

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

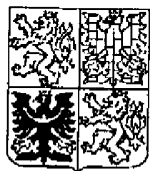
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

**1929-98**

(19)

ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLŮVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **06. 11. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **21.12.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/008988**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12. 05. 99**  
(Věstník č. 5/99)

(86) PCT číslo: **PCT/IB96/01192**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/23482**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>:

**C 07 D 487/04**

**A 61 K 31/495**

// (C 07 D 487/04,

C 07 D 241:00, C 07 D 209:00)

(71) Přihlašovatel:

PFIZER INC., New York, NY, US;

(72) Původce:

Sanner Mark A., Old Saybrook, CT, US;

(74) Zástupce:

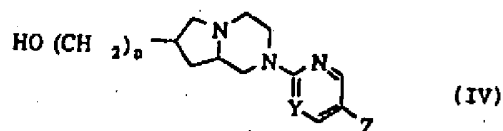
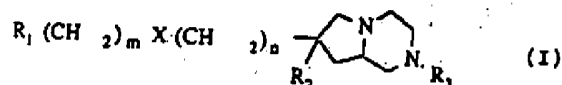
Hořejš Milan Dr. Ing., Národní 32, Praha 1,  
11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**2,7-Substituované oktahydropyrrolo[1,2-  
a]pyrazinové deriváty, meziprodukty pro  
jejich výrobu a farmaceutické prostředky  
na jejich bázi**

(57) Anotace:

2,7-Substituované oktahydropyrrolo[1,2-  
a]pyrazinové deriváty obecného vzorce I, kde  
substituenty mají specifické významy,  
všechny jejich stereoisomery a farmaceuticky  
vhodné soli těchto sloučenin. Tyto sloučeniny  
jsou ligandy podtypů receptoru dopamínu, ze-  
jména receptoru dopamínu D<sub>4</sub>, v těle živoči-  
chů, a jsou proto užitečné pro léčbu poruch  
dopaminového systému. Farmaceutické  
prostředky na bázi těchto sloučenin. Slouče-  
niny obecného vzorce IV, kde n je číslo 0 nebo  
1; Y je CH nebo dusík; a Z je chlor nebo fluor;  
a všechny jejich stereoisomery, užitečné jako  
meziprodukty pro výrobu sloučenin obecného  
vzorce I.



CZ 1929-98 A3

01-1059-98-Ho

2,7-Substituované oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinové deriváty, meziprodukty pro jejich výrobu a farmaceutické prostředky na jejich bázi

#### Oblast techniky

Vynález se týká farmakologicky účinných 2,7-substituovaných oktahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazinových derivátů, jejich adičních solí s kyselinami a určitých prekurzorů těchto látek a farmaceutických prostředků na jejich bázi. Tyto sloučeniny jsou ligandy podtypů receptoru dopaminu, zejména receptoru dopaminu  $D_4$ , a jsou proto užitečné při léčbě poruch dopaminového systému.

#### Dosavadní stav techniky

Metodami molekulární biologie byla prokázána existence několika podtypů receptoru dopaminu. Bylo zjištěno, že podtyp receptoru dopaminu  $D_1$  se vyskytuje v alespoň dvou oddělených formách. Byly rovněž objeveny dvě formy podtypu receptoru  $D_2$  a alespoň jedna forma podtypu receptoru  $D_3$ . Později byly také popsány podtypy receptoru  $D_4$  (Van Tol et al., Nature, Londýn, Velká Británie, 1991, 350, 610) a  $D_5$  (Sunahara et al., Nature, Londýn, Velká Británie, 1991, 350, 614).

Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou ligandy podtypů receptoru dopaminu, zejména receptoru dopaminu  $D_4$ , a jsou proto užitečné při léčbě nebo prevenci poruch dopaminového systému.

Receptory dopaminu  $D_4$  jsou více rozšířeny v mozku schizofrenických pacientů (Seeman et al. Nature, 1993, 365,

441) vzhledem k normální kontrole. Antagonisty receptoru dopaminu jsou užitečné pro léčbu psychotických poruch, jako je schizofrenie. Sloučeniny podle vynálezu, které jsou ligandy podtypů receptoru dopaminu, zejména receptoru dopaminu  $D_4$ , jsou tudíž vhodné pro léčbu nebo prevenci psychotických poruch, jako je zejména afektivní psychosa, schizofrenie a schizoafektivní poruchy.

Jelikož receptory dopaminu řídí velký počet farmakologických procesů, přičemž ne všechny tyto procesy jsou v současné době známe, je možné, že sloučeniny, které mají účinek na receptor dopaminu  $D_4$ , mohou uplatňovat celou řadou terapeutických účinků u živočichů.

Ve WO 94/10162 (zveřejněné 11. května 1994) a WO 94/10145 (zveřejněné 11. května 1994) se uvádí, že ligandy dopaminu jsou použitelné při léčení a/nebo prevenci chorob dopaminového systému, jako je schizofrenie, nausea, Parkinsonova choroba, tardivní dyskinese a extrapyramidové vedlejší účinky spojené s léčbou konvenčními neuroleptickými činidly, neuroleptický maligní syndrom a poruchy hypothalamo-hypofýsární funkce, jako je hyperprolaktinémie a amenorrhea.

Má se za to, že motilita horního gastrointestinálního traktu je řízena dopaminovým systémem. Sloučenin podle vynálezu je tedy možno použít při prevenci a/nebo léčení gastrointestinálních poruch a pro usnadňování vyprazdňování žaludku.

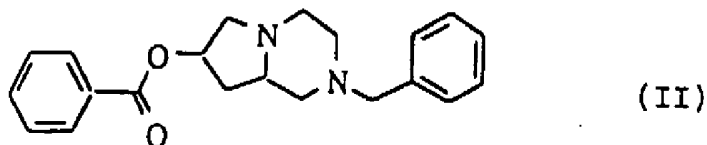
Bylo zjištěno, že látky vyvolávající závislost, jako je kokain a amfetamin, interagují s dopaminovým systémem. Sloučeniny schopné působit proti tomuto účinku, včetně sloučenin podle tohoto vynálezu, tedy mohou být cennými při prevenci nebo snižování závislosti na látkách, které takovou závislost vyvolávají.

Je známo, že dopamin je periferním vasodilatátorem. Tak bylo například zjištěno, že vykazuje dilatační účinek na renální cévní řečiště. To znamená, že sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou být užitečné při ovlivňování vaskulárního krevního toku.

Bylo pozorováno, že mRNA receptoru dopaminu je přítomna v srdci a velkých cévách krysy. To naznačuje, že ligandy receptoru dopaminu hrají úlohu při řízení kardiovaskulární funkce. Tato úloha spočívá buď v tom, že ovlivňují kontraktilitu srdečního a hladkého svalstva nebo modulují sekreci vasoaktivních látek. Sloučeniny podle vynálezu proto mohou přispívat k prevenci a/nebo léčení takových stavů, jako je hypertenze nebo městnavé srdeční selhání.

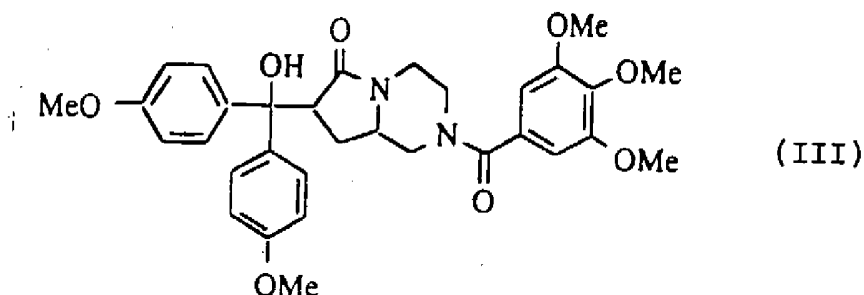
Byla pozorována přítomnost mRNA receptorů D4 v sítnici krysy (Cohen et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 1992, 89, 12093), což naznačuje, že dopamin a receptory D4 hrají úlohu ve funkci očí. Sloučeniny podle tohoto vynálezu tedy mohou být užitečné při léčbě očních chorob. Kromě toho receptory D4 mají vliv na biosyntézu melatoninu v sítnici kuřat (Zawilska, Nowak, Neuroscience Lett., 1994, 166, 203), a jelikož se melatonin používá při léčbě poruch spánku, sloučeniny podle vynálezu mohou být rovněž užitečné pro léčbu poruch spánku.

Diafi et al. (J. Het. Chem. 1990, 27, 2181) popisují určité 2,7-substituované pyrrolo[1,2-a]pyrazinové deriváty vzorce II



pro něž však není nárokována žádná biologická účinnost.

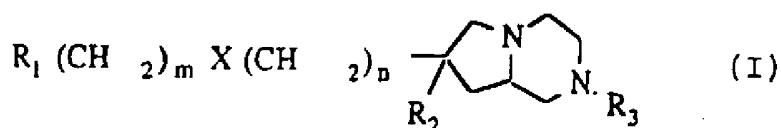
Nakamura et al. (japonská patentová přihláška JP05097819 A2 930420, zveřejněná 20. dubna 1993) popisují deriváty a analogy sloučeniny vzorce III



které jsou antagonisty aktivačního faktoru krevních destiček (PAF), pro léčbu astmatu a kardiovaskulárních chorob.

#### Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou 2,7-substituované oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinové deriváty obecného vzorce I



kde

$R_1$  představuje fenylskupinu, naftylskupinu, benzoxazolonylskupinu, indolylskupinu, indolonylskupinu, benzimidazolonylskupinu, chinolylskupinu, furylskupinu, benzofurylskupinu, thienylskupinu, benzothienylskupinu, oxazolonylskupinu nebo benzoxazolonylskupinu;

$R_2$  představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

$R_3$  představuje fenylskupinu, pyridylskupinu, pyrimidi-

nylskupinu, pyrazinylskupinu nebo pyridazinylskupinu;

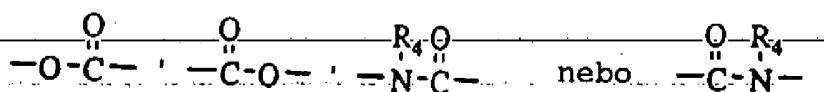
$R_4$  představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

$R_5$  představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

příčemž

každá ze skupin  $R_1$  a  $R_3$  je nezávisle popřípadě substituována jedním až čtyřmi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru skládajícího se z fluoru, chloru, bromu, jodu, kyanoskupiny, nitroskupiny, thiokyanoskupiny, skupiny vzorce  $-SR_4$ ,  $-SOR_4$ ,  $-SO_2R_4$  a  $-NHSO_2R_4$ , alkoxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, skupiny vzorce  $-NR_4R_5$ ,  $-NR_4COR_5$  a  $-CONR_4R_5$ , fenylskupiny, skupiny vzorce  $-COR_4$  a  $COOR_4$ , alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku substituované 1 až 6 atomy halogenu, cykloalkylskupiny se 3 až 6 atomy uhlíku a trifluormethoxyskupiny;

$X$  představuje kyslík, síru, skupinu  $SO$ ,  $SO_2$ ,  $NR_4$ ,  $C=O$ ,  $CH(OH)$ ,  $CHR_4$ ,



$m$  představuje číslo 0, 1 nebo 2; a

$n$  představuje číslo 0, 1 nebo 2;

všechny jejich stereoisomery a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin.

Podle jiného aspektu jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, kde

$R_1$  představuje fenylskupinu, naftylskupinu, benzoxazolonylskupinu, indolylskupinu, indolonylskupinu, benzimidazolylskupinu nebo chinolylskupinu;

každá ze skupin  $R_1$  a  $R_3$  je nezávisle popřípadě substituována jedním až třemi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru skládajícího se z fluoru, chloru, bromu, jodu, kyanoskupiny, skupiny  $-NR_4R_5$ , alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, skupiny  $-COOR_4$ ,  $-CONR_4R_5$ , alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku substituované 1 až 6 atomy halogenu, cykloalkylskupiny se 3 až 6 atomy uhlíku a trifluormethoxy skupiny;

$R_2$  představuje atom vodíku nebo methylskupinu;

X představuje kyslík, skupinu  $C=O$ ,  $CHOH$ ,  $-C(=O)O$  nebo  $CH_2$ ;

m představuje číslo 0 nebo 1; a

n představuje číslo 0 nebo 1;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Podle dalšího aspektu jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, kde  $R_1$  představuje fenylskupinu nebo substituovanou fenylskupinu;  $R_3$  představuje substituovanou nebo nesubstituovanou fenylskupinu, pyridylskupinu nebo pyrimidinylskupinu; X představuje kyslík, skupinu  $-C(=O)O-$  nebo  $CH_2$ ; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Podle dalšího aspektu jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, kde  $R_2$  představuje vodík; X představuje kyslík; m představuje číslo 0; a n představuje číslo 1; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Podle dalšího aspektu jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, kde  $R_2$  představuje vodík; X představuje kyslík; m představuje číslo 1; a n představuje číslo 0; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Podle dalšího aspektu jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, kde  $R_2$  představuje vodík; X představuje skupinu  $-C(=O)O-$ ; m představuje číslo 0; a n představuje číslo 0; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Podle dalšího aspektu jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, kde  $R_1$  představuje fluorfenylskupinu, difluorfenylskupinu nebo kyanofenylskupinu;  $R_3$  představuje chlorpyridinylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Podle dalšího aspektu jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, kde  $R_1$  představuje fluorfenylskupinu, difluorfenylskupinu nebo kyanofenylskupinu;  $R_3$  představuje fluorpyrimidinylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Podle dalšího aspektu jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, kde  $R_1$  představuje fluorfenylskupinu, difluorfenylskupinu nebo kyanofenylskupinu;  $R_3$  představuje chlorpyridinylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Podle dalšího aspektu jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, kde  $R_1$  představuje fluorfenyl-

skupinu, difluorfenylskupinu nebo kyanofenylskupinu;  $R_3$  představuje fluorpyrimidinylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Podle dalšího aspektu jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, kde  $R_1$  představuje fluorfenylskupinu, difluorfenylskupinu nebo kyanofenylskupinu;  $R_3$  představuje chlorpyridinylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Podle dalšího aspektu jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, kde  $R_1$  představuje fluorfenylskupinu, difluorfenylskupinu nebo kyanofenylskupinu;  $R_3$  představuje fluorpyrimidinylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Podle dalšího aspektu jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, kde  $R_3$  představuje 5-chlorpyridin-2-ylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Podle dalšího aspektu jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, kde  $R_3$  představuje 5-fluorpyrimidin-2-ylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Podle dalšího aspektu jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, kde  $R_3$  představuje 5-chlorpyridin-2-ylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Podle dalšího aspektu jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, kde  $R_3$  představuje 5-fluorpyrimidin-2-ylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Podle dalšího aspektu jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, kde  $R_3$  představuje 5-chlorpyridin-2-ylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Podle dalšího aspektu jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, kde  $R_3$  představuje 5-fluorpyrimidin-2-ylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Ze sloučenin podle vynálezu se dává přednost sloučeninám, kterými jsou:

(7S,8aS)-7-(4-fluorfenoxy)methyl-2-(5-chlorpyridin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin;

(7S,8aS)-7-(3,5-difluorfenoxy)methyl-2-(5-chlorpyridin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin;

(7S,8aS)-7-(3-kyanofenoxymethyl)-2-(5-chlorpyridin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin;

(7S,8aS)-7-(4-kyanofenoxymethyl)-2-(5-chlorpyridin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin;

(7S,8aS)-7-(4-fluorbenzyl)oxy-2-(5-chlorpyridin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin;

(7S,8aS)-2-(5-chlorpyridin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-7-ylbenzoát;

(7S,8aS)-7-(4-fluorfenoxymethyl)-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin;

(7S,8aS)-7-(3,5-difluorfenoxymethyl)-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin;

(7S,8aS)-7-(3-kyanofenoxymethyl)-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin;

(7S,8aS)-7-(4-kyanofenoxy)methyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-  
1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin;

(7S,8aS)-7-(4-fluorbenzyl)oxy-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-  
1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin;

(7S,8aS)-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-okta-  
hydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-7-ylbenzoát a

(7S,8aS)-7-(3-kyanobenzyl)oxy-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-  
1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Předmětem tohoto vynálezu jsou sloučeniny obecné-  
ho vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné soli, pro použití  
při léčení nebo prevenci poruch dopaminového systému u sav-  
ců, včetně člověka.

Předmětem tohoto vynálezu jsou dále sloučeniny  
obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné soli, pro  
použití při léčení nebo prevenci psychotických poruch, jako  
je afektivní psychosa, schizofrenie a schizoaktivní porucha,  
u savců, včetně člověka.

Předmětem vynálezu jsou dále také sloučeniny obec-  
ného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné soli pro použití  
jako léčiva pro léčbu nebo prevenci pohybových poruch, jako  
jsou extrapyramidové vedlejší účinky vyvolané neuroleptic-  
kými činidly, neuroleptický maligní syndrom, tardivní dys-  
kinese nebo Gilles De La Tourettův syndrom, u savců, včetně  
člověka.

Předmětem vynálezu jsou dále také sloučeniny obec-  
ného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné soli pro použití

jako léčiva pro léčbu nebo prevenci pohybových poruch, jako jsou Parkinsonova choroba nebo Huntingtonova choroba, u savců, včetně člověka.

Předmětem vynálezu jsou dále také sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné soli pro použití jako léčiva pro léčbu nebo prevenci gastrointestinálních poruch, jako jsou poruchy vylučování žaludeční kyseliny, u savců, včetně člověka.

Předmětem vynálezu jsou dále také sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné soli pro použití jako léčiva pro léčbu nebo prevenci gastrointestinálních poruch, jako je emese, u savců včetně člověka.

Předmětem vynálezu jsou dále také sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné soli pro použití jako léčiva pro léčbu nebo prevenci abúzu chemikálií, závislosti na chemikáliích nebo abúzu jiných látek, u savců, včetně člověka.

Předmětem vynálezu jsou dále také sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné soli pro použití jako léčiva pro léčbu nebo prevenci vaskulárních a kardiovaskulárních chorob, jako je městnavé srdeční selhání a hypertenze, u savců, včetně člověka.

Předmětem vynálezu jsou dále také sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné soli pro použití jako léčiva pro léčbu nebo prevenci očních chorob, u savců, včetně člověka.

Předmětem vynálezu jsou dále také sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné soli pro použití

jako léčiva pro léčbu nebo prevenci poruch spánku, u savců, včetně člověka.

Předmětem tohoto vynálezu je dále také farmaceutický prostředek pro léčbu nebo prevenci poruch dopaminového systému u savců, včetně člověka, který obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodnou sůl v množství účinném pro léčbu nebo prevenci takové poruchy.

Předmětem tohoto vynálezu je dále také farmaceutický prostředek pro léčbu nebo prevenci psychotických poruch, jako je afektivní psychosa, schizofrenie a schizoaktivní porucha, u savců, včetně člověka, který obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodnou sůl v množství účinném pro léčbu nebo prevenci takové poruchy.

Předmětem tohoto vynálezu je dále také farmaceutický prostředek pro léčbu nebo prevenci pohybových poruch, jako jsou extrapyramidové vedlejší účinky vyvolané neuroleptickými činidly, neuroleptický maligní syndrom, tardivní dyskinese nebo Gilles De La Tourettův syndrom, u savců včetně člověka, který obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodnou sůl v množství účinném pro léčbu nebo prevenci takové poruchy.

---

Předmětem tohoto vynálezu je dále také farmaceutický prostředek pro léčbu nebo prevenci pohybových poruch, jako jsou Parkinsonova choroba nebo Huntingtonova choroba, u savců včetně člověka, který obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodnou sůl v množství účinném pro léčbu nebo prevenci takové poruchy.

Předmětem tohoto vynálezu je dále také farmaceutický prostředek pro léčbu nebo prevenci gastrointestinálních poruch, jako jsou poruchy vylučování žaludeční kyseliny,

03.03.99

u savců včetně člověka, který obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodnou sůl v množství účinném pro léčbu nebo prevenci takové poruchy.

Předmětem tohoto vynálezu je dále také farmaceutický prostředek pro léčbu nebo prevenci gastrointestinálních poruch, jako je emese, u savců včetně člověka, který obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodnou sůl v množství účinném pro léčbu nebo prevenci takové poruchy.

Předmětem tohoto vynálezu je dále také farmaceutický prostředek pro léčbu nebo prevenci abúzu chemikálií, závislosti na chemikáliích nebo abúzu jiných látek, u savců včetně člověka, který obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodnou sůl v množství účinném pro léčbu nebo prevenci takové poruchy.

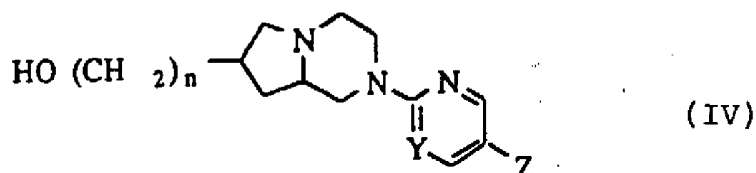
Předmětem tohoto vynálezu je dále také farmaceutický prostředek pro léčbu nebo prevenci vaskulárních a kardiovaskulárních chorob, jako je městnavé srdeční selhání a hypertenze, u savců včetně člověka, který obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodnou sůl v množství účinném pro léčbu nebo prevenci takové poruchy.

Předmětem tohoto vynálezu je dále také farmaceutický prostředek pro léčbu nebo prevenci očních chorob, u savců včetně člověka, který obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodnou sůl v množství účinném pro léčbu nebo prevenci takové poruchy.

Předmětem tohoto vynálezu je dále také farmaceutický prostředek pro léčbu nebo prevenci poruch spánku, u savců včetně člověka, který obsahuje sloučeninu obecného vzorce

I nebo její farmaceuticky vhodnou sůl v množství účinném pro léčbu nebo prevenci takové poruchy.

Podle dalšího aspektu jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce IV



kde

$n$  představuje číslo 0 nebo 1;

$Y$  představuje skupinu CH nebo dusík; a

$Z$  představuje chlor nebo fluor;

a všechny jejich stereoisomery; které jsou užitečné jako meziprodukty pro výrobu sloučenin obecného vzorce I.

Ze sloučenin obecného vzorce IV, které jsou užitečné pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, se dává přednost sloučeninám, kterými jsou:

(7S,8aS)-7-hydroxymethyl-2-(5-chlorpyridin-2-yl)-  
1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropspiro[3.3]heptan-2-ylidene-  
N-[pyridin-2-yl]-Z

(7S,8aS)-7-hydroxymethyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-  
1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropspiro[3.3]heptan-2-ylidene-  
N-[pyrimidin-2-yl]-Z

(7R,8aS)-7-hydroxy-2-(5-chlorpyridin-2-yl)-  
1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropspiro[3.3]heptan-2-ylidene-  
N-[pyridin-2-yl]-Z

(7R,8aS)-7-hydroxy-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-  
1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropspiro[3.3]heptan-2-ylidene-  
N-[pyrimidin-2-yl]-Z

(7S,8aS)-7-hydroxy-2-(5-chlorpyridin-2-yl)-  
1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin, a

(7S,8aS)-7-hydroxy-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-  
1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin.

Do rozsahu tohoto vynálezu také spadají farmaceuticky vhodné adiční soli sloučenin obecného vzorce I s kyselinami. Sloučeniny obecného vzorce I mají bážickou povahu a jsou schopné tvořit různé soli s nejrozličnějšími anorganickými a organickými kyselinami. Kyseliny, kterých se může používat pro přípravu farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami sloučenin obecného vzorce I, jsou kyseliny, které poskytují netoxické adiční soli s kyselinami, tj. soli, které obsahují farmakologicky vhodný anion. Jako příklady těchto solí je možno uvést hydrochloridy, hydrobromidy, hydrojodidy, nitráty, sulfáty, hydrogensulfáty, fosfáty, hydrogenfosfáty, isonikotináty, acetáty, laktáty, salicyláty, citráty, hydrogencitráty, tartráty, pantothenáty, hydrogentartráty, askorbáty, sukcináty, maleáty, fumaráty, glukonáty, glukaronáty, sacharáty, formiáty, benzoáty, glutamáty, methansulfonáty, ethansulfonáty, benzensulfonáty a p-toluensulfonáty.

Pod pojmem "jeden nebo více substituentů", jak se ho používá v tomto popisu, se rozumí jeden substituent až maximální počet možných substituentů, který je dán počtem vazebných míst, které jsou k dispozici.

Odborník v oboru organické chemie rozezná, že určité kombinace substitentů mohou být chemicky nestabilní a těmito kombinacím se vyhne, nebo alternativně pro ochranu citlivých skupin použije dobře známých chránicích skupin.

Pod pojmem "alkyl", jak se ho používá v tomto textu, se rozumí nasycené jednovazné uhlovodíkové zbytky s řetězcem přímým, rozvětveným nebo cyklickým nebo jejich kombinace, pokud není uvedeno jinak.

Pod pojmem "alkoxy", jak se ho používá v tomto textu, se rozumí zbytky vzorce -O-alkyl, kde "alkyl" má výše uvedený význam, pokud není uvedeno jinak.

Sloučeniny obecného vzorce I uvedeného výše obsahují chirální centra, a vyskytují se tedy v různých enantiomerních formách. Do rozsahu vynálezu spadají všechny stereoisomery sloučenin obecného vzorce I a jejich směsi.

Pod pojmem "porucha dopaminového systému" se rozumí porucha, jejíž léčení nebo prevence mohou být uskutečňovány nebo usnadňovány pozměněním (tj. zvýšením nebo snížením) neurotransmise mediované dopaminem.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou ligandy podtypů receptoru dopaminu, zejména receptoru dopaminu D<sub>4</sub>, v těle, a jsou proto užitečné při léčbě nebo prevenci poruch dopaminového systému.

Obecně přijímaným názorem je, že receptory dopaminu jsou významné pro řadu tělesných funkcí u živočichů. Tak se například pozměněné funkce těchto receptorů podílejí na genesi psychosy, narkomanie, spánku, přijímání potravy, učení, paměti, sexuálního chování a krevního tlaku.

Vynález se týká ligandů dopaminu užitečných při léčení nebo prevenci poruch dopaminového systému, jako je schizofrenie, nausea, Parkinsonova choroba, tardivní dyskinese a extrapyramidové vedlejší účinky spojené s léčbou konvenčními neuroleptickými činidly, neuroleptický maligní syndrom

a poruchy hypothalamo-hypofysární funkce, jako je hyperprolaktinémie a amenorrhea.

Má se za to, že motilita horního gastrointestinálního traktu je řízena dopaminovým systémem. Sloučenin podle vynálezu je tedy možno použít při prevenci a/nebo léčení gastrointestinálních poruch a při usnadňování vyprazdňování žaludku.

Bylo zjištěno, že látky vyvolávající závislost, jako je kokain a amfetamin, interagují s dopaminovým systémem. Sloučeniny schopné působit proti tomuto účinku, včetně sloučenin podle tohoto vynálezu, tedy mohou být cennými při prevenci nebo snižování závislosti na látkách, které takovou závislost vyvolávají.

Je známo, že dopamin je periferním vasodilatátorem. Tak bylo například zjištěno, že vykazuje dilatační účinek na renální cévní řečiště. To znamená, že sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou být užitečné při ovlivňování vaskulárního krevního toku.

Bylo pozorováno, že mRNA receptoru dopaminu je přítomna v srdci a velkých cévách krysy. To naznačuje, že ligandy receptoru dopaminu mají úlohu při řízení kardiovaskulární funkce. Tato úloha spočívá buď v tom, že ovlivňují kontraktilitu srdečního a hladkého svalstva nebo moduluji sekreci vasoaktivních látek. Sloučeniny podle vynálezu proto mohou přispívat k prevenci a/nebo léčení takových stavů, jako je hypertenze nebo městnavé srdeční selhání.

Byla pozorována přítomnost mRNA receptoru D4 v sítnici krysy (Cohen et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 1992, 89, 12093), což naznačuje, že dopamin a receptory D4 hrají úlohu ve funkci očí. Sloučeniny podle tohoto vynálezu tedy

mohou být užitečné při léčbě očních chorob. Kromě toho receptory D4 mají vliv na biosyntézu melatoninu v sítnici drůbeže (Zawilska, Nowak, Neuroscience Lett., 1994, 166, 203), a jelikož se melatonin používá při léčbě poruch spánku, sloučeniny podle vynálezu mohou být rovněž užitečné pro léčbu poruch spánku.

Následuje podrobnější popis vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno snadno připravovat řadou různých postupů, které jsou souhrnně zobrazeny ve schemech.

Zatímco celkové postupy a různé meziprodukty ve schemech jsou nové, jednotlivé chemické stupně jsou obecně analogické známým chemickým transformacím. Vhodné podmínky lze obecně nalézt v dosavadním stavu techniky. Izolace a čištění produktů se provádí za použití standardních postupů, které jsou odborníkům v oboru chemie známé. Konkrétní zvláště výhodné podmínky jsou uvedeny v příkladech.

Pod pojmem "rozpuštědlo inertní vůči reakci", jak se ho používá v tomto textu, se rozumí rozpuštědlový systém, jehož složky neinteragují s výchozími látkami, reakčními činidly a meziprodukty způsobem, který by nepříznivě ovlivnil výtěžek požadovaného produktu.

V průběhu kterékoliv z následujících syntetických sekvencí může být nutné a/nebo žádoucí chránit citlivé nebo reaktivní skupiny na kterékoliv z molekul. Toho je možno dosáhnout za použití obvyklých chránicích skupin, které jsou například popsány v T. W. Greene, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1981; a T. W. Greene a P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1991.

Pod pojmem "chránicí skupina dusíku", jak se ho používá v tomto textu, se rozumí zbytek, který kopulován s bázecký dusíkem, zůstane inertní při provádění reakcí na jiných místech molekuly. Chránicí skupinu dusíku je po reakci možno za mírných podmínek odstranit, přičemž se získá volná aminoskupina. Tento vynález předpokládá dva typy chránících skupin dusíku: chránicí skupiny, které je možno odstraňovat reakcí se silnou kyselinou a skupiny, které je možno odstraňovat hydrogenací.

Jako příklady chránících skupin dusíku, které jsou odstranitelné silnou kyselinou, je možno uvést terc.butoxykarbonylskupinu, methoxykarbonylskupinu, ethoxykarbonylskupinu, trimethylsilylethoxykarbonylskupinu, 1-adamantyloxykarbonylskupinu, vinyloxykarbonylskupinu, difenylmethoxykarbonylskupinu, tritylskupinu, acetylskupinu a benzoylskupinu.

Jako příklady chránících skupin dusíku, které jsou odstranitelné hydrogenací, je možno uvést benzyloxykarbonylskupinu, 9-fluorenylmethyloxykarbonylskupinu, 2-fenylethoxykarbonylskupinu, benzylskupinu, p-methoxybenzyloxykarbonylskupinu a p-nitrobenzyloxykarbonylskupinu. Přednost se dává benzylskupině.

Sloučeniny obecného vzorce VII jsou užitečné jako meziprodukty pro výrobu sloučenin obecného vzorce I. Sloučeniny obecného vzorce VII, kde n představuje číslo 0, jsou známé (Diafi, L. et al., J. Het. Chem. 1990, 27, 2181). Sloučeniny obecného vzorce VII, kde n představuje číslo 1, je možno připravovat podle schématu 1. Sloučeniny obecného vzorce VII, kde n představuje číslo 2, je možno připravovat podle schématu 2.

Ve schematu 1 jsou souhrnně znázorněny postupy pro výrobu sloučenin obecného vzorce VII, kde  $n$  představuje číslo 1. Sloučeniny obecných vzorců V a VI, kde  $R_2$  představuje vodík nebo methylskupinu, jsou známy (Jones, R. C. F., Howard, K. J., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1993, 2391). Sloučeniny obecného vzorce VII, kde  $R_2$  představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která má řetězec přímý, rozvětvený nebo cyklický, je například možno připravovat za použití esterů akrylové kyseliny, v nichž je substituent  $R_2$  umístěn v poloze 2 akrylátové výchozí látky. Sloučeniny obecného vzorce VI je možno převádět na sloučeniny obecného vzorce VII působením silného hydridového redukčního činidla v rozpouštědle inertním vůči této reakci, přednostně etheru, jako tetrahydrofuranu (THF), 1,4-dioxanu nebo 1,2-dimethoxyethanu, při teplotě od asi 0 do asi 100°C, přednostně od asi 25 do asi 65°C. Je známa řada vhodných redukčních činidel, zejména hydridů hliníku a boru. Přednostními redukčními činidly pak jsou lithiualuminiumhydrid a diboran. Sloučeniny obecného vzorce VII připravené tímto postupem je možno získat ve formě směsi stereoisomerů. Stereoisomery lze za použití chromatografických postupů známých v oboru chemie od sebe oddělit.

Sloučeniny obecného vzorce V, kde  $R_2$  představuje vodík, je možno použít při přípravě sloučenin obecného vzorce VIII tak, že se sloučenina obecného vzorce V nechá reagovat s bázi v nižším alkoholickém rozpouštědle, jako methanolu, ethanolu nebo propanolu, za přítomnosti aminové báze, přednostně 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-enu (DBU) nebo 1,5-diazabicyklo[4.3.0]-non-5-enu (DBN), při teplotě od asi 0 do asi 100°C, přednostně od asi 20 do asi 60°C. Sloučeniny obecného vzorce VIII je možno redukovat na sloučeniny obecného vzorce IX tak, že se směs sloučeniny obecného vzorce VIII a katalyzátoru na bázi vzácného kovu, přednostně suspenze palladia (přičemž tento kov je účelně dispergován

v inertním pevném nosiči, jako aktivním uhlíku) v rozpouštědle, jako ethylacetátu nebo hexanu nebo jejich směsi, vystaví atmosféře plynného vodíku o tlaku asi 0,1 až 10 MPa, přednostně asi 0,1 až asi 1 MPa. Sloučeniny obecného vzorce IX je možno převést na sloučeniny obecného vzorce VII působením silného hydridového redukčního činidla v rozpouštědle inertním vůči této reakci, přednostně etheru, jako tetrahydrofuranu (THF), 1,4-dioxanu nebo 1,2-dimethoxyethanu, při teplotě od asi 0 do asi 100°C, přednostně od asi 25 do asi 65°C. Je známa řada vhodných redukčních činidel, zejména hydridů hliníku a boru. Přednostními redukčními činidly pak jsou lithiualuminiumhydrid a diboran. Sloučeniny obecného vzorce VII připravené tímto postupem je možno získat ve formě směsi stereoisomerů. Stereoisomery lze za použití chromatografických postupů známých v oboru chemie od sebe oddělit.

Sloučeniny obecného vzorce IX je možno převést na sloučeniny obecného vzorce VI tak, že se roztok sloučeniny obecného vzorce IX v etherovém rozpouštědle, přednostně tetrahydrofuranu (THF), nechá reagovat s bází, amidem alkalického kovu, přednostně diisopropylamidem lithným nebo hexamethyldisilazidem draselným, při teplotě od asi 0 do asi -100°C, přednostně při asi -50 až -80°C, ke vzniklé směsi se poté přidá vhodné alkylační činidlo, jako alkylhalogenid, přednostně s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž halogenem je s výhodou brom nebo jod. Sloučeniny obecného vzorce IX připravené tímto postupem je možno převádět na sloučeniny obecného vzorce VII působením silného hydridového redukčního činidla v rozpouštědle inertním vůči této reakci, přednostně etheru, jako tetrahydrofuranu (THF), 1,4-dioxanu nebo 1,2-dimethoxyethanu, při teplotě od asi 0 do asi 100°C, přednostně od asi 25 do asi 65°C. Je známa řada vhodných redukčních činidel, zejména hydridů hliníku a boru. Přednostními redukčními činidly pak jsou lithiualuminiumhydrid a diboran.

Postupem podle schematu 2 je možno připravit sloučeninu obecného vzorce VII, kde n představuje číslo 2, tak, že se nejprve sloučenina obecného vzorce VII, kde n představuje číslo 1, nechá reagovat s alkyl- nebo arylsulfonylchloridem, přednostně methansulfonylchloridem nebo tolylsulfonylchloridem, v rozpouštědle, které je inertní vůči této reakci, přednostně methylenchloridu nebo chloroformu, při teplotě od asi  $-10$  do asi  $20^{\circ}\text{C}$ , za přítomnosti trialkylaminu, jako báze, přednostně triethylaminu nebo diisopropylethylaminu. Reakcí takto vzniklého alkyl- nebo arylsulfonyl-esteru s kyanidovou solí alkalického kovu, přednostně kyanidem draselným, v polárním rozpouštědle, přednostně dimethylformamidu (DMF) nebo dimethylsulfoxidu (DMSO), při teplotě od asi  $20$  do asi  $100^{\circ}\text{C}$ , přednostně od  $50$  do  $80^{\circ}\text{C}$ , je možno získat sloučeniny obecného vzorce X. Nitril obecného vzorce X je možno převést na aldehyd obecného vzorce XI tak, že se roztok sloučeniny obecného vzorce X v etherovém rozpouštědle, přednostně tetrahydrofuranu (THF), nechá reagovat s hydridovým redukčním činidlem, přednostně diisobutylaluminiumhydridem, při teplotě od asi  $0$  do asi  $80^{\circ}\text{C}$ , přednostně od asi  $20$  do asi  $60^{\circ}\text{C}$ . Je známa řada reakčních činidel schopných redukovat aldehyd obecného vzorce XI na alkohol obecného vzorce VII, kde n představuje číslo 2. Tuto transformaci je možno účelně provádět za použití hydridu boru, přednostně tetrahydroboritanu sodného nebo natriumkyanborhydridu, v nižším alkoholickém rozpouštědle, přednostně methanolu nebo ethanolu, při teplotě od asi  $-10$  do asi  $30^{\circ}\text{C}$ .

Ve schematu 3 jsou souhrnně znázorněny způsoby výroby sloučenin obecného vzorce I ze sloučenin obecného vzorce VII, kde X představuje kyslík, síru, skupinu  $\text{NR}_4$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_4$  nebo  $\text{CHR}_4$ .

Tak se při postupu podle schematu 3 kopulací alkoholu obecného vzorce VII se sloučeninou obecného vzorce

— — —  $R_1-(CH_2)_m-XH$ , kde X představuje kyslík, síru, skupinu  $NR_4$ ,  $C(=O)O$  nebo  $C(=O)NR_4$ , připraví sloučeniny obecného vzorce XII tak, že se v prvním stupni dvoustupňového způsobu alkoholický zbytek sloučeniny obecného vzorce VII převede na odstupující skupinu, jako nižší alkylsulfonylester nebo arylsulfonylester. Nejprve se tedy připraví alkyl- nebo arylsulfonylester reakcí alkyl- nebo arylsulfonylchloridu s alkoholem obecného vzorce VII za přítomnosti trialkylaminu, přednostně triethylaminu, v rozpouštědle inertním vůči této reakci, přednostně methylenchloridu nebo chloroformu, při teplotě od asi  $-10$  do asi  $30^\circ C$ . Ve druhém stupni se sloučenina obecného vzorce  $R_1-(CH_2)_m-XH$ , kde X představuje kyslík, síru, skupinu  $NR_4$ ,  $C(=O)O$  nebo  $C(=O)NR_4$ , za přítomnosti báze, jako hydridu alkalického kovu, přednostně hydridu sodného, nebo uhličitanu alkalického kovu, přednostně uhličitanu sodného nebo uhličitanu draselného, nechá reagovat s alkyl- nebo arylsulfonylovým derivátem obecného vzorce VII v polárním rozpouštědle inertním vůči reakci, přednostně dimethylformamidu (DMF) nebo dimethylsulfoxidu (DMSO), při teplotě od asi  $0$  do asi  $150^\circ C$ , přednostně při asi  $50$  až asi  $100^\circ C$ .

V případě, že X představuje kyslík nebo síru a m představuje číslo 0, je sloučeniny obecného vzorce XII možno připravovat tak, že se sloučenina obecného vzorce VII nechá reagovat s přibližně ekvimolárním množstvím alkoholu obecného vzorce  $R_1OH$  nebo thiolu obecného vzorce  $R_1SH$ , triarylfosfinu, přednostně trifenylfosfinu ( $Ph_3P$ ) a dialkylazodikarboxylátu, přednostně diethylazodikarboxylátu (DEAD) v relativně polárním etherovém rozpouštědle, jako tetrahydrofuranu (THF), 1,4-dioxanu nebo 1,2-dimethoxyethanu, při teplotě od asi  $0$  do asi  $100^\circ C$ , přednostně od asi  $25$  do asi  $60^\circ C$ .

Sloučeniny obecného vzorce XII, kde X představuje skupinu  $C(=O)O$  je možno účelně připravovat reakcí sloučeniny

obecného vzorce VII s halogenidem karboxylové kyseliny obecného vzorce  $R_1(CH_2)_mC(=O)Y$ , kde Y představuje atom halogenu, přednostně chloru, v rozpouštědle inertním vůči této reakci, přednostně methylenchloridu nebo chloroformu, za přítomnosti slabé báze, přednostně triethylaminu, 4-(dimethylamino)pyridinu nebo pyridinu, při teplotě od asi  $-10$  do asi  $35^\circ\text{C}$ . Podle jiného přednostního provedení je sloučeninu obecného vzorce možno XII připravit tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce VII, se sloučeninou obecného vzorce  $R_1(CH_2)_mCO_2H$ , triarylfosfinem, přednostně trifenylofosfinem ( $Ph_3P$ ) a dialkylazodikarboxylátem, přednostně diethylazodikarboxylátem, v relativně polárním etherovém rozpouštědle, přednostně tetrahydrofuranu (THF), 1,4-dioxanu nebo 1,2-dimethoxyethanu, při teplotě od asi  $0$  do asi  $100^\circ\text{C}$ , přednostně od asi  $25$  do asi  $60^\circ\text{C}$ .

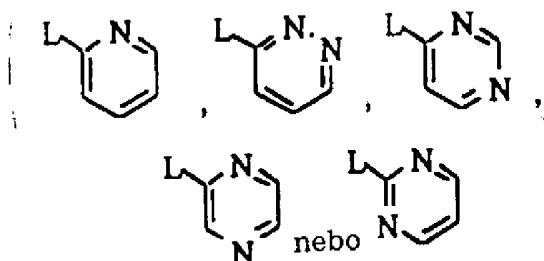
V případě, že X představuje kyslík a m představuje číslo 1 nebo 2, je sloučeniny obecného vzorce XII možno účelně připravovat tak, že se sloučenina obecného vzorce VII nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce  $R_1-(CH_2)_m-L$ , kde L představuje odstupující skupinu, za přítomnosti vhodné báze, jako hydridu alkalického kovu, přednostně hydridu sodného, nebo uhličitanu alkalického kovu, přednostně uhličitanu sodného nebo uhličitanu draselného, v inertním rozpouštědle, přednostně polárním, jako dimethylformamidu (DMF), dimethylsulfoxidu (DMSO) nebo acetonitrilu při teplotě od asi  $0$  do asi  $100^\circ\text{C}$ , přednostně od asi  $25$  do asi  $60^\circ\text{C}$ . Pod pojmem "odstupující skupina" se rozumí skupina, kterou je možno za vhodných podmínek vytěsnit jinou skupinou. Jako příklady těchto skupin je možno uvést halogen, nižší alkylsulfonylskupinu a arylsulfonylskupinu. Přednost se dává methansulfonylskupině, bromu nebo jodu.

Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce XII, kde X představuje skupinu  $CHR_4$  ze sloučenin obecného vzorce VII

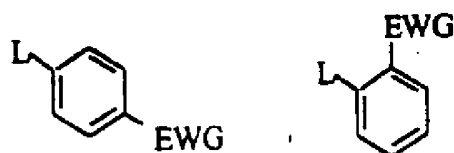
- zahrnuje v prvním stupni dvoustupňového způsobu konverzi alkoholického zbytku sloučeniny obecného vzorce VII na odstupující skupinu, jako nižší alkylsulfonylester nebo arylsulfonylester. Nejprve se tedy připraví alkyl- nebo arylsulfonylester reakcí alkyl- nebo arylsulfonylchloridu s alkoholem obecného vzorce VII za přítomnosti trialkylaminu, přednostně triethylaminu, v rozpouštědle inertním vůči této reakci, přednostně methylenchloridu nebo chloroformu, při teplotě od asi -10 do asi 30°C. Ve druhém stupni se alkyl- nebo arylsulfonylový derivát nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce  $R_1-(CH_2)_m-CH(R_4)MgY$ , kde Y představuje atom halogenu, přednostně chloru, bromu nebo jodu, a měďnou solí, přednostně bromidem měďným nebo jodidem měďným, v etherovém rozpouštědle, přednostně tetrahydrofuranu (THF), 1,4-dioxanu nebo 1,2-dimethoxyethanu, při teplotě od asi -100 do asi 50°C, přednostně od asi -80 do asi 25°C.

Sloučeniny obecného vzorce XII je možno převádět na sloučeniny obecného vzorce XIII tak, že se sloučenina obecného vzorce XII za přítomnosti katalyzátoru na bázi vzácného kovu na pevné inertní látce, přednostně palladia na uhlíku, v polárním rozpouštědle, jako nižším alkoholu, přednostně methanolu nebo ethanolu, vystaví atmosféře plynného vodíku o tlaku asi 0,1 až 2 MPa, při teplotě od asi 0 do asi 100°C, přednostně od asi 25 do asi 60°C. Alternativně je sloučeniny obecného vzorce XIII účelně možno připravovat ze sloučenin obecného vzorce XII reakcí s mravenčanem amonným za přítomnosti katalyzátoru na bázi vzácného kovu, přednostně palladia na uhlíku, v polárním rozpouštědle, jako vodě nebo nižším alkoholu, přednostně methanolu nebo ethanolu, nebo směsi vody a nižšího alkoholu, při teplotě od asi 0 do asi 100°C, přednostně od asi 25 do asi 60°C.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno připravovat ze sloučenin obecného vzorce XIII za použití postupů, které jsou přímo analogické postupům popsaným v Bright a Desai (US patent č. 5 122 525). Pod pojmem "aktivovaná forma  $R_3$ " se rozumí chemický derivát  $R_3$  obecného vzorce



kde L představuje odstupující skupinu. Pod pojmem "odstupující skupina" (L) se rozumí skupina, kterou je možno za vhodných podmínek vytěsnit jinou skupinou. Jako příklady těchto skupin je možno uvést halogen, nižší alkylsulfonyl-skupinu a arylsulfonyl-skupinu. Aktivovanou formou  $R_3$  může rovněž být derivát benzenu nesoucí skupinu přitahující elektrony (EWG) a odstupující skupinu L ve vzájemné poloze ortho nebo para:



V případě, že aktivovaná forma  $R_3$  představuje derivát benzenu, je odstupující skupinou přednostně halogen, zejména fluor, a skupinou přitahující elektrony je přednostně nitroskupina nebo kyanoskupina. Reakce sloučeniny obecného vzorce XIII s aktivovanou formou  $R_3$  se účelně provádí v rozpouštědle inertním vůči této reakci, jako je voda, alkoholy s 1 až 6 atomy uhlíku nebo dimethylsulfoxid, přednostně voda, propanol, butanol nebo pentanol, při teplotě v rozmezí od asi 30 do asi 170°C, přednostně od asi 60 do asi 110°C. Může být užitečné použít akceptoru

kyseliny, jako trialkylaminu nebo uhličitanu alkalického kovu; přednost se dává uhličitanu sodnému nebo uhličitanu draselnému.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde X představuje kyslík, síru, skupinu  $\text{NR}_4$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_4$  nebo  $\text{CHR}_4$ , je rovněž možno připravovat ze sloučenin obecného vzorce VII tak, že se nejprve odstraní benzylskupina chránicí dusík. Aminoalkoholy obecného vzorce XIV je možno získat ze sloučenin obecného vzorce VII tak, že se sloučenina obecného vzorce VII za přítomnosti katalyzátoru na bázi vzácného kovu na inertním pevné nosiči, přednostně palladia na uhlíku, v polárním rozpouštědle, jako nižším alkoholu, přednostně methanolu nebo ethanolu, vystaví atmosféře plynného vodíku o tlaku asi 0,1 až 2 MPa při teplotě od asi 0 do asi 100°C, přednostně od asi 25 do asi 60°C. Alternativně je sloučeniny obecného vzorce XIV možno vyrobit ze sloučenin obecného vzorce VII působením mravenčanu amonného za přítomnosti katalyzátoru na bázi vzácného kovu, přednostně palladia na uhlíku, v polárním rozpouštědle, jako vodě nebo nižším alkoholu, přednostně methanolu nebo ethanolu, nebo směsi vody a nižšího alkoholu, při teplotě od asi 0 do asi 100°C, přednostně od asi 25 do asi 60°C.

Sloučeniny obecného vzorce XV je možno připravovat reakcí sloučeniny obecného vzorce XIV s aktivovanou formou  $\text{R}_3$  v rozpouštědle inertním vůči této reakci, jako vodě, alkoholu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo dimethylsulfoxidu, přičemž přednost se dává vodě, propanolu, butanolu nebo pentanolu, při teplotě od asi 30 do asi 170°C, přednostně při asi 60°C až 110°C. Může být užitečné použít akceptoru kyseliny, jako trialkylaminu nebo uhličitanu alkalického kovu; přednost se dává uhličitanu sodnému nebo uhličitanu draselnému.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno připravovat kopulací alkoholu obecného vzorce XV se sloučeninou obecného vzorce  $R_1-(CH_2)_m-XH$ , kde X představuje kyslík, síru, skupinu  $NR_4$ ,  $C(=O)O$  nebo  $C(=O)NR_4$  tak, že se v prvním stupni dvou-  
stupňového způsobu alkoholický zbytek sloučeniny obecného vzorce XV převede na odstupující skupinu, jako nižší alkyl-  
sulfonylester nebo arylsulfonylester. Nejprve se tedy připraví alkyl- nebo arylsulfonylester reakcí alkyl- nebo arylsulfonylchloridu s alkoholem obecného vzorce XV za  
přítomnosti trialkylaminu, přednostně triethylaminu, v roz-  
pouštědle inertním vůči této reakci, přednostně methylen-  
chloridu nebo chloroformu, při teplotě od asi  $-10$  do asi  $30^\circ C$ . Ve druhém stupni se sloučenina obecného vzorce  
 $R_1-(CH_2)_m-XH$ , kde X představuje kyslík, síru, skupinu  $NR_4$ ,  
 $C(=O)O$  nebo  $C(=O)NR_4$ , za přítomnosti báze, jako hydridu  
alkalického kovu, přednostně hydridu sodného, nebo uhli-  
čitanu alkalického kovu, přednostně uhličitanu sodného nebo  
uhličitanu draselného, nechá reagovat s alkyl- nebo aryl-  
sulfonylovým derivátem obecného vzorce XV v polárním roz-  
pouštědle inertním vůči této reakci, přednostně dimethyl-  
formamidu (DMF) nebo dimethylsulfoxidu (DMSO), při teplotě  
od asi  $0$  do asi  $150^\circ C$ , přednostně při asi  $50$  až asi  $100^\circ C$ .

V případě, že X představuje kyslík nebo síru a m  
~~představuje číslo 0, je sloučeniny obecného vzorce I možno~~  
~~připravovat tak, že se nechá reagovat přibližně ekvimolární~~  
množství sloučeniny obecného vzorce XV, alkoholu obecného  
vzorce  $R_1OH$  nebo thiolu obecného vzorce  $R_1SH$ , triarylfosfi-  
nu, přednostně trifenyolfosfinu ( $Ph_3P$ ) a dialkylazodikarbo-  
xylátu, přednostně diethylazodikarboxylátu (DEAD) v rela-  
tivně polárním etherovém rozpouštědle, jako tetrahydrofuranu  
(THF), 1,4-dioxanu nebo 1,2-dimethoxyethanu, při teplotě od  
asi  $0$  do asi  $100^\circ C$ , přednostně od asi  $25$  do asi  $60^\circ C$

Sloučeniny obecného vzorce I, kde X představuje kyslík a m představuje číslo 1 nebo 2, je možno účelně připravovat tak, že se sloučenina obecného vzorce XV nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce  $R_1-(CH_2)_m-L$ , kde L představuje odstupující skupinu, za přítomnosti vhodné báze, jako hydridu alkalického kovu, přednostně hydridu sodného, nebo uhličitanu alkalického kovu, přednostně uhličitanu sodného nebo uhličitanu draselného, v inertním, přednostně polárním, rozpouštědle, jako dimethylformamidu (DMF), dimethylsulfoxidu (DMSO) nebo acetonitrilu, při teplotě od asi 0 do asi 100°C, přednostně od asi 25 do asi 60°C. Pod pojmem "odstupující skupina" se rozumí skupina, kterou je možno za vhodných podmínek vytěsnit jinou skupinou. Jako příklady těchto skupin je možno uvést halogen, nižší alkylsulfonylskupinu a arylsulfonylskupinu. Přednost se dává methansulfonylskupině, bromu nebo jodu.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde X představuje skupinu  $C(=O)O$  je možno účelně připravovat reakcí sloučeniny obecného vzorce XV s halogenidem karboxylové kyseliny obecného vzorce  $R_1(CH_2)_mC(=O)Y$ , kde Y představuje atom halogenu, přednostně chloru, v rozpouštědle inertním vůči této reakci, přednostně methylchloridu nebo chloroformu, za přítomnosti slabé báze, přednostně triethylaminu, 4-(dimethylamino)pyridinu nebo pyridinu, při teplotě od asi -10 do asi 35°C.

Podle jiného přednostního provedení je sloučeninu obecného vzorce I možno připravit tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XV, se sloučeninou obecného vzorce  $R_1(CH_2)_mCO_2H$ , triarylfosfinem, přednostně trifenylyfosfinem ( $Ph_3P$ ) a dialkylazodikarboxylátem (DEAD), přednostně diethylazodikarboxylátem, v relativně polárním etherovém rozpouštědle, přednostně tetrahydrofuranu (THF), 1,4-dioxanu nebo 1,2-dimethoxyethanu, při teplotě od asi 0 do asi 100°C, přednostně od asi 25 do asi 60°C.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde X představuje skupinu  $C(=O)NR_4$ , je možno účelně připravovat tak, že se v prvním stupni dvoustupňového způsobu alkoholický zbytek sloučeniny obecného vzorce XV převede na odstupující skupinu, jako nižší alkylsulfonylester nebo arylsulfonylester. Nejprve se tedy připraví alkyl- nebo arylsulfonylester reakcí alkyl- nebo arylsulfonylchloridu se sloučeninou obecného vzorce XV za přítomnosti trialkylaminu, přednostně triethylaminu, v rozpouštědle inertním vůči této reakci, přednostně methylenchloridu nebo chloroformu, při teplotě od asi  $-10$  do asi  $30^\circ\text{C}$ . Ve druhém stupni se alkyl- nebo arylsulfonylový derivát nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce  $R_1-(CH_2)_mC(=O)NHR_4$  a báží, přednostně hydridem sodným nebo uhličitánem draselným, v polárním rozpouštědle, přednostně dimethylformamidu (DMF) nebo dimethylsulfoxidu (DMSO), při teplotě od asi  $0$  do asi  $100^\circ\text{C}$ , přednostně při asi  $25$  až asi  $60^\circ\text{C}$ . V případech, když  $R_4$  představuje atom vodíku, se sloučenina obecného vzorce I, kde X představuje skupinu  $C(=O)NH$ , nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce  $R_4-L$ , kde L představuje odstupující skupinu, přednostně chlor, brom, jod, nižší alkylsulfonylester nebo arylsulfonylester, a báží, přednostně hydridem sodným, v polárním rozpouštědle inertním vůči této reakci, přednostně dimethylformamidu (DMF) nebo dimethylsulfoxidu (DMSO) při teplotě od asi  $0$  do asi  $100^\circ\text{C}$ , přednostně při asi  $25$  až asi  $60^\circ\text{C}$ . Tento postup je dalším přednostním způsobem výroby sloučenin obecného vzorce I, kde X představuje skupinu  $C(=O)NR_4$ .

Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I, kde X představuje skupinu  $CHR_4$ , ze sloučenin obecného vzorce XV zahrnuje v prvním stupni dvoustupňového způsobu konverzi alkoholického zbytku sloučeniny obecného vzorce XV na odstupující skupinu, jako nižší alkylsulfonylester nebo arylsulfonylester. Nejprve se tedy připraví alkyl- nebo

alrylsulfonylester reakcí alkyl- nebo arylsulfonylchloridu s alkoholem obecného vzorce XV za přítomnosti trialkylaminu, přednostně triethylaminu, v rozpouštědle inertním vůči této reakci, přednostně methylenchloridu nebo chloroformu, při teplotě od asi  $-10$  do asi  $30^{\circ}\text{C}$ . Ve druhém stupni se alkyl- nebo arylsulfonylový derivát nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce  $\text{R}_1-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{R}_4)\text{MgY}$ , kde Y představuje atom halogenu, přednostně chloru, bromu nebo jodu, a mědnou solí, přednostně bromidem mědným nebo jodidem mědným, v etherovém rozpouštědle, přednostně tetrahydrofuranu (THF), 1,4-dioxanu nebo 1,2-dimethoxyethanu, při teplotě od asi  $-100$  do asi  $50^{\circ}\text{C}$ , přednostně od asi  $-80$  do asi  $25^{\circ}\text{C}$ .

Ve schematu 4 jsou souhrnně znázorněny způsoby vhodné pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, kde X představuje skupinu  $\text{C}(=\text{O})$ ,  $\text{CH}(\text{OH})$  nebo  $\text{CHR}_4$ .

Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce XVI ze sloučenin obecného vzorce XV zahrnuje v prvním stupni dvoustupňového způsobu konverzi alkoholického zbytku sloučeniny obecného vzorce XV na odstupující skupinu, jako nižší alkylsulfonylester nebo arylsulfonylester. Nejprve se tedy připraví alkyl- nebo alrylsulfonylester reakcí alkyl- nebo arylsulfonylchloridu se sloučeninou obecného vzorce XV za přítomnosti trialkylaminu, přednostně triethylaminu, v rozpouštědle inertním vůči této reakci, přednostně methylenchloridu nebo chloroformu, při teplotě od asi  $-10$  do asi  $30^{\circ}\text{C}$ . Ve druhém stupni se alkyl- nebo arylsulfonylový derivát nechá reagovat s kyanidem alkalického kovu, přednostně kyanidem sodným nebo kyanidem draselným, v polárním rozpouštědle inertním vůči této reakci, přednostně dimethylformamidu (DMF) nebo dimethylsulfoxidu (DMSO), při teplotě od asi  $25$  do asi  $100^{\circ}\text{C}$ , přednostně od asi  $35$  do asi  $70^{\circ}\text{C}$ .

Sloučeniny obecného vzorce I, kde X představuje skupinu  $C(=O)$  je možno připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce XVI se sloučeninou obecného vzorce  $R_1-(CH_2)_mMgY$ , kde Y představuje atom halogenu, přednostně chloru, bromu nebo jodu, v etherovém rozpouštědle, přednostně tetrahydrofuranu (THF) nebo diethyletheru, při teplotě od asi  $-30$  do asi  $60^\circ C$ , přednostně od asi  $-10$  do asi  $30^\circ C$ . Může být užitečné ve druhém stupni reakční směs hydrolyzát zředěným vodným roztokem silné anorganické kyseliny, přednostně kyseliny chlorovodíkové nebo sírové.

Je známa řada činidel schopných redukovat sloučeniny obecného vzorce I, kde X představuje skupinu  $C(=O)$ , na sloučeniny obecného vzorce I, kde X představuje skupinu  $CH(OH)$ . Tuto transformaci je možno účelně provádět za použití hydridu boru, přednostně tetrahydroboritanu sodného, v nižším alkoholickém rozpouštědle, přednostně methanolu nebo ethanolu, při teplotě od asi  $-10$  do asi  $30^\circ C$ .

Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I, kde X představuje skupinu  $CH(R_4)$  ze sloučenin obecného vzorce I, kde X představuje skupinu  $CH(OH)$ , zahrnuje v prvním stupni dvoustupňového způsobu konverze alkoholického zbytku sloučeniny obecného vzorce I, kde X představuje skupinu  $CH(OH)$ , na odstupující skupinu, jako nižší alkylsulfonylester nebo arylsulfonylester. Nejprve se tedy připraví alkyl- nebo arylsulfonylester reakcí alkyl- nebo arylsulfonylchloridu se sloučeninou obecného vzorce I, kde X představuje skupinu  $CH(OH)$ , za přítomnosti trialkylaminu, přednostně triethylaminu, v rozpouštědle inertním vůči této reakci, přednostně methylenchloridu nebo chloroformu, při teplotě od asi  $-10$  do asi  $30^\circ C$ . Ve druhém stupni se alkyl- nebo arylsulfonylový derivát nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce  $R_4MgY$ , kde Y představuje atom halogenu, přednostně chloru, bromu nebo jodu, a mědnou solí, přednostně bromidem mědným

nebo jodidem mědným, v etherovém rozpouštědle, přednostně tetrahydrofuranu (THF), 1,4-dioxanu nebo 1,2-dimethoxyethanu, při teplotě od asi -100 do asi 50°C, přednostně od asi -80 do asi 25°C.

Ve schematu 5 jsou souhrnně znázorněny postupy vhodné pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde X představuje skupinu  $\text{OC}(=\text{O})$  nebo  $\text{N}(\text{R}_4)\text{C}(=\text{O})$ .

Sloučeniny obecného vzorce XVII je možno připravovat tak, že se sloučenina obecného vzorce XVI nechá reagovat s vodným roztokem silné anorganické kyseliny, přednostně kyseliny chlorovodíkové nebo kyseliny sírové, při teplotě od asi 20 do asi 120°C, přednostně při asi 50 až asi 100°C.

Je známa řada způsobů, které jsou vhodné pro kopulaci karboxylových kyselin obecného vzorce XVII s alkoholy obecného vzorce  $\text{R}_1(\text{CH}_2)_m\text{-OH}$  za vzniku sloučenin obecného vzorce I, kde X představuje skupinu  $\text{OC}(=\text{O})$ . V přednostním provedení se karboxylová kyselina obecného vzorce XVII, alkohol obecného vzorce  $\text{R}_1(\text{CH}_2)_m\text{-OH}$ , terciární amin, přednostně triethylamin, diisopropylethylamin nebo 4-(dimethylamino)pyridin, a hydrát 1-hydroxybenzotriazolu (HOBT) rozpustí v rozpouštědle inertním vůči reakci, přednostně methylenchloridu nebo chloroformu. Vzniklá směs se nechá reagovat s hydrochloridem 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (DEC) při teplotě od asi 0 do asi 50°C, přednostně při asi 10 až asi 30°C.

Je známa řada způsobů, které jsou vhodné pro kopulaci karboxylových kyselin obecného vzorce XVII s aminy obecného vzorce  $\text{R}_1(\text{CH}_2)_m\text{-NHR}_4$  za vzniku sloučenin obecného vzorce I, kde X představuje skupinu  $\text{N}(\text{R}_4)\text{C}(=\text{O})$ . V přednostním provedení se karboxylová kyselina obecného vzorce XVII, amin obecného vzorce  $\text{R}_1(\text{CH}_2)_m\text{-NHR}_4$ , terciární amin,

přednostně triethylamin nebo diisopropylethylamin a hydrát 1-hydroxybenzotriazolu (HOBT) rozpustí v rozpouštědle inertním vůči reakci, přednostně methylenchloridu nebo chloroformu. Vzniklá směs se nechá reagovat s hydrochloridem 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (DEC) při teplotě od asi 0 do asi 50°C, přednostně při asi 10 až asi 30°C. V případě, že  $R_4$  představuje atom vodíku, se sloučenina obecného vzorce I, kde X představuje skupinu  $NHC(=O)$ , nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce  $R_4-L$ , kde L představuje odstupující skupinu, přednostně chlor, brom, jod, nižší alkylsulfonylester nebo arylsulfonylester, a bázi, přednostně hydridem sodným, v polárním rozpouštědle inertním vůči této reakci, přednostně dimethylformamidu (DMF) nebo dimethylsulfoxidu (DMSO) při teplotě od asi 0 do asi 100°C, přednostně při asi 25 až asi 60°C. Tento postup je dalším přednostním způsobem výroby sloučenin obecného vzorce I, kde X představuje skupinu  $N(R_4)C(=O)$ .

Ve schematu 6 jsou souhrnně znázorněny způsoby výroby sloučenin obecného vzorce XIV, kde n představuje číslo 1 a  $R_2$  představuje atom vodíku.

Způsob přípravy stereoisomerů sloučeniny obecného vzorce XVIII je popsán v Bridges et al., J. Med. Chem. 1991, 34, 717.

Aminy obecného vzorce XIX je možno účelně připravovat ze sloučenin obecného vzorce XVIII tak, že se sloučenina obecného vzorce XVIII za přítomnosti katalyzátoru na bázi vzácného kovu na inertním pevném nosiči, přednostně palladia na uhlíku, v polárním rozpouštědle, jako nižším alkoholu, přednostně methanolu nebo ethanolu, nechá reagovat pod atmosférou plynného vodíku za tlaku asi 0,1 až 2 MPa při teplotě od asi 0 do asi 100°C, přednostně od asi 25 do asi 60°C. Alternativně je sloučeniny obecného vzorce XIX možno

vyrobit ze sloučenin obecného vzorce XVIII působením mravenčanu amonného za přítomnosti katalyzátoru na bázi vzácného kovu, přednostně palladia na uhlíku, v polárním rozpouštědle, jako vodě nebo nižším alkoholu, přednostně methanolu nebo ethanolu, nebo směsi vody a nižšího alkoholu, při teplotě od asi 0 do asi 100°C, přednostně od asi 25 do asi 60°C.

Při přednostním způsobu výroby sloučenin obecného vzorce XX ze sloučenin obecného vzorce XIX se v prvním stupni dvoustupňové postupu nechá reagovat 2-(ftalimido)acetaldehyd, sloučenina obecného vzorce XIX, sůl karboxylové kyseliny s alkalickým kovem, přednostně octan sodný nebo propionát sodný, a borhydridové redukční činidlo, přednostně natrium(triacetoxy)borhydrid, v rozpouštědle inertním vůči této reakci, přednostně methylenchloridu nebo chloroformu, při teplotě od asi 5 do asi 30°C. Ve druhém stupni se takto vzniklý 2-(ftalimido)ethylový derivát nechá reagovat s primárním aminem schopným odstraňovat ftalimidovou chránicí skupinu, přednostně hydrátem hydrazinu nebo methylaminem, ve vodě nebo nižším alkoholickém rozpouštědle, přednostně vodě, methanolu nebo ethanolu, nebo jejich směsi, při teplotě od asi 0 do asi 60°C, přednostně při asi 5 až asi 30°C.

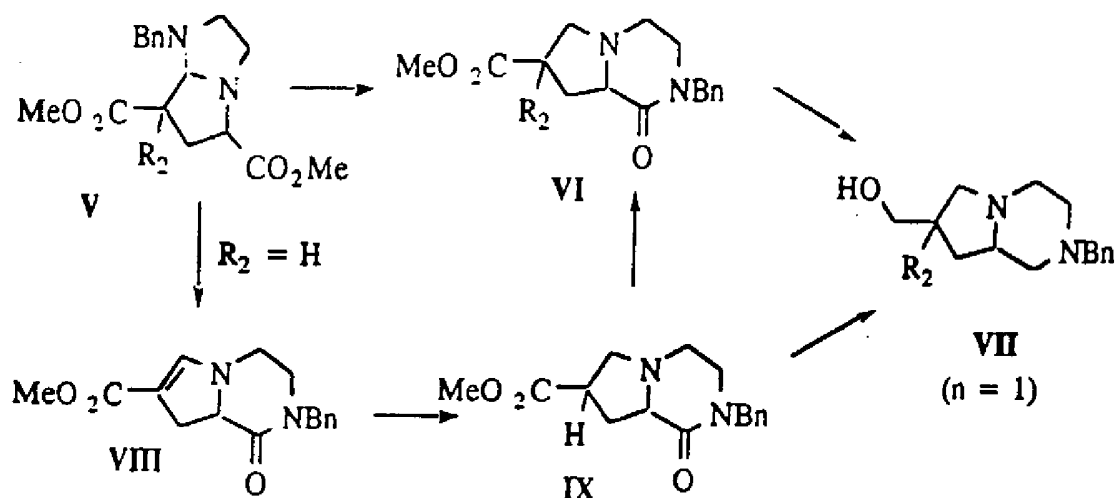
Sloučeniny obecného vzorce XX se převádějí na sloučeniny obecného vzorce XIV, kde n představuje číslo 1, reakcí se silným hydridovým redukčním činidlem v rozpouštědle inertním vůči této reakci, přednostně etheru, jako tetrahydrofuranu (THF), 1,4-dioxanu nebo 1,2-dimethoxyethanu, při teplotě od asi 0 do asi 100°C, přednostně od asi 25 do asi 65°C. Je známa řada vhodných redukčních činidel, přičemž přednost se dává zejména hydridům hliníku a boru, zejména lithiualuminiumhydridu nebo diboranu.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde X představuje síru, je možno převádět na sloučeniny obecného vzorce I, kde X představuje skupinu SO, reakcí s oxidačním činidlem, přednostně asi 1 molárním ekvivalentem m-chlorperoxobenzové kyseliny, v rozpouštědle inertním vůči této reakci, přednostně methylenchloridu nebo chloroformu, při teplotě od asi -100 do asi 0°C, přednostně při asi -80 až asi -20°C.

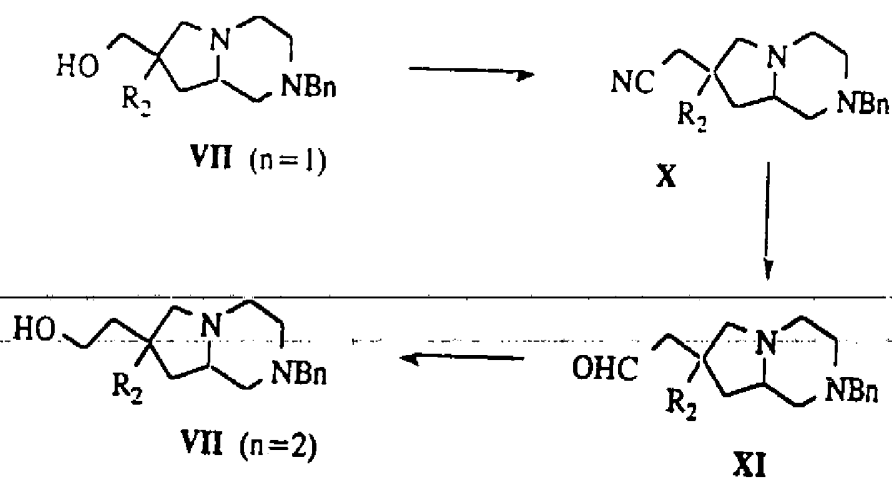
Sloučeniny obecného vzorce I, kde X představuje síru nebo skupinu SO, je možno převádět na sloučeniny obecného vzorce I, kde X představuje skupinu SO<sub>2</sub>, reakcí s oxidačním činidlem, přednostně m-chlorperoxobenzovou kyselinou, v rozpouštědle inertním vůči této reakci, přednostně methylenchloridu nebo chloroformu, při teplotě od asi -10 do asi 50°C, přednostně při asi 0 až asi 30°C.

03.03.99

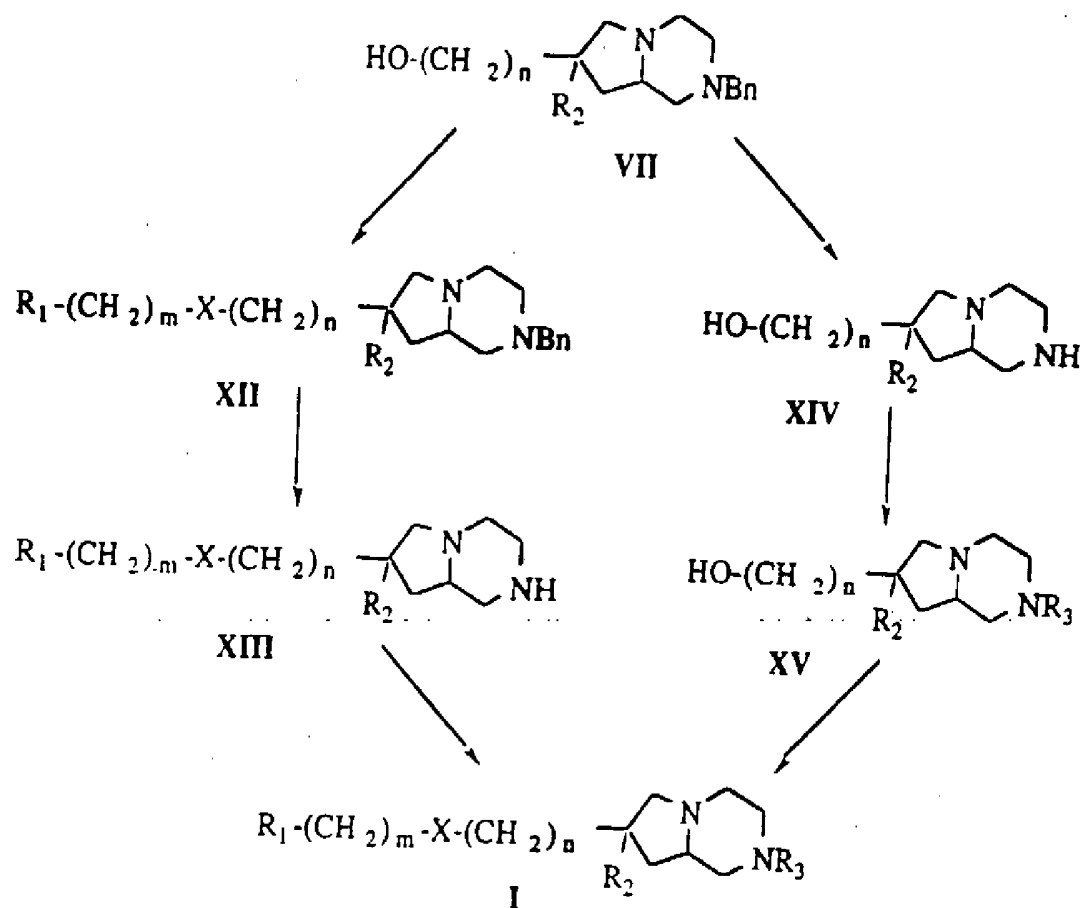
S c h e m a 1



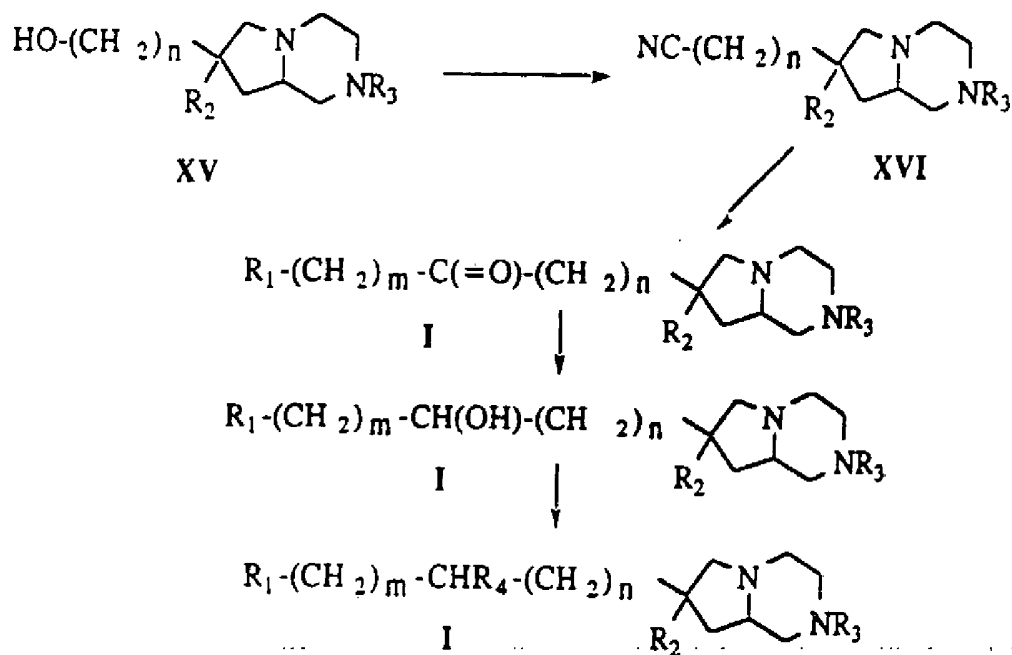
S c h e m a 2



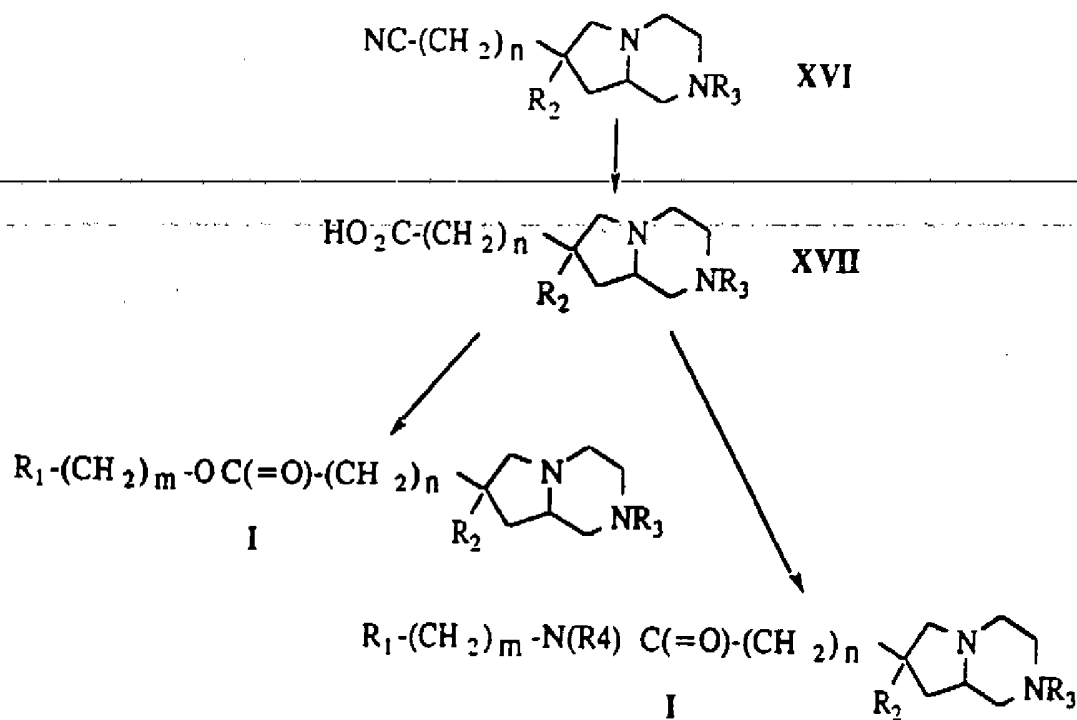
S c h e m a 3



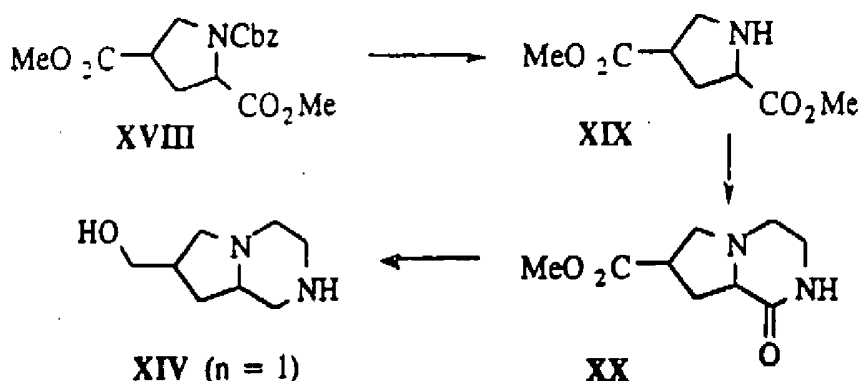
### S c h e m a 4



S c h e m a 5



## S c h e m a 6



Nové sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné soli (označované jako "terapeuticky užitečné sloučeniny podle vynálezu") jsou použitelné jako dopaminergická činidla, tj. vykazují schopnost pozměňovat neurotransmisi mediovanou dopaminem u savců, zejména člověka. Tyto sloučeniny mohou sloužit jako léčiva při léčbě různých stavů u savců, jejichž léčení nebo prevence mohou být uskutečňovány nebo usnadňovány snížením nebo zvýšením neurotransmise mediované dopaminem u savců.

Sloučeniny obecného vzorce I mají bázičku povahu, a jsou schopny tvořit řadu různých solí s nejrůznějšími anorganickými a organickými kyselinami. Přestože tyto soli musí být pro podávání živočichům farmaceuticky vhodné, často je v praxi žádoucí izolovat sloučeninu obecného vzorce I z reakční směsi nejprve ve formě farmaceuticky nevhodné soli, potom tuto nevhodnou sůl převést na volnou bázi zpracováním alkalickým činidlem a nakonec převést vzniklou volnou bázi na farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou. Adiční soli bázičkových sloučenin podle vynálezu s kyselinami se snadno vyrábějí tak, že se na výchozí sloučeninu v podobě báze působí v podstatě ekvivalentním množstvím zvolené minerální nebo organické kyseliny ve vodném rozpouštědlovém

prostředí nebo ve vhodném organickém rozpouštědle, jako je methanol nebo ethanol. Požadovanou pevnou sůl je pak možno získat po šetrném odpaření rozpouštědla. Požadovanou sůl s kyselinou je rovněž možno vysrážet z roztoku volné báze v organickém rozpouštědle tak, že se k tomuto roztoku přidá vhodná minerální nebo organické kyselina.

Terapeuticky užitečné sloučeniny podle vynálezu je možno podávat orální, transdermální (například ve formě transdermálních náplastí), parenterální nebo topickou cestou. Přednost se dává orálnímu podávání. Obvykle se tyto sloučeniny nejvhodněji podávají v dávkách v rozmezí od asi 0,1 mg do asi 1000 mg za den, nebo v některých případech v rozmezí od 1 mg do 1000 mg za den, přestože se samozřejmě budou vyskytovat variace těchto dávek v závislosti na hmotnosti a stavu léčeného pacienta a konkrétně zvolené cestě podávání. V některých případech může být výhodnější nižší úroveň dávkování, než je výše uvedená spodní hranice, zatímco v jiných případech může být vhodnější použít i dávek přesahujících výše uvedenou horní hranici, aniž by to vyvolalo nějaké škodlivé vedlejší účinky, za předpokladu, že takové vyšší dávky se nejprve rozdělí do několika menších dílčích dávek, jejichž podání se rozloží v průběhu dne.

Terapeuticky užitečné sloučeniny se mohou podávat samotné nebo v kombinaci s farmaceuticky vhodnými nosiči nebo ředidly některou z výše uvedených cest, přičemž se může podávat jedna nebo více dávek. Terapeuticky užitečné sloučeniny podle vynálezu se mohou podávat ve formě nejrůznějších dávkovacích forem, tj. farmaceutických prostředků, v nichž jsou smíseny s různými farmaceuticky vhodnými inertními nosiči a zpracovány do podoby tablet, kapslí, pastilek, tvrdých bonbonů, prášků, sprejů, krémů, salves, čípků, želé, gelů, past, lotionů, mastí, vodných suspenzí, injekčních roztoků, elixírů, sirupů apod. Takové

nosiče zahrnují pevná ředidla nebo plniva, sterilní vodná média a různá netoxická organická rozpouštědla atd. Farmaceutické prostředky pro orální podávání mohou kromě toho přidavně obsahovat sladidla a/nebo aromatizační přísady.

Pro orální podávání se může použít tablet obsahujících různé excipienty, jako je mikrokrytalická celulóza, citran sodný, uhličitan vápenatý, dikalciumfosfát a glycin, spolu s různými bubřidly, jako je škrob (přednostně kukuřičný, bramborový nebo tapiokový škrob), kyselina alginová a určité komplexní silikáty s granulačními pojivy, jako je polyvinylpyrrolidon, sacharosa, želatina a klovatina. Pro tabletovací účely mohou být přidavně přítomna lubrikační činidla, jako je stearan hořečnatý, natriumlaurylsulfát a mastek. Pevné prostředky podobného typu mohou být také přítomny jako náplně v želatinových kapslích. V tomto případě obsahují použité prostředky přednostně také laktosu nebo vysokomolekulární polyethylenglykoly. Při výrobě vodných suspenzí a/nebo elixírů, které se hodí pro orální podávání, se může účinná přísada mísit s různými sladidly nebo aromatizačními látkami, barvicími přísadami či barvivy a - pokud je to zapotřebí - emulgátory a/nebo suspenzními činidly a dále také takovými ředidly, jako je voda, ethanol, propylenglykol, glycerol a jejich různé kombinace.

Pro parenterální podávání se může použít roztoků terapeuticky užitečných sloučenin podle vynálezu buď v sezamovém nebo arašidovém oleji, nebo ve vodném propylen-glykolu. Vodné roztoky by měly být účelně pufrovány (pokud je to nutné) a kapalné ředidlo by mělo být nejprve isotonizováno. Takové vodné roztoky se hodí pro intravenósní injekční podávání. Olejovité roztoky se hodí pro intra-artikulární, intramuskulární a subkutánní injekční podávání. Výroba všech takových roztoků za sterilních podmínek

se snadno provádí standardními farmaceutickými technologiemi, které jsou dobře známy odborníkům v tomto oboru.

Sloučeniny podle vynálezu je také možno podávat topicky při léčbě zánětlivých chorob kůže, a to se může přednostně provádět za použití krémů, želé, gelů, past, mastí apod., které se vyrábějí podle standardních farmaceutických technologií.

Dopaminergická účinnost má vztah ke schopnosti sloučenin vázat se k savčím receptorům dopaminu. Relativní schopnost sloučenin podle vynálezu inhibovat vazbu [ $^3\text{H}$ ]-spiperonu k subtypům lidského receptoru dopaminu  $\text{D}_4$  exprimovaným v klonální buněčné linii se stanoví následujícím postupem.

Stanovení vazebné schopnosti receptoru  $\text{D}_4$  popsali Van Tol et al., Nature, Londýn, 1991, 350, 610, Velká Británie. Klonální buněčné linie exprimující lidský receptor dopaminu  $\text{D}_4$  se sklídí a homogenizují (polytron) v 50mM Tris.HCl (pH 7,4 při 4°C) pufru obsahujícím 5mM EDTA, 1,5mM chlorid vápenatý ( $\text{CaCl}_2$ ), 5mM chlorid hořečnatý ( $\text{MgCl}_2$ ), 5mM chlorid draselný (KCl) a 120mM chlorid sodný (NaCl). Homogenáty se centrifugují po dobu 10 až 15 minut při 48 000xg. Získané pelety se resuspendují v pufru na koncentraci 150 až 250 mg/ml. Při saturačních pokusech se 0,75ml alikvoty tkáňového homogenátu inkubují se třemi replikacemi se vzestupnou koncentrací [ $^3\text{H}$ ]-spiperonu (70,3 Ci/mmol; 10 až 3000pM konečná koncentrace) po dobu 30 až 120 minut při 22°C v celkovém objemu 1 ml. Při kompetitivních vazebných zkouškách se pokus zahájí přidavkem 0,75 ml membrány, načež následuje inkubace (dvojmo) s uvedenými koncentracemi kompetitivních ligandů ( $10^{-14}$  až  $10^{-3}\text{M}$ ) a/nebo [ $^3\text{H}$ ]-spiperonu (100 až 300pM) po dobu 60 až 120 minut při 22°C. Stanovení se ukončí rychlou filtrací přes filtr Brandelovy cely (Brandel Cell

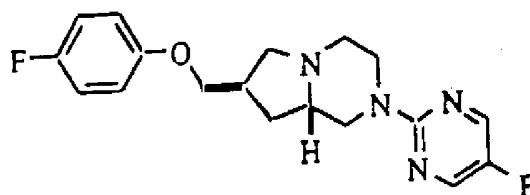
Harvester). Filtry se monitorují na tritium způsobem popsaným v Sunahara R. K. et al., Nature, Londýn, Velká Británie, 1990, 346, 76. U všech experimentů se specifická vazba [ $^3\text{H}$ ]-spiperonu definuje jako vazba, jež je inhibována 1 až 10mM (+)-butaklamolem. Vazebná data se analyzují nelineární metodou nejmenších čtverců vyhovující dané křivce. Výše uvedené zkoušky byly podrobeny sloučeniny z následujících příkladů provedení a u všech byla zjištěna vazebná afinita ( $K_i$ ) při vytěsňování [ $^3\text{H}$ ]-spiperonu nižší než 2 $\mu\text{M}$ .

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezuje.

Příklady provedení vynálezu

## P ř í k l a d 1

(7RS,8aSR)-7-(4-Fluorfenoxy)methyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-  
1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin

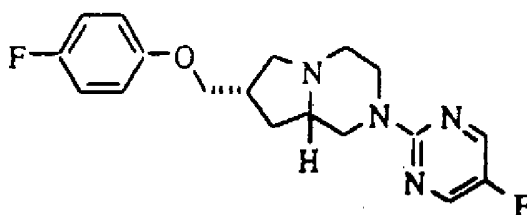


Roztok 2,00 g (5,9 mmol) (7RS,8aSR)-7-(4-fluorfen-  
oxy)methyl-2-fenylmethyl-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo-  
[1,2-a]pyrazinu (preparativní postup 2) a 4,1 ml (20,6 mmol)  
5M vodného mravenčanu amonného v 50 ml methanolu se smísí s  
vodou suspenzí 0,200 g 10% palladia na uhlíku. Reakční směs  
se 48 hodin zahřívá ke zpětnému toku, přefiltruje a za sní-  
ženého tlaku se z ní odstraní rozpouštědlo. Olejovitý zby-  
tek, surový (7RS,8aSR)-7-(4-fluorfenoxy)methyl-1,2,3,4,6,7,-  
8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin, se smísí s 1,2 g (9,1  
mmol) 2-chlor-5-fluorpyrimidinu (Dunaiskis, A. et al., Org.  
Prep. Proc. Int., 1995, 27, 600 až 602), 2,0 g (9,1 mmol)  
uhličitanu sodného ve 100 ml vody. Vzniklá směs se 16 hodin  
zahřívá k mírnému zpětnému toku, ochladí na teplotu míst-  
nosti a extrahuje methylenchloridem (3 x). Spojené organické  
vrstvy se vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a odpaří.  
Po přečištění mžikovou chromatografií na silikagelu za  
použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 90 : 10, jako  
elučního činidla, se získá 0,744 g (27 %) sloučeniny uvedené  
v nadpisu o teplotě tání (.HCl) 120 až 122°C. <sup>13</sup>C NMR (báze,  
CDCl<sub>3</sub>): δ 31,4, 35,3, 43,8, 49,0, 51,5, 57,6, 61,5, 71,4,  
115,39, 115,50, 115,62, 115,92, 144,96, 145,24, 149,9,  
153,9, 153,2, 155,1, 155,7, 158,8. Analýza pro C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O:

vypočteno: C 62,41, H 5,82, N 16,18, nalezeno C 62,05,  
H 5,99, N 16,33.

## P ř í k l a d 2

(7SR,8aSR)-7-(4-Fluorfenoxy)methyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-  
1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin



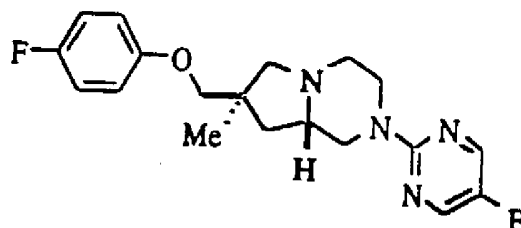
Roztok 0,870 g (2,6 mmol) (7SR,8aSR)-7-(4-fluorfen-  
oxy)methyl-2-fenylmethyl-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo-  
[1,2-a]pyrazinu (preparativní postup 2) a 1,8 ml (8,9 mmol)  
5M vodného mravenčanu amonného v 50 ml methanolu se smísí s  
vodou suspenzí 0,100 g 10% palladia na uhlíku. Reakční směs  
se 24 hodin zahřívá ke zpětnému toku, přefiltruje a za sní-  
ženého tlaku se z ní odstraní rozpouštědlo. Olejovitý zby-  
tek, surový (7SR,8aSR)-7-(4-fluorfenoxy)methyl-1,2,3,4,6,7,-  
8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin, se smísí s 0,373 g  
(2,8 mmol) 2-chlor-5-fluorpyrimidinu (Dunaiskis, A. et al.,  
Org. Prep. Proc. Int., 1995, 27, 600 až 602), 0,650 g (6,1  
mmol) uhličitanu sodného v 50 ml vody. Vzniklá směs se 16  
hodin zahřívá k mírnému zpětnému toku, ochladí na teplotu  
místnosti a extrahuje methylenchloridem (3 x). Spojené  
organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují  
a odpaří. Po přečištění mžikovou chromatografií na  
silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru  
85 : 15, jako elučního činidla, se získá 0,444 g (50 %)  
sloučeniny uvedené v nadpisu o teplotě tání (.HCl) 211 až  
213°C. <sup>13</sup>C NMR (báze, CDCl<sub>3</sub>): 31,7, 35,2, 43,8, 49,1, 51,4,  
56,6, 62,3, 72,5, 115,45, 115,56, 115,89, 144,95, 145,24,

149,9, 153,2, 155,1, 155,6, 158,79, 158,90.

Analýza pro  $C_{18}H_{20}F_2N_4O$ : vypočteno: C 62,41, H 5,82,  
N 16,18, nalezeno C 62,15, H 5,82, N 16,38.

### P ř í k l a d 3

(7RS,8aSR)-7-(4-Fluorfenoxy)methyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-7-methyl-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin



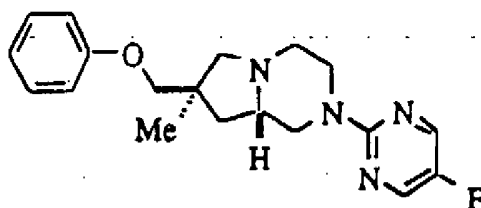
Roztok 0,745 g (2,80 mmol) (7RS,8aSR)-7-hydroxymethyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-7-methyl-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinu (preparativní postup 5) a 0,43 ml (3,08 mmol) triethylaminu ve 30 ml suchého methylenchloridu se ochladí na 0°C a smísí s methansulfonylchloridem (0,228 ml, 2,94 mmol) v 15 ml suchého methylenchloridu. Po 1 hodině se reakční roztok promyje vodou (2 x), vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a odpaří. Získá se 0,915 g (95 %) methansulfonátu ve formě světle žluté pevné látky.

Roztok 0,23 g (2,0 mmol) 4-fluorfenolu v 10 ml suchého dimethylformamidu se smísí s 0,096 g (2,4 mmol) hydridu sodného (60% olejová disperze). Výsledná směs se 1 hodinu zahřívá na 50°C a přidá se k ní roztok 0,25 g (0,73 mmol) methansulfonátu v 10 ml suchého dimethylformamidu. Reakční roztok se 72 hodin zahřívá na 100°C, výsledná směs se ochladí na teplotu místnosti, zředí vodou a vodná směs se a extrahuje diethyletherem (2 x). Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a odpaří. Po přečištění

mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi petroletheru a diethyletheru v poměru 2 : 1, jako elučního činidla, se získá 0,15 g (58 %) sloučeniny uvedené v nadpisu o teplotě tání (.HCl) 158 až 160 °C.  $^{13}\text{C}$  NMR (báze,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  26,4, 39,9, 40,6, 43,8, 49,1, 51,6, 62,8, 64,5, 76,0, 115,3, 115,5, 115,6, 115,9, 145,0, 145,2, 149,9, 153,2, 155,4, 155,7, 158,8, 158,9  
 HRMS pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$  (MH $^+$ ): vypočteno: 361,1840, nalezeno: 361,1861.

#### P ř í k l a d 4

(7RS,8aSR)-7-Fenoxymethyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-7-methyl-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin



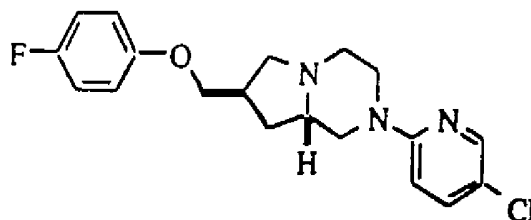
Roztok 0,745 g (2,80 mmol) (7RS,8aSR)-7-hydroxymethyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-7-methyl-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinu (preparativní postup 5) a 0,43 ml (3,08 mmol) triethylaminu ve 30 ml suchého methylenchloridu se ochladí na 0 °C a smísí s methansulfonylchloridem (0,228 ml, 2,94 mmol) v 15 ml suchého methylenchloridu. Po 1 hodině se reakční roztok promyje vodou (2 x), vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a odpaří. Získá se 0,915 g (95 %) methansulfonátu ve formě světle žluté pevné látky.

Roztok 0,19 g (2,0 mmol) fenolu v 10 ml suchého dimethylformamidu se smísí s 0,096 g (2,4 mmol) hydridu sodného (60% olejová disperze). Výsledná směs se 1 hodinu zahřívá na 50 °C a přidá se k ní roztok 0,25 g (0,73 mmol)

methansulfonátu v 10 ml suchého dimethylformamidu. Reakční roztok se 72 hodin zahřívá na 100°C, výsledná směs se ochladí na teplotu místnosti, zředí vodou a vodná směs se extrahuje diethyletherem (2 x). Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a odpaří. Po přečištění mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi petroletheru a diethyletheru v poměru 2 : 1, jako elučního činidla, se získá 0,18 g (72 %) sloučeniny uvedené v nadpisu o teplotě tání (.HCl) 189 až 191°C. <sup>13</sup>C NMR (báze, CDCl<sub>3</sub>): δ 26,4, 40,0, 40,6, 43,8, 49,1, 51,6, 62,8, 64,5, 75,3, 114,5, 120,7, 129,4, 145,0, 145,2, 149,9, 153,2, 158,9, 159,3. HRMS pro C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O (MH<sup>+</sup>): vypočteno: 343,1934, nalezeno: 343,1951.

#### P ř í k l a d 5

(7RS,8aSR)-7-(4-Fluorfenoxy)methyl-2-(5-chlorpyridin-2-yl)-  
1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin

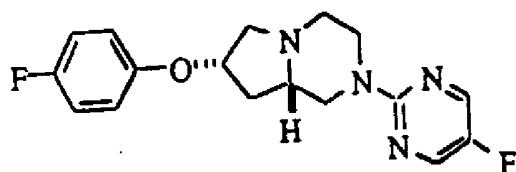


Směs 3,8 g (26 mmol) 2,5-dichlorpyridinu, 1,3 g (12 mmol) uhličitanu sodného, 1,3 g (5,2 mmol) (7RS,8aSR)-7-(4-fluorfenoxy)methyl-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo-[1,2-a]-pyrazinu (preparativní postup 2) a 20 ml isoamylalkoholu se 18 hodin zahřívá ke zpětnému toku, načež se z ní odpaří rozpouštědlo. Zbytek se vyjme do vody a ethylacetátu a pH vzniklé směsi se uhličitanem sodným nastaví na 11. Oddělí se vrstvy; organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se odpaří. Po přečištění středotlakou chromatografií na silikagelu za použití ethylacetátu, jako elučního činidla, se získá 35 mg (2 %) sloučeniny uvedené

v nadpisu o teplotě tání (.HCl) 202 až 206°C. HRMS pro  $C_{19}H_{21}ClFN_3O$  (MH<sup>+</sup>): vypočteno: 362,1435, nalezeno: 362,1451.

### P ř í k l a d 6

(7S,8aS)-7-(4-Fluorfenoxy)-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-  
1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin



Roztok 0,971 g (4,18 mmol) (7R,8aS)-7-hydroxy-2-fenylmethyl-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinu (Diafi, L. et al., J. Het. Chem., 1990, 27, 2181), 0,703 g (6,27 mmol) 4-fluorfenolu a 1,32 g (5,02 mmol) trifenylfosfinu ve 20 ml suchého tetrahydrofuranu se smísí s 0,79 ml (5,02 mmol) diethylazodikarboxylátu. Reakční roztok se míchá 21 hodin při teplotě místnosti a přidá se k němu v nadbytku roztok plynného chlorovodíku v diethyletheru. Vyloučená sraženina se shromáždí filtrací přes Büchnerovu nálevku a promyje ethylacetátem. Pryskyřičný zbytek se rozpustí ve směsi ethylacetátu a vodného hydroxidu amonného a oddělí se vrstvy. Vodná fáze se ještě extrahuje ethylacetátem (2x).

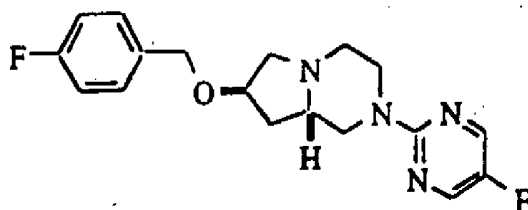
Spojené organické fáze se vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a odpaří. Po přečištění středotlakou kapalinovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a methanolu v poměru 95 : 5, jako elučního činidla, se získá 1,3 g (95 %) (7S,8aS)-7-(4-fluorfenoxy)-2-fenylmethyl-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinu.

Roztok 0,83 g (2,5 mmol) (7S,8aS)-7-(4-fluorfenoxy)-2-fenylmethyl-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinu v 10 ml methanolu a 1,8 ml vodného mravenčanu amonného

(5M) se smísí s vodnou suspenzí 0,325 g 10% palladia na uhlíku. Reakční směs se 24 hodin míchá při teplotě místnosti, přefiltruje přes celit a filtrát se odpaří. Zbytek se odpaří se 100 ml chloroformu a rozpustí ve 100 ml chloroformu. Chloroformový roztok se vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a odpaří. Surový amin (0,61 g, asi 2,5 mmol), 0,50 g (3,75 mmol) 2-chlor-5-fluorpyrimidinu (Dunaiskis, A. et al., Org. Prep. Proc. Int., 1995, 27, 600 až 602), 0,86 g (6,2 mmol) uhličitanu draselného a 15 ml 2-propanolu se 5,5 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, ochladí na teplotu místnosti a zředí vodou. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem (3 x). Spojené organické fáze se promyjí vodou (2x) a vodným roztokem chloridu sodného (1x), vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a odpaří. Po přečištění středotlakou kapalinovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 70 : 30 až 50 : 50 (30 minut), jako elučního činidla, se získá 0,30 g (36 %) sloučeniny uvedené v nadpisu o teplotě tání (.HCl) 90 až 95°C.  $^{13}\text{C}$  NMR (báze,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  36,6, 43,6, 48,7, 60,5, 62,1, 75,6, 115,67, 115,98, 116,08, 116,18, 144,97, 145,26, 149,9, 153,2, 153,8, 155,6, 158,8. HRMS pro  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$  (MH $^+$ ): vypočteno: 333,1527, nalezeno: 333,1556.

## P ř í k l a d 7

(7R,8aS)-7-(4-Fluorbenzyl)oxy-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-  
1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin

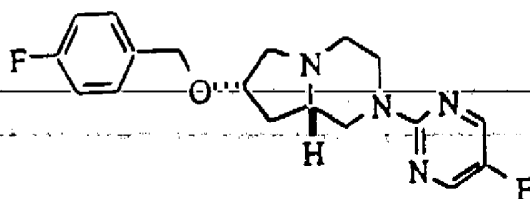


Roztok 0,75 g (3,15 mmol) (7R,8aS)-7-hydroxy-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinu (preparativní postup 6) a 0,79 ml (6,3 mmol) 4-fluorbenzylbromidu ve 30 ml suchého dimethylformamidu se smísí s 0,15 g (3,8 mmol) hydridu sodného (60% olejová disperze). Reakční směs se 18 hodin zahřívá na 100°C, ochladí a zředí vodou. Vodná směs se extrahuje diethyletherem (5 x). Spojené organické fáze se vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a odpaří. Po přečištění mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 50 : 50, jako elučního činidla, se získá 0,090 g (8 %) sloučeniny uvedené v nadpisu o teplotě tání (.HCl) 74 až 79°C.

$^{13}\text{C}$  NMR (báze,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  35,6, 43,9, 48,9, 51,2, 60,4, 60,7, 70,7, 76,7, 115,1, 115,4, 129,35, 129,46, 133,9, 144,9, 145,2, 149,9, 153,2, 158,9, 164,0. HRMS pro  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$ : vypočteno: 347,1683, nalezeno: 347,1671

#### P ř í k l a d 8

(7S,8aS)-7-(4-Fluorbenzyloxy)-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin

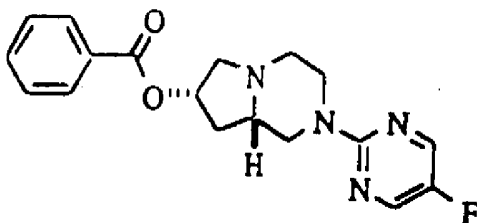


Roztok 1,15 ml (10,2 mmol) 4-fluorbenzylalkoholu ve 35 ml suchého dimethylformamidu se smísí s 0,48 g (12 mmol) hydridu sodného (60% olejová disperze). Vzniklá směs se 30 minut míchá při 50°C a přidá se k ní roztok 1,15 g (3,64 mmol) (7R,8aS)-7-methansulfonyloxy-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinu (preparativní postup 7) ve 35 ml suchého dimethylformamidu. Reakční

roztok se 18 hodin míchá při 100°C, ochladí a zředí vodou. Vodná směs se extrahuje diethyletherem (2 x). Spojené organické fáze se vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a filtrát se odpaří. Po přečištění mžikovou chromatografií na silikagelu za použití ethylacetátu, jako elučního činidla, se získá 0,25 g (20 %) sloučeniny uvedené v nadpisu o teplotě tání [D-(-)-tartrát] 76 až 81°C. <sup>13</sup>C NMR (báze, CDCl<sub>3</sub>): δ 36,3, 43,6, 51,3, 60,2, 61,9, 70,4, 76,6, 115,0, 115,3, 129,43, 129,53, 134,0, 144,9, 145,2, 149,9, 153,2, 158,9, 160,6, 163,9. HRMS pro C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O (MH<sup>+</sup>): vypočteno: 374,1683, nalezeno: 347,1706

### P ř í k l a d 9

(7S,8aS)-2-(5-Fluorpyrimidin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-7-ylbenzoát

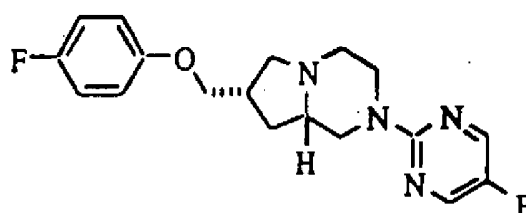


Roztok 2,0 g (8,4 mmol) (7R,8aS)-7-hydroxy-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinu (preparativní postup 6), 1,54 g (12,6 mmol) benzoové kyseliny, 2,65 g (10,1 mmol) trifenylfosfinu a 1,59 ml (10,1 mmol) diethylazodikarboxylátu (DEAD) v 85 ml tetrahydrofuranu se 16 hodin míchá při teplotě okolí, načež se z ní odpaří rozpouštědlo. Zbytek se podrobí mžikové chromatografii na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 1 : 1, jako elučního činidla. Získaný zčásti přečištěný produkt (2,5 g) se podrobí druhé chromatografii za použití směsi methylenchloridu a methanolu v poměru 10 : 1, jako elučního činidla. Získá se 1,68 g (59 %) sloučeniny uvedené v nadpisu o teplotě tání (.HCl) 134 až 135,5°C.

$^{13}\text{C}$  NMR (báze,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  36,1, 43,7, 48,7, 51,2, 60,4, 61,8, 73,2, 128,3, 129,7, 130,1, 133,0, 145,0, 145,3, 150,0, 153,1, 158,9, 166,7. HRMS pro  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_4\text{O}$  (MH $^+$ ): vypočteno: 343,1570, nalezeno: 343,1585

# P ř í k l a d 1 0

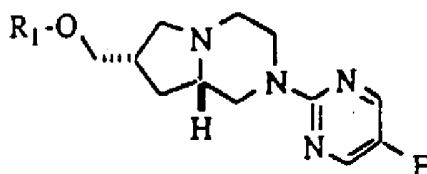
(7S,8aS)-7-(4-Fluorfenoxy)methyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-  
1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin



Roztok 0,25 g (0,99 mmol) (7S,8aS)-7-hydroxymethyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinu (preparativní postup 13), 0,167 g (1,49 mmol) 4-fluorfenolu, 0,31 g (1,19 mmol) trifenylfosfinu a 0,19 ml (1,2 mmol) diethylazodikarboxylátu (DEAD) v 10 ml suchého tetrahydrofuranu se 16 hodin míchá při teplotě okolí, načež se z něj odpaří rozpouštědlo. Zbytek se rozpustí v chloroformu a chloroformový roztok se promyje 1M hydroxidem sodným. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a odpaří. Po přečištění mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 1 : 1 a druhé chromatografii za použití hexanu a ethylacetátu v poměru 3 : 1, jako elučního činidla, se získá 0,185 g (54 %) sloučeniny uvedené v nadpisu o teplotě tání (.HCl) 207,5 až 208°C.  $^{13}\text{C}$  NMR (báze,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  31,7, 35,2, 43,8, 49,1, 51,4, 56,6, 62,3, 72,5, 115,5, 115,6, 115,9, 144,9, 145,2, 149,9, 153,2, 155,1, 155,6, 158,8, 158,9. m/z (MH $^+$ ) 347

## P ř í k l a d 1 1

(7S,8aS)-7-(Substituovaný fenoxymethyl)-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyraziny



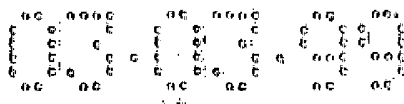
Podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 10, se z (7S,8aS)-7-hydroxymethyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinu (preparativní postup 13) a odpovídajícího fenolu vyrobí následující sloučeniny:

11a. (7S,8aS)-7-(3-kyanofenoxymethyl)-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin o teplotě tání (.HCl) 83 až 85°C, HRMS pro  $C_{19}H_{21}FN_5O$  (MH<sup>+</sup>): vypočteno: 354,1730, nalezeno: 354,1716

11b. (7S,8aS)-7-(4-kyanofenoxymethyl)-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin o teplotě tání (.HCl) 183 až 185°C, HRMS pro  $C_{19}H_{21}FN_5O$  (MH<sup>+</sup>): vypočteno: 354,1730, nalezeno: 354,1719

11c. (7S,8aS)-7-(3,5-difluorfenoxymethyl)-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin o teplotě tání (.HCl) 205 až 206°C, HRMS pro  $C_{18}H_{20}F_3N_4O$  (MH<sup>+</sup>): vypočteno: 365,1589, nalezeno: 365,1592

11d. (7S,8aS)-7-(2-nitrofenoxymethyl)-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin o teplotě tání (.HCl) 151 až 153°C, HRMS pro  $C_{18}H_{21}FN_5O_3$  (MH<sup>+</sup>): vypočteno: 374,1628, nalezeno: 374,1638



11e. (7S,8aS)-7-(3-nitrofenoxymethyl)-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin o teplotě tání (.HCl) 92 až 95°C, HRMS pro  $C_{18}H_{21}FN_5O_3$  (MH<sup>+</sup>): vypočteno: 374,1628, nalezeno: 374,1647

11f. (7S,8aS)-7-(4-nitrofenoxymethyl)-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin o teplotě tání (.HCl) 189 až 191°C, HRMS pro  $C_{18}H_{21}FN_5O_3$  (MH<sup>+</sup>): vypočteno: 374,1628, nalezeno: 374,1647

11g. (7S,8aS)-7-(3-(trifluormethyl)fenoxymethyl)-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin, HRMS pro  $C_{19}H_{21}F_4N_4O$  (MH<sup>+</sup>): vypočteno: 397,1621, nalezeno: 397,1642

11h. (7S,8aS)-7-(4-(kyanomethyl)fenoxymethyl)-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin o teplotě tání (.HCl) 65 až 67°C, HRMS pro  $C_{20}H_{23}FN_5O$  (MH<sup>+</sup>): vypočteno: 368,1887, nalezeno: 368,1898

11i. (7S,8aS)-7-(4-((methoxykarbonyl)methyl)fenoxymethyl)-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin o teplotě tání (.HCl) 50 až 52°C, HRMS pro  $C_{21}H_{25}FN_4O_3$  (MH<sup>+</sup>): vypočteno: 401,1989, nalezeno: 401,1965

11j. (7S,8aS)-7-(3-(methoxykarbonyl)fenoxymethyl)-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin o teplotě tání (.HCl) 74 až 79°C, HRMS pro  $C_{20}H_{24}FN_4O_3$  (MH<sup>+</sup>): vypočteno: 387,1832, nalezeno: 387,1866

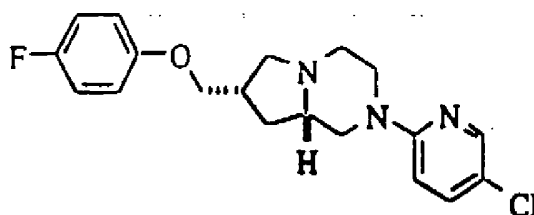
11k. (7S,8aS)-7-(3-(ethynyl)fenoxymethyl)-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin o teplotě tání (.HCl) 73 až 76°C, HRMS pro  $C_{20}H_{22}FN_4O$  (MH<sup>+</sup>): vypočteno: 353,1778, nalezeno: 353,1805

111. (7S,8aS)-7-(3-ethoxy)fenoxy)methyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin o teplotě tání (.HCl) 169 až 170°C, HRMS pro  $C_{20}H_{26}FN_4O_2$  (MH<sup>+</sup>): vypočteno: 373,2040, nalezeno: 373,2016

11m. (7S,8aS)-7-(fenoxy)methyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin o teplotě tání (.HCl) 76 až 79°C, HRMS pro  $C_{18}H_{22}FN_4O$  (MH<sup>+</sup>): vypočteno: 329,1778, nalezeno: 329,1784

### P ř í k l a d 1 2

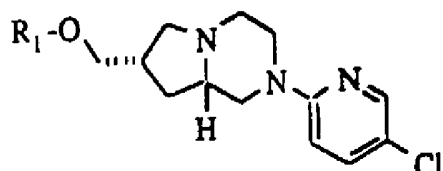
(7S,8aS)-7-(4-Fluorfenoxy)methyl-2-(5-chlorpyridin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin



Roztok 0,25 g (0,93 mmol) (7S,8aS)-7-hydroxymethyl-2-(5-chloropyridin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinu (preparativní postup 14), 0,157 g (1,40 mmol) 4-fluorfenolu, 0,29 g (1,12 mmol) trifenylfosfinu a 0,18 ml (1,1 mmol) diethylazodikarboxylátu (DEAD) v 10 ml suchého tetrahydrofuranu se 16 hodin míchá při teplotě místnosti a odpaří se z něj rozpouštědlo. Zbytek se rozpustí v chloroformu a promyje 1M hydroxidem sodným. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a odpaří. Po přečištění mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 1 : 1, jako elučního činidla, se získá 0,24 g (71 %) sloučeniny uvedené v nadpisu o teplotě tání (.HCl) 221 až 224°C. HRMS pro  $C_{19}H_{22}ClFN_3O$  (MH<sup>+</sup>) vypočteno: 362,1435, nalezeno: 362,1415.

## P ř í k l a d 1 3

(7S,8aS)-7-(Substituovaný fenoxymethyl)-2-(5-chlorpyridin-2-yl)-  
1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyraziny



Podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 12, se  
z (7S,8aS)-7-hydroxymethyl-2-(5-fluorpyridin-2-yl)-1,2,3,-  
4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinu (preparativní  
postup 14) a příslušného fenolu vyrobí následující sloučeniny:

13a. (7S,8aS)-7-(3-kyanofenoxymethyl)-2-(5-chlorpy-  
ridin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin  
o teplotě tání (.HCl) 220 až 224°C, HRMS pro  $C_{20}H_{22}ClN_4O$  (MH<sup>+</sup>):  
vypočteno: 369,1482, nalezeno: 369,1472

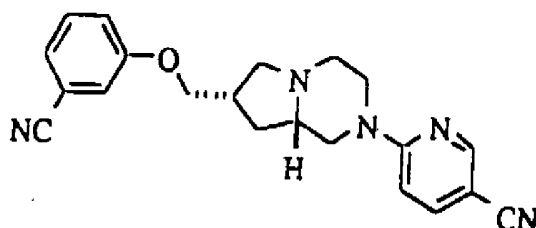
13b. (7S,8aS)-7-(4-kyanofenoxymethyl)-2-(5-chlorpy-  
ridin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin  
o teplotě tání (.HCl) 245°C (za rozkladu) po přečištění  
mžikovou chromatografií na silikagelu za použití diethyl-  
etheru, jako elučního činidla, HRMS pro  $C_{20}H_{22}ClN_4O$  (MH<sup>+</sup>):  
vypočteno: 369,1482, nalezeno: 369,1465

13c. (7S,8aS)-7-(3,5-difluorfenoxymethyl)-2-(5-  
chlorpyridin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]-  
pyrazin, po přečištění mžikovou chromatografií na silikagelu  
za použití směsi diethyletheru a petroletheru v poměru 65 :  
35, jako elučního činidla, o teplotě tání (.HCl) 220°C (za  
rozkladu), HRMS pro  $C_{19}H_{21}ClF_2N_3O$  (MH<sup>+</sup>): vypočteno: 380,  
1341, nalezeno: 380,1309

13d. (7S,8aS)-7-(4-(methoxykarbonyl)methylfenoxy)-methyl-2-(5-chlorpyridin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin o teplotě tání (.HCl) 186 až 189°C, HRMS pro  $C_{22}H_{27}ClN_3O_3$  (MH<sup>+</sup>): 416,1741, nalezeno: 416,1765.

#### P ř í k l a d 1 4

(7S,8aS)-7-(3-Kyanofenoxymethyl)-2-(5-kyanopyridin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin



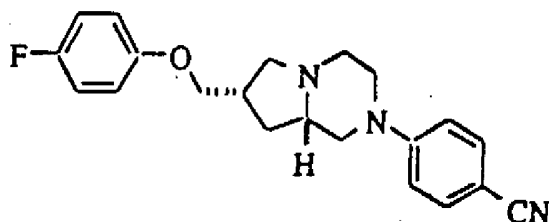
Roztok 1,0 g (6,4 mmol) (7S,8aS)-7-hydroxymethyl-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazinu (preparativní postup 13, stupeň A), 1,77 g (12,8 mmol) 2-chlor-5-kyanopyridinu a 2,71 g (25,6 mmol) uhličitanu sodného v 50 ml isoamylalkoholu se 18 hodin zahřívá ke zpětnému toku. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a zředí ethylacetátem a vodou. Hodnota pH zředěné směsi se uhličitanem sodným nastaví na 11 a oddělí se vrstvy. Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem. Spojené organické fáze se vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a odpaří. Získá se (7S,8aS)-7-hydroxymethyl-2-(5-kyanopyridin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin.

(7S,8aS)-7-Hydroxymethyl-2-(5-kyanopyridin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin, 1,6 g (13,4 mmol) 3-kyanofenolu a 2,8 g (11 mmol) trifenylfosfinu se rozpustí ve 20 ml suchého tetrahydrofuranu. Výsledný roztok se smísí s 1,7 ml (11 mmol) diethylazodikarboxylátu (DEAD). Reakční směs se 16 hodin míchá při teplotě okolí a odpaří se z ní rozpouštědlo. Zbytek se vyjme do ethylacetátu a ethyl-

acetátový roztok se promyje 1M hydroxidem sodným. Organická fáze se extrahuje 1M kyselinou chlorovodíkovou (3 x) a vodný kyselý extrakt se promyje ethylacetátem (1 x). Vodná fáze se zalkalizuje 1M hydroxidem sodným a extrahuje ethylacetátem (3 x). Spojené organické fáze se vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a filtrát se odpaří. Po přečištění mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 75 : 25, jako elučního činidla, se získá 0,603 g (19 %) sloučeniny uvedené v nadpisu o teplotě tání (.HCl) 197 až 200°C. HRMS pro  $C_{21}H_{22}N_5O$  (MH<sup>+</sup>): vypočteno: 360,1824, nalezeno: 360,1802

## P ř í k l a d 1 5

(7S,8aS)-7-(4-Fluorfenoxy)methyl-2-(5-kyanofenyl)-  
1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin

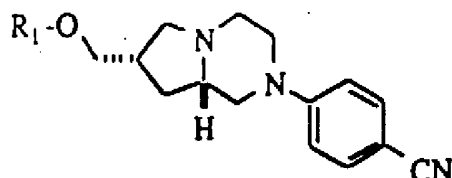


Roztok 0,25 g (0,97 mmol) (7S,8aS)-7-hydroxymethyl-2-(4-kyanofenyl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinu (preparativní postup 16), 0,164 g (1,46 mmol) 4-fluorfenolu, 0,31 g (1,15 mmol) trifenylofosfinu v 10 ml tetrahydrofuranu se smísí s 0,18 ml (1,15 mmol) diethylazodikarboxylátu. Reakční roztok se 16 hodin míchá při teplotě okolí, načež se z něj v rotačním odpařováku odstraní rozpouštědlo. Zbytek se rozdělí mezi chloroform a 1M hydroxid sodný. Vrstvy se oddělí a organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se odpaří. Po přečištění mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 1 : 1, jako elučního činidla, se získá 0,225 g (66 %) sloučeniny uvedené v nadpisu

o teplotě tání (.HCl) 81 až 85°C. HRMS pro  $C_{21}H_{23}FN_3O$   
(MH<sup>+</sup>): 352,1826, nalezeno: 352,1817

### P ř í k l a d 1 6

(7S,8aS)-7-(Substituovaný fenoxymethyl)-2-(4-kyanofenyl)-  
1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyraziny



Podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 15, se  
z (7S,8aS)-7-hydroxymethyl-2-(4-kyanofenyl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-  
oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinu (preparativní postup 16) a  
odpovídajícího fenolu vyrobí následující sloučeniny:

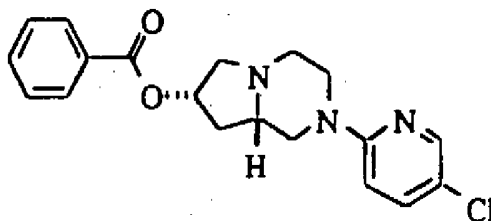
16a. (7S,8aS)-7-(3-kyanofenoxymethyl)-2-(4-kyano-  
fenyl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin o  
teplotě tání 114 až 118°C, HRMS pro  $C_{22}H_{23}N_4O$  (MH<sup>+</sup>):  
vypočteno: 359,1872, nalezeno: 359,1877

16b. (7S,8aS)-7-(4-kyanofenoxymethyl)-2-(4-kyano-  
fenyl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin o  
teplotě tání 128 až 135°C, HRMS pro  $C_{22}H_{23}N_4O$  (MH<sup>+</sup>):  
vypočteno: 359,1872, nalezeno: 359,1879

16c. (7S,8aS)-7-(3-ethoxyfenoxymethyl)-2-(4-kyano-  
fenyl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin o  
teplotě tání 94 až 98°C, HRMS pro  $C_{23}H_{28}N_3O_2$  (MH<sup>+</sup>):  
vypočteno: 378,2182, nalezeno: 378,2145

## P ř í k l a d 1 7

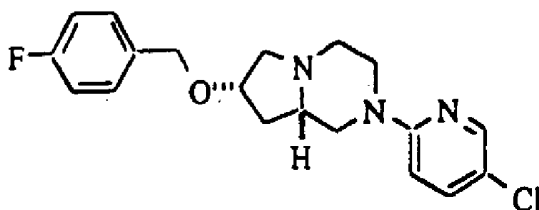
(7S,8aS)-2-(5-Chlorpyridin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-7-ylbenzoát



Roztok 0,595 g (2,35 mmol) (7R,8aS)-7-hydroxy-2-(5-chloropyridin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinu (preparativní postup 17), 0,430 g (3,52 mmol) kyseliny benzoové a 0,738 g (2,81 mmol) trifenylofosfinu ve 25 ml suchého tetrahydrofuranu se smísí s 0,44 ml (2,8 mmol) diethylazodikarboxylátu. Výsledná směs se 16 hodin míchá při teplotě okolí a odpaří se z ní rozpouštědlo. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a acetonu v poměru 10 : 1, jako elučního činidla. Hlavní frakce se podrobí druhé chromatografii za použití stejného systému. Získá se 0,63 g (75 %) sloučeniny uvedené v nadpisu o teplotě tání (.HCl) 202 až 205°C. HRMS pro  $C_{19}H_{21}ClN_3O_2$  (MH<sup>+</sup>): vypočteno: 358,1322, nalezeno: 358,1320

## P ř í k l a d 1 8

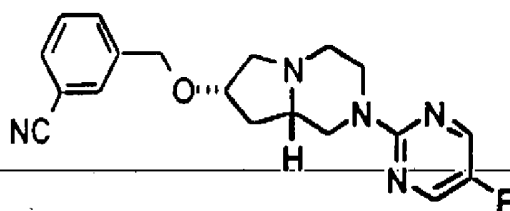
(7S,8aS)-7-(4-Fluorbenzyl)oxy-2-(5-chlorpyridin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin



Roztok 0,23 g (0,91 mmol) (7S,8aS)-7-hydroxy-2-(5-chlorpyridin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinu (preparativní postup 18) v 10 ml suchého tetrahydrofuranu se smísí se 40 mg (1,0 mmol) hydridu sodného (60 % olejová disperze) a poté 0,125 ml (1,0 mmol) 4-fluorbenzylbromidu a 17 mg (0,05 mmol) tetra-n-butylamoniumjodidu. Reakční směs se 16 hodin míchá při teplotě okolí a 4 hodiny zahřívá na 50°C. Výsledná suspenze se ochladí a odpaří se z ní rozpouštědlo. Zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a vodu a oddělí se vrstvy. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a odpaří. Po přečistění mžíkovou chromatografií na silikagelu za použití směsi chloroformu a methanolu v poměru 95 : 5, jako elučního činidla, se získá 0,135 g (41 %) sloučeniny uvedené v nadpisu o teplotě tání (.HCl) 165 až 168°C. HRMS pro  $C_{19}H_{22}ClFN_3O$  (MH<sup>+</sup>): vypočteno: 362,1435, nalezeno: 362,1451.

#### P ř í k l a d 1 9

(7S,8aS)-7-(3-Kyanobenzyl)oxy-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin

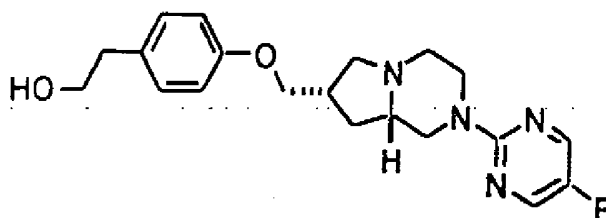


Roztok 0,60 g (2,5 mmol) (7S,8aS)-7-hydroxy-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinu (preparativní postup 15) ve 30 ml tetrahydrofuranu se smísí s 0,41 g (10 mmol) hydridu sodného (60 % olejová disperze). Ke vzniklé směsi se poté přidá 0,75 g (3,8 mmol) 3-kyanobenzylbromidu a 30 mg (0,1 mmol) tetra-n-butylamoniumjodidu. Reakční směs se 16 hodin míchá při 50°C, ochladí na teplotu místnosti a odpaří se z ní rozpouštědlo. Zbytek se

rozdělí mezi ethylacetát a vodu a oddělí se vrstvy. Organická fáze se promyje vodou a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se odpaří. Po přečištění středotlakou kapalinovou chromatografií na silikagelu za použití ethylacetátu, jako elučního činidla, se získá 0,11 g (12 %) sloučeniny uvedené v nadpisu o teplotě tání (.HCl) 95 až 100°C. HRMS pro  $C_{19}H_{21}FN_5O$  (MH<sup>+</sup>): vypočteno: 345,1730, nalezeno: 345,1739

## P ř í k l a d 2 0

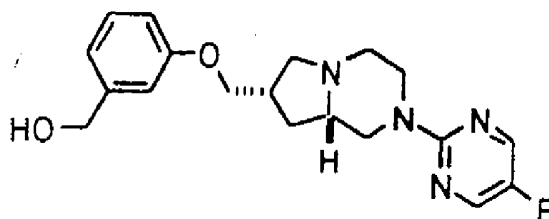
(7S,8aS)-7-(4-(2-Hydroxyethyl)fenoxy)methyl-2-(5-fluor-pyrimidin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin



Roztok 0,13 g (0,33 mmol) (7S,8aS)-7-(4-((methoxy-karbonyl)methyl)fenoxy)methyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinu (příklad 11i) v 15 ml bezvodého ethyletheru se přikape k ledem chlazené suspenzi 0,025 g (0,65 mmol) lithiumaluminiumhydridu v 15 ml bezvodého ethyletheru. Reakční směs se 30 minut míchá a poté při 0°C opatrně rozloží 0,025 ml vody, 0,025 ml 15% hydroxidu sodného a 0,075 ml vody. Vyloučená sraženina se oddělí filtrací přes celit a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a methanolu v poměru 95 : 5, jako elučního činidla. Získá se 0,075 g (63 %) sloučeniny uvedené v nadpisu o teplotě tání (.HCl) 145 až 147°C. HRMS pro  $C_{20}H_{26}FN_4O_2$  (MH<sup>+</sup>): vypočteno: 373,2040, nalezeno: 373,2054.

## P ř í k l a d 2 1

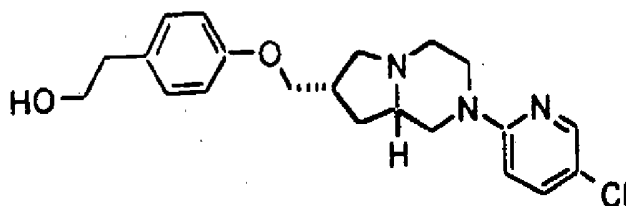
(7S,8aS)-7-(3-(Hydroxymethyl)fenoxy)methyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin



Roztok 0,15 g (0,39 mmol) (7S,8aS)-7-(3-(methoxykarbonyl)fenoxy)methyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinu (příklad 11j) v 15 ml bezvodého ethyletheru se přikape k ledem chlazené suspenzi 0,029 g (0,78 mmol) lithiualuminiumhydridu v 15 ml bezvodého ethyletheru. Reakční směs se 30 minut míchá a poté při 0°C opatrně rozloží 0,029 ml vody, 0,029 ml 15% hydroxidu sodného a 0,087 ml vody. Vyloučená sraženina se oddělí filtrací přes celit a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi chloroformu a methanolu v poměru 95 : 5, jako elučního činidla. Získá se 0,099 g (72 %) sloučeniny uvedené v nadpisu o teplotě tání (.HCl) 85 až 89°C. HRMS pro  $C_{19}H_{24}FN_4O_2$  (MH<sup>+</sup>): vypočteno: 359,1883, nalezeno: 359,1895.

## P ř í k l a d 2 2

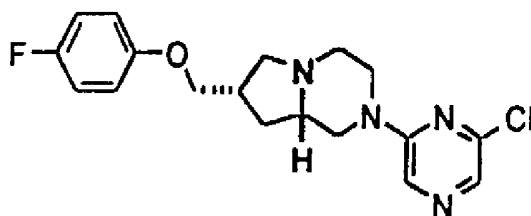
(7S,8aS)-7-(4-(2-Hydroxyethyl)fenoxy)methyl-2-(5-chlorpyridin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin



Roztok 0,15 g (0,33 mmol) (7S,8aS)-7-(4-((methoxykarbonyl)methyl)fenoxy)methyl-2-(5-chlorpyridin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinu (příklad 13d) v 15 ml bezvodého ethyletheru se přikape k ledem chlazené suspenzi 0,027 g (0,65 mmol) lithiumaluminiumhydridu v 15 ml bezvodého ethyletheru. Reakční směs se 30 minut míchá a poté při 0°C opatrně rozloží 0,027 ml vody, 0,027 ml 15% hydroxidu sodného a 0,081 ml vody. Vyloučená sraženina se oddělí filtrací přes celit a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi chloroformu a methanolu v poměru 95 : 5, jako elučního činidla. Získá se 0,13 g (95 %) sloučeniny uvedené v nadpisu o teplotě tání (.HCl) 199 až 202°C. HRMS pro  $C_{21}H_{27}ClN_3O_2$  (MH<sup>+</sup>): vypočteno: 388,1792, nalezeno: 388,1807.

### P ř í k l a d 2 3

(7S,8aS)-7-(4-Fluorfenoxymethyl)-2-(6-chlorpyrazin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin

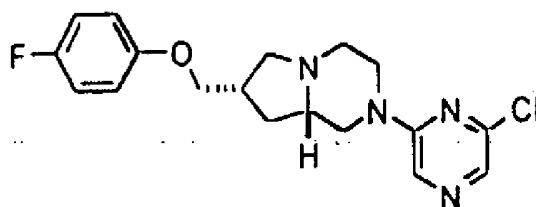


Směs 0,500 g (2,00 mmol) (7SR,8aSR)-7-(4-fluorfenoxymethyl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinu (preparativní postup 3), 1,49 g (10,0 mmol) 2,6-dichlorpyrazinu a 0,508 g (4,79 mmol) uhličitane sodného v 50 ml isoamylalkoholu se 16 hodin zahřívá ke zpětnému toku, ochladí na teplotu okolí a za sníženého tlaku se z ní odstraní rozpouštědlo. Zbytek se vyjme do ethylacetátu a vody, pH vzniklého roztoku se uhličitane sodným nastaví na 11 a oddělí se vrstvy. Vodná fáze se extrahuje ethylacetá-

tem. Spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a filtrát se odpaří. Po přečištění mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 90 : 10, jako elučního činidla, se získá 0,491 g (68 %) sloučeniny uvedené v nadpisu o teplotě tání (.HCl) 209 až 212°C. HRMS pro  $C_{18}H_{21}ClFN_4O$  (MH<sup>+</sup>): vypočteno: 363,1388, nalezeno: 363,1384.

#### P ř í k l a d 2 4

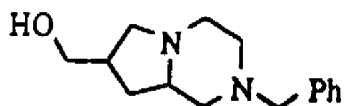
(7S,8aS)-7-(4-Fluorfenoxy)methyl-2-(6-chlorpyridazin-3-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin



Směs 0,500 g (2,00 mmol) (7SR,8aSR)-7-(4-fluor-fenoxymethyl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinu (preparativní postup 3), 1,49 g (10,0 mmol) 3,6-dichlorpyridazinu a 0,508 g (4,79 mmol) uhličitanu sodného v 50 ml isoamylalkoholu se 48 hodin zahřívá ke zpětnému toku, ochladí na teplotu okolí a za sníženého tlaku se z ní odstraní rozpouštědlo. Zbytek se vyjme do ethylacetátu a vody, pH vzniklého roztoku se uhličitanem sodným nastaví na 11 a oddělí se vrstvy. Vodná fáze se extrahuje ethylacetátem. Spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a filtrát se odpaří. Po přečištění mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 90 : 10, jako elučního činidla, se získá 0,478 g (66 %) sloučeniny uvedené v nadpisu o teplotě tání (.HCl) 229°C (za rozkladu). HRMS pro  $C_{18}H_{21}ClFN_4O$  (MH<sup>+</sup>): vypočteno: 363,1388, nalezeno: 363,1404.

## P r e p a r a t i v n í   p o s t u p   1

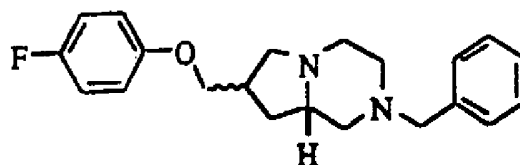
## 7-Hydroxymethyl-2-fenylmethyl-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin



Suspenze 3,20 g (84,3 mmol) lithiualuminiumhydridu ve 30 ml suchého tetrahydrofuranu se ochladí na 0°C a po kapkách smísí s roztokem 8,00 g (27,7 mmol) 7-methoxykarbonyl-2-fenylmethyl-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]-pyrazin-1-onu (Jones, R. C. F, Howard, K. J., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1993, 2391) v 80 ml suchého tetrahydrofuranu. Po 30 minutách se reakční směs opatrně rozloží 3 ml vody, 3 ml 15% hydroxidu sodného a 9 ml vody. Vzniklá směs se přefiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se vyjme do ethylacetátu a ethylacetátový roztok se promyje vodným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se odpaří. Získá se 6,09 g (89 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě směsi (7RS,8aSR)- a (7SR,8aSR)-isomerů, přičemž čistota získaného produktu je dostatečná, aby ho bylo možno použít pro následující reakci (preparativní postup 2).  $m/z$  (MH<sup>+</sup>) 247

## P r e p a r a t i v n í   p o s t u p   2

## (7RS,8aSR) a (7SR,8aSR)-7-(4-Fluorfenoxy)methyl-2-fenylmethyl-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin



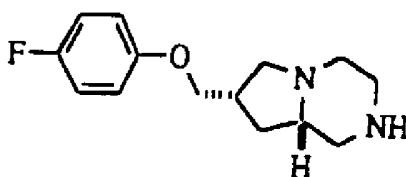
Roztok 6,00 g (24,35 mmol) 7-hydroxymethyl-2-fenylmethyl-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinu (preparativní postup 1), 4,10 g (36,5 mmol) 4-fluorfenolu a 7,70 g (29,4 mmol) trifenylfosfinu v 50 ml suchého tetrahydrofuranu se při 0°C po kapkách smísí s 4,6 ml (29,3 mmol) diethylazodikarboxylátu. Reakční směs se nechá zahřát na teplotu místnosti, 24 hodin míchá a poté se z ní odpaří rozpouštědlo. Zbytek se vyjme do ethylacetátu a ethylacetátový roztok se promyje 1M hydroxidem sodným (3x). Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se odpaří. Získá se surový produkt ve formě tmavého oleje. Po jeho přečištění mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a methanolu v poměru 95 : 5, jako elučního činidla, se získá 2,27 g (27 % (7RS,8aSR)-isomeru a 0,410 g (5 %) (7SR,8aSR)-isomeru.

(7RS,8aSR)-7-(4-Fluorfenoxy)methyl-2-fenylmethyl-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin:  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  32,0, 35,5, 51,5, 52,5, 56,4, 57,7, 62,7, 62,9, 72,7, 115,45, 115,55, 115,86, 127,0, 128,2, 129,2, 138,3, 155,1, 155,6, 158,8

(7SR,8aSR)-7-(4-Fluorfenoxy)methyl-2-fenylmethyl-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin:  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  31,6, 35,4, 51,6, 52,5, 57,4, 57,6, 61,7, 62,9, 71,6, 115,40, 115,51, 115,60, 115,91, 127,0, 128,2, 129,2, 138,2, 155,13, 155,15, 155,7, 158,8

### Preparativní postup 3

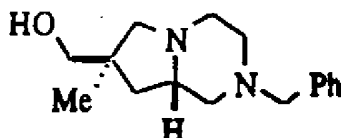
(7SR,8aSR)-7-(4-Fluorfenoxy)methyl-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin



Směs 1,20 g (3,53 mmol) (7SR,8aSR)-7-(4-fluorfen-oxy)methyl-2-fenylmethyl-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo-[1,2-a]pyrazinu (preparativní postup 2), 30 ml methanolu a 2,5 ml 5,0M mravenčanu amonného se smísí s vodnou suspenzí 0,15 g 10% palladia na uhlíku. Reakční směs se 48 hodin zahřívá ke zpětnému toku, ochladí na teplotu okolí, přefiltruje přes celit a filtrát se odpaří. Zbytek se vyjme do zředěného vodného hydroxidu amonného a vzniklý roztok se extrahuje chloroformem (3 x). Spojené organické fáze se vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a filtrát se odpaří. Získá se 0,874 g (99 %) sloučeniny uvedené v nadpisu.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  32,0, 34,5, 45,2, 50,9, 53,4, 57,0, 63,7, 72,6, 115,4, 115,5, 115,8, 155,1, 155,6, 158,7. HRMS pro  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{FN}_2\text{O}$  ( $\text{MH}^+$ ): vypočteno: 251,156, nalezeno: 251,155

#### Preparativní postup 4

(7RS,8aSR)-7-Hydroxymethyl-7-methyl-2-fenylmethyl-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin

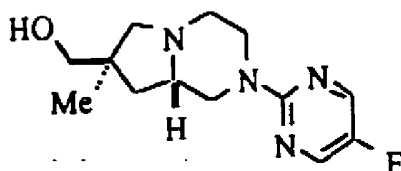


Roztok 3,33 g (11 mmol) (7RS,8aSR)-7-methoxykarbo-nyl-7-methyl-2-fenylmethyl-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-1-onu (Jones, R. C. F, Howard, K. J., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1993, 2391) ve 125 ml suchého tetrahydrofuranu se přikape k míchané suspenzi 1,26 g (33 mmol) lithiualuminiumhydridu ve 125 ml suchého tetrahydrofuranu. Reakční roztok se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti, opatrně rozloží 1,26 ml vody, 1,26 ml 15% hydroxidu sodného a 3,78 ml vody. Po 30 minutách míchání se vzniklá směs přefiltruje přes celit, filtrát se vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a odpaří. Po přečištění

mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi chloroformu a methanolu v poměru 9 : 1, jako elučního činidla, se získá 1,67 g (58 %) sloučeniny uvedené v nadpisu.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  25,3, 39,7, 41,8, 51,1, 51,6, 57,1, 62,3, 62,9, 63,3, 71,3, 127,0, 128,2, 128,7, 129,2, 138,3.  $m/z$  ( $\text{MH}^+$ ), 261.

#### P r e p a r a t i v n í   p o s t u p   5

(7RS,8aSR)-7-Hydroxymethyl-7-methyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin



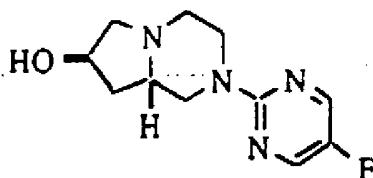
Roztok 1,65 g (6,35 mmol) (7RS,8aSR)-7-hydroxymethyl-7-methyl-2-fenylmethyl-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinu (preparativní postup 4) ve 20 ml methanolu se smísí se 4,44 ml (22,2 mmol) 5M vodného mravenčanu amonného. Ke vzniklé směsi se přidá vodná suspenze 0,825 g 10% palladia na uhlíku. Reakční směs se přes noc míchá při teplotě okolí, přefiltruje přes celit a filtrát se odpaří. Získá se (7RS,8aSR)-7-hydroxymethyl-7-methyl-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin, jehož čistota je dostatečná, aby ho bylo možno použít v následujícím stupni.

Směs 1,08 g (6,35 mmol) (7RS,8aSR)-7-hydroxymethyl-7-methyl-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinu, 0,925 g (6,98 mmol) 2-chlor-5-fluorpyrimidinu (Dunaiskis, A. et al., Org. Prep. Proc. Int., 1995, 27, 600 až 602), 1,48 g (13,96 mmol) uhličitanu sodného a 65 ml vody se 72 hodin zahřívá na 90°C. Reakční roztok se ochladí a extrahuje

chloroformem (3x). Spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a odpaří. Po přečištění mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi chloforomu a methanolu v poměru 95 : 5, jako elučního činidla, se získá 0,80 g (47 %) sloučeniny uvedené v nadpisu.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  25,5, 39,5, 41,7, 43,3, 48,7, 51,2, 62,3, 63,8, 71,0, 144,9, 145,2, 149,8, 153,1, 158,9.  $m/z$  (MH $^+$ ) 267

### P r e p a r a t i v n í   p o s t u p   6

(7R,8aS)-7-Hydroxy-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-  
1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin



#### Stupeň A

Roztok 9,75 g (42,0 mmol) (7R,8aS)-7-hydroxy-2-fenylmethyl-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinu (Diafi, L. et al., J. Het. Chem., 1990, 27, 2181), 29,4 ml 5M mravenčanu amonného ve 140 ml methanolu se smísí s vodnou suspenzí 4,9 g 10% palladia na uhlíku. Reakční směs se 18 hodin míchá při teplotě okolí, přefiltruje přes celit a filtrát se odpaří. Získá se (7R,8aS)-7-hydroxy-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin ve formě čirého oleje.

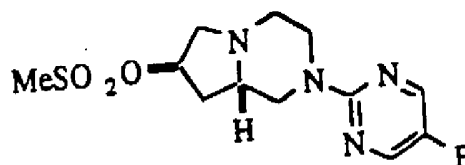
#### Stupeň B

Směs surového (7R,8aS)-7-hydroxy-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinu, 9,96 g (52,5 mmol) 2-chlor-5-fluorpyrimidinu (Dunaiskis, A. et al., Org. Prep. Proc.

Int., 1995, 27, 600 až 602), 13,4 g (126 mmol) uhličitanu sodného a 450 ml vody se 72 hodin zahřívá na 95°C, ochladí a extrahuje chloroformem (2 x). Spojené organické fáze se vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a odpaří. Po přečištění chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a methanolu v poměru 95 : 5, jako elučního činidla, se získá 8,54 g (85 %) sloučeniny uvedené v nadpisu.  $^{13}\text{C}$  NMR (báze,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  39,1, 43,7, 48,7, 51,0, 60,2, 62,9, 69,4, 144,95, 145,24, 194,9, 153,2, 158,9. m/z (MH+) 239.

#### P r e p a r a t i v n í   p o s t u p   7

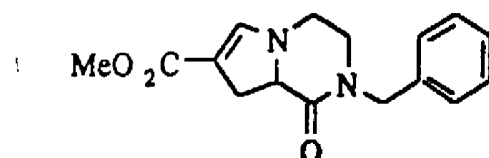
(7R,8aS)-7-Methansulfonyloxy-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin



Roztok 1,00 g (4,20 mmol) (7R,8aS)-7-hydroxy-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinu (preparativní postup 6) a 0,644 ml (4,62 mmol) triethylaminu ve 40 ml methylenchloridu se ochladí na 0°C a pomalu se k němu přidá 0,34 ml (4,41 mmol) methansulfonylchloridu ve 20 ml methylenchloridu. Po 30 minutách se ke vzniklé směsi přidá voda a pH vodné směsi se 1M hydroxidem sodným nastaví na 10. Oddělí se vrstvy; organická fáze se promyje vodou (2 x), vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se odpaří. Získá se 1,15 g (86 %) sloučeniny uvedené v nadpisu o čistotě, která je dostatečná pro její použití v následujících reakcích. m/z (MH+) 317.

## P r e p a r a t i v n í   p o s t u p   8

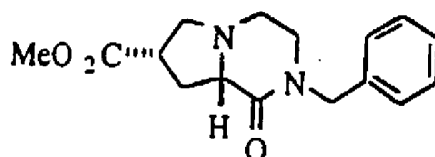
7-Methoxykarbonyl-2-fenylmethyl-1,2,3,4,8,8a-hexahydro-  
pyrrolo[1,2-a]pyrazin-1-on



Roztok 8,6 g (27 mmol) dimethyl-2-fenylmethyl-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5,7-dioátu (Jones, R. C. F, Howard, K. J., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1993, 2391) a 2,0 ml (13 mmol) 1,8-diazabicyklo[5.4.0]-undec-7-enu (DBU) ve 150 ml methanolu se 16 hodin zahřívá ke zpětnému toku, načež se z-něj odpaří rozpouštědlo. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu a ethylacetátový roztok se promyje vodou (2x), vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se odpaří. Získá se 6,45 g (84 %) sloučeniny uvedené v nadpisu.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  32,9, 43,9, 45,6, 50,5, 50,8, 63,1, 106,0, 127,7, 128,0, 128,8, 136,2, 148,1, 165,7, 170,0, HRMS pro  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$  (MH $^+$ ): vypočteno: 287,1396, nalezeno: 287,1406

## P r e p a r a t i v n í   p o s t u p   9

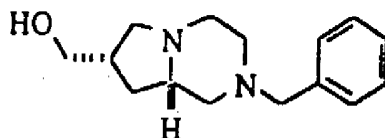
(7SR,8aSR)-7-Methoxykarbonyl-2-fenylmethyl-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-1-on



Směs 40,0 g (140 mmol) 7-methoxykarbonyl-2-fenylmethyl-1,2,3,4,8,8a-hexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-1-onu (preparativní postup 8) a 10 g 5% palladia na uhlíku v 600 ml ethylacetátu se 6,5 hodiny třepe v Parrově zařízení za tlaku vodíku 343,5 kPa a přefiltruje přes celit. Filtrát se odpaří, čímž se získá 38,4 g (95 %) sloučeniny uvedené v nadpisu.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  31,8, 41,4, 44,8, 46,5, 49,6, 52,1, 55,2, 64,0, 127,5, 128,1, 128,7, 128,8, 136,6, 169,6, 174,8. HRMS pro  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$  (MH $^+$ ): vypočteno: 289,1552, nalezeno: 289,1549

### P r e p a r a t i v n í   p o s t u p   1 0

(7SR,8aSR)-7-Hydroxymethyl-2-fenylmethyl-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin

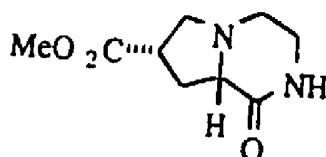


Do tříhrdlé nádoby vybavené zpětným chladičem a kapací nálevkou se předloží 100 ml suchého tetrahydrofuranu a 2,4 g (63 mmol) lithiumaluminiumhydridu (LAH) a do kapací nálevky se umístí roztok 6,0 g (21 mmol) (7SR,8aSR)-7-methoxykarbonyl-2-fenylmethyl-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-1-onu (preparativní postup 9) v 60 ml suchého tetrahydrofuranu. Suspenze lithiumaluminiumhydridu se zahřívá ke zpětnému toku a během 30 až 60 minut se k ní přidá roztok esteru. Reakční směs se zahřívá ke zpětnému toku další 4 hodiny, ochladí v ledové lázni a rozloží opatrným přidávkem 2,4 ml vody, 2,4 ml 15% hydroxidu sodného a 7,2 ml vody. V míchání se pokračuje, dokud se nevytloučí bílá sraženina. Reakční směs se přefiltruje přes celit a filtrát se odpaří. Získá se 5,0 g (97 %) sloučeniny uvedené

v nadpisu v takové čistotě, aby ji bylo možno použít v následujících reakcích.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  31,1, 37,2, 51,3, 52,6, 57,4, 62,8, 62,9, 67,4, 127,0, 128,2, 129,2, 138,2, HRMS pro  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$  ( $\text{MH}^+$ ): vypočteno 247,1810, nalezeno: 247,1800

### P r e p a r a t i v n í   p o s t u p   1 1

(7S,8aS)-7-Methoxykarbonyl-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-1-on



Směs 77,3 g (16 mmol) dimethylesteru N-benzyloxy-karbonyl-cis-4-karboxy-L-prolinu (Bridges, R. J. et al., J. Med. Chem. 1991, 34, 717) a 169 ml (55 mmol) 5M mravenčanu amonného v 1000 ml methanolu se smísí s vodnou suspenzí 15,5 g 10% palladia na uhlíku. Po 4 hodinách se reakční směs přefiltruje přes celit, filtrát se zkoncentruje na objem asi 500 ml, nasytí hydrogenuhličitanem sodným a extrahuje chloroformem (5 x). Vodná vrstva se nasytí chloridem sodným a extrahuje chloroformem (3 x). Spojené organické fáze se vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a filtrát se odpaří. Získá se 39,8 g (88 %) dimethylesteru cis-4-karboxy-L-prolinu.

Směs 39,8 g (213 mmol) dimethylesteru cis-4-karboxy-L-prolinu, 40,2 g (213 mmol) 2-(ftalimido)acetaldehydu (preparativní postup 12) a 17,5 g (213 mmol) bezvodého octanu sodného ve 2150 ml suchého methylenchloridu se v malých dávkách během 1 hodiny smísí se 67,7 g (319 mmol) natrium-(triacetoxi)borhydridu. Reakční roztok se 16 hodin míchá a přidá se k němu voda. Hodnota pH vodné směsi se 1M

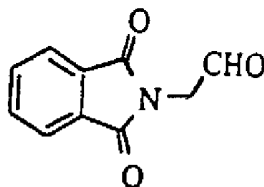
hydroxidem sodným nastaví na 10. Organická fáze se oddělí, vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se odpaří. Získá se 73,8 g (96 %) dimethylesteru N-(2-ftalimido)ethyl-cis-4-karboxy-L-prolinu.

Roztok 73,8 g (205 mmol) dimethylesteru N-(2-(ftalimido)ethyl-cis-4-karboxy-L-prolinu a 44,1 ml (513 mmol) 40% vodného methylaminu v 3100 ml methanolu se 16 hodin míchá při teplotě okolí, načež se z něj odpaří rozpouštědlo. Surový produkt se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi diethyletheru a methanolu v poměru 4 : 1 až 2 : 1, jako elučního činidla. Získá se 37,0 g (91 %) sloučeniny uvedené v nadpisu o čistotě dostatečné pro její použití v dalších reakcích. m/z (MH+) 199.

Jiný vzorek sloučeniny uvedené v nadpisu se dále přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethyletheru a methanolu v poměru 9 : 1 až 8 : 2, jako elučního činidla. Získaný produkt během stání ztuhne (teplota tání 70 až 74°C).  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  32,2, 40,5, 42,4, 46,6, 52,6, 55,8, 64,0, 173,9, 176,2, HRMS pro  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$  (MH+): vypočteno: 199,1083, nalezeno: 199,1091

#### P r e p a r a t i v n í   p o s t u p   1 2

##### 2-(ftalimido)acetaldehyd

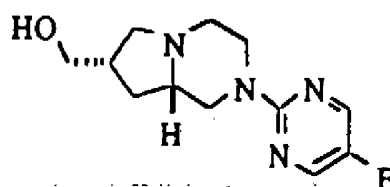


Roztok 50,0 g (190 mmol) diethylacetalu 2-(ftalimido)acetaldehydu ve 300 ml toluenu se smísí se 150 ml 50%

vodného roztoku trifluoroctové kyseliny. Reakční směs se 72 hodin intenzivně míchá při teplotě okolí. Vzniklý roztok se zkoncentruje za sníženého tlaku a ke zbytku se přidá 100 ml ethylacetátu. Vyloučená bílá sraženina se oddělí filtrací a promyje ledově chladným ethylacetátem (100 ml). Získá se 30,0 g (78 %) sloučeniny uvedené v nadpisu.

### P r e p a r a t i v n í   p o s t u p   1 3

(7S,8aS)-7-Hydroxymethyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-  
1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin



#### Stupeň A

Roztok 1,75 g (8,84 mmol) (7S,8aS)-7-methoxykarbonyl-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-1-onu (preparativní postup 11) ve 100 ml tetrahydrofuranu se přikape k suspenzi 0,67 g (18 mmol) lithiualuminiumhydridu ve 100 ml refluxujícího tetrahydrofuranu. Po 1 hodině míchání se vzniklý roztok ochladí a opatrně rozloží 0,67 ml vody, 0,67 ml 15% hydroxidu sodného a 2,0 ml vody. Vyloučená sraženina se odfiltruje a filtrát se zkoncentruje. Získá se 1,4 g (7S,8aS)-7-hydroxymethyl-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinu o čistotě, která je dostatečná pro jeho použití v následujících reakcích.

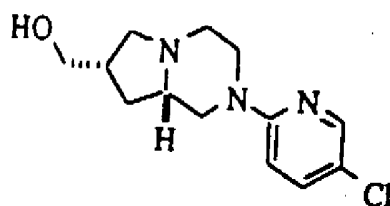
#### Stupeň B

Směs 1,38 g (8,84 mmol) (7S,8aS)-7-hydroxymethyl-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinu, 1,30 g (9,87 mmol) 2-chlor-5-fluorpyrimidinu (Dunaïskis, A. et al.,

Ort. Prep. Proc. Ing., 1995, 27, 600 až 602), 2,85 g (26,9 mmol) uhličitanu sodného a 90 ml vody se 16 hodin zahřívá na 95°C. Vzniklý roztok se ochladí a extrahuje chloroformem (2 x). Spojené organické fáze se vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a filtrát se odpaří. Po přečištění chromatografií na silikagelu za použití směsi chloroformu a methanolu v poměru 9 : 1, jako elučního činidla, se získá 0,97 g (43 %) sloučeniny uvedené v nadpisu o teplotě tání 123 až 124°C. m/z (MH<sup>+</sup>) 253, <sup>13</sup>C NMR (báze, CDCl<sub>3</sub>): δ 30,9, 37,1, 43,8, 48,8, 51,3, 57,5, 62,6, 67,2, 144,9, 145,2, 149,9, 153,2, 158,8

#### P r e p a r a t i v n í   p o s t u p   1 4

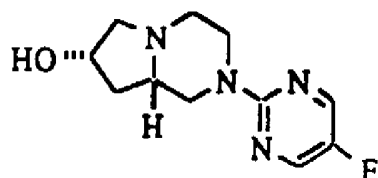
(7S,8aS)-7-Hydroxymethyl-2-(5-chlorpyridin-2-yl)-  
1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin



Směs 0,50 g (3,2 mmol) (7S,8aS)-7-hydroxymethyl-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinu (preparativní postup 13, stupeň A), 2,37 g (16,0 mmol) 2,5 dichlorpyridínu, 0,85 g (8,0 mmol) uhličitanu sodného a 35 ml isoamylalkoholu se 48 hodin zahřívá ke zpětnému toku. Vzniklý roztok se za horka přefiltruje a filtrát se odpaří. Po přečištění chromatografií na silikagelu za použití směsi chloroformu a methanolu v poměru 9 : 1, jako elučního činidla, se získá 0,25 g (29 %) sloučeniny uvedené v nadpisu. <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 31,1, 37,3, 44,7, 49,7, 51,2, 57,2, 62,5, 66,9, 107,9, 119,9, 137,1, 146,1, 157,6, m/z (MH<sup>+</sup>) 268

## P r e p a r a t i v n í   p o s t u p   1 5

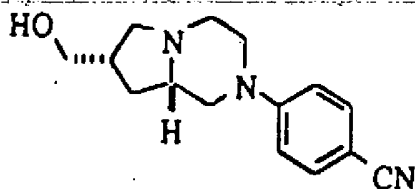
(7S,8aS)-7-Hydroxy-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-  
1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin



Roztok 1,58 g (4,61 mmol) (7S,8aS)-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-7-ylbenzoátu (příklad 9) ve 200 ml methanolu se smísí s 50 ml 15% vodného hydroxidu sodného. Po 30 minutách se z reakční směsi odstraní rozpouštědlo a zbytek se rozdělí mezi vodu a ethylacetát. Oddělí se vrstvy; organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se odpaří. Získá se 0,922g (84 %) sloučeniny uvedené v nadpisu.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  39,4, 43,7, 49,0, 51,2, 62,2, 63,6, 69,9, 144,9, 145,2, 149,9, 153,2, 158,9,  $m/z$  (MH $^+$ ) 239

## P r e p a r a t i v n í   p o s t u p   1 6

(7S,8aS)-7-Hydroxymethyl-2-(4-kyanofenyl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin



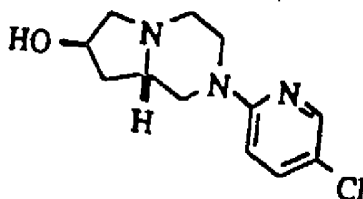
Směs 1,5 g (9,6 mmol) (7S,8aS)-7-hydroxymethyl-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinu (preparativní psotup 13, stupeň A), 1,75 g (14,4 mmol) 4-fluorbenzonitrilu a 2,04 g (19,2 mmol) uhličitanu sodného v 10 ml

03.03.99

dimethylsulfoxidu se 16 hodin zahřívá na 80°C. Výsledný roztok se ochladí na teplotu místnosti a zředí vodou. Vodná směs se extrahuje směsí ethylacetátu a diethyletheru v poměru 1 : 1 (3x). Spojené organické fáze se vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a filtrát se odpaří. Po přečištění mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi chloroformu a methanolu v poměru 9 : 1, jako elučního činidla, se získá 0,925 g (37 %) sloučeniny uvedené v nadpisu.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  31,3, 37,2, 46,7, 51,0, 51,8, 57,6, 62,3, 67,3, 100,1, 114,3, 120,0, 133,5, 153,4,  $m/z$  (MH+) 258

#### P r e p a r a t i v n í   p o s t u p   1 7

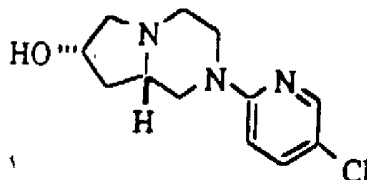
(7R,8aS)-7-Hydroxy-2-(5-chlorpyridin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin



Směs 3,81 g (26,8 mmol) (7R,8aS)-7-hydroxy-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinu (preparativní postup 6, stupeň A), 19,8 g (134 mmol) 2,5-dichlorpyridinu, 7,10 g (67,0 mmol) uhličitanu sodného a 275 ml isoamylalkoholu se 72 hodin zahřívá ke zpětnému toku, ochladí na asi 100°C a za horka přefiltruje. Filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi chloroformu a methanolu v poměru 9 : 1, jako elučního činidla. Získá se 0,63 g (9 %) sloučeniny uvedené v nadpisu o čistotě, která je dostatečná, aby tento produkt bylo možno použít pro následující reakce.  $m/z$  (MH+) 254

## P r e p a r a t i v n í   p o s t u p   1 8

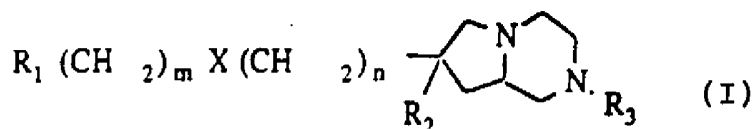
(7S,8aS)-7-Hydroxy-2-(5-chlorpyridin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin



Roztok 0,52 g (1,45 mmol) (7S,8aS)-2-(5-chlorpyridin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-7-ylbenzoátu (příklad 17) v 50 ml methanolu se smísí s 50 ml 15% vodného roztoku hydroxidu sodného. Vzniklá směs se 30 minut míchá při teplotě okolí, objem rozpouštědla se sníží na polovinu a zbytek se extrahuje chloroformem (3x). Spojené organické fáze se vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a filtrát se odpaří. Po přečištění mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi chloroformu a methanolu v poměru 9 : 1, jako elučního činidla, se získá 0,25 g (68 %) sloučeniny uvedené v nadpisu o teplotě tání (báze) 167 až 168°C. m/z (MH<sup>+</sup>) 254

# P A T E N T O V É    N Á R O K Y

1. 2,7-Substituované oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinové deriváty obecného vzorce I



kde

R<sub>1</sub> představuje fenylskupinu, naftylskupinu, benzoxazolonylskupinu, indolylskupinu, indolonylskupinu, benzimidazolylskupinu, chinolylskupinu, furylskupinu, benzofurylskupinu, thienylskupinu, benzothienylskupinu, oxazolylskupinu nebo benzoxazolylskupinu;

R<sub>2</sub> představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

R<sub>3</sub> představuje fenylskupinu, pyridylskupinu, pyrimidinylskupinu, pyrazinylskupinu nebo pyridazinylskupinu;

|       |                                                                  |
|-------|------------------------------------------------------------------|
| $R_4$ | představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; |
|-------|------------------------------------------------------------------|

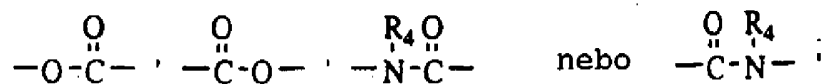
R<sub>5</sub> představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

přičemž

každá ze skupin  $R_1$  a  $R_3$  je nezávisle popřípadě substituována jedním až čtyřmi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru skládajícího se z fluoru, chloru, bromu, jodu, kyanoskupiny, nitroskupiny, thiokyanoskupiny,

skupiny vzorce  $-SR_4$ ,  $-SOR_4$ ,  $-SO_2R_4$  a  $-NHSO_2R_4$ ,  
alkoxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, skupiny vzorce  
 $-NR_4R_5$ ,  $-NR_4COR_5$  a  $-CONR_4R_5$ , fenylskupiny, skupiny  
vzorce  $-COR_4$  a  $-COOR_4$ , alkylskupiny s 1 až 6 atomy  
uhlíku, alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku substi-  
tuované 1 až 6 atomy halogenu, cykloalkylskupiny se  
3 až 6 atomy uhlíku a trifluormethoxyskupiny;

X představuje kyslík, síru, skupinu  $SO$ ,  $SO_2$ ,  $NR_4$ ,  
 $C=O$ ,  $CH(OH)$ ,  $CHR_4$ ,



m představuje číslo 0, 1 nebo 2; a

n představuje číslo 0, 1 nebo 2;

všechny jejich stereoisomery a farmaceuticky vhodné soli  
těchto sloučenin.

2. 2,7-Substituované oktahydropyrrolo[1,2-a]pyra-  
zinové deriváty podle nároku 1 obecného vzorce I, kde

$R_1$  představuje fenylskupinu, naftylskupinu, benzoxa-  
zolonyskupinu, indolylskupinu, indolonyskupinu,  
benzimidazolylskupinu nebo chinolylskupinu;

každá ze skupin  $R_1$  a  $R_2$  je nezávisle popřípadě substituována  
jedním až třemi substituenty nezávisle zvolenými ze  
souboru skládajícího se z fluoru, chloru, bromu,  
jodu, kyanoskupiny, skupiny  $-NR_4R_5$ , alkoxyskupiny  
s 1 až 6 atomy uhlíku, skupiny  $-COOR_4$ ,  $-CONR_4R_5$ ,  
alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylskupiny  
s 1 až 6 atomy uhlíku substituované 1 až 6 atomy

halogenu, cykloalkylskupiny se 3 až 6 atomy uhlíku a trifluormethoxyskupiny;

$R_2$  představuje atom vodíku nebo methylskupinu;

X představuje kyslík, skupinu  $C=O$ ,  $CHOH$ ,  $-C(=O)O$  nebo  $CH_2$ ;

m představuje číslo 0 nebo 1; a

n představuje číslo 0 nebo 1;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

3. 2,7-Substituované oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinové deriváty podle nároku 2 obecného vzorce I, kde  $R_1$  představuje fenylskupinu nebo substituovanou fenylskupinu;  $R_3$  představuje substituovanou nebo nesubstituovanou fenylskupinu, pyridylskupinu nebo pyrimidinylskupinu; X představuje kyslík, skupinu  $-C(=O)O-$  nebo  $CH_2$ ; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

4. 2,7-Substituované oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinové deriváty podle nároku 3 obecného vzorce I, kde  $R_2$  představuje vodík; X představuje kyslík; m představuje číslo 0; a n představuje číslo 1; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

5. 2,7-Substituované oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinové deriváty podle nároku 3 obecného vzorce I, kde  $R_2$  představuje vodík; X představuje kyslík; m představuje číslo 1; a n představuje číslo 0; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

6. 2,7-Substituované oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinové deriváty podle nároku 3 obecného vzorce I, kde  $R_2$  představuje vodík; X představuje skupinu  $-C(=O)O-$ ; m představuje číslo 0; a n představuje číslo 0; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

7. 2,7-Substituované oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinové deriváty podle nároku 4 obecného vzorce I, kde  $R_1$  představuje fluorfenylskupinu, difluorfenylskupinu nebo kyanofenylskupinu;  $R_3$  představuje chlorpyridinylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

8. 2,7-Substituované oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinové deriváty podle nároku 4 obecného vzorce I, kde  $R_1$  představuje fluorfenylskupinu, difluorfenylskupinu nebo kyanofenylskupinu;  $R_3$  představuje fluorpyrimidinylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

9. 2,7-Substituované oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinové deriváty podle nároku 5 obecného vzorce I, kde  $R_1$  představuje fluorfenylskupinu, difluorfenylskupinu nebo kyanofenylskupinu;  $R_3$  představuje chlorpyridinylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

10. 2,7-Substituované oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinové deriváty podle nároku 5 obecného vzorce I, kde  $R_1$  představuje fluorfenylskupinu, difluorfenylskupinu nebo kyanofenylskupinu;  $R_3$  představuje fluorpyrimidinylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

11. 2,7-Substituované oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinové deriváty podle nároku 6 obecného vzorce I, kde  $R_1$  představuje fluorfenylskupinu, difluorfenylskupinu nebo kyanofenylskupinu;  $R_3$  představuje chlorpyridinylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

12. 2,7-Substituované oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinové deriváty podle nároku 6 obecného vzorce I, kde  $R_1$  představuje fluorfenylskupinu, difluorfenylskupinu nebo kyanofenylskupinu;  $R_3$  představuje fluorpyrimidinylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

13. 2,7-Substituované oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinové deriváty podle nároku 7 obecného vzorce I, kde  $R_3$  představuje 5-chlorpyridin-2-ylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

14. 2,7-Substituované oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinové deriváty podle nároku 8 obecného vzorce I, kde  $R_3$  představuje 5-fluorpyrimidin-2-ylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

15. 2,7-Substituované oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinové deriváty podle nároku 9 obecného vzorce I, kde  $R_3$  představuje 5-chlorpyridin-2-ylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

16. 2,7-Substituované oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinové deriváty podle nároku 10 obecného vzorce I, kde  $R_3$  představuje 5-fluorpyrimidin-2-ylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

17. 2,7-Substituované oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinové deriváty podle nároku 11 obecného vzorce I, kde  $R_3$  představuje 5-chlorpyridin-2-ylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

18. 2,7-Substituované oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinové deriváty podle nároku 12 obecného vzorce I, kde  $R_3$  představuje 5-fluorpyrimidin-2-ylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

19. 2,7-Substituovaný oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinový derivát podle nároku 1, kterým je (7S,8aS)-7-(4-fluorfenoxy)methyl-2-(5-chlorpyridin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin.

20. 2,7-Substituovaný oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinový derivát podle nároku 1, kterým je (7S,8aS)-7-(3,5-difluorfenoxy)methyl-2-(5-chlorpyridin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin.

21. 2,7-Substituovaný oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinový derivát podle nároku 1, kterým je (7S,8aS)-7-(3-kyanofenoxymethyl-2-(5-chlorpyridin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin.

22. 2,7-Substituovaný oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinový derivát podle nároku 1, kterým je (7S,8aS)-7-(4-kyanofenoxymethyl-2-(5-chlorpyridin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin.

23. 2,7-Substituovaný oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinový derivát podle nároku 1, kterým je (7S,8aS)-7-(4-fluorbenzyl)oxy-2-(5-chlorpyridin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin.

24. 2,7-Substituovaný oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinový derivát podle nároku 1, kterým je (7S,8aS)-2-(5-chlorpyridin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-7-ylbenzoát.

25. 2,7-Substituovaný oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinový derivát podle nároku 1, kterým je (7S,8aS)-7-(4-fluorfenoxymethyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin.

26. 2,7-Substituovaný oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinový derivát podle nároku 1, kterým je (7S,8aS)-7-(3,5-difluorfenoxymethyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl))-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin.

27. 2,7-Substituovaný oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinový derivát podle nároku 1, kterým je (7S,8aS)-7-(3-kyanofenoxymethyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl))-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin.

28. 2,7-Substituovaný oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinový derivát podle nároku 1, kterým je (7S,8aS)-7-(4-kyanofenoxymethyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl))-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin.

29. 2,7-Substituovaný oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinový derivát podle nároku 1, kterým je (7S,8aS)-7-(4-fluorbenzyl)oxy-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl))-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin.

30. 2,7-Substituovaný oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinový derivát podle nároku 1, kterým je (7S,8aS)-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl))-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-7-ylbenzoát.

31. 2,7-Substituovaný oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinový derivát podle nároku 1, kterým je (7S,8aS)-7-(3-kyanobenzyl)oxy-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl))-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin.

32. 2,7-Substituované oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jejich farmaceuticky vhodné soli pro použití jako léčiva pro léčbu nebo prevenci poruch dopaminového systému u savců.

33. 2,7-Substituované oktahydropyrrolo[1,2-a]-pyrazinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jejich farmaceuticky vhodné soli pro použití jako léčiva pro léčbu nebo prevenci psychotických poruch, jako jsou afektivní psychosa, schizofrenie a schizoafektivní poruchy u savců.

34. 2,7-Substituované oktahydropyrrolo[1,2-a]-pyrazinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jejich farmaceuticky vhodné soli pro použití jako léčiva pro léčbu nebo prevenci pohybových poruch, jako jsou extrapyramidové vedlejší účinky neuroleptických činidel, neuroleptický maligní syndrom, tardivní dyskinese nebo Gilles De La Tourettův syndrom u savců.

35. 2,7-Substituované oktahydropyrrolo[1,2-a]-pyrazinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jejich farmaceuticky vhodné soli pro použití jako léčiva pro léčbu nebo prevenci pohybových poruch, jako jsou Parkinsonova choroba nebo Huntingtonova choroba u savců.

36. 2,7-Substituované oktahydropyrrolo[1,2-a]-pyrazinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jejich farmaceuticky vhodné soli pro použití jako léčiva pro léčbu nebo prevenci gastrointestinálních poruch, jako jsou poruchy vylučování žaludeční kyseliny u savců.

37. 2,7-Substituované oktahydropyrrolo[1,2-a]-pyrazinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jejich farmaceuticky vhodné soli pro použití jako léčiva pro léčbu nebo prevenci gastrointestinálních poruch, jako je emese u savců.

38. 2,7-Substituované oktahydropyrrolo[1,2-a]-pyrazinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jejich farmaceuticky vhodné soli pro použití jako léčiva pro

léčbu nebo prevenci abúzu chemikálií, závislosti na chemikáliích nebo abúzu jiných látek u savců.

39. 2,7-Substituované oktahydropyrrolo[1,2-a]-pyrazinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jejich farmaceuticky vhodné soli pro použití jako léčiva pro léčbu nebo prevenci vaskulárních a kardiovaskulárních chorob, jako je městnavé srdeční selhání a hypertense u savců.

40. 2,7-Substituované oktahydropyrrolo[1,2-a]-pyrazinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jejich farmaceuticky vhodné soli pro použití jako léčiva pro léčbu nebo prevenci očních chorob u savců.

41. 2,7-Substituované oktahydropyrrolo[1,2-a]-pyrazinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jejich farmaceuticky vhodné soli pro použití jako léčiva pro léčbu nebo prevenci poruch spánku u savců.

42. Farmaceutický prostředek pro léčbu nebo prevenci poruch dopaminového systému u savců, v y z n a č u j í - c í s e t í m , že obsahuje 2,7-substituovaný oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinový derivát podle nároku 1 nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl v množství účinném pro léčbu nebo prevenci takové poruchy.

43. Farmaceutický prostředek pro léčbu nebo prevenci psychotických poruch, jako afektivní psychosy, schizofrenie a schizoafektivních poruch u savců, v y z n a - č u j í c í s e t í m , že obsahuje 2,7-substituovaný oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinový derivát podle nároku 1 nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl v množství účinném pro léčbu nebo prevenci takové poruchy.

44. Farmaceutický prostředek pro léčbu nebo prevenci pohybových poruch, jako jsou extrapyramidové vedlejší účinky neuroleptických činidel, neuroleptický maligní syndrom, tardivní dyskinese nebo Gilles De La Tourettův syndrom u savců, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje 2,7-substituovaný oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinový derivát podle nároku 1 nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl v množství účinném pro léčbu nebo prevenci takové poruchy.

45. Farmaceutický prostředek pro léčbu nebo prevenci pohybových poruch, jako jsou Parkinsonova choroba nebo Huntingtonova choroba u savců, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje 2,7-substituovaný oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinový derivát podle nároku 1 nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl v množství účinném pro léčbu nebo prevenci takové poruchy.

46. Farmaceutický prostředek pro léčbu nebo prevenci gastrointestinálních poruch, jako jsou poruchy vylučování žaludeční kyseliny u savců, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje 2,7-substituovaný oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinový derivát podle nároku 1 nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl v množství účinném pro léčbu nebo prevenci takové poruchy.

47. Farmaceutický prostředek pro léčbu nebo prevenci gastrointestinálních poruch, jako je emese u savců, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje 2,7-substituovaný oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinový derivát podle nároku 1 nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl v množství účinném pro léčbu nebo prevenci takové poruchy.

48. Farmaceutický prostředek pro léčbu nebo prevenci abúzu chemikálií, závislosti na chemikáliích nebo abúzu jiných látek u savců, v y z n a č u j í c í s e t í m ,

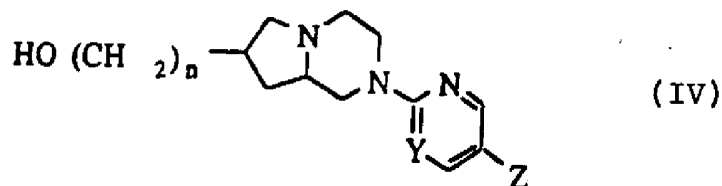
že obsahuje 2,7-substituovaný oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinový derivát podle nároku 1 nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl v množství účinném pro léčbu nebo prevenci takové poruchy.

49. Farmaceutický prostředek pro léčbu nebo prevenci vaskulárních a kardiovaskulárních chorob, jako je městnavé srdeční selhání a hypertenze u savců, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje 2,7-substituovaný oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinový derivát podle nároku 1 nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl v množství účinném pro léčbu nebo prevenci takové poruchy.

50. Farmaceutický prostředek pro léčbu nebo prevenci očních chorob u savců, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje 2,7-substituovaný oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinový derivát podle nároku 1 nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl v množství účinném pro léčbu nebo prevenci takové poruchy.

51. Farmaceutický prostředek pro léčbu nebo prevenci poruch spánku u savců, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje 2,7-substituovaný oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinový derivát podle nároku 1 nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl v množství účinném pro léčbu nebo prevenci takové poruchy.

52. Sloučeniny obecného vzorce IV



kde

n představuje číslo 0 nebo 1;

Y představuje skupinu CH nebo dusík; a

Z představuje chlor nebo fluor;

a všechny jejich stereoisomery; které jsou užitečné jako meziprodukty pro výrobu 2,7-substituovaných oktahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazinových derivátů obecného vzorce I.

53. Sloučenina podle nároku 52, kterou je (7S,8aS)-7-hydroxymethyl-2-(5-chlorpyridin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin.

54. Sloučenina podle nároku 52, kterou je (7S,8aS)-7-hydroxymethyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin.

55. Sloučenina podle nároku 52, kterou je (7R,8aS)-7-hydroxy-2-(5-chlorpyridin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin.

56. Sloučenina podle nároku 52, kterou je (7R,8aS)-7-hydroxy-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin.

57. Sloučenina podle nároku 52, kterou je (7S,8aS)-7-hydroxy-2-(5-chlorpyridin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin.

58. Sloučenina podle nároku 52, kterou je (7S,8aS)-7-hydroxy-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin.