

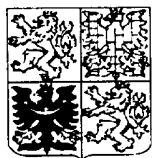
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

283 075

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **3959-92**

(22) Přihlášeno: **18. 11. 91**

(30) Právo přednosti:
27. 02. 91 US 91/661791

(40) Zveřejněno: **16. 03. 94**
(Věstník č. 3/94)

(47) Uděleno: **31. 10. 97**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **17. 12. 97**
(Věstník č. 12/97)

(86) PCT číslo: **PCT/US91/08378**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 92/15580**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 471/04

C 07 D 519/00

C 07 D 211/60

C 07 D 211/62

A 61 K 31/495

(73) Majitel patentu:

PFIZER INC., New York, NY, US;

(72) Původce vynálezu:

Bright Gene Michael, Groton, CT, US;

Desai Kishor Amratlal, Ledyard, CT, US;

Seeger Thomas Francis, Mystic, CT, US;

(74) Zástupce:

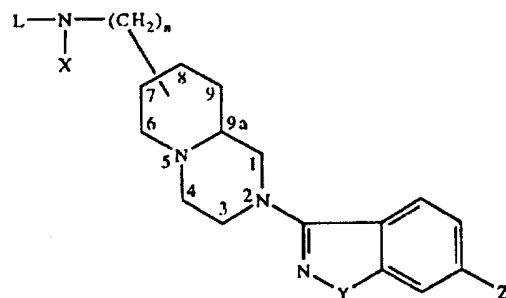
Zelený Pavel JUDr. advokát, Žitná 25, Praha
1, 11504;

(54) Název vynálezu:

**Neuroleptické
perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyraziny,
meziprodukty postupu přípravy těchto
sloučenin, farmaceutický prostředek**

(57) Anotace:

Racemické nebo opticky aktivní perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyraziny obecného vzorce I, ve kterém mají L, X, Y, Z řadu specifických významů a *n* je 1 až 4. Tyto nové sloučeniny je možno použít k léčení různých psychóz. Do rozsahu rovněž náleží použití těchto sloučenin pro výše uvedené účely, farmaceutické prostředky, obsahující tyto sloučeniny, a meziprodukty tohoto postupu.



(I)

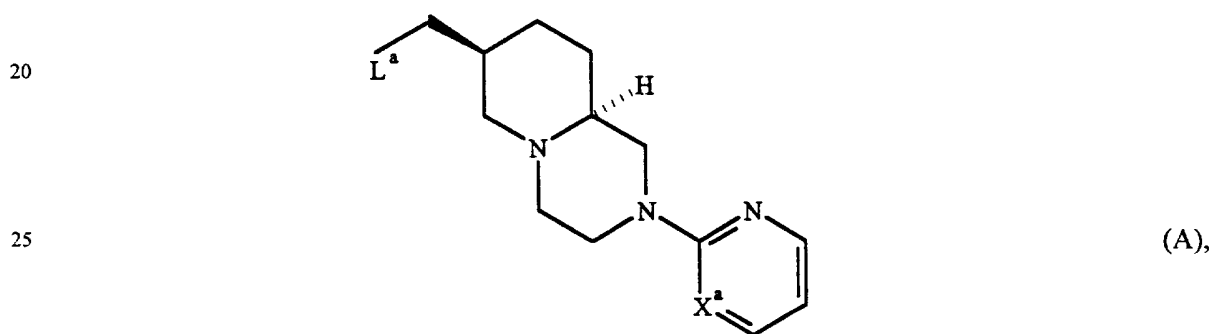
Neuroleptické perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyraziny, meziprodukty postupu přípravy těchto sloučenin, farmaceutický prostředek

5 Oblast techniky

Vynález se týká určitých neuroleptických perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinů, které jsou charakterizovány dále uvedeným obecným vzorcem I, farmaceutických prostředků, obsahujících tyto sloučeniny, a použití těchto sloučenin pro léčení různých psychóz. Do rozsahu vynálezu rovněž
10 náleží meziprodukty, používané při postupu přípravy těchto sloučenin.

Dosavadní stav techniky

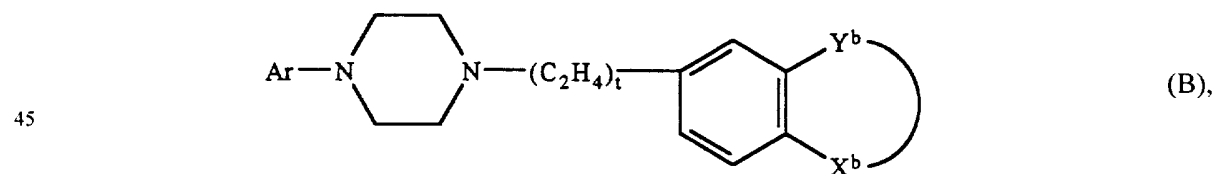
15 Pokud se týče dosavadního stavu techniky, je možno uvést, že z odborné literatury jsou známy strukturně příbuzné perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyraziny obecného vzorce A:



30 ve kterém znamená:
X^a atom dusíku nebo skupinu CH, a

L^a představuje jeden ze zbytků, vybraných ze skupiny, zahrnující určité pyrazolové, triazolové, tetrazolové nebo cyklické imidové skupiny,
35 přičemž o těchto sloučeninách se uvádí, že projevují anxiolytické účinky, viz. Bright a Desai, mezinárodní patentová přihláška PCT č. WO 90/08144.

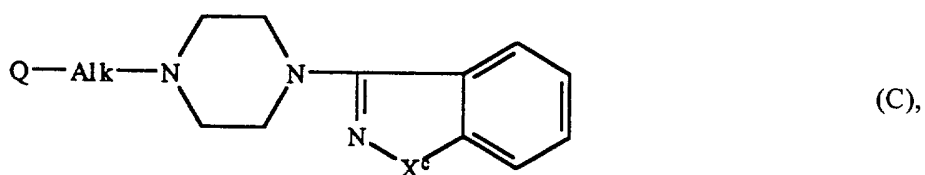
V literatuře podle dosavadního stavu techniky se uvádí řada sloučenin, které projevují vhodnou neuroleptickou účinnost, které je možno použít pro léčení psychóz. Mezi tyto sloučeniny je
40 možno zařadit piperidinové deriváty obecného vzorce B:



ve kterém znamená:
50 t číslo 1 nebo 2,

Ar představuje naftylovou skupinu nebo jednu z řady různých bicyklických heteroarylových skupin, včetně benzisothiazoylové skupiny, a

X^b a Y^b společně s připojenou fenylovou skupinou tvoří podobnou uvedenou bicyklickou heteroarylovou skupinu, viz Lowe III a kol., patent Spojených států amerických č. 4 831 031, a sloučeniny obecného vzorce C:



ve kterém znamená:

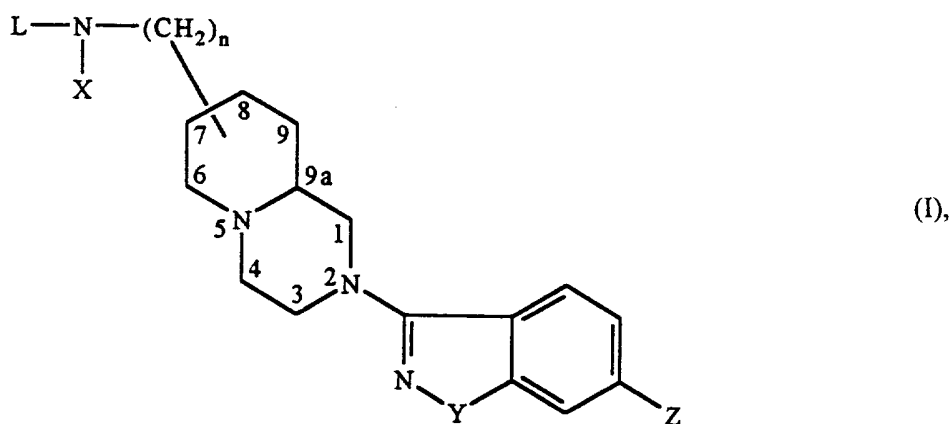
Q určitou bicyklickou heteroarylovou skupinu,

Alk představuje alkandiylovou skupinu, a

X^c představuje kyslík, síru, skupinu NH nebo substituovanou skupinu NH, viz. Kennis a kol., patent Spojených států amerických č. 4 957 916.

Podstata vynálezu

Podstatu uvedeného vynálezu tvoří jak racemické, tak opticky aktivní neuroleptické perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyraziny obecného vzorce I:



ve kterém znamená:

Z atom vodíku nebo chloru,

Y představuje kyslík nebo síru,

n je 1, 2, 3 nebo 4, a

L a X v případě, že jsou oddělené, znamenají X atom vodíku nebo alkylovou skupinu, obsahující 1 až 2 atomy uhlíku, a L skupinu $R(CH_2)_mCO$,

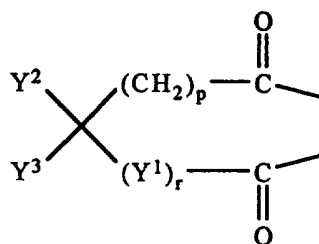
kde m je 0, 1, 2 nebo 3, a

R znamená alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu, obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, fenylovou skupinu, naftylovou skupinu, furylovou skupinu,

benzofuranylovou skupinu, thienylovou skupinu, benzothienylovou skupinu, pyrrolylovou skupinu, indolylovou skupinu, isoindolylovou skupinu, norbornylmethylovou skupinu, nebo jednu z těchto skupin, substituovanou na aromatickém nebo heteroaromatickém kruhu atomem fluoru, chloru, alkylovou skupinou, obsahující 1 až 2 atomy uhlíku, nebo alkoxy-

L a X v případě, že jsou spojené, znamenají:

(a) skupinu vzorce



ve kterém znamená:

Y^1 skupinu CH_2 , atom síry, kyslíku nebo skupinu NH ,

Y^2 a Y^3 jsou oddělené, přičemž každý z těchto Y^2 a Y^3 nezávisle představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu, nebo

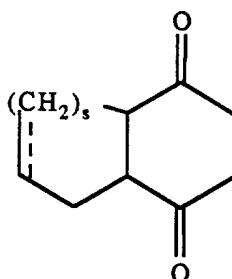
Y^2 a Y^3 jsou spojené, přičemž představují skupinu $(CH_2)_q$,

p je 1 nebo 2,

q je 2, 3, 4 nebo 5, a

r je 0 nebo 1;

(b) skupinu vzorce



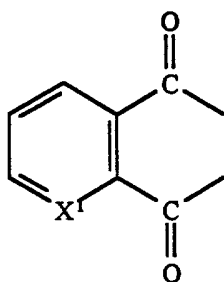
ve kterém znamená:

s 0 nebo 1, a

---- znamená případně přítomnou vazbu;

(c) skupinu vzorce

5



10

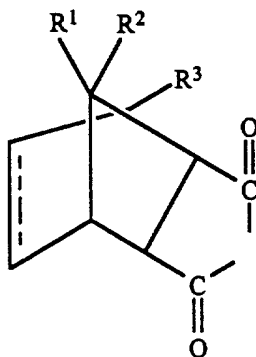
ve kterém znamená:

X^1 skupinu CH nebo atom dusíku;

15

(d) skupinu vzorce

20



25

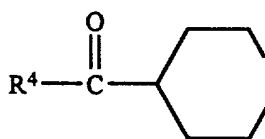
ve kterém znamenají:

R^1 , R^2 a R^3 každý nezávisle vodík nebo skupinu CH_3 , a

--- představuje případně přítomnou vazbu;

(e) skupinu vzorce

40



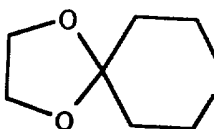
ve kterém znamená:

R^4 fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, substituovanou fluorem, chlorem, alkylovou skupinou, obsahující 1 až 2 atomy uhlíku, nebo alkoxy skupinou, obsahující 1 až 2 atomy uhlíku;

45

(f) skupinu vzorce

50

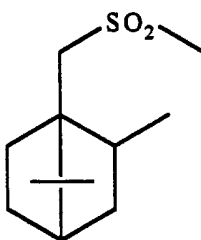


nebo

(g) skupinu vzorce

5

10

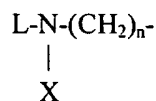


a dále farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami, odvozené od uvedených sloučenin.

15

Výhodně je skupina

20

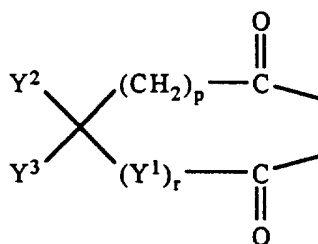


připojena na 7. polohu pyridopyrazinového kruhového systému. V těchto sloučeninách výhodně Y znamená kyslík, a Z znamená atom vodíku. Výhodně X znamená atom vodíku. V těchto sloučeninách je výhodně vodíkový substituent na 7. poloze pyridopyrazinového kruhového systému orientován trans vzhledem k 9a-vodíku. Substituent R znamená výhodně cykloalkylovou skupinu, obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, nebo fenylovou skupinu, a $\underline{m}$ je 0 nebo 1. V těchto sloučeninách je $\underline{n}$ výhodně 2, a R znamená cyklopentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu nebo cykloheptylovou skupinu. Dále je výhodné, jestliže vodík, substituovaný na 7-poloze pyridopyrazinového kruhového systému, je orientován cis vzhledem k 9a-vodíku. V těchto sloučeninách je výhodně $\underline{m}$ 0 nebo 1, $\underline{n}$ je 2, a R znamená cykloalkylovou skupinu, obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, nebo fenylovou skupinu. Nejvýhodněji je $\underline{m}$ 1, a R znamená cyklopentylovou skupinu. Rovněž je výhodné, jestliže $\underline{m}$ je 0, a R znamená cyklopropylovou skupinu, cyklobutylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu nebo fenylovou skupinu.

35

Dále jsou výhodné sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce I, ve kterém: L a X jsou spojeny, přičemž tvoří skupinu vzorce

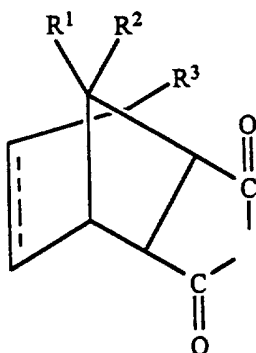
40



45

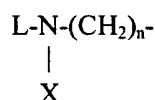
V těchto sloučeninách je výhodně vodík, substituovaný na 7. poloze pyridopyrazinového kruhového systému, orientován trans vzhledem k 9a-vodíku. Dále je výhodné, jestliže $\underline{n}$ je 1 nebo 2, $\underline{p}$ a $\underline{r}$ jsou každý 1, Y^1 znamená skupinu CH_2 , a Y^2 a Y^3 jsou spojené. Dále jsou výhodné sloučeniny, ve kterých $\underline{n}$ je 1, a $\underline{q}$ je 4. Rovněž jsou výhodné sloučeniny, ve kterých $\underline{n}$ je 2, a $\underline{q}$ je 3 nebo 4. Dále jsou výhodné sloučeniny, ve kterých vodík, substituovaný na 7. poloze pyridopyrazinového kruhového systému, je orientován cis vzhledem k 9a-vodíku. Z této skupiny jsou výhodné sloučeniny, ve kterých $\underline{n}$ a $\underline{p}$ jsou každý 2, $\underline{r}$ je 0, a Y^2 a Y^3 představují každý metylovou skupinu.

Další skupinu výhodných sloučenin tvoří sloučeniny uvedeného obecného vzorce I, ve kterém L a X jsou spojeny, přičemž představují skupinu:

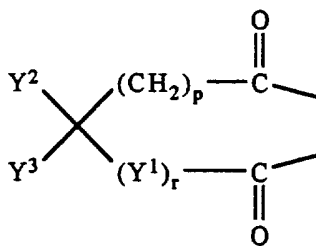


Z této skupiny jsou výhodné sloučeniny, ve kterých ---- znamená nepřítomnost této vazby, a R^1 , R^2 a R^3 znamenají každý atom vodíku. Dále jsou z této skupiny výhodné sloučeniny, ve kterých $\underline{n}$ je 2, a skupina, substituovaná na 7. poloze pyridopyrazinového kruhového systému, je orientována trans vzhledem k 9a-vodíku.

Dále jsou podle vynálezu výhodné sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce I, ve kterých skupina



je připojena na 8-polohu pyridopyrazinového kruhového systému, přičemž je orientována trans vzhledem k 9a-vodíku, Z znamená atom vodíku, a Y je kyslík. Z této skupiny jsou výhodné sloučeniny, ve kterých X znamená atom vodíku. Dále jsou z této skupiny výhodné sloučeniny, ve kterých L a X jsou spojeny, přičemž představují skupinu



Z této skupiny jsou dále výhodné sloučeniny, ve kterých $\underline{n}$ je 2, $\underline{p}$ a $\underline{r}$ každý znamenají 1, $\underline{q}$ je 4, Y^1 znamená skupinu CH_2 , a Y^2 a Y^3 jsou spojené.

Podle vynálezu jsou rovněž výhodné neuroleptické perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyraziny obecného vzorce I, které jsou opticky aktivní.

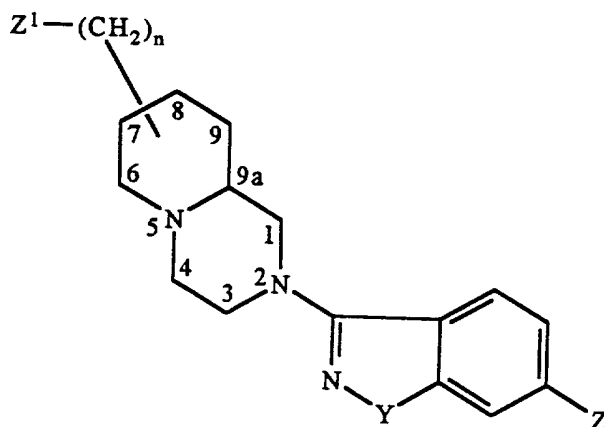
Ve výše uvedených sloučeninách může být skupina, substituovaná na 7-poloze nebo 8-poloze pyridopyrazinového kruhového systému, orientována buďto cis nebo trans vzhledem k vodíku v poloze 9a. V případě, že je substituent umístěn v poloze 8, kdy se sloučenina snadno připravuje a má obvykle lepší účinnost, potom je obvykle ve výhodném provedení podle vynálezu u těchto sloučenin vzájemná orientace substituentu v poloze 8 a vodíku v poloze 9a trans, nebo v alternativním provedení jsou atomy vodíku v polohách 8 a 9a vzájemně orientovány cis. Ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu znamenají symboly Y a Z obvykle atom kyslíku a vodíku.

V případě, že jsou L a X oddělené, potom ve výhodném provedení X znamená atom vodíku a L výhodně představuje skupinu $R(CH_2)_nCO$, ve které R znamená fenylovou skupinu nebo cykloalkylovou skupinu, obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, a n je 1 nebo 2. V případě, že L a X jsou spojené, potom ve výhodném provedení L a X znamenají výše uvedený zbytek (a), přičemž zejména jsou výhodné takové sloučeniny, ve kterých Y^1 je skupina CH_2 , p a r jsou každý 1 a Y^2 a Y^3 jsou spojené.

Do rozsahu předmětného vynálezu rovněž náleží farmaceutický prostředek pro léčení psychóz, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje neurolepticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I a farmaceuticky přijatelnou nosičovou látku.

Do rozsahu předmětného vynálezu rovněž náleží použití neuroleptických perhydro-1H-pyrido-[1,2-a]pyrazinů obecného vzorce I pro přípravu léčiva k léčení psychotických poruch.

Do rozsahu předmětného vynálezu rovněž náleží racemický nebo opticky aktivní perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin obecného vzorce II:



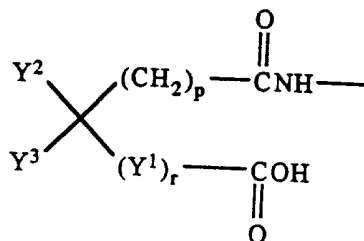
(II),

ve kterém znamená:

Y kyslík nebo síru,

Z je vodík nebo chlor,

Z_1 je skupina NHX , OH , OSO_2R^5 , N_3 , CN nebo



R^5 znamená alkylovou skupinu, obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo tolylovou skupinu,

X znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu, obsahující 1 až 2 atomy uhlíku,

Y^2 a Y^3 , které jsou oddělené, každý představuje nezávisle atom vodíku nebo methylovou skupinu, nebo

Y^2 a Y^3 , které jsou spojené, znamenají skupinu $(CH_2)_q$,

n je 1, 2, 3 nebo 4,

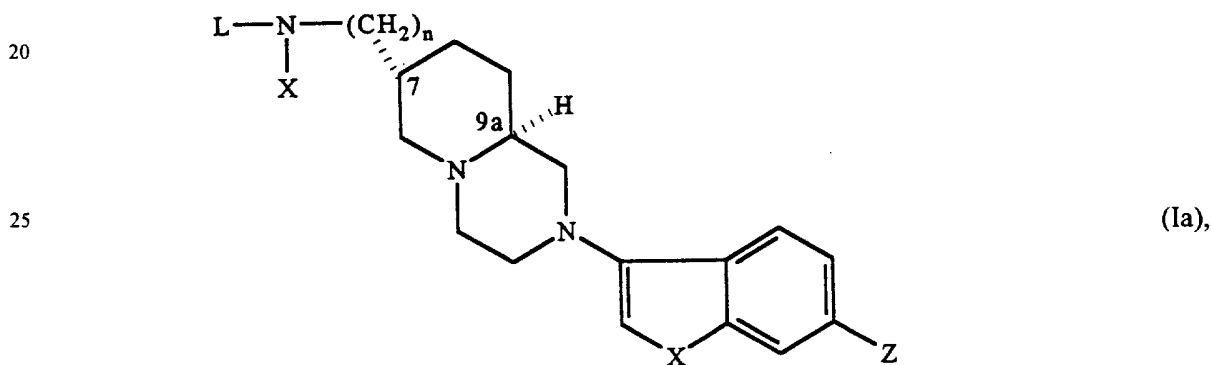
5 p je 1 nebo 2,

q je 2, 3, 4 nebo 5, a

10 r je 0 nebo 1,

s touto podmínkou, že v případě, že Z_1 je CN, potom n má jiný význam než 4, jako meziprodukt pro přípravu výše uvedených sloučenin obecného vzorce I podle předmětného vynálezu.

15 Odborníkům, pracujícím v daném oboru, je zřejmé, že uvedené sloučeniny podle vynálezu mohou existovat jak v racemické formě, tak v opticky aktivní formě. Sloučeniny podle vynálezu, u kterých je substituent vodíku, umístěný v poloze 7, orientován trans k vodíku, umístěnému v poloze 9a, mají následující stereochemický vzorec Ia:

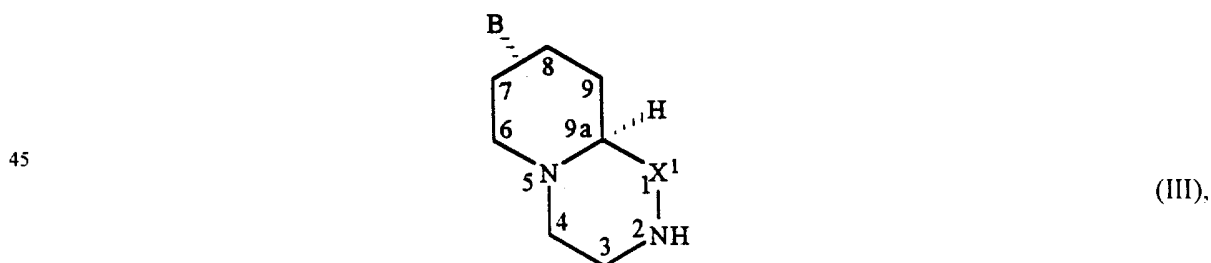


přičemž tyto sloučeniny jsou obvykle aktivnější než jejich enantiomery (zrcadlový obraz). Ve výše uvedeném obecném vzorci Ia je stereochemická orientace bez výhrady 9aS, zatímco stereochemická orientace na poloze 7 se mění v závislosti na přesném významu symbolů n , L a X. Ovšem v případě, kdy ve výše uvedeném obecném vzorci Ia n je rovno 2, potom je uvedené stereochemické uspořádání vždy 7S.

35

Pro přípravu sloučenin podle vynálezu je možno jako meziproduktů rovněž využít sloučenin obecného vzorce III:

40



ve kterém v první alternativě:

B znamená alkoxykarbonylovou skupinu, obsahující v alkoxy-části 1 až 3 atomy uhlíku, a

X^1 znamená skupinu $C=O$,

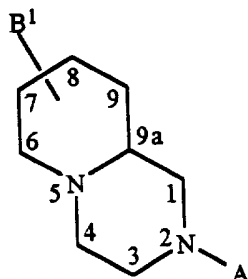
nebo ve druhé alternativě:

X^1 znamená skupinu CH_2 , a

5 B znamená skupinu $HOCH_2$;

sloučenin obecného vzorce IV:

10



(IV),

15

ve kterém v první alternativě:

20

A znamená atom vodíku nebo chránicí skupinu aminoskupiny, která je odstranitelná katalytickou hydrogenací, a

B^1 představuje skupinu $L-N-(CH_2)_n-$, a



25

n , L a X mají stejný význam, jako je uvedeno shora,

nebo ve druhé alternativě:

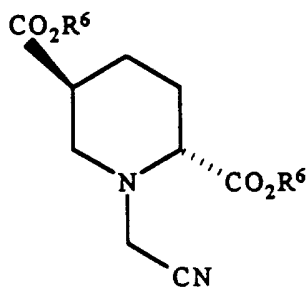
30

A je chránicí skupina aminoskupiny, která je odstranitelná katalytickou hydrogenací,

B^1 představuje skupinu $Z^1-(CH_2)_n-$, a

Z^1 a n mají stejný význam, jako bylo uvedeno shora; sloučenin obecného vzorce V:

35

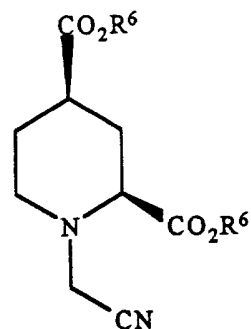


40

(V),

ve kterém R^6 znamená alkylovou skupinu, obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, a
sloučenin obecného vzorce VI:

45



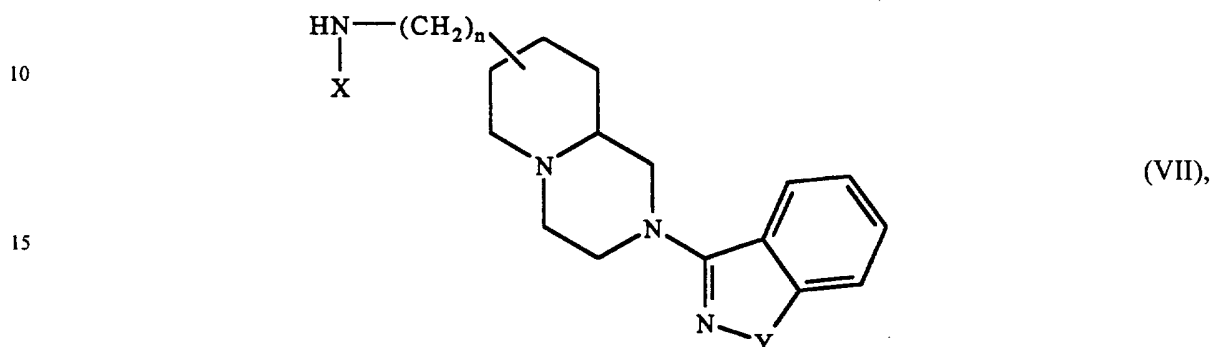
50

(VI),

ve kterém R^6 má stejný význam, jako bylo uvedeno shora.

Postup přípravy sloučenin podle uvedeného vynálezu je možno snadno uskutečnit, přičemž je třeba poznamenat, že existuje několik zcela obecných postupů, pomocí kterých je možno připravit výše uvedené antipsychotické sloučeniny obecného vzorce I.

- 5 Zcela obecným vhodným prekurzorem k přípravě sloučenin podle vynálezu je aminová sloučenina obecného vzorce VII:



- 20 ve kterém mají n , X a Y stejný význam, jako bylo uvedeno shora. V případě, že produkt, odvozený od této sloučeniny obecného vzorce VII, má substituenty L a X oddělené, potom se jedná o výhodný postup přípravy sloučenin podle vynálezu, neboť v tomto případě se aminová sloučenina obecného vzorce VII snadno acyluje za použití aktivní formy kyseliny obecného vzorce:

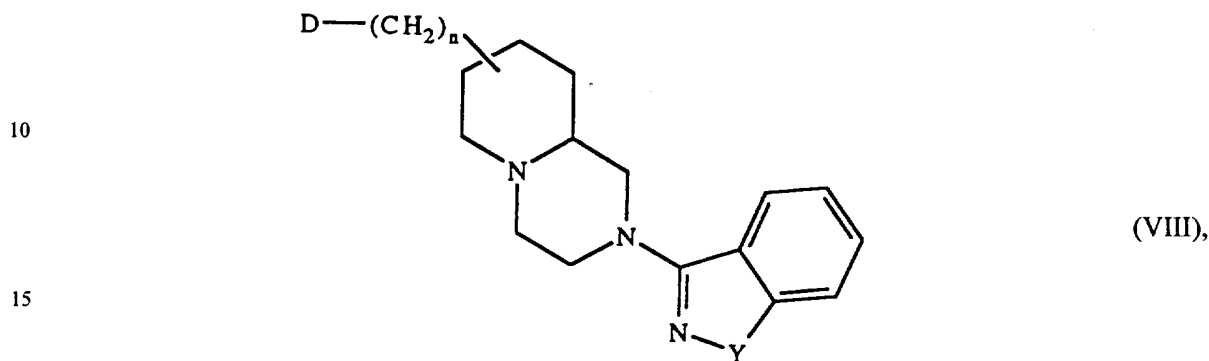


- jako je například chlorid kyseliny, anhydrid kyseliny nebo běžně známý směsný anhydrid, vytvořený reakcí kyseliny s alkoxy- nebo fenoxychlormravenčanem, nebo aktivovaný běžným
- 30 reakčním činidlem, vytvářejícím peptidovou vazbu, jako je například dicyklohexylkarbodiimid. V případě, že produkt, odvozený od této sloučeniny obecného vzorce VII, má substituenty L a X spojené, potom se primární amin obecného vzorce VII, ve kterém X znamená výhradně atom vodíku, zahřívá s přebytkovým množstvím odpovídajícího cyklického anhydridu za vzniku sloučeniny, ve které L a X jsou spojené a tvoří dvojbazný zbytek výše uvedeného obecného
- 35 vzorce (a), (b), (c) a (d). V alternativním provedení se tyto cyklické imidy připraví reakcí v podstatě jednoho ekvivalentu cyklického anhydridu, v obvyklém provedení za mírnějších teplotních podmínek, za vzniku polovičního amidu poloviny kyseliny jako meziproductu, který se potom cyklizuje zahříváním s lépe dostupným anhydridem, jako je například anhydrid kyseliny octové. V případě, že jsou zbytky L a X spojeny, přičemž vytváří dvojbazné zbytky
- 40 výše uvedených obecných vzorců (e) nebo (f), potom se sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu připraví podobným způsobem z prekurzorů, které jsou vhodně disubstituovány nukleofilními vyměnitelnými skupinami, jako je například chlor, brom nebo methansulfonyloxyskupina, v přítomnosti báze, která neutralizuje současně vznikající kyselinu. Podmínky, které jsou vhodné k provedení této nukleofilní výměny, jsou detailně uvedeny
- 45 v následujícím textu. V případě, že L a X jsou spojené a vytváří skupinu výše uvedeného obecného vzorce (g), potom se sloučeniny obecného vzorce I podle uvedeného vynálezu snadno připraví z odpovídající sulfonové kyseliny, která je vhodným způsobem substituována nukleofilní vyměnitelnou skupinou pomocí dvojbazné nukleofilní výměny, přičemž potom následuje cyklizace výsledného aminu/sulfonové kyseliny, například zahříváním v přebytkovém
- 50 množství anhydridu kyseliny octové.

Požadovaný aminový prekurzor sloučeniny obecného vzorce (a) se připraví pomocí metod, které jsou vyčerpávajícím způsobem uvedeny v následujícím textu. V případě, že je požadována příprava opticky aktivních produktů, je možno tento aminový prekurzor rozštěpit prostřednictvím

jeho diastereoisomerních solí za pomoci opticky aktivní kyseliny, jak ještě bude příkladně uvedeno dále.

Dále je třeba uvést, že obecně jsou zcela vhodnými prekurzory pro přípravu sloučenin podle vynálezu sloučeniny obecného vzorce VIII:

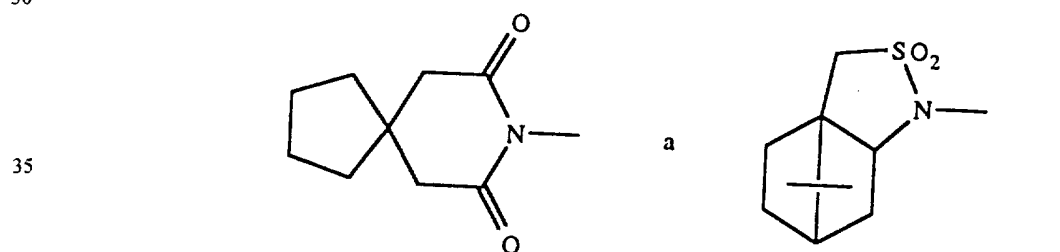


ve kterém znamená:

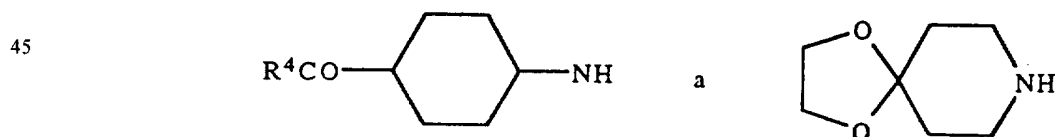
$\underline{n}$ a Y symboly, které již byly definovány výše, a

20 D je nukleofilní vyměnitelná skupina, jako je například chlor, brom nebo methansulfonyloxyskupina. V případě přítomnosti poslední uvedené skupiny se tvoří tak zvané mesylátové estery, které patří mezi výhodné sloučeniny, neboť jsou snadno dostupné z odpovídajícího alkoholu. Příprava těchto sloučenin bude podrobně příkladně uvedena v dalším textu.

25 V případě, že v připravované konečné sloučenině obecného vzorce I jsou L a X spojeny, potom výše uvedený postup patří k výhodným metodám přípravy sloučenin podle vynálezu, neboť požadované nukleofilní výměnné skupiny jsou obecně snadno dostupné. V případě, že jsou L a X spojeny a tvoří imid nebo cyklický sulfonamid, potom jsou výhodnými reakčními látkami aniontové deriváty odpovídajících imidů, jako například



40 V případě, že jsou L a X spojeny a odvozeny od jednoduchého piperidinového derivátu, jako například

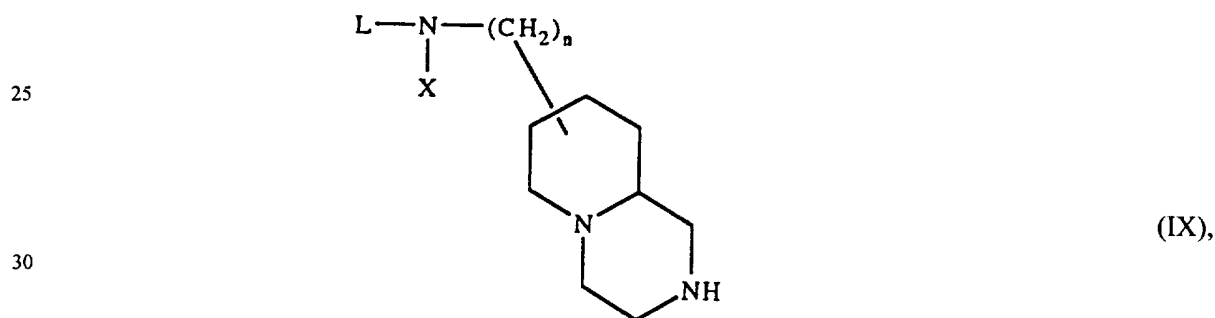


50 potom se obvykle používá volného aminu místo odpovídající aniontové formy. Tato nukleofilní výměnná reakce se obvykle provádí za použití přebytkového množství jedné z uvedených reakčních látek, přičemž účelem je urychlení reakce druhého řádu a její dokončení v rozumně přijatelném časovém intervalu. Obvykle se používá přebytku nejsnadněji dostupné reakční látky,

kterou je v daném případě obvykle imidový anion nebo amin. Tato reakce se obvykle provádí
 v přítomnosti přebytku přinejmenším jednoho molárního ekvivalentu báze látky za účelem
 neutralizování molárního ekvivalentu produkované kyseliny jako vedlejšího produktu reakce.
 Tímto báze činidlem může být aminové reakční činidlo jako takové, nebo je možno použít
 5 silnější báze látky, která je relativně ne-nukleofilní, jako je například triethylamin nebo 2,6-
 lutidin. Tato nukleofilní výměna se obvykle provádí v rozpouštědle, které je inertní vzhledem
 k prováděné reakci, ve výhodném provedení se používá rozpouštědlo, které je relativně polární,
 čímž se dosáhne rozpuštění reakčních složek a urychlení reakce. Teplota není důležitým
 faktorem, ale obvykle se pohybuje nad teplotou místnosti, čímž se dosáhne v rozumné míře
 10 urychlení reakce, ovšem je třeba se vyhnout příliš vysoké teplotě, aby nedošlo k urychlení
 nežádoucích bočních reakcí a rozkladu reakčních složek.

Alkoholy, použité při těchto preparativních postupech, představují snadno dostupné látky
 z odpovídajících esterů cis- a trans-piperidindikarboxylových kyselin, jak bude podrobně
 15 příkladně uvedeno v dalším textu. Tyto alkoholy je možno účinným způsobem rozštěpit prostřed-
 nictvím tvorby diastereomerních esterů s opticky aktivními kyselinami. Tyto estery jsou
 oddělitelné obvyklým způsobem, například běžnými chromatografickými metodami. Po rozdě-
 lení se tyto diastereomerní estery hydrolyzují, přičemž se získá požadovaný opticky aktivní
 alkohol.

Podle třetí obecné metody se do reakce uvádí prekurzorová sloučenina obecného vzorce IX:



ve kterém mají n , L a X stejný význam, jako bylo uvedeno shora, se vhodným 3-chlorbenzo-
 35 [d]isoxazolovým/isothiazolovým derivátem obecného vzorce:



45 ve kterém mají Y a Z stejný význam, jako bylo uvedeno shora. Tato reakce se provádí za
 v podstatě stejných podmínkách nukleofilní výměny, které byly uvedeny výše v souvislosti s reakcí
 určitých piperidinových derivátů s halogenovými nebo mesylátovými deriváty obecného vzorce
 VIII.

50 I pro tento postup platí, že požadované výchozí aminy obecného vzorce IX je možno obvykle
 připravit pomocí běžných metod, známých z dosavadního stavu techniky, z odpovídajících
 diesterů cis- nebo trans-piperidindikarboxylových kyselin. Rovněž i v tomto postupu představují
 báze aminové sloučeniny obecného vzorce IX vhodné substráty pro běžně prováděné štěpení
 optických isomerů ve formě diastereomerních solí, připravených reakcí s opticky aktivními
 kyselinami.

Všechna klinicky účinná antipsychotika blokuji dopaminové receptory D-2. Podání dopaminu zvířatům mění jejich chování typickým způsobem. Podání antipsychotik vede k tomu, že se změny chování neprojeví. Standardní antipsychotika působí na celou řadu neurotransmiterových receptorů, jejich účinnost při blokování D-2 receptorů je však jediným účinkem, který vykazuje
 5 vysoce významnou korelaci s jejich klinickým podáváním (viz, Creese a kol., Science, 192: 481-483, 1976). Předpokládá se, že klinický účinek je dán ovlivněním mesolimbicko-mezokortikální dopaminové projekce do předního mozku, zvláště pak vyvoláním hypersenzitivity na dopamin, která je způsobena zvýšenou hustotou receptorů, jak prokázaly studie mozků
 10 zemřelých schizofreniků (viz., Lee a kol., Nature, 274:897, 1978).

Relativní schopnost sloučenin podle uvedeného vynálezu obecného vzorce I nahrazovat vazby na D-2 receptorech byla stanovena pomocí standardní metody na vazby za použití radioligandového homogenátu, což bude popsáno v následujícím textu. Vzrostlí samečkové krysy druhu Sprague-Dawley (v každém testu byli použiti 3 samečkové) byli dekapitováni, mozek byl rychle vyjmut a kaudatus-putamen byl oddělen od mozku. Tkáň byla homogenizována v 50 objemech ledově
 15 chladného 50 mM Tris-HCl pufru, který obsahoval 100 mM chloridu sodného a 1 mM chloridu hořečnatého, přičemž hodnota pH byla potom upravena na 7,2. Tato směs byla potom odstředována dvakrát při 20 000 x g pokaždé po dobu 15 minut, přičemž kapalina nad usazeninou byla pokaždé oddělena a získané pelety byly suspendovány a homogenizovány v čerstvém pufru. Takto získaná konečná peleta byla opětně suspendována v pufru, přičemž byla
 20 dosažena koncentrace 5,6 mg/ml. Tato tkáňová suspenze byla potom vložena do trubic, obsahujících stanovenou koncentraci 3H-spiroperidolu (0,2 nM) a různé koncentrace testovaného léčiva. Ve zbývajících trubicích byl obsažen pouze pufr ("celkový podíl"), nebo roztok, nasycený (+)butaclamolem (10 mM = "slepý pokus"). Tyto trubice (konečný objem -
 25 1 mililitr) byly potom inkubovány při teplotě 37 °C po dobu 15 minut, potom byly rychle zfiltrovány za použití vakua přes filtr ze skleněných vláken a potom byly opláchnuty 12 mililitry ledově chladného pufru v přístroji Brandel Cell Harvester. Filtry byly potom vyjmuty a vyhodnoceny na scintilačním čítači za použití 5 mililitrů scintilační kapaliny Beckman Ready Safe. Výsledné hodnoty byly potom použity k vypočtení hodnoty IC₅₀, neboli extrapolované
 30 koncentrace testovaného léčiva, nutné k inhibování poloviny vazeb pro každou uvažovanou sloučeninu [viz., metoda podle Leysena a kol., Biochemical Pharmacology, 27:307-316 (1978)].

Antipsychotickou účinnost sloučenin podle uvedeného vynálezu je možno rovněž demonstrovat na jejich neuroleptické účinnosti, kterou je možno stanovit za použití běžných standardních
 35 metod. Podle jedné z těchto metod se vzrostlí samečkové krysy druhu Sprague-Dawley předem ošetří vhodnou dávkou testované sloučeniny subkutánní injekcí. Po půl hodině se všem těmto krysám injekčně podá intraperitoneálně 1 mg/kg hydrochloridu apomorphinu, rozpuštěného v 0,1 %-ním askorbátovém roztoku. Potom se provede vyhodnocení chování krysy podle
 40 následující škály po 5, 15, 25, 35 a 45 minutách po injekci apomorphinu:

- 0 = pozorné chování, ale bez pohybu,
- 1 = pohyb okolo klece,
- 2 = nesoustavné čichání,
- 3 = soustavné čichání a nesoustavné orální pohyby,
- 4 = soustavné olizování a žvýkací pohyby.

Sloučeniny s neuroleptickou účinností snižují hodnotu na této uvedené škále u zvířat, kterým byla podána léčivá látka v porovnání s neošetřenými kontrolními krysami podle jejich
 50 antagonistické účinnosti na dopaminovém receptoru.

Biologická účinnost sloučenin podle uvedeného vynálezu umožňuje použití těchto sloučenin pro léčení různých psychóz u lidí. Například je možno uvést, že jsou tyto sloučeniny vhodné pro léčení psychóz u schizofrenních typů, přičemž zejména jsou tyto sloučeniny vhodné pro

odstranění nebo zmírnění takových symptomů, jako jsou stavy úzkosti, podráždění, nadměrné agresivity, napětí a sociálních nebo emotivních poruch u pacientů, trpících psychózou.

5 Sloučeniny podle uvedeného vynálezu obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelné soli, odvozené od těchto sloučenin, je možno podávat lidem buďto samotné nebo ve výhodném provedení v kombinaci s farmaceuticky přijatelnými nosičovými látkami nebo ředidly ve formě farmaceutického prostředku, přičemž se k přípravě těchto prostředků použije běžných metod, známých z farmaceutické praxe. Tyto prostředky je možno podávat perorálně nebo parenterálně. Toto parenterální podávání zahrnuje zejména intravenózní podávání a intramuskulární podávání. 10 Kromě toho je třeba uvést, že v uvedených farmaceutických prostředcích, obsahujících sloučeninu obecného vzorce I podle vynálezu nebo farmaceuticky přijatelnou sůl, odvozenou od této sloučeniny, je hmotnostní poměr účinné látky k nosičové látce obvykle v rozmezí od 1 : 6 do 2 : 1, přičemž ve výhodném provedení podle vynálezu je tento poměr v rozmezí od 1 : 4 do 1 : 1. Ovšem v každém jednotlivém případě takto zvolený poměr závisí na takových faktorech, jako je 15 rozpustnost účinné látky, uvažované dávkování a přesný způsob podávání.

V případě perorálního podávání této neuroleptické látky podle uvedeného vynálezu se tyto sloučeniny podávají například ve formě tablet nebo kapslí, nebo ve formě vodného roztoku nebo suspenze. V případě tablet pro perorální použití je možno do skupiny nosičových látek, 20 použitelných pro daný účel, zařadit laktózu a kukuřičný škrob, přičemž dále je možno přidat mazivo, jako je například stearát hořečnatý. V případě perorálního podávání ve formě kapslí patří mezi vhodná ředidla laktóza a kukuřičný škrob. V případech, kdy je nutno pro perorální podávání použít vodných suspenzí, je možno účinnou látku kombinovat s emulgačními nebo suspendačními činidly. V případě potřeby je možno do těchto prostředků přidat určitá sladidla 25 a/nebo ochucovací činidla. V případě intramuskulárního a intravenózního podávání je možno použít sterilní roztoky účinné látky, přičemž v těchto případech je možno vhodným způsobem tlumit nebo upravit hodnotu pH těchto roztoků. V případě intravenózního použití se celková koncentrace rozpuštěných látek kontroluje takovým způsobem, aby byl připraven isotonický roztok.

30 V případech, kdy se látka podle uvedeného vynálezu použije k léčení psychóz u lidí, potom denní dávku obvykle určuje příslušný ošetřující lékař nebo odborník. K tomuto je třeba poznamenat, že tato dávka se obvykle mění podle stáří pacienta, hmotnosti a odezvy každého jednotlivého pacienta na podávané léčivo a rovněž i podle rozsahu symptomů, vyskytujících se 35 u každého jednotlivého pacienta. Ovšem obecně je možno uvést, že ve většině případů se účinné množství této účinné látky pro léčení psychóz, podávané ve formě denních dávek, pohybuje v rozmezí od asi 1 miligramu do 500 miligramů, ve výhodném provedení v rozmezí od asi 5 miligramů do 100 miligramů, přičemž se může jednat o jednotlivé nebo rozdělené dávky, které jsou podávané perorálním způsobem nebo parenterálním způsobem. V některých případech může 40 docházet k situacím, kdy je nutné použít dávkování mimo uvedené rozmezí.

Příklady provedení vynálezu

45 V následujících příkladech budou podrobně ilustrovány konkrétní příklady sloučenin podle uvedeného vynálezu, postup jejich přípravy, meziprodukty a postupy jejich přípravy, které jsou používány při tomto postupu, přičemž tyto příklady slouží pouze k ilustrativním účelům a nijak neomezuji rozsah tohoto vynálezu. Nomenklatura, použitá v těchto příkladech, stejně jako 50 označení relativního stereochemického uspořádání (R*,S*) a absolutního stereochemického uspořádání (R,S), odpovídá nomenklatuře podle Rigaudyho a kol., IUPAC Nomenclature of Organic Chemistry, 1979 Edition, Pergamon Press, New York.

Příklad 1

Postup přípravy racemického dimethylesteru kyseliny trans-1-(2-(ftalimido)ethyl)piperidin-2,5-dikarboxylové.

5 Podle tohoto příkladu byl k dobře promíchávané směsi, obsahující uhličitan sodný (v množství 500 gramů, což odpovídá 4,72 mol) ve vodě (3 litry) a hydrochlorid dimethylesteru kyseliny trans-2,5-piperidindikarboxylové (v množství 280 gramů, což představuje 1,18 mol) v methylenchloridu (4,5 litru), přidán roztok, obsahující 2-ftalimidoethyltriflát (v množství 417 gramů, což
10 představuje 1,29 mol) v methylenchloridu (3 litry), přičemž tento přídatek byl uskutečněn ve formě stálého proudu, přidávaného během intervalu 3 hodin. Vzniklá organická vrstva byla oddělena a vodná vrstva byla extrahována čerstvým methylenchloridem (3 litry). Získané organické extrakty byly spojeny, přičemž tento spojený podíl byl potom promyt vodou (3 litry), potom solankou (3 litry), usušen za pomoci bezvodého síranu hořečnatého a nakonec byl
15 zkoncentrován za použití vakua za vzniku pevné látky. Získaný zbytek byl celý triturován v refluxujícím etheru (3 litry) za intenzivního promíchávání po dobu 15 minut. Po ochlazení na teplotu okolí byl roztok nalit do hexanů (3 litry) a takto získaná výsledná směs byla potom promíchávána po dobu 18 hodin. Bezbarvá pevná látka byla oddělena filtrací, přičemž filtrační koláč byl promyt hexany (1 litr). Po usušení tohoto produktu ve vakuu byla získána požadovaná
20 sloučenina ve formě bezbarvé pevné látky.

Výtěžek: 437,3 gramu (což je 99,1 %).

TLC (chromatografie v tenké vrstvě) R_f (objemový poměr ethylester kyseliny octové/methylenchlorid = 1 : 1; postřík jodoplatičitanem): 0,5.

25

Příklad 2

30 Postup přípravy racemického methylesteru kyseliny (7R*,9aS*)-4,6,7,8,9a-hexahydro-2H,3H-pyrido[1,2-a]pyrazin-1-on-7-karboxylové.

Podle tohoto provedení byl k dobře promíchávané suspenzi, obsahující produkt, připravený postupem podle shora uvedeného příkladu 1 (v množství 194 gramů, což představuje 0,52 mol),
35 v methanolu (3 litry), přidán monohydrát hydrazinu (v množství 57,1 gramu, což představuje 1,14 mol). Takto získaná reakční směs byla potom promíchávána po dobu 18 hodin při teplotě okolí. Potom byl k této reakční směsi přidán methylenchlorid (2 litry) a vzniklá směs byla intenzivně promíchávána po dobu 1 hodiny. Vzniklá pevná bílá látka byla zfiltrována, přičemž
40 filtrační koláč byl před oddělením promyt methylenchloridem (1 litr). Filtrát byl potom zkoncentrován ve vakuu, čímž byl získán podíl bezbarvé pevné látky, který byla granulována a potom byla intenzivně promíchávána v refluxujícím methylenchloridu (3 litry) po dobu 10 minut. Ochlazená směs byla zfiltrována a výsledný filtrát byl zkoncentrován za použití vakua, čímž byla získána požadovaná sloučenina, uvedená v záhlaví tohoto příkladu, ve formě slonově
bílé pevné látky.

45 Výtěžek: 89,4 gramu (což je 81,6 %).

TLC R_f (objemový poměr methylenchlorid/methanol = 9 : 1; postřík jodoplatičitanem): 0,38.

Příklad 3

50

Postup přípravy racemického (7R*,9aS*)-perhydro-7-(hydroxymethyl)-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

Podle tohoto provedení byl k promíchávané suspenzi, obsahující amidesterovou sloučeninu, připravenou postupem podle příkladu 2 (v množství 244 gramů, což představuje 1,15 mol), v bezvodém tetrahydrofuranu (THF, v množství 5,5 litru) přidán 1,0 M roztok lithiualuminium-hydridu (v množství 2,33 litru, což představuje 2,33 mol), přičemž tento přírůstek byl proveden po kapkách a pod atmosférou dusíku a teplota reakční směsi byla udržována pod 40 °C. Takto získaná reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 18 hodin. K takto získané reakční směsi byla potom opatrně po kapkách přidávána voda (90 mililitrů), přičemž tato reakční směs byla ochlazena na teplotu místnosti, a potom následoval přírůstek 15 %-ního vodného roztoku hydroxidu sodného (90 mililitrů) a nakonec další větší přírůstek vody (270 mililitrů), přičemž tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu 1 hodiny. Nerozpuštěné organické soli byly potom odstraněny odfiltrováním a výsledný filtrát byl zkoncentrován za použití vakua, čímž byla získána požadovaná sloučenina, uvedená v záhlaví tohoto příkladu, ve formě světle žluté pevné látky, přičemž tato látka byla dostatečně čistá k tomu, aby mohla být použita pro následující stupeň bez dalšího čištění.

Výtěžek: 179,4 (což je 90,6 %).

TLC R_f (objemový poměr methylenchlorid/methanol/koncentrovaný vodný roztok amoniaku = 3 : 1 : 0,1; postřík jodoplatičitanem): 0,19.

Příklad 4

Postup přípravy racemického [7R*,9aS*]-2-(benzo[d]isoxazol-3-yl)perhydro-7-(hydroxymethyl)-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

Podle tohoto příkladu byl promíchávaný roztok, obsahující alkoholamin, připravený postupem podle shora uvedeného příkladu 3 (v množství 179,4 gramu, což představuje 1,05 mol), 3-chlor-1,2-benzo[d]isoxazol (v množství 194,2 gramu, což je 1,26 mol) a 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (DBU, v množství 197,9 gramu, což představuje 1,30 mol) v pyridinu (400 mililitrů) zahříván při teplotě 100 °C po dobu 18 hodin. Po ochlazení této reakční směsi na teplotu 35 °C byla přidána voda (3 litry), methylenchlorid (2,5 litru) a nakonec nasycený vodný roztok uhličitanu sodného (2 litry), přičemž takto získaná dvojfázová směs byla intenzivně promíchávána po dobu 3 hodin. Tímto způsobem byla získána červenohnědá pevná látka jako sraženina, vzniklá během promíchávání, přičemž tento pevný podíl byl zfiltrován a filtrační koláč byl promyt nejdříve vodou a potom hexanem (v obou případech bylo použito vždy 1 litru) a potom byl tento podíl sušen za použití vakua. Získaný produkt byl potom celý (v množství 216 gramů) triturován isopropylalkoholem (630 mililitrů), přičemž potom následovala filtrace a sušení ve vakuu, čímž byla získána požadovaná sloučenina, uvedená v záhlaví tohoto příkladu, ve formě světle červenohnědého prášku, který byl dostatečně čistý pro další použití v následujícím stupni bez dalšího čištění.

Výtěžek: 154,5 gramu (což je 51 %).

TLC R_f (objemový poměr methylenchlorid/methanol = 9 : 1; postřík jodoplatičitanem): 0,50.

¹³C NMR (CDCl₃) δ:

164,0, 161,1, 129,5, 122,3, 122,1, 116,2, 110,5, 66,3, 60,3, 58,7, 54,3, 53,7, 48,3, 39,1, 29,0, 26,7.

Příklad 5

Postup přípravy racemického (7R*,9aS*)-2-(benzo[d]isoxazol-3-yl)perhydro-7-(methansulfonyloxymethyl)-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

Podle tohoto provedení byl k ochlazené (na teplotu 5 °C) a promíchávané suspenzi, obsahující alkoholovou sloučeninu, získanou postupem podle shora uvedeného provedení 4 (v množství 154,0 gramů, což představuje 0,54 mol), a triethylamin (v množství 81,76 mililitru, což odpovídá 59,6 gramu, což je 0,589 mol), v methylenchloridu (3,0 litry) přidán roztok methansulfonylchloridu (v množství 43,55 mililitru, což je 64,5 gramu, což představuje 0,563 mol) v methylenchloridu (350 mililitrů), přičemž tento přídavek byl proveden po kapkách v intervalu 30 minut. Monitorováním této reakční směsi metodou chromatografie v tenké vrstvě (objemový poměr methylenchlorid/methanol = 9 : 1; postřík jodoplatičitanem) po dobu další 0,5 hodiny míchání bylo zjištěno, že tato reakce proběhla neúplně. Úplné proběhnutí této reakce bylo zaznamenáno v intervalu další 0,5 hodiny po přidavku druhého podílu triethylaminu (v množství 8,23 mililitru, což představuje 6,0 gramů, neboli 59,3 mmol) a methansulfonylchloridu (v množství 4,32 mililitru, což je 6,4 gramu, neboli 55,9 mmol), přičemž tento přídavek byl proveden po kapkách ve formě roztoku v methylenchloridu (20 mililitrů). Potom byla přidána k této reakční směsi voda (3 litry) a methylenchlorid (1,5 litru) a takto získaná dvojfázová směs byla před oddělením organické a vodné fáze intenzivně promíchávána. Vodný podíl byl potom extrahován čerstvým podílem methylenchloridu (1,5 litru). Takto získané organické extrakty byly potom spojeny, promyty solankou (dvakrát dvoulitrovými podíly) a nakonec byl tento podíl usušen za pomoci bezvodého síranu sodného. Zkoncentrováním ve vakuu byla získána požadovaná sloučenina, uvedená v záhlaví tohoto příkladu, ve formě červenohnědé pevné látky.

Výtěžek: 178,0 gramu (což je 90,2 %).

TLC Rf (objemový poměr methylenchlorid/methanol = 9 : 1; postřík jodoplatičitanem): 0,24.

MS m/z 365,1 (M, C₁₇H₂₃N₃O₄S)

¹³C NMR (CDCl₃) δ:

164,0, 160,9, 129,6, 122,4, 122,1, 116,0, 110,5, 71,9, 59,9, 57,7, 54,0, 53,3, 48,1, 37,4, 35,9, 28,4, 26,2.

Příklad 6

Postup přípravy racemického (7S*,9aS*)-2-(benzo[d]isoxazol-3-yl)-7-(kyanomethyl)perhydro)-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

Podle tohoto příkladu byl promíchávaný roztok, obsahující mesylátovou sloučeninu, získanou postupem podle příkladu 5 (v množství 177,5 gramu, což představuje 0,486 mol), a kyanid sodný (v množství 35,7 gramu, což je 0,729 mol) v N,N-dimethylformamidu (3,0 litry), zahříván při teplotě 110 °C po dobu 18 hodin. Použité rozpouštědlo bylo potom odstraněno za použití vakua, čímž byla získána červenohnědá pevná látka jako zbytek, přičemž tato látka byla rozpuštěna ve dvoufázové směsi vody a methylenchloridu (2,5 litru každé z uvedených složek). Hodnota pH této dobře promíchávané směsi byla potom upravena na 10 pomocí nasyceného vodného roztoku uhličitanu sodného. Vzniklé vrstvy byly potom odděleny a vodná fáze byla extrahována čerstvým podílem methylenchloridu (1,5 litru). Takto získané organické extrakty byly spojeny a tento spojený podíl byl promyt solankou (dva podíly po 1 litru), sušen za pomoci bezvodého síranu sodného a nakonec zkoncentrován ve vakuu, čímž byla získána požadovaná sloučenina, uvedená v záhlaví tohoto příkladu, ve formě červenohnědé pevné látky.

Výtěžek: 137,3 gramu (což je 95,3 %).

TLC Rf (objemový poměr ethylacetát/hexan = 1 : 1; postřík jodoplatičitanem): 0,20.

¹³C NMR (CDCl₃) δ:

164,0, 161,0, 129,6, 122,4, 122,0, 117,9, 116,0, 110,5, 59,9, 59,5, 53,3, 48,1, 32,9, 29,6, 28,7, 22,1.

U tohoto produktu jsou 7- a 9a-vodíky stále v orientaci trans.

Stejným způsobem, jako je uvedeno shora, byl mesylátový produkt, získaný postupem podle příkladu 24, převeden na odpovídající nitril, to znamená racemický (7R*,9aS*)-2-(benzo[d]isoxazol-3-yl)-7-(kyanopropyl)perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin, který má rovněž 7 a 9a-vodíkové substituenty v orientaci trans.

5

Příklad 7

Postup přípravy racemického (7S*,9aS*)-7-(2-aminoethyl)-2-(benzo[d]isoxazol-3-yl)perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

Podle tohoto příkladu byl k promíchávané směsi, obsahující nitrilovou sloučeninu, připravenou postupem podle příkladu 6 (v množství 136,9 gramu, což odpovídá 0,462 mol) v bezvodém tetrahydrofuranu (3,5 litru), přidán 1,0 M roztok lithiualuminiumhydridu (LAH) v tetrahydrofuranu (693 mililitrů, což představuje 0,693 mol), přičemž tento přídavek byl proveden po kapkách během intervalu 1 hodiny. Takto získaná reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem po dobu 6 hodin, potom byla promíchávána po dobu 18 hodin při teplotě okolí a nakonec byla opatrným způsobem zpracována přídavkem směsi vody a tetrahydrofuranu (v množství 26 mililitrů a 30 mililitrů), dále přídavkem 15 %-ního vodného roztoku hydroxidu sodného (26 mililitrů) a vody (80 mililitrů). Takto získaná reakční směs byla promíchávána po dobu 0,5 hodiny. K této reakční směsi byl potom přidán bezvodý síran sodný (400 gramů) a vzniklé anorganické soli byly potom zfiltrány. Filtrační koláč byl potom promyt tetrahydrofuranem (800 mililitrů) a methylenchloridem (1 litr). Promývací podíly byly potom spojeny s filtrátem a takto získaný roztok byl zkoncentrován ve vakuu, čímž byla získána požadovaná sloučenina, uvedená v záhlaví tohoto příkladu, ve formě žluté pevné látky.

Výtěžek: 131,9 gramu (což je 95 %).

TLC R_f (methylenchlorid/methanol/koncentrovaný vodný roztok amoniaku = 9 : 1 : 0,1; postřík jodoplatičitanem): 0,28.

¹³C NMR (CDCl₃) δ:

164,0, 161,1, 129,4, 122,2, 122,1, 116,2, 110,4, 61,7, 60,2, 54,2, 53,8, 48,3, 39,7, 38,7, 33,9, 30,7, 29,4.

Stejným způsobem, jako je uvedeno shora, byl 3-kyanopropylový substituovaný produkt, získaný postupem podle předchozího příkladu, převeden na odpovídající 4-aminobutylový derivát, který byl převeden na odpovídající imidový derivát postupem podle příkladů 10-12.

Příklad 8

Postup přípravy opticky aktivního (7S, 9aS)-7-(2-aminoethyl)-2-(benzo[d]isoxazol-3-yl)perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

Podle tohoto provedení byla racemická aminová sloučenina, získaná postupem podle příkladu 7 (v množství 131,5 gramu, což představuje 0,438 mol), rozpuštěna v refluxujícím ethanolu (2,4 litru). K této reakční směsi byla potom přidána S-(+)-mandlová kyselina (v množství 66,6 gramu, což představuje 0,438 mol), čímž byl získán čirý roztok, který byl ponechán pomalu ochladit a potom stát při teplotě okolí po dobu 18 hodin. Vzniklá bezbarvá krystalická sraženina byla potom zfiltrována a filtrační koláč byl promyt třikrát 300 mililitrovými podíly diethyletheru. Potom byl tento podíl sušen ve vakuu, čímž bylo získáno 92,6 gramu bezbarvé krystalické soli (částečně rozštěpené) o teplotě tání v rozmezí od 205 do 210 °C. Celý podíl tohoto vzorku byl potom zahříván pod zpětným chladičem při teplotě varu v ethanolu (1,8 litru) po dobu 1 hodiny, čímž byl získán roztok-suspenze, který byl po ochlazení na teplotu místnosti zfiltrován. V dalším

postupu byl filtrační koláč zfiltrován dvěma 300 mililitrovými podíly diethyletheru, přičemž následovalo sušení ve vakuu, čímž bylo získáno 75,6 gramu bezbarvé krystalické soli o teplotě tání v rozmezí od 214 do 217 °C. V této fázi bylo zaznamenáno další pokračující optické štěpení a oddělování 7S,9aS-(-)-enantiomeru ve formě soli s S-(+)-mandlovou kyselinou. V dalším
 5 postupu byl znovu celý tento podíl zahříván při teplotě varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem v ethanolu (1,0 litr) po dobu 0,5 hodiny, potom byl tento podíl ochlazen na teplotu okolí a ponechán stát po dobu 18 hodin. Po zfiltrování následovalo promytí filtračního koláče diethyletherem a usušení tohoto podílu ve vakuu, čímž bylo získáno 66,3 gramu bezbarvých krystalků o teplotě tání 216 až 218 °C. Tento krystalizační postup, při kterém bylo použito 1 litru
 10 ethanolu jako krystalizačního rozpouštědla, byl potom znovu opakován pětkrát, přičemž bylo získáno 45,1 gramu rozštěpené soli 7S,9aS-(-)-enantiomeru s S-(+)-mandlovou kyselinou o teplotě tání v rozmezí 223 až 224 °C. Celý tento podíl byl potom rozpuštěn ve dvojfázové směsi, obsahující methylenchlorid (2,5 litru) a vodu (1,4 litru), přičemž hodnota pH byla upravena na 9 (nasycený roztok uhlíčitanu sodného). Takto vzniklé vrstvy byly odděleny a vodný
 15 podíl byl extrahován 2 litry čerstvého methylenchloridu. Organické extrakty byly spojeny a tento spojený podíl byl potom sušen pomocí bezvodého síranu sodného a potom zkoncentrován ve vakuu, čímž byla získána požadovaná sloučenina, uvedená v záhlaví tohoto příkladu, která měla 7- a 9a-vodíkové substituenty v orientaci trans, ve formě bezbarvé amorfni pevné látky.

20 Výtěžek: 29,9 gramu (což je 45,4 %).
 $[\alpha]_D^{20}$ -8,65° (c=3,73, methylenchlorid).
 ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : hodnoty totožné jako u racemického aminu.

Optické rozštěpení tohoto racemického ($\pm$)-aminu na výše uvedený 7S,9aS-(-)-amin bylo
 25 potvrzeno ^{19}F NMR porovnávacími analýzami chirálního Mosherova amidového derivátu této sloučeniny s odpovídajícím derivátem jeho 7R,9aR-(+)-protipólu (produkt, připravený postupem podle příkladu 9). Pomocí rentgenové difrakční analýzy jednoho krystalu tohoto uvedeného Mosherova amidového derivátu bylo potvrzeno absolutní stereochemické uspořádání u obou produktů, uvedených v příkladu 9.

Příklad 9

35 Postup přípravy opticky aktivního (7R, 9aR)-7-(2-aminoethyl)-2-(benzo[d]isoxazol-3-yl)perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

Podle tohoto příkladu byl roztok, obsahující racemický amin, připravený postupem podle příkladu 7 (v množství 1,40 gramu, což představuje 3,79 mmol), a R-(-)-mandlové kyseliny (v množství 577 miligramů, což představuje 3,79 mmol) v ethanolu (24 mililitrů) ponechán stát
 40 při teplotě okolí po dobu 18 hodin, přičemž během tohoto časového intervalu se vytvořila hutná krystalová hmota. Tato krystalická pevná látka byla zfiltrována, promyta diethyletherem a usušena za použití vakua (získáno 270 miligramů produktu). Celý podíl tohoto produktu byl potom rozpuštěn v horkém ethanolu (5 mililitrů). Takto získaný roztok byl zkoncentrován za použití vakua na objem 4 mililitry a potom byl ponechán stát při teplotě okolí po dobu 18 hodin
 45 za účelem dokončení krystalizace. Získaná krystalická hmota byla potom zfiltrována, promyta diethyletherem a usušena za použití vakua, čímž byla získána sůl uvedené 7R,9aR-(+)-aminové sloučeniny, uvedené v záhlaví tohoto příkladu, s R-(-)-mandlovou kyselinou.

Výtěžek: 107 miligramů (což je 12,5 %).
 50 Teplota tání: 218 - 222 °C.
 $[\alpha]_D^{20}$ -19,6° (c=0,56, methanol).

Celý tento produkt byl potom rozpuštěn v dobře promíchávané směsi, obsahující methylenchlorid a vodu (8 mililitrů a 4 mililitry), přičemž hodnota pH byla upravena na 9,5 (za pomoci nasyceného vodného roztoku uhličitanu sodného). Oddělený organický podíl byl potom promyt ekvivalentním objemem vody, potom byl usušen (za pomoci bezvodého síranu sodného) a zkoncentrován za použití vakua, čímž byl získán rozštěpený pravotočivý amin ve formě bezbarvé amorfni pevné látky.

Celkový výtěžek: 51 miligramů (což je 7,3 %).

- 10 TLC Rf (objemový poměr methylenchlorid/methanol/koncentrovaný vodný roztok amoniaku = 9 : 1 : 0,1; postřik jodoplatičitanem): 0,28.
 $[\alpha]_D^{20} +7,86^\circ$ (c=1,22, methylenchlorid).

15 Příklad 10

Postup přípravy racemického (7S*,9aS*)-2-(benzo[d]isoxazol-3-yl)perhydro-7-(2-(3,3-tetramethylglutarimido)ethyl)-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

- 20 Podle tohoto provedení byla směs, obsahující racemickou aminovou sloučeninu, připravenou postupem podle příkladu 7 (v množství 465 miligramů, což představuje 1,54 mmol), a anhydrid kyseliny 3,3-tetramethylglutarové (v množství 290 miligramů, což představuje 1,70 mmol, Aldrich Chemical Co.) v xylenech (6 mililitrů, teplota varu v rozmezí 139 - 144 °C) intenzivně zahřívána pod zpětným chladičem při teplotě varu rozpouštědla po dobu 18 hodin. Získaný
 25 xylenový roztok byl potom opatrným způsobem dekantováním oddělen od nerozpustného dehtovitého podílu, který se vytvořil během výše uvedené reakce, přičemž tento dehtový podíl byl potom opatrným způsobem extrahován čerstvým podílem xylenů (4 mililitry). Xylenové podíly byly potom spojeny a tento spojený podíl byl zkoncentrován za použití vakua za vzniku oleje (výtěžek 0,65 gramů). Mžikovou chromatografickou metodou (20 gramů silikagelu, rozměr
 30 částic 32-63 mesh; jako elučního činidla bylo na počátku použito směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 1 : 1, přičemž v další fázi klesal obsah hexanu v tomto elučním systému v průběhu provádění chromatografického zpracovávání až k čistému ethylacetátu na konci tohoto postupu) byla zpracováním celého výše uvedeného podílu získána požadovaná sloučenina, uvedená v záhlaví tohoto příkladu, ve formě bezbarvé amorfni pevné látky.

35

Výtěžek: 75 miligramů (což je 10,8 %).

TLC Rf (ethylacetát jako eluční činidlo; postřik manganistanem draselným): 0,25.

40 Příklad 11

Postup přípravy racemického (7S*,9aS*)-2-(benzo[d]isoxazol-3-yl)perhydro-7-(2-(3,3-trimethylglutarimido)ethyl)-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

- 45 Podle tohoto provedení byla směs, která obsahovala racemický aminový produkt, získaný postupem podle příkladu 7 (v množství 98 miligramů, což představuje 0,326 mmol), a anhydrid kyseliny 3,3-tetramethylglutarové (v množství 55 miligramů, což představuje 0,359 mmol) v "xylenech" (v množství 4,0 mililitry; teplota varu v rozmezí od 139 do 144 °C) promíchávána a zahřívána při teplotě 150 °C po dobu 15 minut. Xylenové rozpouštědlo bylo potom opatrně
 50 odstraněno ve vakuu (při této operaci nastalo značné pění), čímž byl získán surový meziprodukt, kterým byl necyklizovaný amid kyseliny, ve formě jantarové pevné látky. V další fázi byla provedena dehydratační cyklizace celého podílu tohoto vzorku v anhydridu kyseliny octové (v množství 1,0 mililitr) zahříváním této reakční směsi na teplotu v rozmezí od 100 do

110 °C po dobu 2,5 hodiny. Zkoncentrováním této směsi ve vakuu byl získán pevný zbytek, který byl krystalován z isopropanolu, čímž byla získána požadovaná sloučenina, uvedená v záhlaví tohoto příkladu.

5 Výtěžek: 48,0 miligramů (což je 33,7 %).

Teplota tání: 163,9 - 165,3 °C.

¹³C NMR (CDCl₃) δ:

171,7, 164,0, 161,0, 129,5, 122,2 (2), 116,0, 110,5, 61,3, 60,2, 54,2, 53,7, 48,2, 44,9, 37,4, 35,1, 34,1, 32,7, 31,1, 30,4, 29,3, 14,7.

10

Příklad 12

15 Postup přípravy opticky aktivního (7S, 9aS)-2-(benzo[d]isoxazol-3-yl)perhydro-7-(2-(3,3-tetramethylenglutarimido)ethyl)-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

Podle tohoto provedení byla směs, která obsahovala 7S,9aS-(-)-aminový produkt, připravený postupem podle příkladu 8 (v množství 1,53 gramu, což představuje 5,09 mmol), a anhydrid kyseliny 3,3-tetramethylenglutarové (v množství 0,94 gramu, což představuje 5,59 mmol; Aldrich Chemical Co.) v xylenech (v množství 60 mililitrů; teplota varu v rozmezí od 139 do 144 °C), promíchávána a zahřívána při teplotě 150 °C po dobu 15 minut. V další fázi byly xyleny opatrným způsobem odstraněny ve vakuu (při této operaci nastalo značné pění reakční směsi), čímž byl získán surový necyklizovaný amid kyseliny ve formě jantarové pevné látky [TLC R_f (objemový poměr methylenchlorid/methanol = 9 : 1; postřik jodoplatičitanem): 0,45], který byl dostatečně čistý pro přípravu imidové sloučeniny a nepotřeboval další čištění. Celý podíl tohoto vzorku byl potom promícháván a zahříván v anhydridu kyseliny octové (42 mililitrů) při teplotě v rozmezí od 100 do 110 °C po dobu 2,5 hodiny. Takto získaná reakční směs byla potom zkoncentrována ve vakuu, čímž byl získán pevný podíl, který byl zpracován dobře promíchávanou směsí methylenchloridu a vody (v množství 60 mililitrů a 50 mililitrů), přičemž hodnota pH byla upravena na 9,5 (pomocí nasyceného vodného roztoku uhličitanu sodného). Takto vzniklé fáze byly odděleny a vodná fáze byla extrahována ekvivalentním množstvím čerstvého methylenchloridu. Extrakční podíly byly spojeny a tento spojený podíl organických extraktů byl zkoncentrován ve vakuu, čímž byl získán podíl žluté pevné látky. Zpracováním celého podílu tohoto vzorku mžikovou chromatografickou metodou (silikagel v množství 30 gramů, rozměr částic 32-63 mesh; jako elučního činidla použito zpočátku methylenchloridu a potom byl přidáván methanol ke zvýšení polaroty tohoto elučního systému až na konečný objemový poměr methylenchlorid/methanol, odpovídající 97 : 3) byla získána čistá (prováděná TLC analýza za pomoci různých elučních systémů; postřik manganistanem draselným) konečná sloučenina, uvedená v záhlaví tohoto příkladu, ve formě bezbarvé amorfnní pevné látky.

40

Výtěžek: 1,40 gramu (což je 61 %).

[α]_D²⁰ -4,6° (c=2,3, methylenchlorid).

TLC R_f (ethylacetát; postřik manganistanem draselným): 0,25.

HRMS m/z 450,2639 (M, C₂₆H₃₄O₃N₄).

45 ¹³C NMR (CDCl₃) δ:

172,1, 164,0, 161,1, 129,5, 122,2 (2), 116,2, 110,5, 61,3, 60,2, 54,2, 53,7, 48,2, 44,9, 39,5, 37,5, 37,4, 34,2, 32,6, 30,4, 29,3, 24,2.

50 V dalším postupu bylo 230 gramů vzorku tohoto amorfnního produktu dvakrát krystalováno z isopropanolu (dvoumililitrové podíly), čímž bylo získáno 150 miligramů bezbarvých krystalků (výtěžek 62,2 %) o teplotě tání v rozmezí 157 - 158 °C. Spektroskopické vlastnosti a optická otáčivost amorfnního a krystalického materiálu byly totožné. Produkt byl podroben enantiomerně selektivní kvantitativní vysoceúčinné kapalinové chromatografii (HPLC) v koloně Chiral Type

AGP (α_1 -glykoprotein; mobilní fáze: 0,01 M vodný roztok dihydrogenfosforečnanu draselného, acetonitrilu a dimethyloktylaminu v poměru 900 : 100 : 0,2; průtoková rychlost: 0,9 mililitrů/-minutu; ultračervený HPLC detektor při vlnové délce 215 nm). Touto analýzou byla zjištěna optická čistota sloučeniny, připravené postupem podle tohoto příkladu ≥ 95 %.

5

Příklad 13

Postup přípravy mesylátové soli.

10

Podle tohoto provedení bylo 69,6 miligramu (což odpovídá 0,154 mmol) amorfního produktu, získaného postupem podle příkladu 12, rozpuštěno v ethylesteru kyseliny octové (1 mililitr). K tomuto roztoku byla potom přidána methansulfonová kyselina (v množství 16,6 miligramu, což je 0,170 mmol; Aldrich Chemical Co.) a takto získaný roztok byl potom promícháván po dobu 2 hodin při teplotě okolí, přičemž během tohoto časového intervalu se vytvořila hutná krystalická hmota. Takto získaný produkt byl zfiltrován, promyt diethyletherem a potom usušen za použití vakua, čímž byla získána monomesylátová sůl požadované sloučeniny, uvedené v záhlaví příkladu 12, ve formě bezbarvých jehliček.

Výtěžek: 54 miligramů (což je 63,9 %).

Teplota tání: 211 - 212 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ -3,7° (c=2,1, methylenchlorid).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ :

172,5, 164,2, 159,7, 130,2, 123,1, 121,4, 115,3, 110,7, 61,4, 59,6, 52,3, 50,5, 45,7, 44,6, 39,6, 37,5, 36,0, 31,4, 31,1, 28,6, 26,1, 24,2.

25

Tento postup byl opakován ve větším měřítku (468 miligramů, což je 1,04 mmol), čímž byl získán stejný krystalický produkt (500 miligramů) ve výtěžku 88 %.

Optická čistota této monomesylátové soli byla zjišťována kvantitativní enantiomerně selektivní HPLC analýzou, která byla popsána v příkladu 12, přičemž byla zjištěna hodnota ≥ 98 %.

30

Příklad 14

35

Postup přípravy opticky aktivního (7R,9aR)-2-(benzo[d]isoxazol-3-yl)perhydro-7-(2-(3,3-tetramethylglutarimido)ethyl)-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

Podle tohoto příkladu bylo použito stejného postupu, jako v příkladu 12, přičemž tímto způsobem byl pravotočivý amin, získaný postupem podle příkladu 9 (v množství 25 miligramů, což odpovídá 0,083 mmol), převeden na požadovanou sloučeninu, uvedenou v záhlaví tohoto příkladu, ve formě bezbarvé amorfní pevné látky.

40

Výtěžek: 15 miligramů (což je 40 %).

TLC Rf (ethylacetát; postřík manganistanem draselným): 0,25.

45

$[\alpha]_D^{20}$ +3,63° (c=0,77, methylenchlorid).

Optická čistota sloučeniny, připravené postupem podle tohoto příkladu, byla zjišťována kvantitativní enantiomerně selektivní HPLC analýzou, která byla popsána v příkladu 12, přičemž byla zjištěna hodnota ≥ 95 %.

50

Příklad 15

Postup přípravy racemického (7S*,9aS*)-2-(benzo[d]isoxazol-3-yl)perhydro-7-(2-(cyklohexylmethylkarbonylamino)ethyl)-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

5

Podle tohoto provedení byly k dobře promíchávanému roztoku, který obsahoval cyklohexyloctovou kyselinu (v množství 35 miligramů, což představuje 0,25 mmol; Aldrich Chemical Co.) v bezvodém methylenchloridu (2 mililitry), přidány 1-hydroxybenzotriazol (v množství 37 miligramů, což je 0,25 mmol), metho-p-toluensulfonát 1-cyklohexyl-3-(2-morfolinethyl)karbodiimidu (v množství 145 miligramů, což představuje 0,34 mmol; Aldrich Chemical Co.) a aminový produkt, připravený postupem podle příkladu 7 (v množství 51 miligramů, což představuje 0,17 mmol), přičemž takto získaná výsledná reakční směs byla potom promíchávána při teplotě okolí po dobu 18 hodin. Použité rozpouštědlo bylo potom odstraněno za použití vakua a získaný zbytek byl zpracován v dobře promíchávané směsi methylenchloridu a vody (každá z uvedených látek byla obsažena v množství 10 mililitrů), přičemž hodnota pH byla upravena na 9 (pomocí nasyceného vodného roztoku uhličitanu sodného). Oddělená organická fáze byla potom zkoncentrována za použití vakua, čímž byl získán pevný produkt. Celý takto získaný vzorek byl potom podroben zpracování mřížkovou chromatografickou metodou (2,0 gramy silikagelu, rozměr částic 32-63 mesh; eluování směsí methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 97 : 3), čímž byla získána požadovaná sloučenina, uvedená v záhlaví tohoto příkladu, ve formě amorfní pevné látky.

15

20

Výtěžek: 12 miligramů (což je 17 %).

25

TLC R_f (objemový poměr methylenchloridu a methanolu = 9 : 1; postřík manganistanem draselným): 0,40.

HRMS m/z 424,2854 (M, C₂₅H₃₆O₂N₄).

Příklad 16

30

Postup přípravy racemického (7S*,9aS*)-2-(benzo[d]isoxazol-3-yl)perhydro-7-(2-(2-thenoylamino)ethyl)-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

35

40

45

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byl roztok, který obsahoval aminovou sloučeninu, získanou postupem podle příkladu 7 (v množství 100 miligramů, což představuje 0,33 mmol), dále triethylamin (v množství 0,051 mililitru, neboli 37,2 miligramu, což odpovídá 0,37 mmol) a 2-thenoylchlorid (v množství 0,039 mililitru, neboli 53,5 miligramu, což odpovídá 0,37 mmol; Aldrich Chemical Co.) v bezvodém methylenchloridu (5,0 mililitrů), promíchávan při teplotě okolí po dobu 1 hodiny. Potom byl přidán ekvivalentní objem vody a hodnota pH této dobře promíchávané směsi byla upravena na 9,5 (za pomoci nasyceného vodného roztoku uhličitanu sodného). Vzniklé fáze byly odděleny a vodný podíl byl extrahován ekvivalentním objemem čerstvého methylenchloridu. Organické extrakty byly spojeny a tento spojený podíl byl promyt vodou (10 mililitrů), potom byl sušen (za pomoci bezvodého síranu sodného) a nakonec zkoncentrován ve vakuu za vzniku pevné látky. Celý podíl takto získaného vzorku byl potom zpracován mřížkovou chromatografickou metodou (3,8 gramu silikagelu, rozměr částic 32-63 mesh; eluční činidlo ethylacetát), čímž byla získána požadovaná sloučenina, uvedená v záhlaví tohoto příkladu, ve formě bezbarvé amorfní pevné látky.

Výtěžek: 16,8 miligramu (což je 12,3 %).

50

TLC R_f (objemový poměr methylenchlorid/methanol = 9 : 1; postřík manganistanem draselným): 0,51.

HRMS 410,1759 odpovídá iontu C₂₂H₂₆N₄O₂S.

Příklad 17

Postup přípravy racemického (7R*,9aS*)-2-(benzo[d]isoxazol-3-yl)perhydro-7-((3,3-tetramethylglutarimido)methyl)-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

5

Podle tohoto provedení bylo postupováno tak, že byl 3,3-tetramethylglutarimid (v množství 18,3 miligramu, což představuje 0,11 mmol) přidán k dobře promíchávané suspenzi hydridu sodného (4,4 miligramu ve formě 60% disperze hydridu sodného v minerálním oleji; 2,64 miligramu hydridu sodného což je 0,11 mmol) v bezvodém N,N-dimethylformamidu (DMF, 0,5 mililitru). Takto získaná reakční směs byla potom promíchávána a zahřívána při teplotě 60 °C pod atmosférou dusíku po dobu 20 minut. K této reakční směsi byl potom přidán roztok, obsahující mesylátovou sloučeninu, získanou postupem podle příkladu 5 (v množství 20 miligramů, což představuje 0,55 mmol), v bezvodém dimethylformamidu (1,0 mililitr) a takto vzniklá reakční směs byla promíchávána při teplotě 100 °C po dobu 6 hodin. Použité rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu a získaný zbytek byl zpracován dobře promíchávanou směsí, obsahující methylenchlorid a vodu (15 mililitrů každé této uvedené složky), přičemž hodnota pH byla upravena na 10 (pomocí nasyceného vodného roztoku uhličitanu sodného). Organická fáze byla oddělena, zpracována aktivním uhlím a zfiltrována, potom byl získaný podíl filtrátu usušen (za pomoci bezvodého síranu sodného) a nakonec zkoncentrován za použití vakua, čímž byla získána bezbarvá amorfní pevná látka. Celý tento vzorek byl potom krystalován z isopropanolu, čímž byla získána požadovaná sloučenina, uvedená v záhlaví tohoto příkladu.

15

20

Výtěžek: 13,2 miligramu (což je 55 %).

Teplota tání: 208 - 209 °C.

25

HRMS 436,2466 což odpovídá iontu C₂₅H₃₂N₄O₃.

Příklad 18

Postup přípravy racemického (7R*,9aS*)-7-(azidomethyl)-2-(benzo[d]isoxazol-3-yl)perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

30

Podle tohoto provedení byla směs, která obsahovala mesylátovou sloučeninu, připravenou postupem podle příkladu 5 (v množství 473 miligramy, což odpovídá 1,29 mmol), a azid sodný (v množství 170 miligramů, což představuje 2,58 mmol) v bezvodém N,N-dimethylformamidu (5,0 mililitrů), promíchávána při teplotě 100 °C po dobu 17 hodin. Takto získaná heterogenní reakční směs byla potom zkoncentrována za použití vakua, čímž byl získán olejový zbytek, který byl potom zpracován dobře promíchávanou směsí, obsahující methylenchlorid a vodu (každá složka v množství 20 mililitrů), přičemž hodnota pH této směsi byla upravena na 11,5 (za pomoci nasyceného vodného roztoku uhličitanu sodného). Vzniklá organická fáze byla potom oddělena, usušena za pomoci bezvodého síranu sodného a zkoncentrována ve vakuu, čímž byla získána požadovaná sloučenina, uvedená v záhlaví tohoto příkladu, ve které byly 7- a 9a-vodíkové atomy v orientaci trans, ve formě světle žluté amorfní pevné látky.

35

40

45

Výtěžek: 370 miligramů (což je 91,2 %).

TLC R_f (objemový poměr ethylacetát/methanol/koncentrovaný vodný roztok amoniaku = 9 : 2 : 0,2; postřík manganistanem draselným): 0,78.

50

Stejným způsobem jako je uvedeno shora byl (8R*,9aS*)-8-(methansulfonyloxymethyl)ový produkt, získaný postupem podle příkladu 39, převeden na odpovídající (8R*,9aS*)-8-(aminomethyl)ový derivát, ve kterém jsou 8- a 9a-vodíkové atomy orientovány cis.

Příklad 19

Postup přípravy racemického (7S*,9aS*)-7-(aminomethyl)-2-(benzo[d]isoxazol-3-yl)perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

5

Podle tohoto provedení byl roztok, obsahující azidovou sloučeninu, získanou postupem podle příkladu 18, ve směsi ethanolu a methanolu (v množství 2 mililitry a 1 mililitr), hydrogenován v Parrově aparatuře (za tlaku 345 kPa a v přítomnosti 26 miligramů 5 %-ního palladia na uhlíku jak katalyzátoru) po dobu 2,5 hodiny. Použitý katalyzátor byl potom odfiltrován pod atmosférou dusíku, přičemž získaný filtrát byl zkoncentrován ve vakuu, čímž byl získán požadovaný produkt, uvedený v záhlaví, ve formě bezbarvé amorfni pevné látky.

10

Výtěžek: 50 miligramů (což je 99 %).

TLC Rf (objemový poměr ethylacetát/methanol/koncentrovaný vodný roztok amoniaku = 9 : 2 : 0,2; postřik manganistanem draselným): 0,15.

15

¹³C NMR (CDCl₃) δ:

164,0, 161,0, 129,5, 122,3, 122,2, 116,1, 110,4, 60,3, 59,6, 54,2, 53,7, 48,2, 46,4, 39,6, 29,0, 28,2.

20

Stejným způsobem jako bylo uvedeno shora byl odpovídající 8-(azidomethyl)ový derivát převeden na odpovídající 8-(aminomethyl)ový derivát.

Příklad 20

25

Postup přípravy racemického (7R*,9aS*)-2-(benzo[d]isoxazol-3-yl)perhydro-7-((3,3-tetramethylenlutarimido)methyl)-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

Podle tohoto příkladu byla reakční směs, která obsahovala aminovou sloučeninu, připravenou postupem podle příkladu 19 (v množství 31 miligramů, což představuje 0,11 mmol), a anhydrid 3,3-tetramethylenlutarové kyseliny (v množství 20 miligramů, což představuje 0,12 mmol; Aldrich Chemical Co.) v xylenech (1,0 mililitr, teplota varu v rozmezí 139 - 144 °C), promíchávána a zahřívána při teplotě 105 °C po dobu 10 minut. Po ochlazení na teplotu okolí byly použité xyleny opatrným způsobem odstraněny ve vakuu (nastalo značné pění), čímž byl získán necyklizovaný amid kyseliny jako meziprodukt ve formě bezbarvé pevné látky [TLC Rf (objemový poměr methylenchlorid/methanol = 9 : 1; postřik manganistanem draselným) : 0,39], který byl potom použit k přípravě imidové sloučeniny bez dalšího čištění. Celý podíl tohoto vzorku byl potom promícháván při teplotě 105 °C v anhydridu kyseliny octové (2,0 mililitry) po dobu 3 hodin. Přbytek anhydridu kyseliny octové byl odstraněn za použití vakua, čímž byl získán pevný zbytek, který byl potom zpracován v dobře promíchávané směsi, obsahující methylenchlorid a vodu (obsažené v množství 10 mililitrů a 5 mililitrů), přičemž hodnota pH této reakční směsi byla upravena na 9 (za pomoci nasyceného vodného roztoku uhličitany sodného). Získaná organická fáze byla potom sušena (za pomoci bezvodého síranu sodného) a zkoncentrována ve vakuu, čímž byl získán pevný produkt (v množství 33 miligramy). Celý podíl tohoto vzorku byl potom podroben zpracování mžikovou chromatografickou metodou (550 miligramů silikagelu, rozměr částic 32-63 mesh; jako elučního činidla bylo zpočátku použito methylenchloridu, přičemž potom byla zvýšena polarita tohoto elučního systému přidáním methanolu až na konečný objemový poměr methylenchlorid/methanol 98 : 2), čímž byla získána požadovaná sloučenina, uvedená v záhlaví tohoto příkladu, ve formě bezbarvé amorfni pevné látky.

50

Výtěžek: 16,4 miligramu (což je 34,8 %).

TLC Rf (objemový poměr methylenchlorid/methanol = 9 : 1; postřik manganistanem draselným): 0,42.

HRMS m/z 436,2466 (M, C₂₅H₃₂O₃N₄).

¹³C NMR (CDCl₃) δ:

175,4, 164,0, 161,1, 129,5, 122,2, 122,1, 116,2, 110,5, 60,0, 59,6, 54,3, 53,7, 48,2, 44,9, 42,8, 39,4, 37,7, 35,9, 29,1, 28,4, 24,3.

5

Vzorek tohoto čistého amorfního produktu snadno krystaloval z isopropanolu (teplota tání 208 - 209 °C). Tento krystalický produkt byl totožný ve všech aspektech s produktem, připraveným postupem podle příkladu 17.

10

Příklad 21

Postup přípravy racemického (7R*,9aS*)-7-(cyklohexylmethylkarbonylaminomethyl)-2-(benzo[d]isoxazol-3-yl)perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

15

Podle tohoto provedení byly k dobře promíchávanému roztoku, který obsahoval cyklohexyloctovou kyselinu (v množství 23 miligramy, což představuje 0,16 mmol; Aldrich Chemical Co.) v bezvodém methylenchloridu (1 mililitr), přidány 1-hydroxybenzotriazol (25 miligramů, což představuje 0,16 mmol), metho-p-toluensulfonát 1-cyklohexyl-3-(2-morfolinethyl)karbodiimidu (v množství 100 miligramů, což představuje 0,25 mmol) a aminová sloučenina, připravená postupem podle příkladu 19 (v množství 36 miligramů, což představuje 0,13 mmol). Takto získaná reakční směs byla potom promíchávána při teplotě okolí po dobu 18 hodin. Použité rozpouštědlo bylo odstraněno za použití vakua a získaný zbytek byl zpracován v dobře promíchávané směsi, obsahující methylenchlorid a vodu (každá složka v množství 10 mililitrů), přičemž hodnota pH této směsi byla upravena na 9 (za pomoci nasyceného vodného roztoku uhličitanu sodného). Oddělená organická fáze byla potom zkoncentrována za použití vakua, čímž byl získán pevný zbytek. Celý podíl této pevné látky byl potom podroben zpracování chromatografickou metodou (2,0 gramy silikagelu, rozměr částic 32-63 mesh; jako elučního činidla bylo použito směsi ethylacetát/methanol v objemovém poměru 9 : 1), čímž byla získána požadovaná sloučenina, uvedená v záhlaví, ve formě bezbarvé amorfní pevné látky.

30

Výtěžek: 10 miligramů (což je 19,5 %).

TLC R_f (objemový poměr methylenchlorid/methanol = 9 : 1; postřík manganistanem draselným): 0,43.

35

HRMS 410,2684 odpovídá iontu C₂₄H₃₄N₄O₂.

Příklad 22

40

Postup přípravy racemického (7S*,9aS*)-2-(benzo[d]isoxazol-3-yl)-7-(4-(4-fluorbenzoyl)piperidinmethyl)perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

45

Podle tohoto příkladu byl k roztoku, který obsahoval 7-(p-fluorbenzoyl)piperidin (v množství 11,9 miligramů, což představuje 0,058 mmol) v methylisobutylketonu (0,2 mililitru), přidán uhličitán sodný (v množství 15,2 miligramů, což představuje 0,14 mmol), jodid draselný (1 miligram) a roztok, obsahující mesylátový produkt, připravený postupem podle příkladu 5 (21 miligramů, což představuje 0,058 mmol) v methylisobutylketonu (0,3 mililitru), přičemž takto získaná výsledná reakční směs byla zahřívána pod zpětným chladičem při teplotě varu použitého rozpouštědla po dobu 4 hodin. Použité rozpouštědlo bylo odstraněno za použití vakua, přičemž získaný zbytek byl rozpuštěn v dobře promíchávané směsi methylenchloridu a vody (jednotlivé složky obsaženy v množství 20 mililitrů a 10 mililitrů) o hodnotě pH 11. Jednotlivé fáze byly potom odděleny a vodný podíl byl extrahován dvakrát 25 mililitry čerstvého methylenchloridu. Organické extrakty byly spojeny, přičemž spojený podíl organických extraktů byl

50

potom zpracován aktivním uhlím, potom byl usušen (za pomoci bezvodého síranu sodného) a zkoncentrován ve vakuu, čímž byla získána bezbarvá pevná látka. Celý podíl tohoto vzorku byl potom krystalován z isopropanolu, čímž byla získána požadovaná sloučenina, uvedená v záhlaví.

5 Výtěžek: 13,9 miligramu (což je 56,7 %).

Teplota tání: 179 - 181 °C.

TLC R_f (objemový poměr ethylacetát/methanol = 9 : 1; postřík manganistanem draselným): 0,17.

10 Příklad 23

Postup přípravy racemického (7S*,9aS*)-2-(benzo[d]isoxazol-3-yl)perhydro-7-(2,2-di(methoxykarbonyl)ethyl)-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

15 Podle tohoto provedení se postupovalo tak, že k roztoku, který obsahoval dimethylester kyseliny malonové (v množství 2,054 gramu, což představuje 15,5 mmol) v bezvodém N,N-dimethylformamidu (80 mililitrů), byl přidán hydrid sodný (v množství 0,77 gramu ve formě 60 %-ní disperze v minerálním oleji; hydrid sodný v množství 462 miligramů, což představuje 19,3 mmol) a takto získaná reakční směs byla promíchávána a zahřívána při teplotě 55 °C po
20 dobu 1 hodiny. Potom byl k této reakční směsi přidán mesylátový produkt, získaný postupem podle příkladu 5 (v množství 5,44 gramu, což představuje 14,9 mmol), přičemž takto získaná výsledná reakční směs byla potom promíchávána a zahřívána při teplotě 100 °C po dobu 42 hodin. Použité rozpouštědlo bylo potom odstraněno za použití vakua, přičemž byl získán pevný zbytek, který byl potom rozpuštěn v dobře promíchávané dvoufázové směsi, obsahující
25 methylenchlorid a nasycený vodný roztok hydrogenuhlíčitanu (každá složka obsažena v množství 150 mililitrů, pH = 8,9). Organická fáze byla potom oddělena, promyta postupně ekvivalentními objemy vody a solanky, dále byl tento podíl usušen (za pomoci bezvodého síranu sodného) a zkoncentrován ve vakuu, čímž byla získána pevná látka. Celý podíl tohoto vzorku byl potom vložen do teplého ethylesteru kyseliny octové. Potom byl přidáván k tomuto roztoku hexan,
30 dokud se roztok nezakalil. Po tříhodinovém stání při teplotě místnosti vykrystaloval požadovaný produkt, uvedený v záhlaví tohoto příkladu.

Výtěžek: 2,60 gramu (což je 43,6 %).

Teplota tání: 134 - 138 °C.

35 TLC R_f (ethylacetát; postřík manganistanem draselným): 0,36.

Příklad 24

40 Postup přípravy racemického (7S*,9aS*)-2-(benzo[d]isoxazol-3-yl)perhydro-7-(3-(methansulfonyloxy)propyl)-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

Podle tohoto provedení byl dimethylmalonátový derivát, získaný postupem podle příkladu 23 (v množství 0,65 gramu, což představuje 1,62 mmol), intenzivním způsobem zahříván pod
45 zpětným chladičem při teplotě varu použitého rozpouštědla v koncentrované kyselině chlorovodíkové po dobu 3 hodin. Hodnota pH takto získané reakční směsi (ochlazené na teplotu okolí) byla potom upravena na 6,8 přidávkem 10 %-ního vodného roztoku hydroxidu lithného, přičemž tento přírůstek byl proveden po kapkách. Zkoncentrováním takto získané směsi ve vakuu byl získán meziprodukt ve formě surové lithné soli racemického (7S*,9aS*)-7-(2-karboxymethyl)perhydro-2-(benzo[d]isoxazol-3-yl)-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu v pevném stavu. Celý
50 podíl tohoto vzorku byl potom promícháván po dobu 18 hodin ve směsi methanolu a koncentrované kyseliny sírové (jednotlivé složky obsaženy v množství 7,0 mililitrů a 0,12 mililitru). Zkoncentrováním tohoto podílu ve vakuu byl získán zbytek ve formě oleje, který byl potom rozpuštěn ve dvoufázové směsi ethylesteru kyseliny octové a nasyceného vodného roztoku

hydrogenuhlčitanu sodného (jednotlivé složky obsaženy v množství 25 mililitrů; hodnota pH této směsi byla upravena na 7,8). Organická fáze byla potom oddělena a zkoncentrována za použití vakua, čímž byl získán olejový zbytek (v množství 0,48 gramu). Celý podíl tohoto vzorku byl potom zpracován mžikovou chromatografickou metodou (25 gramů silikagelu, rozměr částic 32-63 mesh; jako elučního činidla použito na počátku methylenchloridu a nakonec směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 97 : 3), čímž byl získán odpovídající čistý methylester ve formě bezbarvého oleje.

Výtěžek: 0,23 gramu (což je 41,8 %).
 10 TLC Rf (ethylacetát; postřík manganistanem draselným): 0,20.
¹³C NMR (CDCl₃) δ:
 174,0, 164,0, 161,0, 129,5, 122,3, 122,1, 116,1, 110,5, 61,3, 60,2, 54,1, 53,7, 51,6, 48,2, 36,6, 31,5, 30,2, 29,5, 29,2.

15 Reakční směs, obsahující tento methylester (v množství 23 miligramů, což odpovídá 0,07 mmol) a lithiualuminiumhydrid (v množství 0,167 mililitru 1,0 M roztoku v tetrahydrofuranu; 0,17 mmol lithiualuminiumhydridu) v bezvodém tetrahydrofuranu (0,5 mililitru) byla potom zahřívána pod zpětným chladičem při teplotě varu rozpouštědla po dobu 4 hodin. Tato reakční směs byla potom ochlazena na teplotu okolí a potom byla zpracována roztokem, obsahujícím
 20 methanol (7 kapek) a tetrahydrofuran (5 mililitrů). Anorganické složky byly zfiltrány a získaný filtrát byl zkoncentrován ve vakuu, čímž byl získán odpovídající alkoholový produkt, to znamená racemický (7S*,9aS*)-2-(benzo[d]isoxazol-3-yl)perhydro-7-(3-hydroxypropyl)-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin ve formě bezbarvé amorfni pevné látky.

25 Výtěžek: 15,9 miligramu (což je 75,4 %).
 TLC Rf (objemový poměr methylenchlorid/methanol = 9 : 1; postřík manganistanem draselným): 0,35.
¹³C NMR (CD₃OD) δ:
 165,1, 162,2, 161,2, 123,8, 123,7, 116,9, 111,0, 63,0, 62,5, 61,7, 55,0, 54,3, 48,9, 36,7, 31,6,
 30 31,4, 30,6, 29,9.

Stejným způsobem, jako je uvedeno v příkladu 5, byl tento alkohol (v množství 20 miligramů, což představuje 0,06 mmol) převeden na požadovaný mesylátový ester, uvedený v záhlaví tohoto příkladu, který byl oddělen ve formě amorfni pevné látky v kvantitativním výtěžku.

35 TLC Rf (ethylacetát, postřík manganistanem draselným): 0,17.

40 Příklad 25

Postup přípravy racemického (7R*,9aS*)-2-(6-chlorbenzo[d]isoxazol-3-yl)perhydro-7-(hydroxymethyl)-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

45 Stejným způsobem, jako je uvedeno v příkladu 4, byly podle tohoto provedení alkohol-amin, připravený postupem podle příkladu 3 (v množství 203 miligramů, což představuje 1,19 mmol), a 3,6-dichlorbenzo[d]isoxazol převedeny na požadovaný produkt, uvedený v záhlaví tohoto příkladu (výtěžek: 206 miligramů což je 53,8 %), který byl izolován ve formě světle žluté amorfni pevné látky. V tomto produktu zůstaly 7- a 9a-vodíkové substituenty v orientaci trans.

50 TLC Rf (objemový poměr methylenchlorid/methanol = 9 : 1; postřík manganistanem draselným): 0,41.
¹³C NMR (CDCl₃) δ:

164,2, 160,6, 136,1, 123,3, 122,8, 114,9, 110,8, 65,9, 60,2, 58,7, 54,1, 53,4, 48,0, 39,0, 28,8, 26,7.

5 Příklad 26

Postup přípravy racemického (7R*,9aS*)-2-(6-chlorbenzo[d]isoxazol-3-yl)perhydro-7-((3,3-tetramethylglutarimido)methyl)-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

10 Stejným způsobem, jako je uvedeno v příkladech 5 a 17, byl podle tohoto provedení alkoholový produkt, získaný postupem podle příkladu 25 (v množství 66 miligramů, což představuje 0,165 mmol), převeden na požadovanou sloučeninu uvedenou v záhlaví tohoto příkladu, která byla izolována ve formě bezbarvé pevné látky.

15 Výtěžek: 13,7 miligramu (což je 17,6 %).

TLC Rf (objemový poměr methylenchlorid/methanol = 9 : 1; postřík manganistanem draselným): 0,64.

¹³C NMR (CDCl₃) δ:

20 172,4, 164,4, 160,9, 136,0, 123,3, 122,7, 115,1, 110,8, 59,9, 59,5, 54,2, 53,6, 48,2, 44,9, 42,8, 39,4, 37,7, 35,9, 29,0, 28,3, 24,3.

Příklad 27

25 Postup přípravy racemického (7S*,9aS*)-2-(6-chlorbenzo[d]isoxazol-3-yl)perhydro-7-(hydroxymethyl)-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

Podle tohoto provedení byly stejným způsobem, jako je uvedeno v příkladu 4, racemický (7S*,9aS*)-7-(hydroxymethyl)perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin (v množství 300 miligramů, což představuje 1,76 mmol), který je rovněž označován jako cis-7-hydroxymethyl-2,3,4,6,7,8,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin a který byl připraven z dimethylesteru kyseliny cis-piperidin-2,5-dikarboxylové postupem podle "Preparations 1-5" v publikované mezinárodní patentové přihlášce PCT č. WO 90/08144, a 6-chlorbenzo[d]isoxazol, převedeny na požadovaný produkt, uvedený v záhlaví tohoto příkladu, který byl izolován ve formě bezbarvé pevné látky.

35 Výtěžek: 369 miligramů (což je 65 %).

V tomto produktu byly vodíkové atomy, přítomné v polohách 7 a 9a, orientovány cis, jak je to naznačeno uvedenou 7S*,9aS*-stereochemickou specifikací.

40 TLC Rf (objemový poměr methylenchlorid/methanol = 9 : 1; postřík manganistanem draselným): 0,30.

¹³C NMR (CDCl₃) δ:

45 164,3, 160,6, 136,1, 123,3, 122,7, 114,9, 110,8, 67,6, 60,1, 58,2, 54,1, 53,6, 48,3, 34,4, 26,9, 26,3.

Příklad 28

50 Postup přípravy racemického (7S*,9aS*)-2-(6-chlorbenzo[d]isoxazol-3-yl)perhydro-7-((3,3-tetramethylglutarimido)methyl)-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

Podle tohoto provedení byl stejnými metodami, které jsou uvedeny v příkladech 5 a 17, převeden alkoholový produkt, získaný postupem podle příkladu 27 (v množství 13,8 miligramu, což představuje 0,04 mmol) na požadovanou sloučeninu, uvedenou v záhlaví tohoto příkladu, která byla izolována ve formě bezbarvé pěny.

5

TLC Rf (objemový poměr methylenchlorid/methanol = 9 : 1; postřik manganistanem draselným): 0,73.

^{13}C NMR (CDCl_3) δ :

172,5, 164,4, 160,8, 136,0, 123,1, 122,8, 115,1, 110,8, 60,4, 58,5, 54,1, 53,6, 48,2, 45,1, 41,5,
39,4, 37,6, 32,9, 25,0, 24,8, 24,3.

10

Příklad 29

15 Postup přípravy racemického (7R*,9aS*)-2-(benzo[d]isothiazol-3-yl)perhydro-7-(hydroxymethyl)-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

Podle tohoto provedení byla směs, která obsahovala směs produktů podle přípravy 4 (v množství 230 miligramů, což představuje 1,38 mmol), která bude uvedena dále, 3-chlor-1,2-benzisothiazol (v množství 460 miligramů, což představuje 2,78 mmol), uhličitan sodný (v množství 280 miligramů, což představuje 2,78 mmol) a jodid draselný (v množství 20 miligramů) v isoamylalkoholu (5,0 mililitrů), zahřívána při teplotě varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem po dobu 18 hodin. Takto získaná reakční směs byla potom zfiltrována a získaný filtrát byl zkoncentrován ve vakuu, čímž byl získán olejový zbytek. Celý podíl tohoto olejového zbytku byl potom podroben zpracování mřížkovou chromatografickou metodou (20 gramů silikagelu, rozměr částic 32-64 mesh; eluční činidlo ethylester kyseliny octové a methanol v objemovém poměru 15 : 2), čímž byl získán požadovaný produkt, uvedený v záhlaví tohoto příkladu (odvozený od trans-piperidin-2,5-dikarboxylátového esteru, takže 7- a 9a-vodíkové substituenty jsou orientovány trans), ve formě amorfni pevné látky.

30

Výtěžek: 49 miligramů (což je 17 %).

TLC Rf (objemový poměr methylenchlorid/methanol = 9 : 1; postřik manganistanem draselným): 0,28.

MS m/z 365,1 (M, $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$).

35 ^{13}C NMR (CDCl_3) δ :

141,8, 133,0, 132,0, 127,8, 126,7, 116,8, 110,0, 66,0, 61,8, 61,6, 58,4, 55,9, 55,6, 39,0, 28,8, 26,6.

40 Příklad 30

Postup přípravy racemického (7S*,9aS*)-2-(benzo[d]isothiazol-3-yl)perhydro-7-(hydroxymethyl)-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

45 Podle tohoto provedení byla směs, která obsahovala racemický (7S*,9aS*)-7-(hydroxymethyl)-perhydro-1H-pyridopyrazin, který je rovněž označován jako cis-7-(hydroxymethyl)perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin, a který byl připraven postupem podle "Preparation 5" na str. 28 ve výše uvedené publikované mezinárodní patentové přihlášce PCT č. 90/08144 (v množství 1,62 gramu, což představuje 9,56 mmol), a dále 3-chlor-1,2-benzisothiazol (v množství 1,47 gramu, což představuje 8,69 mmol), uhličitan sodný (v množství 2,20 gramu, což představuje 19 mmol) a isoamylalkohol (8,0 mililitrů), zahřívána při teplotě varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem po dobu 18 hodin. Potom byl k této reakční směsi přidán methylenchlorid (100 mililitrů) a takto získaná reakční směs byla zfiltrována. Filtrát byl zkoncentrován ve vakuu, čímž

50

vznikl olejový zbytek. Celý tento podíl byl potom podroben zpracování mžikovou chromatografickou metodou (30 gramů silikagelu, rozměr částic 32-64 mesh; jako elučního činidla bylo na počátku použito ethylesteru kyseliny octové a v konečné fázi směsi ethylesteru kyseliny octové a methanolu v objemovém poměru 9 : 1), čímž byl získán požadovaný produkt, uvedený v záhlaví tohoto příkladu, ve formě amorfni pevné látky.

Výtěžek: 700 miligramů (což je 26,6 %).
 TLC Rf (objemový poměr methylenchlorid/methanol = 9 : 1; postřik manganistanem draselným): 0,34.
¹³C NMR (CDCl₃) δ:
 142,9, 133,5, 132,8, 127,8, 126,7, 116,7, 109,8, 65,6, 61,8, 61,6, 57,1, 56,0, 55,6, 34,7, 25,9, 25,8.

15 Příklad 31

Postup přípravy racemického (7R*,9aS*)-2-(benzyloxykarbonyl)perhydro-7-(hydroxymethyl)-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

20 Při provádění postupu podle tohoto příkladu byl k roztoku, který obsahoval produkt, připravený postupem podle příkladu 3 (v množství 640 miligramů, což představuje 3,76 mmol), ve směsi acetonu a vody (jednotlivé složky obsaženy v množství 6,3 mililitru a 2,2 mililitru), přidán roztok obsahující benzylchlormravenčan (v množství 0,61 mililitru, neboli 729 miligramů, což představuje 4,27 mmol) v acetonu (2,0 mililitry), přičemž tento přídavek byl prováděn po kapkách během několika minut, a hodnota pH této směsi byla udržována na 9,5 přerušovaným
 25 přidáváním nasyceného vodného roztoku uhličitanu sodného po kapkách. Po dokončení tohoto přídavku byla tato reakční směs promíchávána po dobu 5 minut při teplotě okolí. Použitý aceton jako rozpouštědlo byl odstraněn ve vakuu, potom byly k reakční směsi přidány ethylester kyseliny octové (60 mililitrů) a voda (30 mililitru), přičemž hodnota pH této dobře promíchávané
 30 směsi byla upravena na 9,5 (pomocí přídavku uhličitanu sodného). Oddělená organická fáze byla usušena (za pomoci bezvodého síranu sodného) a potom zkoncentrována za použití vakua, čímž byl získán olej jako zbytek (v množství 940 miligramů). Celý podíl tohoto vzorku byl potom zpracován chromatografickým způsobem [10 gramů silikagelu, rozměr částic 32-63 mesh; jako elučního činidla bylo na počátku použito ethylesteru kyseliny octové (100 mililitrů), přičemž
 35 potom bylo použito směsi ethylesteru kyseliny octové a methanolu (v množství 100 mililitrů, objemový poměr 97 : 3) a nakonec směsi ethylesteru kyseliny octové a methanolu (v množství 200 mililitrů, objemový poměr 90 : 10)], čímž byla získána požadovaná sloučenina, uvedená v záhlaví, ve formě bezbarvého oleje.

40 Výtěžek: 350 miligramů (což je 30,6 %).
 TLC Rf (objemový poměr ethylacetát/methanol/koncentrovaný vodný roztok amoniaku = 9 : 2 : 0,2) : 0,63.

45 Příklad 32

Postup přípravy racemického (7R*,9aS*)-2-(benzyloxykarbonyl)perhydro-7-((3,3-tetramethylen-glutarimido)methyl)-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

50 Při provádění postupu podle tohoto příkladu byl k ochlazenému (na teplotu 5 °C) a promíchávanému roztoku, který obsahoval N-karbobenzyloxy chráněný meziprodukt, získaný postupem podle příkladu 31 (v množství 328 miligramů, což představuje 1,07 mmol), a triethylamin (v množství 0,164 mililitru, což představuje 1,18 mmol) v methylenchloridu

(7 mililitrů), přidán roztok, obsahující methansulfonylchlorid (v množství 0,087 mililitru, což představuje 1,13 mmol), přičemž tento přídatek byl prováděn po kapkách. Získaná reakční směs byla potom promíchávána při teplotě okolí po dobu 15 minut. Potom byly přidány methylenchlorid (10 mililitrů) a voda (15 mililitrů), přičemž hodnota pH této dobře promíchávané reakční směsi byla potom upravena na 9,5 (za pomoci přídatku 1 N roztoku hydroxidu sodného). Vzniklá organická fáze byla oddělena, promyta třemi ekvivalentními objemy vody, usušena (za pomoci bezvodého síranu sodného) a zkoncentrována za použití vakua, čímž byl získán surový mesylátový ester jako meziprodukt. Celý podíl tohoto vzorku byl potom rozpuštěn v bezvodém N,N-dimethylformamidu (DMF, 2,0 mililitry) a takto získaný výsledný roztok byl přidán do roztoku sodné soli 3,3-tetramethylenglutarimidu, která byla připravena z hydridu sodného (47 miligramů ve formě 60 %-ní disperze hydridu sodného v minerálním oleji; 28,2 miligramu hydridu sodného, což odpovídá 1,18 mmol), a 3,3-tetramethylenglutarimidu (v množství 198 miligramů, což odpovídá 1,18 mmol; Aldrich Chemical Co.) v DMF (3,0 mililitry). Takto získaná směs byla promíchávána a zahřívána při teplotě 90 °C po dobu 19 hodin. Zkoncentrováním tohoto podílu ve vakuu byl získán olej, který byl rozpuštěn v dobře promíchávané směsi, obsahující ethylester kyseliny octové a vodu (každá složka obsažena v množství 30 mililitrů), přičemž hodnota pH byla upravena na 2,0 (za pomoci 6 N roztoku koncentrované kyseliny chlorovodíkové). Jednotlivé fáze byly odděleny, přičemž vodný extrakt byl promícháván s čerstvým ekvivalentním objemovým podílem ethylesteru kyseliny octové, u kterého byla hodnota pH upravena na 8,5 (za pomoci nasyceného vodného roztoku uhličitanu sodného). Oddělená organická fáze byla zkoncentrována ve vakuu, čímž byl získán olej. NMR analýzou bylo zjištěno, že požadovaný produkt je znečištěn zbytkovým 3,3-tetramethylenglutarimidem, který byl odstraněn dalším bázeickým zpracováním (použita směs methylenchloridu a vody, ve které každá složka byla obsažena v množství 30 mililitrů, přičemž hodnota pH byla upravena na 9,0 uhličitane sodným). Zkoncentrováním ve vakuu tohoto organického extraktu, který byl usušen síranem sodným, byla získána požadovaná sloučenina, uvedená v záhlaví tohoto příkladu, ve formě bezbarvého viskózního oleje.

Výtěžek: 230 miligramů (což je 47,9 %).

TLC R_f (objemový poměr methylenchlorid/methanol = 9 : 1; postřík manganistanem draselným): 0,60.

Příklad 33

Postup přípravy racemického (7R*,9aS*)-7-((3,3-tetramethylenglutarimido)methyl)perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

Podle tohoto provedení byl roztok, který obsahoval produkt, připravený postupem podle příkladu 32 (v množství 230 miligramů, což představuje 0,51 mmol), ve směsi ethanolu a methanolu (tyto složky byly obsaženy v množství 10 mililitrů a 2 mililitry), hydrogenován v Parrově zařízení (tlak vodíku 345 kPa, použito 110 miligramů 20 %-ního hydroxidu palladia na uhlíkovém katalyzátoru) po dobu 2 hodin. Použitý katalyzátor byl zfiltrován pod atmosférou dusíku, přičemž získaný filtrát byl zkoncentrován ve vakuu, čímž byla získána požadovaná sloučenina, uvedená v záhlaví, ve formě bezbarvého viskózního oleje.

Výtěžek: 150 miligramů (což je 92 %).

Příklad 34

Postup přípravy racemického (7R*,9aS*)-2-(benzo[d]isothiazol-3-yl)perhydro-7-((3,3-tetramethylenglutarimido)-methyl)-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

Podle tohoto provedení byla směs, která obsahovala produkt, získaný postupem podle příkladu 33 (v množství 90 miligramů, což představuje 0,28 mmol), 3-chlor-1,2-benzisothiazol (v množství 95,2 miligramu, což představuje 0,56 mmol) a uhličitan sodný (v množství 60 miligramů, což představuje 0,56 mmol) v isoamylalkoholu (1 mililitr), promíchávána a zahřívána při teplotě 110 °C po dobu 1 hodiny. Takto získaná reakční směs byla potom ochlazena na teplotu 50 °C a dále byl přidán další podíl 3-chlorbenzisothiazolu (v množství 95,2 miligramu, což představuje 0,56 mmol). Takto získaná reakční směs byla potom promíchávána a zahřívána při teplotě 120 °C po dobu tří hodin. Po ochlazení této reakční směsi na teplotu okolí byl přidán methylenchlorid (10 mililitrů) a směs byla zfiltrována, přičemž získaný filtrát byl zkoncentrován za použití vakua za vzniku olejového zbytku. Celý podíl tohoto olejového zbytku byl potom podroben zpracování mžikovou chromatografickou metodou (3 g silikagelu, rozměr částic 32-63 mesh; jako elučního činidla bylo použito na počátku směsi ethylesteru kyseliny octové a hexanu a na konci směsi ethylesteru kyseliny octové, methanolu a koncentrovaného vodného roztoku amoniaku v objemovém poměru 9 : 2 : 0,1), čímž byla získána požadovaná sloučenina, uvedená v záhlaví, ve formě bezbarvé amorfnní pevné látky.

Výtěžek: 25 miligramů (což je 19,7 %).

TLC Rf (objemový poměr ethylacetát/hexan = 1 : 1): 0,18.

20

Příklad 35

Postup přípravy racemického dimethylesteru kyseliny cis-1- (kyanomethyl)piperidin-2,4-dikarboxylové.

25

Podle tohoto provedení byla směs, která obsahovala produkt, připravený postupem podle přípravy 5, to znamená dimethylester dikarboxylové kyseliny (v množství 12,4 gramu, což představuje 61,6 mmol), dále bromacetonitril (v množství 5,15 mililitru, neboli 8,87 gramu, což představuje 73,9 mmol), bezvodý uhličitan sodný (v množství 26 gramů, což představuje 0,25 mol) a jodid draselný (v množství 1,73 gramu, což představuje 10,4 mol) v methylisobutylketonu (283 mililitrů), míchána a zahřívána pod zpětným chladičem při teplotě varu použitého rozpouštědla po dobu 18 hodin. Takto získaná reakční směs byla potom zfiltrována a použité rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu, přičemž zbytek byl rozpuštěn v dobře míchané směsi, obsahující methylenchlorid a vodu (tyto složky byly přítomny v množství 200 mililitrů a 100 mililitrů). Vzniklé vrstvy byly odděleny a vodný podíl byl extrahován dvakrát 100 mililitry čerstvého methylenchloridu. Organické extrakty byly spojeny a tento spojený podíl byl usušen (za pomoci bezvodého síranu sodného) a zkoncentrován ve vakuu, čímž byla získána požadovaná sloučenina, uvedená v záhlaví, ve formě viskózního oleje v kvantitativním výtěžku.

40

Výtěžek: 14,8 gramu.

TLC Rf (objemový poměr methylenchlorid/methanol = 9 : 1; postřík manganistanem draselným): 0,78.

¹³C NMR (CDCl₃) δ:

173,7, 171,8, 114,1, 62,1, 52,4, 51,9, 51,5, 43,3, 39,8, 31,7, 27,4.

45

Příklad 36

Postup přípravy racemického methylesteru kyseliny (8R*,9aS*)-4,6,7,8,9,9a-hexahydro-2H,3H-pyrido[1,2-a]pyrazin-1-on-8-karboxylové.

50

Podle tohoto příkladu byl roztok, který obsahoval produkt, získaný postupem podle příkladu 35 (v množství 14,80 gramu, což představuje 61,6 mmol), ve směsi methanolu a ethylesteru

- kyseliny octové (tyto složky obsaženy v množství 250 mililitrů a 100 mililitrů), hydrogenován v Parrově aparatuře (tlak vodíku 345 kPa; použito 25,2 gramu Raneyova niklu jako katalyzátoru) po dobu 18 hodin při teplotě místnosti. Použitý katalyzátor byl potom zfiltrován a získaný filtrát byl zkoncentrován za použití vakua, čímž byla získána amorfnní pevná látka. Krystalizací celého podíl tohoto vzorku z isopropylalkoholu byla získána požadovaná sloučenina, uvedená v záhlaví, ve formě bezbarvé krystalické pevné látky.

Výtěžek: 5,21 gramu, což je 39,9 %).

Teplota tání: 185 - 186 °C.

- 10 TLC R_f (objemový poměr methylenchlorid/methanol = 9 : 1; postřík manganistanem draselným): 0,3.

¹³C NMR (CDCl₃) δ:

174,8, 170,6, 64,2, 54,8, 51,7, 51,7, 50,8, 41,6, 40,9, 29,7, 27,6.

15

Příklad 37

Postup přípravy racemického (8R*,9aS*)-8-(hydroxymethyl)perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

- 20 Podle tohoto příkladu byl stejným způsobem, jako je uvedeno v příkladu 3, redukován produkt, získaný postupem podle příkladu 36 (v množství 5,21 gramu, což představuje 24,6 mmol), čímž byl získán požadovaný alkoholamin, uvedený v záhlaví tohoto příkladu, který byl oddělen ve formě bezbarvé amorfnní pevné látky.

- 25 Výtěžek: 3,33 gramu (což je 81 %).

TLC R_f (objemový poměr ethylacetát/methanol/koncentrovaný vodný roztok amoniaku = 1 : 1 : 0,15; postřík manganistanem draselným): 0,24.

¹³C NMR (CDCl₃) δ:

67,8, 60,4, 54,8, 54,7, 51,3, 38,3, 32,8, 30,3, 28,5.

30

Příklad 38

- 35 Postup přípravy racemického (8R*,9aS*)-2-(benzo[d]isoxazol-3-yl)perhydro-8-(hydroxymethyl)-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

- Podle tohoto provedení byla směs, obsahující alkohol-aminový produkt, získaný postupem podle příkladu 37 (v množství 20,0 gramů, což představuje 117 mmol), dále 3-chlor-1,2-benzisoxazol (v množství 36,1 gramu, což představuje 235 mmol) a 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (DBU, v množství 25,4 gramu, což představuje 25 mililitrů, neboli 167 mmol) v 2,6-lutidinu (19,6 mililitru), promíchávána a zahřívána při teplotě 140 °C po dobu 18 hodin. V další fázi tohoto postupu byl přidán další podíl DBU (v množství 25,4 gramu, neboli 25 mililitrů, což odpovídá 167 mmol) a 2,6-lutidinu (20 mililitrů), přičemž takto získaná reakční směs byla potom promíchávána při teplotě 140 °C po dobu dalších 7 hodin. Použité rozpouštědlo bylo potom odstraněno za sníženého tlaku a zbytek byl extrahován dobře promíchávanou směsí, obsahující methylenchlorid a vodu (každá z uvedených složek obsažena v množství 200 mililitrů). Oddělený vodný podíl byl extrahován dvakrát 50 mililitry čerstvého methylenchloridu. Organické extrakty byly spojeny a tento spojený podíl byl promyt třikrát ekvivalentním objemem vody, potom byl sušen (bezvodým síranem sodným) a zkoncentrován ve vakuu, čímž byla získána pevná látka.
- 50 Celý podíl této pevné látky byl potom zpracován metodou mžikové chromatografie (414 gramů silikagelu, rozměr částic 32-63 mesh; jako elučního činidla bylo použito směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 9 : 1), čímž byla získána požadovaná sloučenina, uvedená v záhlaví tohoto příkladu (ve které byly 8- a 9a-vodíkové substituenty orientovány cis), ve formě

bezbarvé amorfní pevné látky.

Výtěžek: 15,7 gramu (což je 46,7 %).

TLC R_f (objemový poměr ethylacetát/methanol = 15 : 2; postřík manganistanem draselným): 0,18.

¹³C NMR (CDCl₃) δ:

163,9, 160,9, 129,6, 122,3, 122,2, 116,0, 110,4, 67,3, 59,6, 55,0, 53,7, 53,6, 48,1, 38,1, 32,5, 28,4.

Příklad 39

Postup přípravy racemického (8R*,9aS*)-2-(benzo[d]isoxazol-3-yl)perhydro-8-(methansulfonyloxymethyl)-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byl stejným způsobem, jako je uvedeno v příkladu 5, převeden N-benzisoxazol-substituovaný alkohol, získaný postupem podle příkladu 38 (v množství 15,7 gramu, což představuje 5,46 mmol), na odpovídající požadovaný mesylát, uvedený v záhlaví tohoto příkladu, přičemž tato látka byla izolována ve formě světle žluté amorfní pevné látky.

Výtěžek: 19 gramů (což je 95 %).

TLC R_f (objemový poměr methylenchlorid/methanol = 9 : 1; postřík manganistanem draselným): 0,53.

¹³C NMR (CDCl₃) δ:

163,8, 160,9, 129,5, 122,3, 122,1, 115,9, 110,3, 73,6, 58,9, 54,3, 53,7, 53,6, 48,2, 37,2, 35,3, 31,9, 28,0.

Příklad 40

Postup přípravy racemického (8R*,9aS*)-2-(benzo[d]isoxazol-3-yl)-8-(kyanomethyl)perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byla směs, která obsahovala mesylátový produkt, získaný postupem podle příkladu 39 (v množství 2,0 gramy, což představuje 5,47 mmol), a kyanid sodný (v množství 805 miligramů, což představuje 16,4 mmol) v N,N-dimethylformamidu (32 mililitrů), promíchávána a zahřívána při teplotě 100 °C po dobu 18 hodin. Použité rozpouštědlo bylo potom odstraněno ve vakuu a získaný zbytek byl rozpuštěn v dobře promíchávané směsi, obsahující methylenchlorid a vodu (každá složka byla obsažena v množství 150 mililitrů), přičemž hodnota pH byla upravena na 9,5 (za pomoci 6 N roztoku hydroxidu sodného). Jednotlivé vrstvy byly odděleny a vodný podíl byl extrahován dvakrát 100 mililitry čerstvého methylenchloridu. Organické extrakty byly spojeny a tento spojený podíl byl sušen (pomocí bezvodého síranu sodného) a zkoncentrován ve vakuu, čímž byla získána žlutá pevná látka (v množství 1,53 gramu). Krystalizací celého podílu tohoto vzorku ze směsi isopropanolu a methylenchloridu byla získána čistá sloučenina, uvedená v záhlaví.

Výtěžek: 707 miligramů (což je 43,6 %).

Teplota tání: 164 - 166 °C.

¹³C NMR (CDCl₃) δ:

164,0, 160,9, 129,6, 122,4, 122,1, 118,2, 116,0, 110,5, 59,1, 54,6, 53,6, 53,5, 48,3, 35,1, 32,8, 31,3, 24,2.

Příklad 41

Postup přípravy racemického (8R*,9aS*)-8-(2-aminoethyl)-2-(benzo[d]isoxazol-3-yl)perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

5

Podle tohoto příkladu byl stejným způsobem, jako je uvedeno v příkladu 7, redukován nitrilový produkt, získaný postupem podle příkladu 40 (v množství 700 miligramů, což představuje 2,36 mol), čímž byla získána požadovaná sloučenina, uvedená v záhlaví tohoto příkladu, přičemž tento produkt byl izolován ve formě žlutého oleje.

10

Výtěžek: 610 miligramů (což je 86 %).

V tomto produktu byly 8- a 9a-vodíkové substituenty stále v poloze cis.

15 TLC Rf (objemový poměr ethylacetát/methanol/koncentrovaný vodný roztok amoniaku = 1 : 0,15; postřik manganistanem draselným): 0,14.

Příklad 42

20

Postup přípravy racemického (8R*,9aS*)-2-(benzo[d]isoxazol-3-yl)perhydro-8-(2,2-di(methoxykarbonyl)ethyl)-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

25 Podle tohoto příkladu byl stejným způsobem, jako je uvedeno v příkladu 23, převeden mesylátový produkt, získaný postupem podle příkladu 39 (v množství 19,0 gramů, což představuje 52 mmol), na požadovaný produkt, uvedený v záhlaví, substituovaný dimethylmalonátem, který byl izolován jako viskózní žlutý olej.

Výtěžek: 7,80 gramu, což je 37 %.

30 TLC Rf (objemový poměr methylenchlorid/methanol = 9 : 1; postřik manganistanem draselným): 0,54.

Příklad 43

35

Postup přípravy racemického (8R*,9aS*)-2-(benzo[d]isoxazol-3-yl)perhydro-8-(3-hydroxypropyl)-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

40 Podle tohoto příkladu byl stejným způsobem, jako je uvedeno v příkladu 24, převeden produkt, substituovaný dimethylmalonátem získaný postupem podle příkladu 42 (v množství 6,34 gramu, což představuje 16 mmol), na požadovaný alkoholový produkt, uvedený v záhlaví tohoto příkladu, který byl izolován ve formě viskózního žlutého oleje.

Výtěžek: 0,95 gramu (což je 18,8 %).

45 TLC Rf (objemový poměr ethylacetát/methanol/koncentrovaný vodný roztok amoniaku = 1 : 1 : 0,15; postřik manganistanem draselným): 0,64.

Příklad 44

50

Postup přípravy racemického (8R*,9aS*)-2-(benzo[d]isoxazol-3-yl)perhydro-8-(3-methansulfonyloxy)propyl)-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

Podle tohoto příkladu byl stejným způsobem, jako je uvedeno v příkladu 5, převeden alkoholový produkt, získaný postupem podle příkladu 43 (v množství 0,95 gramu, což představuje 3,01 mmol), na požadovaný produkt, uvedený v záhlaví tohoto příkladu, přičemž tato látka byla izolována ve formě žlutého oleje.

5

Výtěžek: 0,89 gramu, což je 75 %.

TLC R_f (objemový poměr methylenchlorid/methanol = 9 : 1; postřik manganistanem draselným): 0,50.

- 10 Konečné produkty, substituované imidovou skupinou (které mají 8- a 9a-vodíkové substituenty orientovány cis), byly získány reakcí tohoto mesylátu se vhodným imidem sodným, přičemž bylo použito stejného postupu, jako je v příkladu 17.

15 Příklad 45

Postup přípravy racemického (7S*,9aS*)-2-(benzo[d]isoxazol-3-yl)perhydro-7-(hydroxymethyl)-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

- 20 Podle tohoto příkladu byla směs, která obsahovala racemický (7S*,9aS*)-2-(7-(hydroxymethyl)perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin (viz příklad 27; v množství 500 miligramů, což představuje 2,93 mmol), dále 3-chlor-1,2-benzisoxazol (v množství 890 miligramů, což představuje 5,86 mmol) a 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (DBU, v množství 446 miligramu, neboli 0,438 mililitru, což představuje 2,93 mmol) v 2,6-lutidinu (0,5 mililitru), promíchávána
25 a zahřívána při teplotě 145 °C po dobu 18 hodin. Použité rozpouštědlo bylo potom odstraněno za použití vakua a dehtovitý zbytek byl intenzivně extrahován methylenchloridem (150 mililitrů). Nerozpuštěný zbytek byl odfiltrován a rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu, čímž byl získán tmavě hnědý zbytek. Celý podíl tohoto vzorku byl podroben zpracování mžikovou chromatografickou metodou (20 gramů silikagelu, rozměr částic 32-63 mesh; jako elučního činidla bylo
30 použito směsi ethylesteru kyseliny octové a methanolu v objemovém poměru 95 : 5), čímž byla získána požadovaná sloučenina, uvedená v záhlaví (u které byly 7- a 9a-vodíkové substituenty orientovány cis), ve formě bezbarvé amorfnní pevné látky.

Výtěžek: 350 miligramů což je 41,7 %.

35 HRMS m/z 287,1639 (M, C₁₆H₂₁N₃O₂).

¹³C NMR (CDCl₃) δ:

164,0, 161,0, 129,5, 122,3, 122,1, 116,1, 110,5, 67,5, 60,2, 58,2, 54,2, 53,7, 48,3, 34,4, 26,9, 26,3.

40

Příklad 46

Postup přípravy racemického (7S*,9aS*)-2-(benzo[d]isoxazol-3-yl)perhydro-7-(methansulfonyloxy)methyl)-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

45

Podle tohoto příkladu byl stejným způsobem, jako je uvedeno v příkladu 5, převeden alkoholový produkt, získaný postupem podle příkladu 45 (v množství 8,0 gramů, což představuje 27,8 mmol), na požadovaný mesylátový meziprodukt, který byl izolován ve formě žluté amorfnní pevné látky.

50

Výtěžek: 9,57 gramu (což je 94,2 %).

TLC R_f (objemový poměr methylenchlorid/methanol = 9 : 1; postřik manganistanem draselným): 0,76.

¹³C NMR (CDCl₃) δ:

163,9, 161,0, 129,5, 122,3, 122,2, 116,1, 110,4, 71,1, 60,2, 55,7, 54,0, 53,6, 48,3, 37,1, 33,4, 24,7, 24,2.

5

Příklad 47

Postup přípravy racemického (7S*,9aS*)-2-(benzo[d]isoxazol-3-yl)-7-(kyanomethyl)perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

10

Podle tohoto příkladu byl stejným způsobem, jako je uvedeno v příkladu 6, převeden mesylátový produkt, získaný postupem podle příkladu 46 (v množství 3,39 gramu, což představuje 9,28 mmol), na požadovaný nitrilový produkt, uvedený v záhlaví tohoto příkladu, přičemž tento produkt byl izolován ve formě bezbarvé pevné látky.

15

Výtěžek: 1,5 gramu což je 54,5 %.

TLC Rf (objemový podíl methylenchlorid/methanol = 9 : 1; postřík manganistanem draselným): 0,72.

¹³C NMR (CDCl₃) δ:

20

163,9, 161,0, 129,5, 122,3, 122,1, 119,7, 116,1, 110,4, 60,1, 59,4, 53,9, 53,6, 48,3, 31,2, 26,8, 24,1, 19,5.

Příklad 48

25

Postup přípravy racemického (7R*,9aS*)-7-(2-aminoethyl)-2-(benzo[d]isoxazol-3-yl)perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

30

Podle tohoto příkladu byl stejným postupem, jako v příkladu 7, redukován nitrilový produkt, získaný postupem podle příkladu 47 (v množství 1,50 gramu, což odpovídá 5,06 mmol), na požadovanou aminovou sloučeninu, uvedenou v záhlaví tohoto příkladu, která byla izolována ve formě viskózního žlutého oleje.

35

Výtěžek: 1,34 gramu, což je 88,2 %.

TLC Rf (objemový poměr ethylacetát/koncentrovaný vodný roztok amoniaku = 1 : 1 : 0,15; postřík manganistanem draselným): 0,20.

40

Konečné produkty, substituované imidovou skupinou, které měly 7- a 9a-vodíkové substituenty orientovány cis, byly získány reakcí této amidové sloučeniny se vhodným anhydridem kyseliny, přičemž se postupovalo stejným způsobem jako v příkladech 10-12.

Příklad 49

45

Postup přípravy racemického (7R*,9aS*)-2-(benzo[d]isoxazol-3-yl)perhydro-7-(2,2-di(methoxykarbonyl)ethyl)-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

50

Podle tohoto příkladu byl stejným způsobem, jako je uvedeno v příkladu 23, převeden mesylátový produkt, získaný postupem podle příkladu 46 (v množství 9,57 gramu, což odpovídá 26 mmol), na požadovaný dimethylmalonátový derivát uvedený v záhlaví tohoto příkladu, přičemž tato látka byla izolována ve formě světle žlutého oleje.

Výtěžek: 6,54 gramu, což je 61,5 %.

TLC Rf (objemový poměr methylenchlorid/methanol; postřík manganistanem draselným): 0,67.

¹³C NMR (CDCl₃) δ:

170,1, 169,9, 163,9, 161,1, 129,4, 122,2 (2), 116,2, 110,4, 60,5, 58,7, 54,2, 53,6, 52,5, 50,1, 48,2, 31,3, 30,2, 27,2, 24,5.

Příklad 50

- 10 Postup přípravy racemického (7R*,9aS*)-2-(benzo[d]isoxazol-3-yl)perhydro-7-(3-hydroxy-propyl)-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

Podle tohoto příkladu byl stejným způsobem, jako je uvedeno v příkladu 24, převeden dimethyl-malonátový produkt, získaný postupem podle příkladu 49 (v množství 6,54 gramu, což představuje 16 mmol), na požadovaný alkoholový produkt, uvedený v záhlaví tohoto příkladu, který byl izolován ve formě světle žluté amorfni pevné látky.

Výtěžek: 897 miligramů, což je 17,1 %.

20 TLC Rf (objemový poměr ethylacetát/methanol/koncentrovaný vodný roztok amoniaku = 1 : 1 : 0,15; postřík manganistanem draselným): 0,71.

Příklad 51

- 25 Postup přípravy racemického (7R*,9aS*)-2-(benzo[d]isoxazol-3-yl)perhydro-7-(3-(methan-sulfonyloxy)propyl)-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

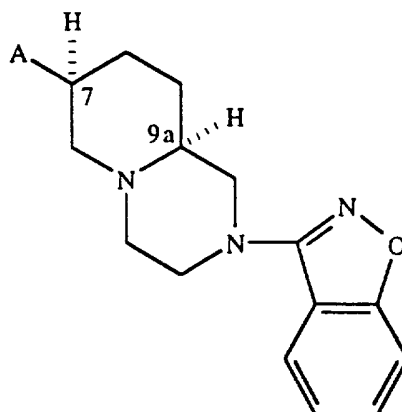
Podle tohoto příkladu byl stejným způsobem, jako je uvedeno v příkladu 5, převeden alkoholový produkt, získaný postupem podle příkladu 50 (v množství 897 miligramů, což představuje 2,85 mmol), na požadovaný mesylátový produkt, který byl izolován ve formě viskózního žlutého oleje.

Výtěžek: 1,02 gramu, což je 90,5 %.

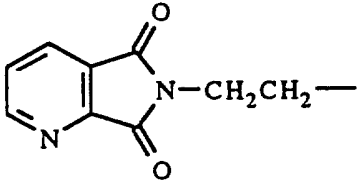
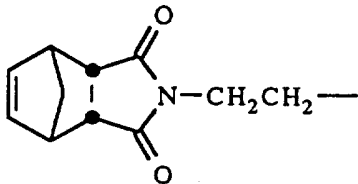
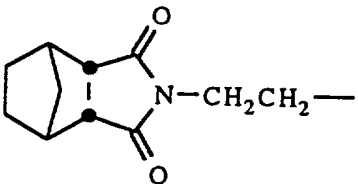
TLC Rf (ethylacetát; postřík manganistanem draselným): 0,35.

Příklad 52

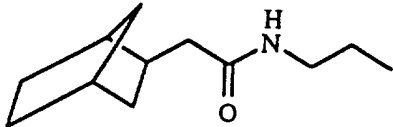
- 40 Podle tohoto příkladu byly stejnými metodami, jako jsou uvedeny v předchozích příkladech, připraveny další cis-7-substituované sloučeniny obecného vzorce:



Charakteristiky tímto postupem získaných sloučenin jsou uvedeny v následující tabulce.

(±)/(-)	A	Příklady ^a	Výtěžek	Vlastnosti ^b
(±)	(4-(4-fluorobenzoyl)piperidin)-methyl	46/22	17 %	Rf 0,35 (9:1 CH ₂ Cl ₂ :MeOH)
(±)		48/10	17 %	Rf 0,24 (ethylacetát)
(±)		48/11,12	5,5 %	Rf 0,36 (ethylacetát) HRMS 446,2334
(±)		48/11,12	20 %	Rf 0,5 (9:1 CH ₂ Cl ₂ :MeOH) HRMS 448,2471
(±)	2-(2,2-dimethylglutarimid)ethyl	48/11,12	7 %	Rf 0,33 (ethylacetát) HRMS 424,2479
(±)	(thiazolidin-2,4-dion-3-yl)methyl	46/17	14 %	Rf 0,14 (ethylacetát) HRMS 386,1410
(±)	(3,3-tetramethylglutarimido)methyl	46/17	55 %	Rf 0,10 (ethylacetát) HRMS 436,2490
(±)	2-(sukcinimid)ethyl	48/10	4,9 %	Rf 0,18 (ethylacetát)
(±)	2-(3,3-tetramethylglutarimid)ethyl	48/11,12	34 %	Rf 0,26 (9:1 CH ₂ Cl ₂ :MeOH) HRMS 450,2632
(±)	3-(3,3-pentamethylglutarimid)-propyl	51/17	6 %	Rf 0,5 (ethylacetát) HRMS 478,2924
(±)	2-(2,2-dimethylglutarimid)ethyl	48/11,12	21 %	Rf 0,33 (ethylacetát) HRMS 424,2479
(±)	2-(cyklopropylkarbonylamin)ethyl	48/15	20 %	Rf 0,30 (9:1 CH ₂ Cl ₂ :MeOH) HRMS 368,2167

Tabulka - pokračování

(±)/(-)	A	Příklady ^a	Výtěžek	Vlastnosti ^b
(±)	2-(cyklohexylkarbonylamino)ethyl	48/15	15 %	Rf 0,47 (9:1 CH ₂ Cl ₂ :MeOH) HRMS 410,2702
(±)	2-(cyklopentylmethylkarbonyl- amino)ethyl	48/15	10 %	Rf 0,40 (9:1 CH ₂ Cl ₂ :MeOH) HRMS 410,2668
(±)	2-(cyklohexylmethylkarbonyl- amino)ethyl	48/15	28 %	Rf 0,40 (9:1 CH ₂ Cl ₂ :MeOH) HRMS 424,2848
(±)	2-(cyklopentylkarbonylamino)ethyl	48/15	15 %	Rf 0,33 (9:1 CH ₂ Cl ₂ :MeOH) HRMS 396,2510
(±)	2-(cyklobutylkarbonylamino)ethyl	48/15	16 %	Rf 0,31 (9:1 CH ₂ Cl ₂ :MeOH) HRMS 382,2369
(±)	2-(benzoylamino)ethyl	48/15	7,4 %	Rf 0,48 (9:1 CH ₂ Cl ₂ :MeOH)
(±)	2-(4-(cyklohexyl)butyrylamino)ethyl	48/15	6,6 %	Rf 0,42 (9:1 CH ₂ Cl ₂ :MeOH) HRMS 452,3157
(±)		48/15	19 %	Rf 0,41 (9:1 CH ₂ Cl ₂ :MeOH) HRMS 436,2846

^a Zdroj výchozí látky/kondenzační metoda(y),

5 ^b Rf hodnoty chromatografie v tenké vrstvě (TLC) s postřikem KMnO₄,
HMRS = hmotové spektrum s vysokým rozlišením, pozorované hodnoty se týkají hmotnosti iontů a jsou velice blízké teoretickým hodnotám.

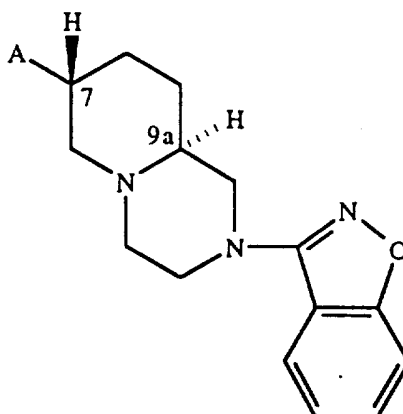
10 Příklad 53

Podle tohoto příkladu byly stejnými metodami, jako jsou uvedeny v předchozích příkladech, připraveny další trans-7-substituované sloučeniny obecného vzorce:

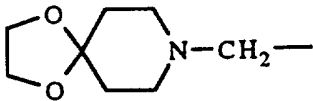
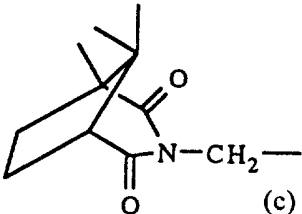
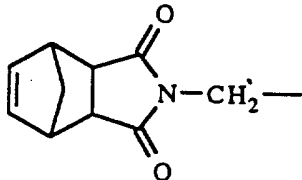
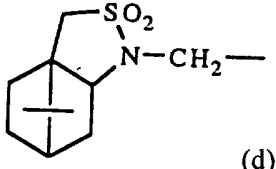
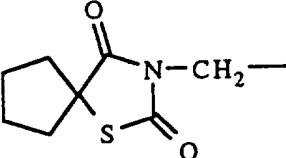
15

20

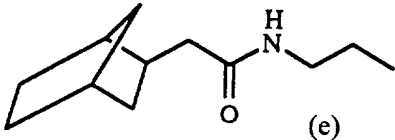
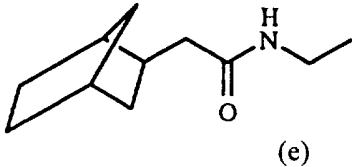
25



Charakteristiky tímto postupem získaných sloučenin jsou uvedeny v následující tabulce.

(±)/(-)	A	Příklady ^a	Výtěžek	Vlastnosti ^b
(±)		5/22	29 %	Rf 0,63 (9:1 CH ₂ Cl ₂ :MeOH) HRMS 412,2483
(±)		5/17	28 %	Rf 0,53 (9:1 CH ₂ Cl ₂ :MeOH) HRMS 450,2635
(±)		5/7	28 %	Rf 0,26 (ethylacetát) HRMS 432,2141
(±)		5/17	13 %	Rf 0,45 (ethylacetát) HRMS 484,2498
(±)		5/17	73 %	Rf 0,76 (ethylacetát) HRMS 440,1849
(+)	2-(3,3-tetramethylglutarimid)ethyl	9/11,12	55 %	Rf 0,25 (ethylacetát) HRMS 450,2639
(±)	3-(3,3-tetramethylglutarimid)-propyl	24/17	24 %	Rf 0,47 (9:1 CH ₂ Cl ₂ :MeOH)
(±)	2-(3,3-pentamethylglutarimid)-ethyl	7/11,12	20 %	Rf 0,61 (9:1 CH ₂ Cl ₂ :MeOH) HRMS 464,2792
(±)	(2,2-dimethylglutarimid)methyl	19/11,12	14 %	Rf 0,39 (9:1 CH ₂ Cl ₂ :MeOH) HRMS 410,2306

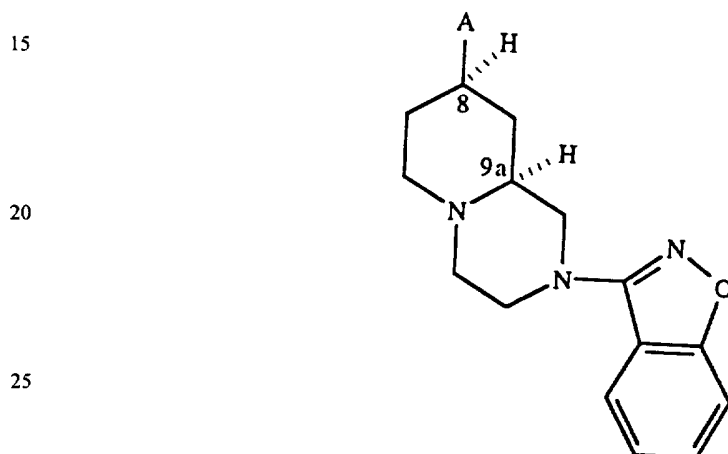
Tabulka - pokračování

(±)/(-)	A	Příklady ^a	Výtěžek	Vlastnosti ^b
(±)	2-(cyklopentylkarbonylamino)ethyl	7/21	22 %	Rf 0,46 (9:1 CH ₂ Cl ₂ :MeOH) HRMS 396,2523
(-)	2-(cyklopentylkarbonylamino)ethyl	8/16	61 %	Rf 0,43 (9:1 CH ₂ Cl ₂ :MeOH) HRMS 396,2528 [α] _D ²⁰ = -3,63 (c=1,1, CH ₂ Cl ₂)
(-)	2-(cyklopentylacetylamino)ethyl	8/15	29 %	Rf 0,49 (9:1 CH ₂ Cl ₂ :MeOH) HRMS 410,2692
(-)	2-(cyklohexylkarbonylamino)ethyl	8/16	24 %	Rf 0,45 (9:1 CH ₂ Cl ₂ :MeOH) HRMS 410,2695 [α] _D ²⁰ = -2,92 (c=0,41, CH ₂ Cl ₂)
(±)		7/15	16 %	Rf 0,6 (9:1 CH ₂ Cl ₂ :MeOH) HRMS 436,2834
(±)	2-((fenylacetyl)amino)ethyl	7/15	14 %	Rf 0,39 (9:1 CH ₂ Cl ₂ :MeOH) HRMS 418,2363
(±)	2-(cykloheptylkarbonylamino)ethyl	7/15	27 %	Rf 0,47 (9:1 CH ₂ Cl ₂ :MeOH) HRMS 424,2829
(-)	2-(cykloheptylkarbonylamino)ethyl	8/15	62 %	Rf 0,47 (9:1 CH ₂ Cl ₂ :MeOH) HRMS 424,2821 [α] _D ²⁰ = -3,14 (c=1,05, CH ₂ Cl ₂)
(±)	2-(cyklobutylkarbonylamino)ethyl	7/15	17 %	Rf 0,41 (9:1 CH ₂ Cl ₂ :MeOH) HRMS 382,2346
(±)		19/21	13 %	Rf 0,56 (9:1 CH ₂ Cl ₂ :MeOH) HRMS 422,2695
(±)	2-(3-cyklohexylpropionylamino)-ethyl	7/15	37 %	Rf 0,46 (9:1 CH ₂ Cl ₂ :MeOH) HRMS 438,3002
(±)	2-(3-cyklopentylpropionylamino)-ethyl	7/15	14 %	Rf 0,36 (9:1 CH ₂ Cl ₂ :MeOH) HRMS 424,2852

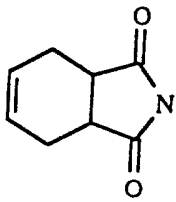
- ^a Zdroj výchozí látky/kondenzační metoda(y),
^b R_f hodnoty chromatografie v tenké vrstvě (TLC) s postřikem KMnO₄,
MRS = hmotové spektrum s vysokým rozlišením, pozorované hodnoty se týkají hmotnosti iontů a jsou velice blízké teoretickým hodnotám,
^c reakční složka z (1R,3S)-(+)-kafrové kyseliny,
^d reakční složka z D-(-)-2,10-kafrosultamu,
^e reakční složka z 2-norbornenoctové kyseliny.

10 Příklad 54

Podle tohoto příkladu byly stejnými metodami, jako jsou uvedeny v předchozích příkladech, připraveny další cis-8-substituované sloučeniny obecného vzorce:



Charakteristiky tímto postupem získaných sloučenin jsou uvedeny v následující tabulce.

(±)/(-)	A	Příklady ^a	Výtěžek	Vlastnosti ^b
(±)		39/17	10 %	R _f 0,11 (ethylacetát) HRMS 420,2145
(±)	(5,5-tetramethylthiazolidin-2,4-dion-3-yl)methyl	39/17	75 %	R _f 0,38 (ethylacetát) HRMS 440,1861
(±)	2-(3,3-tetramethylglutarimid)ethyl	41/10	20 %	R _f 0,19 (ethylacetát) HRMS 450,2631
(±)	3-(3,3-tetramethylglutarimid)-propyl	44/17	20 %	R _f 0,31 (19:1 ethylacetát:MeOH) HRMS 464,2799
(±)	3-(3,3-pentamethylglutarimid)-propyl	44/17	24 %	R _f 0,47 (9:1 CH ₂ Cl ₂ :MeOH) HRMS 478,2945
(±)	3-(3,3-trimethylglutarimid)propyl	44/17	4,6 %	R _f 0,26 (ethylacetát) HRMS 450,2610

Tabulka - pokračování

(±)/(-)	A	Příklady ^a	Výtěžek	Vlastnosti ^b
(±)	(3,3-tetramethylglutarimid)methyl	39/17	---	R _f 0,59 (ethylacetát) HRMS 436,2461

5

^a Zdroj výchozí látky/kondenzační metoda(y),^b R_f hodnoty chromatografie v tenké vrstvě (TLC) s postřikem KMnO₄,

HMRS = hmotové spektrum s vysokým rozlišením, pozorované hodnoty se týkají hmotnosti iontů a jsou velice blízké teoretickým hodnotám.

10

Příprava 1

Postup přípravy trans-5-(methoxykarbonyl)piperidin-2-karboxylové kyseliny.

15

Podle tohoto provedení byla nejdříve připravena směs dimethylesteru kyseliny cis-piperidin-2,5-dikarboxylové (v množství 20 gramů, což představuje 0,077 mol), salicylaldehydu (v množství 3 mililitry, což je asi 0,014 mol) a kyseliny octové (200 mililitrů), přičemž tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem po dobu 24 hodin. Takto získaná reakční směs byla potom ochlazena a stripována za použití vakua, čímž vznikl hustý olej. Tento zbytek byl potom vložen do 300 mililitrů isopropylalkoholu a tato směs byla podrobena opětovnému stripování na objem 200 mililitrů, přičemž v tomto časovém intervalu se počal srážet produkt. Po granulování, které probíhalo po dobu 2 hodin, byl požadovaný produkt, uvedený v záhlaví tohoto příkladu, oddělen filtrací a usušen na vzduchu.

25

Výtěžek: 9,20 gramu.

Teplota tání: 184 °C (změknutí), 191 - 200 °C (rozklad).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ:

3,73 (s, 3H), 3,62 (septet, 2H),
 3,15 (t, 1H), 2,90 (m, 1H),
 2,30 (m, 2H), 1,74 (m, 2H).

30

Surová cis-5- (methoxykarbonyl)piperidin-2-karboxylová kyselina, která obsahovala určitý další podíl trans-isomeru (4,52 gramu), byla oddělena stripováním matečného louhu. Tato látka byla vhodným způsobem recyklována do uvedeného procesu místo dimethylesteru kyseliny cis-piperidin-2,5-dikarboxylové.

35

Nahrazením benzaldehydu za salicylaldehyd byly získány stejné produkty, ovšem požadovaná rovnovážná směs cis a trans kyselin byla získána mnohem pomalejším způsobem.

40

Příprava 2

Postup přípravy směsi trans a cis-5-(methoxykarbonyl)piperidin-2-karboxylové kyselin v poměru 3 : 1.

45

Podle tohoto provedení byly spojeny dimethylester kyseliny cis-piperidin-2,5-dikarboxylové (v množství 112 gramů, což představuje 0,56 mol), salicylaldehyd (v množství 3 mililitry, což představuje 0,056 mol) a ledová kyselina octová (v množství 600 mililitrů), přičemž takto

získaná reakční směs byla zahřívána při teplotě asi 100 °C po dobu 60 hodin. Takto získaná směs byla potom ochlazena, dále byla podrobena stripování ve vakuu, čímž byl získán hustý olej, a z tohoto oleje bylo vykrystalováno po promíchání s 800 mililitry isopropylalkoholu 61,7 gramu požadovaných produktů, uvedených v záhlaví tohoto postupu (výtěžek 59 %). Poměr produktů byl stanoven metodou ¹H-NMR (D₂O, 300 MHz) s píkem, odpovídající hodnotě 3,13 ppm (t, 1H, J=14,5 Hz), určujícím trans-isomer, a s píkem, odpovídající hodnotě 3,33 ppm (dd, 1H), určujícím cis-isomer.

10 Příprava 3

Postup přípravy hydrochloridu dimethylesteru trans-piperidin-2,5-dikarboxylové kyseliny.

Metoda A

Podle tohoto provedení byla směs produktů, připravená postupem podle předchozí přípravy (v množství 15,1 gramu, což odpovídá 0,08 mol), suspendována ve 200 mililitrech methanolu a tato směs byla potom promíchávána pod atmosférou dusíku při teplotě v rozmezí od 0 do 5 °C. Potom byl k této reakční směsi přidán thionylchlorid (v množství 7,35 mililitru, což odpovídá 0,1 mol), přičemž tento přídavek byl proveden po kapkách během intervalu 5 minut. Po 30 minutách byla tato směs ohřáta na teplotu místnosti a po 1 hodině byla zahřáta na teplotu varu pod zpětným chladičem a při této teplotě byla udržována po dobu 6 hodin. Po ochlazení z této reakční směsi vykrystaloval požadovaný produkt, uvedený v záhlaví tohoto postupu (v množství 6,8 gramu). Druhý a třetí podíl tohoto produktu (v množství 5,3 gramu a 0,63 gramu) byl získán stripováním matečného louhu na malý objem a zředěním na 200 mililitrů isopropylalkoholem. Celkový výtěžek požadovaného produktu byl 67 %.

Teplota tání: 207 - 209 °C.

Analýza:

30 vypočteno: 45,48 % C; 6,79 % H; 5,89 % N;
nalezeno: 45,34 % C; 6,55 % H; 5,82 % N.

Dimethylester kyseliny cis-piperidin-2,5-dikarboxylové, který byl získán z matečných louhů, byl recyklován jako výchozí materiál do postupů podle přípravy 1 a 2, uvedených výše.

35 Metoda B

Podle tohoto postupu byl podobným způsobem produkt z přípravy 1 převeden na požadovaný produkt, uvedený v záhlaví tohoto příkladu.

40

Příprava 4

Postup přípravy směsi racemického (7S*,9aS*)-7-(hydroxymethyl)perhydro-1H-pyrido[1,2-a]-pyrazinu a racemického (7R*,9aS*)-7-(hydroxymethyl)perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu v poměru 70 : 30.

Při provádění postupu podle tohoto provedení bylo použito metod, uvedených v "Preparations 1-4" na str. 26-27 v mezinárodní patentové přihlášce PCT č. WO 90/08144, podle kterých byl dimethylester kyseliny pyridin-2,5-dikarboxylové převeden na směs, obsahující racemické methylestery kyseliny 1-oxoperhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-karboxylové ve formě oleje (to znamená bez oddělování cis nebo (7S*,9aS*)-izomeru krystalizací. Redukováním této směsi pomocí lithiualuminiumhydridu LiAlH₄ metodou podle "Preparation 5" na str. 28 uvedené mezinárodní patentové přihlášky PCT č. WO 90/08144 byly získány požadované produkty,

uvedené v záhlaví tohoto postupu v téměř kvantitativním výtěžku. Poměr produktů byl odhadnut pomocí metody ^1H NMR 300 MHz.

5 Příprava 5

Postup přípravy racemického dimethylesteru cis-pyridin-2,4-dikarboxylové kyseliny.

Podle tohoto provedení byl roztok, obsahující dimethylester kyseliny pyridin-2,4-dikarboxylové (v množství 148,5 gramu, což představuje 0,76 mol) v ethylesteru kyseliny octové (1,5 litru) hydrogenován při teplotě okolí v Parrově aparatuře (tlak vodíku 345 kPa; použito 4,0 gramu oxidu platiny jako katalyzátoru) po dobu 18 hodin. Použitý katalyzátor byl potom zfiltrován a získaný filtrát byl zkoncentrován za použití vakua, čímž byl získán žlutý olej. Tento olej byl potom rozpuštěn v dobře promíchávané směsi, obsahující methylenchlorid a vodu (jednotlivé složky byly obsaženy v množství 4 litry a 1 litr), přičemž hodnota pH byla upravena na 9,5 (za pomoci uhličitanu sodného). Získané vrstvy byly odděleny a vodný podíl byl extrahován dvakrát jednolitrovým podílem čerstvého methylenchloridu. Organické extrakty byly potom spojeny a tento spojený podíl byl usušen (bezvodým síranem sodným) a zkoncentrován ve vakuu, čímž byl získán viskózní olej. Tento výše uvedený postup byl opakován ve stejném měřítku a získaný požadovaný produkt z obou těchto postupů byl spojen.

Celkový výtěžek: 290,1 gramu což je 94,7 %.

TLC R_f (objemový poměr methylenchloridu a methanolu = 9 : 1; postřík manganistanem draselným): 0,36.

(R_f dimethylesteru výchozího materiálu ve stejném systému: 0,82).

Příprava 6

Postup přípravy dimethylesteru kyseliny cis-N-(2-(ftalimido)ethyl)piperidin-2,5-dikarboxylové.

Metoda A

Podle tohoto provedení byl roztok, obsahující 12,0 gramů (což představuje 45,6 mmol) ftalimidoacetaldehyddiethylacetalu (Aldrich Chemical Co., Inc.) ve 36 mililitrech kyseliny octové a 1,34 mililitru koncentrované kyseliny chlorovodíkové zahříván při teplotě v rozmezí od 45 do 50 °C po dobu 2 hodin. Po ochlazení tohoto roztoku na teplotu 20 °C bylo přidáno 9,08 gramu dimethylesteru kyseliny cis-piperidin-2,5-dikarboxylové a tato reakční směs byla promíchávána po dobu dalších 30 minut při teplotě 20 až 25 °C. Takto získaný výsledný světle oranžový roztok byl potom zpracován přidavkem 12,08 gramu (což představuje 57 mmol) Na(OAc)₃BH, provedeným v intervalu 30 minut při teplotě v rozmezí od 30 do 35 °C. Takto získaný roztok byl potom ochlazen na teplotu 20 °C a potom byl zředěn přidavkem 120 mililitrů vody a 120 mililitrů dichlormethanu CH₂Cl₂, přičemž potom následovalo protřepávání a oddělení vzniklých fází. Organická fáze byla promyta nejdříve 50 mililitry vody a potom 50 mililitry nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného NaHCO₃. Po nahrazení dichlormethanu CH₂Cl₂ 36 mililitry ethanolu EtOH následoval přidavek 100 mililitrů hexanů, následkem čehož vykristaloval podíl pevné látky, který byl ponechán granulovat po dobu přes noc při teplotě v rozmezí od 20 do 25 °C. Získaný pevný podíl byl odfiltrován a usušen, přičemž tímto shora uvedeným postupem byl získán požadovaný produkt, uvedený v záhlaví, ve formě pevné látky.

Výtěžek: 13,5 gramu (což je 79,4 %).

Teplota tání: 97 - 100 °C.

Metoda B

Při provádění postupu podle této metody byla promíchávaná směs, obsahující 70 mililitrů dichlormethanu CH_2Cl_2 , 9,8 gramu (což odpovídá 51 mmol) N-(2-hydroxyethyl)ftalimidu a 6,1 mililitru (což je 0,52 mmol) 2,6-lutidinu, ochlazená na teplotu $-4\text{ }^\circ\text{C}$. Teplota této reakční směsi byla udržována pod $15\text{ }^\circ\text{C}$, přičemž za těchto podmínek byl přidán anhydrid kyseliny trifluormethansulfonové (v množství 8,9 mililitru, což odpovídá 0,53 mmol), přičemž tento přírůstek byl proveden pomalým způsobem během 1 hodiny. Takto získaná výsledná reakční směs byla potom promíchávána při teplotě v rozmezí od 15 do $20\text{ }^\circ\text{C}$ po dobu 1,25 hodiny, potom byla promyta postupně 40 mililitry vody, 40 mililitry 2 N roztoku kyseliny chlorovodíkové a 40 mililitry vody, čímž byl získán roztok N-((2-triflyloxy)ethyl)ftalimidu. Do oddělené reakční nádoby bylo při teplotě v rozmezí $20 - 25\text{ }^\circ\text{C}$ přidáno 50 mililitrů dichlormethanu CH_2Cl_2 , 55 mililitrů vody a 10,6 gramů (což odpovídá 0,1 mol) uhličitanu sodného Na_2CO_3 . Tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu 15 minut a potom byl přidán dimethylester kyseliny cis-piperidin-2,5-dikarboxylové (v množství 11,9 gramu, což odpovídá 50 mmol) a výše uvedený reakční roztok, přičemž takto připravená reakční směs byla promíchávána po dobu 1,25 hodiny při teplotě v rozmezí od 20 do $25\text{ }^\circ\text{C}$. Organická vrstva byla oddělena, potom byla promyta 30 mililitry vody a při varu byl dichlormethan nahrazen hexanem, přičemž konečný objem byl upraven na 125 mililitrů. Během tohoto zpracovávání počal krystalovat požadovaný produkt, uvedený v záhlaví tohoto provedení. Po promíchání a granulaci, která trvala 1 hodinu a byla prováděna při teplotě v rozmezí od 0 do $5\text{ }^\circ\text{C}$, byl požadovaný produkt, uvedený v záhlaví, oddělen odfiltrováním.

Výtěžek: 16,7 gramu.

Teplota tání: $98 - 100\text{ }^\circ\text{C}$.

Metoda C

Podle tohoto postupu byl k dobře promíchávané dvojfázové směsi, která obsahovala uhličitan sodný (v množství 500 gramů, což představuje 4,72 mol) ve vodě (3 litry) a dimethylester kyseliny cis-2,5-piperidindikarboxylové (v množství 240 gramů, což představuje 1,18 mol) v methylenchloridu (4,5 litru), přidán roztok obsahující 2-ftalimidoethanoltriflát (v množství 417 gramů, což představuje 1,29 mol) v methylenchloridu (3 litry), přičemž tento přírůstek byl proveden ve formě stálého proudu, který byl přidáván během intervalu 3 hodin. Vzniklá organická vrstva byla oddělena a vodná vrstva byla extrahována čerstvým methylenchloridem (3 litry). Organické extrakty byly spojeny, přičemž spojený podíl těchto organických extraktů byl potom promyt vodou (3 litry), potom solankou (3 litry), dále byl tento podíl sušen bezvodým síranem hořečnatým a nakonec byl zkoncentrován za použití vakua, čímž byla získána pevná látka. Takto získaný celý podíl byl potom triturován v refluxujícím etheru (3 litry) za intenzivního promíchávání po dobu 15 minut. Takto získaná reakční směs byla ochlazená na teplotu místnosti, přičemž potom byl tento roztok nalit do hexanů (3 litry) a tato výsledná reakční směs byla promíchávána po dobu 18 hodin. Požadovaný produkt, uvedený v záhlaví tohoto provedení, byl oddělen filtrací.

Příprava 7

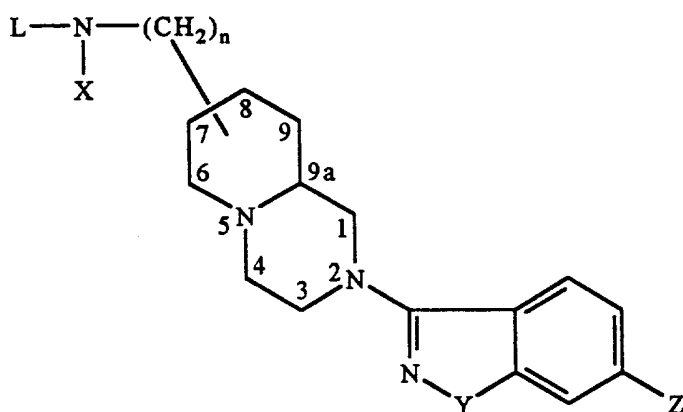
Postup přípravy (7S*,9aS*)-4,6,7,8,9,9a-hexahydro-2H,3H-pyrido[1,2-a]pyrazin-1-on-7-karboxylátu.

Podle tohoto provedení byla směs, která obsahovala 240 mililitrů methanolu, 16,6 gramů (což představuje 44 mmol) produktu, připraveného postupem podle přípravy 6, a 5,74 mililitrů (což představuje 97 mmol) 54 %-ního hydrazinu, promíchávána při teplotě, pohybující se v rozmezí od 20 do $25\text{ }^\circ\text{C}$, po dobu 17 hodin. Takto získaná reakční směs byla potom zředěna 200 mililitry

dichlormethanu CH_2Cl_2 , přičemž vytvořený produkt byl ponechán granulovat po dobu 1 hodiny. Diimidový vedlejší produkt byl oddělen filtrací a promyt 75 mililitry dichlormethanu CH_2Cl_2 . V dalším postupu byly spojený filtrát a promývací kapalina zkoncentrovány na objem 225 mililitrů destilací, přičemž dichlormethan a methanol byly nahrazeny isopropylalkoholem a konečný objem byl upraven na 200 mililitrů. Tato reakční směs byla potom pomalu ochlazena z teploty 50°C na teplotu 8°C během intervalu 2 hodin, přičemž požadovaný produkt, uvedený v záhlaví tohoto provedení, byl oddělen filtrací. Výtěžek tohoto produktu byl 9,2 gramu. Celá tato vsázka byla potom přečištěna rekrystalováním z dichlormethanu CH_2Cl_2 , přičemž bylo získáno 7,45 gramu vyčištěného produktu, uvedeného v záhlaví tohoto provedení, který byl totožný s produktem, připraveným podle shora uvedeného postupu "Preparation 4" v mezinárodní patentové přihlášce PCT č. WO 90/08144, autor Bright a kol.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Neuroleptické perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyraziny obecného vzorce I

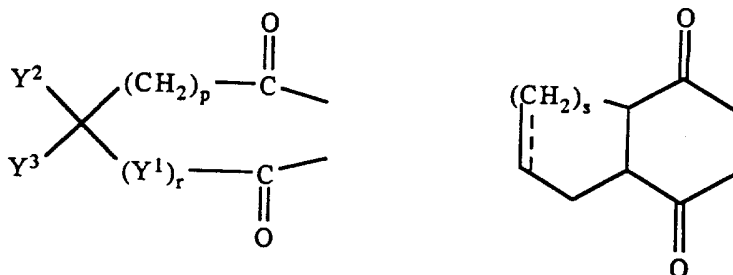


(I),

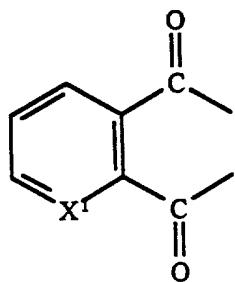
ve kterém znamenají

L a X, které jsou oddělené, představují X atom vodíku nebo alkylovou skupinu, obsahující 1 až 2 atomy uhlíku, a L skupinu $\text{R}(\text{CH}_2)_m\text{CO}$, nebo

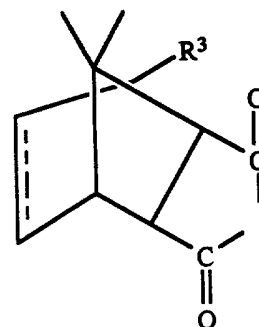
L a X jsou spojené a znamenají následující skupiny:



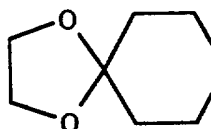
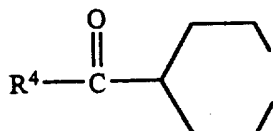
5



10

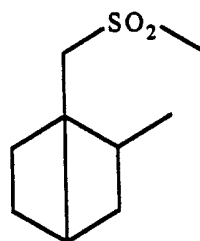


15



20

nebo



25

R představuje alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu, obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, fenylovou skupinu, naftylovou skupinu, furylovou skupinu, benzofuranylovou skupinu, thienylovou skupinu, benzothienylovou skupinu, pyrrolylovou skupinu, indolylovou skupinu, isoindolylovou skupinu, norbornylmethylovou skupinu, nebo jednu z uvedených skupin, která je substituována na aromatickém nebo heteroaromatickém kruhu fluorem, chlorem, alkylovou skupinou, obsahující 1 až 2 atomy uhlíku, nebo alkoxy skupinou, obsahující 1 až 2 atomy uhlíku,

35

R^1 , R^2 a R^3 každý nezávisle představují atom vodíku nebo metylovou skupinu,

R^4 znamená fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, substituovanou fluorem, chlorem, alkylovou skupinou, obsahující 1 až 2 atomy uhlíku, nebo alkoxy skupinou, obsahující 1 až 2 atomy uhlíku,

40

X^1 je skupina CH nebo dusík,

Y znamená kyslík nebo síru,

45

Y^1 znamená skupinu CH_2 , síru, kyslík nebo skupinu NH,

Y^2 a Y^3 , které jsou oddělené, nezávisle znamenají atom vodíku nebo metylovou skupinu, nebo

Y^2 a Y^3 , které jsou spojené, znamenají skupinu $(CH_2)_q$,

50

Z znamená atom vodíku nebo chloru,

$\underline{m}$ je 0, 1, 2 nebo 3,

n je 1, 2, 3 nebo 4,

p je 1 nebo 2,

5 q je 2, 3, 4 nebo 5,

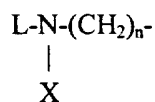
r je 0 nebo 1,

s je 0 nebo 1, a

10

----- představuje případně přítomnou vazbu,
nebo farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou, odvozené od těchto sloučenin.

15 2. Neuroleptické perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyraziny obecného vzorce I podle nároku 1, ve kterém skupina



20

je připojena na 7. polohu pyridopyrazinového kruhového systému.

25 3. Neuroleptické perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyraziny obecného vzorce I podle nároku 2, ve kterém

Y znamená kyslík, a

Z znamená atom vodíku.

30

4. Neuroleptické perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyraziny obecného vzorce I podle nároku 3, ve kterém X znamená atom vodíku.

35 5. Neuroleptické perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyraziny obecného vzorce I podle nároku 4, ve kterém vodíkový substituent na 7. poloze pyridopyrazinového kruhového systému je orientován trans vzhledem k 9a-vodíku.

40 6. Neuroleptické perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyraziny obecného vzorce I podle nároku 5, ve kterém

R znamená cykloalkylovou skupinu, obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, nebo fenylovou skupinu,
a

45 m je 0 nebo 1.

7. Neuroleptické perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyraziny obecného vzorce I podle nároku 6, ve kterém

50

n je 2, a

R znamená cyklopentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu nebo cykloheptylovou skupinu.

8. Neuroleptické perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyraziny obecného vzorce I podle nároku 4, ve kterém vodík, substituovaný na 7-poloze pyridopyrazinového kruhového systému, je orientován cis vzhledem k 9a-vodíku.

5 9. Neuroleptické perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyraziny obecného vzorce I podle nároku 8, ve kterém

$\underline{m}$ je 0 nebo 1,

10 $\underline{n}$ je 2, a

R znamená cykloalkylovou skupinu, obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, nebo fenylovou skupinu.

15 10. Neuroleptické perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyraziny obecného vzorce I podle nároku 9, ve kterém

$\underline{m}$ je 1, a

20 R znamená cyklopentylovou skupinu.

11. Neuroleptické perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyraziny obecného vzorce I podle nároku 9, ve kterém

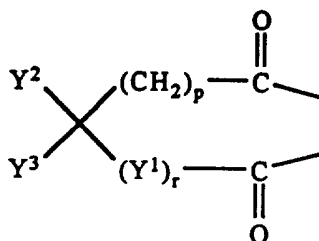
25 $\underline{m}$ je 0, a

R znamená cyklopropylovou skupinu, cyklobutylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu nebo fenylovou skupinu.

30

12. Neuroleptické perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyraziny obecného vzorce I podle nároku 3, ve kterém

35 L a X jsou spojeny, přičemž tvoří skupinu



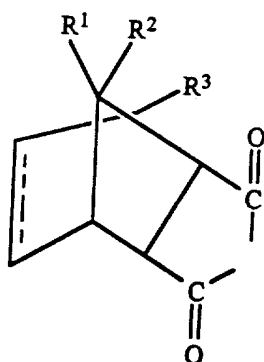
40

45

13. Neuroleptické perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyraziny obecného vzorce I podle nároku 12, ve kterém vodík, substituovaný na 7. poloze pyridopyrazinového kruhového systému, je orientován trans vzhledem k 9a-vodíku.

50 14. Neuroleptické perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyraziny obecného vzorce I podle nároku 13, ve kterém

- $\underline{n}$ je 1 nebo 2,
 $\underline{p}$ a $\underline{r}$ jsou každý 1,
 5 Y^1 znamená skupinu CH_2 , a
 Y^2 a Y^3 jsou spojené.
- 10 **15.** Neuroleptické perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyraziny obecného vzorce I podle nároku 14, ve kterém
 $\underline{n}$ je 1, a
 15 $\underline{q}$ je 4.
- 16.** Neuroleptické perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyraziny obecného vzorce I podle nároku 14, ve kterém
 20 $\underline{n}$ je 2, a
 $\underline{q}$ je 3 nebo 4.
- 25 **17.** Neuroleptické perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyraziny obecného vzorce I podle nároku 12, ve kterém vodík, substituovaný na 7. poloze pyridopyrazinového kruhového systému, je orientován cis vzhledem k 9a-vodíku.
- 30 **18.** Neuroleptické perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyraziny obecného vzorce I podle nároku 17, ve kterém
 $\underline{n}$ a $\underline{p}$ jsou každý 2,
 35 $\underline{r}$ je 0, a
 Y^2 a Y^3 představují každý methylovou skupinu.
- 40 **19.** Neuroleptické perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyraziny obecného vzorce I podle nároku 3, ve kterém L a X jsou spojeny, přičemž představují skupinu.



20. Neuroleptické perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyraziny obecného vzorce I podle nároku 19, ve kterém

---- znamená nepřítomnost této vazby, a

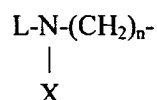
R^1 , R^2 a R^3 znamenají každý atom vodíku.

21. Neuroleptické perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyraziny obecného vzorce I podle nároku 20, ve kterém

n je 2, a

skupina, substituovaná na 7. poloze pyridopyrazinového kruhového systému, je orientována trans vzhledem k 9a-vodíku.

22. Neuroleptické perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyraziny obecného vzorce I podle nároku 1, ve kterém skupina



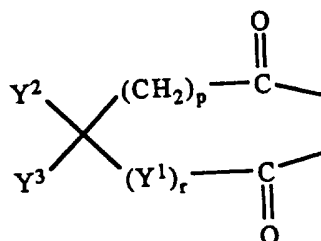
je připojena na 8-polohu pyridopyrazinového kruhového systému, přičemž je orientována trans vzhledem k 9a-vodíku,

Z znamená atom vodíku, a

Y je kyslík.

23. Neuroleptické perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyraziny obecného vzorce I podle nároku 22, ve které X znamená atom vodíku.

24. Neuroleptické perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyraziny obecného vzorce I podle nároku 22, ve kterém L a X jsou spojeny, přičemž představují skupinu



25. Neuroleptické perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyraziny obecného vzorce I podle nároku 24, ve kterém

n je 2,

p a r každý znamenají 1,

q je 4,

Y^1 znamená skupinu CH_2 , a

5 Y^2 a Y^3 jsou spojené.

10

26. Neuroleptické perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyraziny obecného vzorce I podle některého z předchozích nároků, které jsou opticky aktivní.

27. Neuroleptické perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyraziny obecného vzorce I podle nároku 26, které mají stereochemické uspořádání 7S,9aS.

15

28. Farmaceutický prostředek pro léčení psychóz, **vyznačující se tím**, že obsahuje neurolepticky účinné množství perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu podle libovolného z předchozích nároků 1 až 27 a farmaceuticky přijatelnou nosičovou látku.

20

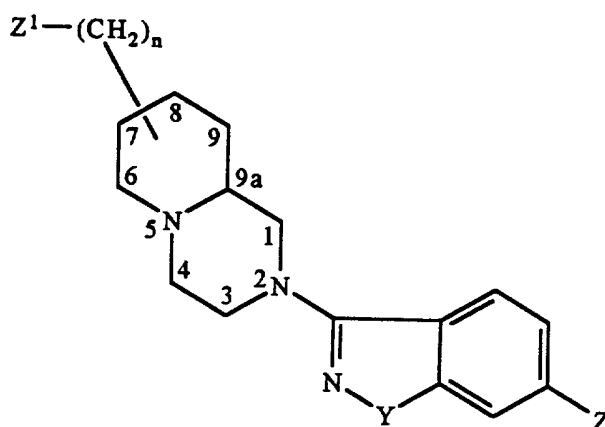
29. Neuroleptické perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyraziny obecného vzorce I podle libovolného z předchozích nároků 1 až 27 pro přípravu léčiva k léčení psychotických poruch.

30. Racemický nebo opticky aktivní perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin obecného vzorce II

25

30

35



ve kterém znamená

Y kyslík nebo síru,

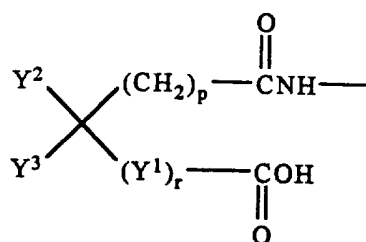
40

Z je vodík nebo chlor,

Z_1 je skupina NHX , OH , OSO_2R^5 , N_3 , CN nebo

45

50



R^5 znamená alkylovou skupinu, obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo tolylovou skupinu,

X znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu, obsahující 1 až 2 atomy uhlíku,

5

Y^2 a Y^3 , které jsou oddělené, každý představuje nezávisle atom vodíku nebo methylovou skupinu, nebo

Y^2 a Y^3 , které jsou spojené, znamenají skupinu $(CH_2)_q$,

10

n je 1, 2, 3 nebo 4,

p je 1 nebo 2,

15

q je 2, 3, 4 nebo 5, a

r je 0 nebo 1,

s tou podmínkou, že v případě, že Z^1 je CN, potom n má jiný význam než 4,

20

jako meziprodukt pro přípravu perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinů obecného vzorce I podle nároku 1.

25

31. Racemický nebo opticky aktivní perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin obecného vzorce II podle nároku 30, ve kterém Y je atom kyslíku a Z je atom vodíku, jako meziprodukt pro přípravu perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinů obecného vzorce I podle nároku 1.

32. Racemický nebo opticky aktivní perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin obecného vzorce II podle nároku 31, ve kterém

30

n je 2, a

substituent $Z^1-(CH_2)_n-$ je připojen na 7. polohu uvedeného pyridopyrazinového kruhového systému,

35

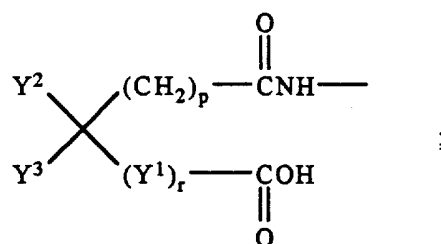
jako meziprodukt pro přípravu perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinů obecného vzorce I podle nároku 1.

40

33. Racemický nebo opticky aktivní perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin obecného vzorce II podle nároku 32, ve kterém

Z^1 je skupina NH_2 nebo

45



50

jako meziprodukt pro přípravu perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinů obecného vzorce I podle nároku 1.

34. Racemický nebo opticky aktivní perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin obecného vzorce II podle nároku 33, ve kterém:

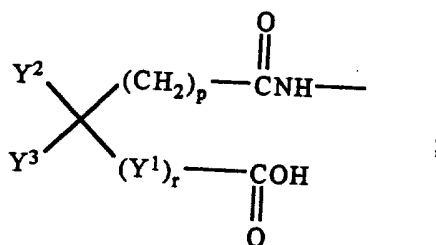
Z^1 znamená skupinu NH_2 , a

vodík, substituovaný na 7. poloze, je orientován trans vzhledem k 9a-vodíku,

jako meziprodukt pro přípravu sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1.

35. Racemický nebo opticky aktivní perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin obecného vzorce II podle nároku 33, ve kterém:

Z^1 znamená skupinu



Y^2 a Y^3 jsou spojené,

p a r jsou každý 1, a

q je 3 nebo 4,

jako meziprodukt pro přípravu sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1.

36. Racemický nebo opticky aktivní perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin obecného vzorce II podle nároků 34 nebo 35, jako meziprodukt pro přípravu sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1.

37. Racemický nebo opticky aktivní perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin obecného vzorce II podle nároku 36, který má stereochemické uspořádání 7S, 9aS, jako meziprodukt pro přípravu sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1.

Konec dokumentu
