

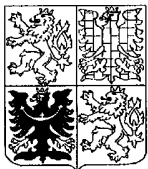
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 4428

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **06.03.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **04.03.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/262441**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.05.2001**
(Věstník č. 5/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/US00/05828**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/51986**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 211/82

C 07 D 215/20

C 07 D 211/90

A 61 K 31/473

A 61 P 11/06

A 61 P 9/10

A 61 P 9/12

A 61 P 25/06

(71) Přihlašovatel:

ABBOTT LABORATORIES, Abbott Park, IL, US;

(72) Původce:

Carroll William A., Evanston, IL, US;

Chen Yiyuan, Waukegan, IL, US;

Drizin Irene, Wadsworth, IL, US;

Kerwin James F., Grayslake, IL, US;

Moore Jimmie L., Redwood City, CA, US;

(74) Zástupce:

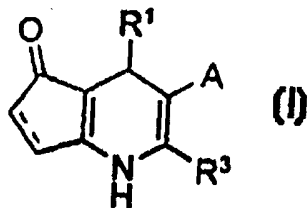
Guttman Michal JUDr. Ing., Nad Štolou 12, Praha 7,
17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Cyklopentanon dihydropyridinové sloučeniny
užitečné jako látky otevírající draslíkové kanály**

(57) Anotace:

Sloučeniny vzorce I jsou účinné při prevenci proti onemocněním způsobujícím poruchu otevírání draslíkových kanálů nebo pro zlepšení onemocnění látkami otevírajícími draslíkové kanály. Také jsou uvedeny přípravky otevírající draslíkové kanály a způsoby otevírání draslíkových kanálů u savců.



CYKLOPENTANONDIHYDROPYRIDINOVÉ SLOUČENINY ÚČINNÉ JAKO LÁTKY OTEVÍRAJÍCÍ DRASLÍKOVÉ KANÁLY

Oblast techniky

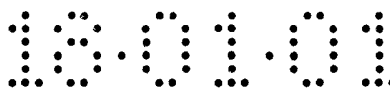
Nové, ve vodě rozpustné sloučeniny dihydroxyridinu a jejich deriváty mohou otevírat draslíkové kanály a jsou tak účinné při ošetření různých onemocnění.

Dosavadní stav techniky

Draslíkové kanály hrají významnou roli při regulování vzrušivosti buněčných membrán. Pokud jsou draslíkové kanály otevřeny, vyskytují se napříč buněčnou membránou změny v elektrickém potenciálu a mají tak za následek polarizovanější stav. Mnoho onemocnění nebo stavů může být ošetřeno pomocí terapeutických agens, které jsou schopny otevírat tyto draslíkové kanály. Viz K. Lawson, *Pharmacol. Ther.*, v. 70, s. 39 - 63; (1996) D.R.Gehlert *et al.*, *Prog. Neuro-Psychopharmacol & Biol. Psychiat.*, v. 18, s. 1093 - 1102 (1994); M. Gopalakrishnan *et al.*, *Drug Development Research*, v. 28, s. 95 - 127 (1993); J.E.Freedman *et al.*, *The Neuroscientist*, v. 2, s. 145 - 152 (1996). Takové stavy nebo nemoci zahrnují astma, epilepsii, hypertenzi, impotenci, migrénu, bolesti, inkontinenci moče, mrtvici, Raynaudovo onemocnění, stravovací potíže, funkční poruchy střev a neurodegeneraci.

Látky otevírající draslíkové kanály také působí jako relaxans hladkého svalu. Poněvadž inkontinence moče může být výsledkem spontánních, neřízených kontrakcí hladkého svalu močového měchýře, poskytuje schopnost látek otevírajících draslíkové kanály k hyperpolarizaci buněk močového měchýře a relaxaci hladkého svalu močového měchýře způsob zlepšení nebo prevence inkontinence moče.

V přihlášce vynálezu DE 2003148 jsou publikovány akridindionové a chinolonové sloučeniny patentované pro svoje účinky jako spasmolytikum hladkého svalu zažívacího a trávicího traktu, urogenitálního traktu a dýchacího



systemu. Sloučeniny publikované v DE 2003148 jsou také patentovány pro svoji antihypertenzivní vlastnosti. Tyto sloučeniny patří do větší obecné chemické skupiny dihydropyridinů. Všechny příklady popsané v DE 2003148 uvádějí cyklohexanonový kruh kondenzovaný na dihydropyridinové jádro a v důsledku toho jsou nevýhodné pro svou velmi nízkou rozpustnost ve vodě. Tato nízká rozpustnost omezuje schopnost těchto agens jako farmak. Pokud jsou léčiva aplikována perorálně, nízká rozpustnost ve vodě může vést k chybným formám absorpce. To může vést, v závislosti na pacientech, k široké variabilitě absorpce léčiva a potenciálně k toxickým vedlejším účinkům. Sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou chemicky odlišné od příkladů popsanych v DE 2003148, poněvadž musejí mít cyklopentanonový kruh kondenzovaný na dihydropyridinový kruh, strukturální prvky, které dodávají sloučeninám vynálezu neobyčejnou a neočekávanou vlastnost větší rozpustnost ve vodě, v průměru 55 krát vyšší rozpustnost ve vodě než srovnatelná analoga z DE 2003148.

V patentech WO 9408966, EP 0539153 A1 a EP 0539154 A1 jsou publikovány akridindionové a chinolonové sloučeniny, které jsou patentovány v souvislosti se svojí účinností při ošetření inkontinence moči. Tyto sloučeniny patří mezi větší obecnou chemickou skupinu dihydropyridinů. Všechny příklady popsané v WO 9408966, EP 0539153 A1 a EP 0539154 A1 obsahují popis cyklohexanonových kruhů kondenzovaných na dihydropyridinové jádro a jako výsledek se zde uvádí nevýhoda spočívající ve velmi nízké rozpustnosti ve vodě. Tato nízká rozpustnost omezuje schopnost těchto agens jako farmak. Pokud jsou léčiva aplikována perorálně, nízká rozpustnost ve vodě může vést k chybným formám absorpce. To může vést, v závislosti na pacientech, k široké variabilitě absorpce léčiva a potenciálně k toxickým vedlejším účinkům. Sloučeniny předloženého vynálezu jsou chemicky odlišné od těch, které jsou uvedeny v WO94/08966, EP 0539153 A1 a EP 0539154 A1, poněvadž musejí mít cyklopentanonový kruh kondenzovaný na dihydropyridinový kruh, strukturální prvky, které dodávají sloučeninám vynálezu neobyčejnou a neočekávanou vlastnost větší rozpustnost ve vodě, v průměru 55 krát vyšší rozpustnost ve vodě než srovnatelná analoga výše uvedených vynálezů.

Dihydropyridiny různých chemických struktur mohou mít různé biologické účinky. Dimmock, *et al.*, (*Eur. J. Med. Chem.* 1988, 23, s. 111 – 117) popisují *N*-

methyldihydropyridiny obsahující dva cyklopentanonové kruhy kondenzované na dihydropyridinové jádro. Byl indikován pouze biologický účinek a to, že toto dihydropyridinové jádro je inaktivní vůči myší P388 lymfocytární leukemii. Sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou odlišné od této sloučeniny, poněvadž musejí být nesubstituované na dusíku dihydropyridinu.

V patentu EP 622366 A1 jsou popisovány dihydropyridiny substituované chinoliny jako kardiovaskulární agens.

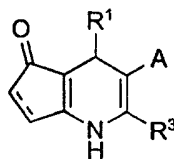
V patentu EP 299727 jsou popisovány 4-aryl(5,6-bicyklo)-2-(imidazol-1-ylalkoxymethyl)-dihydropyridiny jako antagonisty aktivačního faktoru destičky (PAF).

V patentu WO 9012015-A jsou popisovány dihydropyridiny, které jsou patentovány jako antagonisty PAF. Patent EP 173943-A popisuje dihydropyridiny, které jsou modifikátory enzymů zapojených v metabolismu kyseliny arachidonové. Patent EP 186027-A popisuje dihydropyridiny, které mají vasodilatační vlastnosti. Všechny tyto patenty popisují dihydropyridiny, které genericky patentují cyklopentanon kondenzovaný na jedné straně dihydropyridinu s estery karboxylové kyseliny na druhé straně.

Tím jsou sloučeniny podle předloženého vynálezu chemicky odlišné od známého stavu techniky, jsou ve vodě rozpustné, hyperpolarizují buněčnou membránu, otevírají draslíkové kanály, relaxují buňky hladkého svalstva, inhibují kontrakce močového měchýře a jsou účinné při ošetření onemocnění, která mohou být zlepšena otevřením draslíkových kanálů.

Podstata vynálezu

Ve svém principiálním provedení uvádí předložený vynález sloučeniny mající vzorec I:



I,

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, estery, amidy nebo jejich prekurzory léčiv, kde přerušovaná čára znázorňuje přítomnost případné dvojné vazby;

substituent R^1 je vybrán ze skupiny sestávající se z arylu a heteroarylu;

A je vybráno ze skupiny sestávající se z atomu vodíku, alkylu, kyano skupiny, halogenalkylu, heteroarylu, nitro skupiny a $-C(O)R^2$, kde substituent R^2 je vybrán ze skupiny sestávající se z alkylu, halogenalkylu a hydroxy skupiny;

substituent R^3 je vybrán ze skupiny sestávající se z atomu vodíku, alkylu a halogenalkylu; a

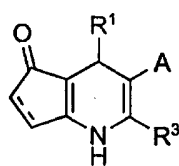
A a substituent R^3 spojeny dohromady s kruhem, ke kterému jsou připojeny, mohou vytvořit 5-členným nebo 6-členný karbocyklický kruh. Uvedený 5-členný nebo 6-členný karbocyklický kruh může obsahovat 1 nebo 2 dvojné vazby a může být substituován 1 nebo 2 substituenty vybranými ze skupiny sestávající se z alkenylu, alkoxy skupiny, alkoxyalkoxy skupiny, alkoxyalkylu, alkylu, alkynylu, arylalkoxy skupiny, halogenalkenylu, halogenalkylu, halogenu, hydroxy skupiny, hydroxyalkenylu, hydroxyalkylu, oxo skupiny a $-NR^4R^5$, kde substituenty R^4 a R^5 jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající se z atomu vodíku a nižšího alkylu.

Další provedení předloženého vynálezu se vztahuje na farmaceutické přípravky obsahující terapeuticky účinné množství sloučeniny vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, estery, amidy nebo její prekurzory léčiva v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.

Ještě další provedení vynálezu se vztahuje na způsob ošetření astma, epilepsie, hypertenze, Raynaudovy nemoci, impotence, migrény, bolesti, poruchy příjmu stravy, inkontinence moči, funkční poruchy střeva, neurodegenerace a mrtvice zahrnující aplikaci terapeuticky účinného množství sloučeniny vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, esteru, amidu nebo jejího prekurzoru léčiva.

Podrobný popis vynálezu

V jednom provedení uvádí předložený vynález sloučeniny mající vzorec I:



I,

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, estery, amidy nebo jejich prekurzory léčiv, kde přerušovaná čára znázorňuje přítomnost případné dvojně vazby;

substituent R^1 je vybrán ze skupiny sestávající se z arylu a heteroarylu;

A je vybráno ze skupiny sestávající se z atomu vodíku, alkylu, kyano skupiny, halogenalkylu, heteroarylu, nitro skupiny a $-C(O)R^2$, kde substituent R^2 je vybrán ze skupiny sestávající se z alkylu, halogenalkylu a hydroxy skupiny;

substituent R^3 je vybrán ze skupiny sestávající se z atomu vodíku, alkylu a halogenalkylu; a

A a substituent R^3 spojeny dohromady s kruhem, ke kterému jsou připojeny, mohou vytvořit 5-členným nebo 6-členný karbocyklický kruh. Uvedený 5-členný nebo 6-členný karbocyklický kruh může obsahovat 1 nebo 2 dvojně vazby a může být substituován 1 nebo 2 substituenty vybranými ze skupiny sestávající se z alkenylu, alkoxy skupiny, alkoxyalkoxy skupiny, alkoxyalkylu, alkylu, alkynylu, arylalkoxy skupiny, halogenalkenylu, halogenalkylu, halogenu, hydroxy skupiny, hydroxyalkenylu, hydroxyalkylu, oxo skupiny a $-NR^4R^5$, kde substituenty R^4 a R^5 jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající se z atomu vodíku a nižšího alkylu.

V dalším provedení předloženého vynálezu mají sloučeniny vzorec I, kde A je vybráno ze skupiny sestávající se z atomu vodíku, alkylu, kyano skupiny, nitro skupiny a halogenalkylu; a substituent R^3 je atom vodíku.

V dalším provedení předloženého vynálezu mají sloučeniny vzorec I, kde A je vybráno ze skupiny sestávající se z atomu vodíku, alkylu, kyano skupiny, nitro skupiny a halogenalkylu; a substituent R^3 je vybrán ze skupiny sestávající se z alkylu.

V dalším provedení předloženého vynálezu mají sloučeniny vzorec I, kde A je vybráno ze skupiny sestávající se z atomu vodíku, alkylu, kyano skupiny, nitro skupiny a halogenalkylu; a substituent R^3 je vybrán ze skupiny sestávající se z halogenalkylu.

V dalším provedení předloženého vynálezu mají sloučeniny vzorec I, kde A je $-C(O)R^2$, kde substituent R^2 je vybrán ze skupiny sestávající se z alkyly, halogenalkylu a hydroxy skupiny; a substituent R^3 je atom vodíku.

V dalším provedení předloženého vynálezu mají sloučeniny vzorec I, kde A je $-C(O)R^2$, kde substituent R^2 je vybrán ze skupiny sestávající se z alkyly, halogenalkylu a hydroxy skupiny; a substituent R^3 je vybrán ze skupiny sestávající se z alkyly.

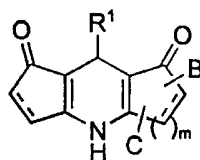
V dalším provedení předloženého vynálezu mají sloučeniny vzorec I, kde A je $-C(O)R^2$, kde substituent R^2 je vybrán ze skupiny sestávající se z alkyly, halogenalkylu a hydroxy skupiny; a substituent R^3 je vybrán ze skupiny sestávající se z halogenalkylu.

V dalším provedení předloženého vynálezu mají sloučeniny vzorec I, kde A je $-C(O)R^2$, kde substituent R^2 je hydroxy skupina; a substituent R^3 je vybrán ze skupiny sestávající se z alkyly, přičemž výhodný je nižší alkyl.

V dalším provedení předloženého vynálezu mají sloučeniny vzorec I, kde A je heteroaryl; a substituent R^3 je vybrán ze skupiny sestávající se z atomu vodíku, alkyly a halogenalkylu.

V dalším provedení předloženého vynálezu mají sloučeniny vzorec I, kde A je tetrazol; a substituent R^3 je vybrán ze skupiny sestávající se z atomu vodíku, alkyly a halogenalkylu.

Ve výhodném provedení mají sloučeniny předloženého vynálezu vzorec II:

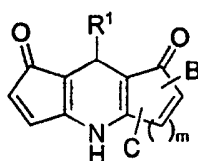


II,

nebo jsou jejich farmaceuticky přijatelné soli, estery, amidy nebo jejich prekurzory léčiv, kde přerušovaná čára znázorňuje přítomnost případné dvojně

vazby; index m je číslo 1 - 2; substituent R^1 je vybrán ze skupiny sestávající se z arylu a heteroarylu; B a C jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající se z atomu vodíku, alkenylu, alkoxy skupiny, alkoxyalkoxy skupiny, alkoxyalkylu, alkylu, alkynylu, arylalkoxy skupiny, halogenalkenylu, halogenalkylu, halogenu, hydroxy skupiny, hydroxyalkenylu, hydroxyalkylu, oxo skupiny a $-NR^4R^5$, kde substituenty R^4 a R^5 jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající se z atomu vodíku a nižšího alkylu.

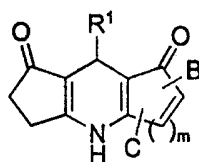
V dalším výhodném provedení mají sloučeniny předloženého vynálezu vzorec III:



III,

nebo jsou jejich farmaceuticky přijatelné soli, estery, amidy nebo jejich prekurzory léčiv, kde index m je číslo 1 - 2; substituent R^1 je vybrán ze skupiny sestávající se z arylu a heteroarylu; B a C jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající se z atomu vodíku, alkenylu, alkoxy skupiny, alkoxyalkoxy skupiny, alkoxyalkylu, alkylu, alkynylu, arylalkoxy skupiny, halogenalkenylu, halogenalkylu, halogenu, hydroxy skupiny, hydroxyalkenylu, hydroxyalkylu, oxo skupiny a $-NR^4R^5$, kde substituenty R^4 a R^5 jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající se z atomu vodíku a nižšího alkylu.

V dalším výhodném provedení mají sloučeniny předloženého vynálezu vzorec IV:

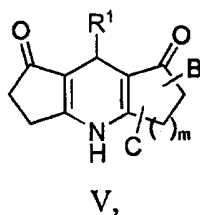


IV,

nebo jsou jejich farmaceuticky přijatelné soli, estery, amidy nebo jejich prekurzory léčiv, kde index m je číslo 1 - 2; substituent R^1 je vybrán ze skupiny sestávající se z arylu a heteroarylu; B a C jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající se z atomu vodíku, alkenylu, alkoxy skupiny, alkoxyalkoxy skupiny,

alkoxyalkylu, alkylu, alkynylu, arylalkoxy skupiny, halogenalkenylu, halogenalkylu, halogenu, hydroxy skupiny, hydroxyalkenylu, hydroxyalkylu, oxo skupiny a $-NR^4R^5$, kde substituenty R^4 a R^5 jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající se z atomu vodíku a nižšího alkylu.

V dalším výhodném provedení mají sloučeniny předloženého vynálezu vzorec V:

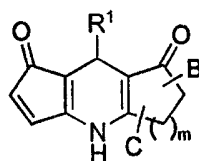


nebo jsou jejich farmaceuticky přijatelné soli, estery, amidy nebo jejich prekurzory léčiv, kde index m je číslo 1 - 2; substituent R^1 je vybrán ze skupiny sestávající se z arylu a heteroarylu; B a C jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající se z atomu vodíku, alkenylu, alkoxy skupiny, alkoxyalkoxy skupiny, alkoxyalkylu, alkylu, alkynylu, arylalkoxy skupiny, halogenalkenylu, halogenalkylu, halogenu, hydroxy skupiny, hydroxyalkenylu, hydroxyalkylu, oxo skupiny a $-NR^4R^5$, kde substituenty R^4 a R^5 jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající se z atomu vodíku a nižšího alkylu.

V dalším výhodnějším provedení předloženého vynálezu mají sloučeniny vzorce V, kde index m je 1; B je atom vodíku; C je atom vodíku; a substituent R^1 je aryl, kde výhodný aryl je fenyl substituovaný 1, 2, 3, 4 nebo 5 substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající se z alkenylu, alkoxy skupiny, alkoxykarbonylu, alkylu, alkylkarbonylu, alkylkarbonyloxy skupiny, alkylsulfinylu, alkylsulfonylu, alkylthio skupiny, alkynylu, arylu, azido skupiny, arylalkylu, aryloxy skupiny, karboxy skupiny, kyano skupiny, formylu, halogenu, halogenalkylu, halogenalkyloxy skupiny, heteroarylu, hydroxy skupiny, methylenedioxy skupiny, merkapto skupiny, nitro skupiny, sulfamylu, sulfo skupiny, sulfonátu, thioureylenu, ureylenu a $-C(O)NR^{80}R^{81}$, kde substituenty R^{80} a R^{81} jsou nezávisle vybrány z atomu vodíku, alkylu, arylu a arylalkylu. Nejvýhodnější fenylové substituenty jsou vybrány ze skupiny sestávající z kyano skupiny, halogenu a nitro skupiny.

V dalším výhodnějším provedení předloženého vynálezu mají sloučeniny vzorec V, kde index m je 1; B je atom vodíku; C je atom vodíku; a substituent R^1 je heteroaryl, výhodnější heteroaryly zahrnují, ale není to nikterak limitováno, benzoxadiazol, benzoxazol, benzothiazol, benzothiadiazol, benzothiofen, benzofuran, furan a thiofen. Nejvýhodnější heteroaryl je 2,1,3-benzoxadiazol.

V dalším výhodném provedení mají sloučeniny předloženého vynálezu vzorec VI:



VI,

nebo jsou jejich farmaceuticky přijatelné soli, estery, amidy nebo jejich prekurzory léčiv, kde index m je číslo 1 - 2; substituent R^1 je vybrán ze skupiny sestávající se z arylu a heteroarylu; B a C jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající se z atomu vodíku, alkenylu, alkoxy skupiny, alkoxyalkoxy skupiny, alkoxyalkylu, alkylu, alkynylu, arylalkoxy skupiny, halogenalkenylu, halogenalkylu, halogenu, hydroxy skupiny, hydroxyalkenylu, hydroxyalkylu, oxo skupiny a $-NR^4R^5$, kde substituenty R^4 a R^5 jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající se z atomu vodíku a nižšího alkylu.

V dalším výhodnějším provedení předloženého vynálezu mají sloučeniny vzorec VI, kde index m je 2; B je atom vodíku; C je atom vodíku; substituent R^1 je aryl, kde výhodný aryl je fenylyl substituovaný 1, 2, 3, 4 nebo 5 substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající se z alkenylu, alkoxy skupiny, alkoxykarbonylu, alkylu, alkylkarbonylu, alkylkarbonyloxy skupiny, alkylsulfinylu, alkylsulfonylu, alkylthio skupiny, alkynylu, arylu, azido skupiny, arylalkylu, aryloxy skupiny, karboxy skupiny, kyano skupiny, formyly, halogenu, halogenalkylu, halogenalkyloxy skupiny, heteroarylu, hydroxy skupiny, methylenedioxy skupiny, merkpto skupiny, nitro skupiny, sulfamylu, sulfo skupiny, sulfonátu, thioureylenu, ureylenu a $-C(O)NR^{80}R^{81}$, kde substituenty R^{80} a R^{81} jsou nezávisle vybrány z atomu vodíku, alkylu, arylu a arylalkylu. Nejvýhodnější fenylové substituenty jsou vybrány ze skupiny sestávající z kyano skupiny, halogenu a nitro skupiny.

Předložený vynález se také vztahuje na farmaceutické přípravky, které obsahují terapeuticky účinné množství sloučeniny vzorců I – VI nebo její farmaceuticky přijatelné soli, estery, amidy nebo její prekurzory léčiv v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.

Předložený vynález se také vztahuje na způsob ošetření onemocnění u savců zahrnující aplikaci účinného množství sloučeniny vzorců I – VI nebo aplikaci účinného množství její farmaceuticky přijatelných solí, esterů, amidů nebo její prekurzory léčiv.

Zejména se předložený vynález vztahuje na způsob ošetření astma, epilepsie, hypertenze, impotence, migrény, bolesti, inkontinence moče, mrtvice, Raynaudovy nemoci, stravovacích potíží, funkčních poruch střev, neurodegenerace a mrtvice zahrnující aplikaci účinného množství sloučeniny vzorců I – nebo aplikaci účinného množství její farmaceuticky přijatelných solí, esterů, amidů nebo její prekurzory léčiv.

Definice termínů

V popisné části a přiložených patentových nárocích mají termíny následující význam:

Termín "alkenyl", jak je používán zde, se vztahuje na rozvětvený nebo nerozvětvený uhlovodíkový řetězec mající 2 až 10 atomů uhlíku a mající alespoň jednu dvojnou vazbu uhlík-uhlík vytvořenou odstraněním dvou atomů vodíku. Názorné příklady "alkenylů" zahrnují, ale není to nikterak limitováno, ethenyl, 2-propenyl, 2-methyl-2-propenyl, 3-butenyl, 4-pentenyl, 5-hexenyl, 2-heptenyl, 2-methyl-1-heptenyl, 3-decenyl, apod.

Termín "alkoxy", jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou alkylovou skupinu připojenou na výchozí molekulovou část přes výše definovanou oxy skupinu.

Názorné příklady alkoxy skupiny zahrnují, ale není to nikterak limitováno, methoxy skupinu, ethoxy skupinu, propoxy skupinu, 2-propoxy skupinu, butoxy skupinu, *tert*-butoxy skupinu, pentyloxy skupinu, hexyloxy skupinu, apod.

Termín "alkoxyalkoxy", jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou alkoxy skupinu připojenou na výchozí molekulovou část přes další

výše definovanou alkoxy skupinu. Názorné příklady alkoxyalkoxy skupiny zahrnují, ale není to nikterak limitováno, *tert*-butoxymethoxy skupinu, 2-ethoxyethoxy skupinu, 2-methoxyethoxy skupinu, methoxymethoxy skupinu, apod.

Termín "alkoxyalkyl", jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou alkoxy skupinu připojenou na výchozí molekulovou část přes výše definovanou alkylovou skupinu. Názorné příklady alkoxyalkylu zahrnují, ale není to nikterak limitováno, *tert*-butoxymethyl, 2-ethoxyethyl, 2-methoxyethyl, methoxymethyl, apod.

Termín "alkoxykarbonyl", jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou alkoxy skupinu připojenou na výchozí molekulovou část přes výše definovanou karbonylovou skupinu. Názorné příklady alkoxykarbonylu zahrnují, ale není to nikterak limitováno, methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, *tert*-butoxykarbonyl, apod.

Termín "alkyl", jak je používán zde, se vztahuje na rozvětvený nebo nerozvětvený uhlovodíkový řetězec mající 1 až 10 atomů uhlíku. Názorné příklady alkylu zahrnují, ale není to nikterak limitováno, methyl, ethyl, *n*-propyl, *izo*-propyl, *n*-butyl, *sec*-butyl, *izo*-butyl, *tert*-butyl, *n*-pentyl, *izopentyl*, *neopentyl*, *n*-hexyl, 3-methylhexyl, 2,2-dimethylpentyl, 2,3-dimethylpentyl, *n*-heptyl, *n*-oktyl, *n*-nonyl, *n*-decyl, apod.

Termín "alkylkarbonyl", jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou alkylovou skupinu připojenou na výchozí molekulovou část přes výše definovanou karbonylovou skupinu. Názorné příklady alkylkarbonylu zahrnují, ale není to nikterak limitováno, acetyl, 1-oxopropyl, 2,2-dimethyl-1-oxopropyl, 1-oxobutyl, 1-oxopentyl, apod.

Termín "alkylkarbonyloxy", jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou alkylkarbonylovou skupinu připojenou na výchozí molekulovou část přes výše definovanou oxy skupinu. Názorné příklady alkylkarbonyloxy skupiny zahrnují, ale není to nikterak limitováno, acetyloxy skupinu, ethylkarbonyloxy skupinu, *tert*-butylkarbonyloxy skupinu, apod.

Termín "alkylsulfinyl", jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou alkylovou skupinu připojenou na výchozí molekulovou část přes

výše definovanou sulfinylovou skupinu. Názorné příklady alkylsulfinylu zahrnují, ale není to nikterak limitováno, methylsulfinyl, ethylsulfinyl, apod.

Termín "alkylsulfonyl", jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou alkylovou skupinu připojenou na výchozí molekulovou část přes výše definovanou sulfonylovou skupinu. Názorné příklady alkylsulfonylu zahrnují, ale není to nikterak limitováno, methylsulfonyl, ethylsulfonyl, apod.

Termín "alkylthio", jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou alkylovou skupinu připojenou na výchozí molekulovou část přes výše definovanou thio skupinu. Názorné příklady alkylthio skupiny zahrnují, ale není to nikterak limitováno, methylthio skupinu, ethylthio skupinu, *tert*-butylthio skupinu, hexylthio skupinu, apod.

Termín "alkynyl", jak je používán zde, se vztahuje na rozvětvený nebo nerozvětvený uhlovodíkový řetězec skupiny mající 2 až 10 atomů uhlíku a mající alespoň jednu trojnou vazbu uhlík-uhlík. Názorné příklady alkynylu zahrnují, ale není to nikterak limitováno, acetylenyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 3-butynyl, 2-pentynyl, 1-butynyl, apod.

Termín "amino", jak je používán zde, se vztahuje na skupinu $-NH_2$.

Termín "aminokarbonyl", jak je používán zde, se vztahuje na skupinu $-C(O)NH_2$.

Termín "alkylamino", jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou alkylovou skupinu připojenou na výchozí molekulovou část přes výše definovanou amino skupinu. Názorné příklady alkylamino skupiny zahrnují, ale není to nikterak limitováno, methylamino skupinu, ethylamino skupinu, propylamino skupinu, *tert*-butylamino skupinu, apod.

Termín "dialkylamino", jak je používán zde, se vztahuje na dvě výše definované nezávislé alkylové skupiny připojené na výchozí molekulovou část přes výše definovanou amino skupinu. Názorné příklady dialkylamino skupiny zahrnují, ale není to nikterak limitováno, dimethylamino skupinu, diethylamino skupinu, ethylmethylamino skupinu, butylmethylamino skupinu, ethylhexylamino skupinu, apod.

Termín "aryl", jak je používán zde, se vztahuje na monocyklický karbocyklický kruhový systém nebo bicyklický karbocyklický kondenzovaný

kruhový systém mající jeden nebo více aromatický kruhů. Názorné příklady arylu zahrnují, azulenyl, indanyl, indenyl, naftyl, fenyl, tetrahydronaftyl, apod.

Arylové skupiny tohoto vynálezu mohou být substituovány 1, 2, 3, 4, nebo 5 substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající se z alkenylu, alkoxy skupiny, alkoxykarbonylu, alkylu, alkylkarbonylu, alkylkarbonyloxy skupiny, alkylsulfinylu, alkylsulfonylu, alkylthio skupiny, alkynylu, arylu, azido skupiny, arylalkoxy skupiny, arylalkylu, aryloxy skupiny, karboxy skupiny, kyano skupiny, formylu, halogenu, halogenalkylu, halogenalkoxy skupiny, heteroarylu, hydroxy skupiny, methylenedioxy skupiny, merkpto skupiny, nitro skupiny, sulfamylu, sulfo skupiny, sulfonátu, thioureylenu, ureylenu, $-NR^{80}R^{81}$ (kde substituenty R^{80} a R^{81} jsou nezávisle vybrány z atomu vodíku, alkylu, alkylkarbonylu, arylu, arylalkylu a formylu) a $C(O)NR^{82}R^{83}$ (kde substituenty R^{82} a R^{83} jsou nezávisle vybrány z atomu vodíku, alkylu, arylu a arylalkylu

Termín "arylalkoxy", jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou arylovou skupinu připojenou na výchozí molekulovou část přes výše definovanou alkoxy skupinu. Názorné příklady arylalkoxy skupiny zahrnují, ale není to nikterak limitováno,

2-fenylethoxy skupinu, 3-naft-2-ylpropoxy skupinu, 5-fenylpentyloxy skupinu, apod.

Termín "arylalkoxykarbonyl", jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou arylalkoxy skupinu připojenou na výchozí molekulovou část přes výše definovanou karbonylovou skupinu. Názorné příklady arylalkoxy skupiny zahrnují, ale není to nikterak limitováno, benzyloxykarbonyl, naft-2-ylmethoxykarbonyl, apod.

Termín "arylalkyl", jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou arylovou skupinu připojenou na výchozí molekulovou část přes výše definovanou alkylovou skupinu. Názorné příklady arylalkylu zahrnují, ale není to nikterak limitováno, benzyl, 2-fenylethyl, 3-fenylpropyl, 2-naft-2-ylethyl, apod.

Termín "aryloxy", jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou arylovou skupinu připojenou na výchozí molekulovou část přes výše definovanou oxy skupinu.

Termín "azido", jak je používán zde, se vztahuje na skupinu $-N_3$.

Termín "karbonyl", jak je používán zde, se vztahuje na a skupinu $-C(O)-$.

Termín "karboxy", jak je používán zde, se vztahuje na a skupinu $-\text{CO}_2\text{H}$.

Termín "karboxyalkyl", jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou karboxy skupinu připojenou na výchozí molekulovou část přes výše definovanou alkylovou skupinu. Názorné příklady karboxyalkylu zahrnují, ale není to nikterak limitováno, 2-karboxyethyl, 3-karboxypropyl, apod.

Termín "skupina chránící karboxy skupinu", jak je používán zde, se vztahuje na chránící ester karboxylové kyseliny používaný k blokování nebo chránění karboxylové funkční skupiny, zatímco reakce probíhá na jiných funkčních skupinách sloučeniny. Skupiny chránící karboxy skupinu jsou publikovány v knize autorů T. H. Greene a P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd edition, John Wiley & Sons, New York (1991), zde je doplněno jako odkaz. Navíc skupina chránící karboxy skupinu může být používána jako prekurzor léčiva, přičemž skupina chránící karboxy skupinu může být snadno odštěpena *in vivo*, např. enzymatickou hydrolýzou, k uvolnění biologicky aktivní matečné látky. Další informace o prekurzorech mohou být nalezeny v knize autorů T. Higuchi a V. Stella "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol 14 of the A.C.S. Symposium Series, American Chemical Society (1975), zde je doplněno jako odkaz. Takové skupiny chránící karboxy skupinu jsou dobře známy odborné veřejnosti, jelikož jsou používány při chránění karboxylových skupin penicilinu a cefalosporiných oblastí, jak je popsáno v patentu U.S. číslo 3,840,556 a 3,719,667, popisy jsou zde doplněny jako odkaz. Příklady esterů účinných jako prekurzory léčiv pro sloučeniny obsahující karboxylové skupiny mohou být nalezeny na stranách 14 – 21 "Bioreversible Carriers in Drug Design: Theory and Application", edited by E. B. Roche, Pergamon Press, New York (1987), zde je doplněno jako odkaz. Názorné skupiny chránící karboxy skupinu jsou nižší alkyl (např. methyl, ethyl nebo terciární butyl, apod.); benzyl (fenylmethyl) a jeho substituované deriváty benzylu takové substituenty jsou vybrány z alkoxy skupiny, alkyly, halogenu a nitro skupiny, apod.

Termín "kyano", jak je používán zde, se vztahuje na skupinu $-\text{CN}$.

Termín "kyanoalkyl", jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou kyano skupinu připojenou na výchozí molekulovou část přes výše definovanou

alkylovou skupinu. Názorné příklady kyanoalkylu zahrnují, ale není to nikterak limitováno, kyanomethyl, 2-kyanoethyl, 3-kyanopropyl, apod.

Termín "cykloalkyl", jak je používán zde, se vztahuje na nasycenou cyklickou uhlovodíkovou skupinu mající 3 až 8 atomů uhlíku. Názorné příklady cykloalkylu zahrnují, ale není to nikterak limitováno, cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl, cyklooktyl, apod.

Termín "cykloalkylalkyl", jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou cykloalkylovou skupinu připojenou na výchozí molekulovou část přes výše definovanou alkylovou skupinu. Názorné příklady cykloalkylalkylu zahrnují, ale není to nikterak limitováno, cyklopropylmethyl, 2-cyklobutylethyl, cyklopentylmethyl, cyklohexylmethyl a 4-cykloheptylbutyl, apod.

Termín "ethylendioxy", jak je používán zde, se vztahuje na skupinu $-O(CH_2)_n$, kde atomy kyslíku ethylendioxy skupiny jsou připojeny na stejný atom uhlíku nebo atomy kyslíku ethylendioxy skupiny jsou připojeny na dva přilehlé atomy uhlíku.

Termín "formyl", jak je používán zde, se vztahuje na skupinu $-C(O)H$.

Termín "halo" nebo "halogen", jak je používán zde, se vztahuje na $-Cl$, $-Br$, $-I$ nebo $-F$.

Termín "halogenalkenyl", jak je používán zde, se vztahuje na alespoň jeden výše definovaný halogen připojený na výchozí molekulovou část přes výše definovanou alkenylovou skupinu. Názorné příklady halogenalkenylu zahrnují, ale není to nikterak limitováno, 4-chlorbuten-1-yl, 4,4,4-trifluorbuten-1-yl, apod.

Termín "halogenalkyl", jak je používán zde, se vztahuje na alespoň jeden výše definovaný halogen připojený na výchozí molekulovou část přes výše definovanou alkylovou skupinu. Názorné příklady halogenalkylu zahrnují, ale není to nikterak limitováno, chlormethyl, 2-fluorethyl, trifluormethyl, pentafluorethyl, 2-chlor-3-fluorpentyl, apod.

Termín "halogenalkoxy", jak je používán zde, se vztahuje na alespoň jeden výše definovaný halogen připojený na výchozí molekulovou část přes výše definovanou alkoxy skupinu. Názorné příklady halogenalkoxy skupiny zahrnují, ale není to nikterak limitováno, 2-chlorethoxy skupinu, 2,2,2-trifluorethoxy skupinu, trifluormethyl, apod.

Termín „heteroaryl“, jak je používán zde, se vztahuje na monocyklické nebo bicyklické kruhové systémy. Monocyklický kruhový systém znázorněný příkladem na jakémkoliv 5-členné nebo 6-členném kruhu obsahujícím 1, 2, 3 nebo 4 heteroatomy nezávisle vybranými ze skupiny kyslíku, dusíku a síry. 5-členný kruh má 0 – 2 dvojně vazby a 6-členný kruh má 0 – 3 dvojně vazby. Názorné příklady monocyklických kruhových systémů zahrnují, ale není to nikterak limitováno, azetidin, azepin, aziridin, diazepin, 1,3-dioxolan, dioxan, dithian, furan, imidazol, imidazolin, imidazolidin, izothiazol, izothiazolin, izothiazolidin, izoxazol, izoxazolin, izoxalidin, morfolin, oxadiazol, oxadiazolin, oxadiazolidin, oxazol, oxazolin, oxazolidin, piperazin, piperidin, pyran, pyrazin, pyrazol, pyrazolin, pyrazolidin, pyridin, pyrimidin, pyridazin, pyrrol, pyrrolin, pyrrolidin, tetrahydrofuran, tetrahydrothiofen, tetrazin, tetrazol, thiadiazol, thiadiazolin, thiadiazolidin, thiazol, thiazolin, thiazolidin, thiofen, thiomorfolin, thiomorfolinsulfon, thiopyran, triazin, triazol, trithian, apod. Bicyklické kruhové systémy jsou znázorněny příklady jakéhokoliv výše uvedeného monocyklického kruhového systému kondenzovaného na výše definovanou arylovou skupinu, na výše definovanou cykloalkylovou skupinu, nebo jiné výše definované monocyklické kruhové systémy. Názorné příklady bicyklických kruhových systémů zahrnují, ale není to nikterak limitováno, např. benzimidazol, benzothiazol, benzothiadiazol, benzothiofen, benzoxadiazol, benzoxazol, benzofuran, benzopyran, benzothiopyran, benzodioxin, 1,3-benzodioxol, cinnolin, indazol, indol, indolin, indolizin, naftyridin, izobenzofuran, izobenzothiofen, izoindol, izoindolin, izochinolin, ftalazin, pyranopyridin, chinolin, chinolizin, chinoxalin, chinazolin, tetrahydroizochinolin, tetrahydrochinolin, a thiopyranopyridin.

Heteroarylové skupiny tohoto vynálezu mohou být substituovány 1, 2 nebo 3 substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající se z alkenylu, alkoxy skupiny, alkoxyalkoxy skupiny, alkoxykarbonylu, alkylu, alkylkarbonylu, alkylkarbonyloxy skupiny, alkylsulfinylu, alkylsulfonylu, alkylthio skupiny, alkynylu, arylu, azido skupiny, arylalkoxy skupiny, arylalkoxykarbonylu, arylalkylu, aryloxy skupiny, karboxy skupiny, kyano skupiny, cykloalkylu, ethylendioxy skupiny, formylu, halogenu, halogenalkylu, halogenalkoxy skupiny, heteroarylu, hydroxy skupiny, methylendioxy skupiny, merkapto skupiny, nitro

skupiny, oxo skupiny, sulfamylu, sulfo skupiny, sulfonátu, thioureylenu, ureylenu, $\text{NR}^{80}\text{R}^{81}$ (kde substituenty R^{80} a R^{81} jsou nezávisle vybrány z atomu vodíku, alkyly, alkylkarbonylu, arylu, arylalkylu a formylu) a $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{82}\text{R}^{83}$ (kde substituenty R^{82} a R^{83} jsou nezávisle vybrány z atomu vodíku, alkyly, arylu a arylalkylu).

Termín "hydroxy", jak je používán zde, se vztahuje na skupinu $-\text{OH}$.

Termín "hydroxyalkenyl", jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou hydroxy skupinu připojenou na výchozí molekulovou část přes výše definovanou alkenylovou skupinu. Názorné příklady hydroxyalkenylu zahrnují, ale není to nikterak limitováno, 4-hydroxybuten-1-yl, 5-hydroxypenten-1-yl, apod.

Termín "hydroxyalkyl", jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou hydroxy skupinu připojenou na výchozí molekulovou část přes výše definovanou alkylovou skupinu. Názorné příklady hydroxyalkylu zahrnují, ale není to nikterak limitováno, hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, 2-ethyl-4-hydroxyheptyl, apod.

Termín "nižší alkoxy", jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou nižší alkylovou skupinu připojenou na výchozí molekulovou část přes výše definovanou oxy skupinu. Názorné příklady nižší alkoxy skupiny zahrnují, ale není to nikterak limitováno, methoxy skupinu, ethoxy skupinu, propoxy skupinu, 2-propoxy skupinu, butoxy skupinu, *tert*-butoxy skupinu, apod.

Termín "nižší alkyl", jak je používán zde, se vztahuje na skupinu rozvětveného nebo nerozvětveného uhlovodíkového řetězce mající 1 až 4 atomy uhlíku. Názorné příklady nižšího alkyly zahrnují, ale není to nikterak limitováno, methyl, ethyl, n-propyl, izo-propyl, n-butyl, izo-butyl, tert-butyl, apod.

Termín "savec", jak je používán zde, má svůj obecný význam a zahrnuje lidské subjekty.

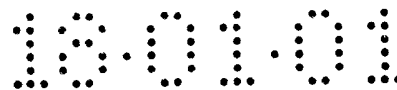
Termín "merkpto", jak je používán zde, se vztahuje na skupinu $-\text{SH}$.

Termín "methyldioxy", jak je používán zde, se vztahuje na skupinu $-\text{OCH}_2\text{O}-$, kde atomy kyslíku methyldioxyové skupiny jsou připojeny na dva přilehlé atomy uhlíku.

Termín "nitro", jak je používán zde, se vztahuje na skupinu $-\text{NO}_2$.

Termín "oxo", jak je používán zde, se vztahuje na část $=\text{O}$.

Termín "oxy", jak je používán zde, se vztahuje na část $-\text{O}-$.



Termín "sulfamyl", jak je používán zde, se vztahuje na skupinu -SO₂NR⁹⁴R⁹⁵, kde substituenty R⁹⁴ a R⁹⁵ jsou nezávisle vybrány z výše definovaného atomu vodíku, alkylu, arylu a arylalkylu.

Termín "sulfinyl", jak je používán zde, se vztahuje na skupinu -S(O)-.

Termín "sulfo", jak je používán zde, se vztahuje na skupinu -SO₃H.

Termín "sulfonát", jak je používán zde, se vztahuje na skupinu -S(O)₂OR⁹⁶, kde substituent R⁹⁶ je vybrán z výše definovaného alkylu, arylu a arylalkylu.

Termín "sulfonyl", jak je používán zde, se vztahuje na skupinu -SO₂-.

Termín "thio", jak je používán zde, se vztahuje na část -S-.

Termín "thioureylen", jak je používán zde, se vztahuje na -NR⁹⁷C(S)NR⁹⁸R⁹⁹, kde substituenty R⁹⁷, R⁹⁸ a R⁹⁹ jsou nezávisle vybrány z výše definovaného atomu vodíku, alkylu, arylu a arylalkylu.

Termín "ureylen", jak je používán zde, se vztahuje na -NR⁹⁷C(O)NR⁹⁸R⁹⁹, kde substituenty R⁹⁷, R⁹⁸ a R⁹⁹ jsou nezávisle vybrány z výše definovaného atomu vodíku, alkylu, arylu, arylalkylu.

Výhodné sloučeniny vzorce I zahrnují:

8-(3-Brom-4-fluorfenyl)-2,3,4,5,6,8-hexahydrodicyklopenta[b,e]pyridin-1,7-dion,

8-(3-Kyanofenyl)-2,3,4,5,6,8-hexahydrodicyklopenta[b,e]pyridin-1,7-dion,

8-(4-Chlor-3-nitrofenyl)-2,3,4,5,6,8-hexahydrodicyklopenta[b,e]pyridin-1,7-dion,

8-(3-Nitrofenyl)-2,3,4,5,6,8-hexahydrodicyklopenta[b,e]pyridin-1,7-dion,

8-(3-Chlor-4-fluorfenyl)-2,3,4,5,6,8-hexahydrodicyklopenta[b,e]pyridin-1,7-dion,

8-(3, 4-Dichlorfenyl)-2,3,4,5,6,8-hexahydrodicyklopenta[b,e]pyridin-1,7-dion,

8-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)-2,3,4,5,6,8-hexahydrodicyklopenta[b,e]pyridin-1,7-dion a

8-(3-Jod-4-fluorfenyl)-2,3,4,5,6,8-hexahydrodicyklopenta[b,e]pyridin-1,7-dion a

9-(3-Brom-4-fluorfenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-1*H*-cyklopenta[b]chinolin-1,8(4*H*)-dion,

4-(3-Brom-4-fluorfenyl)-2-methyl-5-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-cyklopenta[b]pyridin-3-karboxylová kyselina a

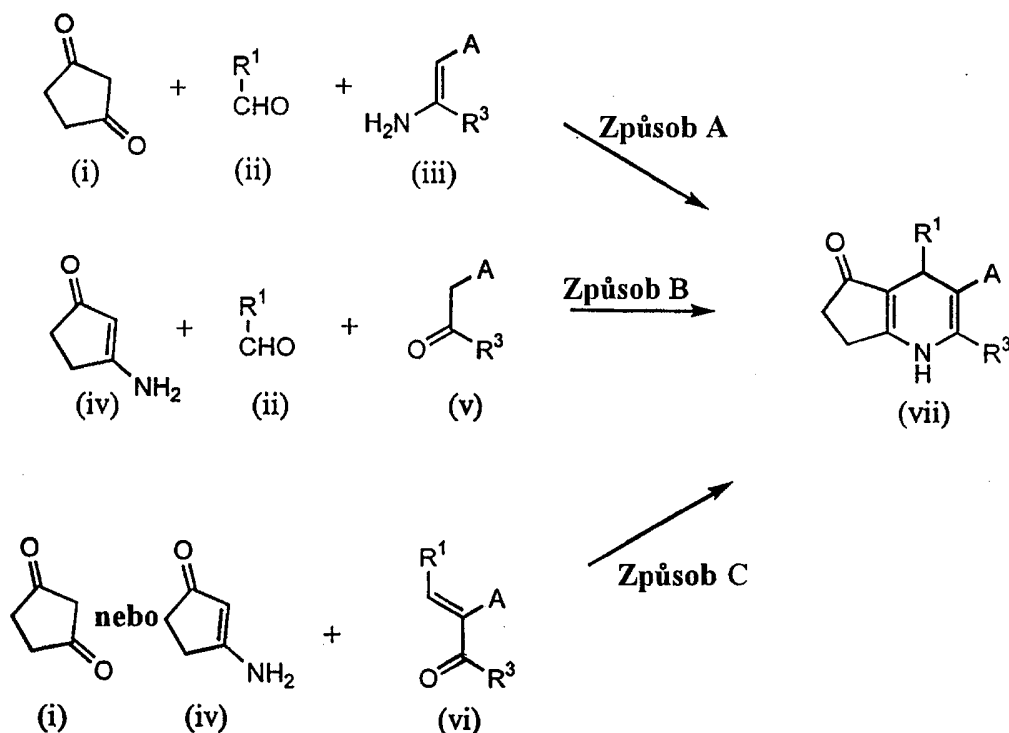
jejich farmaceuticky přijatelné soli, estery, amidy nebo jejich prekurzory léčiv.

Příprava sloučenin vynálezu

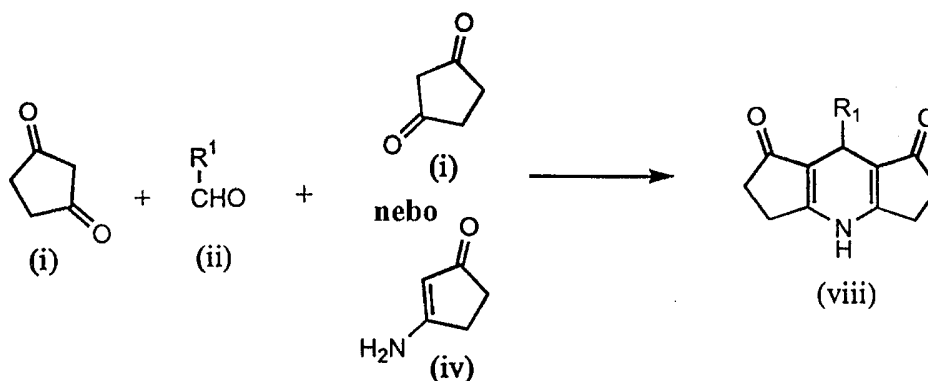
Sloučeniny a způsoby předloženého vynálezu budou lépe pochopeny ve spojitosti s následujícími schémata syntéz a způsobů, které ilustrují způsoby, kterými mohou být připraveny sloučeniny vynálezu.

Sloučeniny tohoto vynálezu mohou být připraveny různými syntetickými způsoby. Názorné postupy jsou uvedeny ve schématech 1 – 9. Pro schémata 1 – 9 je substituent R^1 vybrán z arylu a heteroarylu; A je vybráno z atomu vodíku, alkylu, kyano skupiny, halogenalkylu, heteroarylu, nitro skupiny a $-C(O)R^2$, kde substituent R^2 je vybrán z alkylu, halogenalkylu a hydroxy skupiny; substituent R^3 je vybrán z atomu vodíku, alkylu a halogenalkylu; A a substituent R^3 spojeny dohromady s atomy uhlíku, ke kterým jsou připojeny, mohou vytvořit 5-členný nebo 6-členný karbocyklický kruh, které může obsahovat 1 nebo 2 dvojně vazby a může být substituován 1 nebo 2 substituenty vybranými z alkenylu, alkoxy skupiny, alkoxyalkoxy skupiny, alkoxyalkylu, alkylu, alkynylu, arylalkoxy skupiny, halogenalkenylu, halogenalkylu, halogenu, hydroxy skupiny, hydroxyalkenylu, hydroxyalkylu, oxo skupiny a $-NR^4R^5$, kde substituenty R^4 a R^5 jsou nezávisle vybrány z atomu vodíku a nižšího alkylu; a přerušovaná čára může znamenat případnou dvojnou vazbu.

Schéma 1

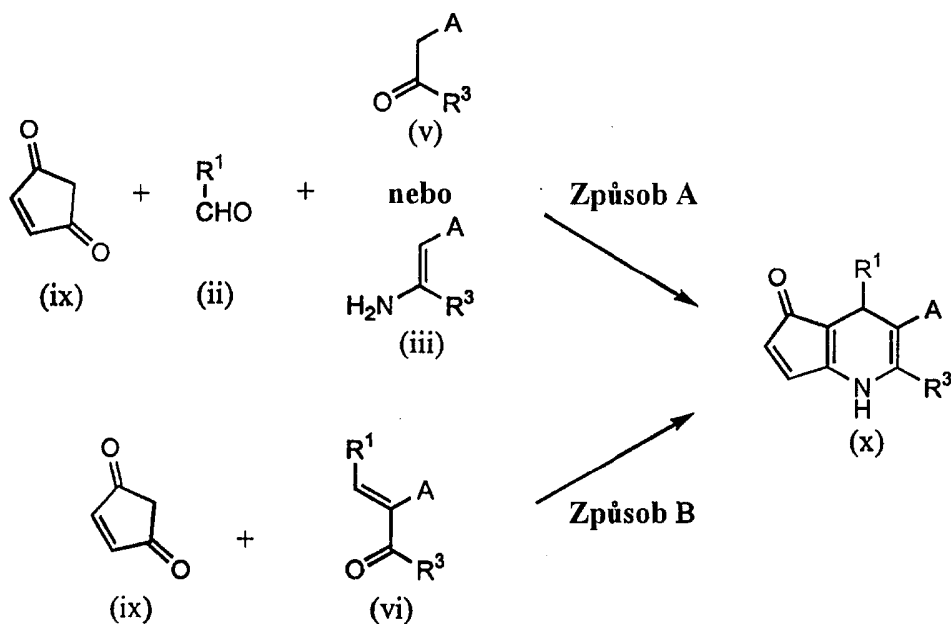


Jak je uvedeno ve schématu 1, dihydropyridiny vzorce (vii), kde substituenty R^1 , R^3 a A jsou definovány ve vzorci I, mohou být připraveny jedním ze tří hlavních způsobů. Podle způsobu A, 1,3-cyklopentandion (i) se může nechat reagovat s aldehydem (ii) a příslušnou enaminovou složkou (iii) při zahřívání v protickém rozpouštědle, např. ethanol, methanol, izopropanol, atd. nebo v dimethylformamidu (DMF) nebo acetonitrilu. Aby reakce došla, může být třeba další zahřívání s kyselinou, např. chlorovodíkovou, sírovou nebo toluensulfonovou. Podle způsobu B, 3-amino-2-cyklopenten-1-on (iv) se může nechat reagovat s aldehydem (ii) a příslušnou karbonylovou složkou (v) použitím stejných reakčních podmínek jako ve způsobu A. Podle způsobu C, 1,3-cyklopentandion (i) společně se zdrojem amoniaku, např. amoniak v ethanolu, octan amonný nebo hydroxid amonný, se může nechat reagovat za stejných podmínek jako ve způsobu A s enonovou (vi) složkou, která se připravila z aldehydu (ii) a karbonylové složky (v). V alternativním způsobu C, 3-amino-2-cyklopenten-1-on (iv) může být substituován za 1,3-cyklopentandion (i) a zdroj amoniaku a použijí se stejné reakční podmínky jako ve způsobu A.

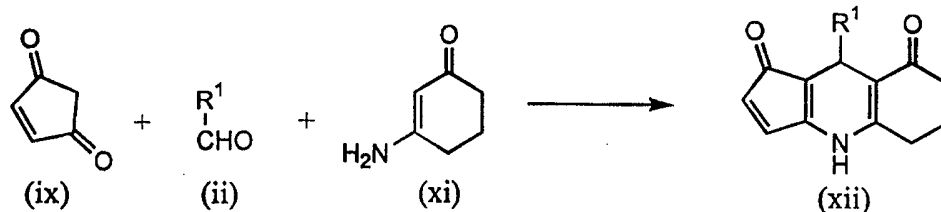
Schéma 2

Jak je uvedeno ve schéma 2, dihydropyridiny vzorce (viii), kde substituent R¹ je definován ve vzorci I, mohou být připraveny reakcí 2 ekvivalentů 1,3-cyklopentandionu (i) s aldehydem (ii) a zdrojem amoniaku, např. amoniak v ethanolu, octan amonný nebo hydroxid amonný, při zahřívání v protickém rozpouštědle, např. ethanolu, methanolu, izopropanolu, atd. nebo v dimethylformamidu (DMF) nebo acetonitrilu. Aby reakce doběhla, může být třeba další zahřívání s kyselinou, např. chlorovodíkovou, sírovou nebo toluensulfonovou. V alternativním způsobu C, 1,3-cyklopentandion (1) se může nechat reagovat s aldehydem (ii) a 3-amino-2-cyklopenten-1-onem (iv) při zahřívání ve výše uvedených stejných rozpouštědlech. Aby reakce doběhla, může být třeba další zahřívání s kyselinou, např. chlorovodíkovou, sírovou nebo toluensulfonovou.

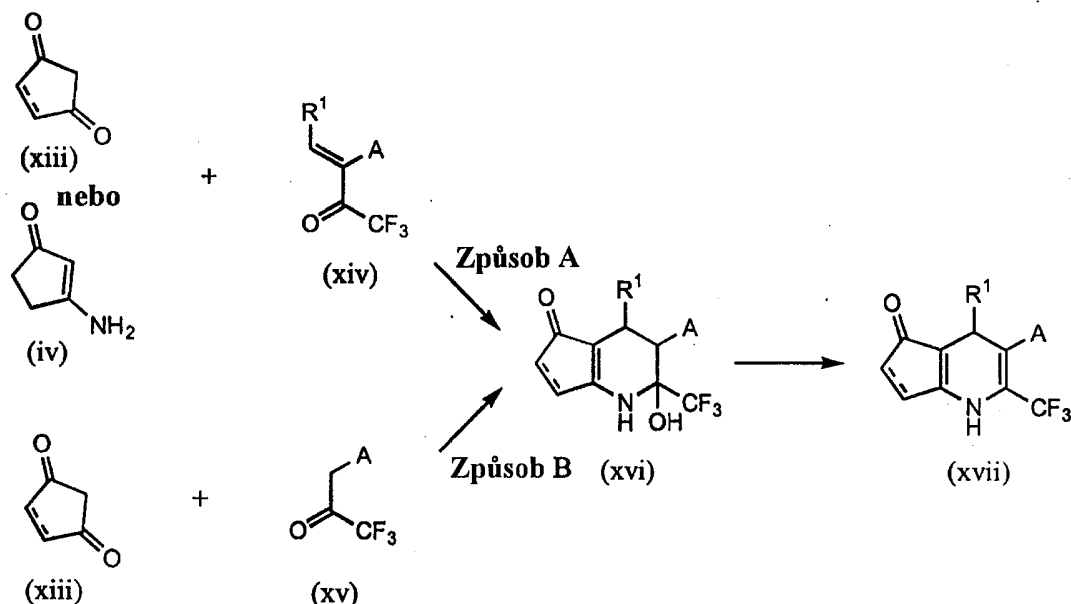
Schéma 3



Jak je uvedeno ve schéma 3, dihydropyridiny vzorce (x), kde substituenty R^1 , R^3 a A jsou definovány ve vzorci I, mohou být připraveny jedním ze dvou hlavních způsobů. Podle způsobu A, 1,3-cyklopentendion (ix) se může nechat reagovat s aldehydem (ii) a příslušnou karbonylovou složkou (v) společně se zdrojem amoniaku, např. amoniak v ethanolu, octanu amonný nebo hydroxid amonný při zahřívání v protickém rozpouštědle, např. ethanolu, methanolu, izopropanolu, atd. nebo v dimethylformamidu (DMF) nebo acetonitrilu. Aby reakce došla, může být třeba další zahřívání s kyselinou, např. chlorovodíkovou, sírovou nebo toluensulfonovou. Jiným způsobem, příslušný enamin (iii) může být substituován za karbonylovou složku (v) a zdroj amoniaku při použití stejných reakčních podmínek. Podle způsobu B, 1,3-cyklopentendion (i) společně se zdrojem amoniaku, např. amoniak v ethanolu, octan amonný nebo hydroxid amonný, se může nechat reagovat za stejných podmínek jako ve způsobu A s enonovou (vi) složkou, která se připravila z aldehydu (ii) a karbonylové složky (v).

Schéma 4

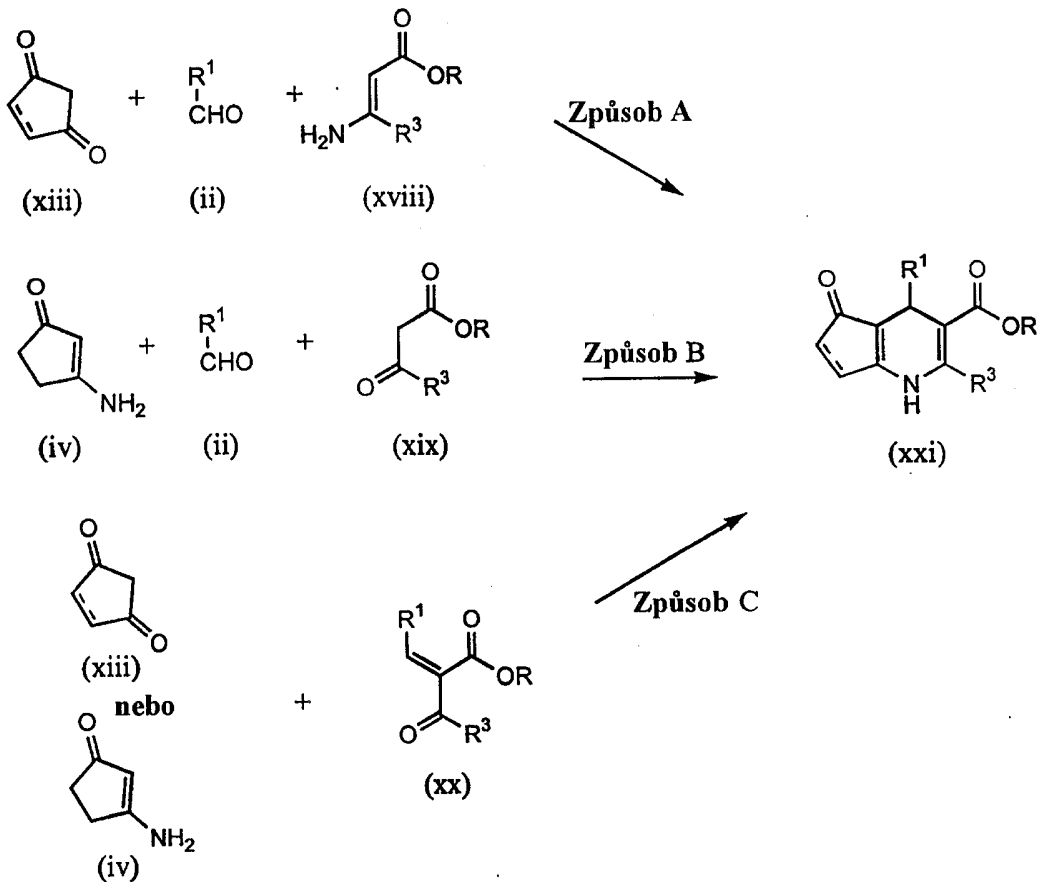
Jak je uvedeno ve schéma 4, dihydropyridiny obecného vzorce (xii), kde substituent R^1 je definován ve vzorci I, mohou být připraveny reakcí 1,3-cyklopentendionu (ix) s aldehydem (ii) a 3-amino-2-cyklohexen-1-onem (xi) při zahřívání v protickém rozpouštědle, např. ethanolu, methanolu, izopropanolu, atd. nebo v dimethylformamidu (DMF) nebo acetonitrilu.

Schéma 5

Jak je uvedeno ve schéma 5, dihydropyridiny vzorce (xvii), kde substituent R^1 a A jsou definovány ve vzorci I, mohou být připraveny jedním ze dvou hlavních způsobů. Podle způsobu A, 1,3-cyklopentandion nebo 1,3-cyklopentendion, uvedený v (xiii) společně se zdrojem amoniaku, např. amoniak v ethanolu, octan amonný nebo hydroxid amonný, mohou být zahřívány v protickém rozpouštědle, např. ethanolu, methanolu, izopropanolu, atd. nebo v dimethylformamidu (DMF) nebo acetonitrilu, s enonovou složkou (xiv), která se

připravila z aldehydu (ii) a karbonylové složky (xv). Meziprodukt hemiaminal (xvi) nebo požadovaný dihydropyridin (xvii) mohou být izolovány. V případě, kde hemiaminal (xvi) je izolován, může být k provedení úplné reakce převeden na dihydropyridin (xvii) zahříváním s kyselinou, např. chlorovodíkovou, sírovou nebo toluensulfonovou, za inertní atmosféry, např. za atmosféry dusíku nebo argonu. Tato dehydratační reakce může být také dosažena použitím POCl_3 v pyridinu. Jiným způsobem, 3-amino-2-cyklopenten-1-on (iv) může být substituován za 1,3-cyklopentandion (xiii), přičemž není přítomna dvojná vazba, a amoniak ve způsobu A. Podle způsobu B, 1,3-cyklopentandion nebo 1,3-cyklopentendion (xiii) společně se zdrojem amoniaku, např. amoniak v ethanolu, octan amonný nebo hydroxid amonný, mohou být zahřívány v protickém rozpouštědle, např. ethanolu, methanolu, izopropanolu, atd. nebo v dimethylformamidu (DMF) nebo acetonitrilu s karbonylovou složkou (xv). Jakýkoliv hemiaminální meziprodukt (xvi) obdrženy tímto způsobem může být konvertován na výše uvedený dihydropyridin (xvii).

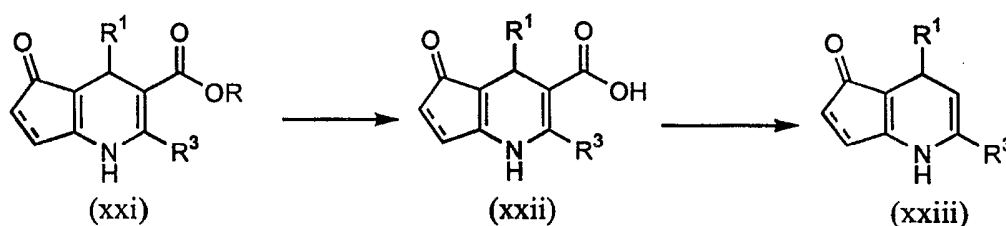
Schéma 6



Jak je uvedeno ve schéma 6, dihydropyridiny vzorce (xxi), kde substituenty R^1 a R^3 jsou definovány ve vzorci I a substituent R je vybrán ze skupiny sestávající se z alkylu, arylalkylu, kyanoalkylu a skupiny chránící karboxy skupiny, mohou být připraveny jedním ze tří hlavních způsobů. Podle způsobu A, 1,3-cyklopentandion nebo 1,3-cyklopentendion (xiii) se může nechat reagovat s aldehydem (ii) a příslušnou enaminovou složkou (xviii) při zahřívání v protickém rozpouštědle, např. ethanol, methanol, izopropanol, atd. nebo v dimethylformamidu (DMF) nebo acetonitrilu. Aby reakce došla, může být třeba další zahřívání s kyselinou, např. chlorovodíkovou, sírovou nebo toluensulfonovou. Podle způsobu B, 3-amino-2-cyklopenten-1-on (iv) se může nechat reagovat s aldehydem (ii) a příslušnou karbonylovou složkou (v) použitím stejných reakčních podmínek jako ve způsobu A. Podle způsobu C, 1,3-cyklopentandion nebo 1,3-cyklopentendion (xiii) společně se zdrojem amoniaku, např. amoniak v ethanolu, octan amonný nebo hydroxid amonný, se může

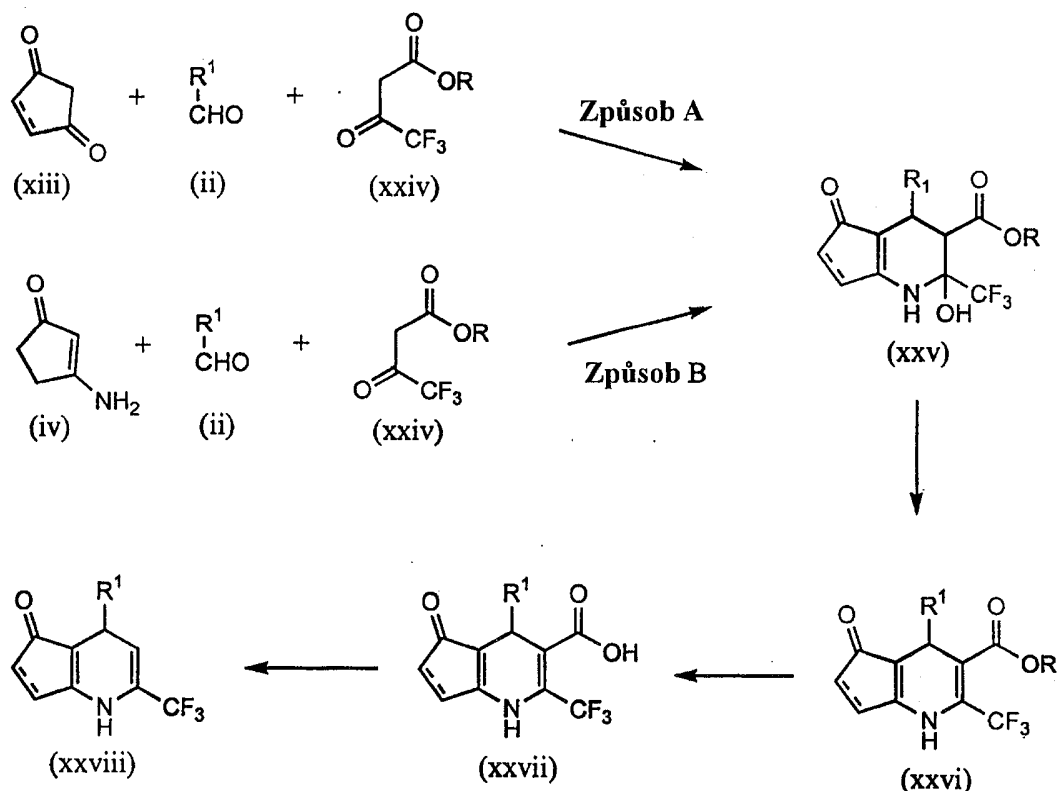
nechat reagovat za stejných podmínek jako pro způsob A s enonovou (xx) složkou, která se připravila z aldehydu (ii) a karboxylové složky (xix). V alternativním způsobu C, 3-amino-2-cyklopenten-1-on (iv) může být substituován za 1,3-cyklopentandion (xiii), přičemž dvojná vazba není přítomna, a zdroj amoniaku použitím stejných reakčních podmínek.

Schéma 7



Jak je uvedeno ve schéma 7, dihydropyridiny (xxiii) mohou být připraveny z esterů karboxylové kyseliny (xxi), kde substituenty R¹ a R³ jsou definovány ve vzorci I a substituent R je vybrán ze skupiny sestávající se z alkyly, arylalkylu, kyanoalkylu a skupiny chránící karboxy skupiny. Estery mohou být štěpeny na karboxylové kyseliny (xxii) za různých podmínek v závislosti na charakteru substituentu R. V případech, kde substituent R je alkylová skupina, tento způsob může být nejlépe proveden pomocí chloridu boritého (BCl₃) v rozpouštědle, např. dichlormethanu nebo chloroformu. Pro případy, kde substituent R je kyanoethyl, může být toto štěpení provedeno reakcí s bází, např. uhličitanu draselného v rozpouštědle. Jiné typy esterů mohou být odstraněny způsoby známými odborné veřejnosti, např. působením kyseliny nebo hydrogenolýzou. Skupina karboxylové kyseliny (xxii) může být také odstraněna dekarboxylací k získání dihydropyridinů (xxiii). Typické podmínky zahrnují zahřívání v rozpouštědle, např. ethanolu nebo toluenu za nepřítomnosti nebo přítomnosti kyseliny, např. kyseliny chlorovodíkové, sírové nebo toluensulfonové, za inertní atmosféry, např. dusíkové nebo argonové.

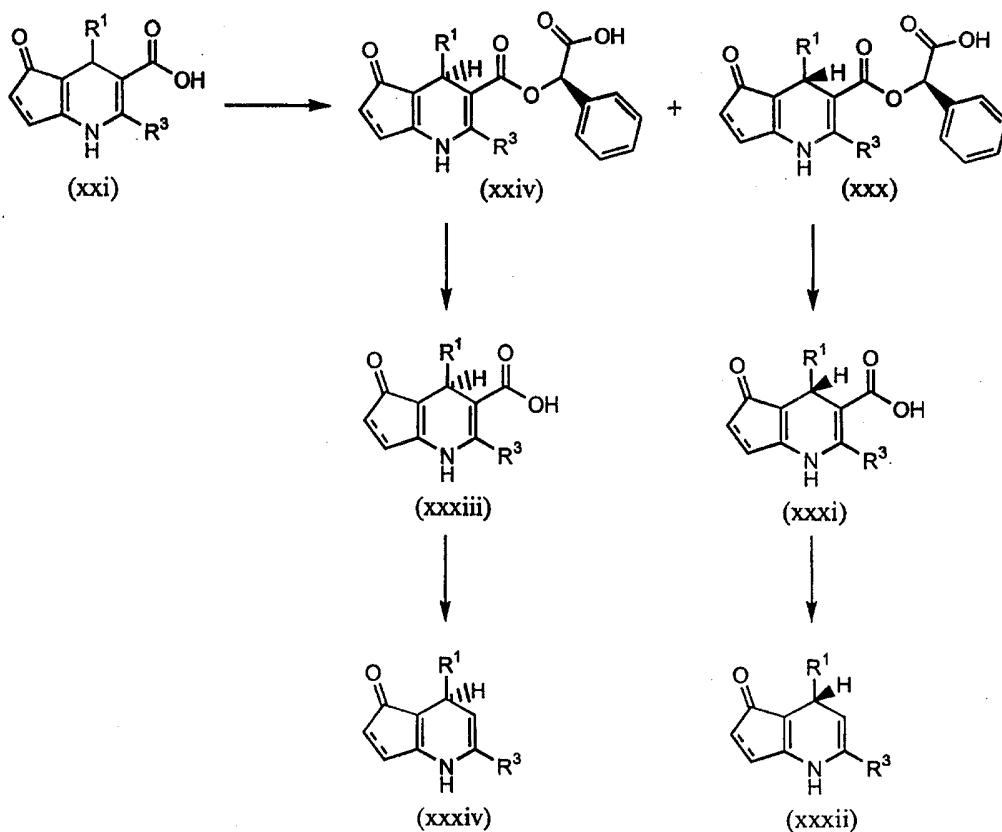
Schéma 8



Jak je uvedeno ve schéma 8, hemiaminaly vzorce (xxv), kde substituent R^1 je definován ve vzorci I a substituent R je vybrán ze skupiny sestávající se z alkyly, arylalkyly, kyanoalkyly a skupiny chránící karboxy skupiny, mohou být připraveny jedním ze tří hlavních způsobů. Podle způsobu A, 1,3-cyklopentandion nebo 1,3-cyklopentendion (xiii) a aldehyd (ii) společně se zdrojem amoniaku, např. amoniak v ethanolu, octan amonný nebo hydroxid amonný, mohou být zahřívány v protickém rozpouštědle, např. ethanolu, methanolu, izopropanolu, atd. nebo v dimethylformamidu (DMF) nebo acetonitrilu s β -ketoesterovou složkou (xxiv). Podle způsobu B, 3-amino-2-cyklopenten-1-on (iv) může být substituován za 1,3-cyklopentandion (xiii), přičemž dvojná vazba není přítomna, a zdroj amoniaku za stejných reakčních podmínek jako ve způsobu A. Hemiaminální meziproduct (xxv) nebo požadovaný dihydropyridin (xxvi) mohou být izolovány. V případě, kde je izolován hemiaminal (xxv), může být k provedení úplné reakce konvertován na dihydropyridin (xxvi) zahříváním s kyselinou, např. kyselinou chlorovodíkovou, sírovou nebo toluensulfonovou, za inertní atmosféry, např. dusíkové nebo argonové. Tato dehydratační reakce

může být také provedena pomocí POCl_3 v pyridinu. Estery karboxylové kyseliny (xxvi) mohou být štěpeny na karboxylové kyseliny (xxvii) za různých podmínek v závislosti na charakteru substituentu R. V případech, kde substituent R je alkylová skupina, tento způsob může být nejlépe proveden pomocí chloridu boritého (BCl_3) v rozpouštědle, např. dichlormethanu nebo chloroformu. Pro případy, kde substituent R je kyanoethyl, může být toto štěpení provedeno reakcí s bází, např. uhličitan draselný v rozpouštědle. Jiné typy esterů mohou být odstraněny způsoby známými odborné veřejnosti, např. působením kyseliny nebo hydrogenolýzou. Skupina karboxylové kyseliny (xxvii) může být také odstraněna dekarboxylací k získání dihydropyridinů (xxviii). Typické podmínky zahrnují zahřívání v rozpouštědle, např. ethanolu nebo toluenu za nepřítomnosti nebo přítomnosti kyseliny, např. kyseliny chlorovodíkové, sírové nebo toluensulfonové, za inertní atmosféry, např. dusíkové nebo argonové.

Schéma 9



Jak je uvedeno ve schéma 9, kde substituenty R^1 a R^3 jsou definovány ve vzorci I, příklady předloženého vynálezu, které mají chirální centrum a tím existují v racemické formě, mohou být separovány do jednotlivých enantiomerů způsoby uvedenými ve schéma 9. Racemické karboxylové kyseliny (xxi) mohou být konvertovány na meziprodukt – chloridu kyseliny pomocí thionylchloridu, oxalylchloridu nebo podobných činidel. Obecně není chlorid kyseliny izolován, ale reakce probíhá přímo s (R) nebo (S) kyselinou mandlovou k připravení směsi diastereoizomerních esterů kyseliny mandlové (xxiv) a (xxx), které mohou být separovány pomocí sloupcové chromatografie na sloupci silikagelu. Jednotlivé separované estery mandlové kyseliny (xxiv) a (xxx) mohou být štěpeny na enantiomerně čisté karboxylové kyseliny (xxxiii) a (xxxii) reakcí s BCl_3 v rozpouštědle, např. dichlormethanu nebo chloroformu. Jiným způsobem, estery mandlové kyseliny (xxiv) a (xxx) mohou být nejprve konvertovány na odpovídající methylestery reakcí s methoxidem sodným v methanolu před štěpením na výše popsané karboxylové kyseliny. Jiné způsoby separace karboxylových kyselin (xxiv) a (xxx) na jednotlivé enantiomery zahrnují reakci racemické karboxylové kyseliny

(xxi)

s

α -methylbenzylaminem nebo fenylglycinolem a separaci diastereoizomerních solí krystalizací. Skupina karboxylové kyseliny jednotlivých enantiomerů (xxxiii) a (xxxii) může být také odstraněna dekarboxylací k získání chirálních dihydropyridinů (xxxiv) a (xxxii). Typické podmínky zahrnují zahřívání v rozpouštědle, např. ethanolu nebo toluenu za nepřítomnosti nebo přítomnosti kyselin, např. chlorovodíkové kyseliny, sírové nebo toluensulfonové kyseliny, za inertní atmosféry, např. dusíkové nebo argonové. Racemické sloučeniny předloženého vynálezu mohou být také separovány na jednotlivé enantiomery chirální chromatografií.

Zkratky

Používány byly následující zkratky: K_2CO_3 pro uhličitan draselný, $LiAlH_4$ pro hydridohlinitan lithný, AlH_3 pro hydrid hlinitý, BH_3 pro borovodík, $BH_3 \cdot DMS$ pro komplex borovodíku a dimethylsulfidu, DMF pro dimethylformamid, DMSO pro dimethylsulfoxid, Et_3N pro triethylamin, Et_2O pro diethylether, EtOAc pro

ethylacetát, EtOH pro ethanol, KOtBu pro *tert*-butoxid draselný, LDA pro diizopropylamid lithný, MeOH pro methanol, NaOMe pro methoxid sodný, NaOH pro hydroxid sodný, HCl pro chlorovodíkovou kyselinu, H₂/Pd pro atom vodíku a palladium jako katalyzátor, iPrOH pro izopropylalkohol a THF pro tetrahydrofuran, kat. TFA pro katalytickou trifluoroctovou kyselinu, TFA pro katalytickou trifluoroctovou kyselinu, PPh₃/CCl₄ pro trifenyfosfin/ tetrachlórmetan a n-BuLi pro n-butyllithium.

Sloučeniny a způsoby předloženého vynálezu budou lépe porozuměny v souvislosti s následujícími příklady, které mají ilustrativní charakter a nemají nikterak omezovat rozsah vynálezu. Všechny citace jsou zde doplněny jako odkaz.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

8-(3-Brom-4-fluorfenyl)-2,3,4,5,6,8-hexahydrodicyklopenta[b,e]pyridin-1,7-dion

Roztok 3-aminocyklopent-2-en-1-onu (97 mg, 1,0 mmol), 1,3-cyklopentandionu (98 mg, 1,0 mmol) a 3-brom-4-fluorbenzaldehydu (203 mg, 0,99 mmol) v ethylalkoholu (4 ml) se zahřívá při teplotě 80°C po dobu 3 dnů v uzavřené baňce. Reakce se ochladí, rozpouštědlo odpaří a surový zbytek se podrobí zrychlené „flash“ chromatografii (5% methylalkohol/methylenchlorid), čímž se získá 133 mg hemiaminalového meziprojektu. Tento meziprojekt se nechá reagovat s 1,0 M HCl/diethyletherem (1 ml) v ethylalkoholu při refluxování přes noc. Reakce se ochladí, rozpouštědlo se odpaří, pevná látka se trituruje horkým ethylacetátem, spojí, promyje ethylacetátem a suší, čímž se získá 96 mg požadované sloučeniny jako pevného činiva.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,32 (m, 4H), 2,55-2,80 (m, 4H), 4,51 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H), 10,63 (s, 1H);

MS (APCI-) m/z 360 (M-H)⁻;

Analyticky vypočteno pro $C_{17}H_{13}BrFNO_2$: C, 56,37; H, 3,61; N, 3,86. Zjištěno: C, 56,80; H, 3,89; N, 3,53.

Příklad 2

8-(3-Kyanofenyl)-2,3,4,5,6,8-hexahydrodicyklopenta[b,e]pyridin-1,7-dion

3-Kyanobenzaldehyd (0,131 g, 1,00 mmol) se zpracovává podle způsobu z příkladu 1. Čištění zrychlenou chromatografií (5% methylalkohol/methylenchlorid) 0,136 g požadované sloučeniny jako šedé tuhé látky.

1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,32 (t, 4H), 2,68 (m, 4H), 4,58 (s, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,55 (m, 3H), 10,61 (s, 1H);

MS (APCI $^+$) m/z 291 (M+H) $^+$, MS (APCI $^-$) m/z 289 (M-H) $^-$;

Analyticky vypočteno pro $C_{18}H_{14}N_2O_2 \cdot 0,6H_2O$: C, 71,80; H, 5,09; N, 9,30. Zjištěno: C, 71,48; H, 5,22; N, 8,90.

Příklad 3

8-(4-Chlor-3-nitrofenyl)-2,3,4,5,6,8-hexahydrodicyklopenta[b,e]pyridin-1,7-dion

4-Chlor-3-nitrobenzaldehyd (0,186 g, 1,00 mmol) se zpracovává podle způsobu z příkladu 1. Produkt se spojí, promyje ethylalkoholem a suší, čímž se získá 0,110 g požadované sloučeniny jako šedé tuhé látky.

1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,32 (t, 4H), 2,68 (m, 4H), 4,62 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,80 (s, 1H), 10,68 (s, 1H);

MS (APCI $^+$) m/z 345 (M+H) $^+$, MS (APCI $^-$) m/z 343 (M-H) $^-$;

Analyticky vypočteno pro $C_{17}H_{13}ClN_2O_4 \cdot 0,2H_2O$: C, 58,61; H, 3,88; N, 8,04. Zjištěno: C, 58,57; H, 4,24; N, 7,66.

Příklad 4

8-(3-Nitrofenyl)-2,3,4,5,6,8-hexahydrodicyklopenta[b,e]pyridin-1,7-dionu

3-Nitrobenzaldehyd (0,151 g, 1,00 mmol) se zpracovává podle způsobu z příkladu 1. Pevná látka se spojí, promyje ethylalkoholem a suší, čímž se získá 0,120 g požadované sloučeniny jako žluté pevné látky.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2,32 (t, 4H), 2,70 (m, 4H), 4,67 (s, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,01 (m, 2H), 10,68 (s, 1H);

MS (APCI $^+$) m/z 311 (M+H) $^+$, MS (APCI $-$) m/z 309 (M-H) $^-$;

Analyticky vypočteno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 65,80; H, 4,55; N, 9,03. Zjištěno: C, 65,56; H, 4,55; N, 8,95.

Příklad 5

8-(3-Chlor-4-fluorfenyl)-2,3,4,5,6,8-hexahydrodicyklopenta[b,e]pyridin-1,7-dion

3-Chlor-4-fluorbenzaldehyd (0,158 g, 1,00 mmol) se zpracovává podle způsobu z příkladu 1. Pevná látka se spojí, promyje methylenchloridem a suší, čímž se získá 0,113 g požadované sloučeniny jako růžové pevné látky.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2,32 (t, 4H), 2,67 (m, 4H), 4,51 (s, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 10,61 (s, 1H);

MS (APCI $^+$) m/z 318 (M+H) $^+$, MS (APCI $-$) m/z 316 (M-H) $^-$;

Analyticky vypočteno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClFNO}_2 \cdot 0,25\text{CH}_2\text{Cl}_2$.

Příklad 6

8-(3,4-Dichlorfenyl)-2,3,4,5,6,8-hexahydrodicyklopenta[b,e]pyridin-1,7-dion

3,4-Dichlorbenzaldehyd (0,175 g, 1,00 mmol) se zpracovává podle způsobu z příkladu 1. Pevná látka se spojí, promyje ethylalkoholem a suší, čímž se získá 0,164 g požadované sloučeniny jako růžové pevné látky.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2,32 (t, 4H), 2,67 (m, 4H), 4,52 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 10,64 (s, 1H);

MS (APCI $^+$) m/z 334 (M+H) $^+$; MS (APCI $-$) m/z 332 (M-H) $^-$;

Analyticky vypočteno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_2 \cdot 0,25\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 58,29; H, 3,83; N, 3,94. Zjištěno: C, 58,14; H, 4,18; N, 3,92.

Příklad 7

8-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)-2,3,4,5,6,8-hexahydrodicyklopenta[b,e]pyridin-1,7-dionu

2,1,3-Benzoxadiazol-5-aldehyd (0,296 g, 2,00 mmol), připravený podle způsobu Gaska (*Eur. J. Med. Chem.* 1996, 31, 3), se zpracovává podle způsobu z příkladu 1. Surový produkt se čistí zrychlenou chromatografií na sloupci silikagelu (10% ethanol/methylenchlorid), čímž se získá 0,10 g požadované sloučeniny.

Teplota tání 272-273°C;

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,34 (t, 4H), 2,53-2,81 (m, 4H), 4,68 (s, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,92 (d, 1H), 10,71 (s, 1H);

MS (ESI) m/z 308 (M+H) $^+$;

Analyticky vypočteno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$: C, 63,64; H, 4,55; N, 13,09. Zjištěno: C, 63,76; H, 4,36; N, 12,74.

Příklad 8

8-(3-Jod-4-fluorfenyl)-2,3,4,5,6,8-hexahydrodicyklopenta[b,e]pyridin-1,7-dion

Příklad 8A

3-Amino-4-fluorbenzylalkohol

3-Amino-4-fluorbenzoová kyselina (15 g, 97 mmol) v THF při teplotě 0°C se nechá reagovat s 1,0 M $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (50 ml) za stálého míchání přes noc při pokojové teplotě. Přidá se dalších 130 ml 1,0 M $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ a míchá se po dobu 10 hodin. Reakční směs se zháší přidáním methanolu, míchá 3 hodiny při pokojové teplotě, rozpouštědlo se odpaří a produkt se rozdělí mezi vodný hydrouhlčitan sodný/methylenchlorid. Organická vrstva se suší (síran sodný), filtruje a rozpouštědlo se odpaří. Surový produkt se čistí zrychlenou chromatografií na sloupci silikagelu (ethylacetát/hexan 1: 1), čímž se získá 7,0 g požadované sloučeniny.

^1H NMR (CDCl_3) δ 4,58 (s, 2H), 6,67 (br m, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,95 (t, 1H).

Příklad 8B**4-Fluor-3-jodbenzylalkohol**

Produkt z příkladu 8A (7,0 g, 50 mmol) ve vodě (100 ml) při teplotě 0°C se nechá pomalu reagovat s koncentrovanou kyselinou sírovou (30 ml) v takové míře, aby se teplota udržela pod 10°C, pak se po kapkách nechá reagovat s vodným roztokem dusitanu sodného (3,45 g, 50 mmol). Tento roztok se pak přidá do roztoku jodidu draselného (8,13 g, 50 mmol) ve vodě (15 ml), zahřívá při teplotě 60°C po dobu 2 hodin, ochladí a extrahuje methylenchloridem. Organická fáze se promyje 10% hydroxidem sodným, 1 M thiosíranem sodným, 10% kyselinou chlorovodíkovou, vodným hydrouhličitanem sodným, suší (síran sodný), filtruje a rozpouštědlo se odpaří. Surový produkt se čistí zrychlenou chromatografií na sloupci silikagelu (ethylacetát/hexan 7: 3), čímž se získá 6,4 g požadované sloučeniny.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,69 (t, 1H), 4,66 (d, 2H), 7,05 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H).

Příklad 8C**4-Fluor-3-jodbenzaldehyd**

Produkt z příkladu 8B (6,4 g, 26 mmol) v chlorformu (300 ml) se nechá reagovat s oxidem manganičitým (4,5 g, 50 mmol) a míchá přes noc. Do reakční směsi se přidá další oxid manganičitý (2,25 g) a míchá se přes noc. Kašovitá směs se filtruje a rozpouštědlo se odpaří. Surový produkt se čistí zrychlenou chromatografií na sloupci silikagelu (ethylacetát/hexan 1: 4), čímž se získá 1,9 g požadované sloučeniny.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,23 (t, 1H), 7,89 (m, 1H), 8,32 (dd, 1H), 9,91 (s, 1H).

Příklad 8D**8-(3-Jod-4-fluorfenyl)-2,3,4,5,6,8-hexahydrodicyklopenta[b,e]pyridin-1,7-dionu**

4-Fluor-3-jodbenzaldehyd (0,50 g, 2,0 mmol) se zpracovává podle způsobu z příkladu 1, čímž se získá 0,30 g požadované sloučeniny.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,82 (t, 4H), 2,55-2,79 (m, 4H), 4,48 (s, 1H), 7,1 (t, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,58 (dd, 1H);

MS (ESI) m/z 410 ($M+H$) $^+$;

Analyticky vypočteno pro $C_{17}H_{13}FNO_2$: C, 49,89; H, 3,20; N, 3,42. Zjištěno: C, 49,62; H, 3,36; N, 3,28.

Příklad 9

9-(3-brom-4-fluorfenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-1*H*-cyklopenta[b]chinolin-1,8(4*H*)-dion

Roztok 4-cyklopenten-1,3-dionu (1,14 g, 10,2 mmol), 3-brom-4-fluorbenzaldehydu (2,05 g, 10,1 mmol) a 3-amino-2-cyklohexenonu (1,14 g, 10,2 mmol) v absolutním ethanolu (50ml) se míchá magnetickým míchadlem a zahřívá při refluxu po dobu 36 hodin. Směs se vakuově filtruje a pevná látka se promyje ethylacetát-hexanem. Filtrát se koncentruje a zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu (100 g) mobilní fází EtOAc-hexany (75: 25), pak EtOAc, nakonec EtOAc-EtOH (95: 5). Produkt se obdrží jako snědá krystalická pevná látka (720 mg, 1,92 mmol).

Teplota tání > 260.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,79 (m, 1H); 1,90 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 4,86 (s, 1H), 7,15 (m, 4H), 7,38 (dd, 1H, $J=6,8, 2,0$ Hz), 9,52 (s, 1H);

MS (APCI $^+$) m/z 390 ($M+18$) $^+$;

Analyticky vypočteno pro $C_{18}H_{13}BrFNO_2$: C, 57,77; H, 3,50; N, 3,74. Zjištěno: C, 57,62; H, 3,56; N, 3,58.

Příklad 10

4-(3-brom-4-fluorfenyl)-2-methyl-5-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-cyklopenta[b]pyridin-3-karboxylové kyseliny

Příklad 10A

methyl 4-(3-brom-4-fluorfenyl)-2-methyl-5-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-cyklopenta[b]pyridin-3-karboxylát

3-Brom-4-fluorbenzaldehyd (3,045 g, 15 mmol), methylacetoacetát (2,09 g, 18 mmol) a 3-aminocyklopent-2-enon (1,45 g, 15 mmol) se zahřívají při teplotě 65°C v methylalkoholu po dobu 5 dnů. Reakce se nechá zchladit na pokojovou teplotu a bílý precipitát se spojí, promyje methylalkoholem a suší, čímž se získá 2,29 g požadované sloučeniny. Zrychlená chromatografie (5% methylalkohol/methylenchlorid) filtrátu poskytne dalších 1,46 g požadované sloučeniny.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,45 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 4,90 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,37 (d, 1H);

MS (APCI⁺) m/z 380 (M+H)⁺;

Analyticky vypočteno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrFNO}_3$: C, 53,70; H, 3,98; N, 3,68. Zjištěno: C, 53,57; H, 3,91; N, 3,48.

Příklad 10B

4-(3-brom-4-fluorfenyl)-2-methyl-5-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-cyklopenta[b]pyridin-3-karboxylové kyseliny

Suspenze produktu z příkladu 10A (1,90 g, 5,0 mmol) v methylenchloridu (10 ml) při teplotě 5°C pod atmosférou dusíku se nechá reagovat s 1M chloridem boritým v methylenchloridu (40 ml), míchá přes noc, zháší v ledové vodě (100 ml) a ethylacetátu (30 ml) a odstraní se voda. Suspenze produktu v ethylacetátu se filtruje, filtrační koláč se promyje ethylacetátem a suší, čímž se získá 1,26 g požadované sloučeniny jako oranžovorůžové pevné látky.

Teplota tání 211-214°C;

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2,24 (t, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,55 (t, 2H), 4,68 (s, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 9,72 (s, 1H), 11,87 (s, 1H);

MS (APCI⁻) m/z 364 (M-H)⁻;

Analyticky vypočteno pro $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrFNO}_3 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$: C, 51,84; H, 3,67; N, 3,78. Zjištěno: C, 51,62; H, 3,90; N, 3,62.

Stanovení aktivity otevírání draslíkových kanálů

Stanovení membránové hyperpolarizace

Sloučeniny byly vyhodnoceny na aktivitu k otevírání draslíkových kanálů za použití primárně kultivovaných buněk močového měchýře (GPB) morčete.

Pro přípravu buněk hladkého svalu močového měchýře byl močový měchýř odstraněn ze samce morčete (Hartley, Charles River, Wilmington, MA) vážícího 300 – 400 g a umístěn do ledem chlazeného Krebsova roztoku zbaveného Ca^{2+} (složení. mM:KCl, 2,7; KH_2PO_4 , 1,5; NaCl, 75; Na_2HPO_4 , 9,6; $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 8; MgSO_4 , 2; glukosa, 5; HEPES, 10; pH 7,4). Buňky se izolovaly výše uvedenou enzymatickou disociací s malými modifikacemi (Klockner, U. and Isenberg, G., *Pflugers Arch.* 1985, 405, 329 – 339), zde je uvedeno jako odkaz. Močový měchýř se rozčlenil na několik malých částí a inkuboval v 5 ml Krebsova roztoku obsahujícího 1 mg/ml kolagenasy (Sigma, St. Louis, MO) a 0,2 mg/ml pronasy (Calbiochem, La Jolla, CA) za stálého míchání v buněčném inkubátoru po dobu 30 minut. Směs se pak centrifugovala při 1300 x g po dobu 5 minut a pelety se znovu suspendovaly v Dulbeccově PBS (GIBCO, Gaithersburg, MD) a znovu centrifugovaly k odstranění zbylého enzymu. Buněčné pelety se znovu suspendovaly v 5 ml růstového média (složení: Dulbeccovo modifikované Eagle's medium doplněné 10% fetálního bovinního séra, 100 jednotkami/ml penicilinu, 100 jednotkami/ml streptomycinu a 0,25 mg/ml amfotericinu B) a dále disociovaly pipetováním suspenze pomocí nad ohněm sterilizovaných Pasteurových pipet a prostrčením skrz mesh membránu z polypropylenu (Spectrum, Houston, TX). Hustota buněk byla upravena na 100000 buněk/ml resuspenzací v růstovém médiu. Pro studie membránového potenciálu se buňky umístily do černých plátů o 96 destičkách s čirým dnem (Packard) v hustotě 20000 buněk/destičku a udržovaly v buněčném inkubátoru s 90% vzduchem: 10% CO_2 dokud nesplývaly. Provedlo se ověření, zda jde o typ buněk hladkého svalu pomocí cytoskeletálního značení použitím monoklonálního antihumánního aktinu hladkého svalu získaného z myši (Biomeda, Foster City, CA).

Funkční aktivita v draslíkových kanálech byla měřena vyhodnocením změn v membránovém potenciálu použitím barviva bis-oxonal DiBAC(4)₃ (Molecular Probes) v systému pro kinetické stanovení o 96 destičkách plátového snímacího zařízení fluorescentního zobrazení („Fluorescent Imaging Plate

Reader“=FLIPR) (K. S. Schroeder *et al.*, *J. Biomed. Screen.*, v. 1, s. 75 – 81 (1996)). DIBAC(4)₃ je aniontové potenciometrické čidlo, které se rozděluje v závislosti na membránovém potenciálu mezi dvě fáze a to mezi buněčnou fází a fází extracelulárního roztoku. Se vzrůstajícím membránovým potenciálem (např., depolarizace K⁺) se čidlo dále rozděluje do buněčné fáze; to je měřeno jako zvýšení fluorescence díky interakcím barviva s intracelulárními lipidy a proteiny. A naopak, snižující se membránový potenciál (hyperpolarizace látkami otevírajícími draslíkové kanály) vyvolává snížení fluorescence.

Souvislé buňky A10 hladkého svalu nebo buňky močového měchýře morčete kultivované v plátech o 96 černých destičkách byly propláchnuty 2 x 200 ml tlumivého roztoku (složení, mM: HEPES, 20; NaCl, 120; KCl, 2; CaCl₂, 2; MgCl₂, 1; glukosa, 5; pH 7,4 při 25°C), který obsahoval 5 μM DIBAC(4)₃ a inkubovány se 180 ml tlumivého roztoku v buněčném inkubátoru po dobu 30 minut při 37°C k zajištění rozdělení barviva napříč membránou. Po 5 minutovém zaznamenání základní fluorescence se přímo do destiček přidaly referentní nebo testované sloučeniny připravené v desetinásobné koncentraci v tlumivém roztoku. Změny ve fluorescenci byly sledovány po dalších 25 minut. Hyperpolarizační odezvy byly korigovány na jakýkoliv vlastní šum a upraveny na odezvy pozorované s 10 μM referentní sloučeniny P1075 (určená jako 100%), silně účinná látka otevírající K_{ATP} kanály hladkého svalu (Quast *et al.*, *Mol. Pharmacol.*, v. 43 474 – 481 (1993)).

Bylo vypočteno pět koncentrací P1075 nebo testovaných sloučenin (logaritmické nebo polovičně logaritmické zředění) a hodnoty maximálního stacionárního stavu hyperpolarizace (vyjádřené jako % vzhledem k P1075) vynesené jako funkce koncentrace. Hodnoty EC₅₀ (koncentrace, která vyvolává 50% maximální odezvy pro testovaný vzorek) byly vypočteny nelineární regresní analýzou použitím čtyř proměnných sigmoidální rovnice. Níže jsou uvedeny maximální odezvy každé sloučeniny (vyjádřené jako % vzhledem k P1075). Základní roztok sloučenin byl připraven ve 100 % DMSO a další zředění se prováděla v tlumivém roztoku a přidala se do plátů o 96 destičkách.

Tabulka 1

Membránová hyperpolarizace (MHP) v buňkách močového měchýře morčete (GPB)

Příklad #	Maximální odezva (% P1075)	EC ₅₀ (μ M)
1	102	0.071
2	65	5.3
3	113	0.053
4	123	0.34
5	72	0.14
6	94	0.10
7	98	0.13
8	93	0.013
9	100	0.063
10	103.5	2.68

Funkční modely *in vitro*

Sloučeniny byly vyhodnocovány na funkční aktivitu k otevírání draslíkových kanálů za použití částí tkání získaných z močových měchýřů prasete plemena Landrase.

Močové měchýře prasete plemena Landrase byly získány od prasnice plemene Landrase vážících 9 – 30 kg. Tyto subjekty byly usmrceny intraperitoneální injekcí roztoku pentobarbitalu, Somlethal®, J.A. Webster Inc., Sterling MA. Celý měchýř byl vyjmut a okamžitě umístěn do Krebsova fyziologického roztoku hydrogenuhličitanu (složení, mM: NaCl, 120; NaHCO₃, 20; dextróza, 11; KCl, 4,7; CaCl₂, 2,5; MgSO₄, 1,5; KH₂PO₄, 1,2; K₂EDTA, 0,01, ekvilibrovaný 5% CO₂/95% O₂ pH 7,4 při 37°C). Ve všech stanoveních byl zahrnut propranolol (0,004 mM) k blokování β -adrenoceptorů. Trojboké a horní části byly odstraněny. Ze zbývající tkáně byly připraveny, radiálním způsobem nařezány, pruhy 3 – 5 mm široké a 20 mm dlouhé a odstranila se mukózní

vrstva. Jeden konec se připevnil k pevné skleněné tyči a druhý k transduktoru Grass FT03 v předběžném bazálním zatížení 1,0 gramu. Pevná skleněná tyč obsahovala dvě paralelní platinové elektrody k poskytnutí stimulace pole 0,05 Hz, 0,5 milisekund při 20 voltech. Tato nízká frekvenční stimulace vyvolávala stabilní odezvu kontrakcí 100 – 500 centigramů. Tkáně se nechaly ekvilibrovat po dobu alespoň 60 minut a upravily 80 mM KCl. Pro každou tkáň se generovala kontrolní koncentrační křivka (kumulativní) odezvy použitím P1075, látky otevírající draslíkový kanál, jako kontrolního agonisty. P1075 v plném rozsahu eliminoval stimulované kontrakce v závislosti na dávce v rozmezí koncentrací 10^{-9} - 10^{-5} M při 1/2 log krokování. Po 60 minutovém promývání byla generována koncentrační křivka (kumulativní) odezvy pro testovaného agonistu stejným způsobem jako u kontrolního agonisty P1075. Níže je uvedena maximální účinnost každé ze sloučenin (vyjádřeno jako % vzhledem k P1075). Množství agens nezbytné k dosažení 50% maximální odezvy (ED_{50}) pro testovaný vzorek bylo vypočteno pomocí „ALLFIT“ (DeLean *et al.*, *Am. J. Physiol.*, 235, E97 (1980)) a účinnost agonisty byla vyjádřena jako pD_2 (negativní logaritmus). Účinnost agonisty byla také vyjádřena jako index vztažený k P1075. Index byl vypočítán dělením hodnoty ED_{50} pro P1075 hodnotou ED_{50} testovaného agonisty v uvedené tkáni. Každá tkáň se používala pouze pro jednoho testovaného agonistu a údaje odbdržené z každé tkáně byly zprůměrovány k získání průměrného indexu účinnosti. Tyto údaje jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2

Funkční aktivita otevírání draslíkových kanálů v částech izolovaných z močového měchýře

Močové měchýře prasete plemene Landrase			
Příklad #	Účinnost (%P1075)	pD2	Index
1	98	6.8	0.48
2	96	5.2	0.017
3	98	6.6	0.35

Podle údajů v tabulkách 1 a 2 redukuje sloučeniny tohoto vynálezu stimulované kontrakce močového měchýře.

In vivo údaje

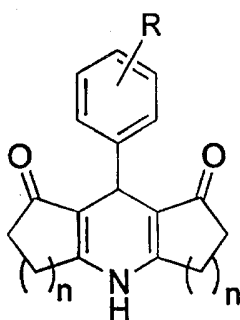
Schopnost sloučenin předloženého vynálezu k ošetření inkontinence moči může být ilustrována schopností sloučenin předloženého vynálezu inhibovat *in vivo* kontrakce močového měchýře. Následující způsob může být ilustrací *in vivo* účinností sloučenin vynálezu. Důležitá poznámka, několik sloučenin známých z publikací nemá dostatečnou rozpustnost v dávkovacím nosiči používaném pro intravenózní aplikaci.

Protokol o účinnosti *in vivo* močového měchýře (model izovolumetrických kontrakcí)

Samčí CD krysy (400 – 450 g) se anestetizovaly urethanem (0,6 g/kg ip + 0,6 g/kg sc). Levá femorální artérie a vena se kanylovaly polyethylenovou (PE-50) trubičkou pro měření arteriálního krevního tlaku a aplikace testované sloučeniny. Vsunul se třetí polyethylenový katétr (PE-60) 3 – 4 mm do hrotu horní části močového měchýře a zajistil se použitím 5-0 hedvábné hladké sutury. Močový měchýř se přes tento katétr vyprázdnil a dále se aplikoval lehký tlak rukou na podbříšek. Močový katétr se spojil použitím spojovací Y-trubice ke

snímači tlaku i injekční pumpě. Uretra (močová trubice) se pak ligovala použitím 4-0 hedvábné sutury a močový měchýř se pomalu zaplňoval pomocí konstantní infúze fyziologického roztoku o pokojové teplotě průtokem 1 ml/min, dokud nebyly evidentní spontánní rytmické kontrakce (1,0 – 1,3 ml). Po ustálení kontrakcí se tlak močového měchýře a cévní tlak monitorovaly po dobu 20 minut před a po dávce samotného nosiče (ekvivalentní části β -cyklodextrinového zásobního roztoku (100 g β -cyklodextrinu rozpuštěného ve 200 ml) a sterilní vody). Po té se kumulativně intravenózně aplikovaly tři dávky testované sloučeniny (iv) v 20 minutových intervalech. Každý dávkovací roztok (1 ml/kg) se před podáním zahříval na úroveň tělesné teploty a přelíval v průběhu 3 minut k minimalizování dávkovacích artefaktů na křivce tlaku močového měchýře. Údaje se za každých posledních 10 minut zprůměrovaly a uvedly jako procentuální změna od kontrolního stavu. Střední arteriální tlak a oblast pod křivkou kontrakcí močového měchýře se stanovily z příslušných tvarů vln pomocí Modular Instruments, Inc. automatizovaného akvizičního systému dat a údaje se zprůměrovaly za posledních 10 minut dvacetiminutového úseku. Dávky potřebné k redukování středního arteriálního tlaku o 15% (MAP ED15%) a k redukování oblasti pod křivkou kontrakcí močového měchýře o 30% (AUC ED30%) vztažených ke kontrolním dávkám se odhadly pomocí rutinního zpracování v Excelu.

Sloučenina podle příkladu 3 předloženého vynálezu (tabulka 3, obrázek 1), se dávkovala v 0,01, 0,1 a 1 $\mu\text{mol/kg}$. Hodnota AUC ED₃₀ byla pro příklad 3 se stanovila na 0,1 $\mu\text{mol/kg}$. V porovnání se sloučeninou podle příkladu A (tabulka 3, obrázek 1), analogická k sloučenině z příkladu 3, která byla v nosiči dávky nedostatečně rozpustná k vytvoření stejného vztahu mezi dávkou a odezvou a výpočtu AUC ED₃₀.



Obrázek 1

Tabulka 3

Inhibice *in vivo* kontrakcí močového měchýře

Příklad	R (Obrázek 1)	n (Obrázek 2)	AUC ED ₃₀ (μmol/kg)
3	3-NO ₂ , 4-Cl	1	0.1
A	3-NO ₂ , 4-Cl	2	*

(* označuje neschopnost zjistit údaje v důsledku nerozpustnosti sloučeniny v stanov. médiu)

Údaje v tabule 3 ukazují schopnost sloučenin předloženého vynálezu k inhibici *in vivo* kontrakcí močového měchýře připravených spolu s nosičem dávky používaným pro intravenózní aplikaci.

Ukázka jak jsou sloučeniny vynálezu rozpustné ve vodě

Rozpustnost ve vodě se stanovovala protřepáváním po dobu 60 hodin při pokojové teplotě v 50 mM NaH₂PO₄ pufru při pH 6,5 a 7,4. Stanovení se prováděla použitím HPLC s reverzní fází. Rozpustnost je vyjádřena v nanomolech na mililitr v tabulce 4.

Tabulka 4

Rozpustnost ve vodě

Příklad	R (Obrázek 1)	n (Obrázek 1)	pH 7.4 (nmol/ml)	pH 6.5 (nmol/ml)
3	3-NO ₂ , 4-Cl	1	129	129
A	3-NO ₂ , 4-Cl	2	2.4	2.4
1	3-Br, 4-F	1	227	205
B	3-Br, 4-F	2	3.6	5.1
2	3-CN	1	1290	1300
C	3-CN	2	24.5	25.8
4	3-NO ₂	1	164	158
D	3-NO ₂	2	2.4	2.7

Údaje v tabulce 4 ilustrují, že reprezentativní sloučeniny podle vynálezu mající dva 5-členné karbocyklické kruhy kondenzované na dihydropyridinové jádro, příklady 1 – 4 (tabulka 4, obrázek 1), vykazují obrovskou rozpustnost oproti analogickým sloučeninám majícím dva 6-členné kruhy kondenzované na dihydropyridinové jádro, příklad A – D (tabulka 4, obrázek 1).

Sloučeniny předloženého vynálezu mohou existovat jako stereoizomery, ve kterých jsou přítomna asymetrická nebo chirální centra. Tyto stereoizomery jsou „R“ nebo „S“ v závislosti na konfiguraci substituentů na chirální atomu uhlíku. Zde používané termíny „R“ a „S“ jsou takové konfigurace, které jsou definovány v IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13 – 30. Zejména stereochemie v poloze 8 a bod připojení substituentu R¹, jak je uvedeno ve vzorcích I a II, může být nezávisle buď (R) anebo (S), pokud není jinak specificky poznamenáno. Předložený vynález předpokládá různé stereoizomery a jejich směsi a jsou specificky zahrnuty v rozsahu tohoto vynálezu. Stereoizomery zahrnují enantiomery a diastereoizomery a směsi enantiomerů nebo diastereoizomerů. Jednotlivé stereoizomery sloučenin předloženého vynálezu

mohou být připraveny synteticky z komerčně dostupných výchozích látek, které obsahují asymetrická nebo chirální centra nebo připravením jejich racemických směsí, poté následujícím rozdělením této směsi způsobem dobře známým odborné veřejnosti. Tyto způsoby rozdělení jsou exemplifikovány (1) připojením směsi enantiomerů na chirální pomocný prostředek, separací výsledné směsi diastereoizomerů rekrystalizací nebo chromatografií a uvolněním opticky čistého produktu z pomocného prostředku nebo (2) přímou separací směsi optických enantiomerů chirálních chromatografických sloupcích.

Termín „farmaceuticky přijatelný nosič“, jak je používán zde, znamená netoxickou, inertní pevnou látku, polopevný nebo tekutý filler, ředící roztok, zapouzdřovací látku nebo pomocnou látku jakéhokoliv typu. Některé příklady látek, které mohou sloužit jako farmaceuticky přijatelné nosiče, zahrnují cukry, např. laktosa, glukosa nebo sacharosa; škroby, např. kukuřičný škrob a bramborový škrob; celuloza a její deriváty, např. karboxymethylceluloza sodná, ethylceluloza a acetát celulosy; tragant rozetřený na prášek; slad; želatina; mastek; excipienty, např. kakaové máslo a čípky; oleje, např. arašídový olej, bavlníkový olej, světlicový olej, sezamový olej, olivový olej, kukuřičný olej a sojový olej; glykoly, např. propylenglykol; estery, např. ethyloléát a ethylaurát; agar; pufry, např. hydroxid hořečnatý a hydroxid hlinitý; kyselina alginová; voda neobsahující pyrogen; izotonický fyziologický roztok; fyziologický roztok; ethylalkohol a fosfátový pufrovací roztok, jakož i jiné netoxické slučitelné lubrikans, např. laurylsulfát sodný a stearát hořečnatý, jakož i barvicí činidla, agens sloužící pro uvolňování, činidla pro nanášení vrstvy, sladidlo, ochucovadlo a prostředky pro aromatizaci, konzervační látky a antioxidanty mohou být přítomny v přípravku, podle posouzení toho, kdo preparát připravuje.

Předložený vynález poskytuje farmaceutické přípravky, které obsahují sloučeniny předloženého vynálezu připravené dohromady s jedním nebo více netoxickými farmaceuticky přijatelnými nosiči. Farmaceutické přípravky mohou být speciálně připraveny pro perorální aplikace v pevné nebo tekuté formě, pro parenterální injekce nebo pro rektální aplikaci.

Dále jsou v rozsahu předloženého vynálezu zahrnuty farmaceutické přípravky obsahující jednu nebo více sloučenin vzorců I – II připravených a vytvořených v kombinaci s jedním nebo více netoxickými farmaceuticky

přijatelnými přípravky. Farmaceutické přípravky mohou být připraveny pro perorální aplikaci v tuhé nebo v tekuté formě, pro parenterální injekce nebo pro rektální aplikaci.

Farmaceutické přípravky předloženého vynálezu mohou být aplikovány lidem nebo jiným savcům perorálně, rektálně, parenterálně, intracisternálně, intravaginálně, intraperitoneálně, místně (zásypy, mastmi, kapkami), buálně nebo jako perorální nebo názální spray. Termín „parenterální“, jak je používán zde, se vztahuje na způsoby aplikace, které zahrnují intravenózní, intramuskulární, intraperitoneální, intrasternální, podkožní a intraartikulární injekci a infúzi.

Farmaceutické přípravky tohoto vynálezu pro parenterální injekci obsahují farmaceuticky přijatelné sterilní vodné nebo bezvodé roztoky, disperze, suspenze nebo emulze, jakož i sterilní zásypy pro rekonstituci do sterilních injikovatelných roztoků nebo disperzí. Příklady vhodných vodných a bezvodých nosičů, ředících roztoků, rozpouštědel nebo nosičů zahrnují vodu, ethanol, polyoly, (propylenglykol, polyethylenglykol, glycerol apod.) a jejich vhodné směsi, rostlinné oleje (např. olivový olej) a injikovatelné organické estery, např. ethyloleát. Vlastní tekutost může být udržována např. použitím krycích látek, např. lecithin, v případě disperzí udržováním požadované velikosti částic a použitím surfaktantů.

Tyto přípravky mohou také obsahovat adjuvans, např. konzervační prostředky, detergenty, emulgátory a dispergátory. Prevence proti působení mikroorganismů může být zajištěna začleněním různých antibakteriálních a antifungálních agens, např. parabenem, chlorbutanolem, fenolem, sorbovou kyselinou, apod. Také může být požadováno zahrnout izotonické agens, např. cukr, chlorid sodný, apod. Prolongovaná absorpce injikovatelné farmaceutické formy může být způsobena příměsí agens (takových jako monostearát hlinitý a želatina), které zpožďují absorpci.

V některých případech, kvůli prolongování účinků léčiva, je často požadováno zpomalení absorpce léčiva ze subkutánní nebo intramuskulární injekce, čehož může být docíleno použitím tekuté suspenze krystalické nebo amorfni látky se špatnou rozpustností ve vodě. Míra absorpce léčiva je pak

určena mírou rozpustnosti této látky, která závisí na krystalické velikosti a krystalické formě.

Jiným způsobem může být docíleno prolongované absorpce parenterálně aplikovaného léčiva rozpuštěním nebo suspendováním léčiva v olejovém nosiči.

Suspenze, kromě aktivních sloučenin, mohou obsahovat suspenzační prostředky, např. ethoxylované izostearylalkoholy, polyoxyethylensorbitoly a estery sorbitanu, mikrokrystalickou celulózu, metahydroxid hlinitý, bentonit, agar-agar a tragant a jejich směsi.

Pokud je požadováno a pro efektivnější distribuci, mohou být sloučeniny předloženého vynálezu inkorporovány do pomalu uvolňujících se nebo do systémů určených pro přesné doručení, např. polymerní matrice, lipozómy a mikrokuličky. Mohou být sterilizovány, např. filtrací přes bakteriálně zadržující filtr nebo vpravením sterilizačních agens ve formě sterilních pevných přípravků, které mohou být rozpuštěny ve sterilní vodě nebo v některém jiném sterilním injikovatelném médiu užívaném hned před použitím.

Aktivní sloučeniny mohou být také v mikropouzdrové formě, pokud je požadováno, s jedním nebo více výše uvedenými excipienty. Dávky v pevné formě, např. tabletky, dražé, kapsle, pilulky a granule mohou být připraveny s povlaky a pouzdry, např. enterické povlaky nebo s jinými povlaky dobře známými v oboru farmaceutických přípravků. V takových pevných dávkovacích formách může být aktivní sloučenina přimíchána s alespoň jedním inertním ředícím roztokem, např. sacharosa, laktosa nebo škrob, a takové dávkovací formy mohou také obsahovat, což je běžná praxe, další látky jiné než inertní ředící roztoky, např. tabletovací lubrikans a jiné tabletovací kyseliny, např. stearát hořečnatý a mikrokrystalická celulóza. V případě kapslí, tablet a pilulí mohou také dávkovací formy obsahovat pufrující agens. Dávky v pevné formě mohou případně obsahovat zakalující agens a mohou být takové přípravky, které uvolňují pouze nebo přednostně aktivní složky v určité části intestinálního traktu, případně do jisté míry zpožděné. Příklady zalitých přípravků, které mohou být používány, zahrnují polymerní látky a vosky.

Injikovatelné depotní formy jsou vyrobeny připravením mikroskopicky zapouzdržených maticí léčiv do biodegradabilních polymerů, např. polylaktid-polyglykolid. Míra uvolnění léčiv může být řízena (regulována) v závislosti na

poměru léčiva ku polymeru a charakteru používaných polymerních částic. Příklady jiných biodegradabilních polymerů zahrnují poly(orthoestery) a poly(anhydridy). Depotní injikovatelné preparáty jsou také připravovány zachycením léčiva v lipozómech nebo mikroemulzích, které jsou kompatibilní s tkáněmi těla.

Injikovatelné formulace mohou být sterilizovány např. filtrací přes bakteriálně zadržující filtr nebo inkorporací sterilizujícího agens ve formě sterilních pevných přípravků, které mohou být před užitím rozpuštěny nebo dispergovány ve sterilní vodě nebo jiném sterilním injikovatelném médiu.

Injikovatelné preparáty, např. sterilní injikovatelné vodné nebo olejové suspenze mohou být připravovány způsobem podle dosavadního stavu techniky použitím vhodných dispergujících agens, suspenzačních prostředků a detergentů. Sterilní injikovatelné preparáty mohou být také sterilní injikovatelné roztoky, suspenze nebo emulze v netoxickém, parenterálně přijatelném ředícím roztoku nebo rozpouštědle, např. roztok v 1,3-butandiolu. Mezi přijatelné nosiče a rozpouštědla mohou být zařazena voda, fyziologický roztok, U.S.P. a izotonický roztok chloridu sodného. Kromě toho mohou být běžně používány sterilní pevné oleje jako suspenzační médium. Pro tento účel může být používán jakýkoliv nedráždivý netuhnoucí olej, včetně monoglyceridů nebo diglyceridů. Kromě toho jsou používány mastné kyseliny, např. olejová kyselina, při přípravě injikovatelných roztoků.

Dávky v pevné formě pro perorální aplikaci zahrnují kapsle, tabletky, pilulky, zásypy a granule. V takovýchto dávkovacích formách je aktivní sloučenina namíchána s alespoň jedním inertním, farmaceuticky přijatelným excipientem nebo nosičem, např. citrát sodný nebo fosforečnan divápenatý a/nebo a) plnidly nebo nastavovacími plnidly, např. škrob, laktóza, sacharóza, glukóza, mannitol a kyselina orthokřemičitá, b) pojivy, např. karboxymethylcelulosa, algináty, želatina, polyvinylpyrrolidion, sacharóza a klovatina, c) humektanty, např. glycerol, d) dezintegrujícími prostředky, např. agar-agar, uhličitan vápenatý, bramborový nebo tapiokový škrob, kyselina alginová, určité silikáty a uhličitan vápenatý, e) inhibitory roztoků, např. parafin, f) akcelerátory absorpce, např. kvarterní amoniové sloučeniny, g) detergenty, např. cetylalkohol a glycerolmonostearát, h) adsorbenty, např. kaolin a

bentonitový kaolín a (i) mazivy, např. mastek, stearát vápenatý, stearát hořečnatý, pevné polyethylenglykoly, natriumlaurylsulfát a jejich směsi. V případě kapslí, tabletek a pilulek mohou také dávkovací formy obsahovat pufrující agens.

Pevné přípravky podobného typu mohou být také upotřebeny jako plnidla v slabě naplněných a hustě naplněných želatinových kapslích použitím takových excipientů jako laktosa nebo mléčný cukr, jakož i polyethylenglykoly s vysokou relativní molekulovou hmotností, apod.

Dávky v pevné formě, např. tablety, dražé, kapsule, pilule a granule, mohou být připraveny s krycí vrstvou a chránicími vrstvami, např. enterická krycí vrstva a jiné krycí vrstvy dobře známé v oboru farmaceutických přípravků. Dávky v pevné formě mohou případně obsahovat zakalující agens a mohou také být prosty takových přípravků, které uvolňují pouze nebo přednostně aktivní složky v určité části intestinálního traktu, případně do jisté míry prolongované. Příklady zalitých přípravků, které mohou být používány, zahrnují polymerní látky a vosky.

Přípravky pro rektální nebo vaginální aplikaci jsou výhodně čípky, které mohou být připraveny namícháním sloučenin tohoto vynálezu s vhodnými, nedráždivými excipienty nebo nosiči, např. kakaové máslo, polyethylenglykoly nebo čípky z vosku, které jsou pevné při pokojové teplotě, ale tekuté při teplotě těla a proto roztají v konečniku nebo vaginální kavitě a uvolní tak aktivní sloučeninu.

Dávky v tekuté formě pro perorální aplikaci zahrnují farmaceuticky přijatelné emulze, mikroemulze, roztoky, suspenze, sirupy a léčebné nápoje. Kromě aktivních sloučenin mohou dávky v tekuté formě obsahovat inertní ředící roztoky běžně používané v oboru např. např. voda nebo jiná rozpouštědla, solubilizující agens a emulgátory, např. ethylalkohol, izopropylalkohol, ethylkarbonát, ethylacetát, benzylalkohol, benzylbenzoát, propylenglykol, 1,3-butylenglykol, dimethylformamid, oleje (zejména bavlníkové, podzemnice olejně, kukuřičné, zárodečné, olivové, ricinové a sezamové oleje), glycerol, tetrahydrofurfurylalkohol, polyethylenglykoly a estery mastných kyselin sorbitanu a jejich směsi.

Kromě inertních ředících rozpouštědel, mohou perorální přípravky také zahrnovat adjuvans, např. detergenty, emulgátory a suspenzační prostředky, sladidla, ochucovadla a aromatizační prostředky.

Dávkovací formy pro perorální nebo transdermální aplikace sloučeniny podle tohoto vynálezu zahrnují masti, pasty, krémy, lotions, gely, prášky, roztoky, spraye, inhalační prostředky nebo náplasti. Aktivní složka je přimíchána za sterilních podmínek s farmaceuticky přijatelným nosičem a jakoukoliv potřebnou konzervační látkou nebo pufrem. Oftalmický přípravek, ušní kapky, oční masti, prášky a roztoky jsou také zahrnuty v rozsahu tohoto vynálezu.

Masti, pasty, krémy a gely mohou obsahovat, kromě aktivní sloučeniny podle vynálezu, excipienty, např. zvířecí a rostlinné tuky, oleje, vosky, parafíny, škroby, tragant, deriváty celulosy, polyethylenglykoly, silikony, bentonity, kyselinu křemičitou, talek a oxid zinečnatý nebo jejich směsi.

Prášky a spraye mohou obsahovat, kromě sloučenin podle tohoto vynálezu, excipienty, např. laktosu, talek, kyselinu křemičitou, hydroxid hlinitý, křemičitan vápenatý a polyamidový prášek nebo směsi těchto látek. Spraye mohou dále obsahovat běžné hnací látky, např. chlorfluoruhlovodíky.

Transdermální náplasti mají výhodu v tom, že poskytují řízené (regulované) dopravení sloučeniny do těla. Takové dávkovací formy mohou být vytvořeny rozpuštěním nebo dispergováním sloučeniny v příslušném médiu. Mohou být také používány prostředky zesilující absorpci ke zvýšení průchodu sloučeniny přes kůži. Míra průchodu přes kůži může být řízena (regulována) buď membránou regulující míru anebo dispergováním sloučeniny v polymerní matrici nebo gelu.

Sloučeniny předloženého vynálezu mohou být také aplikovány ve formě lipozómů. Jak je známo v oboru, lipozómy jsou obecně odvozeny od fosfolipidů nebo jiných lipidových látek. Lipozómy jsou vytvářeny monolamelárními nebo multilamelárními hydratovanými tekutými krystaly, které jsou dispergovány ve vodném médiu. Jakýkoliv netoxický, fyziologicky přijatelný a využitelný lipid schopný vytvářet lipozómy může být používán. Předložené přípravky ve formě lipozómů mohou obsahovat, kromě sloučenin předloženého vynálezu, stabilizátory, konzervační látky, excipienty, apod. Výhodné lipidy jsou syntetické nebo přírodní fosfolipidy a fosfatidylcholinu (lecithiny) používané dohromady nebo zvlášť. Způsoby jak vytvářet lipozómy jsou známy v oboru. Viz například v Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N. Y., (1976), strana 33 *et seq.*

Termín „farmaceuticky přijatelný kation“, jak je používán zde, se vztahuje na pozitivně nabitý anorganický nebo organický iont, který se obecně bere jako vhodný pro lidskou spotřebu. Příklady farmaceuticky přijatelných kationtů jsou atom vodíku, alkalický kov (lithium, sodík a draslík), hořečnatý, vápenatý, železný a železitý, amonný, alkylamonný, dialkylamonný, trialkylamonný, tetraalkylamonný, diethanolamonný iont a cholin. Kationty mohou být zaměněny způsoby známými v dosavadní stavu techniky, např. výměnou iontů.

Termín „farmaceuticky přijatelné soli, estery a amidy“, jak je používán zde, se vztahuje na karboxylátové soli, adiční soli s aminokyselinami, zwitteriony, estery a amidy sloučenin vzorce I, které jsou, v rozsahu dobrého lékařského posouzení, vhodné pro použití při kontaktu s tkáněmi lidí a nižších zvířat bez způsobení toxicity, podráždění, alergických reakcí, apod., jsou úměrné rozumnému poměru benefit/riziko a jsou účinné pro jejich zamýšlené použití.

Termín „farmaceuticky přijatelná sůl“, jak je používán zde, se vztahuje na soli, které jsou známé z dosavadního stavu techniky. Například S. M. Berge *et al.* podrobně popisuje farmaceuticky přijatelné soli v *J. Pharmacaceutical Sciences*, 66: 1 – 19 (1977). Příklady farmaceuticky přijatelných, netoxických adičních solí s kyselinou jsou soli amino skupiny tvořené s anorganickými kyselinami, např. chlorovodíkovou, bromovodíkovou, fosforečnou, sírovou a chloristou kyselinou nebo s organickými kyselinami, např. octovou, oxalovou, maleinovou, vinnou, citronovou, sukcinovou nebo malonovou nebo pomocí jiných způsobů používaných v dosavadním stavu techniky, např. výměnu iontů. Jiné farmaceuticky přijatelné soli zahrnují nitrát, bisulfát, borát, formiát, butyrát, valerát,

3-fenylpropionát, ester kyseliny kafrové, adipát, benzoát, oleát, palmitát, stearát, laurát, laktát, fumarát, askorbát, aspartát, nikotinát, p-toluensulfonát, ester kyseliny kafrosulfonové, methansulfonát, 2-hydroxyethansulfonát, glukonát, glukohexonát, laktobionát, glycerofosfát, pektinát, laurylsulfát, apod. soli kovů, např. sodná, draselná, hořečnatá nebo vápenatá sůl nebo amino soli, např. amonná, triethylaminové soli, apod. všechny, které lze připravit podle obecných způsobů.

Termín „farmaceuticky přijatelný ester“, jak je používán zde, se vztahuje na estery sloučenin předloženého vynálezu, které se hydrolyzují *in vivo* a

zahrnují ty, které se snadno odštěpí v lidském těle, aby opustily výchozí sloučeninu nebo její sůl. Příklady farmaceuticky přijatelných, netoxický esterů předloženého vynálezu zahrnují C_1 -až- C_6 alkylestery a C_5 -až- C_7 cykloalkylestery, nicméně C_1 -až- C_4 -alkylestery jsou preferovány. Estery sloučenin vzorce I mohou být připraveny podle obecných způsobů.

Termín „farmaceuticky přijatelný amid“, jak je používán zde, se vztahuje na netoxické amidy předloženého vynálezu odvozené od amoniaku, primárních C_1 -až- C_6 alkylaminů a sekundárních C_1 -až- C_6 dialkylaminů. V případě sekundárních aminů mohou být také aminy ve formě 5-členného nebo 6-členného heterocyklu obsahujícího jeden atom dusíku. Amidy odvozené od amoniaku, C_1 -až- C_3 alkyl primárních amidů a C_1 -až- C_2 dialkyl sekundárních amidů jsou preferovány. Amidy sloučenin vzorce I mohou být připraveny podle obecných způsobů. Je také zamýšleno, že amidy podle předloženého vynálezu zahrnují aminokyselinové a peptidové deriváty sloučenin vzorce I.

Termín „farmaceuticky přijatelný prekurzor léčiva“ nebo „prekurzor léčiva“, jak je používán zde, se vztahuje na ty prekurzory léčiva sloučenin podle předloženého vynálezu, které jsou, v rozsahu dobrého lékařského posouzení, vhodné pro použití při kontaktu s tkání lidí a nižších zvířat bez způsobení toxicity, podráždění, alergické reakce, apod. a úměrné rozumnému poměru benefit/riziko a účinné pro jejich zamýšlené použití. Prekurzory léčiv předloženého vynálezu mohou být rychle transformovány *in vivo* na výchozí sloučeninu výše uvedeného vzorce, např. hydrolyzou v krvi. Další podrobné informace lze nalézt v T. Higuchi a V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, V. 14 of the A.C.S. Symposium Series a v Edward B. Roche, Ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987), zde doplněno jak odkaz.

Termín „esterová skupina prekurzoru léčiva“, jak je používán zde, se vztahuje na jakoukoliv z několika skupin vytvářejících estery, které jsou hydrolyzovatelné za fyziologických podmínek. Příklady esterových skupin prekurzorů léčiv zahrnují pivoyloxymethyl, acetoxymethyl, ftalidyl, indanyl a methoxymethyl, jakož i jiné podobné skupiny známé v dosavadním stavu techniky. Jiné příklady esterových skupin prekurzorů léčiv mohou být nalezeny

v knize „Pro-drugs as Novel Delivery Systems“ napsané p. Higuchim a Stellou, jak je citováno výše.

Formy dávky pro místní aplikaci sloučeniny tohoto vynálezu zahrnují zásypy, spraye, inhalační prostředky a krémy. Aktivní sloučenina je přimíchána za sterilních podmínek s farmaceuticky přijatelným nosičem a jakýmkoliv potřebným ochranným prostředkem, pudrem, nebo hnací látkou podle potřeby. Oftalmické formulace, oční masti, zásypy a roztoky jsou také zamýšleny v rozsahu předloženého vynálezu.

Skutečná hladina dávky aktivní složky aktivních sloučenin ve farmaceutických přípravcích tohoto vynálezu může být různá v závislosti na udržení množství aktivní sloučenin(y), které je účinné k dosažení požadované terapeutické odezvy u jednotlivého pacienta, přípravků a způsobu aplikace. Vybraná hladina dávky bude záviset na aktivitě jednotlivé sloučeniny, způsobu aplikace, síle stavu, který je ošetřován a stavu předcházející lékařské anamnéze pacienta, který je ošetřován. Nicméně pro dosažení požadovaného terapeutického účinku je ze zkušeností známo, že se začíná s dávkami sloučeniny v nižších hladinách než je požadováno a postupně se dávky zvyšují, dokud není dosaženo požadovaného účinku.

Předložený vynález zahrnuje farmaceuticky aktivní metabolity vznikající *in vivo* biotransformací sloučenin vzorců I-VI. Termín „farmaceuticky aktivní metabolit“, jak je používán zde, se vztahuje na sloučeninu vznikající *in vivo* biotransformací sloučenin vzorců I-VI. Předložený vynález zahrnuje sloučeniny vzorců I-VI a jejich metabolity. Další podrobné informace lze nalézt v Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, seventh edition, zde doplněno jako odkaz.

Sloučeniny předloženého vynálezu, včetně těch, ale není to nikterak limitováno, které jsou specifikovány v příkladech, mají aktivitu otevírat draslíkové kanály u savců (zvláště pak u lidí). Jako látky otevírající draslíkové kanály jsou sloučeniny předloženého vynálezu použitelné pro ošetření a prevenci takových onemocnění jako astma, epilepsie, hypertenze, Raynaudovo onemocnění, impotence, migrény, bolesti, stravovacích potíží, inkontinence moče, funkčních poruch střev, neurodegenerace a mrtvice.

Schopnost sloučenin předloženého vynálezu k ošetření astma, epilepsie, hypertenze, Raynaudovy nemoci, impotence, migrény, bolestí, stravovacích potíží, inkontinence moče, funkčních poruch střev, neurodegenerace a mrtvice může být prokázána podle popsaných způsobů (D.E. Nurse *et al.*, *Br. J. Urol.*, v. 68, s. 27 – 31 (1991); B.B. Howe *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, v. 274, s. 884 – 890 (1995); K. Lawson, *Pharmacol. Ther.*, V. 70, s. 39 – 63 (1996); D.R. Gehlert *et al.*, *Neuro-Psychopharmacol & Biol.Psychiat.*, v. 18, s. 1093 – 1102 (1994); M. Gopalakrishnan *et al.*, *Drug Development Research*, v. 28, s. 95 – 127 (1993); J. E. Freedman *et al.*, *The Neuroscientist*, v. 2, s. 145- 152 (1996); D. Spanswick *et al.*, *Nature*, v. 390, s. 521 – 25 (December 4, 1997)).

Vodné tekuté přípravky předloženého vynálezu jsou zvláště účinné pro ošetření a prevenci astma, epilepsie, hypertenze, Raynaudovy nemoci, impotence, migrény, bolesti, stravovacích potíží, inkontinence moče, funkční poruchy střev, neurodegenerace a mrtvice.

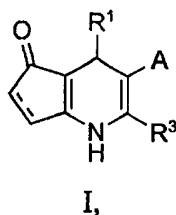
Pokud jsou sloučeniny předloženého vynálezu používány pro ošetření výše uvedených onemocnění nebo pro ošetření jiných onemocnění, může být používáno terapeuticky účinné množství jedné ze sloučenin předloženého vynálezu v čisté formě nebo ve formě farmaceuticky přijatelné soli, esteru nebo prekursoru léčiva. Nebo jiným způsobem může být sloučenina aplikována jako farmaceutický přípravek obsahující požadovanou sloučeninu v kombinaci s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými excipienty. Termínem „terapeuticky účinné množství“ sloučeniny vynálezu je míněno dostačující množství sloučeniny vynálezu k ošetření nemocí v rozumném poměru benefit/riziko použitelné k jakémukoliv lékařskému ošetření. Nicméně je jasné, že celkové denní užívání sloučenin a přípravků předloženého vynálezu záleží na rozhodnutí ošetřujícího lékaře po rozumném lékařském úsudku. Specifická, terapeuticky účinná hladina dávky pro jakéhokoliv jednotlivého pacienta bude záležet na různých faktorech zahrnujících onemocnění, které je ošetřováno a sílu tohoto onemocnění; aktivitě používané specifické sloučeniny; používání specifického přípravku; věku, tělesné váze, celkovém zdraví, pohlaví a životosprávě pacienta; době aplikace, způsobu aplikace a míře exkrece používané specifické sloučeniny; době trvání ošetření; léků používaných v

kombinaci nebo ve shodě s používanou specifickou sloučeninou; a podobných faktorech dobře známých v lékařské praxi.

Celková denní dávka sloučenin tohoto vynálezu aplikovaná lidem nebo nižším savcům může být v rozsahu od asi 0,003 do 10 mg/kg/denně. Pro perorální aplikaci jsou výhodnější dávky v rozpětí od asi 0,01 do asi 5 mg/kg/denně. Pokud je potřeba, může být účinná denní dávka k aplikaci rozdělena do několika dávek; v důsledku toho může jednotlivá dávka obsahovat taková množství nebo její podíly k vytvoření denní dávky.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina mající vzorec I:



nebo její farmaceuticky přijatelné soli, estery, amidy nebo jejich prekurzory léčiv, kde přerušovaná čára znázorňuje přítomnost případné dvojné vazby;

substituent R^1 je vybrán ze skupiny sestávající se z arylu a heteroarylu;

A je vybráno ze skupiny sestávající se z atomu vodíku, alkylu, kyano skupiny, halogenalkylu, heteroarylu, nitro skupiny a $-C(O)R^2$, kde substituent R^2 je vybrán ze skupiny sestávající se z alkylu, halogenalkylu a hydroxy skupiny;

substituent R^3 je vybrán ze skupiny sestávající se z atomu vodíku, alkylu a halogenalkylu; a

A a substituent R^3 spojeny dohromady s kruhem, ke kterému jsou připojeny, mohou vytvořit 5-členný nebo 6-členný karbocyklický kruh. Uvedený 5-členný nebo 6-členný karbocyklický kruh může obsahovat 1 nebo 2 dvojné vazby a může být substituován 1 nebo 2 substituenty vybranými ze skupiny sestávající se z atomu vodíku, alkenylu, alkoxy skupiny, alkoxyalkoxy skupiny, alkoxyalkylu, alkylu, alkynylu, arylalkoxy skupiny, halogenalkenylu, halogenalkylu, halogenu, hydroxy skupiny, hydroxyalkenylu, hydroxyalkylu, oxo skupiny a $-NR^4R^5$, kde substituenty R^4 a R^5 jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající se z atomu vodíku a nižšího alkylu.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde A je vybráno ze skupiny sestávající se z atomu vodíku, alkylu, kyano skupiny, nitro skupiny a halogenalkylu; a substituent R^3 je atom vodíku.

3. Sloučenina podle nároku 1, kde A je vybráno ze skupiny sestávající se z atomu vodíku, alkylu, kyano skupiny, nitro skupiny a halogenalkylu; a substituent R^3 je vybrán ze skupiny sestávající se z alkylu.

4. Sloučenina podle nároku 1, kde A je vybráno ze skupiny sestávající se z atomu vodíku, alkylu, kyano skupiny, nitro skupiny a halogenalkylu; a substituent R^3 je vybrán ze skupiny sestávající se z halogenalkylu.

5. Sloučenina podle nároku 1, kde A je $-C(O)R^2$; kde substituent R^2 je vybrán ze skupiny sestávající se z alkylu, halogenalkylu a hydroxy skupiny a substituent R^3 je atom vodíku.

6. Sloučenina podle nároku 1, kde A je $-C(O)R^2$; kde substituent R^2 je vybrán ze skupiny sestávající se z alkylu, halogenalkylu a hydroxy skupiny a substituent R^3 je vybrán ze skupiny sestávající se z alkylu.

7. Sloučenina podle nároku 6, kde substituent R^2 je hydroxy skupina.

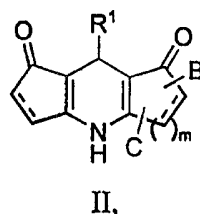
8. Sloučenina podle nároku 7 vzorce 4-(3-brom-4-fluorfenyl)-2-methyl-5-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-cyklopenta[b]pyridin-3-karboxylová skupina.

9. Sloučenina podle nároku 1, kde A je $-C(O)R^2$; přičemž substituent R^2 je vybrán ze skupiny sestávající se z alkylu, halogenalkylu a hydroxy skupiny a substituent R^3 je vybrán ze skupiny sestávající se z halogenalkylu.

10. Sloučenina podle nároku 1, kde A je heteroaryl; a substituent R^3 je vybrán ze skupiny sestávající se z atomu vodíku, alkylu a halogenalkylu.

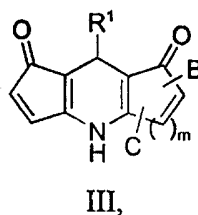
11. Sloučenina podle nároku 1, kde A je tetrazol; a substituent R^3 je vybrán ze skupiny sestávající se z atomu vodíku, alkylu a halogenalkylu.

12. Sloučenina podle nároku 1 mající vzorec II:



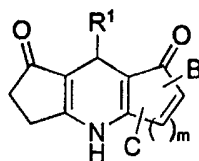
nebo její farmaceuticky přijatelné soli, estery, amidy nebo jejich prekurzory léčiv, kde index m je celé číslo 1 nebo 2; a B a C jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající se z atomu vodíku, alkenylu, alkoxy skupiny, alkoxyalkoxy skupiny, alkoxyalkylu, alkylu, alkynylu, arylalkoxy skupiny, halogenalkenylu, halogenalkylu, halogenu, hydroxy skupiny, hydroxyalkenylu, hydroxyalkylu, oxo skupiny a skupiny $-NR^4R^5$, kde substituenty R^4 a R^5 jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající se z atomu vodíku a nižšího alkylu.

13. Sloučenina podle nároku 12 mající vzorec III:



nebo její farmaceuticky přijatelné soli, estery, amidy nebo jejich prekurzory léčiv.

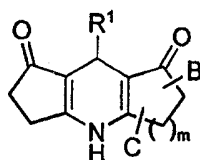
14. Sloučenina podle nároku 12 mající vzorec IV:



IV,

nebo její farmaceuticky přijatelné soli, estery, amidy nebo jejich prekurzory léčiv.

15. Sloučenina podle nároku 12 mající vzorec V:



V,

nebo její farmaceuticky přijatelné soli, estery, amidy nebo jejich prekurzory léčiv.

16. Sloučenina podle nároku 15, kde
 substituent R^1 je aryl;
 index m je 1;
 B je atom vodíku; a
 C je atom vodíku.

17. Sloučenina podle nároku 15, kde
 substituent R^1 je fenyl;
 index m je 1;
 B je atom vodíku; a
 C je atom vodíku.

18. Sloučenina podle nároku 17 vybraná ze skupiny sestávající se z
8-(3-Brom-4-fluorfenyl)-2,3,4,5,6,8-hexahydrodicyklopenta[b,e]pyridin-1,7
dion,
8-(3-Kyanofenyl)-2,3,4,5,6,8-hexahydrodicyklopenta[b,e]pyridin-1,7-dion,
8-(4-Chlor-3-nitrofenyl)-2,3,4,5,6,8-hexahydrodicyklopenta[b,e]pyridin-1,7
dion,
8-(3-Nitrofenyl)-2,3,4,5,6,8-hexahydrodicyklopenta[b,e]pyridin-1,7-dion,
8-(3-Chlor-4-fluorfenyl)-2,3,4,5,6,8-hexahydrodicyklopenta[b,e]pyridin-1,7
dion,
8-(3,4-Dichlorfenyl)-2,3,4,5,6,8-hexahydrodicyklopenta[b,e]pyridin-1,7-
dion, a
8-(3-Jod-4-fluorfenyl)-2,3,4,5,6,8-hexahydrodicyklopenta[b,e]pyridin-1,7
dion.

19. Sloučenina podle nároku 15, kde
substituent R^1 je heteroaryl;

index m je 1;

B je atom vodíku; a

C je atom vodíku.

20. Sloučenina podle nároku 15, kde
substituent R^1 je vybrán ze skupiny sestávající se z benzoxadiazolu,
benzoxazolu, benzothiazolu, benzothiadiazolu, benzothiofenu,
benzofuranu, furanu a thiofenu;

index m je 1;

B je atom vodíku; a

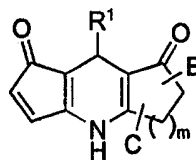
C je atom vodíku.

21. Sloučenina podle nároku 15, kde
substituent R^1 je 2,1,3-benzoxadiazol;

index m je 1;
 B je atom vodíku; a
 C je atom vodíku.

22. Sloučenina podle nároku 21, kterou je 8-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)-2,3,4,5,6,8-hexahydrodicyklopenta[b,e]pyridin-1,7-dion.

23. Sloučenina podle nároku 12 mající vzorec VI:



VI,

nebo její farmaceuticky přijatelné soli, estery, amidy nebo jejich prekurzory léčiv.

24. Sloučenina podle nároku 23, kde
 index m je 2;
 substituent R¹ je aryl;
 B je atom vodíku; a
 C je atom vodíku.

25. Sloučenina podle nároku 23, kde
 index m je 2;
 substituent R¹ je fenyl;
 B je atom vodíku; a
 C je atom vodíku.

26. Sloučenina podle nároku 25, kterou je 9-(3-brom-4-fluorfenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-1*H*-cyklopenta[*b*]chinolin-1,8(4*H*)-dion.

27. Farmaceutický přípravek, **vyznačující se tím, že** obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny podle nároku 1 v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.

28. Farmaceutický přípravek, **vyznačující se tím, že** obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny podle nároku 12 v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.

29. Způsob ošetření onemocnění v hostitelském savci, při potřebě takového ošetření, **vyznačující se tím, že** zahrnuje aplikování terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1.

30. Způsob ošetření onemocnění v hostitelském savci, při potřebě takového ošetření, **vyznačující se tím, že** zahrnuje aplikování terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 12.

31. Způsob podle nároku 29, **vyznačující se tím, že** uvedené onemocnění je vybráno ze skupiny sestávající se z astma, epilepsie, hypertenze, Raynaudovo onemocnění, impotence, migrény, bolesti, stravovacích potíží, inkontinence moče, funkčních poruch střev, neurodegenerace a mrtvice.

32. Způsob podle nároku 30, **vyznačující se tím, že** uvedené onemocnění je vybráno ze skupiny sestávající se z astma, epilepsie, hypertenze, Raynaudovo onemocnění, impotence, migrény, bolesti, stravovacích potíží, inkontinence moče, funkčních poruch střev, neurodegenerace a mrtvice.