

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 2061

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **29.01.2002**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **02.02.2001**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/0100326**

(33) Země priority: **SE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.10.2003**
(Věstník č. 10/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/SE02/00152**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/060902**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 487/04

A 61 K 31/40

A 61 K 31/407

A 61 P 9/06

(71) Přihlašovatel:

ASTRAZENECA AB, Södertälje, SE;

(72) Původce:

Björnsne Magnus, Mölndal, SE;

Pontén Fritiof, Mölndal, SE;

Strandlund Gert, Mölndal, SE;

Svensson Peder, Göteborg, SE;

Wilstermann Michael, Mölndal, SE;

(74) Zástupce:

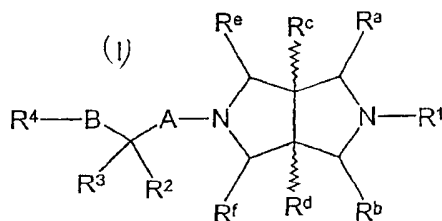
Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**3,7-Diazabicyklo[3.3.0]oktany a jejich použití k
léčení srdečních arytmií**

(57) Anotace:

Sloučeniny obecného vzorce I, které jsou užitečné při léčbě
arytmií, zejména atriální a ventrikulární arytmie.



3,7-Diazabicyklo[3.3.0]oktany a jejich použití k léčení
srdečních arytmií

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nových farmaceuticky účinných
sloučenin, zejména sloučenin, které jsou užitečné při léčbě
srdečních arytmií.

Dosavadní stav techniky

Srdeční arytmie mohou být definovány jako anomálie v srdeční
frekvenci, pravidelnosti a místě vzniku srdečních impulsů nebo
jako poruchy přenosu těchto impulsů, které způsobují nesprávné
pořadí aktivace. Arytmie mohou být klinicky klasifikovány
podle předpokládaného místa vzniku (tj. jako supraventrikulární
arytmie, včetně atriální a atrioventrikulární arytmie a
ventrikulární arytmie) a/nebo podle srdeční frekvence (tj.
bradyarytmie (nízká frekvence) a tachyarytmie (vysoká
frekvence)).

Negativní výsledky klinických zkoušek při léčbě srdečních
arytmií (viz například výsledky zkoušek k potlačení srdeční
arytmie, Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST), popsané
v New England Journal of Medicine, 321, 406, 1989)) s tradič-
ními antiarytmickými léčivy, které působí především zpomalením
přenosové rychlosti (třída I antiarytmických léčiv), urychlily
vývoj léčiv směrem které selektivně zpomalují srdeční repola-
rizaci a tak prodlužují QT interval. Antiarytmika třídy III
mohou být definována jako léčiva, která prodlužují interval
transmembránového potenciálu (který může být způsoben bloko-
váním vnějších K^+ proudů nebo nárůstem vnitřních iontových
proudů) a odolnost, bez ovlivňování srdečního přenosu.

Jednou z hlavních nevýhod až dosud známých léčiv, způsobujících zpomalení repolarizace (třída III nebo další) je, že u všech se projevuje zvláštní forma proarytmie, známá jako „torsades de pointes“ (obrat bodů), což může být případně fatální. Z hlediska bezpečnosti je minimalizace tohoto jevu (který byl rovněž zjištěn při podávání jiných nekardiatických léčiv, jako jsou fenothiaziny, tricyklická antidepresiva, antihistaminika a antibiotika) klíčovým problémem, který má být řešen z důvodu zajištění účinných antiarytmických léčiv.

Antiarytmika na bázi bispidinů (3,7-diazabicyklo[3.3.1]nonanů) jsou známa mimo jiné z mezinárodních patentových přihlášek WO 91/07405 a WO 99/31100, evropských patentových přihlášek 306 871, 308 843 a 665 228 a US patentů č. 3 962 449, 4 556 662, 4 550 112, 4 459 301 a 5 468 858 a rovněž z článků v časopisech, jako jsou mimo jiné J. Med. Chem. 39, 2559 (1996); Pharmacol. Res. 24, 149 (1991); Circulation, 90, 2032 (1994); Anal. Sci 9, 429, (1993). Sloučeniny založené na 3,7-diazabicyklo[3.3.0]oktanu nebyly dosud ani popsány ani naznačeny v žádném z těchto dokumentů.

Sloučeniny založené na 3,7-diazabicyklo[3.3.0]oktanu jsou známy pro použití v řadě lékařských aplikacích, zahrnující, mezi jiným: činidla proti migrémě (jak jsou popsány ve WO 98/06725 a WO 97/11945); antibiotika (jak jsou popsány ve WO 97/10223 a WO 96/35691); neuroleptika (jak jsou popsána ve WO 95/15237 a WO 95/13279); inhibitory opětného zachytávání serotoninu (jak je jsou popsány ve WO 96/07656); inhibitory trombinu (jak jsou popsány v Helvetica Chim. Acta 83, 855 (2000), Chem. & Biol. 4, 287 (1997) a Angew. Chem. Int. Ed. Eng. 34, 1739 (1995); a anxiolytická činidla (jak jsou popsány v J. Med. Chem. 32, 1024 (1989)). Další sloučeniny založené na 3,7-diazabicyklo[3.3.0]oktanu se používají k léčbě, mezi jiným, gastrointesti-

nálních chorob (jak jsou popsány v DE 39 30 266 A1) a nemoci způsobené špatnou funkcí glutaminergního systému (jak jsou popsány ve WO 01/04107).

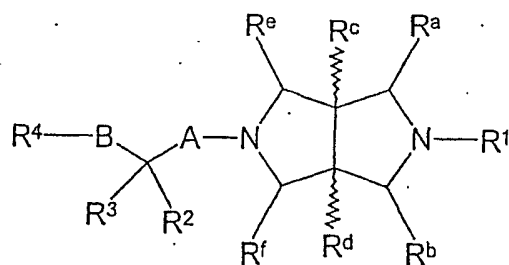
Další 3,7-diazabicyklo[3.3.0]oktanové sloučeniny jsou známy jako chemické kuriozity z mezi jiným J. Heterocyclic. Chem. 20, 231 (1983), Chem. Ber. 101, 3010 (1968), J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1475 (1983), Tetrahedron, Suppl. 8 část I, 279 (1966) a J. Org. Chem. 61, 8897 (1996). Dále, o 3,7-bis(1-fenylethyl)-3,7-diazabicyklo[3.3.0]oktanu je známo, že je užitečný v regulaci enantioselektivity reakcí mezi Grignardovými činidly a aldehydy (jak je popsáno v Tetrahedron 5, 569 (1994)).

Žádný z dokumentů uvedených shora ve vztahu k 3,7-diazabicyklo[3.3.0]oktanům nepopisuje ani nezmiňuje, že sloučeniny v těchto dokumentech popsané mohou být užitečné k léčbě srdečních arytmií.

S překvapením jsme nyní zjistili, že nová skupina sloučenin založených na 3,7-diazabicyklo[3.3.0]oktanu vykazuje elektrofyziologickou aktivitu, výhodně elektrofyziologickou aktivitu III třídy, a jsou proto užitečné k léčbě srdečních arytmií.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález poskytuje sloučeniny obecného vzorce I



kde

vlnité čáry představují případně relativní cis- nebo trans-stereochemii;

R^1 představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku (případně substituovanou a/nebo zakončenou jednou nebo více skupinami, vybranými z atomu halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny, arylové skupiny, skupiny Het^1 , skupiny $-C(O)R^{5a}$, skupiny $-OR^{5b}$, skupiny $-N(R^6)R^{5c}$, skupiny $-C(O)XR^7$, skupiny $-C(O)N(R^8)R^{5d}$ a skupiny $-S(O)_2R^9$), skupinu Het^2 , skupinu $-C(O)R^{5a}$, skupinu $-C(O)XR^7$, skupinu $-C(O)N(R^8)R^{5d}$ nebo skupinu $-S(O)_2R^9$;

R^{5a} až R^{5d} nezávisle představují při každém výskytu, pokud se použijí v tomto dokumentu, atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (případně substituovanou a/nebo zakončenou jedním nebo více substituentů vybraných z hydroxyskupiny, alkoxyskupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, atomu halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny, arylové skupiny, skupiny Het^3 a skupiny $-NHC(O)R^{10}$), arylovou skupinu nebo skupinu Het^4 , nebo R^{5d} spolu s R^8 znamená alkylenovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku (kde alkylenová skupina je případně přerušena atomem kyslíku a/nebo je případně substituována jednou nebo více alkylovými skupinami obsahujícími 1 až 3 atomy uhlíku); R^{10} představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku (případně substituovanou a/nebo zakončenou jednou nebo více skupinami, vybranými z atomu halogenu, kyano- skupiny, arylové skupiny a skupiny $-NHC(O)R^{11}$) nebo arylovou skupinu;

R^{11} představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo arylovou skupinu;

R^6 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (případně substituovanou a/nebo zakončenou jedním nebo více substituenty, vybranými z hydroxyskupiny, atomu halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny a arylové skupiny), arylo-

vou skupinu, skupinu $-C(O)R^{12a}$, skupinu $-C(O)OR^{12b}$ nebo skupinu $-C(O)N(H)R^{12c}$;

R^{12a} , R^{12b} a R^{12c} představují alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (případně substituovanou a/nebo zakončenou jedním nebo více substituenty, vybranými z hydroxyskupiny, atomu halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny a arylové skupiny), nebo R^{12a} a R^{12c} představují atom vodíku;

X představuje O nebo S;

R^7 představuje při každém výskytu, pokud se použije v tomto dokumentu, arylovou skupinu nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku (kde alkylová skupina je případně substituována a/nebo zakončena jedním nebo více substituenty, vybranými z hydroxyskupiny, atomu halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny, arylové skupiny, alkoxy skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupiny $-SO_2R^{13a}$, skupiny $-C(O)R^{13b}$ a skupiny Het^5);

R^{13a} a R^{13b} nezávisle představují alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo arylovou skupinu;

R^8 představuje při každém výskytu, pokud se použije v tomto dokumentu, atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, alkoxy skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (kde později dvě uváděné skupiny jsou případně substituovány a/nebo zakončeny jedním nebo více substituenty, vybranými z hydroxyskupiny, atomu halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny, alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxy skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku), skupinu -D-aryl, skupinu -D-aryloxy, skupinu -D- Het^6 , skupinu -D- $N(H)C(O)R^{14a}$, skupinu -D- $S(O)_2R^{15a}$, skupinu -D- $C(O)R^{14b}$, skupinu -D- $C(O)OR^{15b}$, skupinu -D- $C(O)N(R^{14c})R^{14d}$, nebo R^8 společně s R^{5d} představuje alkylenovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku (kde alkylenová skupina je případně přerušena atomem kyslíku a/nebo je

případně substituována jednou nebo více alkylovými skupinami obsahujícími 1 až 3 atomy uhlíku);

R^{14a} až R^{14d} nezávisle představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (případně substituována a/nebo zakončena jedním nebo více substituenty, vybranými z hydroxyskupiny, atomu halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny a arylové skupiny), arylovou skupinu nebo R^{14c} a R^{14d} spolu představují alkylenovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku;

R^{15a} a R^{15b} nezávisle představují alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (případně substituována a/nebo zakončena jedním nebo více substituenty, vybranými z hydroxyskupiny, atomu halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny a arylové skupiny) nebo arylovou skupinu;

D představuje přímou vazbu nebo alkylenovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

R^9 představuje při každém výskytu, pokud se zde použije, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (případně substituována a/nebo zakončena jedním nebo více substituenty, vybranými z hydroxyskupiny, atomu halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny a arylové skupiny), arylovou skupinu nebo skupinu Het⁷;

R^2 představuje atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupinu -E-OR¹⁶, skupinu -E-N(R¹⁷)R¹⁸ nebo společně s R^3 představuje skupinu =O;

R^3 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo společně s R^2 představuje skupinu =O;

R^{16} představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupinu -E-aryl, skupinu -E-Het⁸, skupinu -C(O)R^{19a}, skupinu -C(O)OR^{19b} nebo skupinu -C(O)N(R^{20a})R^{20b};

R^{17} představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupinu -E-aryl, skupinu -E-Het⁸, skupinu

$-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19\text{a}}$, skupinu $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19\text{b}}$, skupinu $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{19\text{c}}$, skupinu $-\text{[C}(\text{O})]_p\text{N}(\text{R}^{20\text{a}})\text{R}^{20\text{b}}$ nebo skupinu $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$;

R^{18} představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupinu $-\text{E-aryl}$ nebo skupinu $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19\text{d}}$;

$\text{R}^{19\text{a}}$ až $\text{R}^{19\text{d}}$ nezávisle představují při každém výskytu, pokud se použijí v tomto dokumentu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (případně substituovanou a/nebo zakončenou jedním nebo více substituenty, vybranými z atomu halogenu, arylové skupiny a skupiny Het^9), arylovou skupinu, skupinu Het^{10} nebo $\text{R}^{19\text{a}}$ a $\text{R}^{19\text{d}}$ nezávisle představují atom vodíku;

$\text{R}^{20\text{a}}$ až $\text{R}^{20\text{b}}$ nezávisle představují při každém výskytu, pokud se použijí v tomto dokumentu, atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (případně substituovanou a/nebo zakončenou jedním nebo více substituenty, vybranými z atomu halogenu, arylové skupiny a skupiny Het^{11}), arylovou skupinu, skupinu Het^{12} nebo společně představují alkylenovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, případně přerušenu atomem kyslíku;

E představuje při každém výskytu, pokud se zde použije, přímou vazbu nebo alkylenovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku; p představuje 1 nebo 2;

A představuje skupinu $-\text{G}-$, skupinu $-\text{J-N}(\text{R}^{21})-$ nebo skupinu $-\text{J-O}-$ (kde v posledně uváděných dvou skupinách je $\text{N}(\text{R}^{21})-$ nebo $\text{O}-$ vázána k atomu uhlíku nesoucímu R^2 a R^3);

B představuje skupinu $-\text{Z}-$, skupinu $-\text{Z-N}(\text{R}^{22})-$, skupinu $-\text{N}(\text{R}^{22})-\text{Z}-$, skupinu $-\text{Z-S}(\text{O})_n-$, skupinu $-\text{Z-O}-$ (kde v posledně uváděných dvou skupinách je Z vázána k atomu uhlíku nesoucímu R^2 a R^3);

G představuje přímou vazbu nebo alkylenovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

J představuje alkylenovou skupinu obsahující 2 až 6 atomů uhlíku;

Z představuje přímou vazbu nebo alkylenovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{21} a R^{22} nezávisle představují atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

R^4 představuje arylovou skupinu nebo skupinu Het^{13} , přičemž obě tyto skupiny jsou případně substituovány jedním nebo více substituenty vybranými z hydroxyskupiny, kyanoskupiny, atomu halogenu, nitroskupiny, alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (případně zakončenou skupinou $-N(H)C(O)OR^{23a}$), alkoxyskupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupiny Het^1 , arylové skupiny, skupiny $-N(R^{24a})(R^{24b})$, skupiny $-C(O)R^{24c}$, skupiny $-C(O)OR^{24d}$, skupiny $-C(O)N(R^{24e})R^{24f}$, skupiny $-N(R^{24g})C(O)R^{24h}$, skupiny $-N(R^{24i})C(O)N(R^{24j})R^{24k}$, skupiny $-N(R^{24m})S(O)_2R^{23b}$, skupiny $-S(O)_nR^{23c}$, skupiny $-OS(O)_2R^{23d}$, skupiny $-S(O)_2N(R^{24n})R^{24p}$ a (v případě pouze skupiny Het^1) oxoskupiny;

Het^{13} představuje čtyř až dvanáctičlennou heterocyklickou skupinu obsahující jeden nebo více heteroatomů, vybraných z kyslíku, dusíku a/nebo síry;

Het^1 až Het^{12} nezávisle představují při každém výskytu, pokud se zde použijí, čtyř až dvanáctičlenné heterocyklické skupiny, obsahující jeden nebo více heteroatomů vybraných z kyslíku, dusíku a/nebo síry, přičemž tyto heterocyklické skupiny jsou případně substituovány jedním nebo více substituenty zahrnující skupinu $=O$, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, atom halogenu, nitroskupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (případně zakončenou skupinou $-N(H)C(O)OR^{23a}$), alkoxyskupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupinu Het^1 , arylovou skupinu, skupinu $-N(R^{24a})R^{24b}$, skupinu $-C(O)R^{24c}$, skupinu $-C(O)OR^{24d}$, skupinu $-C(O)N(R^{24e})R^{24f}$, skupinu $-N(R^{24g})C(O)R^{24h}$, skupinu $-N(R^{24i})C(O)N(R^{24j})R^{24k}$, skupinu $-N(R^{24m})S(O)_2R^{23b}$, skupinu $-S(O)_nR^{23c}$, skupinu $-OS(O)_2R^{23d}$ a skupinu $-S(O)_2N(R^{24n})R^{24p}$;

R^{23a} až R^{23d} nezávisle představují při každém výskytu, pokud se použijí v tomto dokumentu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

R^{24a} až R^{24p} nezávisle představují při každém výskytu, pokud se použijí v tomto dokumentu, atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

n představuje při každém výskytu 0, 1 nebo 2; a

R^a až R^f nezávisle představují atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

kde každá arylová skupina a aryloxyskupina, pokud není uvedeno jinak, je případně substituována;

nebo jejich farmaceuticky přijatelné deriváty;

s podmínkou, že:

(a) když R^3 představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku; a

A představuje skupinu $-N(R^{21})-$ nebo skupinu $-J-O-$;

potom B nepředstavuje skupinu $-N(R^{22})-$, skupinu $-S(O)_n-$, skupinu $-O-$ nebo skupinu $-N(R^{22})-Z-$ (kde později uváděná skupina $-N(R^{22})$ se váže k atomu uhlíku nesoucímu R^2 a R^3);

(b) když R^2 představuje skupinu $-E-OR^{16}$ nebo skupinu $-E-N(R^{17})R^{18}$, kde E znamená přímou vazbu, potom:

(i) A nepředstavuje přímou vazbu, skupinu $-N(R^{21})-$ nebo skupinu $-J-O-$; a

(ii) B nepředstavuje skupinu $-N(R^{22})-$, skupinu $-S(O)_n-$, skupinu $-O-$ nebo skupinu $-N(R^{22})-Z-$ (kde později uváděná skupina $-N(R^{22})$ se váže k atomu uhlíku nesoucímu R^2 a R^3);

(c) skupina Het^1 a skupina Het^{13} nepředstavuje 9-členné heterocykly, které obsahují kondenzovaný benzenový nebo pyridinový kruh; a

(d) sloučenina není:

3,7-bis(1-fenylethyl)-3,7-diazabicyklo[3.3.0]oktan;
2-{4-(7-benzyl-3,7-diazabicyklo[3.3.0]oktan-3-yl)butyl}-
1,2-benzizothiazol-3-on-1,1-dioxid;
3-methyl-7-benzyl-3,7-diazabicyklo[3.3.0]oktan;
3-cyklohexyl-7-benzyl-3,7-diazabicyklo[3.3.0]oktan;
3-(thiazol-2-yl)-7-benzyl-3,7-diazabicyklo[3.3.0]oktan;
3-(2-pyrimidyl)-7-benzyl-3,7-diazabicyklo[3.3.0]oktan;
nebo
3-(5,5-dimethoxy)pentyl-7-benzyl-3,7-diazabicyklo[3.3.0]-
oktan;

příčemž tyto sloučeniny jsou uváděny dále jako „sloučeniny podle vynálezu“.

Pokud není uvedeno jinak, alkylové skupiny a alkoxyskupiny, jak jsou definovány v tomto dokumentu, mohou být s přímým řetězcem, nebo pokud mají dostatečný počet (tj. minimálně tři) atomů uhlíku, mohou být s rozvětveným řetězcem a/nebo cyklické. Dále, pokud mají dostatečný počet atomů uhlíku (tj. minimálně čtyři), takové alkylové skupiny a alkoxyskupiny mohou být částečně cyklické/acyklické. Takové alkylové skupiny a alkoxyskupiny mohou být také nasycené, nebo pokud mají dostatečný počet atomů uhlíku (tj. minimálně dva), mohou být nenasycené a/nebo přerušené jedním nebo více atomy kyslíku a/nebo atomy síry. Pokud není uvedeno jinak, alkylové skupiny a alkoxyskupiny mohou být substituované jedním nebo více atomy halogenu, zejména atomy fluoru.

Pokud není uvedeno jinak, alkylenové skupiny, jak jsou definovány v tomto dokumentu, mohou být s přímým řetězcem, nebo pokud mají dostatečný počet (tj. minimálně dva) atomy uhlíku, mohou být s rozvětveným řetězcem. Takové alkylenové řetězce mohou být také nasycené, nebo pokud mají dostatečný

počet atomů uhlíku (tj. minimálně dva), mohou být nenasycené a/nebo přerušené jedním nebo více atomy kyslíku a/nebo atomy síry. Pokud není uvedeno jinak, alkylenové skupiny mohou být substituované jedním nebo více atomy halogenu.

Výraz „arylová skupina“ jak se zde používá, zahrnuje arylové skupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, jako je fenylová skupina, naftylová skupina a podobně. Výraz „aryloxyskupina“ jak se zde používá, zahrnuje aryloxyskupiny obsahující 6 až 10 atomů uhlíku, jako je fenoxyskupina, naftoxyskupina a pod. Abychom se vyhnuli pochybnostem, aryloxyskupiny zde uváděné jsou vázány ke zbytku molekuly přes atom kyslíku oxyskupiny. Pokud není uvedeno jinak, arylové skupiny a aryloxyskupiny mohou být substituované jedním nebo více substituenty zahrnující hydroxyskupinu, kyanoskupinu, atom halogenu, nitroskupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (případně zakončenou skupinou $-N(H)C(O)OR^{23a}$), alkoxyskupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupinu Het^1 , arylovou skupinu (příčemž arylová skupina nemůže být substituována žádnými dalšími arylovými skupinami), skupinu $-N(R^{24a})R^{24b}$, skupinu $-C(O)R^{24c}$, skupinu $-C(O)OR^{24d}$, skupinu $-C(O)N(R^{24e})R^{24f}$, skupinu $-N(R^{24g})C(O)R^{24h}$, skupinu $-N(R^{24i})C(O)N(R^{24j})R^{24k}$, skupinu $-N(R^{24m})S(O)_2R^{23b}$, skupinu $-S(O)_nR^{23c}$, skupinu $-OS(O)_2R^{23d}$ a skupinu $-S(O)_2N(R^{24n})R^{24p}$ (kde Het^1 , R^{23a} až R^{23d} , R^{24a} až R^{24p} a n mají význam uvedený shora). Pokud jsou arylové skupiny a aryloxyskupiny substituované, výhodně jsou substituované jedním až třemi substituenty.

Výraz „halogen“ jak se zde používá, znamená fluor, chlor, brom a jod.

Skupiny Het (Het^1 až Het^{13}), které se zde uvádějí, zahrnují skupiny, obsahující 1 až 4 heteroatomy (vybrané ze skupiny, kterou tvoří atomy kyslíku, dusíku a/nebo síry) a ve kterých

je celkový počet atomů v kruhovém systému mezi pěti a dvanácti. Skupiny Het (Het¹ až Het¹³) mohou být zcela nasycené, plně aromatické, částečně aromatické a/nebo bicyklické. Jako příklady heterocyklických skupin se zde uvádějí benzodioxanyl, benzodioxepanyl, benzodioxolyl, benzofuranyl, benzofurazanyl, benzimidazolyl, benzomorfolinyl, benzothiofenyl, chromanyl, cinnolinyl, dioxanyl, furanyl, hydantoinyl, imidazolyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, indolyl, izochinolinyl, izoxazolyl, maleimido, morfolinyl, oxazolyl, ftalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrrolidinonyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, pyrrolyl, chinazolinyl, chinolinyl, 3-sulfofenyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, thiazolyl, thienyl, thiochromanyl, triazonyl a podobně. Hodnoty Het¹, které se mohou uvést zahrnují piperazinyl a thiazolyl. Hodnoty Het², které mohou uvést zahrnují thiazolyl. Hodnoty Het⁴, které se mohou uvést zahrnují izoxazolyl a tetrahydropyranyl. Hodnoty Het⁵, které se mohou uvést zahrnují morfolinyl, piperazinyl a pyridinyl. Hodnoty Het⁶, které se mohou uvést zahrnují izoxazolyl a tetrahydropyranyl.

Když je skupina Het (Het¹ až Het¹³) substituována jedním nebo více arylovými skupinami a/nebo skupinami Het¹, tyto uvedené substituenty nemohou samotné být dále substituované arylovými skupinami nebo skupinami Het¹. Substituenty na skupinách Het (Het¹ až Het¹³) mohou být, kde to je vhodné, umístěny na kterémkoli atomu v kruhovém systému, včetně heteroatomu. Bod připojení skupin Het (Het¹ až Het¹³) může být přes kterýkoli atom v kruhovém systému, včetně (kde to je vhodné) heteroatomu nebo atomu kteréhokoliv kondenzovaného karbocyklického kruhu, který může být přítomen jako část kruhového systému. Skupiny Het (Het¹ až Het¹³) mohou být v N- nebo S-oxidované formě.

Farmaceuticky přijatelné deriváty zahrnují soli a solváty. Soli, které se zde uvádějí, zahrnují adiční soli s kyselinami. Farmaceuticky přijatelné deriváty také zahrnují, na 3,8-di-azabicyklo[3.2.1]oktanu, nebo (když skupina Het (Het¹ až Het¹³) obsahuje terciární atom dusíku) terciárních heterocyklických atomech dusíku, alkylkvarterní amoniové soli obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a N-oxidy, s podmínkou, že když je přítomen N-oxid:

- (a) žádná skupina Het (Het¹ až Het¹³) neobsahuje neoxidovaný atom S; a/nebo
- (b) n nepředstavuje 0, když B představuje skupinu -Z-S(O)_n-;

Sloučeniny obecného vzorce I mohou vykazovat tautomerii. Všechny tautomerní formy a jejich směsi jsou zahrnuty do rozsahu tohoto vynálezu.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou také obsahovat jeden nebo více asymetrických atomů uhlíku a proto mohou vykazovat optickou izomerii a/nebo diastereoizomerii.

Diastereoizomery mohou být separovány za použití běžných pracovních technik, jako například chromatografie nebo frakční krystalizace. Různé stereoizomery mohou být izolovány separací racemické nebo jiné směsi těchto sloučenin za použití běžných pracovních technik, jako je například frakční krystalizace nebo HPLC. Alternativně mohou být požadované optické izomery připraveny reakcí vhodných opticky aktivních výchozích látek za podmínek nezpůsobujících racemizaci a epimerizaci nebo mohou být připraveny derivatizací například homochirální kyselinou, po které následuje separace diastereomerních esterů pomocí běžných laboratorních technik, jako je například HPLC a chromatografie na oxidu křemičitém. Všechny stereoizomery jsou zahrnuty do rozsahu předkládaného vynálezu.

Zkratky jsou uvedeny na konci tohoto popisu.

Sloučeniny obecného vzorce I, které mohou být uvedeny, zahrnují ty sloučeniny, kde:

R^1 představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku (případně substituovanou a/nebo zakončenou jednou nebo více skupinami, vybranými z atomu halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny, arylové skupiny, skupiny Het^1 , skupiny $-C(O)R^{5a}$, skupiny $-OR^{5b}$, skupiny $-N(R^6)R^{5c}$, skupiny $-C(O)XR^7$, skupiny $-C(O)N(R^8)R^{5d}$ a skupiny $-S(O)_2R^9$), skupinu $-C(O)XR^7$, skupinu $-C(O)N(R^8)R^{5d}$ nebo skupinu $-S(O)_2R^9$;

R^{5a} až R^{5d} nezávisle představují při každém výskytu, pokud se použijí v tomto dokumentu, atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (případně substituovanou a/nebo zakončenou jedním nebo více substituentů vybraných z hydroxyskupiny, alkoxy skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, atomu halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny, arylové skupiny a skupiny Het^3), arylovou skupinu nebo skupinu Het^4 , nebo R^{5d} spolu s R^8 znamená alkylenovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku (kde alkylenová skupina je případně přerušena atomem kyslíku a/nebo je případně substituována jednou nebo více alkylovými skupinami obsahujícími 1 až 3 atomy uhlíku); R^7 představuje při každém výskytu, pokud se použije v tomto dokumentu alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku (kde alkylová skupina je případně substituována a/nebo zakončena jedním nebo více substituenty, vybranými z hydroxyskupiny, atomu halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny, arylové skupiny, alkoxy skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupiny $-SO_2R^{13a}$, skupiny $-C(O)R^{13b}$ a skupiny Het^5);

R^9 představuje při každém výskytu, pokud se zde použije, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (případně substituována a/nebo zakončena jedním nebo více substituenty, vybranými z hydroxyskupiny, atomu halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny a arylové skupiny) nebo arylovou skupinu;

R^2 představuje atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupinu $-OR^{16}$, skupinu $-E-N(R^{17})R^{18}$ nebo společně s R^3 představuje skupinu $=O$;
 R^4 představuje arylovou skupinu nebo pyridylovou skupinu, přičemž tyto skupiny jsou případně substituovány jedním nebo více substituenty vybranými z hydroxyskupiny, kyanoskupiny, atomu halogenu, nitroskupiny, alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (případně zakončenou skupinou $-N(H)C(O)OR^{23a}$), alkoxyskupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupiny $-N(R^{24a})(R^{24b})$, skupiny $-C(O)R^{24c}$, skupiny $-C(O)OR^{24d}$, skupiny $-C(O)N(R^{24e})R^{24f}$, skupiny $-N(R^{24g})C(O)R^{24h}$, skupiny $-N(R^{24i})C(O)N(R^{24j})R^{24k}$, skupiny $-N(R^{24m})S(O)_2R^{23b}$, skupiny $-S(O)_nR^{23c}$ a skupiny $-OS(O)_2R^{23d}$.

Další sloučeniny, které se mohou uvést zahrnují ty sloučeniny, kde:

Het¹ a Het¹³ nezávisle představují 4- až 8-členné heterocyklické skupiny obsahující jeden nebo více heteroatomů, vybraných z kyslíku, dusíku a/nebo síry, přičemž tyto skupiny jsou případně substituovány jak je popsáno shora.

Ještě další sloučeniny, které se mohou uvést zahrnují ty sloučeniny, kde:

R^1 představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku (případně substituovanou a/nebo zakončenou jednou nebo více skupinami, vybranými z atomu halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny, arylové skupiny, skupiny Het¹, skupiny $-OR^{5b}$, skupiny $-N(R^6)R^{5c}$, skupiny $-C(O)XR^7$, skupiny $-C(O)N(R^8)R^{5d}$ a skupiny $-S(O)_2R^9$), skupinu Het², skupinu $-C(O)R^{5a}$, skupinu $-C(O)XR^7$, skupinu $-C(O)N(R^8)R^{5d}$, skupinu $-S(O)_2R^9$, skupinu $-CH_2-C(O)-$ (nesubstituovaná alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku) nebo skupinu $-CH_2-C(O)-$ arylová skupina (kde arylová část posledně jmenované skupiny je případně substituována jedním nebo více substituenty zahrnující hydroxyskupinu,

kyanoskupinu, atom halogenu, nitroskupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (případně zakončenou skupinou $-N(H)C(O)OR^{23a}$), alkoxykupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupinu Het^1 , arylovou skupinu (příčemž arylová skupina nemůže být substituována žádnými dalšími arylovými skupinami), skupinu $-N(\text{alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku})R^{24b}$, skupinu $-C(O)R^{24c}$, skupinu $-C(O)OR^{24d}$, skupinu $-C(O)N(R^{24e})R^{24f}$, skupinu $-N(R^{24g})C(O)R^{24h}$, skupinu $-N(R^{24i})C(O)N(R^{24j})R^{24k}$, skupinu $-N(R^{24m})S(O)_2R^{23b}$, skupinu $-S(O)_nR^{23c}$, skupinu $-OS(O)_2R^{23d}$ a skupinu $-S(O)_2N(R^{24n})R^{24p}$;

R^2 a R^3 spolu neznamenaají skupinu $=O$;

G neznamená přímou vazbu; a/nebo

Het^3 a Het^4 nezávisle znamenají 4- až 8-členné heterocyklické skupiny, obsahující jeden nebo více heteroatomů vybraných z atomů kyslíku, dusíku a/nebo síry, přičemž tyto skupiny jsou případně substituovány jak je definováno shora.

Výhodné sloučeniny podle vynálezu jsou ty sloučeniny, kde:

vlnité čáry představují relativní cis-stereochemii;

R^1 představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku (případně substituovanou a/nebo zakončenou jednou nebo více skupinami, vybranými z atomu halogenu, případně substituované fenylové skupiny, skupiny Het^1 , skupiny $-C(O)R^{5a}$, skupiny $-OR^{5b}$, skupiny $-C(O)OR^7$, skupiny $-C(O)N(H)R^8$ a skupiny $-S(O)_2$ -alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku), skupinu Het^2 , skupinu $-C(O)OR^7$, skupinu $-C(O)N(H)R^8$ nebo skupinu $-S(O)_2R^9$;

R^{5a} až R^{5d} nezávisle představují při každém výskytu, pokud se použijí v tomto dokumentu, atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (případně substituovanou a/nebo zakončenou jedním nebo více substituentů vybraných z hydroxykupiny, alkoxykupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a atomu halogenu), případně substituovanou fenylovou skupinu nebo skupinu Het^4 ;

R^7 představuje při každém výskytu, pokud se použije v tomto dokumentu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku (kde alkylová skupina je případně substituována a/nebo zakončena jedním nebo více substituenty, vybranými z hydroxyskupiny, atomu halogenu, kyanoskupiny, případně substituované fenylové skupiny, alkoxy skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupiny $-SO_2R^{13a}$, skupiny $-C(O)R^{13b}$ a skupiny Het^5); R^{13a} a R^{13b} nezávisle představují alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

R^8 představuje při každém výskytu, pokud se použije v tomto dokumentu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, (případně substituovanou a/nebo zakončenou jedním nebo více substituenty, vybranými z hydroxyskupiny, atomu halogenu, kyanoskupiny a alkoxy skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku), skupinu $-D-$ (případně substituovaná fenylová skupina), skupinu $-D-Het^6$, skupinu $-D-S(O)_2R^{15a}$, skupinu $-D-C(O)-$ alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo skupinu $-D-C(O)OR^{15b}$; R^{15a} a R^{15b} nezávisle představují alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (případně substituovanou a/nebo zakončenou jedním nebo více substituenty, vybranými z atomu halogenu, kyanoskupiny a případně substituované fenylové skupiny) nebo případně substituovanou fenylovou skupinu;

D představuje přímou vazbu nebo alkylenovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku;

R^9 představuje při každém výskytu, pokud se zde použije, alkylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku (případně substituovanou a/nebo zakončenou jedním nebo více substituenty, vybranými z atomu halogenu, kyanoskupiny a případně substituované fenylové skupiny) nebo případně substituovanou fenylovou skupinu;

R^2 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 2 atomy uhlíku, skupinu $-OR^{16}$, skupinu $N(H)R^{17}$ nebo společně s R^3 představuje skupinu $=O$;

R^3 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 2 atomy uhlíku nebo společně s R^2 představuje skupinu $=O$;

R^{16} představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu -E-případně substituovaná fenylová skupina, skupinu $-C(O)R^{19a}$ nebo skupinu $-C(O)N(H)R^{20a}$;

R^{17} představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu -E-případně substituovaná fenylová skupina, skupinu $-C(O)R^{19a}$ nebo skupinu $-C(O)OR^{19b}$;

R^{19a} a R^{19b} nezávisle představují při každém výskytu, pokud se použijí v tomto dokumentu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, případně substituovanou fenylovou skupinu nebo skupinu Het^{10} ;

R^{20a} představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

E představuje při každém výskytu, pokud se zde použije, přímou vazbu nebo alkylenovou skupinu obsahující 1 až 2 atomy uhlíku;

A představuje skupinu $-G-$;

B představuje skupinu $-Z-$, skupinu $-Z-N(H)-$, skupinu $-Z-S(O)_n-$, skupinu $-Z-O-$ (kde v posledně uváděných třech skupinách je Z vázána k atomu uhlíku nesoucímu R^2 a R^3);

G představuje přímou vazbu nebo alkylenovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku;

Z představuje přímou vazbu nebo alkylenovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku;

R^4 představuje fenylovou skupinu nebo skupinu Het^{13} , přičemž obě tyto skupiny jsou případně substituovány jedním nebo více substituenty vybranými z kyanoskupiny, atomu halogenu, nitro-skupiny, alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku (případně zakončenou skupinou $-N(H)C(O)OR^{23a}$), alkoxy skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, případně substituované fenylové skupiny, skupiny $-C(O)N(H)R^{24e}$, skupiny $-N(H)C(O)R^{24h}$, skupiny $-N(H)C(O)N(H)R^{24j}$, skupiny $-N(H)S(O)_2R^{23b}$, skupiny $-S(O)_2R^{23c}$ a skupiny $-S(O)_2N(R^{24n})R^{24p}$;

Het¹³ představuje pěti až desetičlennou heterocyklickou skupinu obsahující jeden nebo více heteroatomů, vybraných z kyslíku, dusíku a/nebo síry;

Het¹ až Het¹² nezávisle představují při každém výskytu, pokud se zde použijí, pěti až desetičlenné heterocyklické skupiny, obsahující jeden nebo více heteroatomů vybraných z kyslíku, dusíku a/nebo síry, přičemž tyto heterocyklické skupiny jsou případně substituovány jedním nebo více substituenty zahrnující skupinu =O, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, atom halogenu, nitroskupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, případně substituovanou fenylovou skupinu, skupinu -NH₂, skupinu -C(O)R^{24c}, skupinu -C(O)OR^{24d}, skupinu -C(O)N(H)R^{24e}, skupinu -N(H)C(O)R^{24h} a skupinu -S(O)_nR^{23c};

R^a až R^f nezávisle představují atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 2 atomy uhlíku; případné substituenty na fenylových skupinách jsou jeden nebo více skupin vybraných z hydroxyskupiny, kyanoskupiny, atomu halogenu, nitroskupiny, alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku (případně zakončenou skupinou -N(H)C(O)OR^{23a}), alkoxykupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupiny -NH₂, skupiny -C(O)R^{24c}, skupiny -C(O)OR^{24d}, skupiny -C(O)N(H)R^{24e}, skupiny -N(H)C(O)R^{24h}, skupiny -N(H)C(O)N(H)R^{24j}, skupiny -N(H)S(O)₂R^{23b}, skupiny -S(O)₂R^{23c} a skupiny -S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p}; R^{23a} až R^{23c}, R^{24c}, R^{24d}, R^{24e}, R^{24h}, R^{24j}, R²⁴ⁿ a R^{24p} nezávisle představují při každém výskytu alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

n znamená 0 nebo 2;

alkylové skupiny a alkoxykupiny mohou být, pokud není uvedeno jinak:

- (i) s přímým řetězcem nebo s rozvětveným řetězcem nebo částečně cyklické nebo cyklické/acyklické;
- (ii) nasycené nebo nenasycené;
- (iii) přerušené jedním nebo více atomy kyslíku; a/nebo

(iv) substituované jedním nebo více atomy fluoru nebo atomy chloru.

Výhodnější sloučeniny podle vynálezu zahrnují ty sloučeniny, kde:

R^1 představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (kde alkylová skupina je případně substituována a/nebo zakončena jednou nebo více skupinami vybranými z atomu halogenu, fenylové skupiny (případně substituované jedním nebo více atomy halogenu, kyanoskupinami nebo alkoxyskupinami obsahující 1 až 2 atomy uhlíku), skupiny Het^1 , skupiny $-C(O)R^{5a}$, skupiny $-OR^{5b}$, skupiny $-C(O)N(H)$ -alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupiny $-S(O)_2$ -alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku), skupinu Het^2 , skupinu $-C(O)OR^7$, skupinu $-C(O)N(H)R^8$ nebo skupinu $-S(O)_2$ -alkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku;

Het^2 představuje 5-člennou heterocyklickou skupinu obsahující jeden až čtyři heteroatomy, vybrané z kyslíku, dusíku a/nebo síry, přičemž heterocyklická skupina je případně substituována jedním nebo více substituenty vybranými z kyanoskupiny, atomu halogenu, nitroskupiny, alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxyskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku; R^{5a} a R^{5b} nezávisle představují při každém výskytu, pokud se použijí v tomto dokumentu, atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku (případně substituovanou a/nebo zakončenou jedním nebo více substituentů vybraných z alkoxy-skupiny obsahující 1 až 2 atomy uhlíku a atomu halogenu) nebo fenylovou skupinu (případně substituovanou jedním nebo více atomy halogenu, kyanoskupinami a alkoxyskupinami obsahující 1 až 2 atomy uhlíku);

R^7 představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (kde alkylová skupina je případně substituována a/nebo zakončena jedním nebo více substituenty, vybranými z hydroxyskupiny, atomu halogenu, kyanoskupiny, alkoxyskupiny obsahující 1

až 2 atomy uhlíku, skupiny $-\text{SO}_2$ -alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupiny $-\text{C}(\text{O})$ -alkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku a skupiny Het^5);

Het^1 a Het^2 nezávisle znamenají 5- až 7-členné heterocyklické skupiny, které obsahují jeden až čtyři heteroatomy vybrané z kyslíku, dusíku a/nebo síry, přičemž tyto heterocyklické skupiny jsou případně substituovány jedním nebo více substituenty vybranými z kyanoskupiny, atomu halogenu, nitroskupiny, alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a skupiny $-\text{C}(\text{O})$ -alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

R^8 představuje při každém výskytu, pokud se použije v tomto dokumentu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, (případně substituovanou a/nebo zakončenou jedním nebo více substituenty, vybranými z atomu halogenu, alkoxy skupiny obsahující 1 až 3 atomy uhlíku), fenylovou skupinu (která je případně substituována jednou nebo více hydroxyskupinami, kyanoskupinami, atomy halogenu, nitroskupinami, alkylovými skupinami obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinami obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a skupinami $-\text{S}$ -(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku)), skupinu Het^6 nebo skupinu $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15a}$;

Het^6 představuje 5- až 7-člennou heterocyklickou skupinu která obsahuje jeden až čtyři heteroatomy vybrané z atomu kyslíku, dusíku a/nebo síry, přičemž tato heterocyklická skupina je případně substituována jedním nebo více substituenty vybranými z kyanoskupiny, atomu halogenu, nitroskupiny, alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxy skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{15a} představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu (přičemž tato skupina je případně substituována jedním nebo více substituenty, vybranými z hydroxyskupiny, kyanoskupiny, atomu halogenu,

nitroskupiny, alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxy skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku);

R^2 představuje atom vodíku, skupinu $-OR^{16}$ nebo skupinu $N(H)R^{17}$;

R^3 představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu;

R^{16} představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 2 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu (která je případně substituována jednou nebo více hydroxyskupinami, kyanoskupinami, atomy halogenu, nitroskupinami, alkylovými skupinami obsahujícími 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxy skupinami obsahujícími 1 až 4 atomy uhlíku);

R^{17} představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 2 atomy uhlíku, skupinu $-(CH_2)_{0-1}$ -fenylová skupina (která je případně substituována jednou nebo více hydroxyskupinami, kyanoskupinami, atomy halogenu, nitroskupinami, alkylovými skupinami obsahujícími 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxy skupinami obsahujícími 1 až 4 atomy uhlíku) nebo skupinu $-C(O)O-$ (alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku);

A představuje skupinu alkylenovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

B představuje skupinu $-Z-$, skupinu $-Z-N(H)-$, skupinu $-Z-S(O)_2-$, skupinu $-Z-O-$ (kde v posledně uváděných třech skupinách je Z vázána k atomu uhlíku nesoucímu R^2 a R^3);

Z představuje přímou vazbu nebo alkylenovou skupinu obsahující 1 až 2 atomy uhlíku;

R^4 představuje fenylovou skupinu, která je případně substituována jedním nebo více substituenty vybranými z kyanoskupiny, atomu halogenu, nitroskupiny, alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxy skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

R^a až R^f jsou vždy atom vodíku;

alkylové skupiny a alkoxy skupiny mohou být, pokud není uvedeno jinak:

(i) s přímým řetězcem nebo s rozvětveným řetězcem nebo cyklické nebo částečně cyklické/acyklické;

(ii) nasycené nebo nenasycené;

(iii) přerušené atomem kyslíku; a/nebo

(iv) substituované jedním nebo více atomy fluoru.

Zvláště výhodné sloučeniny podle vynálezu zahrnují ty sloučeniny, kde:

R^1 představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku (kde alkylová skupina je případně částečně cyklická/acyklická, přerušená atomem kyslíku a/nebo substituovaná nebo zakončená jednou fenylovou skupinou (případně substituovanou jedním nebo více atomy fluoru a methoxyskupinami), skupinou Het^1 , skupinou $-C(O)R^{5a}$, skupinou $-OR^{5b}$, skupinou $-C(O)N(H)$ -alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, skupinou $-S(O)_2$ -alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku), skupinu Het^2 , skupinu $-C(O)OR^7$, skupinu $-C(O)N(H)R^8$ nebo skupinu $-S(O)_2$ -alkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku;

Het^2 představuje 5-člennou heterocyklickou skupinu obsahující jeden nebo dva heteroatomy, vybrané z atomu kyslíku, dusíku a/nebo síry, přičemž heterocyklická skupina je případně substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými z alkylové skupiny obsahující 1 až 2 atomy uhlíku a alkoxyskupiny obsahující 1 až 2 atomy uhlíku;

R^{5a} a R^{5b} nezávisle představují při každém výskytu, pokud se použijí v tomto dokumentu, atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku (případně substituované a/nebo zakončené methoxyskupinou) nebo fenylovou skupinu (případně substituovanou jednou nebo více atomy fluoru a methoxyskupinami);

R^7 představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku (kde tato skupina je případně nenasycená a/nebo substituovaná nebo zakončena jednou ze skupin vybraných z hydroxyskupiny, kyanoskupiny, methoxyskupiny, skupiny $-SO_2$ -alkylová skupina obsahující 1 až 2 atomy uhlíku, skupiny $-C(O)$ -alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a skupiny Het^5);

Het¹ a Het⁵ nezávisle znamenají 5- až 7-členné heterocyklické skupiny, které obsahují jeden až tři heteroatomy vybrané z atomu kyslíku, dusíku a/nebo síry, přičemž tyto heterocyklické skupiny jsou případně substituovány jedním nebo více substituenty vybranými z alkylové skupiny obsahující 1 až 2 atomy uhlíku, alkoxy skupiny obsahující 1 až 2 atomy uhlíku a skupiny -C(O)-alkylová skupina obsahující 1 až 2 atomy uhlíku; R⁸ představuje při každém výskytu, pokud se použije v tomto dokumentu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, (případně nenasycená, částečně cyklická/acyklická, přerušená atomem kyslíku a/nebo substituována nebo zakončená methoxy-skupinou), fenylovou skupinu (která je případně substituována jednou nebo více atomy fluoru, alkylovými skupinami obsahující 1 až 2 atomy uhlíku, alkoxy skupinami obsahující 1 až 2 atomy uhlíku a skupinami -S-(alkylová skupina obsahující 1 až 2 atomy uhlíku (přičemž alkylová část posledně jmenované skupiny je případně substituována jedním nebo více atomy fluoru)), skupinu Het⁶ nebo skupinu -S(O)₂R^{15a};

Het⁶ představuje 5- až 7-člennou heterocyklickou skupinu která obsahuje jeden až tři heteroatomy vybrané z atomu kyslíku, dusíku a/nebo síry, přičemž tato heterocyklická skupina je případně substituována jedním nebo více substituenty vybranými z alkylové skupiny obsahující 1 až 2 atomy uhlíku a alkoxy skupiny obsahující 1 až 2 atomy uhlíku;

R^{15a} představuje fenylovou skupinu (přičemž tato skupina je případně substituována jedním nebo více substituenty, vybranými z alkylové skupiny obsahující 1 až 2 atomy uhlíku a alkoxy skupiny obsahující 1 až 2 atomy uhlíku);

R² představuje atom vodíku, skupinu -OR¹⁶ nebo skupinu -NH₂;

R³ představuje atom vodíku;

R¹⁶ představuje atom vodíku nebo fenylovou skupinu (která je případně substituována jednou nebo více kyanoskupinami nebo alkoxy skupinami obsahujícími 1 až 2 atomy uhlíku);

A představuje skupinu alkylenovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku;

B představuje skupinu -Z-, skupinu -Z-N(H)-, skupinu -Z-S(O)₂-, skupinu -Z-O- (kde v posledně uváděných třech skupinách je Z vázána k atomu uhlíku nesoucímu R² a R³);

Z představuje přímou vazbu nebo skupinu CH₂;

R⁴ představuje fenylovou skupinu, která je případně substituována alespoň jednou kyanoskupinou a která je případně substituována jedním nebo dvěma dalšími substituenty vybranými z kyanoskupiny, atomu halogenu a nitroskupiny; přičemž alkylové skupiny a alkoxykupiny mohou být, pokud není uvedeno jinak, s přímým nebo rozvětveným řetězcem.

Zvláště výhodné sloučeniny podle vynálezu zahrnují ty sloučeniny, kde:

R¹⁶ znamená atom vodíku nebo fenylovou skupinu (která je substituována jedním až třemi methoxyskupinami);

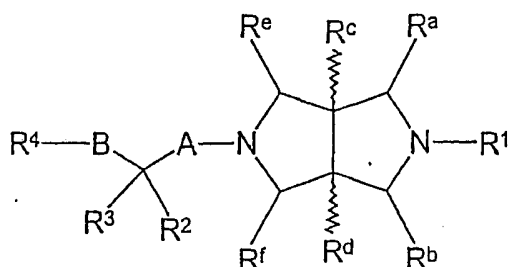
A znamená alkylenovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku;

B znamená skupinu -Z-, skupinu -Z-N(H)-, skupinu -Z-S(O)₂-, skupinu -Z-O- (kde v posledně uváděných třech skupinách je Z vázána k atomu uhlíku nesoucímu R² a R³);

Z představuje přímou vazbu nebo když R² představuje hydroxyskupinu nebo aminoskupinu, Z představuje skupinu CH₂;

R⁴ představuje fenylovou skupinu substituovanou ve 4-poloze (vzhledem ke skupině B) kyanoskupinou a případně substituovanou v poloze 2 (vzhledem ke skupině B) další kyanoskupinou.

Podle dalšího aspektu vynálezu jsou poskytovány sloučeniny obecného vzorce I, které jsou sloučeninami obecného vzorce Ia,



Ia

kde

vlnité čára představují případně relativní cis nebo trans stereochemii.

R^1 představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku (případně substituovanou a/nebo zakončenou jednou nebo více skupinami, vybranými z atomu halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny, arylové skupiny, skupiny Het^{1a} , skupiny $-C(O)R^{5a1}$, skupiny $-OR^{5b}$, skupiny $-N(R^6)R^{5c}$, skupiny $-C(O)XR^7$, skupiny $-C(O)N(R^8)R^{5d}$ a skupiny $-S(O)_2R^9$), skupinu Het^2 , skupinu $-C(O)R^{5a2}$, skupinu $-C(O)XR^7$, skupinu $-C(O)N(R^8)R^{5d}$, skupinu $-S(O)_2R^9$ nebo skupinu $-CH_2C(O)-$ (nesubstituovaná alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku);

R^{5a1} představuje arylovou skupinu (která je případně substituována jedním nebo více substituenty vybranými z hydroxyskupiny, kyanoskupiny, atomu halogenu, nitroskupiny, alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (případně zakončenou skupinou $-N(H)C(O)OR^{23a}$), alkoxyskupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupiny Het^1 , arylové skupiny (kde arylová skupina nemůže být substituována dalšími arylovými skupinami), skupiny $-N$ (alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku) R^{24b} , skupiny $-C(O)R^{24c}$, skupiny $-C(O)OR^{24d}$, skupiny $-C(O)N(R^{24e})R^{24f}$, skupiny $-N(R^{24g})C(O)^{24h}$, skupiny $-N(R^{24i})C(O)N(R^{24j})R^{24k}$, skupiny $-N(R^{24m})S(O)_2R^{23b}$, skupiny $-S(O)_nR^{23c}$, skupiny $-OS(O)_2R^{23d}$ a skupiny $-S(O)_2N(R^{24n})R^{24p}$ nebo skupinu Het^{4a} ;

R^{5a2} představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (případně substituovanou a/nebo zakončenou jedním nebo více substituenty vybranými z hydroxyskupiny, alkoxyskupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, atomu halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny, arylové skupiny, skupiny Het^{3a} a skupiny $-NHC(O(R^{10}))$), arylovou skupinu nebo skupinu Het^{4a} ;

R^{5a} až R^{5d} nezávisle představují při každém výskytu, pokud se použijí v tomto dokumentu, atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (případně substituovanou a/nebo

zakončenou jedním nebo více substituentů vybraných z hydroxyskupiny, alkoxy skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, atomu halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny, arylové skupiny, skupiny Het³ a skupiny -NHC(O)R¹⁰, arylovou skupinu nebo skupinu Het⁴, nebo R^{5d} spolu s R⁸ znamená alkylenovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku (kde alkylenová skupina je případně přerušena atomem kyslíku a/nebo je případně substituována jednou nebo více alkylovými skupinami obsahujícími 1 až 3 atomy uhlíku); R¹⁰ představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku (případně substituovanou a/nebo zakončenou jednou nebo více skupinami, vybranými z atomu halogenu, kyanoskupiny, arylové skupiny a skupiny -NHC(O)R¹¹) nebo arylovou skupinu; R¹¹ představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo arylovou skupinu;

R⁶ představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (případně substituovanou a/nebo zakončenou jedním nebo více substituenty, vybranými z hydroxyskupiny, atomu halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny a arylové skupiny), arylovou skupinu, skupinu -C(O)R^{12a}, skupinu -C(O)OR^{12b} nebo skupinu -C(O)N(H)R^{12c};

R^{12a}, R^{12b} a R^{12c} představují alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (případně substituovanou a/nebo zakončenou jedním nebo více substituenty, vybranými z hydroxyskupiny, atomu halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny a arylové skupiny), nebo R^{12a} a R^{12c} představují atom vodíku;

X představuje O nebo S;

R⁷ představuje při každém výskytu, pokud se použije v tomto dokumentu, arylovou skupinu nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku (kde alkylová skupina je případně substituována a/nebo zakončena jedním nebo více substituenty, vybranými z hydroxyskupiny, atomu halogenu, kyanoskupiny,

nitroskupiny a arylové skupiny, alkoxyskupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupiny $-\text{SO}_2\text{R}^{13a}$, skupiny $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13b}$ a skupiny Het^5);

R^{13a} a R^{13b} nezávisle představují alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo arylovou skupinu;

R^8 představuje při každém výskytu, pokud se použije v tomto dokumentu, atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, alkoxyskupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (kde později dvě uváděné skupiny jsou případně substituovány a/nebo zakončeny jedním nebo více substituenty, vybranými z hydroxyskupiny, atomu halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny, alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxyskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku), skupinu $-\text{D-aryl}$, skupinu $-\text{D-aryloxy}$, skupinu $-\text{D-Het}^6$, skupinu $-\text{D-N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{R}^{14a}$, $-\text{D-S}(\text{O})_2\text{R}^{15a}$, skupinu $-\text{D-C}(\text{O})\text{R}^{14b}$, skupinu $-\text{D-C}(\text{O})\text{OR}^{15b}$, skupinu $-\text{D-C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14c})\text{R}^{14d}$, nebo R^8 společně s R^{5d} představuje alkylenovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku (kde alkylenová skupina je případně přerušena atomem kyslíku a/nebo je případně substituována jednou nebo více alkylovými skupinami obsahujícími 1 až 3 atomy uhlíku);

R^{14a} až R^{14d} nezávisle představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (případně substituována a/nebo zakončena jedním nebo více substituenty, vybranými z hydroxyskupiny, atomu halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny a arylové skupiny), arylovou skupinu nebo R^{14c} a R^{14d} spolu představují alkylenovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku;

R^{15a} a R^{15b} nezávisle představují alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (případně substituovanou a/nebo zakončenou jedním nebo více substituenty, vybranými z hydroxyskupiny, atomu halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny a arylové skupiny) nebo arylovou skupinu;

D představuje přímou vazbu nebo alkylenovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

R^9 představuje při každém výskytu, pokud se zde použije, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (případně substituovanou a/nebo zakončenou jedním nebo více substituenty, vybranými z hydroxyskupiny, atomu halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny a arylové skupiny), arylovou skupinu nebo skupinu Het⁷;

R^2 představuje atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupinu $-E-OR^{16}$ nebo skupinu $-E-N(R^{17})R^{18}$;

R^3 představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

R^{16} představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupinu $-E-aryl$, skupinu $-E-Het^8$, skupinu $-C(O)R^{19a}$, skupinu $-CO(O)OR^{19b}$ nebo skupinu $-C(O)N(R^{20a})R^{20b}$;

R^{17} představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupinu $-E-aryl$, skupinu $-E-Het^8$, skupinu $-C(O)R^{19a}$, skupinu $-C(O)OR^{19b}$, skupinu $-S(O)_2R^{19c}$, skupinu $-[C(O)]_pN(R^{20a})R^{20b}$ nebo skupinu $-C(NH)NH_2$;

R^{18} představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupinu $-E-aryl$ nebo skupinu $-C(O)R^{19d}$;

R^{19a} až R^{19d} nezávisle představují při každém výskytu, pokud se použijí v tomto dokumentu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (případně substituovanou a/nebo zakončenou jedním nebo více substituenty, vybranými z atomu halogenu, arylové skupiny a skupiny Het⁹), arylovou skupinu, skupinu Het¹⁰ nebo R^{19a} a R^{19d} nezávisle představují atom vodíku;

R^{20a} až R^{20b} nezávisle představují při každém výskytu, pokud se použijí v tomto dokumentu, atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (případně substituovanou a/nebo zakončenou jedním nebo více substituenty, vybranými z atomu

halogenu, arylové skupiny a skupiny Het^{11}), arylovou skupinu, skupinu Het^{12} nebo společně představují alkylenovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, případně přerušenu atomem kyslíku;

E představuje při každém výskytu, pokud se zde použije, přímou vazbu nebo alkylenovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

p představuje 1 nebo 2;

A představuje skupinu -G-, skupinu -J-N(R^{21})- nebo skupinu -J-O- (kde v posledně uváděných dvou skupinách je N(R^{21})- nebo O- vázána k atomu uhlíku nesoucímu R^2 a R^3);

B představuje skupinu -Z-, skupinu -Z-N(R^{22})-, skupinu -N(R^{22})-Z-, skupinu -Z-S(O)_n-, skupinu -Z-O- (kde v posledně uváděných dvou skupinách je Z vázána k atomu uhlíku nesoucímu R^2 a R^3);

G představuje alkylenovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

J představuje alkylenovou skupinu obsahující 2 až 6 atomů uhlíku;

Z představuje přímou vazbu nebo alkylenovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{21} a R^{22} nezávisle představují atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

R^4 představuje arylovou skupinu nebo skupinu Het^{13} , přičemž obě tyto skupiny jsou případně substituovány jedním nebo více substituenty vybranými z hydroxyskupiny, kyanoskupiny, atomu halogenu, nitroskupiny, alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (případně zakončenou skupinou -N(H)C(O)OR^{23a}), alkoxyskupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupiny Het^1 , arylové skupiny, skupiny -N(R^{24a})(R^{24b}), skupiny -C(O)R^{24c}, skupiny -C(O)OR^{24d}, skupiny -C(O)N(R^{24e})R^{24f}, skupiny -N(R^{24g})C(O)R^{24h}, skupiny -N(R^{24i})C(O)N(R^{24j})R^{24k}, skupiny

$-N(R^{24m})S(O)_2R^{23b}$, skupiny $-S(O)_nR^{23c}$, skupiny $-OS(O)_2R^{23d}$, skupiny $-S(O)_2N(R^{24n})R^{24p}$ a (v případě pouze skupiny Het^{13}) oxoskupiny; Het^{13} představuje čtyř až osmičlennou heterocyklickou skupinu obsahující jeden nebo více heteroatomů, vybraných z kyslíku, dusíku a/nebo síry;

Het^1 až Het^{12} nezávisle představují při každém výskytu, pokud se zde použijí, čtyř až dvanáctičlenné heterocyklické skupiny, obsahující jeden nebo více heteroatomů vybraných z atomu kyslíku, dusíku a/nebo síry, přičemž tyto heterocyklické skupiny jsou případně substituovány jedním nebo více substituenty zahrnující skupinu $=O$, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, atom halogenu, nitroskupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (případně zakončenou skupinou $-N(H)C(O)OR^{23a}$), alkoxyskupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupinu Het^1 , arylovou skupinu, skupinu $-N(R^{24a})R^{24b}$, skupinu $-C(O)R^{24c}$, skupinu $-C(O)OR^{24d}$, skupinu $-C(O)N(R^{24e})R^{24f}$, skupinu $-N(R^{24g})C(O)R^{24h}$, skupinu $-N(R^{24i})C(O)N(R^{24j})R^{24k}$, skupinu $-N(R^{24m})S(O)_2R^{23b}$, skupinu $-S(O)_nR^{23c}$, skupinu $-OS(O)_2R^{23d}$ a skupinu $-S(O)_2N(R^{24n})R^{24p}$;

Het^{1a} , Het^{3a} a Het^{4a} nezávisle představují při každém výskytu, pokud se zde použijí, čtyř až osmičlenné heterocyklické skupiny, obsahující jeden nebo více heteroatomů vybraných z atomu kyslíku, dusíku a/nebo síry, přičemž tyto heterocyklické skupiny jsou případně substituovány jedním nebo více substituenty zahrnující skupinu $=O$, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, atom halogenu, nitroskupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (případně zakončenou skupinou $-N(H)C(O)OR^{23a}$), alkoxyskupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupinu Het^1 , arylovou skupinu, skupinu $-N(R^{24a})R^{24b}$, skupinu $-C(O)R^{24c}$, skupinu $-C(O)OR^{24d}$, skupinu $-C(O)N(R^{24e})R^{24f}$, skupinu $-N(R^{24g})C(O)R^{24h}$, skupinu $-N(R^{24i})C(O)N(R^{24j})R^{24k}$, skupinu

$-N(R^{24m})S(O)_2R^{23b}$, skupinu $-S(O)_nR^{23c}$, skupinu $-OS(O)_2R^{23d}$ a skupinu $-S(O)_2N(R^{24n})R^{24p}$;

R^{23a} až R^{23d} nezávisle představují při každém výskytu, pokud se použijí v tomto dokumentu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

R^{24a} až R^{24p} nezávisle představují při každém výskytu, pokud se použijí v tomto dokumentu, atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

n představuje při každém výskytu 0, 1 nebo 2; a

R^a až R^f nezávisle představují atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

kde každá arylová skupina, aryloxyskupina, pokud není uvedeno jinak, je případně substituována;

nebo jejich farmaceuticky přijatelné deriváty;

s podmínkou, že:

(a) když R^3 představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku; a

A představuje skupinu $-J-N(R^{21})-$ nebo skupinu $-J-O-$;

potom B nepředstavuje skupinu $-N(R^{22})-$, skupinu $-S(O)_n-$, skupinu $-O-$ nebo skupinu $-N(R^{22})-Z-$ (kde později uváděná skupina $-N(R^{22})$ se váže k atomu uhlíku nesoucímu R^2 a R^3);

(b) když R^2 představuje skupinu $-E-OR^{16}$ nebo skupinu $-E-N(R^{17})R^{18}$, kde E znamená přímou vazbu, potom:

(i) A nepředstavuje skupinu $-J-N(R^{21})-$ nebo skupinu $-J-O-$;

(ii) B nepředstavuje skupinu $-N(R^{22})-$, skupinu $-S(O)_n-$, skupinu $-O-$ nebo skupinu $-N(R^{22})-Z-$ (kde později uváděná skupina $-N(R^{22})$ se váže k atomu uhlíku nesoucímu R^2 a R^3);

příčemž tyto sloučeniny jsou uváděny dále jako „sloučeniny podle vynálezu“.

Výhodné sloučeniny obecného vzorce Ia také zahrnují ty sloučeniny, kde:

R^1 představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 2 atomy uhlíku (substituovanou nebo zakončenou skupinou Het^{1a} nebo skupinou $-C(O)R^{5a1}$), skupinu $-C(O)R^{5a2}$ nebo skupinu $-CH_2C(O)-$ (nesubstituovaná alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku);

R^{5a1} představuje fenylovou skupinu (která je substituována jedním nebo dvěma substituenty vybranými z atomu halogenu nebo alkoxy skupiny obsahující 1 až 2 atomy uhlíku);

R^{5a2} představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (která je případně substituována a/nebo zakončena jedním nebo dvěma substituenty vybranými z alkoxy skupiny obsahující 1 až 3 atomy uhlíku a atomu halogenu) nebo skupinu Het^{4a} ;

G představuje alkylenovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

Het^{13} představuje pěti- nebo šestičlennou heterocyklickou skupinu obsahující jeden nebo více heteroatomů, vybraných z atomu kyslíku, dusíku a/nebo síry;

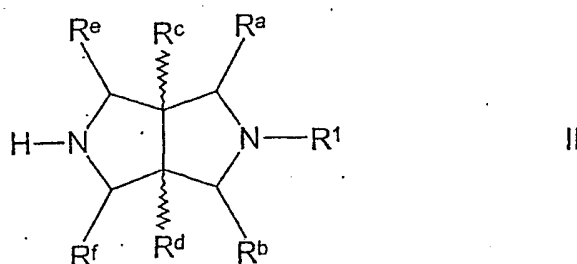
Het^{1a} , Het^{3a} a Het^{4a} nezávisle představují při každém výskytu, pokud se zde použijí, pěti- nebo šestičlenné heterocyklické skupiny, obsahující jeden nebo více heteroatomů vybraných z atomu kyslíku, dusíku a/nebo síry, přičemž tyto heterocyklické skupiny jsou případně substituovány jedním až třemi substituenty vybranými ze skupiny $=O$, kyanoskupiny, atomu halogenu, nitroskupiny, alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, arylové skupiny, skupiny $-N(H)R^{24a}$, skupiny $-C(O)R^{24c}$, skupiny $-C(O)OR^{24d}$, skupiny $-C(O)N(H)R^{24e}$, skupiny $-N(R^{24g})C(O)R^{24h}$, a skupiny $-S(O)_nR^{23c}$.

Výhodné sloučeniny podle vynálezu zahrnují sloučeniny uvedené v příkladech popsaných dále.

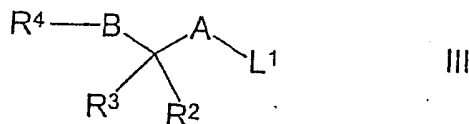
Postupy přípravy

Předkládaný vynález také poskytuje způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I, který zahrnuje:

(a) reakci sloučeniny obecného vzorce II

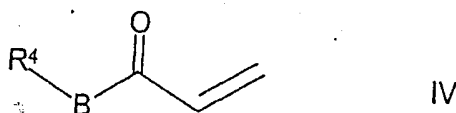


kde R¹ a Rᵃ až Rᶠ mají význam definovaný shora, se sloučeninou vzorce III



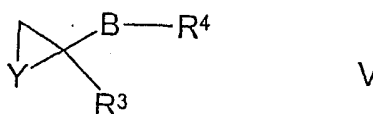
kde L¹ představuje odštěpující se skupinu (například mesylát, tosylát nebo atom halogenu) a R², R³, R⁴, A a B mají význam definovaný shora, například při teplotě mezi -10 °C a teplotou zpětného toku, v přítomnosti vhodné báze (například triethylaminu nebo K₂CO₃) a vhodného rozpouštědla (například dichlormethanu, acetonitrilu nebo DMSO);

(b) pro sloučeniny obecného vzorce I, kde A představuje alkylenovou skupinu se 2 atomy uhlíku a R² a R³ společně tvoří =O, reakci odpovídající sloučeniny obecného vzorce II, jak je definována shora, se sloučeninou vzorce IV,



kde R^4 a B mají význam definovaný shora, například při teplotě místnosti, v přítomnosti vhodného organického rozpouštědla (například ethanolu);

(c) pro sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém A představuje skupinu CH_2 a R^2 představuje skupinu $-OH$ nebo $-N(H)R^{17}$, reakci odpovídající sloučeniny obecného vzorce II, jak je definována shora, se sloučeninou vzorce V,



kde Y představuje O nebo skupinu $N(R^{17})$ a R^3 , R^4 , R^{17} a B jsou jak je definováno shora, například při zvýšené teplotě (například při 60 °C až teplotě zpětného toku) v přítomnosti vhodného rozpouštědla (například nižšího alkoholu) (například IPA), acetonitrilu nebo směsi nižšího alkoholu a vody);

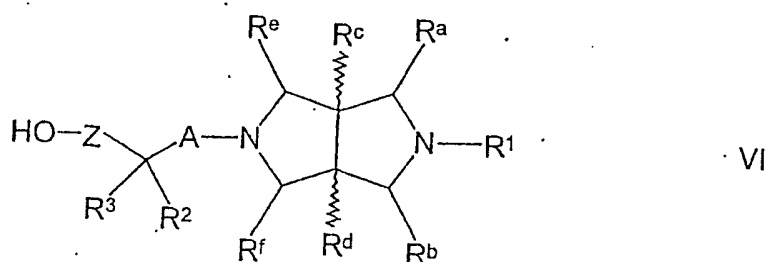
(d) pro sloučeniny obecného vzorce I, kde A představuje alkylenovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, B představuje alkylenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a obě R^2 a R^4 představují atom vodíku, redukci odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 a R^3 spolu představují $=O$, v přítomnosti vhodného redukčního činidla a při vhodných reakčních podmínkách, například aktivací relevantní skupiny $C=O$ za použití vhodného činidla (jako je tosylhydrazin) v přítomnosti vhodného redukčního činidla (například borohydridu sodného nebo kyanborohydridu sodného) a vhodného organického rozpouštědla (například nižšího alkylalkoholu obsahujícího 1 až 6 atomů uhlíku);

(e) pro sloučeniny obecného vzorce I, kde obě R^2 a R^3 představují atom vodíku a (1) A představuje jednoduchou vazbu nebo skupinu $-J-N(R^{21})$ a B představuje alkylenovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo (2) A představuje

alkylenovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a B představuje skupinu $N(R^{22})$ nebo $-N(R^{22})-Z-$ (kde později uváděná skupina $-N(R^{22})$ je vázána k atomu uhlíku nesoucímu R^2 a R^3), redukci odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 a R^3 spolu představují skupinu $=O$, v přítomnosti vhodného redukčního činidla (například $LiAlH_4$) a vhodného rozpouštědla (například THF);

(f) pro sloučeniny obecného vzorce I, kde A představuje alkylenovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, B představuje přímou vazbu, alkylenovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu $-Z-N(R^{22})-$, skupinu $-Z-S(O)_n-$ nebo skupinu $-Z-O-$ (kde později uváděné tři skupiny Z představují alkylenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku), R^2 představuje skupinu OH a R^3 představuje atom vodíku, redukci odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 a R^3 spolu představují skupinu $=O$, v přítomnosti vhodného redukčního činidla (například $NaBH_4$) a vhodného organického rozpouštědla (například THF);

(g) pro sloučeniny obecného vzorce I, kde B představuje skupinu $-Z-O-$, reakci sloučeniny obecného vzorce VI,



kde R^1 , R^2 , R^3 , R^a až R^f mají význam definovaný shora, se sloučeninou vzorce VII,



kde R^4 má význam definovaný shora, například při Mitsunobuových podmínkách, například při teplotě mezi teplotou okolí (například 25 °C) a teplotou zpětného toku, v přítomnosti

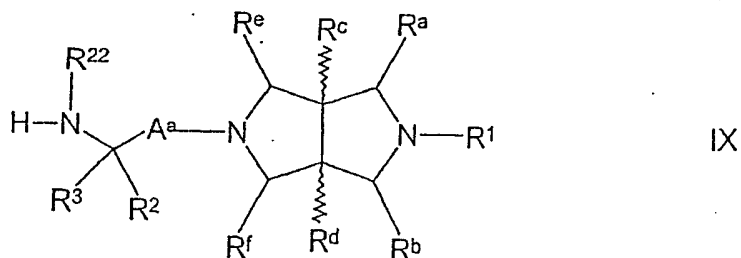
terciárního fosfinu (například tributylfosfinu nebo trifenylfosfinu), azodikarboxylátového derivátu (například diethylazodikarboxylátu nebo 1,1'-(azodikarbonyl)dipepiridinu) a vhodného organického rozpouštědla (například dichlormethanu nebo toluenu);

(h) pro sloučeniny obecného vzorce I, kde B znamená skupinu -Z-O-, reakci sloučeniny obecného vzorce VI, jak je definována shora, se sloučeninou obecného vzorce VIII,

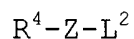


kde L^2 představuje odštěpující se skupinu, jako je atom halogenu, alkansulfonátová skupina, perfluoralkansulfonátová skupina nebo arensulfonátová skupina, a R^4 má význam uvedený shora, například při podmínkách, které jsou odborníkovi známe (například když R^4 představuje 2- nebo 4-pyridylovou skupinu, reakci při teplotě mezi 10 °C a teplotou zpětného toku v přítomnosti vhodné báze (jako je hydrid sodný) a vhodného rozpouštědla (například N,N-dimethylformamidu));

(i) pro sloučeniny obecného vzorce I, kde A představuje alkylenovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a B představuje skupinu $-\text{N}(\text{R}^{22})-\text{Z}-$ (kde skupina $-\text{N}(\text{R}^{22})-$ je vázána k atomu uhlíku nesoucímu skupiny R^2 a R^3), reakci sloučeniny obecného vzorce IX,



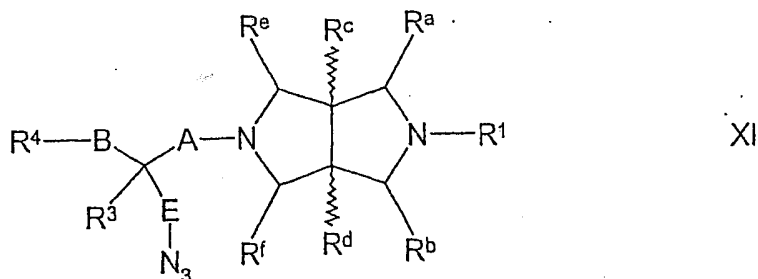
kde A^a představuje alkylenovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a R^1 , R^2 , R^3 , R^{22} a R^a až R^f mají význam definovaný shora, se sloučeninou obecného vzorce X,



X

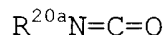
kde L^2 , R^4 a Z mají význam definovaný shora, například při teplotě 40 °C, v přítomnosti vhodného rozpouštědla (například acetonitrilu);

(j) pro sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 představuje skupinu $-E-NH_2$, redukci odpovídající sloučeniny obecného vzorce XI



kde R^1 , R^3 , R^4 , R^a až R^f , A , B a E mají význam definovaný shora, například hydrogenací při vhodném tlaku v přítomnosti vhodného katalyzátoru (například palladia na uhlí) a vhodného rozpouštědla (například směsi vody a ethanolu);

(k) pro sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 představuje skupinu $-E-N(R^{18})C(O)N(H)R^{20a}$, reakci odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 představuje skupinu $-E-N(R^{18})H$ se sloučeninou obecného vzorce XII



XII

kde R^{20a} má význam definovaný shora, například při teplotě okolí (například při 25 °C) v přítomnosti vhodného rozpouštědla (například benzenu);

(l) pro sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 představuje skupinu $-E-N(H)[C(O)]_2NH_2$, reakci odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 představuje skupinu $-E-NH_2$ s diamidem kyseliny šťavelové, například při teplotě mezi -10 a 25 °C, v přítomnosti vhodného kopulačního činidla (například 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu), vhodného aktivačního

činidla (například 1-hydroxybenzotriazolu), vhodné báze (například triethylaminu) a organického rozpouštědla inertního vůči reakci (například DMF);

(m) pro sloučeniny obecného vzorce I, kde R^4 představuje skupinu $-E-N(R^{17})R^{18}$, kde R^{17} a R^{18} mají význam definovaný shora, s podmínkou, že R^{17} nepředstavuje atom vodíku, reakci odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 představuje skupinu $-D-N(H)R^{18}$ se sloučeninou vzorce XIII,



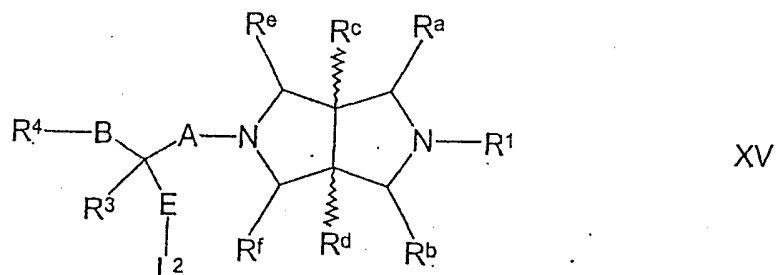
kde R^{17a} představuje R^{17} jak je definováno shora, s výjimkou, že nepředstavuje atom vodíku a L^3 představuje odštěpující se skupinu, jako je atom halogenu (například atom chloru nebo bromu), p-nitrofenolát, alkoksid s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthiolát s 1 až 4 atomy uhlíku, skupina $-OC(O)R^{19a}$, skupina $-OC(O)OR^{19b}$ nebo skupina $-OS(O)_2R^{19c}$, kde R^{19a} až R^{19c} jsou jak je definováno shora, například při podmínkách, které jsou odborníkovi známe;

(n) pro sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 představuje skupinu $-E-OR^{16}$, kde R^{16} představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupinu $-E\text{-aryl}$, nebo skupinu $-E\text{-Het}^8$, reakci odpovídající sloučeniny obecného vzorce I kde R^2 představuje skupinu $-E-OH$, se sloučeninou vzorce XIV,



kde R^{16a} představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupinu $-E\text{-aryl}$, nebo skupinu $-E\text{-Het}^8$, kde Het^8 je jak je definováno shora, například mezi teplotou okolí (například 25 °C) a teplotou zpětného toku, při Mitsunobuových podmínkách (tj. v přítomnosti například trifenylfosfinu, azodikarboxylátového derivátu (například 1,1'-(azodikarbonyl)dipepiridinu) a vhodného organického rozpouštědla (například dichlormethanu));

(o) pro sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 představuje skupinu $-E-OR^{16}$ (kde R^{16} představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupinu $-E$ -aryl nebo skupinu $-E$ -Het⁸), reakci odpovídající sloučeniny obecného vzorce XV,



kde L^2 , R^1 , R^3 , R^4 , R^a až R^f , A, B a E mají význam definovaný shora, se sloučeninou vzorce XIV jak je definována shora, například při teplotě mezi teplotou okolí (například 25 °C) a teplotou zpětného toku při Williamsonových podmínkách (v přítomnosti vhodné báze (například KOH nebo NaH) a vhodného organického rozpouštědla (například dimethylsulfoxidu nebo DMF));

(p) pro sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 představuje skupinu $-E-OR^{16}$, kde R^{16} má význam definovaný shora, s podmínkou, že nepředstavuje atom vodíku, reakci odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 představuje skupinu $-E-OH$, se sloučeninou obecného vzorce XVI,

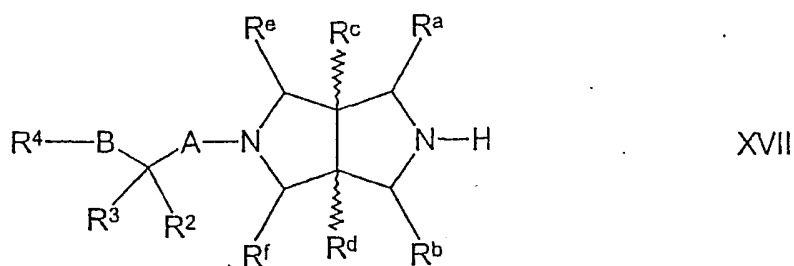


kde R^{16b} představuje R^{16} jak je definována shora, s výjimkou, že nepředstavuje atom vodíku a L^4 představuje odštěpující se skupinu, jako je OH, atom halogenu, alkansulfonát, arensulfonát nebo skupina $-OC(O)R^{19a}$, kde R^{19a} je jak je definováno shora, například při teplotě mezi teplotou místnosti a teplotou zpětného toku, případně v přítomnosti organického rozpouštědla, které je inertní vůči reakci (například THF nebo CH_2Cl_2), vhodné báze (například triethylaminu nebo K_2CO_3) a/nebo vhodného kopulačního činidla (například 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu nebo 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodi-

imidu, případně ve spojení s vhodným katalyzátorem, jako je 4-dimethylaminopyridin) (například, když R^{16b} představuje skupinu $-C(O)R^{19a}$ a L^4 představuje skupinu OH, přičemž tato reakce se může provést při teplotě okolí (například 25 °C) v přítomnosti kondenzačního činidla, jako je 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid, a vhodného katalyzátoru, jako je 4-(dimethylamino)pyridin a rozpouštědla jako je THF);

(q) pro sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 představuje atom halogenu, substituci odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 představuje skupinu $-OH$, za použití vhodného halogenačního činidla (například pro sloučeniny, kde R^2 představuje atom fluoru, reakci s diethylaminosulfurtrifluoridem);

(r) reakci odpovídající sloučeniny obecného vzorce XVII,



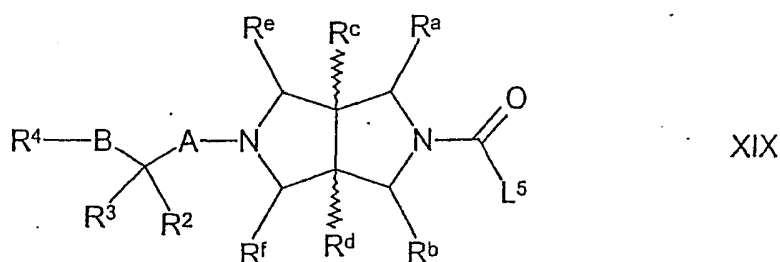
kde R^2 , R^3 , R^4 , R^a až R^f , A a B mají význam definovaný shora, se sloučeninou vzorce XVIII,



kde L^5 představuje odštěpující se skupinu, jako je atom halogenu, skupina OH, alkansulfonátová skupina, perfluoralkansulfonátová skupina, arensulfonátová skupina, imidazolová skupina, skupina $R^{25}O-$ (kde R^{25} představuje například alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku nebo arylovou skupinu, přičemž tyto skupiny jsou případně substituovány jedním nebo více atomy halogenu nebo nitroskupinami), skupina $-OC(O)R^{5a}$, skupina $-OC(O)OR^7$ nebo skupina $-OS(O)_2R^9$ a R^1 , R^{5a} , R^7 a R^9 jsou jak je definováno shora, například při teplotě mezi -10 °C a teplotou zpětného toku, případně v přítomnosti vhodného

rozpouštědla (například CHCl_3 , CH_3CN , 2-propanolu, diethyletheru CH_2Cl_2 , DMSO, DMF, THF, toluenu nebo jejich směsích) a/nebo vhodné báze (jako je například K_2CO_3 , pyridin nebo triethylamin);

(s) pro sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 představuje skupinu $-\text{C}(\text{O})\text{XR}^7$ nebo skupinu $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^{5d}$, reakci sloučeniny obecného vzorce XIX,



kde R^2 , R^3 , R^4 , R^a až R^f , A, B a L^5 mají význam definovaný shora, se sloučeninou obecného vzorce XX,



kde R^{26} znamená skupinu $-\text{XR}^7$ nebo skupinu $-\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^{5d}$ a R^{5d} , R^7 , R^8 a X mají význam uvedený shora, například při podmínkách popsaných shora ve stupni (r);

(t) pro sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 představuje skupinu $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^8$, reakci odpovídající sloučeniny obecného vzorce XVII, jak je definována shora, se sloučeninou obecného vzorce XXI,



kde R^8 má význam definovaný shora, například při teplotě mezi 0 °C a teplotou zpětného toku, v přítomnosti vhodného organického rozpouštědla (například dichloremthanu) nebo syntézou v pevné fázi při podmínkách, které jsou odborníkovi známe;

(u) pro sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, kde alkylová skupina je substituována a C-2 uhlíku (vzhledem

k bispidinovému dusíku) hydroxyskupinou nebo skupinou $N(H)R^6$ a je jinak případně substituována jedním nebo více dalšími substituenty jak je specifikováno shora pro R^1 , reakci odpovídající sloučeniny obecného vzorce XVII, jak je definována shora, se sloučeninou obecného vzorce XXII,



kde Y^a představuje skupinu O nebo skupinu $N(R^6)$, R^{1a} představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, případně substituovanou jedním nebo více substituenty jak je specifikováno shora pro R^1 a R^6 má význam uvedený shora, například jak je popsáno shora pro přípravu sloučenin obecného vzorce I (procesní stupeň (c));

(v) pro sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 představuje skupinu $-C(O)OR^7$ a R^a a/nebo R^b představují alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, reakci odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 představuje skupinu $-C(O)OR^7$ a R^a a R^b představují atom vodíku, s jedním nebo více ekvivalenty sloučeniny obecného vzorce XXIII,



kde R^{27} představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a L^2 má význam definovaný shora, v přítomnosti vhodné báze (například báze schopné deprotonace 3,7-diazabicyklo[3.3.0]oktanového kruhu v poloze α vzhledem k atomu dusíku nesoucímu skupinu $-C(O)OR^7$ (například butyllithium)), například při teplotě mezi -80°C a teplotou místnosti, v přítomnosti vhodného rozpouštědla (například N,N,N',N'-tetramethylethylen-diaminu, THF nebo jejich směsích);

(w) pro sloučeniny obecného vzorce I, které jsou deriváty N-oxidu 3,7-diazabicyklo[3.3.0]oktanového dusíku, oxidaci odpovídajícího 3,7-diazabicyklo[3.3.0]oktanového dusíku

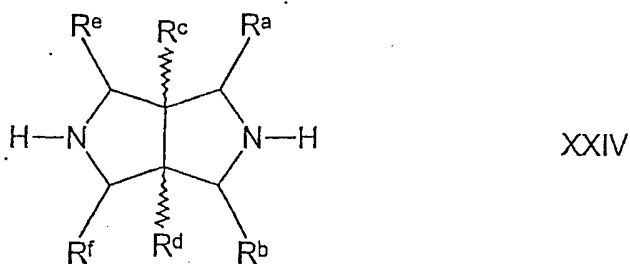
odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, v přítomnosti vhodného oxidačního činidla (například mCPBA), například při teplotě 0 °C v přítomnosti vhodného organického rozpouštědla (například DCM);

(x) pro sloučeniny obecného vzorce I, které jsou deriváty alkyl kvartérní amoniové soli s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, kde alkylová skupina je připojena k 3,7-diazabicyklo-[3.3.0]oktanovému atomu dusíku, reakci na 3,7-diazabicyklo-[3.3.0]oktanovém atomu dusíku odpovídající sloučeniny obecného vzorce I se sloučeninou obecného vzorce XXIII, jak je definováno shora, například při teplotě místnosti, v přítomnosti vhodného organického rozpouštědla (například DMF) a následně se provede čištění (za použití HPLC) v přítomnosti vhodného poskytovatele protiiontu (například NH_4OAc);

(y) konverzi jednoho substituentu na R^4 na jiný, za použití technik, které jsou odborníkovi dobře známé; nebo

(z) konverzi jedné R^1 skupiny na jinou, za použití technik, které jsou odborníkovi známé.

Sloučeniny obecného vzorce II se mohou připravit reakcí odpovídající sloučeniny obecného vzorce XXIV,

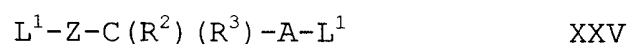


kde R^a až R^f mají význam definovaný shora, se sloučeninou obecného vzorce XVIII jak je definována shora, například jak

je popsáno shora pro syntézu sloučenin vzorce I (stupeň přípravy (r));

Sloučeniny obecného vzorce III se mohou připravit standardními technikami. Například sloučeniny obecného vzorce III, kde:

(1) B představuje skupinu -Z-O- se mohou připravit kondenzací sloučeniny obecného vzorce VII, jak je definována shora, se sloučeninou obecného vzorce XXV,



kde R^2 , R^3 , A, Z a L^1 mají význam definovaný shora, a dvě skupiny L^1 mohou být stejné nebo různé; nebo

(2) B představuje skupinu -N(R^{22})-Z- (kde skupina N(R^{22}) je vázána k atomu uhlíku nesoucímu R^2 a R^3) a R^2 a R^3 spolu tvoří skupinu =O se mohou připravit kondenzací sloučeniny obecného vzorce XXVI,



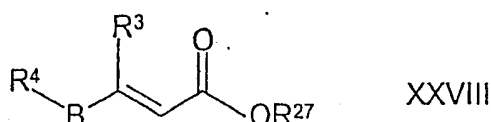
kde R^4 , R^{22} a Z mají význam definovaný shora, se sloučeninou obecného vzorce XXVII,



kde L^6 představuje vhodnou odštěpující se skupinu, (například hydroxyskupinu nebo atom halogenu) a A a L^1 mají význam definovaný shora;

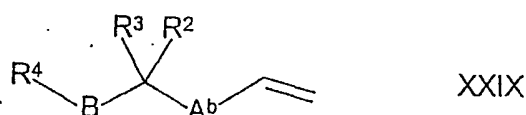
v obou případech za podmínek, které jsou odborníkovi známe.

Sloučeniny obecného vzorce III, kde A představuje alkylenovou skupinu obsahující 2 atomy uhlíku a R^2 představuje skupinu -OR¹⁶, kde R^{16} představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupinu -E-aryl nebo skupinu -E-Het⁸ se mohou alternativně připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce XIV jak je definována shora, se sloučeninou obecného vzorce XXVIII,



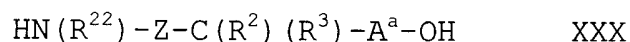
kde R^3 , R^4 , R^{27} a B mají význam uvedený shora, například při teplotě mezi teplotou okolí (například 25 °C) a teplotou zpětného toku v přítomnosti vhodné báze (například K_2CO_3) a vhodného organického rozpouštědla (například acetonitrilu) a poté se provede konverze esterové funkční skupiny na skupinu $-CH_2-L^1$ (kde L^1 má význam uvedený shora), za podmínek, které jsou odborníkovi známe.

Sloučeniny obecného vzorce III, kde A představuje alkylenovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku se mohou připravit redukcí odpovídající sloučeniny obecného vzorce XXIX,



kde A^b představuje přímou vazbu nebo alkylenovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a R^2 , R^3 , R^4 a B mají význam definovaný shora, s vhodným boranem nebo komplex boran-Lewisova báze (například boran-dimethylsulfid) v přítomnosti vhodného rozpouštědla (například diethyletheru, THF nebo jejich směsi) a následnou oxidací vzniklého boranového aduktu s vhodným oxidačním činidlem (například peroxoboritanem sodným) a konverzí vzniklé skupiny OH na skupinu L^1 za podmínek, které jsou odborníkovi známe.

Sloučeniny obecného vzorce III, kde A představuje alkylenovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a B představuje skupinu $-Z-N(R^{22})-$ (kde L v později uvedené funkční skupině se Z váže k atomu uhlíku nesoucímu R^2 a R^3) se mohou připravit kondenzací sloučeniny obecného vzorce VIII, jak je definována shora, se sloučeninou obecného vzorce XXX,



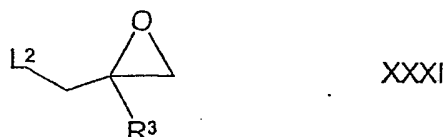
kde A^a , Z, R^2 , R^3 a R^{22} mají význam uvedený shora, například při teplotě mezi teplotou místnosti a teplotou zpětného toku,

případně v přítomnosti rozpouštědla a/nebo vhodné báze, poté následuje konverze skupiny OH na skupinu L^1 při podmínkách, které jsou odborníkovi známe.

Sloučeniny obecného vzorce III, kde B představuje skupinu -Z-S(O)- nebo skupinu -Z-S(O)₂- se mohou připravit oxidací odpovídajících sloučenin vzorce III, kde B představuje skupinu -Z-S-, kde Z je jak je definováno shora, v přítomnosti vhodného množství oxidačního činidla (například mCPBA) a vhodného organického rozpouštědla.

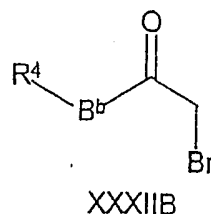
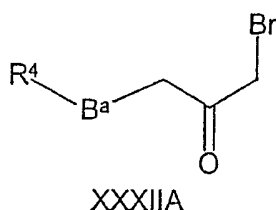
Sloučeniny obecného vzorce V se mohou připravit postupy, které jsou odborníkovi známe. Například sloučenina vzorce V, ve které:

(1) B představuje skupinu -CH₂O- a Y představuje O se mohou připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce VII, jak je definována shora, se sloučeninou vzorce XXXI



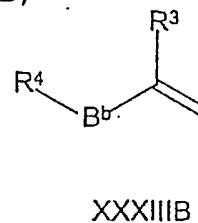
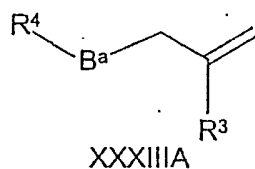
kde R^3 a L^2 mají význam definovaný shora, například při zvýšené teplotě (například mezi 60 °C a teplotou zpětného toku) v přítomnosti vhodné báze (například K₂CO₃ nebo NaOH) a vhodného organického rozpouštědla (například acetonitrilu nebo směsi toluenu a vody), nebo jak popsáno ve stavu techniky;

(2) R^3 představuje atom vodíku, B představuje přímou vazbu, alkylenovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu -Z-N(R²²)-, skupinu -Z-S(O)_n- nebo skupinu -Z-O- (kde v každém případě skupina Z je představována alkylenovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku vázaná k atomu uhlíku nesoucímu R^3) a Y představuje atom kyslíku, se mohou připravit redukcí sloučeniny obecného vzorce XXXIIA nebo XXXIIB,



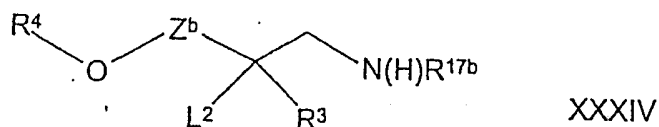
kde B^a představuje skupinu $-Z^a-N(R^{22})$, skupinu $-Z^a-S(O)_n-$ nebo skupinu $-Z^a-O-$ (kde v každém případě skupina Z^a představuje přímou vazbu nebo alkylenovou skupinu vázanou k atomu uhlíku nesoucímu R^3), B^b představuje přímou vazbu nebo alkylenovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a R^4 , R^{22} a n mají význam uvedený shora, například při teplotě mezi -15°C a teplotou místnosti, v přítomnosti vhodného redukčního činidla (například NaBH_4) a vhodného organického rozpouštědla (například THF) a následným vnitřním vytěsněním reakce ve výsledném meziprojektu, například při teplotě místnosti, v přítomnosti vhodné báze (například K_2CO_3) a vhodného organického rozpouštědla (například acetonitrilu);

(3) B představuje přímou vazbu, alkylenovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu $-Z-N(R^{22})-$, skupinu $-Z-S(O)_2-$ nebo skupinu $-Z-O-$ (kde v každém případě skupina Z představuje alkylenovou skupinu vázanou k atomu uhlíku nesoucímu skupinu R^3) a Y představuje atom kyslíku se mohou připravit oxidací sloučeniny obecného vzorce XXXIIIA nebo XXXIIB,



kde R^3 , R^4 a B^b mají význam definovaný shora a B^a má význam definovaný shora, s výjimkou, že n se rovná 2, v přítomnosti vhodného oxidačního činidla (například mCPBA), například zahříváním při zpětném toku v přítomnosti vhodného organického rozpouštědla (například dichlormethan); nebo

(4) B představuje skupinu $-Z-O-$, kde Z představuje alkylenovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku vázanou k atomu uhlíku nesoucímu R^3 a Y představuje skupinu $-N(R^{17})$, kde R^{17} představuje skupinu $-C(O)OR^{19b}$ nebo skupinu $-S(O)_2R^{19c}$ se mohou připravit cyklizací sloučeniny obecného vzorce XXXIV,



kde R^{17b} představuje skupinu $-C(O)OR^{19b}$ nebo skupinu $-S(O)_2R^{19c}$, Z^b představuje alkylenovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a R^3 , R^4 , R^{19b} , R^{19c} a L^2 jsou jak je definováno shora, například při teplotě mezi teplotou $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a teplotou zpětného toku, v přítomnosti vhodné báze (například hydroxidu sodného), vhodného rozpouštědla (například dichlormethanu, vody nebo jejich směsi) a, je-li to nezbytné, katalyzátoru přenosu fáze (jako je tetrabutylamoniumhydrogensulfát).

Sloučeniny obecného vzorce VI, IX, XI a XV se mohou převést podobným způsobem na sloučeniny obecného vzorce I (viz například procesní stupně (a) až (c)).

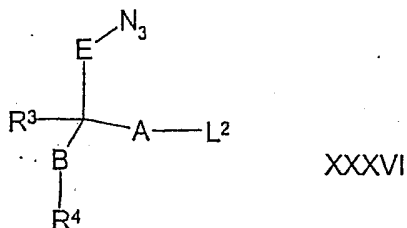
Sloučeniny obecného vzorce XI se mohou alternativně připravit reakcí odpovídajících sloučenin obecného vzorce I, kde R^2 představuje skupinu $-E-OH$ se sloučeninou obecného vzorce XXXV,



kde R^{28} představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo arylovou skupinu (kde tyto dvě skupiny jsou případně substituovány jedním nebo více substituentů vybraných z alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, atomu halogenu a nitroskupiny), například při teplotě mezi $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, v přítomnosti vhodného rozpouštědla (například dichlormethanu) a následnou reakcí s vhodným zdrojem azidového iontu (například azidu sodného) například při teplotě mezi teplotou okolí a teplotou zpětného toku, v přítomnosti

vhodného rozpouštědla (například N,N-dimethylformamidu) a vhodné báze (například NaHCO_3).

Sloučeniny obecného vzorce XI se mohou také připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce II, jak je definována shora, se sloučeninou obecného vzorce XXXVI,



kde R^3 , R^4 , A, B, E a L^2 mají význam definovaný shora, například za podmínek, které jsou analogické podmínkám popsaným shora pro přípravu sloučenin obecného vzorce I (krok přípravy (a)).

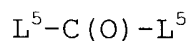
Sloučeniny obecného vzorce XV se mohou alternativně připravit vytěsněním skupiny OH odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 představuje skupinu $-\text{E}-\text{OH}$, skupinou L^2 , při podmínkách, které jsou odborníkovi známe.

Sloučeniny obecného vzorce XVII se mohou připravit reakcí odpovídající sloučeniny obecného vzorce XXIV, jak je definována shora, se sloučeninou obecného vzorce III, jak je definována shora, například za podmínek, které jsou analogické podmínkám popsaným shora pro přípravu sloučenin obecného vzorce I (krok přípravy (a)).

Sloučeniny obecného vzorce XVII, kde A znamená alkylenovou skupinu se 2 atomy uhlíku a R^2 a R^3 spolu tvoří skupinu $=\text{O}$, se mohou připravit reakcí odpovídající sloučeniny obecného vzorce XXIV, jak je definována shora, se sloučeninou vzorce IV, jak je definována shora, například jak je popsáno shora pro přípravu sloučenin vzorce I (krok přípravy (b)).

Sloučeniny obecného vzorce XVII, kde A představuje skupinu CH_2 a R^2 představuje skupinu $-\text{OH}$ nebo skupinu $-\text{N}(\text{H})\text{R}^{17}$ se mohou připravit reakcí odpovídající sloučeniny obecného vzorce XXIV, jak je definována shora, se sloučeninou vzorce V, jak je definována shora, například jak je popsáno shora pro přípravu sloučenin vzorce I (krok přípravy (c)).

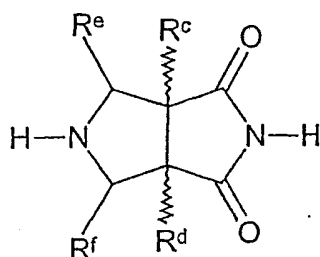
Sloučeniny obecného vzorce XIX se mohou připravit reakcí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II, jak je popsána shora, se sloučeninou obecného vzorce XXXVII



XXXVII

kde L^5 má význam uvedený shora a kde dvě skupiny L^5 mohou být stejné nebo různé, například při teplotě mezi 0°C a teplotou zpětného toku, v přítomnosti vhodné báze (například triethylaminu nebo uhličitanu draselného) a vhodného organického rozpouštědla (například toluenu nebo dichlormethanu).

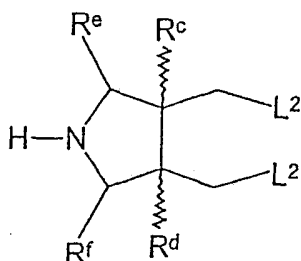
Sloučeniny obecného vzorce XXIV, kde R^a a R^b v obou případech představují atom vodíku se mohou připravit redukcí odpovídající sloučeniny obecného vzorce XXXVIII,



XXXVIII

nebo jejího N-chráněného derivátu, kde R^c až R^f mají význam definovaný shora, například při teplotě mezi teplotou místnosti a teplotou zpětného toku v přítomnosti vhodného redukčního činidla (například LiAlH_4) a vhodného organického rozpouštědla (například THF).

Sloučeniny obecného vzorce XXIV, kde R^a a R^b jsou v obou případech atom vodíku se mohou alternativně připravit reakcí odpovídající sloučeniny obecného vzorce XXXIX,

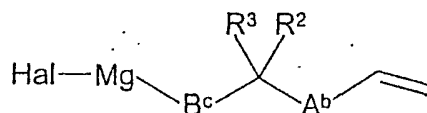


XXXIX

nebo jejího N-chráněného derivátu, kde R^c až R^f a L^2 mají význam definovaný shora, s amoniakem nebo jeho chráněným derivátem (například benzylaminem), například za podmínek popsanych v mezinárodní patentové přihlášce WO 96/07656, uváděné zde jako odkaz (například při teplotě mezi teplotou místnosti a teplotou zpětného toku v přítomnosti vhodného rozpouštědla (například nižšího alkylalkoholu (jako je methanol) nebo DMF)).

Sloučenina obecného vzorce XXIV, kde R^c a R^d představují v obou případech methylovou skupinu a R^a , R^b , R^e a R^f vždy představují atom vodíku se alternativně mohou připravit postupem popsáným v J. Org. Chem. 51, 8897 (1996), uváděno zde jako odkaz.

Sloučeniny obecného vzorce XXIX, kde B představuje alkylenovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku se mohou připravit kondenzací sloučeniny obecného vzorce XL,



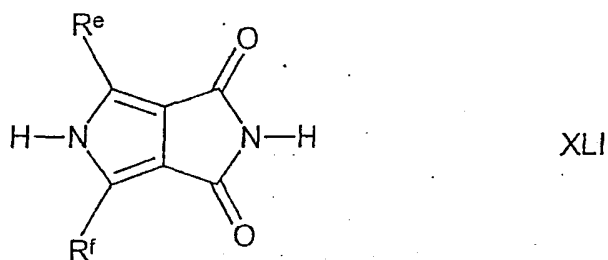
XL

kde B^c představuje alkylenovou skupinu obsahující 1 až 4 atomů uhlíku, Hal představuje atom chloru, atom bromu nebo atom jodu a A^b , R^2 a R^3 mají význam definovaný shora, se sloučeninou obecného vzorce VIII, jak je definována shora, například při

teplotě mezi $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ a teplotou místnosti v přítomnosti vhodné zinečnaté soli (například bezvodého ZnBr_2), vhodného katalyzátoru (například $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ nebo $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$) a rozpouštědla, které je inertní vůči reakci (například THF, toluenu nebo diethylethetru).

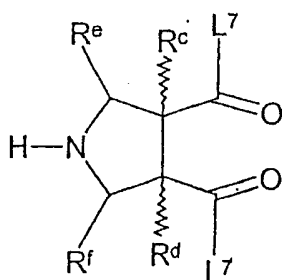
Sloučeniny obecného vzorce XXXVI se mohou připravit analogickým způsobem, jako sloučeniny obecného vzorce XI (tj. z odpovídajícího alkoholu).

Sloučeniny obecného vzorce XXXVIII, kde R^c a R^d v obou případech představují atom vodíku se mohou připravit redukcí odpovídající sloučeniny obecného vzorce XLI,

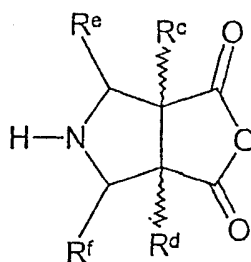


nebo jejího N-chráněného nebo N,N'-dichráněného derivátu, například jak je popsáno v J. Heterocyclic Chem. 20, 321 (1983), uváděno zde jako odkaz (například hydrogenací za zvýšeného tlaku (například 25 až 35 kPa) v přítomnosti vhodného katalyzátoru (například palladiu na uhlí) a vhodného rozpouštědla (například ledové kyseliny octové).

Sloučeniny obecného vzorce XXXVIII se mohou alternativně připravit kondenzací sloučeniny obecného vzorce XLIIA nebo XLIIIB,



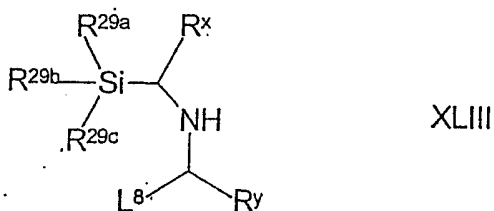
XLIIA



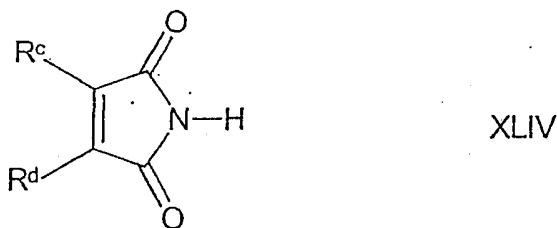
XLIIIB

nebo jejího chráněného derivátu, kde L^7 představuje odštěpující se skupinu (jako je atom halogenu nebo hydroxyskupina) a R^c až R^f mají význam definovaný shora, s amoniakem nebo jeho chráněným derivátem (například benzylaminem), například za podmínek, které jsou odborníkovi velmi dobře známe (například když je reakční složka sloučenina obecného vzorce XLIIIB, reakce se může provést při teplotě mezi teplotou místnosti a teplotou zpětného toku v přítomnosti vhodného rozpouštědla (jako je THF) a následnou krystalizací výsledného amidového meziprojektu za podmínek, které jsou odborníkovi velmi dobře známe (například reakcí s dehydratačním činidlem, jako je $SOCl_2$).

Sloučeniny obecného vzorce XXXVIII se také mohou připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce XLIII,



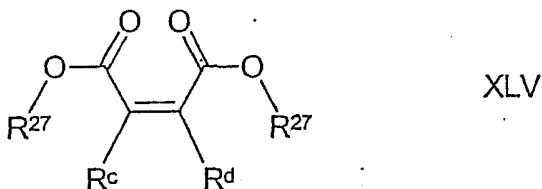
nebo jejího N-chráněného (například N-benzyl) derivátu, kde L^8 představuje vhodnou odštěpující se skupinu (jako je nižší alkoxykupina (například methoxykupina) nebo kyanoskupina), R^{29a} až R^{29c} nezávisle představují alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo fenylovou skupinu, R^x představuje R^e nebo R^f , R^y představuje R^f nebo R^e (jak je vhodné) a R^e a R^f mají význam uvedený shora, se sloučeninou obecného vzorce XLIV,



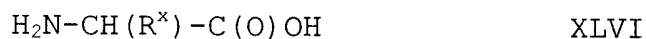
nebo jejím N-chráněným (například N-benzyl) derivátem, kde R^c a R^d mají význam uvedený shora, například za podmínek, které jsou

analogické podmínkám popsaným v mezinárodní patentové přihlášce WO 97/11945 a Tetrahedron 41 (17), 3529 (1985), uváděné zde jako odkaz (například mezi teplotou místnosti a teplotou zpětného toku v přítomnosti vhodného rozpouštědla (například dichlormethanu) a vhodného katalyzátoru (například kyseliny, jako je kyselina trifluoroctová nebo zdroj fluoridového iontu, jako je tetrabutylamoniumfluorid nebo fluorid stříbrný)).

Sloučeniny obecného vzorce XXXIX se mohou připravit reakcí diesteru kyseliny maleinové, jako je sloučenina obecného vzorce XLV,



kde R^{27} , R^c a R^d mají význam definovaný shora, se sloučeninou obecného vzorce XLVI

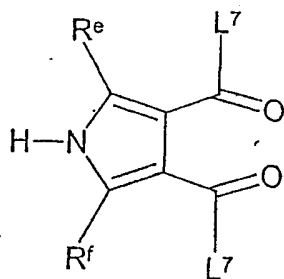


kde R^x má význam definovaný shora, v přítomnosti sloučeniny obecného vzorce XLVII,

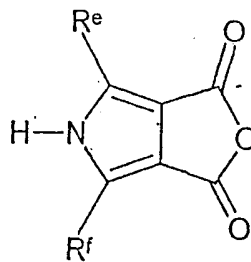


kde R^y má význam definovaný shora, například za podmínek, které jsou identické nebo analogické podmínkám popsaným v mezinárodních patentových přihláškách WO 96/07656 a WO 95/15327, uváděných zde jako odkaz, načež se provede konverze dvou skupin $-C(O)OR^{27}$ ve výsledném meziprojektu na skupiny $-CH_2L^2$ za podmínek, které jsou odborníkovi velmi dobře známé.

Sloučeniny obecného vzorce XLI se mohou připravit kondenzací sloučeniny obecného vzorce XLVIII A nebo XLVIII B,



XLVIII A



XLVIII B

nebo jejího N-chráněného (například N-benzyl) derivátu, kde R^e , R^f a L^7 mají význam definovaný shora, s amoniakem nebo jeho chráněným derivátem (například benzylaminem), například za podmínek, které jsou popsány v tomto dokumentu v souvislosti s přípravou sloučenin obecného vzorce XXXVIII, načež následuje cyklizace výsledného amidového meziprojektu za podmínek, které jsou odborníkovi známe.

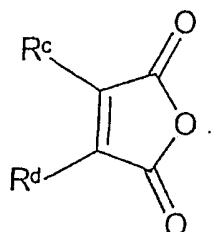
Sloučeniny obecného vzorce XLIIA se mohou připravit reakcí odpovídající sloučeniny obecného vzorce XLV s buď:

(1) sloučeninou obecného vzorce XLIII, jak je definována shora nebo jejím N-chráněným (například N-benzylovým) derivátem, například za podmínek popsaných shora v souvislosti s přípravou sloučenin obecného vzorce XXXVIII, následovanou konverzí dvou skupin $-C(O)OR^{27}$ ve výsledném meziprojektu na skupiny $-C(O)L^7$ za podmínek, které jsou odborníkovi velmi dobře známe (například pro sloučeniny obecného vzorce XLIIA, kde L^7 představuje hydroxyskupinu, hydrolýzou v přítomnosti báze alkalického kovu (jako je KOH) a vhodného rozpouštědla (například ethanolu, vody nebo jejich směsí)); nebo

(2) sloučeninou obecného vzorce XLVI, jak je definována shora, v přítomnosti sloučeniny obecného vzorce XLVII, jak je definována shora, například za podmínek, jak jsou popsány shora v souvislosti s přípravou sloučenin obecného vzorce XXXIX a následovanou konverzí dvou skupin $-C(O)OR^{27}$ ve

výsledném meziprojektu na skupiny $-C(O)L^7$ za podmínek, které jsou odborníkovi velmi dobře známé.

Sloučeniny obecného vzorce XLIIIB se mohou připravit reakcí odpovídající sloučeniny obecného vzorce XLIX,



XLIX

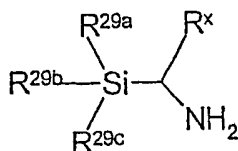
kde R^c a R^d mají význam definovaný shora, s buď:

(1) sloučeninou obecného vzorce XLIII, jak je definována shora nebo jejím N-chráněným (N-benzylovým) derivátem, například za podmínek popsaných shora v souvislosti s přípravou sloučenin obecného vzorce XXXVIII; nebo

(2) sloučeninou obecného vzorce XLVI, jak je definována shora, v přítomnosti sloučeniny obecného vzorce XLVII, jak je definována shora, například za podmínek popsaných shora v souvislosti s přípravou sloučenin obecného vzorce XXXIX.

Sloučeniny obecného vzorce XLIIIB se mohou alternativně připravit cyklizací odpovídající sloučeniny obecného vzorce XLIIA, kde L^7 představuje hydroxyskupinu, například za podmínek, které jsou odborníkovi velmi dobře známé (například reakcí s dehydratačním činidlem (jako je N,N'-dicyklohexylkarbodiimid) v přítomnosti vhodného rozpouštědla (jako je THF)).

Sloučeniny obecného vzorce XLIII se mohou připravit reakcí odpovídající sloučeniny obecného vzorce L,



L

nebo jejího chráněného (například benzylového) derivátu, kde R^x a R^{29a} až R^{29c} mají význam definovaný shora, se sloučeninou obecného vzorce XLVII, jak je definováno shora, v přítomnosti buď nižšího alkoholu, jako je methanol (za vzniku sloučeniny obecného vzorce XLIII, kde L^8 představuje nižší alkoxy skupinu; například při podmínkách, které jsou identické nebo analogické podmínkám, popsaným v mezinárodní přihlášce WO 97/11945 (například mezi 0 °C a teplotou místnosti v přítomnosti vody) nebo zdrojem kyanidového iontu, jako je kyanid draselný (za vzniku sloučeniny obecného vzorce XLIII, kde L^8 představuje kyanoskupinu, například za podmínek, které jsou popsány podmínkám popsaným v Tetrahedron 41(17), 3529 (1985)).

Sloučeniny obecného vzorce XLVIII A a XLVIII B se mohou připravit známými technikami, například podle postupů popsaných v J. Heterocyclic Chem. 20, 321 (1983).

Sloučeniny obecného vzorce L se mohou připravit známými technikami, například podle postupů popsaných v mezinárodní patentové přihlášce WO 97/11945.

Sloučeniny obecných vzorců IV, VII, VIII, X, XII, XIII, XIV, XVI, XVIII, XX, XXI, XXII, XXIII, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXX, XXXI, XXXIIA, XXXIIB, XXXIIIA, XXXIIIB, XXXIV, XXXV, XXXVII, XL, XLIV, XLV, XLVI, XLVII, XLIX a jejich deriváty jsou buď komerčně dostupné, jsou známy z literatury nebo mohou být připraveny buď analogicky jako ve zde popsaných postupech nebo běžnými postupy syntézy podle standardních technik ze snadno dostupných výchozích látek za použití vhodných činidel a reakčních podmínek. Například, transformace, poskytující sloučeniny obecného vzorce I (například procesní kroky (d), (e), (f), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), (v), (y) a (z)) mohou být provedeny na meziproduktových sloučeninách popsaných v tomto dokumentu (například sloučeninách obecných

vzorců II, VI, IX, XI, XV, XVII a XIX), za získání dalších meziproduktů, které jsou užitečné při přípravě sloučenin obecného vzorce I.

Substituenty na arylové skupině (například fenylové skupině) a (je-li to vhodné) heterocyklické skupině ve sloučeninách definovaných v tomto dokumentu mohou být přeměněny na jiné nárokované substituenty za použití technik, které jsou odborníkům známe. Například hydroxyskupina může být přeměněna na alkoxyskupinu, fenylová skupina může být halogenována za vzniku halogenfenylové skupiny, nitroskupina může být redukována za vzniku aminoskupiny, atom halogenu může být nahrazen kyanoskupinou a podobně.

Pro odborníka je také zřejmé, že vzájemné přeměny nebo transformace různých standardních substituentů nebo funkčních skupin v určitých sloučeninách obecného vzorce I budou poskytovat další sloučeniny obecného vzorce I. Například karbonylová skupina může být redukována na hydroxyskupinu nebo alkylenovou skupinu a hydroxyskupina může být převedena na halogenovou skupinu.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být izolovány z jejich reakčních směsí za použití běžných pracovních postupů.

Pro odborníka je zřejmé, že ve výše popsanych způsobech mohou nebo musí být funkční skupiny meziproduktových sloučenin chráněny chránicími skupinami.

Mezi funkční skupiny, které je žádoucí chránit, patří hydroxyskupina, aminoskupina a karboxylová kyselina. Mezi vhodné chránicí skupiny pro hydroxyskupinu patří trialkylsilylové a diarylalkylsilylové skupiny (například terc-butyldimethylsilylová skupina, terc-butyldifenylsilylová

skupina nebo trimethylsilylová skupina), tetrahydropyranylové skupiny, a alkyلكarboonylové skupiny (například methyl- a ethylkarboonylové skupiny). Mezi vhodné chránicí skupiny pro aminové skupiny patří benzylová skupina, sulfamidová skupina (například benzensulfamidová skupina), terc-butoxykarboonylová skupina, 9-fluorenylmethoxykarboonylová skupina nebo benzyloxykarboonylová skupina. Mezi vhodné chránicí skupiny pro amidinové skupiny a guanidinové skupiny patří benzyloxykarboonylová skupina. Mezi vhodné chránicí skupiny pro karboxylové kyseliny patří alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo benzylestery.

Zavedení nebo odstranění chránicích skupin může probíhat před nebo po jakémkoli ze shora popsaných kroků.

Chránicí skupiny mohou být odstraněny pracovními postupy, které jsou odborníkovi známe a které jsou popsány dále.

Použití chránicích skupin je podrobně popsáno v „Protective Groups in Organic Chemistry“, editoval J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973) a v „Protective Groups in Organic Synthesis“, 3. vydání, T. W. Greene & P. G. M. Wutz, Wiley-Interscience (1999).

Pro odborníka je zřejmé, že za účelem získání sloučenin podle předkládaného vynálezu alternativně nebo v některých případech i výhodnějším způsobem, mohou být jednotlivé kroky způsobu popsané v předkládaném vynálezu prováděny v odlišném pořadí a/nebo mohou být jednotlivé reakce prováděny do různých stádií celkové syntézy (tj. substituenty mohou být přidávány a/nebo chemické transformace lze provádět na odlišných meziproduktech než jsou v uvedené reakci). Toto bude záviset mimo jiné na faktorech, jako je povaha dalších přítomných funkčních skupin v určitém substrátu, dostupnosti hlavních meziproduktů a na

strategii použití chránicích skupin (pokud budou použity).

Povaha chemie bude ovlivňovat výběr reakčních činidel používaných v jednotlivých syntetických krocích, potřebu a typ používaných chránicích skupin a také pořadí kroků pro dosažení syntézy.

Pro odborníka je také zřejmé, že ačkoliv určité chráněné deriváty sloučenin obecného vzorce I nemají farmakologickou aktivitu před konečným odstraněním chránicích skupin, po parenterálním nebo orálním podání mohou být v těle metabolizovány za vzniku sloučenin podle předkládaného vynálezu, které jsou farmakologicky aktivní. Takové deriváty mohou být označeny jako „prekurzory“ léčiv (proléčiva). Kromě toho bylo zjištěno, že určité sloučeniny obecného vzorce I mohou působit jako proléčiva jiných sloučenin vzorce I.

Všechna proléčiva sloučenin vzorce I spadají do rozsahu předkládaného vynálezu.

Pro odborníka je zřejmé, že určité sloučeniny obecného vzorce I budou užitečnými meziprodukty při syntéze určitých dalších sloučenin obecného vzorce I.

Některé zde výše zmíněné meziprodukty jsou nové. V dalším aspektu tak vynález poskytuje: (a) sloučeninu obecného vzorce II, jak je definována shora (s podmínkou, že když R^a až R^f vždy představují atom vodíku, potom R^1 nepředstavuje (i) alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, případně substituovanou arylovou skupinou nebo skupinou Het^1 , (ii) skupinu $-C(O)-$ (případně substituovaná arylová skupina), nebo (iii) terc-butoxykarbonylovou skupinu) nebo její chráněný derivát; (b) sloučeninu obecného vzorce VI jak je definována shora nebo její chráněný derivát; (c) sloučeninu obecného vzorce IX, jak je definována shora nebo její chráněný derivát;

(d) sloučeninu obecného vzorce XI, jak je definována shora nebo její chráněný derivát; (e) sloučeninu obecného vzorce XV, jak je definována shora nebo její chráněný derivát; (f) sloučeninu obecného vzorce XVII, jak je definována shora (s podmínkou, že když B představuje Z, potom R^2 představuje skupinu -E-O- (případně substituovaná arylová skupina)) nebo její chráněný derivát; a (g) sloučeninu obecného vzorce XIX, jak je popsána shora nebo její chráněný derivát.

Sloučeniny obecného vzorce II, které mohou být zde zmíněny, zahrnují ty sloučeniny, kde:

(a) když R^1 představuje skupinu $-C(O)XR^7$, potom:

R^7 nepředstavuje nesubstituovanou alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku;

R^7 představuje arylovou skupinu;

X představuje atom S;

(b) když R^a až R^f vždy představují atom vodíku, potom R^1 nepředstavuje:

(i) skupinu $-C(O)XR^7$;

(ii) nesubstituovanou alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, s přímým nebo rozvětveným řetězcem;

(iii) nesubstituovanou alkylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomy uhlíku, s přímým nebo rozvětveným řetězcem;

(iv) alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, substituovanou fenylovou skupinou (kde tato fenylová skupina je mono- nebo disubstituovaná jedním atomem fluoru, chloru, bromu, methylovou skupinou nebo methoxyskupinou);

(v) alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, substituovanou jedním atomem fluoru, chloru, bromu, methylovou skupinou nebo fenylovou

skupinou (kde později uváděná skupina je substituována jedno nebo dvěma methoxyskupinami);

(vi) alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, substituovanou jedním atomem fluoru, chloru, bromu, methylovou skupinou, methoxyskupinou nebo fenylovou skupinou;

(vii) alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, substituovanou atomem halogenu, methylovou skupinou, methoxyskupinou nebo arylovou skupinou;

(c) R^1 představuje:

(i) skupinu Het^2 , skupinu $-C(O)R^{5a}$, skupinu $-C(O)XR^7$, skupinu $-C(O)N(R^8)R^{5d}$, skupinu $-S(O)_2R^9$, nesubstituovanou, cyklickou nebo částečně cyklickou/acyklickou alkylovou skupinu, obsahující 4 až 12 atomů uhlíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, substituovanou nebo zakončenou, nebo alkylovou skupinou obsahující 5 až 12 atomů uhlíku, případně substituovanou a/nebo zakončenou, jednou nebo více skupinami vybranými z

atomu halogenu,

kyanoskupiny,

nitroskupiny,

fenylové skupiny (která je případně substituována

hydroxyskupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou, alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (případně

zakončenou skupinou $-N(H)C(O)OR^{23a}$), alkoxyskupinou

obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, skupinou Het^1 , arylovou skupinou (kde arylová skupina nemůže být substituována

dalšími arylovými skupinami), skupinou $-N(R^{24a})R^{24b}$,

skupinou $-C(O)R^{24c}$, skupinou $-C(O)OR^{24d}$, skupinou

$-C(O)N(R^{24e})R^{24f}$, skupinou $-N(R^{24g})C(O)R^{24h}$, skupinou

$-N(R^{24i})C(O)N(R^{24j})R^{24k}$, skupinou $-N(R^{24m})S(O)_2R^{23b}$, skupinou

$-S(O)_nR^{23c}$, skupinou $-OS(O)_2R^{23d}$ a skupinou -

$S(O)_2N(R^{24n})R^{24p}$, naftylové skupiny (která je případně substituována jednou nebo vícekrát hydroxyskupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou, alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (případně zakončenou skupinou $-N(H)C(O)OR^{23a}$), alkoxy skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupinou Het^1 , arylovou skupinou (kde arylová skupina nemůže být substituována dalšími arylovými skupinami), skupinou $-N(R^{24a})R^{24b}$, skupinou $-C(O)R^{24c}$, skupinou $-C(O)OR^{24d}$, skupinou $-C(O)N(R^{24e})R^{24f}$, skupinou $-N(R^{24g})C(O)R^{24h}$, skupinou $-N(R^{24i})C(O)N(R^{24j})R^{24k}$, skupinou $-N(R^{24m})S(O)_2R^{23b}$, skupinou $-S(O)_nR^{23c}$, skupinou $-OS(O)_2R^{23d}$ a skupinou $-S(O)_2N(R^{24n})R^{24p}$, skupiny Het^1 , skupiny $-C(O)R^{5a}$, skupiny $-OR^{5b}$, skupiny $-N(R^6)R^{5c}$, skupiny $-C(O)XR^7$, skupiny $-C(O)N(R^8)R^{5d}$ a skupiny $-S(O)_2R^9$;

(ii) skupinu Het^2 , skupinu $-C(O)R^{5a}$, skupinu $-C(O)XR^7$, skupinu $-C(O)N(R^8)R^{5d}$, skupinu $-S(O)_2R^9$, nesubstituovanou, cyklickou nebo částečně cyklickou/acyklickou alkylovou skupinu, obsahující 4 až 12 atomů uhlíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, substituovanou nebo zakončenou, nebo alkylovou skupinou obsahující 6 až 12 atomů uhlíku, případně substituovanou a/nebo zakončenou, jednou nebo více skupinami vybranými z

kyanoskupiny,

nitroskupiny,

fenylové skupiny (která je případně substituována

hydroxyskupinou, atomem halogenu, kyanoskupinou,

nitroskupinou, alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (případně zakončenou skupinou $-N(H)C(O)OR^{23a}$),

alkoxyskupinou obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, skupinou Het¹, arylovou skupinou (kde arylová skupina nemůže být substituována dalšími arylovými skupinami), skupinou -N(R^{24a})R^{24b}, skupinou -C(O)R^{24c}, skupinou -C(O)OR^{24d}, skupinou -C(O)N(R^{24e})R^{24f}, skupinou -N(R^{24g})C(O)R^{24h}, skupinou -N(R²⁴ⁱ)C(O)N(R^{24j})R^{24k}, skupinou -N(R^{24m})S(O)₂R^{23b}, skupinou -S(O)_nR^{23c}, skupinou -OS(O)₂R^{23d} a skupinou -S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p}, naftylové skupiny (která je případně substituována jednou nebo vícekrát hydroxyskupinou, kyanoskupinou, halogenem, nitroskupinou, alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (případně zakončenou skupinou -N(H)C(O)OR^{23a}), alkoxyskupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupinou Het¹, arylovou skupinou (kde arylová skupina nemůže být substituována dalšími arylovými skupinami), skupinou -N(R^{24a})R^{24b}, skupinou -C(O)R^{24c}, skupinou -C(O)OR^{24d}, skupinou -C(O)N(R^{24e})R^{24f}, skupinou -N(R^{24g})C(O)R^{24h}, skupinou -N(R²⁴ⁱ)C(O)N(R^{24j})R^{24k}, skupinou -N(R^{24m})S(O)₂R^{23b}, skupinou -S(O)_nR^{23c}, skupinou -OS(O)₂R^{23d} a skupinou -S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p}, skupiny Het¹, skupiny -C(O)R^{5a}, skupiny -OR^{5b}, skupiny -N(R⁶)R^{5c}, skupiny -C(O)XR⁷, skupiny -C(O)N(R⁸)R^{5d} a skupiny -S(O)₂R⁹;

(iii) skupinu Het², skupinu -C(O)R^{5a}, skupinu -C(O)XR⁷, skupinu -C(O)N(R⁸)R^{5d}, skupinu -S(O)₂R⁹, nesubstituovanou, cyklickou nebo částečně cyklickou/acyklickou alkylovou skupinu, obsahující 4 až 12 atomů uhlíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, substituovanou nebo zakončenou, nebo alkylovou skupinou obsahující 5 až 12 atomů

uhlíku, případně substituovanou a/nebo zakončenou, jednou nebo více skupinami vybranými z atomu halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny, skupiny Het^1 , skupiny $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{5a}$, skupiny $-\text{OR}^{5b}$, skupiny $-\text{N}(\text{R}^6)\text{R}^{5c}$, skupiny $-\text{C}(\text{O})\text{XR}^7$, skupiny $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^{5d}$ a skupiny $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$;

(iv) skupinu Het^2 , skupinu $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{5a}$, skupinu $-\text{C}(\text{O})\text{XR}^7$, skupinu $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^{5d}$, skupinu $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$, nesubstituovanou, cyklickou nebo částečně cyklickou/acyklickou alkylovou skupinu, obsahující 4 až 12 atomů uhlíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, substituovanou nebo zakončenou, nebo alkylovou skupinou obsahující 6 až 12 atomů uhlíku, případně substituovanou a/nebo zakončenou, jednou nebo více skupinami vybranými z kyanoskupiny, nitroskupiny, skupiny Het^1 , skupiny $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{5a}$, skupiny $-\text{N}(\text{R}^6)\text{R}^{5c}$, skupiny $-\text{C}(\text{O})\text{XR}^7$, skupiny $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^{5d}$, skupiny $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ a skupiny $-\text{OR}^{5b}$ (kde R^{5b} představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 2 až 6 atomů uhlíku (případně substituovanou a/nebo zakončenou jedním nebo více substituentů vybraných z hydroxyskupiny, alkoxyskupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, atomu halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny, arylové skupiny, skupiny Het^3 a skupiny $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{10}$) arylovou skupinu nebo skupinu Het^4).

Sloučeniny obecného vzorce XVII, které zde mohou být zmíněny zahrnují sloučeniny, kde:

(a) když R^a až R^f vždy představuje atom vodíku a skupina $-\text{A}-\text{C}(\text{R}^2)(\text{R}^3)-\text{B}-$ představuje alkylenovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, potom R^4 nepředstavuje fenylovou skupinu, která je mono- nebo disubstituovaná některým z následujících substituentů: atom fluoru, chloru, bromu, methylová skupina nebo methoxyskupina;

(b) když R^a až R^f vždy představuje atom vodíku a skupina $-A-C(R^2)(R^3)-B-$ představuje alkylenovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku nebo alkylenovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku substituovanou atomem halogenu, potom R^4 nepředstavuje fenylovou skupinu, která je mono- nebo disubstituovaná methoxyskupinou;

(c) R^4 představuje naftylovou skupinu nebo skupinu Het^{13} , kde obě tyto skupiny jsou případně substituovány jedním nebo více substituentů vybraných hydroxyskupiny, kyanoskupiny, atomu halogenu, nitroskupiny, alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (případně zakončenou skupinou $-N(H)C(O)OR^{23a}$), alkokyskupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupiny Het^1 , arylové skupiny, skupiny $-N(R^{24a})R^{24b}$, skupiny $-C(O)R^{24c}$, skupiny $-C(O)OR^{24d}$, skupiny $-C(O)N(R^{24e})R^{24f}$, skupiny $-N(R^{24g})C(O)^{24h}$, skupiny $-N(R^{24i})C(O)N(R^{24j})R^{24k}$, skupiny $-N(R^{24m})S(O)_2R^{23b}$, skupiny $-S(O)_nR^{23c}$, skupiny $-OS(O)_2R^{23d}$, skupiny $-S(O)_2N(R^{24n})R^{24p}$, a (pouze v případě skupiny Het^{13}) oxoskupiny nebo R^4 představuje fenylovou skupinu substituovanou jedním nebo více substituentů vybraných hydroxyskupiny, kyanoskupiny, nitroskupiny, alkylové skupiny obsahující 2 až 6 atomů uhlíku (případně zakončenou skupinou $-N(H)C(O)OR^{23a}$), alkokyskupiny obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, skupiny Het^1 , arylové skupiny, skupiny $-N(R^{24a})R^{24b}$, skupiny $-C(O)R^{24c}$, skupiny $-C(O)OR^{24d}$, skupiny $-C(O)N(R^{24e})R^{24f}$, skupiny $-N(R^{24g})C(O)^{24h}$, skupiny $-N(R^{24i})C(O)N(R^{24j})R^{24k}$, skupiny $-N(R^{24m})S(O)_2R^{23b}$, skupiny $-S(O)_nR^{23c}$, skupiny $-OS(O)_2R^{23d}$, skupiny $-S(O)_2N(R^{24n})R^{24p}$.

Lékařské a farmaceutické použití

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou užitečné, jelikož mají farmakologickou účinnost. Proto jsou označovány jako léčivé přípravky.

Podle dalšího aspektu jsou tak poskytovány sloučeniny podle vynálezu pro použití jako léčiva.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mají zejména myokardiální elektrofyzilogickou aktivitu, jak je například ukázáno v testu popsaném níže.

Očekává se, že sloučeniny podle předkládaného vynálezu budou užitečné jak při prevenci, tak při léčbě arytmií, zejména atriálních a ventrikulárních arytmií.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou používány při léčbě nebo prevenci srdečních onemocnění, nebo při indikacích týkajících se srdečních onemocnění, u kterých se předpokládá, že arytmie hrají důležitou úlohu, jako jsou ischemické onemocnění srdce, náhlý srdeční záchvat, infarkt myokardu, srdeční selhání, při srdečních chirurgických zákrocích a tromboembolických příhodách.

Bylo zjištěno, že sloučeniny podle předkládaného vynálezu při léčbě arytmií selektivně zpomalují srdeční repolarizaci a tak prodlužují QT interval a zejména vykazují aktivitu třídy III. Ačkoliv bylo zjištěno, že sloučeniny podle tohoto vynálezu vykazují zejména aktivitu třída III při léčbě arytmií, jejich způsoby působení nejsou nutně omezeny na tuto třídu.

Vynález dále poskytuje způsob léčby arytmie, přičemž tento způsob zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle předkládaného vynálezu osobě trpící takovými stavy nebo vnímavé na takové zdravotní stavy.

Farmaceutické přípravky

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu budou za běžných okolností podávány orálně, podkožně, intravenózně, intraarteriálně, transdermálně, intranazálně, inhalací nebo jakoukoli jinou parenterální cestou ve formě farmaceutických přípravků, obsahujících aktivní složku buď jako volnou fázi, nebo netoxickou adiční sůl s organickou nebo anorganickou kyselinou ve farmaceuticky přijatelné dávkovací formě. Kompozice mohou být podávány v různých dávkách, v závislosti na typu onemocnění léčeného pacienta a způsobu podávání.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být také kombinovány s jakýmikoliv jinými léčivými, užitečnými při léčbě arytmií a/nebo jiných kardiovaskulárních onemocnění.

Podle dalšího aspektu předkládaný vynález poskytuje farmaceutické formulace obsahující sloučeninu podle předkládaného vynálezu ve směsi s farmaceuticky přijatelným vehikulem, ředidlem nebo nosičem.

Vhodné denní dávky sloučenin podle předkládaného vynálezu k terapeutickému léčení lidí jsou od okolo 0,005 do 25,0 mg/kg tělesné hmotnosti při orálním podání a od okolo 0,005 mg/kg do okolo 10 mg/kg tělesné hmotnosti při parenterálním podání.

Výhodné rozsahy denních dávek sloučenin podle vynálezu při terapeutické léčbě lidí jsou okolo 0,005 do 10,0 mg/kg tělesné hmotnosti při orálním podání a okolo 0,005 mg/kg do 5,0 mg/kg tělesné hmotnosti při parenterálním podání.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou účinné při léčbě srdečních arytmií.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou mít také oproti již známým sloučeninám výhodu, že mohou být účinnější, méně toxické, mají širší rozsah působení (včetně vykazování

kombinace působení aktivit třídy I, třídy II, třídy III a/nebo třídy IV (zejména aktivity třídy I a/nebo IV vedle aktivity třídy III), mohou být silnější, mohou vykazovat delší dobu působení, způsobovat méně vedlejších účinků (včetně nižšího účinku proarytmií jako je torsades de pointes), mohou být snadněji absorbovatelné nebo mohou mít další užitečné farmakologické vlastnosti.

Biologické testy

Test A

Primární elektrofyzilogické účinky na morčata pod anestézií

Pokusy byly prováděny na morčatech o hmotnosti 660 až 1100 g. Tato zvířata byla aklimatizována alespoň jeden týden před započítím pokusu, přičemž zvířata měla volný přístup k potravě a k tekoucí vodě.

Anestézie byla vyvolána intraperitoneální injekcí pentobarbitalu (40 až 50 mg/kg živé hmotnosti) a katetry byly zavedeny do jedné krční tepny (z důvodu měření krevního tlaku a odebírání vzorků krve) a do jedné jugulární žíly (z důvodů zavádění infuzí léčiv). Jehlové elektrody byly umístěny na končetiny z důvodu zaznamenávání elektrokardiogramů (svod II). Do konečníku byl vložen termistor a zvíře bylo umístěno na vyhřívanou podložku, která byla nastavena na rektální teplotu mezi 37,5 až 38,5 °C.

Byla provedena tracheotomie a zvíře bylo uměle ventilováno okolním vzduchem prostřednictvím malého ventilátoru pro zvířata, který byl nastaven tak, aby udržoval hladinu plynů v krvi v normálním rozsahu, který odpovídá tomuto živočišnému druhu. Patnáct minut před počátkem experimentu byly z důvodu

snížení autonomních vlivů přeříznuty na krku oba hlavové nervy a zvířeti bylo aplikováno intravenózně 0,5 mg/kg propranololu.

Levý ventrikulární epikard byl vystaven levostranné torakotomií a připravená odsávací elektroda pro záznam monofázního akčního potenciálu (MAP) byla aplikována na levou ventrikulární volnou stěnu. Elektroda byla udržována tak dlouho v určité poloze, pokud mohla snímat přijatelný signál, v opačném případě byla přemístěna do nové polohy. Bipolární elektroda pro stimulaci (pacing) byla připnuta na levou síň. Stimulace (doba trvání 2 ms, dvojnásobek diastolického prahu) byla prováděna připraveným stimulátorem s konstantním proudem. Srdce bylo stimulováno na frekvenci mírně nad normální sinusovou frekvenci po dobu 1 minuty během každé páté minuty po dobu provádění pokusu.

Krevní tlak, signál MAP a svod II EKG byly zaznamenány na inkoustovém zapisovači Mingograph (Siemens-Elema, Švédsko). Všechny signály byly sbírány (vzorkovací frekvence 1000 Hz) do PC během posledních 10 sekund každé stimulační sekvence a posledních 10 sekund po minutě sinusového rytmu. Signály byly zpracovány za použití programu vyvinutého pro získávání a analýzu fyziologických signálů naměřených u experimentálních zvířat (viz Axenborg and Hirsch, Comput. Methods Programs Biomed. 41, 55 (1993)).

Testovací postup se skládal z měření dvou bazálních kontrolních záznamů po 5 minutách a měření jak stimulace tak sinusového rytmu. Po druhém kontrolním záznamu byla do jugulární žíly aplikována první dávka testované substance o objemu 0,2 ml v rozmezí 30 sekund. Po třech minutách byla zahájena stimulace a měřen nový záznam. Po pěti minutách od poslední dávky byla aplikována další dávka testované

substance. Během každého experimentu bylo zvířeti podáno 6 až 10 postupných dávek.

Analýza dat

Z mnoha proměnných zjišťovaných při těchto analýzách byly jako nejdůležitější pro porovnání a selekci aktivních sloučenin vybrány tři. Třemi vybranými proměnnými byly trvání MAP při 75% repolarizaci během stimulace, atrioventrikulární (AV) kondukční čas (definovaný jako interval mezi atriálním stimulačním pulsem a začátkem ventrikulárního MAP během stimulace) a srdeční tep (definovaný jako RR interval během sinusového rytmu). Systolický a diastolický krevní tlak byl měřen za účelem posouzení hemodynamických stavů u zvířat po anestézii. Dále byl kontrolován EKG pro arytmiické a/nebo morfologické změny.

Průměr dvou kontrolních měření byl zvolen jako nula a účinek zaznamenaný po postupném dávkování testované sloučeniny byl vyjádřen jako procento změny vzhledem k této hodnotě.

Vynesením těchto procentických hodnot proti kumulativní dávce podané před každým záznamem bylo možné vytvořit křivky odezvy na dávku. Tímto způsobem byly pro každý experiment vytvořeny tři křivky odezvy na dávku. Jedna pro dobu trvání MAP, jedna pro AV-kondukční čas a jedna pro sinusovou frekvenci (interval RR). Byla propočtena průměrná křivka pro všechny pokusy provedené s testovacími látkou a z této průměrné křivky byly odvozeny hodnoty účinnosti. Všechny křivky odezvy na dávku při těchto pokusech byly konstruovány jako lineární propojení získaných datových bodů. Kumulativní dávka prodlužující dobu trvání MAP o 10 % oproti základní hodnotě byla použita jako index k dosažení elektrofyzilogické účinnosti třídy III zkoumaného činidla (D_{10}).

Test B

Myší fibroblasty ošetřené glukokortikoidy, jako model ke stanovení blokátorů zpožděného usměrňování proudu K

Hodnota IC₅₀ pro blokování kanálku K se stanovila za použití mikrotitrační destičkové sledovací metody, založené na změnách membránového potenciálu myších fibroblastů ošetřených glukokortikoidem. Membránový potenciál myších fibroblastů ošetřených glukokortikoidem se měřil za použití fluorescence bisoxonolového barviva DiBac₄₍₃₎, které může být spolehlivě detekováno za použití laserového zobrazovacího destičkového odečítače fluorescence (FLIPR). Exprese zpožděného usměrňování draslíkového kanálku se indukovala v myších fibroblastech 24 hodinovým vystavením glukokortikoidovému dexametazonu (5 μ M). Blokování těchto kanálků depolarizovalo fibroblasty, což vede ke zvýšené fluorescenci DiBac₄₍₃₎.

Myší fibroblasty ltk (L-buňky) byly dodány od American Type Culture Collection (ATCC, Manassa, VA) a byly kultivovány v Dublecově mediu obohaceném fetálním telecím sérem (5% objem/objem), penicilinem (500 jednotek/ml), streptomycinem (500 μ g/ml a L-alanin-L-glutaminem (0,862 mg/ml). Buňky byly pasážovány každé 3-4 dny za použití trypsinu (0,5 mg/ml ve fosfátovém pufovému fyziologickém roztoku prostém vápníku, Gibco BRL). Tři dny před experimentem byla buněčná suspenze pipetována na desku s 96 jamkami z černého plastu s čirým dnem (Costar) v koncentraci 25 000 buněk/jamku.

K měření membránového potenciálu se použila fluorescenční sonda DiBac₄₍₃₎ (molekulární sonda DiBac). DiBac₄₍₃₎ maximálně absorbuje při 488 nM a emituje při 513 nM. DiBac₄₍₃₎ je bisoxonol a negativně se nabije při pH 7. V důsledku tohoto negativního náboje je distribuce DiBac₄₍₃₎ přes membránu závislá

na transmembránovém potenciálu: jestliže se buňka depolarizuje (tj. vnitřní část buňky se stává méně negativní vůči vnější části), koncentrace DiBac₄₍₃₎ uvnitř buňky se zvyšuje, v důsledku elektrostatických sil. Jakmile se dostanou do buňky, molekuly DiBac₄₍₃₎ se mohou vázat k lipidům a proteinům, což vede ke zvýšení emise fluorescence. Tak bude depolarizace zobrazena zvýšením fluorescence DiBac₄₍₃₎. Změna ve fluorescenci DiBac₄₍₃₎ se detekovala pomocí FLIPR.

Před každým pokusem se buňky promyly čtyřikrát ve fosfátovém fyziologickém pufru (PBS), aby se odstranilo kultivační médium. Buňky se poté ošetřily při teplotě místnosti s 5 μ M DiBac₄₍₃₎ (ve 180 μ l PBS). Jakmile se dosáhlo stabilní fluorescence (obvykle po 10 minutách), přidalo se 20 μ l testované látky za použití 96 jamkového pipetovacího systému zabudovaného do FLIPR. Měření fluorescence se provádělo každých 20 sekund po dobu dalších 10 minut. Všechny pokusy se prováděly při 35 °C vzhledem k velké citlivosti zpožděného usměrňování vodivosti draslíkového kanálku a fluorescenci DiBac₄₍₃₎. Látky se připravily v druhé desce s 96 jamkami v PBS obsahujícím 5 μ M DiBac₄₍₃₎. Koncentrace připravené substance byla desetkrát vyšší než požadovaná koncentrace v experimentu, protože během přidávání dojde k dalšímu naředění látky 1:10. Jako pozitivní kontrola se použil dofetilid (10 μ M) ke stanovení maximálního zvýšení fluorescence.

Vynesení křivek použité ke stanovení hodnot IC₅₀ se provedlo za použití programu Graphpad Prism (Graphpad Software Inc., San Diego, CA).

Test C

Metabolická stabilita testovaných sloučenin

Metabolická stabilita sloučenin podle vynálezu byla stanovena zkouškami in vitro.

Byla použita hepatická frakce S-9 od psa, člověka, králíka a krysy s NADPH jako kofaktorem. Podmínky testu byly následující: S-9 (3 mg/ml), NADPH (0,83 mM), pufr Tris-HCl (50 mM) při pH 7,4 a 10 μ M testované sloučeniny.

Reakce byla započata přidavkem testované sloučeniny a ukončena po 0, 1, 5, 15 a 30 minutách zvýšením pH ve vzorku na 10 (NaOH; 1 mM). Po extrakci rozpouštědlem byla měřena koncentrace testovaných sloučenin proti vnitřnímu standardu LC (detekce fluorescencí/UV).

Procentické množství testované sloučeniny zůstávající po 30 minutách (a tak $t_{1/2}$) bylo vypočteno a použito ke stanovení metabolické aktivity.

Předkládaný vynález je objasněn následujícími příklady. Tyto příklady mají pouze ilustrativní charakter a v žádném případě neomezují rozsah předkládaného vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Obecné experimentální postupy

Hmotová spektra byla zaznamenána na jednom z následujících zařízení: spektrometr Perkin Elmer SciX API 150ex; VG Quattro II s trojnásobným kvadrupólem; VG Platform II s jednoduchým kvadrupólem; nebo hmotnostní spektrometr Micromass Platform LCZ s jednoduchým kvadrupólem (poslední tři uváděná zařízení byla opatřena pneumaticky podporovaným elektrosprejovým rozhraním (LC-MS)). Spektra ^1H NMR a ^{13}C NMR byla měřena na

zařízení BRUKER ACP 300 spektrometrech Varian 30, 400 a 500, pracující při frekvencích 300, 400 a 500 MHz a ^{13}C frekvencích 75,5, 100,6 a 125,7 MHz. Alternativně, ^{12}C NMR měření se prováděla na spektrometru BRUKER ACE 200 při frekvenci 50,3 MHz.

Rotamery mohou nebo nemusí být označeny ve spektru v závislosti na jednoduchosti interpretaci spektra. Pokud není uvedeno jinak, chemické posuny jsou udávány v ppm v rozpouštědle jako vnitřním standardu.

Syntézy meziproduktů

Následující meziprodukty nejsou komerčně dostupné a proto byly připraveny metodami popsány dále.

Příprava A

terc-Butylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2-(1H)-karboxylát

(a) 3,7-Dibenzyl-cis-3,7-diazabicyklo[3.3.0]oktan-2,4-dion

Kyselina trifluoroctová (1-3 ml) se přidává po kapkách k roztoku N-(methoxymethyl)-N-trimethylsilylmethyl)benzylaminu (137,0 g, 580 mmol) a N-benzylmaleimidu (95,0 g, 500 mmol) v CH_2Cl_2 (1 l) dokud nedojde k prudké exotermní reakci. Poté, co exotermní reakce ustoupí (přibližně za 10 minut) se směs zahřívá při zpětném toku po dobu 3 hodin. Reakční směs se ochladí a poté se uhasí 1 N NaOH (200 ml). Organická vrstva se oddělí, promyje se solankou, suší se Na_2SO_4 , filtruje se a koncentruje se ve vakuu a tak se získá 170,0 g surového produktu. Krystalizací z izopropyletheru se získá 109,0 g (67 %) sloučeniny uvedené v podnázvu.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,4 - 7,0 (m, 10H), 4,65 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,30 (d, 2H, $J = 12$ Hz), 3,15 (d, 2H, $J = 6$ Hz), 2,35 (m, 2H).

(b) Hydrochlorid 3-benzyl-cis-3,7-diazabicyklo[3.3.0]oktan-2,4-dionu

Koncentrovaná kyselina chlorovodíková (28,4 ml, 341 mmol) se přidá k suspenzi 3,7-dibenzyl-3,7-diazabicyklo[3.3.0]oktan-2,4-dionu (109,0 g, 341 mmol; z kroku (a) výše) v CH_3OH pod atmosférou N_2 . K výslednému roztoku se přidá 10% Pd/C (hmotn./hmotn.; 5 g). Atmosféra N_2 se vymění za H_2 (tlak 0,101 MPa) a reakční směs se míchá po dobu 12 hodin. Reakční směs se zředí H_2O (160 ml), filtruje se přes polštářek celulózy aby se odstranil katalyzátor a filtrát se koncentruje ve vakuu a tak se získá pevná látka. Triturací s absolutním EtOH a po sušení ve vakuové peci při 50 °C/66,5 Pa (0,5 mm Hg) se získá 74,6 g (82 %) sloučeniny uvedené v podnázvu ve formě ne zcela bílé pevné látky.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,4 - 7,2 (m, 5H), 4,6 (s, 2H), 3,5 (d, 2H, $J = 12,5$ Hz), 3,25 (d, 2H, $J = 7,5$ Hz), 3,0 (dd, 2H, $J = 7,5, 12,5$).

(c) 3-Benzyl-cis-3,7-diazabicyklo[3.3.0]oktan

Hydrochlorid 3-benzyl-3,7-diazabicyklo[3.3.0]oktan-2,4-dionu (73,8 g, 275 mmol; z kroku (b) výše) se přidá po částech při 0 °C k suspenzi LiAlH_4 (83,5 g, 2,26 mmol) v THF. Reakční směs se pomalu zahřívá při zpětném toku. Po zahřívání při zpětném toku po dobu 16 hodin se reakční směs ochladí na 0 °C. Ke studené reakční směsi se po kapkách přidá postupně H_2O (84 ml), 3 M NaOH (84 ml) a H_2O (250 ml). Reakční směs se poté míchá po dobu dalších 15 minut a filtruje se přes polštářek křemelinu (Celit®), aby se odstranily anorganické soli. Filtrát se koncentruje ve vakuu a tak se získá surový produkt. Kugelrohrovou destilací (95 - 115 °C/66,5 Pa (0,5 mm Hg)) se

získá 46,8 g (84 %) sloučeniny uvedené v podnázvu ve formě bezbarvého oleje.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,3 – 7,2 (m, 5H), 3,51 (s, 2H), 2,9 (dd, 2H, J = 6,6, 12 Hz), 2,75 (d, 12 Hz), 2,7 – 2,5 (m, 4H), 2,3 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 2,0 (bs, 2H).

(d) Hydrochlorid 3-benzyl-7-(terc-butoxykarbonyl)-cis-3,7-diazabicyklo[3.3.0]oktanu

Roztok di-terc-butyldikarbonátu (65,3 g, 299 mmol) v THF (100 ml) se přidá po kapkách při $^\circ\text{C}$ k míchanému roztoku 3-benzyl-3,7-diazabicyklo[3.3.0]oktanu (55 g, 272 mmol; z kroku (c) výše) v THF (650 ml). Po skončení přidávání se reakční směs míchá po dobu 12 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se zředí EtOAc (300 ml) a solankou (300 ml). Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje EtOAc (5 x 200 ml).

Spojené organické podíly se suší Na_2SO_4 , filtrují se a koncentrují se ve vakuu a tak se získá bezbarvý olej. Olej se rozpustí v EtOAc (750 ml), ochladí se na $0\text{ }^\circ\text{C}$ a pomalu se přidá 1 M roztok HCl v Et_2O (275 ml). Vysrážená HCl sůl se sebere a suší se ve vakuové sušárně a tak se získá 91,1 g (99 %) sloučeniny uvedené v podnázvu ve formě ne zcela bílé pevné látky.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,6 – 7,4 (m, 5H), 4,4 (s, 2H), 3,8 – 3,6 (bs, 2H), 3,5 – 3,3 (bs, 4H), 3,3 – 3,0 (bs, 2H), 1,45 (s, 9H).

(e) Hydrochlorid terc-butylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylátu

K roztoku hydrochloridu 3-benzyl-7-(terc-butoxykarbonyl)-3,7-diazabicyklo[3.3.0]oktanu (91,1 g, 269 mmol; z kroku (d) výše) v methanolu (250 ml) se pod atmosférou N_2 přidá 10% Pd/C (hmotn./hmotn.; 9,8 g). Atmosféra N_2 se vymění za H_2 (tlak 0,101 MPa) a reakční směs se míchá po dobu 18 hodin. Reakční směs se filtruje přes polštářek celulózy aby se odstranil

katalyzátor. Filtrát se koncentruje ve vakuu a tak se získá ne zcela bílá pevná látka. Pevná látka se rozetře na kaši v EtOAc a sebere se. Po sušení ve vakuové sušárně po dobu 18 hodin při 60 °C/66,5 Pa (0,5 mm Hg) se získá 58,0 g (87 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě ne zcela bílé pevné látky.

T.t.: 175 až 178 °C.

$R_f = 0,45$ (50:40:9:1, CH₂Cl₂:CHCl₃:MeOH:koncentrovaný NH₄OH).

MS (CI): $m/z = 213$ (M+H).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 3,6 (m, 4H), 3,35 (dd, 2H), 3,14 (m, 4H), 1,48 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 156, 81,5, 50,5, 51,2, 43,0, 28,5

Odpovídající volná báze se získá následujícím postupem:

Hydrochloridová sůl se rozpustí ve CH₃CN. Přidají se čtyři ekvivalenty K₂CO₃ spolu s malým množstvím vody. Směs se míchá po dobu 2 hodin a poté se filtrací a odpařením získá báze v kvantitativním výtěžku.

Příprava B

terc-Butyl-(1S)-2-(4-kyanfenoxy)-1-(hexahydropyrrolo[3,4-c]-pyrrol-2(1H)-ylmethyl)ethylkarbamát

(a) 4-(2-Oxiranylmethoxy)benzonitril

Sloučenina uvedená v podnázvu se připraví v 75% výtěžku podle postupu popsaného Mezinárodní patentovou přihláškou WO 99/31100 (tzn. reakcí mezi p-kyanfenolem a epichlorhydrinem).

(b) 4-[(3-Amino-2-hydroxypropyl)oxy]benzonitril

4-(2-Oxiranylmethoxy)benzonitril (100 g, 0,57 mmol; viz krok (a) výše) se přidá k směsi koncentrovaného vodného hydroxidu amonného (500 ml) a izopropanolu (300 ml). Výsledná kaše se míchá při teplotě místnosti po dobu 3 dnů. Reakční směs se filtruje aby se odstranil nerozpustný vedlejší produkt

a filtrát se koncentruje ve vakuu a tak se získá surový produkt, který se krystalizuje z acetonitrilu a tak se získá výtěžek 50 g (46 %) sloučeniny uvedené v podnázvu.

(c) *terc*-Butyl-3-(4-kyanfenoxy)-2-hydroxypropylkarbamát

Na ochlazený (0 °C) roztok 4-[(3-amino-2-hydroxypropyl)-oxy]benzonitrilu (z kroku (b) výše; 44,6 g, 0,23 mmol) v THF : H₂O (1,5 l v poměru 1:1) se působí di-*terc*-butyldikarbonátem (53 g, 0,24 mmol). Směs se míchá při teplotě místnosti přes noc, poté se přidá NaCl a výsledná organická vrstva se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje etherem a spojená organické podíly se suší a koncentrují se ve vakuu. Výsledný olej (70 g) se filtruje přes zátku oxidu křemičitého a poté se krystalizuje ze směsi diethyleter : diizopropylether a tak se získá 50 g sloučeniny uvedené v podnázvu.

(d) 2-[(*terc*-Butoxykarbonyl)amino]-1-[(4-kyanfenoxy)methyl]-ethylmethansulfonát

Methansulfonylchlorid (22,3 g, 0,195 mmol) se přidává v průběhu 1,5 hodiny v inertní atmosféře k ochlazenému (0 °C) roztoku *terc*-butyl-3-(4-kyanfenoxy)-2-hydroxypropylkarbamátu (z kroku (c) výše; 51,2 g, 0,177 mmol) a 4-(dimethylamino)-pyridinu (1,3 g, 10,6 mmol) v pyridinu (250 ml). Reakční směs se míchá po dobu 2 hodin při teplotě místnosti a poté se přidá voda a DCM. Organická vrstva se oddělí, promyje se vodou, suší se (MgSO₄) a koncentruje se ve vakuu a získá se 68,1 g (100 %) sloučeniny uvedené v podnázvu.

(e) *terc*-Butyl-2-[(4-kyanfenoxy)methyl]-1-aziridinkarboxylát

Na ochlazený (0 °C) roztok 2-[(*terc*-butoxykarbonyl)amino]-1-[(4-kyanfenoxy)methyl]ethylmethansulfonátu (z kroku (d) výše; 30,6 g, 82,6 mmol) a tetrabutylammoniumhydrogensulfátu (3 g, 8,8 mmol) v DCM (100 ml) se v inertní atmosféře působí 50 % (hmotn.) vodným NaOH (60 ml). Výsledná směs se míchá a

teplota se během 4 hodin pomalu zvýší na teplotu místnosti a poté se extrahuje etherem. Organická vrstva se promyje vodou a koncentruje se ve vakuu a získaný zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (eluční činidlo dichlormethan). Krystalizací ze směsi diethylether : diizopropylether se získá sloučenina uvedená v podnázvu v kvantitativním výtěžku.

(f) *terc*-Butyl-(2*S*)-2-[(4-kyanfenoxy)methyl]-1-aziridin-karboxylát

Sloučenina uvedená v podnázvu se připraví podle postupů popsanych v krocích (a) až (e) výše pro syntézu *terc*-butyl-2-[(4-kyanfenoxy)methyl]-1-aziridinkarboxylátu, avšak za použití (S)-(+)-epichlorohydrinu místo epichlorhydrinu v kroku (a).

(g) Benzyl-*terc*-butyltetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-2,5(1*H*, 3*H*)-dikarboxylát

Hydrochlorid *terc*-butyl-hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-2(1*H*)-karboxylátu (10 g, 0,04 mmol; viz příprava A výše) a triethylamin (14 ml, 0,1 mmol) se smíchají v CHCl₃ (100 ml). Při 0 až 5 °C se přidá *N*-benzyloxykarbonyloxysukcinimid (11 g, 0,044 mmol) rozpuštěný v CHCl₃ (100 ml). Směs se pomalu zahřeje na teplotu místnosti a míchá se při teplotě místnosti po dobu 5 hodin. Reakční směs se promyje vodou, suší se (Na₂SO₄) a odpaří se a tak se získá sloučenina uvedená v podnázvu v kvantitativním výtěžku.

¹³C NMR (CD₃Cl₃) δ 155,01, 155,64, 136,99, 128,71, 128,22, 128,13, 79,80, 67,12, 50,30, 49,88, 41,76, 28,71.

(h) Benzyl-hexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-2(1*H*)-karboxylát

Benzyl-*terc*-butyl-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-2,5(1*H*,3*H*)-dikarboxylát (40 mmol; z kroku (a) výše) se rozpustí v ethylacetátu. Při teplotě 0 °C se přidá ethylacetát nasycený HCl (g) (500 ml) a směs se míchá přičemž se dosáhne teploty místnosti. Rozpouštědlo se odpaří a produkt se

rozpustí v CH_3CN . Přidá se K_2CO_3 (4 ekv.) a voda (2 ml). Směs se míchá po dobu 2 hodin, poté se filtruje a odpaří se a tak se získá 8 g (82 %) sloučeniny uvedené v podnázvu, která se použije v dalším kroku bez dalšího čištění.

(i) Benzyl-5-[(2S)-2-[(terc-butoxykarbonyl)amino]-3-(4-kyanfenoxy)propyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát

terc-Butyl-(2S)-2-[(4-kyanfenoxy)methyl]aziridin-1-karboxylát (2,5 g, 9,1 mmol; viz krok (f) výše) a benzylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát (2,24 g, 9,1 mmol; viz krok (h) výše) se rozpustí v izopropanolu (30 ml) a směs se míchá 24 hodin při teplotě 56 °C. Rozpouštědlo se poté odpaří. Produkt se čistí chromatografií na oxidu křemičitém (eluční činidlo ethylacetát, 0 až 5% MeOH) a získá se 3,8 g (80 %) sloučeniny uvedené v podnázvu. MS (ES): $m/z = 521$ (M+H)⁺

(j) terc-Butyl-(1S)-2-(4-kyanfenoxy)-1-(hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-ylmethyl)ethylkarbamát

Benzyl-5-[(2S)-2-[(terc-butoxykarbonyl)amino]-3-(4-kyanfenoxy)propyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát (3,6 g, 6,9 mmol; z kroku (i) výše) se rozpustí v ethanolu (300 ml 95 %) a hydrogenuje se nad 5% Pd/C (hmotn./hmotn.). Reakce se zastaví když se spotřebuje teoretické množství H_2 (173 ml). Směs se filtruje přes křemelinu (Celit®) a poté se odpaří. Čištěním chromatografií na oxidu křemičitém (eluční činidlo DCM, 5% MeOH) se získá 1,7 g (63,6 %) sloučeniny uvedené v názvu.

^{13}C NMR (CD_3Cl_3) δ 161,86, 155,48, 154,42, 136,81, 133,91, 128,36, 127,84, 127,73, 118,99, 115,21, 104,22, 79,69, 68,14, 66,64, 60,28, 55,20, 51,72, 48,72, 42,04, 41,06, 28,41.

MS (ES): $m/z = 387$ (M+H)⁺

Příprava C

4-[1-(3,4-Dimethoxyfenoxy)-4-hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-ylbutyl]benzonitril

(a) 4-[1-(3,4-Dimethoxyfenoxy)-3-butenyl]benzonitril

Na ochlazenou (0 °C) směs 4-(1-hydroxy-3-butenyl)benzonitrilu (14,6 g, 84,3 mmol) a 3,4-dimethoxyfenolu (19,5 g, 125,4 mmol) v toluenu (500 ml) se působí tributylfosfinem (32,14 ml 97% čistoty, 25,6 g, 126,4 mmol) a poté 1,1'-(azodikarbonyl)dipiperidinem (31,8 g, 126,4 mmol). Po skončení přidávání reakční směs zhoustne a teplota se zvýší na 15 °C. Přidá se další toluen (500 ml) a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Sraženina tributylfosfinoxidu se poté odstraní filtrací a filtrát se koncentruje ve vakuu a tak se získá 65,8 g surového produktu. Tento produkt se čistí chromatografií na silikagelu, eluováním směsí toluen : methanol (98:2) se získá 17,9 g sloučeniny uvedené v podnázvu.

(b) 4-[1-(3,4-Dimethoxyfenoxy)-4-hydroxybutyl]benzonitril

Boran-methylsulfidový komplex (2 M v etheru, 11 ml, 22 mmol) se po kapkách přidá během 15 minut k ochlazenému (-5 °C) roztoku 4-[1-(3,4-dimethoxyfenoxy)-3-butenyl]benzonitrilu (z kroku (a) výše; 17,6 g, 56,8 mmol) v suchém THF (15 ml) (během této doby se reakční teplota zvýší na 0 °C). Výsledná směs se míchá při 0 až 10 °C po dobu 1,5 hodiny, poté se zahřeje na teplotu místnosti. Míchání pokračuje při této teplotě další 3,5 hodiny, poté se přidá voda (22 ml) a tetrahydrát perboroxoboritanu sodného (11 g, 66 mmol). Dvufázová směs se míchá po dobu 2 hodin při teplotě místnosti a poté se odstraní vrstva vody a extrahuje se etherem. Spojené organické vrstvy se promyjí solankou, suší se a koncentrují se ve vakuu. Výsledný zbytek se čistí chromatografií na silikagelu, eluováním směsí IPA : ethylacetát : heptan (5:25:70) se získá 14,5 g (77 %) sloučeniny uvedené v podnázvu.

(c) 4-(4-Kyanfenyl)-4-(3,4-dimethoxyfenoxy)butylmethansulfonát

Roztok methansulfonylchloridu (3,4 ml, 5,0 g, 44 mmol) v DCM (15 ml) se pomalu přidá k ochlazené (-5 °C) směsi 4-[1-(3,4-dimethoxyfenoxy)-4-hydroxybutyl]benzonitrilu (z kroku (b) výše; 11 g, 34 mmol) a triethylaminu (7 ml, 5,2 g, 50,6 mmol) v DCM (50 ml), přičemž během tohoto přidávání teplota nepřesáhne 2 °C. Míchání pokračuje při 0 až 5 °C po dobu dalších 2 hodin a poté se přidá voda. Výsledná organická vrstva se oddělí a promyje se vodou, opět se oddělí a poté se suší a tak se získá sloučenina uvedená v podnázvu v 100% výtěžku.

(d) *tert*-Butyl-5-[4-(4-kyanfenyl)-4-(3,4-dimethoxyfenoxy)-butyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát

4-(4-Kyanfenyl)-4-(3,4-dimethoxyfenoxy)butylmethansulfonát (1,12 g, 2,8 mmol; viz krok (c) výše), *tert*-butylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrolo-2(1H)-karboxylát (0,59 g, 2,8 mmol; viz přípravu A výše) a Cs₂CO₃ se smísí v CH₃CN (30 ml) a míchají se po dobu 3 dnů při teplotě místnosti. Směs se poté filtruje a odpaří se. Čištěním na oxidu křemičitém (eluční činidlo ethylacetát : MeOH (9:1)) se získá 0,9 g (60 %) sloučeniny uvedené v podnázvu.

MS (ES): $m/z = 522$ (M+H)⁺

(e) 4-[1-(3,4-Dimethoxyfenoxy)-4-hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-ylbutyl]benzonitril

tert-Butyl-5-[4-(4-kyanfenyl)-4-(3,4-dimethoxyfenoxy)-butyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát (0,9 g, 1,7 mmol; z kroku (d) výše) se rozpustí v ethylacetátu (25 ml). Roztok se ochladí na 0 °C. Přidá se ethylacetát (25 ml) nasycený plynný HCl a směs se míchá po dobu 4 hodin při teplotě místnosti. Směs se odpaří a poté se rozpustí v CH₃CN. Přidá se K₂CO₃ (1 g) a voda (0,05 ml) a směs se míchá po dobu 2

hodin. Soli se odfiltrují a rozpouštědlo se odpaří a tak se získá 0,71 g (100 %) sloučeniny uvedené v názvu.

MS (ES): $m/z = 421$ (M+H)⁺

Příprava D

4-{[(2S)-3-Hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl-2-hydroxypropyl]oxy}benzonitril

(a) *tert*-Butyl-5-[(2S)-3-(4-kyanfenoxy)-2-hydroxypropyl]-hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát

4-[(2S)-Oxiranylmethoxy]benzonitril (4,36 g, 0,025 mmol; připravený jak je uvedeno v Mezinárodní patentové přihlášce WO 99/31100) a *tert*-butyl-hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát (6,2 g, 0,025 mmol; viz příprava A výše) se smíchají v izopropanolu a míchají se přes noc při 60 °C. Rozpouštědlo se odpaří a produkt se čistí mžikovou chromatografií na oxidu křemičitém, eluováním s ethylacetátem a 10% MeOH. Tak se získá 1,2 g (88 %) sloučeniny uvedené v podnázvu.

(b) 4-{[(2S)-3-Hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl-2-hydroxypropyl]oxy}benzonitril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví v 90% výtěžku podle postupu popsaného v přípravě C, krok (e) výše, za použití *tert*-butyl-5-[(2S)-3-(4-kyanfenoxy)-2-hydroxypropyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylátu (0,9 g, 2,3 mmol; viz krok (a) výše) místo *tert*-butyl-5-[4-(4-kyanfenyl)-4-(3,4-dimethoxyfenoxy)butyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylátu.

Příprava E

4-[(3-Hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-ylpropyl)amino]-benzonitril

(a) 4-[(3-Hydroxypropyl)amino]benzonitril

Směs 4-fluorbenzonitrilu (12,0 g, 99,1 mmol) a 3-amino-1-propanolu (59,6 g, 793 mmol) se míchá při 80 °C v inertní atmosféře po dobu 3 hodin a poté se přidá voda (150 ml). Směs se ochladí na teplotu místnosti a poté se extrahuje diethyletherem. Organická vrstva se oddělí, suší se (Na_2SO_4), filtruje se a koncentruje se ve vakuu a tak se získá 17 g (97 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě oleje, který stáním krystalizuje.

(b) 3-(4-Kyananilino)propyl-4-methylbenzensulfonát

Na ochlazený (0 °C) roztok 4-[(3-hydroxypropyl)amino]benzonitrilu (z kroku (a) výše; 17 g, 96,5 mmol) v suchém MeCN (195 ml) se působí triethylaminem (9,8 g, 96,5 mmol) a poté p-toluensulfonylchloridem (20,2 g, 106 mmol). Směs se míchá při 0 °C po dobu 90 minut a poté se koncentruje ve vakuu. Ke zbytku se přidá voda (200 ml) a vodný roztok se extrahuje DCM. Organická fáze se suší (Na_2SO_4), filtruje se a koncentruje se ve vakuu. Výsledný zbytek se čistí krystalizací z izopropanolu a tak se získá 24,6 g (77 %) sloučeniny uvedené v podnázvu.

(c) terc-Butyl-5-{3-[(4-kyanfenyl)amino]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát

3-(4-Kyananilino)propyl-4-methylbenzensulfonát (1,98 g, 6 mmol; viz krok (b) výše) a terc-butyl-hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát (1,49 g, 6 mmol; viz příprava A výše) se smíchají s K_2CO_3 (1,93 g, 14 mmol) a CH_3CN (100 ml) a poté se směs míchá přes noc při 50 °C. Rozpouštědlo se odpaří a produkt se čistí chromatografií na oxidu křemičitém (DCM : MeOH (20:1)) a tak se získá 1,83 g (82 %) sloučeniny uvedené v podnázvu.

(d) 4-[(3-Hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-ylpropyl)amino]-benzonitril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví v kvantitativním výtěžku podle postupu popsáném v přípravě C, kroku (a) výše, za použití terc-butyl-5-[3-[(4-kyanfenyl)amino]propyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylátu (viz krok (c) výše) místo terc-butyl-5-[4-(4-kyanfenyl)-4-(3,4-dimethoxyfenoxy)butyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylátu.

Příprava F

4-(2-Hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-ylethoxy)benzonitril

(a) 4-(2-Bromethoxy)benzonitril

Směs 4-kyanfenolu (35,7 g, 0,3 mmol), K_2CO_3 (41,4 g, 0,3 mmol) a 1,2-dibromethanu (561 g, 3,0 mmol) v MeCN (450 ml) se míchá přes noc při zpětném toku. Směs se filtruje a odpaří se a tak se získá 30,2 g (45 %) sloučeniny uvedené v podnázvu, která se použije bez dalšího čištění.

(b) terc-Butyl-5-[2-(4-kyanfenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát

Sloučenina uvedená v podnázvu se získá v 91% výtěžku podle postupu popsáném v přípravě E, kroku (c) výše, za použití 4-(2-bromethoxy)benzonitrilu (viz krok (a) výše) místo 3-(4-kyananilino)propyl-4-methylbenzensulfonátu.

(c) 4-(2-Hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-ylethoxy)-benzonitril

Sloučenina uvedená v názvu se získá v 100% výtěžku podle postupu popsáném v přípravě C, kroku (e) výše, za použití terc-butyl-5-[2-(4-kyanfenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylátu (viz krok (b) výše) místo terc-butyl-

5-[4-(4-kyanfenyl)-4-(3,4-dimethoxyfenoxy)butyl]hexahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylátu.

Příprava G

4-[4-(3-Hexahidropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-ylpropyl)sulfonyl]benzonitril

(a) 4-[(3-Brompropyl)sulfanyl]benzonitril

Směs 4-kyanthiofenolu (20,8 g, 154 mmol), 1,3-dibrompropanu (155 g, 0,77 mmol) a K_2CO_3 (21,3 g, 154 mmol) v MeCN (300 ml) se míchá přes noc. Filtrací a odpařením rozpouštědla se získá hnědý olej, který krystalizuje poté, co se na něj působí EtOH. Krystalky se izolují filtrací a získá se sloučenina uvedená v podnázvu (24,5 g, 62 %).

(b) 4-[(3-Brompropyl)sulfonyl]benzonitril

Kyselina 3-chlorperoxybenzoová (44,9 g 70%, 182 mmol) se pomalu přidá k ochlazenému (0 °C) roztoku 4-[(3-brompropyl)sulfanyl]benzonitrilu (z kroku (a) výše; 23,4 g, 91 mmol) v DCM (250 ml). Směs se poté přes noc míchá při teplotě místnosti a výsledná sraženina se odfiltruje. Filtrát se koncentruje ve vakuu a tak se získá zbytek, který obsahuje (zjištěno NMR analýzou) vedle žádaného produktu 25 % sulfoxidu. Zbytek se znovu rozpustí v DCM (250 ml), přidá se další kyselina 3-chlorperoxybenzoová (5,6 g 70%, 23 mmol) a směs se míchá po dobu 30 minut. Přidá se dimethylsulfoxid (20 mmol) aby se rozložil nadbytečný mCPBA, poté se promyje roztok DCM vodným $NaHCO_3$, oddělí se, suší se a koncentruje se ve vakuu. Tak se získá sloučenina uvedená v podnázvu v 76% výtěžku.

(c) terc-Butyl-5-{3-[(4-kyanfenyl)sulfonyl]propyl}hexahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát

Sloučenina uvedená v podnázvu se připraví v 75% výtěžku podle postupu popsaného v přípravě E, kroku (c) výše, za použití 4-[(3-brompropyl)sulfonyl]benzonitrilu (viz krok (b) výše) místo 3-(4-kyanilanilino)propyl-4-methylbenzensulfonátu.

(d) 4-[(3-Hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-ylpropyl)sulfonyl]benzonitril

Sloučenina uvedená v názvu se získá v 100% výtěžku podle postupu popsaného v přípravě C, kroku (e) výše, za použití terc-butyl-5-[3-[(4-kyanfenyl)sulfonyl]propyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylátu (viz krok (c) výše) místo terc-butyl-5-[4-(4-kyanfenyl)-4-(3,4-dimethoxyfenoxy)butyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylátu.

Příprava H

4-(2-Hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-ylethoxy)izoftalonitril

(a) 4-(2-Bromethoxy)izoftalonitril

Sloučenina uvedená v podnázvu se připraví v 64% výtěžku podle postupu popsaného v přípravě F, kroku (a) výše, za použití 4-hydroxyizoftalonitrilu místo 4-kyanfenolu.

(b) terc-Butyl-5-[2-(2,4-dikyanfenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát

Sloučenina uvedená v podnázvu se získá v 75% výtěžku podle postupu popsaného v přípravě E, kroku (c) výše, za použití 4-(2-bromethoxy)izoftalonitrilu (viz krok (a) výše) namísto 3-(4-kyanilanilino)propyl-4-methylbenzensulfonátu.

(c) 4-(2-Hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-ylethoxy)izoftalonitril

Sloučenina uvedená v názvu se získá v 80% výtěžku podle postupu popsaného v přípravě C, kroku (e) výše, za použití terc-butyl-5-[2-(2,4-dikyanfenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylátu (viz krok (b) výše) místo terc-butyl-5-[4-(4-kyanfenyl)-4-(3,4-dimethoxyfenoxy)butyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylátu.

Příprava I

2-(Acetyloxy)-1,1-dimethylethyl-1H-imidazol-1-karboxylát

Směs 2-hydroxy-2-methylpropylacetátu (3,35 g, 25,3 mmol) a 1,1'-karbonyldiimidazolu (4,11 g, 25,3 mmol) v DCM se míchá po dobu 8 hodin při teplotě místnosti. Směs se poté přemístí do uzavřené nádoby a zahřívá se přes noc na 100 °C. Směs se koncentruje ve vakuu a poté se přidá ether a voda. Organická fáze se oddělí, suší se a koncentruje se ve vakuu. Výsledný zbytek se čistí chromatografií na silikagelu, eluováním směsí THF : heptan (1:1) a získá se sloučenina uvedená v názvu v 20% výtěžku.

Příprava J

1-Kyan-1-methylethyl-1H-imidazol-1-karboxylát

Směs 1,1'-karbonyldiimidazolu (5 g, 31 mmol) a 2-hydroxy-2-methylpropannitrilu (2,6 g, 31 mmol) v DCM se míchá přes noc při teplotě místnosti. Přidá se voda a organická vrstva se oddělí, suší se (Na_2SO_4) a koncentruje se ve vakuu. Výsledný zbytek se čistí chromatografií na silikagelu, eluováním ethylacetátem se získá 2,7 g (50 %) sloučeniny uvedené v názvu.

Příprava K

2-(4-Morfolinyl)ethyl-1H-imidazol-1-karboxylát

Směs 1,1'-karbonyldiimidazolu (6,5 g, 40 mmol) a 2-(4-morfolinyl)-1-ethanolu (5,0 g, 38,1 mmol) v DCM (200 ml) se míchá po dobu 22 hodin při teplotě místnosti. Přidá se ether (400 ml) a směs se promyje vodou. Vodná vrstva se poté extrahuje DCM. Spojené organické vrstvy se suší nad Na₂SO₄ a odpaří se a tak se získá 6,0 g (70 %) sloučeniny uvedené v názvu.

Příprava L

2-(4-Pyridinyl)ethyl-1H-imidazol-1-karboxylát

Sloučenina uvedená v názvu se připraví v 100% výtěžku podle postupu popsaného v přípravě K výše za použití 2-(4-pyridinyl)-1-ethanolu místo 2-(4-morfolinyl)-1-ethanolu.

Příprava M

N-[2-(2-Methoxyethoxy)ethyl]-1H-imidazol-1-karboxamid

Sloučenina uvedená v názvu se připraví v 40% výtěžku podle postupu popsaného v přípravě K výše za použití 2-(2-methoxyethoxy)ethylaminu místo 2-(4-morfolinyl)-1-ethanolu.

Příprava N

2-(4-Acetyl-1-piperazinyl)ethyl-1H-imidazol-1-karboxylát

(i) 1-[4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-1-ethanon

K roztoku 2-(1-piperazinyl)-1-ethanolu (6,5 g, 0,05 mmol) v DCM (5 ml) se přidá po kapkách anhydrid kyseliny octové (5,1 g, 0,05 mmol). Během přidávání se reakční teplota zvýší z 22 na 60 °C. Reakční směs se několikrát odpaří s toluenem a tak se získá 5,6 g (65 %) sloučeniny uvedené v podnázvu.

(ii) 2-(4-Acetyl-1-piperazinyl)ethyl-1H-imidazol-1-karboxylát

Na roztok 1,1'-karbonyldiimidazolu (5 g, 31 mmol) v DCM (200 ml) se působí roztokem 1-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperaziny]-1-ethanonu (viz krok (i) výše; 5 g, 29 mmol) v DCM (50 ml). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc a poté se přidá voda. Vrstvy se oddělí a organická vrstva se promyje vodou, suší se a koncentruje se ve vakuu a tak se získá 7,4 g (96 %) sloučeniny uvedené v názvu.

Příprava O

1-[4-(3-Brompropyl)-1-piperaziny]-1-ethanon

Směs 1-(1-piperaziny)-1-ethanonu (6,7 g, 0,052 mmol), dibrompropanu (330 ml, nadbytek) a K_2CO_3 (10,2 g, 0,079 mmol) se míchá při teplotě místnosti po dobu 4 hodin. Směs se promyje 4 x 100 ml vody a organická fáze (zředěná DCM) se okyselí vodnou kyselinou bromovodíkovou (7 ml 62% HBr rozpuštěné v 150 ml vody). Organická vrstva se oddělí a promyje se vodou (2 x 50 ml). Spojené vodné vrstvy se extrahují etherem, neutralizují se (na pH 7) s 13 ml 10 M NaOH a poté se extrahují DCM. Spojené organické vrstvy se suší a koncentrují se ve vakuu a tak se získá 4,1 g (32 %) sloučeniny uvedené v názvu.

Příprava P

3-(Ethylsulfonyl)propyl-4-methylbenzensulfonát

(i) 3-(Ethylsulfonyl)-1-propanol

Na roztok 3-(ethylthio)-1-propanolu (13 g, 0,11 mmol) v kyselině octové (40 ml) se působí H_2O_2 (30% ve vodě, 12,2 g, 0,11 mmol), který se přidá po kapkách. Směs se míchá po dobu 2 hodin při teplotě místnosti a poté se koncentruje ve vakuu. NMR analýza prokáže, že se výsledný zbytek skládá z 40 % žádaného produktu a 60 % příslušného O-acetátu. Acetát se hydrolyzuje rozpuštěním reakční směsi v 200 ml methanolu a

přidáním 3 g NaOH (rozpuštěného v malém množství vody). Tato směs se míchá přes noc při teplotě místnosti a poté se koncentruje ve vakuu. Výsledný surový produkt se rozpustí v DCM a nerozpustný materiál se odfiltruje. DCM se odstraní odpařením a tak se získá 13,4 g (88 %) sloučeniny uvedené v podnázvu.

(ii) 3-(Ethylsulfonyl)propyl-4-methylbenzensulfonát

Ke směsi 3-(ethylsulfonyl)-1-propanolu (viz krok (i) výše; 13,4 g, 88 mmol) a p-toluensulfonylchloridu (16,8 g, 88 mmol) v DCM (150 ml) se přidá po kapkách TEA (13,4 g, 132 mmol). Výsledná směs se míchá po dobu 3 hodin při teplotě místnosti a poté se promyje vodným roztokem chloridu amonného. Organická vrstva se poté oddělí, suší se a koncentruje se ve vakuu. Produkt se krystalizuje z etheru obsahujícího malé množství DCM a tak se získá 17,9 g (66 %) sloučeniny uvedené v názvu.

Syntéza sloučenin vzorce I

Příklad 1

Obecný popis přípravy sloučenin v příkladu 2 níže:

Jeden z produktů příprav B až H výše (0,25 mmol) se rozpustí v CHCl_3 (0,5 ml). Přidá se vhodný elektrofil (0,25 mmol) rozpuštěný v CH_3CN (2 ml) a poté K_2CO_3 nebo triethylamin (0,375 mmol) (takové báze nejsou potřeba v případě, že elektrofil je izokyanát).

Reakční směsi se míchají mezi teplotou místnosti a 50 °C po dobu 2 až 5 dní. Reakce se sledují LC-MS. Po ukončení reakcí se reakční směsi filtrují, rozpouštědla se odpaří a poté se zbytky rozpustí v MeCN nebo CH_2Cl_2 (2 ml). Výsledné roztoky se přidávají k iontoměničovým zátkám pro extrakci v pevné fázi (2

g CBA). Zátky se poté eluují směsí DCM : MeCN (4:1, frakce 1) a poté DCM : MeOH : TEA (8:1:1, 4 x 2 ml). Frakce se odpaří. HPLC A MS analýzy poté umožní identifikovat frakce, kde zůstal produkt.

Příklad 2

Následující sloučeniny se připraví z vhodných meziproductů (jako jsou ty, které jsou popsány shora) analogickými metodami popsanými v tomto dokumentu (například postupem popsaným shora) a/nebo standardními chemickými technikami v roztokové fázi (hmotnostní spektra sloučenin jsou uvedeny v závorkách)

terc-butyl-5-[3-(4-kyanfenoxy)-2-hydroxypropyl]hexahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát ($m/z = 388$);

terc-butyl-5-[2-(4-kyanfenyl)ethyl]hexahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát ($m/z = 342$);

terc-butyl-5-[(2S)-3-(4-kyanfenoxy)-2-hydroxypropyl]hexahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát ($m/z = 388$);

terc-butyl-5-{3-[(4-kyanfenyl)amino]propyl}hexahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát ($m/z = 371$);

terc-butyl-5-[2-(4-kyanfenoxy)ethyl]hexahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát ($m/z = 358$);

5-[(2S)-3-(4-kyanfenoxy)-2-hydroxypropyl]-N-ethylhexahydro-pyrrolo-[3,4-c]pyrrol-(2(1H)-karboxamid ($m/z = 359$);

4-((2R)-3-[5-[2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl]hexahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]-2-hydroxypropyl)oxy)benzonitril ($m/z = 452$);

4-((3-[5-(butylsulfonyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]propyl)amino)benzonitril ($m/z = 391$);

4-((3-[5-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]propyl)amino)benzonitril ($m/z = 369$);

4-((3-[5-[2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]propyl)amino)benzonitril ($m/z = 435$);

5-[2-(4-kyanfenoxy)ethyl]-N-ethylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid ($m/z = 329$);

5-[4-(4-kyanfenyl)-4-(3,4-dimethoxyfenoxy)butyl]-N-ethylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid ($m/z = 493$);

4-{2-[5-(butylsulfonyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]ethoxy}benzonitril ($m/z = 378$);

4-[4-[5-(butylsulfonyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]-1-(3,4-dimethoxyfenoxy)butyl]benzonitril ($m/z = 542$);

4-{2-[5-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]ethoxy}benzonitril ($m/z = 356$);

4-{1-(3,4-dimethoxyfenoxy)-4-[5-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]butyl}benzonitril ($m/z = 520$);

4-{2-[5-[2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]ethoxy}benzonitril ($m/z = 422$);

4-{1-(3,4-dimethoxyfenoxy)-4-[5-[2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]butyl}benzonitril ($m/z = 586$);

4-((2S)-3-[5-(butylsulfonyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]-2-hydroxypropyl)oxy)benzonitril;

4-((2S)-3-[5-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]-2-hydroxypropyl)oxy)benzonitril ($m/z = 386$);

5-{3-[(4-kyanfenyl)amino]propyl}-N-ethylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid ($m/z = 342$);

terc-butyl-5-[4-(4-kyanfenyl)-4-(3,4-dimethoxyfenoxy)butyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát ($m/z = 522$);

terc-butyl-5-{3-[(4-kyanfenyl)sulfonyl]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát ($m/z = 420$);

5-[(2S)-3-(4-kyanfenoxi)-2-hydroxypropyl]-N-(3,5-dimethylizoxazol-4-yl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid;

N-{[5-[(2S)-3-(4-kyanfenoxi)-2-hydroxypropyl]-2-hydroxypropyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl}karbonyl}-4-methylbenzensulfonamid;

5-[(2S)-3-(4-kyanfenoxi)-2-hydroxypropyl]-N-(4-methoxyfenyl)-hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid;

5-[(2S)-3-(4-kyanfenoxi)-2-hydroxypropyl]-N-{4-[(trifluormethyl)thio]fenyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid ($m/z = 507$);

5-[(2S)-3-(4-kyanfenoxi)-2-hydroxypropyl]-N-tetrahydro-2H-pyran-2-ylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid;

5-[(2S)-3-(4-kyanfenoxi)-2-hydroxypropyl]-N-(cyklopropylmethyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid ($m/z = 385$);

5-[(2S)-3-(4-kyanfenoxy)-2-hydroxypropyl]-N-izopropylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid;

5-[(2S)-3-(4-kyanfenoxy)-2-hydroxypropyl]-N-(3,4-difluorfenyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid (m/z = 443);

N-butyl-5-[(2S)-3-(4-kyanfenoxy)-2-hydroxypropyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid (m/z = 387);

5-{3-[(4-kyanfenyl) amino]propyl}-N-(3,5-dimethylizoxazol-4-yl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid;

5-{3-[(4-kyanfenyl) amino]propyl}-N-(4-methoxyfenyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid;

5-{3-[(4-kyanfenyl) amino]propyl}-N-{4-[(trifluormethyl) thio]fenyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid (m/z = 490);

5-{3-[(4-kyanfenyl) amino]propyl}-N-tetrahydro-2H-pyran-2-ylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid;

5-{3-[(4-kyanfenyl) amino]propyl}-N-(cyklopropylmethyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid (m/z = 490);

5-{3-[(4-kyanfenyl) amino]propyl}-N-izopropylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid (m/z = 356);

5-{3-[(4-kyanfenyl) amino]propyl}-N-(3,4-difluorfenyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid (m/z = 426);

N-butyl-5-{3-[(4-kyanfenyl) amino]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid;

5-[2-(4-kyanfenoxy)ethyl]-N-(3,5-dimethylizoxazol-4-yl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid;

N-([5-[2-(4-kyanfenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]karbonyl)-4-methylbenzensulfonamid;

5-[2-(4-kyanfenoxy)ethyl]-N-(4-methoxyfenyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid ($m/z = 407$);

5-[2-(4-kyanfenoxy)ethyl]-N-{4-[(trifluormethyl)thio]fenyl}-hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid ($m/z = 477$);

5-[2-(4-kyanfenoxy)ethyl]-N-tetrahydro-2H-pyran-2-ylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid;

5-[2-(4-kyanfenoxy)ethyl]-N-(cyklopropylmethyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid ($m/z = 355$);

5-[2-(4-kyanfenoxy)ethyl]-N-izopropylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid ($m/z = 343$);

5-[2-(4-kyanfenoxy)ethyl]-N-(3,4-difluorfenyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid ($m/z = 413$);

N-butyl-5-[2-(4-kyanfenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid ($m/z = 357$);

5-{3-[(4-kyanfenyl)sulfonyl]propyl}-N-ethylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid;

5-{3-[(4-kyanfenyl)sulfonyl]propyl}-N-(3,5-dimethylizoxazol-4-yl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid;

N-([5-{3-[(4-kyanfenyl)sulfonyl]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]karbonyl)-4-methylbenzensulfonamid;

5-{3-[(4-kyanfenyl)sulfonyl]propyl}-N-(4-methoxyfenyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid;

5-{3-[4-kyanfenyl)sulfonyl]propyl}-N-{4-[(trifluormethyl)-thio]fenyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid (m/z = 539);

5-{3-[(4-kyanfenyl)sulfonyl]propyl}-N-tetrahydro-2H-pyran-2-ylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid;

5-{3-[(4-kyanfenyl)sulfonyl]propyl}-N-(cyklopropylmethyl)-hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid (m/z = 417);

5-{3-[(4-kyanfenyl)sulfonyl]propyl}-N-izopropylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid;

5-{3-[(4-kyanfenyl)sulfonyl]propyl}-N-(3,4-difluorfenyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid (m/z = 475);

N-butyl-5-{3-[(4-kyanfenyl)sulfonyl]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid (m/z = 419);

5-[(2S)-2-amino-3-(4-kyanfenoxi)propyl]-N-ethylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid (m/z = 358);

5-[(2S)-2-amino-3-(4-kyanfenoxi)propyl]-N-(3,5-dimethyl-izoxazol-4-yl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid;

N-{[5-[(2S)-2-amino-3-(4-kyanfenoxi)propyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]karbonyl}-4-methylbenzensulfonamid;

5-[(2S)-2-amino-3-(4-kyanfenoxi)propyl]-N-(4-metoksyfenyl)-hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid (m/z = 436);

5-[(2S)-2-amino-3-(4-kyanfenoxi)propyl]-N-{4-[(trifluormethyl)thio]fenyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid (m/z = 506);

5-[(2S)-2-amino-3-(4-kyanfenoxi)propyl]-N-(cyklopropylmethyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid (m/z = 384);

5-[(2S)-2-amino-3-(4-kyanfenoxy)propyl]-N-izopropylhexahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid ($m/z = 372$);

5-[(2S)-2-amino-3-(4-kyanfenoxy)propyl]-N-(3,4-difluorfenyl)-hexahidropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid ($m/z = 442$);

5-[(2S)-2-amino-3-(4-kyanfenoxy)propyl]-N-butylhexahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid ($m/z = 386$);

5-[2-(2,4-dikyanfenoxy)ethyl]-N-ethylhexahidropyrrolo[3,4-c]-pyrrol-2(1H)-karboxamid;

5-[2-(2,4-dikyanfenoxy)ethyl]-N-(3,5-dimethylizoxazol-4-yl)-hexahidropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid;

N-{[5-[2-(2,4-dikyanfenoxy)ethyl]hexahidropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]karbonyl}-4-methylbenzensulfonamid;

5-[2-(2,4-dikyanfenoxy)ethyl]-N-(4-metoksyfenyl)hexahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid ($m/z = 432$);

5-[2-(2,4-dikyanfenoxy)ethyl]-N-{4-[(trifluormethyl)thio]-fenyl}hexahidropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid ($m/z = 502$);

5-[2-(2,4-dikyanfenoxy)ethyl]-N-tetrahydro-2H-pyran-2-ylhexahidropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid ($m/z = 410$);

N-(cyklopropylmethyl)-5-[2-(2,4-dikyanfenoxy)ethyl]hexahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid ($m/z = 380$);

5-[2-(2,4-dikyanfenoxy)ethyl]-N-izopropylhexahidropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid ($m/z = 368$);

5-[2-(2,4-dikyanfenoxy)ethyl]-N-(3,4-difluorfenyl)hexahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid;

N-butyl-5-[2-(2,4-dikyanfenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]-pyrrol-2(1H)-karboxamid ($m/z = 382$);

ethyl-5-[(2S)-3-(4-kyanfenoxy)-2-hydroxypropyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát ($m/z = 360$);

2-hydroxy-1,1-dimethylethyl-5-[(2S)-3-(4-kyanfenoxy)-2-hydroxypropyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát ($m/z = 404$);

1-kyan-1-methylethyl-5-[(2S)-3-(4-kyanfenoxy)-2-hydroxypropyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát;

but-2-ynyl-5-[(2S)-3-(4-kyanfenoxy)-2-hydroxypropyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát ($m/z = 384$);

2-methoxyethyl-5-[(2S)-3-(4-kyanfenoxy)-2-hydroxypropyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát;

3-(methylsulfonyl)propyl-5-[(2S)-3-(4-kyanfenoxy)-2-hydroxypropyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát;

2-morfolin-4-ylethyl-5-[(2S)-3-(4-kyanfenoxy)-2-hydroxypropyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát;

2-pyridin-4-ylethyl-5-[(2S)-3-(4-kyanfenoxy)-2-hydroxypropyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát ($m/z = 437$);

2-(4-acetylpiperazin-1-yl)ethyl-5-[(2S)-3-(4-kyanfenoxy)-2-hydroxypropyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát;

5-[(2S)-3-(4-kyanfenoxy)-2-hydroxypropyl]-N-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid;

ethyl-5-{3-[(4-kyanfenyl)amino]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát ($m/z = 343$);

2-hydroxy-1,1-dimethylethyl-5-{3-[4-kyanfenyl) amino]propyl}-
hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát ($m/z = 387$);

1-kyan-1-methylethyl-5-{3-[(4-kyanfenyl) amino]propyl}hexa-
hydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát ($m/z = 382$);

but-2-ynyl-5-{3-[(4-kyanfenyl) amino]propyl}hexahydropyrro-
lo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát ($m/z = 367$);

2-methoxyethyl-5-{3-[(4-kyanfenyl) amino]propyl}hexahydro-
pyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát ($m/z = 373$);

3-(methylsulfonyl)propyl-5-{3-[(4-kyanfenyl) amino]propyl}-
hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát;

2-morfolin-4-ylethyl-5-{3-[(4-kyanfenyl) amino]propyl}hexa-
hydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát;

2-pyridin-4-ylethyl-5-{3-[(4-kyanfenyl) amino]propyl}hexa-
hydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát ($m/z = 420$);

2-(4-acetylpiperazin-1-yl)ethyl-5-{3-[(4-kyanfenyl) amino]-
propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát;

5-{3-[(4-kyanfenyl) amino]propyl}-N-[2-(2-methoxyethoxy)-
ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid;

ethyl-5-[2-(4-kyanfenoxi)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-
2(1H)-karboxylát ($m/z = 330$);

2-hydroxy-1,1-dimethylethyl-5-[2-(4-kyanfenoxi)ethyl]hexa-
hydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát ($m/z = 374$);

1-kyan-1-methylethyl-5-[2-(4-kyanfenoxi)ethyl]hexahydro-
pyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát ($m/z = 369$);

but-2-ynyl-5-[2-(4-kyanfenoxi)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]-
pyrrol-2(1H)-karboxylát ($m/z = 354$);

2-methoxyethyl-5-[2-(4-kyanfenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát ($m/z = 359$);

3-(methylsulfonyl)propyl-5-[2-(4-kyanfenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát ($m/z = 422$);

2-morfolin-4-ylethyl-5-[2-(4-kyanfenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát ($m/z = 415$);

2-pyridin-4-ylethyl-5-[2-(4-kyanfenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát ($m/z = 407$);

2-(4-acetylpiperazin-1-yl)ethyl-5-[2-(4-kyanfenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát ($m/z = 456$);

5-[2-(4-kyanfenoxy)ethyl]-N-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid ($m/z = 403$);

ethyl-5-{3-[(4-kyanfenyl)sulfonyl]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát ($m/z = 392$);

2-hydroxy-1,1-dimethylethyl-5-{3-[(4-kyanfenyl)sulfonyl]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát ($m/z = 436$);

1-kyan-1-methylethyl-5-{3-[(4-kyanfenyl)sulfonyl]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát ($m/z = 431$);

but-2-ynyl-5-{3-[(4-kyanfenyl)sulfonyl]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát ($m/z = 413$);

2-methoxyethyl-5-{3-[(4-kyanfenyl)sulfonyl]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát ($m/z = 422$);

3-(methylsulfonyl)propyl-5-{3-[(4-kyanfenyl)sulfonyl]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát ($m/z = 484$);

2-morfolin-4-ylethyl-5-{3-[(4-kyanfenyl)sulfonyl]propyl}-
hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát ($m/z = 477$);

2-pyridin-4-ylethyl-5-{3-[(4-kyanfenyl)sulfonyl]propyl}-
hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát ($m/z = 469$);

2-(4-acetylpiperazin-1-yl)ethyl-5-{3-[(4-kyanfenyl)sulfonyl]-
propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát ($m/z =$
518);

5-{3-[(4-kyanfenyl)sulfonyl]propyl}-N-[2-(2-methoxyethoxy)-
ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid ($m/z =$
465);

4-((2S)-3-[5-(cyklopropylmethyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyr-
rol-2(1H)-yl]-2-hydroxypropyl)oxy)benzonitril ($m/z = 342$);

4-((2S)-3-[5-[3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propyl]hexahydro-
pyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]-2-hydroxypropyl)oxy)benzonitril
($m/z = 456$);

2-[5-[(2S)-3-(4-kyanfenoxi)-2-hydroxypropyl]hexahydro-
pyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]-N-izopropylacetamid ($m/z = 387$);

4-((2S)-3-[5-[3-(ethylsulfonyl)propyl]hexahydropyrrolo[3,4-
c]pyrrol-2(1H)-yl]-2-hydroxypropyl)oxy)benzonitril ($m/z = 422$);

4-((2S)-2-hydroxy-3-[5-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]hexahydro-
pyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]propyl)oxy)benzonitril ($m/z =$
390);

4-((3-[5-(cyklopropylmethyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-
2(1H)-yl]propyl)amino)benzonitril ($m/z = 325$);

4-((3-[5-[3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propyl]hexahydro-
pyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]propyl)amino)benzonitril ($m/z =$
439);

2-[5-{3-[(4-kyanfenyl) amino]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]-N-izopropylacetamid ($m/z = 370$);

4-({3-[5-[3-(ethylsulfonyl)propyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]propyl}amino)benzonitril ($m/z = 404$ (M-1));

4-({3-[5-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]propyl}amino)benzonitril ($m/z = 373$);

4-{2-[5-[3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]ethoxy}benzonitril ($m/z = 373$);

2-[5-[2-(4-kyanfenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]-N-izopropylacetamid ($m/z = 357$);

4-{2-[5-[3-(ethylsulfonyl)propyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]ethoxy}benzonitril ($m/z = 392$);

4-{2-[5-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]ethoxy}benzonitril ($m/z = 360$);

4-{2-[5-(4-fluorbenzyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]ethoxy}benzonitril ($m/z = 366$);

4-({3-[5-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]propyl}sulfonyl)benzonitril ($m/z = 418$);

4-({3-[5-(cyklopropylmethyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]propyl}sulfonyl)benzonitril ($m/z = 375$);

4-({3-[5-[3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]propyl}sulfonyl)benzonitril ($m/z = 488$);

2-[5-{3-[(4-kyanfenyl) sulfonyl]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]-N-izopropylacetamid ($m/z = 419$);

4-((3-[5-[3-(ethylsulfonyl)propyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]propyl)sulfonyl)benzonitril ($m/z = 454$);

4-((3-[5-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]propyl)sulfonyl)benzonitril ($m/z = 422$);

4-((3-[5-[2-(4-methoxyfenyl)-2-oxoethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]propyl)sulfonyl)benzonitril ($m/z = 468$);

4-((2S)-2-amino-3-[5-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]propyl)oxy)benzonitril ($m/z = 385$);

4-((2S)-2-amino-3-[5-(cyklopropylmethyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]propyl)oxy)benzonitril ($m/z = 341$);

4-((2S)-3-[5-[3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]-2-aminopropyl)oxy)benzonitril ($m/z = 455$);

2-[5-[(2S)-2-amino-3-(4-kyanfenoxy)propyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]-N-izopropylacetamid ($m/z = 386$);

4-((2S)-2-amino-3-[4-[3-(ethylsulfonyl)propyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]propyl)oxy)benzonitril ($m/z = 421$);

4-((2S)-2-amino-3-[5-[2-methoxyethoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]propyl)oxy)benzonitril ($m/z = 389$);

4-((2S)-2-amino-3-[5-(4-fluorbenzyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]propyl)oxy)benzonitril ($m/z = 395$);

4-{2-[5-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]ethoxy[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]ethoxy}izoftalonnitril ($m/z = 381$);

4-{2-[5-(cyklopropylmethyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]ethoxy}izoftalonitril ($m/z = 337$);

4-{2-[3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]ethoxy}izoftalonitril ($m/z = 451$);

2-[5-[2-(2,4-dikyanfenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]-N-izopropylacetamid ($m/z = 382$);

4-{2-[5-[3-ethylsulfonyl]propyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]ethoxy}izoftalonitril ($m/z = 417$);

4-{2-[5-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]ethoxy}izoftalonitril ($m/z = 385$);

4-{2-[5-(4-fluorbenzyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]ethoxy}izoftalonitril ($m/z = 391$);

4-{2-[5-[2-(4-methoxyfenyl)-2-oxoethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]ethoxy}izoftalonitril ($m/z = 431$);

terc-butyl-5-[2-(2,4-dikyanfenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát;

3,3-dimethyl-2-oxobutyl-5-[(2S)-3-(4-kyanfenoxy)-2-hydroxypropyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxylát;

5-{3-[(4-kyanfenyl)amino]propyl}-N-methylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid;

5-{3-[(4-kyanfenyl)amino]propyl}-N-propylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid;

N-allyl-5-{3-[(4-kyanfenyl)amino]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid; a

N-(terc-butyl)-5-{3-[(4-kyanfenyl)amino]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-karboxamid.

Příklad 3

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se testovaly v testu A a bylo zjištěno, že vykazují hodnoty D_{10} alespoň 5,5.

Příklad 4

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se testovaly v testu B a bylo zjištěno, že vykazují hodnoty pIC_{50} alespoň 4,5.

Zkratky

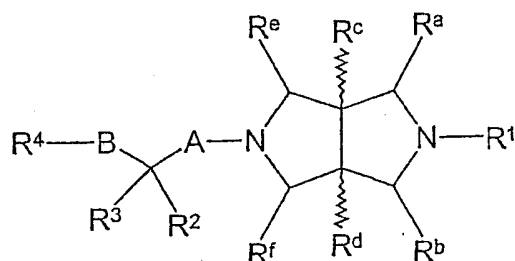
Ac	=	acetyl
API	=	ionizace při atmosférickém tlaku (ve vztahu MS)
aq.	=	vodný
br	=	široký
Bt	=	benzotriazol
terc-BuOH	=	terc-butanol
CI	=	chemická ionizace (ve vztahu k MS)
mCPBA	=	m-chlorperoxybenzoová kyselina
d	=	dublet (vzhledem k NMR)
DBU	=	diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en
DCM	=	dichlormethan
dd	=	dublet dubletů (ve vztahu k NMR)
DMAP	=	4-dimethylaminopyridin
DMF	=	N,N-dimethylformamid
DMSO	=	dimethylsulfoxid
EDC	=	1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimid
Et	=	ethyl
EtOAc	=	ethylacetát
ekv.	=	ekvivalenty
ES	=	elektronové rozprašování (vzhledem k MS)

FAB	=	bombardování rychlými atomy
h	=	hodiny
HCl	=	kyselina chlorovodíková
HEPES	=	4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinethansulfonová kyselina
HPLC	=	vysokoúčinná kapalinová chromatografie
IMS	=	průmyslový methylovaný alkohol
IPA	=	izopropylalkohol
m	=	multiplet
Me	=	methyl
MeCN	=	acetonitril
MeOH	=	methanol
min.	=	minuty
t.t.	=	teplota tání
MS	=	hmotová spektroskopie
NADPH	=	nikotinamidadenindinukleotidfosfát, redukovaná forma
OAc	=	acetát
Pd/C	=	palladium na uhlí
q	=	kvartet (vzhledem k NMR)
s	=	singlet (vzhledem k NMR)
t	=	triplet (vzhledem k NMR)
TEA	=	triethyamin
THF	=	tetrahydrofuran
TLC	=	chromatografie na tenké vrstvě

Prefixy n-, sek-, izo- a terc- mají obvyklé významy: normální, sekundární, izo a terciární.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučeniny obecného vzorce I



kde

vlnité čáry představují případně relativní cis- nebo trans-stereochemii;

R^1 představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku (případně substituovanou a/nebo zakončenou jednou nebo více skupinami, vybranými z atomu halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny, arylové skupiny, skupiny Het^1 , skupiny $-C(O)R^{5a}$, skupiny $-OR^{5b}$, skupiny $-N(R^6)R^{5c}$, skupiny $-C(O)XR^7$, skupiny $-C(O)N(R^8)R^{5d}$ a skupiny $-S(O)_2R^9$), skupinu Het^2 , skupinu $-C(O)R^{5a}$, skupinu $-C(O)XR^7$, skupinu $-C(O)N(R^8)R^{5d}$ nebo skupinu $-S(O)_2R^9$;

R^{5a} až R^{5d} nezávisle představují při každém výskytu, pokud se použijí v tomto dokumentu, atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (případně substituovanou a/nebo zakončenou jedním nebo více substituentů vybraných z hydroxyskupiny, alkoxy skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, atomu halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny, arylové skupiny, skupiny Het^3 a skupiny $-NHC(O)R^{10}$), arylovou skupinu nebo skupinu Het^4 , nebo R^{5d} spolu s R^8 znamená alkylenovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku (kde alkylenová skupina je případně přerušena atomem kyslíku a/nebo je případně substituována jednou nebo více alkylovými skupinami obsahujícími 1 až 3 atomy uhlíku); R^{10} představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku (případně substituovanou a/nebo zakončenou

jednou nebo více skupinami, vybranými z atomu halogenu, kyanoskupiny, arylové skupiny a skupiny -NHC(O)R^{11}) nebo arylovou skupinu;

R^{11} představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo arylovou skupinu;

R^6 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (případně substituovanou a/nebo zakončenou jedním nebo více substituenty, vybranými z hydroxyskupiny, atomu halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny a arylové skupiny), arylovou skupinu, skupinu -C(O)R^{12a} , skupinu -C(O)OR^{12b} nebo skupinu -C(O)N(H)R^{12c} ;

R^{12a} , R^{12b} a R^{12c} představují alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (případně substituovanou a/nebo zakončenou jedním nebo více substituenty, vybranými z hydroxyskupiny, atomu halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny a arylové skupiny), nebo R^{12a} a R^{12c} představují atom vodíku;

X představuje O nebo S;

R^7 představuje při každém výskytu, pokud se použije v tomto dokumentu, arylovou skupinu nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku (kde alkylová skupina je případně substituována a/nebo zakončena jedním nebo více substituenty, vybranými z hydroxyskupiny, atomu halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny, arylové skupiny, alkoxyskupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupiny $\text{-SO}_2\text{R}^{13a}$, skupiny -C(O)R^{13b} a skupiny Het^5);

R^{13a} a R^{13b} nezávisle představují alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo arylovou skupinu;

R^8 představuje při každém výskytu, pokud se použije v tomto dokumentu, atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, alkoxyskupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (kde později dvě uváděné skupiny jsou případně substituovány

a/nebo zakončeny jedním nebo více substituenty, vybranými z hydroxyskupiny, atomu halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny, alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxy-skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku), skupinu -D-aryl, skupinu -D-aryloxy, skupinu -D-Het⁶, skupinu -D-N(H)C(O)R^{14a}, skupinu -D-S(O)₂R^{15a}, skupinu -D-C(O)R^{14b}, skupinu -D-C(O)OR^{15b}, skupinu -D-C(O)N(R^{14c})R^{14d}, nebo R⁸ společně s R^{5d} představuje alkylenovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku (kde alkylenová skupina je případně přerušena atomem kyslíku a/nebo je případně substituována jednou nebo více alkylovými skupinami obsahujícími 1 až 3 atomy uhlíku);

R^{14a} až R^{14d} nezávisle představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (případně substituována a/nebo zakončena jedním nebo více substituenty, vybranými z hydroxyskupiny, atomu halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny a arylové skupiny), arylovou skupinu nebo R^{14c} a R^{14d} spolu představují alkylenovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku;

R^{15a} a R^{15b} nezávisle představují alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (případně substituována a/nebo zakončena jedním nebo více substituenty, vybranými z hydroxyskupiny, atomu halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny a arylové skupiny) nebo arylovou skupinu;

D představuje přímou vazbu nebo alkylenovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

R⁹ představuje při každém výskytu, pokud se zde použije, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (případně substituována a/nebo zakončena jedním nebo více substituenty, vybranými z hydroxyskupiny, atomu halogenu, kyanoskupiny, nitroskupiny a arylové skupiny), arylovou skupinu nebo skupinu Het⁷;

R^2 představuje atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupinu $-E-OR^{16}$, skupinu $-E-N(R^{17})R^{18}$ nebo společně s R^3 představuje skupinu $=O$;

R^3 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo společně s R^2 představuje skupinu $=O$;

R^{16} představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupinu $-E-aryl$, skupinu $-E-Het^8$, skupinu $-C(O)R^{19a}$, skupinu $-C(O)OR^{19b}$ nebo skupinu $-C(O)N(R^{20a})R^{20b}$;

R^{17} představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupinu $-E-aryl$, skupinu $-E-Het^8$, skupinu $-C(O)R^{19a}$, skupinu $-C(O)OR^{19b}$, skupinu $-S(O)_2R^{19c}$, skupinu $-[C(O)]_pN(R^{20a})R^{20b}$ nebo skupinu $-C(NH)NH_2$;

R^{18} představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupinu $-E-aryl$ nebo skupinu $-C(O)R^{19d}$;

R^{19a} až R^{19d} nezávisle představují při každém výskytu, pokud se použijí v tomto dokumentu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (případně substituovanou a/nebo zakončenou jedním nebo více substituenty, vybranými z atomu halogenu, arylové skupiny a skupiny Het^9), arylovou skupinu, skupinu Het^{10} nebo R^{19a} a R^{19d} nezávisle představují atom vodíku;

R^{20a} až R^{20b} nezávisle představují při každém výskytu, pokud se použijí v tomto dokumentu, atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (případně substituovanou a/nebo zakončenou jedním nebo více substituenty, vybranými z atomu halogenu, arylové skupiny a skupiny Het^{11}), arylovou skupinu, skupinu Het^{12} nebo společně představují alkylenovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, případně přerušenou atomem kyslíku;

E představuje při každém výskytu, pokud se zde použije, přímou vazbu nebo alkylenovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

p představuje 1 nebo 2;

A představuje skupinu -G-, skupinu -J-N(R²¹)- nebo skupinu -J-O- (kde v posledně uváděných dvou skupinách je N(R²¹)- nebo O- vázána k atomu uhlíku nesoucímu R² a R³);

B představuje skupinu -Z-, skupinu -Z-N(R²²)-, skupinu -N(R²²)-Z-, skupinu -Z-S(O)_n-, skupinu -Z-O- (kde v posledně uváděných dvou skupinách je Z vázána k atomu uhlíku nesoucímu R² a R³);

G představuje přímou vazbu nebo alkylenovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

J představuje alkylenovou skupinu obsahující 2 až 6 atomů uhlíku;

Z představuje přímou vazbu nebo alkylenovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

R²¹ a R²² nezávisle představují atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

R⁴ představuje arylovou skupinu nebo skupinu Het¹³, přičemž obě tyto skupiny jsou případně substituovány jedním nebo více substituenty vybranými z hydroxyskupiny, kyanoskupiny, atomu halogenu, nitroskupiny, alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (případně zakončenou skupinou -N(H)C(O)OR^{23a}), alkokyskupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupiny Het¹, arylové skupiny, skupiny -N(R^{24a})(R^{24b}), skupiny -C(O)R^{24c}, skupiny -C(O)OR^{24d}, skupiny -C(O)N(R^{24e})R^{24f}, skupiny -N(R^{24g})C(O)R^{24h}, skupiny -N(R²⁴ⁱ)C(O)N(R^{24j})R^{24k}, skupiny -N(R^{24m})S(O)₂R^{23b}, skupiny -S(O)_nR^{23c}, skupiny -OS(O)₂R^{23d}, skupiny -S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p} a (v případě pouze skupiny Het¹) oxoskupiny; Het¹³ představuje čtyř až dvanáctičlennou heterocyklickou skupinu obsahující jeden nebo více heteroatomů, vybraných z kyslíku, dusíku a/nebo síry;

Het¹ až Het¹² nezávisle představují při každém výskytu, pokud se zde použijí, čtyř až dvanáctičlenné heterocyklické skupiny, obsahující jeden nebo více heteroatomů vybraných z kyslíku, dusíku a/nebo síry, přičemž tyto heterocyklické skupiny jsou

případně substituovány jedním nebo více substituenty zahrnující skupinu =O, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, atom halogenu, nitroskupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (případně zakončenou skupinou $-N(H)C(O)OR^{23a}$), alkoxyskupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupinu Het^1 , arylovou skupinu, skupinu $-N(R^{24a})R^{24b}$, skupinu $-C(O)R^{24c}$, skupinu $-C(O)OR^{24d}$, skupinu $-C(O)N(R^{24e})R^{24f}$, skupinu $-N(R^{24g})C(O)R^{24h}$, skupinu $-N(R^{24i})C(O)N(R^{24j})R^{24k}$, skupinu $-N(R^{24m})S(O)_2R^{23b}$, skupinu $-S(O)_nR^{23c}$, skupinu $-OS(O)_2R^{23d}$ a skupinu $-S(O)_2N(R^{24n})R^{24p}$;

R^{23a} až R^{23d} nezávisle představují při každém výskytu, pokud se použijí v tomto dokumentu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

R^{24a} až R^{24p} nezávisle představují při každém výskytu, pokud se použijí v tomto dokumentu, atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

n představuje při každém výskytu 0, 1 nebo 2; a

R^a až R^f nezávisle představují atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

kde každá arylová skupina a aryloxyskupina, pokud není uvedeno jinak, je případně substituována;

nebo jejich farmaceuticky přijatelné deriváty;

s podmínkou, že:

(a) když R^3 představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku; a

A představuje skupinu $-J-N(R^{21})-$ nebo skupinu $-J-O-$;

potom B nepředstavuje skupinu $-N(R^{22})-$, skupinu $-S(O)_n-$, skupinu $-O-$ nebo skupinu $-N(R^{22})-Z-$ (kde později uváděná skupina $-N(R^{22})$ se váže k atomu uhlíku nesoucímu R^2 a R^3);

(b) když R^2 představuje skupinu $-E-OR^{16}$ nebo skupinu $-E-N(R^{17})R^{18}$, kde E znamená přímou vazbu, potom:

(i) A nepředstavuje přímou vazbu, skupinu $-J-N(R^{21})-$ nebo skupinu $-J-O$; a

(ii) B nepředstavuje skupinu $-N(R^{22})-$, skupinu $-S(O)_n-$, skupinu $-O-$ nebo skupinu $-N(R^{22})-Z-$ (kde později uváděná skupina $-N(R^{22})$ se váže k atomu uhlíku nesoucímu R^2 a R^3);

(c) skupina Het^1 a skupina Het^{13} nepředstavuje 9-členné heterocykly, které obsahují kondenzovaný benzenový nebo pyridinový kruh; a

(d) sloučenina není:

3,7-bis(1-fenylethyl)-3,7-diazabicyklo[3.3.0]oktan;

2-{4-(7-benzyl-3,7-diazabicyklo[3.3.0]oktan-3-yl)butyl}-1,2-benzizothiazol-3-on-1,1-dioxid;

3-methyl-7-benzyl-3,7-diazabicyklo[3.3.0]oktan;

3-cyklohexyl-7-benzyl-3,7-diazabicyklo[3.3.0]oktan;

3-(thiazol-2-yl)-7-benzyl-3,7-diazabicyklo[3.3.0]oktan;

3-(2-pyrimidyl)-7-benzyl-3,7-diazabicyklo[3.3.0]oktan;

nebo

3-(5,5-dimethoxy)pentyl-7-benzyl-3,7-diazabicyklo[3.3.0]oktan;

2. Sloučenina podle nároku 1, kde ve sloučenině obecného vzorce I jsou případné substituenty na arylové skupině nebo aryloxyskupině jsou jedna nebo více skupin vybraných z hydroxyskupiny, kyanoskupiny, atomu halogenu, nitroskupiny, alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (případně zakončenou skupinou $-N(H)C(O)OR^{23a}$), alkokyskupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupiny Het^1 , arylové skupiny (příčemž arylová skupina nemůže být substituována žádnými dalšími arylovými skupinami), skupiny $-N(R^{24a})R^{24b}$, skupiny $-C(O)R^{24c}$, skupiny $-C(O)OR^{24d}$, skupiny $-C(O)N(R^{24e})R^{24f}$, skupiny $-N(R^{24g})C(O)R^{24h}$, skupiny $-N(R^{24i})C(O)N(R^{24j})R^{24k}$, skupiny $-N(R^{24m})S(O)_2R^{23b}$, skupiny

$-S(O)_nR^{23c}$, skupiny $-OS(O)_2R^{23d}$ a skupiny $-S(O)_2N(R^{24n})R^{24p}$, kde Het^1 , R^{23a} až R^{23d} , R^{24a} až R^{24p} a n mají význam definovaný v nároku 1.

3. Sloučenina podle nároku 1 nebo nároku 2, kde vlnitá čára představuje relativní cis-stereochemii.

4. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, kde R^1 představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku (případně substituovanou a/nebo zakončenou jednou nebo více skupinami, vybranými z atomu halogenu, případně substituované fenylové skupiny, skupiny Het^1 , skupiny $-C(O)R^{5a}$, skupiny $-OR^{5b}$, skupiny $-C(O)OR^7$, skupiny $-C(O)N(H)R^8$ a skupiny $-S(O)_2$ -alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku), skupinu Het^2 , skupinu $-C(O)OR^7$, skupinu $-C(O)N(H)R^8$ nebo skupinu $-S(O)_2R^9$.

5. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, kde R^{5a} a R^{5b} nezávisle představují při každém výskytu atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (případně substituovanou a/nebo zakončenou jedním nebo více substituentů vybraných z hydroxyskupiny, alkoxyskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a atomu halogenu), případně substituovanou fenylovou skupinu nebo skupinu Het^4 .

6. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, kde R^7 představuje při každém výskytu alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku (kde alkylová skupina je případně substituována a/nebo zakončena jedním nebo více substituenty, vybranými z hydroxyskupiny, atomu halogenu, kyanoskupiny, případně substituované fenylové skupiny, alkoxyskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupiny $-SO_2R^{13a}$, skupiny $-C(O)R^{13b}$ a skupiny Het^5).

7. Sloučenina podle nároku 6, kde R^{13a} a R^{13b} nezávisle představují alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.

8. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 7, kde R^8 představuje při každém výskytu alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku (případně substituované a/nebo zakončené jedním nebo více substituenty, vybranými z hydroxyskupiny, atomu halogenu, kyanoskupiny a alkoxyskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku), skupinu -D- (případně substituovaná fenylová skupina), skupinu -D-Het⁶, skupinu -D-S(O)₂R^{15a}, skupinu -D-C(O)-alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo skupinu -D-C(O)OR^{15b}.

9. Sloučenina podle nároku 8, kde R^{15a} a R^{15b} nezávisle představují alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (případně substituována a/nebo zakončena jedním nebo více substituenty, vybranými z atomu halogenu, kyanoskupiny a případně substituované fenylové skupiny) nebo případně substituovanou fenylovou skupinu.

10. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9, kde D představuje přímou vazbu nebo alkylenovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku.

11. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 10, kde R^9 představuje při každém výskytu alkylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku (případně substituována a/nebo zakončena jedním nebo více substituenty, vybranými z atomu halogenu, kyanoskupiny a případně substituované fenylové skupiny) nebo případně substituovanou fenylovou skupinu.

12. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 11, kde R^2 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 2

atomy uhlíku, skupinu $-OR^{16}$, skupinu $N(H)R^{17}$ nebo společně s R^3 představuje skupinu $=O$.

13. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 12, kde R^3 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 2 atomy uhlíku nebo společně s R^2 představuje skupinu $=O$.

14. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 13, kde R^{16} představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu $-E$ -případně substituovaná fenylová skupina, skupinu $-C(O)R^{19a}$ nebo skupinu $-C(O)N(H)R^{20a}$.

15. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 13, kde R^{17} představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu $-E$ -případně substituovaná fenylová skupina, skupinu $-C(O)R^{19a}$ nebo skupinu $-C(O)OR^{19b}$.

16. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 15, kde R^{19a} a R^{19b} nezávisle představují při každém výskytu alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, případně substituovanou fenylovou skupinu nebo skupinu Het^{10} .

17. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 14, kde R^{20a} představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

18. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 17, kde E představuje při každém výskytu, pokud se zde použije, přímou vazbu nebo alkylenovou skupinu obsahující 1 až 2 atomy uhlíku.

19. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 18, kde A představuje skupinu $-G-$.

20. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 19, kde B představuje skupinu -Z-, skupinu -Z-N(H)-, skupinu -Z-S(O)_n-, skupinu -Z-O- (kde v posledně uváděných třech skupinách je Z vázána k atomu uhlíku nesoucímu R² a R³).

21. Sloučenina podle nároku 19, kde G představuje přímou vazbu nebo alkylenovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku.

22. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 21, kde Z představuje přímou vazbu nebo alkylenovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku.

23. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 22, kde R⁴ představuje fenylovou skupinu nebo skupinu Het¹³, přičemž obě tyto skupiny jsou případně substituovány jedním nebo více substituenty vybranými z kyanoskupiny, atomu halogenu, nitroskupiny, alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku (případně zakončenou skupinou -N(H)C(O)OR^{23a}), alkoxyskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, případně substituované fenylové skupiny, skupiny -C(O)N(H)R^{24e}, skupiny -N(H)C(O)R^{24h}, skupiny -N(H)C(O)N(H)R^{24j}, skupiny -N(H)S(O)₂R^{23b}, skupiny -S(O)₂R^{23c} a skupiny -S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p}.

24. Sloučenina podle nároku 23, kde Het¹³ představuje pěti až desetičlennou heterocyklickou skupinu obsahující jeden nebo více heteroatomů, vybraných z kyslíku, dusíku a/nebo síry.

25. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 24, kde Het¹ až Het¹² nezávisle představují při každém výskytu, pokud se zde použijí, pěti až desetičlenné heterocyklické skupiny, obsahující jeden nebo více heteroatomů vybraných z kyslíku, dusíku a/nebo síry, přičemž tyto heterocyklické skupiny jsou případně substituovány jedním nebo více substituenty zahrnující skupinu =O, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, atom

halogenu, nitroskupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, případně substituovanou fenylovou skupinu, skupinu -NH_2 , skupinu -C(O)R^{24c} , skupinu -C(O)OR^{24d} , skupinu -C(O)N(H)R^{24e} , skupinu -N(H)C(O)R^{24h} a skupinu $\text{-S(O)}_n\text{R}^{23c}$.

26. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 25, kde R^a až R^f nezávisle představují atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 2 atomy uhlíku.

27. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 26, kde případné substituenty na fenylových skupinách jsou jeden nebo více skupin vybraných z hydroxyskupiny, kyanoskupiny, atomu halogenu, nitroskupiny, alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku (případně zakončenou skupinou -N(H)C(O)OR^{23a}), alkoxyskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupiny -NH_2 , skupiny -C(O)R^{24c} , skupiny -C(O)OR^{24d} , skupiny -C(O)N(H)R^{24e} , skupiny -N(H)C(O)R^{24h} , skupiny $\text{-N(H)C(O)N(H)R}^{24j}$, skupiny $\text{-N(H)S(O)}_2\text{R}^{23b}$, skupiny $\text{-S(O)}_2\text{R}^{23c}$ a skupiny $\text{-S(O)}_2\text{N(R}^{24n})\text{R}^{24p}$.

28. Sloučenina podle nároku 27, kde R^{23a} až R^{23c} , R^{24c} , R^{24d} , R^{24e} , R^{24h} , R^{24j} , R^{24n} a R^{24p} nezávisle představují alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

29. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 28, kde n znamená 0 nebo 2.

30. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 29, kde alkylové skupiny a alkoxyskupiny mohou být, pokud není uvedeno jinak:

- (i) s přímým řetězcem nebo s rozvětveným řetězcem nebo částečně cyklické nebo cyklické/acyklické;
- (ii) nasycené nebo nenasycené;
- (iii) přerušené jedním nebo více atomy kyslíku; a/nebo

(iv) substituované jedním nebo více atomy fluoru nebo atomy chloru.

31. Farmaceutický prostředek v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu jak je definována v kterémkoliv z nároků 1 až 30 ve směsi s farmaceuticky přijatelným adjuvantem, ředidlem nebo nosičem.

32. Farmaceutický prostředek pro použití k profylaxi nebo léčbě arytmie, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu jak je definována v kterémkoliv z nároků 1 až 30.

33. Sloučenina jak je definována v kterémkoliv z nároků 1 až 30 pro použití jako léčivo.

34. Sloučenina jak je definována v kterémkoliv z nároků 1 až 30, ale bez podmínek (c) a (d) pro použití v profylaxi nebo léčbě arytmie.

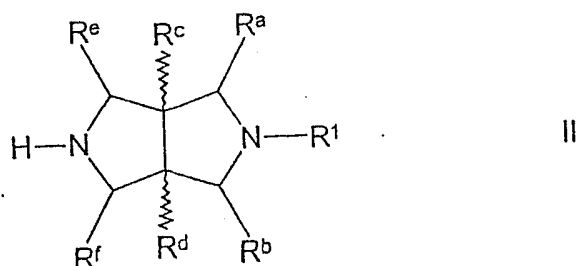
35. Použití sloučeniny jak je definována v kterémkoliv z nároků 1 až 30, ale bez podmínek (c) a (d), jako aktivní složky pro výrobu léčiva pro použití v profylaxi nebo léčbě arytmie.

36. Použití jak je nárokováno v nároku 35, kde arytmie je atriální a ventrikulární arytmie.

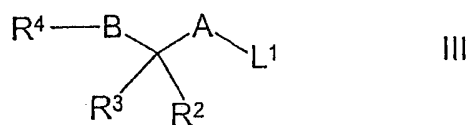
37. Způsob profylaxe nebo léčby arytmie, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podání osobě, která trpí nebo je náchylná k takovému stavu, terapeuticky účinného množství sloučeniny jak je definována v kterémkoliv z nároků 1 až 30, ale bez podmínek (c) a (d).

38. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I, jak je definována v nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje:

(a) reakci sloučeniny obecného vzorce II

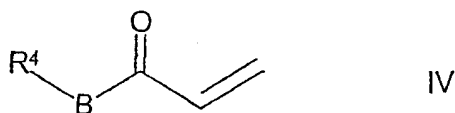


kde R^1 a R^a až R^f mají význam definovaný v nároku 1, se sloučeninou vzorce III



kde L^1 představuje odštěpující se skupinu a R^2 , R^3 , R^4 , A a B mají význam definovaný v nároku 1;

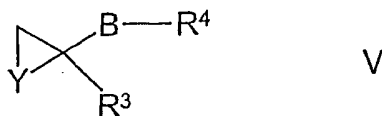
(b) pro sloučeniny obecného vzorce I, kde A představuje alkylenovou skupinu se 2 atomy uhlíku a R^2 a R^3 společně tvoří $=O$, reakci odpovídající sloučeniny obecného vzorce II, jak je definována v nároku 1, se sloučeninou obecného vzorce IV,



kde R^4 a B mají význam definovaný v nároku 1, například při teplotě místnosti, v přítomnosti vhodného organického rozpouštědla (například ethanolu);

(c) pro sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém A představuje skupinu CH_2 a R^2 představuje skupinu $-OH$ nebo $-N(H)R^{17}$, reakci

odpovídající sloučeniny obecného vzorce II, jak je definována shora, se sloučeninou vzorce V,



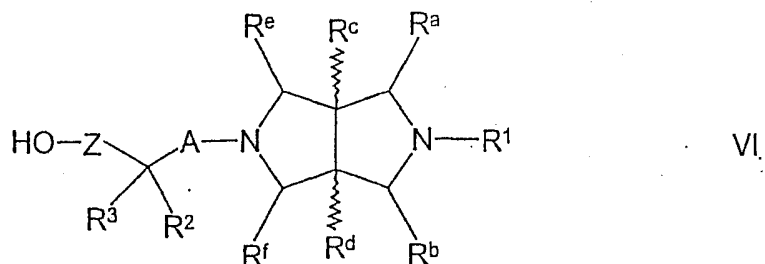
kde Y představuje O nebo skupinu $N(R^{17})$ a R^3 , R^4 , R^{17} a B jsou jak je definováno v nároku 1;

(d) pro sloučeniny obecného vzorce I, kde A představuje alkylenovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, B představuje alkylenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a obě R^2 a R^4 představují atom vodíku, redukci odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 a R^3 spolu představují $=O$;

(e) pro sloučeniny obecného vzorce I, kde obě R^2 a R^3 představují atom vodíku a (1) A představuje jednoduchou vazbu nebo skupinu $-J-N(R^{21})$ a B představuje alkylenovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo (2) A představuje alkylenovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a B představuje skupinu $N(R^{22})$ nebo $-N(R^{22})-Z-$ (kde později uváděná skupina $-N(R^{22})$ je vázána k atomu uhlíku nesoucímu R^2 a R^3), redukci odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 a R^3 spolu představují skupinu $=O$;

(f) pro sloučeniny obecného vzorce I, kde A představuje alkylenovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, B představuje přímou vazbu, alkylenovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu $-Z-N(R^{22})-$, skupinu $-Z-S(O)_n-$ nebo skupinu $-Z-O-$ (kde později uváděné tři skupiny Z představují alkylenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku), R^2 představuje skupinu OH a R^3 představuje atom vodíku, redukci odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 a R^3 spolu představují skupinu $=O$;

(g) pro sloučeniny obecného vzorce I, kde B představuje skupinu -Z-O-, reakci sloučeniny obecného vzorce VI,



kde R^1 , R^2 , R^3 , R^a až R^f mají význam definovaný v nároku 1, se sloučeninou vzorce VII,



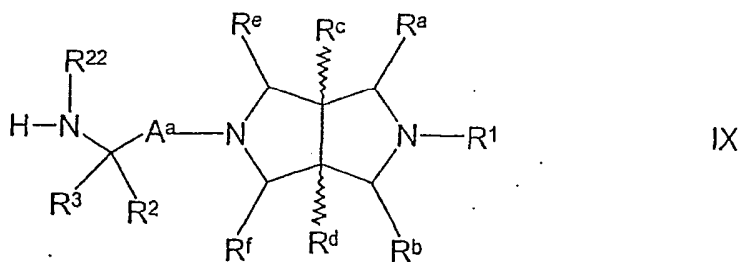
kde R^4 má význam definovaný v nároku 1;

(h) pro sloučeniny obecného vzorce I, kde B znamená skupinu -Z-O-, reakci sloučeniny obecného vzorce VI, jak je definována shora, se sloučeninou obecného vzorce VIII,



kde L^2 představuje odštěpující se skupinu a R^4 má význam definovaný v nároku 1;

(i) pro sloučeniny obecného vzorce I, kde A představuje alkylenovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a B představuje skupinu -N(R^{22})-Z- (kde skupina -N(R^{22})- je vázána k atomu uhlíku nesoucímu skupiny R^2 a R^3), reakci sloučeniny obecného vzorce IX,

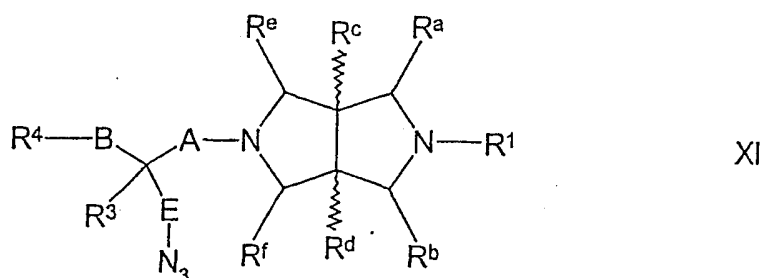


kde A^a představuje alkylenovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a R^1 , R^2 , R^3 , R^{22} a R^a až R^f mají význam definovaný v nároku 1, se sloučeninou obecného vzorce X,



kde L^2 má význam definovaný shora a R^4 a Z mají význam definovaný v nároku;

(j) pro sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 představuje skupinu $-E-NH_2$, redukci odpovídající sloučeniny obecného vzorce XI



kde R^1 , R^3 , R^4 , R^a až R^f , A , B a E mají význam definovaný v nároku 1;

(k) pro sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 představuje skupinu $-E-N(R^{18})C(O)N(H)R^{20a}$, reakci odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 představuje skupinu $-E-N(R^{18})H$ se sloučeninou obecného vzorce XII



kde R^{20a} má význam definovaný v nároku 1;

(l) pro sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 představuje skupinu $-E-N(H)[C(O)]_2NH_2$, reakci odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 představuje skupinu $-E-NH_2$ s diamidem kyseliny šťavelové;

(m) pro sloučeniny obecného vzorce I, kde R^4 představuje skupinu $-E-N(R^{17})R^{18}$, kde R^{17} a R^{18} mají význam definovaný v nároku 1, s podmínkou, že R^{17} nepředstavuje atom vodíku, reakci

odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 představuje skupinu $-D-N(H)R^{18}$ se sloučeninou vzorce XIII,



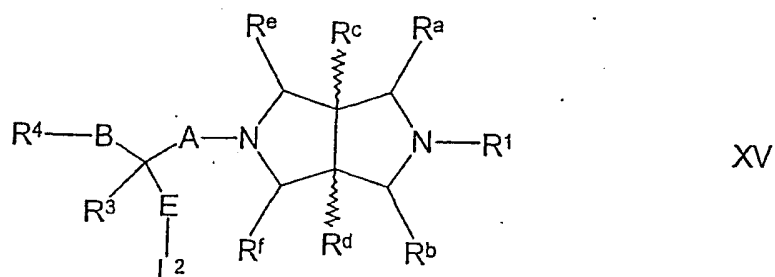
kde R^{17a} představuje R^{17} jak je definováno v nároku 1, s výjimkou, že nepředstavuje atom vodíku a L^3 představuje odštěpující se skupinu;

(n) pro sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 představuje skupinu $-E-OR^{16}$, kde R^{16} představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupinu $-E\text{-aryl}$, nebo skupinu $-E\text{-Het}^8$, reakci odpovídající sloučeniny obecného vzorce I kde R^2 představuje skupinu $-E-OH$, se sloučeninou vzorce XIV,



kde R^{16a} představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupinu $-E\text{-aryl}$, nebo skupinu $-E\text{-Het}^8$, kde Het^8 je jak je definováno v nároku 1;

(o) pro sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 představuje skupinu $-E-OR^{16}$ (kde R^{16} představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupinu $-E\text{-aryl}$ nebo $-E\text{-Het}^8$), reakci odpovídající sloučeniny obecného vzorce XV,



kde L^2 má význam definovaný shora, R^1 , R^3 , R^4 , R^a až R^f , A, B a E mají význam definovaný v nároku 1, se sloučeninou vzorce XIV jak je definována shora;

(p) pro sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 představuje skupinu $-E-OR^{16}$, kde R^{16} má význam definovaný v nároku 1, s podmínkou, že nepředstavuje atom vodíku, reakci odpovídající

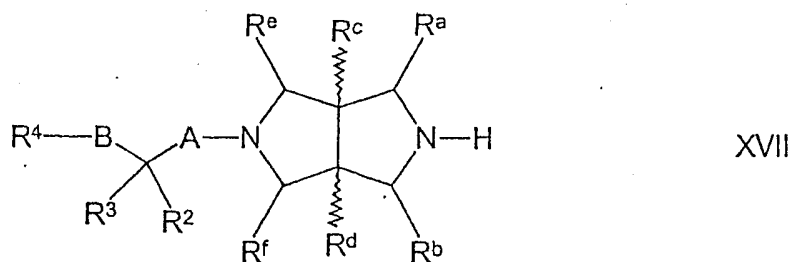
sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 představuje skupinu $-E-OH$, se sloučeninou obecného vzorce XVI,



kde R^{16b} představuje R^{16} jak je definována v nároku 1, s výjimkou, že nepředstavuje atom vodíku a L^4 představuje odštěpující se skupinu;

(q) pro sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 představuje atom halogenu, substituci odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 představuje skupinu $-OH$, za použití vhodného halogenačního činidla;

(r) reakci odpovídající sloučeniny obecného vzorce XVII,

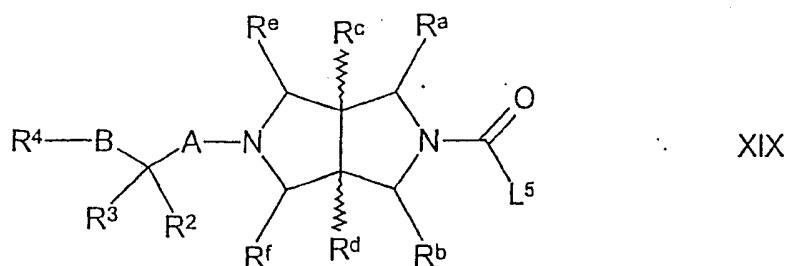


kde R^2 , R^3 , R^4 , R^a až R^f , A a B mají význam definovaný v nároku 1, se sloučeninou vzorce XVIII,



kde L^5 představuje odštěpující se skupinu a R^1 má význam definovaný v nároku 1;

(s) pro sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 představuje skupinu $-C(O)XR^7$ nebo skupinu $-C(O)N(R^8)R^{5d}$, reakci sloučeniny obecného vzorce XIX,



kde R^2 , R^3 , R^4 , R^a až R^f , A, B mají význam definovaný v nároku 1 a L^5 mají význam definovaný shora, se sloučeninou obecného vzorce XX,



kde R^{26} znamená skupinu $-XR^7$ nebo skupinu $-N(R^8)R^{5d}$ a R^{5d} , R^7 , R^8 a X mají význam definovaný v nároku 1;

(t) pro sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 představuje skupinu $-C(O)N(H)R^8$, reakci odpovídající sloučeniny obecného vzorce XVII, jak je definována shora, se sloučeninou obecného vzorce XXI,



kde R^8 má význam definovaný v nároku 1;

(u) pro sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, kde alkylová skupina je substituována a C-2 uhlíku (vzhledem k bispidinovému dusíku) hydroxyskupinou nebo skupinou $N(H)R^6$ a je jinak případně substituována jedním nebo více dalšími substituenty jak je specifikováno v nároku 1 pro R^1 , reakci odpovídající sloučeniny obecného vzorce XVII, jak je definována shora, se sloučeninou obecného vzorce XXII,



kde Y^a představuje skupinu O nebo skupinu $N(R^6)$, R^{1a} představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, případně substituovanou jedním nebo více substituenty jak je specifikováno v nároku 1 pro R^1 a R^6 má význam definovaný v nároku 1;

(v) pro sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 představuje skupinu $-C(O)OR^7$ a R^a a/nebo R^b představují alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, reakci odpovídající sloučeniny

obecného vzorce I, kde R^1 představuje skupinu $-C(O)OR^7$ a R^a a R^b představují atom vodíku, s jedním nebo více ekvivalenty sloučeniny obecného vzorce XXIII,



kde R^{27} představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a L^2 má význam definovaný shora, v přítomnosti báze schopné deprotonace 3,7-diazabicykl[3.3.0]oktanového kruhu v poloze α vzhledem k atomu dusíku nesoucímu skupinu $-C(O)OR^7$;

(w) pro sloučeniny obecného vzorce I, které jsou deriváty N-oxidu 3,7-diazabicyklo[3.3.0]oktanového dusíku, oxidaci odpovídajícího 3,7-diazabicyklo[3.3.0]oktanového dusíku odpovídající sloučeniny obecného vzorce I;

(x) pro sloučeniny obecného vzorce I, které jsou deriváty alkyl kvartérní amoniové soli s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, kde alkylová skupina je připojena k 3,7-diazabicyklo[3.3.0]oktanovému atomu dusíku, reakci na 3,7-diazabicyklo[3.3.0]oktanovém atomu dusíku odpovídající sloučeniny obecného vzorce I se sloučeninou obecného vzorce XXIII, jak je definováno shora;

(y) konverzi jednoho substituentu na R^4 na jiný, za použití technik, které jsou odborníkovi dobře známé; nebo

(z) konverzi jedné R^1 skupiny na jinou, za použití technik, které jsou odborníkovi známé; nebo

(aa) odstranění chráněného derivátu sloučeniny obecného vzorce I jak je definováno v nároku 1

39. Sloučenina obecného vzorce II, jak je definována v nároku 38 nebo její chráněný derivát, s podmínkou, že když R^a až R^f vždy znamenají atom vodíku, potom R^1 neznámá:

(i) alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, substituovanou arylovou skupinou nebo skupinou Het^1 ;

(ii) skupinu $-C(O)-$ (případně substituovaná arylová skupina); nebo

(iii) terc-butoxykarbonylovou skupinu.

40. Sloučenina obecného vzorce VI, jak je definována v nároku 38 nebo její chráněný derivát.

41. Sloučenina obecného vzorce IX, jak je definována v nároku 38 nebo její chráněný derivát.

42. Sloučenina obecného vzorce XI, jak je definována v nároku 38 nebo její chráněný derivát.

43. Sloučenina obecného vzorce XV, jak je definována v nároku 38 nebo její chráněný derivát.

44. Sloučenina obecného vzorce XVII, jak je definována v nároku 38 nebo její chráněný derivát, s podmínkou, že když B znamená skupinu Z, potom R^2 představuje skupinu $-E-O-$ (případně substituovaná arylová skupina).

45. Sloučenina obecného vzorce XIX, jak je definována v nároku 38 nebo její chráněný derivát.