami je 8 cm a vzdialenosť medzi dvomi priľahlými zátkami je 13 cm.

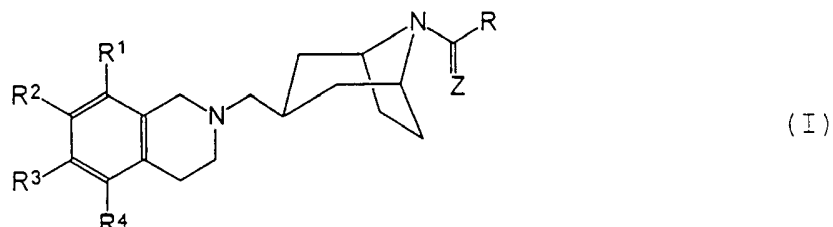
Krysa sa považuje za vyznačujúcu sa katalepsiou, ak zostáva svojimi štyrmi nohami na zátkach dlhšie než 10 sekúnd. Trvanie katalepsie sa meria maximálne počas 2 minút v intervaloch 1 hodinu, 2 hodiny a 4 hodiny po intraperitoneálnom podaní testovaných zlúčenín v dávkach 1, 3, 10, 30 a 60 mg/kg. Zlúčeniny majú buď nízku kataleptickú aktivitu alebo im táto aktivita pri testovaných dávkach úplne chýba.

Výsledky testov nasvedčujú tomu, že zlúčeniny podľa vynálezu sa môžu použiť na ošetrovanie psychóz, najmä schizofrénie (deficientne formy a produktívne formy) a akútnych alebo chronických extrapyramidových symptómov indukovaných neuroleptickými činidlami, na ošetrovanie rôznych foriem úzkosti, záchvatov paniky, fóbií, nutkavých obsedantných porúch, na ošetrovanie rôznych foriem depresie, vrátane psychotickej depresie, na ošetrovanie porúch spôsobených návykom na alkohol alebo abstinencií, porúch sexuálneho správania, porúch prijímania potravy a na ošetrovanie migrény.

Na tento účel môžu byť tieto zlúčeniny v akejkoľvek forme vhodné na podávanie, a to na podávanie orálne alebo parenterálne, zmiešané s akýmkoľvek vhodným nosičom. Môžu sa podávať v dennej dávke od 1 do 1000 mg.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Zlúčenina vo forme čistého geometrického izoméru alebo v zmesi týchto izomérov, ktorá zodpovedá všeobecnému vzorcu I



v ktorom

R^1 , R^2 a R^3 každý nezávisle od seba znamená atóm vodíka alebo atóm halogénu alebo hydroxylovú skupinu, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,

R^4 znamená atóm vodíka alebo atóm halogénu alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, 2-metoxyetoxyskupinu, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, cyklolalkylmetoxyskupinu s 3 až 6 atómami uhlíka v cyklolalkylovej časti alebo fenylmetoxyskupinu, alebo alternatívne R^3 a R^4 spoločne tvoria metyléndioxyskupinu,

Z znamená atóm kyslíka alebo dva atómy vodíka, a

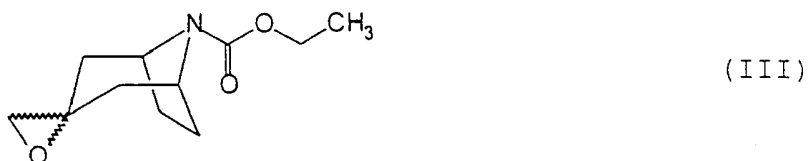
R znamená etoxyskupinu, ak Z znamená atóm kyslíka, alebo alternatívne znamená fenylovú skupinu, prípadne substituovanú jedenkrát alebo viackrát atómom halogénu alebo alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo alkoxy skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo aminoskupinou,

vo forme bázy alebo vo forme soli s kyselinou.

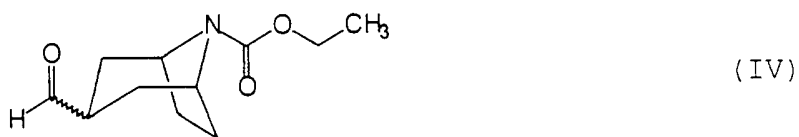
2. Zlúčenina podľa nároku 1, v ktorej R^4 znamená alkoxy skupinu a R znamená prípadne substituovanú fenylovú skupinu.

3. Spôsob prípravy zlúčeniny podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že podľa prvého variantu sa nechá reagovať etyl-3-oxo-

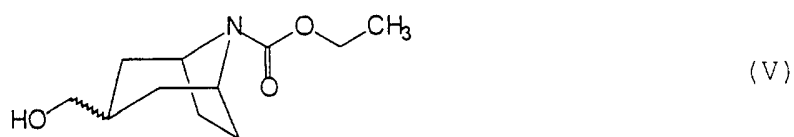
8-azabicyklo[3,2,1]oktán-8-karboxylát so sírnym ylidom, čím sa získa epoxid vzorca III



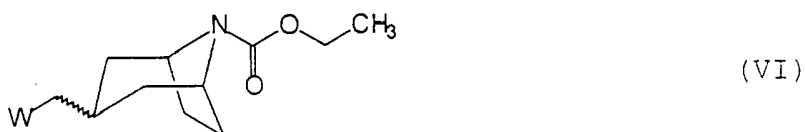
ktorý sa prevedie na aldehyd vzorca IV



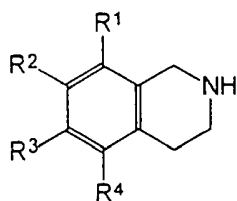
pôsobením Lewisovej kyseliny, potom sa tento aldehyd redukuje na alkohol vzorca V



pôsobením zmesového alkalického hydridu, potom sa hydroxylová skupina tohto alkoholu prevedie na labilnú skupinu W, čím sa získa zlúčenina všeobecného vzorca VI

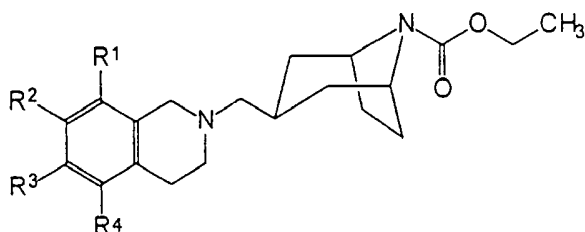


ktorá sa nechá reagovať s 1,2,3,4-tetrahydroizochinolínom všeobecného vzorca VII



(VII)

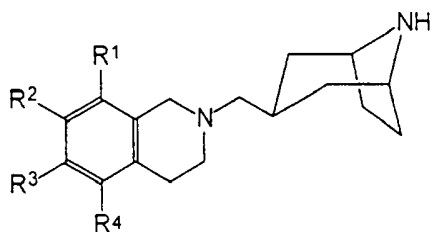
kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 majú význam uvedený v nároku 1, čím sa získa zlúčenina všeobecného vzorca Ia



(Ia)

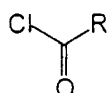
ktorá zodpovedá všeobecnému vzorcu I, kde Z znamená atóm kyslíka a R znamená etoxyskupinu, potom prípadne nasleduje oddelenie a získanie dvoch izomérov,

a potom na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R znamená prípadne substituovanú fenylovú skupinu, sa zo zlúčeniny všeobecného vzorca Ia odštiepi ochranná skupina, čím sa získa amín všeobecného vzorca VIII



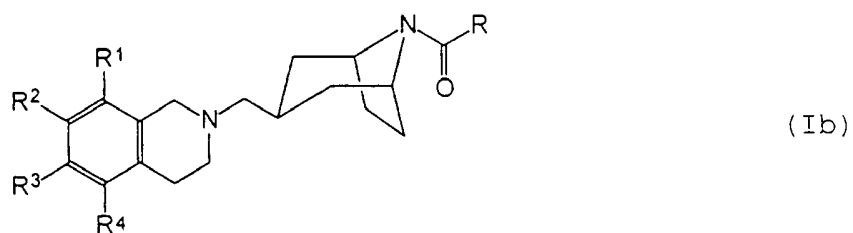
(VIII)

ktorý sa nechá reagovať s chloridom kyseliny všeobecného vzorca IX

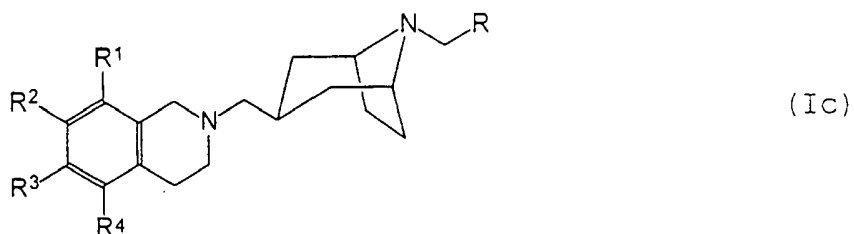


(IX)

kde R má význam uvedený v nároku 1, čím sa získa zlúčenina všeobecného vzorca Ib



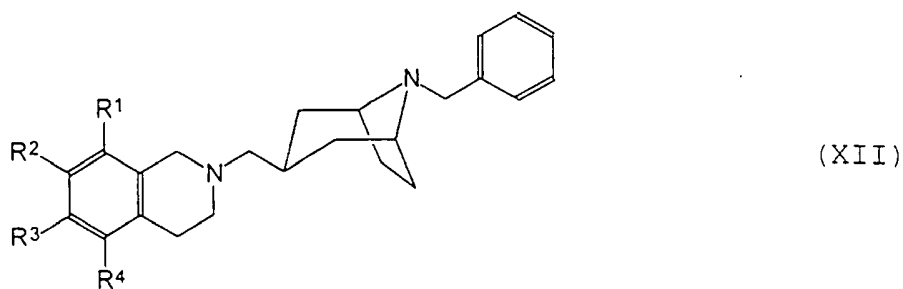
ktorá zodpovedá všeobecnému vzorcu I, kde Z znamená atóm kyslíka a R znamená prípadne substituovanú fenylovú skupinu;
a potom sa prípadne táto zlúčenina redukuje pôsobením zmesového alkalického hydridu, čím sa získa zlúčenina všeobecného vzorca Ic



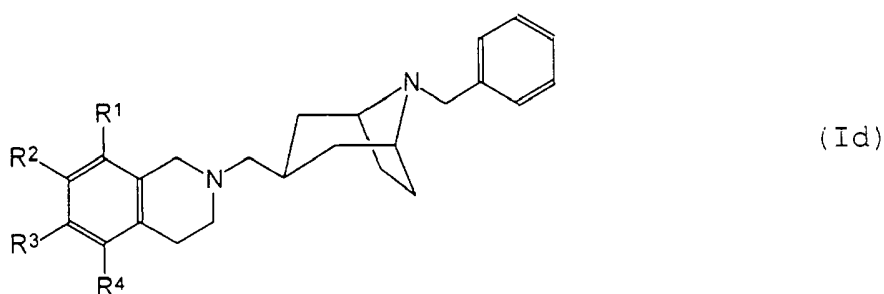
kde Z znamená dva atómy vodíka,
alebo ako variant sa redukovaná zlúčenina všeobecného vzorca Ib pripraví priamo reakciou amínu všeobecného vzorca VIII s halogenidom všeobecného vzorca X



kde R má význam uvedený v nároku 1,
alebo alternatívne podľa druhého variantu sa etyl-8-(fenylmetyl)-8-azabicyklo[3,2,1]oktán-3-karboxylát nechá reagovať s dimetylalumi-
niumamidom, ktorý sa vopred pripraví z trimetylalumínia, a s
1,2,3,4-tetrahydroizochinolínom všeobecného vzorca VII, ako sa
definuje vyššie, čím sa získa zlúčenina všeobecného vzorca XII



ktorá sa redukuje pôsobením zmesového alkalického hydridu, čím sa získa zlúčenina všeobecného vzorca Id



ktorá zodpovedá všeobecnému vzorcu I, kde Z znamená dva atómy vodíka a R znamená nesubstituovanú fenylovú skupinu, a prípadne sa táto zlúčenina debenzyluje, čím sa získa amín všeobecného vzorca VIII a tento amín sa spracuje, ako sa opisuje v prvom variante tohto spôsobu.

4. Lekársky produkt, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje zlúčeninu podľa nároku 1.

5. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje zlúčeninu podľa nároku 1 spolu s nosičom.