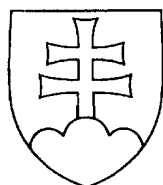


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: **22. 1. 2002**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **2001-13817**
60/275 005
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **22. 1. 2001**
12. 3. 2001
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **JP, US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **6. 4. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **4/2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/IB02/00176**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/057264**

(11), (21) Číslo dokumentu:

928-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

C07D471/04,
C07D491/20,
A61K 31/4985,
A61P 29/00

(71) Prihlasovateľ: **SANKYO COMPANY LIMITED, Chuo-ku, Tokyo, JAPONSKO;**

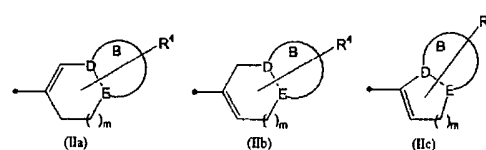
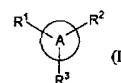
(72) Pôvodca: **Kimura Tomio, Shinagawa-ku, Tokyo, JAPONSKO;**
Ohkawa Nobuyuki, Shinagawa-ku, Tokyo, JAPONSKO;
Nakao Akira, Shinagawa-ku, Tokyo, JAPONSKO;
Nagasaki Takayoshi, Shinagawa-ku, Tokyo, JAPONSKO;
Yamazaki Takanori, Shinagawa-ku, Tokyo, JAPONSKO;

(74) Zástupca: **PATENTSERVIS BRATISLAVA, a. s., Bratislava, SLOVENSKÁ REPUBLIKA;**

(54) Názov: **Deriváty pyrolu, ich príprava a ich terapeutické použitie**

(57) Anotácia:

Opisujú sa zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom A je pyrolový cyklus; R¹ je prípadne substituovaná arylová alebo heteroarylová skupina; R² je prípadne substituovaná heteroarylová skupina obsahujúca dusík; a R³ je skupina všeobecného vzorca (IIa), (IIb), alebo (IIc). Uvedené zlúčeniny majú vynikajúcu aktivitu proti produkcii zápalových cytokínov.



Deriváty pyrolu, ich príprava a ich terapeutické použitie

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka série heteroarylom substituovaných derivátov pyrolu, ktoré majú vynikajúcu inhibičnú aktivitu proti produkcii zápalových cytokínov, ako je interleukín (IL)-1, IL-6 a IL-8 a faktor nekrotizujúci tumor (TNF), najmä IL-1 β a TNF α . V dôsledku toho majú zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu vzácnu antipyretickú, analgetickú, antivírusovú a protizápalovú aktivitu a sú použiteľné na prevenciu a liečbu autoimunitných ochorení, ako je chronický reumatizmus, ochorenie kostí, ako je osteoporóza a mnoho ďalších chorôb, pri ktorých sa zúčastňujú vyššie uvedené zápalové cytokíny. Predkladaný vynález tiež poskytuje spôsoby a prostriedky na použitie týchto nových zlúčenín a použitie týchto zlúčenín, rovnako ako postupy ich prípravy.

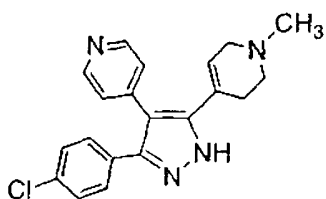
Doterajší stav techniky

Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) sú používané na liečbu a prevenciu rôznych protizápalových chorôb a zmiernenie bolesti, pretože majú, ako hlavnú farmakologickú aktivitu, antipyretickú, analgetickú a protizápalovú aktivitu, ktorá je založená na ich schopnosti inhibovať biosyntézu prostaglandínu (PG) inhibíciou cyklooxygenázovej aktivity. Ďalšou skupinou zlúčenín bežne používaných na liečbu reumatickej artritídy sú protireumatické lieky upravujúce chorobu (DMARD), ktorých príklady zahŕňajú metotrexát a sulfasalazín. To je veľká skupina liekov, v ktorých zlúčeniny nemajú všeobecný spôsob pôsobenia. Na liečbu chronického reumatizmu sa NSAID používajú nosotropicky a DMARD sa používajú etiotropicky. S týmito skupinami liekov je spojené množstvo problémov. Bežné NSAID vyvolávajú nežiadúce vedľajšie účinky vrátane gastrointestinálnych porúch, ako sú žalúdočné vredy, a ľadvinových porúch, čo vedie k problémom u všetkých pacientov, ktorí užívajú takéto lieky po dlhší čas. DMARD tiež vyvolávajú nežiadúce vedľajšie účinky vrátane zvracania a hnačiek a navyše nebolo celkom jasne preukázané, že majú stabilný dlhotrvajúci účinok.

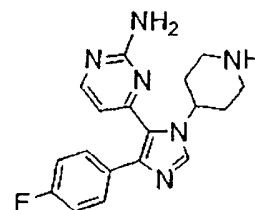
Nedávno bola nájdená skupina aktívnych látok všeobecne nazvaných cytokíny, ktoré sú produkované v tele imunocyty. Jedna skupina cytokínov je známa ako zápalové cytokíny a zahŕňa interleukín (IL)-1, IL-6 a IL-8 a faktor nekrotizujúci tumor (TNF). Bolo preukázané, že zápalové cytokíny hrajú dôležitú úlohu v mnohých biologických procesoch. To zahŕňa pôsobenie ako zápalového mediátora stimuláciou metabolizmu kyseliny arachidónovej, ktorý vedie k produkcii PG, migrácii leukocytov, produkcii proteínu akútnej fázy a aktivácii osteoklastov.

Predpokladá sa, že zápalové cytokíny sa zúčastňujú v mnohých chorobách vrátane zápalových ochorení a vyvolanie resorpcie kostí. Vďaka ich mechanizmu pôsobenia, ktorý je odlišný od bežných liekov, ako sú tie, ktoré boli uvedené vyššie, predpokladá sa, že zlúčeniny, ktoré sú schopné inhibovať produkciu zápalových cytokínov poskytnú zlepšenú novú generáciu antipyretických, analgetických a protizápalových liekov a liečiv na liečbu autoimunitných ochorení, ako je chronický reumatizmus, ochorenie kostí, ako je osteoporóza a mnoho ďalších ochorení, o ktorých sa predpokladá, že sa ich zúčastňujú zápalové cytokíny.

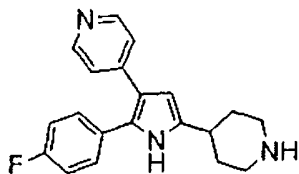
Zlúčeniny, ktoré vykazujú inhibičnú aktivitu proti vzniku zápalových cytokínov zahŕňajú rôzne heteroarylové zlúčeniny (viď napríklad WO 96/21 452, WO 97/5877, WO 97/23 479 a WO 00/31 063). Príklady zlúčenín tohto typu zahŕňajú nasledujúce zlúčeniny:



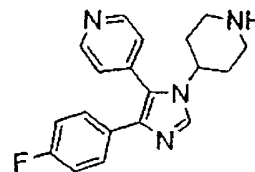
WO 00/31 063
C-170



WO 97/23 479
Zlúčenina z
príkladu 6



WO 97/5877

Zlúčenina z
príkladu 4

WO 96/21 452

Zlúčenina z
príkladu 23

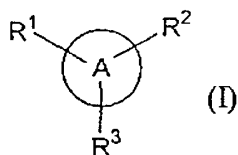
Stále existuje potreba ďalších zlúčenín, ktoré majú zlepšenú aktivitu, farmakokinetiku a bezpečnosť a túto potrebu napĺňa predkladaný vynález. Zlúčeniny, ktoré majú charakteristickú bicyklickú aminoskupinu, čo sú zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu, neboli ani opísané ani navrhované v doterajšom stave techniky.

Podstata vynálezu

Predmetom predkladaného vynálezu je poskytnutie série nových derivátov pyrolu, ktoré majú nový bicyklický amínový substituent, ktoré inhibujú produkciu zápalových cytokínov a následkom toho vykazujú antipyretickú, analgetickú, antivírusovú a protizápalovú aktivitu a majú použitie na prevenciu a liečbu autoimunitných ochorení, ako je chronický reumatizmus, ochorenie kostí, ako je osteoporóza a mnoho ďalších chorôb, v ktorých sa zúčastňujú vyššie opísané zápalové cytokíny.

Ďalšie predmety a výhody predkladaného vynálezu budú zrejmé z nasledujúceho opisu.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich farmakologicky prijateľné soli, estery a ďalšie deriváty:



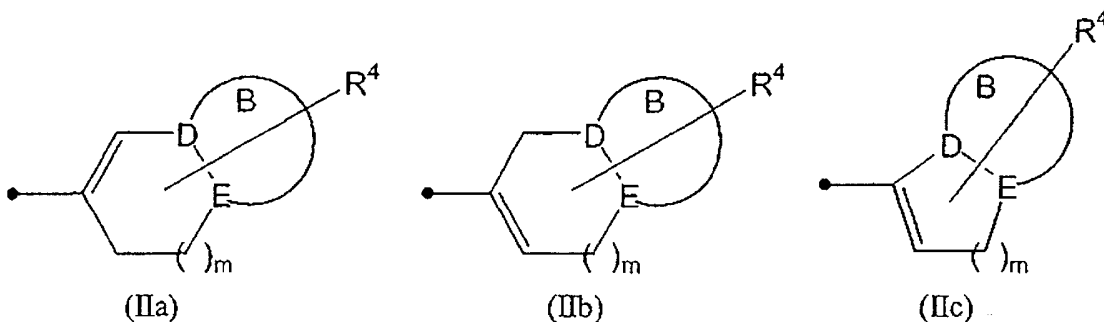
kde:

A predstavuje pyrolový cyklus;

R^1 je vybrané zo skupiny pozostávajúcej z arylových skupín definovaných ďalej, ktoré sú prípadne substituované aspoň jedným substituentom vybraným zo substituentu skupiny α definovanej ďalej a substituentu skupiny β definovanej ďalej a heteroarylových skupín definovaných ďalej, ktoré sú prípadne substituované aspoň jedným substituentom vybraným zo substituentu skupiny α definovanej ďalej a substituentu skupiny β definovanej ďalej;

R^2 predstavuje heteroarylovú skupinu definovanú ďalej, v ktorej aspoň jeden atóm cyklu je atóm dusíka, pričom táto heteroarylová skupina je prípadne substituovaná aspoň jedným substituentom vybraným zo substituentu skupiny α definovanej ďalej a substituentu skupiny β definovanej ďalej; a

R^3 predstavuje skupinu všeobecného vzorca II a, II b alebo II c:



kde

m predstavuje 1 alebo 2,

jedno z D a E predstavuje atóm dusíka a druhé predstavuje skupinu $>C(R^5)-$, (kde R^5 je vybrané z skupiny pozostávajúcej z atómov vodíka, substituentu skupiny α definovanej ďalej a substituentu skupiny β definovanej ďalej) ,

B predstavuje 4 až 7 členný heterocyklický kruh, ktorý obsahuje v cykle aspoň jeden atóm dusíka (pričom tento heterocyklický kruh je prípadne nasýtený alebo nenasýtený a prípadne je kondenzovaný so skupinou vybranou z arylových skupín definovaných ďalej, heteroarylových skupín definovaných ďalej, cykloalkylových skupín definovaných ďalej a heterocyklylových skupín definovaných ďalej), a

R^4 predstavuje 1 až 3 substituenty, ktoré sú nezávisle vybraté zo skupiny pozostávajúcej zo substituentu skupiny α definovanej ďalej, substituentu skupiny β definovanej ďalej a substituentu skupiny γ definovanej ďalej, alebo

kde B je heterocyklický kruh, ktorý je kondenzovaný s arylovou skupinou, heteroarylovou skupinou, cykloalkylovou skupinou alebo heterocyklylovou skupinou, R^4 je prípadne atóm vodíka;

za predpokladu, že substituenty R^1 a R^3 sú viazané k dvom atómom pyrolového cyklu, ktoré sú susedné k atómom pyrolového cyklu, ku ktorému je viazaný substituent R^2 ;

substituent skupiny α pozostáva z hydroxylových skupín, nitroskupín, kyanoskupín, atómov halogénu, nižších alkoxylových skupín definovaných ďalej, halogén-nižších alkoxylových skupín definovaných ďalej, nižších alkyltiolových skupín definovaných ďalej, halogén-nižších alkyltiolových skupín definovaných ďalej a skupín $-NR^aR^b$ (kde R^a a R^b sú rovnaké alebo rôzne a každé z nich je nezávisle vybraté zo skupiny pozostávajúcej z atómov vodíka, nižších alkylových skupín definovaných ďalej, nižších alkenylových skupín definovaných ďalej, nižších alkinylových skupín definovaných ďalej, aralkylových skupín definovaných ďalej a nižších alkylsulfonylových skupín definovaných ďalej, alebo R^a a R^b spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené tvoria heterocyklylovú skupinu);

substituent skupiny β pozostáva z nižších alkylových skupín definovaných ďalej, ktoré sú prípadne substituované aspoň jedným substituentom vybratým zo substituentu skupiny α definovanej vyššie, nižších alkenylových skupín definovaných ďalej, ktoré sú prípadne substituované aspoň jedným substituentom vybratým zo substituentu skupiny α definovanej vyššie, nižších alkinylových skupín definovaných

d'alej, ktoré sú prípadne substituované aspoň jedným substituentom vybratým zo substituentu skupiny α definovanej vyššie, aralkylových skupín definovaných ďalej a cykloalkylových skupín definovaných ďalej;

substituent skupiny γ pozostáva z oxo skupín, hydroxyimino skupín, nižších alkoxyimino skupín definovaných ďalej, nižších alkylenových skupín definovaných ďalej, nižších alkyléndioxylových skupín definovaných ďalej, nižších alkylsulfinylových skupín definovaných ďalej, nižších alkylsulfonylových skupín definovaných ďalej, arylových skupín definovaných ďalej, ktoré sú prípadne substituované aspoň jedným substituentom, vybratým zo substituentu skupiny α definovanej vyššie a substituentu skupiny β definovanej vyššie, aryloxylových skupín definovaných ďalej, ktoré sú prípadne substituované aspoň jedným substituentom vybratým zo substituentu skupiny α definovanej vyššie a substituentu skupiny β definovanej vyššie, nižších alkylidenylových skupín a aralkylidenylových skupín.

Predkladaný vynález tiež poskytuje farmaceutický prostriedok obsahujúci účinné množstvo farmakologicky aktívnej zlúčeniny spolu s nosičom alebo riedidlom, pričom farmakologicky aktívna zložka je zlúčenina všeobecného vzorca I alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, ester alebo iný derivát.

Predkladaný vynález tiež poskytuje zlúčeninu všeobecného vzorca I alebo jej farmakologicky prijateľnú soľ, ester alebo iný derivát na použitie ako liečiva.

Predkladaný vynález tiež poskytuje použitie aspoň jednej zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmakologicky prijateľnej soli, esteru alebo iného derivátu na výrobu liečiva na inhibíciu produkcie zápalových cytokínov u cicavcov, ktorým je prípadne človek.

Predkladaný vynález tiež poskytuje použitie aspoň jednej zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmakologicky prijateľnej soli, esteru alebo iného derivátu na výrobu liečiva na inhibíciu resorpcie kostí u cicavcov, ktorým je prípadne človek.

Predkladaný vynález tiež poskytuje použitie aspoň jednej zlúčeniny

všeobecného vzorca I alebo jej farmakologicky prijateľnej soli, esteru alebo iného derivátu na výrobu liečiva na liečbu alebo prevenciu zápalových ochorení u cicavcov, ktorým je prípadne človek.

Predkladaný vynález tiež poskytuje použitie aspoň jednej zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmakologicky prijateľnej soli, esteru alebo iného derivátu na výrobu liečiva na liečbu alebo prevenciu vírusových ochorení u cicavcov, ktorým je prípadne človek.

Predkladaný vynález tiež poskytuje použitie aspoň jednej zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmakologicky prijateľnej soli, esteru alebo iného derivátu na výrobu liečiva na zmiernenie bolesti alebo pyrexie u cicavcov, ktorým je prípadne človek.

Predkladaný vynález tiež poskytuje použitie aspoň jednej zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmakologicky prijateľnej soli, esteru alebo iného derivátu na výrobu liečiva na liečbu alebo prevenciu chronickej reumatickej artritídy u cicavcov, ktorým je prípadne človek.

Predkladaný vynález tiež poskytuje použitie aspoň jednej zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmakologicky prijateľnej soli, esteru alebo iného derivátu na výrobu liečiva na liečbu alebo prevenciu osteoartritídy u cicavcov, ktorým je prípadne človek.

Predkladaný vynález tiež poskytuje použitie aspoň jednej zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmakologicky prijateľnej soli, esteru alebo iného derivátu na výrobu liečiva na liečbu alebo prevenciu rakoviny u cicavcov, ktorým je prípadne človek.

Predkladaný vynález tiež poskytuje použitie aspoň jednej zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmakologicky prijateľnej soli, esteru alebo iného derivátu na výrobu liečiva na liečbu alebo prevenciu hepatitídy u cicavcov, ktorým je prípadne človek.

Predkladaný vynález tiež poskytuje použitie aspoň jednej zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmakologicky prijateľnej soli, esteru alebo iného derivátu na výrobu liečiva na liečbu alebo prevenciu ochorenia vybratého zo skupiny pozostávajúcej z alergických ochorení, septikémie, lupienky, astmy, degeneratívnej artritídy, Crohnovej choroby, systémového lupus erytematodes, osteoporózy, vredovej kolitídy, cukrovky, nefritídy, ischemického srdcového ochorenia, Alzheimerovej choroby a arteriosklerózy u cicavcov, ktorým je prípadne človek.

Predkladaný vynález tiež poskytuje spôsob inhibície produkcie zápalových cytokínov u cicavcov, ktorým je prípadne človek, ktorý zahŕňa podanie účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmakologicky prijateľnej soli, esteru alebo iného derivátu tomuto cicavcovi.

Predkladaný vynález tiež poskytuje spôsob inhibície resorpcie kostí u cicavcov, ktorým je prípadne človek, trpiaceho týmto stavom, ktorý zahŕňa podanie účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmakologicky prijateľnej soli, esteru alebo iného derivátu tomuto cicavcovi.

Predkladaný vynález tiež poskytuje spôsob liečby alebo prevencie zápalových ochorení u cicavcov, ktorým je prípadne človek, trpiaceho týmto stavom, ktorý zahŕňa podanie účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmakologicky prijateľnej soli, esteru alebo iného derivátu tomuto cicavcovi.

Predkladaný vynález tiež poskytuje spôsob liečby alebo prevencie vírusových ochorení u cicavcov, ktorým je prípadne človek, trpiaceho týmto stavom, ktorý zahŕňa podanie účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmakologicky prijateľnej soli, esteru alebo iného derivátu tomuto cicavcovi.

Predkladaný vynález tiež poskytuje spôsob zmiernenia bolesti alebo pyrexie u cicavcov, ktorým je prípadne človek, trpiaceho týmto stavom, ktorý zahŕňa podanie účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmakologicky prijateľnej soli, esteru alebo iného derivátu tomuto cicavcovi.

Predkladaný vynález tiež poskytuje spôsob liečby alebo prevencie chronickej

reumatickej artritídy u cicavcov, ktorým je prípadne človek, trpiaceho týmto stavom, ktorý zahŕňa podanie účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmakologicky prijateľnej soli, esteru alebo iného derivátu tomuto cicavcovi.

Predkladaný vynález tiež poskytuje spôsob liečby alebo prevencie osteoartritídy u cicavcov, ktorým je prípadne človek, trpiaceho týmto stavom, ktorý zahŕňa podanie účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmakologicky prijateľnej soli, esteru alebo iného derivátu tomuto cicavcovi.

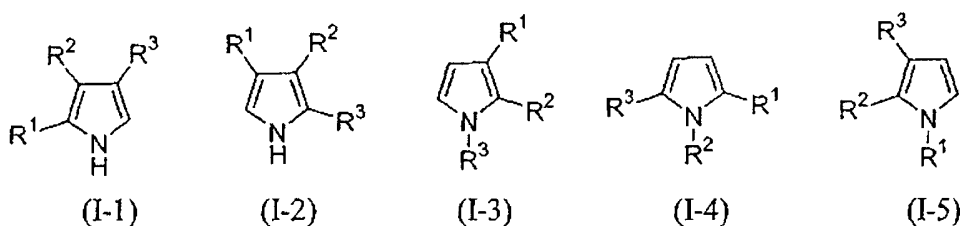
Predkladaný vynález tiež poskytuje spôsob liečby alebo prevencie rakoviny u cicavcov, ktorým je prípadne človek, trpiaceho týmto stavom, ktorý zahŕňa podanie účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmakologicky prijateľnej soli, esteru alebo iného derivátu tomuto cicavcovi.

Predkladaný vynález tiež poskytuje spôsob liečby alebo prevencie hepatitídy u cicavcov, ktorým je prípadne človek, trpiaceho týmto stavom, ktorý zahŕňa podanie účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmakologicky prijateľnej soli, esteru alebo iného derivátu tomuto cicavcovi.

Predkladaný vynález tiež poskytuje spôsob liečby alebo prevencie ochorenia vybratého zo skupiny pozostávajúcej z alergických ochorení, septicémie, lupienky, astmy, degeneratívnej artritídy, Cronovho ochorenia, systémového lupus erytematodes, osteoporózy, vredovej kolitídy, cukrovky, nefritídy, ischemickej srdcovej choroby, Alzheimerovej choroby a arteriosklerózy u cicavcov, ktorým je prípadne človek, trpiaceho týmto stavom, ktorý zahŕňa podanie účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmakologicky prijateľnej soli, esteru alebo iného derivátu tomuto cicavcovi.

Podrobný opis vynálezu

Požiadavka, že substituenty R^1 a R^3 v zlúčenine všeobecného vzorca I musia byť viazané k dvom atómom pyrolového cyklu, ktoré susedia s atómom pyrolového cyklu, ku ktorému je viazaný substituent R^2 , znamená, že zlúčeniny všeobecného vzorca I sú vybraté zo skupiny zlúčenín všeobecných vzorcov I - 1 až I - 5:



kde R^1 , R^2 a R^3 zodpovedajú definíciám uvedeným vyššie.

V zlúčenine všeobecného vzorca I je skupina R^4 v skupinách všeobecných vzorcov IIa, IIb a IIc definovaná ako „1 až 3 substituenty, ktoré sú nezávisle vybraté zo skupiny pozostávajúcej zo substituentu skupiny α definovanej ďalej, substituentu skupiny β definovanej ďalej a substituentu skupiny γ definovanej ďalej, alebo kde B je heterocyklický kruh, ktorý je kondenzovaný s arylovou skupinou, heteroarylovou skupinou, cykloalkylovou skupinou alebo heterocyklylovou skupinou, R^4 je prípadne atóm vodíka.“ To znamená, že sú pokryté nasledujúce možnosti: (i) zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých sú 1, 2 alebo 3 substituenty vybraté zo substituentu skupiny α , substituentu skupiny β a substituentu skupiny γ kdekoľvek na bicyklickom systéme všeobecného vzorca IIa, IIb a IIc; a (ii) zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých je heterocyklická skupina B kondenzovaná s arylovou skupinou, heteroarylovou skupinou, cykloalkylovou skupinou alebo heterocyklylovou skupinou a obsahuje 0 (R^4 predstavuje vodík), 1, 2 alebo 3 substituenty vybraté zo substituentu skupiny α , substituentu skupiny β a substituentu skupiny γ kdekoľvek na cyklickom systéme všeobecného vzorca IIa, IIb a IIc.

Tam, kde R^1 predstavuje arylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná aspoň jedným substituentom vybraným zo skupiny pozostávajúcej zo substituentu

skupiny α definovanej vyššie a substituentu skupiny β definovanej vyššie, alebo kde substituent γ predstavuje arylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná aspoň jedným substituentom vybratým zo skupiny pozostávajúcej zo substituentu skupiny α definovanej vyššie a substituentu skupiny β definovanej vyššie, tieto arylové skupiny sú aromatické uhľovodíkové skupiny pozostávajúce zo 6 až 14 atómov uhlíka v jednom alebo viacerých kruhoch, s výhodou majúce 6 až 10 atómov uhlíka, a ich príklady zahŕňajú fenyl, naftyl, fenantryl a antracenyl. Z nich sú preferované fenyl a naftyl a najpreferovanejší je fenyl.

Arylové skupiny, ktorých definície a príklady boli uvedené vyššie, sú prípadne kondenzované s cykloalkylovými skupinami, ktoré pozostávajú z 3 až 10 atómov uhlíka. Príklady takýchto kondenzovaných cyklov zahŕňajú 5-indanylové skupiny.

Tam, kde R^1 alebo substituent skupiny γ predstavuje arylovú skupinu, ktorá je substituovaná aspoň jedným substituentom vybratým zo skupiny pozostávajúcej zo substituentu skupiny α definovanej vyššie a substituentu skupiny β definovanej vyššie, s výhodou je arylová skupina substituovaná 1 až 4 substituentmi vybratými zo skupiny pozostávajúcej zo substituentu skupiny α a substituentu skupiny β a výhodnejšie sa jedná o arylovú skupinu substituovanú 1 až 3 substituentmi vybratými zo substituentu skupiny α a substituentu skupiny β . Príklady takýchto substituovaných arylových skupín zahŕňajú 4-fluórfenyl, 3-fluórfenyl, 4-chlórfenyl, 3-chlórfenyl, 3,4-difluórfenyl, 3,4-dichlórfenyl, 3,4,5-trifluórfenyl, 3-chlór-4-fluórfenyl, 3-difluórmetoxyfenyl, 3-trifluórmetoxyfenyl a 3-trifluórmetylfenyl.

Tam, kde R^1 predstavuje heteroarylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná aspoň jedným substituentom vybratým zo skupiny pozostávajúcej zo substituentu skupiny α definovanej vyššie a substituentu skupiny β definovanej vyššie, pričom tieto heterocyklické skupiny sú 5- až 7-členné aromatické heterocyklické skupiny obsahujúce 1 až 3 heteroatómy vybraté zo skupiny pozostávajúcej z atómov síry, atómov kyslíka a atómov dusíka. Príklady takýchto heteroarylových skupín zahŕňajú furyl, tienyl, pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, izoxazolyl, tiazolyl, izotiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, tiadiazolyl, pyridyl, pyridaziny, pyrimidiny a pyraziny. Preferované sú 5- alebo 6-členné aromatické heterocyklické skupiny obsahujúce jeden alebo dva heteroatómy vybraté zo skupiny

pozostávajúcej z atómov síry, atómov kyslíka a atómov dusíka, pričom ich príklady zahŕňajú furyl, tienyl, pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, izoxazolyl, tiazolyl, izotiazolyl, pyridyl, pyridazynyl, pyrimidinyl a pyrazinyl. Z nich sú najmä preferované furyl, tienyl, pyridyl a pyrimidinyl.

Heteroarylové skupiny, ktorých definície a príklady sú uvedené vyššie, sú prípadne kondenzované s ďalšou cyklickou skupinou vybratou zo skupiny pozostávajúcej z arylových skupín definovaných vyššie a cykloalkylových skupín, ktoré pozostávajú z 3 až 10 atómov uhlíka. Príklady takýchto kondenzovaných heteroarylových skupín zahŕňajú indolyl, benzofuranyl, benzotienyl, chinolyl, izochinolyl, chinazolyl, tetrahydrochinolyl a tetrahydroizochinolyl.

Tam, kde R^1 predstavuje heteroarylovú skupinu, ktorá je substituovaná aspoň jedným substituentom vybratým zo skupiny pozostávajúcej zo substituentu skupiny α a substituentu skupiny β , potom je táto heteroarylová skupina s výhodou heteroarylová skupina substituovaná 1 až 3 substituentmi vybratými zo skupiny pozostávajúcej zo substituentu skupiny α a substituentu skupiny β a výhodnejšie sa jedná o heteroarylovú skupinu substituovanú jedným alebo dvomi substituentmi vybratými zo skupiny pozostávajúcej zo substituentu skupiny α a substituentu skupiny β . Príklady takýchto substituovaných heteroarylových skupín zahŕňajú 5-fluór-2-furyl, 4-chlór-2-tienyl, 5-difluórmetoxy-3-furyl, 5-trifluórmetyl-3-tienyl a 5-fluór-2-oxazolyl.

Tam, kde R^2 predstavuje heteroarylovú skupinu, ktorá obsahuje aspoň jeden atóm dusíka, pričom táto heteroarylová skupina je prípadne substituovaná aspoň jedným substituentom vybratým zo skupiny pozostávajúcej zo substituentu skupiny α definovanej vyššie a substituentu skupiny β definovanej vyššie, pričom tieto heterocyklické skupiny sú 5- až 7- členné aromatické heterocyklické skupiny obsahujúce aspoň jeden atóm dusíka a prípadne obsahujú jeden alebo dva ďalšie heteroatómy vybrané zo skupiny pozostávajúcej z atómov síry, atómov kyslíka a atómov dusíka. Príklady takýchto skupín zahŕňajú pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, izoxazolyl, tiazolyl, izotiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, tiadiazolyl, pyridyl, pyridazynyl, pyrimidinyl a pyrazinyl. Preferované sú 5- alebo 6- členné aromatické heterocyklické skupiny obsahujúce jeden atóm dusíka a prípadne jeden ďalší

heteroatóm vybraný zo skupiny pozostávajúcej z atómu síry, atómu kyslíka a atómu dusíka, pričom ich príklady zahŕňajú pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, izoxazolyl, tiazolyl, izotiazolyl, pyridyl, pyridaziny, pyrimidiny a pyraziny. Preferovanejšie sú 5- alebo 6- členné aromatické heterocyklické skupiny obsahujúce jeden alebo dva atómy dusíka, ako je imidazolyl, pyridyl, pyridaziny, pyrimidiny a pyraziny a najmä preferované sú pyridyl a pyrimidiny.

Tam, kde R^2 predstavuje heteroarylovú skupinu, ktorá obsahuje aspoň jeden atóm dusíka, najpreferovanejšie sú 4-pyridyl a 4-pyrimidiny.

Tam, kde R^2 predstavuje heteroarylovú skupinu, ktorá obsahuje aspoň jeden atóm dusíka, pričom táto heteroarylová skupina je prípadne substituovaná aspoň jedným substituentom vybraným zo skupiny pozostávajúcej zo substituentu skupiny α definovanej vyššie a substituentu skupiny β definovanej vyššie, je táto heteroarylová skupina s výhodou skupina substituovaná 1 až 3 substituentmi vybranými zo skupiny pozostávajúcej zo substituentu skupiny α a substituentu skupiny β , výhodnejšie sa jedná o heteroarylovú skupinu substituovanú jedným alebo dvoma substituentmi vybranými zo skupiny pozostávajúcej zo substituentu skupiny α a substituentu skupiny β a ešte výhodnejšie sa jedná o heteroarylovú skupinu substituovanú jedným substituentom vybraným zo skupiny pozostávajúcej zo substituentu skupiny α a substituentu skupiny β , a najmä preferovaný je 4-pyridyl alebo 4-pyrimidiny, ktoré sú substituované na pozícii 2- jedným substituentom vybraným zo substituentu skupiny α a substituentu skupiny β . Najvýhodnejšia je táto heteroarylová skupina 4-pyridyl alebo 4-pyrimidiny, ktorý je substituovaný na pozícii 2- substituentom $-NR^aR^b$ (kde R^a a R^b sú rovnaké alebo rôzne a každé z nich nezávisle predstavuje atóm vodíka, nižšiu alkylovú skupinu, nižšiu alkenylovú skupinu, nižšiu alkinylovú skupinu, aralkylovú skupinu alebo nižšiu alkylsulfonylovú skupinu, alebo R^a a R^b spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria heterocyklylovú skupinu) alebo nižšiu alkylovú skupinu substituovanú substituentom $-NR^aR^b$ (kde R^a a R^b majú rovnaký význam aký bol uvedený vyššie). Preferované príklady takejto skupiny zahŕňajú 2-amino-4-pyridyl, 2-amino-4-pyrimidiny, 2-metylamino-4-pyridyl, 2-metylamino-4-pyrimidiny, 2-metoxi-4-pyridyl, 2-metoxi-4-pyrimidiny, 2-benzyl-amino-4-pyridyl, 2-benzylamino-4-pyrimidiny, 2-(α -metylbenzylamino)-4-pyridyl a 2-(α -metylbenzyl-amino)-4-pyrimidiny.

Cyklus B je definovaný ako „4- až 7-členný heterocyklický kruh, ktorý obsahuje aspoň jeden atóm dusíka“, čo znamená 4- až 7-členný heterocyklický kruh, ktorý pozostáva zo skupiny D, skupiny E a 2 až 5 atómov alebo skupiny vybratej z atómov uhlíka, atómov dusíka, atómov kyslíka, atómov síry, $>SO$ a $>SO_2$, pričom tento heterocyklický kruh obsahuje v cykle aspoň jeden atóm dusíka. Je vzácné, keď v prípade, že cyklus B obsahuje v cykle len jeden atóm dusíka, potom je tento atóm dusíka buď skupina D alebo skupina E. 4- až 7-členný heterocyklický kruh cyklu B je nasýtený heterocyklický kruh alebo nenasýtený heterocyklický kruh. S výhodou je cyklus B 5- alebo 6-členný heterocyklický kruh, ktorý obsahuje jeden atóm dusíka a ktorý prípadne v cykle obsahuje jeden ďalší heteroatóm alebo skupinu vybratú z atómu dusíka, atómu kyslíka, atómu síry, $>SO$ a $>SO_2$; výhodnejšie sa jedná o pyrolidín, pyrolín, imidazolidín, imidazolín, pyrazolidín, pyrazolín, oxazolidín, tiazolidín, piperidín, tetrahydropyridín, dihydropyridín, piperazín, morfolín alebo tiomorfolín; ešte výhodnejšie sa jedná o pyrolidín, pyrolín alebo imidazolín; a najvýhodnejšie sa jedná o pyrolidín alebo pyrolín.

Heterocyklický kruh B, ktorého definície a príklady boli uvedené vyššie, je prípadne kondenzovaný s arylovou skupinou, heteroarylovou skupinou, cykloalkylovou skupinou alebo heterocyklylovou skupinou, pričom arylové, heteroarylové a heterocyklylové skupiny sú prípadne substituované aspoň jedným substituentom vybratým zo substituentu skupiny α definovanej vyššie a substituentu skupiny β definovanej vyššie. Arylové skupiny zodpovedajú definícii a príkladom uvedeným vyššie v substituentu R^1 a substituentu skupiny γ . Heteroarylové skupiny zodpovedajú definícii a príkladom uvedeným vyššie v substituentu R^1 . Cykloalkylové skupiny sú cykloalkylové skupiny, ktoré pozostávajú z 3 až 7 atómov uhlíka, ako je cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl a cykloheptyl, pričom preferované sú cykloalkylové skupiny pozostávajúce z 3 až 6 atómov uhlíka. Heterocyklylové skupiny sú 4- až 7- členné heterocyklylové skupiny, ktoré v cykle obsahujú 1 až 3 atómy síry, atómy kyslíka a/alebo atómy dusíka a s výhodou sa jedná o 4- až 7- členné heterocyklylové skupiny, ktoré obsahujú 1 alebo 2 heteroatómy vybraté zo skupiny pozostávajúcej z atómov síry, atómov kyslíka a atómov dusíka. Z nich sú preferované 5- alebo 6- členné heterocyklylové skupiny obsahujúce v cykle jeden atóm dusíka a ktoré prípadne obsahujú jeden ďalší atóm kyslíka, atóm síry alebo

atóm dusíka, a príklady takýchto skupín zahŕňajú azetidiny, pyrrolidiny, pyrroliny, imidazolidiny, pyrazolidiny, pyrazoliny, oxazolidiny, tiazolidiny, piperidy, tetrahydropyridy, dihydropyridy, piperaziny, morfoliny, tiomorfoliny a homopiperidy.

Príklady takýchto kondenzovaných cyklov v prípade cyklu B zahŕňajú tetrahydrochinolín, oktahydrochinolín, dekahydrochinolín, tetrahydroizochinolín, oktahydro-izochinolín, dekahydroizochinolín, indolín, oktahydroindol, izoindolín a oktahydroizoindol.

Nižšie alkylové skupiny v definíciách R^a , R^b a v substituentu skupiny β , a nižšieho alkylového zvyšku v nižších alkylových skupinách, ktoré sú prípadne substituované aspoň jedným substituentom vybratým zo substituentu skupiny α v definícii substituentu skupiny β sú priame alebo rozvetvené alkylové skupiny pozostávajúce z 1 až 6 atómov uhlíka. Príklady nižších alkylových skupín zahŕňajú metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, izobutyl, sec-butyl, *terc*-butyl, pentyl, izopentyl, 2-metylbutyl, neopentyl, 1-etylpropyl, hexyl, izohexyl, 4-metylpentyl, 3-metylpentyl, 2-metylpentyl, 1-metylpentyl, 3,3-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, 1,1-dimetylbutyl, 1,2-dimetylbutyl, 1,3-dimetylbutyl, 2,3-dimetylbutyl a 2-etylbutyl. Preferované sú alkylové skupiny pozostávajúce z 1 až 4 atómov uhlíka, preferovanejšie sú metyl, etyl, propyl, izopropyl a butyl a najpreferovanejšie sú metyl, etyl a propyl.

Nižšie alkenylové skupiny v definíciách R^a , R^b a substituentu skupiny β , a nižšieho alkenylového zvyšku v nižších alkenylových skupinách, ktoré sú prípadne substituované aspoň jedným substituentom vybratým zo substituentu skupiny α v definícii substituentu skupiny β sú priame alebo rozvetvené alkenylové skupiny pozostávajúce z 2 až 6 atómov uhlíka. Príklady nižších alkenylových skupín zahŕňajú vinyl, 2-propenyl, 1-metyl-2-propenyl, 2-metyl-2-propenyl, 2-etyl-2-propenyl, 2-butenyl, 1-metyl-2-butenyl, 2-metyl-2-butenyl, 1-etyl-2-butenyl, 3-butenyl, 1-metyl-3-butenyl, 2-metyl-3-butenyl, 1-etyl-3-butenyl, 2-pentenyl, 1-metyl-2-pentenyl, 2-metyl-2-pentenyl, 3-pentenyl, 1-metyl-3-pentenyl, 2-metyl-3-pentenyl, 4-pentenyl, 1-metyl-4-pentenyl, 2-metyl-4-pentenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 4-hexenyl a 5-hexenyl.

Preferované sú alkenylové skupiny pozostávajúce z 2 až 4 atómov uhlíka a najpreferovanejšie sú alkenylové skupiny pozostávajúce z 2 alebo 3 atómov uhlíka.

Nižšie alkynylové skupiny v definíciách R^a , R^b a substituentu skupiny β , a nižšieho alkynylového zvyšku v nižších alkynylových skupinách, ktoré sú prípadne substituované aspoň jedným substituentom vybratým zo substituentu skupiny α v definícii substituentu skupiny β sú priame alebo rozvetvené alkynylové skupiny pozostávajúce z 2 až 6 atómov uhlíka. Príklady nižších alkynylových skupín zahŕňajú etynyl, 2-propynyl, 1-metyl-2-propynyl, 2-butylnyl, 1-metyl-2-butylnyl, 1-etyl-2-butylnyl, 3-butylnyl, 1-metyl-3-butylnyl, 2-metyl-3-butylnyl, 1-etyl-3-butylnyl, 2-pentylnyl, 1-metyl-2-pentylnyl, 3-pentylnyl, 1-metyl-3-pentylnyl, 2-metyl-3-pentylnyl, 4-pentylnyl, 1-metyl-4-pentylnyl, 2-metyl-4-pentylnyl, 2-hexynyl, 3-hexynyl, 4-hexynyl a 5-hexynyl.

Preferované sú alkynylové skupiny pozostávajúce z 2 až 4 atómov uhlíka a najpreferovanejšie sú alkynylové skupiny pozostávajúce z 2 alebo 3 atómov uhlíka.

Aralkylová skupina v definíciách R^a , R^b a substituentu skupiny β je nižšia alkylová skupina, ktorej definícia už bola uvedená vyššie, ktorá je substituovaná aspoň jednou arylovou skupinou, ktorej definície boli uvedené vyššie, ktorá je prípadne substituovaná 1 až 3 substituentmi zo substituentu skupiny α definovanej vyššie a substituentu skupiny β definovanej vyššie. Príklady takýchto skupín zahŕňajú benzyl, indenylmetyl, fenantrylmetyl, antrylmetyl, α -naftylmetyl, β -naftylmetyl, difenylmetyl, trifenylmetyl, α -naftyldifenylmetyl, 9-antrylmetyl, piperonyl, 1-fenetyl, 2-fenetyl, 1-naftyletyl, 2-naftyletyl, 1-fenylpropyl, 2-fenylpropyl, 3-fenylpropyl, 1-naftylpropyl, 2-naftylpropyl, 3-naftylpropyl, 1-fenylbutyl, 2-fenylbutyl, 3-fenylbutyl, 4-fenylbutyl, 1-naftylbutyl, 2-naftylbutyl, 3-naftylbutyl, 4-naftylbutyl, 1-fenylpentyl, 2-fenylpentyl, 3-fenylpentyl, 4-fenylpentyl, 5-fenylpentyl, 1-naftylpentyl, 2-naftylpentyl, 3-naftylpentyl, 4-naftylpentyl, 5-naftylpentyl, 1-fenylhexyl, 2-fenylhexyl, 3-fenylhexyl, 4-fenylhexyl, 5-fenylhexyl, 6-fenylhexyl, 1-naftylhexyl, 2-naftylhexyl, 3-naftylhexyl, 4-naftylhexyl, 5-naftylhexyl a 6-naftylhexyl. Z nich sú preferované benzyl, fenantrylmetyl, antrylmetyl, α -naftylmetyl, β -naftylmetyl, difenylmetyl, trifenylmetyl, 9-antrylmetyl, piperonyl, 1-fenetyl, 2-fenetyl, 1-fenylpropyl, 2-fenylpropyl, 3-fenylpropyl, 1-fenylbutyl, 2-fenylbutyl, 3-fenylbutyl a 4-fenylbutyl.

Ako už bolo uvedené vyššie, arylová skupina aralkylovej skupiny je prípadne substituovaná 1 až 3 substituentmi vybratými zo substituentu skupiny α a substituentu skupiny β definovaných vyššie. Príklady takýchto substituovaných

aralkylových skupín zahŕňajú aralkylové skupiny substituované halogénovými atómami, ako je 2-fluórbenzyl, 3-fluórbenzyl, 4-fluórbenzyl, 2-chlórbenzyl, 3-chlórbenzyl, 4-chlórbenzyl, 2-brómbenzyl, 3-brómbenzyl, 4-brómbenzyl, 3,5-difluórbenzyl, 2,5-difluórfenetyl, 2,6-difluórbenzyl, 2,4-difluórfenetyl, 3,5-dibrórbenzyl, 2,5-dibrórfenetyl, 2,6-dichlórbenzyl, 2,4-dichlórfenetyl, 2,3,6-trifluórbenzyl, 2,3,4-trifluórfenetyl, 3,4,5-trifluórbenzyl, 2,5,6-trifluórfenetyl, 2,4,6-trifluórbenzyl, 2,3,6-tribrómfenetyl, 2,3,4-tribrómbenzyl, 3,4,5-tribrómfenetyl, 2,5,6-trichlórbenzyl, 2,4,6-trichlórfenetyl, 1-fluór-2-naftylmetyl, 2-fluór-1-naftyletyl, 3-fluór-1-naftylmetyl, 1-chlór-2-naftyletyl, 2-chlór-1-naftylmetyl, 3-bróm-1-naftyl-etyl, 3,8-difluór-1-naftylmetyl, 2,3-difluór-1-naftyletyl, 4,8-difluór-1-naftylmetyl, 5,6-difluór-1-naftyletyl, 3,8-dichlór-1-naftylmetyl, 2,3-dichlór-1-naftyletyl, 4,8-dibróm-1-naftylmetyl, 5,6-dibróm-1-naftyletyl, 2,3,6-trifluór-1-naftylmetyl, 2,3,4-trifluór-1-naftyletyl, 3,4,5-trifluór-1-naftylmetyl, 4,5,6-trifluór-1-naftyletyl, 2,4,8-trifluór-1-naftylmetyl, *bis*(2-fluórfenyl)metyl, 3-fluórfenylfenylmetyl, *bis*(4-fluórfenyl)metyl, 4-fluórfenylfenylmetyl, *bis*(2-chlórfenyl)metyl, *bis*(3-chlórfenyl)metyl, *bis*(4-chlórfenyl)metyl, 4-chlórfenylfenylmetyl, 2-brómfenylfenylmetyl, 3-brómfenylfenylmetyl, *bis*(4-brómfenyl)metyl, *bis*(3,5-difluórfenyl)metyl, *bis*(2,5-difluórfenyl)metyl, *bis*(2,6-difluórfenyl)metyl, 2,4-difluórfenylfenylmetyl, *bis*(3,5-dibrómfenyl)metyl, 2,5-dibrómfenylfenylmetyl, 2,6-dichlórfenylfenylmetyl, *bis*(2,4-dichlórfenyl)metyl a *bis*(2,3,6-trifluórfenyl)metyl; aralkylové skupiny substituované halogén- nižšími alkylovými skupinami, ako je 2-trifluórmetylbenzyl, 3-trifluórmetylfenetyl, 4-trifluórmetylbenzyl, 2-trichlór-metylfenetyl, 3-dichlórmetylbenzyl, 4-trichlórmetylfenetyl, 2-tribrómmetylbenzyl, 3-dibrómmetylfenetyl, 4-dibrómmetylbenzyl, 3,5-*bis*-trifluórmetylfenetyl, 2,5-*bis*-trifluórmetylbenzyl, 2,6-*bis*-trifluórmetylfenetyl, 2,4-*bis*-trifluórmetylbenzyl, 3,5-*bis*-tribrómmetylfenetyl, 2,5-*bis*-dibrómmetylbenzyl, 2,6-*bis*-dichlórmetylmetylfenetyl, 2,4-*bis*-dichlórmetylbenzyl, 2,3,6-tristrifluórmetylfenetyl, 2,3,4-tristrifluórmetylbenzyl, 3,4,5-tristrifluórmetylfenetyl, 2,5,6-*tris*-trifluórmetylbenzyl, 2,4,6-*tris*-trifluórmetylfenetyl, 2,3,6-*tris*-tribrómmetylbenzyl, 2,3,4-*tris*-dibrómmetylfenetyl, 3,4,5-*tris*-tribrómmetylbenzyl, 2,5,6-*tris*-dichlórmetylmetylfenetyl, 2,4,6-*tris*-dichlórmetylbenzyl, 1-trifluórmetyl-2-naftyletyl, 2-trifluórmetyl-1-naftylmetyl, 3-trifluórmetyl-1-naftyletyl, 1-trichlórmetyl-2-naftylmetyl, 2-dichlórmetyl-1-naftyletyl, 3-tribrómmetyl-1-naftylmetyl, 3,8-*bis*-trifluórmetyl-1-naftyletyl, 3,8-*bis*-trifluórmetyl-1-naftyletyl, 2,3-*bis*-trifluórmetyl-1-naftylmetyl, 4,8-*bis*-trifluórmetyl-1-naftyletyl, 5,6-*bis*-trifluórmetyl-1-naftylmetyl, 3,8-*bis*-trichlórmetyl-1-naftyletyl, 2,3-*bis*-dichlórmetyl-1-naftylmetyl, 4,8-*bis*-dibróm-metyl-

1-naftyletyl, 5,6-*bis*-tribrómmetyl-1-naftylmetyl, 2,3,6-*tris*-trifluórmetyl-1-naftyletyl, 2,3,4-*tris*-trifluórmetyl-1-naftylmetyl, 3,4,5-*tris*-trifluórmetyl-1-naftyletyl, 4,5,6-*tris*-trifluórmetyl-1-naftylmetyl, 2,4,8-*tris*-trifluórmetyl-1-naftylmetyl, *bis*(4-trifluórmetylfenyl)metyl, 4-trifluórmetylfenylfenylmetyl, *bis*(2-trichlór-metylfenyl)metyl, *bis*(3-trichlór-metylfenyl)metyl, *bis*(4-trichlór-metylfenyl)metyl, 2-tribrómmetyl-fenylfenylmetyl, 3-tribrómmetylfenylfenylmetyl, *bis*(4-tribrómmetylfenyl)metyl, *bis*(3,5-*bis*-trifluór-metylfenyl)metyl, *bis*(2,5-*bis*-trifluórmetylfenyl)metyl, *bis*(2,6-*bis*-trifluór-metylfenyl)metyl, 2,4-*bis*-trifluórmetylfenylfenylmetyl, *bis*(3,5-*bis*-tribróm-metylfenyl)metyl, 2,5-*bis*-tribrómmetylfenylfenylmetyl, 2,6-*bis*-trichlór-metyl-fenylfenylmetyl, *bis*(2,4-*bis*-trichlór-metylfenyl)metyl a *bis*(2,3,6-*tris*-trifluórmetylfenyl)metyl; aralkylové skupiny substituované nižšími alkylovými skupinami, ako je 2-metylbenzyl, 3-metylbenzyl, 4-metylbenzyl, 2-metylfenetyl, 4-metylfenetyl, 2-etylbenzyl, 3-propylfenetyl, 4-etylbenzyl, 2-butyľfenetyl, 3-pentylbenzyl, 4-pentylfenetyl, 3,5-dimetylbenzyl, 2,5-dimetyľfenetyl, 2,6-dimetylbenzyl, 2,4-dimetyľfenetyl, 3,5-dibutylbenzyl, 2,5-dipentylfenetyl, 2,6-dipropylbenzyl, 2,4-dipropylfenetyl, 2,3,6-trimetylbenzyl, 2,3,4-trimetyľfenetyl, 3,4,5-trimetylbenzyl, 2,4,6-trimetylbenzyl, 2,5,6-trimetyľfenetyl, 2,3,6-tributylfenetyl, 2,3,4-tripentylbenzyl, 3,4,5-tributylfenetyl, 2,5,6-tripropylbenzyl, 2,4,6-tripropylfenetyl, 1-metyl-2-naftylmetyl, 2-metyl-1-naftyletyl, 3-metyl-1-naftylmetyl, 1-etyl-2-naftyletyl, 2-propyl-1-naftylmetyl, 3-butyl-1-naftyletyl, 3,8-dimetyl-1-naftylmetyl, 2,3-dimetyl-1-naftyletyl, 4,8-dimetyl-1-naftylmetyl, 5,6-dimetyl-1-naftyletyl, 3,8-dietyl-1-naftylmetyl, 2,3-dipropyl-1-naftylmetyl, 4,8-dipentyl-1-naftyletyl, 5,6-dibutyl-1-naftylmetyl, 2,3,6-trimetyl-1-naftylmetyl, 2,3,4-trimetyl-1-naftyletyl, 3,4,5-trimetyl-1-naftylmetyl, 4,5,6-trimetyl-1-naftylmetyl, 2,4,8-trimetyl-1-naftylmetyl, *bis*(2-metyľfenyl)metyl, 3-metyľfenyl-fenylmetyl, *bis*(4-metyľfenyl)metyl, 4-metyľfenylfenylmetyl, *bis*(2-etylfenyl)metyl, *bis*(3-etylfenyl)metyl, *bis*(4-etylfenyl)metyl, 2-propylfenylfenylmetyl, 3-propylfenylfenylmetyl, *bis*(4-propylfenyl)metyl, *bis*(3,5-dimetyľfenyl)-metyl, *bis*(2,5-dimetyľfenyl)metyl, *bis*(2,6-dimetyľfenyl)metyl, 2,4-dimetyľfenylfenylmetyl, *bis*(3,5-dipropylfenyl)metyl, 2,5-dipropylfenylfenylmetyl, 2,6-dietylfenylfenylmetyl, *bis*(2,4-dietylfenyl)metyl a *bis*(2,3,6-trimetyľfenyl)metyl; aralkylové skupiny substituované nižšími alkoxylovými skupinami, ako je 2-metoxýbenzyl, 3-metoxýbenzyl, 4 metoxýbenzyl, 3-metoxýfenetyl, 2-etoxýfenetyl, 3-propoxýbenzyl, 4-etoxýfenetyl, 2-butoxýbenzyl, 3-pentoxýfenetyl, 4-pentoxýbenzyl, 3,5-dimetoxýfenetyl, 2,5-dimetoxýbenzyl, 2,6-dimetoxýfenetyl, 2,4-dimetoxýbenzyl, 3,5-dibutoxýfenetyl, 2,5-dipentoxýbenzyl, 2,6-

dipropoxyfenetyl, 2,4-dipropoxybenzyl, 2,3,6-trimetoxyfenetyl, 2,3,4-trimetoxybenzyl, 3,4,5-trimetoxyfenetyl, 2,5,6-trimetoxybenzyl, 2,4,6-trimetoxyfenetyl, 2,3,6-tributoxybenzyl, 2,3,4-tripentoxyfenetyl, 3,4,5-tributoxybenzyl, 2,5,6-tri-propoxyfenetyl, 2,4,6-tripropoxybenzyl, 1-metoxi-2-naftylmetyl, 2-metoxi-1-naftylmetyl, 3-metoxi-1-naftyletyl, 1-etoxi-2-naftylmetyl, 2-propoxy-1-naftylmetyl, 3-butoxy-1-naftyletyl, 3,8-dimetoxi-1-naftylmetyl, 2,3-dimetoxi-1-naftylmetyl, 4,8-dimetoxi-1-naftyletyl, 5,6-dimetoxi-1-naftylmetyl, 3,8-dietoxi-1-naftylmetyl, 2,3-dipropoxy-1-naftyletyl, 4,8-dipentoxy-1-naftylmetyl, 5,6-dibutoxy-1-naftylmetyl, 2,3,6-trimetoxy-1-naftyletyl, 2,3,4-trimetoxy-1-naftylmetyl, 3,4,5-trimetoxy-1-naftylmetyl, 4,5,6-trimetoxy-1-naftyletyl, 2,4,8-tri-metoxi-1-naftylmetyl, *bis*(2-metoxyfenyl)metyl, 3-metoxi-fenylfenylmetyl, *bis*(4-metoxyfenyl)metyl, 4-metoxyfenylfenylmetyl, *bis*(2-etoxi-1-naftylmetyl)metyl, *bis*(3-etoxi-1-naftylmetyl)metyl, *bis*(4-etoxi-1-naftylmetyl)metyl, 2-propoxyfenylfenylmetyl, 3-propoxyfenylfenylmetyl, *bis*(4-propoxy-fenyl)metyl, *bis*(3,5-dimetoxi-1-naftylmetyl)metyl, *bis*(2,5-dimetoxi-1-naftylmetyl)metyl, *bis*(2,6-dimetoxi-1-naftylmetyl)metyl, 2,4-dimetoxi-fenylfenylmetyl, *bis*(3,5-dipropoxy-fenyl)metyl, 2,5-dipropoxyfenylfenylmetyl, 2,6-dietoxi-1-naftylmetyl, *bis*(2,4-dietoxi-1-naftylmetyl)metyl a *bis*(2,3,6-trimetoxyfenyl)metyl; aralkylové skupiny substituované aminoskupinami, ako je 2-aminofenetyl, 3-aminobenzyl, 4-aminofenetyl, 3,5-diaminobenzyl, 2,5-diaminofenetyl, 2,6-diaminobenzyl, 2,4-diaminofenetyl, 2,3,6-triaminobenzyl, 2,3,4-triaminofenetyl, 3,4,5-triaminobenzyl, 2,5,6-tri-aminofenetyl, 2,4,6-triaminobenzyl, 1-amino-2-naftylmetyl, 2-amino-1-naftyletyl, 3-amino-1-naftylmetyl, 3,8-diamino-1-naftylmetyl, 2,3-diamino-1-naftyletyl, 4,8-diamino-1-naftylmetyl, 5,6-diamino-1-naftylmetyl, 2,3,6-triamino-1-naftyletyl, 2,3,4-triamino-1-naftylmetyl, 3,4,5-triamino-1-naftylmetyl, 4,5,6-triamino-1-naftyletyl, 2,4,8-triamino-1-naftylmetyl, *bis*(2-aminofenyl)metyl, 3-aminofenylfenylmetyl, *bis*(4-aminofenyl)metyl, 4-aminofenylfenylmetyl, *bis*(3,5-diaminofenyl)metyl, *bis*(2,5-diaminofenyl)metyl, *bis*(2,6-diaminofenyl)metyl, 2,4-diaminofenyl-fenylmetyl a *bis*(2,3,6-triaminofenyl)metyl; aralkylové skupiny substituované nitroskupinami, ako je 2-nitrofenetyl, 3-nitrobenzyl, 4-nitrobenzyl, 4-nitrofenetyl, 3,5-dinitrobenzyl, 2,5-dinitrofenetyl, 2,6-dinitrobenzyl, 2,4-dinitrofenetyl, 2,3,6-trinitrobenzyl, 2,3,4-trinitrofenetyl, 3,4,5-trinitrobenzyl, 2,5,6-trinitrofenetyl, 2,4,6-trinitrobenzyl, 1-nitro-2-naftylmetyl, 2-nitro-1-naftyletyl, 3-nitro-1-naftylmetyl, 3,8-dinitro-1-naftylmetyl, 2,3-dinitro-1-naftyletyl, 4,8-dinitro-1-naftylmetyl, 5,6-dinitro-1-naftylmetyl, 2,3,6-trinitro-1-naftyl-etyl, 2,3,4-trinitro-1-naftylmetyl, 3,4,5-trinitro-1-naftylmetyl, 4,5,6-trinitro-1-naftyletyl, 2,4,8-trinitro-1-naftylmetyl, *bis*(2-nitrofenyl)metyl, 3-nitrofenylfenylmetyl,

bis(4-nitrofenyl)metyl, 4-nitrofenylfenylmetyl, *bis(3,5-dinitrofenyl)metyl*, *bis(2,5-dinitrofenyl)metyl*, *bis(2,6-dinitrofenyl)metyl*, 2,4-dinitrofenylfenylmetyl a *bis(2,3,6-trinitrofenyl)metyl*; a aralkylové skupiny substituované kyanoskupinami, ako je 2-kyanofenetyl, 3-kyanobenzyl, 4-kyanobenzyl, 4-kyanobenzylidifenylmetyl, 4-kyanofenetyl, 3,5-dikyanobenzyl, 2,5-dikyanofenetyl, 2,6-dikyanobenzyl, 2,4-dikyanofenetyl, 2,3,6-trikyanobenzyl, 2,3,4-trikyanofenetyl, 3,4,5-trikyanobenzyl, 2,5,6-tri-kyanofenetyl, 2,4,6-trikyanobenzyl, 1-kyano-2-naftylmetyl, 3-kyano-1-naftylmetyl, 3,8-dikyano-1-naftylmetyl, 2,3-dikyano-1-naftyletyl, 4,8-dikyano-1-naftylmetyl, 5,6-dikyano-1-naftylmetyl, 2,3,6-trikyano-1-naftyletyl, 2,3,4-trikyano-1-naftylmetyl, 3,4,5-trikyano-1-naftylmetyl, 4,5,6-trikyano-1-naftyletyl, 2,4,8-trikyano-1-naftylmetyl, *bis(2-kyanofenyl)metyl*, 3-kyanofenyl-fenylmetyl, *bis(4-kyanofenyl)metyl*, 4-kyanofenylfenylmetyl, *bis(3,5-dikyanofenyl)metyl*, *bis(2,5-dikyanofenyl)metyl*, *bis(2,6-dikyanofenyl)metyl*, 2,4-dikyanofenyl-fenylmetyl a *bis(2,3,6-trikyanofenyl)metyl*.

Z nich sú preferované nesubstituované aralkylové skupiny a aralkylové skupiny substituované aspoň jedným substituentom vybratým zo skupiny pozostávajúcej z atómov halogénu, nižších alkylových skupín a nižších alkoxylových skupín, preferovanejšie sú nesubstituované aralkylové skupiny a aralkylové skupiny substituované aspoň jedným substituentom vybratým zo skupiny pozostávajúcej z atómov halogénu a nižších alkylových skupín a najpreferovanejšie sú nesubstituované aralkylové skupiny.

Tam, kde R^a , R^b alebo substituent γ predstavujú nižšiu alkylsulfonylovú skupinu, jedná sa o skupinu, v ktorej nižšia alkylová skupina, ktorej definícia a príklady už boli uvedené vyššie, je viazaná k sulfonylovej skupine ($-SO_2-$). Nižšia alkylsulfonylová skupina je s výhodou priama alebo rozvetvená alkylsulfonylová skupina pozostávajúca z 1 až 4 atómov uhlíka, výhodnejšie sa jedná o metylsulfonylovú, etylsulfonylovú, propylsulfonylovú, izopropylsulfonylovú alebo butylsulfonylovú skupinu a najvýhodnejšie ide o metylsulfonylovú, etylsulfonylovú alebo propylsulfonylovú skupinu.

Tam, kde R^a a R^b spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, predstavujú heterocyklylovú skupinu, je táto heterocyklylová skupina 4-až 7-

členná heterocyklylová skupina, ktorá obsahuje jeden atóm dusíka a ktorá prípadne obsahuje jeden ďalší heteroatóm vybraný zo skupiny pozostávajúcej z atómov kyslíka, atómov síry a atómov dusíka. Príklady takýchto heterocyklylových skupín zahŕňajú 1-azetidiny, 1-pyrolidiny, 1-pyroliny, 1-imidazolidiny, 1-imidazoly, 1-pyrazolidiny, 1-pyrazoly, 3-oxazolidiny, 3-tiazolidiny, 1-piperidy, tetrahydropyridín-1-yl, dihydropyridín-1-yl, 1-piperaziny, 4-morfoliny, 4-tiomorfoliny, 1-homopiperidy, 8-azabicyklo[3.2.1]oktán-8-yl, 8-azabicyklo-[3.2.1]okten-8-yl, 9-azabicyklo[3.3.1]nonan-9-yl a 9-azabicyklo[3.3.1]nonen-9-yl.

Tam, kde R^a a R^b spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, predstavujú heterocyklylovú skupinu, ktorej definície a príklady už boli uvedené vyššie, je táto heterocyklylová skupina prípadne kondenzovaná s inou cyklickou skupinou vybranou zo skupiny pozostávajúcej z arylových skupín definovaných vyššie a heteroarylých skupín definovaných vyššie. Príklady takýchto kondenzovaných heterocyklylových skupín zahŕňajú tetrahydrochinolín-1-yl a tetrahydroizochinolín-2-yl.

Atómy halogénu v definícii substituentu skupiny α zahŕňajú atómy fluóru, chlóru, brómu a jódu, z ktorých sú preferované atómy fluóru a atómy chlóru.

V prípade, že substituent v definícii substituentu skupiny α je nižšia alkoxylová skupina, potom ide o skupinu, v ktorej je atóm kyslíka viazaný k nižšej alkylovej skupine, ktorej definície a príklady už boli uvedené vyššie. Alkoxylové skupiny sú s výhodou priame alebo rozvetvené alkoxylové skupiny pozostávajúce z 1 až 4 atómov uhlíka, výhodnejšie metoxylové, etoxylové, propoxylové, izopropoxylové alebo butoxylové skupiny a sú to najmä výhodne metoxylové, etoxylové alebo propoxylové skupiny.

V prípade, že substituent v definícii substituentu skupiny α je halogén- nižšia alkoxylová skupina, potom ide o skupinu, v ktorej nižšia alkoxylová skupina zodpovedajúca definícii uvedenej vyššie, je substituovaná aspoň jedným atómom halogénu, ktorých príklady boli uvedené vyššie. Halogén- nižšie alkoxylové skupiny s výhodou pozostávajú z 1 až 4 atómov uhlíka a výhodnejšie sú vybrané zo skupiny pozostávajúcej z difluórmethoxylových, trifluórmethoxylových a 2,2,2-trifluóretoxylových skupín. Najpreferovanejšie sú difluórmethoxylové skupiny.

V prípade, že substituent v definícii substituentu skupiny α je nižšia alkyltiolová skupina, potom ide o skupinu, v ktorej je atóm síry viazaný k nižšej alkyllovej skupine ktorej definície a príklady už boli uvedené vyššie. Alkyltiolové skupiny sú s výhodou priame alebo rozvetvené alkyltiolové skupiny pozostávajúce z 1 až 4 atómov uhlíka, výhodnejšie metyltiolové, etyltiolové, propyltiolové, izopropyltiolové alebo butyltiolové skupiny a najmä výhodne metyltiolové, etyltiolové alebo propyltiolové skupiny.

V prípade, že substituent v definícii substituentu skupiny α je halogén- nižšia alkyltiolová skupina, potom ide o skupinu, v ktorej nižšia alkyltiolová skupina zodpovedajúca definícii uvedenej vyššie, je substituovaná aspoň jedným atómom halogénu, ktorých príklady boli uvedené vyššie. Halogén- nižšie alkyltiolové skupiny s výhodou pozostávajú z 1 až 4 atómov uhlíka a výhodnejšie sú vybraté zo skupiny pozostávajúcej z difluórmetyltiolových, trifluórmetyltiolových a 2,2,2-trifluóretyltiolových skupín.

V prípade, že substituent v definícii substituentu skupiny β predstavuje cykloalkylovú skupinu, potom táto cykloalkylová skupina je cykloalkylová skupina pozostávajúca z 3 až 7 atómov uhlíka, ako sú cyklopropylové, cyklobutylové, cyklopentylové, cyklohexylové a cykloheptylové skupiny, z ktorých sú preferované cykloalkylové skupiny pozostávajúce z 3 až 6 atómov uhlíka, najmä cyklopentylové a cyklohexylové skupiny.

Tam, kde substituent v definícii substituentu skupiny γ predstavuje nižšiu alkoxyiminovú skupinu, ide o skupinu, v ktorej atóm vodíka hydroxyiminovej skupiny je nahradený nižšou alkyllovou skupinou, ktorej definície a príklady boli uvedené vyššie. S výhodou ide o alkoxyiminovú skupinu pozostávajúcu z 1 až 4 atómov uhlíka a výhodnejšie ide o metoxyiminovú, etoxyiminovú alebo propoxyiminovú skupinu.

Tam, kde substituent v definícii substituentu skupiny γ predstavuje nižšiu alkylénovú skupinu, jedná sa o alkylénovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom pozostávajúcu z 2 až 6 atómov uhlíka, ktorej príklady zahŕňajú etylénovú, trimetylénovú, propylénovú, tetrametylénovú, 1-metyltrimetylénovú, 2-metyltrimetylénovú, 1,1-dimetyletylénovú, pentametylénovú, 1,1-dimetyltrimetylénovú, 2,2-dimetyltrimetylénovú, 1,2-dimetyltrimetylénovú a

hexametylénovú skupinu. S výhodou ide o alkylénovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom pozostávajúcu z 2 až 4 atómov uhlíka a výhodnejšie ide o etylénovú, trimetylénovú, propylénovú alebo tetrametylénovú skupinu. Cenné je, že nižšia alkylénová skupina spolu s atómom skupiny všeobecného vzorca IIa, IIb alebo IIc, ku ktorému je pripojená, tvoria spiroskupinu.

Tam, kde substituent v definícii substituentu skupiny γ predstavuje nižšiu alkyléndioxylovú skupinu, ide o skupinu, v ktorej alkylénová skupina je skupina s priamym alebo rozvetveným reťazcom pozostávajúca z 1 až 6 atómov uhlíka, ako je metylén, etylén, trimetylén, propylén, tetrametylén, 1-metyltrimetylén, 2-metyltrimetylén, 1,1-dimetyletylén, pentametylén, 1,1-dimetyltrimetylén, 2,2-dimetyltrimetylén, 1,2-dimetyltrimetylén a hexametylén, je substituovaná dvoma oxiskupinami. S výhodou je alkyléndioxylová skupina alkyléndioxylová skupina s priamym alebo rozvetveným reťazcom pozostávajúca z 1 až 4 atómov uhlíka a výhodnejšie ide o metyléndioxylovú, etyléndioxylovú, trimetyléndioxylovú, propyléndioxylovú alebo tetrametyléndioxylovú skupinu. Cenné je, že nižšia alkyléndioxylová skupina spolu s atómom skupiny všeobecného vzorca IIa, IIb alebo IIc, ku ktorému je pripojená, tvorí spiroskupinu.

Tam, kde substituent v definícii substituentu skupiny γ predstavuje nižšiu alkylsulfinylovú skupinu, ide o skupinu, v ktorej nižšia alkylová skupina, ktorej definície a príklady už boli uvedené vyššie, je viazaná k sulfinylovej skupine (-SO-). Nižšia alkylsulfinylová skupina je s výhodou priama alebo rozvetvená alkylsulfinylová skupina pozostávajúca z 1 až 4 atómov uhlíka, výhodnejšie metylsulfinylová, etylsulfinylová, propylsulfinylová, izopropylsulfinylová alebo butylsulfinylová skupina a najvýhodnejšie metylsulfinylová, etylsulfinylová alebo propylsulfinylová skupina.

Tam, kde substituent v definícii substituentu skupiny γ predstavuje nižšiu alkylidenylovú skupinu, jedná sa o alkylidenylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom pozostávajúcu z 1 až 6 atómov uhlíka, ktorej príklady zahŕňajú metylidenylovú, etylidenylovú, propylidenylovú, 1-metyletylidenylovú, butylidenylovú a 1-metylpropylidenylovú skupinu. Nižšia alkylidenylová skupina je s výhodou priama alebo rozvetvená alkylidenylová skupina pozostávajúca z 1 až 4

atómov uhlíka a najvýhodnejšie sa jedná o metylidenylovú, etylidenylovú alebo propylidenylovú skupinu.

Tam, kde substituent v definícii substituentu skupiny γ predstavuje aralkylidenylovú skupinu, ide o priamu alebo rozvetvenú alkylidenylovú skupinu, ktorej definície a príklady už boli uvedené vyššie, ktorá je substituovaná 1 alebo viacerými arylovými skupinami, ktorých definície a príklady už boli uvedené vyššie. Príklady týchto nižších aralkylidénových skupín zahŕňajú benzylidenylovú, fenyletylidenylovú, fenylpropylidenylovú a naftylmetylidenylovú skupinu. Aralkylidenylová skupina je s výhodou priama alebo rozvetvená alkylidenylová skupina pozostávajúca z 1 až 4 atómov uhlíka, ktorá je substituovaná fenylovou skupinou alebo naftylovou skupinou, a najvýhodnejšie sa jedná o benzylidenylovú alebo fenyletylidenylovú skupinu.

Tam, kde substituent γ predstavuje aryloxylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná aspoň jedným substituentom vybratým zo skupiny pozostávajúcej zo substituentu skupiny α definovanej vyššie a substituentu skupiny β definovanej vyššie, potom táto aryloxylová skupina je atóm kyslíka, ktorý je pripojený k arylovej skupine, ktorej definície a príklady už boli uvedené vyššie, a ktorých príklady zahŕňajú fenoxyllovú, naftylloxyllovú, fenantryloxyllovú a antracenyloxyllovú skupinu. Z nich sú preferované fenoxyllová a naftylloxyllová skupina a najvýhodnejšie fenoxyllová skupina.

Preferovaná skupina substituentu skupiny α je substituent skupiny α^1 , ktorá pozostáva z atómov halogénu, nižších alkoxylových skupín definovaných vyššie, halogén- nižších alkoxylových skupín definovaných vyššie a skupín $-NR^aR^b$ (kde jeden z R^a a R^b predstavujú atóm vodíka alebo nižšiu alkylovú skupinu definovanú vyššie a druhý predstavuje atóm vodíka, nižšiu alkylovú skupinu definovanú vyššie alebo aralkylovú skupinu definovanú vyššie).

Preferovaná skupina substituentu skupiny β je substituent skupiny β^1 , ktorá pozostáva z nižších alkylových skupín definovaných vyššie, halogén- nižších alkylových skupín definovaných vyššie, hydroxy- nižších alkylových skupín, nitro- nižších alkylových skupín, amino- nižších alkylových skupín, nižších alkylamino-

nižších alkylových skupín, di(nižší alkyl)amino- nižších alkylových skupín a aralkylamino- nižších alkylových skupín.

Tam, kde substituent v definícii substituentu β^1 predstavuje halogén- nižšiu alkylovú skupinu, ide o skupinu, v ktorej nižšia alkylová skupina zodpovedajúca definícii a príkladom, ktoré už boli uvedené vyššie, je substituovaná aspoň jedným atómom halogénu, ktorého príklady už boli uvedené vyššie. S výhodou ide o priamu alebo rozvetvenú halogénalkylovú skupinu pozostávajúcu z 1 až 4 atómov uhlíka; výhodnejšie o trifluórmetylovú, trichlórmetylovú, difluórmetylovú, dichlórmetylovú, dibrómmetylovú, fluórmetylovú, 2,2,2-trichlóretylovú, 2,2,2-trifluóretylovú, 2-brómmetylovú, 2-chlóretylovú, 2-fluóretylovú alebo 2,2-dibrómmetylovú skupinu; výhodnejšie ide o trifluórmetylovú, trichlórmetylovú, difluórmetylovú alebo fluórmetylovú skupinu; a najvýhodnejšie o trifluórmetylovú skupinu.

Tam, kde substituent v definícii substituentu β^1 predstavuje hydroxy- nižšiu alkylovú skupinu, ide o skupinu, v ktorej nižšia alkylová skupina zodpovedajúca definícii a príkladom, ktoré už boli uvedené vyššie, je substituovaná aspoň jednou hydroxylovou skupinou. S výhodou ide o hydroxyalkylovú skupinu pozostávajúcu z 1 až 4 atómov uhlíka a najvýhodnejšie ide o hydroxymetylovú, 2-hydroxyetylovú alebo 3-hydroxypropylovú skupinu.

Tam, kde substituent v definícii substituentu β^1 predstavuje nitro- nižšiu alkylovú skupinu, ide o skupinu, v ktorej nižšia alkylová skupina zodpovedajúca definícii a príkladom, ktoré už boli uvedené vyššie, je substituovaná aspoň jednou nitro skupinou. S výhodou ide o nitroalkylovú skupinu pozostávajúcu z 1 až 4 atómov uhlíka a najvýhodnejšie o nitrometylovú, 2-nitroetylovú alebo 3-nitropropylovú skupinu.

Tam, kde substituent v definícii substituentu β^1 predstavuje amino- nižšiu alkylovú skupinu, nižšiu alkylamino-nižšiu alkylovú skupinu, di(nižší alkyl)amino- nižšiu alkylovú skupinu alebo aralkylamino- nižšiu alkylovú skupinu, ide o skupinu, v ktorej nižšia alkylová skupina zodpovedajúca definícii a príkladom, ktoré už boli uvedené vyššie, je substituovaná aspoň jednou skupinou $-NR^aR^b$ (kde jedno z R^a a R^b predstavujú atóm vodíka alebo nižšiu alkylovú skupinu definovanú vyššie a druhé

predstavuje atóm vodíka, nižšiu alkylovú skupinu definovanú vyššie alebo aralkylovú skupinu definovanú vyššie). Z nich sú preferované substituenty, v ktorých alkylová skupina, ktorá je substituovaná skupinou $-NR^aR^b$, pozostáva z 1 až 4 atómov uhlíka. Preferovanejšie sú aminometylová, 2-aminoetylová, 3-aminopropylová, metylaminometylová, 2-(metylamo)etylová, 3-(metylamo)propylová, etylamino-metylová, 2-(etylamo)etylová, 3-(etylamo)propylová, dimetylaminometylová, 2-(dimetylamo)etylová, 3-(dimetylamo)propylová, dietylaminometylová, 2-(dietylamo)etylová, 3-(dietylamo)propylová, benzylaminometylová, 2-(benzylamo)etylová a 3-(benzylamo)propylová skupina.

Predkladaný vynález zahŕňa estery a iné deriváty zlúčenín všeobecného vzorca I. Tieto estery a iné deriváty sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom funkčná skupina (napríklad hydroxylová skupina, aminoskupina, iminoskupina alebo sulfonamidová skupina) tejto zlúčeniny všeobecného vzorca I je upravená pridaním chrániacej skupiny za použitia bežných techník, ktoré sú v danej problematike dobre známe (viď napríklad „Protective Groups in Organic Synthesis“, druhé vydanie, Theodora W. Greene a Peter G.M. Wuts, 1991, John Wiley & Sons, Inc.).

Neexistuje žiadne konkrétne obmedzenie povahy tejto chrániacej skupiny, za predpokladu, že v prípade, že ester alebo iný derivát je myslený na terapeutické použitie, potom musí byť farmakologicky prijateľný, tj. chrániaca skupina musí byť odstrániteľná metabolickým procesom (napr. hydrolýzou) po podaní tejto zlúčeniny do tela živého cicavca, čím sa získa zlúčenina všeobecného vzorca I alebo jej soľ.

Inak povedané, farmakologicky prijateľné estery alebo iné deriváty sú pre-lieky zlúčenín všeobecného vzorca I podľa predkladaného vynálezu. Aj keď tam, kde je ester alebo iný derivát zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa predkladaného vynálezu určený na neterapeutické použitie (napr. ako medziprodukt pri príprave iných zlúčenín), požiadavka, aby ester alebo iný derivát bol farmakologicky prijateľný, sa nepoužíva.

To, či je ester alebo iný derivát zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa predkladaného vynálezu farmakologicky prijateľný, je možné ľahko stanoviť. Skúmaná zlúčenina sa intravenózne podá pokusnému zvieraťu, ako je potkan alebo

myš, a potom sa študujú telesné tekutiny tohto zvierat'a. Pokiaľ je zlúčenina všeobecného vzorca I alebo jej farmakologicky prijateľná soľ nájdená v telesných tekutinách, potom je skúmaná zlúčenina posúdená ako farmakologicky prijateľný ester alebo iný derivát.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa predkladaného vynálezu je možné previesť na ester, ktorého príklady zahŕňajú zlúčeninu všeobecného vzorca I, v ktorej je hydroxylová skupina esterifikovaná. Esterový zvyšok je všeobecne chrániaca skupina v prípade, že esterifikovaná zlúčenina je používaná ako medziprodukt, alebo chrániaca skupina, ktorá je odstrániteľná metabolickým procesom (napr. hydrolýzou) *in vivo* v prípade, že esterifikovaná zlúčenina je farmakologicky prijateľná.

Všeobecná chrániaca skupina, ktorá bola uvedená vyššie, je chrániaca skupina, ktorá je odstrániteľná chemickým postupom, ako je hydrolýza, hydrogenolýza, elektrolyza alebo fotolýza. Preferované príklady takejto všeobecne chrániacej skupiny použité na syntézu zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorej je upravená hydroxylová skupina, zahŕňajú nasledujúce:

(i) alifatické acylové skupiny, ktorých príklady zahŕňajú alkylkarbonylové skupiny pozostávajúce z 1 až 25 atómov uhlíka, ktorých príklady zahŕňajú formylovú, acetylovú, propionylovú, butyrylovú, izobutyrylovú, pentanoylovú, pivaloylovú, valerylovú, izovalerylovú, oktanoylovú, nonanoylovú, dekanoylovú, 3-metylnonanoylovú, 8-metylnonanoylovú, 3-etyloktanoylovú, 3,7-dimetyloktanoylovú, undekanoylovú, dodekanoylovú, tridekanoylovú, tetradekanoylovú, pentadekanoylovú, hexadekanoylovú, 1-metylpentadekanoylovú, 14-metylpentadekanoylovú, 13,13-dimetyltetradekanoylovú, heptadekanoylovú, 15-metylhexadekanoylovú, oktadekanoylovú, 1-metylheptadekanoylovú, nonadekanoylovú, ikosanoylovú a henikosanoylovú skupinu,

halogénované alkylkarbonylové skupiny pozostávajúce z 1 až 25 atómov uhlíka, v ktorých je alkylová skupina substituovaná aspoň jedným atómom halogénu, ktorých príklady zahŕňajú chlóracetyl, dichlóracetyl, trichlóracetyl a trifluóracetyl, nižšie alkoxyalkylkarbonylové skupiny, ktoré obsahujú alkylkarbonylovú skupinu pozostávajúcu z 1 až 25 atómov uhlíka, v ktorej je alkylová skupina substituovaná

aspoň jednou alkoxylovou skupinou definovanou vyššie, pričom príklady týchto nižších alkoxykarbonylových skupín zahŕňajú metoxyacetylovú skupinu a nenasýtené alkylkarbonylové skupiny pozostávajúce z 1 až 25 atómov uhlíka, ktorých príklady zahŕňajú akryloylovú, propiolylovú, metakryloylovú, krotonoylovú, izokrotonoylovú a (E)-2-metyl-2-butenoylovú skupinu;

z nich sú preferované alkylkarbonylové skupiny pozostávajúce z 1 až 6 atómov uhlíka;

(ii) aromatické acylové skupiny, ktorých príklady zahŕňajú arylkarbonylové skupiny, ktoré obsahujú karbonylovú skupinu, ktorá je substituovaná arylovou skupinou definovanou vyššie, ktorej príklady zahŕňajú benzoylovú, α -naftoylovú a β -naftoylovú skupinu,

halogénované arylkarbonylové skupiny, ktoré obsahujú arylkarbonylovú skupinu definovanú vyššie, ktorá je substituovaná aspoň jedným atómom halogénu, ktorých príklady zahŕňajú 2-brómbenzoylovú, 4-chlórbenzoylovú a 2,4,6-trifluórbenzoylovú skupinu,

nižšie alkylované arylkarbonylové skupiny, ktoré obsahujú arylkarbonylovú skupinu definovanú vyššie, ktorá je substituovaná aspoň jednou nižšou alkylovou skupinou definovanou vyššie, ktorých príklady zahŕňajú 2,4,6-trimetylbenzoylovú a 4-toluoylovú skupinu,

nižšie alkoxylované arylkarbonylové skupiny, ktoré obsahujú arylkarbonylovú skupinu definovanú vyššie, ktorá je substituovaná aspoň jednou nižšou alkoxylovou skupinou definovanou vyššie, ktorých príklady zahŕňajú 4-anizoylovú skupinu,

nitrované arylkarbonylové skupiny, ktoré obsahujú arylkarbonylovú skupinu definovanú vyššie, ktorá je substituovaná aspoň jednou nitroskupinou, ktorých príklady zahŕňajú 4-nitrobenzoylovú a 2-nitrobenzoylovú skupinu,

nižšie alkoxykarbonylované arylkarbonylové skupiny, ktoré obsahujú arylkarbonylovú skupinu definovanú vyššie, ktorá je substituovaná karbonylovou skupinou, ktorá je sama substituovaná nižšou alkoxylovou skupinou definovanou

vyššie, ktorých príklady zahŕňajú 2-(metoxykarbonyl)benzoylovú skupinu a

arylované arylkarbonylové skupiny, ktoré obsahujú arylkarbonylovú skupinu definovanú vyššie, ktorá je substituovaná aspoň jednou arylovou skupinou definovanou vyššie, ktorých príklady zahŕňajú 4-fenylbenzoylovú skupinu;

(iii) alkoxykarbonylové skupiny, ktorých príklady zahŕňajú nižšie alkoxykarbonylové skupiny, ktoré obsahujú karbonylovú skupinu substituovanú nižšou alkoxylovou skupinou definovanou vyššie, ktorých príklady zahŕňajú metoxykarbonylovú, etoxykarbonylovú, propoxykarbonylovú, butoxykarbonylovú, *sec*-butoxykarbonylovú, *tert*-butoxykarbonylovú a *izo*-butoxykarbonylovú skupinu a

nižšie alkoxykarbonylové skupiny definované vyššie, ktoré sú substituované aspoň jedným substituentom, vybratým zo skupiny pozostávajúcej z atómov halogénu a tri(nižší alkyl)silylových skupín (kde nižšie alkylové skupiny zodpovedajú definícii, ktorá už bola uvedená vyššie), ktorých príklady zahŕňajú 2,2,2-trichlóretoxykarbonylovú a 2-trimetylsilyletoxykarbonylovú skupinu;

(iv) tetrahydropyranylové alebo tetrahydrotiopyranylové skupiny, ktoré sú prípadne substituované aspoň jedným substituentom vybratým z nižších alkylových skupín definovaných vyššie, atómov halogénu a nižších alkoxylových skupín definovaných vyššie, ktorých príklady zahŕňajú tetrahydropyrán-2-ylovú, 3-brómtetrahydropyrán-2-ylovú, 4-metoxytetrahydropyrán-4-ylovú, tetrahydro-tiopyrán-2-ylovú a 4-metoxytetrahydrotiopyrán-4-ylovú skupinu;

(v) tetrahydrofuranylové alebo tetrahydrotiofuranylové skupiny, ktoré sú prípadne substituované aspoň jedným substituentom vybratým z nižších alkylových skupín definovaných vyššie, atómov halogénu a nižších alkoxylových skupín definovaných vyššie, ktorých príklady zahŕňajú tetrahydrofurán-2-ylovú a tetrahydrotiofurán-2-ylovú skupinu;

(vi) silylové skupiny, ktorých príklady zahŕňajú tri(nižšie alkyl)silylové skupiny (v ktorých nižšie alkylové skupiny zodpovedajú definícii uvedenej vyššie), ktorých príklady zahŕňajú trimetylsilylovú, trietylsilylovú, izopropyldimetylsilylovú, *tert*-

butyldimetylsilylovú, metyldiizopropylsilylovú, metyl-di-*tert*-butylsilylovú a triizopropylsilylovú skupinu a

tri(nižšie alkyl)silylové skupiny, v ktorých aspoň jedna z týchto nižších alkylových skupín je nahradená 1 alebo 2 arylovými skupinami, ktorých definície už boli uvedené vyššie, ktorých príklady zahŕňajú difenylmetylsilylovú, difenylbutylsilylovú, difenylizopropylsilylovú a fenyldiizopropylsilylovú skupinu;

(vii) alkoxymetrylové skupiny, ktorých príklady zahŕňajú nižšie alkoxymetrylové skupiny, ktoré obsahujú metylovú skupinu, ktorá je substituovaná nižšiou alkoxylovou skupinou, ktorej definície už boli uvedené vyššie, ktorých príklady zahŕňajú metoxymetrylovú, 1,1-dimetyl-1-metoxymetrylovú, etoxymetrylovú, propoxymetrylovú, izopropoxymetrylovú, butoxymetrylovú a *tert*-butoxymetrylovú skupinu,

nižšie alkoxylované nižšie alkoxymetrylové skupiny, ktoré obsahujú nižšie alkoxymetrylové skupiny, ktorých definície už boli uvedené vyššie, v ktorých ich alkoxylová skupina je substituovaná nižšiou alkoxylovou skupinou, ktorej definície už boli uvedené vyššie, ktorých príklady zahŕňajú 2 -metoxyetoxymetrylovú skupinu, a

nižšie halogén- alkoxymetrylové skupiny, ktoré obsahujú nižšie alkoxymetrylové skupiny, ktorých definície už boli uvedené vyššie, v ktorých ich alkoxylová skupina substituovaná aspoň jedným atómom halogénu, ktorých príklady zahŕňajú 2,2,2-trichlóretoxymetrylovú a *bis*(2-chlóretoxy)metylovú skupinu;

(viii) substituované etylové skupiny, ktorých príklady zahŕňajú nižšie alkoxylované etylové skupiny, ktoré obsahujú etylovú skupinu, ktorá je substituovaná nižšiou alkoxylovú skupinou, ktorej definície už boli uvedené vyššie, ktorých príklady zahŕňajú 1-etoxyetylovú a 1-(izopropoxy)etylovú skupinu a

halogénované etylové skupiny, ako je 2,2,2-trichlóretylová skupina;

(ix) aralkylové skupiny definované vyššie, ktorých príklady zahŕňajú nižšie alkylové skupiny definované vyššie, ktoré sú substituované 1 až 3 arylovými skupinami definovanými vyššie, ktorých príklady zahŕňajú benzylovú, α -naftylmetylovú, β -naftylmetylovú, difenylmetylovú, trifenylmetylovú, α -

naftylidifenylmetylovú a β -antrylmetylovú skupinu a nižšie alkylové skupiny definované vyššie, ktoré sú substituované 1 až 3 arylovými skupinami definovanými vyššie, v ktorých je táto arylová skupina substituovaná aspoň jedným substituentom vybraným zo skupiny pozostávajúcej z nižších alkylových skupín definovaných vyššie, nižších alkoxylových skupín definovaných vyššie, nitroskupín, atómov halogénu a kyanoskupín, ktorých príklady zahŕňajú 4-metylbenzylovú, 2,4,6-trimetylbenzylovú, 3,4,5-trimetylbenzylovú, 4-metoxybenzylovú, 4-metoxyfenyldifenylmetylovú, 2-nitrobenzylovú, 4-nitrobenzylovú, 4-chlórbenzylovú, 4-brómbenzylovú a 4-kyanobenzylovú skupinu;

(x) „alkenyloxykarbonylové skupiny“, ktoré obsahujú karbonylovú skupinu, ktorá je substituovaná alkenyloxylovou skupinou pozostávajúcou z 2 až 6 atómov uhlíka, ktorých príklady zahŕňajú vinyloxykarbonylovú a alyloxykarbonylovú skupinu;
a

(xi) aralkyloxykarbonylové skupiny, ktoré obsahujú karbonylovú skupinu, ktorá je substituovaná aralkyloxylovou skupinou (čo je atóm kyslíka substituovaný aralkylovou skupinou definovanou vyššie), v ktorých je arylová skupina prípadne substituovaná jedným alebo dvoma substituentmi vybranými z nižších alkoxylových skupín definovaných vyššie a nitroskupín, ktorých príklady zahŕňajú benzyloxykarbonylovú, 4-metoxybenzyloxykarbonylovú, 3,4-dimetoxybenzyloxykarbonylovú, 2-nitrobenzyloxykarbonylovú a 4-nitrobenzyloxykarbonylovú skupinu.

Chrániaca skupina, ktorú je možné odstrániť metabolickým procesom (napr. hydrolýzou) *in vivo*, je taká, ktorá sa po podaní do tela živého cicavca odstráni metabolickým procesom (napr. hydrolýzou), čím sa získa zlúčenina všeobecného vzorca I alebo jej soľ. Preferované príklady takýchto chrániacich skupín zahŕňajú:

(i) 1-(acyloxy)nižšie alkylové skupiny, ktorých príklady zahŕňajú

1-(alifatický acyloxyl)nižšie alkylové skupiny, ktoré obsahujú nižšiu alkylovú skupinu definovanú vyššie, ktorá je substituovaná alkylkarbonyloxylovou skupinou pozostávajúcou z 1 až 6 atómov uhlíka, ktorých príklady zahŕňajú formyloxymetyl, acetoxymetyl, propionyloxymetyl, butyryloxymetyl, pivaloyloxymetyl, valeryloxymetyl,

izovaleryloxymetyl, hexanoyloxymetyl, 1-formyloxyetyl, 1-acetoxyetyl, 1-propionyloxyetyl, 1-butyryloxyetyl, 1-pivaloyloxyetyl, 1-valeryloxyetyl, 1-izovaleryloxyetyl, 1-hexanoyloxyetyl, 1-formyloxypropyl, 1-acetoxypropyl, 1-propionyloxypropyl, 1-butyryloxypropyl, 1-pivaloyloxypropyl, 1-valeryloxypropyl, 1-izovaleryloxypropyl, 1-hexanoyloxypropyl, 1-acetoxybutyl, 1-propionyloxybutyl, 1-butyryloxybutyl, 1-pivaloyloxybutyl, 1-acetoxypentyl, 1-propionyloxypentyl, 1-butyroxypentyl, 1-pivaloyloxypentyl a 1-pivaloyloxyhexyl, 1-(cykloalkylkarbonyloxy)nižšie alkylové skupiny, ktoré obsahujú nižšiu alkylovú skupinu definovanú vyššie, ktorá je substituovaná cykloalkylkarbonyloxylovou skupinou, v ktorej je karbonyloxylová skupina substituovaná cykloalkylovou skupinou definovanou vyššie, ktorých príklady zahŕňajú cyklopentylkarbonyloxymetyl, cyklohexylkarbonyloxymetyl, 1-cyklopentylkarbonyloxyetyl, 1-cyklohexylkarbonyloxyetyl, 1-cyklopentylkarbonyloxypropyl, 1-cyklohexylkarbonyloxypropyl, 1-cyklopentylkarbonyloxybutyl a 1-cyklohexylkarbonyloxybutyl a 1-(aromatické acyloxy)nižšie alkylové skupiny, ktoré obsahujú nižšiu alkylovú skupinu definovanú vyššie, ktorá je substituovaná arylkarbonyloxylovou skupinou, ktorá obsahuje atóm kyslíka, ktorý je substituovaný arylkarbonylovou skupinou, ktorých príklady zahŕňajú benzoyloxymetylovú skupinu;

(ii) substituované karbonyloxyalkylové skupiny, ktorých príklady zahŕňajú (nižšie alkoxykarbonyloxy)alkylové skupiny, ktoré obsahujú nižšiu alkylovú skupinu definovanú vyššie alebo cykloalkylovú skupinu definovanú vyššie, ktorá je substituovaná nižšiou alkoxykarbonyloxylovou skupinou, ktorá obsahuje karbonyloxylovú skupinu substituovanú nižšou alkoxylovou skupinou definovanou vyššie alebo cykloalkoxylovú skupinu, ktorých príklady zahŕňajú metoxykarbonyloxymetyl, etoxykarbonyloxymetyl, propoxykarbonyloxymetyl, izopropoxykarbonyloxymetyl, butoxykarbonyloxymetyl, izobutoxykarbonyloxymetyl, pentyloxykarbonyloxymetyl, hexyloxykarbonyloxymetyl, cyklohexyloxykarbonyloxymetyl, cyklohexyloxykarbonyloxy(cyklohexyl)metyl, 1-(metoxykarbonyloxy)etyl, 1-(etoxykarbonyloxy)etyl, 1-(propoxykarbonyloxy)etyl, 1-(izopropoxykarbonyloxy)etyl, 1-(butoxykarbonyloxy)etyl, 1-(izobutoxykarbonyloxy)etyl, 1-(*terc*-butoxykarbonyloxy)etyl, 1-(pentyloxykarbonyloxy)etyl, 1-(hexyloxykarbonyloxy)etyl, 1-(cyklopentyloxykarbonyloxy)etyl, 1-(cyklopentyloxykarbonyloxy)propyl, 1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)propyl, 1-(cyklopentyloxykarbonyloxy)butyl, 1-(cyklohexyloxykarbonyloxy) butyl, 1-

(cyklohexyloxykarbonyloxy)etyl, 1-(etoxykarbonyloxy)propyl, 1-(metoxykarbonyloxy)-propyl, 1-(etoxykarbonyloxy)propyl, 1-(propoxykarbonyloxy)propyl, 1-(izopropoxykarbonyloxy)propyl, 1-(butoxykarbonyloxy)propyl, 1-(izobutoxykarbonyloxy)propyl, 1-(pentyloxy-karbonyloxy)propyl, 1-(hexyloxykarbonyloxy)propyl, 1-(metoxykarbonyloxy)butyl, 1-(etoxykarbonyloxy)butyl, 1-(propoxykarbonyloxy)butyl, 1-(izopropoxykarbonyloxy)butyl, 1-(butoxy-karbonyloxy)butyl, 1-(izobutoxykarbonyloxy)butyl, 1-(metoxykarbonyloxy)pentyl, 1-(etoxykarbonyloxy)pentyl, 1-(metoxykarbonyloxy)hexyl a 1-(etoxykarbonyloxy)hexyl a oxodioxolenylmetylové skupiny, ktoré obsahujú metyl, ktorý je substituovaný oxodioxolenylovou skupinou, ktorá je sama prípadne substituovaná skupinou vybratou zo skupiny pozostávajúcej z nižších alkylových skupín definovaných vyššie a arylových skupín definovaných vyššie, ktoré sú prípadne substituované aspoň jedným nižším alkylom definovaným vyššie, nižším alkoxydom definovaným vyššie alebo atómom halogénu, ktorých príklady zahŕňajú (5-fenyl-2-oxo-1,3-di-oxolen-4-yl)metyl, [5-(4-metylfenyl)-2-oxo-1,3-di-oxolen-4-yl]metyl, [5-(4-metoxymetyl)-2-oxo-1,3-di-oxolen-4-yl]metyl, [5-(4-fluórfenyl)-2-oxo-1,3-di-oxolen-4-yl]metyl, [5-(4-chlórfenyl)-2-oxo-1,3-di-oxolen-4-yl]metyl, (2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)-metyl, (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metyl, (5-etyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metyl, (5-propyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metyl, (5-izopropyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metyl a (5-butyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metyl;

(iii) ftalidylové skupiny, ktoré obsahujú ftalidylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná substituentom vybratým zo skupiny pozostávajúcej z nižších alkylových skupín definovaných vyššie a nižších alkoxylových skupín definovaných vyššie, ktorých príklady zahŕňajú ftalidyl, dimetylftalidyl a dimetoxymetylftalidyl;

(iv) alifatické acylové skupiny, ktorých definície a príklady boli uvedené vyššie v opise všeobecne chrániacej skupiny pre hydroxylovú skupinu;

(v) aromatické acylové skupiny, ktorých definície a príklady boli uvedené vyššie v opise všeobecne chrániacej skupiny pre hydroxylovú skupinu;

(vi) polovičné esterové soli kyseliny jantárovej;

(vii) fosfátové esterové soli;

(vii) ester tvoriaci aminokyseliny;

(ix) karbamoylové skupiny, ktoré sú prípadne substituované 1 alebo 2 nižšími alkylovými skupinami definovanými vyššie; a

(x) 1-(acyloxy)alkoxykarbonylové skupiny, ktoré obsahujú nižšiu alkoxykarbonylovú skupinu definovanú vyššie, v ktorej je nižšia alkoxylová skupina substituovaná alifatickou acyloxylovou skupinou definovanou vyššie alebo aromatickou acyloxylovou skupinou definovanou vyššie, ktorých príklady zahŕňajú pivaloyloxymetyloxykarbonylové skupiny.

Z vyššie uvedených chrániacich skupín, ktoré sú odstrániteľné metabolickým procesom (napr. hydrolýzou) *in vivo*, ktoré sú použiteľné na syntézu zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých je modifikovaná hydroxylová skupina, sú preferované substituované karbonyloxyalkylové skupiny.

V prípade, že zlúčenina všeobecného vzorca I podľa predkladaného vynálezu obsahuje aminoskupinu, iminoskupinu a/alebo sulfonamidovú skupinu, je možné zlúčeninu previesť na derivát iný ako estery opísané vyššie a farmakologicky prijateľné soli opísané ďalej. „Iné deriváty“ zlúčenín všeobecného vzorca I zahŕňajú takéto deriváty. Príklady takýchto derivátov zahŕňajú amidový derivát, v ktorom alifatická acylová skupina, ktorej definície a príklady boli uvedené vyššie alebo aromatická acylová skupina, ktorej definície a príklady boli uvedené vyššie je viazaná na atóm dusíka aminoskupiny, iminoskupiny a/alebo sulfonamidovej skupiny prítomnej v takejto zlúčenine všeobecného vzorca I. V prípade, že tento derivát je farmakologicky prijateľný derivát zlúčeniny všeobecného vzorca I, potom musia byť odstrániteľné metabolickým procesom (napr. hydrolýzou) po podaní takejto zlúčeniny do tela živého cicavca, čím sa získa zlúčenina všeobecného vzorca I alebo jej soľ.

V prípade, že zlúčenina všeobecného vzorca I podľa predkladaného vynálezu alebo jej farmakologicky prijateľný ester alebo iný derivát má bázičnú skupinu, ako je aminoskupina, je možné zlúčeninu previesť na soľ tak, že sa nechá reagovať s

kyselinou a v prípade, že zlúčenina všeobecného vzorca I podľa predkladaného vynálezu alebo jej farmakologicky prijateľný ester alebo iný derivát má kyslú skupinu, ako je sulfonamidová skupina, je možné zlúčeninu previesť na soľ tak, že sa nechá reagovať s bázou. Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu zahŕňajú takéto soli. V prípade, že je takáto soľ používaná na terapeutické účely, potom musia byť farmakologicky prijateľné.

Preferované príklady solí tvorených s bázičkou skupinou prítomnou v zlúčenine všeobecného vzorca I podľa predkladaného vynálezu zahŕňajú soli s anorganickou kyselinou, ako sú soli s halogénovodíkovými kyselinami (napr. hydrochloridy, hydrobromidy a hydrojodidy), nitráty, perchloráty, sulfáty a fosfáty; soli s organickou kyselinou, ako sú nižšie alkansulfonáty, v ktorých ich nižšia alkylová skupina zodpovedá definícii uvedenej vyššie (napr. metansulfonáty, trifluórmetsulfonáty a etansulfonáty), arylsulfonáty, v ktorých ich aryllová skupina zodpovedá definícii uvedenej vyššie (napr. benzénsulfonát alebo *p*-toluénsulfonát), acetáty, maláty, fumaráty, sukcináty, citráty, askorbáty, tartráty, oxaláty a maleáty; a soli s aminokyselinami, ako sú soli s glycínom, soli s lyzínom, soli s arginínom, soli s ornitínom, glutamáty a aspartáty.

Preferované príklady solí tvorených s kyslou skupinou prítomnou v zlúčenine všeobecného vzorca I podľa predkladaného vynálezu zahŕňajú soli kovov, ako sú soli alkalických kovov (napr. sodné soli, draselné soli a lítne soli, soli kovov alkalických zemín (napr. vápenaté soli a horečnaté soli), hlinité soli a soli železa; soli s amínmi, ako sú soli s anorganickými amínmi (napr. amonné soli) a soli s organickými amínmi (napr. *terc*-oktylamínové soli, dibenzylamínové soli, morfolínové soli, glukóзамínové soli, fenyglycínalkylesterové soli, etyléndiamínové soli, *N*-metylglukamínové soli, guanidínové soli, dietylamínové soli, trietylamínové soli, dicyklohexylamínové soli, *N,N'*-dibenzyletyléndiamínové soli, chlórprokaínové soli, prokaínové soli, dietanolamínové soli, *N*-benzylfenetylamínové soli, piperazínové soli, tetrametylamóniové soli a *tris*(hydroxymetyl)aminometánové soli; a soli s aminokyselinami, ako sú soli s glycínom, soli s lyzínom, soli s arginínom, soli s ornitínom, glutamáty a aspartáty.

Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa predkladaného vynálezu niekedy pri

vystavení atmosfére pohlcuje vodu alebo pri kryštalizácii absorbuje vodu alebo tvorí hydrát a takéto hydráty tiež spadajú do rámca predkladaného vynálezu. Navyše zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu dokážu pohlcovať aj niektoré iné rozpúšťadlá tak, že vznikajú solváty, ktoré tiež tvoria časť predkladaného vynálezu.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa predkladaného vynálezu niekedy existujú vo forme geometrických izomérov (*cis* a *trans* izoméry alebo E a Z izoméry) a v prípade, že zlúčeniny obsahujú jedno alebo viac asymetrických centier, vo forme optických izomérov. U zlúčenín podľa predkladaného vynálezu je každý takýto izomér a zmes týchto izomérov zobrazená jediným vzorcom, tj. všeobecným vzorcom I. Predkladaný vynález tak pokrýva individuálne izoméry aj ich zmesi v akomkoľvek pomere, vrátane racemických zmesí.

Preferované skupiny zlúčenín podľa predkladaného vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich farmakologicky prijateľné soli, estery a ďalšie deriváty, v ktorých:

(A) R^1 je aryllová skupina, ktorá je prípadne substituovaná aspoň jedným substituentom vybraným zo substituentu skupiny α definovanej vyššie a substituentu skupiny β definovanej vyššie;

(B) R^1 je fenyl alebo naftyl, pričom tieto skupiny sú prípadne substituované aspoň jedným substituentom vybraným zo substituentu skupiny α definovanej vyššie a substituentu skupiny β definovanej vyššie;

(C) R^1 je fenyl, ktorý je prípadne substituovaný aspoň jedným substituentom vybraným zo substituentu skupiny α definovanej vyššie a substituentu skupiny β definovanej vyššie;

(D) R^1 je fenyl, ktorý je prípadne substituovaný aspoň jedným substituentom vybraným zo skupiny pozostávajúcej z atómov halogénu, halogén-nížších alkylových skupín definovaných vyššie a halogén- nižších alkoxylových skupín definovaných vyššie;

(E) R^1 je substituent vybraný zo skupiny pozostávajúcej z fenylu, 4-fluórfenylu, 3-fluórfenylu, 3-chlórfenylu, 3,4-difluórfenylu, 3,4,5-trifluórfenylu, 3-chlór-4-fluórfenylu, 3-difluórmetoxyfenylu a 3-trifluórmetylfenylu;

(F) R^2 je 5-alebo 6-členná aromatická heterocyklická skupina, ktorá obsahuje jeden alebo dva atómy dusíka, pričom táto skupina je prípadne substituovaná aspoň jedným substituentom vybraným zo substituentu skupiny α definovanej vyššie a substituentu skupiny β definovanej vyššie;

(G) R^2 je pyridyl alebo pyrimidynyl, pričom táto skupina je prípadne substituovaná aspoň jedným substituentom vybraným zo skupiny pozostávajúcej zo substituentu skupiny α definovanej vyššie a substituentu skupiny β definovanej vyššie;

(H) R^2 je 4-pyridyl alebo 4-pyrimidynyl, pričom táto skupina je prípadne substituovaná aspoň jedným substituentom vybraným zo skupiny pozostávajúcej zo substituentu skupiny α definovanej vyššie a substituentu skupiny β definovanej vyššie;

(I) R^2 je 4-pyridyl alebo 4-pyrimidynyl, pričom táto skupina je prípadne substituovaná na pozícii 2- substituentom vybraným zo skupiny pozostávajúcej zo substituentu skupiny α definovanej vyššie a substituentu skupiny β definovanej vyššie;

(J) R^2 je 4-pyridyl alebo 4-pyrimidynyl, pričom táto skupina je prípadne substituovaná na pozícii 2- substituentom vybraným zo skupiny pozostávajúcej z metoxy, amino, metylamino, benzylamino a α -metylbenzylamino skupín;

(K) B je 5- alebo 6-členný heterocyklický kruh, ktorý v cykle obsahuje jeden atóm dusíka a prípadne v cykle obsahuje jeden ďalší heteroatóm alebo skupinu vybranú z atómu dusíka, atómu kyslíka, atómu síry, $>SO$ a $>SO_2$ (pričom cyklus je nasýtený alebo nenasýtený a prípadne je kondenzovaný s aryllovou skupinou definovanou vyššie, heteroarylovou skupinou definovanou vyššie, cykloalkylovou skupinou definovanou vyššie alebo heterocyklylovou skupinou definovanou vyššie);

(L) B je 5- alebo 6-členný heterocyklický kruh, ktorý pozostáva zo skupiny D, skupiny E a troch alebo štyroch atómov uhlíka (pričom cyklus je nasýtený alebo nenasýtený a prípadne je kondenzovaný s arylovou skupinou definovanou vyššie, heteroarylovou skupinou definovanou vyššie, cykloalkylovou skupinou definovanou vyššie alebo heterocyklylovou skupinou definovanou vyššie);

(M) B je pyrolidinyľ alebo pyrolinyľ;

(N) R^3 je skupina všeobecného vzorca Ha alebo všeobecného vzorca IIb;

(O) R^3 je skupina všeobecného vzorca IIa;

(P) m je 1;

(Q) R^4 je 1 alebo 2 substituenty, ktoré sú nezávisle vybraté zo skupiny pozostávajúcej zo substituentu skupiny α definovanej vyššie, substituentu skupiny β definovanej vyššie a substituentu skupiny γ^1 , kde substituent skupiny γ^1 pozostáva z oxo skupín, hydroxyimino skupín, nižších alkoxyimino skupín definovaných vyššie, nižších alkylénových skupín definovaných vyššie, nižších alkyléndioxylových skupín definovaných vyššie, nižších alkylsulfinylových skupín definovaných vyššie, nižších alkylsulfonylových skupín definovaných vyššie a arylových skupín definovaných vyššie, ktoré sú prípadne substituované aspoň jedným substituentom vybratým zo substituentu skupiny α definovanej vyššie a substituentu skupiny β definovanej vyššie;

(R) R^4 je substituent vybratý zo skupiny pozostávajúcej z hydroxylových skupín, atómov halogénu, nižších alkoxylových skupín definovaných vyššie, nižších alkyltiolových skupín definovaných vyššie, halogén- nižších alkoxylových skupín definovaných vyššie, nižších alkylových skupín definovaných vyššie, halogén- nižších alkylových skupín definovaných vyššie, oxo skupín, arylových skupín definovaných vyššie, ktoré sú prípadne substituované aspoň jedným substituentom vybratým zo substituentu skupiny α definovanej vyššie a substituentu skupiny β definovanej vyššie, nižších alkyléndioxylových skupín definovaných vyššie, nižších alkylénových skupín definovaných vyššie a nižších alkylsulfonylových skupín definovaných vyššie;

(S) R^4 je substituent vybraný zo skupiny pozostávajúcej z hydroxylových skupín, atómov fluóru, atómov chlóru, metoxylov, etoxylov, propoxylov, metylov, etylov, propylov a fenylov, ktoré sú prípadne substituované aspoň jedným substituentom vybraným zo substituentu skupiny α definovanej vyššie a substituentu skupiny β definovanej vyššie;

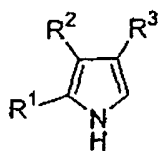
(T) R^4 je substituent vybraný zo skupiny pozostávajúcej z metoxylov, metylov, etylov, propylov a fenylov;

(U) R^4 je substituent vybraný zo skupiny pozostávajúcej aryloxylových skupín definovaných vyššie, ktoré sú prípadne substituované aspoň jedným substituentom vybraným zo substituentu skupiny α definovanej vyššie a substituentu skupiny β definovanej vyššie, alkylidénových skupín definovaných vyššie a aralkylidénových skupín definovaných vyššie;

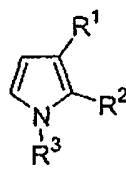
(V) R^4 je substituent vybraný zo skupiny pozostávajúcej z fenoxylidénových, metylidénových, etylidénových, propylidénových a benzylidénových skupín;

(W) D je skupina $>C(R^5)-$ (kde R^5 je vybrané zo skupiny pozostávajúcej z atómov vodíka, substituentu skupiny α definovanej vyššie a substituentu skupiny β definovanej vyššie) a E je atóm dusíka;

(X) zlúčeniny všeobecného vzorca I predstavovanej všeobecnými vzorcami I-1 alebo I-3:

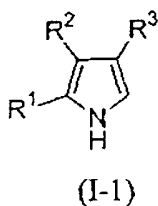


(I-1)



(I-3)

(Y) zlúčeniny všeobecného vzorca I predstavovanej všeobecným vzorcom I-1:



Preferované sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, ktoré obsahujú akúkoľvek kombináciu faktorov vybratých voľne z ôsmich skupín pozostávajúcich z (A) až (E) uvedených vyššie; (F) až (J) uvedených vyššie; (K) až (M) uvedených vyššie; (N) a (O) uvedených vyššie; (P) uvedeného vyššie; (Q) až (V) uvedených vyššie; (W) uvedeného vyššie a (X) a (Y) uvedených vyššie.

Preferovanejšie zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich farmakologicky prijateľné soli, estery a ďalšie deriváty, v ktorých:

(i) R^1 zodpovedá definícii uvedenej vyššie v bode (A), R^2 zodpovedá definícii uvedenej vyššie v bode (F) a R^3 zodpovedá definícii uvedenej vyššie v bode (N), kde m zodpovedá definícii uvedenej vyššie v bode (P), D a E zodpovedajú definícii uvedenej vyššie v bode (W) a R^4 zodpovedá definícii uvedenej vyššie v bode (Q);

(ii) R^1 zodpovedá definícii uvedenej vyššie v bode (B), R^2 zodpovedá definícii uvedenej vyššie v bode (G) a R^3 zodpovedá definícii uvedenej vyššie v bode (N), kde m zodpovedá definícii uvedenej vyššie v bode (P), D a E zodpovedajú definícii uvedenej vyššie v bode (W) a R^4 zodpovedá definícii uvedenej vyššie v bode (R);

(iii) R^1 zodpovedá definícii uvedenej vyššie v bode (C), R^2 zodpovedá definícii uvedenej vyššie v bode (H) a R^3 zodpovedá definícii uvedenej vyššie v bode

(N), kde m zodpovedá definícii uvedenej vyššie v bode (P), D a E zodpovedajú definícii uvedenej vyššie v bode (W) a R^4 zodpovedá definícii uvedenej vyššie v bode (R);

(iv) R^1 zodpovedá definícii uvedenej vyššie v bode (D), R^2 zodpovedá definícii uvedenej vyššie v bode (I) a R^3 zodpovedá definícii uvedenej vyššie v bode (O), kde m zodpovedá definícii uvedenej vyššie v bode (P), D a E zodpovedajú definícii uvedenej vyššie v bode (W) a R^4 zodpovedá definícii uvedenej vyššie v bode (S);

(v) R^1 zodpovedá definícii uvedenej vyššie v bode (E), R^2 zodpovedá definícii uvedenej vyššie v bode (J) a R^3 zodpovedá definícii uvedenej vyššie v bode (O), kde m zodpovedá definícii uvedenej vyššie v bode (P), D a E zodpovedajú definícii uvedenej vyššie v bode (W) a R^4 zodpovedá definícii uvedenej vyššie v bode (T);

(vi) R^1 zodpovedá definícii uvedenej vyššie v bode (A), R^2 zodpovedá definícii uvedenej vyššie v bode (F) a R^3 zodpovedá definícii uvedenej vyššie v bode (N), kde m zodpovedá definícii uvedenej vyššie v bode (P), D a E zodpovedajú definícii uvedenej vyššie v bode (W) a R^4 zodpovedá definícii uvedenej vyššie v bode (U) ;

(vii) R^1 zodpovedá definícii uvedenej vyššie v bode (B), R^2 zodpovedá definícii uvedenej vyššie v bode (G) a R^3 zodpovedá definícii uvedenej vyššie v bode (N), kde m zodpovedá definícii uvedenej vyššie v bode (P), D a E zodpovedajú definícii uvedenej vyššie v bode (W) a R^4 zodpovedá definícii uvedenej vyššie v bode (U) ;

(viii) R^1 zodpovedá definícii uvedenej vyššie v bode (C), R^2 zodpovedá definícii uvedenej vyššie v bode (H) a R^3 zodpovedá definícii uvedenej vyššie v bode (N), kde m zodpovedá definícii uvedenej vyššie v bode (P), D a E zodpovedajú definícii uvedenej vyššie v bode (W) a R^4 zodpovedá definícii uvedenej vyššie v bode (U);

(ix) R^1 zodpovedá definícii uvedenej vyššie v bode (D), R^2 zodpovedá definícii uvedenej vyššie v bode (I) a R^3 zodpovedá definícii uvedenej vyššie v bode (O), kde m zodpovedá definícii uvedenej vyššie v bode (P), D a E zodpovedajú definícii uvedenej vyššie v bode (W) a R^4 zodpovedá definícii uvedenej vyššie v bode (V) ;

(x) R^1 zodpovedá definícii uvedenej vyššie v bode (E), R^2 zodpovedá definícii uvedenej vyššie v bode (J) a R^3 zodpovedá definícii uvedenej vyššie v bode (O), kde m zodpovedá definícii uvedenej vyššie v bode (P), D a E zodpovedajú definícii uvedenej vyššie v bode (W) a R^4 zodpovedá definícii uvedenej vyššie v bode (V) ;

(xi) akákoľvek z vyššie uvedených zlúčenín (i) až (x), v ktorej zlúčenina všeobecného vzorca I je zlúčenina všeobecného vzorca I-1 alebo I-3, ako je definované v bode (X); a

(xii) akákoľvek z vyššie uvedených zlúčenín (i) až (x), v ktorej zlúčenina všeobecného vzorca I je zlúčenina všeobecného vzorca I-1 ako je definované v bode (Y).

Preferované zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sú z nich zlúčeniny všeobecného vzorca I vybraté z nasledujúcej skupiny zlúčenín a ich farmakologicky prijateľných solí, esterov a ďalších derivátov:

2-(3-fluórfenyl)-4-[2-metyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,

2-(3-fluórfenyl)-4-[2-fenyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,

2-(3-fluórfenyl)-4-[2-hydroxy-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,

2-(3-fluórfenyl)-4-[2-metoxi-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,

4-[2-fluór-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(3-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,

2-(4-fluórfenyl)-4-[2-metyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

2-(4-fluórfenyl)-4-[2-fenyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

2-(4-fluórfenyl)-4-[2-hydroxy-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

2-(4-fluórfenyl)-4-[2-metoxi-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

4-[2,2-etyléndióxy-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

2-(4-fluórfenyl)-4-[2-oxo-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

4-[2-fluór-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

4-[2-chlór-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

4-[2,2-difluór-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

2-(3-chlórfenyl)-4-[2-metyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

2-(3-chlórfenyl)-4-[2-fenyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

2-(3-chlórfenyl)-4-[2-hydroxy-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

2-(3-chlórfenyl)-4-[2-metoxi-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

2-(3-chlórfenyl)-4-[2-fluór-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

4-[2-chlór-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(3-chlórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

4-[2-metyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-2-(3-trifluór-metylfenyl)-1*H*-pyrol,

4-[2-fenyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-2-(3-trifluór-metylfenyl)-1*H*-pyrol,

4-[2-hydroxy-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-2-(3-trifluór-metylfenyl)-1*H*-pyrol,

4-[2-metoxi-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-2-(3-trifluór-metylfenyl)-1*H*-pyrol,

4-[2-fluór-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-2-(3-trifluór-metylfenyl)-1*H*-pyrol,

4-[2-chlór-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-2-(3-trifluór-metylfenyl)-1*H*-pyrol,

4-[2,8-dimetyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

2-(4-fluórfenyl)-4-[2-hydroxy-8-metyl-1,2,3,5,6,8a-hexa-hydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

2-(4-fluórfenyl)-4-[2-metoxi-8-metyl-1,2,3,5,6,8a-hexa-hydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

4-[2-fluór-8-metyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

4-[2-chlór-8-metyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

2-(4-fluórfenyl)-4-[2-metyl-3,5,6,8a-tetrahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

2-(4-fluórfenyl)-4-[2-hydroxy-1,2,3,5,8,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

2-(4-fluórfenyl)-4-[2-metoxi-1,2,3,5,8,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

4-[2-chlór-1,2,3,5,8,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

4-[2,2-difluór-1,2,3,5,8,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

4-[cyklopropanspiro-6'-(1',2',3',5',6',8a'-hexahydro-indolizín)-7'-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

2-(4-fluórfenyl)-4-[2-metylidén-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

4-[2,2-dimetyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

- 2-(4-fluórfenyl)-4-[2-metyltio-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,
- 4-[2-etyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,
- 4-[2-etyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(3-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,
- 2-(3-chlórfenyl)-4-[2-etyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,
- 4-[2-etyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-2-(3-trifluór-metylfenyl)-1*H*-pyrol,
- 2-(4-chlórfenyl)-4-[2-etyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,
- 4-[2-butylio-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,
- 4-[2-etylio-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,
- 4-[2-etyliden-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,
- 2-(4-fluórfenyl)-4-[2-propyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,
- 2-(3-fluórfenyl)-4-[2-propyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,
- 2-(3-chlórfenyl)-4-[2-propyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,
- 4-[2-propyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-2-(3-trifluórmetylfenyl)-1*H*-pyrol,
- 2-(4-chlórfenyl)-4-[2-propyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,
- 4-[2-etoxo-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,
- 4-[cyklopentanspiro-2'-(1',2',3',5',6',8a'-hexahydroindolizín)-7'-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,
- 4-[2-benzyliden-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

2-(4-fluórfenyl)-4-[2-propyliden-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

4-[5,5-dimetyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

4-[2-etyl-3,5,6,8a-tetrahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

2-(4-fluórfenyl)-4-[2-propyl-3,5,6,8a-tetrahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

2-(4-fluórfenyl)-4-[2-fenyl-3,5,6,8a-tetrahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

2-(4-chlórfenyl)-4-[2-metoxý-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

2-(4-chlórfenyl)-4-[2-metyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol a

2-(4-chlórfenyl)-4-[2-fenyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol.

Preferovanejšie zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sú z nich zlúčeniny všeobecného vzorca I vybraté z nasledujúcej skupiny zlúčenín a ich farmakologicky prijateľných solí, esterov a ďalších derivátov:

2-(3-fluórfenyl)-4-[2-metyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

2-(3-fluórfenyl)-4-[2-fenyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

2-(3-fluórfenyl)-4-[2-metoxý-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

2-(4-fluórfenyl)-4-[2-metyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

2-(4-fluórfenyl)-4-[2-fenyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

2-(4-fluórfenyl)-4-[2-metoxý-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

2-(3-chlórfenyl)-4-[2-metyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-

yl)-1*H*-pyrol,

2-(3-chlórfenyl)-4-[2-fenyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

2-(3-chlórfenyl)-4-[2-metoxi-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

4-[2-metyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-2-(3-trifluór-metylfenyl)-1*H*-pyrol,

4-[2-fenyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-2-(3-trifluór-metylfenyl)-1*H*-pyrol,

4-[2-metoxi-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-2-(3-trifluórmetylfenyl)-1*H*-pyrol,

2-(4-fluórfenyl)-4-[2-metyl-3,5,6,8a-tetrahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

2-(4-fluórfenyl)-4-[2-metyliden-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

4-[2-etyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

4-[2-etyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(3-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

2-(3-chlórfenyl)-4-[2-etyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

4-[2-etyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-2-(3-trifluór-metylfenyl)-1*H*-pyrol,

2-(4-fluórfenyl)-4-[2-propyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

2-(3-fluórfenyl)-4-[2-propyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

2-(3-chlórfenyl)-4-[2-propyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

4-[2-propyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-2-(3-trifluórmetylfenyl)-1*H*-pyrol,

4-[2-etyl-3,5,6,8a-tetrahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

2-(4-fluórfenyl)-4-[2-propyl-3,5,6,8a-tetrahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-

1*H*-pyrol, a

2-(4-fluórfenyl)-4-[2-fenyl-3,5,6,8a-tetrahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol.

Najpreferovanejšie zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sú z nich zlúčeniny všeobecného vzorca I vybraté z nasledujúcej skupiny zlúčenín a ich farmakologicky prijateľných solí, esterov a ďalších derivátov:

2-(4-fluórfenyl)-4-[(2*R*,8a*S*)-2-fenyl-1,2,3,5,6,8a-hexa-hydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

2-(4-fluórfenyl)-4-[(8a*S*)-2-metyl-1,2,3,5,6,8a-hexa-hydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

2-(4-fluórfenyl)-4-[(8a*S*)-2-metylidén-1,2,3,5,6,8a-hexa-hydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

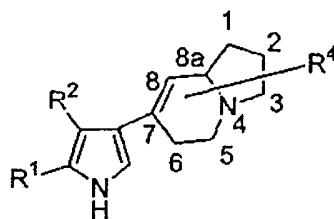
2-(4-fluórfenyl)-4-[(8a*S*)-2-metyl-3,5,6,8a-tetrahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

4-[(2*S*,8a*S*)-2-etyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol a

2-(4-fluórfenyl)-4-[(2*S*,8a*S*)-2-propyl-1,2,3,5,6,8a-hexa-hydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol.

Konkrétne príklady zlúčenín všeobecného vzorca I podľa predkladaného vynálezu zahŕňajú nasledujúce zlúčeniny v tabuľkách 1 až 6.

Tabuľka 1



Zloženie Č.	R ¹	R ²	R ⁴
1-1	Ph	4-Pyr	1-Me
1-2	Ph	4-Pyr	1-Et
1-3	Ph	4-Pyr	1-Pr
1-4	Ph	4-Pyr	1,1-diMe
1-5	Ph	4-Pyr	2-Me
1-6	Ph	4-Pyr	2-Et
1-7	Ph	4-Pyr	2-Pr
1-8	Ph	4-Pyr	2-Bu
1-9	Ph	4-Pyr	2-Allyl
1-10	Ph	4-Pyr	2-Ph
1-11	Ph	4-Pyr	2-Bn
1-12	Ph	4-Pyr	2-Phet
1-13	Ph	4-Pyr	2,2-diMe
1-14	Ph	4-Pyr	2-OH
1-15	Ph	4-Pyr	2-MeO
1-16	Ph	4-Pyr	2-EtO
1-17	Ph	4-Pyr	2-PrO
1-18	Ph	4-Pyr	2,2-di (MeO)
1-19	Ph	4-Pyr	2,2-di (EtO)
1-20	Ph	4-Pyr	2,2-OCH ₂ CH ₂ O-
1-21	Ph	4-Pyr	2-Oxo

1-22	Ph	4-Pyr	2-F
1-23	Ph	4-Pyr	2-Cl
1-24	Ph	4-Pyr	2-Br
1-25	Ph	4-Pyr	2-I
1-26	Ph	4-Pyr	2,2-diF
1-27	Ph	4-Pyr	2,2-diCl
1-28	Ph	4-Pyr	2,2-diBr
1-29	Ph	4-Pyr	3-Me
1-30	Ph	4-Pyr	3-Et
1-31	Ph	4-Pyr	3-Pr
1-32	Ph	4-Pyr	3,3-diMe
1-33	Ph	4-Pyr	5-Me
1-34	Ph	4-Pyr	5-Et
1-35	Ph	4-Pyr	5-Pr
1-36	Ph	4-Pyr	5,5-diMe
1-37	Ph	4-Pyr	6-Me
1-38	Ph	4-Pyr	6-Et
1-39	Ph	4-Pyr	6-Pr
1-40	Ph	4-Pyr	6,6-diMe
1-41	Ph	4-Pyr	6-Oxo
1-42	Ph	4-Pyr	8-Me
1-43	Ph	4-Pyr	8-Et
1-44	Ph	4-Pyr	8-Pr
1-45	Ph	4-Pyr	8-Ph
1-46	Ph	4-Pyr	8a-Me
1-47	Ph	4-Pyr	8a-Et
1-48	Ph	4-Pyr	8a-Pr
1-49	Ph	2-NH ₂ -4-Pym	1-Me
1-50	Ph	2-NH ₂ -4-Pym	1-Et
1-51	Ph	2-NH ₂ -4-Pym	1-Pr
1-52	Ph	2-NH ₂ -4-Pym	1,1-diMe
1-53	Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Me
1-54	Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Et

1-55	Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Pr
1-56	Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Bu
1-57	Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Allyl
1-58	Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Ph
1-59	Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Bn
1-60	Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Phet
1-61	Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2,2-diMe
1-62	Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-OH
1-63	Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-MeO
1-64	Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-EtO
1-65	Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-PrO
1-66	Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2,2-di (MeO)
1-67	Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2,2-di (EtO)
1-68	Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2,2-OCH ₂ CH ₂ O-
1-69	Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Oxo
1-70	Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-F
1-71	Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Cl
1-72	Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Br
1-73	Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-I
1-74	Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2,2-diF
1-75	Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2,2-diCl
1-76	Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2,2-diBr
1-77	Ph	2-NH ₂ -4-Pym	3-Me
1-78	Ph	2-NH ₂ -4-Pym	3-Et
1-79	Ph	2-NH ₂ -4-Pym	3-Pr
1-80	Ph	2-NH ₂ -4-Pym	3,3-diMe
1-81	Ph	2-NH ₂ -4-Pym	5-Me
1-82	Ph	2-NH ₂ -4-Pym	5-Et
1-83	Ph	2-NH ₂ -4-Pym	5-Pr
1-84	Ph	2-NH ₂ -4-Pym	5,5-diMe
1-85	Ph	2-NH ₂ -4-Pym	6-Me
1-86	Ph	2-NH ₂ -4-Pym	6-Et
1-87	Ph	2-NH ₂ -4-Pym	6-Pr

1-88	Ph	2-NH ₂ -4-Pym	6,6-diMe
1-89	Ph	2-NH ₂ -4-Pym	6-Oxo
1-90	Ph	2-NH ₂ -4-Pym	8-Me
1-91	Ph	2-NH ₂ -4-Pym	8-Et
1-92	Ph	2-NH ₂ -4-Pym	8-Pr
1-93	Ph	2-NH ₂ -4-Pym	8-Ph
1-94	Ph	2-NH ₂ -4-Pym	8a-Me
1-95	Ph	2-NH ₂ -4-Pym	8a-Et
1-96	Ph	2-NH ₂ -4-Pym	8a-Pr
1-97	Ph	2-MeNH-4-Pym	1-Me
1-98	Ph	2-MeNH-4-Pym	1-Et
1-99	Ph	2-MeNH-4-Pym	1-Pr
1-100	Ph	2-MeNH-4-Pym	1,1-diMe
1-101	Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Me
1-102	Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Et
1-103	Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Pr
1-104	Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Bu
1-105	Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Allyl
1-106	Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Ph
1-107	Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Bn
1-108	Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Phet
1-109	Ph	2-MeNH-4-Pym	2,2-diMe
1-110	Ph	2-MeNH-4-Pym	2-OH
1-111	Ph	2-MeNH-4-Pym	2-MeO
1-112	Ph	2-MeNH-4-Pym	2-EtO
1-113	Ph	2-MeNH-4-Pym	2-PrO
1-114	Ph	2-MeNH-4-Pym	2,2-di (MeO)
1-115	Ph	2-MeNH-4-Pym	2,2-di (EtO)
1-116	Ph	2-MeNH-4-Pym	2,2-OCH ₂ CH ₂ O-
1-117	Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Oxo
1-118	Ph	2-MeNH-4-Pym	2-F
1-119	Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Cl
1-120	Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Br

1-121	Ph	2-MeNH-4-Pym	2-I
1-122	Ph	2-MeNH-4-Pym	2,2-diF
1-123	Ph	2-MeNH-4-Pym	2,2-diCl
1-124	Ph	2-MeNH-4-Pym	2,2-diBr
1-125	Ph	2-MeNH-4-Pym	3-Me
1-126	Ph	2-MeNH-4-Pym	3-Et
1-127	Ph	2-MeNH-4-Pym	3-Pr
1-128	Ph	2-MeNH-4-Pym	3,3-diMe
1-129	Ph	2-MeNH-4-Pym	5-Me
1-130	Ph	2-MeNH-4-Pym	5-Et
1-131	Ph	2-MeNH-4-Pym	5-Pr
1-132	Ph	2-MeNH-4-Pym	5,5-diMe
1-133	Ph	2-MeNH-4-Pym	6-Me
1-134	Ph	2-MeNH-4-Pym	6-Et
1-135	Ph	2-MeNH-4-Pym	6-Pr
1-136	Ph	2-MeNH-4-Pym	6,6-diMe
1-137	Ph	2-MeNH-4-Pym	6-Oxo
1-138	Ph	2-MeNH-4-Pym	8-Me
1-139	Ph	2-MeNH-4-Pym	8-Et
1-140	Ph	2-MeNH-4-Pym	8-Pr
1-141	Ph	2-MeNH-4-Pym	8-Ph
1-142	Ph	2-MeNH-4-Pym	8a-Me
1-143	Ph	2-MeNH-4-Pym	8a-Et
1-144	Ph	2-MeNH-4-Pym	8a-Pr
1-145	3-F-Ph	4-Pyr	1-Me
1-146	3-F-Ph	4-Pyr	1-Et
1-147	3-F-Ph	4-Pyr	1-Pr
1-148	3-F-Ph	4-Pyr	1,1-diMe
1-149	3-F-Ph	4-Pyr	2-Me
1-150	3-F-Ph	4-Pyr	2-Et
1-151	3-F-Ph	4-Pyr	2-Pr
1-152	3-F-Ph	4-Pyr	2-Bu
1-153	3-F-Ph	4-Pyr	2-Allyl

1-154	3-F-Ph	4-Pyr	2-Ph
1-155	3-F-Ph	4-Pyr	2-Bn
1-156	3-F-Ph	4-Pyr	2-Phet
1-157	3-F-Ph	4-Pyr	2,2-diMe
1-158	3-F-Ph	4-Pyr	2-OH
1-159	3-F-Ph	4-Pyr	2-MeO
1-160	3-F-Ph	4-Pyr	2-EtO
1-161	3-F-Ph	4-Pyr	2-PrO
1-162	3-F-Ph	4-Pyr	2,2-di (MeO)
1-163	3-F-Ph	4-Pyr	2,2-di (EtO)
1-164	3-F-Ph	4-Pyr	2,2-OCH ₂ CH ₂ O-
1-165	3-F-Ph	4-Pyr	2-Oxo
1-166	3-F-Ph	4-Pyr	2-F
1-167	3-F-Ph	4-Pyr	2-Cl
1-168	3-F-Ph	4-Pyr	2-Br
1-169	3-F-Ph	4-Pyr	2-I
1-170	3-F-Ph	4-Pyr	2,2-diF
1-171	3-F-Ph	4-Pyr	2,2-diCl
1-172	3-F-Ph	4-Pyr	2,2-diBr
1-173	3-F-Ph	4-Pyr	3-Me
1-174	3-F-Ph	4-Pyr	3-Et
1-175	3-F-Ph	4-Pyr	3-Pr
1-176	3-F-Ph	4-Pyr	3,3-diMe
1-177	3-F-Ph	4-Pyr	5-Me
1-178	3-F-Ph	4-Pyr	5-Et
1-179	3-F-Ph	4-Pyr	5-Pr
1-180	3-F-Ph	4-Pyr	5,5-diMe
1-181	3-F-Ph	4-Pyr	6-Me
1-182	3-F-Ph	4-Pyr	6-Et
1-183	3-F-Ph	4-Pyr	6-Pr
1-184	3-F-Ph	4-Pyr	6,6-diMe
1-185	3-F-Ph	4-Pyr	6-Oxo
1-186	3-F-Ph	4-Pyr	8-Me

1-187	3-F-Ph	4-Pyr	8-Et
1-188	3-F-Ph	4-Pyr	8-Pr
1-189	3-F-Ph	4-Pyr	8-Ph
1-190	3-F-Ph	4-Pyr	8a-Me
1-191	3-F-Ph	4-Pyr	8a-Et
1-192	3-F-Ph	4-Pyr	8a-Pr
1-193	3-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	1-Me
1-194	3-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	1-Et
1-195	3-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	1-Pr
1-196	3-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	1,1-diMe
1-197	3-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Me
1-198	3-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Et
1-199	3-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Pr
1-200	3-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Bu
1-201	3-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Allyl
1-202	3-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Ph
1-203	3-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Bn
1-204	3-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Phet
1-205	3-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2,2-diMe
1-206	3-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-OH
1-207	3-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-MeO
1-208	3-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-EtO
1-209	3-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-PrO
1-210	3-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2,2-di (MeO)
1-211	3-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2,2-di (EtO)
1-212	3-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2,2-OCH ₂ CH ₂ O-
1-213	3-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Oxo
1-214	3-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-F
1-215	3-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Cl
1-216	3-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Br
1-217	3-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-I
1-218	3-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2,2-diF
1-219	3-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2,2-diCl

1-220	3-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2,2-diBr
1-221	3-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	3-Me
1-222	3-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	3-Et
1-223	3-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	3-Pr
1-224	3-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	3,3-diMe
1-225	3-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	5-Me
1-226	3-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	5-Et
1-227	3-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	5-Pr
1-228	3-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	5,5-diMe
1-229	3-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	6-Me
1-230	3-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	6-Et
1-231	3-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	6-Pr
1-232	3-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	6,6-diMe
1-233	3-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	6-Oxo
1-234	3-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	8-Me
1-235	3-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	8-Et
1-236	3-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	8-Pr
1-237	3-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	8-Ph
1-238	3-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	8a-Me
1-239	3-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	8a-Et
1-240	3-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	8a-Pr
1-241	3-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	1-Me
1-242	3-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	1-Et
1-243	3-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	1-Pr
1-244	3-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	1,1-diMe
1-245	3-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Me
1-246	3-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Et
1-247	3-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Pr
1-248	3-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Bu
1-249	3-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Allyl
1-250	3-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Ph
1-251	3-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Bn
1-252	3-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Phet

1-253	3-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	2,2-diMe
1-254	3-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-OH
1-255	3-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-MeO
1-256	3-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-EtO
1-257	3-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-PrO
1-258	3-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	2,2-di (MeO)
1-259	3-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	2,2-di (EtO)
1-260	3-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	2,2-OCH ₂ CH ₂ O-
1-261	3-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Oxo
1-262	3-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-F
1-263	3-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Cl
1-264	3-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Br
1-265	3-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-I
1-266	3-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	2,2-diF
1-267	3-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	2,2-diCl
1-268	3-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	2,2-diBr
1-269	3-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	3-Me
1-270	3-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	3-Et
1-271	3-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	3-Pr
1-272	3-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	3,3-diMe
1-273	3-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	5-Me
1-274	3-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	5-Et
1-275	3-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	5-Pr
1-276	3-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	5,5-diMe
1-277	3-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	6-Me
1-278	3-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	6-Et
1-279	3-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	6-Pr
1-280	3-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	6,6-diMe
1-281	3-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	6-Oxo
1-282	3-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	8-Me
1-283	3-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	8-Et
1-284	3-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	8-Pr
1-285	3-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	8-Ph

1-286	3-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	8a-Me
1-287	3-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	8a-Et
1-288	3-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	8a-Pr
1-289	4-F-Ph	4-Pyr	1-Me
1-290	4-F-Ph	4-Pyr	1-Et
1-291	4-F-Ph	4-Pyr	1-Pr
1-292	4-F-Ph	4-Pyr	1,1-diMe
1-293	4-F-Ph	4-Pyr	2-Me
1-294	4-F-Ph	4-Pyr	2-Et
1-295	4-F-Ph	4-Pyr	2-Pr
1-296	4-F-Ph	4-Pyr	2-Bu
1-297	4-F-Ph	4-Pyr	2-Allyl
1-298	4-F-Ph	4-Pyr	2-Ph
1-299	4-F-Ph	4-Pyr	2-Bn
1-300	4-F-Ph	4-Pyr	2-Phet
1-301	4-F-Ph	4-Pyr	2,2-diMe
1-302	4-F-Ph	4-Pyr	2-OH
1-303	4-F-Ph	4-Pyr	2-MeO
1-304	4-F-Ph	4-Pyr	2-EtO
1-305	4-F-Ph	4-Pyr	2-PrO
1-306	4-F-Ph	4-Pyr	2,2-di (MeO)
1-307	4-F-Ph	4-Pyr	2,2-di (EtO)
1-308	4-F-Ph	4-Pyr	2,2-OCH ₂ CH ₂ O-
1-309	4-F-Ph	4-Pyr	2-Oxo
1-310	4-F-Ph	4-Pyr	2-F
1-311	4-F-Ph	4-Pyr	2-Cl
1-312	4-F-Ph	4-Pyr	2-Br
1-313	4-F-Ph	4-Pyr	2-I
1-314	4-F-Ph	4-Pyr	2,2-diF
1-315	4-F-Ph	4-Pyr	2,2-diCl
1-316	4-F-Ph	4-Pyr	2,2-diBr
1-317	4-F-Ph	4-Pyr	3-Me
1-318	4-F-Ph	4-Pyr	3-Et

1-319	4-F-Ph	4-Pyr	3-Pr
1-320	4-F-Ph	4-Pyr	3,3-diMe
1-321	4-F-Ph	4-Pyr	5-Me
1-322	4-F-Ph	4-Pyr	5-Et
1-323	4-F-Ph	4-Pyr	5-Pr
1-324	4-F-Ph	4-Pyr	5,5-diMe
1-325	4-F-Ph	4-Pyr	6-Me
1-326	4-F-Ph	4-Pyr	6-Et
1-327	4-F-Ph	4-Pyr	6-Pr
1-328	4-F-Ph	4-Pyr	6,6-diMe
1-329	4-F-Ph	4-Pyr	6-Oxo
1-330	4-F-Ph	4-Pyr	8-Me
1-331	4-F-Ph	4-Pyr	8-Et
1-332	4-F-Ph	4-Pyr	8-Pr
1-333	4-F-Ph	4-Pyr	8-Ph
1-334	4-F-Ph	4-Pyr	8a-Me
1-335	4-F-Ph	4-Pyr	8a-Et
1-336	4-F-Ph	4-Pyr	8a-Pr
1-337	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	1-Me
1-338	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	1-Et
1-339	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	1-Pr
1-340	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	1,1-diMe
1-341	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Me
1-342	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Et
1-343	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Pr
1-344	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Bu
1-345	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Allyl
1-346	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Ph
1-347	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Bn
1-348	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Phet
1-349	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2,2-diMe
1-350	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-OH
1-351	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-MeO

1-352	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-EtO
1-353	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-PrO
1-354	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2,2-di (MeO)
1-355	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2,2-di (EtO)
1-356	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2,2-OCH ₂ CH ₂ O-
1-357	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Oxo
1-358	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-F
1-359	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Cl
1-360	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Br
1-361	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-I
1-362	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2,2-diF
1-363	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2,2-diCl
1-364	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2,2-diBr
1-365	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	3-Me
1-366	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	3-Et
1-367	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	3-Pr
1-368	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	3,3-diMe
1-369	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	5-Me
1-370	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	5-Et
1-371	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	5-Pr
1-372	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	5,5-diMe
1-373	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	6-Me
1-374	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	6-Et
1-375	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	6-Pr
1-376	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	6,6-diMe
1-377	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	6-Oxo
1-378	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	8-Me
1-379	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	8-Et
1-380	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	8-Pr
1-381	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	8-Ph
1-382	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	8a-Me
1-383	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	8a-Et
1-384	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	8a-Pr

1-385	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	1-Me
1-386	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	1-Et
1-387	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	1-Pr
1-388	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	1,1-diMe
1-389	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Me
1-390	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Et
1-391	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Pr
1-392	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Bu
1-393	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Allyl
1-394	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Ph
1-395	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Bn
1-396	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Phet
1-397	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	2,2-diMe
1-398	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-OH
1-399	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-MeO
1-400	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-EtO
1-401	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-PrO
1-402	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	2,2-di (MeO)
1-403	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	2,2-di (EtO)
1-404	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	2,2-OCH ₂ CH ₂ O-
1-405	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Oxo
1-406	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-F
1-407	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Cl
1-408	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Br
1-409	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-I
1-410	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	2,2-diF
1-411	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	2,2-diCl
1-412	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	2,2-diBr
1-413	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	3-Me
1-414	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	3-Et
1-415	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	3-Pr
1-416	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	3,3-diMe
1-417	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	5-Me

1-418	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	5-Et
1-419	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	5-Pr
1-420	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	5,5-diMe
1-421	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	6-Me
1-422	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	6-Et
1-423	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	6-Pr
1-424	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	6,6-diMe
1-425	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	6-Oxo
1-426	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	8-Me
1-427	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	8-Et
1-428	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	8-Pr
1-429	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	8-Ph
1-430	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	8a-Me
1-431	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	8a-Et
1-432	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	8a-Pr
1-433	3-Cl-Ph	4-Pyr	1-Me
1-434	3-Cl-Ph	4-Pyr	1-Et
1-435	3-Cl-Ph	4-Pyr	1-Pr
1-436	3-Cl-Ph	4-Pyr	1,1-diMe
1-437	3-Cl-Ph	4-Pyr	2-Me
1-438	3-Cl-Ph	4-Pyr	2-Et
1-439	3-Cl-Ph	4-Pyr	2-Pr
1-440	3-Cl-Ph	4-Pyr	2-Bu
1-441	3-Cl-Ph	4-Pyr	2-Allyl
1-442	3-Cl-Ph	4-Pyr	2-Ph
1-443	3-Cl-Ph	4-Pyr	2-Bn
1-444	3-Cl-Ph	4-Pyr	2-Phet
1-445	3-Cl-Ph	4-Pyr	2,2-diMe
1-446	3-Cl-Ph	4-Pyr	2-OH
1-447	3-Cl-Ph	4-Pyr	2-MeO
1-448	3-Cl-Ph	4-Pyr	2-EtO
1-449	3-Cl-Ph	4-Pyr	2-PrO
1-450	3-Cl-Ph	4-Pyr	2,2-di (MeO)

1-451	3-Cl-Ph	4-Pyr	2,2-di(EtO)
1-452	3-Cl-Ph	4-Pyr	2,2-OCH ₂ CH ₂ O-
1-453	3-Cl-Ph	4-Pyr	2-Oxo
1-454	3-Cl-Ph	4-Pyr	2-F
1-455	3-Cl-Ph	4-Pyr	2-Cl
1-456	3-Cl-Ph	4-Pyr	2-Br
1-457	3-Cl-Ph	4-Pyr	2-I
1-458	3-Cl-Ph	4-Pyr	2,2-diF
1-459	3-Cl-Ph	4-Pyr	2,2-diCl
1-460	3-Cl-Ph	4-Pyr	2,2-diBr
1-461	3-Cl-Ph	4-Pyr	3-Me
1-462	3-Cl-Ph	4-Pyr	3-Et
1-463	3-Cl-Ph	4-Pyr	3-Pr
1-464	3-Cl-Ph	4-Pyr	3,3-diMe
1-465	3-Cl-Ph	4-Pyr	5-Me
1-466	3-Cl-Ph	4-Pyr	5-Et
1-467	3-Cl-Ph	4-Pyr	5-Pr
1-468	3-Cl-Ph	4-Pyr	5,5-diMe
1-469	3-Cl-Ph	4-Pyr	6-Me
1-470	3-Cl-Ph	4-Pyr	6-Et
1-471	3-Cl-Ph	4-Pyr	6-Pr
1-472	3-Cl-Ph	4-Pyr	6,6-diMe
1-473	3-Cl-Ph	4-Pyr	6-Oxo
1-474	3-Cl-Ph	4-Pyr	8-Me
1-475	3-Cl-Ph	4-Pyr	8-Et
1-476	3-Cl-Ph	4-Pyr	8-Pr
1-477	3-Cl-Ph	4-Pyr	8-Ph
1-478	3-Cl-Ph	4-Pyr	8a-Me
1-479	3-Cl-Ph	4-Pyr	8a-Et
1-480	3-Cl-Ph	4-Pyr	8a-Pr
1-481	3-Cl-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	1-Me
1-482	3-Cl-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	1-Et
1-483	3-Cl-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	1-Pr

1-484	3-Cl-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	1,1-diMe
1-485	3-Cl-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Me
1-486	3-Cl-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Et
1-487	3-Cl-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Pr
1-488	3-Cl-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Bu
1-489	3-Cl-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Allyl
1-490	3-Cl-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Ph
1-491	3-Cl-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Bn
1-492	3-Cl-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Phet
1-493	3-Cl-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2,2-diMe
1-494	3-Cl-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-OH
1-495	3-Cl-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-MeO
1-496	3-Cl-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-EtO
1-497	3-Cl-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-PrO
1-498	3-Cl-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2,2-di (MeO)
1-499	3-Cl-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2,2-di (EtO)
1-500	3-Cl-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2,2-OCH ₂ CH ₂ O-
1-501	3-Cl-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Oxo
1-502	3-Cl-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-F
1-503	3-Cl-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Cl
1-504	3-Cl-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Br
1-505	3-Cl-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-I
1-506	3-Cl-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2,2-diF
1-507	3-Cl-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2,2-diCl
1-508	3-Cl-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2,2-diBr
1-509	3-Cl-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	3-Me
1-510	3-Cl-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	3-Et
1-511	3-Cl-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	3-Pr
1-512	3-Cl-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	3,3-diMe
1-513	3-Cl-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	5-Me
1-514	3-Cl-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	5-Et
1-515	3-Cl-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	5-Pr
1-516	3-Cl-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	5,5-diMe

1-517	3-Cl-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	6-Me
1-518	3-Cl-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	6-Et
1-519	3-Cl-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	6-Pr
1-520	3-Cl-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	6,6-diMe
1-521	3-Cl-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	6-Oxo
1-522	3-Cl-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	8-Me
1-523	3-Cl-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	8-Et
1-524	3-Cl-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	8-Pr
1-525	3-Cl-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	8-Ph
1-526	3-Cl-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	8a-Me
1-527	3-Cl-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	8a-Et
1-528	3-Cl-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	8a-Pr
1-529	3-Cl-Ph	2-MeNH-4-Pym	1-Me
1-530	3-Cl-Ph	2-MeNH-4-Pym	1-Et
1-531	3-Cl-Ph	2-MeNH-4-Pym	1-Pr
1-532	3-Cl-Ph	2-MeNH-4-Pym	1,1-diMe
1-533	3-Cl-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Me
1-534	3-Cl-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Et
1-535	3-Cl-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Pr
1-536	3-Cl-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Bu
1-537	3-Cl-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Allyl
1-538	3-Cl-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Ph
1-539	3-Cl-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Bn
1-540	3-Cl-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Phet
1-541	3-Cl-Ph	2-MeNH-4-Pym	2,2-diMe
1-542	3-Cl-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-OH
1-543	3-Cl-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-MeO
1-544	3-Cl-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-EtO
1-545	3-Cl-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-PrO
1-546	3-Cl-Ph	2-MeNH-4-Pym	2,2-di (MeO)
1-547	3-Cl-Ph	2-MeNH-4-Pym	2,2-di (EtO)
1-548	3-Cl-Ph	2-MeNH-4-Pym	2,2-OCH ₂ CH ₂ O-
1-549	3-Cl-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Oxo

1-550	3-Cl-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-F
1-551	3-Cl-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Cl
1-552	3-Cl-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Br
1-553	3-Cl-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-I
1-554	3-Cl-Ph	2-MeNH-4-Pym	2,2-diF
1-555	3-Cl-Ph	2-MeNH-4-Pym	2,2-diCl
1-556	3-Cl-Ph	2-MeNH-4-Pym	2,2-diBr
1-557	3-Cl-Ph	2-MeNH-4-Pym	3-Me
1-558	3-Cl-Ph	2-MeNH-4-Pym	3-Et
1-559	3-Cl-Ph	2-MeNH-4-Pym	3-Pr
1-560	3-Cl-Ph	2-MeNH-4-Pym	3,3-diMe
1-561	3-Cl-Ph	2-MeNH-4-Pym	5-Me
1-562	3-Cl-Ph	2-MeNH-4-Pym	5-Et
1-563	3-Cl-Ph	2-MeNH-4-Pym	5-Pr
1-564	3-Cl-Ph	2-MeNH-4-Pym	5,5-diMe
1-565	3-Cl-Ph	2-MeNH-4-Pym	6-Me
1-566	3-Cl-Ph	2-MeNH-4-Pym	6-Et
1-567	3-Cl-Ph	2-MeNH-4-Pym	6-Pr
1-568	3-Cl-Ph	2-MeNH-4-Pym	6,6-diMe
1-569	3-Cl-Ph	2-MeNH-4-Pym	6-Oxo
1-570	3-Cl-Ph	2-MeNH-4-Pym	8-Me
1-571	3-Cl-Ph	2-MeNH-4-Pym	8-Et
1-572	3-Cl-Ph	2-MeNH-4-Pym	8-Pr
1-573	3-Cl-Ph	2-MeNH-4-Pym	8-Ph
1-574	3-Cl-Ph	2-MeNH-4-Pym	8a-Me
1-575	3-Cl-Ph	2-MeNH-4-Pym	8a-Et
1-576	3-Cl-Ph	2-MeNH-4-Pym	8a-Pr
1-577	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	1-Me
1-578	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	1-Et
1-579	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	1-Pr
1-580	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	1,1-diMe
1-581	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2-Me
1-582	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2-Et

1-583	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2-Pr
1-584	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2-Bu
1-585	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2-Allyl
1-586	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2-Ph
1-587	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2-Bn
1-588	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2-Phet
1-589	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2,2-diMe
1-590	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2-OH
1-591	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2-MeO
1-592	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2-EtO
1-593	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2-PrO
1-594	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2,2-di (MeO)
1-595	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2,2-di (EtO)
1-596	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2,2-OCH ₂ CH ₂ O-
1-597	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2-Oxo
1-598	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2-F
1-599	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2-Cl
1-600	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2-Br
1-601	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2-I
1-602	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2,2-diF
1-603	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2,2-diCl
1-604	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2,2-diBr
1-605	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	3-Me
1-606	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	3-Et
1-607	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	3-Pr
1-608	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	3,3-diMe
1-609	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	5-Me
1-610	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	5-Et
1-611	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	5-Pr
1-612	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	5,5-diMe
1-613	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	6-Me
1-614	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	6-Et
1-615	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	6-Pr

1-616	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	6,6-diMe
1-617	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	6-Oxo
1-618	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	8-Me
1-619	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	8-Et
1-620	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	8-Pr
1-621	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	8-Ph
1-622	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	8a-Me
1-623	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	8a-Et
1-624	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	8a-Pr
1-625	3-CF ₃ -Ph	2-NH ₂ -4-Pym	1-Me
1-626	3-CF ₃ -Ph	2-NH ₂ -4-Pym	1-Et
1-627	3-CF ₃ -Ph	2-NH ₂ -4-Pym	1-Pr
1-628	3-CF ₃ -Ph	2-NH ₂ -4-Pym	1,1-diMe
1-629	3-CF ₃ -Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Me
1-630	3-CF ₃ -Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Et
1-631	3-CF ₃ -Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Pr
1-632	3-CF ₃ -Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Bu
1-633	3-CF ₃ -Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Allyl
1-634	3-CF ₃ -Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Ph
1-635	3-CF ₃ -Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Bn
1-636	3-CF ₃ -Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Phet
1-637	3-CF ₃ -Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2,2-diMe
1-638	3-CF ₃ -Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-OH
1-639	3-CF ₃ -Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-MeO
1-640	3-CF ₃ -Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-EtO
1-641	3-CF ₃ -Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-PrO
1-642	3-CF ₃ -Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2,2-di (MeO)
1-643	3-CF ₃ -Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2,2-di (EtO)
1-644	3-CF ₃ -Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2,2-OCH ₂ CH ₂ O-
1-645	3-CF ₃ -Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Oxo
1-646	3-CF ₃ -Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-F
1-647	3-CF ₃ -Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Cl
1-648	3-CF ₃ -Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Br

1-649	3-CF ₃ -Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-I
1-650	3-CF ₃ -Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2,2-diF
1-651	3-CF ₃ -Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2,2-diCl
1-652	3-CF ₃ -Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2,2-diBr
1-653	3-CF ₃ -Ph	2-NH ₂ -4-Pym	3-Me
1-654	3-CF ₃ -Ph	2-NH ₂ -4-Pym	3-Et
1-655	3-CF ₃ -Ph	2-NH ₂ -4-Pym	3-Pr
1-656	3-CF ₃ -Ph	2-NH ₂ -4-Pym	3,3-diMe
1-657	3-CF ₃ -Ph	2-NH ₂ -4-Pym	5-Me
1-658	3-CF ₃ -Ph	2-NH ₂ -4-Pym	5-Et
1-659	3-CF ₃ -Ph	2-NH ₂ -4-Pym	5-Pr
1-660	3-CF ₃ -Ph	2-NH ₂ -4-Pym	5,5-diMe
1-661	3-CF ₃ -Ph	2-NH ₂ -4-Pym	6-Me
1-662	3-CF ₃ -Ph	2-NH ₂ -4-Pym	6-Et
1-663	3-CF ₃ -Ph	2-NH ₂ -4-Pym	6-Pr
1-664	3-CF ₃ -Ph	2-NH ₂ -4-Pym	6,6-diMe
1-665	3-CF ₃ -Ph	2-NH ₂ -4-Pym	6-Oxo
1-666	3-CF ₃ -Ph	2-NH ₂ -4-Pym	8-Me
1-667	3-CF ₃ -Ph	2-NH ₂ -4-Pym	8-Et
1-668	3-CF ₃ -Ph	2-NH ₂ -4-Pym	8-Pr
1-669	3-CF ₃ -Ph	2-NH ₂ -4-Pym	8-Ph
1-670	3-CF ₃ -Ph	2-NH ₂ -4-Pym	8a-Me
1-671	3-CF ₃ -Ph	2-NH ₂ -4-Pym	8a-Et
1-672	3-CF ₃ -Ph	2-NH ₂ -4-Pym	8a-Pr
1-673	3-CF ₃ -Ph	2-MeNH-4-Pym	1-Me
1-674	3-CF ₃ -Ph	2-MeNH-4-Pym	1-Et
1-675	3-CF ₃ -Ph	2-MeNH-4-Pym	1-Pr
1-676	3-CF ₃ -Ph	2-MeNH-4-Pym	1,1-diMe
1-677	3-CF ₃ -Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Me
1-678	3-CF ₃ -Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Et
1-679	3-CF ₃ -Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Pr
1-680	3-CF ₃ -Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Bu
1-681	3-CF ₃ -Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Allyl

1-682	3-CF ₃ -Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Ph
1-683	3-CF ₃ -Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Bn
1-684	3-CF ₃ -Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Phet
1-685	3-CF ₃ -Ph	2-MeNH-4-Pym	2,2-diMe
1-686	3-CF ₃ -Ph	2-MeNH-4-Pym	2-OH
1-687	3-CF ₃ -Ph	2-MeNH-4-Pym	2-MeO
1-688	3-CF ₃ -Ph	2-MeNH-4-Pym	2-EtO
1-689	3-CF ₃ -Ph	2-MeNH-4-Pym	2-PrO
1-690	3-CF ₃ -Ph	2-MeNH-4-Pym	2,2-di (MeO)
1-691	3-CF ₃ -Ph	2-MeNH-4-Pym	2,2-di (EtO)
1-692	3-CF ₃ -Ph	2-MeNH-4-Pym	2,2-OCH ₂ CH ₂ O-
1-693	3-CF ₃ -Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Oxo
1-694	3-CF ₃ -Ph	2-MeNH-4-Pym	2-F
1-695	3-CF ₃ -Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Cl
1-696	3-CF ₃ -Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Br
1-697	3-CF ₃ -Ph	2-MeNH-4-Pym	2-I
1-698	3-CF ₃ -Ph	2-MeNH-4-Pym	2,2-diF
1-699	3-CF ₃ -Ph	2-MeNH-4-Pym	2,2-diCl
1-700	3-CF ₃ -Ph	2-MeNH-4-Pym	2,2-diBr
1-701	3-CF ₃ -Ph	2-MeNH-4-Pym	3-Me
1-702	3-CF ₃ -Ph	2-MeNH-4-Pym	3-Et
1-703	3-CF ₃ -Ph	2-MeNH-4-Pym	3-Pr
1-704	3-CF ₃ -Ph	2-MeNH-4-Pym	3,3-diMe
1-705	3-CF ₃ -Ph	2-MeNH-4-Pym	5-Me
1-706	3-CF ₃ -Ph	2-MeNH-4-Pym	5-Et
1-707	3-CF ₃ -Ph	2-MeNH-4-Pym	5-Pr
1-708	3-CF ₃ -Ph	2-MeNH-4-Pym	5,5-diMe
1-709	3-CF ₃ -Ph	2-MeNH-4-Pym	6-Me
1-710	3-CF ₃ -Ph	2-MeNH-4-Pym	6-Et
1-711	3-CF ₃ -Ph	2-MeNH-4-Pym	6-Pr
1-712	3-CF ₃ -Ph	2-MeNH-4-Pym	6,6-diMe
1-713	3-CF ₃ -Ph	2-MeNH-4-Pym	6-Oxo
1-714	3-CF ₃ -Ph	2-MeNH-4-Pym	8-Me

1-715	3-CF ₃ -Ph	2-MeNH-4-Pym	8-Et
1-716	3-CF ₃ -Ph	2-MeNH-4-Pym	8-Pr
1-717	3-CF ₃ -Ph	2-MeNH-4-Pym	8-Ph
1-718	3-CF ₃ -Ph	2-MeNH-4-Pym	8a-Me
1-719	3-CF ₃ -Ph	2-MeNH-4-Pym	8a-Et
1-720	3-CF ₃ -Ph	2-MeNH-4-Pym	8a-Pr
1-721	3,4-diF-Ph	4-Pyr	1-Me
1-722	3,4-diF-Ph	4-Pyr	1-Et
1-723	3,4-diF-Ph	4-Pyr	1-Pr
1-724	3,4-diF-Ph	4-Pyr	1,1-diMe
1-725	3,4-diF-Ph	4-Pyr	2-Me
1-726	3,4-diF-Ph	4-Pyr	2-Et
1-727	3,4-diF-Ph	4-Pyr	2-Pr
1-728	3,4-diF-Ph	4-Pyr	2-Bu
1-729	3,4-diF-Ph	4-Pyr	2-Allyl
1-730	3,4-diF-Ph	4-Pyr	2-Ph
1-731	3,4-diF-Ph	4-Pyr	2-Bn
1-732	3,4-diF-Ph	4-Pyr	2-Phet
1-733	3,4-diF-Ph	4-Pyr	2,2-diMe
1-734	3,4-diF-Ph	4-Pyr	2-OH
1-735	3,4-diF-Ph	4-Pyr	2-MeO
1-736	3,4-diF-Ph	4-Pyr	2-EtO
1-737	3,4-diF-Ph	4-Pyr	2-PrO
1-738	3,4-diF-Ph	4-Pyr	2,2-di (MeO)
1-739	3,4-diF-Ph	4-Pyr	2,2-di (EtO)
1-740	3,4-diF-Ph	4-Pyr	2,2-OCH ₂ CH ₂ O-
1-741	3,4-diF-Ph	4-Pyr	2-Oxo
1-742	3,4-diF-Ph	4-Pyr	2-F
1-743	3,4-diF-Ph	4-Pyr	2-Cl
1-744	3,4-diF-Ph	4-Pyr	2-Br
1-745	3,4-diF-Ph	4-Pyr	2-I
1-746	3,4-diF-Ph	4-Pyr	2,2-diF
1-747	3,4-diF-Ph	4-Pyr	2,2-diCl

1-748	3,4-diF-Ph	4-Pyr	2,2-diBr
1-749	3,4-diF-Ph	4-Pyr	3-Me
1-750	3,4-diF-Ph	4-Pyr	3-Et
1-751	3,4-diF-Ph	4-Pyr	3-Pr
1-752	3,4-diF-Ph	4-Pyr	3,3-diMe
1-753	3,4-diF-Ph	4-Pyr	5-Me
1-754	3,4-diF-Ph	4-Pyr	5-Et
1-755	3,4-diF-Ph	4-Pyr	5-Pr
1-756	3,4-diF-Ph	4-Pyr	5,5-diMe
1-757	3,4-diF-Ph	4-Pyr	6-Me
1-758	3,4-diF-Ph	4-Pyr	6-Et
1-759	3,4-diF-Ph	4-Pyr	6-Pr
1-760	3,4-diF-Ph	4-Pyr	6,6-diMe
1-761	3,4-diF-Ph	4-Pyr	6-Oxo
1-762	3,4-diF-Ph	4-Pyr	8-Me
1-763	3,4-diF-Ph	4-Pyr	8-Et
1-764	3,4-diF-Ph	4-Pyr	8-Pr
1-765	3,4-diF-Ph	4-Pyr	8-Ph
1-766	3,4-diF-Ph	4-Pyr	8a-Me
1-767	3,4-diF-Ph	4-Pyr	8a-Et
1-768	3,4-diF-Ph	4-Pyr	8a-Pr
1-769	3,4-diF-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	1-Me
1-770	3,4-diF-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	1-Et
1-771	3,4-diF-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	1-Pr
1-772	3,4-diF-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	1,1-diMe
1-773	3,4-diF-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Me
1-774	3,4-diF-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Et
1-775	3,4-diF-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Pr
1-776	3,4-diF-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Bu
1-777	3,4-diF-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Allyl
1-778	3,4-diF-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Ph
1-779	3,4-diF-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Bn
1-780	3,4-diF-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Phet

1-781	3,4-diF-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2,2-diMe
1-782	3,4-diF-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-OH
1-783	3,4-diF-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-MeO
1-784	3,4-diF-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-EtO
1-785	3,4-diF-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-PrO
1-786	3,4-diF-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2,2-di (MeO)
1-787	3,4-diF-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2,2-di (EtO)
1-788	3,4-diF-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2,2-OCH ₂ CH ₂ O-
1-789	3,4-diF-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Oxo
1-790	3,4-diF-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-F
1-791	3,4-diF-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Cl
1-792	3,4-diF-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-Br
1-793	3,4-diF-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2-I
1-794	3,4-diF-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2,2-diF
1-795	3,4-diF-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2,2-diCl
1-796	3,4-diF-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	2,2-diBr
1-797	3,4-diF-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	3-Me
1-798	3,4-diF-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	3-Et
1-799	3,4-diF-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	3-Pr
1-800	3,4-diF-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	3,3-diMe
1-801	3,4-diF-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	5-Me
1-802	3,4-diF-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	5-Et
1-803	3,4-diF-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	5-Pr
1-804	3,4-diF-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	5,5-diMe
1-805	3,4-diF-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	6-Me
1-806	3,4-diF-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	6-Et
1-807	3,4-diF-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	6-Pr
1-808	3,4-diF-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	6,6-diMe
1-809	3,4-diF-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	6-Oxo
1-810	3,4-diF-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	8-Me
1-811	3,4-diF-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	8-Et
1-812	3,4-diF-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	8-Pr
1-813	3,4-diF-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	8-Ph

1-814	3,4-diF-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	8a-Me
1-815	3,4-diF-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	8a-Et
1-816	3,4-diF-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	8a-Pr
1-817	3,4-diF-Ph	2-MeNH-4-Pym	1-Me
1-818	3,4-diF-Ph	2-MeNH-4-Pym	1-Et
1-819	3,4-diF-Ph	2-MeNH-4-Pym	1-Pr
1-820	3,4-diF-Ph	2-MeNH-4-Pym	1,1-diMe
1-821	3,4-diF-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Me
1-822	3,4-diF-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Et
1-823	3,4-diF-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Pr
1-824	3,4-diF-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Bu
1-825	3,4-diF-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Allyl
1-826	3,4-diF-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Ph
1-827	3,4-diF-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Bn
1-828	3,4-diF-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Phet
1-829	3,4-diF-Ph	2-MeNH-4-Pym	2,2-diMe
1-830	3,4-diF-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-OH
1-831	3,4-diF-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-MeO
1-832	3,4-diF-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-EtO
1-833	3,4-diF-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-PrO
1-834	3,4-diF-Ph	2-MeNH-4-Pym	2,2-di (MeO)
1-835	3,4-diF-Ph	2-MeNH-4-Pym	2,2-di (EtO)
1-836	3,4-diF-Ph	2-MeNH-4-Pym	2,2-OCH ₂ CH ₂ O-
1-837	3,4-diF-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Oxo
1-838	3,4-diF-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-F
1-839	3,4-diF-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Cl
1-840	3,4-diF-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-Br
1-841	3,4-diF-Ph	2-MeNH-4-Pym	2-I
1-842	3,4-diF-Ph	2-MeNH-4-Pym	2,2-diF
1-843	3,4-diF-Ph	2-MeNH-4-Pym	2,2-diCl
1-844	3,4-diF-Ph	2-MeNH-4-Pym	2,2-diBr
1-845	3,4-diF-Ph	2-MeNH-4-Pym	3-Me
1-846	3,4-diF-Ph	2-MeNH-4-Pym	3-Et

1-847	3,4-diF-Ph	2-MeNH-4-Pym	3-Pr
1-848	3,4-diF-Ph	2-MeNH-4-Pym	3,3-diMe
1-849	3,4-diF-Ph	2-MeNH-4-Pym	5-Me
1-850	3,4-diF-Ph	2-MeNH-4-Pym	5-Et
1-851	3,4-diF-Ph	2-MeNH-4-Pym	5-Pr
1-852	3,4-diF-Ph	2-MeNH-4-Pym	5,5-diMe
1-853	3,4-diF-Ph	2-MeNH-4-Pym	6-Me
1-854	3,4-diF-Ph	2-MeNH-4-Pym	6-Et
1-855	3,4-diF-Ph	2-MeNH-4-Pym	6-Pr
1-856	3,4-diF-Ph	2-MeNH-4-Pym	6,6-diMe
1-857	3,4-diF-Ph	2-MeNH-4-Pym	6-Oxo
1-858	3,4-diF-Ph	2-MeNH-4-Pym	8-Me
1-859	3,4-diF-Ph	2-MeNH-4-Pym	8-Et
1-860	3,4-diF-Ph	2-MeNH-4-Pym	8-Pr
1-861	3,4-diF-Ph	2-MeNH-4-Pym	8-Ph
1-862	3,4-diF-Ph	2-MeNH-4-Pym	8a-Me
1-863	3,4-diF-Ph	2-MeNH-4-Pym	8a-Et
1-864	3,4-diF-Ph	2-MeNH-4-Pym	8a-Pr
1-865	4-F-Ph	2-MeO-4-Pyr	2-OH
1-866	4-F-Ph	2-MeO-4-Pyr	2-MeO
1-867	4-F-Ph	2-MeO-4-Pyr	2-Ph
1-868	4-F-Ph	2-MeO-4-Pyr	8-Me
1-869	4-F-Ph	2-MeO-4-Pyr	2-F
1-870	4-F-Ph	2-MeO-4-Pyr	2-Cl
1-871	4-F-Ph	2-MeO-4-Pyr	2-Br
1-872	4-F-Ph	2-MeO-4-Pyr	2,2-diF
1-873	4-F-Ph	2-MeO-4-Pyr	2,2-diCl
1-874	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pyr	2-OH
1-875	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pyr	2-MeO
1-876	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pyr	2-Ph
1-877	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pyr	8-Me
1-878	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pyr	2-F
1-879	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pyr	2-Cl

1-880	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pyr	2-Br
1-881	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pyr	2,2-diF
1-882	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pyr	2,2-diCl
1-883	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pyr	2-OH
1-884	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pyr	2-MeO
1-885	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pyr	2-Ph
1-886	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pyr	8-Me
1-887	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pyr	2-F
1-888	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pyr	2-Cl
1-889	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pyr	2-Br
1-890	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pyr	2,2-diF
1-891	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pyr	2,2-diCl
1-892	4-F-Ph	2-(α -Me-BnNH)-4-Pyr	2-OH
1-893	4-F-Ph	2-(α -Me-BnNH)-4-Pyr	2-MeO
1-894	4-F-Ph	2-(α -Me-BnNH)-4-Pyr	2-Ph
1-895	4-F-Ph	2-(α -Me-BnNH)-4-Pyr	8-Me
1-896	4-F-Ph	2-(α -Me-BnNH)-4-Pyr	2-F
1-897	4-F-Ph	2-(α -Me-BnNH)-4-Pyr	2-Cl
1-898	4-F-Ph	2-(α -Me-BnNH)-4-Pyr	2-Br
1-899	4-F-Ph	2-(α -Me-BnNH)-4-Pyr	2,2-diF
1-900	4-F-Ph	2-(α -Me-BnNH)-4-Pyr	2,2-diCl
1-901	4-F-Ph	2-BnNH-4-Pyr	2-OH
1-902	4-F-Ph	2-BnNH-4-Pyr	2-MeO
1-903	4-F-Ph	2-BnNH-4-Pyr	2-Ph
1-904	4-F-Ph	2-BnNH-4-Pyr	8-Me
1-905	4-F-Ph	2-BnNH-4-Pyr	2-F
1-906	4-F-Ph	2-BnNH-4-Pyr	2-Cl
1-907	4-F-Ph	2-BnNH-4-Pyr	2-Br
1-908	4-F-Ph	2-BnNH-4-Pyr	2,2-diF
1-909	4-F-Ph	2-BnNH-4-Pyr	2,2-diCl
1-910	4-F-Ph	4-Pym	2-OH
1-911	4-F-Ph	4-Pym	2-MeO
1-912	4-F-Ph	4-Pym	2-Ph

1-913	4-F-Ph	4-Pym	8-Me
1-914	4-F-Ph	4-Pym	2-F
1-915	4-F-Ph	4-Pym	2-Cl
1-916	4-F-Ph	4-Pym	2-Br
1-917	4-F-Ph	4-Pym	2,2-diF
1-918	4-F-Ph	4-Pym	2,2-diCl
1-919	4-F-Ph	2-MeO-4-Pym	2-OH
1-920	4-F-Ph	2-MeO-4-Pym	2-MeO
1-921	4-F-Ph	2-MeO-4-Pym	2-Ph
1-922	4-F-Ph	2-MeO-4-Pym	8-Me
1-923	4-F-Ph	2-MeO-4-Pym	2-F
1-924	4-F-Ph	2-MeO-4-Pym	2-Cl
1-925	4-F-Ph	2-MeO-4-Pym	2-Br
1-926	4-F-Ph	2-MeO-4-Pym	2,2-diF
1-927	4-F-Ph	2-MeO-4-Pym	2,2-diCl
1-928	4-F-Ph	2-(α -Me-BnNH)-4-Pym	2-OH
1-929	4-F-Ph	2-(α -Me-BnNH)-4-Pym	2-MeO
1-930	4-F-Ph	2-(α -Me-BnNH)-4-Pym	2-Ph
1-931	4-F-Ph	2-(α -Me-BnNH)-4-Pym	8-Me
1-932	4-F-Ph	2-(α -Me-BnNH)-4-Pym	2-F
1-933	4-F-Ph	2-(α -Me-BnNH)-4-Pym	2-Cl
1-934	4-F-Ph	2-(α -Me-BnNH)-4-Pym	2-Br
1-935	4-F-Ph	2-(α -Me-BnNH)-4-Pym	2,2-diF
1-936	4-F-Ph	2-(α -Me-BnNH)-4-Pym	2,2-diCl
1-937	4-F-Ph	2-BnNH-4-Pym	2-OH
1-938	4-F-Ph	2-BnNH-4-Pym	2-MeO
1-939	4-F-Ph	2-BnNH-4-Pym	2-Ph
1-940	4-F-Ph	2-BnNH-4-Pym	8-Me
1-941	4-F-Ph	2-BnNH-4-Pym	2-F
1-942	4-F-Ph	2-BnNH-4-Pym	2-Cl
1-943	4-F-Ph	2-BnNH-4-Pym	2-Br
1-944	4-F-Ph	2-BnNH-4-Pym	2,2-diF
1-945	4-F-Ph	2-BnNH-4-Pym	2,2-diCl

1-946	Ph	4-Pyr	6,6-(CH ₂) ₂ -
1-947	Ph	2-NH ₂ -4-Pym	6,6-(CH ₂) ₂ -
1-948	Ph	2-MeNH-4-Pym	6,6-(CH ₂) ₂ -
1-949	3-F-Ph	4-Pyr	6,6-(CH ₂) ₂ -
1-950	3-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	6,6-(CH ₂) ₂ -
1-951	3-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	6,6-(CH ₂) ₂ -
1-952	4-F-Ph	4-Pyr	6,6-(CH ₂) ₂ -
1-953	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	6,6-(CH ₂) ₂ -
1-954	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	6,6-(CH ₂) ₂ -
1-955	3-Cl-Ph	4-Pyr	6,6-(CH ₂) ₂ -
1-956	3-Cl-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	6,6-(CH ₂) ₂ -
1-957	3-Cl-Ph	2-MeNH-4-Pym	6,6-(CH ₂) ₂ -
1-958	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	6,6-(CH ₂) ₂ -
1-959	3-CF ₃ -Ph	2-NH ₂ -4-Pym	6,6-(CH ₂) ₂ -
1-960	3-CF ₃ -Ph	2-MeNH-4-Pym	6,6-(CH ₂) ₂ -
1-961	3,4-diF-Ph	4-Pyr	6,6-(CH ₂) ₂ -
1-962	3,4-diF-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	6,6-(CH ₂) ₂ -
1-963	3,4-diF-Ph	2-MeNH-4-Pym	6,6-(CH ₂) ₂ -
1-964	Ph	4-Pyr	6,6-diF
1-965	Ph	2-NH ₂ -4-Pym	6,6-diF
1-966	Ph	2-MeNH-4-Pym	6,6-diF
1-967	3-F-Ph	4-Pyr	6,6-diF
1-968	3-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	6,6-diF
1-969	3-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	6,6-diF
1-970	4-F-Ph	4-Pyr	6,6-diF
1-971	4-F-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	6,6-diF
1-972	4-F-Ph	2-MeNH-4-Pym	6,6-diF
1-973	3-Cl-Ph	4-Pyr	6,6-diF
1-974	3-Cl-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	6,6-diF
1-975	3-Cl-Ph	2-MeNH-4-Pym	6,6-diF
1-976	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	6,6-diF
1-977	3-CF ₃ -Ph	2-NH ₂ -4-Pym	6,6-diF
1-978	3-CF ₃ -Ph	2-MeNH-4-Pym	6,6-diF

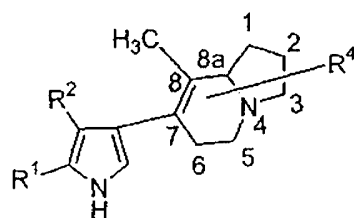
1-979	3,4-diF-Ph	4-Pyr	6,6-diF
1-980	3,4-diF-Ph	2-NH ₂ -4-Pym	6,6-diF
1-981	3,4-diF-Ph	2-MeNH-4-Pym	6,6-diF
1-982	4-F-Ph	4-Pyr	2->CH ₂
1-983	4-F-Ph	4-Pyr	2->CHMe
1-984	4-F-Ph	4-Pyr	2->CHEt
1-985	4-F-Ph	4-Pyr	2->CHPr
1-986	4-F-Ph	4-Pyr	2->C(Me) ₂
1-987	4-F-Ph	4-Pyr	2->CHPh
1-988	4-F-Ph	4-Pyr	2,2-diPh
1-989	4-F-Ph	4-Pyr	2,2-O(CH ₂) ₃ O-
1-990	4-F-Ph	4-Pyr	2,2-OCH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ O-
1-991	4-F-Ph	4-Pyr	2,2-(CH ₂) ₂ -
1-992	4-F-Ph	4-Pyr	2,2-(CH ₂) ₃ -
1-993	4-F-Ph	4-Pyr	2,2-(CH ₂) ₄ -
1-994	4-F-Ph	4-Pyr	2,2-(CH ₂) ₅ -
1-995	4-F-Ph	4-Pyr	2-MeS
1-996	4-F-Ph	4-Pyr	2-EtS
1-997	4-F-Ph	4-Pyr	2-PrS
1-998	4-F-Ph	4-Pyr	2-BuS
1-999	4-F-Ph	4-Pyr	2-MeSO ₂
1-1000	4-F-Ph	4-Pyr	2-PhO
1-1001	4-Cl-Ph	4-Pyr	1-Me
1-1002	4-Cl-Ph	4-Pyr	1-Et
1-1003	4-Cl-Ph	4-Pyr	1-Pr
1-1004	4-Cl-Ph	4-Pyr	1,1-diMe
1-1005	4-Cl-Ph	4-Pyr	2-Me
1-1006	4-Cl-Ph	4-Pyr	2-Et
1-1007	4-Cl-Ph	4-Pyr	2-Pr
1-1008	4-Cl-Ph	4-Pyr	2-Bu
1-1009	4-Cl-Ph	4-Pyr	2-Allyl
1-1010	4-Cl-Ph	4-Pyr	2-Ph
1-1011	4-Cl-Ph	4-Pyr	2-Bn

1-1012	4-Cl-Ph	4-Pyr	2-Phet
1-1013	4-Cl-Ph	4-Pyr	2,2-diMe
1-1014	4-Cl-Ph	4-Pyr	2-OH
1-1015	4-Cl-Ph	4-Pyr	2-MeO
1-1016	4-Cl-Ph	4-Pyr	2-EtO
1-1017	4-Cl-Ph	4-Pyr	2-PrO
1-1018	4-Cl-Ph	4-Pyr	2,2-di(MeO)
1-1019	4-Cl-Ph	4-Pyr	2,2-di(EtO)
1-1020	4-Cl-Ph	4-Pyr	2,2-OCH ₂ CH ₂ O-
1-1021	4-Cl-Ph	4-Pyr	2-Oxo
1-1022	4-Cl-Ph	4-Pyr	2-F
1-1023	4-Cl-Ph	4-Pyr	2-Cl
1-1024	4-Cl-Ph	4-Pyr	2-Br
1-1025	4-Cl-Ph	4-Pyr	2-I
1-1026	4-Cl-Ph	4-Pyr	2,2-diF
1-1027	4-Cl-Ph	4-Pyr	2,2-diCl
1-1028	4-Cl-Ph	4-Pyr	2,2-diBr
1-1029	4-Cl-Ph	4-Pyr	3-Me
1-1030	4-Cl-Ph	4-Pyr	3-Et
1-1031	4-Cl-Ph	4-Pyr	3-Pr
1-1032	4-Cl-Ph	4-Pyr	3,3-diMe
1-1033	4-Cl-Ph	4-Pyr	5-Me
1-1034	4-Cl-Ph	4-Pyr	5-Et
1-1035	4-Cl-Ph	4-Pyr	5-Pr
1-1036	4-Cl-Ph	4-Pyr	5,5-diMe
1-1037	4-Cl-Ph	4-Pyr	6-Me
1-1038	4-Cl-Ph	4-Pyr	6-Et
1-1039	4-Cl-Ph	4-Pyr	6-Pr
1-1040	4-Cl-Ph	4-Pyr	6,6-diMe
1-1041	4-Cl-Ph	4-Pyr	6-Oxo
1-1042	4-Cl-Ph	4-Pyr	8-Me
1-1043	4-Cl-Ph	4-Pyr	8-Et
1-1044	4-Cl-Ph	4-Pyr	8-Pr

1-1045	4-Cl-Ph	4-Pyr	8-Ph
1-1046	4-Cl-Ph	4-Pyr	8a-Me
1-1047	4-Cl-Ph	4-Pyr	8a-Et
1-1048	4-Cl-Ph	4-Pyr	8a-Pr
1-1049	4-Cl-Ph	4-Pyr	6,6-(CH ₂) ₂ -
1-1050	4-Cl-Ph	4-Pyr	6,6-diF
1-1051	4-Cl-Ph	4-Pyr	2->CH ₂
1-1052	4-Cl-Ph	4-Pyr	2->CHMe
1-1053	4-Cl-Ph	4-Pyr	2->CHEt
1-1054	4-Cl-Ph	4-Pyr	2->CHPr
1-1055	4-Cl-Ph	4-Pyr	2->C(Me) ₂
1-1056	4-Cl-Ph	4-Pyr	2->CHPh
1-1057	4-Cl-Ph	4-Pyr	2,2-diPh
1-1058	4-Cl-Ph	4-Pyr	2,2-O(CH ₂) ₃ O-
1-1059	4-Cl-Ph	4-Pyr	2,2-OCH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ O-
1-1060	4-Cl-Ph	4-Pyr	2,2-(CH ₂) ₂ -
1-1061	4-Cl-Ph	4-Pyr	2,2-(CH ₂) ₃ -
1-1062	4-Cl-Ph	4-Pyr	2,2-(CH ₂) ₄ -
1-1063	4-Cl-Ph	4-Pyr	2,2-(CH ₂) ₅ -
1-1064	4-Cl-Ph	4-Pyr	2-MeS
1-1065	4-Cl-Ph	4-Pyr	2-EtS
1-1066	4-Cl-Ph	4-Pyr	2-PrS
1-1067	4-Cl-Ph	4-Pyr	2-BuS
1-1068	4-Cl-Ph	4-Pyr	2-MeSO ₂
1-1069	4-Cl-Ph	4-Pyr	2-PhO
1-1070	4-F-Ph	4-Pyr	2-(4-MeO-Ph)
1-1071	4-F-Ph	4-Pyr	2-(4-Me-Ph)
1-1072	4-F-Ph	4-Pyr	2-(4-F-Ph)
1-1073	4-F-Ph	4-Pyr	2-(4-CF ₃ -Ph)
1-1074	4-F-Ph	4-Pyr	2-(4-Cl-Ph)
1-1075	4-F-Ph	4-Pyr	2-(2,4-diF-Ph)
1-1076	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2-(4-MeO-Ph)
1-1077	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2-(4-Me-Ph)

1-1078	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2-(4-F-Ph)
1-1079	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2-(4-CF ₃ -Ph)
1-1080	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2-(4-Cl-Ph)
1-1081	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2-(2,4-diF-Ph)

Tabulka 2



<i>Zlúčniná</i> č.	R ¹	R ²	R ⁴
2-1	Ph	4-Pyr	1-Me
2-2	Ph	4-Pyr	1-Et
2-3	Ph	4-Pyr	1-Pr
2-4	Ph	4-Pyr	1,1-diMe
2-5	Ph	4-Pyr	2-Me
2-6	Ph	4-Pyr	2-Et
2-7	Ph	4-Pyr	2-Pr
2-8	Ph	4-Pyr	2-Bu
2-9	Ph	4-Pyr	2-Allyl
2-10	Ph	4-Pyr	2-Ph
2-11	Ph	4-Pyr	2-Bn
2-12	Ph	4-Pyr	2-Phet
2-13	Ph	4-Pyr	2,2-diMe
2-14	Ph	4-Pyr	2-OH
2-15	Ph	4-Pyr	2-MeO
2-16	Ph	4-Pyr	2-EtO
2-17	Ph	4-Pyr	2-PrO
2-18	Ph	4-Pyr	2,2-di (MeO)
2-19	Ph	4-Pyr	2,2-di (EtO)
2-20	Ph	4-Pyr	2,2-OCH ₂ CH ₂ O-
2-21	Ph	4-Pyr	2-Oxo

2-22	Ph	4-Pyr	2-F
2-23	Ph	4-Pyr	2-Cl
2-24	Ph	4-Pyr	2-Br
2-25	Ph	4-Pyr	2-I
2-26	Ph	4-Pyr	2,2-diF
2-27	Ph	4-Pyr	2,2-diCl
2-28	Ph	4-Pyr	2,2-diBr
2-29	Ph	4-Pyr	3-Me
2-30	Ph	4-Pyr	3-Et
2-31	Ph	4-Pyr	3-Pr
2-32	Ph	4-Pyr	3,3-diMe
2-33	Ph	4-Pyr	5-Me
2-34	Ph	4-Pyr	5-Et
2-35	Ph	4-Pyr	5-Pr
2-36	Ph	4-Pyr	5,5-diMe
2-37	Ph	4-Pyr	6-Me
2-38	Ph	4-Pyr	6-Et
2-39	Ph	4-Pyr	6-Pr
2-40	Ph	4-Pyr	6,6-diMe
2-41	Ph	4-Pyr	6-Oxo
2-42	Ph	4-Pyr	8a-Me
2-43	Ph	4-Pyr	8a-Et
2-44	Ph	4-Pyr	8a-Pr
2-45	3-F-Ph	4-Pyr	1-Me
2-46	3-F-Ph	4-Pyr	1-Et
2-47	3-F-Ph	4-Pyr	1-Pr
2-48	3-F-Ph	4-Pyr	1,1-diMe
2-49	3-F-Ph	4-Pyr	2-Me
2-50	3-F-Ph	4-Pyr	2-Et
2-51	3-F-Ph	4-Pyr	2-Pr
2-52	3-F-Ph	4-Pyr	2-Bu
2-53	3-F-Ph	4-Pyr	2-Allyl
2-54	3-F-Ph	4-Pyr	2-Ph

2-55	3-F-Ph	4-Pyr	2-Bn
2-56	3-F-Ph	4-Pyr	2-Phet
2-57	3-F-Ph	4-Pyr	2,2-diMe
2-58	3-F-Ph	4-Pyr	2-OH
2-59	3-F-Ph	4-Pyr	2-MeO
2-60	3-F-Ph	4-Pyr	2-EtO
2-61	3-F-Ph	4-Pyr	2-PrO
2-62	3-F-Ph	4-Pyr	2,2-di (MeO)
2-63	3-F-Ph	4-Pyr	2,2-di (EtO)
2-64	3-F-Ph	4-Pyr	2,2-OCH ₂ CH ₂ O-
2-65	3-F-Ph	4-Pyr	2-Oxo
2-66	3-F-Ph	4-Pyr	2-F
2-67	3-F-Ph	4-Pyr	2-Cl
2-68	3-F-Ph	4-Pyr	2-Br
2-69	3-F-Ph	4-Pyr	2-I
2-70	3-F-Ph	4-Pyr	2,2-diF
2-71	3-F-Ph	4-Pyr	2,2-diCl
2-72	3-F-Ph	4-Pyr	2,2-diBr
2-73	3-F-Ph	4-Pyr	3-Me
2-74	3-F-Ph	4-Pyr	3-Et
2-75	3-F-Ph	4-Pyr	3-Pr
2-76	3-F-Ph	4-Pyr	3,3-diMe
2-77	3-F-Ph	4-Pyr	5-Me
2-78	3-F-Ph	4-Pyr	5-Et
2-79	3-F-Ph	4-Pyr	5-Pr
2-80	3-F-Ph	4-Pyr	5,5-diMe
2-81	3-F-Ph	4-Pyr	6-Me
2-82	3-F-Ph	4-Pyr	6-Et
2-83	3-F-Ph	4-Pyr	6-Pr
2-84	3-F-Ph	4-Pyr	6,6-diMe
2-85	3-F-Ph	4-Pyr	6-Oxo
2-86	3-F-Ph	4-Pyr	8a-Me
2-87	3-F-Ph	4-Pyr	8a-Et

2-88	3-F-Ph	4-Pyr	8a-Pr
2-89	4-F-Ph	4-Pyr	1-Me
2-90	4-F-Ph	4-Pyr	1-Et
2-91	4-F-Ph	4-Pyr	1-Pr
2-92	4-F-Ph	4-Pyr	1,1-diMe
2-93	4-F-Ph	4-Pyr	2-Me
2-94	4-F-Ph	4-Pyr	2-Et
2-95	4-F-Ph	4-Pyr	2-Pr
2-96	4-F-Ph	4-Pyr	2-Bu
2-97	4-F-Ph	4-Pyr	2-Allyl
2-98	4-F-Ph	4-Pyr	2-Ph
2-99	4-F-Ph	4-Pyr	2-Bn
2-100	4-F-Ph	4-Pyr	2-Phet
2-101	4-F-Ph	4-Pyr	2,2-diMe
2-102	4-F-Ph	4-Pyr	2-OH
2-103	4-F-Ph	4-Pyr	2-MeO
2-104	4-F-Ph	4-Pyr	2-EtO
2-105	4-F-Ph	4-Pyr	2-PrO
2-106	4-F-Ph	4-Pyr	2,2-di (MeO)
2-107	4-F-Ph	4-Pyr	2,2-di (EtO)
2-108	4-F-Ph	4-Pyr	2,2-OCH ₂ CH ₂ O-
2-109	4-F-Ph	4-Pyr	2-Oxo
2-110	4-F-Ph	4-Pyr	2-F
2-111	4-F-Ph	4-Pyr	2-Cl
2-112	4-F-Ph	4-Pyr	2-Br
2-113	4-F-Ph	4-Pyr	2-I
2-114	4-F-Ph	4-Pyr	2,2-diF
2-115	4-F-Ph	4-Pyr	2,2-diCl
2-116	4-F-Ph	4-Pyr	2,2-diBr
2-117	4-F-Ph	4-Pyr	3-Me
2-118	4-F-Ph	4-Pyr	3-Et
2-119	4-F-Ph	4-Pyr	3-Pr
2-120	4-F-Ph	4-Pyr	3,3-diMe

2-121	4-F-Ph	4-Pyr	5-Me
2-122	4-F-Ph	4-Pyr	5-Et
2-123	4-F-Ph	4-Pyr	5-Pr
2-124	4-F-Ph	4-Pyr	5,5-diMe
2-125	4-F-Ph	4-Pyr	6-Me
2-126	4-F-Ph	4-Pyr	6-Et
2-127	4-F-Ph	4-Pyr	6-Pr
2-128	4-F-Ph	4-Pyr	6,6-diMe
2-129	4-F-Ph	4-Pyr	6-Oxo
2-130	4-F-Ph	4-Pyr	8a-Me
2-131	4-F-Ph	4-Pyr	8a-Et
2-132	4-F-Ph	4-Pyr	8a-Pr
2-133	3-Cl-Ph	4-Pyr	1-Me
2-134	3-Cl-Ph	4-Pyr	1-Et
2-135	3-Cl-Ph	4-Pyr	1-Pr
2-136	3-Cl-Ph	4-Pyr	1,1-diMe
2-137	3-Cl-Ph	4-Pyr	2-Me
2-138	3-Cl-Ph	4-Pyr	2-Et
2-139	3-Cl-Ph	4-Pyr	2-Pr
2-140	3-Cl-Ph	4-Pyr	2-Bu
2-141	3-Cl-Ph	4-Pyr	2-Allyl
2-142	3-Cl-Ph	4-Pyr	2-Ph
2-143	3-Cl-Ph	4-Pyr	2-Bn
2-144	3-Cl-Ph	4-Pyr	2-Phet
2-145	3-Cl-Ph	4-Pyr	2,2-diMe
2-146	3-Cl-Ph	4-Pyr	2-OH
2-147	3-Cl-Ph	4-Pyr	2-MeO
2-148	3-Cl-Ph	4-Pyr	2-EtO
2-149	3-Cl-Ph	4-Pyr	2-PrO
2-150	3-Cl-Ph	4-Pyr	2,2-di (MeO)
2-151	3-Cl-Ph	4-Pyr	2,2-di (EtO)
2-152	3-Cl-Ph	4-Pyr	2,2-OCH ₂ CH ₂ O-
2-153	3-Cl-Ph	4-Pyr	2-Oxo

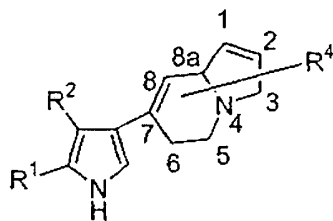
2-154	3-Cl-Ph	4-Pyr	2-F
2-155	3-Cl-Ph	4-Pyr	2-Cl
2-156	3-Cl-Ph	4-Pyr	2-Br
2-157	3-Cl-Ph	4-Pyr	2-I
2-158	3-Cl-Ph	4-Pyr	2,2-diF
2-159	3-Cl-Ph	4-Pyr	2,2-diCl
2-160	3-Cl-Ph	4-Pyr	2,2-diBr
2-161	3-Cl-Ph	4-Pyr	3-Me
2-162	3-Cl-Ph	4-Pyr	3-Et
2-163	3-Cl-Ph	4-Pyr	3-Pr
2-164	3-Cl-Ph	4-Pyr	3,3-diMe
2-165	3-Cl-Ph	4-Pyr	5-Me
2-166	3-Cl-Ph	4-Pyr	5-Et
2-167	3-Cl-Ph	4-Pyr	5-Pr
2-168	3-Cl-Ph	4-Pyr	5,5-diMe
2-169	3-Cl-Ph	4-Pyr	6-Me
2-170	3-Cl-Ph	4-Pyr	6-Et
2-171	3-Cl-Ph	4-Pyr	6-Pr
2-172	3-Cl-Ph	4-Pyr	6,6-diMe
2-173	3-Cl-Ph	4-Pyr	6-Oxo
2-174	3-Cl-Ph	4-Pyr	8a-Me
2-175	3-Cl-Ph	4-Pyr	8a-Et
2-176	3-Cl-Ph	4-Pyr	8a-Pr
2-177	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	1-Me
2-178	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	1-Et
2-179	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	1-Pr
2-180	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	1,1-diMe
2-181	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2-Me
2-182	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2-Et
2-183	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2-Pr
2-184	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2-Bu
2-185	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2-Allyl
2-186	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2-Ph

2-187	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2-Bn
2-188	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2-Phet
2-189	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2,2-diMe
2-190	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2-OH
2-191	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2-MeO
2-192	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2-EtO
2-193	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2-PrO
2-194	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2,2-di (MeO)
2-195	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2,2-di (EtO)
2-196	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2,2-OCH ₂ CH ₂ O-
2-197	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2-Oxo
2-198	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2-F
2-199	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2-Cl
2-200	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2-Br
2-201	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2-I
2-202	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2,2-diF
2-203	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2,2-diCl
2-204	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	2,2-diBr
2-205	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	3-Me
2-206	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	3-Et
2-207	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	3-Pr
2-208	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	3,3-diMe
2-209	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	5-Me
2-210	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	5-Et
2-211	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	5-Pr
2-212	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	5,5-diMe
2-213	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	6-Me
2-214	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	6-Et
2-215	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	6-Pr
2-216	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	6,6-diMe
2-217	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	6-Oxo
2-218	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	8a-Me
2-219	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	8a-Et

2-220	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	8a-Pr
2-221	3,4-diF-Ph	4-Pyr	1-Me
2-222	3,4-diF-Ph	4-Pyr	1-Et
2-223	3,4-diF-Ph	4-Pyr	1-Pr
2-224	3,4-diF-Ph	4-Pyr	1,1-diMe
2-225	3,4-diF-Ph	4-Pyr	2-Me
2-226	3,4-diF-Ph	4-Pyr	2-Et
2-227	3,4-diF-Ph	4-Pyr	2-Pr
2-228	3,4-diF-Ph	4-Pyr	2-Bu
2-229	3,4-diF-Ph	4-Pyr	2-Allyl
2-230	3,4-diF-Ph	4-Pyr	2-Ph
2-231	3,4-diF-Ph	4-Pyr	2-Bn
2-232	3,4-diF-Ph	4-Pyr	2-Phet
2-233	3,4-diF-Ph	4-Pyr	2,2-diMe
2-234	3,4-diF-Ph	4-Pyr	2-OH
2-235	3,4-diF-Ph	4-Pyr	2-MeO
2-236	3,4-diF-Ph	4-Pyr	2-EtO
2-237	3,4-diF-Ph	4-Pyr	2-PrO
2-238	3,4-diF-Ph	4-Pyr	2,2-di (MeO)
2-239	3,4-diF-Ph	4-Pyr	2,2-di (EtO)
2-240	3,4-diF-Ph	4-Pyr	2,2-OCH ₂ CH ₂ O-
2-241	3,4-diF-Ph	4-Pyr	2-Oxo
2-242	3,4-diF-Ph	4-Pyr	2-F
2-243	3,4-diF-Ph	4-Pyr	2-Cl
2-244	3,4-diF-Ph	4-Pyr	2-Br
2-245	3,4-diF-Ph	4-Pyr	2-I
2-246	3,4-diF-Ph	4-Pyr	2,2-diF
2-247	3,4-diF-Ph	4-Pyr	2,2-diCl
2-248	3,4-diF-Ph	4-Pyr	2,2-diBr
2-249	3,4-diF-Ph	4-Pyr	3-Me
2-250	3,4-diF-Ph	4-Pyr	3-Et
2-251	3,4-diF-Ph	4-Pyr	3-Pr
2-252	3,4-diF-Ph	4-Pyr	3,3-diMe

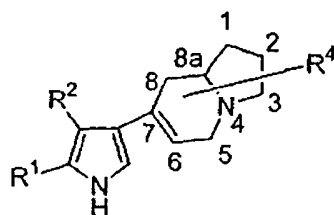
2-253	3,4-diF-Ph	4-Pyr	5-Me
2-254	3,4-diF-Ph	4-Pyr	5-Et
2-255	3,4-diF-Ph	4-Pyr	5-Pr
2-256	3,4-diF-Ph	4-Pyr	5,5-diMe
2-257	3,4-diF-Ph	4-Pyr	6-Me
2-258	3,4-diF-Ph	4-Pyr	6-Et
2-259	3,4-diF-Ph	4-Pyr	6-Pr
2-260	3,4-diF-Ph	4-Pyr	6,6-diMe
2-261	3,4-diF-Ph	4-Pyr	6-Oxo
2-262	3,4-diF-Ph	4-Pyr	8a-Me
2-263	3,4-diF-Ph	4-Pyr	8a-Et
2-264	3,4-diF-Ph	4-Pyr	8a-Pr
2-265	Ph	4-Pyr	6,6-(CH ₂) ₂ -
2-266	3-F-Ph	4-Pyr	6,6-(CH ₂) ₂ -
2-267	4-F-Ph	4-Pyr	6,6-(CH ₂) ₂ -
2-268	3-Cl-Ph	4-Pyr	6,6-(CH ₂) ₂ -
2-269	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	6,6-(CH ₂) ₂ -
2-270	3,4-diF-Ph	4-Pyr	6,6-(CH ₂) ₂ -
2-271	Ph	4-Pyr	6,6-diF
2-272	3-F-Ph	4-Pyr	6,6-diF
2-273	4-F-Ph	4-Pyr	6,6-diF
2-274	3-Cl-Ph	4-Pyr	6,6-diF
2-275	3-CF ₃ -Ph	4-Pyr	6,6-diF
2-276	3,4-diF-Ph	4-Pyr	6,6-diF

Tabuľka 3



Živčeniň č.	R ¹	R ²	R ⁴
3-1	4-F-Ph	4-Pyr	2-Me

3-2	4-F-Ph	4-Pyr	2-Et
3-3	4-F-Ph	4-Pyr	2-Pr
3-4	4-F-Ph	4-Pyr	2-Bu
3-5	4-F-Ph	4-Pyr	2-Allyl
3-6	4-F-Ph	4-Pyr	2-Ph
3-7	4-F-Ph	4-Pyr	2-Bn
3-8	4-F-Ph	4-Pyr	2-Phet
3-9	4-F-Ph	4-Pyr	3-Me
3-10	4-F-Ph	4-Pyr	3-Et
3-11	4-F-Ph	4-Pyr	3-Pr
3-12	4-F-Ph	4-Pyr	3,3-diMe
3-13	4-F-Ph	4-Pyr	5-Me
3-14	4-F-Ph	4-Pyr	5-Et
3-15	4-F-Ph	4-Pyr	5-Pr
3-16	4-F-Ph	4-Pyr	5,5-diMe
3-17	4-F-Ph	4-Pyr	6-Me
3-18	4-F-Ph	4-Pyr	6-Et
3-19	4-F-Ph	4-Pyr	6-Pr
3-20	4-F-Ph	4-Pyr	6,6-diMe
3-21	4-F-Ph	4-Pyr	6,6-(CH ₂) ₂ -
3-22	4-F-Ph	4-Pyr	6-Oxo
3-23	4-F-Ph	4-Pyr	8-Me
3-24	4-F-Ph	4-Pyr	8-Et
3-25	4-F-Ph	4-Pyr	8-Pr
3-26	4-F-Ph	4-Pyr	8-Ph
3-27	4-F-Ph	4-Pyr	8a-Me
3-28	4-F-Ph	4-Pyr	8a-Et
3-29	4-F-Ph	4-Pyr	8a-Pr

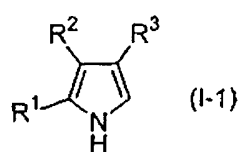


Žilėtinis E.	R ¹	R ²	R ⁴
4-1	4-F-Ph	4-Pyr	1-Me
4-2	4-F-Ph	4-Pyr	1-Et
4-3	4-F-Ph	4-Pyr	1-Pr
4-4	4-F-Ph	4-Pyr	1,1-diMe
4-5	4-F-Ph	4-Pyr	2-Me
4-6	4-F-Ph	4-Pyr	2-Et
4-7	4-F-Ph	4-Pyr	2-Pr
4-8	4-F-Ph	4-Pyr	2-Bu
4-9	4-F-Ph	4-Pyr	2-Allyl
4-10	4-F-Ph	4-Pyr	2-Ph
4-11	4-F-Ph	4-Pyr	2-Bn
4-12	4-F-Ph	4-Pyr	2-Phet
4-13	4-F-Ph	4-Pyr	2,2-diMe
4-14	4-F-Ph	4-Pyr	2-OH
4-15	4-F-Ph	4-Pyr	2-MeO
4-16	4-F-Ph	4-Pyr	2-EtO
4-17	4-F-Ph	4-Pyr	2-PrO
4-18	4-F-Ph	4-Pyr	2,2-di (MeO)
4-19	4-F-Ph	4-Pyr	2,2-di (EtO)
4-20	4-F-Ph	4-Pyr	2,2-OCH ₂ CH ₂ O-
4-21	4-F-Ph	4-Pyr	2-Oxo
4-22	4-F-Ph	4-Pyr	2-F
4-23	4-F-Ph	4-Pyr	2-Cl
4-24	4-F-Ph	4-Pyr	2-Br
4-25	4-F-Ph	4-Pyr	2-I
4-26	4-F-Ph	4-Pyr	2,2-diF

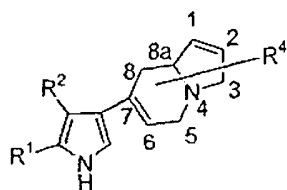
4-27	4-F-Ph	4-Pyr	2,2-diCl
4-28	4-F-Ph	4-Pyr	2,2-diBr
4-29	4-F-Ph	4-Pyr	3-Me
4-30	4-F-Ph	4-Pyr	3-Et
4-31	4-F-Ph	4-Pyr	3-Pr
4-32	4-F-Ph	4-Pyr	3,3-diMe
4-33	4-F-Ph	4-Pyr	5-Me
4-34	4-F-Ph	4-Pyr	5-Et
4-35	4-F-Ph	4-Pyr	5-Pr
4-36	4-F-Ph	4-Pyr	5,5-diMe
4-37	4-F-Ph	4-Pyr	6-Me
4-38	4-F-Ph	4-Pyr	6-Et
4-39	4-F-Ph	4-Pyr	6-Pr
4-40	4-F-Ph	4-Pyr	6-Ph
4-41	4-F-Ph	4-Pyr	8-Me
4-42	4-F-Ph	4-Pyr	8-Et
4-43	4-F-Ph	4-Pyr	8-Pr
4-44	4-F-Ph	4-Pyr	8,8-diMe
4-45	4-F-Ph	4-Pyr	8,8-(CH ₂) ₂ -
4-46	4-F-Ph	4-Pyr	8-Oxo
4-47	4-F-Ph	4-Pyr	8a-Me
4-48	4-F-Ph	4-Pyr	8a-Et
4-49	4-F-Ph	4-Pyr	8a-Pr
4-50	4-F-Ph	4-Pyr	2->CH ₂
4-51	4-F-Ph	4-Pyr	2->CHMe
4-52	4-F-Ph	4-Pyr	2->CHEt
4-53	4-F-Ph	4-Pyr	2->CHPr
4-54	4-F-Ph	4-Pyr	2->C(Me) ₂
4-55	4-F-Ph	4-Pyr	2->CHPh
4-56	4-F-Ph	4-Pyr	2,2-diPh
4-57	4-F-Ph	4-Pyr	2,2-O(CH ₂) ₃ O-
4-58	4-F-Ph	4-Pyr	2,2-OCH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ O-
4-59	4-F-Ph	4-Pyr	2,2-(CH ₂) ₂ -

4-60	4-F-Ph	4-Pyr	2,2-(CH ₂) ₃ -
4-61	4-F-Ph	4-Pyr	2,2-(CH ₂) ₄ -
4-62	4-F-Ph	4-Pyr	2,2-(CH ₂) ₅ -
4-63	4-F-Ph	4-Pyr	2-MeS
4-64	4-F-Ph	4-Pyr	2-EtS
4-65	4-F-Ph	4-Pyr	2-PrS
4-66	4-F-Ph	4-Pyr	2-BuS
4-67	4-F-Ph	4-Pyr	2-MeSO ₂
4-68	4-F-Ph	4-Pyr	2-PhO

Tabuľka 5



Zlúčenina č.	R ¹	R ²	R ³
5-1	4-F-Ph	4-Pyr	
5-2	4-F-Ph	4-Pyr	
5-3	4-F-Ph	4-Pyr	
5-4	4-F-Ph	4-Pyr	
5-5	4-F-Ph	4-Pyr	
5-6	4-F-Ph	4-Pyr	
5-7	4-F-Ph	4-Pyr	
5-8	4-F-Ph	4-Pyr	



Tabuľka 6

Zlúčenie č.	R ¹	R ²	R ⁴
6-1	4-F-Ph	4-Pyr	2-Me
6-2	4-F-Ph	4-Pyr	2-Et
6-3	4-F-Ph	4-Pyr	2-Pr
6-4	4-F-Ph	4-Pyr	2-Bu
6-5	4-F-Ph	4-Pyr	2-Allyl
6-6	4-F-Ph	4-Pyr	2-Ph
6-7	4-F-Ph	4-Pyr	2-Bn
6-8	4-F-Ph	4-Pyr	2-Phet
6-9	4-F-Ph	4-Pyr	3-Me
6-10	4-F-Ph	4-Pyr	3-Et
6-11	4-F-Ph	4-Pyr	3-Pr
6-12	4-F-Ph	4-Pyr	3,3-diMe
6-13	4-F-Ph	4-Pyr	5-Me
6-14	4-F-Ph	4-Pyr	5-Et
6-15	4-F-Ph	4-Pyr	5-Pr
6-16	4-F-Ph	4-Pyr	5,5-diMe
6-17	4-F-Ph	4-Pyr	6-Me
6-18	4-F-Ph	4-Pyr	6-Et
6-19	4-F-Ph	4-Pyr	6-Pr
6-20	4-F-Ph	4-Pyr	6,6-diMe
6-21	4-F-Ph	4-Pyr	6,6-(CH ₂) ₂ -
6-22	4-F-Ph	4-Pyr	6-Oxo
6-23	4-F-Ph	4-Pyr	8-Me
6-24	4-F-Ph	4-Pyr	8-Et
6-25	4-F-Ph	4-Pyr	8-Pr

6-26	4-F-Ph	4-Pyr	8-Ph
6-27	4-F-Ph	4-Pyr	8a-Me
6-28	4-F-Ph	4-Pyr	8a-Et
6-29	4-F-Ph	4-Pyr	8a-Pr

V uvedených tabuľkách sú použité nasledujúce skratky:

Bn predstavuje benzyl,
 Bu predstavuje butyl,
 Et predstavuje etyl,
 Me predstavuje metyl,
 Ph predstavuje fenyl,
 Phet predstavuje fenetyl,
 Pr predstavuje propyl,
 Pym predstavuje pyrimidinyl
 Pyr predstavuje pyridyl,
 >CH₂ predstavuje metylidenyl,
 >CHMe predstavuje etylidenyl,
 >CHEt predstavuje propylidenyl,
 >C(Me)₂ predstavuje izopropylidenyl,
 >CHPr predstavuje butylidenyl a
 >CHPh predstavuje benzylidenyl.

Príklady preferovaných zlúčenín v uvedených tabuľkách 1 až 6 zahrňujú
 zlúčeniny č. 1-5 až 1-7, 1-10, 1-14 až 1-23, 1-26, 1-27, 1-37 až 1-40, 1-42 až 1-44, 1-
 149 až 1-151, 1-154, 1-158 až 1-167, 1-170, 1-171, 1-181 až 1-184, 1-186 až 1-188,
 1-197 až 1-199, 1-202, 1-206 až 1-215, 1-218, 1-219, 1-229 až 1-232, 1-234 až 1-
 236, 1-245 až 1-247, 1-250, 1-254 až 1-263, 1-266, 1-267, 1-277 až 1-280, 1-282 až
 1-284, 1-293 až 1-296, 1-298, 1-301 až 1-311, 1-314, 1-315, 1-324 až 1-328, 1-330
 až 1-332, 1-341 až 1-343, 1-346, 1-350 až 1-359, 1-362, 1-363, 1-373 až 1-376, 1-
 378 až 1-380, 1-389 až 1-391, 1-394, 1-398 až 1-407, 1-410, 1-411, 1-421 až 1-424,
 1-426 až 1-428, 1-433 až 1-439, 1-442, 1-446 až 1-455, 1-458, 1-459, 1-469 až 1-

472, 1-474 až 1-476, 1-485 až 1-487, 1-490, 1-494 až 1-503, 1-506, 1-507, 1-517 až 1-520, 1-522 až 1-524, 1-533 až 1-535, 1-538, 1-542 až 1-551, 1-554, 1-555, 1-565 až 1-568, 1-570 až 1-572, 1-581 až 1-583, 1-586, 1-590 až 1-599, 1-602, 1-603, 1-613 až 1-616, 1-618 až 1-620, 1-629 až 1-631, 1-634, 1-638 až 1-647, 1-650, 1-651, 1-661 až 1-664, 1-666 až 1-668, 1-677 až 1-679, 1-682, 1-686 až 1-695, 1-698, 1-699, 1-709 až 1-712, 1-714 až 1-716, 1-725 až 1-727, 1-730, 1-734 až 1-743, 1-746, 1-747, 1-757 až 1-760, 1-762 až 1-764, 1-946 až 1-987, 1-989 až 1-998, 1-1005 až 1-1008, 1-1010, 1-1014 až 1-1023, 1-1026, 1-1027, 1-1037 až 1-1040, 1-1042 až 1-1044, 1-1049 až 1-1056, 1-1058 až 1-1067, 1-1070 až 1-1081,

2-5 až 2-7, 2-10, 2-14 až 2-23, 2-26, 2-27, 2-37 až 2-40,
2-49 až 2-51, 2-54, 2-58 až 2-67, 2-70, 2-71, 2-81 až 2-84, 2-93 až 2-95, 2-98, 2-102 až 2-111, 2-114, 2-115, 2-125 až 2-128, 2-137 až 2-139, 2-142, 2-146 až 2-155, 2-158, 2-159, 2-169 až 2-172, 2-181 až 2-183, 2-186, 2-190 až 2-199, 2-202, 2-203, 2-213 až 2-216, 2-225 až 2-227, 2-230, 2-234 až 2-243, 2-246, 2-247, 2-257 až 2-260, 2-265 až 2-276,

3-1 až 3-4, 3-6, 3-17 až 3-21, 3-23 až 3-25,
4-5 až 4-7, 4-10, 4-14 až 4-23, 4-26, 4-27, 4-50 až 4-55, 4-57 až 4-66,
5-1, 5-3, 5-5 až 5-8,
6-1 až 6-3 a 6-6.

Příklady preferovanějších zlúčenín zahrňují zlúčeniny č. 1-5, 1-6, 1-10, 1-14 až 1-16, 1-18 až 1-23, 1-26, 1-27, 1-37, 1-38, 1-40, 1-42, 1-43, 1-149 až 1-151, 1-154, 1-158 až 1-160, 1-162 až 1-167, 1-170, 1-171, 1-181, 1-182, 1-184, 1-186, 1-187, 1-197, 1-198, 1-202, 1-206 až 1-208, 1-210 až 1-215, 1-218, 1-219, 1-229, 1-230, 1-232, 1-234, 1-235, 1-245, 1-246, 1-250, 1-254 až 1-256, 1-258 až 1-263, 1-266, 1-267, 1-277, 1-278, 1-280, 1-282, 1-283, 1-293 až 1-295, 1-298, 1-301 až 1-304, 1-306 až 1-311, 1-314, 1-315, 1-324 až 1-326, 1-328, 1-330, 1-331, 1-341, 1-342, 1-346, 1-350 až 1-352, 1-354 až 1-359, 1-362, 1-363, 1-373, 1-374, 1-376, 1-378, 1-379, 1-389, 1-390, 1-394, 1-398 až 1-400, 1-402 až 1-407, 1-410, 1-411, 1-421, 1-422, 1-424, 1-426, 1-427, 1-437 až 1-439, 1-442, 1-446 až 1-448, 1-450 až 1-455, 1-458, 1-459, 1-469, 1-470, 1-472, 1-474, 1-475, 1-485, 1-486, 1-490, 1-494 až 1-496, 1-498 až 1-503, 1-506, 1-507, 1-517, 1-518, 1-520, 1-522, 1-523, 1-533, 1-

534, 1-538, 1-542 až 1-544, 1-546 až 1-551, 1-554, 1-555, 1-565, 1-566, 1-568, 1-570, 1-571, 1-581 až 1-583, 1-586, 1-590 až 1-592, 1-594 až 1-599, 1-602, 1-603, 1-613, 1-614, 1-616, 1-618, 1-619, 1-629, 1-630, 1-634, 1-638 až 1-640, 1-642 až 1-647, 1-650, 1-651, 1-661, 1-662, 1-664, 1-666, 1-667, 1-677, 1-678, 1-682, 1-686 až 1-688, 1-690 až 1-695, 1-698, 1-699, 1-709, 1-710, 1-712, 1-714, 1-715, 1-725, 1-726, 1-730, 1-734 až 1-736, 1-738 až 1-743, 1-746, 1-747, 1-757, 1-758, 1-760, 1-762, 1-763, 1-946 až 1-987, 1-989 až 1-998, 1-1005 až 1-1008, 1-1010, 1-1014 až 1-1023, 1-1051 až 1-1056, 1-1058 až 1-1067, 1-1070 až 1-1075,

2-93, 2-94, 2-98, 2-102 až 2-104, 2-106 až 2-111, 2-114, 2-115, 2-125, 2-126, 2-128, 2-137, 2-138, 2-142, 2-146, 2-147, 2-150 až 2-155, 2-158, 2-159, 2-169, 2-170, 2-172, 2-181, 2-182, 2-186, 2-190 až 2-192, 2-194 až 2-199, 2-202, 2-203, 2-213, 2-214, 2-216, 2-265 až 2-276,

3-1 až 3-4, 3-6, 3-17, 3-18, 3-20, 3-23, 3-24,
4-5, 4-10, 4-14 až 4-16, 4-20 až 4-23, 4-26, 4-27,
5-1, 5-3 a 5-5 až 5-8.

Příklady ešte preferovanejších zlúčenín zahrňujú zlúčeniny č. 1-5, 1-10, 1-14, 1-15, 1-20 až 1-23, 1-26, 1-37, 1-40, 1-42, 1-149 až 1-151, 1-154, 1-158, 1-159, 1-164 až 1-167, 1-170, 1-181, 1-184, 1-186, 1-197, 1-202, 1-206, 1-207, 1-212 až 1-215, 1-218, 1-229, 1-232, 1-234, 1-245, 1-250, 1-254, 1-255, 1-260 až 1-263, 1-266, 1-277, 1-280, 1-282, 1-293 až 1-295, 1-298, 1-301 až 1-304, 1-308 až 1-311, 1-314, 1-324, 1-325, 1-328, 1-330, 1-341, 1-346, 1-350, 1-351, 1-356 až 1-359, 1-362, 1-373, 1-376, 1-378, 1-389, 1-394, 1-398, 1-399, 1-404 až 1-407, 1-410, 1-421, 1-424, 1-426, 1-437 až 1-439, 1-442, 1-446, 1-447, 1-452 až 1-455, 1-458, 1-469, 1-472, 1-474, 1-485, 1-490, 1-494, 1-495, 1-500 až 1-503, 1-506, 1-517, 1-520, 1-522, 1-533, 1-538, 1-542, 1-543, 1-548 až 1-551, 1-554, 1-565, 1-568, 1-570, 1-581 až 1-583, 1-586, 1-590, 1-591, 1-596 až 1-599, 1-602, 1-613, 1-616, 1-618, 1-629, 1-634, 1-638, 1-639, 1-644 až 1-647, 1-650, 1-661, 1-664, 1-666, 1-677, 1-682, 1-686, 1-687, 1-692 až 1-695, 1-698, 1-709, 1-712, 1-714, 1-725, 1-730, 1-734, 1-735, 1-740 až 1-743, 1-746, 1-757, 1-760, 1-946, 1-949, 1-952 až 1-961, 1-964, 1-967, 1-970 až 1-979, 1-982 až 1-987, 1-991 až 1-996, 1-998, 1-1005 až 1-1008, 1-1010, 1-1014 až 1-1016, 1-1051 až 1-1056, 1-1070 až 1-1075,

2-93, 2-98, 2-102, 2-103, 2-108 až 2-111, 2-114, 2-125,
 2-128, 2-137, 2-142, 2-146, 2-147, 2-152 až 2-155, 2-158, 2-169, 2-172, 2-181, 2-
 186, 2-190, 2-191, 2-196 až 2-199, 2-202, 2-213, 2-216,
 3-1 až 3-4, 3-6, 3-17, 3-20, 3-23,
 4-14, 4-15, 4-22, 4-23 a 4-26.

Príklady hlavne preferovaných zlúčenín zahrňujú nasledujúce zlúčeniny:

2-(3-fluórfenyl)-4-[2-metyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-
 yl)-1H-pyrol,

2-(3-fluórfenyl)-4-[2-fenyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-
 1H-pyrol,

2-(3-fluórfenyl)-4-[2-hydroxy-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-
 yl)-1H-pyrol,

2-(3-fluórfenyl)-4-[2-metoxi-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-
 yl)-1H-pyrol,

4-[2-fluór-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(3-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-
 1H-pyrol,

2-(4-fluórfenyl)-4-[2-metyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-
 yl)-1H-pyrol,

2-(4-fluórfenyl)-4-[2-fenyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-
 yl)-1H-pyrol,

2-(4-fluórfenyl)-4-[2-hydroxy-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-
 yl)-1H-pyrol,

2-(4-fluórfenyl)-4-[2-metoxi-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-
 yl)-1H-pyrol,

4-[2,2-etylendioxy-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-
 (pyridín-4-yl)-1H-pyrol,

2-(4-fluórfenyl)-4-[2-oxo-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-
 1H-pyrol,

4-[2-fluór-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-
 1H-pyrol,

4-[2-chlór-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-
 1H-pyrol,

4-[2,2-difluór-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-

yl)-1H-pyrol,

2-(3-chlórfenyl)-4-[2-metyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,

2-(3-chlórfenyl)-4-[2-fenyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,

2-(3-chlórfenyl)-4-[2-hydroxy-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,

2-(3-chlórfenyl)-4-[2-metoxi-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,

2-(3-chlórfenyl)-4-[2-fluór-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,

4-[2-chlór-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(3-chlórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,

4-[2-metyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-2-(3-trifluórmetylfenyl)-1H-pyrol,

4-[2-fenyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-2-(3-trifluórmetylfenyl)-1H-pyrol,

4-[2-hydroxy-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-2-(3-trifluórmetylfenyl)-1H-pyrol,

4-[2-metoxi-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-2-(3-trifluórmetylfenyl)-1H-pyrol,

4-[2-fluór-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-2-(3-trifluórmetylfenyl)-1H-pyrol,

4-[2-chlór-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-2-(3-trifluórmetylfenyl)-1H-pyrol,

4-[2,8-dimetyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,

2-(4-fluórfenyl)-4-[2-hydroxy-8-metyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,

2-(4-fluórfenyl)-4-[2-metoxi-8-metyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,

4-[2-fluór-8-metyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,

4-[2-chlór-8-metyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-

(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,

2-(4-fluórfenyl)-4-[2-metyl-3,5,6,8a-tetrahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,

2-(4-fluórfenyl)-4-[2-hydroxy-1,2,3,5,8,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,

2-(4-fluórfenyl)-4-[2-metoxi-1,2,3,5,8,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,

4-[2-chlór-1,2,3,5,8,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,

4-[2,2-difluór-1,2,3,5,8,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,

4-[cyklopropanspiro-6'-(1',2',3',5',6',8a'-hexahydro-indolizín)-7'-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,

2-(4-fluórfenyl)-4-[2-metyliden-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,

4-[2,2-dimetyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,

2-(4-fluórfenyl)-4-[2-metyltio-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,

4-[2-etyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,

4-[2-etyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(3-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,

2-(3-chlórfenyl)-4-[2-etyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,

4-[2-etyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-2-(3-trifluórmetylfenyl)-1H-pyrol,

2-(4-chlórfenyl)-4-[2-etyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,

4-[2-butylio-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,

4-[2-etylio-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,

4-[2-etyliden-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-

yl)-1H-pyrol,

2-(4-fluórfenyl)-4-[2-propyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,

2-(3-fluórfenyl)-4-[2-propyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,

2-(3-chlórfenyl)-4-[2-propyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,

4-[2-propyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-2-(3-trifluórmetylfenyl)-1H-pyrol,

2-(4-chlórfenyl)-4-[2-propyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,

4-[2-etoxy-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,

4-[cyklopentanspiro-2'-(1',2',3',5',6',8a'-hexahydroindolizín)-7'-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol

4-[2-benzyliden-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,

2-(4-fluórfenyl)-4-[2-propyliden-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,

4-[5,5-dimetyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,

4-[2-etyl-3,5,6,8a-tetrahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,

2-(4-fluórfenyl)-4-[2-propyl-3,5,6,8a-tetrahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,

2-(4-fluórfenyl)-4-[2-fenyl-3,5,6,8a-tetrahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,

2-(4-chlórfenyl)-4-[2-metoxi-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,

2-(4-chlórfenyl)-4-[2-metyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol a

2-(4-chlórfenyl)-4-[2-fenyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol.

Príklady najmä preferovaných zlúčenín zahŕňujú nasledujúce zlúčeniny:

- 2-(3-fluórfenyl)-4-[2-metyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,
- 2-(3-fluórfenyl)-4-[2-fenyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,
- 2-(3-fluórfenyl)-4-[2-metoxi-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,
- 2-(4-fluórfenyl)-4-[2-metyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,
- 2-(4-fluórfenyl)-4-[2-fenyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,
- 2-(4-fluórfenyl)-4-[2-metoxi-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,
- 2-(3-chlórfenyl)-4-[2-metyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,
- 2-(3-chlórfenyl)-4-[2-fenyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,
- 2-(3-chlórfenyl)-4-[2-metoxi-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,
- 4-[2-metyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-2-(3-trifluórmetylfenyl)-1H-pyrol,
- 4-[2-fenyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-2-(3-trifluórmetylfenyl)-1H-pyrol,
- 4-[2-metoxi-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-2-(3-trifluórmetylfenyl)-1H-pyrol,
- 2-(4-fluórfenyl)-4-[2-metyl-3, 5, 6,8a-tetrahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,
- 2-(4-fluórfenyl)-4-[2-metylidén-1, 2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,
- 4-[2-etyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,
- 4-[2-etyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(3-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,
- 2-(3-chlórfenyl)-4-[2-etyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-

1H-pyrol,

4-[2-etyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-2-(3-trifluórmetylfenyl)-1H-pyrol,

2-(4-fluórfenyl)-4-[2-propyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,

2-(3-fluórfenyl)-4-[2-propyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,

2-(3-chlórfenyl)-4-[2-propyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,

4-[2-propyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-2-(3-trifluórmetylfenyl)-1H-pyrol,

4-[2-etyl-3,5,6,8a-tetrahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,

2-(4-fluórfenyl)-4-[2-propyl-3,5,6,8a-tetrahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol, a

2-(4-fluórfenyl)-4-[2-fenyl-3,5,6,8a-tetrahydro-índolizin-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol.

Príklady najpreferovanejších zlúčenín zahrňujú nasledujúce zlúčeniny:

2-(4-fluórfenyl)-4-[(2*R*,8*aS*)-2-fenyl-1,2,3,5,6,8a-hexa-hydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,

2-(4-fluórfenyl)-4-[(8*aS*)-2-metyl-1,2,3,5,6,8a-hexa-hydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,

2-(4-fluórfenyl)-4-[(8*aS*)-2-metylidén-1,2,3,5,6,8a-hexa-hydroindolizin-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,

2-(4-fluórfenyl)-4-[(8*aS*)-2-metyl-3,5,6,8a-tetrahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol,

4-[(2*S*,8*aS*)-2-etyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol a

2-(4-fluórfenyl)-4-[(2*S*,8*aS*)-2-propyl-1,2,3,5,6,8a-hexa-hydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol.

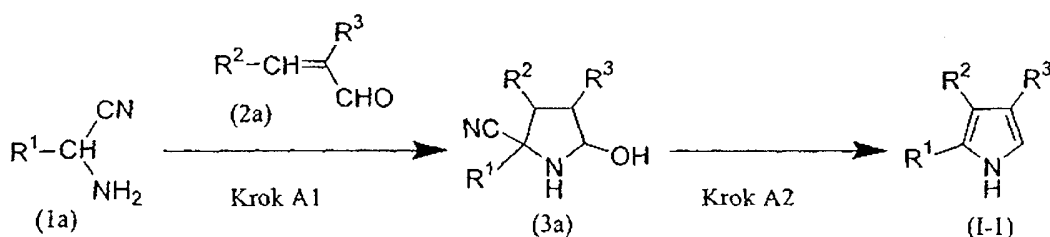
Zlúčeniny z tabuliek 1 až 6 sú zlúčeniny všeobecného vzorca I-1. Kombinácia substituentov (R^1 , R^2 a R^3), ktoré sú uvedené v príkladoch pre zlúčeninu

všeobecného vzorca I-1 je možné tiež použiť na zlúčeniny všeobecného vzorca I-2, I-3, I-4 a I-5 a zlúčeniny všeobecných vzorcov I-2, I-3, I-4 a I-5, ktoré zodpovedajú zlúčeninám uvedeným vyššie ako preferované zlúčeniny, sú tiež preferované.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa predkladaného vynálezu je možné pripraviť ďalej uvedenými spôsobmi.

Spôsob A

Spôsob A je spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I, ktorá je predstavovaná zlúčeninou všeobecného vzorca I-1.



R^1 , R^2 a R^3 v uvedených vzorcoch zodpovedajú definíciám, ktoré už boli uvedené vyššie.

Krok A1

V tomto kroku sa pyrrolidinová zlúčenina všeobecného vzorca 3a pripravuje tak, že sa nechá reagovať aminonitrilová zlúčenina všeobecného vzorca 1a s α,β -nenasýtenou aldehydovou zlúčeninou všeobecného vzorca 2a. Táto reakcia je dobre známa v oblasti syntetickej organickej chémie a je možné ju vykonať použitím dobre známych techník napríklad postupom opísaným v EP 0799823, ktorého obsah je tu uvedený ako referencia.

Podrobnejšie sa tento krok uskutočňuje v prítomnosti bázy. Neexistuje žiadne konkrétne obmedzenie povahy použitej bázy a akúkoľvek bázu bežne používanú v reakciách tohto typu je možné rovnako použiť aj tu. Príklady takýchto báz zahrňujú:

hydroxidy alkalických kovov, ako je hydroxid lítny, hydroxid sodný a hydroxid draselný; hydridy alkalických kovov, ako je hydrid lítny, hydrid sodný a hydrid draselný; amidy alkalických kovov, ako je amid lítny, amid sodný, amid draselný a bis(trimetylsilyl)amid lítny; a alkoxidy alkalických kovov, ako je etoxid lítny, metoxid sodný, etoxid sodný a terc-butoxid draselný. Z nich sú preferované amidy lítne.

Reakcia sa normálne a s výhodou uskutočňuje v prítomnosti rozpúšťadla. Neexistuje žiadne konkrétne obmedzenie povahy použitého rozpúšťadla za predpokladu, že nemá žiadny nepriaznivý vplyv na reakciu alebo na použité reaktanty, a že rozpúšťa, aspoň do určitej miery, použité reaktanty. Príklady vhodných rozpúšťadiel zahŕňujú: alifatické uhľovodíky, ako je hexán a heptán; aromatické uhľovodíky, ako je benzén, toluén a xylén; étery, ako je dietyléter, diizopropyléter, tetrahydrofurán a dioxán; a alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol, izopropanol a butanol. Z nich sú preferované étery.

Reakcia sa uskutočňuje v širokom rozmedzí teplôt a presná reakčná teplota nie je pre predkladaný vynález kritická. Preferovaná reakčná teplota závisí na takýchto faktoroch, ako je povaha rozpúšťadla a použité východzie látky alebo činidlá. Všeobecne sme zistili, že je vhodné uskutočňovať reakciu pri teplote $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, výhodnejšie $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ až laboratórna teplota. Čas nutný na reakciu sa tiež široko mení v závislosti na mnohých faktoroch, významne v závislosti na teplote a povahe reaktantov a použitého rozpúšťadla. Avšak za predpokladu, že sa reakcia uskutočňuje za preferovaných podmienok opísaných vyššie, obvykle postačuje čas 10 minút až 30 hodín, výhodnejšie 1 hodina až 20 hodín.

Krok A2

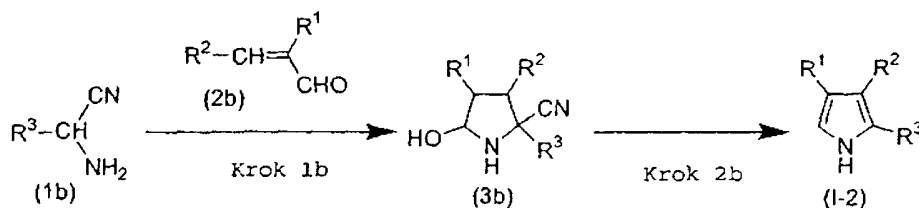
V tomto kroku sa požadovaný pyrolový derivát všeobecného vzorca I-1 podľa predkladaného vynálezu pripravuje elimináciou kyanovodíku a vody zo zlúčeniny všeobecného vzorca 3a pripravené podľa kroku A1 opísaného vyššie. Tieto reakcie sú v oblasti syntetickej organickej chémie dobre známe a je možné ich vykonať použitím dobre známych techník, napríklad podľa postupu opísaného podrobnejšie v EP 0799823.

Podrobnejšie je možné túto reakciu vykonať zahrievaním destilačného zvyšku po oddestilovaní rozpúšťadla z produktu z kroku A1 alebo zahrievaním materiálu získaného extrakciou tohto zvyšku, premytím vodou a oddestilovaním rozpúšťadla s výhodou pri teplote nižšej ako 100 °C v prítomnosti alebo bez prítomnosti rozpúšťadla po dokončení reakcie opísanej v kroku A1. Reakcia prebieha úspešne bez prítomnosti rozpúšťadla, ale v prípade použitia rozpúšťadla sa s výhodou jedná o rozpúšťadlo inertné, ktoré má vyššiu teplotu varu. Príklady vhodných rozpúšťadiel zahŕňujú: toluén, xylén, dimetylformamid, dimetylacetamid, dimetylsulfoxid, diglym a difenyléter.

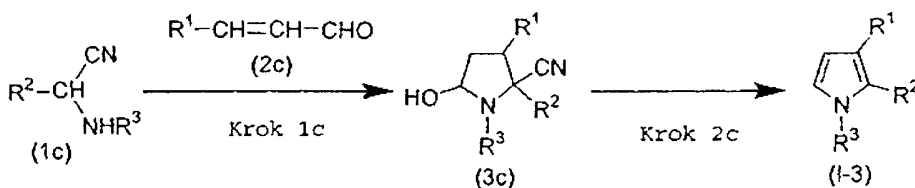
Spôsob B, spôsob C, spôsob D a spôsob E

Spôsob B, spôsob C, spôsob D a spôsob E sa používajú na prípravu zlúčenín všeobecných vzorcov I-2, I-3, I-4 a I-5 použitím postupov uvedených na reakčných schémach B až E.

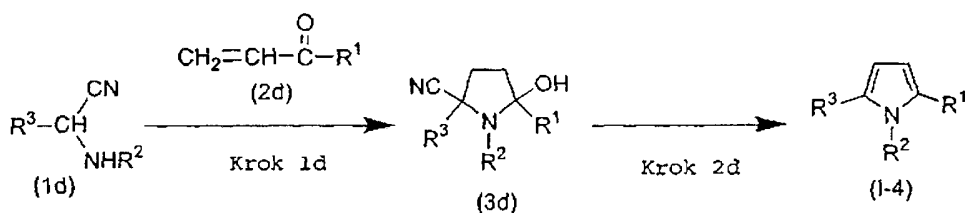
Reakčná schéma B



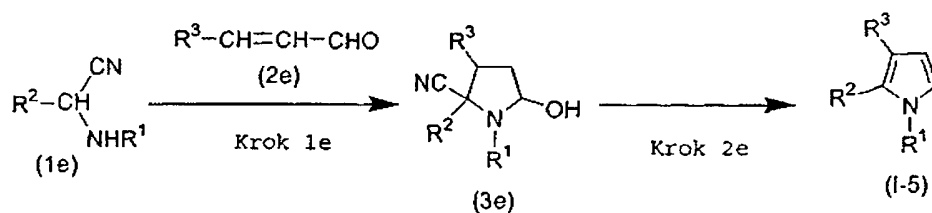
Reakčná schéma C



Reakčná schéma D



Reakčná schéma E



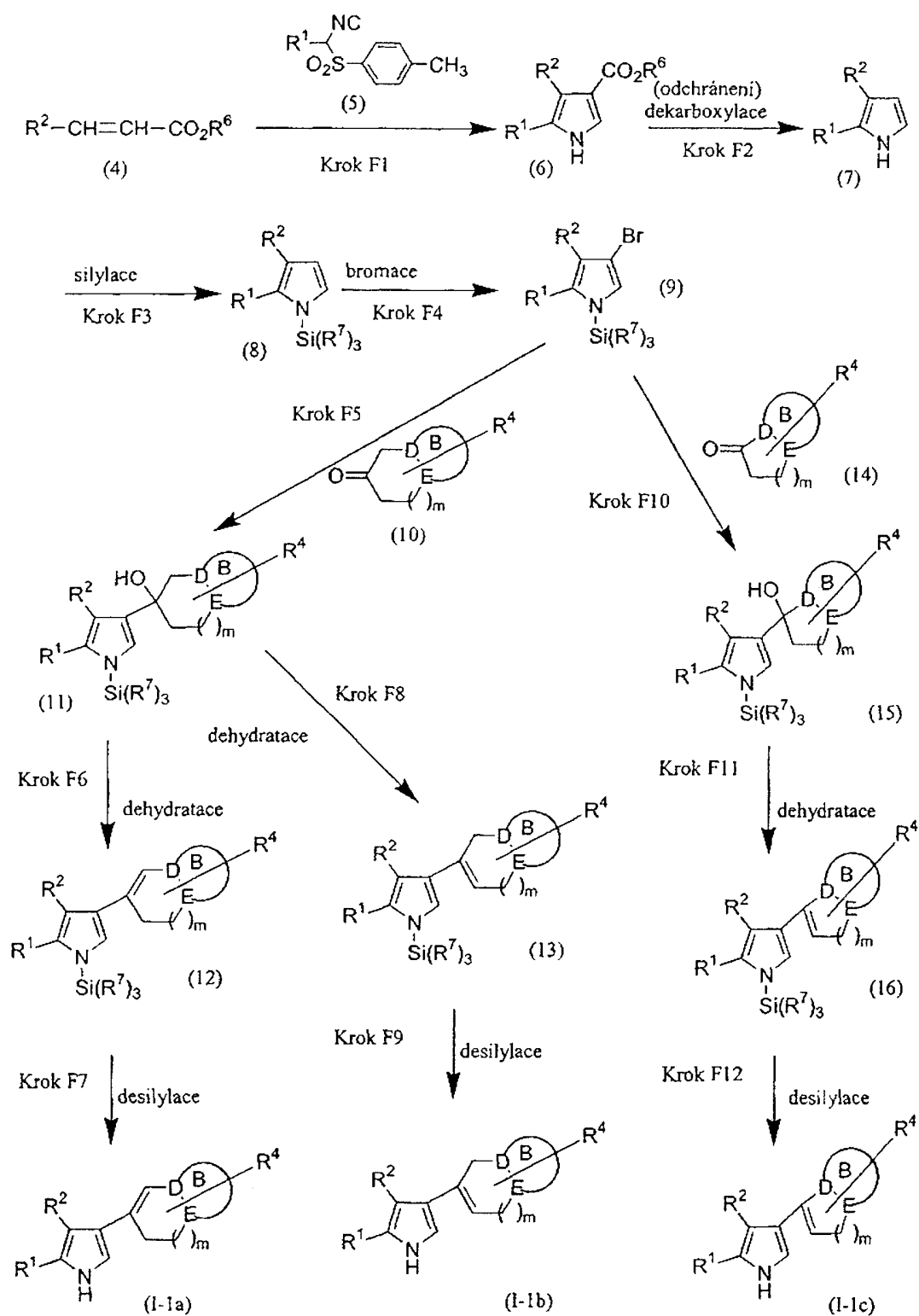
R^1 , R^2 a R^3 v uvedených vzorcoch zodpovedajú definíciám uvedeným vyššie.

V uvedených reakčných schémach sa krok B1, krok C1, krok D1 a krok E1 vykonávajú rovnakým spôsobom ako krok A1 opísaný vyššie a krok B2, krok C2, krok D2 a krok E2 sa vykonáva rovnakým spôsobom ako krok A2 opísaný vyššie.

Spôsob F

Týmto spôsobom sa zlúčeniny všeobecného vzorca I-1 podľa predkladaného vynálezu (I-1a, I-1b a I-1c) pripravujú postupom uvedeným v reakčnej schéme F.

Reakčná schéma F



B, D, E, R¹, R², R⁴ a m vo vyššie uvedených vzorcoch majú rovnaký význam, ktorý už bol uvedený vyššie,

R^6 predstavuje atóm vodíka, nižšiu alkylovú skupinu, ktorá už bola definovaná vyššie a

každé R^7 je rovnaké alebo rôzne a každé predstavuje atóm vodíka, nižšiu alkylovú skupinu definovanú vyššie, arylovú skupinu definovanú vyššie a aralkylovú skupinu definovanú vyššie.

Krok F1

V tomto kroku sa derivát pyrolkarboxylovej kyseliny všeobecného vzorca 6 pripravuje tak, že sa nechá reagovať α,β -nenасыtená zlúčenina všeobecného vzorca 4 s izonitrilovou zlúčeninou všeobecného vzorca 5. Reakcie tohto typu sú v oblasti syntetickej organickej chémie dobre známe a je možné ich vykonať použitím dobre známych techník, napríklad podľa postupov opísaných podrobnejšie v práci R. Di Santo a kol., *Synthetic Communications*, **25(6)**, strany 795-802 (1995), ktorej obsah je tu uvedený ako referencia.

Krok F2

V tomto kroku sa najprv pripravuje disubstituovaná pyrolová zlúčenina všeobecného vzorca 7, kde R^6 predstavuje nižšiu alkylovú skupinu alebo aralkylovú skupinu, z esteru pyrolkarboxylovej kyseliny všeobecného vzorca 6 tak, že sa odstráni uvedená chrániaca skupina R^6 , čím sa získa pyrolkarboxylová kyselina všeobecného vzorca 6 (kde R^6 predstavuje atóm vodíka) a potom sa s touto zlúčeninou vykoná dekarboxylačná reakcia. Dekarboxylačné reakcie tohto typu sú v oblasti syntetickej organickej chémie dobre známe a je možné ich vykonať použitím dobre známych techník, napríklad podľa postupov opísaných podrobnejšie v práci N. Yoshida a kol. : *Yakugaku Zasshi*, **93(5)**, 584-598 (1973) (ktorej obsah je tu uvedený ako referencia), kde sa využíva zahrievanie za kyslých, bázických alebo neutrálnych podmienok, napríklad je možné túto reakciu vykonať použitím rozpúšťadla a kyseliny alebo bázy za podmienok, ktoré sú opísané ďalej. Keď R^6 je nižšia alkylová skupina alebo aralkylová skupina, potom je možné reakciu odštiepením chrániacej skupiny vykonať použitím dobre známych techník podľa postupov opísaných podrobnejšie v T.W. Greene a kol.: *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc.

Dekarboxylačná reakcia sa normálne a s výhodou uskutočňuje v prítomnosti rozpúšťadla. Neexistuje žiadne konkrétne obmedzenie povahy použitého rozpúšťadla za predpokladu, že nemá žiadny nepriaznivý vplyv na reakciu alebo na použité reaktanty, a že rozpúšťa, aspoň do určitej miery, použité reaktanty. Príklady vhodných rozpúšťadiel zahŕňujú vodu a zmesi vody a organického rozpúšťadla, ktorých príklady zahŕňujú alifatické uhľovodíky, ako je pentán, hexán a neptán; aromatické uhľovodíky, ako je benzén, toluén a xylén; halogenované uhľovodíky, ako je dichlórmetan, chloroform, chlorid uhličitý a dichloreten; étery, ako je dietyléter, diizopropyléter, tetrahydrofurán a dioxán; alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol, izopropanol, butanol, terc-butanol, izobutanol a terc-butanol; aprotické polárne rozpúšťadla, ako je *N*, *N*-dimetylformamid, *N,N*-dimetylacetamid a dimetylsulfoxid; nitrily, ako je acetonitril; a estery, ako je metylacetát a etylacetát, z ktorých sú preferované voda, alkoholy alebo ich zmesi.

Kyselina používaná na dekarboxylačnú reakciu nie je nijako konkrétne obmedzená za predpokladu, že sa jedná o kyselinu, ktorá sa bežne používa ako kyselina v reakciách hydrolýzy, a jej príklady zahŕňujú minerálne kyseliny, ako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová a kyselina fosforečná, karboxylové kyseliny, ako je kyselina mravenčia, kyselina octová, kyselina propiónová a kyselina trifluóroctová, a sulfónové kyseliny, ako je kyselina metánsulfónová a kyselina etánsulfónová, z ktorých sú preferované kyselina chlorovodíková, kyselina sírová alebo kyselina octová.

Báza používaná na dekarboxylačnú reakciu nie je nijako konkrétne obmedzená za predpokladu, že sa jedná o bázu, ktorá sa bežne používa ako báza v reakciách hydrolýzy, a jej príklady zahŕňujú hydridy alkalických kovov, ako je hydrid sodný a hydrid lítny, hydroxidy alkalických kovov, ako je hydroxid sodný a hydroxid draselný, uhličitany alkalických kovov, ako je uhličitan sodný a uhličitan draselný a amíny, ako je trietylamín, tributylamín, pyridín, pikolín a 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en, z ktorých sú preferované hydroxid sodný alebo hydroxid draselný.

Reakcia sa uskutočňuje v širokom rozmedzí teplôt a presná reakčná teplota nie je pre predkladaný vynález kritická. Preferovaná reakčná teplota závisí na takýchto faktoroch, ako je povaha rozpúšťadla a použité východzie látky alebo

čínidlá. Avšak všeobecne sme zistili, že je vhodné uskutočňovať reakciu pri teplote - 20 °C až 150 °C, výhodnejšie 0 °C až 100 °C. Čas nutný na reakciu sa tiež široko mení v závislosti na mnohých faktoroch, významne v závislosti na teplote a povahe reaktantov a použitého rozpúšťadla. Avšak za predpokladu, že sa reakcia uskutočňuje za preferovaných podmienok opísaných vyššie, obvykle postačuje čas 10 minút až 48 hodín, výhodnejšie 30 minút až 12 hodín.

Kroky F3 až F5

V kroku F3 sa silylovaná zlúčenina všeobecného vzorca 8 vyrába silyláciou atómu dusíka na pozícii 1- disubstituovanej pyrolovej zlúčeniny všeobecného vzorca 7 získanej postupom opísaným v kroku F2.

V kroku F4 sa silylovaná zlúčenina všeobecného vzorca 8 získaná postupom opísaným v kroku F3 prevádza na brómovanú pyrolovú zlúčeninu všeobecného vzorca 9 použitím bromočného činidla (napr. N-bromsukcinimidu) a v kroku F5 sa takto získaná izolovaná zlúčenina všeobecného vzorca 9 najprv litiuje a potom sa nechá reagovať s heterocyklylovým ketónom všeobecného vzorca 10 tak, že sa získa hydroxyheterocyklylová zlúčenina všeobecného vzorca 11.

Reakcie krokov F3, F4 a F5 je možné vykonať použitím dobre známych techník známych v oblasti syntetickej organickej chémie, ako sú postupy opísané podrobnejšie v práci Brian L. Bray a kol., J. Org. Chem., 55, 6317-6318 (1990), ktorej obsah je tu uvedený ako referencia.

Krok F6

V tomto kroku sa nenasýtená heterocyklylová zlúčenina všeobecného vzorca 12 pripravuje tak, že sa hydroxyheterocyklylová zlúčenina všeobecného vzorca 11 získaná v kroku F5 podrobí dehydratačnej reakcii. Dehydratačná reakcia je v oblasti syntetickej organickej chémie dobre známa a je možné ju vykonať dobre známymi technikami. Napríklad ju je možné vykonať v prítomnosti kyslého katalyzátoru, ako je kyselina sírová, pevného katalyzátoru, ako je alumina alebo halogenačného činidla, ako je tionylchlorid (tieto reakcie sú podrobnejšie opísané napríklad v G.H.Coleman a

H.F.Johnstone, Org. Synt., I, 183 (1941); R.L.Sawyer a D.W.Andrus, Org. Synth., III, 276 (1955); a J.S.Lamos a kol., Tetrahedron Lett., 599 (1971), ktorých obsah je tu uvedený ako referencia). Alternatívne je možné dehydratačnú reakciu v tomto kroku vykonať tak, že sa nechá reagovať hydroxyheterocyklylová zlúčenina všeobecného vzorca 11 s trialkylsilanom, ako je trietylilsilan, tripropylsilan alebo tributylsilan, a trifluóroctovou kyselinou (vid' napríklad Francis A. Carey a Henry S. Tremper, J. Am. Chem. Soc., 91, 2967-2972 (1969), ktorej obsah je tu uvedený ako referencia).

Krok F7

V tomto kroku sa požadovaná zlúčenina všeobecného vzorca I-1a podľa predkladaného vynálezu pripravuje tak, že sa odstráni chrániaca skupina (silylová skupina) z pyrolového dusíka nenasýtenej heterocyklylovej zlúčeniny všeobecného vzorca 12 pripravená v kroku F6. Desilylačné reakcie tohto typu sú v oblasti syntetickej organickej chémie dobre známe a je možné ich vykonať použitím dobre známych techník, napríklad použitím desilylačného činidla, ako je tetrabutylamonium-fluorid (TBAF) postupom opísaným podrobnejšie v práci Brian L. Bray a kol., J. Org. Chem., 55, 6317-6318 (1990), ktorej obsah je tu uvedený ako referencia.

Krok F8

V tomto kroku sa nenasýtená heterocyklylová zlúčenina všeobecného vzorca 13 pripravuje tak, že sa hydroxyheterocyklylová zlúčenina všeobecného vzorca 11 získaná v kroku F5 podrobí dehydratačnej reakcii. Táto dehydratačná reakcia sa uskutočňuje rovnakým postupom, ktorý už bol opísaný vyššie v kroku F6.

Krok F9

V tomto kroku sa požadovaná zlúčenina všeobecného vzorca I-1b podľa predkladaného vynálezu pripravuje tak, že sa odstráni chrániaca skupina (silylová skupina) z pyrolového dusíka nenasýtenej heterocyklylovej zlúčeniny všeobecného vzorca 13 pripravenej v kroku F8. Tento krok sa uskutočňuje rovnakým spôsobom aký bol opísaný v kroku F7 vyššie.

Krok F10

V tomto kroku sa hydroxyheterocyklylová zlúčenina všeobecného vzorca 15 pripravuje tak, že sa najprv litiuje zlúčenina všeobecného vzorca 9 pripravená v kroku F4 a potom sa nechá reagovať s heterocyklylovým ketónom všeobecného vzorca 14. Tento krok sa uskutočňuje rovnakým spôsobom aký bol opísaný v kroku F5 vyššie.

Krok F11

V tomto kroku sa nenasýtená heterocyklylová zlúčenina všeobecného vzorca 16 pripravuje tak, že sa hydroxyheterocyklylová zlúčenina všeobecného vzorca 15 získaná v kroku F10 podrobí dehydratačnej reakcii. Táto dehydratačná reakcia sa uskutočňuje rovnakým spôsobom aký bol opísaný v kroku F6 vyššie.

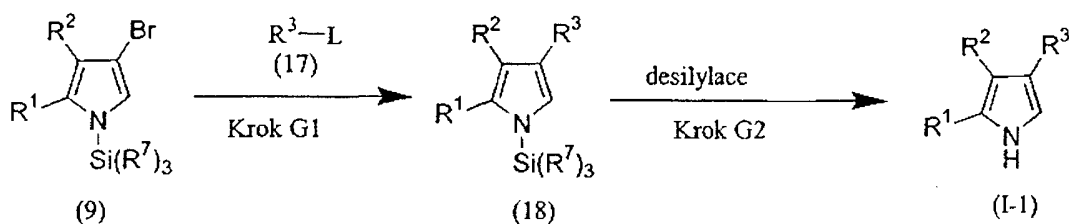
Krok F12

V tomto kroku sa požadovaná zlúčenina všeobecného vzorca I-1c podľa predkladaného vynálezu pripravuje tak, že sa odstráni chrániaca skupina (silylová skupina) z pyrolového dusíka nenasýtenej heterocyklylovej zlúčeniny všeobecného vzorca 16 pripravenej v kroku F11. Tento krok sa uskutočňuje rovnakým spôsobom aký bol opísaný v kroku F7 vyššie.

Spôsob G

Všeobecne je možné zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa predkladaného vynálezu pripraviť tak, že sa zavedie skupina R^3 do pyrolovej zlúčeniny, ktorá je už substituovaná na pyrolovom cykle skupinou R^1 a skupinou R^2 . Zlúčeniny všeobecného vzorca I-1 je možné pripraviť napríklad spôsobom G, ako je uvedené na reakčnej schéme G ďalej.

Reakčná schéma G



V uvedených vzorcoch R^1 , R^2 , R^3 a R^7 zodpovedajú definíciám uvedeným vyššie a

L predstavuje odstupujúcu skupinu.

Odstupujúca skupina L je skupina, ktorá je schopná odstúpiť ako nukleofilný zvyšok. Príklady zahŕňujú atómy halogénu, ako je fluór, chlór, bróm a jód, trihalogénmetoxylové skupiny, ako je trichlórometoxyllová skupina, nižšie alkansulfonyloxylové skupiny, ako je metánsulfonyloxylová a etánsulfonyloxylová skupina, nižšie halogénalkansulfonyloxylové skupiny, ako je trifluórmétánsulfonyloxylová a pentafluóretánsulfonyloxylová skupina, a arylsulfonyloxylové skupiny, ako je benzénsulfonyloxylová, *p*-toluénsulfonyloxylová a *p*-nitrobenzensulfonyloxylová skupina. Z nich sú preferované atómy halogénu a najmä preferovaný je atóm brómu.

Krok G1

V tomto kroku sa zlúčenina všeobecného vzorca 18 pripravuje tak, že sa najprv litiuje brompyrrollová zlúčenina všeobecného vzorca 9 (pripravená postupom opísaným v kroku F4 vyššie) a potom sa nechá reagovať lítiovaný meziproduct so zlúčeninou všeobecného vzorca 17 spôsobom opísaným v kroku F5 vyššie. Substitučné reakcie lítiovaného pyrrollového meziproductu tohto typu sú v oblasti syntetickej organickej chémie dobre známe a je možné ich vykonať dobre známymi technikami, napríklad postupmi opísanými podrobnejšie vo WO 99/01449, ktorej obsah je tu uvedený ako referencia.

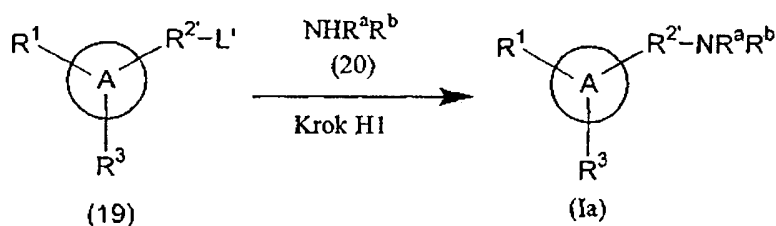
Krok G2

V tomto kroku sa zlúčenina všeobecného vzorca I-1 podľa predkladaného vynálezu pripravuje tak, že sa odstráni chrániaca skupina (silylová skupina) zo zlúčeniny všeobecného vzorca 18 pripravenej v kroku G1 rovnakým spôsobom aký bol opísaný v kroku F7 vyššie.

Spôsob H

V tomto spôsobe sa zlúčeniny všeobecného vzorca Ia podľa predkladaného vynálezu, kde R^2 je heteroarylová skupina, ktorá obsahuje v cykle aspoň jeden atóm dusíka a ktorá je substituovaná skupinou NR^aR^b , ako je uvedené v reakčnej schéme ďalej.

Reakčná schéma H



V uvedených vzorcoch cyklická skupina A, R^1 , R^3 , R^a a R^b zodpovedajú definíciám uvedeným vyššie, R^2 je heteroarylová skupina, ktorá obsahuje v cykle aspoň jeden atóm dusíka a L' predstavuje odstupujúcu skupinu tak, že skupina $-R^2-L'$ predstavuje heteroarylovú skupinu, ktorá obsahuje v cykle aspoň jeden atóm dusíka (podľa definície a príkladov, ktoré boli uvedené vyššie v substituent R^2), ktorá je substituovaná odstupujúcou skupinou (napr. 2-metánsulfonyl-pyrimidín-4-yl, 2-metánsulfonylpyridín-4-yl a podobne).

Odstupujúca skupina L' je podobná skupina ako odstupujúca skupina podľa definície a príkladov uvedených vyššie v definícii L alebo sa jedná o nižšiu alkylsulfonylovú skupinu, ktorej definície a príklady boli uvedené vyššie, ako je metánsulfonylová, etánsulfonylová, propánsulfonylová, alebo butánsulfonylová

skupina, alebo sa jedná o arylsulfonylovú skupinu, ako je benzénsulfonylová, *p*-toluénsulfonylová alebo *p*-nitrobenzénsulfonylová skupina. Skupina L' je s výhodou nižšia alkylsulfonylová skupina a výhodnejšie sa jedná o metánsulfonylovú skupinu.

Krok H1

V tomto kroku sa požadovaná zlúčenina všeobecného vzorca Ia podľa predkladaného vynálezu pripravuje tak, že sa nechá reagovať zlúčenina všeobecného vzorca 19 s aminosou zlúčeninou všeobecného vzorca 20 tak, že sa odstupujúcu skupina nahradí skupinou $-NR^aR^b$. Táto reakcia sa obvykle uskutočňuje v rozpúšťadle v prítomnosti, alebo bez prítomnosti bázy.

Reakcia sa normálne a s výhodou uskutočňuje v prítomnosti rozpúšťadla. Neexistuje žiadne konkrétne obmedzenie povahy použitého rozpúšťadla za predpokladu, že nemá žiadny nepriaznivý vplyv na reakciu alebo na použité reaktanty a že rozpúšťa, aspoň do určitej miery, použité reaktanty. Príklady vhodných rozpúšťadiel zahŕňujú alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol a izopropanol; étery, ako je dietyléter, diizopropyléter, tetrahydrofurán a dioxán; aprotické polárne rozpúšťadla, ako je dimetylformamid, dimetylacetamid a dimetylsulfoxid; nitrily, ako je acetonitril; estery, ako je metylacetát a etylacetát; aromatické uhľovodíky, ako je benzén, toluén a xylén; a alifatické uhľovodíky, ako je pentán, hexán a heptán, z ktorých sú preferované alkoholy a preferovanejší je metanol a etanol.

Báza použitá v tomto kroku nie je nijako konkrétne obmedzená za predpokladu, že je pri takejto reakcii účinná, a jej príklady zahŕňujú alkoxidy alkalických kovov, ako je metoxid sodný, etoxid sodný a *tert*-butoxid draselný; hydridy alkalických kovov, ako je hydrid sodný a hydrid lítny, hydroxidy alkalických kovov, ako je hydroxid sodný a hydroxid draselný, uhličitany alkalických kovov, ako je uhličitan sodný a uhličitan draselný a amíny, ako je trietylamín, tributylamín, pyridín, pikolín a 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en, z ktorých sú preferované amíny a preferovanejšie sú trietylamín, pyridín a 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en.

Reakcia sa uskutočňuje v širokom rozmedzí teplôt a presná reakčná teplota nie je pre predkladaný vynález kritická. Preferovaná reakčná teplota závisí na

takýchto faktoroch, ako je povaha rozpúšťadla a použité východzie látky alebo činidla. Avšak všeobecne sme zistili, že je vhodné uskutočňovať reakciu pri teplote - 20 °C až 150 °C, výhodnejšie 0 °C až 100 °C. Doba nutná na reakciu sa tiež široko mení v závislosti na mnohých faktoroch, významne v závislosti na teplote a povahe reaktantov a použitého rozpúšťadla. Avšak za predpokladu, že sa reakcia uskutočňuje za preferovaných podmienok opísaných vyššie, obvykle postačuje doba 10 minút až 48 hodín, výhodnejšie 30 minút až 12 hodín.

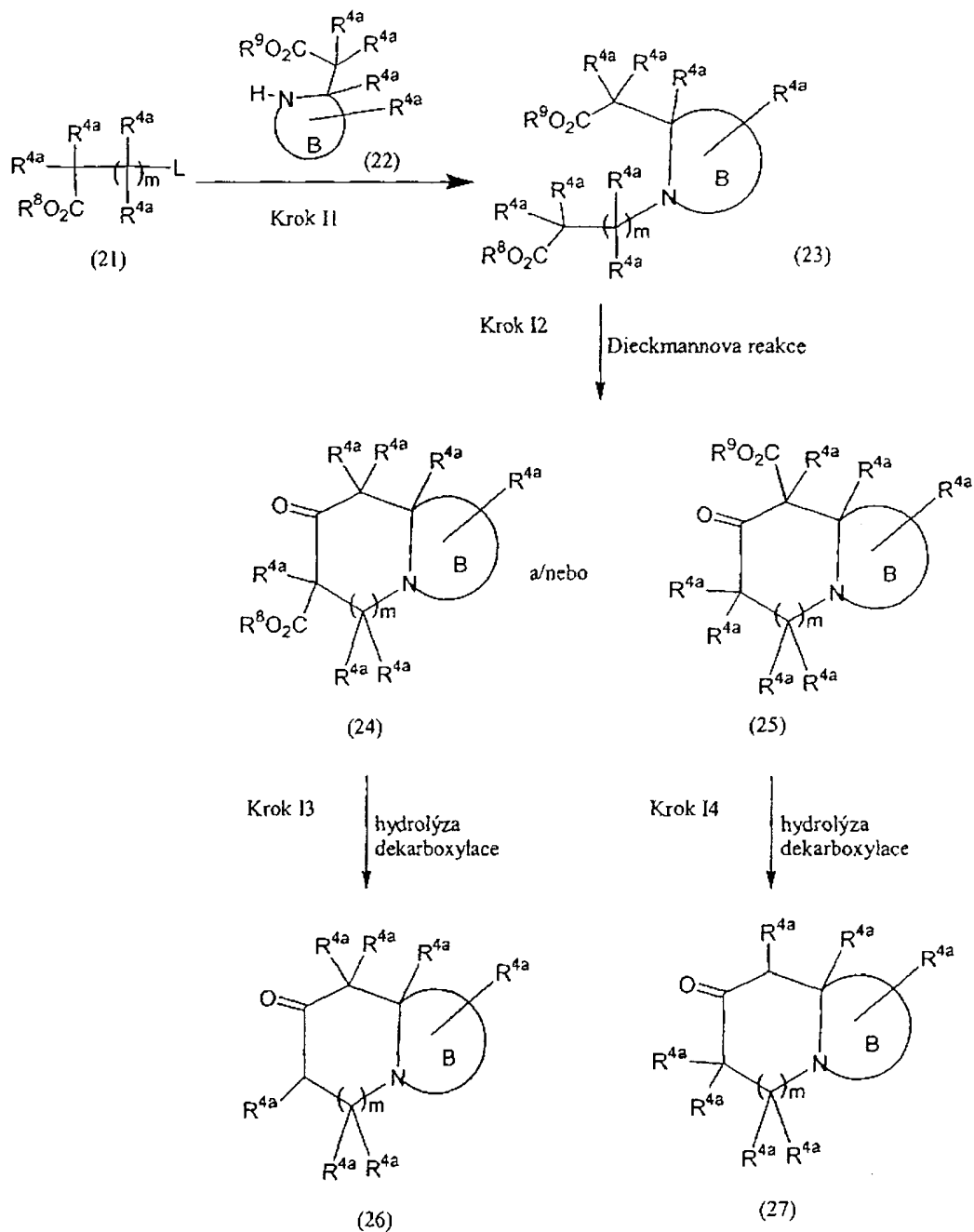
Prakticky všetky východzie látky použité vyššie v spôsoboch A až H, konkrétne zlúčeniny všeobecných vzorcov 1a, 1b, 1c, 1d, 1e, 2a, 2b, 2c, 2d, 2e, 4, 5, 10, 14, 17 a 20 sú buď zlúčeniny známe alebo sa jedná o zlúčeniny, ktoré je možné ľahko pripraviť zo známych zlúčenín známymi postupmi (napríklad spôsoby opísané vo WO 97/5877), zatiaľ čo zlúčeninu všeobecného vzorca 19 je možné pripraviť zo známych zlúčenín tak, že sa vykoná reakcia rovnakým spôsobom, ktorý bol opísaný vyššie v spôsoboch A až E.

Alternatívne je možné tiež východziu látku všeobecného vzorca 10 definovanú vyššie pripraviť tiež spôsobmi I až M opísanými ďalej.

Spôsob I

Jedná sa o spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca 26 a 27, čo sú zlúčeniny všeobecného vzorca 10, v ktorom D predstavuje skupinu $>CR^{4a}$ -, kde R^{4a} zodpovedá definícii uvedenej ďalej a E predstavuje atóm dusíka, pričom tento spôsob sa uskutočňuje postupom vyobrazeným v nasledujúcej reakčnej schéme I.

Reakčná schéma I



V uvedených vzorcoch B, L a m zodpovedajú definíciám uvedeným vyššie, každé z R^{4a} je rovnaké alebo rôzne a predstavuje atóm vodíka alebo R^4 zodpovedajúca definícii uvedenej vyššie (za predpokladu, že aspoň jedno z R^{4a} zodpovedá definícii uvedenej pre R^4), a R^8 a R^9 sú rovnaké alebo rôzne a každé z nich predstavuje nižšiu alkylovú skupinu definovanú vyššie, alebo aralkylovú

skupinu definovanú vyššie.

Krok II

V tomto kroku sa cyklická amínová diesterová zlúčenina všeobecného vzorca 23 pripravuje tak, že sa uskutočňuje kondenzácia cyklickej aminokyselinovej esterovej zlúčeniny všeobecného vzorca 22 s karboxylovou esterovou zlúčeninou všeobecného vzorca 21, ktorá obsahuje odstupujúcu skupinu L.

Táto reakcia sa obvykle uskutočňuje v rozpúšťadle v prítomnosti alebo bez prítomnosti bázy.

Reakcie sa normálne a s výhodou uskutočňuje v prítomnosti rozpúšťadla. Neexistuje žiadne konkrétne obmedzenie povahy použitého rozpúšťadla za predpokladu, že nemá žiadny nepriaznivý vplyv na reakciu alebo na použité reaktanty a že rozpúšťa, aspoň do určitej miery, použité reaktanty. Príklady vhodných rozpúšťadiel zahŕňujú alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol a izopropanol; étery, ako je dietyléter, diizopropyléter, tetrahydrofurán a dioxán; aprotické polárne rozpúšťadla, ako je dimetylformamid, dimetylacetamid a dimetylsulfoxid; nitrily, ako je acetonitril; estery, ako je metylacetát a etylacetát; aromatické uhľovodíky, ako je benzén, toluén a xylén; a alifatické uhľovodíky, ako je pentán, hexán a heptán, z ktorých sú preferované alkoholy, étery, aprotické polárne rozpúšťadla a estery.

Báza použitá v tomto kroku nie je nijako konkrétne obmedzená za predpokladu, že je pri takejto reakcii účinná, a jej príklady zahŕňujú alkoxidy alkalických kovov, ako je metoxid sodný, etoxid sodný a *tert*-butoxid draselný; hydridy alkalických kovov, ako je hydrid sodný a hydrid lítny, hydroxidy alkalických kovov, ako je hydroxid sodný a hydroxid draselný, uhličitan alkalických kovov, ako je uhličitan sodný a uhličitan draselný a amíny, ako je trietylamin, tributylamin, pyridín, pikolín a 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en, z ktorých sú preferované uhličitan sodný, uhličitan draselný, trietylamin, pyridín a 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en.

Reakcia sa uskutočňuje v širokom rozmedzí teplôt a presná reakčná teplota

nie je pre predkladaný vynález kritická. Preferovaná reakčná teplota závisí na takýchto faktoroch, ako je povaha rozpúšťadla a použité východzie látky alebo činidla. Avšak všeobecne sme zistili, že je vhodné uskutočňovať reakciu pri teplote - 20 °C až 150 °C, výhodnejšie 0 °C až 100 °C. Doba nutná na reakciu sa tiež široko mení v závislosti na mnohých faktoroch, významne v závislosti na teplote a povahe reaktantov a použitého rozpúšťadla. Avšak za predpokladu, že sa reakcia uskutočňuje za preferovaných podmienok opísaných vyššie, obvykle postačuje doba 10 minút až 48 hodín, výhodnejšie 30 minút až 12 hodín.

Kroky 12 až 14

V kroku I2 sa cyklická amínová diesterová zlúčenina všeobecného vzorca 23 pripravená v kroku 11 opísanom vyššie prevádza na ketoesterovú zlúčeninu všeobecného vzorca 24 a/alebo ketoesterovú zlúčeninu všeobecného vzorca 25 použitím Dieckmannovej reakcie. V krokoch I3 a I4 sa takto získaný produkt všeobecného vzorca 24 a/alebo produkt všeobecného vzorca 25 potom hydrolyzuje a dekarboxyluje tak, že sa pripraví požadovaná cyklická aminoketónová zlúčenina všeobecného vzorca 26 a/alebo požadovaná cyklická aminoketónová zlúčenina všeobecného vzorca 27.

Reakcie v krokoch 12 až 14 je možné vykonať postupom opísaným v práci J.R. Harrison a kol., J. Chem. Soc., Perkin Trans, 1, 1999, 3623-3631, ktorej obsah je tu uvedený ako referencia. Napríklad kroky I3 a I4 je možné vykonať nasledujúcim spôsobom.

Reakcie krokov I3 a I4 sa obvykle vykonávajú v jedinom kroku v prítomnosti alebo bez prítomnosti rozpúšťadla v prítomnosti alebo bez prítomnosti kyseliny alebo bázy.

Reakcia sa normálne a s výhodou uskutočňuje v prítomnosti rozpúšťadla. Neexistuje žiadne konkrétne obmedzenie povahy použitého rozpúšťadla za predpokladu, že nemá žiadny nepriaznivý vplyv na reakciu alebo na použité reaktanty a že rozpúšťa, aspoň do určitej miery, použité reaktanty. Príklady vhodných rozpúšťadiel zahŕňujú vodu a zmesi vody a organického rozpúšťadla (ktorých

príklady zahrňujú alifatické uhľovodíky, ako je pentán, hexán a heptán; aromatické uhľovodíky, ako je benzén, toluén a xylén; halogénované uhľovodíky, ako je dichlórmetan, chloroform, chlorid uhličitý a dichloreten; étery, ako je dietyléter, diizopropyléter, tetrahydrofurán a dioxán; alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol, izopropanol, butanol, *sek*-butanol, izobutanol a *terc*-butanol; aprotické polárne rozpúšťadla, ako je *N,N*-dimetylformamid, *N,N*-dimetylacetamid a dimetylsulfoxid; nitrily, ako je acetonitril; a estery, ako je metylacetát a etylacetát), pričom sú preferované zmesi vody a alkoholu a zmesi vody a éteru.

Kyselina používaná na reakciu nie je nijako konkrétne obmedzená za predpokladu, že sa jedná o kyselinu, ktorá sa bežne používa ako kyselina v reakciách hydrolýzy, a jej príklady zahrňujú minerálne kyseliny, ako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová a kyselina fosforečná, karboxylové kyseliny, ako je kyselina mravenčia, kyselina octová, kyselina propiónová a kyselina trifluóroctová, a sulfónové kyseliny, ako je kyselina metánsulfónová alebo kyselina etánsulfónová. Dvojstupňová reakcia sa urýchľuje prídavkom kyseliny, z ktorých sú preferované minerálne kyseliny a karboxylové kyseliny a preferovanejšia je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina mravenčia a kyselina octová.

Báza používaná pre dekarboxylačnú reakciu nie je nijako konkrétne obmedzená za predpokladu, že sa jedná o bázu, ktorá sa bežne používa ako báza v reakciách hydrolýzy, a jej príklady zahrňujú hydridy alkalických kovov, ako je hydrid sodný a hydrid lítny, hydroxidy alkalických kovov, ako je hydroxid sodný a hydroxid draselný, uhličitany alkalických kovov, ako je uhličitan sodný a uhličitan draselný a amíny, ako je trietylamin, tributylamin, pyridín, pikolín a 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en, z ktorých sú preferované hydroxid sodný a hydroxid draselný.

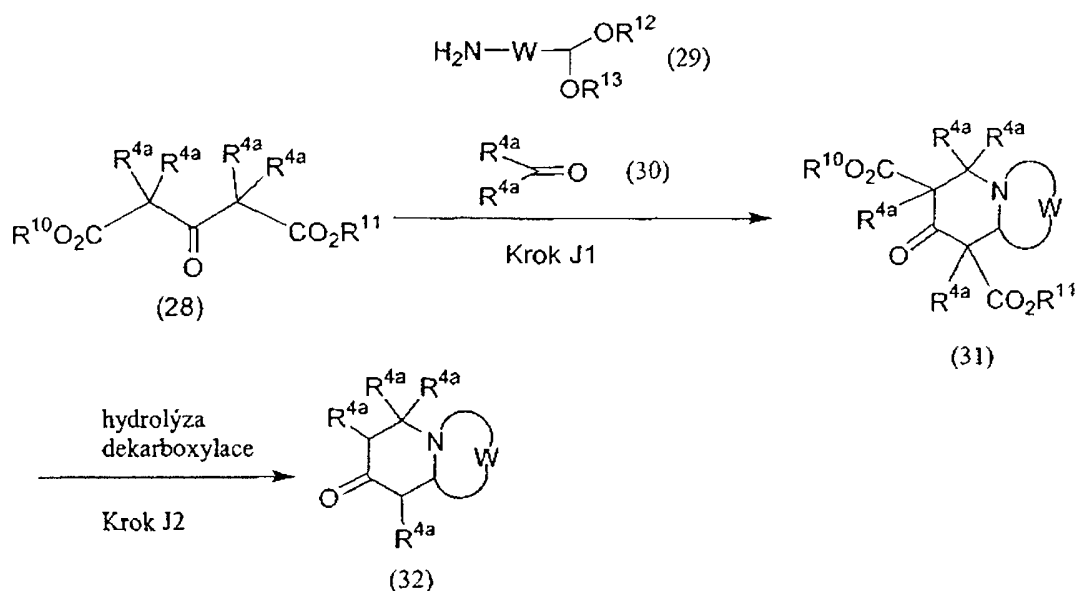
Reakcia sa uskutočňuje v širokom rozmedzí teplôt a presná reakčná teplota nie je pre predkladaný vynález kritická. Preferovaná reakčná teplota závisí na takýchto faktoroch, ako je povaha rozpúšťadla a použité východzie látky alebo činidla. Avšak všeobecne sme zistili, že je vhodné uskutočňovať reakciu pri teplote - 20 °C až 150 °C, výhodnejšie 0 °C až 100 °C. Doba nutná na reakciu sa tiež široko mení v závislosti na mnohých faktoroch, významne v závislosti na teplote a povahe reaktantov a použitého rozpúšťadla. Avšak za predpokladu, že sa dvojstupňová

reakcia uskutočňuje za preferovaných podmienok opísaných vyššie, obvykle postačuje doba 10 minút až 48 hodín, výhodnejšie 30 minút až 12 hodín.

Spôsob J

To je spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca 32, čo je zlúčenina všeobecného vzorca 10, v ktorom E predstavuje atóm dusíka, D predstavuje skupinu $>\text{CH}-$, R^{4a} zodpovedá definícii uvedenej vyššie a W zodpovedá definícii, ktorá bude uvedená ďalej, pričom sa tento spôsob uskutočňuje tak, ako je uvedené v nasledujúcej reakčnej schéme J.

Reakčná schéma J



V uvedených vzorcoch R^{4a} zodpovedá definícii uvedenej vyššie,

R^{10} a R^{11} sú rovnaké alebo rôzne a každé z nich predstavuje nižšiu alkylovú skupinu definovanú vyššie alebo aralkylovú skupinu definovanú vyššie,

R^{12} a R^{13} sú rovnaké alebo rôzne a každé z nich predstavuje nižšiu alkylovú skupinu definovanú vyššie alebo R^{12} a R^{13} dohromady tvoria nižšiu alkylénovú skupinu definovanú vyššie,

W predstavuje nižšiu alkylénovú skupinu definovanú vyššie, ktorá je substituovaná jednou až tromi skupinami R^4 definovanými vyššie, pričom alkylénová skupina je prípadne prerušená jedným až dvoma atómami alebo skupinami vybratými zo skupiny pozostávajúcej z atómov dusíka, atómov kyslíka, atómov síry, $>SO$ a $>SO_2$ a

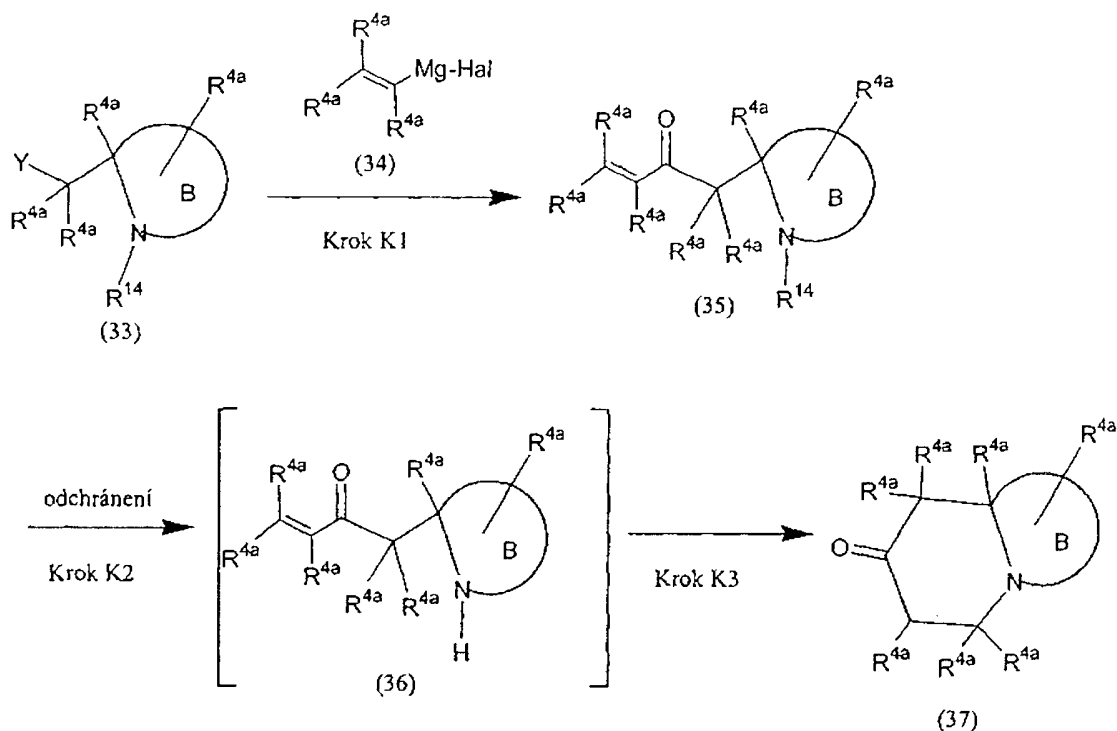
cyklická skupina obsahujúci W uvedená vo všeobecných vzorcoch 31 a 32 je skupina, ktorá zodpovedá cyklickej skupine B definovanej vyššie, ktorá je nesubstituovaná alebo je substituovaná jednou až tromi skupinami R^4 .

Krok J1 a krok J2 sú obidva reakcie, ktoré sú v oblasti organickej chémie dobre známe a je možné ich vykonať použitím akejkoľvek kombinácie takýchto známych postupov, napríklad je ich možné vykonať postupom opísaným podrobnejšie v práci O. Pollet a kol., *Heterocycles*, **43**, 1391 (1996) alebo v práci Anet a kol., *Austral. J. Scient. Res.*, **<A>3**, 635-640 (1950), ktorých obsah je tu uvedený ako referencia.

Spôsob K

To je spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca 37, čo je zlúčenina všeobecného vzorca 10, v ktorom D predstavuje atóm skupinu $>CR^{4a}$ -, kde R^{4a} zodpovedá definícii uvedenej vyššie a E predstavuje atóm dusíka, pričom sa tento spôsob uskutočňuje tak, ako je uvedené v nasledujúcej reakčnej schéme K.

Reakčná schéma K



V uvedených vzorcoch B a R^{4a} zodpovedajú definíciám uvedeným vyššie,
 R^{14} predstavuje chrániacu skupinu pre amín,

Hal predstavuje atóm halogénu (s výhodou sa jedná o atóm chlóru, atóm brómu alebo atóm jódu) a

Y predstavuje halogénkarbonylovú skupinu (napríklad $-CO-Cl$, $-CO-Br$ alebo $-CO-I$), N - (nižšiu alkoxy)- N -(nižšiu alkyl)karbamoylovú skupinu, kde nižšie alkoxylové a nižšie alkylové skupiny zodpovedajú definíciám uvedeným vyššie (ktorých príklady zahŕňujú N -metoxy- N -metylkarbamoylovú, N -etoxy- N -metylkarbamoylovú a N -etyl- N -metoxy-karbamoylovú skupinu) alebo kyanoskupinu.

Chrániaca skupina pre amín v definícii R^{14} je akákoľvek chrániaca skupina, ktorá sa bežne používa v organickej syntéze, ktorých príklady sú uvedené v knihe T.W. Greene a kol., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. Konkrétne príklady vhodných chrániacich skupín pre amín zahŕňujú alifatické acylové skupiny, ktorých definície a príklady už boli uvedené vyššie, silylové skupiny, ktorých definície a príklady už boli uvedené vyššie, alkoxykarbonylové skupiny, ktorých definície a príklady už boli uvedené vyššie, alkenyloxykarbonylové skupiny, ktorých

definície a príklady už boli uvedené vyššie, a aralkyloxykarbonylové skupiny, ktorých definície a príklady už boli uvedené vyššie, z ktorých alkoxykarbonylové skupiny sú preferované a *tert*-butoxykarbonylové skupiny sú preferovanejšie.

Krok K1

V tomto kroku sa α,β -nenasýtený ketónový derivát všeobecného vzorca 35 pripravuje tak, že sa nechá reagovať cyklický aminokyselinový derivát všeobecného vzorca 33 s Grignardovým činidlom z olefinovej zlúčeniny všeobecného vzorca 34. Reakcie tohto typu sú dobre známe na prípravu ketónov z derivátov karboxylových kyselín a Grignardových činidiel a je možné použiť akúkoľvek takúto reakciu známu v oblasti organickej syntézy, napríklad ju je možné vykonať postupom opísaným podrobnejšie v H. R. Snyder a kol., *Org. Synth.*, III, 798 (1955), J. Cason a kol., *J. Org. Chem.*, **26**, 1768 (1961), G. H. Posner a kol., *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 5106 (1972) a G. H. Posner, *Org. React.*, **19**, 1 (1972), ktorých obsah je tu uvedený ako referencia.

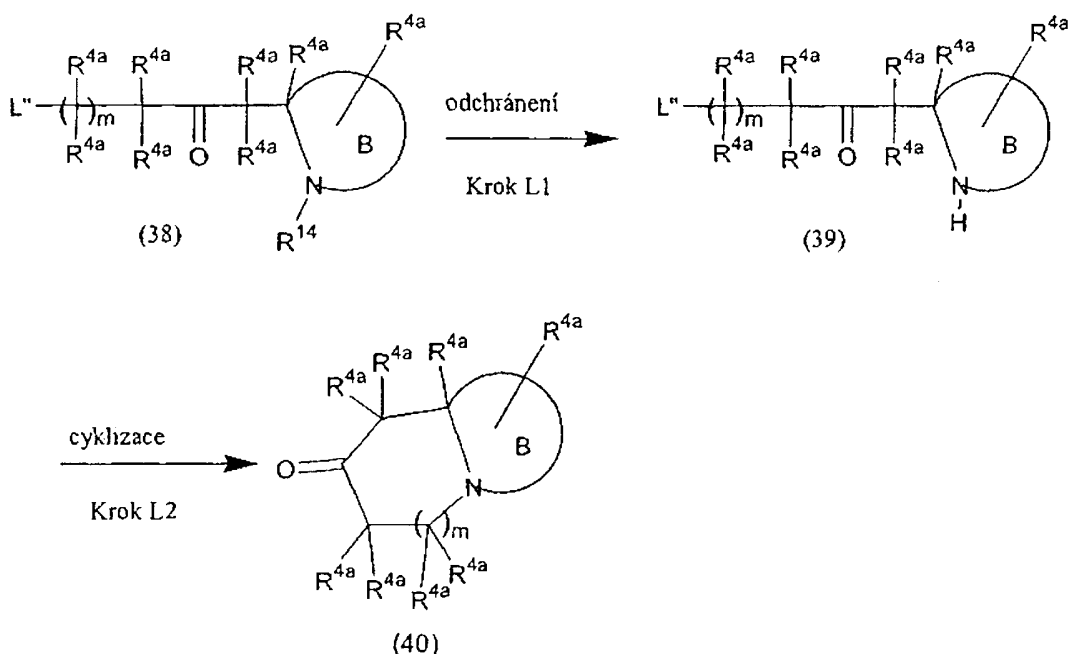
Kroky K2 a K3

V kroku K2 sa odstraňuje chrániaca skupina (R^{14}) z derivátu α,β -nenasýtenej ketónovej zlúčeniny všeobecného vzorca 35 pripraveného v kroku K1 opísanom vyššie tak, že sa získa nechránený medziprodukt všeobecného vzorca 36, ktorý sa potom cyklizuje v kroku K3 tak, že sa získa požadovaná cyklická aminoketónová zlúčenina všeobecného vzorca 37. V kroku K2 je reakcia odštiepenia chrániacej skupiny akákoľvek, ktorá sa bežne používa v organickej syntéze (ktorých príklady sú opísané v T.W. Greene a kol., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc.). S výhodou sa reakcia odštiepením chrániacej skupiny uskutočňuje za neutrálnych alebo kyslých podmienok. Po odštiepení chrániacej skupiny sa výsledný produkt všeobecného vzorca 36, ktorý sa neizoluje, ihneď cyklizuje tak, že sa získa požadovaná aminoketónová zlúčenina všeobecného vzorca 37. Reakcia odštiepením chrániacej skupiny sa výhodnejšie uskutočňuje za kyslých podmienok a aminoketónová zlúčenina všeobecného vzorca 37 sa pripravuje bez nutnosti ďalšou reakciou tak, že sa neutralizuje reakčná zmes.

Spôsob L

To je spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca 40, čo je zlúčenina všeobecného vzorca 10, v ktorej D predstavuje skupinu $>CR^{4a}$ -, kde R^{4a} zodpovedá definícii uvedenej vyššie a E predstavuje atóm dusíka, pričom tento spôsob sa uskutočňuje tak ako je uvedené v reakčnej schéme L.

Reakčná schéma L



V uvedených vzorcoch B, R^{4a} , R^{14} a m zodpovedajú vyššie uvedeným definíciám a L'' predstavuje odstupujúcu skupinu, ktorá bola definovaná vyššie u odstupujúcej skupiny L, nižšiu alkylsulfonylovú skupinu definovanú vyššie, arylsulfonylovú skupinu definovanú vyššie alebo halogén-nižšiu alkylsulfonylovú skupinu, v ktorej halogén-nižšia alkylová skupina zodpovedá vyššie uvedenej definícii (príklady uvedených skupín zahŕňujú trifluórmetsulfonylovú a pentafluoretan-sulfonylovú skupinu).

Kroky L1 a L2

Kroky L1 a L2 najprv zahŕňujú odštiepenie chrániacej skupiny pre amín (R^{14}) z ketónovej zlúčeniny všeobecného vzorca 38, ktorá má odstupujúcu skupinu L'' , tak,

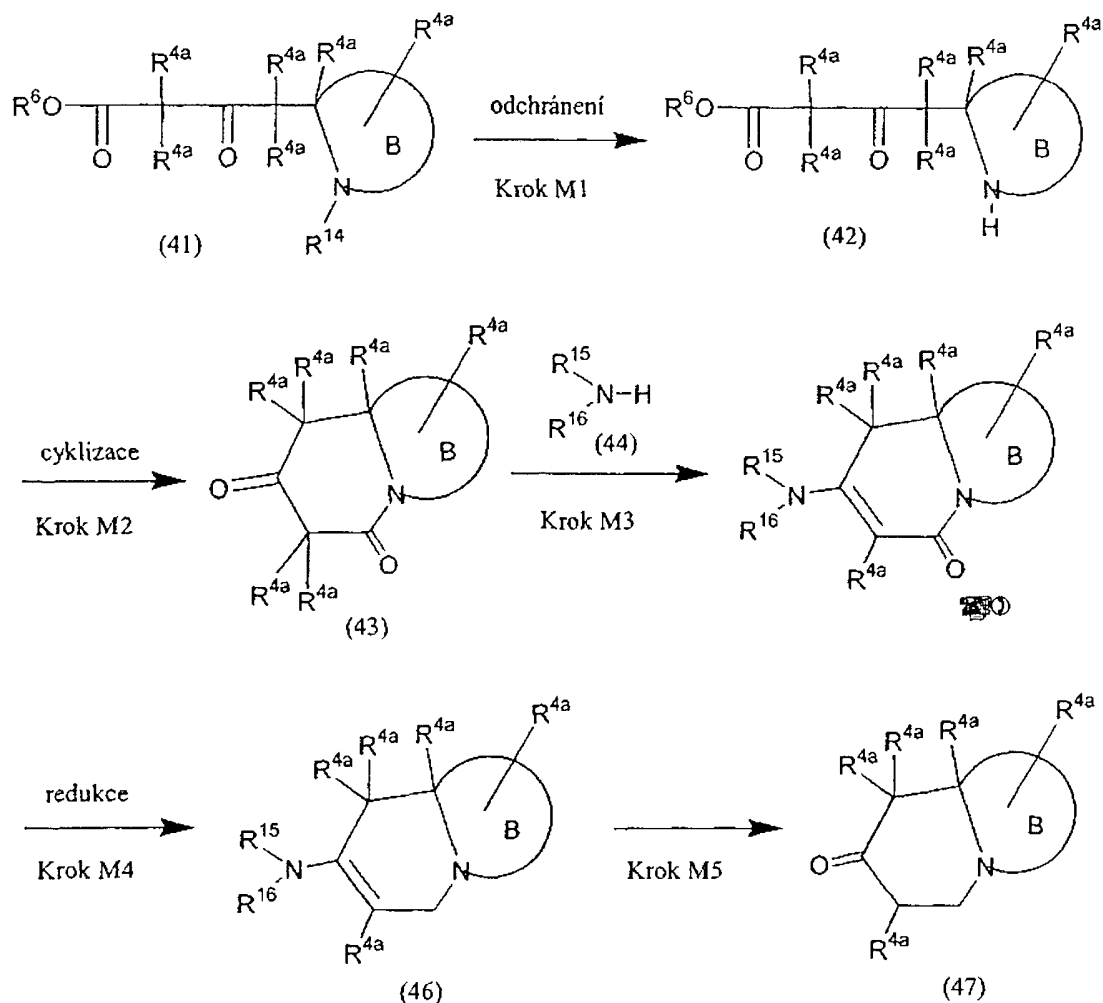
že sa získa nechránený medziprodukt všeobecného vzorca 39 a potom sa tento medziprodukt cyklizuje tak, že vznikne požadovaná aminoketónová zlúčenina všeobecného vzorca 40. Tieto kroky sa vykonávajú rovnakým spôsobom aký bol opísaný vyššie pre kroky K2 a K3.

Východzia zlúčenina všeobecného vzorca 38 použitá ako východzia látka v tomto postupe je buď známa zlúčenina alebo ju je možné pripraviť zo známej zlúčeniny použitím známych postupov (napríklad postupy opísanými v S. W. Goldstein a kol., J. Org. Chem. , **57**, 1179-1190 (1992) a B. Achille a kol., J. Comb. Chem., **2**, 337-340 (2000), ktorých obsah je tu uvedený ako referencia).

Spôsob M

To je spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca 47, čo je zlúčenina všeobecného vzorca 10, v ktorej D predstavuje skupinu $>CR^{4a}$ - kde R^{4a} bolo definované vyššie a E predstavuje atóm dusíka, pričom tento spôsob sa uskutočňuje spôsobom uvedeným v nasledujúcej reakčnej schéme M.

Reakčná schéma M



V uvedených vzorcích R^{4a} , R^6 , R^{14} a B zodpovedajú definíciám uvedeným vyššie a

R^{15} a R^{16} sú rovnaké alebo rôzne a každé z nich predstavuje atóm vodíka, nižšiu alkylovú skupinu definovanú vyššie alebo aralkylovú skupinu definovanú vyššie alebo R^{15} a R^{16} spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané tvoria 5- alebo 6-členný heterocyklický kruh, ktorý obsahuje jeden atóm dusíka a ktorý prípadne obsahuje jeden ďalší heteroatóm vybraný z atómov kyslíka, síry a dusíka (príklady takýchto skupín zahŕňujú pyrolidinylovú, piperidylovú, piperazinylovú, morfolinylovú a tiomorfolinylovú skupinu).

Kroky M1 a M2

V týchto krokoch sa najprv pripravuje ketolaktamová zlúčenina všeobecného vzorca 43 tak, že sa odštiepi chrániaca skupina pre amín (R^{14}) z α -ketokyselinovej zlúčeniny všeobecného vzorca 41, čím sa získa nechránený medziprodukt všeobecného vzorca 42 a potom sa tento medziprodukt cyklizuje. Tieto kroky sa vykonávajú rovnakým postupom, ktorý už bol opísaný vyššie v krokoch K2 a K3.

Krok M3

V tomto kroku sa cyklická enaminolaktamová zlúčenina všeobecného vzorca 45 pripravuje tak, že sa nechá reagovať ketolaktamová zlúčenina všeobecného vzorca 43 pripravená v kroku M2 opísanom vyššie so sekundárnou amínovou zlúčeninou všeobecného vzorca 44. Je možné použiť akúkoľvek z techník bežne používaných v oblasti organickej syntetickej chémie na prípravu enamínových derivátov, napríklad je možné tento krok vykonať postupom opísaným v práci G. Stork a kol., J. Am. Chem. Soc., **85**, 207 (1963) (ktorej obsah je tu uvedený ako referencia) alebo postupom opísaným ďalej.

Reakcia sa obvykle uskutočňuje v rozpúšťadle v prítomnosti alebo bez prítomnosti kyseliny.

Reakcia sa normálne a s výhodou uskutočňuje v prítomnosti rozpúšťadla. Neexistuje žiadne konkrétne obmedzenie povahy použitého rozpúšťadla za predpokladu, že nemá žiadny nepriaznivý vplyv na reakciu alebo na použité reaktanty a že rozpúšťa, aspoň do určitej miery, použité reaktanty. Príklady vhodných rozpúšťadiel zahŕňujú alifatické uhľovodíky, ako je pentán, hexán a heptán; aromatické uhľovodíky, ako je benzén, toluén a xylén; halogenované uhľovodíky, ako je dichlórmetán, chloroform, chlorid uhličitý a dichloreten; étery, ako je dietyléter, diizopropyléter, tetrahydrofurán a dioxán; alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol, izopropanol, butanol, *sek*-butanol, izobutanol a *terc*-butanol; aprotické polárne rozpúšťadla, ako je *N,N*-dimetylformamid, *N,N*-dimetylacetamid a dimetylsulfoxid; nitrily, ako je acetonitril; a estery, ako je metylacetát a etylacetát, z ktorých sú preferované étery.

Kyselina používaná pre dekarboxylačnú reakciu nie je nijako konkrétne obmedzená za predpokladu, že sa jedná o kyselinu, ktorá sa obvykle používa pre takéto reakcie, a jej príklady zahrňujú anorganické kyseliny, ako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina chloristá a kyselina fosforečná a organické kyseliny, ako je kyselina octová, kyselina mravenčia, kyselina šťavelová, kyselina metánsulfónová, kyselina *p*-toluénsulfónová, kyselina trifluóroctová a kyselina trifluórmétánsulfonová. Z nich sú preferované kyselina sírová, kyselina chlorovodíková a kyselina *p*-toluénsulfonová.

Reakciu v tomto kroku je možné účinne vykonať s odstraňovaním vody vznikajúcej pri reakcii pomocou molekulových síť alebo oddelovačou vody (napríklad azeotropický destilačný nástavec, ktorý je možné získať od firmy Aldrich).

Reakcia sa uskutočňuje v širokom rozmedzí teplôt a presná reakčná teplota nie je pre predkladaný vynález kritická. Preferovaná reakčná teplota závisí na takýchto faktoroch, ako je povaha rozpúšťadla a použité východzie látky alebo činidla. Avšak všeobecne sme zistili, že je vhodné uskutočňovať reakciu pri teplote - 20 °C až 150 °C, výhodnejšie 0 °C až 100 °C. Doba nutná na reakciu sa tiež široko mení v závislosti na mnohých faktoroch, významne v závislosti na teplote a povahe reaktantov a použitého rozpúšťadla. Avšak za predpokladu, že sa reakcia uskutočňuje za preferovaných podmienok opísaných vyššie, obvykle postačuje doba 10 minút až 48 hodín, výhodnejšie 30 minút až 12 hodín.

Krok M4

V tomto kroku sa cyklická enamínová zlúčenina všeobecného vzorca 46 vyrába tak, že sa redukuje cyklická enamínolaktamová zlúčenina všeobecného vzorca 45 pripravená v kroku M3 opísanom vyššie. Je možné použiť akúkoľvek techniku bežne používanou v oblasti organickej syntetickej chémie na uskutočnenie redukčných reakcií. Napríklad je možné redukciu vykonať postupom opísaným v S. Cortes a kol., J. Org. Chem. , **48**, 2246 (1983), Y. Tsuda a kol., Synthesis, 652 (1977), H. C. Brown a kol., J. Am. Chem. Soc., **86**, 3566 (1964) a R. J. Sundberg a kol., J. Org. Chem., **46**, 3730 (1981) (ktorých obsah je tu uvedený ako referencia) alebo ju je možné alternatívne vykonať postupom opísaným ďalej.

Reakcia sa obvykle uskutočňuje v rozpúšťadle v prítomnosti redukčného činidla.

Príklady redukčného činidla, ktoré je možné použiť zahŕňujú hydridové činidla, ako sú tetrahydroboritany alkalických kovov, napr. tetrahydroboritan sodný a tetrahydroboritan lítny a tetrahydridohlinitany, napr. tetrahydridohlinitan lítny a trietoxyhydridohlinitan lítny, kombinácie Lewizovej kyseliny, ako je chlorid hlinitý, chlorid cíničitý alebo chlorid titaničitý a hydridového činidla definovaného vyššie a zlúčeniny bóru, ako je diboran, z ktorých je preferovaný tetrahydridohlinitan lítny.

Pre redukčnú reakciu je možné použiť nepochárne rozpúšťadla, ktorých preferované príklady zahŕňujú alifatické uhľovodíky, ako je benzén, toluén a xylén, halogénované uhľovodíky, ako je dichlórmetán, chloroform, chlorid uhličitý a dichloreten, a étery, ako je dietyléter, diizopropyléter, tetrahydrofurán a dioxán, z ktorých sú preferované étery.

Reakcie sa uskutočňuje v širokom rozmedzí teplôt a presná reakčná teplota nie je pre predkladaný vynález kritická. Preferovaná reakčná teplota závisí na takýchto faktoroch, ako je povaha rozpúšťadla a použité východzie látky alebo činidla. Avšak všeobecne sme zistili, že je vhodné uskutočňovať reakciu pri teplote – 20 °C až 150 °C, výhodnejšie 0 °C až 100 °C. Doba nutná na reakciu sa tiež široko mení v závislosti na mnohých faktoroch, významne v závislosti na teplote a povahe reaktantov a použitého rozpúšťadla. Avšak za predpokladu, že sa reakcia uskutočňuje za preferovaných podmienok opísaných vyššie, obvykle postačuje doba 10 minút až 48 hodín, výhodnejšie 30 minút až 12 hodín.

Krok M5

V tomto kroku sa požadovaná cyklická aminoketónová zlúčenina všeobecného vzorca 47 získa tak, že sa hydrolyzuje cyklická enamínová zlúčenina všeobecného vzorca 46 pripravená v kroku M4 opísanom vyššie. Táto reakcia sa uskutočňuje tak, že sa cyklická enamínová zlúčenina všeobecného vzorca 46 uvedie do kontaktu s vodou v prítomnosti alebo bez prítomnosti rozpúšťadla s prídavkom alebo bez prídavku kyseliny alebo bázy.

Reakcie sa normálne a s výhodou uskutočňuje v prítomnosti rozpúšťadla. Neexistuje žiadne konkrétne obmedzenie povahy použitého rozpúšťadla za predpokladu, že nemá žiadny nepriaznivý vplyv na reakciu alebo na použité reaktanty a že rozpúšťa, aspoň do určitej miery, použité reaktanty. Príklady vhodných rozpúšťadiel zahŕňujú vodu alebo zmesi vody a organického rozpúšťadla (ktorého príklady zahŕňujú alifatické uhľovodíky, ako je pentán, hexán a neptán; aromatické uhľovodíky, ako je benzén, toluén a xylén; halogenované uhľovodíky, ako je dichlórmethan, chloroform, chlorid uhličitý a dichloreten; étery, ako je dietyléter, diizopropyléter, tetrahydrofurán a dioxán; alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol, izopropanol, butanol, *sek*-butanol, izobutanol a *terc*-butanol, - aprotické polárne rozpúšťadla, ako je *NN*-dimetylformamid, *N,N*-dimetylacetamid a dimetylsulfoxid; nitrily, ako je acetonitril; a estery, ako je metylacetát a etylacetát), pričom je preferovaná voda, zmesi vody a alkoholu a zmesi vody a éteru.

Použitá kyselina nie je nijako konkrétne obmedzená za predpokladu, že sa jedná o kyselinu, ktorá sa bežne používa ako kyselina v reakciách hydrolýzy, a jej príklady zahŕňujú minerálne kyseliny, ako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová a kyselina fosforečná, karboxylové kyseliny, ako je kyselina mravenčia, kyselina octová, kyselina propiónová a kyselina trifluóroctová, a sulfónové kyseliny, ako je kyselina metánsulfónová alebo kyselina etánsulfónová, z ktorých sú preferované kyselina chlorovodíková, kyselina sírová a kyselina octová. Reakcia hydrolýzy sa urýchľuje prídavkom kyseliny.

Použitá báza nie je nijako konkrétne obmedzená za predpokladu, že sa jedná o bázu, ktorá sa bežne používa ako báza v reakciách hydrolýzy, a jej príklady zahŕňujú hydridy alkalických kovov, ako je hydrid sodný a hydrid lítny, hydroxidy alkalických kovov, ako je hydroxid sodný a hydroxid draselný, uhličitany alkalických kovov, ako je uhličitan sodný a uhličitan draselný a amíny, ako je trietylamín, tributylamín, pyridín, pikolín a 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en, z ktorých sú preferované hydroxid sodný a hydroxid draselný.

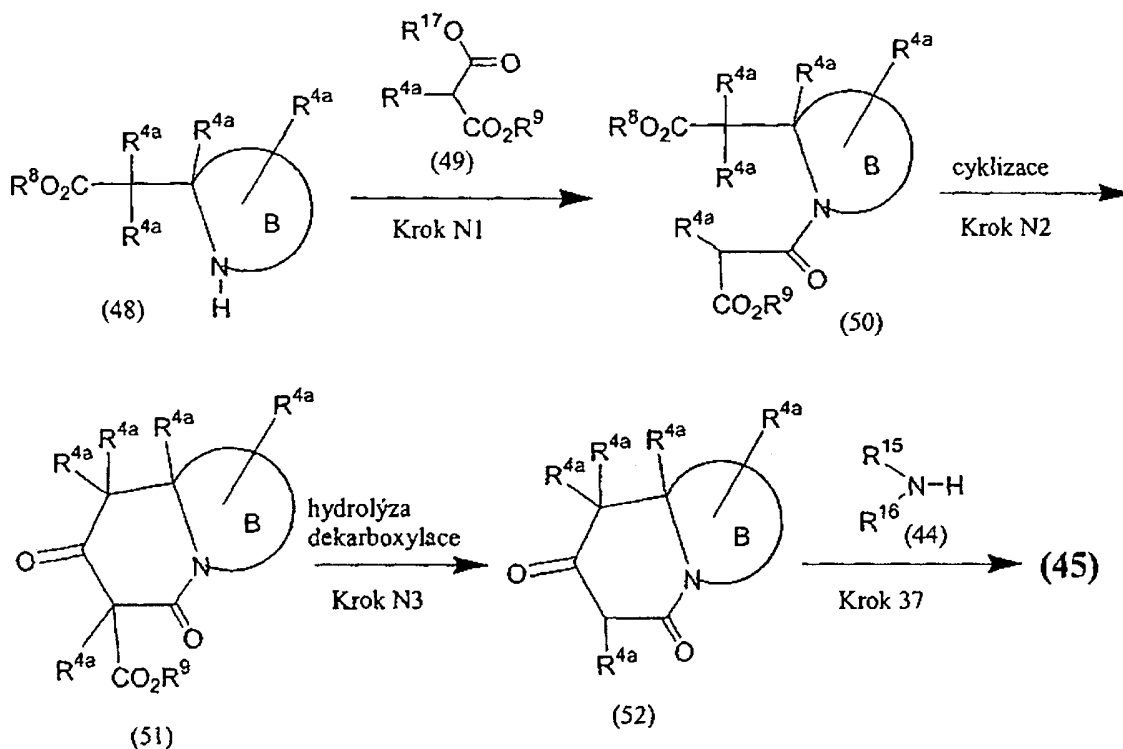
Reakcia sa uskutočňuje v širokom rozmedzí teplôt a presná reakčná teplota nie je pre predkladaný vynález kritická. Preferovaná reakčná teplota závisí na takýchto faktoroch, ako je povaha rozpúšťadla a použité východzie látky alebo

činidla. Avšak všeobecne sme zistili, že je vhodné uskutočňovať reakciu pri teplote - 20 °C až 150 °C, výhodnejšie 0 °C až 100 °C. Doba nutná na reakciu sa tiež široko mení v závislosti na mnohých faktoroch, významne v závislosti na teplote a povahe reaktantov a použitého rozpúšťadla. Avšak za predpokladu, že sa dvojstupňová reakcia uskutočňuje za preferovaných podmienok opísaných vyššie, obvykle postačuje doba 10 minút až 48 hodín, výhodnejšie 30 minút až 12 hodín.

Spôsob N

Zlúčeninu všeobecného vzorca 45, čo je medziprodukt na príprave cyklickej aminoketónovej zlúčeniny všeobecného vzorca 47 spôsobom M opísaným vyššie je možné tiež pripraviť spôsobom N uvedeným v nasledujúcej reakčnej schéme N.

Reakčná schéma N



V uvedených vzorcoch B, R^{4a} , R^8 , R^9 , R^{15} a R^{16} zodpovedajú definíciám uvedeným vyššie a R^{17} predstavuje atóm vodíka alebo chrániacu skupinu pre

karboxyl.

Chrániči skupina pre karboxyl v definícii R^{17} je akoákoliv chrániaca skupina bežne používaná v organickej chemii, s výhodou sa jedná o nižšiu alkylovú skupinu definovanú vyššie alebo aralkylovú skupinu definovanú vyššie.

Krok N1

V tomto kroku sa aminodiesterová zlúčenina všeobecného vzorca 50 pripravuje reakciou cyklickej aminokyselinovej esterovej zlúčeniny všeobecného vzorca 48 s derivátom kyseliny malónovej všeobecného vzorca 49 alebo jeho reaktívnym derivátom. Je možné použiť akúkoľvek techniku bežne používanú v oblasti organickej chémie pre amidačnú reakciu a tento krok je možné napríklad vykonať spôsobom opísaným v nasledujúcich postupoch (a) , (b) a (c) .

(a) Keď R^{17} je atóm vodíka, reakcia sa uskutočňuje v rozpúšťadle v prítomnosti kondenzačného činidla a v prítomnosti alebo bez prítomnosti bázy. Neexistuje žiadne konkrétne obmedzenie povahy použitého rozpúšťadla za predpokladu, že nemá žiadny nepriaznivý vplyv na reakciu alebo na použité reaktanty a že rozpúšťa, aspoň do určitej miery, použité reaktanty. Príklady vhodných rozpúšťadiel zahŕňujú alifatické uhľovodíky, ako je pentán, hexán a heptán; aromatické uhľovodíky, ako je benzén, toluén a xylén; halogenované uhľovodíky, ako je dichlórmetan, chloroform, chlorid uhličitý a dichloreten; étery, ako je dietyléter, diizopropyléter, tetrahydrofurán a dioxán; alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol, izopropanol, butanol, *sek*-butanol, izobutanol a *terc*-butanol; aprotické polárne rozpúšťadla, ako je *N,N*-dimetylformamid, *N,N*-dimetylacetamid a dimetylsulfoxid; nitrily, ako je acetonitril; estery, ako je metylacetát a etylacetát; vodu alebo zmesi uvedených rozpúšťadiel, z ktorých sú preferované halogenované uhľovodíky, étery a estery a preferovanejší sú dichlórmetán, tetrahydrofurán a etylacetát.

Je možné použiť akékoľvek vhodné kondenzačné činidlo, ktoré sa bežne používa v takýchto reakciách, a jeho príklady zahŕňujú dicyklohexylkarbodiimid, 1-etyl-3-(3-dimetyl-aminopropyl)karbodiimid, *N,N'*-karbonyldiimidazol a podobne.

Použitá báza nie je nijako konkrétne obmedzená za predpokladu, že je to báza používaná v takýchto reakciách a jej príklady zahŕňujú alkoxidy alkalických kovov, ako je metoxid sodný, etoxid sodný a *tert*-butoxid draselný; hydridy alkalických kovov, ako je hydrid sodný a hydrid lítny, hydroxidy alkalických kovov, ako je hydroxid sodný a hydroxid draselný, uhličitany alkalických kovov, ako je uhličitán sodný a uhličitán draselný a amíny, ako je trietylamín, tributylamín, pyridín, pikolín a 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en, z ktorých sú preferované amíny a preferovanejšie sú trietylamín, pyridín a 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en.

Reakcia sa uskutočňuje v širokom rozmedzí teplôt a presná reakčná teplota nie je pre predkladaný vynález kritická. Preferovaná reakčná teplota závisí na takýchto faktoroch, ako je povaha rozpúšťadla a použité východzie látky alebo činidla. Avšak všeobecne sme zistili, že je vhodné uskutočňovať reakciu pri teplote - 20 °C až 150 °C, výhodnejšie 0 °C až 100 °C. Doba nutná na reakciu sa tiež široko mení v závislosti na mnohých faktoroch, významne v závislosti na teplote a povahe reaktantov a použitého rozpúšťadla. Avšak za predpokladu, že sa reakcia uskutočňuje za preferovaných podmienok opísaných vyššie, obvykle postačuje doba 10 minút až 48 hodín, výhodnejšie 30 minút až 12 hodín.

V prípade, že R^{17} je atóm vodíka potom je možné alternatívne vykonať krok N1 tak, že sa zlúčenina všeobecného vzorca 49 prevedie na reaktívny derivát a potom sa pokračuje postupom (c) opísaným ďalej.

(b) Keď R^{17} je chrániaca skupina pre karboxyl (s výhodou nižšia alkylová skupina definovaná vyššie alebo aralkylová skupina definovaná vyššie) potom sa reakcia uskutočňuje zahrievaním v prítomnosti alebo bez prítomnosti rozpúšťadla.

Keď sa reakcia uskutočňuje v rozpúšťadle, je možné použiť rovnaké rozpúšťadlo, ktoré už bolo opísané vyššie vo spôsobu (a). Teplota reakcia je 30 °C až 100 °C s výhodou v rozsahu ± 5 °C teploty varu použitého rozpúšťadla. Najvýhodnejšie sa reakcia uskutočňuje tak, že sa reakčná zmes zahrieva k varu pod spätným chladičom.

Pokiaľ sa v tejto reakcii nepoužíva rozpúšťadlo, potom sa požadovaná

zlúčenina pripravuje zahrievaním zmesi zlúčenín všeobecných vzorcov 48 a 49. Reakcia sa uskutočňuje v širokom rozmedzí teplôt a presná reakčná teplota nie je pre predkladaný vynález kritická. Preferovaná reakčná teplota závisí na takýchto faktoroch, ako je povaha použitých východných látok. Avšak všeobecne sme zistili, že je vhodné uskutočňovať reakciu pri teplote 30 °C až 150 °C a s výhodou 50 °C až 120 °C. Doba nutná na reakciu sa tiež široko mení v závislosti na mnohých faktoroch, významne v závislosti na teplote a povahe reaktantov a použitého rozpúšťadla. Avšak za predpokladu, že sa reakcia uskutočňuje za preferovaných podmienok opísaných vyššie, obvykle postačuje doba 10 minút až 48 hodín, výhodnejšie 30 minút až 12 hodín.

(c) Keď sa používa reaktívny derivát zlúčeniny všeobecného vzorca 49, potom je tento derivát halogenid kyseliny, zmesový anhydrid, aktivovaný ester, aktivovaný amid a podobne a reakcia sa uskutočňuje v rozpúšťadle v prítomnosti kondenzačného činidla a v prítomnosti alebo bez prítomnosti bázy.

Halogenid kyseliny zlúčeniny všeobecného vzorca 49 sa pripravuje tak, že sa nechá reagovať zlúčenina všeobecného vzorca 49, v ktorej R^{17} je atóm vodíka, s halogenačným činidlom (napríklad tionylchlorid, oxalylchlorid a podobne), zmesový anhydrid sa pripravuje tak, že sa nechá reagovať zlúčenina všeobecného vzorca 49, v ktorej R^{17} je atóm vodíka, s halogenidom kyseliny (napríklad metylchlorkarbonátom, etylchlorkarbonátom a podobne), aktivovaný ester sa pripravuje tak, že sa nechá reagovať zlúčenina všeobecného vzorca 49, v ktorej R^{17} je atóm vodíka, so zlúčeninou obsahujúci hydroxylovú skupinu (napríklad *N*-hydroxysukcinimidom, *N*-hydroxyftalimidom a podobne) v prítomnosti kondenzačného činidla, ako sú činidla opísané vyššie v spôsobe (a), a aktivovaný amid (napríklad Weinrebov amid) sa pripravuje tak, že sa nechá reagovať zlúčenina všeobecného vzorca 49, v ktorej R^{17} je atóm vodíka, s *N*- (nižší alkoxy)-*N*-(nižší alkyl)hydroxylaminom (napríklad *N*-metoxy-*N*-metylhydroxylamin a podobne) v prítomnosti kondenzačného činidla, ako sú činidla opísané vyššie v spôsobe (a). Každú z týchto opísaných reakcií je možné vykonať za reakčných podmienok obvykle používaných v organickej syntetickej chémii pre takéto reakcie.

Čo sa týka rozpúšťadla, kondenzačného činidla a bázy, tak je možné použiť

rozpúšťadla, kondenzačné činidla a bázy opísané vyššie v spôsobe (a).

Reakcia sa uskutočňuje v širokom rozmedzí teplôt a presná reakčná teplota nie je pre predkladaný vynález kritická. Preferovaná reakčná teplota závisí na takýchto faktoroch, ako je povaha rozpúšťadla a použité východzie látky alebo činidla. Avšak všeobecne sme zistili, že je vhodné uskutočňovať reakciu pri teplote - 20 °C až 150 °C, výhodnejšie 0 °C až 100 °C. Doba nutná na reakciu sa tiež široko mení v závislosti na mnohých faktoroch, významne v závislosti na teplote a povahe reaktantov a použitého rozpúšťadla. Avšak za predpokladu, že sa reakcia uskutočňuje za preferovaných podmienok opísaných vyššie, obvykle postačuje doba 10 minút až 48 hodín, výhodnejšie 30 minút až 12 hodín.

Kroky N2 a N3

V krokoch N2 a N3 sa ketolaktamová zlúčenina všeobecného vzorca 52 pripravuje tak, že sa najprv vykoná Dieckmannova reakcia s amidodisterovou zlúčeninou všeobecného vzorca 50 vyrobenej v kroku N1 opísanom vyššie tak, že sa získa ketolaktamová esterová zlúčenina všeobecného vzorca 51, a potom sa s takto získaným produktom vykoná hydrolytická a dekarboxylačná reakcia. Tieto kroky sa vykonávajú rovnakým spôsobom, ktorý už bol opísaný v krokoch I2 a I3.

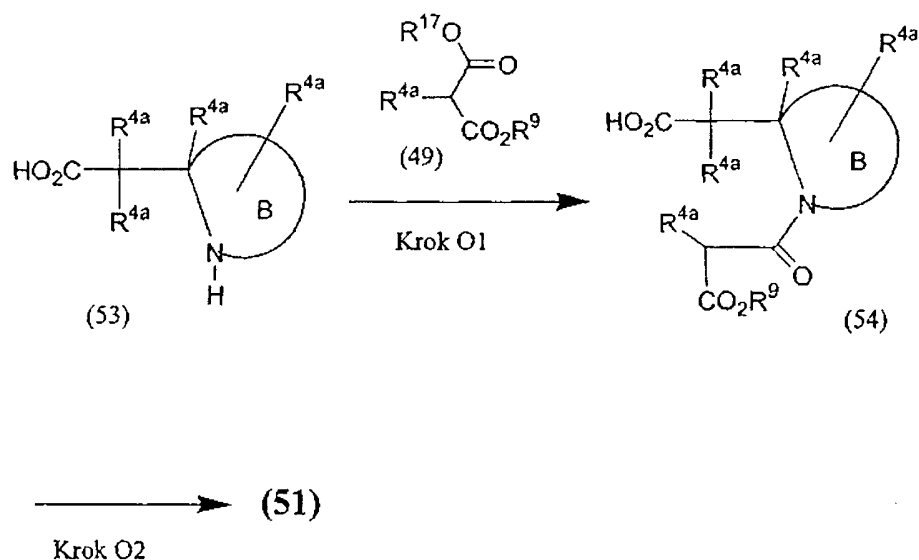
Krok N4

V tomto kroku sa cieľová cyklická enaminolaktamová zlúčenina všeobecného vzorca 45 pripravuje tak, že sa nechá reagovať ketolaktamová zlúčenina všeobecného vzorca 52 získaná v kroku N3 opísanom vyššie so sekundárnou amínovou zlúčeninou všeobecného vzorca 44 a táto reakcia sa uskutočňuje spôsobom, ktorý už bol opísaný vyššie v kroku M3.

Spôsob O

Zlúčeninu všeobecného vzorca 51, čo je medziprodukt zo spôsobu N opísaného vyššie, je možné tiež pripraviť spôsobom O podľa nasledujúcej reakčnej schémy O.

Reakčná schéma O



V uvedených vzorcoch B, R^{4a} , R^9 a R^{17} zodpovedajú definíciám uvedeným vyššie.

Krok O1

V tomto kroku sa amidomonoesterová zlúčenina všeobecného vzorca 54 pripravuje tak, že sa nechá reagovať cyklická aminokyselinová zlúčenina všeobecného vzorca 53 s derivátom malónovej kyseliny všeobecného vzorca 49 alebo jeho reaktívnym derivátom. Tento krok sa uskutočňuje spôsobom, ktorý už bol opísaný vyššie v postupoch (a), (b) a (c) kroku N1.

Krok O2

V tomto kroku sa cieľová ketolaktam esterová zlúčenina všeobecného vzorca 51 pripravuje intramolekulovou kondenzáciou karboxylovej skupiny a aktívnej metylénovej skupiny amidomonoesterovej zlúčeniny všeobecného vzorca 54 pripravenej vyššie v kroku O1. V tomto kroku sa zlúčenina všeobecného vzorca 54 buď používa v nederivatizovanej forme alebo po prevedení na reaktívny derivát.

(a) V prípade, že je zlúčenina všeobecného vzorca 54 použitá v nederivatizovanej forme, reakcia sa uskutočňuje v rozpúšťadle v prítomnosti kondenzačného činidla a v prítomnosti alebo bez prítomnosti bázy.

Neexistuje žiadne konkrétne obmedzenie povahy použitého rozpúšťadla za predpokladu, že nemá žiadny nepriaznivý vplyv na reakciu alebo na použité reaktanty a že rozpúšťa, aspoň do určitej miery, použité reaktanty. Príklady vhodných rozpúšťadiel zahŕňujú halogénované uhľovodíky, ako je dichlórmétán, chloroform, chlorid uhličitý a dichloreťán; étery, ako je dietyléter, diizopropyléter, tetrahydrofurán a dioxán; alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol, izopropanol, butanol, sek-butanol, izobutanol a *terc*-butanol; aprotické polárne rozpúšťadla, ako je *N,N*-dimetylformamid, *N,N*-dimetylacetamid a dimetylsulfoxid; nitrily, ako je acetonitril a estery, ako je metylacetát a etylacetát; vodu alebo zmesi uvedených rozpúšťadiel, z ktorých sú preferované halogénované uhľovodíky, étery a estery a preferovanejšie sú dichlórmétán, tetrahydrofurán a etylacetát.

Je možné použiť akékoľvek vhodné kondenzačné činidlo, ktoré sa bežne používa v takýchto reakciách, a jeho príklady zahŕňujú dicyklohexylkarbodiimid, 1-etyl-3-(3-dimetyl-aminopropyl)karbodiimid, *N,N'*-karbonyldiimidazol a podobne.

Použitá báza nie je nijako konkrétne obmedzená za predpokladu, že je to báza používaná v takýchto reakciách a jej príklady zahŕňujú alkoxidy alkalických kovov, ako je metoxid sodný, etoxid sodný a *terc*-butoxid draselný; hydridy alkalických kovov, ako je hydrid sodný a hydrid lítny, hydroxidy alkalických kovov, ako je hydroxid sodný a hydroxid draselný, uhličitany alkalických kovov, ako je uhličitan sodný a uhličitan draselný a amíny, ako je trietylamin, tributylamin, pyridín, pikolín a 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en, z ktorých sú preferované amíny a preferovanejšie sú trietylamin, pyridín a 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en.

Reakcia sa uskutočňuje v širokom rozmedzí teplôt a presná reakčná teplota nie je pre predkladaný vynález kritická. Preferovaná reakčná teplota závisí na takýchto faktoroch, ako je povaha rozpúšťadla a použité východzie látky alebo činidla. Avšak všeobecne sme zistili, že je vhodné uskutočňovať reakciu pri teplote - 20 °C až 150 °C, výhodnejšie 0 °C až 100 °C. Doba nutná na reakciu sa tiež široko

mení v závislosti na mnohých faktoroch, významne v závislosti na teplote a povahe reaktantov a použitého rozpúšťadla. Avšak za predpokladu, že sa reakcia uskutočňuje za preferovaných podmienok opísaných vyššie, obvykle postačuje doba 10 minút až 48 hodín, výhodnejšie 30 minút až 12 hodín.

(b) Keď sa zlúčenina všeobecného vzorca 54 používa až po prevedení na reaktívny derivát, príklady reaktívnych derivátov zahrňujú halogenidy kyseliny, zmesové anhydridy, aktivované estery, aktivované amidy a podobne.

Halogenidy kyseliny sa pripravujú tak, že sa nechá reagovať zlúčenina všeobecného vzorca 54 s halogenačným činidlom (napríklad tionylchlorid, oxalylchlorid a podobne), zmesový anhydrid sa pripravuje tak, že sa nechá reagovať zlúčenina všeobecného vzorca 54 s halogenidom kyseliny (napríklad metylchlorkarbonátom, etylchlorkarbonátom a podobne), aktivovaný ester sa pripravuje tak, že sa nechá reagovať zlúčenina všeobecného vzorca 54 so zlúčeninou obsahujúcou hydroxylovú skupinu (napríklad *N*-hydroxysukcinimidom, *N*-hydroxyftalimidom a podobne) v prítomnosti kondenzačného činidla, ako sú činidla opísané vyššie v spôsobe (a), a aktivovaný amid (napríklad Weinrebov amid) sa pripravuje tak, že sa nechá reagovať zlúčenina všeobecného vzorca 54 s *N*-(nižší alkoxy)-*N*-(nižší alkyl)hydroxylamínom (napríklad *N*-metoxy-*N*-metylhydroxylamín a podobne) v prítomnosti kondenzačného činidla, ako sú činidla opísané vyššie v spôsobe (a). Každú z týchto opísaných reakcií je možné vykonať za reakčných podmienok obvykle používaných v organickej syntetickej chémii pre takejto reakcii.

Cyklizácia takeého reaktívneho derivátu sa obvykle uskutočňuje v rozpúšťadle v prítomnosti alebo bez prítomnosti bázy.

Čo sa týka rozpúšťadla, kondenzačného činidla a bázy, tak je možné použiť rozpúšťadla, kondenzačné činidla a bázy opísané vyššie v spôsobe (a).

Reakcie sa uskutočňuje v širokom rozmedzí teplôt a presná reakčná teplota nie je pre predkladaný vynález kritická. Preferovaná reakčná teplota závisí na takýchto faktoroch, ako je povaha rozpúšťadla a použité východzie látky alebo činidla. Avšak všeobecne sme zistili, že je vhodné uskutočňovať reakciu pri teplote -

ktorá je prípadne substituovaná aspoň jedným substituentom vybratým zo substituentu skupiny α a substituentu skupiny β , ktoré boli definované vyššie,

skupiny R^{19} sú rovnaké alebo rôzne a každá z nich predstavuje nižšiu alkylovú skupinu definovanú vyššie alebo halogénovanú nižšiu alkylovú skupinu definovanú vyššie alebo dve skupiny R^{19} prípadne dohromady tvoria nižšiu alkylenovú skupinu definovanú vyššie,

R^{20} predstavuje nižšiu alkylovú skupinu definovanú vyššie,

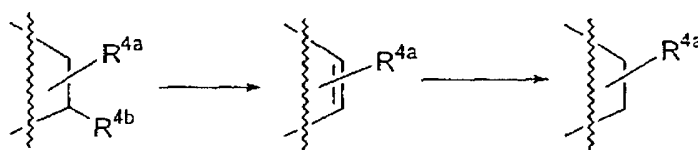
R^{21} predstavuje atóm vodíka alebo nižšiu alkylovú skupinu definovanú vyššie

a

R^{22} predstavuje nižšiu alkylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná aspoň jedným substituentom vybratým zo substituentu skupiny α , nižšiu alkenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná aspoň jedným substituentom vybratým zo substituentu skupiny α , nižšiu alkynylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná aspoň jedným substituentom vybratým zo substituentu skupiny α , aralkylovú skupinu alebo cykloalkylovú skupinu definovanú vyššie v definícii substituentu skupiny β alebo

arylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná aspoň jedným substituentom vybratým zo substituentu skupiny α a substituentu skupiny β definovanej vyššie.

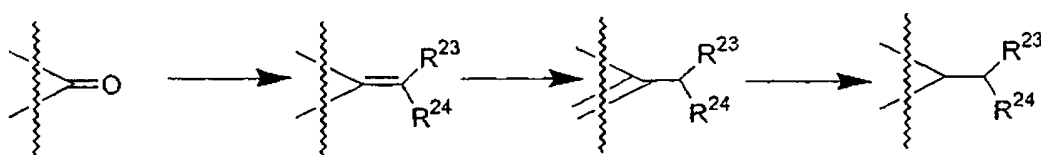
Ďalej, keď R^4 je atóm halogénu, hydroxylová skupina, kyanoskupina alebo nižšiu alkylsulfonylová skupina, potom je možné R^4 previesť na atóm vodíka tak, že sa vytvorí dvojité väzba a potom sa vykoná redukcia tejto dvojitej väzby bežným spôsobom, ako je uvedené v nasledujúcej schéme.



V uvedených vzorcoch R^{4a} má rovnaký význam, ktorý už bol uvedený vyššie a

R^{4b} predstavuje atóm halogénu, hydroxylovú skupinu, kyanoskupinu alebo nižšiu alkylsulfonylovú skupinu.

V prípade, že R^4 predstavuje nižšiu alkylidenovú skupinu alebo aralkylidenovú skupinu, potom je možné takúto zlúčeninu pripraviť zo zodpovedajúceho oxo derivátu tak ako je uvedené v nasledujúcej schéme. Následne je možné alkylidenylovú alebo aralkylidenovú zlúčeninu previesť na zodpovedajúci alkylový alebo aralkylový derivát tak, že sa redukuje dvojité väzby.



V uvedených vzorcoch sú R^{23} a R^{24} rovnaké alebo rôzne a každé z nich predstavuje atóm vodíka, nižšiu alkylovú skupinu definovanú vyššie, aryllovú skupinu definovanú vyššie alebo aralkylovú skupinu definovanú vyššie.

Po ukončení každej z reakcií opísaných vyššie v krokoch spôsobu A až spôsobu O je možné požadovanú zlúčeninu izolovať z reakčnej zmesi bežným spôsobom. Napríklad ju je možné získať tak, že sa podľa potreby reakčná zmes neutralizuje, nerozpustné podiely, pokiaľ nejaké sú, sa odstránia filtráciou, pridajú sa organické rozpúšťadla, ktoré spolu nie sú vzájomne miešateľné, ako je voda a etylacetát, vykoná sa premytie vodou a podobne, oddelí sa organická vrstva obsahujúca požadovanú zlúčeninu, vysuší sa bezvodým síranom horečnatým a podobne a potom sa odparí rozpúšťadlo.

Pokiaľ je to nutné potom je možné takto získanú zlúčeninu izolovať a čistiť použitím bežných postupov ako je kryštalizácia alebo prežrážanie alebo chromatograficky. Príklady chromatografie zahŕňujú adsorpčnú kolónovú chromatografiu použitím nosiča ako je silikagél, alumina alebo magnézium-silikagél typu Florisil, chromatografiu použitím syntetického adsorbentu, napríklad chromatografiu na rozdeľovači kolóny použitím nosiča ako je Sephadex LH-20 (produkt firmy Pharmacia), Amberlite XAD-11 (produkt firmy Rohm & Haas) alebo

Diaion HP-20 (produkt firmy Mitsubishi Chemical), iónovo výmennou chromatografie a kolónovou chromatografiou na normálnej fáze alebo reverznou fázou (HPLC) použitím silikagélu alebo alkylovaného silikagélu. Pokiaľ je to nutné potom je možné pre izoláciu a čistenie požadovanej zlúčeniny použiť dve alebo viac týchto techník.

Pyrolové deriváty podľa predkladaného vynálezu vykazujú vynikajúcu inhibičnú aktivitu proti produkcii zápalových cytokínov. Preto sú účinné ako lieky, najmä ako činidlo na prevenciu alebo liečbu chorôb, pri ktorých sa zúčastňujú vyššie zápalové cytokíny. Príklady takýchto liekov zahŕňujú analgetika, protizápalové lieky a virucidy a činidlá na prevenciu alebo liečbu chronickej reumatickej artritídy, osteoartritídy, alergických ochorení, astmy, septikémie, lupienky, osteoporózy, autoimunitných ochorení (napr. systémového lupus erytematodes, vredovej kolitídy a Cronového ochorenia), cukrovky, nefritídy, hepatitídy, rakoviny, ischemickej srdcovej choroby, Alzheimerovej choroby a arterioskleróze.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich farmakologicky prijateľné soli, estery a ďalšie deriváty podľa predkladaného vynálezu je možné podávať rôznymi cestami.

Príklady týchto spôsobov podania zahŕňujú orálne podania vo forme tabliet, kapsúl, granúl, práškov alebo sirupov a parenterálne podania vo forme injekcií alebo čípkov. Takéto prípravky je možné vyrobiť známym spôsobom použitím aditív, ako sú excipienty, lubrikanty, pojiva, dezintegrátory, stabilizátory, látky korigujúce zmyslové nepríjemné vlastnosti liekov a riedidla.

Príklady vhodných excipientov zahŕňujú organické excipienty, ktorých príklady zahŕňujú deriváty cukru, ako je laktóza, sacharóza, dextróza, mannitol a sorbitol, deriváty škrobu, ako je kukuričný škrob, zemiakový škrob, α -škrob, dextrín a karboxymetylškrob, deriváty celulózy, ako je kryštalická celulóza, málo substitúovaná hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmetylcelulóza a sodná soľ vnútorne zosieťované karboxymetylcelulózy, arabská guma, dextran a pululan a anorganické excipienty, ktorých príklady zahŕňujú silikátové deriváty, ako je mäkký anhydrid kyseliny kremičitej, syntetický kremičitan hlinitý a hlinitometakremičitan horečnatý, fosforečnany, ako je fosforečnan vápenatý, uhličitan, ako je uhličitan vápenatý a sírany, ako je síran vápenatý.

Príklady vhodných lubrikantov zahrňujú kyselinu steárovú, soli kovov s kyselinou steárovou, ako je stearan vápenatý a stearan horečnatý, talek, koloidný oxid kremičitý, vosky, ako je včelí vosk a spermacet, kyselina boritá, kyselina adipová, sírany, ako je síran sodný, glykol, kyselina fumarová, benzoát sodný, DL-leucín, sodné soli alifatických kyselín, laurylsulfáty, ako je laurylsulfát sodný a laurylsulfát horečnatý; deriváty kyseliny kremičitej, ako je anhydrid kyseliny kremičitej a hydrát kyseliny kremičitej, a deriváty škrobu, ktorých príklady už boli uvedené vyššie ako vhodné excipienty.

Príklady vhodných pojív zahrňujú polyvinylpyrolidon, Macrogol™ a zlúčeniny podobné tým, ktoré už boli uvedené vyššie ako vhodné excipienty.

Príklady vhodných dezintegrátorov zahrňujú zlúčeniny podobné tým, ktoré už boli uvedené vyššie ako vhodné excipienty, a chemicky upravené deriváty škrobu alebo celulózy, ako je sodná soľ kroskarmelózy, sodná soľ karboxymetylškrobu a zosieťovaný polyvinylpyrolidon.

Príklady vhodných stabilizátorov zahrňujú estery paraoxybenzoátu, ako je metylparaben a propylparaben, alkoholy, ako je chlorbutanol, benzylalkohol a fenetylalkohol, benzalkonium-chlorid, deriváty fenolu, ako je fenol, kresol, timerosal, dehydrooctová kyselina a kyselina sorbová. Príklady vhodných látok korigujúcich zmyslovo nepríjemné vlastnosti liekov zahrňujú sladidlá, okyslovače a príchute, ktoré sa k tomuto účelu bežne používajú.

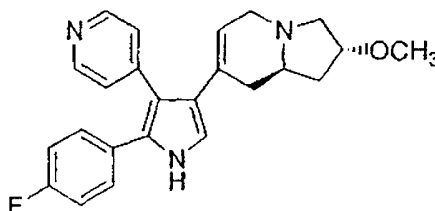
Dávka zlúčeniny všeobecného vzorca I, alebo jej farmakologicky prijateľné soli, esteru alebo iného derivátu podľa predkladaného vynálezu sa bude meniť v závislosti na mnohých faktoroch vrátane liečenej choroby, veku pacienta a spôsobov podávania. Pri orálnom podaní sa dospelému podáva množstvo 0,1 mg (s výhodou 5,0 mg) denne ako dolný limit a 2000 mg (s výhodou 500 mg) denne ako horný limit. Toto množstvo je možné podávať v jednej alebo v niekoľkých dávkach v závislosti na stave pacienta. Pri podávaní intravenózne sa dospelému podáva množstvo 0,01 mg (s výhodou 0,05 mg) denne ako dolný limit a 200 mg (s výhodou 50 mg) denne ako horný limit. Toto množstvo je možné podávať v jednej, alebo v niekoľkých dávkach v závislosti na stave pacienta.

Nasledujúce príklady, preparatívne príklady, príklady prípravkov a testovacie príklady sú určené na ďalšiu ilustráciu predkladaného vynálezu a nie sú určené ako akékoľvek obmedzenia rámca predkladaného vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

2-(4-Fluórfenyl)-4-[(2, 8a*S*)-2-metoxy-1,2,3,5,8,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol (Zlúčenina č. 4-15)



1 (i) 4-Etoxykarbonyl-2-(4-flórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol

36 ml (54,7 mmólu) 1,53 M roztoku butyllítia v hexáne bolo pridané do 240 ml tetrahydrofuránu. Potom bol k výslednému roztoku pri -45 °C pridaný roztok 15,90 g (54,7 mmólu) *o*-(*p*-toluénsulfonyl)-4-fluórbenzylizokyanidu v 120 ml tetrahydrofuránu a výsledná reakčná zmes bola pri uvedenej teplote miešaná počas 10 minút. Potom bolo pridané 25,00 g (273 mmólu) 95% bromidu lítneho a výsledná reakčná zmes bola miešaná počas 30 minút a potom bol pridaný roztok 8,73 g (49,2 mmólu) etyl-3-(4-pyridyl)akrylatu v 120 ml tetrahydrofuránu. Výsledná reakčná zmes potom bola miešaná počas 1 hodiny pri uvedenej teplote a potom bol chladiaci kúpeľ odstavený a počas ďalšej hodiny bola reakčná zmes miešaná pri laboratórnej teplote. Potom bolo pridané 500 ml vody a výsledná zmes bola extrahovaná etylacetátom. Organické extrakty boli premyté vodou, vysušené bezvodým síranom sodným a potom boli odparené za zníženého tlaku, čím bola získaná pevná látka. Pevná látka bola premytá dietyléterom, čím bolo získaných 13,61 g (výťažok 89 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule vo forme svetle žltého prášku.

¹H-NMR spektrum (500 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,84 (1H, široký singlet);
 8,51 (2H, dublet, J=7 Hz);
 7,58 (1H, dublet, J=3 Hz);
 7,21 (2H, dublet, J=6 Hz);
 7,11 (2H, dublet dubletov, J=9 Hz, 5 Hz);
 6,97 (2H, triplet, J=9 Hz);
 4,18 (2H, kvartet, J=7 Hz);
 1,20 (3H, triplet, J=7 Hz).

1 (ii) 2-(4-Fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol 15,00 g (48,3 mmólu) 4-etoxy-karbonyl-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrolu (získaného postupom opísaným vyššie v príklade 1 (i)) bolo rozpustené v zmesi 90 ml kyseliny octovej, 30 ml kyseliny sírovej a 60 ml vody a výsledný roztok bol miešaný počas 16 hodín pri teplote 100 °C. Po vychladnutí na laboratórnu teplotu bola reakčná zmes pred extrakciou etylacetátom zalkalizovaná prídavkom 10% vodného roztoku hydroxidu sodného. Takto získané organické extrakty boli premyté vodou, vysušené bezvodým síranom sodným a potom odparené za zníženého tlaku, čím bolo získaných 11,40 g (výťažok 99 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule vo forme svetle červeného prášku.

¹H-NMR spektrum (500 MHz, CDCl₃) δ ppm:

9,78 (1H, široký singlet);
 8,42 (2H, dublet, J=7 Hz);
 7,37 (2H, dublet dubletov, J=9 Hz, 5 Hz);
 7,22 (2H, dublet, J=6 Hz);
 7,06 (2H, triplet, J=9 Hz);
 6,90 (1H, triplet, J=3 Hz);
 6,47 (1H, triplet, J=3 Hz).

1 (iii) 2-(4-Fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1-triizopropyl-silyl-1*H*-pyrol

11,30 g (47,4 mmólu) 2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrolu (získaného postupom opísaným vyššie v príklade 1 (ii)) bolo rozpustené v 300 ml tetrahydrofuránu. K výslednému roztoku bolo pri teplote -78 °C pridaných 31 ml (47,4 mmólu) 1,57 M roztoku butyllítia v hexáne. Po 10 minútach miešania pri uvedenej

teplote bolo pridané 13,4 ml (49,8 mmólu) triizopropylsilyltrifluórmetylsulfonátu. Výsledná reakčná zmes bola miešaná počas 30 minút pri laboratórnej teplote. Potom bolo pridané 200 ml vody a 300 ml nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a výsledná zmes bola extrahovaná etylacetátom. Organické extrakty boli premyté vodou, vysušené bezvodým síranom sodným a potom odparené za zníženého tlaku, čím bolo získaných 18,70 g (kvantitatívny výťažok) zlúčeniny uvedenej v titule vo forme červenofialového oleja.

¹H-NMR spektrum (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

8,25 (2H, dublet, J=6 Hz);

7,39 (2H, dublet dubletov, J=9 Hz, 6 Hz);

7,28 (2H, triplet, J=9 Hz) ;

7,00 (1H, dublet, J=3 Hz);

6,91 (2H, dublet, J=7 Hz);

6,71 (1H, dublet, J=3 Hz);

1,15 až 1,05 (3H, multiplet) ;

0,98 (18H, dublet, J=8 Hz).

1 (iv) 4-Bróm-2- (4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)--triizo-propylsilyl-1*H*-pyrol

18,70 g (47,4 mmólu) 2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1-triizopropylsilyl-1*H*-pyrolu (získaného postupom opísaným vyššie v príklade 1(iii)) bolo rozpustené v 300 ml tetrahydrofuránu. K tomuto roztoku bola postupne pri teplote -78°C pridaná suspenzia 8,61 g (47,4 mmólu) *N*-bromsukcinimidu v 100 ml tetrahydrofuránu. Výsledná reakčná zmes potom bola miešaná počas 6 h pri teplote -78 °C a potom 1 h pri laboratórnej teplote, ďalej bolo pridané 400 ml hexánu a nerozpustné podiely boli odfiltrované. Filtrát bol odparený za zníženého tlaku. Výsledný odparok bol čistený chromatografiou na silikagélovej kolóne mobilnou fázou 2 : 1 (objemovo) hexán : etylacetát, čím bolo získaných 9,57 g (výťažok 43 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule vo forme svetle žltých hranolov.

¹H-NMR spektrum (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

8,36 (2H, dublet, J=6 Hz);

7,34 (2H, dublet dubletov, J=9 Hz, 6 Hz) ;

7,18 (2H, triplet, J=9 Hz);

7,12 (1H, singlet);
 7,04 (2H, dublet, J=6 Hz);
 1,16 až 1,08 (3H, multiplet);
 0,99 (18H, dublet, J=8 Hz).

1 (v) 2-(4-Fluórfenyl)-4-[(2*R*,8*aS*)-2-metoxo-1,2,3,5,8,8*a*-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol

3,00 g (6,34 mmólu) 4-bróm-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1-triizopropylsilyl-1*H*-pyrolu (získaného postupom opísaným vyššie v príklade 1(iv)) bolo rozpustené v 60 ml tetrahydrofuránu. K tomuto roztoku bolo pri teplote -78 °C pridané 4,63 ml (6,97 mmólu) 1,6 M roztoku butyllítia v hexáne. Potom bola reakčná zmes miešaná 10 minút pri teplote -78 °C a pri uvedenej teplote potom bolo pridaných 1,29 g (7,60 mmólu) (2*R*,8*aS*)-2-metoxo-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-oktahydro-indolizín-7-ónu (pripraveného postupom opísaným ďalej v preparatívnom príklade 1). Výsledná reakčná zmes potom bola miešaná počas 2 h pri teplote -78 °C a potom 1 h pri laboratórnej teplote. Potom bol pridaný nasýtený roztok hydrogénuhličitanu sodného vo vode a reakčná zmes potom bola extrahovaná etylacetátom. Organický extrakt bol premytý vodou, vysušený bezvodým síranom sodným a potom odparený za zníženého tlaku.

Odparok bol rozpustený v 40 ml dichlóretánu, k výslednému roztoku bolo pridaných 1,95 ml (25,3 mmólu) kyseliny trifluóroctovej a výsledná reakčná zmes bola zahrievaná počas 1 hodiny k varu pod spätným chladičom. Po ochladení na laboratórnu teplotu bola reakčná zmes odparená za zníženého tlaku. Takto získaný odparok bol rozpustený v 30 ml tetrahydrofuránu. Do výsledného roztoku bolo pridaných 25,3 ml (25,3 mmólu) 1 M roztoku tetrabutylamonium-fluoridu v tetrahydrofuráne a výsledná reakčná zmes potom bola miešaná počas 10 minút pri laboratórnej teplote. Potom bola pridaná voda a výsledná reakčná zmes bola okyslená 1 M kyselinou chlorovodíkovou a extrahovaná etylacetátom. Vodná vrstva bola zalkalizovaná prídavkom uhličitanu sodného a potom extrahovaná etylacetátom. Organický extrakt bol premytý vodou, vysušený bezvodým síranom sodným a potom odparený za zníženého tlaku. Výsledný odparok bol čistený chromatografiou na silikagélovej kolóne mobilnou fázou 100 : 10 : 1 (objemovo) etylacetát : metanol : izopropylamín, čím bolo získaných 545 mg (výtťažok 22 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule (hodnota R_f = 0,45) vo forme svetle hnedého prášku.

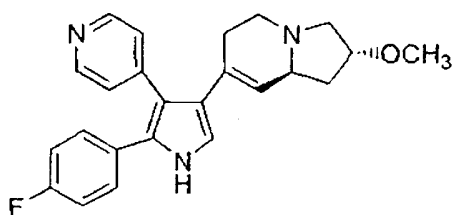
Teplota topenia: 203 až 205 °C (rozkl.)

¹H-NMR spektrum (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

11,38 (1H, široký singlet);
 8,44 (2H, dublet, J=6 Hz);
 7,20 až 7,06 (6H, multiplet);
 6,90 (1H, dublet, J=3 Hz);
 5,27 až 5,22 (1H, multiplet);
 3,92 až 3,85 (1H, multiplet);
 3,40 (1H, dublet dubletov, J=9 Hz, 7 Hz);
 3,29 až 3,19 (1H, multiplet);
 3,16 (3H, singlet);
 2,71 až 2,62 (1H, multiplet);
 2,37 až 2,20 (2H, multiplet);
 2,04 až 1,90 (2H, multiplet);
 1,88 až 1,80 (1H, multiplet);
 1,51 až 1,41 (1H, multiplet).

Príklad 2

2-(4-Fluórfenyl)-4-[(2*R*,8*aS*)-2-metoxi-1,2,3,5,6,8*a*-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol (Zlúčenina č. 1-303)



Silikagélou kolónovou chromatografiou uskutočnenou vyššie v príklade 1 (v) bolo tiež získaných 300 mg (výťažok 12 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule (hodnota R_f = 0,40) vo forme svetle hnedého prášku.

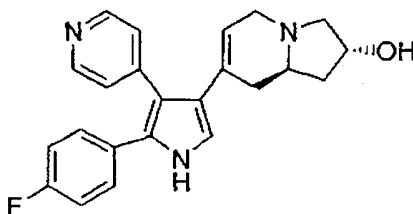
Teplota topenia: 198 až 200 °C (rozkl.)

¹H-NMR spektrum (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

11,39 (1H, široký singlet);
 8,44 (2H, dublet, J=6 Hz);
 7,21 až 7,05 (6H, multiplet);
 6,92 (1H, dublet, J=3 Hz);
 5,16 až 5,11 (1H, multiplet);
 3,92 až 3,84 (1H, multiplet);
 3,39 až 3,25 (1H, multiplet);
 3,23 až 3,11 (1H, multiplet);
 3,15 (3H, singlet);
 3,05 (1H, dublet dubletov, J=10 Hz, 6 Hz);
 2,86 až 2,77 (1H, multiplet);
 2,64 až 2,54 (1H, multiplet);
 2,30 až 2,19 (1H, multiplet);
 2,10 až 2,00 (1H, multiplet);
 1,76 až 1,67 (1H, multiplet);
 1,48 až 1,38 (1H, multiplet).

Príklad 3

2-(4-Fluórfenyl)-4-[(2*R*,8*aS*)-2-hydroxy-1,2,3,5,8,8*a*-hexa-hydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol (Zlúčenina č. 4-14)



Rovnakým spôsobom, ktorý bol opísaný v príklade 1 (v) vyššie, bola uskutočnená reakcia a silikagelová kolónová chromatografia (mobilnou fázou 100 : 10 : 2,5 (objemovo) etylacetát : metanol : izopropylamín) použitím (2*R*,8*aS*)-2-(*terc*-

butyldimetylsilyloxy)-1,2,3,5,6,7,8,8a-okta-hydroindolizín-7-onu (pripraveného postupom opísaným ďalej v preparatívnom príklade 2) namiesto (2*R*,8a*S*)-2-metoxy-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydroindolizín-7-ónu, čím bolo získaných 587 mg (výťažok 25 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule (hodnota $R_f = 0,25$) vo forme svetle hnedého prášku.

Teplota topenia: 208 až 210 °C (rozkl.)

$^1\text{H-NMR}$ spektrum (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm:

11,37 (1H, široký singlet);

8,44 (2H, dublet, $J=6$ Hz);

7,20 až 7,06 (6H, multiplet);

6,90 (1H, dublet, $J=3$ Hz);

5,26 až 5,22 (1H, multiplet);

4,72 (1H, dublet, $J=4$ Hz);

4,25 až 4,16 (1H, multiplet);

3,38 až 3,27 (1H, multiplet);

3,25 až 3,17 (1H, multiplet);

2,72 až 2,63 (1H, multiplet);

2,45 až 2,35 (1H, multiplet);

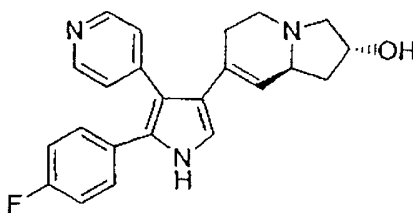
2,26 až 2,18 (1H, multiplet);

1,98 až 1,87 (2H, multiplet);

1,71 až 1,64 (1H, multiplet); 1,57 až 1,46 (1H, multiplet).

Príklad 4

2-(4-Fluórfenyl)-4-[(2*R*,8a*S*)-2-hydroxy-1,2,3,5,6,8a-hexa-hydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol (Zlúčenina č. 1-302)



Silikagélou kolónovou chromatografiou uskutočnenou vyššie v príklade 3 bolo tiež získaných 213 mg (výťažok 9 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule (hodnota $R_f = 0,20$) vo forme svetle hnedého prášku.

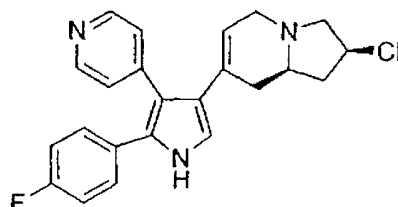
Teplota topenia: 209 až 211 °C (rozkl.)

^1H -NMR spektrum (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm:

11,38 (1H, široký singlet);
8,44 (2H, dublet, $J=5$ Hz);
7,20 až 7,05 (6H, multiplet);
6,90 (1H, dublet, $J=3$ Hz);
5,16 až 5,12 (1H, multiplet);
4,63 (1H, dublet, $J=5$ Hz);
4,25 až 4,16 (1H, multiplet);
3,30 až 3,20 (1H, multiplet);
3,00 (1H, dublet dubletov, $J=10$ Hz, 6 Hz);
2,84 až 2,74 (1H, multiplet);
2,63 až 2,53 (1H, multiplet);
2,40 (1H, dublet dubletov, $J=10$ Hz, 4 Hz);
2,27 až 2,16 (1H, multiplet);
2,08 až 1,98 (1H, multiplet);
1,62 až 1,52 (1H, multiplet);
1,52 až 1,42 (1H, multiplet).

Príklad 5

4-[(2*S*,8*aS*)-2-Chlór-1,2,3,5,8,8*a*-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol (Zlúčenina č. 4-23)



Rovnakým spôsobom, ktorý bol opísaný v príklade 1 (v) vyššie, bola uskutočnená reakcia a silikagelová kolónová chromatografia (mobilnou fázou 40 :1: 1 (objemovo) etylacetát : metanol : izopropylamín) použitím (2*S*,8*aS*)-2-chlór-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-oktahydroindolizín-7-ónu (pripraveného postupom opísaným ďalej v preparatívnom príklade 3) namiesto (2*R*,8*aS*)-2-metoxy-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-oktahydroindolizín-7-ónu, čím bolo získaných 520 mg (výťažok 21 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule (hodnota R_f = 0,45) vo forme svetle hnedého prášku.

Teplota topenia: 195 až 197 °C (rozkł.)

^1H -NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

- 8,46 (2H, dublet, $J=6$ Hz);
- 8,38 (1H, široký singlet);
- 7,16 (2H, dublet, $J=6$ Hz);
- 7,13 (2H, dublet dubletov, $J=9$ Hz, 5 Hz);
- 6,97 (2H, triplet, $J=9$ Hz);
- 6,83 (1H, dublet, $J=3$ Hz);
- 5,54 až 5,53 (1H, multiplet);
- 4,42 až 4,36 (1H, multiplet);
- 3,54 (1H, dublet dubletov, $J=16$ Hz, 5 Hz);
- 3,39 (1H, dublet, $J=11$ Hz);
- 2,79 (1H, dublet, $J=16$ Hz);

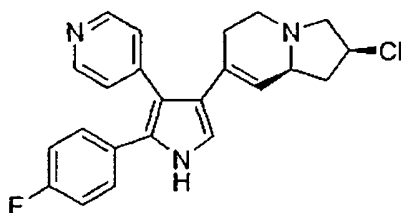
2,68 až 2,60 (2H, multiplet);

2,30 až 2,16 (3H, multiplet);

1,85 až 1,76 (1H, multiplet).

Príklad 6

4-[(2S,8aS)-2-Chlór-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol (Zlúčenina č. 1-311)



Silikagélou kolónovou chromatografiou uskutočnenou vyššie v príklade 5 bolo tiež získaných 400 mg (výťažok 16 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule (hodnota R_f = 0,35) vo forme svetle hnedého prášku.

Teplota topenia: 177 až 180 °C (rozkl.)

^1H -NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8,49 (2H, dublet, $J=5$ Hz);

8,37 (1H, široký singlet);

7,17 (2H, dublet, $J=5$ Hz);

7,13 (2H, dublet dubletov, $J=8$ Hz, 5 Hz);

6,98 (2H, triplet, $J=8$ Hz);

6,84 (1H, dublet, $J=3$ Hz);

5,40 (1H, singlet);

4,38 až 4,32 (1H, multiplet);

3,53 až 3,45 (1H, multiplet);

3,23 (1H, dublet dubletov, $J=11$ Hz, 7 Hz);

3,13 až 3,06 (2H, multiplet);

2,90 až 2,82 (1H, multiplet);

2,59 (1H, dublet tripletov, $J=14$ Hz, 8 Hz);

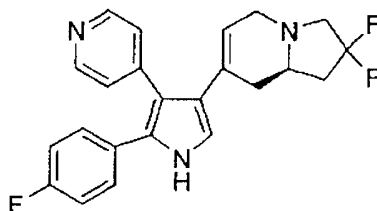
2,43 až 2,31 (1H, multiplet);

2,13 až 2,02 (1H, multiplet);

1,79 až 1,69 (1H, multiplet).

Príklad 7

4-[(8aS)-2,2-Difluór-1,2,3,5,8,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol (Zlúčenina č. 4-26)



Rovnakým spôsobom, ktorý bol opísaný v príklade 1 (v) vyššie, bola uskutočnená reakcia a silikagelová kolónová chromatografia (mobilnou fázou 49 : 1 (objemovo) dichlórmetán : metanol) použitím (8aS)-2,2-difluór-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-indolizín-7-ónu (pripraveného postupom opísaným ďalej v preparatívnom príklade 4) namiesto (2*R*,8aS)-2-metoxy-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydroindolizín-7-ónu, čím bolo získaných 358 mg (výťažok 28 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule (hodnota $R_f = 0,35$) vo forme svetle hnedého prášku.

Teplota topenia: 201 až 203 °C (rozkl.)

^1H -NMR spektrum (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm:

11,42 (1H, široký singlet);

8,45 (2H, dublet, $J=6$ Hz);

7,21 až 7,02 (6H, multiplet);

6,93 (1H, dublet, $J=3$ Hz);

5,27 až 5,22 (1H, multiplet);

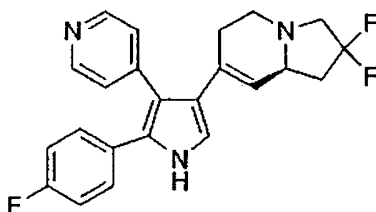
3,48 až 3,37 (1H, multiplet);

3,33 až 3,22 (1H, multiplet);

2,77 až 2,68 (1H, multiplet);
 2,59 až 2,36 (3H, multiplet);
 2,34 až 2,26 (1H, multiplet);
 2,16 až 2,06 (1H, multiplet);
 1,96 až 1,78 (1H, multiplet).

Príklad 8

4-[(8aS)-2,2-Difluór-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl) -1H-pyrol (Zlúčenina č. 1-314)



Silikagélou kolónovou chromatografiou uskutočnenou vyššie v príklade 7 bolo tiež získaných 290 mg (výťažok 23 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule (hodnota R_f = 0,30) vo forme svetle hnedého prášku.

Teplota topenia: 202 až 204 °C (rozkl.)

^1H -NMR spektrum (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm:

11,44 (1H, široký singlet);
 8,43 (2H, dublet, $J=6$ Hz);
 7,21 až 7,07 (6H, multiplet);
 6,96 (1H, dublet, $J=3$ Hz);
 5,15 až 5,11 (1H, multiplet);
 3,46 až 3,39 (1H, multiplet);
 3,26 až 3,15 (1H, multiplet);
 2,98 až 2,85 (2H, multiplet);
 2,71 až 2,62 (1H, multiplet);

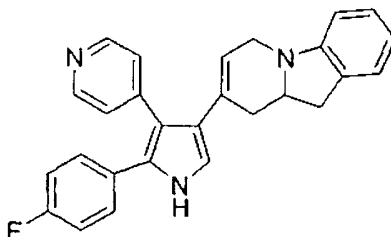
2,39 až 2,25 (2H, multiplet);

2,12 až 2,04 (1H, multiplet);

1,83 až 1,67 (1H, multiplet).

Príklad 9

(±)-2-(4-Fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-4-(6,9,9a,10-tetra-hydropyrido[1,2-a]indol-8-yl)-1H-pyrol (Zlúčenina č. 5-8)



Rovnakým spôsobom, ktorý bol opísaný v príklade 1 (v) vyššie, bola uskutočnená reakcia a silikagelová kolónová chromatografia (mobilnou fázou 1 : 1 (objemovo) etylacetát : hexán) použitím $\pm$ -6,7,8,9,9a,10-hexahydropyrido[1,2-a]indol-8-ónu (pripraveného postupom opísaným ďalej v preparatívnom príklade 5) namiesto (2*R*,8*aS*)-2-metoxy-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydroindolizín-7-ónu, čím bolo získaných 70 mg (výťažok 5 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule (hodnota R_f = 0,40) vo forme svetle žltého prášku.

Teplota topenia: 214 až 216 °C (rozkl.)

^1H -NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8,48 (2H, dublet, $J=6$ Hz);

8,29 (1H, široký singlet);

7,18 (2H, dublet, $J=6$ Hz);

7,14 (2H, dublet dubletov, $J=9$ Hz, 5 Hz);

7,11 až 7,06 (2H, multiplet);

6,98 (2H, triplet, $J=9$ Hz);

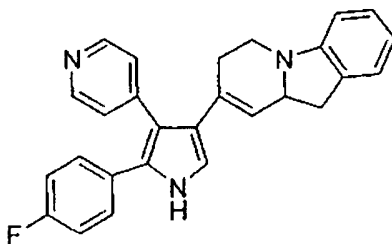
6,87 (1H, dublet, $J=3$ Hz);

6,69 (1H, triplet, $J=8$ Hz);

6,46 (1H, dublet, J=8 Hz);
 5,62 až 5,60 (1H, multiplet);
 4,00 až 3,90 (1H, multiplet);
 3,47 až 3,34 (2H, multiplet);
 3,03 (1H, dublet dubletov, J=15 Hz, 8 Hz);
 2,61 (1H, dublet dubletov, J=15 Hz, 12 Hz);
 2,51 až 2,33 (2H, multiplet).

Príklad 10

(±)-2-(4-Fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-4-(6,7,9a,10-tetra-hydropyrido[1,2-a]indol-8-yl)-1H-pyrol (Zlúčenina č. 5-1)



Silikagélou kolónovou chromatografiou uskutočnenou vyššie v príklade 9 bolo tiež získaných 230 mg (výťažok 15 % molárných) zlúčeniny uvedenej v titule (hodnota R_f = 0,20) vo forme svetle žltého prášku.

Teplota topenia: 205 až 207 °C (rozkl.)

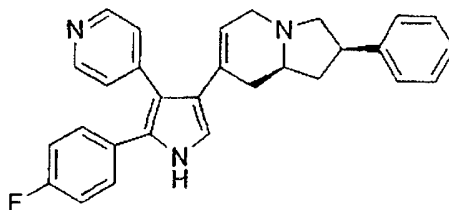
^1H -NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8,32 (2H, dublet, J=6 Hz);
 8,27 (1H, široký singlet);
 7,15 až 7,05 (4H, multiplet);
 6,95 (2H, triplet, J=9 Hz);
 6,88 (2H, dublet, J=6 Hz);
 6,77 až 6,72 (2H, multiplet);
 6,60 (1H, dublet, J=8 Hz);

5,26 (1H, singlet) ;
 4,35 až 4,26 (1H, multiplet);
 3,77 (1H, dublet dubletov, J=14 Hz, 6 Hz);
 3,35 až 3,27 (1H, multiplet);
 3,13 (1H, dublet dubletov, J=15 Hz, 10 Hz);
 2,55 (1H, dublet, J=15 Hz);
 2,50 až 2,39 (1H, multiplet);
 1,91 až 1,82 (1H, multiplet).

Príklad 11

2-(4-Fluórfenyl)-4-[(2*R*,8*aS*)-2-fenyl-1,2,3,5,8,8*a*-hexa-hydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol (Zlúčenina č. 4-10)



Rovnakým spôsobom, ktorý bol opísaný v príklade 1 (v) vyššie, bola uskutočnená reakcia a silikagelová kolónová chromatografia (mobilnou fázou 100 :10 : 1 (objemovo) etylacetát : metanol : izopropylamín) použitím (2*R*,8*aS*)-2-fenyl-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-oktahydroindolizín-7-ónu (pripraveného postupom opísaným ďalej v preparatívnom príklade 6) namiesto (2*R*,8*aS*)-2-metoxi-1,2,3,5,6,7,8,8*a*--oktahydroindolizín-7-ónu, čím bolo získaných 399 mg (výťažok 19 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule (hodnota R_f 0,45) vo forme svetle hnedého prášku.

Teplota topenia: 191 až 193 °C (rozkl.)

^1H -NMR spektrum (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm:

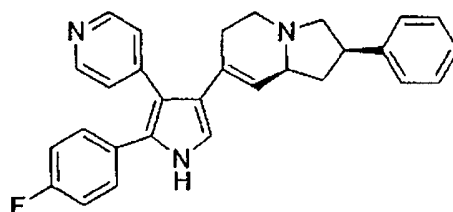
11,39 (1H, široký singlet);

8,46 (2H, dublet, J=5 Hz);

7,38 až 7,06 (11H, multiplet);
 6,94 (1H, dublet, J=2 Hz);
 5,36 až 5,29 (1H, multiplet);
 3,42 až 3,27 (2H, multiplet);
 3,07 až 2,98 (1H, multiplet);
 2,75 až 2,63 (1H, multiplet);
 2,62 až 2,50 (1H, multiplet);
 2,46 až 2,22 (3H, multiplet);
 2,16 až 2,05 (1H, multiplet);
 1,40 až 1,29 (1H, multiplet).

Príklad 12

2-(4-Fluórfenyl)-4-[(2*R*,8*aS*)-2-fenyl-1,2,3,5,6,8*a*-hexa-hydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol (Zlúčenina č. 1-298)



Silikagélou kolónovou chromatografiou uskutočnenou vyššie v príklade 11 bolo tiež získaných 369 mg (výťažok 17 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule (hodnota $R_f = 0,30$) vo forme bieleho prášku.

Teplota topenia: 208 až 210°C (rozkl.)

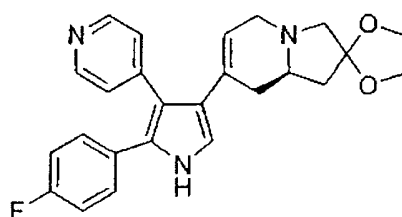
^1H -NMR spektrum (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm:

11,40 (1H, široký singlet);
 8,35 (2H, dublet, J=6 Hz);
 7,38 až 7,07 (11H, multiplet);
 6,95 (1H, dublet, J=3 Hz);

5,25 až 5,20 (1H, multiplet);
 3,49 až 3,40 (1H, multiplet);
 3,33 až 3,21 (1H, multiplet);
 3,04 až 2,90 (2H, multiplet);
 2,83 až 2,69 (2H, multiplet);
 2,39 až 2,26 (2H, multiplet);
 2,04 až 1,95 (1H, multiplet);
 1,32 až 1,22 (1H, multiplet).

Príklad 13

4-[(8a*S*)-2,2-Etylendioxy-1,2,3,5,8,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol (Zlúčenina č. 4-20)



Rovnakým spôsobom, ktorý bol opísaný v príklade 1 (v) vyššie, bola uskutočnená reakcia a silikagelová kolónová chromatografia (mobilnou fázou 100 : 10 : 0,5 (objemovo) etylacetát : metanol : izopropylamín) použitím (8a*S*)-2,2-etylendioxy-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-indolizín-7-ónu (pripraveného postupom opísaným ďalej v preparatívnom príklade 5) namiesto (2*R*,8a*S*)-2-metoxy-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydroindolizín-7-ónu, čím bolo získaných 694 mg (výťažok 30 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule (hodnota R_f = 0,55) vo forme bieleho prášku.

Teplota topenia: 230 až 232 °C (rozkl.)

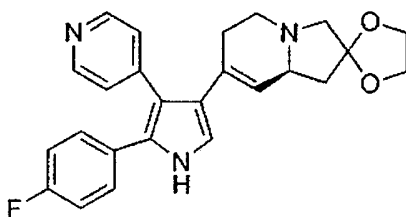
^1H -NMR spektrum (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm:

11,39 (1H, široký singlet) ;
 8,44 (2H, dublet, $J=6$ Hz);

7,21 až 7,06 (6H, multiplet);
 6,91 (1H, dublet, J=2 Hz);
 5,27 až 5,21 (1H, multiplet);
 3,91 až 3,71 (4H, multiplet);
 3,27 až 3,18 (1H, multiplet);
 3,12 (1H, dublet, J=10 Hz);
 2,68 až 2,58 (1H, multiplet);
 2,37 až 2,16 (3H, multiplet);
 2,11 až 1,97 (2H, multiplet);
 1,55 (1H, dublet dubletov, J=13 Hz, 10 Hz).

Príklad 14

4-[(8aS)-2,2-Etylendioxy-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol (Zlúčenina č. 1-308)



Silikagélou kolónovou chromatografiou uskutočnenou vyššie v príklade 13 bolo tiež získaných 409 mg (výťažok 8 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule (hodnota $R_f = 0,40$) vo forme svetle hnedého prášku.

Teplota topenia: 196 až 198 °C (rozkl.)

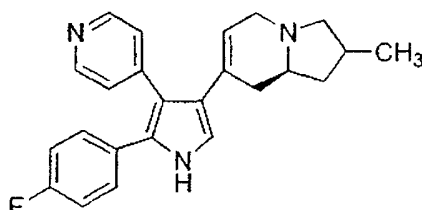
$^1\text{H-NMR}$ spektrum (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm:

11,40 (1H, široký singlet);
 8,43 (2H, dublet, J=6 Hz);
 7,21 až 7,05 (6H, multiplet);
 6,93 (1H, dublet, J=3 Hz);

5,19 až 5,14 (1H, multiplet);
 3,89 až 3,72 (4H, multiplet);
 3,23 až 3,14 (1H, multiplet);
 2,96 až 2,85 (2H, multiplet);
 2,62 až 2,48 (2H, multiplet);
 2,34 až 2,21 (1H, multiplet);
 2,12 až 2,01 (1H, multiplet);
 1,93 (1H, dublet dubletov, J=13 Hz, 7 Hz);
 1,51 (1H, dublet dubletov, J=13 Hz, 9 Hz).

Príklad 15

2-(4-Fluórfenyl)-4-[(8aS)-2-metyl-1,2,3,5,8,8a-hexa-hydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol (Zlúčenina č. 4-5)



Rovnakým spôsobom, ktorý bol opísaný v príklade 1 (v) vyššie, bola uskutočnená reakcia a silikagelová kolónová chromatografia (mobilnou fázou 10:1: 1 (objemovo) etylacetát : metanol : izopropylamín) použitím (8aS)-2-metyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydroindolizín-7-ónu (pripraveného postupom opísaným ďalej v preparatívnom príklade 8) namiesto (2R,8aS)-2-metoxi-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydroindolizín-7-ónu, čím bolo získaných 253 mg (výťažok 9 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule (hodnota R_f = 0,65) vo forme svetle hnedého prášku.

Teplota topenia: 190 až 193 °C (rozkl.)

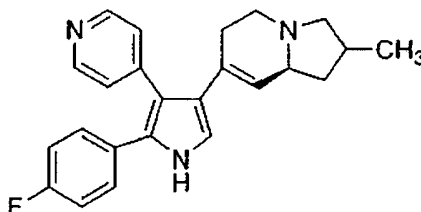
^1H -NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8,46 (2H, dublet, J=6 Hz);

8,32 (1H, široký singlet);
 7,17 (2H, dublet, J=6 Hz);
 7,13 (2H, dublet dubletov, J=9 Hz, 5 Hz);
 6,97 (2H, triplet, J=9 Hz);
 6,82 (1H, dublet, J=3 Hz);
 5,53 až 5,51 (1H, multiplet);
 3,49 až 3,43 (1H, multiplet);
 2,83 (1H, dublet dubletov, J=9 Hz, 3 Hz);
 2,82 až 2,73 (1H, multiplet);
 2,41 (1H, triplet, J=9 Hz);
 2,30 až 2,05 (5H, multiplet);
 1,09 (3H, dublet, J=7 Hz);
 1,06 až 0,98 (1H, multiplet).

Príklad 16

2-(4-Fluórfenyl)-4-[(8aS)-2-metyl-1,2,3,5,6,8a-hexa-hydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol (Zlúčenina č. 1-293)



Silikagélou kolónovou chromatografiou uskutočnenou vyššie v príklade 15 bolo tiež získaných 280 mg (výťažok 10 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule (hodnota R_f = 0,40) vo forme svetle hnedého prášku.

Teplota topenia: 181 až 185 °C (rozkl.)

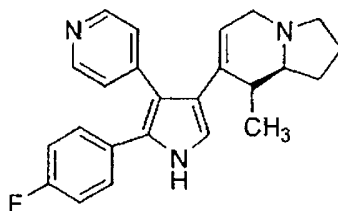
^1H -NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8,47 (2H, dublet, J=6 Hz);
 8,30 (1H, široký singlet);

7,16 (2H, dublet, J=6 Hz);
 7,13 (2H, dublet dubletov, J=9 Hz, 5 Hz);
 6,97 (2H, triplet, J=9 Hz);
 6,82 (1H, dublet, J=3 Hz);
 5,41 (0,2H, singlet);
 5,39 (0,8H, singlet);
 3,53 až 3,43 (0,8H, multiplet);
 3,41 až 3,22 (0,2H, multiplet);
 3,11 až 3,05 (0,2H, multiplet);
 3,04 až 2,90 (1H, multiplet);
 2,89 až 2,77 (1,6H, multiplet);
 2,73 až 2,64 (0,2H, multiplet);
 2,48 (0,8H, triplet, J=9 Hz);
 2,41 až 2,07 (3,2H, multiplet);
 2,04 až 1,93 (1H, multiplet);
 1,06 (2,4H, dublet, J=7 Hz);
 1,02 (0,6H, dublet, J=7 Hz);
 0,99 až 0,93 (1H, multiplet).

Príklad 17

2-(4-Fluórfenyl)-4-[(8a*S*)-8-metyl-1,2,3,5,8,8a-hexa-hydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol (Zlúčenina č. 4-41)



Rovnakým spôsobom, ktorý bol opísaný v príklade 1 (v) vyššie, bola uskutočnená reakcia a silikagelová kolónová chromatografia (mobilnou fázou 10 : 0,05 : 0,5 (objemovo) etylacetát : metanol : izopropylamín) použitím (8a*S*)-8-metyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydroindolizín-7-ónu (pripraveného postupom opísaným ďalej v

preparatívnom príklade 9) namiesto (2*R*,8*aS*)-2-metoxy-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-oktahydro-indolizín-7-ónu, čím bolo získaných 57 mg (výťažok 5 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule (hodnota R_f = 0,45) vo forme oranžového prášku.

Teplota topenia: 205 až 207 °C (rozkl.)

^1H -NMR spektrum (500 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8,46 (2H, dublet, $J=8$ Hz);

8,29 až 8,18 (1H, široký singlet);

7,18 až 7,13 (4H, multiplat);

6,97 (2H, triplet, $J=9$ Hz);

6,73 (1H, dublet, $J=3$ Hz);

5,62 až 5,55 (1H, multiplet);

3,58 až 3,50 (1H, multiplet);

3,24 až 3,17 (1H, multiplet);

2,77 až 2,68 (1H, multiplet);

2,23 až 2,08 (2H, multiplet);

2,04 až 1,95 (1H, multiplet);

1,90 až 1,78 (2H, multiplet);

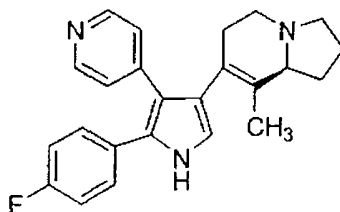
1,77 až 1,68 (1H, multiplet);

1,43 až 1,33 (1H, multiplet);

0,76 (3H, dublet, $J=7$ Hz).

Príklad 18

2-(4-Fluórfenyl)-4-[(8a*S*)-8-metyl-1,2,3,5,6,8a-hexa-hydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol (Zlúčenina č. 1-330)



Silikagélou kolónovou chromatografiou uskutočnenou vyššie v príklade 17 bolo tiež získaných 708 mg (výťažok 17 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule (hodnota $R_f = 0,30$) vo forme svetle ružového prášku.

Teplota topenia: 233 až 234 °C

^1H -NMR spektrum (500 MHz, CDCl_3) δ ppm:

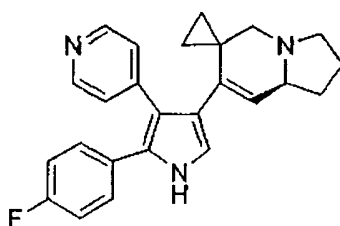
8,43 (2H, dublet, $J=8$ Hz);
 8,36 až 8,25 (1H, široký singlet);
 7,22 (2H, dublet dubletov, $J=9$ Hz, 5 Hz);
 7,08 (2H, dublet, $J=8$ Hz);
 7,00 (2H, triplet, $J=9$ Hz);
 6,70 (1H, dublet, $J=3$ Hz);
 3,07 až 3,01 (1H, multiplet);
 2,97 až 2,92 (1H, multiplet);
 2,91 až 2,84 (1H, multiplet);
 2,70 až 2,62 (1H, multiplet);
 2,57 až 2,49 (1H, multiplet);
 2,34 až 2,24 (1H, multiplet);
 2,12 až 2,03 (1H, multiplet);
 2,02 až 1,94 (1H, multiplet);
 1,92 až 1,84 (1H, multiplet);
 1,81 až 1,70 (1H, multiplet);

1,55 až 1,45 (1H, multiplet);

1,46 (3H, singlet).

Príklad 19

4-[Cyklopropanspiro-6'-[(8a'S)-1',2',3',5',6',8a'-hexahydroindolizín]-7'-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol (Zlúčenina č. 1-952)



Rovnakým spôsobom, ktorý bol opísaný v príklade 1 (v) vyššie, bola uskutočnená reakcia a silikagélová kolónová chromatografia (mobilnou fázou 100 : 10 : 1 (objemovo) etylacetát : metanol : izopropylamín) použitím cyklopropanspiro-6'-[(8a'S)-1',2',3',5',6',7',8',8a'-oktahydroindolizín]-7'-ónu (pripraveného postupom opísaným ďalej v preparatívnom príklade 5) namiesto (2*R*,8*aS*)-2-metoxy-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-oktahydroindolizín-7-ónu, čím bolo získaných 170 mg (výťažok 11 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule (hodnota $R_f = 0,24$) vo forme svetle hnedého prášku.

Teplota topenia: 189 až 191 °C (rozkl.)

^1H -NMR spektrum (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm:

11,35 (1H, široký singlet);

8,39 (2H, dublet, $J=6$ Hz);

7,23 (2H, dublet dubletov, $J=9$ Hz, 6 Hz) ;

7,14 (2H, triplet, $J=9$ Hz);

7,09 (2H, dublet, $J=6$ Hz);

6,69 (1H, dublet, $J=2$ Hz);

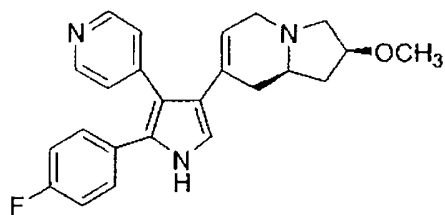
5,33 až 5,30 (1H, multiplet);

3,50 až 3,42 (1H, multiplet);

2,98 až 2,85 (2H, multiplet);
 2,65 až 2,57 (1H, multiplet);
 2,39 (1H, dublet, $J=13$ Hz);
 1,91 až 1,80 (1H, multiplet);
 1,76 až 1,53 (2H, multiplet);
 1,31 až 1,20 (1H, multiplet);
 0,56 až 0,42 (3H, multiplet);
 0,22 až 0,15 (1H, multiplet).

Príklad 20

2-(4-Fluórfenyl)-4-[(2*S*,8*aS*)-2-metoxy-1,2,3,5,8,8*a*-hexa-hydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl) -1*H*-pyrol (Zlúčenina č. 4-15)



Rovnakým spôsobom, ktorý bol opísaný v príklade 1 (v) vyššie, bola uskutočnená reakcia a silikagelová kolónová chromatografia (mobilnou fázou 100 : 10 : 1 (objemovo) etylacetát : metanol : izopropylamín) použitím (2*S*,8*aS*)-2-metoxy-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-oktahydroindolizín-7-ónu (pripraveného postupom opísaným ďalej v preparatívnom príklade 10) namiesto (2*R*,8*aS*)-2-metoxy-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-oktahydroindolizín-7-ónu, čím bolo získaných 228 mg (výťažok 6 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule (hodnota $R_f = 0,50$) vo forme bieleho prášku.

Teplota topenia: 212 až 213 °C (rozkl.)

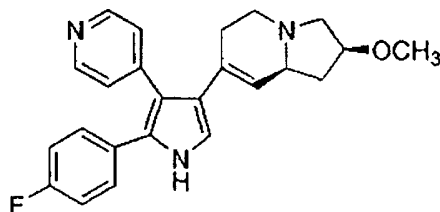
^1H -NMR spektrum (500 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8,46 (2H, dublet, $J=6$ Hz);
 8,38 až 8,27 (1H, široký singlet);
 7,16 (2H, dublet, $J=6$ Hz);
 7,12 (2H, dublet dubletov, $J=9$ Hz, 5 Hz);

6,97 (2H, triplet, J=9 Hz);
 6,81 (1H, dublet, J=3 Hz);
 5,52 až 5,47 (1H, multiplet);
 3,91 až 3,84 (1H, multiplet);
 3,54 až 3,47 (1H, multiplet);
 3,30 až 3,24 (1H, multiplet);
 3,27 (3H, singlet);
 2,78 až 2,69 (1H, multiplet);
 2,35 (1H, kvintet, J=7 Hz);
 2,27 až 2,10 (4H, multiplet);
 1,48 až 1,39 (1H, multiplet).

Príklad 21

2-(4-Fluórfenyl)-4-[(2*S*, 8*aS*)-2-metoxy-1,2,3,5,6,8*a*-hexahydroindolizín-7-yl)-
 3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol (Zlúčenina č. 1-303)



Silikagélou kolónovou chromatografiou uskutočnenou vyššie v príklade 20 bolo tiež získaných 184 mg (výťažok 5 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule (hodnota $R_f = 0,30$) vo forme svetle hnedého prášku.

Teplota topenia: 219 až 220 °C (rozkl.)

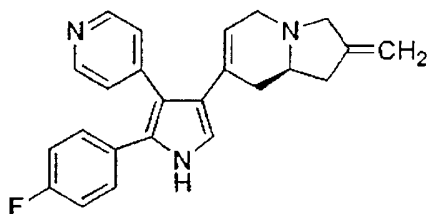
^1H -NMR spektrum (500 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8,47 (2H, dublet, J=6 Hz);
 8,41 až 8,30 (1H, široký singlet);
 7,17 (2H, dublet, J=6 Hz);

7,12 (2H, dublet dubletov, J=9 Hz, 5 Hz);
 6,97 (2H, triplet, J=9 Hz);
 6,82 (1H, dublet, J=3 Hz);
 5,45 až 5,41 (1H, multiplet);
 4,01 až 3,93 (1H, multiplet);
 3,30 (3H, singlet);
 3,28 až 3,17 (1H, široký singlet);
 3,10 až 3,03 (1H, multiplet);
 2,95 (1H, dublet dubletov, J=10 Hz, 4 Hz);
 2,87 až 2,78 (1H, multiplet);
 2,75 až 2,65 (1H, multiplet);
 2,45 až 2,35 (1H, multiplet);
 2,30 až 2,21 (1H, multiplet);
 2,17 až 2,07 (1H, multiplet);
 1,51 až 1,41 (1H, multiplet).

Príklad 22

2-(4-Fluórfenyl)-4-[(8aS)-2-metyliden-1,2,3,5,8,8a-hexa-hydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol (Zlúčenina č. 4-50)



Rovnakým spôsobom, ktorý bol opísaný v príklade 1 (v) vyššie, bola uskutočnená reakcia a silikagelová kolónová chromatografia (mobilnou fázou 10 : 1 : 1 (objemovo) etylacetát : metanol : izopropylamín) použitím (8aS)-2-metyliden-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydroindolizín-7-ónu (pripraveného postupom opísaným ďalej v preparatívnom príklade 11) namiesto (2R, 8aS) -2-metoxi-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydroindolizín-7-ónu, čím bolo získaných 184 mg (výťažok 10 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule (hodnota R_f 0,50) vo forme svetle ružového prášku.

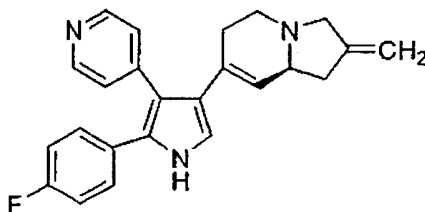
Teplota topenia: 212 až 214 °C (rozkl.)

¹H-NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,47 (2H, dublet, J=6 Hz);
 8,29 (1H, široký singlet);
 7,17 (2H, dublet, J=6 Hz) ;
 7,13 (2H, dublet dubletov, J=9 Hz, 5 Hz);
 6,97 (2H, triplet, J=9 Hz);
 6,83 (1H, dublet, J=3 Hz);
 5,52 až 5,48 (1H, multiplet);
 4,92 (1H, široký singlet);
 4,89 (1H, široký singlet);
 3,79 (1H, dublet, J=13 Hz);
 3,54 až 3,43 (1H, multiplet);
 2,92 až 2,80 (2H, multiplet);
 2,59 (1H, dublet dubletov, J=16 Hz, 6 Hz) ;
 2,50 až 2,38 (1H, multiplet);
 2,33 až 2,25 (1H, multiplet) ;
 2,24 až 2,10 (2H, multiplet).

Príklad 23

2-(4-Fluórfenyl)-4-[(8a*S*)-2-metyliden-1,2,3,5,6,8a-hexa-hydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl) -1H-pyrol (Zlúčenina č. 1-982)



Silikagélou kolónovou chromatografiou uskutočnenou vyššie v príklade 22 bolo tiež získaných 195 mg (výťažok 11 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule

(hodnota $R_f = 0,30$) vo forme bieleho prášku.

Teplota topenia: 217 až 218 °C (rozkl.)

^1H -NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8,46 (2H, dublet, $J=6$ Hz);

8,29 (1H, široký singlet);

7,20 až 7,09 (4H, multiplet);

6,97 (2H, triplet, $J=9$ Hz);

6,83 (1H, dublet, $J=3$ Hz);

5,42 (1H, dublet, $J=2$ Hz);

4,953 (1H, široký singlet);

4,949 (1H, široký singlet);

3,50 až 3,32 (3H, multiplet);

2,99 až 2,93 (1H, multiplet);

2,80 až 2,72 (1H, multiplet);

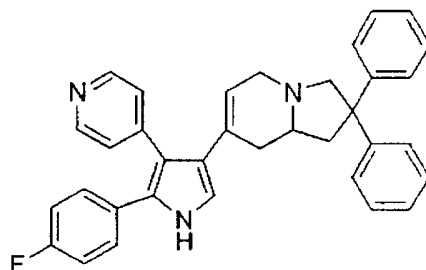
2,56 (1H, dublet dubletov, $J=16$ Hz, 7 Hz);

2,42 až 2,31 (1H, multiplet);

2,22 až 2,10 (2H, multiplet).

Príklad 24

($\pm$)-4-(2,2-Bifenyl-1,2,3,5,8,8a-hexahydroindolizín-7-yl)-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol (Zlúčenina č. 4-56)



Rovnakým spôsobom, ktorý bol opísaný v príklade 1 (v) vyššie, bola uskutočnená reakcia a silikagelová kolónová chromatografia (mobilnou fázou 39 : 1

(objemovo) dichlórmétán : metanol) použitím ($\pm$) -2,2-difeny-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-indolizín-7-ónu (pripraveného postupom opísaným v J. Med. Chem. , **31**, 9, 1708-1712 (1988)) namiesto (2*R*,8*aS*)-2-metoxý-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydroindolizín-7-ónu, čím bolo získaných 363 mg (výťažok 11 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule (hodnota R_f = 0,50) vo forme svetle hnedého prášku .

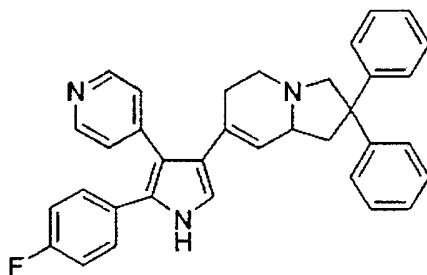
Teplota topenia: 224 až 227 °C (rozkl.)

^1H -NMR spektrum (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm:

11,39 (1H, široký singlet);
 8,44 (2H, dublet, $J=5$ Hz);
 7,33 až 7,07 (16H, multiplet);
 6,93 (1H, dublet, $J=3$ Hz);
 5,34 až 5,29 (1H, multiplet);
 3,85 (1H, dublet, $J=9$ Hz);
 3,42 až 3,32 (1H, multiplet);
 2,86 (1H, dublet dubletov, $J=13$ Hz, 7 Hz);
 2,75 až 2,65 (2H, multiplet);
 2,49 až 2,39 (1H, multiplet);
 2,33 až 2,24 (1H, multiplet);
 2,16 až 2,03 (2H, multiplet).

Príklad 25

($\pm$)-4-(2,2-Bifeny-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl)-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol (Zlúčenina č. 1-988)



Silikagélou kolónovou chromatografiou uskutočnenou vyššie v príklade 24 bolo tiež získaných 0,50 g (výťažok 15 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule (hodnota $R_f = 0,30$) vo forme svetle hnedého prášku.

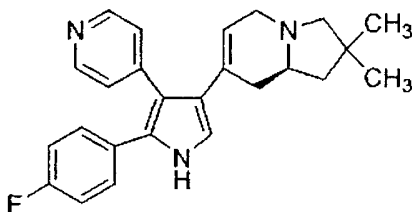
Teplota topenia: 241 až 244 °C (rozkl.)

$^1\text{H-NMR}$ spektrum (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm:

11,38 (1H, široký singlet);
 8,21 (2H, dublet, $J=6$ Hz);
 7,36 až 7,28 (4H, multiplet);
 7,25 až 7,08 (10H, multiplet);
 7,02 (2H, dublet, $J=6$ Hz);
 6,91 (1H, dublet, $J=3$ Hz);
 5,24 až 5,21 (1H, multiplet);
 3,62 až 3,55 (1H, multiplet);
 3,53 až 3,47 (1H, multiplet);
 3,17 (1H, dublet, $J=6$ Hz);
 2,94 až 2,75 (3H, multiplet);
 2,35 až 2,24 (1H, multiplet);
 1,97 až 1,87 (1H, multiplet);
 1,75 (1H, dublet dubletov, 13 Hz, 8 Hz).

Príklad 26

4-[(8a*S*)-2,2-Dimetyl-1,2,3,5,8,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol (Zlúčenina č. 4-13)



Rovnakým spôsobom, ktorý bol opísaný v príklade 1 (v) vyššie, bola

uskutočnená reakcia a silikagelová kolónová chromatografia (mobilnou fázou 100 : 10 : 1 (objemovo) etylacetát : metanol : izopropylamín) použitím (8a*S*)-2,2-dimetyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydroindolizín-7-ónu (pripraveného postupom opísaným ďalej v preparatívnom príklade 17) namiesto (2*R*,8a*S*)-2-metoxy-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydroindolizín-7-ónu, čím bolo získaných 0,85 g (výťažok 32 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule (hodnota $R_f = 0,50$) vo forme svetle hnedého prášku.

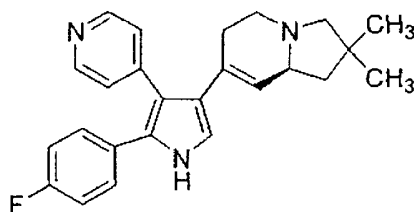
Teplota topenia: 193 až 196 °C (rozkl.)

^1H -NMR spektrum (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm:

11,37 (1H, široký singlet);
 8,44 (2H, dublet, $J=6$ Hz);
 7,19 až 7,07 (6H, multiplet);
 6,90 (1H, dublet, $J=3$ Hz) ;
 5,27 až 5,22 (1H, multiplet);
 3,27 až 3,18 (1H, multiplet);
 2,78 (1H, dublet, $J=9$ Hz);
 2,64 až 2,54 (1H, multiplet) , -
 2,33 až 2,15 (2H, multiplet);
 2,06 až 1,94 (1H, multiplet);
 1,93 až 1,85 (1H, multiplet);
 1,67 (1H, dublet dubletov, $J=12$ Hz, 7 Hz);
 1,21 až 1,12 (1H, multiplet);
 1,07 (3H, singlet);
 1,02 (3H, singlet).

Príklad 27

4-[(8a*S*)-2,2-Dimetyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyról (Zlúčenina č. 1-301)



Silikagélou kolónovou chromatografiou uskutočnenou vyššie v príklade 26 bolo tiež získaných 0,47 g (výťažok 18 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule (hodnota $R_f = 0,25$) vo forme svetle hnedého prášku.

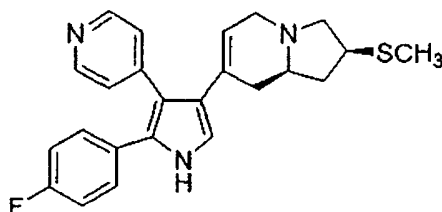
Teplota topenia: 190 až 193 °C (rozkl.)

^1H -NMR spektrum (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm:

11,38 (1H, široký singlet);
 8,43 (2H, dublet, $J=6$ Hz);
 7,20 až 7,08 (6H, multiplet);
 6,91 (1H, dublet, $J=3$ Hz);
 5,15 až 5,11 (1H, multiplet);
 3,28 až 3,19 (1H, multiplet);
 2,95 až 2,86 (1H, multiplet);
 2,66 až 2,55 (2H, multiplet);
 2,36 až 2,21 (2H, multiplet);
 2,00 až 1,92 (1H, multiplat) ;
 1,56 (1H, dublet dubletov, $J=12$ Hz, 7 Hz);
 1,10 až 0,98 (1H, multiplet);
 1,05 (3H, singlet);
 1,02 (3H, singlet).

Príklad 28

2-(4-Fluórfenyl)-4-[(2S,8aS)-2-metyltio-1,2,3,5,8,8a--hexahydroindolizin-7-yl]-3-(pyridín-4-yl) -1H-pyrol (Zlúčenina č. 4-63)



Rovnakým spôsobom, ktorý bol opísaný v príklade 1 (v) vyššie, bola uskutočnená reakcia a silikagelová kolónová chromatografia (mobilnou fázou 100 : 10 : 1 (objemovo) etylacetát : metanol : izopropylamín) použitím (2S,8aS)-2-metyltio-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydroindolizín-7-ónu (pripraveného postupom opísaným ďalej v preparatívnom príklade 12) namiesto (2R,8aS)-2-metoxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydroindolizín-7-ónu, čím bolo získaných 1,51 g (výťažok 17 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule (hodnota R_f = 0,25) vo forme svetle hnedého prášku.

Teplota topenia: 212 až 213 °C (rozkl.)

^1H -NMR spektrum (400 MHz, CD_3OD) δ ppm:

8,35 (2H, dublet dubletov, $J=5$ Hz, 1 Hz);

7,24 (2H, dublet dubletov, $J=5$ Hz, 1 Hz);

7,20 až 7,15 (2H, multiplet);

7,03 až 6,98 (2H, multiplet);

6,85 (1H, singlet);

5,38 (1H, triplet, $J=2$ Hz);

3,43 až 3,37 (1H, multiplet);

3,31 až 3,24 (1H, multiplet);

3,15 (1H, dublet dubletov, $J=10$ Hz, 3 Hz);

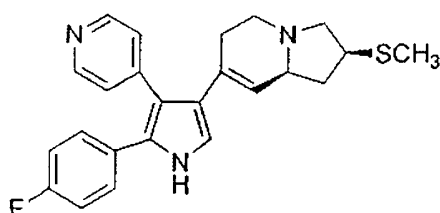
2,82 až 2,77 (1H, multiplet);

2,63 (1H, dublet dubletov, $J=10$ Hz, 9 Hz);

2,49 až 2,30 (3H, multiplet);
 2,27 až 2,13 (1H, multiplet);
 2,10 (3H, singlet) ;
 1,37 až 1,29 (1H, multiplet).

Príklad 29

2-(4-Fluórfenyl)-4-[(2*S*,8*aS*)-2-metyltio-1,2,3,5,6,8*a*--hexahydroindolizín-7-yl]-
 3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol (Zlúčenina č. 1-995)



Silikagélou kolónovou chromatografiou uskutočnenou vyššie v príklade 28 bolo tiež získaných 1,03 g (výťažok 12 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule (hodnota $R_f = 0,10$) vo forme svetle hnedého prášku.

Teplota topenia: 198 až 200 °C (rozkl.)

^1H -NMR spektrum (400 MHz, CD_3OD) δ ppm:

8,38 (2H, dublet dubletov, $J=4$ Hz, 1 Hz) ;
 7,24 (2H, dublet dubletov, $J=4$ Hz, 1 Hz);
 7,20 až 7,15 (2H, multiplet);
 7,03 až 6,97 (2H, multiplet);
 6,86 (1H, singlet);
 5,28 (1H, dublet, $J=2$ Hz);
 3,53 až 3,48 (1H, multiplet);
 3,25 (1H, kvintet, $J=8$ Hz);
 3,14 (1H, dublet dubletov, $J=10$ Hz, 8 Hz);
 3,08 až 3,03 (1H, multiplet);
 2,87 až 2,78 (2H, multiplet);
 2,40 (1H, dublet dvojitéch dubletov, $J=13$ Hz, 8 Hz, 3 Hz);

2,36 až 2,30 (1H, multiplet);

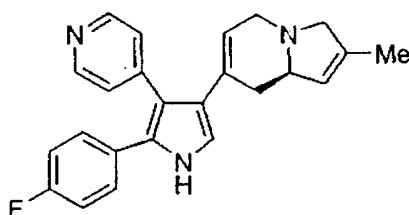
2,17 až 2,16 (1H, multiplet);

2,14 (3H, singlet);

1,36 (1H, dublet dvojitých dubletov, $J=13$ Hz, 8 Hz, 3 Hz).

Príklad 30

2-(4-Fluórfenyl)-4-[(8aS)-2-metyl-3,5,8,8a-tetrahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol (Zlúčenina č. 6-1)



Rovnakým spôsobom, ktorý bol opísaný v príklade 1 (v) vyššie, bola uskutočnená reakcia a silikagelová kolónová chromatografia (mobilnou fázou 10 : 10 : 1 (objemovo) etylacetát : metanol : izopropylamín) použitím (8aS)-2-metyl-3,5,6,7,8,8a-hexahydroindolizín-7-ónu (pripraveného postupom opísaným ďalej v preparatívnom príklade 19) namiesto (2*R*,8*aS*)-2-metoxi-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydroindolizín-7-ónu, čím bolo získaných 130 mg (výťažok 3 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule (hodnota $R_f = 0,50$) vo forme svetle hnedého prášku.

Teplota topenia: 183 až 185 °C (rozkl.)

$^1\text{H-NMR}$ spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8,48 (2H, dublet, $J=6$ Hz);

8,37 (1H, široký singlet);

7,20 až 7,09 (4H, multiplet);

6,97 (2H, triplet, $J=9$ Hz);

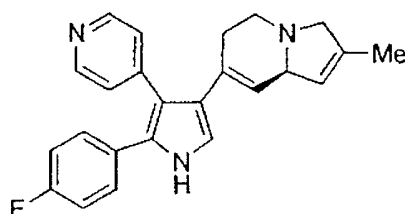
6,83 (1H, dublet, $J=3$ Hz);

5,58 až 5,50 (1H, multiplet);

5,38 až 5,32 (1H, multiplet);
 3,71 až 3,32 (4H, multiplet);
 3,30 až 3,20 (1H, multiplet);
 2,50 až 2,28 (2H, multiplet);
 1,79 (3H, multiplet).

Príklad 31

2-(4-Fluórfenyl)-4-[(8aS)-2-metyl-3,5,6,8a-tetrahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol (Zlúčenina č. 3-1)



Silikagélou kolónovou chromatografiou uskutočnenou vyššie v príklade 30 bolo tiež získaných 190 mg (výťažok 5 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule (hodnota $R_f = 0,30$) vo forme svetle hnedého prášku.

Teplota topenia: 181 až 183 °C (rozkl.)

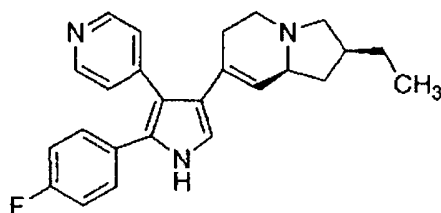
$^1\text{H-NMR}$ spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8,45 (2H, dublet, $J=6$ Hz);
 8,37 (1H, široký singlet);
 7,20 až 7,09 (4H, multiplet);
 6,97 (2H, triplet, $J=9$ Hz);
 6,81 (1H, dublet, $J=3$ Hz);
 5,44 (1H, široký singlet);
 5,24 (1H, široký singlet);
 4,42 až 4,38 (1H, multiplet);
 3,60 až 3,44 (2H, multiplet);

3,04 až 2,92 (2H, multiplet);
 2,40 až 2,28 (1H, multiplet);
 1,97 až 1,85 (1H, multiplet);
 1,75 (3H, singlet).

Príklad 32

4-[(2*S*, 8*aS*)-2-Etyl-1,2,3,5,6,8*a*-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol (Zlúčenina č. 1-294)



Rovnakým spôsobom, ktorý bol opísaný v príklade 1 (v) vyššie, bola uskutočnená reakcia a silikagelová kolónová chromatografia (mobilnou fázou 100 : 10 : 5 (objemovo) etylacetát : metanol : izopropylamín) použitím (2*S*, 8*aS*)-2-etyl-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-oktahydroindolizín-7-ónu (pripraveného postupom opísaným ďalej v preparatívnom príklade 27) namiesto (2*R*, 8*aS*)-2-metoxi-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-oktahydroindolizín-7-ónu, čím bolo získaných 1,12 g (výťažok 21 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule (hodnota R_f = 0,50) vo forme svetle hnedého prášku.

Teplota topenia: 203 až 205 °C (rozkl.)

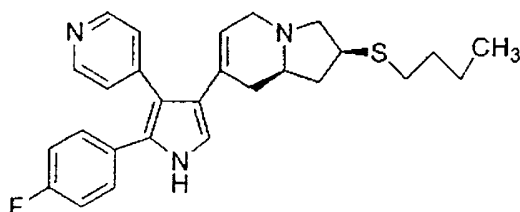
^1H -NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

11,39 až 11,38 (1H, široký singlet);
 8,43 (2H, dublet, $J=6$ Hz);
 7,19 až 7,16 (2H, multiplet);
 7,15 až 7,10 (4H, multiplet);
 6,91 (1H, dublet, $J=3$ Hz);
 5,13 až 5,12 (1H, široký singlet);

3,32 až 3,26 (2H, multiplet);
 2,94 až 2,90 (1H, multiplet);
 2,70 až 2,64 (2H, multiplet);
 2,50 až 2,41 (1H, multiplet);
 2,31 až 2,25 (1H, multiplet);
 2,02 až 1,88 (3H, multiplet);
 1,38 až 1,28 (2H, multiplet);
 0,85 (3H, triplet, $J=7$ Hz).

Príklad 33

4-[(2*S*,8*aS*)-2-Butyltio-1,2,3,5,8,8*a*-hexahydroindolizín-7-yl)-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl) -1*H*-pyrol (Zlúčenina č. 4-66)



Rovnakým spôsobom, ktorý bol opísaný v príklade 1 (v) vyššie, bola uskutočnená reakcia a silikagelová kolónová chromatografia (mobilnou fázou 100 : 1 : 1 (objemovo) etylacetát : metanol : izopropylamín) použitím (2*S*,8*aS*)-2-butyltio-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-oktahydroindolizín-7-ónu (pripraveného postupom opísaným ďalej v preparatívnom príklade 14) namiesto (2*R*,8*aS*)-2-metoxi-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-oktahydroindolizín-7-ónu, čím bolo získaných 426 mg (výťažok 8 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule (hodnota $R_f = 0,25$) vo forme svetle ružového prášku.

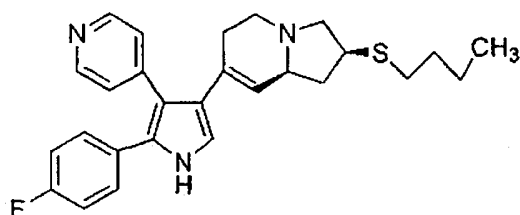
Teplota topenia: 189 až 190 °C (rozkl.)

^1H -NMR spektrum (400 MHz, CD_3OD) δ ppm:
 8,35 (2H, dublet dubletov, $J=5$ Hz, 2 Hz);

7,24 (2H, dublet dubletov, J=5 Hz, 2 Hz);
 7,15 (2H, dublet dubletov, J=5 Hz, 3 Hz);
 7,03 až 6,97 (2H, multiplet);
 6,85 (1H, singlet);
 5,37 (1H, triplet, J=2 Hz);
 3,42 až 3,33 (2H, multiplet);
 3,13 (1H, dublet dubletov, J=10 Hz, 3 Hz);
 2,83 až 2,77 (1H, multiplet);
 2,66 (1H, triplet, J=10 Hz) ;
 2,56 (2H, triplet, J=7 Hz);
 2,53 až 2,30 (3H, multiplet);
 2,21 až 2,13 (1H, multiplet);
 1,57 (2H, kvintet, J=8 Hz);
 1,42 (2H, sextet, J=7 Hz);
 1,36 až 1,29 (1H, multiplet);
 0,92 (3H, triplet, J=7 Hz).

Príklad 34

4-[(2S,8aS)-2-Butyltio-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl)-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol (Zlúčenina č. 1-998)



Silikagélou kolónovou chromatografiou uskutočnenou vyššie v príklade 33 bolo tiež získaných 612 mg (výťažok 13 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule (hodnota R_f = 0,10) vo forme svetle hnedého prášku.

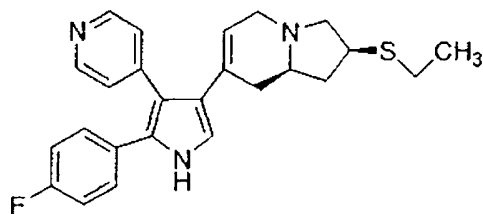
Teplota topenia: 199 až 200 °C (rozkl.)

¹H-NMR spektrum (400 MHz, CD₃OD) δ ppm:

8,37 (2H, dublet dubletov, J=5 Hz, 2 Hz);
 7,23 (2H, dublet dubletov, J=5 Hz, 2 Hz);
 7,17 (2H, dublet dubletov, J=6 Hz, 3 Hz);
 7,03 až 6,97 (2H, multiplat);
 6,86 (1H, singlet);
 5,26 (1H, dublet, J=1 Hz);
 3,53 až 3,49 (1H, multiplet);
 3,14 (1H, dublet dubletov, J=10 Hz, 8 Hz);
 3,08 až 3,03 (1H, multiplet);
 2,88 až 2,76 (2H, multiplet);
 2,59 (2H, triplet, J=7 Hz);
 2,44 až 2,29 (2H, multiplet);
 2,16 až 2,11 (1H, multiplet);
 1,59 (2H, triplet tripletov, J=16 Hz, 7 Hz);
 1,44 (2H, sextet, J=7 Hz);
 1,35 (2H, triplet tripletov, J=13 Hz, 8 Hz);
 1,24 (3H, triplet, J=7 Hz).

Príklad 35

4-[(2*S*,8*aS*)-2-Etyltio-1,2,3,5,8,8*a*-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl) -1*H*-pyrol (Zlúčenina č. 4-64)



Rovnakým spôsobom, ktorý bol opísaný v príklade 1 (v) vyššie, bola uskutočnená reakcia a silikagelová kolónová chromatografia (mobilnou fázou 100 : 1 : 1 (objemovo) etylacetát : metanol : izopropylamín) použitím (2*S*,8*aS*)-2-etyltio-

1,2,3,5,6,7,8, 8a-oktahydroindolizín-7-ónu (pripraveného postupom opísaným ďalej v preparatívnom príklade 13) namiesto (2*R*,8a*S*)-2-metoxy-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydroindolizín-7-ónu, čím bolo získaných 672 mg (výťažok 24 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule (hodnota $R_f = 0,25$) vo forme svetle hnedého prášku.

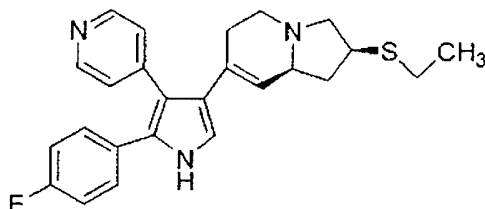
Teplota topenia: 205 až 207 °C (rozkl.)

^1H -NMR spektrum (400 MHz, CD_3OD) δ ppm:

8,35 (2H, dublet dubletov, $J=4$ Hz, 1 Hz);
7,23 (2H, dublet dubletov, $J=4$ Hz, 1 Hz);
7,19 až 7,15 (2H, multiplet);
7,03 až 6,97 (2H, multiplet);
6,85 (1H, singlet);
5,38 (1H, triplet, $J=2$ Hz);
3,42 až 3,33 (2H, multiplet);
3,13 (1H, dublet dubletov, $J=10$ Hz, 3 Hz);
2,83 až 2,77 (1H, multiplet);
2,66 (1H, dublet dubletov, $J=10$ Hz, 8 Hz);
2,57 (2H, kvartet, $J=7$ Hz);
2,50 až 2,33 (2H, multiplet);
2,31 až 2,30 (1H, multiplet);
2,21 až 2,13 (1H, multiplet);
1,38 až 1,30 (1H, multiplet);
1,25 (3H, triplet, $J=7$ Hz).

Príklad 36

4-[(2*S*,8*aS*)-2-Etyltio-1,2,3,5,6,8*a*-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol (Zlúčenina č. 1-996)



Silikagélou kolónovou chromatografiou uskutočnenou vyššie v príklade 35 bolo tiež získaných 563 mg (výťažok 20 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule (hodnota $R_f = 0,10$) vo forme svetle ružového prášku.

Teplota topenia: 193 až 196 °C (rozkl.)

^1H -NMR spektrum (400 MHz, CD_3OD) δ ppm:

8,37 (2H, dublet dubletov, $J=4$ Hz, 2 Hz);

7,23 (2H, dublet dubletov, $J=4$ Hz, 2 Hz);

7,21 až 7,15 (2H, multiplet);

7,02 až 6,98 (2H, multiplet);

6,86 (1H, singlet);

5,27 (1H, široký singlet);

3,54 až 3,49 (1H, multiplet);

3,32 (1H, kvintet, $J=8$ Hz);

3,14 (1H, dublet dubletov, $J=10$ Hz, 8 Hz);

3,08 až 3,02 (1H, dublet tripletov, $J=12$ Hz, 5 Hz);

2,85 (1H, triplet dubletov, $J=12$ Hz, 5 Hz);

2,78 (1H, dublet tripletov, $J=10$ Hz, 8 Hz);

2,60 (2H, kvartet, $J=8$ Hz);

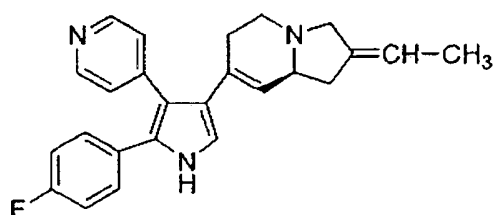
2,41 (1H, dublet tripletov, $J=12$ Hz, 9 Hz);

2,36 až 2,29 (1H, multiplet);

2,17 až 2,11 (1H, multiplet);
 1,35 (1H, dublet tripletov, $J=13$ Hz, 8 Hz);
 1,27 (3H, triplet, $J=8$ Hz).

Príklad 37

4-[(8aS)-2-Etyliden-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol (Zlúčenina č. 1-983)



Rovnakým spôsobom, ktorý bol opísaný v príklade 1 (v) vyššie, bola uskutočnená reakcia a silikagelová kolónová chromatografia (mobilnou fázou 100 : 5 : 3 (objemovo) etylacetát : metanol : izopropylamín) použitím (8aS)-2-etyliden-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydroindolizín-7-ónu (pripraveného postupom opísaným ďalej v preparatívnom príklade 24) namiesto (2*R*,8*aS*)-2-metoxi-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydroindolizín-7-ónu, čím bolo získaných 474 mg (výťažok 4 % molárny) zlúčeniny uvedenej v titule (hodnota $R_f = 0,50$) vo forme bieleho prášku.

Teplota topenia: 244 až 246 °C (rozkl.)

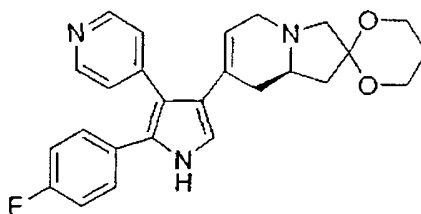
$^1\text{H-NMR}$ spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8,42 (2H, dublet, $J=6$ Hz);
 7,18 až 7,12 (4H, multiplet);
 7,10 až 7,07 (2H, multiplet);
 6,93 (1H, dublet, $J=3$ Hz);
 5,31 až 5,29 (1H, široký singlet);
 5,18 až 5,16 (1H, široký singlet);
 3,30 až 3,29 (1H, multiplet);
 3,24 až 3,23 (1H, multiplet);

3,19 až 3,10 (1H, multiplet);
 2,84 až 2,80 (1H, multiplet);
 2,64 až 2,55 (1H, multiplet);
 2,35 až 2,26 (2H, multiplet);
 2,10 až 2,07 (1H, multiplet);
 1,82 až 1,78 (1H, multiplet);
 1,53 (3H, dublet, J=6 Hz).

Príklad 38

2-(4-Fluórfenyl)-4-[(8aS)-2,2-propylendioxy-1,2,3,5,8,8a--hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol (Zlúčenina č. 4-57)



Rovnakým spôsobom, ktorý bol opísaný v príklade 1 (v) vyššie, bola uskutočnená reakcia a silikagelová kolónová chromatografia (mobilnou fázou 100 : 10 : 0,25 (objemovo) etylacetát : metanol : izopropylamín) použitím (8aS)-2,2-propylendioxy-1,2,3,5,6,7,8, 8a-oktahydroindolizín-7-ónu (pripraveného postupom opísaným ďalej v preparatívnom príklade 21) namiesto (2*R*,8aS)-2-metoxy-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydroindolizín-7-ónu, čím bolo získaných 2,11 g (výťažok 29 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule (hodnota R_f = 0,48) vo forme svetle hnedého prášku.

Teplota topenia: 164 až 166 °C (rozkl.)

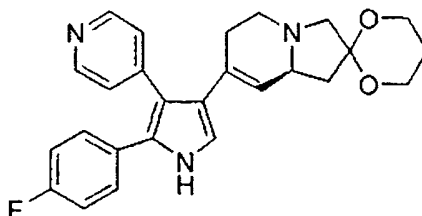
^1H -NMR spektrum (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm:

11,39 (1H, široký singlet);
 8,45 (2H, dublet, J=6 Hz);
 7,20 až 7,08 (6H, multiplet);

6,91 (1H, dublet, J=3 Hz);
 5,27 až 5,22 (1H, multiplet);
 3,86 až 3,69 (4H, multiplet);
 3,39 (1H, dublet, J=10 Hz);
 3,27 až 3,19 (1H, multiplet);
 2,66 až 2,57 (1H, multiplet);
 2,35 až 2,19 (3H, multiplet);
 2,15 (1H, dublet, J=10 Hz);
 2,06 až 1,96 (1H, multiplet);
 1,62 až 1,54 (2H, multiplet);
 1,50 až 1,42 (1H, multiplet).

Príklad 39

2-(4-Fluórfenyl)-4-[(8aS)-2,2-propylendioxy-1,2,3,5,6,8a--hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol (Zlúčenina č. 1-989)



Silikagélou kolónovou chromatografiou uskutočnenou vyššie v príklade 38 bolo tiež získaných 1,38 g (výťažok 19 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule (hodnota R_f = 0,22) vo forme svetle žltého prášku.

Teplota topenia: 214 až 216 °C (rozkl.)

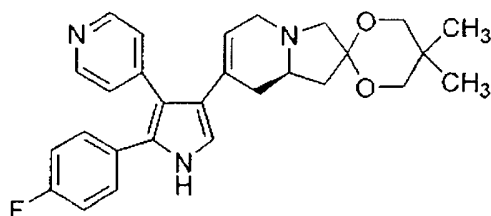
^1H -NMR spektrum (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm:

11,40 (1H, široký singlet);
 8,43 (2H, dublet, J=6 Hz);
 7,22 až 7,07 (6H, multiplet);

6,93 (1H, dublet, J=3 Hz);
 5,20 až 5,16 (1H, multiplet);
 3,85 až 3,70 (4H, multiplet);
 3,14 až 3,04 (1H, multiplet);
 3,07 (1H, dublet, J=10 Hz);
 2,93 až 2,85 (1H, multiplet);
 2,62 (1H, dublet, J=10 Hz);
 2,54 až 2,44 (1H, multiplet);
 2,33 až 2,21 (1H, multiplet);
 2,16 až 2,04 (2H, multiplet);
 1,68 až 1,44 (2H, multiplet);
 1,47 (1H, dublet dubletov, J=13 Hz, 9 Hz).

Príklad 40

4-[(8aS)-2,2-(2',2'-Dimetylpropylendioxy)-1,2,3,5,8,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol (Zlúčenina č. 4-58)



Rovnakým spôsobom, ktorý bol opísaný v príklade 1 (v) vyššie, bola uskutočnená reakcia a silikagélová kolónová chromatografia (mobilnou fázou 100 : 10 : 0,25 (objemovo) etylacetát : metanol : izopropylamín) použitím (8aS) -2,2-(2',2'-dimetylpropylendioxy)-1,2,3,5,6,7,8,8a-okta-hydroindolizín-7-ónu (pripraveného postupom opísaným ďalej v preparatívnom príklade 22) namiesto (2R,8aS)-2-metoxý-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydroindolizín-7-ónu, čím bolo získaných 1,85 g (výťažok 26 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule (hodnota R_f = 0,58) vo forme svetle hnedého prášku.

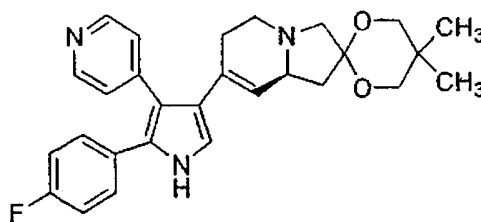
Teplota topenia: 235 až 237 °C (rozkl.)

¹H-NMR spektrum (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

11,39 (1H, široký singlet);
 8,45 (2H, dublet, J=6 Hz);
 7,20 až 7,08 (6H, multiplet);
 6,91 (1H, dublet, J=3 Hz);
 5,27 až 5,22 (1H, multiplet);
 3,47 až 3,30 (5H, multiplet);
 3,26 až 3,18 (1H, multiplet);
 2,66 až 2,58 (1H, multiplet);
 2,36 až 2,19 (3H, multiplet);
 2,16 (1H, dublet, J=10 Hz);
 2,07 až 1,96 (1H, multiplet);
 1,47 (1H, dublet dubletov, J=12 Hz, 10 Hz);
 0,88 (6H, singlet).

Príklad 41

4-[(8aS)-2,2-(2',2'-Dimetylpropylendioxy)-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol (Zlúčenina č. 1-990)



Silikagélou kolónovou chromatografiou uskutočnenou vyššie v príklade 40 bolo tiež získaných 1,37 g (výťažok 19 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule (hodnota R_f = 0,20) vo forme bieleho prášku.

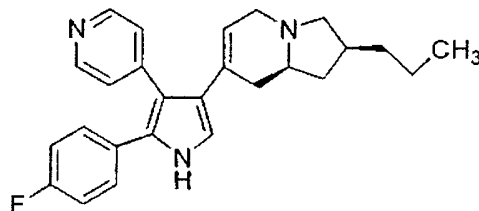
Teplota topenia: 235 až 237 °C (rozkl.)

¹H-NMR spektrum (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

11,40 (1H, široký singlet);
 8,43 (2H, dublet, J=6 Hz);
 7,19 až 7,08 (6H, multiplat);
 6,93 (1H, dublet, J=3 Hz);
 5,19 až 5,15 (1H, multiplet);
 3,47 až 3,29 (4H, multiplet);
 3,14 až 3,05 (2H, multiplet);
 2,93 až 2,85 (1H, multiplet);
 2,63 (1H, dublet, J=10 Hz);
 2,54 až 2,45 (1H, multiplet);
 2,33 až 2,22 (1H, multiplet);
 2,14 až 2,04 (2H, multiplet);
 1,46 (1H, dublet dubletov, J=13 Hz, 9 Hz);
 0,91 (3H, singlet);
 0,85 (3H, singlet).

Príklad 42

2-(4-Fluórfenyl)-4-[(2S,8aS)-2-propyl-1,2,3,5,8,8a-hexa-hydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol (Zlúčenina č. 4-7)



Rovnakým spôsobom, ktorý bol opísaný v príklade 1 (v) vyššie, bola uskutočnená reakcia a silikagelová kolónová chromatografia (mobilnou fázou 100 : 5 : 1 (objemovo) etylacetát : metanol : izopropylamín) použitím (2S, 8aS)-2-propyl-

1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydroindolizín-7-ónu (pripraveného postupom opísaným ďalej v preparatívnom príklade 28) namiesto (2*R*,8a*S*)-2-metoxy-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydroindolizín-7-ónu, čím bolo získaných 684 mg (výťažok 5 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule (hodnota $R_f = 0,60$) vo forme svetle žltého prášku.

Teplota topenia: 205 až 206 °C (rozkl.)

^1H -NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

11,36 až 11,35 (1H, široký singlet);

8,44 (2H, dublet, $J=6$ Hz);

7,17 až 7,14 (4H, multiplet);

7,13 až 7,09 (2H, multiplet);

6,90 (1H, dublet, $J=3$ Hz);

5,25 až 5,24 (1H, široký singlet);

3,36 až 3,30 (1H, multiplet);

3,27 až 3,22 (1H, multiplet);

2,74 až 2,72 (1H, multiplet);

2,61 až 2,51 (1H, multiplet);

2,23 až 2,10 (3H, multiplet);

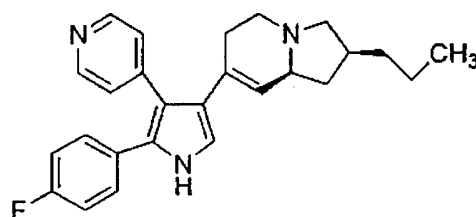
2,07 až 1,97 (3H, multiplet);

1,38 až 1,20 (4H, multiplet);

0,86 (3H, triplet, $J=7$ Hz).

Príklad 43

2-(4-Fluórfenyl)-4-[(2*S*,8a*S*)-2-propyl-1,2,3,5,6,8a-hexa-hydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl) -1*H*-pyrol (Zlúčenina č. 1-295)



Silikagélou kolónovou chromatografiou uskutočnenou vyššie v príklade 42 bolo tiež získaných 359 mg (výťažok 3 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule (hodnota $R_f = 0,50$) vo forme svetle žltého prášku.

Teplota topenia: 202 až 203 °C (rozkl.)

^1H -NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

11,38 až 11,37 (1H, široký singlet);

8,42 (2H, dublet, $J=6$ Hz);

7,18 až 7,13 (4H, multiplet);

7,12 až 7,09 (2H, multiplet);

6,91 (1H, dublet, $J=3$ Hz);

5,12 až 5,11 (1H, široký singlet);

3,31 až 3,23 (1H, multiplet);

2,92 až 2,88 (1H, multiplet);

2,67 až 2,61 (2H, multiplet);

2,51 až 2,49 (1H, multiplet);

2,42 až 2,38 (1H, multiplet);

2,30 až 2,25 (1H, multiplet);

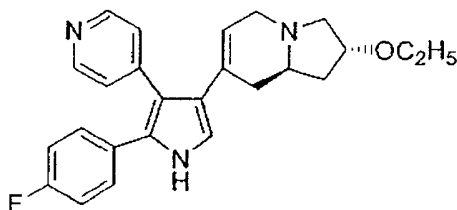
2,02 až 1,89 (3H, multiplet);

1,36 až 1,22 (4H, multiplet);

0,88 (3H, dublet, $J=7$ Hz).

Príklad 44

4-[(2*R*,8*aS*)-2-Etoxy-1,2,3,5,8,8*a*-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl) -1*H*-pyrol (Zlúčenina č. 4-16)



Rovnakým spôsobom, ktorý bol opísaný v príklade 1 (v) vyššie, bola uskutočnená reakcia a silikagelová kolónová chromatografia (mobilnou fázou 10 : 1 : 1 (objemovo) etylacetát : metanol : izopropylamín) použitím (2*R*,8*aS*)-2-etoxy-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-oktahydroindolizín-7-ónu (pripraveného postupom opísaným ďalej v preparatívnom príklade 20) namiesto (2*R*, 8*aS*)-2-metoxy-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-oktahydroindolizín-7-ónu, čím bolo získaných 285 mg (výtťažok 9 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule (hodnota $R_f = 0,65$) vo forme svetle hnedého prášku.

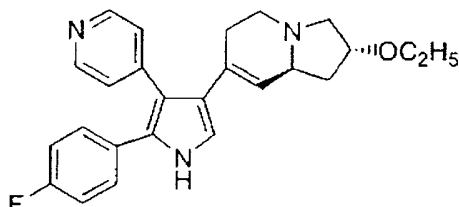
Teplota topenia: 194 až 196 °C (rozkl.)

¹H-NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,46 (2H, dublet, $J=6$ Hz);
 8,23 (1H, široký singlet) ;
 7,16 (2H, dublet, $J=6$ Hz) ;
 7,12 (2H, dublet dubletov, $J=9$ Hz, 5 Hz);
 6,97 (2H, triplet, $J=9$ Hz) ;
 6,82 (1H, dublet, $J=3$ Hz);
 5,51 až 5,47 (1H, multiplet);
 4,14 až 4,08 (1H, multiplet);
 3,62 až 3,53 (1H, multiplet);
 3,50 až 3,36 (3H, multiplet);
 2,93 až 2,82 (1H, multiplet);
 2,59 až 2,46 (1H, multiplet);
 2,32 až 2,15 (2H, multiplet);
 2,14 až 2,01 (1H, multiplet);
 2,00 až 1,92 (1H, multiplet);
 1,70 až 1,60 (1H, multiplet);
 1,19 (3H, triplet, $J=7$ Hz).

Príklad 45

4-[(2*R*,8*aS*)-2-Etoxy-1,2,3,5,6,8*a*-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol (Zlúčenina č. 1-304)



Silikagélou kolónovou chromatografiou uskutočnenou vyššie v príklade 44 bolo tiež získaných 231 mg (výtazok 7 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule (hodnota $R_f = 0,60$) vo forme svetle hnedého prášku.

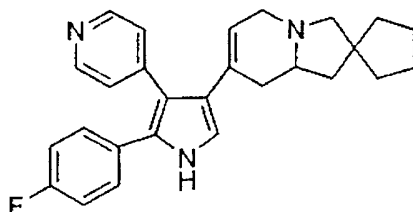
Teplota topenia: 192 až 195 °C (rozkl.)

$^1\text{H-NMR}$ spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8,47 (2H, dublet, $J=6$ Hz);
 8,25 (1H, široký singlet);
 7,20 až 7,09 (4H, multiplet);
 6,97 (2H, triplet, $J=9$ Hz);
 6,82 (1H, dublet, $J=3$ Hz);
 5,40 (1H, dublet, $J=2$ Hz);
 4,10 až 4,02 (1H, multiplet);
 3,50 až 3,34 (3H, multiplet);
 3,16 (1H, dublet dubletov, $J=11$ Hz, 6 Hz);
 2,99 až 2,90 (1H, multiplet);
 2,80 až 2,65 (2H, multiplet);
 2,46 až 2,30 (1H, multiplet);
 2,18 až 2,04 (1H, multiplet);
 1,96 až 1,88 (1H, multiplet);
 1,69 až 1,60 (1H, multiplet);
 1,19 (3H, triplet, $J=7$ Hz).

Príklad 46

(±)-4-[Cyklopentanspiro-2'-(1',2',3',5',8',8a'-hexahydro-indolyzín)-7'-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol (Zlúčenina č. 4-61)



Rovnakým spôsobom, ktorý bol opísaný v príklade 1 (v) vyššie, bola uskutočnená reakcia a silikagelová kolónová chromatografia (mobilnou fázou 100 : 10 : 0,25 (objemovo) etylacetát : metanol : izopropylamín) použitím (±) - cyklopentanspiro-2'-(1',2',3',5',6',7',8',8a'-oktahydro-indolyzín)-7'-ónu (pripraveného postupom opísaným ďalej v preparatívnom príklade 18) namiesto (2R,8aS)-2-metoxi-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydroindolizín-7-ónu, čím bolo získaných 2,05 mg (výťažok 29 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule (hodnota R_f = 0,53) vo forme svetle hnedého prášku.

Teplota topenia: 206 až 208 °C (rozkl.)

^1H -NMR spektrum (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm:

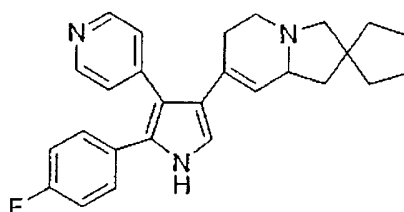
11,37 (1H, široký singlet) ;
 8,45 (2H, dublet, $J=5$ Hz) ;
 7,20 až 7,07 (6H, multiplet);
 6,90 (1H, dublet, $J=3$ Hz) ;
 5,27 až 5,22 (1H, multiplet);
 3,28 až 3,20 (1H, multiplet);
 2,90 (1H, dublet, $J=9$ Hz);
 2,64 až 2,55 (1H, multiplet);
 2,29 až 2,17 (2H, multiplet);
 2,05 až 1,94 (2H, multiplet);
 1,80 (1H, dublet dubletov, $J=12$ Hz, 6 Hz);

1,64 až 1,42 (8H, multiplet);

1,26 (1H, dublet dubletov, J=12 Hz, 10 Hz).

Príklad 47

(±) -4-[Cyklopentanspiro-2'-(1',2',3',5',6',8a'-hexahydro-indolizín)-7'-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol (Zlúčenina č. 1-993)



Silikagélou kolónovou chromatografiou uskutočnenou vyššie v príklade 46 bolo tiež získaných 1,31 g (výťažok 19 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule (hodnota R_f = 0,19) vo forme svetle hnedého prášku.

Teplota topenia: 202 až 204 °C (rozkl.)

^1H -NMR spektrum (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm:

11,38 (1H, široký singlet) ;

8,43 (2H, dublet, J=6 Hz);

7,20 až 7,08 (6H, multiplet);

6,91 (1H, dublet, J=3 Hz) ;

5,17 až 5,13 (1H, multiplet);

3,25 až 3,18 (1H, multiplet);

2,92 až 2,85 (1H, multiplet);

2,70 (1H, dublet, J=9 Hz) ;

2,65 až 2,56 (1H, multiplet);

2,37 (1H, dublet, J=9 Hz);

2,34 až 2,23 (1H, multiplet);

2,01 až 1,92 (1H, multiplet);

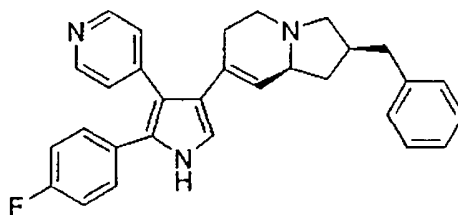
1,69 (1H, dublet dubletov, J=12 Hz, 7 Hz);

1,61 až 1,39 (8H, multiplet);

1,15 (1H, dublet dubletov, $J=12$ Hz, 8 Hz).

Príklad 48

4-[(2*S*,8*aS*)-2-Benzyl-1,2,3,5,6,8*a*-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol (Zlúčenina č. 1-299)



Rovnakým spôsobom, ktorý bol opísaný v príklade 1 (v) vyššie, bola uskutočnená reakcia a silikagelová kolónová chromatografia (mobilnou fázou 100 : 10 : 2 (objemovo) etylacetát : metanol : izopropylamín) použitím (2*S*,8*aS*)-2-benzyl-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-oktahydroindolizín-7-ónu (pripraveného postupom opísaným ďalej v preparatívnom príklade 29) namiesto (2*R*,8*aS*)-2-metoxi-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-oktahydroindolizín-7-ónu, čím bolo získaných 252 mg (výťažok 11 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule (hodnota $R_f = 0,50$) vo forme svetle hnedého prášku.

Teplota topenia: 207 až 209 °C (rozkl.)

^1H -NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

11,39 až 11,38 (1H, široký singlet);

8,46 (2H, dublet, $J=6$ Hz);

7,28 (2H, triplet, $J=8$ Hz);

7,20 až 7,11 (9H, multiplet);

6,92 (1H, dublet, $J=3$ Hz);

5,14 až 5,13 (1H, široký singlet);

3,39 až 3,21 (2H, multiplet);

2,91 až 2,83 (1H, multiplet);

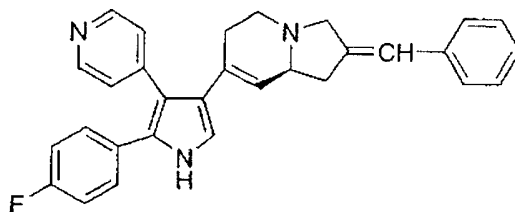
2,65 až 2,49 (5H, multiplet);

2,32 až 2,29 (2H, multiplet);

1,99 až 1,87 (2H, multiplet).

Príklad 49

4-[(8a*S*)-2-Benzyliden-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol (Zlúčenina č. 1-987)



Rovnakým spôsobom, ktorý bol opísaný v príklade 1 (v) vyššie, bola uskutočnená reakcia a silikagelová kolónová chromatografia (mobilnou fázou 100 : 10 : 2 (objemovo) etylacetát : metanol : izopropylamín) použitím (8a*S*)-2-benzyliden-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydroindolizín-7-ónu (pripraveného postupom opísaným ďalej v preparatívnom príklade 26) namiesto (2*R*,8a*S*)-2-metoxy-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydroindolizín-7-ónu, čím bolo získaných 17 mg (výťažok 3 % molárny) zlúčeniny uvedenej v titule (hodnota R_f = 0,50) vo forme svetle hnedého prášku.

Teplota topenia: 243 až 245 °C (rozkl.)

^1H -NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8,41 (2H, dublet, $J=6$ Hz);

8,31-8,29 (1H, široký singlet);

7,38-7,27 (4H, multiplet);

7,21 (1H, triplet, $J=7$ Hz);

7,15-7,10 (4H, multiplet);

6,97 (2H, triplet, $J=9$ Hz);

6,84 (1H, dublet, $J=3$ Hz);

6,40 (1H, singlet);

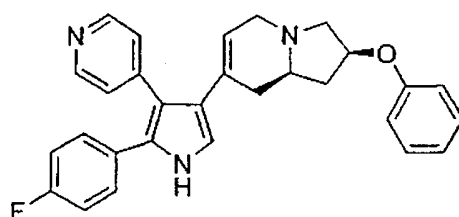
5,50-5,49 (1H, široký singlet);

3,65-3,58 (3H, multiplet);

2,96-2,93 (1H, multiplet);
 2,85-2,78 (2H, multiplet);
 2,47-2,42 (1H, multiplet);
 2,36-2,21 (2H, multiplet).

Príklad 50

2-(4-Fluórfenyl)-4-[(2S,8aS)-2-fenoxy-1,2,3,5,8,8a-hexa-hydroindolýzín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pýrol (Zlúčenina č. 4-68)



Rovnakým spôsobom, ktorý bol opísaný v príklade 1 (v) vyššie, bola uskutočnené reakcia a silikagelová kolónová chromatografia (mobilnou fázou 19 : 1 (objemovo) etylacetát : metanol) použitím (2S,8aS)-2-fenoxy-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-indolýzín-7-ónu (pripraveného postupom opísaným ďalej v preparatívnom príklade 23) namiesto (2R,8aS)-2-metoxý-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydroindolýzín-7-ónu, čím bolo získaných 2,00 g (výťažok 33 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule (hodnota R_f = 0,63) vo forme svetle bieleho prášku.

Teplota topenia: 212 až 214 °C (rozkl.)

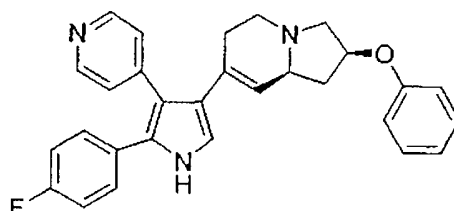
^1H -NMR spektrum (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm:

11,40 (1H, široký singlet);
 8,45 (2H, dublet, $J=6$ Hz);
 7,27 (2H, triplet, $J=8$ Hz);
 7,21 až 7,08 (6H, multiplet);
 6,96 až 6,82 (4H, multiplet);
 5,28 až 5,24 (1H, multiplet);
 4,88 až 4,80 (1H, multiplet);

3,34 až 3,27 (1H, multiplet);
 3,19 až 3,11 (1H, multiplet);
 2,70 až 2,50 (2H, multiplet);
 2,46 až 2,05 (4H, multiplet);
 1,47 až 1,37 (1H, multiplet).

Príklad 51

2-(4-Fluórfenyl)-4-[(2S,8aS)-2-fenoxy-1,2,3,5,6,8a-hexa-hydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol (Zlúčenina č. 1-1000)



Silikagélou kolónovou chromatografiou uskutočnenou vyššie v príklade 50 bolo tiež získaných 0,90 g (výťažok 15 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule (hodnota $R_f = 0,10$) vo forme svetle hnedého prášku.

Teplota topenia: 199 až 201 °C (rozkl.)

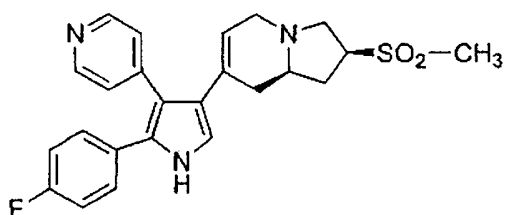
^1H -MNR spektrum (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm:

11,41 (1H, široký singlet);
 8,33 (2H, dublet, $J=6$ Hz);
 7,29 (2H, triplet, $J=8$ Hz);
 7,21 až 7,08 (6H, multiplet);
 6,97 až 6,86 (4H, multiplet);
 5,28 až 5,24 (1H, multiplet);
 4,88 až 4,82 (1H, multiplet);
 3,21 až 3,14 (1H, multiplet);
 3,04 až 2,91 (3H, multiplet);
 2,67 až 2,57 (1H, multiplet);
 2,44 až 2,35 (1H, multiplet);

2,33 až 2,23 (1H, multiplet);
 2,11 až 2,02 (1H, multiplet);
 1,44 až 1,36 (1H, multiplet).

Príklad 52

2-(4-Fluórfenyl)-4-[(2S,8aS)-2-metylsulfonyl-1,2,3,5,8,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1H-pyrol (Zlúčenina č. 4-67)



Rovnakým spôsobom, ktorý bol opísaný v príklade 1 (v) vyššie, bola uskutočnená reakcia a silikagelová kolónová chromatografia (mobilnou fázou 100 : 1 : 1 (objemovo) etylacetát : metanol : izopropylamín) použitím (2S,8aS)-2-metylsulfonyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydroindolizín-7-ónu (pripraveného postupom opísaným ďalej v preparatívnom príklade 15) namiesto (2R,8aS)-2-metoxyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydroindolizín-7-ónu, čím bolo získaných 30 mg (výťažok 2 % molárny) zlúčeniny uvedenej v titule (hodnota R_f = 0,2) vo forme hnedého prášku.

Teplota topenia: >250 °C (rozkl.)

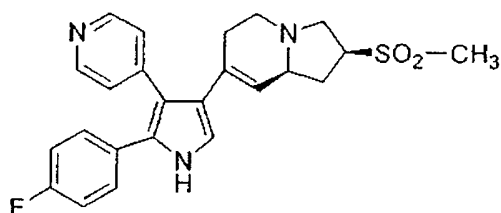
^1H -NMR spektrum (400 MHz, CD_3OD) δ ppm:

8,40 až 8,36 (2H, multiplet);
 7,25 (2H, dublet, $J=5$ Hz);
 7,22 až 7,15 (2H, multiplet);
 7,05 až 6,98 (2H, multiplet);
 6,87 (1H, singlet);
 5,39 (1H, triplet, $J=2$ Hz);
 3,81 až 3,74 (1H, multiplet);

3,59 (1H, dublet dubletov, $J=11$ Hz, 3 Hz);
 3,49 až 3,44 (1H, multiplet);
 2,93 (3H, singlet);
 2,90 až 2,83 (1H, multiplet);
 2,67 (1H, triplet, $J=11$ Hz);
 2,57 až 2,27 (3H, multiplet);
 2,27 až 2,20 (1H, multiplet);
 1,88 až 1,80 (1H, multiplet).

Príklad 53

2-(4-Fluórfenyl)-4-[(2*S*, 8*aS*)-2-metylsulfonyl-1,2,3,5,6,8*a*-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol (Zlúčenina č. 1-999)



Silikagélou kolónovou chromatografiou uskutočnenou vyššie v príklade 52 bolo tiež získaných 46 mg (výťažok 2 % molárny) zlúčeniny uvedenej v titule (hodnota $R_f = 0,05$) vo forme hnedého prášku.

Teplota topenia: 147 až 150 °C (rozkl .)

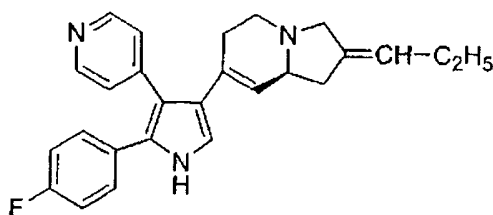
^1H -NMR spektrum (400 MHz, CD_3OD) δ ppm:

8,39 až 8,35 (2H, multiplet);
 7,24 (2H, dublet, $J=5$ Hz);
 7,19 až 7,16 (2H, multiplet);
 7,03 až 6,87 (2H, multiplet);
 6,86 (1H, singlet) ;
 5,38 (1H, triplet, $J=2$ Hz) ;

3,69 až 3,65 (1H, multiplet);
 3,62 až 3,56 (1H, multiplet);
 3,44 až 3,38 (1H, multiplet);
 2,92 (3H, singlet) ;
 2,82 až 2,78 (1H, multiplet);
 2,63 až 2,53 (1H, multiplet);
 2,50 až 2,39 (1H, multiplet);
 2,36 až 2,15 (3H, multiplet);
 1,92 až 1,76 (1H, multiplet).

Príklad 54

2-(4-Fluórfenyl) 4-[(8a*S*)-2-propyliden-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl) -1*H*-pyrol (Zlúčenina č. 1-984)



Rovnakým spôsobom, ktorý bol opísaný v príklade 1 (v) vyššie, bola uskutočnená reakcia a silikagelová kolónová chromatografia (mobilnou fázou 100 : 5 : 1 (objemovo) etylacetát : metanol : izopropylamín) použitím (8a*S*-2-propyliden-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydroindolizín-7-ónu (pripraveného postupom opísaným ďalej v preparatívnom príklade 25) namiesto (2*R*, 8a*S*)-2-metoxy-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydroindolizín-7-ónu, čím bola získaná zlúčenina uvedená v titule vo forme dvoch geometrických izomérov, *E*- formy a *Z*- formy:

Izomér A

hodnota $R_f = 0,50$, 0,56 g (výťažok 4 % molárny) oranžového prášku

Teplota topenia: 185 až 187 °C (rozkl .)

¹H-NMR spektrum (400MHz, CDCl₃) δ ppm:

11,41 až 11,40 (1H, široký singlet);

8,41 (2H, dublet, J=6 Hz);

7,18 až 7,11 (4H, multiplet);

7,10 až 7,07 (2H, multiplet);

6,93 (1H, dublet, J=3 Hz);

5,23 až 5,18 (1H, multiplet);

5,14 až 5,13 (1H, široký singlet);

3,41 až 3,36 (1H, multiplet);

3,22 až 3,13 (2H, multiplet);

2,93 až 2,89 (1H, multiplet);

2,68 až 2,66 (1H, multiplet);

2,40 až 2,29 (2H, multiplet);

2,10 až 2,06 (1H, multiplet);

1,97 až 1,87 (2H, multiplet);

1,57 až 1,55 (1H, multiplet);

0,94 (3H, dublet, J=7 Hz).

Izomér B

hodnota R_f = 0,45, 1,58 g bieleho prášku (výťažok 11 % molárnych)

Teplota topenia: 249 až 251 °C (rozkl .)

¹H-NMR spektrum (400MHz, CDCl₃) δ ppm:

11,47 až 11,46 (1H, široký singlet);

8,42 (2H, dublet, J=6 Hz);

7,19 až 7,14 (4H, multiplet);

7,13 až 7,07 (2H, multiplet);

6,92 (1H, dublet, J=3 Hz);

5,27 až 5,23 (1H, multiplet);

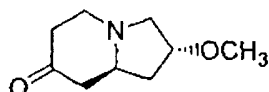
5,18 až 5,17 (1H, široký singlet);

4,14 (1H, kvartet, J=5 Hz) ;
 3,24 až 3,21 (1H, multiplet);
 3,13 až 3,10 (1H, multiplet);
 2,85 až 2,80 (1H, multiplet);
 2,63 až 2,58 (1H, multiplet);
 2,37 až 2,31 (2H, multiplet);
 2,11 až 2,07 (1H, multiplet);
 1,95 až 1,90 (2H, multiplet);
 1,88 až 1,78 (1H, multiplet);
 0,92 (3H, dublet, J=8 Hz).

Preparatívne príklady

Preparatívny príklad 1

(2*R*,8*aS*)-2-Metoxy-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-oktahydroindolozín-7-on



1 (i) (2*S*,4*R*)-1-Benzyloxykarbonyl-2-kyanometyl-4-metoxy-pyrolidín

Do roztoku 2,00 g (7,16 mmólu) (2*S*,4*R*)-1-benzyloxykarbonyl-4-metoxyprolínu v 20 ml tetrahydrofuránu bolo pri teplote 0 °C za miešania pridaných 17,9 ml (17,9 mmólu) 1 M roztoku komplexu boranu s tetrahydrofuránom v tetrahydrofuránu. Výsledná reakčná zmes bola miešaná počas 1 hodiny pri teplote 0 °C, potom počas 3 hodín pri laboratórnej teplote a nakoniec bola reakčná zmes opäť ochladená na teplotu 0 °C. Potom bol do ochladenej zmesi opatrne pridaný metanol a výsledná zmes bola odparená za zníženého tlaku. K takto získanému odparku bol pridaný nasýtený roztok hydrogénuhličitanu sodného vo vode a výsledná zmes bola extrahovaná etylacetátom. Organický extrakt bol premytý vodou, vysušený bezvodým

síranom horečnatým a potom odparený za zníženého tlaku, čím bolo získaných 1,82 g redukovaného produktu, čo je alkohol vo forme hnedého oleja.

Do roztoku vyššie získaného oleja v 25 ml dichlórmetanu bolo pridaných 1,13 ml (8,14 mmólu) trietylamínu a potom bolo za miešania a chladenia ľadom pridaných 0,58 ml (7,46 mmólu) metánsulfonylchloridu. Po 30 minútach miešania pri uvedenej teplote bol pridaný nasýtený roztok hydrogénuhličitanu sodného vo vode a výsledná zmes bola extrahovaná dichlórmetánom. Organický extrakt bol premytý vodou, vysušený bezvodým síranom horečnatým a potom odparený za zníženého tlaku, čím bolo získaných 2,19 g mezylovaného derivátu vo forme hnedého oleja.

Do roztoku vyššie získaného mezylovaného derivátu v 22 ml dimetylsulfoxidu bolo pridaných 0,31 g (6,32 mmólu) kyanidu sodného a výsledná reakčná zmes bola počas 30 minút miešaná pri teplote 100 °C. Potom bol k reakčnej zmesi pridaný nasýtený roztok hydrogénuhličitanu sodného vo vode a výsledná zmes bola extrahovaná etylacetátom. Organický extrakt bol premytý vodou, vysušený bezvodým síranom sodným a potom odparený za zníženého tlaku, čím bolo získaných 1,70 g (výťažok 88 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule vo forme svetle hnedého oleja.

¹H-NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,43 až 7,28 (5H, multiplet);

5,26 až 5,08 (2H, multiplet);

4,20 až 4,10 (1H, multiplet);

4,03 až 3,93 (1H, multiplet);

3,90 (0,4H, dublet, J=12 Hz);

3,74 (0,6H, dublet, J=12 Hz);

3,56 až 3,44 (1H, multiplet);

3,31 (1,2H, singlet) ;

3,30 (1, 8H, singlet) ;

3,16 (0,6H, dublet dubletov, J=17 Hz, 6 Hz);

2,80 (0,4H, dublet dubletov, J=17 Hz, 6 Hz);

2,76 až 2,58 (1H, multiplet);

2,39 až 2,30 (1H, multiplet);

2,08 až 1,97 (1H, multiplet).

1 (ii) (2*S*,4*R*)-1-Benzoyloxykarbonyl-2-(3-etoxykarbonyl-2-oxopropyl)-4-metoxypyrolidín

Do suspenzie 57,19 g (875 mmolov) zinkového prachu v 600 ml tetrahydrofuránu bolo pri 90 °C pridaných 0,5 ml (4,51 mmólu) etylbromacetátu a výsledná reakčná zmes bola počas 1 hodiny zahrievaná k varu pod spätným chladičom. Potom bol do tejto reakčnej zmesi postupne pridaný roztok 30,00 g (109 mmólov) (2*S*, 4*R*) - 1-benzoyloxykarbonyl-2-kyanometyl-4-metoxypyrolidínu (pripravené postupom opísaným vyššie v preparatívnom príklade 1 (i)) v 30 ml tetrahydrofuránu a 84,9 ml (766 mmólu) etylbromacetátu a výsledná reakčná zmes bola počas ďalšej 1,5 hodiny zahrievaná k varu pod spätným chladičom. Po vychladnutí na laboratórnu teplotu bola reakčná zmes prefiltrovaná a filtrát bol odparený za zníženého tlaku. Takto získaný odparok bol rozpustený v etylacetáte a premytý nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného. Organický extrakt bol premytý vodou, vysušený bezvodým síranom horečnatým a potom odparený za zníženého tlaku. Takto získaný odparok bol rozpustený v zmesi 200 ml dioxánu a 100 ml 1 M vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej a potom nechaný stáť počas 3 hodín pri laboratórnej teplote. Po tomto čase bola do reakčnej zmesi pridaná voda a potom bola uskutočnená extrakcia etylacetátom. Organický extrakt bol premytý vodou a potom odparený za zníženého tlaku. Výsledný odparok bol čistený chromatografiou na silikagélovej kolóne mobilnou 2 : 3 (objemovo) etylacetát : hexán, čím bolo získaných 28,23 g (výtazok 71 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule vo forme svetle žltého oleja.

¹H-NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃), δ ppm:

7,43 až 7,27 (5H, multiplet);
 5,24 až 5,06 (2H, multiplet);
 4,33 až 4,10 (3H, multiplet);
 3,93 až 3,86 (1H, multiplet);
 3,78 (0,4H, dublet, J=12 Hz);
 3,65 (0,6H, dublet, J=12 Hz);
 3,52 až 3,24 (3,6H, multiplet);
 3,29 (3H, singlet) ;

3,14 až 3,05 (0,4H, multiplet);
 2,80 až 2,62 (1H, multiplet);
 2,42 až 2,32 (1H, multiplet);
 1,84 až 1,73 (1H, multiplet);
 1,34 až 1,21 (3H, multiplet).

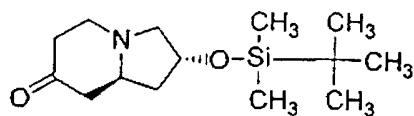
1 (iii) (2*R*,8*aS*)-2-Metoxy-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-oktahydro-indolyzín-7-on

Do roztoku 15,00 g (41,3 mmólu) (2*S*,4*R*)-1-benzyloxy-karbonyl-2-(3-etoxykarbonyl-2-oxopropyl)-4-metoxypyrolidínu (pripraveného postupom opísaným vyššie v preparatívnom príklade 1 (ii)) v 150 ml etylacetátu bolo pridaných 3,79 ml (45,4 mmólu) pyrolidínu, 1,50 g molekulových síť (MS4) a 3,75 g 20% hydroxidu palladnatého na uhlí a výsledná zmes bola miešaná počas 2 hodín pri laboratórnej teplote pod vodíkovou atmosférou. Po tomto čase bola reakčná zmes prefiltrovaná a filtrát bol odparený za zníženého tlaku. Výsledný odparok bol rozpustený v 150 ml tetrahydrofuránu a takto získaný roztok bol po kvapkách pridaný za miešania do ľadom chladenej suspenzie 4,70 g (124 mmólu) tetrahydridohlinitanu lítneho v 100 ml tetrahydrofuránu a výsledná reakčná zmes potom bola miešaná počas ďalších 18 hodín pri laboratórnej teplote. Po tomto čase bolo do reakčnej zmesi pri teplote 0 °C opatrne pridaných 19 ml 4% vodného roztoku hydroxidu sodného, potom ešte 250 ml etanolu a výsledná zmes bola prefiltrovaná. Takto získaný filtrát bol odparený za zníženého tlaku a odparok bol čistený chromatografiou na alumínovej kolóne mobilnou fázou etylacetátom, čím bolo získaných 4,13 g (výťažok 59 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule vo forme svetle hnedého prášku.

¹H-NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

4,12 až 4,04 (1H, multiplet);
 3,54 (1H, dublet dubletov, J=10 Hz, 7 Hz);
 3,34 až 3,24 (1H, multiplet);
 3,29 (3H, singlet);
 2,63 až 2,30 (5H, multiplet);
 2,29 až 2,19 (2H, multiplet);
 2,00 (1H, dublet dvojitého dubletov, J=13 Hz, 6 Hz, 1 Hz);
 1,79 až 1,67 (1H, multiplet).

Preparatívny príklad 2

(2*R*,8*aS*)-2-(*tert*-Butyldimetylsilyloxy)-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-oktahydroindolyzín-7-on2 (i) (2*R*,8*aS*)-2-Hydroxy-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-oktahydroindolyzín-7-on

2,63 g (15,5 mmólu) (2*R*,8*aS*)-2-Hydroxy-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-oktahydroindolyzín-7-on (pripraveného postupom opísaným vyššie v preparatívnom príklade 1) bolo rozpustených v 26 ml 47% vodného roztoku kyseliny bromovodíkovej a výsledná reakčná zmes bola miešaná počas 8 hodín pri teplote 100 °C. Po ochladení na teplotu 0 °C bola reakčná zmes neutralizovaná prídavkom uhličitanu sodného a potom odparená za zníženého tlaku. K odparku bol pridaný etanol a všetky nerozpustené podiely boli odfiltrované. Takto získaný filtrát bol odparený za zníženého tlaku a výsledný odparok bol čistený chromatografiou na alumínovej kolóne mobilnou fázou 39 : 1 (objemovo) etylacetát : metanol, čím bolo získaných 1,30 g (výťažok 52 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule vo forme svetle žltého oleja.

¹H-NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

4,63 až 4,56 (1H, multiplet);

3,58 (1H, dublet dubletov, J=10 Hz, 7 Hz);

3,31 až 3,24 (1H, multiplet);

2,72 až 2,44 (4H, multiplet);

2,39 až 2,32 (1H, multiplet);

2,29 až 2,20 (2H, multiplet);

1,97 až 1,70 (3H, multiplet).

2 (ii) (2*R*,8*aS*)-2-(*tert*-Butyldimetylsilyloxy)-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-
oktahydroindolizín-7-on

Do roztoku 1,30 g (8,1 mmólu) (2*R*, 8*aS*) -2-hydroxy-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-oktahydroindolizín-7-ónu (získaného postupom opísaným vyššie v preparatívnom príklade 2 (i)) v 30 ml dichlórmétanu bolo pridaných 1,70 g (24,9 mmólu) imidazolu a 1,88 g (12,5 mmólu) *tert*-butyldimetylsilylchloridu a výsledná reakčná zmes bola miešaná počas 20 hodín pri laboratórnej teplote. Po tomto čase bola pridaná voda a reakčná zmes bola extrahovaná dichlórmétanom. Organický extrakt bol premytý vodou a odparený za zníženého tlaku a výsledný odparok bol potom čistený chromatografiou na alumínovej kolóne mobilnou fázou 9 : 1 (objemovo) hexán : etylacetát, čím bolo získaných 1,98 g (výťažok 88 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule vo forme bezfarebného oleja.

¹H-NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

4,56 až 4,48 (1H, multiplet);

3,50 až 3,42 (1H, multiplet);

3,30 až 3,23 (1H, multiplet);

2,69 až 2,32 (5H, multiplet);

2,30 až 2,17 (2H, multiplet);

1,90 až 1,78 (2H, multiplet);

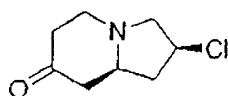
0,88 (9H, singlet);

0,06 (3H, singlet);

0,05 (3H, singlet).

Preparatívny príklad 3

(2*S*,8*aS*)-2-Chlór-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-oktahydroindolizín-7-on



Do roztoku 1,55 g (10,0 mmólu) (2*R*,8*aS*)-2-hydroxy-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-

oktahydroindolizín-7-ónu (získaného postupom opísaným vyššie v preparatívnom príklade 2 (i)) v 45 ml chloridu uhličitého bolo pridaných 3,93 g (15,0 mmólu) trifenyfosfinu a výsledná reakčná zmes bola zahrievaná počas 5 hodín k varu pod spätným chladičom. Po odparení rozpúšťadla za zníženého tlaku bol odparok čistený chromatografiou na alumínovej kolóne mobilnou fázou 1 : 1 (objemovo) etylacetát : hexán, čím bolo získaných 1,52 g (výťažok 88 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule vo forme svetle žltého oleja.

$^1\text{H-NMR}$ spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

4,47 až 4,40 (1H, multiplet);

3,39 až 3,31 (2H, multiplet);

2,78 až 2,63 (3H, multiplet);

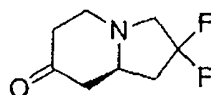
2,57 až 2,42 (2H, multiplet);

2,42 až 2,26 (3H, multiplet);

1,94 (1H, dublet dvojitých dubletov, $J=14$ Hz, 10 Hz, 5 Hz) .

Preparatívny príklad 4

(8a*S*)-2,2-Difluór-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydroindolizín-7-on



Rovnakým spôsobom ako v postupoch opísaných vyššie v preparatívnych príkladoch 1 (i), (ii) a (iii) boli uskutočnené reakcie s použitím (2*S*) –1-benzyloxy-karbonyl-4,4-difluórprolínu namiesto (2*S*,4*R*)-1-benzyloxykarbonyl-4-metoxyprolínu, čím bola získaná zlúčenina uvedená v titule vo forme svetle žltého oleja (celkový výťažok pre 3 kroky 14 % molárnych) .

$^1\text{H-NMR}$ spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

3,55 až 3,45 (1H, multiplet);

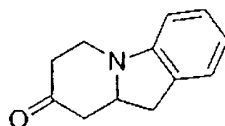
3,33 až 3,24 (1H, multiplet);

2,72 až 2,33 (8H, multiplet);

2,17 až 2,00 (1H, multiplet).

Preparatívny príklad 5

(±) -6,7,8,9,9a,10-Hexahydropyrido [1,2-a] indol -8 -on



5 (i) 1-Benzyloxykarbonylindolín-2-metanol

Do roztoku 33,0 g (106 mmólov) metyl 1-benzyloxykarbonyl-indolín-2-karboxylátu v 450 ml tetrahydrofuránu bolo v troch častiach pridaných 4,6 g (212 mmólov) tetrahydroboritanu lítneho a výsledná reakčná zmes bola miešaná počas 5 hodín pri laboratórnej teplote. Po tomto čase bol pridaný ľad a výsledná zmes bola miešaná počas ďalšej 1 hodiny a potom extrahovaná etylacetátom. Organický extrakt bol premytý vodou, vysušený bezvodým síranom horečnatým a potom odparený za zníženého tlaku. Výsledný odparok bol čistený chromatografiou na silikagélovej kolóne mobilnou fázou 2 : 5 (objemovo) etylacetát : hexán, čím bolo získaných 25,0 g (výťažok 83 % molárnych zlúčeniny uvedenej v titule vo forme bezfarebného oleja.

¹H-NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,47 až 7,28 (6H, multiplet) ;

7,19 až 7,10 (2H, multiplet);

6,97 (1H, triplet, J=7 Hz) ;

5,30 (2H, singlet) ;

4,72 až 4,53 (2H, multiplet);

3,82 až 3,63 (2H, multiplet);

3,33 (1H, dublet dubletov, J=16 Hz, 10 Hz);

3,00 až 2,77 (1H, multiplet).

5 (ii) 1-Benzyloxykarbonyl-2-kyanometylindolín

Rovnakým spôsobom ako v postupoch opísaných vyššie v preparatívnom príklade 1 (i) bola uskutočnená metánsulfonylácia a kyanácia s použitím 1-benzyloxykarbonylindolín-2-metanolu (získaného postupom opísaným vyššie v preparatívnom príklade 5 (i)), čím bola získaná zlúčenina uvedená v titule vo forme oranžového oleja (výťažok 65 % molárnych) .

¹H-NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,48 až 7,32 (6H, multiplet);
 7,23 až 7,16 (2H, multiplet);
 7,02 (1H, triplet, J=7 Hz);
 5,31 (2H, singlet) ;
 4,81 až 4,68 (1H, multiplet);
 3,50 (1H, dublet dubletov, J=16 Hz, 10 Hz);
 3,01 (1H, dublet, J=16 Hz);
 2,99 až 2,50 (2H, multiplet).

5 (iii) 1-Benzyloxykarbonyl-2-(3-etoxykarbonyl-2-oxo-propyl) indolín

Rovnakým spôsobom ako v postupoch opísaných vyššie v preparatívnom príklade 1 (ii) bola uskutočnená reakcia s použitím 1-benzyloxykarbonyl-2-kyanometylindolínu (získaného postupom opísaným vyššie v preparatívnom príklade 5 (ii)) namiesto (2*S*,4*R*)-1-benzyloxykarbonyl-2-kyano-metyl-4-metoxypyrolidinu, čím bola získaná zlúčenina uvedená v titule vo forme žltého oleja (výťažok 47 % molárnych) .

¹H-NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,45 až 7,32 (6H, multiplet);
 7,22 až 7,13 (2H, multiplet);
 6,97 (1H, triplet, J=7 Hz) ;
 5,28 (2H, singlet) ;
 4,92 až 4,84 (1H, multiplet);
 4,22 až 4,12 (2H, multiplet);

3,46 (1H, dublet dubletov, J=16 Hz, 9 Hz) ;
 3,43 až 3,31 (2H, multiplet);
 2,84 (1H, dublet dubletov, J=6 Hz, 4 Hz);
 2,80 (1H, dublet dubletov, J=6 Hz, 4 Hz),
 2,74 (1H, dublet dubletov, J=16 Hz, 2 Hz);
 1,29 (3H, triplet, J=7 Hz).

5 (iv) 2-(3-Etoxykarbonyl-2-oxopropyl) indolín

Rovnakým spôsobom ako v postupoch opísaných vyššie v preparatívnom príklade 1 (iii) bola uskutočnená debenzylačná reakcia použitím plynného vodíka a hydroxidu palladnatého na uhlí použitím 1-benzyloxykarbonyl-2-(3-etoxy-karbonyl-2-oxopropyl) indolínu (získaného postupom opísaným vyššie v preparatívnom príklade 5(iii)) namiesto (2*S*,4*R*)-1-benzyloxykarbonyl-2-(3-etoxykarbonyl-2-oxopropyl)-4-metoxypyrolidínu, čím bola získaná zlúčenina uvedená v titule vo forme oranžového oleja (výťažok kvantitatívny) .

¹H-NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,08 (1H, dublet, J=7 Hz) ;
 6,99 (1H, triplet, J=7 Hz) ;
 6,68 (1H, triplet, J=7 Hz);
 6,57 (1H, dublet, J=7 Hz);
 4,28 až 4,16 (1H, multiplet);
 4,12 až 4,01 (2H, multiplet);
 3,39 až 3,18 (4H, multiplet);
 3,03 až 2,81 (1H, multiplet);
 2,81 až 2,71 (1H, multiplet);
 1,32 až 1,21 (3H, multiplet).

5 (v) (±) -6,7,8,9,9a,10-Hexahydropyrido [1,2-a] indol-8-on

Do roztoku 7,0 g (28,3 mmólu) 2-(3-etoxykarbonyl-2-oxo-propyl) indolínu (získaného postupom opísaným vyššie v preparatívnom príklade 5 (iv)) v 140 ml dichlórmetánu bolo pridaných 14,1 ml (56,6 mmólu) 4 M roztoku chlorovodíka v

dioxáne a výsledná reakčná zmes bola miešaná počas 2 hodín pri laboratórnej teplote. Potom bola reakčná zmes odparená za zníženého tlaku. Do roztoku odparku v 140 ml etanolu bolo pridaných 2,6 ml (31,1 mmólu) pyrolidonu a výsledná reakčná zmes bola miešaná počas 5 hodín pri laboratórnej teplote a potom bola reakčná zmes odparená za zníženého tlaku. Do roztoku odparku v 100 ml tetrahydrofuránu ochladeného ľadom bolo pridaných 3,18 g (84,9 mmólu) tetrahydridohlinitanu lítneho a výsledná reakčná zmes bola miešaná počas 18 hodín pri laboratórnej teplote.

Potom bolo do reakčnej zmesi pri teplote 0 °C opatrne pridaných 13 ml 4% vodného roztoku hydroxidu sodného a po pridaní 150 ml etanolu bola výsledná zmes prefiltrovaná. Takto získaný filtrát bol odparený za zníženého tlaku a odparok bol čistený chromatografiou na alumínovej kolóne mobilnou fázou 1 : 5 (objemovo) etylacetát : hexán, čím bolo získaných 720 mg (výťažok 14 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule vo forme svetle žltého oleja.

¹H-NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,20 až 7,10 (2H, multiplet);

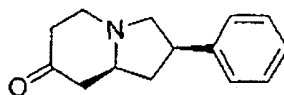
6,61 až 6,52 (2H, multiplet);

3,20 až 3,09 (2H, multiplet);

2,74 až 2,33 (7H, multiplet).

Preparatívny príklad 6

(2*R*,8*aS*)-2-Fenyl-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-oktahydroindolizín-7-on



6 (i) (S)-1-Benzyloxykarbonyl-2-hydroxymetyl-4-fenyl-3-pyrolín

Metyl (S)-1-benzyloxykarbonyl-4-fenyl-3-pyrolín-2-karboxylát bol redukovaný pomocou tetrahydroboritanu lítneho rovnakým spôsobom, ktorý bol opísaný vyššie v preparatívnom príklade 5 (i), čím bola získaná zlúčenina uvedená v titule vo forme svetle žltého prášku (výťažok 78 % molárnych).

^1H -NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

7,47 až 7,27 (10H, multiplet);

6,11 až 6,07 (0,2H, multiplet);

6,03 až 5,99 (0,8H, multiplet);

5,23 (2H, dublet dubletov, $J=16$ Hz, 12 Hz);

5,00 až 4,94 (0,8H, multiplet);

4,85 až 4,80 (0,2H, multiplet);

4,77 až 4,70 (0,2H, multiplet);

4,65 (0,8H, triplet dubletov, $J=15$ Hz, 2 Hz);

4,56 (1H, dublet dvojitého dubletov, $J=15$ Hz, 5 Hz, 2 Hz);

4,26 (1H, široký singlet) ;

3,94 až 3,83 (1H, multiplet);

3,80 až 3,74 (0,2H, multiplet);

3,72 (0,8H, dublet dubletov, $J=12$ Hz, 7 Hz).

6 (ii) (S)-1-Benzyloxykarbonyl-2-kyanometyl-4-fenyl-3-pyrolín

Rovnakým spôsobom ako v postupoch opísaných vyššie v preparatívnom príklade 1 (i) bola uskutočnená metansulfonylácia a kyanácia s použitím (5)-1-benzyloxykarbonyl-2-hydroxy-metyl-4-fenyl-3-pyrolínu (získaného postupom opísaným vyššie v preparatívnom príklade 6 (i)), čím bola získaná zlúčenina uvedená v titule vo forme žltého prášku (výťažok 80 % molárnych).

^1H až NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

7,47 až 7,29 (10H, multiplet);

6,17 až 6,11 (1H, multiplet);

5,25 (1H, dublet, $J=12$ Hz)

5,18 (1H, dublet, $J=12$ Hz);

5,01 až 4,90 (1H, multiplet);

4,77 až 4,60 (2H, multiplet);

3,10 (0,7H, dublet dubletov, $J=17$ Hz, 6 Hz);

2,90 (0,7H, dublet dubletov, $J=17$ Hz, 3 Hz);

2,86 až 2,73 (0,6H, multiplet).

6 (iii) (2*S*,4*R*)-1-Benzyloxykarbonyl-2-kyanometyl-4-fenylpyrolidín

Do roztoku 11,60 g (36,4 mmólu) (*S*)-1-benzyloxy-karbonyl-2-kyanometyl-4-fenyl-3-pyrolínu (pripraveného postupom opísaným vyššie v preparatívnom príklade 6 (ii)) v 150 ml etylacetátu bolo pridaných 2,32 g 20% hydroxidu palladnatého na uhlí a výsledná zmes bola miešaná počas 7 hodín pri laboratórnej teplote pod vodíkovou atmosférou. Po tomto čase bola reakčná zmes prefiltrovaná a filtrát bol odparený za zníženého tlaku. Výsledný odparok bol čistený chromatografiou na silikagélovej kolóne mobilnou fázou 4 : 1 (objemovo) hexán : etylacetát, čím bolo získaných 8,18 g (výťažok 70 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule vo forme svetle hnedého oleja.

¹H-NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,44 až 7,17 (10H, multiplet);

5,26 až 5,09 (2H, multiplet);

4,32 až 4,06 (2H, multiplet);

3,50 až 3,41 (1H, multiplet);

3,37 až 3,26 (1H, multiplet);

3,21 (0,7H, dublet dubletov, J=17 Hz, 6 Hz) ;

2,93 (0,3 Hz, dublet dubletov, J=17 Hz, 6 Hz) ;

2,88 až 2,59 (2H, multiplet);

2,19 až 2,07 (1H, multiplet).

6 (iv) (2*S*,4*R*) -1-Benzyloxykarbonyl-2-(3-etoxykarbonyl-2-oxopropyl)-4- fenylpyrolidín

Rovnakým spôsobom ako v postupoch opísaných vyššie v preparatívnom príklade 1 (ii) bola uskutočnená reakcia s použitím (2*S*,4*R*) -1-benzyloxykarbonyl-2-kyanometyl-4-fenylpyrolidínu (získaného postupom opísaným vyššie v preparatívnom príklade 6 (iii)) namiesto (2*S*,4*R*)-1-benzyloxykarbonyl-2-kyanometyl-4-metoxypyrolidínu , čím bola získaná zlúčenina uvedená v titule vo forme svetle žltého oleja (výťažok 72 % molárnych) .

^1H -NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

7,43 až 7,17 (10H, multiplet);

5,23 až 5,07 (2H, multiplet);

4,31 až 4,10 (4H, multiplet);

3,55 až 3,20 (5H, multiplet);

2,87 až 2,67 (2H, multiplet);

1,85 až 1,74 (1H, multiplet);

1,32 až 1,21 (3H, multiplet).

6 (v) (2*R*,8*aS*)-2-Fenyl-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-oktahydro-indolyzín-7-on

Rovnakým spôsobom ako v postupoch opísaných vyššie v preparatívnom príklade 1 (iii) bola uskutočnená debenzylačná reakcia použitím plynného vodíka a hydroxidu palladnatého na uhlí použitím (2*S*,4*R*)-1-benzyloxykarbonyl-2-(3-etoxykarbonyl-2-oxopropyl)-4-fenylpyrolidínu (získaného postupom opísaným vyššie v preparatívnom príklade 5 (iv)) namiesto (2*S*,4*R*)-1-benzyloxykarbonyl-2-(3-etoxykarbonyl-2-oxopropyl)-4-metoxypyrolidínu, čím bola získaná zlúčenina uvedená v titule vo forme svetle žltého oleja (výťažok 27 % molárnych) .

^1H -NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

7,42 až 7,14 (5H, multiplet);

3,42 až 3,28 (2H, multiplet);

3,18 (1H, dublet dubletov, $J=9$ Hz, 3 Hz);

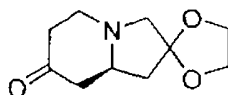
2,77 až 2,63 (2H, multiplet);

2,58 až 2,30 (6H, multiplet);

1,70 až 1,58 (1H, multiplet).

Preparatívny príklad 7

(8*aS*)-2,2-Etylendioxy-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-oktahydroindolyzín-7-on



7 (i) (S)-1-Benzyloxykarbonyl-4,4-etylendioxy-2-hydroxy-metylpyrolidín

Metylester (S)-1-Benzyloxykarbonyl-4,4-etylendioxyprolínu bol redukovaný pomocou tetrahydroboritanu lítneho rovnakým spôsobom, ktorý bol opísaný vyššie v preparatívnom príklade 5 (i), čím bola získaná zlúčenina uvedená v titule vo forme bezfarebného oleja (výťažok 85 % molárnych) .

¹H-NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,42 až 7,29 (5H, multiplet);

5,14 (2H, singlet) ;

4,22 až 4,08 (1H, multiplet);

4,02 až 3,88 (4H, multiplet);

3,82 až 3,62 (2H, multiplet);

3,59 (1H, dublet, J=12 Hz);

3,47 (1H, dublet, J=12 Hz);

2,27 až 2,18 (1H, multiplet);

1,90 až 1,82 (1H, multiplet).

7 (ii) (S)-1-Benzyloxykarbonyl-2-kyanometyl-4,4-etylén-dioxypyrolidín

Rovnakým spôsobom ako v postupoch opísaných vyššie v preparatívnom príklade 1 (i) bola uskutočnená metansulfonylácia a kyanácia s použitím (S)-1-benzyloxykarbonyl-4,4-etylén-dioxy-2-hydroxymetylpyrolidínu (získaného postupom opísaným vyššie v preparatívnom príklade 7 (i)), čím bola získaná zlúčenina uvedená v titule vo forme bezfarebného oleja (výťažok 88 % molárnych) .

¹H-NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,43 až 7,28 (5H, multiplet);

5,22 až 5,08 (2H, multiplet);

4,30 až 4,21 (1H, multiplet);

4,06 až 3,88 (4H, multiplet);

3,62 až 3,44 (2H, multiplet);

3,00 až 2,72 (2H, multiplet);

2,41 až 2,29 (1H, multiplet);

2,17 až 2,10 (1H, multiplet).

7 (iii) (8a*S*)-2,2-Etylendioxy-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydroindolyzín-7-on

Rovnakým spôsobom ako v postupoch opísaných vyššie v preparatívnych príkladoch 1 (ii) a 1 (iii) boli postupne uskutočnené reakcie použitím (S)-1-benzyloxykarbonyl-2-kyanometyl-4,4-etylendioxypyrolidínu (získaného postupom opísaným vyššie v preparatívnom príklade 7(ii)) ako východzie látky namiesto (2*S*,4*R*)-1-benzyloxykarbonyl-2-kyanometyl-4-metoxypyrolidínu, čím bola získaná zlúčenina uvedená v titule vo forme bieleho prášku (celkový výtťažok pre dva kroky 17 % molárnych).

¹H-NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

4,06 až 3,84 (4H, multiplet);

3,32 až 3,24 (1H, multiplet);

3,22 (1H, dublet, J=10 Hz);

2,73 až 2,61 (1H, multiplet);

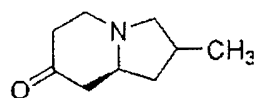
2,58 až 2,32 (6H, multiplet);

2,23 (1H, dublet dubletov, J=13 Hz, 6 Hz);

1,89 (1H, dublet dubletov, J=13 Hz, 10 Hz).

Preparatívny príklad 8

(8a*S*)-2-Metyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydroindolyzín-7-on



8 (i) Metylester (S)-1-Benzoyloxykarbonyl-4-metylidén-prolínu

Do suspenzie 1,41 g (12,6 mmólu) *tert*-butoxidu draselného v 100 ml dietyléru bolo pridaných 4,80 g (13,4 mmólu) metyltrifenylfosfonium-bromidu a výsledná reakčná zmes bola miešaná počas 15 minút pri teplote 5 °C. Potom bol do tejto zmesi pridaný roztok 2,50 g (9,0 mmólu) metylesteru (S)-1-benzyloxykarbonyl - 4-oxoprolínu v 30 ml dietyléru a výsledná reakčná zmes bola miešaná počas ďalších 3 hodín pri teplote 35 °C. Potom bolo do reakčnej zmesi počas chladenia ľadom pridaných 50 ml nasýteného vodného roztoku chloridu amonného a výsledná zmes bola rozdelená. Takto získaný organický extrakt bol premytý vodou, vysušený bezvodým síranom horečnatým a potom odparený za zníženého tlaku. Odparok bol čistený chromatografiou na silikagélovej kolóne mobilnou fázou 1 : 3 (objemovo) etylacetát : hexán, čím bolo získaných 1,80 g (výťažok 72 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule vo forme svetle žltého oleja .

¹H-NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,40 až 7,23 (5H, multiplet);

5,21 až 4,95 (4H, multiplet);

4,60 až 4,50 (1H, multiplet);

4,20 až 4,09 (2H, multiplet);

3,74 (1,5H, singlet) ;

3,60 (1,5H, singlet);

3,07 až 2,91 (1H, multiplet);

2,65 (1H, dublet, J=16 Hz).

8 (ii) Metylester (2S)-4-metylprolínu

Do roztoku 1,80 g (6,5 mmólu) metylesteru (S)-1-benzyloxykarbonyl-4-metylidénprolínu (získaného postupom opísaným vyššie v preparatívnom príklade 8 (i)) v 50 ml metanolu bolo pridaných 180 mg 10% palládia na uhlí a výsledná reakčná zmes bola miešaná počas 2 hodín pri laboratórnej teplote pod vodíkovou atmosférou. Potom bola reakčná zmes prefiltrovaná a filtrát bol odparený za zníženého tlaku, čím bolo získaných 0,93 g (výťažok kvantitatívny) zlúčeniny uvedenej v titule vo forme svetle žltého oleja.

¹H-NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

3,82 (1H, triplet, J=8 Hz);
 3,74 (3H, singlet);
 3,08 (1H, dublet dubletov, J=10 Hz, 7 Hz);
 2,60 (1H, dublet dubletov, J=10 Hz, 8 Hz);
 2,33 (1H, dublet tripletov, J=12 Hz, 8 Hz);
 2,28 až 2,15 (1H, multiplet);
 1,44 až 1,37 (1H, multiplet);
 1,27 (1H, dublet dubletov, J=14 Hz, 7 Hz);
 1,02 (3H, dublet, J=7 Hz).

8 (iii) (2S)-1-Benzoyloxykarbonyl-2-hydroxymetyl-4-metyl-pyrolidín

Do roztoku 0,93 g (6,5 mmólu) metylesteru (2S)-4-metylprolínu (získaného postupom opísaným vyššie v preparatívnom príklade 8 (ii)) v 20 ml toluénu bolo pridaných 20 ml vodného roztoku obsahujúceho 1,89 g (22,5 mmólu) hydrogénuhličitanu sodného a 1,54 ml (10,8 mmólu) benzylchloroformátu a výsledná reakčná zmes bola miešaná cez noc pri laboratórnej teplote. Potom bola reakčná zmes extrahovaná etylacetátom. Organický extrakt bol premytý vodou a odparený za zníženého tlaku, čím bolo získaných 1,78 g (výťažok 99 % molárnych) metylesteru (2S)-1-benzoyloxykarbonyl-4-metyl-prolínu vo forme svetle žltého oleja. Následne boli všetky takto získané zlúčeniny redukované pomocou tetrahydroboritanu lítneho rovnakým spôsobom, ktorý bol vyššie opísaný v preparatívnom príklade 5 (i), čím bolo získaných 1,07 g (výťažok 66 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule vo forme svetle žltého oleja.

¹H-NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,42 až 7,29 (5H, multiplet);
 5,14 (2H, široký singlet);
 5,07 až 4,90 (1H, multiplet);
 4,08 až 3,87 (1H, multiplet);
 3,86 až 3,40 (4H, multiplet);
 2,90 až 2,65 (1H, multiplet);

2,40 až 2,05 (2H, multiplet);
1,02 (3H, dublet, $J=6$ Hz).

8 (iv) (2S)-1-Benzoyloxykarbonyl-2-kyanometyl-4-metyl-pyrolidín

Rovnakým spôsobom ako v postupoch opísaných vyššie v preparatívnom príklade 1 (i) bola uskutočnená metánsulfonylácia a kyanácia s použitím (2S)-1-benzyloxykarbonyl-2-hydroxy-metyl-4-metylpyrolidínu (získaného postupom opísaným vyššie v preparatívnom príklade 8 (iii)) , čím bola získaná zlúčenina uvedená v titule vo forme bezfarebného oleja (výťažok 70 % molárnych) .

$^1\text{H-NMR}$ spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

7,50 až 7,30 (5H, multiplet);
5,25 až 5,05 (2H, multiplet);
4,20 až 3,78 (1,8H, multiplet);
3,70 až 3,62 (0,2H, multiplet);
3,15 až 2,88 (1,4H, multiplet);
2,84 až 2,67 (1,2H, multiplet);
2,62 až 2,50 (0,4H, multiplet);
2,45 až 2,30 (0,8H, multiplet);
2,23 až 2,00 (1H, multiplet);
1,89 až 1,77 (0,2H, multiplet);
1,60 až 1,49 (1H, multiplet);
1,10 až 1,03 (3H, multiplet).

8 (v) (2S)-1-Benzoyloxykarbonyl-2-(3-etoxykarbonyl-2-oxo-propyl)-4-metyl-pyrolidín

Rovnakým spôsobom ako v postupoch opísaných vyššie v preparatívnom príklade 1 (ii) bola uskutočnená reakcia s použitím (2S)-1-benzyloxykarbonyl-2-kyanometyl-4-metyl-pyrolidínu (získaného postupom opísaným vyššie v príklade 8 (iv)) namiesto (2S,4R)-1-benzyloxykarbonyl-2-kyano-metyl-4-metoxypyrolidínu, čím bola získaná zlúčenina uvedená v titule vo forme svetle žltého oleja (výťažok 66 % molárnych) .

¹H-NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,43 až 7,28 (5H, multiplet);
 5,20 až 4,99 (2H, multiplet);
 4,27 až 4,03 (3H, multiplet);
 3,56 až 3,40 (1,6H, multiplet);
 3,37 až 3,25 (0,4H, multiplet);
 3,00 až 2,89 (0,2H, multiplet);
 2,89 až 2,75 (0,8H, multiplet);
 2,75 až 2,56 (1H, multiplet);
 2,50 až 2,22 (1H, multiplet);
 2,20 až 2,05 (1H, multiplet);
 1,32 až 1,15 (4H, multiplet);
 1,08 (0,6H, dublet, J=6 Hz);
 1,02 (2,4H, dublet, J=6 Hz).

8 (vi) (8a*S*)-2-Metyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-indolyzín-7-on

Rovnakým spôsobom ako v postupoch opísaných vyššie v preparatívnom príklade 1 (iii) bola uskutočnená reakcia s použitím (2*S*)-1-benzyloxykarbonyl-2-(3-etoxykarbonyl-2-oxopropyl)-4-metylpyrolidínu (získaného postupom opísaným vyššie v príklade 8 (v)) namiesto (2*S*,4*R*)-1-benzyloxykarbonyl-2-(3-etoxykarbonyl-2-oxopropyl)-4-metoxypyrolidínu, čím bola získaná zlúčenina uvedená v titule vo forme bezfarebného oleja (výťažok 34 % molárnych) .

¹H-NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

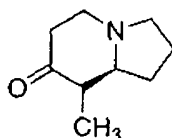
3,34 až 3,22 (1,2H, multiplet);
 2,77 (0,8H, dublet dubletov, J=9 Hz, 3 Hz);
 2,68 až 2,55 (1H, multiplet) ;
 2,51 až 2,43 (2H, multiplet);
 2,39 až 2,24 (5H, multiplet);
 2,20 až 2,10 (1H, multiplet);
 1,87 až 1,75 (0,8H, multiplet);
 1,57 až 1,51 (0,2H, multiplet);

1,14 (2,4H, dublet, $J=7$ Hz);

1,04 (0,6H, dublet, $J=7$ Hz).

Preparatívny príklad 9

(8a*S*)-8-Metyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydroindolizín-7-on



9 (i) (2*S*)-1-Metylmalonyl-2-(1-karboxyetyl) pyrrolidín

Do ľadom chladenej zmesi roztoku 2,43 g (17,0 mmólu) (2*S*)-2-(1-karboxyetyl) pyrrolidínu v 60 ml dichlórmétanu a 2,61 ml (18,7 mmólu) trietylaminu bolo za miešania po kvapkách pridaných 2,43 g (17,0 mmólu) (2*S*)-2-(1-karboxyetyl) pyrrolidínu (pripraveného postupom opísaným v Tetrahedron Lett., **40**, 2891-2894 (1999)). Po 15 minútach miešania výslednej zmesi za uvedenej teploty a 30 minútach miešania pri laboratórnej teplote bol pridaný nasýtený vodný roztok hydrogénuhličitanu sodného. Potom bola hodnota pH výslednej zmesi upravená na 2 pomocou koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej a potom extrahovaná zmesou 4:1 (objemovo) dichlórmétan : izopropanol. Organický extrakt bol premytý vodou, vysušený bezvodým síranom horečnatým a odparený za zníženého tlaku, čím bolo získaných 4,47 g (výťažok kvantitatívny) zlúčeniny uvedenej v titule vo forme svetle hnedého oleja.

$^1\text{H-NMR}$ spektrum (500 MHz, CDCl_3) δ ppm:

4,55 až 4,47 (0,4H, multiplet);

4,34 až 4,25 (0,6H, multiplet);

3,76 (2,4H, singlet) ;

3,59 až 3,42 (4H, multiplet);

3,25 až 3,16 (0,6H, multiplet);

2,14 až 1,80 (5H, multiplet);

1,18 (1,8H, dublet, $J=7$ Hz) ;

1,08 (1,2H, dublet, $J=7$ Hz).

9 (ii) (8a*S*)-6-Metoxycarbonyl-8-metyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydroindolizín-5,7-dion

Do roztoku 4,47 g (17,0 mmólu) (2*S*)-1-metyl-malonyl-2-(1-karboxyetyl)pyrolidínu (získaného postupom opísaným vyššie v preparatívnom príklade 9 (i)) v 120 ml tetrahydrofuránu bolo pri laboratórnej teplote pridaných 4,13 g (25,5 mmólu) karbonyldiimidazolu a výsledná reakčná zmes bola miešaná počas 30 minút pri laboratórnej teplote. Potom bolo pridaných 3,81 ml (25,5 mmólu) 1,8-diaza-bicyklo [5,4,0] undec-7-enu a výsledná reakčná zmes bola miešaná počas ďalšej 1 hodiny. Potom bola reakčná zmes odparená za zníženého tlaku a odparok bol rozdelený medzi dichlórmetán a 1 M vodný roztok kyseliny chlorovodíkovej. Oddelený organický extrakt bol premytý vodou, vysušený bezvodým síranom horečnatým a odparený za zníženého tlaku, čím bolo získaných 4,16 g (výťažok kvantitatívny) zlúčeniny uvedenej v titule vo forme hnedého oleja.

^1H -NMR spektrum (500 MHz, CDCl_3) δ ppm:

3,90 (3H, singlet) ;

3,89 až 3,82 (1H, multiplet);

3,73 až 3,64 (1H, multiplet);

3,53 až 3,32 (2H, multiplet);

2,67 až 2,52 (2H, multiplet);

2,33 až 2,25 (0,5H, multiplet);

2,07 až 1,96 (1,5H, multiplet);

1,87 až 1,74 (1H, multiplet);

1,68 až 1,55 (1H, multiplet);

1,43 (1,5H, dublet, $J=7$ Hz);

1,12 (1,5H, dublet, $J=7$ Hz).

9 (iii) (8a*S*)-8-Metyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-indolyzín-5,7-dion

4,16 g (17,0 mmólu) (8a*S*)-6-metoxycarbonyl-8-metyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydroindolyzín-5,7-diónu (získaného postupom opísaným vyššie v preparatívnom príklade 9 (ii)) bolo rozpustených v 40 ml 10% vodného roztoku kyseliny octovej a výsledný roztok bol miešaný počas 30 minút pri teplote 110 °C. Po ochladení na laboratórnu teplotu bola reakčná zmes zalkalizovaná pomocou nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a potom extrahovaná 4 : 1 (objemovo zmesi dichlórmetán : izopropanol . Organický extrakt bol premytý vodou, vysušený bezvodým síranom horečnatým a potom odparený za zníženého tlaku, čím bolo získaných 2,62 g (výťažok 92 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule vo forme hnedého oleja .

¹H-NMR spektrum (500 MHz, CDCl₃) δ ppm:

4,03 až 3,97 (0,3H, multiplet) ;

3,74 až 3,41 (2,7H, multiplet);

3,27 (1,4H, singlet);

3,26 (0,6H, singlet);

2,73 až 2,67 (0,3H, multiplet);

2,38 až 2,32 (0,7H, multiplet);

2,30 až 2,23 (0,7H, multiplet);

2,14 až 2,01 (1,3H, multiplet);

1,96 až 1,86 (1H, multiplet);

1,73 až 1,63 (1H, multiplet);

1,77 (2,1H, dublet, J=7 Hz);

1,08 (0,9H, dublet, J=7 Hz).

9 (iv) (8a*S*)-8-Metyl-7-(1-pyrolidinyl)-1,2,3,5,8,8a-hexahydroindolyzín-5-on

Do roztoku 2,62 g (15,7 mmólu) (8a*S*)-8-metyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydroindolyzín-5,7-dionu (získaného postupom opísaným vyššie v preparatívnom príklade 9 (iii)) v 30 ml etanolu bolo pridaných 2,62 ml (31,4 mmólu) pyrolidínu a výsledná reakčná zmes bola miešaná počas 30 minút pri teplote 80 °C. Po ukončení reakcie bolo rozpúšťadlo a zvyšok pyrolidonu odparené z reakčnej

zmesi za zníženého tlaku, čím bolo získaných 3,67 g (výťažok kvantitatívny) zlúčeniny uvedenej v titule vo forme hnedého oleja.

¹H-NMR spektrum (500 MHz, CDCl₃) δ ppm:

4, 52 (1H, singlet) ;
 3,80 až 3,65 (2H, multiplet);
 3,44 až 3,34 (1H, multiplet);
 3,33 až 3,17 (4H, multiplet);
 2,61 až 2,43 (1H, multiplet);
 2,02 až 1,89 (6H, multiplet);
 1,88 až 1,72 (4H, multiplet);
 1,01 (3H, dublet, J=7 Hz).

9 (v) (8aS)-8-Metyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydroindolozín-7-on

Do miešaného, ľadom chladeného roztoku 3,67 g (15,7 mmólu) (8aS)-8-metyl-7-(1-pyrolidiny)-1,2,3,5,8,8a-hexahydroindolozín-5-ónu (získaného postupom opísaným vyššie v preparatívnom príklade 9 (iv)) v 50 ml tetrahydrofuránu bolo v niekoľkých častiach pridaných 1,79 g (47,1 mmólu) tetrahydridohlinitanu lítneho a výsledná reakčná zmes bola miešaná cez noc pri laboratórnej teplote. Potom bolo pridaných 7,22 ml 1 M vodného roztoku hydroxidu sodného, následne bol pridaný etanol a všetky nerozpustné podiely boli odfiltrované. Takto získaný filtrát bol odparený za zníženého tlaku a výsledný odparok bol čistený chromatografiou na alumínovej kolóne mobilnou fázou etylacetátom, čím bolo získaných 1,69 g (výťažok 70 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule vo forme svetle žltého oleja.

¹H-NMR spektrum (500 MHz, CDCl₃) δ ppm:

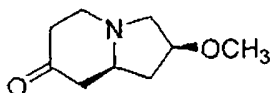
3,36 až 3,29 (1H, multiplet);
 3,18 až 3,13 (1H, multiplet);
 2,72 až 2,63 (1H, multiplet);
 2,40 až 2,30 (3H, multiplet);
 2,26 až 2,17 (1H, multiplet);
 2,05 až 1,91 (3H, multiplet);
 1,87 až 1,78 (1H, multiplet);

1,64 až 1,55 (2H, multiplet);

1,01 (3H, dublet, $J=7$ Hz).

Preparatívny príklad 10

(2*S*,8*aS*)-2-Metoxy-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-oktahydroindolylzín-7-on



10 (i) (2*S*,4*S*)-4-Metoxy-1-metylmalonylhomoprolín

Počas chladenia ľadom a za miešania bolo po kvapkách do suspenzie 4,40 g (22,5 mólu) hydrochloridu (2*S*,4*S*)-4-Metoxy-1-metylmalonylhomoprolínu v 100 ml dichlórmetánu pridaných 7,52 ml (54 molov) trietylamínu, potom bolo po kvapkách počas chladenia ľadom pridaných 2,66 ml (24,8 mmolu) metylmalonylchloridu a výsledná reakčná zmes bola pri uvedenej teplote miešaná počas 15 minút. Potom bola reakčná zmes miešaná počas ďalších 2 hodín pri laboratórnej teplote, bol pridaný nasýtený vodný roztok hydrogénuhličitanu sodného, hodnota pH oddelenej vodnej vrstvi bola upravená na 2 prídavkom koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej a potom bola zmes extrahovaná zmesou 4 : 1 (objemovo) dichlórmetán : izopropanol. Organický extrakt bol premytý vodou, vysušený bezvodým síranom horečnatým a odparený za zníženého tlaku, čím bolo získaných 5,83 g (výťažok kvantitatívny) zlúčeniny uvedenej v titule vo forme hnedého oleja .

¹H-NMR spektrum (500 MHz, CDCl₃) δ ppm:

4,51 až 4,44 (0,8H, multiplet);

4,36 až 4,30 (0,2H, multiplet);

4,05 až 3,97 (1H, multiplet);

3,78 až 3,73 (2,6H, multiplet);

3,67 až 3,52 (2,4H, multiplet);

3,48 až 3,38 (2H, multiplet);

3,35 až 3,30 (3H, multiplet);

3,14 až 3,08 (0,8H, multiplet);

3,03 (0,2H, dublet dubletov, J=16 Hz, 9 Hz);

2,83 až 2,77 (0,2H, multiplet);

2,69 (0,8H, dublet dubletov, J=16 Hz, 9 Hz);

2,21 až 2,12 (3H, multiplet);

10 (ii) (2S,8aS)-2-Metoxi-6-metoxycarbonyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydroindolizín-5,7-dion

Do suspenzie 5,83 g (22,5 mmolu) (2S,4S)-4-metoxi-1-metylmalonyl-homoprolínu (získaným postupom opísaným vyššie v preparatívnom príklade 10 (i)) v 90 ml tetrahydrofuránu bolo pridaných 4,02 g (24,8 mmolu) karbonyldiimidazolu a výsledná reakčná zmes bola miešaná počas 30 minút za laboratórnej teploty. Potom bolo pridaných 3,71 ml (24,8 mmolu) 1,8 -diazabicyklo [5,4,0] undec-7-enu a výsledná reakčná zmes bola miešaná počas ďalšej 1 hodiny pri laboratórnej teplote. Potom bola reakčná zmes odparená za zníženého tlaku a odparok bol rozdelený medzi dichlórmétan a 1 M vodný roztok kyseliny chlorovodíkovej. Takto získaný organický extrakt bol premytý vodou, vysušený bezvodým síranom horečnatým a odparený za zníženého tlaku, čím bolo získaných 5,21 g (výťažok kvantitatívny) zlúčeniny uvedenej v titule vo forme hnedého oleja.

¹H-NMR spektrum (500 MHz, CDCl₃) δ ppm:

4,02 až 3,96 (1H, multiplet);

3,90 (3H, singlet);

3,87 až 3,79 (1H, multiplet);

3,78 až 3,72 (1H, multiplet);

3,55 (1H, dublet dubletov, J=13 Hz, 6 Hz);

3,39 až 3,29 (4H, multiplet);

2,74 (1H, dublet dubletov, J=17 Hz, 13 Hz);

2,59 (1H, dublet dubletov, J=13 Hz, 4 Hz);

2,49 až 2,42 (1H, multiplet);

1,84 až 1,77 (1H, multiplet).

10 (iii) (2S,8aS)-2-Metoxi-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydroindolizín-5,7-on

5,21 g (22,5 mmolu) (2S,8aS)-2-metoxy-6-metoxykarbonyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydroindolizínu-5,7-diónu (získaného postupom opísaným vyššie v preparatívnom príklade 10 (ii)) bolo rozpustených v 50 ml 10% vodného roztoku kyseliny octovej a výsledný roztok bol miešaný počas 1 hodiny pri teplote 110 °C. Po ochladení na laboratórnu teplotu bola reakčná zmes zalkalizovaná apomocou nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a potom extrahovaná 4 : 1 (objemovo zmesou dichlórmétan : izopropanol). Organický extrakt bol premytý vodou, vysušený bezvodým síranom horečnatým a potom odparený za zníženého tlaku, čím bolo získaných 3,38 g (výťažok 82 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule vo forme svetle hnedého oleja.

¹H-NMR spektrum (500 MHz, CDCl₃) δ ppm:

4,06 až 3,90 (3H, multiplet);

3,52 (1H, dublet dubletov, J=12 Hz, 5 Hz);

3,37 až 3,28 (5H, multiplet);

2,73 (1H, dublet dubletov, J=17 Hz, 3 Hz);

2,55 až 2,43 (2H, multiplet);

1,95 až 1,87 (1H, multiplet).

10 (iv) (2S,8aS)-2-Metoxy-7-(1-pyrolidinyl)-1,2,3,5,8,8a-hexahydroindolizín-5-on

Do roztoku 3,38 g (18,4 mmólu) (2S, 8aS)-2-metoxy-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydroindolizín-5,7-dionu (získaného postupom opísaným vyššie v preparatívnom príklade 10(iii)) v 34 ml etanolu bolo pridaných 3,07 ml (36,8 mmólu) pyrolidinu a výsledná reakčná zmes bola nechaná stáť počas 30 minút pri laboratórnej teplote. Potom bolo rozpúšťadlo a zvyšok pyrolidonu odparené za zníženého tlaku, čím bolo získaných 4,62 g (výťažok 98 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule vo forme hnedého oleja.

¹H-NMR spektrum (500 MHz, CDCl₃) δ ppm:

4,60 (1H, singlet);

4,05 až 3,96 (1H, multiplet);

3,77 až 3,65 (2H, multiplet);

3,57 (1H, dublet dubletov, $J=12$ Hz, 5 Hz);
 3,34 (3H, singlet);
 3,33 až 3,16 (4H, multiplet);
 2,87 (1H, dublet dubletov, $J=16$ Hz, 5 Hz) , -
 2,50 až 2,37 (2H, multiplet);
 2,02 až 1,83 (4H, multiplet);
 1,80 až 1,70 (1H, multiplet).

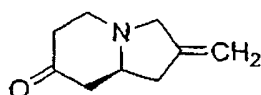
10 (v) (2S,8aS)-2-Metoxy-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-indolízín-7-on

Do miešaného, ľadom chladeného roztoku 4,26 g (18,1 mmólu) (2S,8aS)-2-metoxy-7-(1-pyrolidínyl)--1,2,3,5,6,7,8,8a-hexahydroindolýzín-5-ónu (získaného postupom opísaným vyššie v preparatívnom príklade 10(iv)) v 50 ml tetrahydrofuránu bolo pridaných 2,10 g (55 mmólov) tetrahydridohlinitanu lítneho a výsledná reakčná zmes bola miešaná počas 3 hodín pri laboratórnej teplote. Potom bolo opatrne pridaných 8,40 ml 1 M vodného roztoku hydroxidu sodného, následne bol pridaný etanol a všetky nerozpustné podiely boli odfiltrované. Takto získaný filtrát bol odparený za zníženého tlaku a výsledný odparok bol čistený chromatografiou na alumínovej kolóne mobilnou fázou etylacetátom, čím bolo získaných 1,60 g (výťažok 51 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule vo forme svetle hnedého oleja.

^1H -NMR spektrum (500 MHz, CDCl_3) δ ppm:

3,96 až 3,90 (1H, multiplet);
 3,35 až 3,21 (2H, multiplet);
 3,32 (3H, singlet);
 2,75 až 2,65 (1H, multiplet);
 2,55 až 2,17 (5H, multiplet);
 1,63 až 1,53 (2H, multiplet);
 1,32 až 1,20 (1H, multiplet).

Preparatívny príklad 11

(8a*S*)-2-Metyliden-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-indolyzín-7-on11 (i) (*S*)-1-Benzyloxykarbonyl-2-kyanometyl-4-metylidenpyrolidín

Rovnakým spôsobom ako v postupoch opísaných vyššie v preparatívnych príkladoch 5 (i) a 5 (ii), bola uskutočnená redukcia, metánsulfonylácia a kyanácia použitím metylesteru (*S*)-1-benzyloxykarbonyl-4-metylidenprolínu (získaného postupom opísaným vyššie v preparatívnom príklade 8 (i)) namiesto metyl-1-benzyloxy-karbonylindolín-2-karboxylátu, čím bola získaná zlúčenina uvedená v titule vo forme bezfarebného oleja (výťažok 61 % molárnych).

¹H-NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,42 až 7,30 (5H, multiplet) ;

5,20 až 5,02 (4H, multiplet);

4,36 až 4,27 (1H, multiplet);

4,22 až 3,93 (2H, multiplet);

2,92 (1H, dublet dubletov, J=16 Hz, 9 Hz);

2,80 až 2,38 (3H, multiplet).

11 (ii) Etylster (*S*)-1-(*tert*-Butoxykarbonyl)-4-metylidenhomoprolínu

V 100 ml etanolu bolo rozpustených 7,00 g (27,3 mmolu) (*S*)-1-benzyloxykarbonyl-2-kyanometyl-4-metylidenpyrolidínu (získaného postupom opísaným vyššie v preparatívnom príklade 11 (i)), výsledný roztok bol jednu hodinu miešaný pri laboratórnej teplote a bol do neho zavedený plyný chlorovodík, potom bola teplota zvýšená na 80 °C a plyný chlorovodík bol za miešania zavedený ešte počas ďalších dvoch hodín. Potom bol odparený etanol a získaný odparok bol

rozpustený v 100 ml vody. Vodná vrstva bola premytá etylacetátom a potom bolo do nej pridaných 50 ml dioxánu. Takto získaný vodný dioxánový roztok bol neutralizovaný prídavkom trietylamínu. Potom bolo pridaných ďalších 3,80 ml (27,3 mmólu) trietylamínu a potom bolo pridaných 8,95 g (41,0 mmólu) di-*tert*-butyldikarbonátu. Výsledná reakčná zmes bola miešaná počas 2 hodín pri laboratórnej teplote a potom bola extrahovaná etylacetátom. Organický extrakt bol premytý vodou, vysušený bezvodým síranom horečnatým a potom odparený za zníženého tlaku. Získaný odparok bol čistený chromatografiou na silikagélovej kolóne mobilnou fázou 1 : 3 (objemovo) etylacetát : hexán, čím bolo získaných 3,40 g (výťažok 46 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule vo forme bezfarebného oleja.

^1H -NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

5,01 (2H, široký singlet);
 4,43 až 4,21 (1H, multiplet);
 4,12 (2H, dublet dubletov, $J=14$ Hz, 7 Hz);
 4,08 až 3,90 (1H, multiplet);
 3,84 (1H, dublet dubletov, $J=15$ Hz, 2 Hz);
 2,88 až 2,55 (2H, multiplet);
 2,41 až 2,29 (2H, multiplet);
 1,49 (9H, singlet) , -
 1,30 až 1,18 (3H, multiplet).

11 (iii) Trifluóracetát (*S*)-4-metylidennomoprolínu

Do roztoku 3,40 g (12,6 mmólu) etylesteru (*S*)-1-(*tert*-butoxykarbonyl)-4-metylidennomoprolínu (získaného postupom opísaným vyššie v preparatívnom príklade 11 (ii)) v 35 ml etanolu bolo pridaných 18,9 ml (18,9 mmólu) 1 M vodného roztoku hydroxidu sodného a výsledná reakčná zmes bola miešaná počas 2 hodín pri laboratórnej teplote. Potom bola reakčná zmes odparená za zníženého tlaku a rozdelená medzi etylacetát a vodu. Organický extrakt bol premytý vodou, vysušený bezvodým síranom horečnatým a odparený za zníženého tlaku. Získaný odparok bol rozpustený v 30 ml dichlórmetánu, do vzniknutého roztoku bolo pridaných 9,7 ml (126 mmólu) kyseliny trifluóroctovej a výsledná zmes bola miešaná počas 2 hodín pri laboratórnej teplote. Potom bola reakčná zmes odparená za zníženého tlaku, čím

bolo získaných 3,08 g (výťažok 96 % molárnych zlúčeniny uvedenej v titule vo forme bieleho prášku.

^1H -NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

5,22 až 5,12 (2H, multiplet);

4,03 až 3,88 (2H, multiplet);

3,80 až 3,30 (3H, multiplet);

2,91 až 2,79 (2H, multiplet).

11(iv) (8a*S*)-2-Metyliden-1,2,3,5, 6,7,8, 8a-okta-hydroindolylzín-7-on

Rovnakým spôsobom ako v postupoch opísaných vyššie v preparatívnych príkladoch 10 (i), 10 (ii), 10 (iii), 10 (iv) a 10 (v) boli uskutočnené reakcie s použitím trifluóracetátu (*S*)-4-metylidenhomoprolínu (získaného postupom opísaným vyššie v preparatívnom príklade 11 (iii)) namiesto hydrochloridu (2*S*,4*S*)-4-metoxyhomoprolínu, čím bola získaná zlúčenina uvedená v titule vo forme žltého oleja (výťažok (39 % molárnych).

^1H -NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

4,97 (1H, široký singlet);

4,94 (1H, široký singlet);

3,72 (1H, dublet, $J=13$ Hz);

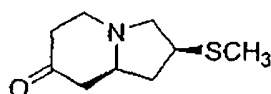
3,34 až 3,25 (1H, multiplet);

3,00 až 2,91 (1H, multiplet);

2,70 až 2,20 (8H, multiplet).

Preparatívny príklad 12

(2*S*,8a*S*)-2-Metyltio-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-indolylzín-7-on



12 (i) (2*S*,4*R*)-1-Benzyloxykarbonyl-2-hydroxymetyl-4-(*p*-toluénsulfonyloxy)pyrolidín

(a) Do roztoku 77,70 g (245 mmolu) metylesteru (2*S*,4*R*)-1-benzyloxykarbonyl-4-hydroxyprolínu v 600 ml dichlórmétanu bolo postupne pridaných 37,5 ml (270 mmolu) trietylaminu, 49,04 g (257 mmolov) *p*-toluénsulfonylchloridu a 2,99 g (24,5 mmolu) 4-dimetylaminopyridínu a výsledná reakčná zmes sa miešala cez noc za laboratórnej teploty. Potom bola k reakčná zmes odparená za zníženého tlaku a odparok bol rozdelený medzi etylacetát a vodu. Organický extrakt bol premytý vodou, vysušený bezvodým síranom horečnatým a odparený za zníženého tlaku. Výsledný odparok bol čistený chromatografiou na silikagélovej kolóne mobilnou fázou 1: 1 (objemovo) hexán : etylacetát, čím bolo získaných 106,18 g (výťažok kvantitatívny) metylesteru (2*S*,4*R*)-1-benzyloxykarbonyl-4-(*p*-toluénsulfonyloxy) prolínu vo forme žltého oleja.

b) Rovnakým spôsobom ako v postupoch opísaných vyššie v preparatívnom príklade 5(i) bolo 106,18 g (245 mmolov) metylesteru (2*S*,4*R*)-1-benzyloxykarbonyl-4-(*p*-toluénsulfonyloxy) prolínu (získaného postupom opísaným vyššie v kroku (a)) redukovaných tak, že bola získaná zlúčenina uvedená v titule (104,98 g) vo forme žltého oleja (výťažok kvantitatívny).

12(ii) (2*S*,4*S*)-1-Benzyloxykarbonyl-2-(*tert*-butyldimetylsilyloxy) metyl-4-acetylpyrolidín

(a) Do roztoku 104,98 g (245 mmolov) (2*S*,4*R*)-1-benzyloxykarbonyl-2-hydroxymetyl-4-(*p*-toluénsulfonyloxy) pyrolidínu (získaného postupom opísaným vyššie v preparatívnom príklade 12 (i)) v 610 ml dichlórmétanu bolo postupne pridaných 37,4 ml (269 mmolov) trietylaminu, 38,76 g (257 mmolov) *tert*-butyldimetylsilylchloridu a 2,99 g (24,5 mmolov) 4-dimetylaminopyridín a výsledná reakčná zmes bola miešaná cez noc pri laboratórnej teplote. Potom bola reakčná zmes odparená za zníženého tlaku a výsledný odparok bol rozdelený medzi etylacetát a vodu. Organický extrakt bol premytý vodou, vysušený bezvodým síranom horečnatým a potom odparený za zníženého tlaku. Výsledný odparok bol čistený chromatografiou na silikagélovej kolóne mobilnou fázou 1 : 1 (objemovo) hexán :

etylacetát, čím bolo získaných 119,34 g (výťažok 94 % molárnych) (2*S*,4*R*)-1-benzyloxykarbonyl-2-(*tert*-butyldimetylsilyloxy) metyl-4-(*p*-toluénsulfonyloxy) pyrolidínu vo forme žltého oleja.

b) Do roztoku 127,17 g (245 mmólov) (2*S*,4*R*)-1-benzyloxykarbonyl-2-(*tert*-butyldimetylsilyloxy)metyl-4-(*p*-toluénsulfonyloxy) pyrolidínu (získaného postupom opísaným vyššie v kroku (a)) v 245 ml dimetylformamidu bolo pridaných 29,34 (257 mmólov) tioacetátu sodného a výsledná reakčná zmes bola miešaná počas 1,5 hodiny pri teplote 60 °C. Po vychladnutí na laboratórnu teplotu bola pridaná voda a všetko bolo extrahované etylacetátom. Organický extrakt bol premytý vodou, vysušený bezvodým síranom horečnatým a potom odparený za zníženého tlaku. Výsledný odparok bol čistený chromatografiou na silikagélovej kolóne mobilnou fázou 8 : 1 (objemovo) hexán : etylacetát, čím bolo získaných 91,67 g (výťažok 88 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule vo forme oranžového oleja.

12 (iii) (2*S*,4*S*)-1-Benzyloxykarbonyl-2-(*tert*-butyldimetylsilyloxy) metyl-4-metyltiopyrolidín

Do roztoku 35,26 g (83,2 mmólov) (2*S*,4*S*)-1-benzyloxykarbonyl-2-(*tert*-butyldimetylsilyloxy)metyl-4-acetyltiopyrolidínu (získaného postupom opísaným vyššie v preparatívnom príklade 12 (ii)) v 166 ml metanolu bolo pri laboratórnej teplote pridaných 6,22 ml (99,9 mmólu) metyljodidu, potom bolo pri teplote 0 °C pridaných 149 ml (41,6 mmólu) 28% roztoku metoxidu sodného v metanole a potom bola výsledná reakčná zmes miešaná ešte 1 hodinu pri uvedenej teplote. Potom bola reakčná zmes odparená za zníženého tlaku a výsledný odparok bol rozdelený medzi etylacetát a vodu. Organický extrakt bol premytý vodou, vysušený bezvodým síranom horečnatým a potom odparený za zníženého tlaku. Výsledný odparok bol čistený chromatografiou na silikagélovej kolóne mobilnou fázou 9 : 1 (objemovo) hexán : etylacetát, čím bolo získaných 30,74 g (výťažok 93 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule vo forme žltého oleja.

12 (iv) (2S,4S)-1-Benzyloxykarbonyl-2-hydroxymetyl-4-metyltiopyrolidín

Do roztoku 30,74 g (77,7 mmólu) (2S,4S)-1-benzyl-oxykarbonyl-2-(*tert*-butyldimetylsilyloxy)metyl-4-metyltio-pyrolidínu (získaného postupom opísaným vyššie v preparatívnom príklade 12 (iii)) v 155 ml tetrahydrofuránu bolo pridaných 85,5 ml (85,5 mmólu) 1 M roztoku tetrabutylamonium-fluoridu v tetrahydrofuráne a výsledná zmes bola miešaná cez noc pri laboratórnej teplote. Potom bola reakčná zmes odparená za zníženého tlaku a výsledný odparok bol rozdelený medzi etylacetát a vodu. Organický extrakt bol premytý vodou, vysušený bezvodým síranom horečnatým a potom odparený za zníženého tlaku. Výsledný odparok bol čistený chromatografiou na silikagélovej kolóne mobilnou fázou 1 : 1 (objemovo) hexán : etylacetát, čím bolo získaných 21,87 g (výťažok kvantitatívny) zlúčeniny uvedenej v titule vo forme žltého oleja.

12 (v) (2S,4S)-1-Benzyloxykarbonyl-2-kyanometyl-4-metyltiopyrolidín

Rovnakým spôsobom ako v postupoch opísaných vyššie v preparatívnom príklade 1 (i) bola uskutočnená metánsulfonylácia a kyanácia s použitím (2S,4S)-1-benzyloxy-karbonyl-2-hydroxymetyl-4-metyltiopyrolidínu (získaného postupom opísaným vyššie v preparatívnom príklade 12 (iv)) , čím bola získaná zlúčenina uvedená v titule (výťažok 52 % molárnych) vo forme žltého oleja.

12 (vi) Hydrochlorid (2S,4S)-4-metyltiohomoprolínu

K 7,43 g (25,6 mmólu) (2S,4S)-1-benzyloxy-karbonyl-2-kyanometyl-4-metyltiopyrolidínu (získaného postupom opísaným v preparatívnom príklade 12 (v)) bolo pridaných 37 ml 35% vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej a výsledný roztok bol miešaný cez noc pri teplote 80 °C. Potom bola reakčná zmes odparená za zníženého tlaku a výsledný odparok bol premytý etylacetátom a bol k nemu pridaný etanol . Nerozpustné podiely boli odfiltrované a filtrát bol odparený za zníženého tlaku, čím bolo získaných 5,39 g (výťažok kvantitatívny) zlúčeniny uvedenej v titule vo forme hnedého oleja.

12 (vii) (2S,8aS)-2-Metyltio-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-indolyzín-7-on

Rovnakým spôsobom ako v postupoch opísaných vyššie v preparatívnych príkladoch 10 (i), 10 (ii), 10(iii), 10 (iv) a 10 (v) boli uskutočnené reakcie s použitím hydrochloridu (2S,4S)-4-metyltiohomoprolínu (získaného postupom opísaným vyššie v preparatívnom príklade 12 (vi)) namiesto hydrochloridu (2S,4S)-4-metoxihomoprolínu, čím bola získaná (výťažok (37 % molárnych) zlúčenina uvedená v titule vo forme žltého oleja.

^1H -NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

3,32 až 3,23 (2H, multiplet);

3,17 (1H, dubletž dubletov, $J=10$ Hz, 2 Hz);

2,72 až 2,59 (2H, multiplet);

2,51 až 2,40 (2H, multiplet);

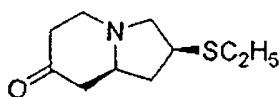
2,37 až 2,31 (4H, multiplet);

2,15 (3H, singlet);

1,52 až 1,45 (1H, multiplet).

Preparatívny príklad 13

(2S,8aS)-2-Etyltio-1,2,3,5,6,7,8, 8a-oktahydroindolyzín-7-on



Rovnakým spôsobom ako v postupoch opísaných vyššie v preparatívnych príkladoch 12 (iii), 12(iv) , 12(v) , 12(vi) a 12(vii) boli uskutočnené reakcie s použitím etyljodidu namiesto metyljodidu, čím bola získaná zlúčenina uvedená v titule vo forme žltého oleja (výťažok 8 % molárnych).

^1H -NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

3,36 až 3,28 (2H, multiplet);

3,16 (1H, dublet dubletov, $J=10$ Hz, 2 Hz);

2,74 až 2,57 (4H, multiplet);

2,52 až 2,41 (2H, multiplet);

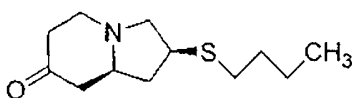
2,38 až 2,27 (4H, multiplet);

1,53 až 1,46 (1H, multiplet);

1,28 (3H, triplet, $J=7$ Hz).

Preparatívny príklad 14

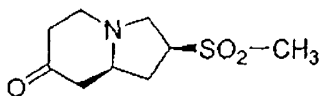
(2S,8aS)-2-Butyltio-1,2,3,5,6,7,8, 8a-oktahydroindolyzín-7-on



Rovnakým spôsobom ako v postupoch opísaných vyššie v preparatívnych príkladoch 12 (iii) , 12(iv) , 12(v) , 12(vi) a 12(vii) boli uskutočnené reakcie s použitím butyljodidu namiesto metyljodidu, čím bola získaná zlúčenina uvedená v titule vo forme hnedého oleja (výťažok 13 % molárnych).

Preparatívny príklad 15

(2S,8aS)-2-Metylsulfonyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-indolyzín-7-on



Do roztoku 1,14 g (6,15 mmólu) (2S,8aS)-2-metyltio-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydroindolyzín-7-onu (získaného postupom opísaným vyššie v preparatívnom príklade 12) v 15 ml metanolu bolo pridaných 4,6 ml (9,23 mmólu) 1 M roztoku kyseliny sírovej a 3 ml vodného roztoku dihydrátu wolfranu sodného (101 mg, 0,31 mmólu) a do výsledného roztoku potom bolo pridaných po kvapkách pri teplote 55 °C 1,35 ml (12,3 mmólu) 30% vodného roztoku peroxidu vodíka. Výsledná reakčná

zmes bola miešaná počas 1 hodiny pri uvedenej teplote, potom bolo pridaných 30 ml nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a všetko bolo extrahované dichlórmetánom. Organický extrakt bol premytý vodou, vysušený bezvodým síranom horečnatým a potom odparený za zníženého tlaku. Výsledný odparok bol čistený chromatografiou na alumínovej kolóne mobilnou fázou etylacetátom, čím bolo získaných 945 mg (výťažok 71% molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule vo forme žltého oleja.

^1H -NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

3,62 až 3,55 (2H, multiplet);

3,63 až 3,32 (1H, multiplet);

2,93 (3H, singlet);

2,69 až 2,56 (3H, multiplet);

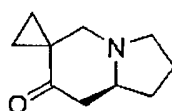
2,52 až 2,43 (2H, multiplet);

2,41 až 2,33 (3H, multiplet);

2,02 až 1,94 (1H, multiplet).

Preparatívny príklad 16

Cyklopropanspiro-6'- [(8a'S)-1',2',3',5',6',7',8',8a'-oktahydroindolylzín]-7'-on



16 (i) 1-Etoxykarbonyl-1-[(S)-2-etoxykarbonylmetyl-pyrolidín-1yl] metylcyklopropán

Do roztoku 12,74 g (43,7 mmólu) etylesteru (S)-1-benzyloxykarbonylhomoprolínu v 200 ml etanolu bolo pridaných 4,25 g 10% palládia na uhlí a výsledná reakčná zmes bola miešaná počas 2 hodín pri laboratórnej teplote pod vodíkovou atmosférou. Potom bola reakčná zmes prefiltrovaná a filtrát bol odparený za zníženého tlaku. Odparok bol rozpustený v 150 ml etanolu a do tohto

roztoku bolo za chladienia ľadom pridaných 6,84 g (48,1 mmólu) 1-etoxykarbonyl-1-formyl-cyklopropánu. Po 1 hodine miešania pri teplote 0 °C bolo do reakčnej zmesi pridaných 1,92 g (30,6 mmólu) kyanotrihydroboritanu sodného a všetko bolo miešané počas 2 hodín pri laboratórnej teplote. Potom bolo do reakčnej zmesi pridaných 300 ml vody, následne bola uskutočnená extrakcia etylacetátom. Organický extrakt bol premytý vodou, vysušený bezvodým síranom horečnatým a potom odparený za zníženého tlaku. Výsledný odparok bol čistený chromatografiou na silikagélovej kolóne mobilnou fázou 7 : 3 (objemovo) hexán : etylacetát, čím bolo získaných 3,07 g (výťažok 25 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule vo forme svetle hnedého oleja.

¹H-NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

4,21 až 4,07 (4H, multiplet) ;
 3,24 (1H, dublet, J=13 Hz);
 3,22 až 3,12 (1H, multiplet);
 2,82 až 2,68 (2H, multiplet);
 2,28 až 2,13 (3H, multiplet);
 2,03 až 1,90 (1H, multiplet);
 1,82 až 1,64 (2H, multiplet);
 1,56 až 1,45 (1H, multiplet);
 1,36 až 1,21 (7H, multiplet);
 1,12 až 1,03 (1H, multiplet);
 0,84 až 0,70 (2H, multiplet).

16 (ii) Cyklopropanspiro-6'-[(8a'S)-8'-etoxykarbonyl-1',2',3',5',6',7',8',8a'-oktahydroindolizín] -7'-on

V 20 ml toluénu bolo suspendovaných 518 mg (11,9 mmólu) 55% hydridu sodného, Pasteurovou pipetou boli pridané 3 kvapky metanolu a výsledná reakčná zmes bola zahriata na teplotu 130 °C. Potom bolo pridaných 3,06 g (10,8 mmólu) 1-etoxykarbonyl-1-[(S)-2-etoxykarbonylmetylpyrolidín-1-yl] metylcyklopropánu (získaného postupom opísaným vyššie v preparatívnom príklade 16 (i)) a výsledná reakčná zmes bola zahrievaná počas 10 minút k varu pod spätným chladičom. Po ochladiení na teplotu 0 °C bola reakčná zmes rozdelená medzi nasýtený vodný roztok chloridu sodného a etylacetát . Organický extrakt bol premytý vodou, vysušený

bezvodým síranom horečnatým a potom odparený za zníženého tlaku. Výsledný odparok bol čistený chromatografiou na silikagélovej kolóne mobilnou fázou 9 : 1 (objemovo) etylacetát : metanol, čím bolo získaných 2,02 g (výťažok 79 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule vo forme bezfarebného oleja.

¹H-NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

4,31 až 4,15 (2H, multiplet);
 3,32 (1H, dublet, J=11 Hz);
 3,15 (1H, triplet dubletov, J=9 Hz, 3 Hz);
 2,92 až 2,82 (2H, multiplet);
 2,67 (1H, dublet, J=11 Hz);
 2,29 (1H, kvartet, J=9 Hz);
 2,12 až 1,80 (3H, multiplet);
 1,71 až 1,55 (2H, multiplet);
 1,29 (3H, triplet, J=7 Hz);
 1,09 až 1,02 (1H, multiplet);
 0,99 až 0,92 (1H, multiplet);
 0,69 až 0,62 (1H, multiplet).

16 (iii) Cyklopropanspiro-6'-[(8a'S)-1',2',3',5',6',7',8',8a'-oktahydroindolylzín]-7'-
 on

Do roztoku 50 mg (0,21 mmólu) cyklopropanspiro-6'-[(8a'S)-8'-etoxykarbonyl-1',2',3',5',6',7',8',8a'-oktahydroindolylzín]-7'-ónu (získaného postupom opísaným vyššie v preparatívnom príklade 16 (ii)) v 1 ml etanolu bol pridaný 1 ml 1 M vodného roztoku hydroxidu sodného a výsledná reakčná zmes bola zahrievaná počas 1 hodiny k varu pod spätným chladičom. Potom bola reakčná zmes odparená za zníženého tlaku a výsledný odparok bol čistený chromatografiou na alumínovej kolóne mobilnou fázou etylacetátom, čím bolo získaných 10 mg (výťažok 29 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule vo forme bezfarebného oleja.

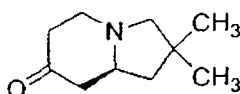
¹H-NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

3,17 (1H, triplet dubletov, J=9 Hz, 3 Hz);
 2,76 (1H, dublet, J=12 Hz);

2,69 (1H, dublet, $J=12$ Hz) ;
 2,67 (1H, dublet dubletov, $J=16$ Hz, 3 Hz);
 2,56 až 2,44 (1H, multiplet);
 2,34 (1H, dublet dubletov, $J=16$ Hz, 12 Hz);
 2,30 až 2,18 (1H, multiplet);
 2,12 až 1,93 (2H, multiplet);
 1,90 až 1,78 (1H, multiplet);
 1,64 až 1,50 (2H, multiplet);
 1,08 až 1,00 (1H, multiplet);
 0,96 až 0,88 (1H, multiplet);
 0,67 až 0,58 (1H, multiplet).

Preparatívny príklad 17

(8a*S*)-2,2-Dimetyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydroindolylzín-7-on



17 (i) (*S*)-1-Benzyloxykarbonyl-4,4-dimetyl-2-hydroxy-metylpyrolidín

Roztok 32,35 g (226 mmólov) (*S*)-4,4-dimetyl-2-hydroxy-metyl-5-oxopyrolidínu v 300 ml tétrahydrofuránu bol za miešania a chladenia ľadom po kvapkách pridaný do suspenzie 25,27 g (678 mmólu) tetrahydridohlinitanu lítneho v 500 ml tetrahydrofuránu počas 20 minút tak, že teplota bola udržiavaná medzi 8 °C až 17 °C. Výsledná reakčná zmes potom bola zahrievaná k varu pod spätným chladičom počas 7 hodín, potom bola ochladená na teplotu 0 °C a opatrne k nej bolo pridaných 103 ml 4 % vodného roztoku hydroxidu sodného. Všetky nerozpustné podiely boli odfiltrované a filtrát bol odparený za zníženého tlaku. Získaný odparok bol rozpustený v 500 ml dichlórmetánu a potom bolo pridaných 40,94 ml (294 mmólov) trietylaminu a nakoniec bolo za miešania a chladenia pridaných 38,71 ml (271 mmólov) benzyloxykarbonylchloridu. Výsledná reakčná zmes bola miešaná počas 1 hodiny pri uvedenej teplote a potom miešaná ešte 1 hodinu pri laboratórnej teplote.

Potom bol do reakčnej zmesi pridaný nasýtený vodný roztok hydrogénuhličitanu sodného a všetko bolo extrahované dichlórmetánom. Organický extrakt bol premytý vodou, vysušený bezvodým síranom horečnatým a potom odparený za zníženého tlaku. Výsledný odparok bol čistený chromatografiou na silikagélovej kolóne mobilnou fázou 1 : 1 (objemovo) hexán : etylacetát, čím bolo získaných 43,97 g (výťažok (74 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule vo forme bezfarebného oleja.

¹H-NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,42 až 7,29 (5H, multiplet);

5,20 až 5,10 (2H, multiplet);

4,89 (1H, dublet dubletov, J=9 Hz, 3 Hz);

4,14 až 4,05 (1H, multiplet);

3,73 až 3,59 (2H, multiplet);

3,41 (1H, dublet, J=11 Hz);

3,06 (1H, dublet, J=11 Hz);

1,80 (1H, dublet dvojitého dubletov, J=13 Hz, 7 Hz, 1 Hz);

1,33 (1H, dublet dubletov, J=12 Hz, 10 Hz);

1,08 (3H, singlet);

1,02 (3H, singlet).

17(ii) (8a*S*)-2,2-Dimetyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-indolizín-7-on

Rovnakým spôsobom ako v postupoch opísaných vyššie v preparatívnych príkladoch 12(v), 12(vi) a 12(vii) boli uskutočnené reakcie s použitím (*S*)-1-benzyloxy-karbonyl-4,4-dimetyl-2-hydroxy-metylpyrolidínu (získaného postupom opísaným vyššie v preparatívnom príklade 17(i)) namiesto (2*S*,4*S*)-1-benzyloxykarbonyl-2-hydroxymetyl-4-metyltiopyrolidínu, čím bola získaná zlúčenina uvedená v titule vo forme hnedého oleja (výťažok 36 % molárnych).

¹H-NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

3,26 až 3,19 (1H, multiplet);

2,89 (1H, dublet, J=9 Hz);

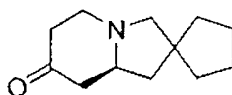
2,68 až 2,57 (1H, multiplet);

2,49 až 2,25 (5H, multiplet);

2,07 (1H, dublet, $J=9$ Hz) ;
 1,73 (1H, dublet dubletov, $J=12$ Hz, 6 Hz);
 1,40 (1H, dublet dubletov, $J=12$ Hz, 10 Hz);
 1,20 (3H, singlet) ;
 1,07 (3H, singlet) .

Preparatívny príklad 18

Cyklopentanspiro-2'- (1',2',3',5',6',7',8',8a'-oktahydroindolyzín) -7'-on



18 (i) Dietylacetal 1-kyano-1-formylmetylcyklopentanu

Do roztoku 22,00 ml (157 mmólov) diizopropylamínu v 500 ml tetrahydrofuránu bolo za chladenia ľadom a za miešania po kvapkách pridaných 100 ml (157 mmólov) 1,57 M roztoku butylítia v hexáne a výsledná reakčná zmes bola miešaná počas 30 minút pri uvedenej teplote. Potom bolo po kvapkách do reakčnej zmesi chladenej kúpeľom acetón / pevný CO_2 pridaných 14,89 ml (143 mmólov) cyklopentánkarbonitrilu. Výsledná reakčná bola miešaná počas 15 minút pri teplote -78°C a potom bol po kvapkách pridaný roztok 27,31 ml (157 mmólov) hexametylfosforamidu v 50 ml tetrahydrofuránu. Po 30 minútach miešania výslednej reakčnej zmesi pri teplote -78°C bolo po kvapkách pridaných 23,62 ml (157 mmólov) dietylacetálu bromacetaldehydu a výsledná reakčná zmes bola miešaná počas 2 hodín pri teplote -78°C a potom počas ďalších 20 hodín pri laboratórnej teplote. Potom bola do reakčnej zmesi pridaná zmes ľadu s vodou a všetko bolo extrahované etylacetátom. Organický extrakt bol premytý vodou, vysušený bezvodým síranom horečnatým a odparený za zníženého tlaku. Výsledný odparok bol čistený chromatografiou na silikagélovej kolóne mobilnou fázou 19 : 1 (objemovo) hexán : etylacetát, čím bolo získaných 23,92 g (výťažok 79% molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule vo forme bezfarebného oleja.

^1H -NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

4,75 (1H, triplet, $J=5$ Hz);
 3,76 až 3,66 (2H, multiplet);
 3,61 až 3,52 (2H, multiplet);
 2,22 až 2,13 (2H, multiplet);
 1,93 (2H, dublet, $J=5$ Hz);
 1,91 až 1,63 (6H, multiplet);
 1,23 (6H, triplet, $J=7$ Hz).

18 (ii) Dietylacetal 1-aminometyl-1-formylmetyl-cyklopentánu

Do suspenzie 12,33 g (325 mmólov) tetrahydridohlinitanu lítneho v 460 ml tetrahydrofuránu bolo po kvapkách za chladenia ľadom počas 10 minút pridaných 8,66 ml (162 mmólov) koncentrovanej kyseliny sírovej. Výsledná reakčná zmes bola miešaná počas 1 hodiny pri teplote 0°C a potom bolo pridaných po malých častiach 22,88 g (108 mmólov) dietylacetalu 1-kyano-1-formyl-metylcyklopentánu (získaného postupom opísaným vyššie v preparatívnom príklade 18 (i)) a potom bola reakčná zmes miešaná počas 2 hodín pri laboratórnej teplote. Potom bola reakčná zmes opäť ochladená na teplotu 0°C a opatrne bolo pridaných 49,3 ml 4% vodného roztoku hydroxidu sodného. Nerozpustné podiely boli z reakčnej zmesi odfiltrované a filtrát bol odparený za zníženého tlaku, čím bolo získaných 18,69 g (výťažok 80 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule vo forme svetle žltého oleja.

^1H -NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

4,51 (1H, triplet, $J=5$ Hz);
 3,70 až 3,60 (2H, multiplet);
 3,54 až 3,41 (2H, multiplet);
 2,50 (2H, singlet);
 1,70 (2H, dublet, $J=5$ Hz);
 1,69 až 1,34 (10H, multiplet);
 1,21 (6H, triplet, $J=7$ Hz).

18 (iii) Cyklopentanspiro-2'-(1',2',3',5',6',7',8',8a'-oktahydroindolizín)-7'-on

Do roztoku 18,68 g (86,7 mmólu) dietylacetalu 1-aminometyl-1-formylmetyl-cyklopentánu (získaného postupom opísaným vyššie v preparatívnom príklade 18(ii)) v 400 ml dietyléteru bolo za miešania a chladenia ľadom pridaných 8,67 ml (104 mmólov) metylvinylketónu), a potom bola výsledná reakčná zmes miešaná počas 24 hodín pri laboratórnej teplote. Potom bola reakčná zmes extrahovaná 200 ml 3 M vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej a vodná vrstva bola miešaná počas 3 hodín pri teplote 100 °C. Potom bola reakčná zmes ponechaná vychladnúť na laboratórnu teplotu, zalkalizovaná prídavkom hydrogénuhličitanu sodného a potom extrahovaná etylacetátom. Organický extrakt bol premytý vodou, vysušený bezvodým síranom horečnatým a odparený za zníženého tlaku. Výsledný odparok bol čistený chromatografiou na alumínovej kolóne mobilnou fázou 9 : 1 (objemovo) hexán : etylacetát, čím bolo získaných 5,75 g (výťažok 34 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule vo forme bezfarebného oleja.

¹H-NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

3,27 až 3,21 (1H, multiplet);

3,03 (1H, dublet, J=9 Hz);

2,69 až 2,59 (1H, multiplet);

2,47 (1H, dublet tripletov, J=13 Hz, 2 Hz);

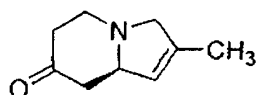
2,42 až 2,26 (4H, multiplet);

2,19 (1H, dublet, J=9 Hz);

1,86 (1H, dublet dubletov, J=12 Hz, 5 Hz);

1,80 až 1,46 (9H, multiplet).

Preparatívny príklad 19

(8a*S*)-2-Metyl-3,5,6,7,8,8a-hexahydroindolizín-7-on19 (i) Hydrochlorid (*S*)-2-Karboxymetyl-4-metyl-3-pyrolínu

K 24,00 g (93,6 mmólu) (*S*)-1-benzyloxykarbonyl-2-kyano-metyl-4-metylidienpyrolidínu (získaného postupom opísaným vyššie v preparatívnom príklade 11 (i)) bolo pridaných 150 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej a výsledný roztok bol miešaný pri teplote 80 °C cez noc. Potom bola reakčná zmes odparená za zníženého tlaku a k získanému odparku bol pridaný etylacetát. Vodná vrstva bola odparená za zníženého tlaku, čím bolo získaných 16,60 g (výťažok kvantitatívny) zlúčeniny uvedenej v titule vo forme bieleho prášku.

¹H-NMR spektrum (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm:

5,47 až 5,40 (1H, multiplet);

4,60 až 4,47 (1H, multiplet);

4,15 až 3,75 (2H, multiplet);

3,60 až 3,35 (2H, multiplet);

1,74 (3H, multiplet).

19 (ii) (8a*S*)-2-Metyl-3,5,6,7,8,8a-hexahydroindolizín-7-on

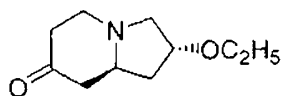
Rovnakým spôsobom ako v postupoch opísaných vyššie v preparatívnych príkladoch 10 (i), 10 (ii), 10 (iii) , 10(iv) a 10 (v) boli uskutočnené reakcie s použitím hydrochloridu (*S*)-2-karboxymetyl-4-metyl-3-pyrolínu (získaného postupom opísaným vyššie v preparatívnom príklade 19 (i)) namiesto hydrochloridu (2*S*,4*S*)-4-metoxymetoprolínu, čím bola získaná zlúčenina uvedená v titule vo forme oranžového oleja (výťažok 10 % molárnych).

^1H -NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

5,44 až 5,38 (1H, multiplet);
 3,75 až 3,67 (1H, multiplet);
 3,58 (1H, dublet dubletov, $J=13$ Hz, 3 Hz);
 3,48 až 3,39 (1H, multiplet);
 3,30 až 3,21 (1H, multiplet);
 3,01 až 2,92 (1H, multiplet);
 2,63 až 2,49 (2H, multiplet);
 2,45 až 2,35 (2H, multiplet);
 1,79 (3H, singlet).

Preparatívny príklad 20

(2*R*,8*aS*)-2-Etoxy-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-oktahydroindolizín-7-on

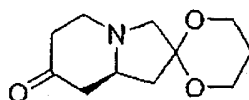


Rovnakým spôsobom ako v postupoch opísaných vyššie v preparatívnych príkladoch 1 (i), 1 (ii) a 1 (iii) boli uskutočnené reakcie s použitím (2*S*,4*R*)-1-benzyl-oxykarbonyl-4-etoxyprolínu namiesto (2*S*,4*R*)-1-benzyloxy-karbonyl-4-metoxyprolínu, čím bola získaná zlúčenina uvedená v titule vo forme oranžového oleja (výťažok 5 % molárnych).

^1H -NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

4,21 až 4,13 (1H, multiplet);
 3,60 až 3,38 (3H, multiplet);
 3,28 (1H, dublet dubletov, $J=11$ Hz, 7 Hz);
 2,66 až 2,20 (7H, multiplet);
 1,99 (1H, dublet dubletov, $J=13$ Hz, 6 Hz);
 1,82 až 1,70 (1H, multiplet);
 1,20 (3H, triplet, $J=7$ Hz).

Preparatívny príklad 21

(8a*S*)-2,2-Propylendioxy-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydro-indolyzín-7-on

Rovnakým spôsobom ako v postupoch opísaných vyššie v preparatívnych príkladoch 7 (i), 7(ii) a 7 (iii) boli uskutočnené reakcie s použitím metylesteru (*S*)-1-benzyloxykarbonyl-4,4-propylendioxyprolínu namiesto metylesteru (*S*)-1-benzyloxykarbonyl-4,4-etylendioxyprolínu, čím bola získaná zlúčenina uvedená v titule vo forme svetle žltého prášku (výťažok 16 % molárnych).

¹H-NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

4,00 až 3,82 (4H, multiplet);

3,51 (1H, dublet, *J*=10 Hz);

3,33 až 3,25 (1H, multiplet);

2,74 až 2,62 (1H, multiplet);

2,57 až 2,48 (2H, multiplet);

2,43 až 2,31 (5H, multiplet);

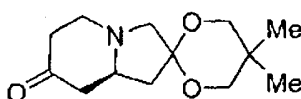
1,86 až 1,62 (2H, multiplet);

1,82 (1H, dublet dubletov, *J*=13 Hz, 10 Hz).

Preparatívny príklad 22

(8a*S*)-2,2-(2',2'-Dimetylpropylendioxy)-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydroindolyzín-7-

on



Rovnakým spôsobom ako v postupoch opísaných vyššie v preparatívnych príkladoch 7 (i), 7(ii) a 7(iii) boli uskutočnené reakcie s použitím metylesteru (S)-1-benzyloxykarbonyl-4,4-(2',2'-dimetylpropylendioxy)-prolínu namiesto metylesteru (S)-1-benzyloxykarbonyl-4,4-etylendioxyprolínu, čím bola získaná zlúčenina uvedená v titule vo forme svetle žltého prášku (výťažok 19 % molárnych).

¹H-NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

3,57 až 3,41 (5H, multiplet);

3,31 až 3,24 (1H, multiplet);

2,73 až 2,62 (1H, multiplet);

2,57 až 2,46 (2H, multiplet);

2,42 až 2,31 (5H, multiplet);

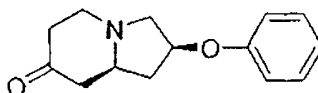
1,82 (1H, dublet dubletov, J=13 Hz, 10 Hz);

1,00 (3H, singlet);

0,96 (3H, singlet).

Preparatívny príklad 23

(2S, 8aS)-2-Fenoxy-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydroindolizín-7-on



23 (i) Benzylester (2S,4S)-1-Benzyloxykarbonyl-4-fenoxy-homoprolínu

Do roztoku 18,29 g (49,5 mmólu) benzylesteru (2S,4R)-1-benzyloxykarbonyl-4-hydroxyhomoprolínu v 300 ml tetrahydrofuránu bolo pridaných 6,53 ml (74,3 mmólu) fenolu a 19,48 g (74,3 mmólu) trifenyfosfínu a výsledná zmes bola ochladená na teplotu 0 °C. Potom bolo pri uvedenej teplote po kvapkách pridaných 11,69 ml (74,3 mmólu) dietylazodikarboxylátu (DEAD) a reakčná zmes bola miešaná cez noc pri laboratórnej teplote. Potom bola reakčná zmes odparená za zníženého tlaku, k odparku bol pridaný dietyléter a nerozpustné podiely boli odfiltrované. Získaný filtrát bol premytý nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného

a potom vodou, vysušený bezvodým síranom horečnatým a potom odparený za zníženého tlaku. Výsledný odparok bol čistený chromatografiou na silikagélovej kolóne mobilnou fázou 3 : 1 (objemovo) hexán : etylacetát, čím bolo získaných 11,14 g (výťažok 51 % molárnych) zlúčeniny uvedenej v titule vo forme bezfarebného oleja.

^1H -NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

7,40 až 7,21 (12H, multiplet);

6,97 (1H, triplet, $J=7$ Hz);

6,84 (2H, dublet, $J=8$ Hz);

5,21 až 4,99 (4H, multiplet);

4,93 až 4,83 (1H, multiplet);

4,48 až 4,38 (1H, multiplet);

3,84 až 3,68 (2H, multiplet);

3,24 až 3,15 (0,6H, multiplet);

3,04 až 2,95 (0,4H, multiplet);

2,92 až 2,76 (1H, multiplet);

2,39 až 2,30 (1H, multiplet);

2,26 až 2,17 (1H, multiplet).

23 (ii) Hydrochlorid (2S,4S)-4-fenoxyhomoprolínu

Do roztoku 11,09 g (24,9 mmólu) benzylesteru (2S,4S)-1-benzyloxykarbonyl - 4-fenoxyhomoprolínu (získaného postupom opísaným vyššie v preparatívnom príklade 23 (i)) v 220 ml tetrahydrofuránu bolo pridaných 2,22 g 20% hydroxidu palladnatého na uhlí a potom bola reakčná zmes miešaná počas 6 hodín pri laboratórnej teplote pod vodíkovou atmosférou. Potom bolo do reakčnej zmesi pridaných 6,85 ml (27,4 mmólu) 4 M roztoku chlorovodíka v dioxáne a výsledná zmes bola prefiltrovaná. Takto získaný filtrát bol odparený za zníženého tlaku, čím bolo získaných 6,39 g (výťažok kvantitatívny) zlúčeniny uvedenej v titule vo forme svetle hnedého prášku.

^1H -NMR spektrum (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm:

12,70 (1H, široký singlet) ;

7,33 (2H, dublet dubletov, $J=8$ Hz, 7 Hz);

6,99 (1H, triplet, J=7 Hz);
 6,96 (2H, dublet, J=8 Hz);
 5,16 až 5,09 (1H, multiplet);
 3,98 až 3,87 (1H, multiplet);
 3,50 (1H, dublet dubletov, J=13 Hz, 5 Hz);
 3,42 až 3,28 (2H, multiplet);
 2,89 (1H, dublet dubletov, J=18 Hz, 8 Hz) ;
 2,80 (1H, dublet dubletov, J=18 Hz, 6 Hz) ;
 2,64 až 2,54 (1H, multiplet);
 1,91 až 1,81 (1H, multiplet).

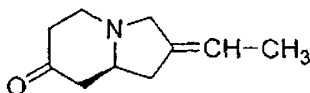
23 (iii) (2S, 8aS)-2-Fenoxy-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydroindolizín-7-on

Rovnakým spôsobom ako v postupoch opísaných vyššie v preparatívnych príkladoch 10 (i) , 10 (ii), 10 (iii) , 10 (iv) a 10 (v) boli uskutočnené reakcie s použitím hydrochloridu (2S,4S)-4-fenoxyhomoprolínu (získaného postupom opísaným vyššie v preparatívnom príklade 23 (ii)) namiesto hydrochloridu (2S,4S)-4-metoxyhomoprolínu, čím bola získaná zlúčenina uvedená v titule vo forme svetle hnedého prášku (výťažok 25 % molárnych) .

¹H-NMR spektrum (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

7,28 (2H, dublet dubletov, J=8 Hz, 7 Hz)
 6,95 (1H, triplet, J=7 Hz);
 6,87 (2H, dublet, J=8 Hz);
 4,90 až 4,82 (1H, multiplet);
 3,40 (1H, dublet, J=11 Hz);
 3,39 až 3,32 (1H, multiplet);
 2,80 až 2,68 (1H, multiplet);
 2,67 až 2,27 (7H, multiplet);
 1,86 až 1,74 (1H, multiplet).

Preparatívny príklad 24

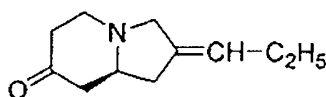
(8a*S*)-2-Etylidén-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydroindolýzín-7-on

Rovnakým spôsobom ako v postupoch opísaných vyššie v preparatívnom príklade 8 (i) boli uskutočnené reakcie s použitím etyltrifenylfosfonium-bromidu namiesto metyltrifenylfosfonium-bromidu a potom bol výsledný metylester (*S*)-1-benzyloxykarbonyl-4-etylidénprolínu podrobený reakciám uskutočneným rovnakým spôsobom ako v postupoch opísaných vyššie v preparatívnych príkladoch 11 (i), 11 (ii), 11 (iii) a 11 (iv), čím bola získaná zlúčenina uvedená v titule vo forme hnedého oleja (výťažok 9 % molárnych).

¹H-NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

5,45 až 5,30 (1H, multiplet);
 3,78 (0,5H, dublet, J=3 Hz);
 3,64 (0,5H, dublet, J=3 Hz);
 3,37 až 3,28 (1H, multiplet);
 2,94 až 2,85 (1H, multiplet);
 2,69 až 2,09 (8H, multiplet);
 1,68 až 1,61 (3H, multiplet).

Preparatívny príklad 25

(8a*S*)-2-Propyliden-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydroindolýzín-7-on

Rovnakým spôsobom ako v postupoch opísaných vyššie v preparatívnom

príklade 8 (i) boli uskutočnené reakcie s použitím propyltrifenylfosfonium-bromidu namiesto metyltrifenylfosfonium-bromidu a potom bol výsledný metylester (S)-1-benzyloxykarbonyl-4-propylidenprolínu podrobený reakciám uskutočneným rovnakým spôsobom ako v postupoch opísaných vyššie v preparatívnych príkladoch 11 (i), 11 (ii), 11 (iii) a 11 (iv), čím bola získaná zlúčenina uvedená v titule vo forme hnedého oleja (výťažok 10 % molárnych).

^1H -NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

5,37 až 5,25 (1H, multiplet);

3,78 (0,5H, dublet, $J=3$ Hz);

3,62 (0,5H, dublet, $J=3$ Hz);

3,36 až 3,28 (1H, multiplet);

2,94 až 2,85 (1H, multiplet);

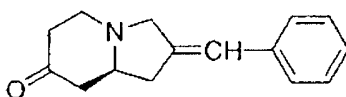
2,69 až 2,10 (8H, multiplet);

2,04 až 1,91 (2H, multiplet);

1,01 až 0,92 (3H, multiplet).

Preparatívny príklad 26

(8aS)-2-Benzyliden-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydroindolizín-7-on



Rovnakým spôsobom ako v postupoch opísaných vyššie v preparatívnom príklade 8 (i) boli uskutočnené reakcie s použitím benzyltrifenylfosfonium-bromidu namiesto metyltrifenylfosfonium-bromidu a potom bol výsledný metylester (S)-1-benzyloxykarbonyl-4-propylidenprolínu podrobený reakciám uskutočneným rovnakým spôsobom ako v postupoch opísaných vyššie v preparatívnych príkladoch 11 (i), 11 (ii), 11 (iii) a 11 (iv), čím bola získaná zlúčenina uvedená v titule vo forme hnedého oleja (výťažok 0,4 % molárnych).

^1H -NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

7,41 až 7,26 (4H, multiplet);

7,21 až 7,15 (1H, multiplet);

6,39 až 6,32 (1H, multiplet);

4,70 až 4,02 (1H, multiplet);

3,89 až 3,72 (1H, multiplet);

3,40 až 3,35 (1H, multiplet);

3,26 až 3,10 (1H, multiplet);

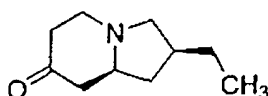
2,98 až 2,78 (1H, multiplet).

2,75 až 2,38 (5H, multiplet).

2,11 až 1,84 (1H, multiplet).

Preparatívny príklad 27

(2S,8aS)-2-Etyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahydroindolylzín-7-on



Rovnakým spôsobom ako v postupoch opísaných vyššie v preparatívnych príkladoch 8 (ii), 8 (iii), 8 (iv), 8 (v) a 8 (vi) boli uskutočnené reakcie s použitím metylesteru (S)-1-benzyloxykarbonyl-4-etylidenprolínu, (pripraveného postupom opísaným vyššie v preparatívnom príklade 24) namiesto metylesteru (S)-1-benzyloxykarbonyl-4-metylidenprolínu čím bola získaná zlúčenina uvedená v titule vo forme hnedého oleja (výťažok 10 % molárnych).

^1H -NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

3,28 až 3,23 (1H, multiplet);

2,87 (1H, dublet, $J=9$ Hz);

2,67 až 2,58 (1H, multiplet);

2,56 až 2,40 (2H, multiplet);

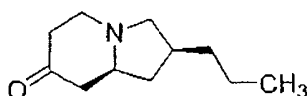
2,32 až 2,26 (4H, multiplet);

2,13 až 2,05 (2H, multiplet);

1,54 až 1,45 (2H, multiplet);
 1,18 (1H, dublet, J=6 Hz) ;
 0,90 (3H, triplet, J=7 Hz).

Preparatívny príklad 28

(2S,8aS)-2-Propyl-1,2,3,5,6,7,8, 8a-oktahydroindolyzín-7 –on

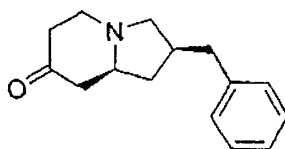


Rovnakým spôsobom ako v postupoch opísaných vyššie v preparatívnych príkladoch 8 (ii) , 8 (iii) , 8 (iv) , 8 (v) a 8 (vi) boli uskutočnené reakcie s použitím metylesteru (S)-1-benzyloxykarbonyl-4-propylidenprolínu (pripraveného postupom opísaným vyššie v preparatívnom príklade 25) namiesto metylesteru (S)-1-benzyloxykarbonyl-4-metylidenprolínu, čím bola získaná zlúčenina uvedená v titule vo forme hnedého oleja (výťažok 24 % molárnych) .

¹H-NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

3,29 až 3,21 (1H, multiplet);
 2,87 až 2,73 (1H, multiplet);
 2,67 až 2,57 (1H, multiplet);
 2,53 až 2,41 (1H, multiplet);
 2,40 až 2,24 (3H, multiplet);
 2,22 až 2,09 (2H, multiplet);
 1,99 až 1,85 (1H, multiplet);
 1,83 až 1,56 (1H, multiplet);
 1,53 až 1,39 (2H, multiplet);
 1,37 až 1,22 (2H, multiplet);
 1,21 až 1,14 (1H, multiplet);
 0,93 až 0,86 (3H, multiplet).

Preparatívny príklad 29

(2*S*,8*aS*)-2-Benzyl-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-oktahydroindolyzín-7-on

Rovnakým spôsobom ako v postupoch opísaných vyššie v preparatívnych príkladoch 8 (ii) , 8 (iii) , 8 (iv) , 8 (v) a 8 (vi) boli uskutočnené reakcie s použitím metylesteru (S)-1-benzyloxykarbonyl-4-benzylidenprolínu (pripraveného postupom opísaným vyššie v preparatívnom príklade 26) namiesto metylesteru (S)-1-benzyloxykarbonyl-4-metylidenprolínu, čím bola získaná zlúčenina uvedená v titule vo forme hnedého oleja (výťažok 4 % molárnych) .

¹H-NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,38 až 7,28 (2H, multiplet);

7,27 až 7,11 (3H, multiplet);

3,36 až 3,23 (1H, multiplet);

3,04 až 2,88 (1H, multiplet);

2,86 až 2,21 (8H, multiplet);

2,11 až 2,05 (1H, multiplet);

2,02 až 1,72 (2H, multiplet);

1,34 až 1,25 (2H, multiplet).

Príklady prípravkov

Prípravky obsahujúce zlúčeninu všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ, ester alebo iný derivát podľa predkladaného vynálezu je možné pripraviť nasledujúcimi spôsobmi.

Príklad prípravku 1

Prášok

5 g zlúčeniny z príkladu 2, 895 g laktózy a 100 g kukuričného škrobu bolo miešané v miešači tak, že vznikol požadovaný prášok.

Príklad prípravku 2

Granule

Bolo zmiešané 5 g zlúčeniny z príkladu 4, 865 g laktózy a 100 g málo substituovanej hydroxypropylcelulózy, do výslednej zmesi bolo pridaných 300 g 10% vodného roztoku hydroxypropylcelulózy a všetko potom bolo prehnieťené. Takto získaný produkt bol granulovaný použitím pretlačovacieho granulačného stroja a vysušený tak, že boli získané požadované granule.

Príklad prípravku 3

Kapsule

V mixéri v tvare V bolo miešané 5 g zlúčeniny z príkladu 6, 115 g laktózy, 58 g kukuričného škrobu a 2 g stearátu horečnatého. Kapsule č. 3 boli vybraté a každá z týchto kapsúl č. 3 bola naplnená 180 mg výslednej zmesi, čo poskytlo požadované kapsule.

Príklad prípravku 4

Tablety

V miešači bolo miešané 5 g zlúčeniny z príkladu 8, 90 g laktózy, 34 g kukuričného škrobu, 20 g kryštalickej celulózy a 1 g stearátu horečnatého a výsledná zmes potom bola tvarovaná do formy tabliet pomocou tabletovačky, čo poskytlo požadované tablety.

Testovacie príklady

Testovací příklad 1

Inhibícia produkcie cytokínov IL-1 β a TNF α in vitro v celej ľudskej krvi

Tento test bol uskutočnený postupom podľa Hartmana a kol. (D.A. Hartman, S.J. Ochalski a R.P. Carlson; The effects of anti-inflammatory and antiallergic drugs on cytokine release after stimulation of human whole blood by lipopolysaccharide and zymosan A: Inflamm. Res., 44, 269 (1995)).

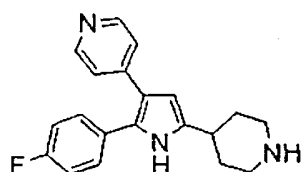
Vzorky periférnej krvi boli v prítomnosti heparínu odobraté zdravým dospelým dobrovoľníkom. 1000 μ l celej krvi bolo umiestené do Eppendorfovej skúmavky, v ktorej boli už vopred pripravené 2 μ l roztoku testovanej zlúčeniny v dimetylsulfoxide, a potom bolo pridaných 10 μ l lipopolysacharidu (E. coli O26: B6 rod, Difco) ako stimulantu (výsledná koncentrácia tohto lipopolysacharidu: 10 μ g/ml). Všetko bolo dobre premiešané a potom inkubované počas 6 hodín pri teplote 37 °C v prítomnosti 5 % objemových CO₂. Po ukončení inkubácie bola zmes ochladená na 4 °C, aby sa zastavila reakcia a potom ihneď bolo vykonané odstredenie počas 5 minút pri 14 000 ot./min tak, aby sa oddelila a uchovala plazma vo forme kvapaliny nad usadeninou. IL-1 β a TNF α produkované a uvoľnené do plazmy boli merané komerčne dostupnými enzýmovými imunotestovacími (ELISA) sadami (Cayman (IL-1 β) a Genzyme (TNF α)). Celý postup bol opakovaný tiež bez prítomnosti testovanej zlúčeniny. Inhibičný vplyv (IC₅₀ (μ M)) na produkciu IL-1 β a TNF α bol stanovený metódou nemenších štvorcov z množstva cytokínov produkovaných v prítomnosti a bez prítomnosti testovanej zlúčeniny. Výsledky inhibičného vplyvu na produkciu TNF α sú uvedené v nasledujúcej tabuľke 7.

Tabuľka 7

Inhibičný vplyv na produkciu TNF α (*in vitro*)

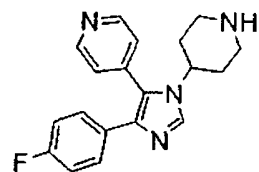
Testovaná zlúčenina	IC ₅₀ [μ M]
Zlúčenina z príkladu 2	0,062
Zlúčenina z príkladu 4	0,054
Zlúčenina z príkladu 6	0,027
Zlúčenina z príkladu 12	0,0025
Zlúčenina z príkladu 14	0,0040
Zlúčenina z príkladu 16	0,0022
Zlúčenina z príkladu 19	0,044
Zlúčenina z príkladu 21	0,046
Zlúčenina z príkladu 23	0,0037
Zlúčenina z príkladu 27	0,0038
Zlúčenina z príkladu 29	0,0036
Zlúčenina z príkladu 31	0,0024
Zlúčenina z príkladu 32	0,0045
Zlúčenina z príkladu 34	0,046
Zlúčenina z príkladu 36	0,018
Zlúčenina z príkladu 37	0,010
Zlúčenina z príkladu 43	0,006
Zlúčenina z príkladu 47	0,010
Zlúčenina A	1,90
Zlúčenina B	1,73

Vo vyššie uvedenej tabuľke zlúčenina A a zlúčenina B sú nasledujúce zlúčeniny z doterajšieho stavu techniky:



Zlúčenina A

(Zlúčenina z príkladu 4
vo WO97/5877)



Zlúčenina B

(Zlúčenina z príkladu 23
vo WO96/21452)

Výsledky inhibičného vplyvu na produkciu IL-1 β sú uvedené v nasledujúcej tabuľke 8.

Tabuľka 8

Inhibičný vplyv na produkciu IL-1 β (*in vitro*)

Testovaná zlúčenina	IC ₅₀ [μ M]
Zlúčenina z príkladu 2	0,031
Zlúčenina z príkladu 4	0,041
Zlúčenina z príkladu 12	0,0026
Zlúčenina z príkladu 14	0,0092
Zlúčenina z príkladu 16	0,0017
Zlúčenina z príkladu 19	0,0083
Zlúčenina z príkladu 21	0,018
Zlúčenina z príkladu 23	0,0038
Zlúčenina z príkladu 27	0,0014
Zlúčenina z príkladu 29	0,0010
Zlúčenina z príkladu 31	0,0046
Zlúčenina z príkladu 32	0,0027
Zlúčenina z príkladu 34	0,049
Zlúčenina z príkladu 36	0,026
Zlúčenina z príkladu 37	0,058

Zlúčenina z príkladu 43	0,008
Zlúčenina z príkladu 47	0,033

Ako je ukázané vyššie v tabuľkách 7 a 8, v tomto teste vykázali zlúčeniny podľa predkladaného výsledku vynikajúcu inhibičnú aktivitu oproti produkcii TNF α a IL-1 β *in vitro*.

Testovací príklad 2

Inhibícia produkcie TNF α *in vivo*

Tento test bol uskutočnený postupom podľa Ochalskeho a kol. (S.J. Ochalski, D.A. Hartman, M.T. Belfast, T.L. Walter, K.B. Glaser a R.P. Carlson; Inhibition of endotoxin-induced hypothermia and serum TNF- α levels in CD-1 mice by various pharmacological agents: Agents Actions, 39, C52-C54 (1993)).

Produkcia TNF α bola u myši vyvolaná intravenóznou injekciou lipopolysacharidu (E. coli O26: B6 rod, Difco) , ktorý bol pomocou fyziologického roztoku pripravený tak, že mal koncentráciu 0,045 mg/ml. Preparát lipopolysacharidu vo fyziologickom roztoku bol podaný v množstve 10 ml/1 kg telesnej hmotnosti do chvostovej žily myši Balb/c (samcov, vek 5-7 týždňov, telesná hmotnosť: 22 g, Japan Charles River), ktoré boli noc pred experimentom hladovali cez noc. Hodinu po podaní boli myši po umŕtvení éterom laparotomizované a z abdominálnej dutiny žily bola odoberaná krv. Odber krvi bol uskutočnený pomocou striekačky na jedno použitie o objeme 1 ml zaobstaranej ihlou 23G, ktorá bola na vnútornej stene zvlhčená heparínom. Ihneď po odbere bola krv prenesená do Eppendorfovej skúmavky o objeme 1,5 ml a odstredovaná pri teplote 4 °C a 14 000 ot./min, aby sa oddelila plazma. Táto plazma potom bola skladovaná pri teplote -20 °C až do merania TNF α . Meranie množstva TNF α bolo uskutočnené komerčne dostupnou enzýmovou imuno testovacou (ELISA) sadou (Mouse TNF α ELISA KIT, Genzyme).

Aby sa stanovila inhibičná aktivita testovanej zlúčeniny, bola každá testovaná zlúčenina suspendovaná v 0,5% roztoku tragakantu a potom bola orálne podaná v

množstve 10 ml/1 kg telesnej hmotnosti myšiam Balb/c 30 minút pred injikovaním lipopolysacharidu. Úroveň produkcie TNF α potom bola stanovená postupom opísaným vyššie. V kontrolnej skupine bol testovaným myšiam namiesto roztoku testovanej zlúčeniny podaný 0,5% roztok tragakantu v množstve 10 ml/1 kg telesnej hmotnosti. Pre každú zlúčeninu boli podané minimálne tri rôzne množstvá testovanej zlúčeniny skupinám piatich testovaných myší. Pre každé množstvo bol vypočítaný inhibičný účinok relatívne ku kontrolnej skupine. Z inhibičného účinku a dávkovania boli vypočítané hodnoty ID₅₀ pomocou metódy najmenších štvorcov a tieto výsledky sú uvedené v nasledujúcej tabuľke 9.

Tabuľka 9

Inhibičný vplyv na produkciu TNF α (*in vivo*)

Testovaná zlúčenina	IC ₅₀ [mg/kg]
Zlúčenina z príkladu 16	0,71
Zlúčenina z príkladu 31	0,36
Zlúčenina z príkladu 32	0,61
Zlúčenina z príkladu 43	0,40

Ako je vidieť z tabuľky 9, bolo zistené, že zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu majú vynikajúcu inhibičnú aktivitu oproti produkcii TNF α *in vivo*.

Testovací príklad 3

Inhibícia produkcie IL-1 β *in vivo*

Tento test bol uskutočnený postupom podľa Griffithse a kol. (Richard J. Griffiths, Ethan J. Stam, James T. Dows a Ivan G. Otterness; ATP Induces the Release of IL-1 from LPS-Primed Cells In Vivo: J. Immunol., **154**, 2821-2828 (1995)).

Produkcia IL-1 β bola u myší vyvolaná intraperitoneálnou injekciou lipopolysacharidu nasledovanou intraperitoneálnou injekciou adenosintrifosfátu (ATP). To bolo vykonané najprv podaním roztoku lipopolysacharidu (E. coli 026: B6

rod, Difco), ktorý bol pomocou fyziologického roztoku pripravený tak, že mal koncentráciu 0,045 mg/ml, v množstve 10 ml/1 kg telesnej hmotnosti do peritoneálnej dutiny myši Balb/c (samcovi, vek 5-7 týždňov, telesná hmotnosť: 22 g, Japan Charles River), ktoré noc pred experimentom hladovali cez noc. O dve hodiny neskôr bolo podané 0,5 ml ATP, ktorý bol pomocou fyziologického roztoku pripravený tak, že mal koncentráciu 6,03 mg/ml, do peritoneálnej dutiny. Pól hodiny po podaní ATP boli myši utratené udusením pomocou suchého ľadu a potom ihneď nasledovala intraperitoneálna injekcia 3 ml roztoku premývacieho fosfátového pufru (obsahujúceho heparín (10 U/ml), *p*-toluénsulfonylfluorid (0,25 mM) , leupepsín (1 µg/ml), pepstatín (1 µg/ml) a EDTA (1 mM)) tak, aby sa premyla peritoneálna dutina. Striekačka na jedno použitie o objeme 1 ml vybavená ihlou 21G potom bola použitá na nabranie premývacej tekutiny. Po odbere bola premývacia tekutina z peritoneálnej dutiny ihneď prenesená do Eppendorfovej skúmavky o objeme 1,5 ml a odstredovaná pri teplote 4 °C a 7500 ot./min, aby sa oddelil roztok nad usadeninou. Tento roztok bol potom skladovaný pri teplote -20 °C až do merania IL-1β.

Meranie množstva IL-1β bolo uskutočnené komerčne dostupnou enzýmovou imunotestovacou (ELISA) sadou (Mouee IL-1β ELISA KIT, Genzyme).

Aby sa stanovila inhibičná aktivita testovanej zlúčeniny, bola každá testovaná zlúčenina suspendovaná v 0,5% roztoku tragakantu a potom bola orálne podaná v množstve 10 ml/1 kg telesnej hmotnosti myšiam Balb/c 30 minút pred injikovaním lipopolysacharidu. Úroveň produkcie TNFα potom bola stanovená postupom opísaným vyššie. V kontrolnej skupine bol testovaným myšiam namiesto roztoku testovanej zlúčeniny podaný 0,5% roztok tragakantu v množstve 10 ml/1 kg telesnej hmotnosti. Pre každú zlúčeninu boli podané minimálne tri rôzne množstvá testovanej zlúčeniny skupinám piatich testovaných myší. Pre každé množstvo bol vypočítaný priemerný inhibičný účinok relatívne ku kontrolnej skupine.

V tomto teste zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu preukázali vynikajúci inhibičný vplyv oproti produkcii IL-1β *in vivo*.

Testovací príklad 4

Aktivita pri prevencii rozvoja artritídy vyvolanej pomocou adjuvans *in vivo*

Test bol uskutočnený postupom opísaným Winderem a kol. (Arthritis Rheum., 12, 472-482, 1969).

Teplom zabité vysušené *Mycobacterium butyricum* (Difco Laboratories, Lot 679123) boli rozotrené na akátovej trecej miske a potom boli suspendované v tekutom parafíne (prvá trieda, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) sterilizovanom horúcim vzduchom tak, že vznikla suspenzia 2 mg/ml. Výsledná suspenzia potom bola sonikovaná a použitá ako adjuvans. Artritída bola vyvolaná intradermálnou injekciou adjuvans (100 µg teplom zabitých baktérií v 0,05 ml parafíne na končatinu) do päty pravej zadnej končatiny potkanovi Lewis (samec, vek 9 týždňov, 190 g, Japan Charles River). Testované zlúčeniny suspendované v 0,5% vodnom roztoku sodnej soli karboxymetylcelulózy (CMC, Daiichi Pure Chemicals, Co., Ltd.) boli orálne podávané v množstve 5 ml/kg jeden krát denne odo dňa injikovania adjuvans (deň 0) až do dňa 20.

Objem pravej zadnej končatiny (končatina, do ktorej bolo injikované adjuvans) a ľavej zadnej končatiny (končatina, do ktorej nebolo nič injikované) boli merané v dňoch 3, 5, 7, 10, 13, 15, 18 a 21 s použitím Pletysmométer™ (Ugo Basile), keď boli zadné tlapy namočené od chodidla po líniu srsti v kúpeli Pletysmométer™. Boli vypočítané objemy opuchu končatín (objem pravej končatiny, do ktorej bol injikovaný adjuvans, objem ľavej končatiny, do ktorej nebolo injikované nič). Percentá inhibície opuchu injikovanej končatiny u liečených zvierat v porovnaní s kontrolnými zvieratami boli v deň 21 vypočítané nasledujúcim spôsobom.

Inhibícia (%) = $[1 - (\text{objem napuchnutej končatiny u zvierat liečených zlúčeninou}) / (\text{objem napuchnutej končatiny u kontrolných zvierat})] \times 100$.

Z percent inhibície bola získaná lineárna regresná krivka a logaritmická hodnota dávky pomocou metódy najmenších štvorcov. Pomocou tejto krivky boli vypočítané hodnoty ID₅₀, pričom výsledky sú uvedené v nasledujúcej tabuľke 10.

Tabuľka 10

Aktivita pri prevencii rozvoja artritídy vyvolanej pomocou adjuvans *in vivo*

Testovaná zlúčenina	ID ₅₀ [mg/kg]
Zlúčenina z príkladu 12	2,1
Zlúčenina z príkladu 16	1,2

Ako je vidieť z vyššie uvedenej tabuľky 10, v tomto teste vykázali zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu vynikajúcu aktivitu pri prevencii rozvoja artritídy vyvolanej pomocou adjuvans.

Testovací príklad 5

Aktivita pri prevencii rozvoja artritídy vyvolanej pomocou anti-kolagénovej protilátky *in vivo*

V tomto teste bol použitý model myšej artritídy vyvolanej anti-kolagénovou protilátkou.

Do chvostovej žili myši Balb/c (samec, vek 5 až 6 týždňov, Japan Charles River) bolo injikované 0,5 ml (2 mg protilátky) roztoku anti-kolagénovej protilátky (4 mg/ml, Arthritogenic mAb Cocktail: produkt firmy Immuno-Biological Laboratories Co., Ltd.). Tri dni po injekcii bolo myšiam intraperitoneálnou injekciou podaných 0,1 ml (0,05 mg lipopolysacharidu) roztoku lipopolysacharidu (0,5 mg/ml, Arthritogenic mAb Cocktail: produkt firmy Immuno-Biological Laboratories Co., Ltd.).

Testované zlúčeniny, ktoré boli suspendované v 0,5% tragakantu, boli orálne podávané testovaným zvieratám v množstve 10 ml/1 kg telesnej hmotnosti jedenkrát denne počas 7 dní odo dňa podania anti-kolagénovej protilátky. Myšiam kontrolnej skupiny bol namiesto roztokov testovaných zlúčenín podávaný 0,5% roztok tragakantu v množstve 10 ml/1 kg telesnej hmotnosti jedenkrát denne počas 7 dní

odo dňa podania anti-kolagénovej protilátky.

Po podaní testovaných zlúčenín (alebo 0,5% roztoku tragakantu) bol stupeň opuchu na všetkých štyroch končatinách testovaných myši zaznamenaný podľa nasledujúcej stupnice:

- 0: normálny (nebol pozorovaný opuch)
- 1: opuch bol pozorovaný na jednom z piatich prstov
- 2: opuch bol pozorovaný na dvoch alebo viac prstoch
- 3: celá končatina je napuchnutá.

Stupeň artritídy u testovaných myši bol vyhodnotený celkovou veľkosťou opuchu na všetkých štyroch končatinách. Úroveň potlačenia bola vypočítaná zo stupňa artritídy u kontrolných zvierat a zvierat liečených testovanými zlúčeninami. Z úrovne potlačenia a dávkovania boli vypočítané hodnoty ID₅₀ pomocou metódy najmenších štvorcov.

V tomto teste zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu preukázali vynikajúcu aktivitu pri prevencii rozvoja artritídy vyvolanej pomocou anti-kolagénovej protilátky.

Testovací príklad 6

Aktivita pri liečbu artritídy vyvolanej anti-kolagénovou protilátkou *in vivo*

V tomto teste bol použitý model myši artritídy vyvolané anti-kolagénovou protilátkou.

Do chvostovej žily myši Balb/c (samec, vek 5 až 6 týždňov, Japan Charles River) bolo injikovaných 0,5 ml (2 mg protilátky) roztoku anti-kolagénovej protilátky (4 mg/ml, Artritogenic mAb Cocktail: produkt firmy Immuno-Biological Laboratories Co., Ltd.). Tri dni po injekcii bolo myšiam intraperitoneálnou injekciou podané 0,1 ml (0,05 mg lipopolysacharidu) roztoku lipopolysacharidu (0,5 mg/ml, Artritogenic mAb Cocktail: produkt firmy Immuno-Biological Laboratories Co., Ltd.).

Sedem dní po podaní roztoku anti-kolagénovej protilátky bol stupeň opuchu na všetkých štyroch končatinách u každej testovanej myši vyhodnotený spôsobom, ktorý

bol opísaný vyššie v testovacom príklade 5.

Vybrané boli myši, u ktorých bol opuch na oboch zadných končatinách ohodnotený ako „3“. Testované zlúčeniny, ktoré boli suspendované v 0,5% tragakantu, boli orálne podávané vybratým myšiam v množstve 10 ml/1 kg telesnej hmotnosti jedenkrát denne počas 3 dní. Myšiam kontrolnej skupiny bol namiesto roztokov testovaných zlúčenín podávaný 0,5% roztok tragakantu v množstve 10 ml/1 kg telesnej hmotnosti jedenkrát denne počas 3 dní.

Po podaní testovaných zlúčenín (alebo 0,5% roztoku tragakantu) bol stupeň artritídy u každej z testovaných myší na všetkých štyroch končatinách testovaných myší vyhodnotený spôsobom, ktorý bol opísaný vyššie v testovacom príklade 5. Úroveň liečby artritídy vyvolanej anti-kolagénovou protilátkou bola vypočítaná zo stupňa artritídy kontrolných zvierat a zvierat liečených testovanými zlúčeninami.

Z úrovne liečby a dávkovania boli vypočítané hodnoty ID_{50} pomocou metódy najmenších štvorcov.

V tomto teste zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu preukázali vynikajúcu aktivitu pri liečbe artritídy vyvolanej pomocou anti-kolagénovej protilátky.

Účinok vynálezu

Ako bolo uvedené vyššie, zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu vykazujú vynikajúcu aktivitu pri inhibícii produkcie zápalových cytokínov, najmä pri inhibícii produkcie IL-1 β a TNF α . Navyše majú zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu uspokojujúcu orálnu absorptivitu a nízky stupeň toxicity. Preto sú zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu použiteľné ako liečiva vhodné na prevenciu a liečbu ľudí aj zvierat. Napríklad je ich možné použiť ako analgetika, protizápalové činidlá a protívirusové činidlá rovnako ako činidlá na použitie na prevenciu a liečbu chronickej reumatickej artritídy, degeneratívnej artritídy, alergických ochorení, astmy, septikémie, lupienky, osteoporózy, autoimunitných ochorení (napr. systémového lupus erythematosus, vredovej kolitídy, Cronového ochorenia a podobne), cukrovky, glomerulárnej nefritídy, hepatitídy, rakoviny, ischemickej srdcovej choroby,

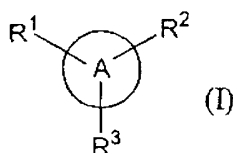
Alzheimerovej chorobe a arteriosklerózy. Z týchto aplikácií sú zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu predovšetkým použiteľné ako analgetika a protizápalové činidlá a ako činidlá na prevenciu a liečbu chronickej reumatickej artritídy, degeneratívnej artritídy, alergických ochorení, septikémie, lupienky, osteoporózy, vredovej kolitídy, cukrovky, hepatitídy a arteriosklerózy.

Priemyselná využiteľnosť

Prostriedky podľa predkladaného vynálezu sú priemyselne využiteľné na prípravu liečiv.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Zlúčenina všeobecného vzorca I alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, ester alebo iný derivát:



kde:

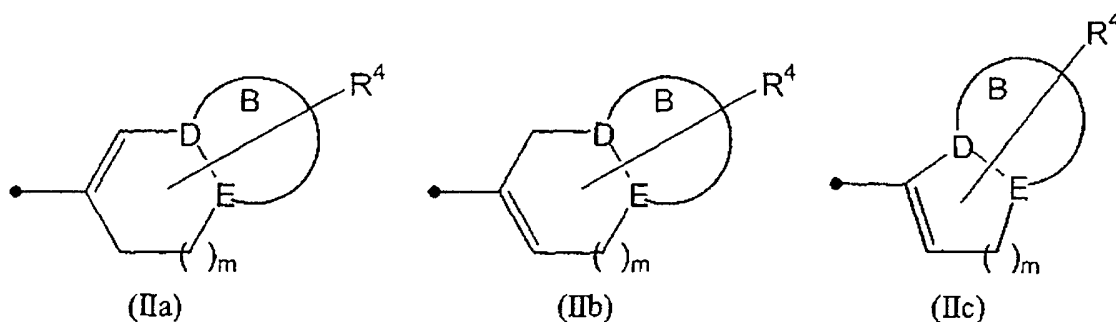
A predstavuje pyrolový cyklus;

R¹ je vybrané zo skupiny pozostávajúcej z arylových skupín definovaných ďalej, ktoré sú prípadne substituované aspoň jedným substituentom vybraným zo substituentu skupiny α definovanej ďalej a substituentu skupiny β definovanej ďalej a

heteroarylových skupín definovaných ďalej, ktoré sú prípadne substituované aspoň jedným substituentom vybraným zo substituentu skupiny α definovanej ďalej a substituentu skupiny β definovanej ďalej;

R² predstavuje heteroarylovú skupinu definovanú ďalej, v ktorej aspoň jeden atóm cyklu je atóm dusíka, pričom táto heteroarylová skupina je prípadne substituovaná aspoň jedným substituentom vybraným zo substituentu skupiny α definovanej ďalej a substituentu skupiny β definovanej ďalej; a

R^3 predstavuje skupinu všeobecného vzorca IIa, IIb alebo IIc:



kde

m predstavuje 1 alebo 2,

jedno z D a E predstavuje atóm dusíka a druhé predstavuje skupinu $>C(R^5)-$, kde R^5 je vybraté zo skupiny pozostávajúcej z atómov vodíka, substituentu skupiny α definovanej ďalej a substituentu skupiny β definovanej ďalej,

B predstavuje 4 až 7 členný heterocyklický kruh, ktorý obsahuje v cykle aspoň jeden atóm dusíka, pričom tento heterocyklický kruh je prípadne nasýtený alebo nenasýtený a prípadne je kondenzovaný so skupinou vybratou z arylových skupín definovaných ďalej, heteroarylových skupín definovaných ďalej, cykloalkylových skupín definovaných ďalej a heterocyklylových skupín definovaných ďalej, a

R^4 predstavuje 1 až 3 substituenty, ktoré sú nezávisle vybraté zo skupiny pozostávajúcej zo substituentu skupiny α definovanej ďalej, substituentu skupiny β definovanej ďalej a substituentu skupiny γ definovanej ďalej, alebo

kde B je heterocyklický kruh, ktorý je kondenzovaný s arylovou skupinou, heteroarylovou skupinou, cykloalkylovou skupinou alebo heterocyklylovou skupinou,

R^4 je prípadne atóm vodíka;

za predpokladu, že substituenty R^1 a R^3 sú viazané k dvom atómom pyrolového cyklu, ktoré susedia s atómom pyrolového cyklu, ku ktorému je viazaný substituent R^2 ;

substituent skupiny α pozostáva z hydroxylových skupín, nitroskupín, kyanoskupín, atómov halogénu, nižších alkoxylových skupín definovaných ďalej, halogén-nižších alkoxylových skupín definovaných ďalej, nižších alkyltiolových skupín definovaných ďalej, halogén-nižších alkyltiolových skupín definovaných ďalej a skupín $-NR^aR^b$, kde R^a a R^b sú rovnaké alebo rôzne a každé z nich je nezávisle vybrané zo skupiny pozostávajúcej z atómov vodíka, nižších alkylových skupín definovaných ďalej, nižších alkenylových skupín definovaných ďalej, nižších alkynylových skupín definovaných ďalej, aralkylových skupín definovaných ďalej a nižších alkylsulfonylových skupín definovaných ďalej, alebo R^a a R^b dohromady s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené tvoria heterocyklylovú skupinu;

substituent skupiny β pozostáva z nižších alkylových skupín definovaných ďalej, ktoré sú prípadne substituované aspoň jedným substituentom vybraným zo substituentu skupiny α definovanej vyššie, nižších alkenylových skupín definovaných ďalej, ktoré sú prípadne substituované aspoň jedným substituentom vybraným zo substituentu skupiny α definovanej vyššie, nižších alkynylových skupín definovaných ďalej, ktoré sú prípadne substituované aspoň jedným substituentom vybraným zo substituentu skupiny α definovanej vyššie, aralkylových skupín definovaných ďalej a cykloalkýlových skupín definovaných ďalej;

substituenty skupiny γ pozostávajú z oxo skupín, hydroxyimino skupín, nižších alkoxyimino skupín definovaných ďalej, nižších alkýlenových skupín definovaných ďalej, nižších alkýlenedioxylových skupín definovaných ďalej, nižších alkylsulfinylových skupín definovaných ďalej, nižších alkylsulfonylových skupín definovaných ďalej, arylových skupín definovaných ďalej, ktoré sú prípadne substituované aspoň jedným substituentom vybraným zo substituentu skupiny α definovanej vyššie a substituentu skupiny β definovanej vyššie, aryloxylových skupín definovaných ďalej, ktoré sú prípadne substituované aspoň jedným substituentom vybraným zo substituentu skupiny α definovanej vyššie a substituentu skupiny β definovanej vyššie, nižších alkylidenylových skupín a aralkylidenylových skupín;

prípadne substituované arylové skupiny v definíciách R^1 , cyklu B a substituentu skupiny γ vyššie sú aromatické uhľovodíkové skupiny pozostávajúce zo 6 až 14 atómov uhlíka v jednom alebo viac kruhoch, pričom tieto arylové skupiny sú

prípadne kondenzované s cykloalkylovou skupinou pozostávajúcou z 3 až 10 atómov uhlíka;

prípadne substituované heteroarylové skupiny v definícii R^1 a cyklu B vyššie sú 5- až 7- členné aromatické heterocyklické skupiny obsahujúce 1 až 3 heteroatómy vybrané zo skupiny pozostávajúcej z atómov síry, atómov kyslíka a atómov dusíka, pričom tieto heteroarylové skupiny sú prípadne kondenzované s ďalšou cyklickou skupinou vybranou zo skupiny pozostávajúcej z arylových skupín definovaných vyššie a cykloalkylových skupín, ktoré pozostávajú z 3 až 10 atómov uhlíka;

prípadne substituované heteroarylové skupiny obsahujúce aspoň jeden atóm dusíka v definícii R^2 vyššie sú 5- až 7-členné aromatické heterocyklické skupiny obsahujúce aspoň jeden atóm dusíka a prípadne obsahujúce jeden alebo dva ďalšie heteroatómy vybrané zo skupiny pozostávajúcej z atómov síry, atómov kyslíka a atómov dusíka;

nižšie alkylové skupiny v definíciách R^a , R^b a substituentu skupiny β a nižšieho alkylového zvyšku v nižších alkylových skupinách, ktoré sú prípadne substituované aspoň jedným substituentom vybraným zo substituentu skupiny α v definícii substituentu skupiny β vyššie sú priame alebo rozvetvené alkylové skupiny pozostávajúce z 1 až 6 atómov uhlíka;

nižšie alkenylové skupiny v definíciách R^a , R^b a substituentu skupiny β a nižšieho alkenylového zvyšku v nižších alkenylových skupinách, ktoré sú prípadne substituované aspoň jedným substituentom vybraným zo substituentu skupiny α v definícii substituentu skupiny β vyššie sú priame alebo rozvetvené alkenylové skupiny pozostávajúce z 2 až 6 atómov uhlíka;

nižšie alkynylové skupiny v definíciách R^a , R^b a substituentu skupiny β a nižšieho alkynylového zvyšku v nižších alkynylových skupinách, ktoré sú prípadne substituované aspoň jedným substituentom vybraným zo substituentu skupiny α v definícii substituentu skupiny β sú priame alebo rozvetvené alkynylové skupiny pozostávajúce z 2 až 6 atómov uhlíka;

aralkylové skupiny v definíciách R^a , R^b a substituentu skupiny β vyššie sú nižšie alkylové skupiny, ktorých definície už boli uvedené vyššie, ktoré sú substituované aspoň jednou arylovou skupinou, ktorej definície boli uvedené vyššie, ktorá je prípadne substituovaná 1 až 3 substituentmi zo substituentu skupiny α definovanej vyššie a substituentu skupiny β definovanej vyššie ;

nižšie alkylsulfonylové skupiny v definíciách R^a , R^b a substituentu γ vyššie sú nižšie alkylové skupiny definované vyššie, ktoré sú viazané k sulfonylovej skupine;

kde kruh B je kondenzovaný s heterocyklylovou skupinou, pričom tieto heterocyklylové skupiny sú 4- až 7- členné heterocyklylové skupiny obsahujúce v cykle 1 až 3 heteroatómy vybrané zo skupiny pozostávajúcej z atómov kyslíka, atómov síry a atómov dusíka;

kde R^a a R^b dohromady s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, predstavujú heterocyklylovú skupinu, pričom tieto heterocyklylové skupiny sú 4- až 7- členné heterocyklylové skupiny, ktoré obsahujú jeden atóm dusíka a ktoré prípadne obsahujú jeden ďalší heteroatóm vybraný zo skupiny pozostávajúcej z atómov kyslíka, atómov síry a atómov dusíka, pričom tieto heterocyklylové skupiny sú prípadne kondenzované s inou cyklickou skupinou vybranou zo skupiny pozostávajúcej z arylových skupín definovaných vyššie a heteroarylových skupín definovaných vyššie ;

nižšie alkoxylové skupiny v definícii substituentu skupiny α vyššie sú skupiny, v ktorých je atóm kyslíka viazaný k nižšej alkylovej skupine definovanej vyššie;

halogén- nižšie alkoxylové skupiny v definícii substituentu skupiny α vyššie sú skupiny, v ktorých nižšia alkoxylová skupina definovaná vyššie je substituovaná aspoň jedným atómom halogénu;

nižšie alkyltiolové skupiny v definícii substituentu skupiny α vyššie sú skupiny, v ktorých je atóm síry viazaný k nižšej alkylovej skupine definovanej vyššie;

halogén- nižšie alkyltiolové skupiny v definícii substituentu skupiny α sú

skupiny, v ktorých nižšia alkyltiolová skupina definovaná vyššie je substituovaná aspoň jedným atómom halogénu;

cykloalkylové skupiny v definícii substituentu skupiny β a cyklu B vyššie sú cykloalkylové skupiny pozostávajúce z 3 až 7 atómov uhlíka;

nižšie alkoxyiminové skupiny v definícii substituentu skupiny γ vyššie sú skupiny, v ktorých atóm vodíka hydroxyiminovej skupiny je nahradený nižšiou alkylovou skupinou definovanou vyššie;

nižšie alkylenové skupiny v definícii substituentu skupiny Y vyššie sú alkylenové skupiny pozostávajúce z 2 až 6 atómov uhlíka;

nižšie alkylendioxylové skupiny v definícii substituentu skupiny γ vyššie sú skupiny, v ktorých alkylenový zvyšok, čo je alkylenová skupina s priamym alebo rozvetveným reťazcom pozostávajúca z 1 až 6 atómov uhlíka, je substituovaná dvoma oxy skupinami;

nižšie alkylsulfinylové skupiny v definícii substituentu skupiny γ vyššie sú skupiny, v ktorých nižšia alkylová skupina definovaná vyššie je viazaná k sulfinylovej skupine;

nižšie alkylidenylové skupiny v definícii substituentu skupiny γ vyššie sú alkylidenylové skupiny s priamym alebo rozvetveným reťazcom pozostávajúce z 1 až 6 atómov uhlíka;

aralkylidenové skupiny v definícii substituentu skupiny γ vyššie sú nižšie alkylidenylové skupiny definované vyššie, ktoré sú substituované 1 alebo viacerými arylovými skupinami definovanými vyššie;

prípadne substituované aryloxylové skupiny v definícii substituentu skupiny γ vyššie sú skupiny, v ktorých atóm kyslíka je pripojený k arylovej skupine definovanej vyššie.

2. Zlúčenina podľa nároku 1 alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, ester alebo iný derivát, kde R^1 je arylová skupina, ktorá je prípadne substituovaná aspoň jedným substituentom vybratým zo substituentu skupiny α a substituentu skupiny β , ako sú definované v nároku 1.
3. Zlúčenina podľa nároku 1 alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, ester alebo iný derivát, kde R^1 je fenylová alebo naftylová skupina, ktoré sú prípadne substituované aspoň jedným substituentom vybratým zo substituentu skupiny α a substituentu skupiny β , ako sú definované v nároku 1.
4. Zlúčenina podľa nároku 1 alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, ester alebo iný derivát, kde R^1 je fenylová skupina, ktorá je prípadne substituovaná aspoň jedným substituentom vybratým zo substituentu skupiny α a substituentu skupiny β definovaných ďalej; substituent skupiny α pozostáva z atómov halogénu, nižších alkoxylových skupín, halogén- nižších alkoxylových skupín a skupín $-NR^aR^b$, kde jeden z R^a a R^b predstavuje atóm vodíka alebo nižšiu alkylovú skupinu definovanú vyššie a druhý predstavuje atóm vodíka, nižšiu alkylovú skupinu alebo aralkylovú skupinu, pričom nižšie alkylové skupiny, nižšie alkoxylové skupiny, halogén- nižšie alkoxylové skupiny a aralkylové skupiny zodpovedajú definícii v nároku 1;
 substituent skupiny β pozostáva z nižších alkylových skupín, halogén- nižších alkylových skupín, hydroxy- nižších alkylových skupín, nitro- nižších alkylových skupín, amino- nižších alkylových skupín, nižších alkylamino- nižších alkylových skupín, di(nižší alkyl) amino- nižších alkylových skupín a aralkylamino- nižších alkylových skupín, pričom nižšie alkylové skupiny, halogén- nižšie alkylové skupiny, alkylové zvyšky v hydroxy- nižších alkylových skupinách, nitro- nižšie alkylové skupiny, amino- nižšie alkylové skupiny, nižšie alkylamino- nižšie alkylové skupiny a di(nižší alkyl) amino- nižšie alkylové skupiny a alkylové a aralkylové zvyšky aralkylamino- nižších alkylových skupín zodpovedajú definícii v nároku 1.
5. Zlúčenina podľa nároku 1 alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, ester alebo iný derivát, kde R^1 je fenylová skupina, ktorá je prípadne substituovaná aspoň

jedným substituentom vybratým zo skupiny pozostávajúcej z atómov halogénu, halogén- nižších alkylových skupín definovaných v nároku 1 a halogén- nižších alkoxylových skupín definovaných v nároku 1.

6. Zlúčenina podľa nároku 1 alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, ester alebo iný derivát, kde R^1 je substituent vybratý zo skupiny pozostávajúcej z fenylových, 4-fluórfenylových, 3-fluórfenylových, 3-chlórfenylových, 3,4-difluórfenylových, 3,4,5-trifluórfenylových, 3-chlór-4-fluórfenylových, 3-difluórmetoxyfenylových a 3-tri fluórmetylfenylových skupín.
7. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6, alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, ester alebo iný derivát, kde R^2 je 5- alebo 6- členná aromatická heterocyklická skupina obsahujúca jeden alebo dva atómy dusíka, pričom táto skupina je prípadne substituovaná aspoň jedným substituentom vybratým zo substituentu skupiny α a substituentu skupiny β , ako sú definované v nároku 1.
8. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6, alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, ester alebo iný derivát, kde R^2 je pyridylová alebo pyrimidinylová skupina, pričom tieto skupiny sú substituované aspoň jedným substituentom vybratým zo skupiny pozostávajúcej zo substituentu skupiny α a substituentu skupiny β , ako sú definované v nároku 1.
9. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6, alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, ester alebo iný derivát, kde R^2 je 4-pyridylová alebo 4-pyrimidinylová skupina, pričom tieto skupiny sú substituované aspoň jedným substituentom vybratým zo skupiny pozostávajúcej zo substituentu skupiny α a substituentu skupiny β , ako sú definované v nároku 1.
10. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6, alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, ester alebo iný derivát, kde R^2 je 4-pyridylová alebo 4-pyrimidinylová skupina, pričom tieto skupiny sú substituované v polohe 2- substituentom vybratým zo skupiny pozostávajúcej zo substituentu skupiny α a substituentu skupiny β , ako sú definované v nároku 1.

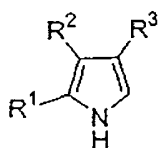
11. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6, alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, ester alebo iný derivát, kde R^2 je 4-pyridylová alebo 4-pyrimidinylová skupina, pričom tieto skupiny sú substituované v polohe 2- substituentom vybratým zo skupiny pozostávajúcej z metoxylových, aminosých, metylaminových, benzylaminových a α -metylbenzylaminových skupín.
12. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 11, alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, ester alebo iný derivát, kde B je 5- alebo 6- členný heterocyklický kruh, ktorý obsahuje v cykle jeden atóm dusíka a ktorý prípadne v cykle obsahuje jeden ďalší heteroatóm alebo skupinu vybratú z atómu dusíka, atómu kyslíka, atómu síry, $>SO$ a $>SO_2$, pričom kruh je prípadne nasýtený alebo nenasýtený a prípadne je kondenzovaný s arylou skupinou, heteroarylovou skupinou, cykloalkylovou skupinou, alebo heterocyklylovou skupinou, ako sú definované v nároku 1.
13. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 11, alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, ester alebo iný derivát, kde B je 5- alebo 6- členný heterocyklický kruh, ktorý pozostáva zo skupiny D, skupiny E a troch alebo štyroch atómov uhlíka, pričom kruh je prípadne nasýtený alebo nenasýtený a prípadne je kondenzovaný s arylou skupinou, heteroarylovou skupinou, cykloalkylovou skupinou alebo heterocyklylovou skupinou, ako sú definované v nároku 1.
14. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 11, alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, ester alebo iný derivát, kde B je pyrrolidinylový kruh, alebo pyrrolinylový kruh.
15. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 14, alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, ester alebo iný derivát, kde R^3 je skupina všeobecného vzorca IIa, alebo všeobecného vzorca IIb.
16. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 14, alebo jej farmakologicky

prijateľná soľ, ester alebo iný derivát, kde R^3 je skupina všeobecného vzorca IIa.

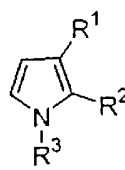
17. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 16, alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, ester alebo iný derivát, kde m je 1.
18. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 17, alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, ester alebo iný derivát, kde R^4 je 1 alebo 2 substituenty, ktoré sú nezávisle vybraté zo skupiny pozostávajúcej zo substituentu skupiny α definovanej v nároku 1, substituentu skupiny β definovanej v nároku 1 a substituentu skupiny γ^1 - kde substituent skupiny γ^1 pozostáva z oxo skupín, hydroxyimino skupín, nižších alkoxyimino skupín, nižších alkylénových skupín, nižších alkyléndioxylových skupín, nižších alkylsulfonylových skupín, nižších alkylsulfonylových skupín a arylových skupín, ktoré sú prípadne substituované aspoň jedným substituentom vybratým zo substituentu skupiny α definovanej vyššie a substituentu skupiny β , ako sú definované v nároku 1.
19. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 17, alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, ester alebo iný derivát, kde R^4 je substituent vybratý zo skupiny pozostávajúcej z hydroxylových skupín, atómov halogénu, nižších alkoxylových skupín, nižších alkyltiolových skupín, halogén- nižších alkoxylových skupín, nižších alkylových skupín, halogén-nižších alkylových skupín, oxo skupín, arylových skupín, ktoré sú prípadne substituované aspoň jedným substituentom vybratým zo substituentu skupiny α a substituentu skupiny β , nižších alkyléndioxylových skupín, nižších alkylénových skupín a nižších alkylsulfonylových skupín ako sú definované v nároku 1.
20. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 17, alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, ester alebo iný derivát, kde R^4 je substituent vybratý zo skupiny pozostávajúcej z hydroxylových skupín, atómov fluóru, atómov chlóru, metoxylových skupín, etoxylových skupín, propoxylových skupín, metylových skupín, etylových skupín, propylových skupín a fenylových skupín, ktoré sú prípadne substituované aspoň jedným substituentom vybratým zo substituentu skupiny α a substituentu skupiny β ako sú definované v nároku

1.

21. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 17, alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, ester alebo iný derivát, kde R^4 je substituent vybraný zo skupiny pozostávajúcej z metoxylových skupín, metylových skupín, etylových skupín, propylových skupín a fenylových skupín.
22. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 17, alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, ester alebo iný derivát, kde R^4 je substituent vybraný zo skupiny pozostávajúcej z aryloxylových skupín definovaných vyššie, ktoré sú prípadne substituované aspoň jedným substituentom vybraným zo substituentu skupiny α a substituentu skupiny β , alkylidénových skupín a aralkylidénových skupín ako sú definované v nároku 1.
23. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 17, alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, ester alebo iný derivát, kde R^4 je substituent vybraný zo skupiny pozostávajúcej z fenoxylidénových, metylidénových, etylidénových, propylidénových a benzyldénových skupín.
24. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 23, alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, ester alebo iný derivát, kde D je skupina $>C(R^5)-$, kde R^5 je vybrané zo skupiny pozostávajúcej z atómov vodíka, substituentu skupiny α a substituentu skupiny β ako sú definované v nároku 1, a E je atóm dusíka.
25. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 24, alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, ester alebo iný derivát, ktorou je zlúčenina všeobecného vzorca I predstavovaná všeobecnými vzorcami I-1 alebo I-3:

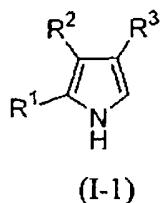


(I-1)



(I-3)

26. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 24, alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, ester alebo iný derivát, kde sa jedná o zlúčeninu všeobecného vzorca I predstavovanou všeobecným vzorcom I-1:



27. Zlúčenina podľa nároku 1, alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, ester alebo iný derivát, kde:

R^1 je arylová skupina, ktorá je prípadne substituovaná aspoň jedným substituentom vybraným zo substituentu skupiny α a substituentu skupiny β ;

R^2 je 5- alebo 6- členná aromatická heterocyklická skupina, ktorá obsahuje jeden alebo dva atómy dusíka, pričom táto skupina je prípadne substituovaná aspoň jedným substituentom vybraným zo substituentu skupiny α a substituentu skupiny β ; a

R^3 je skupina všeobecného vzorca IIa, alebo všeobecného vzorca IIb, kde m je 1

D je skupina $>C(R^5)-$, kde R^5 je vybrané zo skupiny pozostávajúcej z atómov vodíka, substituentu skupiny α a substituentu skupiny β , a E je atóm dusíka a

R^4 je 1 alebo 2 substituenty, ktoré sú nezávisle vybrané zo skupiny pozostávajúcej zo substituentu skupiny α , substituentu skupiny β a substituentu skupiny γ^1 , kde substituent skupiny γ^1 pozostáva z oxo skupín, hydroxyimino skupín, nižších alkoxyimino skupín, nižších alkylénových skupín, nižších alkyléndioxylových skupín, nižších alkylsulfínylových skupín, nižších

alkylsulfonylových skupín a arylových skupín, ktoré sú prípadne substituované aspoň jedným substituentom vybratým zo substituentu skupiny α a substituentu skupiny β .

28. Zlúčenina podľa nároku 1, alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, ester alebo iný derivát, kde:

R^1 je fenylová alebo naftylová skupina, pričom tieto skupiny sú prípadne substituované aspoň jedným substituentom vybratým zo substituentu skupiny α a substituentu skupiny β ; a

R^2 je pyridylová alebo pyrimidinylová skupina, pričom tieto skupiny sú prípadne substituované aspoň jedným substituentom vybratým zo skupiny pozostávajúcej zo substituentu skupiny α a substituentu skupiny β ; a

R^3 je skupina všeobecného vzorca IIa, alebo všeobecného vzorca IIb, kde

m je 1

D je skupina $>C(R^5)-$, kde R^5 je vybraté zo skupiny pozostávajúcej z atómov vodíka, substituentu skupiny α a substituentu skupiny β , a E je atóm dusíka a

R^4 je substituent vybratý zo skupiny pozostávajúcej z hydroxylových skupín, atómov halogénu, nižších alkoxylových skupín, nižších alkyltiolových skupín, halogén- nižších alkoxylových skupín, nižších alkylových skupín, halogén-nižších alkylových skupín, oxo skupín, arylových skupín, ktoré sú prípadne substituované aspoň jedným substituentom vybratým zo substituentu skupiny α a substituentu skupiny β , nižších alkyléndioxylových skupín, nižších alkylénových skupín a nižších alkylsulfonylových skupín.

29. Zlúčenina podľa nároku 1, alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, ester alebo iný derivát, kde:

R^1 je fenylová skupina, ktorá je prípadne substituovaná aspoň jedným substituentom vybratým zo substituentu skupiny α^1 definovanej ďalej a substituentu skupiny β^1 definovanej ďalej,

substituent skupiny α^1 pozostáva z atómov halogénu, nižších alkoxylových skupín, halogén- nižších alkoxylových skupín a skupín $-NR^aR^b$, kde jeden z R^a a R^b predstavuje atóm vodíka alebo nižšiu alkylovú skupinu a druhé predstavuje atóm vodíka, nižšiu alkylovú skupinu, alebo aralkylovú skupinu, pričom nižšie alkylové skupiny, nižšie alkoxylové skupiny, halogén- nižšie alkoxylové skupiny a aralkylové skupiny zodpovedajú definícii v nároku 1 a

substituent skupiny β^1 pozostáva z nižších alkylových skupín, halogén- nižších alkylových skupín, hydroxy- nižších alkylových skupín, nitro- nižších alkylových skupín, amino- nižších alkylových skupín, nižších alkylamino- nižších alkylových skupín, di(nižšiu alkyl)amino- nižších alkylových skupín a aralkylamino- nižších alkylových skupín, pričom nižšie alkylové skupiny, halogén- nižšie alkylové skupiny, alkylové zvyšky v hydroxy- nižších alkylových skupinách, nitro- nižšie alkylové skupiny, amino- nižšie alkylové skupiny, nižšie alkylamino- nižšie alkylové skupiny a di(nižšie alkyl)amino- nižšie alkylové skupiny a alkylové a aralkylové zvyšky aralkylamino- nižších alkylových skupín zodpovedajú definícii v nároku 1;

R^2 je 4-pyridylová alebo 4-pyrimidinylová skupina, pričom táto skupina je prípadne substituovaná aspoň jedným substituentom vybratým zo skupiny pozostávajúcej zo substituentu skupiny α a substituentu skupiny β ; a

R^3 je skupina všeobecného vzorca IIa, alebo všeobecného vzorca IIb, kde

m je 1

D je skupina $>C(R^5)-$, kde R^5 je vybraté zo skupiny pozostávajúcej z

atómov vodíka, substituentu skupiny α a substituentu skupiny β , a E je atóm dusíka a

R^4 je substituent vybraný zo skupiny pozostávajúcej z hydroxylových skupín, atómov halogénu, nižších alkoxylových skupín, nižších alkyltiolových skupín, halogén- nižších alkoxylových skupín, nižších alkylových skupín, halogén-nižších alkylových skupín, oxo skupín, arylových skupín, ktoré sú prípadne substituované aspoň jedným substituentom vybraným zo substituentu skupiny α a substituentu skupiny β , nižších alkyléndioxylových skupín, nižších alkylénových skupín a nižších alkylsulfonylových skupín.

30. Zlúčenina podľa nároku 1, alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, ester alebo iný derivát, kde:

R^1 je fenylová skupina, ktorá je prípadne substituovaná aspoň jedným substituentom vybraným zo skupiny pozostávajúcej z atómov halogénu, halogén- nižších alkylových skupín definovaných v nároku 1 a halogén-nižších alkoxylových skupín;

R^2 je 4-pyridylová alebo 4-pyrimidinylová skupina, pričom táto skupina je prípadne substituovaná na pozícii 2-substituentom vybraným zo skupiny pozostávajúcej zo substituentu skupiny α a substituentu skupiny β ; a

R^3 je skupina všeobecného vzorca IIa, kde

m je 1

D je skupina $>C(R^5)-$, kde R^5 je vybrané zo skupiny pozostávajúcej z atómov vodíka, substituentu skupiny α a substituentu skupiny β , a E je atóm dusíka a

R^4 je substituent vybraný zo skupiny pozostávajúcej z hydroxylových skupín, atómov fluóru, atómov chlóru, metoxylových skupín, etoxylových skupín, propoxylových skupín, metylových skupín, etylových skupín,

propylových skupín a fenylových skupín, ktoré sú prípadne substituované aspoň jedným substituentom vybratým zo substituentu skupiny α a substituentu skupiny β .

31. Zlúčenina podľa nároku 1, alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, ester alebo iný derivát, kde:

R^1 je substituent vybratý zo skupiny pozostávajúcej z fenyly, 4-fluórfenyly, 3-fluórfenyly, 3-chlórfenyly, 3, 4-difluórfenyly, 3,4,5-trifluórfenyly, 3-chlór-4-fluórfenyly, 3-difluórmetoxyfenyly a 3-trifluórmetylfenyly,

R^2 je 4-pyridylová alebo 4-pyrimidinylová skupina, pričom tieto skupiny sú prípadne substituované v pozícii 2-substituentom vybratým zo skupiny pozostávajúcej z metoxylových, amínových, metylamínových, benzylamínových a α -metylbenzylamínových skupín; a

R^3 je skupina všeobecného vzorca IIa, kde

m je 1

D je skupina $>C(R^5)-$, kde R^5 je vybraté zo skupiny pozostávajúcej z atómov vodíka, substituentu skupiny α a substituentu skupiny β , a E je atóm dusíka a

R^4 je substituent vybratý zo skupiny pozostávajúcej z metoxylových skupín, metylových skupín, etylových skupín, propylových skupín a fenylových skupín.

32. Zlúčenina podľa nároku 1, alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, ester alebo iný derivát, kde:

R^1 je arylová skupina, ktorá je prípadne substituovaná aspoň jedným substituentom vybratým zo substituentu skupiny α a substituentu skupiny β ;

R^2 je 5- alebo 6- členná aromatická heterocyklická skupina, ktorá obsahuje jeden alebo dva atómy dusíka, pričom táto skupina je prípadne substituovaná aspoň jedným substituentom vybratým zo substituentu skupiny α a substituentu skupiny β ; a

R^3 je skupina všeobecného vzorca IIa, alebo všeobecného vzorca IIb kde

m je 1

D je skupina $>C(R^5)-$, kde R^5 je vybraté zo skupiny pozostávajúcej z atómov vodíka, substituentu skupiny α a substituentu skupiny β , a E je atóm dusíka a

R^4 je substituent vybratý zo skupiny pozostávajúcej aryloxylových skupín, ktoré sú prípadne substituované aspoň jedným substituentom vybratým zo substituentu skupiny α a substituentu skupiny β , alkylidénových skupín a aralkylidénových skupín.

33. Zlúčenina podľa nároku 1, alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, ester alebo iný derivát, kde:

R^1 je fenylová, alebo naftylová skupina, pričom tieto skupiny sú prípadne substituované aspoň jedným substituentom vybratým zo substituentu skupiny α a substituentu skupiny β ;

R^2 je pyridylová alebo pyrimidinylová skupina, pričom táto skupina je prípadne substituovaná aspoň jedným substituentom vybratým zo skupiny pozostávajúcej zo substituentu skupiny α a substituentu skupiny β ; a

R^3 je skupina všeobecného vzorca IIa, alebo všeobecného vzorca IIb, kde

m je 1

D je skupina $>C(R^5)-$, kde R^5 je vybraté zo skupiny pozostávajúcej z atómov vodíka, substituentu skupiny α a substituentu skupiny β , a E je atóm dusíka a

R^4 je substituent vybratý zo skupiny pozostávajúcej z aryloxylových skupín, ktoré sú prípadne substituované aspoň jedným substituentom vybratým zo substituentu skupiny α a substituentu skupiny β , alkylidenových skupín a aralkylidenových skupín.

34. Zlúčenina podľa nároku 1, alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, ester alebo iný derivát, kde:

R^1 je fenylová skupina, ktorá je prípadne substituovaná aspoň jedným substituentom vybratým zo substituentu skupiny α^1 definovanej ďalej a substituentu skupiny β^1 definovanej ďalej,

substituent skupiny α^1 pozostáva z atómov halogénu, nižších alkoxylových skupín, halogén- nižších alkoxylových skupín a skupín $-NR^aR^b$, kde jedno z R^a a R^b predstavuje atóm vodíka alebo nižšiu alkylovú skupinu a druhé predstavuje atóm vodíka, nižšiu alkylovú skupinu alebo aralkylovú skupinu, pričom nižšie alkylové skupiny, nižšie alkoxylové skupiny, halogén- nižšie alkoxylové skupiny a aralkylové skupiny zodpovedajú definícii v nároku 1 a

substituent skupiny β^1 pozostáva z nižších alkylových skupín, halogén- nižších alkylových skupín, hydroxy- nižších alkylových skupín, nitro- nižších alkylových skupín, amino- nižších alkylových skupín, nižších alkylamino- nižších alkylových skupín, di(nižšiu alkyl)amino- nižších alkylových skupín a aralkylamino- nižších alkylových skupín, pričom nižšie alkylové skupiny, halogén- nižšie alkylové skupiny, alkylové zvyšky v hydroxy- nižších alkylových skupinách, nitro- nižšie alkylové skupiny, amino- nižšie alkylové skupiny, nižšie alkylamino- nižšie alkylové skupiny a di(nižšie alkyl)amino- nižšie alkylové skupiny a alkylové a aralkylové zvyšky aralkylamino- nižších alkylových skupín zodpovedajú definícii v nároku 1;

R^2 je 4-pyridylová alebo 4-pyrimidinylová skupina, pričom táto skupina je prípadne substituovaná aspoň jedným substituentom vybratým zo skupiny pozostávajúcej zo substituentu skupiny α a substituentu skupiny β ; a

R^3 je skupina všeobecného vzorca IIa, alebo všeobecného vzorca IIb, kde

m je 1

D je skupina $>C(R^5)-$, kde R^5 je vybraté zo skupiny pozostávajúcej z atómov vodíka, substituentu skupiny α a substituentu skupiny β , a E je atóm dusíka a

R^4 je substituent vybratý zo skupiny pozostávajúcej z aryloxylových skupín, ktoré sú prípadne substituované aspoň jedným substituentom vybratým zo substituentu skupiny α a substituentu skupiny β , alkylidénových skupín a aralkylidénových skupín.

35. Zlúčenina podľa nároku 1, alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, ester alebo iný derivát, kde:

R^1 je fenylová skupina, ktorá je prípadne substituovaná aspoň jedným substituentom vybratým zo skupiny pozostávajúcej z atómov halogénu, halogén- nižších alkylových skupín definovaných v nároku 1 a halogén- nižších alkoxylových skupín;

R^2 je 4-pyridylová alebo 4-pyrimidinylová skupina, pričom tieto skupiny sú prípadne substituované na pozícii 2-substituentom vybratým zo skupiny pozostávajúcej zo substituentu skupiny α a substituentu skupiny β ; a

R^3 je skupina všeobecného vzorca IIa, kde
m je 1

D je skupina $>C(R^5)-$, kde R^5 je vybraté zo skupiny pozostávajúcej z

atómov vodíka, substituentu skupiny α a substituentu skupiny β , a E je atóm dusíka a

R^4 je substituent vybraný zo skupiny pozostávajúcej z fenoxyllových, metylidénových, etylidénových, propylidénových a benzylidénových skupín.

36. Zlúčenina podľa nároku 1, alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, ester alebo iný derivát, kde:

R^1 je substituent vybraný zo skupiny pozostávajúcej z fenylu, 4-fluórfenylu, 3-fluórfenylu, 3-chlórfenylu, 3, 4-difluórfenylu, 3,4,5-trifluórfenylu, 3-chlór-4-fluórfenylu, 3-difluórmetoxyfenylu a 3-trifluórmetylfenylu;

R^2 je 4-pyridyllová alebo 4-pyrimidinyllová skupina, pričom tieto skupiny sú prípadne substituované na pozícii 2-substituentom vybraným zo skupiny pozostávajúcej z metoxylových, amínových, metylamínových, benzylamínových a α -metylbenzylamínových skupín; a

R^3 je skupina všeobecného vzorca IIa, kde

m je 1

D je skupina $>C(R^5)-$, kde R^5 je vybrané zo skupiny pozostávajúcej z atómov vodíka, substituentu skupiny α a substituentu skupiny β , a E je atóm dusíka a

R^4 je substituent vybraný zo skupiny pozostávajúcej z fenoxyllových, metylidénových, etylidénových, propylidénových a benzylidénových skupín.

37. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 27 až 36, alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, ester alebo iný derivát, kde zlúčenina všeobecného vzorca 1 je zlúčenina všeobecného vzorca I-1, alebo všeobecného vzorca I-3.

38. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 27 až 36, alebo jej farmakologicky

prijateľná soľ, ester alebo iný derivát, kde zlúčenina všeobecného vzorca 1 je zlúčenina všeobecného vzorca I-1.

39. Zlúčenina podľa nároku 1 vybraná z nasledujúcich zlúčenín, alebo ich farmakologicky prijateľná soľ, ester, alebo iný derivát:

2-(3-fluórfenyl)-4-[2-metyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

2-(3-fluórfenyl)-4-[2-fenyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

2-(3-fluórfenyl)-4-[2-metoxi-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

2-(4-fluórfenyl)-4-[2-metyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

2-(4-fluórfenyl)-4-[2-fenyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

2-(4-fluórfenyl)-4-[2-metoxi-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

2-(3-chlórfenyl)-4-[2-metyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

2-(3-chlórfenyl)-4-[2-fenyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

2-(3-chlórfenyl)-4-[2-metoxi-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

4-[2-metyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-2-(3-trifluór-metylfenyl)-1*H*-pyrol,

4-[2-fenyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-2-(3-trifluór-metylfenyl)-1*H*-pyrol,

4-[2-metoxi-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-2-(3-trifluór-metylfenyl)-1*H*-pyrol,

2-(4-fluórfenyl)-4-[2-metyl-3,5,6,8a-tetrahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

2-(4-fluórfenyl)-4-[2-metylidén-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

4-[2-etyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-

(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

4-[2-etyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-2-(3-fluórfenyl)-3-

(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

2-(3-chlórfenyl)-4-[2-etyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-

(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

4-[2-etyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-2-(3-

trifluór-metylfenyl)-1*H*-pyrol,

2-(4-fluórfenyl)-4-[2-propyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-

(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

2-(3-fluórfenyl)-4-[2-propyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-

(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

2-(3-chlórfenyl)-4-[2-propyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizín-7-yl]-3-

(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrol,

4-[2-propyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-2-(3-

trifluór-metylfenyl)-1*H*-pyrol,

4-[2-etyl-3,5,6,8a-tetrahydroindolizín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-

yl)-1*H*-pyrol,

2-(4-fluórfenyl)-4-[2-propyl-3,5,6,8a-tetrahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-

4-yl)-1*H*-pyrol a

2-(4-fluórfenyl)-4-[2-fenyl-3,5,6,8a-tetrahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-

yl)-1*H*-pyrol.

40. Zlúčenina podľa nároku 1 vybraná z 2-(4-fluórfenyl)-4-[(2*R*,8a*S*)-2-fenyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrolu a jeho farmakologicky prijateľných solí, esterov a iných derivátov.

41. Zlúčenina podľa nároku 1 vybraná z 2-(4-fluórfenyl)-4-[(8a*S*)-2-metyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrolu a jeho farmakologicky prijateľných solí, esterov a iných derivátov.

42. Zlúčenina podľa nároku 1 vybraná z 2-(4-fluórfenyl)-4-[(8a*S*)-2-metylidén-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrolu a jeho farmakologicky prijateľných solí, esterov a iných derivátov.

43. Zlúčenina podľa nároku 1 vybraná z 2-(4-fluórfenyl)-4-[(8aS)-2-metyl-3,5,6,8a-tetrahydro-indolylzín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrolu a jeho farmakologicky prijateľných solí, esterov a iných derivátov.
44. Zlúčenina podľa nároku 1 vybraná z 4-[(2S,8aS)-2-etyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolylzín-7-yl]-2-(4-fluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrolu a jeho farmako-logicky prijateľných solí, esterov a iných derivátov.
45. Zlúčenina podľa nároku 1 vybraná z 2-(4-fluórfenyl)-4-[(2S,8aS)-2-propyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolylzín-7-yl]-3-(pyridín-4-yl)-1*H*-pyrolu a jeho farmako-logicky prijateľných solí, esterov a iných derivátov.
46. Farmaceutický prostriedok, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje účinné množstvo farmakologicky účinnej zlúčeniny spolu s nosičom alebo riedidlom, pričom táto farmakologicky aktívna zlúčenina je zlúčenina všeobecného vzorca I, alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, ester alebo iný derivát podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 45.
47. Zlúčenina všeobecného vzorca I, alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, ester alebo iný derivát podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 45 používaná ako liek.ň
48. Zlúčenina všeobecného vzorca I, alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, ester alebo iný derivát podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 45 používaná ako liek na inhibíciu produkcie zápalových cytokínov u cicavcov, ktorým je prípadne človek.
49. Zlúčenina všeobecného vzorca I, alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, ester alebo iný derivát podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 45 používaná ako liek na inhibíciu rezorpcie kostí u cicavcov, ktorým je prípadne človek.
50. Zlúčenina všeobecného vzorca I, alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, ester alebo iný derivát podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 45 používaná ako liek na liečbu alebo prevenciu zápalových ochorení u cicavcov, ktorým je prípadne človek.

51. Zlúčenina všeobecného vzorca I, alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, ester alebo iný derivát podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 45 používaná ako liek na liečbu, alebo prevenciu vírusových ochorení u cicavcov, ktorým je prípadne človek.
52. Zlúčenina všeobecného vzorca I, alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, ester alebo iný derivát podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 45 používaná ako liek na úľavu od bolesti alebo pyrexie u cicavcov, ktorým je prípadne človek.
53. Zlúčenina všeobecného vzorca I, alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, ester alebo iný derivát podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 45 používaná ako liek na liečbu alebo prevenciu chronickej reumatickej artritídy u cicavcov, ktorým je prípadne človek.
54. Zlúčenina všeobecného vzorca I, alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, ester alebo iný derivát podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 45 používaná ako liek na liečbu, alebo prevenciu osteoartritídy u cicavcov, ktorým je prípadne človek.
55. Zlúčenina všeobecného vzorca I, alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, ester alebo iný derivát podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 45 používaná ako liek na liečbu alebo prevenciu rakoviny u cicavcov, ktorým je prípadne človek.
56. Zlúčenina všeobecného vzorca I, alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, ester alebo iný derivát podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 45 používaná ako liek na liečbu alebo prevenciu hepatitídy u cicavcov, ktorým je prípadne človek.
57. Zlúčenina všeobecného vzorca I, alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, ester alebo iný derivát podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 45 používaná ako liek na liečbu alebo prevenciu ochorenia vybraného zo skupiny pozostávajúcej z alergických ochorení, septikémie, lupienky, astmy, degeneratívnej artritídy, Cronovho ochorenia, systémového lupus erytematodes, osteoporózy, vredovej kolitídy, cukrovky, nefritídy, ischemickej choroby srdca,

Alzheimerovej choroby a arteriosklerózy u cicavcov, ktorým je prípadne človek.

58. Použitie aspoň jednej zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmakologicky prijateľnej soli, esteru alebo iného derivátu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 45 na výrobu lieku na inhibíciu produkcie zápalových cytokínov u cicavcov, ktorým je prípadne človek.

59. Použitie aspoň jednej zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmakologicky prijateľnej soli, esteru alebo iného derivátu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 45 na výrobu lieku na inhibíciu rezorpcie kostí u cicavcov, ktorým je prípadne človek.

60. Použitie aspoň jednej zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmakologicky prijateľnej soli, esteru alebo iného derivátu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 45 na výrobu lieku na liečbu alebo prevenciu zápalových ochorení u cicavcov, ktorým je prípadne človek.

61. Použitie aspoň jednej zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmakologicky prijateľnej soli, esteru alebo iného derivátu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 45 na výrobu lieku na liečbu, alebo prevenciu vírusových ochorení u cicavcov, ktorým je prípadne človek.

62. Použitie aspoň jednej zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmakologicky prijateľnej soli, esteru alebo iného derivátu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 45 na výrobu lieku na úľavu od bolesti alebo pyrexie u cicavcov, ktorým je prípadne človek.

63. Použitie aspoň jednej zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmakologicky prijateľnej soli, esteru alebo iného derivátu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 45 na výrobu lieku na liečbu, alebo prevenciu chronickej reumatickej artritídy u cicavcov, ktorým je prípadne človek.

64. Použitie aspoň jednej zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej

farmakologicky prijateľnej soli, esteru alebo iného derivátu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 45 na výrobu lieku na liečbu alebo prevenciu osteoartritídy u cicavcov, ktorým je prípadne človek.

65. Použitie aspoň jednej zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmakologicky prijateľnej soli, esteru alebo iného derivátu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 45 na výrobu lieku na liečbu alebo prevenciu rakoviny u cicavcov, ktorým je prípadne človek.

66. Použitie aspoň jednej zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmakologicky prijateľnej soli, esteru alebo iného derivátu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 45 na výrobu lieku na liečbu alebo prevenciu hepatitídy u cicavcov, ktorým je prípadne človek.

67. Použitie aspoň jednej zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmakologicky prijateľnej soli, esteru alebo iného derivátu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 45 na výrobu lieku na liečbu alebo prevenciu ochorenia vybraného zo skupiny pozostávajúcej z alergických ochorení, septikémie, lupienky, astmy, degeneratívnej artritídy, Crohnovej choroby, systémového lupus erytematodes, osteoporózy, vredovej kolitídy, cukrovky, nefritídy, ischemickej choroby srdca, Alzheimerovej choroby a arteriosklerózy u cicavcov, ktorým je prípadne človek.

68. Spôsob inhibície produkcie zápalových cytokínov u cicavcov, ktorým je prípadne človek, **vyznačujúci sa tým**, že zahŕňa podanie účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmakologicky prijateľnej soli, esteru alebo iného derivátu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 45 tomuto cicavcovi.

69. Spôsob inhibície rezorpcie kostí u cicavcov, ktorým je prípadne človek, postihnutý týmto stavom, **vyznačujúci sa tým**, že zahŕňa podanie účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmakologicky prijateľnej soli, esteru alebo iného derivátu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 45 tomuto cicavcovi.

70. Spôsob inhibície liečby alebo prevencie zápalových ochorení u cicavcov, ktorým je prípadne človek, postihnutého týmto stavom, **vyznačujúci sa tým**, že zahŕňa podanie účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca I, alebo jej farmakologicky prijateľnej soli, esteru alebo iného derivátu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 45 tomuto cicavcovi.
71. Spôsob inhibície liečby, alebo prevencie vírusových ochorení u cicavcov, ktorým je prípadne človek, postihnutý týmto stavom, **vyznačujúci sa tým**, že zahŕňa podanie účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmakologicky prijateľnej soli, esteru alebo iného derivátu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 45 tomuto cicavcovi.
72. Spôsob úľavy od bolesti alebo pyrexie u cicavcov, ktorým je prípadne človek, postihnutý týmto stavom, **vyznačujúci sa tým**, že zahŕňa podanie účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmakologicky prijateľnej soli, esteru alebo iného derivátu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 45 tomuto cicavcovi.
73. Spôsob inhibície liečby alebo prevencie chronickej reumatickej artritídy u cicavcov, ktorým je prípadne človek, postihnutý týmto stavom, **vyznačujúci sa tým**, že zahŕňa podanie účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmakologicky prijateľnej soli, esteru alebo iného derivátu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 45 tomuto cicavcovi.
74. Spôsob inhibície liečby alebo prevencie osteoartritídy u cicavcov, ktorým je prípadne človek, postihnutý týmto stavom, **vyznačujúci sa tým**, že zahŕňa podanie účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmakologicky prijateľnej soli, esteru alebo iného derivátu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 45 tomuto cicavcovi.
75. Spôsob inhibície liečby alebo prevencie rakoviny u cicavcov, ktorým je prípadne človek, postihnutý týmto stavom, **vyznačujúci sa tým**, že zahŕňa podanie účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej

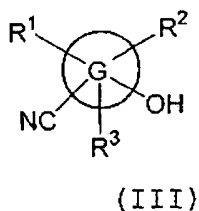
farmakologicky prijateľnej soli, esteru alebo iného derivátu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 45 tomuto cicavcovi.

76. Spôsob inhibície liečby alebo prevencie hepatitídy u cicavcov, ktorým je prípadne človek, postihnutý týmto stavom, **vyznačujúci sa tým**, že zahŕňa podanie účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmakologicky prijateľnej soli, esteru alebo iného derivátu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 45 tomuto cicavcovi.

77. Spôsob inhibície liečby, alebo prevencie ochorenia vybraného zo skupiny pozostávajúcej z alergických ochorení, septikémie, lupienky, astmy, degeneratívnej artritídy, Cronovho ochorenia, systémového lupus erytematodes, osteoporózy, vredovej kolitídy, cukrovky, nefritídy, ischemickej choroby srdca, Alzheimerovej choroby a arteriosklerózy u cicavcov, ktorým je prípadne človek, postihnutého týmto stavom, **vyznačujúci sa tým**, že zahŕňa podanie účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmakologicky prijateľnej soli, esteru alebo iného derivátu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 45 tomuto cicavcovi.

78. Spôsob prípravy zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 45, **vyznačujúci sa tým**, že zahŕňa nasledujúcej kroky:

(a) zlúčenina všeobecného vzorca III:

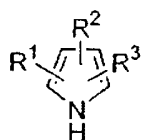


v ktorej R^1 , R^2 a R^3 zodpovedajú definíciám uvedeným v ktoromkoľvek z nárokov 1 až 45, G predstavuje pyrrolidínový kruh a kyano a hydroxylový substituent na tomto pyrrolidínovom kruhu je na atónoch uhlíka v kruhu, ktoré susedia s dusíkovým atómom kruhu, sa nechá reagovať tak, že dôjde k eliminácii kyanovodíka a vody zo zlúčeniny všeobecného vzorca III tak, že

vznikne požadovaná zlúčenina všeobecného vzorca I; a

(b) prípadne sa zlúčenina všeobecného vzorca I získaná v kroku (a) nechá reagovať tak, že dôjde k jednej alebo viacerým reakciám tak, že sa premení jeden alebo viac zo substituentov R^1 , R^2 a R^3 na iné substituenty spadajúce do definície uvedených skupín a/alebo sa premení zlúčenina všeobecného vzorca I na soľ, ester alebo iný derivát.

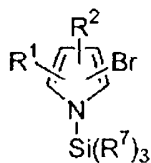
79. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I', alebo jej soli, esteru alebo iného farmakologicky prijateľného derivátu:



(I')

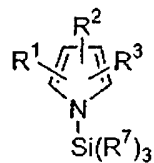
v ktorej R^1 , R^2 a R^3 zodpovedajú definíciám uvedeným v ktoromkoľvek z nárokov 1 až 45, **vyznačujúci sa tým**, že zahŕňa nasledujúce kroky:

(a) litiáciu zlúčeniny všeobecného vzorca IV:



(IV)

kde R^1 a R^2 zodpovedajú definícii uvedenej vyššie a každé R^7 je rovnaké alebo rôzne a každé z nich predstavuje atóm vodíka, nižšiu alkylovú skupinu definovanú v nároku 1, arylovú skupinu definovanú v nároku 1, alebo aralkylovú skupinu definovanú v nároku 1, a potom reakciu takto získaného litiovaného derivátu so zlúčeninou R^3-L , kde R^3 zodpovedá definícii uvedenej vyššie a L je skupina, ktorá je schopná odstúpiť ako nukleofilný zvyšok, čím sa získa zlúčenina všeobecného vzorca V:



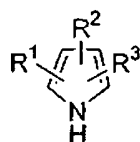
(V)

kde R^1 , R^2 , R^3 a R^7 zodpovedajú definíciám uvedeným vyššie; a

(b) uskutočnenie desilylačnej reakcie so zlúčeninou všeobecného vzorca V získanej v kroku (a) tak, že sa získa požadovaná zlúčenina všeobecného vzorca I'; a

(c) prípadne sa zlúčenina všeobecného vzorca I' získaná v kroku (b) nechá reagovať tak, že dôjde k jednej alebo viacerým reakciám tak, že sa premení jeden, alebo viac zo substituentov R^1 , R^2 a R^3 na iné substituenty spadajúce do definície uvedených skupín a/alebo sa premení zlúčenina všeobecného vzorca I' na soľ, ester alebo j iný derivát.

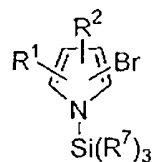
80. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I', alebo jej soli, esteru alebo iného farmakologicky prijateľného derivátu:



(I')

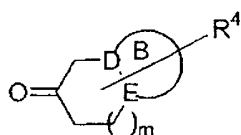
v ktorej R^1 , R^2 a R^3 zodpovedajú definíciám uvedeným v ktoromkoľvek z nárokov 1 až 45, **vyznačujúci sa tým**, že zahŕňa nasledujúce kroky:

(a) litiáciu zlúčeniny všeobecného vzorca IV:

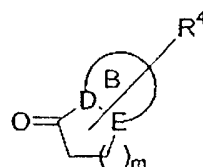


(IV)

kde R^1 a R^2 zodpovedajú definícii uvedenej vyššie a R^7 zodpovedá definícii uvedenej v nároku 79, a potom reakciu takto získaného litiovaného derivátu so zlúčeninou všeobecného vzorca VI, alebo so zlúčeninou všeobecného vzorca VII:

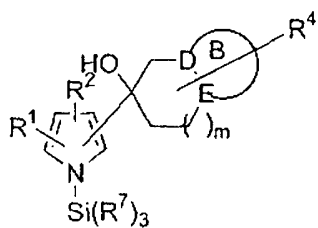


(VI)

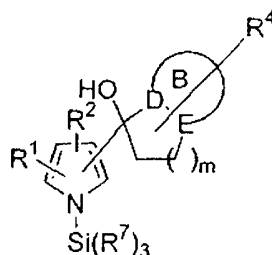


(VII)

kde B, D, E, R^4 a m zodpovedajú definíciám uvedeným v ktoromkoľvek z nárokov 1 až 45, čím sa získa zlúčenina všeobecného vzorca VIII, alebo všeobecného vzorca IX:



(VIII)



(IX)

kde R^1 , R^2 , R^4 , R^7 , B, D, E, a m zodpovedajú definíciám uvedeným vyššie; a

(b) postupné uskutočnenie krokov dehydratácie a dezyliácie so zlúčeninou všeobecného vzorca VIII, alebo všeobecného vzorca IX získanou v kroku (a), čím bola získaná požadovaná zlúčenina všeobecného vzorca I' ; a

(c) prípadne sa zlúčenina všeobecného vzorca I' získaná v kroku (b) nechá reagovať tak, že dôjde k jednej alebo viac reakciám tak, že sa premení jeden alebo viac zo substituentov R^1 , R^2 a R^3 na iné substituenty spadajúce do definície uvedených skupín a/alebo sa premení zlúčenina všeobecného vzorca I' na soľ, ester alebo iný derivát.