

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

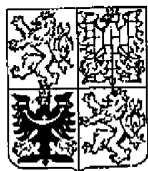
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

947-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **24. 08. 95**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **30.09.94**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **94/315470**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15. 07. 98**
(Věstník č. 7/98)

(86) PCT číslo: **PCT/IB95/00689**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/10571**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 471/04
A 61 K 31/505

// (C 07 D 471/04,
C 07 D 241:00, C 07 D 221:00)

(71) Přihlašovatel:

PFIZER INC., New York, NY, US;

(72) Původce:

Desai Kishor A., Ledyard, CT, US;

Fliri Anton F. J., Norwich, CT, US;

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

(74) Zástupce:

Hořejš Milan Dr. Ing., Národní 32, Praha 1,
10100;

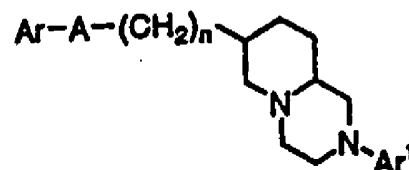
ethyl, n-propyl nebo isopropyl; jejich diastereomerní a optické isomery a jejich farmaceuticky vhodné soli. tyto sloučeniny jsou ligandy podtypů receptoru dopaminu, zejména receptoru dopaminu D₄, v těle živočichů, a jsou proto užitečné při léčbě poruch dopaminového systému. Farmaceutické prostředky na bázi těchto sloučenin.

(54) Název přihlášky vynálezu:

2,7-Disubstituovaný oktahydro-1H-pyrido-[1,2-a]pyrazinové deriváty a farmaceutické prostředky na jejich bázi

(57) Anotace:

2,7-Substituované oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]-pyrazinové deriváty obecného vzorce I, kde Ar je fenyl, naftyl, benzoxyzolonyl, indolyl, indolonyl, benzimidazolyl, chinolyl, furyl, benzofuryl, thienyl, benzothienyl, oxazolyl nebo benzoxazolyl; Ar¹ je fenyl, pyridyl, pyridaziny, pyrimidinyl nebo pyrazinyl; A je O nebo S, SO, SO₂, C=O, CHOH nebo -/CR³R⁴/-; n je 0, 1 nebo 2; přičemž Ar a Ar¹ je každý nezávisle popřípadě substituován 1 až 4 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího F, Cl, Br, I, kyano, nitro, thiokyno, -SR, -SOR, -SO₂R a -NHSO₂R, alkoxy s 1 až 6 C, -NR¹R², -NRCOR¹ a -CONR¹R², fenyl, -COR a COOR, alkyl s 1 až 6 C, alkyl s 1 až 6 C substituovaný 1 až 6 halogeny, cykloalkyl se 3 až 6 C a trifluormethoxy; R, R¹ a R² každý nezávisle představuje H, alkyl s 1 až 6 C, alkyl s 1 až 6 C substituovaný 1 až 13 halogeny zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, brom a jod, fenyl, benzyl, alekenyl se 2 až 6 C, cykloalkyl se 3 až 6 C a alkoxy s 1 až 6 C; R³ a R⁴ představuje každý nezávisle H, methyl,



CZ 947-97 A3

01-276-97-Ho

2,7-Disubstituovaný oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinové deriváty a farmaceutické prostředky na jejich bázi

Oblast techniky

Předmětem vynálezu jsou farmakologicky účinné 2,7-disubstituovaný oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinové deriváty a farmaceutické prostředky na jejich bázi. Tyto sloučeniny jsou ligandy podtypů receptoru dopaminu, zejména receptoru dopaminu D_4 , v těle živočichů, a jsou proto užitečné při léčbě poruch dopaminového systému.

Dosavadní stav techniky

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

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

Jelikož receptory dopaminu řídí velký počet farmakologických procesů, přičemž všechny tyto procesy nejsou v současné době známe, je možné, že sloučeniny, které mají

účinek na receptor dopaminu D_4 , mohou uplatňovat celou řadou terapeutických účinků u živočichů.

Ve WO 94/10162 a WO 94/10145 se uvádí, že ligandy dopaminu jsou použitelné při léčení a/nebo prevenci chorob dopaminového systému, včetně schizofrenie, nausey, Parkinsonovy choroby, tardivní dyskinesy a extrapyramidových vedlejších účinků spojených s léčbou konvenčními neuroleptickými činidly, neuroleptického maligního syndromu a poruch hypothalamo-hypofysární funkce, jako je hyperprolaktémie a amenorrhea.

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

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

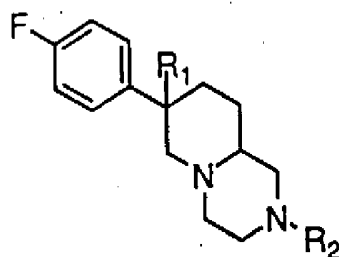
Je známo, že dopamin je periferním vasodilatátorem. Tak bylo například zjištěno, že vykazuje dilatační účinek na renální cévní řečiště. To znamená, že sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou být užitečné při ovlivňování vaskulárního krevního toku.

Bylo pozorováno, že mRNA receptoru dopaminu je přítomna v srdci a velkých cévách krysy. To naznačuje, že ligandy receptoru dopaminu hrají úlohu při řízení kardiovaskulární funkce. Tato úloha spočívá buď v tom, že ovlivňují

kontraktilitu srdečního a hladkého svalstva nebo moduluji sekreci vasoaktivních látek. Sloučeniny podle vynálezu proto mohou přispívat k prevenci a/nebo léčení takových stavů, jako je hypertenze nebo městnavé srdeční selhání.

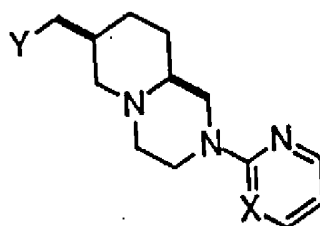
Byla pozorována přítomnosti mRNA receptoru D4 v sítnici krysy (Cohen et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 1992, 89, 12093), což naznačuje, že dopamin a receptory D4 hrají úlohu ve funkci očí. Sloučeniny podle tohoto vynálezu tedy mohou být užitečné při léčbě očních chorob. Kromě toho receptory D4 mají vliv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

Saleh et al. (Tetrahedron, 1994, 50, 1811) popisují sloučeniny obecného vzorce



kde R_1 představuje atom vodíku nebo hydroxyskupinu a R_2 představuje 2-pyridylskupinu nebo skupinu $4\text{-CF}_6\text{H}_4\text{CO}$.

Bright a Desai (US patent č. 5 122 525) popisují opticky aktivní nebo racemické pyrido[1,2-a]pyrazinové deriváty obecného vzorce

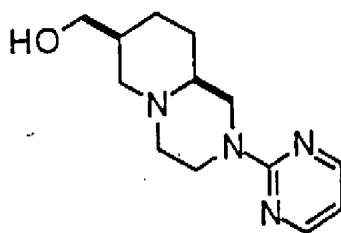


kde X představuje atom dusíku nebo skupinu CH a Y představuje určité pyrazolové, triazolové, tetrazolové nebo cykloiminové zbytky. Tyto sloučeniny jsou anxiolytickými činidly.

Godek et al. (US patent č. 5 185 449) popisují alkylestery 4,5,6,7,8,9,9a-hexahydro-2H,3H-pyrido[1,2-a]-pyrazin-1-on-7-karboxylové kyseliny s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, které jsou prekursory bisazabicyklických anxiolytik.

Ve WO 93/25552 jsou popsány způsoby a meziprodukty pro syntézu oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinylethylkarboxamidových anxiolytických činidel a anxiolytická činidla (+)- a (-)-3-oxo-N-[2-[7-(2-(3-(1,2-benzisoxazolyl)))-2,3,4,6,(7S),8,9,(9aS)-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinyl]ethyl]-2-oxaspiro[4,4]nonan-1-karboxamidy.

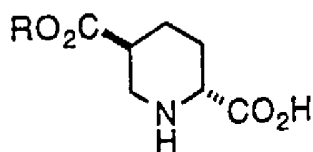
WO 92/13858 se týká způsobu štěpení enantiomerů 7-(hydroxymethyl)-2-(2-pyrimidinyl)oktahydro-2H-pyrido[1,2-a]-pyrazinu obecného vzorce



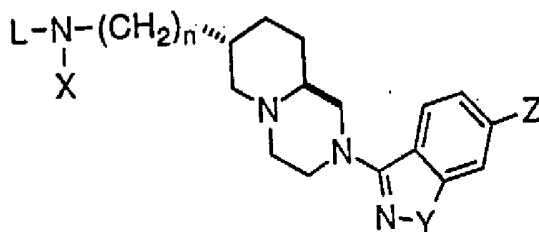
který spočívá v tom, že se racemická směs nechá reagovat s D-(-)- nebo L-(+)-vinnou kyselinou, vzniklé diastereomerní tartrátové soli enantiomerů se izolují a každá se převede na volnou bázi.

US patent č. 5 326 874 se také týká způsobu výroby dialkyl-trans-piperidin-2,5-dikarboxylátu přes trans-substituovaný piperidinový derivát obecného vzorce

17.04.98



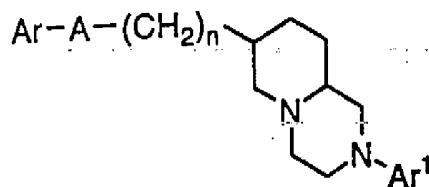
kde R představuje alkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku. Trans-piperidinové deriváty jsou zvláště užitečné jako meziprodukty při syntéze určitých neuroleptických, racemických nebo opticky aktivních, perhydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinů, které jsou popsány v US patentu č. 5 157 034. Tyto pyraziny odpovídají relativnímu stereochemickému vzorci



kde Z představuje atom vodíku nebo chloru; Y představuje atom kyslíku nebo síry; n představuje číslo 1, 2, 3 nebo 4 a L a X, odděleně nebo brány dohromady, jsou zvoleny ze souboru zahrnujícího atom vodíku, alkylskupinu, arylskupinu, karboxyklickou s heterocyklickou skupinu.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou 2,7-disubstituované oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinové deriváty obecného vzorce I



(I)

kde

Ar představuje fenylskupinu, naftylskupinu, benzoxazolonylskupinu, indolylskupinu, indolonylskupinu, benzimidazolylskupinu, chinolylskupinu, furylskupinu, benzofurylskupinu, thienylskupinu, benzothienylskupinu, oxazolylskupinu nebo benzoxazolylskupinu;

Ar¹ představuje fenylskupinu, pyridylskupinu, pyridazinylskupinu, pyrimidinylskupinu nebo pyrazinylskupinu;

A představuje atom kyslíku nebo síry, skupinu SO, SO₂, C=O, CHOH nebo -(CR³R⁴)-;

n představuje číslo 0, 1 nebo 2;

příčemž

Ar a Ar¹ je každý nezávisle popřípadě substituován jedním až čtyřmi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, brom, jod, kyano-skupinu, nitroskupinu, thiokyanoskupinu, skupinu vzorce -SR, -SOR, -SO₂R a -NHSO₂R, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu vzorce -NR¹R², -NRCOR¹ a -CONR¹R², fenylskupinu, skupinu vzorce -COR a COOR, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku substituovanou 1 až 6 atomy halogenu, cykloalkylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku a trifluormethoxyskupinu;

R, R¹ a R² každý nezávisle představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku substituovanou 1 až 13 atomy halogenu zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, brom a jod, fenylskupinu, benzylskupinu, alkenylskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, cykloalkyl-

skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku a alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

R^3 a R^4 představuje každý nezávisle atom vodíku, methylskupinu, ethylskupinu, n-propylskupinu nebo isopropylskupinu;

jejich diastereomerní a optické isomery a jejich farmaceuticky vhodné soli.

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

Ar představuje fenylskupinu, naftylskupinu, benzoxazolonylskupinu, indolylskupinu, indolonylskupinu, benzimidazolylskupinu nebo chinolylskupinu;

A představuje atom kyslíku nebo síry, skupinu SO_2 , $C=O$, $CHOH$ nebo CH_2 ;

n představuje číslo 0 nebo 1, přičemž

Ar a Ar^1 jsou nezávisle popřípadě substituovány až třemi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, kyanoskupinu, skupinu $-NR^1R^2$, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu $-COOR$ a $-CONR^1R^2$ a alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Podle dalšího aspektu jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, kde A představuje atom kyslíku nebo síry; n představuje číslo 1; a Ar představuje fenyl-

17.04.99

skupinu nebo substituovanou fenylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Podle dalšího aspektu jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, kde A představuje skupinu CH_2 ; n představuje číslo 0; a Ar představuje benzoxazolonylskupinu nebo substituovanou benzoxazolonylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Podle dalšího aspektu jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, kde A představuje skupinu CH_2 ; n představuje číslo 0; a Ar představuje indolylskupinu nebo substituovanou indolylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Podle dalšího aspektu jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, kde A představuje skupinu $\text{C}=\text{O}$ nebo CHOH ; n představuje číslo 0 nebo 1; a Ar představuje fenylskupinu nebo substituovanou fenylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Podle dalšího aspektu jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, kde A představuje atom kyslíku; Ar představuje fluorfenylskupinu, difluorfenylskupinu nebo kyanofenylskupinu; a Ar^1 představuje chlorpyridylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Podle dalšího aspektu jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, kde A představuje atom kyslíku; Ar představuje fluorfenylskupinu, difluorfenylskupinu nebo kyanofenylskupinu; a Ar^1 představuje fluorpyrimidinylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Podle dalšího aspektu jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, kde A představuje atom

17.04.99

kyslíku; Ar představuje fluorfenylskupinu, difluorfenylskupinu nebo kyanofenylskupinu; a Ar^1 představuje fluorfenylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Podle dalšího aspektu jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, kde Ar^1 představuje 5-chlorpyridin-2-ylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Podle dalšího aspektu jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, kde Ar^1 představuje 5-fluorpyrimidin-2-ylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Přednost se dává sloučeninám podle vynálezu, kde A představuje atom kyslíku.

Dále se dává přednost sloučeninám podle vynálezu, kde A představuje atom síry nebo skupinu SO nebo SO_2 .

Dále se dává přednost sloučeninám podle vynálezu, kde A představuje skupinu C=O nebo CHOH.

Dále se dává přednost sloučeninám podle vynálezu, kde A představuje skupinu CH_2 .

Dále se dává přednost sloučeninám podle vynálezu, kde Ar představuje fenylskupinu nebo substituovanou fenylskupinu.

Dále se dává přednost sloučeninám podle vynálezu, kde Ar představuje naftylskupinu nebo substituovanou naftylskupinu.

Dále se dává přednost sloučeninám podle vynálezu, kde benzoxazolonylskupinu nebo substituovanou benzoxazolonylskupinu.

17.04.99

Dále se dává přednost sloučeninám podle vynálezu, kde Ar představuje indolylskupinu nebo substituovanou indolylskupinu.

Dále se dává přednost sloučeninám podle vynálezu, kde Ar představuje indolonylskupinu nebo substituovanou indolonylskupinu.

Dále se dává přednost sloučeninám podle vynálezu, kde Ar představuje benzimidazolylskupinu nebo substituovanou benzimidazolylskupinu.

Dále se dává přednost sloučeninám podle vynálezu, kde Ar představuje chinolylskupinu nebo substituovanou chinolylskupinu.

Dále se dává přednost sloučeninám podle vynálezu, kde Ar¹ představuje fenylskupinu nebo substituovanou fenylskupinu.

Dále se dává přednost sloučeninám podle vynálezu, kde Ar¹ představuje pyridylskupinu nebo substituovanou pyridylskupinu.

Dále se dává přednost sloučeninám podle vynálezu, kde Ar¹ představuje pyridazinylskupinu nebo substituovanou pyridazinylskupinu.

Dále se dává přednost sloučeninám podle vynálezu, kde Ar¹ představuje pyrimidinylskupinu nebo substituovanou pyrimidinylskupinu.

Dále se dává přednost sloučeninám podle vynálezu, kde Ar¹ představuje pyrazinylskupinu nebo substituovanou pyrazinylskupinu.

17.04.98

Konkrétně se dává přednost sloučeninám podle vynálezu zvoleným ze souboru zahrnujícího:

(7R,9aS)-7-(4-fluorfenoxy)methyl-2-(5-chlorpyridin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin;

(7R,9aS)-7-(3,5-difluorfenoxy)methyl-2-(5-chlorpyridin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin;

3-[(7R,9aS)-2-(5-chlorpyridin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethyl]-3H-benzoxazol-2-on;

3-[(7R,9aS)-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethyl]-3H-benzoxazol-2-on;

(7R,9aS)-7-(4-fluorfenoxy)methyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin;

(7R,9aS)-7-(3,5-difluorfenoxy)methyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin;

(7R,9aS)-7-(3,4-difluorfenoxy)methyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin;

(7R,9aS)-7-(3-kyanofenoxymethyl)-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin;

(7R,9aS)-7-(4-kyanofenoxymethyl)-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin;

(7R,9aS)-7-(4-jodfenoxymethyl)-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin;

17.04.99

(7R,9aS)-7-(4-fluorfenoxy)methyl-2-(4-fluorfenyl)
2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin;

(7S,9aS)-7-(4-fluorfenoxy)methyl-2-(5-fluorpyrimidin-
2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin;

(7S,9aS)-7-(2-methoxykarbonyl-4-fluorfenoxy)methyl-2-(5-
fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido-
[1,2-a]pyrazin;

(7S,9aS)-7-(2-brom-4-fluorfenoxy)methyl-2-(5-fluorpyrimidin-
2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin;

(7S,9aS)-7-(4-fluor-2-trifluormethylfenoxy)methyl-2-(5-fluor-
pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido-
[1,2-a]pyrazin;

(7S,9aS)-7-(3,5-difluorfenoxy)methyl-2-(5-chlorpyridin-
2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin;

(7S,9aS)-7-(4-fluorfenoxy)methyl-2-(5-chlorpyridin-2-yl)-
2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin;

(7S,9aS)-7-(4-fluor-2-methylfenoxy)methyl-2-(5-fluorpyrimi-
din-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]-
pyrazin;

(7S,9aS)-7-(2,4-difluorfenoxy)methyl-2-(5-fluorpyrimidin-
2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin;

(7S,9aS)-7-(3-methylfenoxy)methyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-
2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin;

(7S,9aS)-7-(3,4-difluorfenoxy)methyl-2-(5-fluorpyrimidin-
2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin;

17.04.98

(7S,9aS)-7-(3,5-difluorfenoxy)methyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin;

(7S,9aS)-7-(3-kyanofenoxymethyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin;

(7S,9aS)-7-(3-trifluormethylfenoxymethyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin;

(7S,9aS)-7-(4-trifluormethylfenoxymethyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin;

(7S,9aS)-7-(3-trifluormethoxyfenoxymethyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin;

(7S,9aS)-7-(3-methoxyfenoxymethyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin; a

(7S,9aS)-7-(4-methoxyfenoxymethyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Do rozsahu tohoto vynálezu také spadají farmaceuticky vhodné adiční soli sloučenin obecného vzorce I s kyselinami. Sloučeniny obecného vzorce I mají bázeckou povahu a jsou schopné tvořit různé soli s nejrozličnějšími anorganickými a organickými kyselinami. Kyseliny, kterých se může používat pro přípravu farmaceuticky vhodných adičních soli s kyselinami sloučenin obecného vzorce I, jsou kyseliny, které poskytují netoxické adiční soli s kyselinami, tj. soli, které obsahují farmakologicky vhodný anion. Jako pří-

17.04.99

klady těchto solí je možno uvést hydrochloridy, hydrobromidy, hydrojodidy, nitráty, sulfáty, bisulfáty, fosfáty, hydrogenfosfáty, isonikotináty, acetáty, laktáty, salicyláty, citráty, hydrogencitráty, tartráty, pantothenáty, bitartráty, askorbáty, sukcináty, maleáty, fumaráty, glukonáty, glukaronáty, sacharáty, formiáty, benzoáty, glutamáty, methansulfonáty, ethansulfonáty, benzensulfonáty a p-toluensulfonáty.

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

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

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

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

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

17.04.98

Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou ligandy pod-
typů receptoru dopaminu, zejména receptoru dopaminu D₄,
v těle, a jsou proto užitečné při léčbě, prevenci a/nebo
diagnostice poruch dopaminového systému.

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

Předmětem tohoto vynálezu jsou ligandy dopaminu,
pro použití při léčení a/nebo prevenci poruch dopaminového
systému, včetně schizofrenie, nausey, Parkinsonovy choroby,
tardivních dyskinesí a extrapyramidových vedlejších účinků
spojených s léčbou konvenčními neuroleptickými činidly,
neuroleptického maligního syndromu a poruch hypothalamo-hypo-
sární funkce, jako je hyperprolaktémie a amenorrhea.

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

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

Je známo, že dopamin je periferním vasodilatátorem.
Tak bylo například zjištěno, že vykazuje dilatační účinek na
renální cévní řečiště. To znamená, že sloučeniny podle toho-

17.04.98

to vynálezu mohou být užitečné při ovlivňování vaskulárního krevního toku.

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

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

Předmětem vynálezu je také farmaceutický prostředek pro léčení nebo prevenci chorob nebo stavů, jejichž léčení nebo prevence mohou být uskutečňovány nebo usnadňovány pozměňováním neurotransmise mediované dopaminem u savců, které zahrnují sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodnou sůl v dopaminergicky účinném množství a farmaceuticky vhodný nosič.

Předmětem vynálezu jsou dále sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky vhodné soli pro použití jako léčiva pro léčení nebo prevenci chorob nebo stavů,

jejichž léčení nebo prevence mohou být uskutečňovány nebo usnadňovány pozměněním neurotransmise mediované dopaminem u savců.

Předmětem vynálezu je také farmaceutický prostředek pro léčení nebo prevenci chorob nebo stavů, jejichž léčení nebo prevence mohou být uskutečňovány nebo usnadňovány pozměněním neurotransmise mediované dopaminem u savců, které zahrnují sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodnou sůl v množství účinném pro vazbu k receptoru D_4 a farmaceuticky vhodný nosič.

Předmětem vynálezu je také farmaceutický prostředek pro léčení nebo prevenci chorob nebo stavů, jejichž léčení nebo prevence mohou být uskutečňovány nebo usnadňovány pozměněním neurotransmise mediované dopaminem u savců, které zahrnují sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodnou sůl v množství účinném pro léčbu nebo prevenci těchto stavů a farmaceuticky vhodný nosič.

Předmětem vynálezu jsou dále také sloučeniny obecného vzorce I pro použití jako léčiva pro léčbu, prevenci nebo diagnostiku psychotických poruch, jako jsou afektivní psychosa, schizofrenie a schizoafektivní poruchy.

Předmětem vynálezu jsou dále také sloučeniny obecného vzorce I pro použití jako léčiva pro léčbu, prevenci nebo diagnostiku pohybových poruch, jako jsou extrapyramidové vedlejší účinky spojené s léčbou konvenčními neuroleptickými činidly, neuroleptický maligní syndrom, tardivní dyskinese nebo Gilles De La Tourettův syndrom.

Předmětem vynálezu jsou dále také sloučeniny obecného vzorce I pro použití jako léčiva pro léčbu, prevenci

17.04.99

nebo diagnostiku pohybových poruch, jako jsou Parkinsonova choroba nebo Huntingtonova choroba.

Předmětem vynálezu jsou dále také sloučeniny obecného vzorce I pro použití jako léčiva pro léčbu, prevenci nebo diagnostiku gastrointestinálních poruch, jako jsou poruchy vylučování žaludeční kyseliny.

Předmětem vynálezu jsou dále také sloučeniny obecného vzorce I pro použití jako léčiva pro léčbu, prevenci nebo diagnostiku gastrointestinálních poruch, jako je emese.

Předmětem vynálezu jsou dále také sloučeniny obecného vzorce I pro použití jako léčiva pro léčbu, prevenci nebo diagnostiku abúzu chemikálií, závislosti na chemikáliích nebo abúzu jiných látek.

Předmětem vynálezu jsou dále také sloučeniny obecného vzorce I pro použití jako léčiva pro léčbu, prevenci nebo diagnostiku vaskulárních a kardiovaskulárních chorob, jako je městnavé srdeční selhání a hypertenze.

Předmětem vynálezu jsou dále také sloučeniny obecného vzorce I pro použití jako léčiva pro léčbu, prevenci nebo diagnostiku očních chorob.

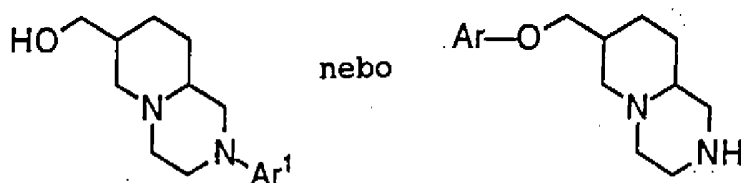
Předmětem vynálezu jsou dále také sloučeniny obecného vzorce I pro použití jako léčiva pro léčbu, prevenci nebo diagnostiku poruch spánku.

Pod výrazem "dopaminergicky účinné množství", jak se ho používá v tomto textu, se rozumí množství sloučeniny schopné inhibovat vazbu dopaminu k receptoru dopaminu, které vyvolává změnu (tj. zvýšení nebo snížení) neurotransmise mediované dopaminem.

17.04.98

Pod výrazem "množství účinné pro vazbu k receptoru D_4 " se v tomto textu rozumí množství sloučeniny schopné inhibovat vazbu dopaminu k receptoru dopaminu D_4 , které vyvolává změnu (tj. zvýšení nebo snížení) neurotransmise mediované dopaminem.

Podle dalšího aspektu jsou předmětem vynálezu meziprodukty obecného vzorce



kde

Ar¹ představuje 5-fluorpyrimidin-2-ylskupinu nebo 5-chlorpyridin-2-ylskupinu a

Ar představuje 4-fluorfenylskupinu;

a jejich optické isomery a stereoisomery, které jsou užitečné při přípravě sloučenin obecného vzorce I.

Následuje podrobný popis vynálezu.

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

Zatímco celkové postupy a různé meziprodukty ve schématech I až X jsou nové, jednotlivé chemické stupně jsou obecně analogické známým chemickým transformacím. Vhodné podmínky lze obecně nalézt v dosavadním stavu techniky. Izolace a čištění produktů se provádí za použití

17.04.98

standardních postupů, které jsou odborníkům v oboru chemie známe. Konkrétní zvláště výhodné podmínky jsou uvedeny v příkladech.

Meziprodukty, které jsou známe z dosavadního stavu techniky jsou uvedeny v tabulce I. Enantiomery některých těchto meziproduktů mohou být připraveny za použití standardních postupů, které jsou odborníkům v oboru chemie známe.

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

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

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

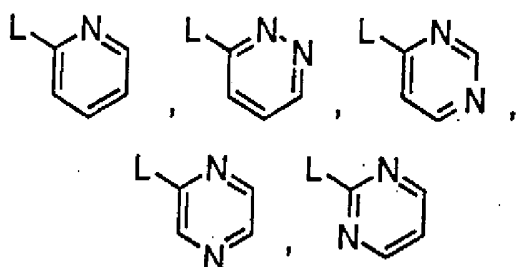
17.04.98

Jako příklady chránicích skupin dusíku, které jsou odstranitelné silnou kyselinou, je možno uvést terc.butoxykarbonylskupinu, methoxykarbonylskupinu, ethoxykarbonylskupinu, trimethylsilylethoxykarbonylskupinu, 1-adamantyloxykarbonylskupinu, vinyloxykarbonylskupinu, difenylmethoxykarbonylskupinu, tritylskupinu, acetylskupinu a benzoylskupinu. Přednost se dává terc.butoxykarbonylskupině (BOC).

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

Odstraňování terc.butoxykarbonylové chránicí skupiny ze sloučenin obecného vzorce II nebo V (schema I) je možno provádět za bezvodých podmínek, za použití plynného chlorovodíku v rozpouštědle inertním vůči reakci, jako je ethylacetát, ether nebo chloroform. Alternativně je terc.butoxykarbonylskupinu možno odstraňovat ve vodném roztoku působením silné kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové nebo trifluoroctové. Teplota není pro tuto reakci významná; účelně se však pracuje při teplotě okolí.

Aminy obecného vzorce III nebo VI je možno kopulovat s aktivovanou formou Ar^1 (Schema I) za vzniku příslušné sloučeniny obecného vzorce IV nebo I, za použití postupů, které jsou přímo analogické postupům popsaným v Bright a Desai (US patent č. 5 122 525). Pod pojmem "aktivovaná forma Ar^1 " se rozumí chemický derivát obecného vzorce



kde L představuje odstupující skupinu. Pod pojmem "odstupující skupina" (L) se rozumí skupina, kterou je možno za vhodných podmínek vytěsnit jinou skupinou. Jako příklady těchto skupin je možno uvést halogen, nižší alkylsulfonyl-skupinu a arylsulfonylskupinu. Aktivovanou formu Ar^1 může rovněž být derivát benzenu nesoucí skupinu přitahující elektrony (EWG) a odstupující skupinu L ve vzájemné poloze ortho nebo para:



V případě, že aktivovaná forma Ar^1 představuje derivát benzenu, je odstupující skupinou přednostně halogen, zejména fluor, a skupinou přitahující elektrony je přednostně nitroskupina nebo kyanoskupina. Uvedená reakce se účelně provádí v rozpouštědle inertním vůči této reakci, jako je voda, nižší alkoholy nebo dimethylsulfoxid, při teplotě v rozmezí od asi 30 do asi 170°C. Může být užitečné použít akceptoru kyseliny, jako trialkylaminu nebo uhličitanu alkalického kovu.

Sloučeniny obecného vzorce IV nebo I je také možno připravit kopulací příslušné sloučeniny obecného vzorce III

nebo VI s aktivovanou formou Ar^1 , kde odstupující skupina L představuje nižší alkoxy skupinu nebo aryloxy skupinu, způsobem popsaným ve Wybert et al., (J. Org. Chem. 1993, 58, 5101). Amin obecného vzorce III nebo VI se nejprve převede na alkalický amid působením silného akceptoru atomu vodíku, jako je butyllithium, v rozpouštědle inertním vůči této reakci, přednostně relativně polárním etheru, jako tetrahydrofuranu, 1,4-dioxanu nebo 1,2-dimethoxyethanu, načež se přidá aktivovaná forma Ar^1 , kde odstupující skupina L představuje nižší alkoxy skupinu nebo aryloxy skupinu. Příprava alkalického amidu v prvním stupni se provádí při teplotě od asi -70 do asi $10^\circ C$ a přidavek aktivované formy Ar^1 ve druhém stupni se účelně provádí při teplotě asi 20 až asi $100^\circ C$.

Při kopulaci alkoholu obecného vzorce II nebo IV s fenoly obecného vzorce $ArOH$ za vzniku příslušných sloučenin obecného vzorce V nebo I se účelně používá postupu, při němž se v prvním reakčním stupni alkoholický zbytek ve sloučenině obecného vzorce II nebo IV převede na odstupující skupinu, jako nižší alkylsulfonylesterovou skupinu nebo arylsulfonylesterovou skupinu. Alkyl- nebo arylsulfonylester se připravá reakcí alkyl- nebo arylsulfonylchloridu s alkoholem obecného vzorce II nebo IV za přítomnosti trialkylaminu v rozpouštědle inertním vůči této reakci (například methylenchloridu) při teplotě od asi -10 do asi $60^\circ C$. Ve druhém reakčním stupni se sloučenina vzorce $ArOH$ převede na sůl alkalického kovu ($ArOM$) za použití vhodného akceptoru vodíkového atomu, přednostně hydridu alkalického kovu a alkalická sůl vzorce $ArOM$ se nechá reagovat s alkyl- nebo arylsulfonylovým derivátem v polárním rozpouštědle inertním vůči této reakci, jako dimethylformamidu (DMF) nebo dimethylsulfoxidu (DMSO) při teplotě od asi 0 do asi $150^\circ C$. Když se místo fenolu obecného vzorce $ArOH$ ve druhém reakčním stupni použije aromatických heterocyklů se středně kyselými substituenty.

17.04.98

NH, jako je 5-fluorindol nebo 5-chlor-2-benzylbenzoimidazol, může se tohoto postupu výrobu sloučenin obecného vzorce I, kde Ar představuje 5-fluorindol-1-yl nebo 5-chlor-2-methylbenzoimidazol-1-yl. Kromě toho je ve druhém stupni možno použít indolů, jako 5-fluorindolu, s alkylmagnesiumhalogenidem, jako ethylmagnesiumbromidem, jako akceptorem vodíkového atomu a tak se získají sloučeniny obecného vzorce I, kde Ar představuje 5-fluorindol-3-ylskupinu (schema X).

Sloučeniny obecného vzorce V nebo I je také možno připravovat reakcí přibližně ekvimolárních množství alkoholů obecného vzorce II nebo IV, fenolu obecného vzorce ArOH nebo thiolu obecného vzorce ArSH, triarylfosfinu (například trifenyلفosfinu (Ph_3P)) a dialkylazodikarboxylátu (například diethylazodikarboxylátu (DEAD)) v relativně polárním etherovém rozpouštědle, jako tetrahydrofuranu (THF), 1,4-dioxanu nebo 1,2-dimethoxyethanu, při teplotě od asi 0 do asi 100°C.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde A představuje skupinu CHOH a n představuje číslo 0, je možno připravovat tak, že se převede alkoholická funkční skupina ve sloučenině obecného vzorce IV na aldehydickou, přičemž se získá aldehyd obecného vzorce VII. Tato reakce se provádí za použití mírného oxidačního činidla, jako dimethylsulfoxidu/oxalylchloridu v rozpouštědle inertním vůči reakci, jako methylenchloridu, při teplotě od asi -80 do asi -40°C (schema II). Ve druhém stupni se aldehyd obecného vzorce VII může nechat reagovat s arylkovovým derivátem, jako fenylmagnesiumhalogenidem, v rozpouštědle inertním vůči této reakci, přednostně etheru, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde A představuje skupinu CHOH a n představuje číslo 0. Sloučeniny obecného vzorce I, kde A představuje skupinu CHOH, je možno působením oxidačního činidla převádět na

17.04.98

sloučeniny obecného vzorce I, kde A představuje skupinu C=O. Obecně je známa řada oxidačních činidel vhodných pro konverzi sloučenin obecného vzorce I, kde A představuje skupinu CHOH na sloučeniny obecného vzorce I, kde A představuje skupinu C=O. Přednostně se používá směsi dimethylsulfoxidu a oxalyldichloridu v rozpouštědle inertním vůči reakci, jako methylenchloridu, při teplotě asi -80 až asi -40°C.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde A představuje skupinu C=O a n představuje číslo 1, nebo A představuje skupinu CHOH a n představuje číslo 1, je například možno připravovat tak, že se převede alkoholická funkční skupina sloučeniny obecného vzorce IV na nitrilovou skupinu za vzniku nitrilu obecného vzorce VIII, přičemž se v prvním reakčním stupni (viz schema III) alkoholický zbytek ve sloučenině obecného vzorce IV převede na odstupující skupinu, jako nižší alkylsulfonylesterovou nebo arylsulfonylesterovou skupinu. Alkyl- nebo arylsulfonylester se vyrobí reakcí alkyl- nebo arylsulfonylchloridu s alkoholem obecného vzorce IV za přítomnosti trialkylaminu v rozpouštědle inertním vůči reakci (například methylenchloridu) při teplotě od asi -10 do asi 60°C. Ve druhém reakčním stupni se alkyl- nebo arylsulfonylester nechá reagovat s kyanidem alkalického kovu v polárním rozpouštědle inertním vůči této reakci, jako dimethylformamidu (DMF) nebo dimethylsulfoxidu (DMSO) při teplotě od asi 0 do asi 150°C, za vzniku nitrilu obecného vzorce VIII.

Nitril obecného vzorce VIII je možno nechat reagovat s arylkovovým derivátem, jako fenylmagnesium-halogenidem a halogenidem mědným, v rozpouštědle inertním vůči této reakci, přednostně etheru, při teplotě od asi 0 do asi 150°C. Získaný produkt se podrobí hydrolýze ve vodném roztoku silné kyseliny, jako kyseliny sírové, při teplotě od

17.04.98

asi 20 do asi 120°C za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde A představuje skupinu C=O a n představuje číslo 1 (viz schema III).

Nitril obecného vzorce VIII je také možno nechat reagovat s hydridovým redukčním činidlem, jako diisobutylaluminiumhydridem, za vzniku aldehydu obecného vzorce IX (viz schema III). Aldehyd obecného vzorce IX je poté možno nechat reagovat s arylkovem, jako fenylmagnesiumhalogenidem, v rozpouštědle inertním vůči této reakci, přednostně etheru, při teplotě od asi -70 do asi 50°C, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde A představuje skupinu CHOH a n představuje číslo 1 (viz schema III).

Sloučeniny obecného vzorce I, kde A představuje atom kyslíku a n představuje číslo 0, je možno vyrobit několikastupňovým postupem za použití sloučeniny obecného vzorce X jako výchozí látky. Tato sloučenina se vyrobí způsobem popsaným v Compennolle et al., J. Org. Chem., 1991, 56, 5192 (viz schema IV). Sloučeninu obecného vzorce X je možno převést na sloučeninu obecného vzorce XI podobným postupem, jaký je popsán v Bright a Desai (US patent č. 5 122 525) tak, že se sloučenina obecného vzorce X nechá reagovat s aktivovanou formou Ar^1 , jako 2-chlorpyrimidinem, uhličitánem alkalického kovu v rozpouštědle inertním vůči této reakci, jako vodou, při teplotě od asi 25 do asi 150°C. V dalším reakčním stupni se za standardních podmínek, přednostně za použití silné kyseliny v rozpouštědle, jako vodě, odstraní ethylenketalová chránicí skupina, za vzniku ketonu obecného vzorce XII. Redukci ketonu obecného vzorce XII na alkohol obecného vzorce XIII je možno provést v dalším reakčním stupni reakcí s hliníovým nebo boritým hydridovým redukčním činidlem v rozpouštědle inertním vůči této reakci, jejichž příklady jsou známy z literatury. Přednost se například dává tetrahydroboritanu sodnému, buď

samotnému nebo nanesenému na inertním nosiči, jako alumině, v polárním protickém rozpouštědle, jako nižším alkoholu. Užitečným postupem pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, kde A představuje atom kyslíku a n představuje číslo 0, je postup, při němž se smísí přibližně ekvimolární množství alkoholu obecného vzorce XIII a fenolu vzorce ArOH , triaryl-fosfinu (například trifenylyfosfinu, Ph_3P) a dialkylazodikarboxylátu (například diethylazodikarboxylátu, DEAD) v relativně polárním etherovém rozpouštědle, jako tetrahydrofuranu (THF), 1,4-dioxanu nebo 1,2-dimethoxyethanu, při teplotě od asi 0 do asi 100°C (viz schema IV).

Některé sloučeniny obecného vzorce I je možno reakcemi jejich funkčních skupin převádět na jiné sloučeniny obecného vzorce I.

Tak je například sloučeninu obecného vzorce I, kde Ar^1 představuje 5-fluor-2-pyridylskupinu, možno připravit tak, že se sloučenina obecného vzorce I, kde Ar^1 představuje 5-brom-2-pyridylskupinu, podrobí podmínkám vhodným pro výměnu bromu za atom kovu, jako je působení butyllithia v rozpouštědle inertním vůči této reakci, přednostně etheru, jako tetrahydrofuranu, při teplotě od asi -120 do asi 0°C. Poté následuje přidavek elektrofilního zdroje fluoru, jako N-fluorbis(benzensulfonamidu) (viz schema V).

Sloučeniny obecného vzorce I, kde Ar nebo Ar^1 je substituován chlorem, bromem nebo jodem, je možno převést na analogické sloučeniny obecného vzorce I, kde atom chloru, bromu nebo jodu je nahrazen isotopem vodíku. Tak se například ze směsi sloučeniny obecného vzorce I, kde Ar^1 představuje 6-chlor-3-pyridazinylskupinu a katalyzátoru na bázi vzácného kovu, jako je palladium na uhlíku, v nižším alkoholu, jako rozpouštědle, za tlaku vodíku 0,1 až 1 MPa získá sloučenina obecného vzorce I, kde Ar^1 představuje 3-

17.04.98

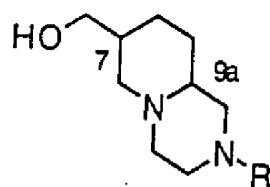
pyridazinylskupinu (schema VI). Podobnou reakcí se ze sloučenin obecného vzorce I, kde Ar^1 představuje 2-chlor-4-pyrimidinylskupinu získá sloučenina obecného vzorce I, kde Ar^1 představuje 4-pyrimidinylskupinu.

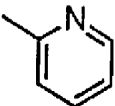
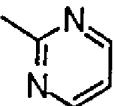
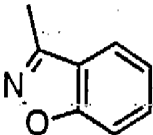
Sloučeniny obecného vzorce I, kde A představuje atom síry, je reakcí s oxidačním činidlem, jako m-chlorperoxybenzoovou kyselinou, v rozpouštědle inertním vůči této reakci, jako methylenchloridu, při teplotě od asi -10 do asi 50°C , možno převádět na sloučeniny obecného vzorce I, kde A představuje skupinu SO_2 (viz schema VII).

Sloučeniny obecného vzorce I, kde Ar^1 obsahuje aminosubstituent, je možno převádět na analogické sloučeniny obecného vzorce I, kde aminosubstituent je nahrazen hydridoskupinou. Tak se například ze směsi sloučeniny obecného vzorce I, kde Ar^1 představuje 4-aminofenylskupinu, isoamyl-nitritu a tetrahydrofuranu při teplotě od asi 25 do asi 125°C získá sloučenina obecného vzorce I, kde Ar^1 představuje fenylskupinu (viz schema VIII). Podobným postupem se ze sloučeniny obecného vzorce I, kde Ar^1 představuje 2-amino-4-fluorfenylskupinu, získá sloučenina obecného vzorce I, kde Ar^1 představuje 4-fluorfenylskupinu (viz schema IX).

T a b u l k a 1

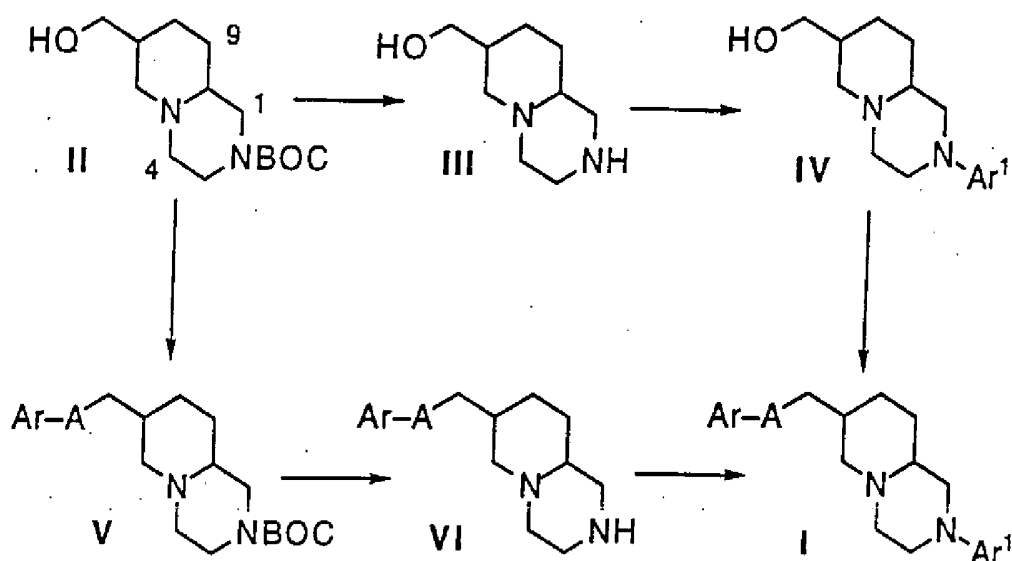
Meziprodukty známé z dosavadního stavu techniky



<u>Obecný vzorec</u>	<u>R</u>	<u>Isomer</u>	<u>Odkaz</u>
II	BOC	(7R,9aS)	PC WO 93/25552
II	BOC	(7S,9aS)	PC WO 93/25552
III	H	(7SR,9aSR)	US Pat. 5,122,525
III	H	(7RS,9aSR)	US Pat. 5,326,874
IV		(7SR,9aSR)	US Pat. 5,122,525
IV		(7SR,9aSR)	US Pat. 5,122,525
IV		(7S,9aS)	US Pat. 5,122,525
IV		(7S,9aS)	WO 92/13858
IV		(7R,9aR)	WO 92/13858
IV		(7SR,9aSR)	WO 93/25552
IV		(7S,9aS)	WO 93/25552
IV		(7R,9aS)	WO 93/25552

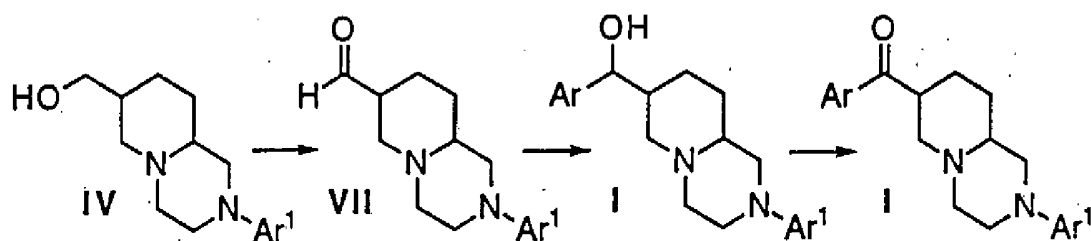
17.04.98

S c h e m a I



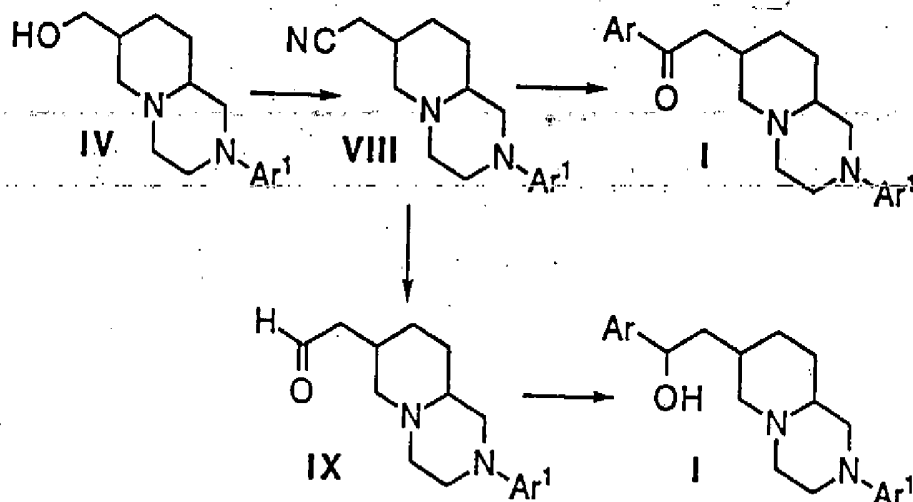
kde A představuje kyslík nebo síru a n představuje číslo 1

S c h e m a I I



kde A představuje skupinu CHOH nebo C=O a n představuje číslo 1

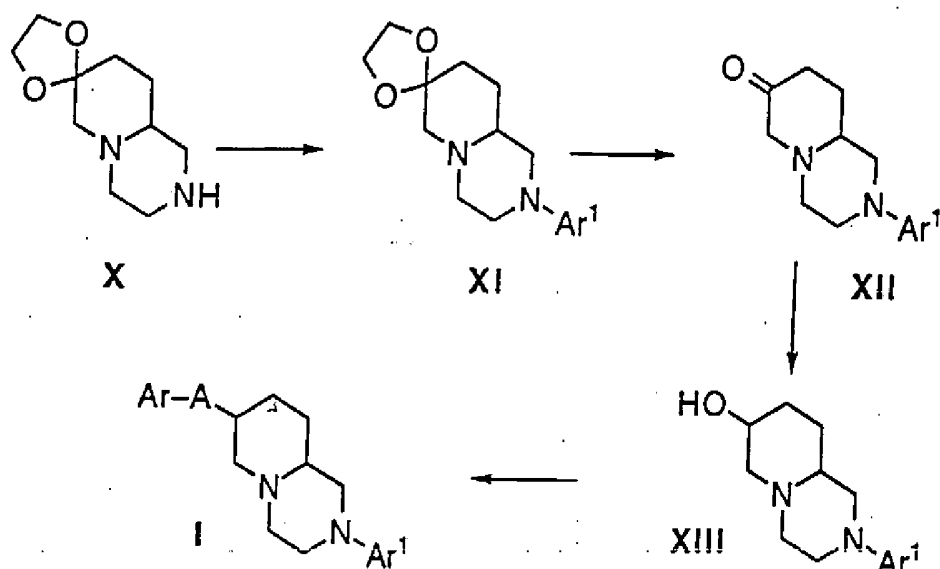
S c h e m a I I I



kde A představuje skupinu CHOH nebo C=O a n představuje číslo 1

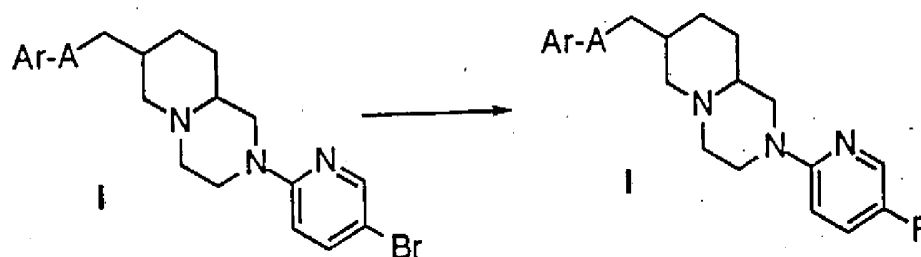
17.04.98

S c h e m a I V

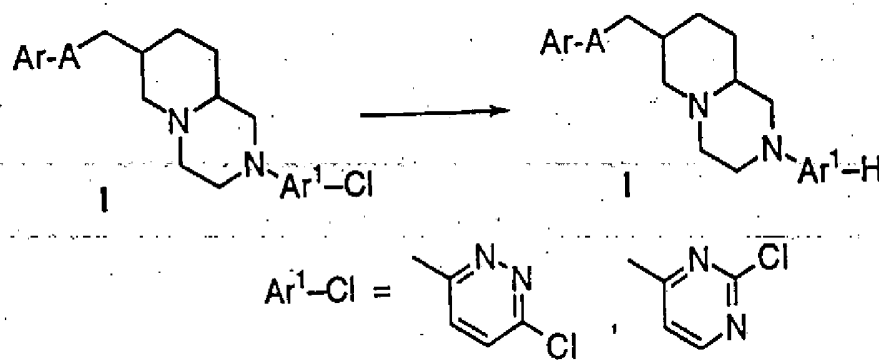


kde A představuje kyslík a n představuje číslo 0

S c h e m a V

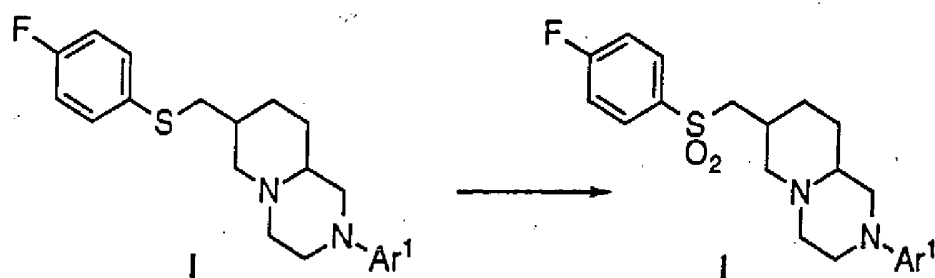


S c h e m a V I

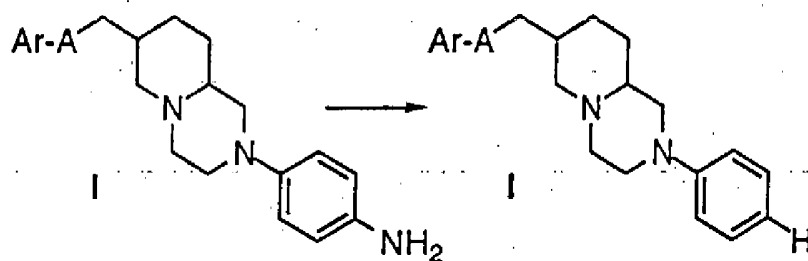


17.04.98

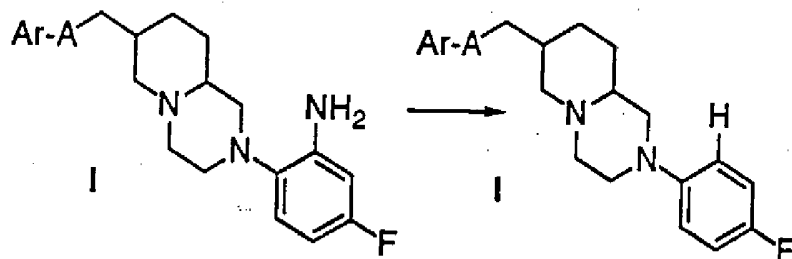
S c h e m a V I I



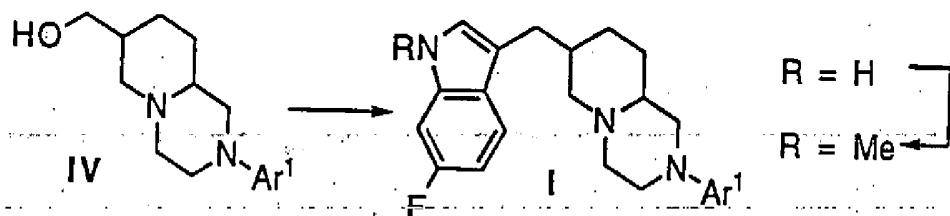
S c h e m a V I I I



S c h e m a I X



S c h e m a X



kde A představuje skupinu CH_2 a n představuje číslo 0

17.04.98

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

Sloučeniny obecného vzorce I mají bázičskou povahu a jsou schopny tvořit řadu různých solí s nejrozličnějšími anorganickými a organickými kyselinami. Přestože tyto soli musí být pro podávání živočichům farmaceuticky vhodné, často je v praxi žádoucí izolovat sloučeninu obecného vzorce I z reakční směsi nejprve ve formě farmaceuticky nevhodné soli, potom tuto nevhodnou sůl převést na volnou bázi zpracováním alkalickým činidlem a nakonec převést vzniklou volnou bázi na farmaceuticky vhodnou adiční sůl. Adiční soli sloučenin podle vynálezu s kyselinami se snadno vyrábějí tak, že se na výchozí sloučeninu v podobě báze působí v podstatě ekvivalentním množstvím zvolené minerální nebo organické kyseliny ve vodném rozpouštědlovém prostředí nebo ve vhodném organickém rozpouštědle, jako je methanol nebo ethanol. Požadovanou pevnou sůl je pak možno získat po šetrném odpaření rozpouštědla. Požadovanou sůl s kyselinou je rovněž možno vysrážet z roztoku volné báze v organickém rozpouštědle tak, že se tento roztok přidá k roztoku vhodné minerální nebo organické kyseliny.

Terapeuticky užitečné sloučeniny podle vynálezu je možno podávat orální, transdermální (například ve formě transdermálních náplastí), parenterální nebo topickou cestou. Přednost se dává orálnímu podávání. Obvykle se tyto sloučeniny nejvhodněji podávají v dávkách v rozmezí od asi

0,1 mg do asi 1000 mg za den, nebo v některých případech v rozmezí od 1 mg do 100 mg za den, přestože se samozřejmě budou vyskytovat variace těchto dávek v závislosti na hmotnosti a stavu léčeného pacienta a konkrétně zvolené cestě podávání. V některých případech může být výhodnější nižší úroveň dávkování, než je výše uvedená spodní hranice, zatímco v jiných případech může být vhodnější použít i dávek přesahujících výše uvedenou horní hranici, aniž by to vyvolalo nějaké škodlivé vedlejší účinky, za předpokladu, že takové vyšší dávky se nejprve rozdělí do několika menších dílčích dávek, jejichž podání se rozloží v průběhu dne.

Terapeuticky užitečné sloučeniny se mohou podávat samotné nebo v kombinaci s farmaceuticky vhodnými nosiči nebo ředidly některou z výše uvedených cest, přičemž se může podávat jedna nebo více dávek. Terapeuticky užitečné sloučeniny podle vynálezu se mohou podávat ve formě nejrůznějších dávkovacích forem, tj. farmaceutických prostředků, v nichž jsou smíseny s různými farmaceuticky vhodnými inertními nosiči a zpracovány do podoby tablet, kapslí, pastilek, tvrdých bonbonů, prášků, sprejů, krémů, salves, čípků, želé, gelů, past, lotionů, mastí, vodných suspenzí, injekčních roztoků, elixírů, sirupů apod. Takové nosiče zahrnují pevná ředidla nebo plniva, sterilní vodná média a různá netoxická organická rozpouštědla atd. Farmaceutické prostředky pro orální podávání mohou kromě toho přídatně obsahovat sladidla a/nebo aromatizační přísady.

Pro orální podávání se může použít tablet obsahujících různé excipienty, jako je mikrokryсталická celulóza, citran sodný, uhličitan vápenatý, dikalciumfosfát a glycin, spolu s různými bubřidly, jako je škrob (přednostně kukurič-ný, bramborový nebo tapiokový škrob), kyselina alginová a určité komplexní silikáty s granulačními pojivy, jako je polyvinylpyrrolidon, sacharosa, želatina a klovatina. Pro

tabletovací účely mohou být přidavně přítomna lubrikační činidla, jako je stearan hořečnatý, natriumlaurylsulfát a mastek. Pevné prostředky podobného typu mohou být také přítomny jako náplně v želatinových kapslích. V tomto případě obsahují použité prostředky přednostně také laktosu nebo vysokomolekulární polyethylenglykoly. Při výrobě vodných suspenzí a/nebo elixírů, které se hodí pro orální podávání, se může účinná přísada mísit s různými sladidly nebo aromatizačními látkami, barvicími přísadami či barvivy a - pokud je to zapotřebí - emulgátory a/nebo suspenzními činidly a dále také takovými ředidly, jako je voda, ethanol, propylenglykol, glycerol a jejich různé kombinace.

Pro parenterální podávání se může použít roztoků terapeuticky užitečných sloučenin podle vynálezu buď v sezamovém nebo arašidovém oleji, nebo ve vodném propylen-glykolu. Vodné roztoky by měly být účelně pufrovány (pokud je to nutné) a kapalně ředidlo by mělo být nejprve isotonizováno. Takové vodné roztoky se hodí pro intravenosní injekční podávání. Olejovité roztoky se hodí pro intra-artikulární, intramuskulární a subkutánní injekční podávání. Výroba všech takových roztoků za sterilních podmínek se snadno provádí standardními farmaceutickými technologiemi, které jsou dobře známy odborníkům v tomto oboru.

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

Dopaminergická účinnost má vztah ke schopnosti sloučenin vázat se k savcím receptorům dopaminu. Relativní schopnost sloučenin podle vynálezu inhibovat vazbu [^3H]-spiperonu k subtypům lidského receptoru dopaminu D_4 expri-

movaným v klonální buněčné linii se stanoví následujícím postupem.

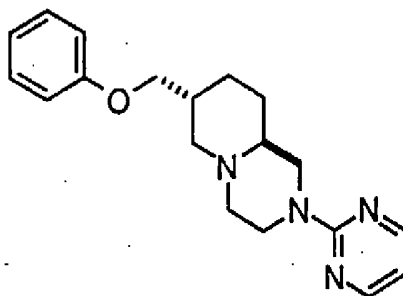
Stanovení vazebné schopnosti receptoru D_4 popsali Van Tol et al., Nature, Londýn, 1991, 350, 610, Velká Británie. Klonální buněčné linie exprimující lidský receptor dopaminu D_4 se sklídí a homogenizují (polytron) v 50mM Tris.HCl (pH 7,4 při 4°C) pufru obsahujícím 5mM EDTA, 1,5mM chlorid vápenatý ($CaCl_2$), 5mM chlorid hořečnatý ($MgCl_2$), 5mM chlorid draselný (KCl) a 120mM chlorid sodný (NaCl). Homogenáty se centrifugují po dobu 10 až 15 minut při 48 000xg. Získané pelety se resuspendují v pufru na koncentraci 150 až 250 mg/ml. Při saturačních pokusech se 0,75ml alikvoty tkáňového homogenátu inkubují se třemi replikacemi se vzestupnou koncentrací [3H]-spiperonu (70,3 Ci/mmol; 10 až 3000pM konečná koncentrace) po dobu 30 až 120 minut při 22°C v celkovém objemu 1 ml. Při kompetitivních vazebných zkouškách se pokus zahájí přidávkou 0,75 ml membrány, načež následuje inkubace (dvojmo) s uvedenými koncentracemi kompetitivních ligandů (10^{-14} až $10^{-3}M$) a/nebo [3H]-spiperonu (100 až 3000pM) po dobu 60 až 120 minut při 22°C. Stanovení se ukončí rychlou filtrací přes filtr Brandelovy cely (Brandel Cell Harvester). Filtry se monitorují na tritium způsobem popsaným v Sunahara R. K. et al., Nature, Londýn, Velká Británie, 1990, 346, 76. U všech experimentů se specifická vazba [3H]-spiperidonu definuje jako vazba, jež je inhibována 1 až 10mM (+)-butaklamolem. Vazebná data se analyzují nelineární metodou nejmenších čtverců vyhovující dané křivce.

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

Příklady provedení vynálezu

P ř í k l a d 1

(7R,9aS)-7-(Fenoxymethyl)-(2-pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin



Roztok 0,385 g (1,55 mmol) (7R,9aS)-7-hydroxymethyl-2-(pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu (z preparativního postupu 4, 0,220 g (2,34 mmol) fenolu a 0,488 g (1,86 mmol) trifenylofosfinu ve 30 ml suchého tetrahydrofuranu se smísí s 0,324 g (1,86 mmol) diethylazodikarboxylátu. Reakční směs se 16 hodin míchá při 23°C, načež se z ní odpaří rozpouštědlo. Zbytek se rozpustí v ethyletheru a ke vzniklému roztoku se přidá etherový roztok plynného chlorovodíku. Vyloučená sraženina se shromáždí filtrací přes Büchnerovu nálevku, promyje třikrát směsí etheru a ethylacetátu v poměru 1 : 1 a rozpustí ve vodě. Pevná látka se rozpustí ve vodě a vodný roztok se zalkalizuje 1M hydroxidem sodným a extrahuje chloroformem. Organická vrstva se promyje 1M hydroxidem sodným (2x) a vodou (1x), vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se odpaří. Získá se 0,310 g (7R,9aS)-7-(fenoxymethyl)-(2-pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu o teplotě tání (hydrochlorid) 203 až 205°C.

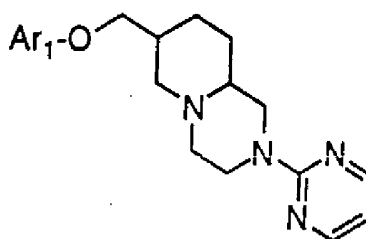
¹³C NMR (báze, CDCl₃): δ 27,0, 29,0, 36,4, 43,6, 49,1, 54,9, 58,8, 60,8, 70,9, 109,8, 114,5, 120,6, 129,4, 157,7, 159,0, 161,5

17.04.98

HRMS pro $C_{19}H_{24}N_4O$: vypočteno: 324,195
nalezeno: 324,194

P ř í k l a d 2

7-(Substituovaný fenoxymethyl)-2-(pyrimidin-2-yl)-
2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyraziny



Sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce se vyrobí z isomerů 7-hydroxymethyl-(2-pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu (z preparativního postupu 4, US patent č. 5 122 525 a WO 92/13858) způsobem popsáním v příkladu 1 za použití vhodně substituovaného fenolu. Získaný produkt se obecně přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu nebo směsi chloroformu a methanolu, jako elučního činidla. Dále je uvedena stereochemická konfigurace, 7-(popřípadě substituovaný fenoxymethyl)-2-(pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin, teplota tání monohydrochloridové soli a hmotnostní spektrum s vysokým rozlišením pro vyrobené sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce.

P ř í k l a d 2 a

(7SR,9aSR)-7-Fenoxymethyl-; teplota tání 119 až 122°C;
Analýza pro $C_{19}H_{24}N_4O \cdot HCl$:
vypočteno: C 63,23, H 6,98, N 15,53
nalezeno: C 63,19, H 7,30, N 15,66

17.04.98

P ř í k l a d 2 b

(7R,9aR)-7-Fenoxymethyl-; teplota tání 226 až 231°C;
HRMS pro $C_{19}H_{24}N_4O$: vypočteno: 324,1945 nalezeno: 324,1920

P ř í k l a d 2 c

(7RS,9aSR)-7-(4-fluorfenoxy)methyl-; teplota tání 263 až
266°C; HRMS pro $C_{19}H_{23}FN_4O$: vypočteno: 342,1851 nalezeno:
342,1796

P ř í k l a d 2 d

(7RS,9aSR)-7-((2,4-difluor)fenoxymethyl-; teplota tání
242,5 až 244°C; HRMS pro $C_{19}H_{22}F_2N_4O$: vypočteno: 360,1762
nalezeno: 360,1775

P ř í k l a d 2 e

(7RS,9aSR)-7-(3,4-Difluorfenoxy)methyl-; teplota tání 239 až
240°C; HRMS pro $C_{19}H_{22}F_2N_4O$: vypočteno: 360,1762 nalezeno:
360,1745

P ř í k l a d 2 f

(7RS,9aSR)-7-((3-Fluor)fenoxymethyl)-; teplota tání 242 až
243°C; HRMS pro $C_{19}H_{23}FN_4O$: vypočteno: 342,1856 nalezeno:
342,1851

P ř í k l a d 2 g

(7RS,9aSR)-7-(2-Naftoxymethyl)-; teplota tání 143 až 145°C;
HRMS pro $C_{23}H_{26}N_4O$: vypočteno: 374,2107 nalezeno: 374,2097

17.04.98

P ř í k l a d 2 h

(7RS,9aSR)-7-(1-Naftoxymethyl)-; teplota tání 243 až 245°C;
HRMS pro $C_{23}H_{26}N_4O$: vypočteno: 374,210 nalezeno: 374,2098

P ř í k l a d 2 i

(7RS,9aSR)-7-(4-Fluor-3-methylfenoxy)methyl-; teplota tání
232 až 233°C; HRMS pro $C_{20}H_{25}FN_4O$: vypočteno: 356,2012
nalezeno: 356,1992

P ř í k l a d 2 j

(7RS,9aSR)-7-((3-Methoxykarbonyl)fenoxymethyl)-; teplota
tání 194 až 196°C; HRMS pro $C_{21}H_{26}N_4O_3$: vypočteno: 382,2005
nalezeno: 382,2010

P ř í k l a d 2 k

(7RS,9aSR)-7-(5-Fluorchinolin-8-yloxy)methyl-; teplota tání
218 až 220°C; HRMS pro $C_{22}H_{25}FN_5O$ (MH⁺): vypočteno:
394,2043 nalezeno: 394,2059

P ř í k l a d 2 l

(7RS,9aSR)-7-((2-Methoxy-5-(1-methyl)ethyl)fenoxy)methyl-;
teplota tání 94 až 99°C; HRMS pro $C_{23}H_{32}N_4O_2$: vypočteno:
396,2518 nalezeno: 396,2504

P ř í k l a d 2 m

(7RS,9aSR)-7-((2-Methoxy-3-(1-methyl)ethyl)fenoxy)methyl-;
teplota tání 219 až 221°C; HRMS pro $C_{23}H_{32}N_4O_2$: vypočteno:
396,2518 nalezeno: 396,2522

17.04.98

P ř í k l a d 2 n

(7R,9aS)-7-((2-Methoxy-4-acetyl)fenoxy)methyl-; teplota tání 224°C (za rozkladu); HRMS pro $C_{22}H_{28}N_4O_3$: vypočteno: 396,215 nalezeno: 296,210

P ř í k l a d 2 o

(7R,9aS)-7-(3-(1-Methyl)ethylfenoxy)methyl-; teplota tání 70 až 120°C (za rozkladu); HRMS pro $C_{22}H_{30}N_4O$: vypočteno: 366,2413 nalezeno: 266,2420

P ř í k l a d 2 p

(7R,9aS)-7-((2-Methoxy)fenoxy)methyl-; teplota tání 213 až 215°C; HRMS pro $C_{20}H_{26}N_4O_2$: vypočteno: 354,2050 nalezeno: 354,2093

P ř í k l a d 2 q

(7R,9aS)-7-((4-Acetamido)fenoxy)methyl-; teplota tání 192°C; HRMS pro $C_{21}H_{27}N_5O_2$: vypočteno: 381,2159 nalezeno: 381,2120

P ř í k l a d 2 r

(7R,9aS)-7-(4-(1,1-Dimethyl)ethylfenoxy)methyl-; teplota tání 237 až 244°C (za rozkladu); HRMS pro $C_{23}H_{32}N_4O$: vypočteno: 380,2576 nalezeno: 380,2674

P ř í k l a d 2 s

(7R,9aS)-7-(3-(1,1-Dimethyl)ethylfenoxy)methyl-; teplota tání 229 až 230°C; HRMS pro $C_{23}H_{32}N_4O$: vypočteno: 380,2576 nalezeno: 380,2577

17.04.98

P ř í k l a d 2 t

(7R,9aS)-7-(2-(1,1-Dimethyl)ethylfenoxy)methyl-; teplota tání 240 až 241°C; HRMS pro $C_{23}H_{32}N_4O$: vypočteno: 380,2576 nalezeno: 380,2580

P ř í k l a d 2 u

(7R,9aS)-7-(4-Methoxyfenoxy)methyl-; teplota tání 219 až 222°C; HRMS pro $C_{20}H_{26}N_4O_2$: vypočteno: 354,2050 nalezeno: 354,2063

P ř í k l a d 2 v

(7R,9aS)-7-(3-Methoxyfenoxy)methyl-; teplota tání 113 až 115°C; HRMS pro $C_{20}H_{26}N_4O_2$: vypočteno: 354,2056 nalezeno: 354,2041

P ř í k l a d 2 w

(7R,9aS)-7-(3-acetamidofenoxy)methyl-; teplota tání 156 až 158°C; HRMS pro $C_{21}H_{27}N_5O_2$: vypočteno: 381,2165 nalezeno: 381,2160

P ř í k l a d 2 x

(7R,9aS)-7-(2-Kyanofenoxy)methyl-; teplota tání 250 až 252°C; HRMS pro $C_{20}H_{23}N_5O$: vypočteno: 349,1903 nalezeno: 349,1932

P ř í k l a d 2 y

(7R,9aS)-7-(3-Kyanofenoxy)methyl-; teplota tání 241,5 až 243°C; HRMS pro $C_{20}H_{23}N_5O$: vypočteno: 349,1903 nalezeno: 349,1897

P ř í k l a d 2 z

(7R,9aS)-7-(3-Dimethylaminofenoxy)methyl-; teplota tání 80 až 82°C; HRMS pro $C_{21}H_{29}N_5O$: vypočteno: 349,1903 nalezeno: 367,2357

P ř í k l a d 2 a a

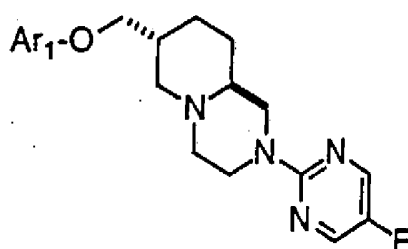
(7R,9aS)-7-(3,4-Difluorfenoxy)methyl-; teplota tání 252 až 254°C; HRMS pro $C_{19}H_{22}F_2N_4O$: vypočteno: 360,1762 nalezeno: 360,1763

P ř í k l a d 2 a b

(7S,9aR)-7-(4-Fluorfenoxy)methyl-; teplota tání 281 až 282°C; HRMS pro $C_{19}H_{23}FN_4O$: vypočteno: 342,1856 nalezeno: 342,1841

P ř í k l a d 3

(7R,9aS)-7-(Substituovaný)methyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyraziny



Sloučeniny obecného vzorce uvedeného výše se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 1 za použití (7R,9aS)-7-hydroxymethyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu (z preparativního postupu 5) a vhodného fenolu. Získaný produkt se obecně přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylace-

17.04.99

tátu a hexanu nebo směsi chloroformu a methanolu, jako elučního činidla. Dále je uvedena stereochemická konfigurace, 7-substituent, teplota tání monohydrochloridové soli a hmotnostní spektrum s vysokým rozlišením nebo ^{13}C NMR pro vyrobené sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce.

P ř í k l a d 3 a

(7R,9aS)-7-(3-Kyanofenoxy)methyl-; teplota tání 192 až 194°C; HRMS pro $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}$: vypočteno: 367,1808 nalezeno: 367,1821

P ř í k l a d 3 b

(7R,9aS)-7-(4-Kyanofenoxy)methyl-; teplota tání 256 až 257°C; HRMS pro $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}$: vypočteno: 367,1808 nalezeno: 267,1793

P ř í k l a d 3 c

(7R,9aS)-7-(2-methoxy-3-(1-methyl)ethylfenoxy)methyl-; teplota tání nad 286°C; HRMS pro $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{FN}_4\text{O}_2$: vypočteno: 414,2424 nalezeno: 414,2418

P ř í k l a d 3 d

(7R,9aS)-7-(2-Fluorfenoxy)methyl-; teplota tání 209 až 210°C; HRMS pro $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$: vypočteno: 360,1762 nalezeno: 360,1767

P ř í k l a d 3 e

(7R,9aS)-7-(3-Fluorfenoxy)methyl-; teplota tání 229 až 232°C; HRMS pro $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$: vypočteno: 360,1767 nalezeno: 360,1755

P ř í k l a d 3 f

(7R,9aS)-7-(4-Fluorfenoxy)methyl-; teplota tání 249 až 254°C; HRMS pro $C_{19}H_{22}F_2N_4O$: vypočteno: 360,1767 nalezeno: 360,1741

P ř í k l a d 3 g

(7R,9aS)-7-(3,4-Difluorfenoxy)methyl-; teplota tání 229 až 236°C; HRMS pro $C_{19}H_{21}F_3N_4O$: vypočteno: 378,1667 nalezeno: 378,1660

P ř í k l a d 3 h

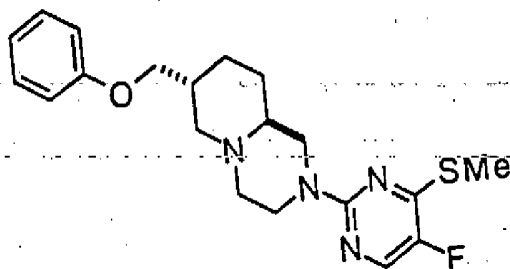
(7R,9aS)-7-(3,5-Difluorfenoxy)methyl-; teplota tání 248 až 250°C; HRMS pro $C_{19}H_{21}F_3N_4O$: vypočteno: 378,1667 nalezeno: 378,1680

P ř í k l a d 3 i

(7R,9aS)-7-(4-Jodfenoxy)methyl-; teplota tání 284 až 286°C; HRMS pro $C_{19}H_{22}FIN_4O$: vypočteno: 468,0822 nalezeno: 468,0785

P ř í k l a d 4

(7RS,9aSR)-7-Fenoxymethyl-2-(5-fluor-4-thiomethylpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin



Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí postupem popsaným v příkladu 1 za použití fenolu a (7RS,9aSR)-7-hydroxymethyl-2-(5-fluor-4-thiomethyl)pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu z preparativního postupu 6. Získaný produkt ve formě hydrochloridové soli má teplotu tání 192 až 198°C.

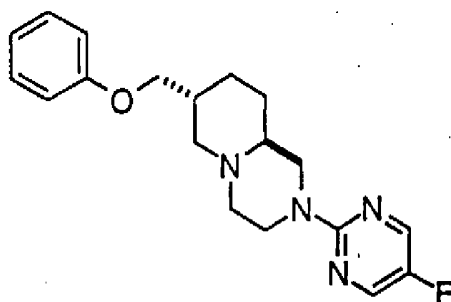
Analýza pro $C_{20}H_{25}FN_4OS$:

vypočteno: C 61,82, H 6,49, N 14,42

nalezeno: C 61,52, H 6,56, N 14,42

P ř í k l a d 5

(7RS,9aSR)-7-Fenoxymethyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin



Roztok 3,74 g (9,63 mmol) (7RS,9aSR)-7-fenoxymethyl-2-(5-fluor-4-thiomethylpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu z příkladu 4 ve 200 ml ethanolu se smísí s 0,3 g Raneyova niklu. Reakční směs se 2 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, přidá se k ní další katalyzátor (0,3 g) a v refluxování se pokračuje dalších 24 hodin. Poté se ke směsi přidá třetí dávka katalyzátoru (0,3 g), po dalších 24 hodinách refluxování se přidá čtvrtá dávka katalyzátoru (0,3 g) a v refluxování se pokračuje ještě 4 hodiny. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, přefiltruje přes celit, filtr promyje ethanolem a filtrát se odpaří. Zbytek se přečistí mžíkovou chromatografií na silikagelu za použití methylenchloridu a směsi methylenchloridu a methanolu v poměru 99 : 1, jako elučního

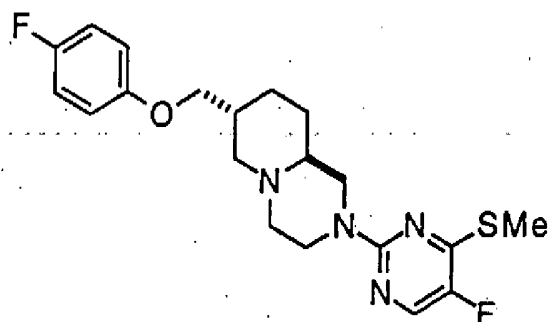
činidla. Získá se 1,30 g (39 %) sloučeniny uvedené v nadpisu, jejíž hydrochloridová sůl má teplotu tání 215 až 217°C.

HRMS pro $C_{19}H_{23}FN_4O$: vypočteno: 342,1851

nalezeno: 342,1853

P ř í k l a d 6

(7RS,9aSR)-7-(4-Fluorfenoxy)methyl-2-(5-fluor-4-thiomethylpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin



Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 1 za použití 4-fluorfenolu a (7RS,9aSR)-7-hydroxymethyl-2-(5-fluor-4-thiomethylpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu z preparativního postupu 6. Hydrochloridová sůl titulní sloučeniny má teplotu tání 201 až 210°C.

^{13}C NMR (báze, $CDCl_3$): δ 11,5, 7,0, 29,0, 36,4, 44,3, 49,8, 58,8, 58,8, 60,7, 71,6, 115,35, 115,45, 115,59, 115,90, 140,4, 140,7, 150,9, 155,1, 158,8

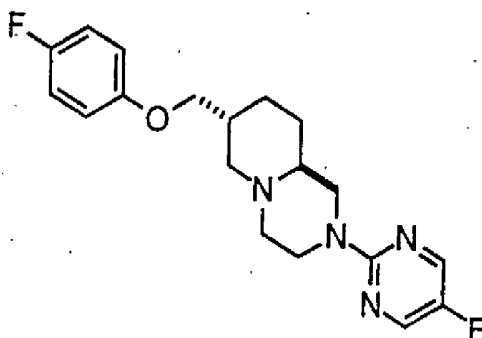
HRMS pro $C_{20}H_{24}F_2N_4OS$: vypočteno: 406,166

nalezeno: 406,161

P ř í k l a d 7

(7RS,9aSR)-7-(4-Fluorfenyl)methyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin

17.04.98

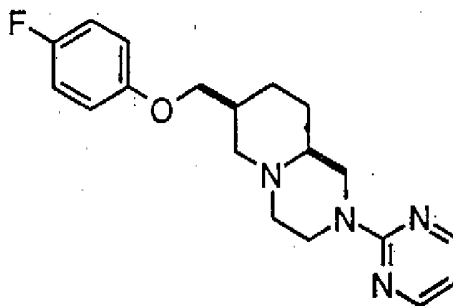


Způsobem popsaným v příkladu 5 se z 8,23 g (20,3 mmol) (7RS,9aSR)-7-(4-fluorfenoxy)methyl-2-(5-fluor-4-thiomethylpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu získá 3,4 g sloučeniny uvedené v nadpisu, jejíž hydrochloridová sůl má teplotu tání 249 až 253°C.

Analýza pro $C_{19}H_{22}F_2N_4O \cdot HCl$:
 vypočteno: C 57,50, H 5,84, N 14,12
 nalezeno: C 57,40, H 5,84, N 13,99

P ř í k l a d 8

(7SR,9aSR)-7-((4-Fluorfenoxy)methyl)-2-(pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin



Roztok 0,600 g (2,43 mmol) (7SR,9aSR)-7-hydroxymethyl-2-(pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu (US patent č. 5 122 525) a 0,34 ml (2,7 mmol) triethylaminu v 10 ml methylenchloridu se při 0°C smísí s 0,20 ml (2,5 mmol) methansulfonylchloridu. Po 10 minutách se vzniklá směs zředí vodou a vodná směs se 1M hydroxidem sodným zalkalizuje a provede se separace.

Výsledná směs se extrahuje methylenchloridem (2 x). Spojené organické vrstvy se promyjí vodou (1x), vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a filtrát se odpaří. Získá se 0,77 g (2,6 mmol) methansulfonátu.

Roztok 0,82 g (7,3 mmol) 4-fluorfenolu v 8 ml dimethylformamidu se smísí s 0,35 g (8,8 mmol) natriumhydridu (60% olejová disperze) a nechá reagovat 2 hodiny při 40 až 50°C. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a přidá se k ní roztok 0,77 g (2,6 mmol) methansulfonátu získaného podle předchozího odstavce v 8 ml dimethylformamidu. Reakční směs se 16 hodin zahřívá na 100°C, ochladí na teplotu místnosti a odpaří se z ní rozpouštědlo. Zbytek se vyjme do vody, pH vodné směsi se 1M kyselinou chlorovodíkovou nastaví na 2. Okyselená směs se promyje ethylacetátem. Vodná fáze se zalkalizuje 1M hydroxidem sodným na pH 11 a extrahuje ethylacetátem (3x). Spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a filtrát se odpaří. Získá se 0,430 g surového produktu, který se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 90 : 10, jako elučního činidla. Získá se 0,340 g (38 %) sloučeniny uvedené v nadpisu. Sůl této sloučeniny se získá tak, že se roztok 0,29 g volné báze ve směsi ethanolu a ethylacetátu smísí s roztokem 98 mg kyseliny maleinové v ethanolu a výsledná směs se odpaří do sucha. Získá se 0,35 g soli ($\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$) ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 128 až 139°C.

^{13}C NMR (báze, CDCl_3): δ 24,8, 25,2, 33,8, 43,6, 49,1, 54,9, 56,6, 61,1, 69,5, 109,7, 115,48, 115,25, 115,58, 115,83, 155,4, 157,7, 161,5.

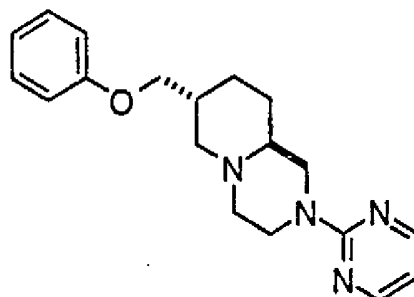
Analýza pro $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4$:

vypočteno: C 66,64, H 6,77, N 16,36

nalezeno: C 66,28, H 7,02, N 16,45

P ř í k l a d 9

(7RS,9aSR)-7-Fenoxymethyl-2-(pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin



Roztok 1,0 g (4,0 mmol) (7RS,9aSR)-7-hydroxymethyl-2-(pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu (z preparativního postupu 3) ve 20 ml suchého methylenchloridu se ochladí na 0°C a po kapkách smísí s 0,57 ml (4,4 mmol) triethylaminu a 0,33 ml (4,2 mmol) methansulfonylchloridu. Ke vzniklé směsi se po 15 minutách přidá voda a pH vodné směsi se 1N hydroxidem sodným nastaví na 11. Vrstvy se oddělí a vodná fáze se extrahuje methylenchloridem (2 x). Spojené organické fáze se vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a filtrát se odpaří. Získá se 1,0 g (76 %) methansulfonátu.

Směs 10 ml dimethylformamidu, 0,90 g (9,6 mmol) fenolu a 0,45 g (10,2 mmol) natriumhydridu (60 % olejová disperze) v suché baňce se míchá 1,5 hodiny při 40 až 50°C, ochladí na teplotu místnosti a přidá se k ní methansulfonát získaný podle předchozího odstavce v 10 ml dimethylformamidu. Reakční roztok se 16 hodin zahřívá na 100 až 110°C, ochladí na teplotu místnosti a přidá se k němu voda. pH vodné směsi se 1N hydroxidem sodným nastaví na 11 a zalkalizovaná směs se extrahuje ethylacetátem (3x). Spojené extrakty se vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a filtrát se odpaří. Surový produkt se trituruje s několika mililitry vody a rozpustí v ethylacetátu. Ethylacetátový roztok se

vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a odpaří. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití ethylacetátu, jako elučního činidla. Získá se 0,68 g volné báze ve formě bílé pevné látky o teplotě tání (pro .2HCl) 218 až 223°C.

^{13}C NMR (báze, CDCl_3): δ 27,0, 29,0, 36,4, 43,6, 49,1, 549, 58,8, 60,8, 70,9, 109,8, 114,5, 120,6, 129,4, 157,7, 159,0, 161,5

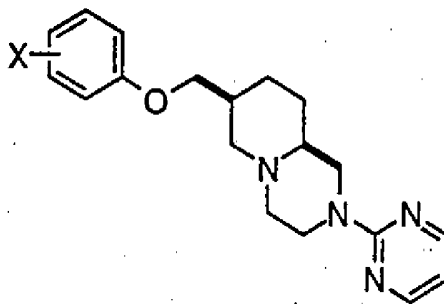
Analýza pro $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_4 \cdot 2\text{HCl}$:

vypočteno: C 57,43, H 6,60, N 14,10

nalezeno: C 57,5č, H 6,88, N 13,83

P ř í k l a d 1 0

7-(Substituovaný fenoxymethyl)-2-(pyrimidin-2-yl)-
2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyraziny



Sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce se vyrobí ze (7RS,9aSR)-7-hydroxymethyl-(2-pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu (US patent č. 5 122 525) způsobem popsaným v příkladu 8 za použití vhodného fenolu. Získaný produkt se obecně přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu nebo směsi chloroformu a methanolu, jako elučního činidla. Dále jsou uvedeny údaje o vyrobených sloučeninách obecného vzorce uvedeného výše, a to stereochemická konfigurace, 7-fenoxymethylový substituent, teplota tání monohydrochloridové soli a hmotnostní spektrum s vysokým rozlišením nebo analýza spalin nebo ^{13}C NMR.

P ř í k l a d 1 0 a

(7SR,9aSR)-7-(4-Acetamidofenoxy)methyl-; teplota tání 123°C
(za rozkladu); ^{13}C NMR (báze, CDCl_3): δ 2č,3, 24,8, 25,1,
33,7, 43,6, 49,1, 5č,8, 56,6, 61,1, 69,1, 109,7, 114,9,
121,9, 130,9, 156,2, 157,7, 161,5, 168,3

P ř í k l a d 1 0 b

(7SR,9aSR)-7-((4-Trifluormethyl)fenoxy)methyl-; teplota tání
104 až 119°C; HRMS pro $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$: vypočteno 392,1819
nalezeno: 392,1833

P ř í k l a d 1 0 c

(7SR,9aSR)-7-((4-Methoxy)fenoxy)methyl; teplota tání 112 až
114°C;

Analýza pro $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$:

vypočteno: C 61,44, H 6,96, N 14,33

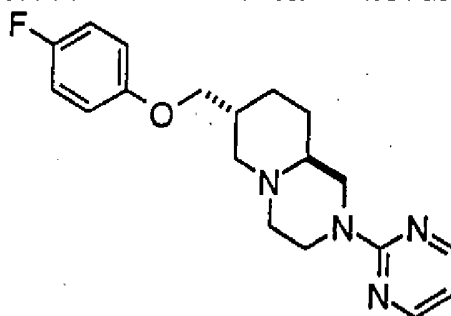
nalezeno: C 61,23, H 7,29, N 14,51

P ř í k l a d 1 0 d

(7SR,9aSR)-7-((4-Ethoxykarbonyl)fenoxy)methyl; teplota tání
189 až 191°C; HRMS pro $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3$: vypočteno 396,2162
nalezeno: 396,2179

P ř í k l a d 1 1

(7R,9aS)-7-(4-Fluorfenoxymethyl)-2-(pyrimidin-2-yl)-
2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin



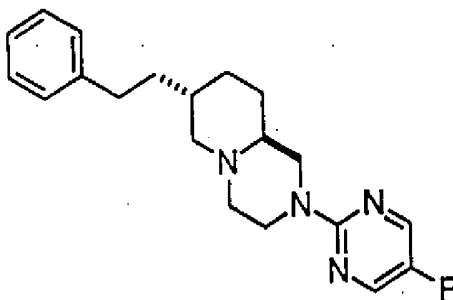
Způsobem popsaným v preparativním postupu 3 se z 2-chlorpyrimidinu a (7R,9aS)-7-(4-fluorfenoxymethyl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu (z preparativního postupu 8) vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu, jejíž hydrochloridová sůl má teplotu tání 283 až 285°C.

HRMS pro $C_{19}H_{23}FN_4O$: vypočteno: 342,1856

nalezeno: 342,1867

P ř í k l a d 1 2

(7R,9aS)-7-(2-Fenyl)ethyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin



Směs 3,75 g (14,1 mmol) (7R,9aS)-7-hydroxymethyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu (z preparativního postupu 5), 2,48 g (21,2 mmol) N-methylmorfolin-N-oxidu, 5,0 g molekulárního síta 4 (0,4 nm), 0,495 g (1,41 mmol) tetrapropylamonium-perruthenátu a 375 ml methylenchloridu se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti, rozloží nasyceným thiosíranem sodným a přefiltruje přes celit. Filtrát se promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi chloroformu a methanolu v poměru 95 : 5, jako elučního činidla. Získá se 2,27 g (61 %) (7R,9aS)-7-formyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

Roztok 1,70 g (4,38 mmol) benzyltrifenylfosfonium-chloridu ve 20 ml suchého tetrahydrofuranu se ochladí na -78°C a smísí s 1,75 ml (4,38 mmol) n-butyllithia (2,5M v hexanu). Po 15 minutách se ke vzniklé směsi během 30 minut přikape 1,05 g (3,98 mmol) (7R,9aS)-7-formyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu ve 20 ml suchého tetrahydrofuranu. Chladicí lázeň se odstaví a reakční roztok se nechá přes noc (16 hodin) pomalu ohřát na teplotu okolí a zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozdělí mezi ethylether a vodu. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi petroletheru a ethyletheru v poměru 4 : 1 až 3 : 1, jako elučního činidla. Získají se isomery 7-(2-fenyl)ethenyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu: E-(7S,9aS)-isomer: 0,19 g ($R_f = 0,75$ za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 3 : 1); Z-(7R,9aS)-isomer, 0,16 g ($R_f = 0,47$ za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 3 : 1); E-(7R,9aS)-isomer: 0,46 g ($R_f = 23$ za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 3 : 1).

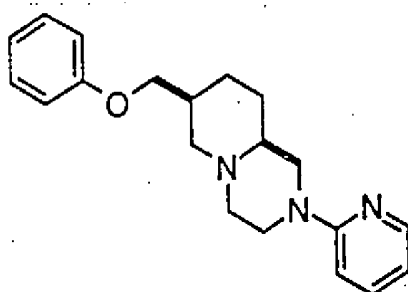
Směs 0,15 g (0,44 mmol) Z-(7R,9aS)-7-(2-fenyl)ethenyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu, 0,015 g 10% palladia na uhlíku a 25 ml ethanolu se 6 hodin třepe v Parrově zařízení za tlaku plynného vodíku 274,8 kPa, přefiltruje přes celit a filtrát se zkoncentruje. Získá se 0,124 g (83 %) (7R,9aS)-7-(2-fenyl)ethyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu, jehož hydrochloridová sůl má teplotu tání 250 až 252°C .

HRMS pro $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{FN}_4\text{O}$ (MH⁺): vypočteno: 341,2142

nalezeno: 341,2126

P ř í k l a d 1 3

(7SR,9aSR)-7-Fenoxymethyl-2-(pyridin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin



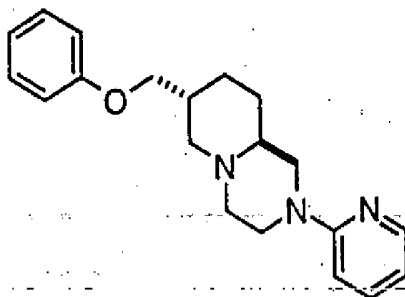
Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 8 z fenolu a (7SR,9aSR)-hydroxymethyl-(2-pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu (US patent č. 5 122 525).

^{13}C NMR (báze, CDCl_3): δ 24,8, 25,3, 33,8, 4ř,1, 50,7, 54,8, 56,6, 61,0, 68,8, 107,1, 113,1, 114,7, 120,5, 129,4, 137,4, 148,0, 159,3, 159,4

HRMS pro $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$: vypočteno: 323,2000
nalezeno: 323,2003

P ř í k l a d 1 4

(7RS,9aSR)-7-Fenoxymethyl-2-(pyridin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin



Způsobem popsaným v příkladu 9 se z (7RS,9aSR)-hydroxymethyl-2-(pyridin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu (z preparativního postupu 11) a

17.04.98

fenolu získá sloučenina uvedená v nadpisu, jejíž hydrochloridová sůl má tpehotu tání 238 až 241°C.

^{13}C NMR (báze, CDCl_3): δ 27,0, 29,2, 36,4, 45,2, 50,8, 54,8, 58,8, 60,7, 70,9, 107,0, 113,2, 114,5, 120,7, 120,7, 113,2, 114,5, 120,7, 129,4, 137,5, 148,0, 159,0, 159,4

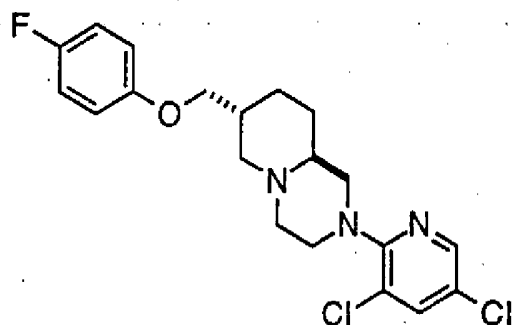
Analýza pro $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$:

vypočteno: C 74,26, H 7,79, N 12,99

nalezeno: C 74,12, H 7,84, N 12,86

P ř í k l a d 1 5

(7RS,9aSR)-7-(4-Fluorfenoxy)methyl-2-(3,5-dichlorpyridin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin



Směs 0,75 g (4,4 mmol) (7RS,9aSR)-7-hydroxymethyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu, 4,02 g (22,1 mmol) 2,3,5-trichlorpyridinu, 1,12 g (10,6 mmol) uhličitanu sodného a 30 ml isoamylalkoholu se 72 hodin zahřívá ke zpětnému toku, ochladí na teplotu místnosti a přefiltruje. Filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v ethylacetátu. Ethylacetátový roztok se promyje nasyceným uhličitanem sodným. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se odpaří. Surový produkt se přečistí mžíkovou chromatografií na silikagelu za použití směsi chloroformu a methanolu v poměru 95 : 5, jako elučního činidla. Získá se 1,10 g (80 %) (7RS,9aSR)-7-hydroxymethyl-2-(3,5-dichlorpyridin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

Roztok 0,50 g (1,58 mmol) (7RS,9aSR)-7-hydroxy-methyl-2-(3,5-dichlorpyridin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu ve 40 ml tetrahydrofuranu, 0,266 g (2,32 mmol) 4-fluorfenolu, 0,498 g (1,90 mmol) trifenyfosfinu a 0,30 ml (1,90 mmol) diethylazodikarboxylátu se 16 hodin míchá při teplotě místnosti a poté zředí ethylacetátem. Vzniklá směs se smísí s přebytkem plynného chlorovodíku v etheru. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se opakovaně promyje směsí ethylacetátu a etheru v poměru 1 : 1. Bílý prášek se rozpustí v chloroformu a chloroformový roztok se promyje 1M hydroxidem sodným (2x), vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se odpaří. Surový produkt se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 50 : 50, jako elučního činidla. Získá se 0,566 g (87 %) sloučeniny uvedené v nadpisu, jejích hydrochloridová sůl má teplotu tání 247 až 248°C.

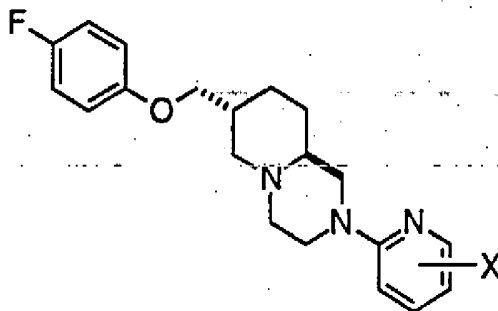
^{13}C NMR (báze, CDCl_3): δ 27,1, 29,0, 36,4, 49,0, 5č,4, 5č,8, 58,6, 60,7, 71,7, 115,36, 115,47, 115,59, 115,89, 122,3, 124,0, 138,2, 155,1, 155,6, 156,6, 158,8

HRMS pro $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}$: vypočteno: 409,1124

nalezeno: 409,1141

P ř í k l a d 1 6

7-(4-Fluorfenoxy)methyl-2-(substituovaný pyridin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyraziny



17.04.98

Sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce se vyrobí ze (7RS,9aSR)-7-hydroxymethyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu (US patent č. 5 326 874) způsobem popsaným v příkladu 15 za použití vhodného 2-chlor- nebo 2-brompyridinu v prvním stupni a 4-fluorfenolu ve druhém stupni. Získaný produkt se obecně přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu nebo směsi chloroformu a methanolu, jako elučního činidla. Dále jsou uvedeny údaje o vyrobených sloučeninách obecného vzorce uvedeného výše, a to stereochemická konfigurace, substituovaný pyridin-2-ylový substituent, teplota tání monohydrochloridové soli a hmotnostní spektrum s vysokým rozlišením.

P ř í k l a d 1 6 a

(7RS,9aSR), 2-(3-Kyanopyridin-2-yl); teplota tání 194 až 195°C; HRMS pro $C_{21}H_{23}FN_4O$: vypočteno 366,1855, nalezeno: 366,1845

P ř í k l a d 1 6 b

(7RS,9aSR), 2-(4-methylpyridin-2-yl); teplota tání 264 až 266°C; HRMS pro $C_{21}H_{26}FN_3O$: vypočteno 355,2060, nalezeno: 355,2075

P ř í k l a d 1 6 c

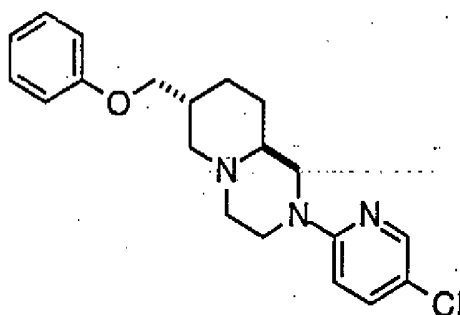
(7RS,9aSR), 2-(5-brompyridin-2-yl); teplota tání 214 až 215°C; HRMS pro $C_{20}H_{23}BrFN_3O$: vypočteno 419,1008, nalezeno: 419,1037

P ř í k l a d 1 6 d

(7RS,9aSR), 2-(3-chlorpyridin-2-yl); teplota tání 174 až 175°C; HRMS pro $C_{20}H_{23}ClFN_3O$: vypočteno 375,1514, nalezeno: 375,1528

P ř í k l a d 1 7

(7RS,9aSR)-7-Fenoxymethyl-2-(5-chlorpyridin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin



Způsobem popsaným v příkladu 15 se za použití 2,5-dichlorpyridinu, (7RS,9aSR)-7-hydroxymethyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu (US patent č. 5 326 874) a fenolu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu, jejíž hydrochloridová sůl má teplotu tání 218 až 224°C.

^{13}C NMR (báze, $CDCl_3$): δ 27,0, 29,1, 36,4, 45,3, 50,9, 54,6, 58,8, 60,5, 70,9, 107,8, 114,5, 120,1, 129,4, 137,1, 146,2, 157,6, 159,0

Analýza pro $C_{20}H_{24}ClN_3O$:

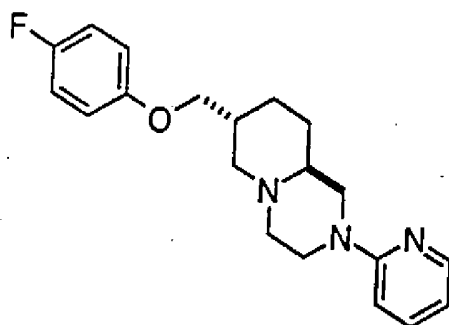
vypočteno: C 67,12, H 6,76, N 11,74

nalezeno: C 67,22, H 6,85, N 11,49

P ř í k l a d 1 8

(7R,9aS)-7-(4-Fluorfenoxy)methyl-2-(pyridin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin

17.04.98



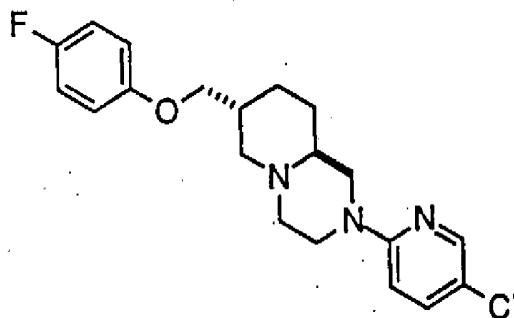
Způsobem popsaným v preparativním postupu 11 se za použití 2-brompyridinu a (7R,9aS)-7-(4-Fluorfenoxy)methyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu (z preparativního postupu 8) vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu, jejíž hydrochloridová sůl má teplotu tání 261 až 263°C.

HRMS pro $C_{20}H_{24}FN_3O$: vypočteno: 341,1903

nalezeno: 341,1928

P ř í k l a d 1 9

(7R,9aS)-7-(4-Fluorfenoxy)methyl-2-(5-chlorpyridin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin



Způsobem popsaným v preparativním postupu 11 se za použití 2,5-dichlorpyridinu a (7R,9aS)-7-(4-Fluorfenoxy)-methyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu (z preparativního postupu 8) vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu, jejíž hydrochloridová sůl má teplotu tání 237 až 238°C.

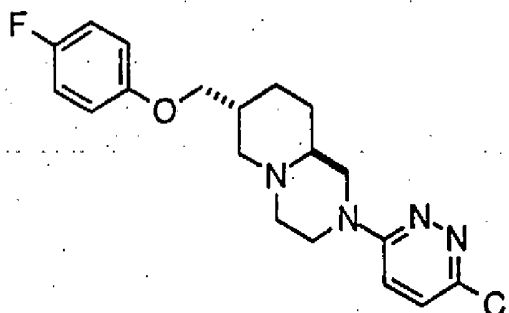
^{13}C NMR (báze, CDCl_3): δ 27,0, 29,1, 36,4, 45,3, 50,9, 58,6, 58,7, 60,5, 71,6, 107,7, 115,36, 115,47, 115,60, 115,90, 120,1, 137,1, 146,3, 155,1, 155,6, 157,6, 158,8

HRMS pro $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClFN}_3\text{O}$: vypočteno: 357,1514

nalezeno: 375,1544

P ř í k l a d 2 0

(7R,9aS)-7-(4-Fluorfenoxy)methyl-2-(6-chlorpyridazin-3-yl)-
2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin



Způsobem popsaným v preparativním postupu 3 se z 3,6-dichlorpyridazinu a (7R,9aS)-7-(4-fluorfenoxy)methyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu, jejíž hydrochloridová sůl má tpehotu tání 265 až 270°C.

^{13}C NMR (báze, CDCl_3): δ 26,8, 29,0, 36,4, 45,1, 50,4, 54,4, 58,6, 60,3, 71,5, 115,2, 115,3, 115,4, 115,6, 115,9, 128,7, 146,7, 155,0, 155,6, 158,76, 158,82

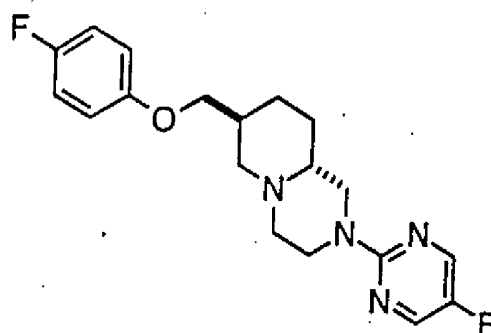
HRMS pro $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClFN}_4\text{O}$: vypočteno: 376,1461

nalezeno: 376,1453

P ř í k l a d 2 1

(7S,9aR)-7-(4-Fluorfenoxy)methyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-
2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin

17.04.98



Způsobem popsaným v preparativním postupu 3 se z 2-chlor-5-fluorpyrimidinu a (7S,9R)-7-(4-fluorfenoxymethyl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu (z preparativního postupu 9) vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu, jejíž hydrochloridová sůl má teplotu tání 251 až 252°C.

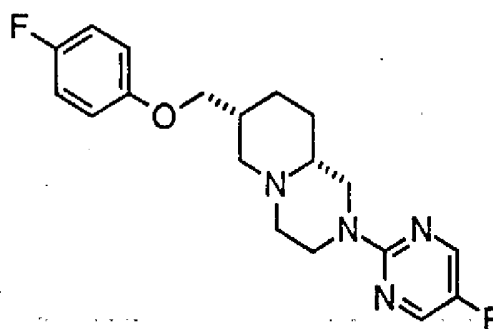
^{13}C NMR (báze, CDCl_3): δ 27,0, 29,0, 36,4, 44,3, 49,8, 5č,8, 58,8, 60,7, 71,6, 115,35, 115,45, 115,59, 115,89, 145,0, 145,3, 149,9, 153,2, 155,1, 155,6, 158,7, 158,8

HRMS pro $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$: vypočteno: 360,1762

nalezeno: 360,1763

P ř í k l a d 2 2

(7R,9aR)-7-(4-Fluorfenoxymethyl)-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin



Způsobem popsaným v preparativním 3 se z 2-chlor-5-fluorpyrimidinu a (7R,9R)-7-(4-fluorfenoxymethyl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu (z preparativního postupu 10) vyrobí sloučenina uvedená

17.04.98

v nadpisu, jejíž hydrochloridová sůl má teplotu tání 232,5 až 324°C.

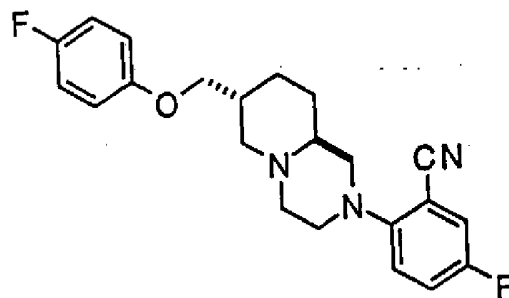
^{13}C NMR (báze, CDCl_3): δ 24,8, 25,1, 33,8, 44,3, 49,7, 5č,8, 56,6, 61,0, 69,5, 115,48, 115,53, 115,49, 115,83, 145,0, 145,3, 149,9, 153,1, 155,4, 155,5, 158,69, 158,74

HRMS pro $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$: vypočteno: 360,1762

nalezeno: 360,1755

P ř í k l a d 2 3

(7RS,9aSR)-7-(4-Fluorfenoxy)methyl-2-(2-kyano-4-fluorfenyl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin



Směs 1,05 g (6,17 mmol) (7RS,9aSR)-7-hydroxymethyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu (US patent č. 5 326 874) a 1,29 g (9,25 mmol) 2,5-difluorbenzonitrilu ve 20 ml dimethylsulfoxidu se 16 hodin zahřívá na 100°C, ochladí na teplotu místnosti a okyselí 1M kyselinou chlorovodíkovou. Okyselená směs se promyje etherem (3x), zalkalizuje koncentrovaným hydroxidem amonným a extrahuje ethylacetátem (3x). Spojené organické vrstvy se promyjí vodou (3x), vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a odpaří. Zbytek se podrobí středotlaké kapalinové chromatografii na silikagelu za použití směsi chloroformu a methanolu v poměru 90 : 10, jako elučního činidla. Získá se 0,51 g (7RS,9aSR)-7-hydroxymethyl-2-(2-kyano-4-fluorfenyl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

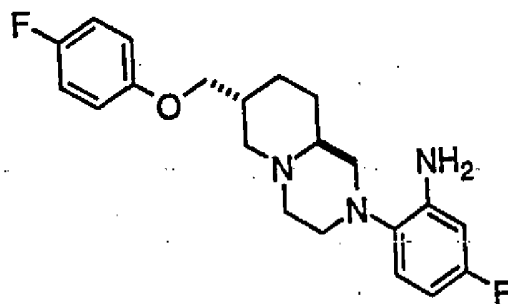
Roztok 0,51 g (1,8 mmol) (7RS,9aSR)-7-hydroxymethyl-2-(2-kyano-4-fluorfenyl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu, 0,555 g (2,12 mmol) trifenylofosfinu a 0,296 g (2,64 mmol) 4-fluorfenolu v 8 ml suchého tetrahydrofuranu se smísí s 0,368 g (2,12 mmol) diethylazodikarboxylátu. Vzniklá směs se 24 hodin míchá při teplotě okolí a zředí etherem. K etherové směsi se přidává 1M kyselina chlorovodíková, dokud se nevytloučí pryskyřičná látka. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se promyje etherem (3x), spojí s pryskyřičnou látkou a rozpustí ve směsi ethylacetátu a 10% hydroxidu amonného. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem (2x). Organické vrstvy se odpaří a zbytek se rozpustí v chloroformu. Chloroformový roztok se promyje 1M hydroxidem sodným (3x), vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se rozpustí v absolutním ethanolu, vzniklý roztok se přefiltruje a filtrát se odpaří. Získá se 0,21 g sloučeniny uvedené v nadpisu, jejíž hydrochloridová sůl má teplotu tání 235 až 240°C.

HRMS pro $C_{22}H_{23}F_2N_3O$: vypočteno: 383,1809

nalezeno: 383,1796

P ř í k l a d 2 4

(7R,9aS)-7-(4-Fluorfenoxy)methyl-2-(2-amino-4-fluorfenyl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin



Roztok 4,38 g (25,8 mmol) (7R,9aS)-7-hydroxymethyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyra-

17.04.98

zinu (z preparativního postupu 1), 4,19 ml (38,7 mmol) 2,5-difluornitrobenzenu a 5,46 g (51,5 mmol) uhličitanu sodného ve 25 ml dimethylsulfoxidu se 16 hodin zahřívá na 95°C. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, okyselí 1M kyselinou chlorovodíkovou a promyje ethyletherem (3 x). Vodná vrstva se zalkalizuje koncentrovaným hydroxidem amonným a extrahuje ethylacetátem (3x). Spojené organické vrstvy se promyjí vodou (3x), vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a filtrát se odpaří. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi chloroformu a methanolu v poměru 90 : 10, jako elučního činidla. Získá se 6,19 g (78 %) (7R,9aS)-7-hydroxymethyl-2-(4-fluor-2-nitrofenyl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

Roztok 3,0 g (9,7 mmol) (7R,9aS)-7-hydroxymethyl-2-(4-fluor-2-nitrofenyl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu v 50 ml methanolu a 50 ml tetrahydrofuranu se smísí s 0,30 g 10% palladia na uhlíku. Reakční směs se v Parrově zařízení 1,5 hodiny hydrogenuje za tlaku vodíku 206,1 kPa. Katalyzátor se odstraní filtrací a červený roztok se zkoncentruje. Získá se 2,65 g (98 %) (7R,9aS)-7-hydroxymethyl-2-(2-amino-4-fluorfenyl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

Roztok 4,12 g (14,8 mmol) (7R,9aS)-7-hydroxymethyl-2-(2-amino-4-fluorfenyl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu, 2,48 g (22,2 mmol) 4-fluorfenolu a 4,65 g (17,7 mmol) trifenylfosfinu ve 225 ml tetrahydrofuranu se smísí s 2,79 ml (17,7 mmol) diethylazodikarbonylátu. Reakční směs se 4 dny míchá při teplotě místnosti, načež se z ní odpaří rozpouštědlo. Zbytek se rozpustí ve směsi ethylacetátu a ethyletheru v poměru 1 : 1 a ke vzniklému roztoku se přidává roztok plynného chlorovodíku v etheru, dokud neustane srážení. Vzniklá směs se přefiltruje

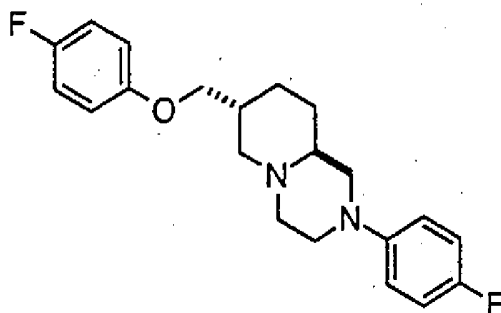
a pevná látka se promyje opakovaně ethylacetátem a rozpustí v směsi chloroformu a 1M hydroxidu sodného. Vrstvy se oddělí, organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 60 : 40, jako elučního činidla. Získá se 1,69 g (30 %) sloučeniny uvedené v nadpisu, jejíž hydrochloridová sůl má teplotu tání 144 až 149°C.

HRMS pro $C_{21}H_{25}F_2N_3O$: vypočteno: 373,1966

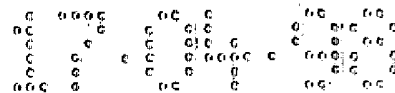
nalezeno: 373,1958

P ř í k l a d 2 5

(7RS,9aSR)-7-(4-Fluorfenoxy)methyl-2-(4-fluorfenyl)-
2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin



Roztok 1,53 g (4,10 mmol) (7R,9aS)-7-hydroxy-2-(2-amino-4-fluorfenyl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu (z příkladu 24) ve 160 ml tetrahydrofuranu se během 2 hodin přidá k roztoku 1,21 ml (9,02 mmol) 97% isoamylnitritu ve 100 ml tetrahydrofuranu. Po dokončení přidavku se reakční roztok 4 hodiny zahřívá ke zpětnému toku a odpaří se z něj rozpouštědlo. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu a ethylacetátový roztok se promyje 1M hydroxidem sodným (3 x). Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 50 : 50, jako elučního činidla. Získá se



0,75 g (52 %) žluté pevné látky o teplotě tání
(hydrochlorid) 221 až 223 °C.

HRMS pro $C_{21}H_{24}F_2N_2O$: vypočteno: 358,1857

nalezeno: 358,1875

Příklad 26

0,10 g (0,18 mmol) (7R,9aS)-7-(4-fluorfenyloxy)methyl-2-fenyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-okta-

hydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu

se 0,10 g (0,18 mmol) 4-fluornitrobenzenu a 0,10 g (0,18 mmol) uhličitanu sodného

v 15 ml dimethylsulfoxidu se 16 hodin zahřívá na 95 °C,

ochladí na teplotu místnosti a okyselí 1M kyselinou chloro-

vodíkovou. Okyselená směs se promyje ethyletherem (3x),

zalkalizuje koncentrovaným hydroxidem amonným a extrahuje

ethylacetátem (3x). Spojené organické vrstvy se promyjí

vodou a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem

hořečnatým, prefiltrují a odpaří. Získá se 0,614 g (7R,9aS)-

7-(4-fluorfenyloxy)methyl-2-(4-nitrofenyl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-

oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

Směs 0,600 g (1,56 mmol) (7R,9aS)-7-(4-fluorfenyloxy)methyl-2-(4-nitrofenyl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu a 90 mg 10% palladia na uhlíku ve 25 ml tetrahydrofuranu se umístí do Parrova

hydrogenačního zařízení a 4 hodiny hydrogenuje za tlaku 274,8 kPa. Filtrací přes celit se odstraní katalyzátor a filtrát se odpaří. Získá se 0,45 g (82 %) (7R,9aS)-7-(4-fluorfenoxy)methyl-2-(4-aminofenyl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

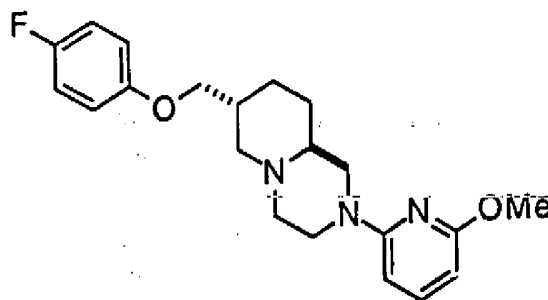
Roztok 0,400 g (1,13 mmol) (7R,9aS)-7-(4-fluorfenoxy)methyl-2-(4-aminofenyl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu ve 20 ml tetrahydrofuranu se přikape k roztoku 0,33 ml (2,48 mmol) isoamylnitritu v 15 ml tetrahydrofuranu. Po dokončení přídavku se reakční roztok 24 hodin zahřívá ke zpětnému toku, načež se z něj odpaří rozpouštědlo. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu, ethylacetátový roztok se promyje 1M hydroxidem sodným (3x) a vodným roztokem chloridu sodného (1x), vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití ethylacetátu, jako elučního činidla. Získá se 0,060 g (16 %) sloučeniny uvedené v nadpisu, jejíž hydrochloridová sůl má teplotu tání 247 až 252°C.

HRMS pro $C_{21}H_{25}FN_2O$: vypočteno: 340,1951

nalezeno: 340,1989

P ř í k l a d 27

(7RS,9aSR)-7-(4-Fluorfenoxy)methyl-2-(6-methoxypyridin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin



Způsobem popsaným ve Wynberg, J. Org. Chem., 1993, 58, 5101 se roztok 0,50 g (2,9 mmol) racemického (7RS,9aSR)-7-hydroxymethyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu v 10 ml suchého tetrahydrofuranu smísí při 0°C s 2,59 ml (6,5 mmol) n-butyllithia (2,5M v hexanech). Reakční směs se 30 minut udržuje při 0°C a 1 hodinu při teplotě místnosti, načež se k ní přidá 0,39 ml (2,94 mmol) 2,6-dimethoxypyridinu. Reakční roztok se 16 hodin zahřívá ke zpětnému toku, ochladí na teplotu místnosti a nalije do 1M kyseliny chlorovodíkové. Vzniklá směs se promyje toluenem (3x). Vodná vrstva se zalkalizuje 1M hydroxidem sodným a extrahuje toluenem (1x) a ethylacetátem (1x). Spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a filtrát se odpaří. Žlutý olejovitý zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi chloformu a methanolu v poměru 9 : 1, jako elučního činidla. Získá se 0,304 g (37 %) (7RS,9aSR)-7-hydroxymethyl-2-(6-methoxypyridin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

Roztok 0,30 g (1,1 mmol) (7RS,9aSR)-7-hydroxymethyl-2-(6-methoxypyridin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu, 0,182 g (1,62 mmol) 4-fluorfenolu, 0,340 g (1,30 mmol) trifenylfosfinu a 0,205 g (1,30 mmol) diethylazodikarboxylátu ve 20 ml tetrahydrofuranu se 16 hodin míchá při teplotě místnosti, načež se z ní odpaří rozpouštědlo. Zbytek se rozpustí v etheru a etherový roztok se extrahuje 1M kyselinou chlorovodíkovou (2x). Spojené vodné vrstvy se zalkalizují koncentrovaným hydroxidem amonným a extrahují ethylacetátem (3 x). Spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a odpaří. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 50 : 50, jako elučního činidla. Získá se 0,300 g (75 %)

17.04.98

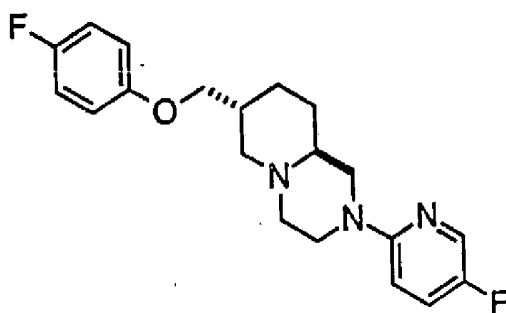
sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě žlutých krystalů
o teplotě tání (hydrochlorid) 228 až 230°C.

HRMS pro $C_{21}H_{26}FN_3O_2$: vypočteno: 371,2009

nalezeno: 371,2001

P ř í k l a d 2 8

(7RS,9aSR)-7-(4-Fluorfenoxy)methyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-
1H-pyrido[1,2-a]pyrazin



Způsobem popsaným ve Schwartz, J. Am. Chem. Soc., 1986, 108, 2445 se roztok 0,300 g (0,714 mmol) (7RS,9aSR)-7-(4-fluorfenoxy)methyl-(5-brompyridin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu (z příkladu 16) v 6,5 ml směsi tetrahydrofuranu, hexanu a ethyletheru v poměru 4 : 1 : 1 pod atmosférou dusíku ochladí na -100°C, načež se k němu přikape n-butyllithium (0,57 ml, 2,5M v hexanu). Vzniklá směs se 15 minut míchá a přidá se k ní N-fluor-dibenzensulfonamid (0,34 g, 1,07 mmol) v ethyletheru. Reakční roztok se míchá 20 minut, během 20 hodin se nechá ohřát na teplotu místnosti a poté se k němu přidá voda. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem (3x), vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 50 : 50, jako elučního činidla. Získá se 0,038 g (15 %) sloučeniny uvedené v nadpisu, jejích hydrochloridová sůl má teplotu tání 214 až 215°C.

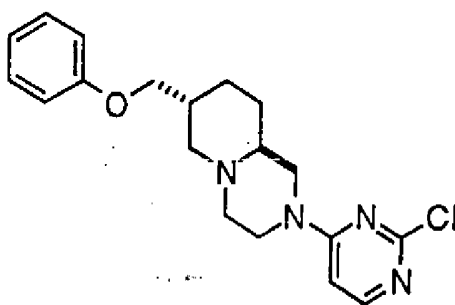
17.04.99

HRMS pro $C_{20}H_{23}F_2N_3O$: vypočteno: 359,1809

nalezeno: 359,1795

P ř í k l a d 2 9

(7RS,9aSR)-7-Fenoxymethyl-2-(2-chlorpyrimidin-4-yl)-
2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin



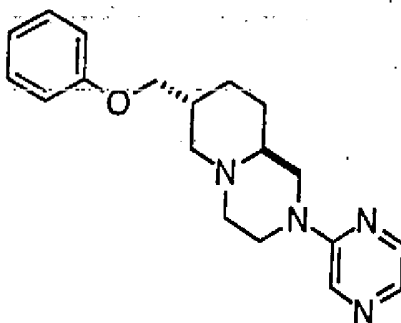
Směs (7RS,9aSR)-7-hydroxymethyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu (US patent č. 5 326 874) a 2,4-dichlorpyrimidinu se zpracuje způsobem popsáním v preparativním postupu 3. Produkt z této reakce se způsobem popsáním v příkladu 1 kopuluje s fenolem. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu, jejíž hydrochloridová sůl má teplotu tání 227 až 233°C (za rozkladu).

HRMS pro $C_{19}H_{23}ClN_4O$: vypočteno: 358,1560

nalezeno: 358,1560

P ř í k l a d 3 0

(7RS,9aSR)-7-Fenoxymethyl-2-(pyrazin-2-yl)-
2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin

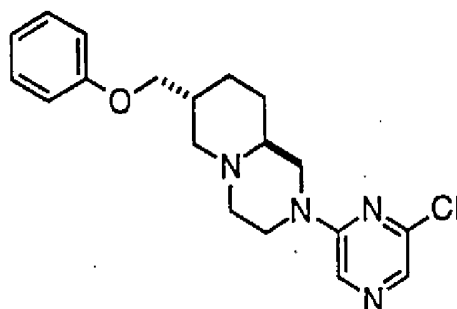


Směs (7RS,9aSR)-7-hydroxymethyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu (US patent č. 5 326 874) a 2-chlorpyrazinu se zpracuje způsobem popsaným v preparativním postupu 3. Produkt z této reakce se způsobem popsaným v příkladu 1 kopuluje s fenolem. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu, jejíž hydrochloridová sůl má teplotu tání 217 až 219°C (za rozkladu).

HRMS pro $C_{19}H_{24}N_4O$: vypočteno: 324,1945
nalezeno: 324,1981

P ř í k l a d 3 1

(7RS,9aSR)-7-Fenoxymethyl-2-(6-chlorpyrazin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin



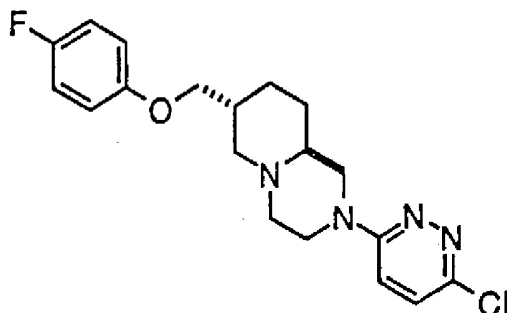
Směs (7RS,9aSR)-7-hydroxymethyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu (US patent č. 5 326 874) a 2,6-dichlorpyrazinu se zpracuje způsobem popsaným v preparativním postupu 3. Produkt z této reakce se způsobem popsaným v příkladu 1 kopuluje s fenolem. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu, jejíž hydrochloridová sůl má teplotu tání 247°C (za rozkladu).

HRMS pro $C_{19}H_{23}ClN_4O$: vypočteno: 358,1560
nalezeno: 358,160

17.04.98

P ř í k l a d 3 2

(7RS,9aSR)-7-(4-Fluorfenoxymethyl-2-(6-chlorpyridazin-3-yl)-
2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin



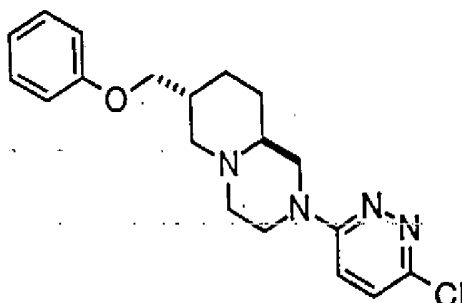
Směs (7RS,9aSR)-7-hydroxymethyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu (US patent č. 5 326 874) a 3,6-dichlorpyridazinu se zpracuje způsobem popsaným v preparativním postupu 3. Produkt z této reakce se způsobem popsaným v příkladu 1 kopuluje s 4-fluorfenolem. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu, jejíž hydrochloridová sůl má teplotu tání 255° (za rozkladu).

HRMS pro $C_{19}H_{22}ClFN_4O$: vypočteno: 376,1461

nalezeno: 376,1458

P ř í k l a d 3 3

(7RS,9aSR)-7-Fenoxymethyl-2-(6-chlorpyridazin-3-yl)-
2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin



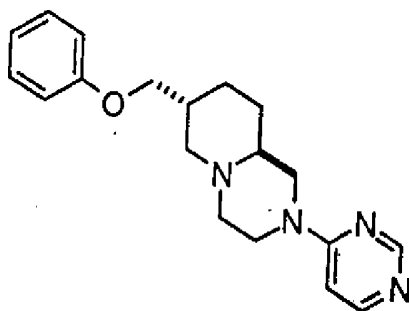
17.04.98

Směs (7RS,9aSR)-7-hydroxymethyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu (US patent č. 5 326 874) a 3,6-dichlorpyridazinu se zpracuje způsobem popsáným v preparativním postupu 3. Produkt z této reakce se způsobem popsáným v příkladu 1 kopuluje s fenolem. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu, jejíž hydrochloridová sůl má teplotu tání nad 265°C (za rozkladu).

HRMS pro $C_{19}H_{23}ClN_4O$: vypočteno: 358,1555
nalezeno: 358,1550

P ř í k l a d 3 4

(7RS,9aSR)-7-Fenoxymethyl-2-(pyrimidin-4-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin



Směs 0,110 g (0,307 mmol) (7RS,9aSR)-7-fenoxymethyl-2-(2-chlorpyrimidin-4-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu (z příkladu 29), 20 mg 10% palladia na uhlíku a několika kapek koncentrované kyseliny chlorovodíkové ve 30 ml ethanolu se při teplotě místnosti 6 hodin třepe za tlaku vodíku 343,5 kPa a poté přefiltruje přes celit. Filtrát se odpaří a zbytek se zalkalizuje koncentrovaným hydroxidem amonným a extrahuje chloroformem. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a odpaří. Zbytek se přečistí mžíkovou chromatografií na silikagelu za použití rozpouštědlového gradientu od 100% chloroformu do směsi chloroformu a methanolu v poměru 95 : 5, jako elučního činidla. Získá se 0,020 g (20 %) sloučeniny uvedené

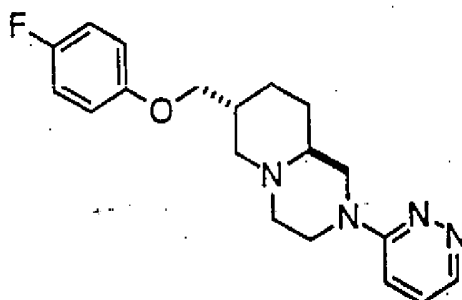
17.04.98

v nadpisu, jejíž hydrochloridová sůl má teplotu nad 265°C (za rozkladu).

HRMS pro $C_{19}H_{24}N_4O$: vypočteno: 324,1945
nalezeno: 324,1970

P ř í k l a d 3 5

(7RS,9aSR)-7-(4-Fluorfenoxy)methyl-2-(pyridazin-3-yl)-
2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin



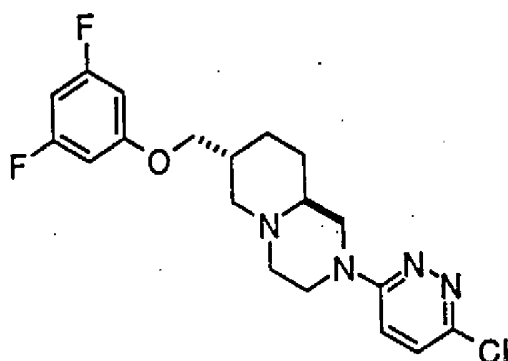
Směs 0,150 g (0,363 mmol) (7RS,9aSR)-7-(4-fluorfenoxy)methyl-2-(6-chlorpyridazin-3-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu (z příkladu 32), 0,10 ml (0,72 mmol) triethylaminu a 20 mg 10% palladia na uhlíku v 10 ml ethanolu se 18 hodin třepe za tlaku vodíku 343,5 kPa a přefiltruje přes celit. Filtrát se odpaří a zbytek se rozpustí v chloroformu. Chloroformový roztok se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se odpaří. Získá se požadovaný produkt, jehož hydrochloridová sůl má teplotu tání 246 až 250°C.

HRMS pro $C_{19}H_{23}FN_4O$: vypočteno: 342,1851
nalezeno: 342,1826

P ř í k l a d 3 6

(7R,9aS)-7-(3,5-Difluorfenoxy)methyl-2-(6-chlorpyridazin-3-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin

17.04.98

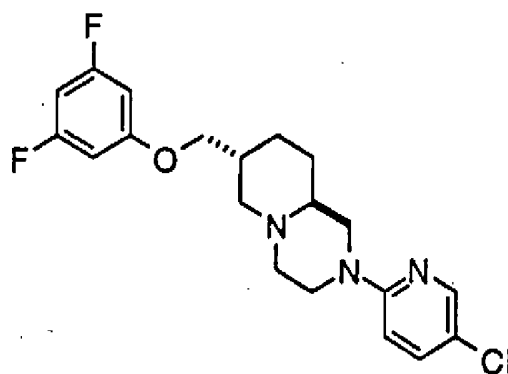


Směs (7R,9aS)-N-BOC-7-hydroxymethyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu (WO 93/25552) a 3,5-difluorfenolu se způsobem popsaným v příkladu 9 podrobí kopulační reakci, po níž se odstraní chránicí skupina N-BOC. Získaný produkt se způsobem popsaným v preparativním postupu 3 kopuluje s 3,6-dichlorpyridazinem. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu, jejíž hydrochloridová sůl má teplotu tání 254 až 259°C.

^{13}C NMR (báze, CDCl_3): δ 26,7, 28,9, 36,1, 45,1, 50,4, 54,3, 58,4, 60,3, 71,4, 96,3, 95,0, 98,4, 115,2, 128,8, 146,8, 158,8

P ř í k l a d 3 7

(7R,9aS)-7-Fenoxymethyl-2-(6-chlorpyridin-3-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin



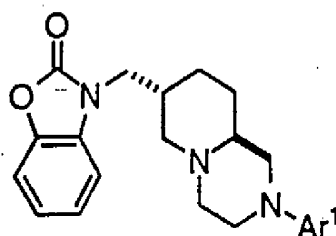
(7R,9aS)-N-BOC-7-hydroxymethyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin (WO 93/25552) a 3,5-difluorfenol se způsobem popsaným v příkladu 9 podrobí kopulační reakci, po níž se odstraní chránicí skupina N-BOC.

Získaný produkt se způsobem popsaným v preparativním postupu 11 kopuluje s 2,5-dichlorpyridinem. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu, jejíž hydrochloridová sůl má teplotu tání 260 až 261°C.

HRMS pro $C_{20}H_{22}ClF_2N_3O$: vypočteno: 393,1419
nalezeno: 393,1410

P ř í k l a d 3 8

3-[(7R,9aS)-2-Heteroaryl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethyl]-3H-benzoxazol-2-ony



Sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce se syntetizují z 3-[(7R,9aS)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethyl]-3H-benzoxazol-2-onu (z preparativního postupu 12) a vhodného heteroarylchloridu za použití postupu popsaného v preparativním postupu 5. Získaný produkt se obecně přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu nebo směsi chloroformu a methanolu, jako elučního činidla. Dále jsou uvedeny údaje o vyrobených sloučeninách obecného vzorce uvedeného výše, a to 2-substituent, teplota tání monohydrochloridu a hmotnostní spektrum s vysokým rozlišením.

P ř í k l a d 3 8 a

2-(Pyrimidin-2-yl)-; teplota tání 165 až 167°C; HRMS pro $C_{20}H_{23}N_5O_2$: vypočteno: 365,1852, nalezeno: 365,1850

P ř í k l a d 3 8 b

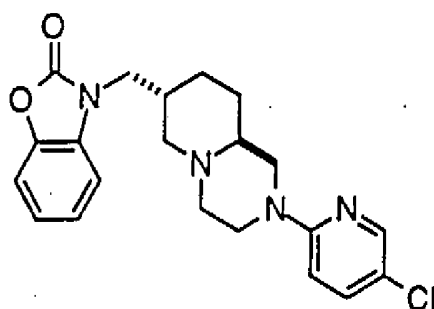
2-(5-Fluorpyrimidin-2-yl)-; teplota tání 170 až 171°C, HRMS
pro $C_{20}H_{22}FN_5O_2$: vypočteno: 383,1758, nalezeno: 383,1809

P ř í k l a d 3 8 c

2-(6-Chlorpyridazin-3-yl)-; teplota tání 176°C (za
rozkladu); HRMS pro $C_{20}H_{22}ClN_5O_2$: vypočteno: 399,1457,
nalezeno: 399,1519

P ř í k l a d 3 9

3-[(7R,9aS)-2-(5-Chlorpyridin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-okta-
hydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethyl]-3H-benzoxazol-2-on

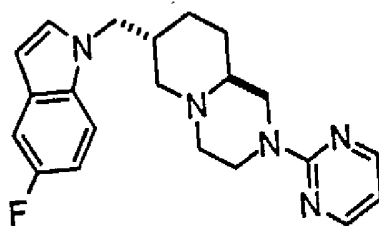


Způsobem popsaným v příkladu 11 se z 3-[(7R,9aS)-
2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-yl-
methyl]-3H-benzoxazol-2-onu (z preparativního postupu 12) a
2,5-dichlorpyridinu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu,
jejíž hydrochloridová sůl má teplotu tání 247 až 248°C.
HRMS pro $C_{21}H_{23}ClN_4O_2$: vypočteno: 398,1510
nalezeno: 398,1484

P ř í k l a d 4 0

(7RS,9aSR)-7-(5-Fluorindol-1-ylmethyl)-2-(pyrimidin-2-yl)-
2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin

17.04.98



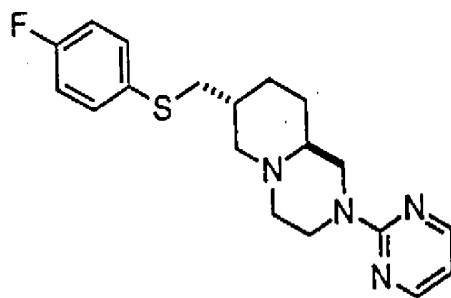
Způsobem popsaným v příkladu 9 se z (7RS,9aSR)-7-hydroxymethyl-2-(pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu (z preparativního postupu 3) a 5-fluorindolu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu, jejíž hydrochloridová sůl má teplotu tání 70 až 72°C.

HRMS pro $C_{21}H_{25}FN_5(MH^+)$: vypočteno: 366,2094

nalezeno: 366,2104

P ř í k l a d 4 1

(7RS,9aSR)-7-(4-Fluorfenylsulfanyl)methyl-2-(pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin



Způsobem popsaným v příkladu 1 se z (7RS,9aSR)-7-hydroxymethyl-2-(2-pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu (z preparativního postupu 3) a 4-fluorothiofenolu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu, jejíž hydrochloridová sůl má teplotu tání 99 až 101°C.

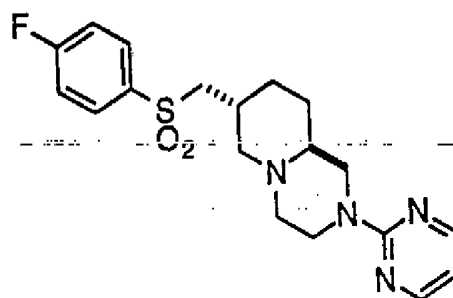
HRMS pro $C_{19}H_{23}FN_4S$: vypočteno: 358,1627

nalezeno: 358,1683

17.04.98

P ř í k l a d 4 2

(7RS,9aSR)-7-(4-Fluorfenylsulfonyl)methyl-2-(pyrimidin-2-yl)-
2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin

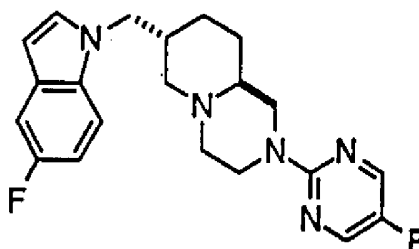


Roztok 0,50 g (1,40 mmol) (7RS,9aSR)-7-(4-fluor-fenylsulfonyl)methyl-2-(pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu (z příkladu 41) a 1,13 g (5,59 mmol) 3-chlorperoxobenzoové kyseliny ve 30 ml chloroformu se 20 hodin míchá při teplotě místnosti. K reakčnímu roztoku se přidá 1M hydroxid sodný. Vrstvy se oddělí, organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi chloroformu a methanolu v poměru 67 : 33, jako elučního činidla. Získá se 0,18 g (33 %) sloučeniny uvedené v nadpisu, jejíž hydrochloridová sůl má teplotu tání 155 až 157°C.

HRMS pro $C_{19}H_{23}FN_4O_2S$: vypočteno: 390,1526,
nalezeno: 390,1483

P ř í k l a d 4 3

(7R,9aS)-7-(5-Fluorindol-1-yl)methyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin



17.04.98

Roztok 6,0 g (22 mmol) (7R,9aS)-2-BOC-7-hydroxymethyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu (WO 93/25552) a 3,41 ml (24,4 mmol) triethylaminu ve 225 ml suchého methylenchloridu se ochladí na 0°C a smísí s 1,80 ml (23,3 mmol) methansulfonylchloridu v 75 ml methylenchloridu. Vzniklá směs se 1 hodinu míchá, přidá se k ní voda a pH vodné směsi se 15% hydroxidem sodným nastaví na 12. Vrstvy se oddělí a vodná fáze se extrahuje methylenchloridem. Spojené organické fáze se vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a filtrát se odpaří. Získá se 7,73 g (100 %) (7R,9aS)-2-BOC-7-(methansulfonyloxy)methyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

Roztok 8,41 g (62 mmol) 5-fluorindolu ve 250 ml dimethylformamidu se smísí s 2,46 g (62 mmol) natriumhydridu (60% olejová disperze). Vzniklá směs se 1,5 hodiny zahřívá na 50°C. Zahřívání se dočasně přeruší a ke směsi se přidá 7,73 g (22,2 mmol) (7R,9aS)-2-BOC-7-(methansulfonyloxy)methyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu ve 250 ml dimethylformamidu. Reakční směs se 2 hodiny zahřívá na 100°C, ochladí na teplotu místnosti a zředí vodou. Vodná směs se 6M kyselinou chlorovodíkovou okyslí na pH 2 a promyje ethylacetátem. Vodná fáze se koncentrovaným hydroxidem amonným zalkalizuje na pH 12 a extrahuje ethylacetátem (3x). Spojené organické fáze se vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a filtrát se odpaří. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití ethylacetátu, jako elučního činidla. Získá se 3,09 g (36 %) (7R,9aS)-2-BOC-7-(5-fluorindol-1-yl)methyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

Roztok 3,0 g (7,75 mmol) (7R,9aS)-2-BOC-7-(5-fluorindol-1-yl)methyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu ve 200 ml směsi kyseliny trifluoroctové a vody v poměru 70 : 30 se 1 hodinu míchá při teplotě

17.04.98

místnosti. Vzniklá směs se zkoncentruje za sníženého tlaku, zalkalizuje 15% hydroxidem sodným a extrahuje ethylacetátem (2x). Spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a filtrát se odpaří. Získá se 2,0 g (90 %) (7R,9aS)-7-(5-fluorindol-1-yl)methyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

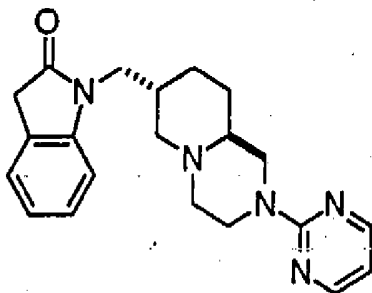
Směs 2,20 g (7,67 mmol) (7R,9aS)-7-(5-fluorindol-1-yl)methyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu 1,02 g (7,67 mmol) 2-chlor-5-fluorpyrimidinu a 1,95 g (18,4 mmol) uhličitanu sodného ve 100 ml vody se 72 hodin míchá při 95°C, ochladí na teplotu místnosti a extrahuje chloroformem (3x). Spojené organické fáze se promyjí vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a filtrát se odpaří. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 50 : 50, jako elučního činidla. Získá se 1,17 g (40 %) sloučeniny uvedené v nadpisu, jejíž hydrochloridová sůl má teplotu tání 180 až 182°C.

HRMS pro $C_{21}H_{23}F_2N_5$: vypočteno: 383,1922

nalezeno: 383,1924

P ř í k l a d 4 4

1-[(7R,9aS)-2-(Pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethyl]-1,3-dihydroindol-2-on



Roztok 6,0 g (22 mmol) (7R,9aS)-2-BOC-7-hydroxymethyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu

17.04.99

(WO 93/25552) a 3,41 ml (24,4 mmol) triethylaminu ve 225 ml suchého methylenchloridu se ochladí na 0°C a přidá se k němu 1,80 ml (23,3 mmol) methansulfonylchloridu v 75 ml methylenchloridu. Vzniklá směs se 1 hodinu míchá, přidá se k ní voda a pH vodné směsi se 15% hydroxidem sodným nastaví na 12. Vrstvy se oddělí a vodná fáze se extrahuje methylenchloridem. Spojené organické fáze se vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a filtrát se odpaří. Získá se 7,73 g (100 %) (7R,9aS)-2-BOC-7-(methansulfonyloxy)methyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

Roztok 2,75 g (10,7 mmol) oxindolu v 85 ml dimethylformamidu se smísí s 0,82 g (21 mmol) natriumhydridu (60% olejová disperze). Vzniklá směs se 1,5 hodiny míchá při 50°C. Zahřívání se dočasně přeruší a ke směsi se přidá 2,56 g (7,38 mmol) (7R,9aS)-2-BOC-7-(methansulfonyloxy)methyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu v 85 ml dimethylformamidu. Reakční směs se 2 hodiny zahřívá na 100°C, ochladí na teplotu místnosti a zředí vodou. Vodná směs se 6M kyselinou chlorovodíkovou okyslí na pH 2 a promyje ethylacetátem. Vodná fáze se koncentrovaným hydroxidem amonným zalkalizuje na pH 12 a extrahuje ethylacetátem (3x). Spojené organické fáze se vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a filtrát se odpaří. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití ethylacetátu, jako elučního činidla. Získá se 0,677 g (24 %) 1-[(7R,9aS)-2-BOC-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethyl]-1,3-dihydroindol-2-onu.

Roztok 0,53 g (1,38 mmol) 1-[(7R,9aS)-2-BOC-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethyl]-1,3-dihydroindol-2-onu v 10 ml chloroformu se smísí s přebytkem plynného chlorovodíku v ethyltheru. Reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, načež se z ní odpaří rozpouštědlo. Získá se 0,49 g (100 %) dihydrochloridu 1-[(7R,9aS)-2-

17.04.98

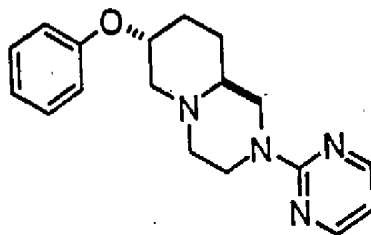
2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-yl-methyl]-1,3-dihydroindol-2-onu.

Směs 0,49 g (1,38 mmol) dihydrochloridu 1-[(7R,9aS)-2-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-yl-methyl]-1,3-dihydroindol-2-onu, 0,157 g (1,37 mmol) 2-chlorpyrimidinu a 0,64 g (6,02 mmol) uhličitanu sodného ve 20 ml vody se 16 hodin míchá při 95°C, ochladí na teplotu místnosti a extrahuje chloroformem (3x). Spojené organické fáze se promyjí vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a filtrát se odpaří. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a methanolu v poměru 95 : 5, jako elučního činidla. Získá se 0,181 g (30 %) sloučeniny uvedené v nadpisu, jejíž hydrochloridová sůl má teplotu tání 174 až 176°C.

HRMS pro $C_{21}H_{25}N_5O$: vypočteno: 363,2059
nalezeno: 363,2032

P ř í k l a d 4 5

(7RS,9aSR)-7-Fenoxy-2-(pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin



Roztok 0,600 g (3,03 mmol) (9aSR)-7-(ethylendioxy)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu (Compernelle, F., Slaeh, M. A., Toppet, S., Hoornaert, G., J. Org. Chem., 1991, 56, 5192), 0,35 g (3,0 mmol) 2-chlorpyrimidinu a 0,77 g (7,3 mmol) uhličitanu sodného v 6 ml

17.04.98

vody se 21 hodin zahřívá ke zpětnému toku, ochladí na teplotu místnosti a extrahuje methylenchloridem (3x). Spojené organické fáze se promyjí vodou a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a filtrát se odpaří. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na vrstvě silikagelu (30 g) za použití směsi ethylacetátu a ethanolu v poměru 95 : 5, jako elučního činidla. Získá se 0,624 g (75 %) (9aSR)-7-(ethylendioxy-2-(pyrimidin-2-yl))-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu o teplotě tání (báze) 121 až 122°C.

Analýza pro $C_{14}H_{20}N_4O_2$:

vypočteno: C 60,85, H 7,29, N 20,27

nalezeno: C 60,84, H 7,26, N 20,42

Roztok 0,60 g (2,2 mmol) (9aSR)-7-(ethylendioxy-2-(pyrimidin-2-yl))-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu se rozpustí v 8 ml 6M kyseliny chlorovodíkové. Reakční roztok se 3 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, ochladí na teplotu místnosti a odpaří se z něj rozpouštědlo. Zbytek se rozpustí v methylenchloridu a methylenchloridový roztok se smísí s vodným uhličitánem draselným. Vrstvy se rozdělí a vodná vrstva se extrahuje methylenchloridem (2x). Spojené organické fáze se vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a filtrát se odpaří. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a ethanolu v poměru 95 : 5, jako elučního činidla. Získá se 0,205 g (41 %) 7-ketoderivátu. Tento derivát se rozpustí v 10 ml methanolu a smísí s 0,33 g (0,88 mmol) 10% tetrahydroboritanu sodného na alumině. Vzniklá směs se 1 hodinu míchá, přefiltruje a odpaří. Získá se 0,156 g (75 %) surového 7-hydroxyderivátu. Tento hydroxyderivát, 0,094 g (1,0 mmol) fenolu a 0,209 g (0,799 mmol) trifenylofosfinu se rozpustí v 1,4 ml suchého tetrahydrofuranu. Vzniklá směs se smísí s 0,13 ml (0,80 mmol) diethylazodikarboxylátu. Reakční směs se 24 hodin míchá při teplotě místnosti a zředí ethyletherem.

17.04.98

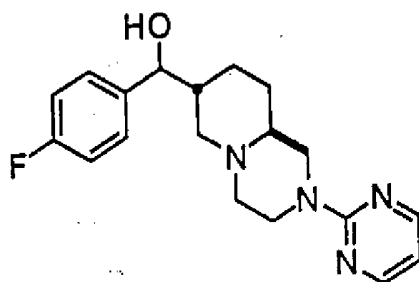
Etherová směs se extrahuje 0,1M kyselinou chlorovodíkovou (3x). Spojené vodné fáze se promyjí ethyletherem (2x), zalkalizují hydroxidem amonným a extrahují ethylacetátem (3x). Spojené ethylacetátové vrstvy se vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a filtrát se odpaří. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 50 : 50, jako elučního činidla. Získá se 0,036 g (17 %) sloučeniny uvedené v nadpisu o teplotě tání 147 až 148°C (báze).

HRMS pro $C_{18}H_{22}N_4O$: vypočteno: 310,1794

nalezeno: 310,1819

P ř í k l a d 4 6

(4-Fluor)fenyl-[(7RS,9aSR)-2-(pyrimidin-2-yl)-
2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-yl]-
methanol



Ke tříhrdlé baňce vysušené plamenem se připojí chlorkalciová sušicí rourka a do této baňky se umístí 20 ml methylenchloridu a 0,77 ml (1,1 mmol) oxalylchloridu. Vzniklý roztok se ochladí na -78°C a přikape se k němu bezvodý dimethylsulfoxid (1,38 ml, 1,93 mmol) takovou rychlostí, aby se vnitřní teplota udržela na nejvýše -50°C. Poté se ke směsi přidá methylenchloridový roztok (7RS,9aSR)-7-hydroxymethyl-2-(pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido-[1,2-a]pyrazinu (2,5 g, 9,1 mmol) a poté pomalu 5,2 ml (37 mmol) triethylaminu. Reakční směs se zahřeje na teplotu místnosti a přidá se k ní 40 ml vody.

17.04.98

Vrstvy se oddělí a vodná fáze se extrahuje methylenchloridem (4x). Spojené organické fáze se vysuší síranem sodným, přefiltrují a filtrát se odpaří. Získá se 2,24 g (90 %) aldehydu.

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 24,0, 28,5, 43,5, 48,8, 49,0, 55,4, 54,7, 60,3, 109,9, 157,7, 161,3, 202,3

HRMS pro $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$: vypočteno: 246,1481

nalezeno: 246,1484

Roztok surového aldehydu (0,44 g, 1,6 mmol) ve 45 ml suchého tetrahydrofuranu se ochladí na -10°C a smísí s 8,8 ml (18 mmol) 2M 4-fluorfenylmagnesiumbromidu v tetrahydrofuranu. Reakční roztok se nechá ohřát na teplotu místnosti a opatrně se k němu přidá 10 ml ledové vody a poté 100 ml nasyceného chloridu amonného. Vodná fáze se extrahuje ethyletherem (1x), vysuší síranem sodným, přefiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu, methanolu a koncentrovaného hydroxidu amonného v poměru 12 : 1 : 0,04, jako elučního činidla. Získá se 0,037 g (6,7 %) sloučeniny uvedené v nadpisu.

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 26,1, 28,8, 43,2, 43,3, 464,1, 48,8, 54,8, 57,8, 58,0, 60,9, 76,4, 109,9, 115,09, 115,38, 127,98, 128,09, 138,7, 157,7, 160,6, 161,4, 163,4

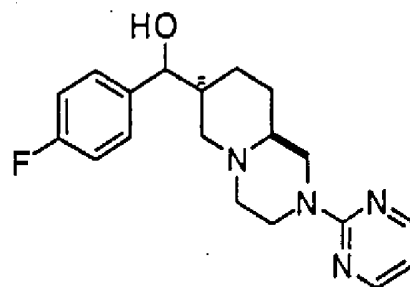
HRMS pro $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{FN}_4\text{O}$ (MH⁺): vypočteno: 343,1934

nalezeno: 343,1938

P ř í k l a d 4 7

(4-Fluor)fenyl-[(7SR,9aSR)-2-(pyrimidin-2-yl)-
2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-yl]-
methanol

17.04.98

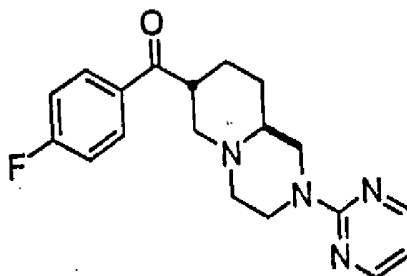


Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 46 za použití (7SR,9aSR)-7-hydroxymethyl-2-(pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu, jako výchozí látky.

HRMS pro $C_{19}H_{24}FN_4O$ (MH⁺): vypočteno: 343,1934
nalezeno: 343,1934

P ř í k l a d 4 8

(4-Fluor)fenyl-[(7RS,9aSR)-2-(pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-yl]-methanon



Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí oxidací popsanou v příkladu 46 za použití oxalylchloridu v dimethylsulfoxidu z (4-fluor)fenyl-[(7RS,9aSR)-2-(pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-yl]methanolu (z příkladu 46), jako výchozí látky.

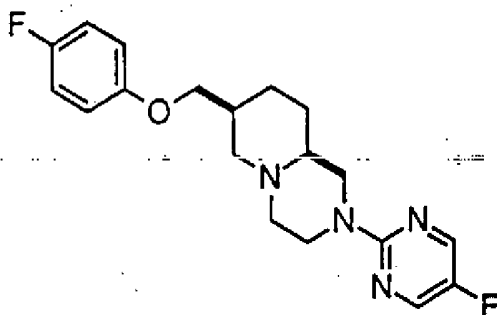
^{13}C NMR (CDCl₃): δ 27,3, 28,3, 48,6, 54,1, 56,7, 59,9, 110,1, 115,77, 116,05, 131,20, 131,32, 132,4, 158,0, 161,1, 163,4, 166,7

HRMS pro $C_{19}H_{21}FN_4O$: vypočteno: 340,1699
nalezeno: 340,1539

17.04.98

P ř í k l a d 4 9

(7S,9aS)-7-(4-Fluorfenoxy)methyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-
2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin



Roztok 0,82 g (3,08 mmol) (7S,9aS)-7-hydroxymethyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu (z preparativního postupu 13), 0,52 g (4,62 mmol) 4-fluorfenolu a 0,97 g (3,70 mmol) trifenylfosfinu v suchém tetrahydrofuranu se smísí s 0,64 g (3,70 mmol) diethylazodikarboxylátu. Reakční směs se 72 hodin míchá při teplotě místnosti, načež se z ní odpaří rozpouštědlo. Zbytek se rozpustí ve směsi ethylacetátu a ethyletheru v poměru 50 : 50 a přidává se k ní roztok plynného chlorovodíku v etheru, dokud neustane srážení. Pevná látka se shromáždí filtrací a rozpustí v chloroformu. K chloroformovému roztoku se přidá 1M hydroxid sodný. Vrstvy se oddělí, organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 90 : 10, jako elučního činidla. Získá se 0,49 g (44 %) sloučeniny uvedené v nadpisu, jejíž hydrochloridová sůl má teplotu tání 225 až 228°C.

^{13}C NMR (báze, CDCl_3): δ 24,8, 25,2, 33,8, 44,3, 49,7, 54,8, 56,6, 61,0, 69,5, 115,48, 115,53, 115,59, 115,83, 144,97, 145,26, 149,8ř, 153,15, 155,42, 155,54, 158,69, 158,74

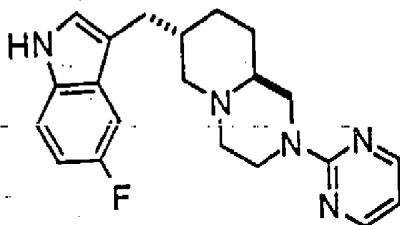
HRMS pro $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$: vypočteno: 360,1762

nalezeno: 360,1752

17.04.98

P ř í k l a d 5 0

(7RS,9aSR)-7-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)methyl-2-(pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin



Roztok 2,22 g (8,1 mmol) (7RS,9aSR)-7-hydroxy-methyl-2-(2-pyrimidinyl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu (z preparativního postupu 3) a triethylaminu (1,34 ml, 9,7 mmol) v 15 ml methylenchloridu se ochladí na 0°C a smísí s roztokem 0,64 ml (8,3 mmol) methansulfonylchloridu v 7 ml methylenchloridu. Reakční roztok se míchá 1 hodinu při 0°C, nechá zahřát na teplotu místnosti a přidá se k němu voda (30 ml). 2M hydroxidem sodným se pH vodné směsi nastaví na 9,5. Vrstvy se oddělí a vodná fáze se extrahuje methylenchloridem (30 ml). Spojené organické fáze se vysuší síranem sodným, přefiltrují a filtrát se odpaří. Získá se 2,05 g (78 %) methansulfonátu.

Baňka vysušená plamenem se naplní 0,2 g (1,5 mmol) 5-fluorindolu, 8 ml benzenu a 0,49 ml (1,5 mmol) ethylmagnesiumbromidu (3M v tetrahydrofuranu). Ke vzniklé směsi se za intenzivního míchání přidá methansulfonát získaný podle předchozího odstavce (0,53 g, 1,6 mmol). Reakční směs se 18 hodin míchá při teplotě místnosti a přidá se k ní voda (15 ml), ethylacetát (10 ml) a nasycený hydrogenuhličitan sodný. Vrstvy se oddělí. Organická fáze se vysuší síranem sodným, přefiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se přečistí nejprve mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a methanolu v poměru 95 : 5, jako

elučního činidla a poté mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu, hexanu a methanolu v poměru 30 : 70 : 2, jako elučního činidla. Získá se 80 mg sloučeniny uvedené v nadpisu.

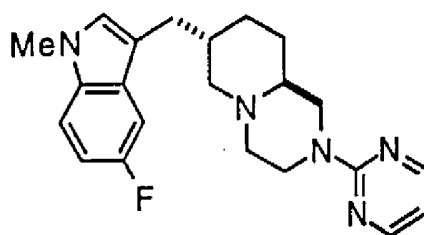
^{13}C NMR (CDCl_3): δ 29,5, 30,2, 30,8, 37,1, 43,6, 49,1, 54,8, 60,9, 103,8, 104,1, 109,0, 109,4, 109,8, 110,7, 110,9, 114,4, 114,5, 123,7, 132,8, 156,1, 157,7, 159,2, 161,5

HRMS pro $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{FN}_5$: vypočteno: 365,2011

nalezeno: 365,1985

P ř í k l a d 5 1

(7RS,9aSR)-7-(5-Fluor-1-methyl-1H-indol-3-yl)methyl-2-(pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido-[1,2-a]pyrazin



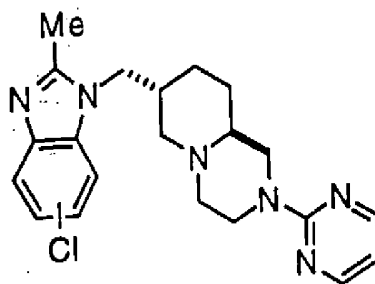
Do baňky vysušené plamenem se umístí 0,103 g (0,28 mmol) (7RS,9aSR)-7-(5-fluor-1H-indol-3-yl)methyl-2-(pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu (z příkladu 50), bezvodý dimethylformamid (1 ml) a 12 mg (0,30 mmol) natriumhydridu (60% olejová disperse). Vzniklá suspenze se smísí s 0,019 ml (0,31 mmol) methyljodidu. Reakční směs se 16 hodin zahřívá na 50°C, ochladí na teplotu místnosti a zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se zředí methylenchloridem (25 ml) a vodou (25 ml). Vrstvy se oddělí a organická fáze se vysuší síranem sodným, přefiltruje a filtrát se odpaří. Pevný zbytek se promyje ethylacetátem (2x) a ethylacetát se odpaří. Získá se 50 mg sloučeniny uvedené v nadpisu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,00 - 1,31 (m, 3H), 1,64 - 2,23 (m, 6H), 2,54 - 3,1 (m, 5H), 3,69 (s, 3H), 4,51 - 4,56 (m, 2H), 6,43 (dd, $J = 1\text{ Hz}$, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,93 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 8,27 (d, $J = 1\text{ Hz}$, 2H)

TLC $R_f = 0,81$ (90 : 10 : 1 methylenchlorid : methanol : hydroxid amonný)

P ř í k l a d 5 2

(7RS,9aSR)-7-(5-Chlor- a -(6-chlor-2-methylbenzoimidazol-1-yl)methyl-2-(pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin



Roztok 2,22 g (8,1 mmol) (7RS,9aSR)-7-hydroxy-methyl-2-(pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu (z preparativního postupu 3) a triethylaminu (1,34 ml, 9,7 mmol) v 15 ml methylenchloridu se ochladí na 0°C a smísí s roztokem 0,64 ml (8,3 mmol) methansulfonylchloridu v 7 ml methylenchloridu. Reakční roztok se míchá 1 hodinu při 0°C , nechá zahřát na teplotu místnosti a přidá se k němu voda (30 ml). 2M hydroxidem sodným se pH vodné směsi nastaví na 9,5. Vrstvy se oddělí a vodná fáze se extrahuje methylenchloridem (30 ml). Spojené organické fáze se vysuší síranem sodným, přefiltrují a filtrát se odpaří. Získá se 2,05 g (78 %) methansulfonátu.

Baňka vysušená plamenem se naplní 0,11 g (0,67 mmol) 5-chlor-2-methylbenzimidazolu, 3 ml suchého dimethylformamidu a 29 mg (0,74 mmol) natriumhydridu (60% olejová disper-

se). Vzniklý roztok se 30 minut zahřívá na 50°C, ochladí na teplotu místnosti a přidá se k němu methansulfonát získaný podle předchozího odstavce (0,20 g, 0,61 mmol). Reakční směs se 16 hodin zahřívá na 100°C, ochladí na teplotu místnosti a zkoncentruje za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá ethylacetát (30 ml) a voda (30 ml). Vrstvy se oddělí, organická fáze se vysuší síranem sodným, přefiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití ethylacetátu, jako elučního činidla. Získá se 130 mg směsi titulních sloučenin.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,2 (m, 2H), 1,9 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,5 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 4,55 (m, 2H), 6,45 (dd, $J = 1$ Hz, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 8,25 (d, $J = 1$ Hz, 2H)

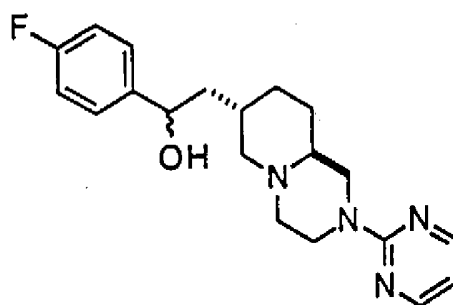
TLC R_f : 0,32 (methylenchlorid : methanol, 90 : 10)

HRMS pro $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_6$: vypočteno: 396,1829

nalezeno: 396,1809

P ř í k l a d 5 3

1-(4-Fluorfenyl)-2-[(7RS,9aSR)-2-(pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-yl]-ethanol



Roztok 2,2 g (8,1 mmol) (7RS,9aSR)-7-hydroxy-methyl-2-(pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu a triethylaminu (1,3 ml, 9,7 mmol) v 15 ml methylenchloridu se ochladí na 0°C a smísí s roztokem 0,64 ml (8,3 mmol) methansulfonylchloridu v 7 ml

17.04.98

methylenchloridu. Reakční roztok se míchá 1 hodinu při 0°C a přidá se k němu voda (30 ml). 2M hydroxidem sodným se pH vodné směsi nastaví na 9,5. Vrstvy se oddělí a vodná fáze se extrahuje methylenchloridem (30 ml). Spojené organické fáze se vysuší síranem sodným, přefiltrují a filtrát se odpaří. Získá se 2,05 g (78 %) methansulfonátu.

Methansulfonát získaný podle předchozího odstavce (2,05 g, 6 mmol) se rozpustí v 50 ml suchého dimethylformamidu. Ke vzniklému roztoku se přidá 0,31 g (6 mmol) kyanidu sodného. Reakční směs se pod atmosférou dusíku 16 hodin zahřívá na 110°C, ochladí na teplotu místnosti a přidá se k ní 1 ml nasyceného uhličitanu sodného. Z výsledné směsi se za sníženého tlaku odstraní rozpouštědlo a zbytek se vyjme do ethylacetátu (100 ml) a vody (50 ml). Vrstvy se oddělí, organická vrstva se promyje nasyceným uhličitanem sodným (2x), vysuší síranem sodným, přefiltruje a filtrát se odpaří. Získá se 1,4 g (91 %) nitrilu.

HRMS pro $C_{14}H_{19}N_5$: vypočteno: 257,1640

nalezeno: 257,1630

Do baňky vysušené plamenem, která obsahuje 0,350 g (1,36 mmol) nitrilu získaného podle předchozího odstavce, se přidá 1,8 ml (1,8 mmol) 1M diisobutylaluminiumhydridu. Reakční roztok se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti, 1 hodinu při 50°C, ochladí na teplotu místnosti a pomalu se k němu přidává 2M kyselina chlorovodíková, dokud neustane vývoj plynu. Hodnota pH vzniklé směsi se 2M hydroxidem sodným nastaví na 8. Zalkalizovaná směs se zředí 50 ml ethyleteru a 50 ml vody. Vrstvy se oddělí, organická fáze se vysuší síranem sodným, přefiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se se přečistí mžikovou chromatografií na sílikagelu za použití směsi methylenchloridu, methanolu a koncentrovaného hydroxidu amonného v poměru 18 : 1 : 0,04, jako elučního činidla. Získá se 31 mg (9 %) aldehydu.

17.04.99

Do baňky vysušené plamenem, která obsahuje 30 mg (0,10 mmol) aldehydu vyrobeného podle předchozího odstavce v 1 ml suchého tetrahydrofuranu chlazené na -10°C se přidá 0,075 ml (0,15 mmol) 4-fluorfenylmagnesiumbromidu (2M v tetrahydrofuranu). Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti, 1 hodinu míchá a přidá se k ní voda (1 ml), nasycený chlorid amonný (1 ml) a ethylether (5 ml). Vrstvy se oddělí; organická fáze se vysuší síranem sodným, přefiltruje a odpaří. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu, methanolu a koncentrovaného hydroxidu amonného v poměru 24 : 1 : 0,04, jako elučního činidla. Získá se 11 mg (39 %) sloučeniny uvedené v nadpisu.

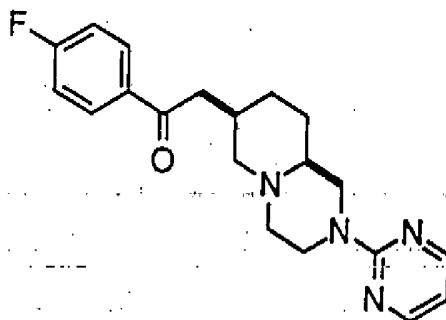
^1H NMR (CDCl_3): δ 0,97 - 1,05 (m, 1H), 1,23 - 1,61 (m, 2H), 1,64 - 1,86 (m, 6H), 2,14 - 2,23 (m, 1H), 2,54 - 2,78 (m, 1H), 2,81 - 3,02 (m, 3H), 4,49 - 4,61 (m, 2H), 4,77 - 4,71 (m, 1H), 6,45 (t, $J = 1$ Hz, 1H), 6,97 - 7,03 (m, 2H), 7,25 - 7,32 (m, 2H), 8,27 (d, $J = 1$ Hz, 2H)

HRMS pro $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}$: vypočteno: 356,2012

nalezeno: 356,2009

P ř í k l a d 5 4

1-(4-Fluorfenyl)-2-[(7SR,9aSR)-2-(pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-yl]-ethanon



Roztok 38,1 g (117 mmol) (7SR,9aSR)-7-(methansulfonyloxy)methyl-2-(pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-

17.04.98

1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu (vyrobeného způsobem popsáným v US patentu č. 5 122 525) a 6,01 g (122 mmol) kyanidu sodného v 500 ml suchého dimethylformamidu se 16 hodin zahřívá na 110°C. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a přidá se k ní 10 ml nasyceného hydrogenuhličitanu sodného.

Výsledná směs se zkoncentruje za sníženého tlaku a k pevnému zbytku se přidá voda (1000 ml) a ethylacetát (1000 ml).

Hodnota pH vzniklé směsi se nastaví na 11 a vrstvy se oddělí. Organická fáze se promyje vodou (2x), vysuší síranem sodným, přefiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se překrystaluje ze směsi ethylacetátu a hexanu. Získá se 14,5 g [(7SR,9aSR)-2-(pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-yl]acetonitrilu.

¹³C NMR (CDCl₃): δ 19,5, 24,1, 26,9, 31,3, 33,1, 43,6, 48,9, 54,5, 109,8, 119,8, 157,7, 161,4

Roztok 0,200 g (0,78 mmol) [(7SR,9aSR)-2-(pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-yl]acetonitrilu ve 4 ml suchého tetrahydrofuranu se smísí s 4,3 mg (0,03 mmol) bromidu měďného a 0,85 ml (0,85 mmol) 4-fluorfenylmagnesiumbromidu (1M v tetrahydrofuranu).

Reakční směs se 48 hodin zahřívá ke zpětnému toku, ochladí na teplotu místnosti, načež se k ní opatrně přidá 0,75 ml vody a poté 3,5 ml 15% kyseliny sírové. Výsledná směs se 24 hodin zahřívá ke zpětnému toku, ochladí na teplotu místnosti a přidává se k ní 10% roztok uhličitanu sodného až do skončení vývoje plynu. Ke vzniklé směsi se přidá ethylether (10 ml) a oddělí se vrstvy. Vodná fáze se extrahuje ethyletherem (2 x 10 ml). Spojené organické vrstvy se vysuší síranem sodným, přefiltrují a odpaří. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu, hexanu, methanolu a koncentrovaného hydroxidu amonného v poměru 1 : 1 : 0,01 : 0,01, jako elučního činidla. Získá se 30 mg sloučeniny uvedené v nadpisu.

¹³C NMR (CDCl₃): δ 25,1, 28,3, 29,9, 40,2, 43,7, 49,1, 5č,8,

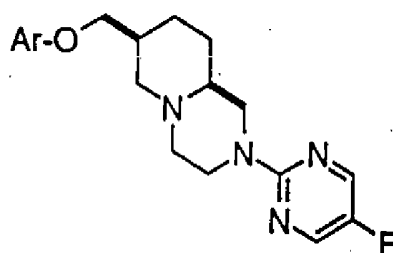
17.04.98

59,1, 61,1, 109,7, 115,4, 115,7, 130,8, 134,0, 157,7, 161,5,
164,0, 167,4

HRMS pro $C_{20}H_{23}FN_4O$: vypočteno: 354,1856
nalezeno: 354,1847

P ř í k l a d 5 5

(7S,9aS)-7-(Substituovaný fenoxymethyl)-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyraziny



Sloučeniny obecného vzorce uvedeného výše se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 49 za použití (7S,9aS)-7-hydroxymethyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu (z preparativního postupu 13) a vhodného fenolu. Získaný produkt se obecně přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu nebo směsi chloroformu a methanolu, jako elučního činidla. Dále jsou uvedeny údaje o vyrobených sloučeninách obecného vzorce uvedeného výše, a to stereochemická konfigurace, 7-(substituovaný fenoxymethyl)ový substituent, teplota tání monohydrochloridu a hmotnostní spektrum s vysokým rozlišením.

P ř í k l a d 5 5 a

(7S,9aS)-7-(4-Fluor-2-methylfenoxymethyl)-; teplota tání 237 až 243°C; HRMS pro $C_{20}H_{24}F_2N_4O$: vypočteno 374,1913, nalezeno: 374,1874

P ř í k l a d 5 5 b

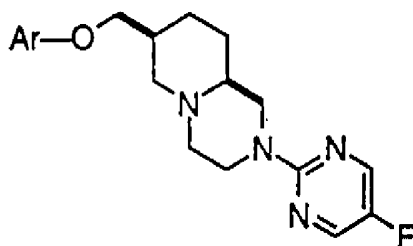
(7S,9aS)-7-(3-kyanofenoxy)methyl-; teplota tání 209 až 211°C; HRMS pro $C_{20}H_{23}FN_5O$ (MH⁺): vypočteno 368,1887 nalezeno: 368,1884

P ř í k l a d 5 5 c

(7S,9aS)-7-(3-(methoxykarbonyl)methylfenoxy)methyl-; teplota tání 158 až 161°C; HRMS pro $C_{22}H_{28}FN_4O_3$ (MH⁺): vypočteno 415,2139 nalezeno: 415,2123

P ř í k l a d 5 6

(7S,9aS)-7-(Substituovaný fenoxymethyl)-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyraziny



Sloučeniny obecného vzorce uvedeného výše se vyrobí způsobem popsáním v příkladu 8 za použití (7S,9aS)-7-hydroxymethyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu (z preparativního postupu 13) a vhodného fenolu. Získaný produkt se obecně přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu nebo směsi chloroformu a methanolu, jako elučního činidla. Dále jsou uvedeny údaje o vyrobených sloučeninách obecného vzorce uvedeného výše, a to stereochemická konfigurace, 7-(substituovaný fenoxymethyl)ový substituent, teplota tání monohydrochloridu a hmotnostní spektrum s vysokým rozlišením.

17.04.98

P ř í k l a d 5 6 a

(7S,9aS)-7-(4-Fluor-2-trifluormethylfenoxy)methyl; teplota tání 205 až 206°C; HRMS pro $C_{20}H_{21}F_5N_4O$: vypočteno 428,1636, nalezeno: 428,1633

P ř í k l a d 5 6 b

(7S,9aS)-7-(2-Brom-4-fluorfenoxy)methyl; teplota tání 228 až 230°C; HRMS pro $C_{19}H_{21}BrF_2N_4O$: vypočteno: 438,0867, nalezeno: 438,0862

P ř í k l a d 5 6 c

(7S,9aS)-7-(2-Methoxykarbonyl-4-fluorfenoxy)methyl; teplota tání 204 až 205°C; HRMS pro $C_{21}H_{24}F_2N_4O_3$: vypočteno: 418,1816, nalezeno: 418,1836

P ř í k l a d 5 6 d

(7S,9aS)-7-(3,4-Difluorfenoxy)methyl-; teplota tání 226 až 227°C; HRMS pro $C_{19}H_{21}F_3N_4O$: vypočteno: 378,1667, nalezeno: 378,1640

P ř í k l a d 5 6 e

(7S,9aS)-7-(3,5-Difluorfenoxy)methyl-; teplota tání 208 až 211°C; HRMS pro $C_{19}H_{21}F_3N_4O$: 378,1667, nalezeno: 378,1703

P ř í k l a d 5 6 f

(7S,9aS)-7-(3-Trifluormethoxyfenoxy)methyl-; teplota tání 180 až 184°C; HRMS pro $C_{20}H_{23}F_4N_4O_2$ (MH⁺): vypočteno: 427,1757, nalezeno: 427,1776

17.04.98

P ř í k l a d 5 6 g

(7S,9aS)-7-(4-Trifluormethylfenoxy)methyl-; teplota tání 188 až 193°C; HRMS pro $C_{20}H_{23}F_4N_4O$ (MH⁺): vypočteno: 411,1803, nalezeno: 411,1803

P ř í k l a d 5 6 h

(7S,9aS)-7-(3-Methoxyfenoxy)methyl-; teplota tání 229 až 230°C; HRMS pro $C_{20}H_{26}FN_4O_2$ (MH⁺): 373,2040, nalezeno: 373,2051

P ř í k l a d 5 6 i

(7S,9aS)-7-(4-Methoxyfenoxy)methyl-; teplota tání 220 až 224°C, HRMS pro $C_{20}H_{26}FN_4O_2$ (MH⁺): vypočteno: 373,2040, nalezeno: 373,2055

P ř í k l a d 5 6 j

(7S,9aS)-7-(4-Ethylfenoxy)methyl-; teplota tání 227 až 229°C, HRMS pro $C_{21}H_{28}FN_4O$ (MH⁺): vypočteno: 371,2247, nalezeno: 371,2228

P ř í k l a d 5 6 k

(7S,9aS)-7-(2,4-Difluorfenoxy)methyl-; teplota tání 222 až 224°C, HRMS pro $C_{19}H_{22}F_3N_4O$ (MH⁺): vypočteno: 379,1746, nalezeno: 379,1759

P ř í k l a d 5 6 l

(7S,9aS)-7-(4-Ethoxykarbonylfenoxymethyl-; teplota tání 230 až 232°C, HRMS pro $C_{22}H_{28}FN_4O_3$ (MH⁺): vypočteno 415,2145, nalezeno: 415,2130

17.04.98

P ř í k l a d 5 6 m

(7S,9aS)-7-(4-Brom-2-methoxyfenoxy)methyl-; teplota tání 214 až 216°C, HRMS pro $C_{20}H_{25}BrFN_4O_2$ (MH⁺): vypočteno 451,1145, nalezeno: 451,1108

P ř í k l a d 5 6 n

(7S,9aS)-7-(3,4,5-Trifluorfenoxy)methyl-; teplota tání 188 až 191°C, HRMS pro $C_{19}H_{21}F_4N_4O$ (MH⁺): vypočteno: 397,1651, nalezeno: 397,1667

P ř í k l a d 5 6 o

(7S,9aS)-7-(3-Nitrofenoxy)methyl-; teplota tání 114 až 119°C, HRMS pro $C_{19}H_{23}FN_5O_3$ (MH⁺): vypočteno: 388,1785, nalezeno: 388,1799

P ř í k l a d 5 6 p

(7S,9aS)-7-(3-Acetamidofenoxy)methyl-; teplota tání 162 až 165°C, HRMS pro $C_{21}H_{27}FN_5O_2$ (MH⁺): vypočteno: 400,2149, nalezeno: 400,2131

P ř í k l a d 5 6 q

(7S,9aS)-7-(3-Trifluormethylfenoxy)methyl-; teplota tání 200 až 202°C, HRMS pro $C_{20}H_{23}F_4N_4O$ (MH⁺): vypočteno 411,1808, nalezeno: 411,1781

P ř í k l a d 5 6 r

(7S,9aS)-7-(3-Methoxykarbonylfenoxy)methyl-; teplota tání 225 až 226°C, HRMS pro $C_{21}H_{26}FN_4O_3$ (MH⁺): vypočteno: 401,1989, nalezeno: 401,1989

17.04.98

P ř í k l a d 5 6 s

(7S,9aS)-7-(3-(4-Morfolino)fenoxy)methyl-; teplota tání 233 až 236°C, HRMS pro $C_{23}H_{31}FN_5O_2$ (MH⁺): vypočteno: 428,2462, nalezeno: 428,2477

P ř í k l a d 5 6 t

(7S,9aS)-7-(3-(1,1-Dimethyl)ethylfenoxy)methyl-; teplota tání 252 až 254°C, HRMS pro $C_{23}H_{32}FN_4O$ (MH⁺): vypočteno: 399,2560, nalezeno: 399,2528

P ř í k l a d 5 6 u

(7S,9aS)-7-(4-Fluor-2-propylfenoxy)methyl-; teplota tání 165 až 170°C, HRMS pro $C_{22}H_{28}F_2N_4O$: vypočteno: 402,2225, nalezeno: 402,2183

P ř í k l a d 5 6 v

(7S,9aS)-7-(3-Methylfenoxy)methyl-; teplota tání 90 až 92°C, HRMS pro $C_{20}H_{26}FN_4O$ (MH⁺): vypočteno: 357,2091, nalezeno: 357,2088

P ř í k l a d 5 6 w

(7S,9aS)-7-(3-Dimethylaminofenoxy)methyl-; teplota tání 216 až 220°C (za rozkladu), HRMS pro $C_{21}H_{29}FN_5O$ (MH⁺): vypočteno: 386,2356, nalezeno: 386,2368

P ř í k l a d 5 6 x

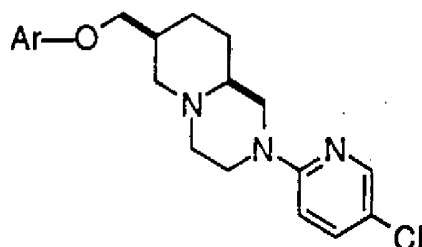
(7S,9aS)-7-(2-Methoxy-3-(1-methyl)ethylfenoxy)methyl-; teplota tání 221 až 223°C (za rozkladu), HRMS pro $C_{23}H_{32}FN_4O_2$ (MH⁺): vypočteno 415,2505, nalezeno: 415,2467

P ř í k l a d 5 6 y

(7S,9aS)-7-(4-Acetamidofenoxy)methyl-; teplota tání 220 až 223°C, HRMS pro $C_{21}H_{27}FN_5O_2$: vypočteno: 400,2143, nalezeno: 400,2136

P ř í k l a d 5 7

(7S,9aS)-7-(Substituovaný fenoxymethyl)-2-(5-chlorpyridin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyraziny



Sloučeniny obecného vzorce uvedeného výše se vyrobí způsobem popsáným v příkladu 8 za použití (7S,9aS)-7-hydroxymethyl-2-(5-chlorpyridin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu (z preparativního postupu 14) a vhodného fenolu. Získaný produkt se obecně přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu nebo směsi chloroformu a methanolu, jako elučního činidla. Dále jsou uvedeny údaje o vyrobených sloučeninách obecného vzorce uvedeného výše, a to stereochemická konfigurace, 7-(substituovaný fenoxymethyl)ový substituent, teplota tání monohydrochloridu a hmotnostní spektrum s vysokým rozlišením.

P ř í k l a d 5 7 a

(7S,9aS)-7-(4-Fluorfenoxymethyl)-; teplota tání 244 až 249°C, HRMS pro $C_{20}H_{23}ClFN_3O$: vypočteno: 375,1508, nalezeno: 375,1490

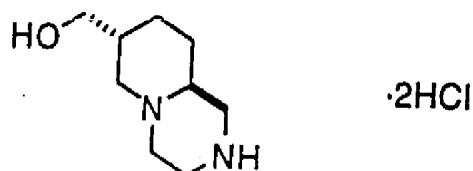
17.04.98

P ř í k l a d 5 7 b

(7S,9aS)-7-(3,5-Difluorfenoxy)methyl-; teplota tání 230 až 233°C, HRMS pro $C_{20}H_{22}ClF_2N_3O$: vypočteno: 393,1414, nalezeno: 393,1389

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 1

Dihydrochlorid (7R,9aS)-7-hydroxymethyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu



Roztok 4,0 g (15 mmol) (7R,9aS)-2-BOC-7-hydroxymethyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu (WO 93/25552) ve 40 ml chloroformu se smísí s přebytkem plynného chlorovodíku v etheru. Vzniklá směs se 1 hodinu míchá, načež se z ní odpaří rozpouštědlo. Získá se 3,1 g (86 %) hygroskopické dihydrochloridové soli, které se v následujících reakcích použije bez dalšího přečištění.

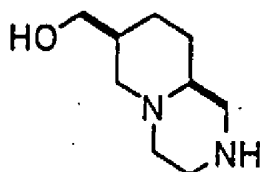
^{13}C NMR (.2 HCl, DMSO- d_6): 26,9, 28,8, 30,5, 44,9, 50,6, 54,7, 59,0, 61,1, 64,5

HRMS pro $C_9H_{18}N_2O$: vypočteno: 170,1419

nalezeno: 170,1414

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 2

(7S,9aS)-7-Hydroxymethyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin



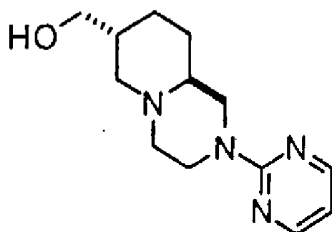
17.04.98

Roztok 5,84 g (21,6 mmol) (7S,9aS)-N-BOC-7-hydroxymethyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu (WO 93/25552) ve 140 ml trifluoroctové kyseliny a 60 ml vody se 16 hodin míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se zkoncentruje a zbytek se rozpustí ve vodě. Vodný roztok se nasytí pevným uhličitanem sodným a extrahuje chloroformem (3x). Spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a filtrát se odpaří. Získá se 3,39 g (92 %) sloučeniny uvedené v nadpisu. Této látky se v následujících reakcích použije bez dalšího přečištění.

^{13}C NMR (báze, DMSO- d_6): δ 24,8, 25,1, 36,0, 45,7, 51,9, 56,1, 56,7, 62,0, 62,7

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 3

(7RS,9aSR)-7-Hydroxymethyl-2-(pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin

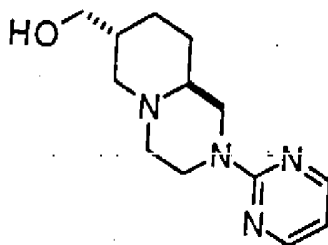


Směs 4,5 g (26 mmol) (7RS,9aSR)-7-hydroxymethyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu (US patent č. 5 326 874), 3,0 g (26 mmol) 2-chlorpyrimidinu a 6,7 g (63 mmol) uhličitanu sodného ve 100 ml vody se 16 hodin zahřívá na 95°C, ochladí na teplotu místnosti a extrahuje methylenchloridem (3x). Spojené organické vrstvy se promyjí vodou a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší, přefiltrují a filtrát se odpaří. Získá se 4,68 g (72 %) sloučeniny uvedené v nadpisu, které se v následujících reakcích použije bez přečištění.

17.04.98

Preparativní postup 4

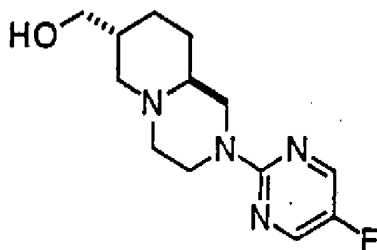
(7R,9aS)-7-Hydroxymethyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-2-(pyrimidin-2-yl)-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin



Směs 2,52 g (14,8 mmol) (7R,9aS)-7-hydroxymethyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu (z preparativního postupu 1), 1,70 g (14,8 mmol) 2-chlorpyrimidinu a 6,91 g (65,2 mmol) uhličitanu sodného ve 150 ml vody se 16 hodin zahřívá na 90°C, poté ochladí a extrahuje chloroformem (3x). Organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a filtrát se odpaří. Získá se 3,25 g (89 %) sloučeniny uvedené v nadpisu, které se v následujících reakcích použije bez přečištění.

Preparativní postup 5

(7R,9aS)-7-Hydroxymethyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin



Roztok 4,41 g (18,2 mmol) dihydrochloridu (7R,9aS)-7-hydroxymethyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu (z preparativního postupu 1), 3,78 g (28,5 mmol) 2-chlor-5-fluorpyrimidinu (B. Baasner, E. Klauke, J. Fluorine Chem., 1989, 45, 417 až 430) a 9,07 g



(85,6 mmol) uhličitanu sodného ve 180 ml vody se 16 hodin zahřívá na 95°C, ochladí na teplotu místnosti a extrahuje chloroformem (2x). Organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a filtrát se odpaří. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi chloforomu a methanolu v poměru 95 : 5, jako elučního činidla. Získá se 5,56 g (81 %) sloučeniny uvedené v nadpisu o teplotě tání 148 až 149,5°C.

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 26,8, 29,0, 39,1, 44,2, 49,7, 58,8, 58,7, 60,8, 66,2, 145,0, 145,3, 149,9, 153,2, 158,7

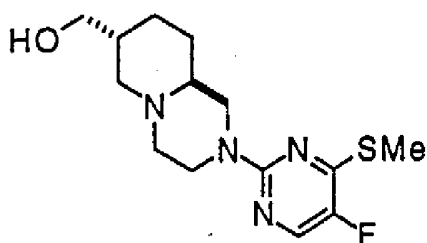
Analýza pro $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}$:

vypočteno: C 58,63, H 7,19, N 21,04

nalezeno: c 58,36, H 7,18, N 20,87

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 6

(7RS,9aSR)-7-Hydroxymethyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-2-(5-fluor-4-thiomethylpyrimidin-2-yl)-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin

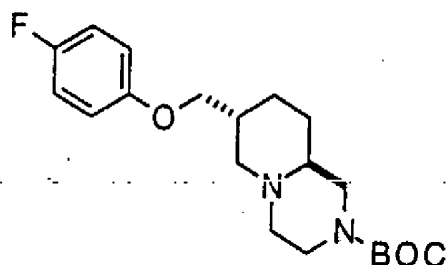


Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsáným v příkladu 5 ze (7RS,9aSR)-7-hydroxymethyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu (US patent č. 5 326 874) a 2-chlor-5-fluor-4-thiomethylpyrimidinu (Uchytilová V., Holý, A., Čech, D., Gut, J., Coll. Czech. Chem. Commun., 1975, 40, 2347; Ueda, T., Fox, J. J., J. Med. Chem., 1963, 6, 697) a v následujících reakcích se jí použije bez přečištění.

17.04.98

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 7

(7R,9aS)-2-BOC-7-(4-Fluorfenoxy)methyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin



Roztok 12,0 g (44,4 mmol) (7R,9aS)-2-BOC-7-hydroxymethyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu (WO 93/25 552), 7,47 g (66,7 mmol) 4-fluorfenolu, 14,0 g (53,3 mmol) trifenylofosfinu ve 450 ml tetrahydrofuranu se smísí s 8,40 ml (53,3 mmol) diethylazodikarboxylátu. Vzniklá směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti a zředí ethylacetátem. Ethylacetátová směs se smísí s plynným chlorovodíkem v ethyletheru. Po dokončení srážecí reakce se ze směsi odpaří rozpouštědlo a pevný zbytek se opakovaně promyje směsí ethylacetátu a ethyletheru v poměru 1 : 1 a rozpustí v chloroformu. Chloroformový roztok se promyje 15% hydroxidem sodným. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se odpaří. Získá se 15,9 g žlutobílých krystalů. Tento surový produkt se rozpustí ve směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 1 : 1 a vzniklý roztok se přefiltruje přes vrstvu silikagelu. Získá se 13,3 g (82 %) sloučeniny uvedené v nadpisu o teplotě tání 90 až 92°C.

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 26,9, 28,4, 28,8, 54,8, 58,7, 60,8, 71,6, 79,7, 115,33, 115,44, 115,58, 115,89, 154,6, 155,1, 155,6, 158,8

Analýza pro $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_3$:

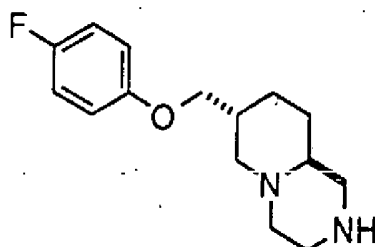
vypočteno: C 65,91, H 8,02, N 7,69

nalezeno: C 56,90, H 8,06, N 7,77

17.04.98

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 8

(7R,9aS)-7-(4-Fluorfenoxy)methyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin



Roztok 44,4 g (122 mmol) (7R,9aS)-2-BOC-7-(4-fluorfenoxy)methyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu (z preparativního postupu 7) v 500 ml trifluoroctové kyseliny a 200 ml vody se 16 hodin míchá při teplotě místnosti a odpařením zkoncentruje. Zbytek se rozpustí ve vodě. Vodná směs se 15% hydroxidem sodným zalkalizuje a extrahuje ethylacetátem (2x). Organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a filtrát se odpaří. Získá se 31,4 g (96 %) (7R,9aS)-7-(4-fluorfenoxy)methyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin, který je vhodný pro použití v následujících reakcích. Vzorek (0,40 g) tohoto produktu se podrobí mžikové chromatografii na silikagelu za použití směsi chloroformu a methanolu v poměru 90 : 10, jako elučního činidla. Získá se 0,38 g bezbarvých krystalů o teplotě tání 200 až 201°C (dihydrochlorid).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 27,2, 9,1, 36,3, 45,9, 51,9, 56,0, 59,1, 62,5, 71,7, 115,4 (d, $J_{\text{CF}} = 8$), 115,7 (d, $J_{\text{CF}} = 23$)

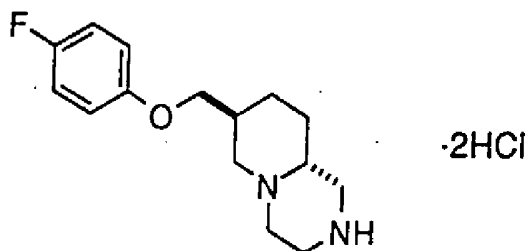
HRMS pro $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}$: vypočteno: 264,1638

nalezeno: 264,1660

P r e p a r a t i v n í p o s t u p 9

Dihydrochlorid

(7S,9aR)-7-(4-fluorfenoxy)methyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu



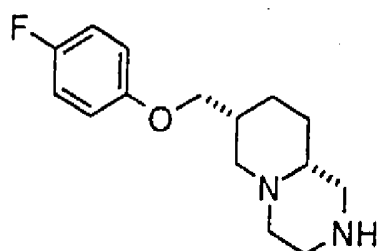
Roztok 0,39 g (1,4 mmol) (7S,9aR)-2-BOC-7-hydroxymethyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu, 0,24 g (2,2 mmol) 4-fluorfenolu a 0,45 g (1,7 mmol) trifenyfosfinu ve 20 ml suchého tetrahydrofuranu se smísí s 0,27 ml (1,7 mmol) diethylazodikarboxylátu. Reakční směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti a zředí ethylacetátem. Ethylacetátová směs se smísí s přebytkem plynného chlorovodíku v etheru. Ze směsi se odpaří rozpouštědlo a pevný bílý zbytek se promyje směsí ethylacetátu a ethyletheru v poměru 1 : 1 a rozpustí v chloroformu. Chloroformový roztok se promyje 1M hydroxidem sodným, vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se odpaří. Získá se 0,45 g (7S,9aR)-2-BOC-7-(4-fluorfenoxymethyl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

Roztok 0,44 g (1,2 mmol) (7S,9aR)-2-BOC-7-(4-fluorfenoxymethyl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu ve 25 ml chloroformu se smísí s přebytkem plynného chlorovodíku v ethyletheru. Výsledná směs se 2 hodiny míchá při teplotě okolí, načež se z ní odpaří rozpouštědlo. Získá se 0,40 g dihydrochloridu uvedeného v nadpisu, kterého se v následujících reakcích použije bez přečištění.

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

(7R,9aR)-7-(4-Fluorfenoxymethyl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin

17.04.98



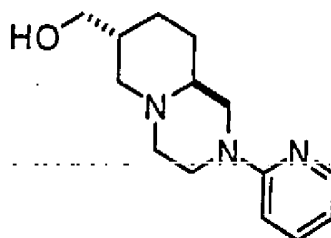
Roztok 0,71 g (2,63 mmol) (7R,9aR)-2-BOC-7-hydroxymethyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu, 0,44 g (3,94 mmol) 4-fluorfenolu a 0,83 g (3,16 mmol) trifenylfosfinu ve 25 ml tetrahydrofuranu se smísí s 0,50 ml (3,16 mmol) diethylazodikarboxylátu. Reakční směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti, načež se z ní odpaří rozpouštědlo. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu a ethylacetátový roztok se promyje 1M hydroxidem sodným (2x). Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 75 : 25, jako elučního činidla. Získá se 0,5 g lepidé pevné látky. Tato látka se rozpustí v chloroformu a chloroformový roztok se promyje 1M hydroxidem sodným, vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se odpaří. Získá se 0,20 g (7R,9aR)-2-BOC-7-(4-fluorfenoxymethyl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu.

Roztok 0,20 g (0,55 mmol) (7R,9aR)-2-BOC-7-(4-fluorfenoxymethyl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu v 10 ml trifluoroctové kyseliny a 3 ml vody se 4 hodiny míchá při teplotě okolí a zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se zředí vodou, pH vodného roztoku se 15% hydroxidem sodným nastaví na 12 a vzniklá směs se extrahuje ethylacetátem (2x). Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se odpaří. Získá se 0,149 g sloučeniny uvedené v nadpisu, které se v následujících reakcích použije bez přečištění.

17.04.98

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

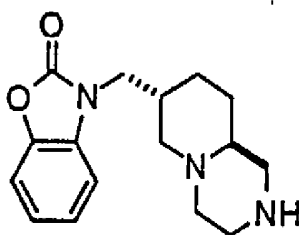
(7RS,9aSR)-7-Hydroxymethyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-2-(pyridin-2-yl)-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin



Směs 1,0 g (5,9 mmol) (7RS,9aSR)-7-hydroxymethyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu (US patent č. 5 326 874), 4,6 g (29 mmol) 2-brompyridinu, 1,5 g (14 mmol) uhličitanu sodného a 50 ml isoamylalkoholu se 18 hodin zahřívá ke zpětnému toku, ochladí na teplotu místnosti a přefiltruje. Filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v ethylacetátu. Ethylacetátový roztok se promyje nasyceným uhličitanem sodným. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se odpaří. Surový produkt se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití nejprve chloroformu a poté směsi chloroformu a methanolu v poměru 95 : 5, jako elučního činidla. Získá se 0,61 g (42 %) sloučeniny uvedené v nadpisu. ^{13}C NMR (báze, CDCl_3): δ 26,8, 29,0, 39,0, 45,1, 50,7, 54,8, 58,7, 60,8, 66,0, 107,1, 113,3, 137,5, 147,9, 159,3

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

3-[(7R,9aS)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]-pyrazin-7-ylmethyl]-3H-benzoxazol-2-on



17.04.98

Roztok 5,0 g (18,5 mmol) (7R,9aS)-2-BOC-7-hydroxy-methyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu (WO 93/25552) a 2,84 ml (20,4 mmol) triethylaminu ve 200 ml suchého methylenchloridu se ochladí na 0°C a smísí s roztokem 1,5 ml (19,4 mmol) methansulfonylchloridu v 75 ml methylenchloridu. Po 1 hodině se reakční směs zředí vodou a vodná směs se 15% hydroxidem sodným zalkalizuje na pH 12. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se extrahuje methylenchloridem. Spojené organické fáze se promyjí vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a filtrát se odpaří. Získá se 6,4 g (100 %) methansulfonátu.

Roztok 7,00 g (51,8 mmol) 2-benzoxazolinonu ve 180 ml dimethylformamidu se smísí s 2,05 g (51,3 mmol) natriumhydridu (60% olejová disperze) a směs se 1,5 hodiny míchá při 50°C. Zdroj tepla se dočasně odstaví a k reakční směsi se přidá roztok 6,4 g (18 mmol) methansulfonátu získaného podle předchozího odstavce ve 180 ml dimethylformamidu. Reakční směs se 2 hodiny zahřívá na 100°C, ochladí na teplotu místnosti a zředí vodou. Vodná směs se 6M kyselinou chlorovodíkovou okyselí na pH 2 a promyje ethylacetátem (2x). Hodnota pH vzniklé směsi se koncentrovaným hydroxidem amonným nastaví na 12. Vodná fáze se extrahuje ethylacetátem (3x). Spojené organické extrakty se vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a filtrát se odpaří. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití ethylacetátu, jako elučního činidla. Získá se 3,55 g (50 %) 3-[(7R,9aS)-2-BOC-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethyl]-3H-benzoxazol-2-onu.

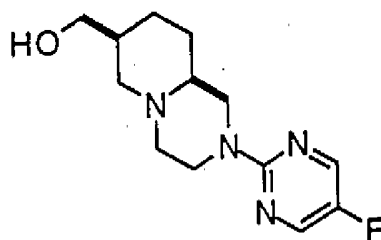
Roztok 3,1 g (8,01 mmol) 3-[(7R,9aS)-2-BOC-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethyl]-3H-benzoxazol-2-onu ve 40 ml chloroformu se 2 hodiny při teplotě místnosti míchá s přebytkem plynného chlorovodíku v ethyletheru a ze vzniklé směsi se odpaří rozpouštědlo.

17.04.98

Získá se 2,3 g (100 %) dihydrochloridu sloučeniny uvedené v nadpisu, kterého se v následujících reakcích použije bez dalšího přečištění.

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

(9S,9aS)-7-Hydroxymethyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-
2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin



Směs 2,31 g (13,6 mmol) (7S,9aS)-7-hydroxymethyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinu (z preparativního postupu 2), 1,98 g (15,0 mmol) 2-chlor-5-fluorpyrimidinu (B. Baasner, E. Klauke, J. Fluorine Chem., 1989, 45, 417), 4,32 g (40,8 mmol) uhličitanu sodného a 50 ml vody se 16 hodin zahřívá ke zpětnému toku, ochladí na teplotu místnosti a extrahuje chloroformem (3x). Spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a filtrát se odpaří. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi chloroformu a methanolu v poměru 95 : 5, jako elučního činidla. Získá se 2,7 g (75 %) sloučeniny uvedené v nadpisu o teplotě tání 111 až 112°C (báze).

^{13}C NMR (báze, CDCl_3): δ 26,5, 27,3, 34,2, 44,3, 49,8, 54,8, 58,8, 60,7, 68,2, 145,0, 145,3, 149,9, 153,2, 158,6

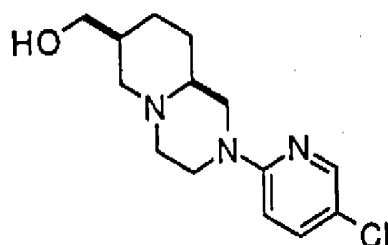
HRMS pro $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}$: vypočteno: 266,1543

nalezeno: 266,1530

17.04.98

Preparativní postup 14

(7S,9aS)-7-Hydroxymethyl-2-(5-chlorpyridin-2-yl)-
2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin



Směs 2,5 g (10,3 mmol) dihydrochloridu (7S,9aS)-7-hydroxymethyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]-pyrazinu, 7,62 g (51,5 mmol) 2,5-dichlorpyridinu, 5,45 g (51,5 mmol) uhličitanu sodného a 100 ml isoamylalkoholu se 72 hodin zahřívá ke zpětnému toku. Výsledná směs se ochladí a prefiltruje, čímž se odstraní pevná látka. Z filtrátu se za sníženého tlaku odpaří rozpouštědlo. Surový produkt se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi chloroformu a methanolu v poměru 95 : 5, jako elučního činidla. Získá se 1,72 g (59 %) sloučeniny uvedené v nadpisu o teplotě tání 61 až 62°C (báze).

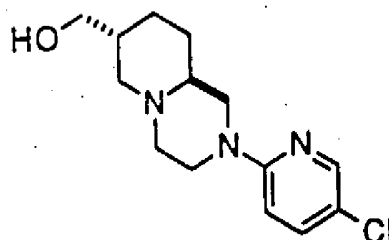
^{13}C NMR (báze, CDCl_3): δ 26,6, 27,2, 34,3, 45,4, 50,9, 54,6, 58,4, 60,5, 68,0, 107,7, 120,1, 137,1, 146,2, 157,5

HRMS pro $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}$: vypočteno: 281,1295

nalezeno: 281,1298

Preparativní postup 15

(7R,9aS)-7-Hydroxymethyl-2-(5-chlorpyridin-2-yl)-
2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin

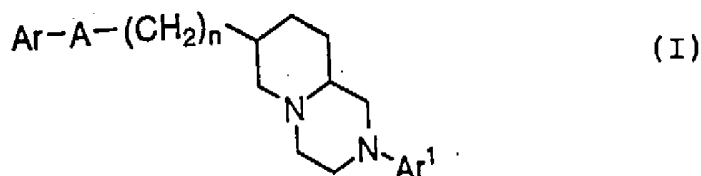


17.04.98

Směs 1,35 g (5,56 mmol) dihydrochloridu (7R,9aS)-7-hydroxymethyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]-pyrazinu (z preparativního postupu 1), 4,11 g (27,8 mmol) 2,5-dichlorpyridinu, 2,94 g (27,8 mmol) uhličitanu sodného a 60 ml isoamylalkoholu se 48 hodin zahřívá ke zpětnému toku, ochladí a za sníženého tlaku se z ní odstraní rozpouštědlo. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi chloroformu a methanolu v poměru 95 : 5, jako elučního činidla. Získá se 1,02 g (65 %) sloučeniny uvedené v nadpise o teplotě tání 139,0 až 140,5°C (báze).
 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 26,8, 29,1, 39,1, 45,3, 50,8, 54,6, 58,6, 60,6, 66,2, 107,7, 120,1, 137,1, 146,2, 157,6

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. 2,7-Substituované oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]-pyrazinové deriváty obecného vzorce I



kde

Ar představuje fenylskupinu, naftylskupinu, benzoxazolonylskupinu, indolonylskupinu, indolonylskupinu, benzimidazolonylskupinu, chinolonylskupinu, furylskupinu, benzofurylskupinu, thienylskupinu, benzothienylskupinu, oxazolonylskupinu nebo benzoxazolonylskupinu;

Ar¹ představuje fenylskupinu, pyridylskupinu, pyridazinylskupinu, pyrimidinylskupinu nebo pyrazinylskupinu;

A představuje atom kyslíku nebo síry, skupinu SO, SO₂, C=O, CHOH nebo -(CR³R⁴)-;

n představuje číslo 0, 1 nebo 2;

příčemž

Ar a Ar¹ je každý nezávisle popřípadě substituován jedním až čtyřmi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, brom, jod, kyano-skupinu, nitroskupinu, thiokyanoskupinu, skupinu vzorce -SR, -SOR, -SO₂R a -NHSO₂R, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu vzorce -NR¹R², -NRCOR¹ a -CONR¹R², fenylskupinu, skupinu vzorce -COR a COOR, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku substituovanou 1 až 6 atomy halogenu, cykloalkylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku a trifluormethoxyskupinu;

17.04.98

R , R^1 a R^2 každý nezávisle představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku substituovanou 1 až 13 atomy halogenu zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, brom a jod, fenylskupinu, benzylskupinu, alkenylskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku a alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

R^3 a R^4 představuje každý nezávisle atom vodíku, methylskupinu, ethylskupinu, n-propylskupinu nebo isopropylskupinu;

jejich diastereomerní a optické isomery a jejich farmaceuticky vhodné soli.

2. 2,7-Substituované oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]-pyrazinové deriváty podle nároku 1 obecného vzorce I, kde

Ar představuje fenylskupinu, naftylskupinu, benzoxazolonylskupinu, indolylskupinu, indolonylskupinu, benzimidazolylskupinu nebo chinolylskupinu;

A představuje atom kyslíku nebo síry, skupinu SO_2 , $C=O$, $CHOH$ nebo CH_2 ;

n představuje číslo 0 nebo 1, přičemž

Ar a Ar^1 jsou nezávisle popřípadě substituovány až třemi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, kyanoskupinu, skupinu $-NR^1R^2$, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu $-COOR$ a $-CONR^1R^2$ a alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

17.04.98

3. 2,7-Substituované oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]-pyrazinové deriváty podle nároku 2 obecného vzorce I, kde A představuje atom kyslíku nebo síry; n představuje číslo 1; a Ar představuje fenylskupinu nebo substituovanou fenylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

4. 2,7-Substituované oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]-pyrazinové deriváty podle nároku 2 obecného vzorce I, kde A představuje skupinu CH_2 ; n představuje číslo 0; a Ar představuje benzoxazolonylskupinu nebo substituovanou benzoxazolonylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

5. 2,7-Substituované oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]-pyrazinové deriváty podle nároku 2 obecného vzorce I, kde A představuje skupinu CH_2 ; n představuje číslo 0; a Ar představuje indolylskupinu nebo substituovanou indolylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

6. 2,7-Substituované oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]-pyrazinové deriváty podle nároku 2 obecného vzorce I, kde A představuje skupinu $\text{C}=\text{O}$ nebo CHOH ; n představuje číslo 0 nebo 1; a Ar představuje fenylskupinu nebo substituovanou fenylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

7. 2,7-Substituované oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]-pyrazinové deriváty podle nároku 3 obecného vzorce I, kde A představuje atom kyslíku; Ar představuje fluorfenylskupinu, difluorfenylskupinu nebo kyanofenylskupinu; a Ar^1 představuje chlorpyridylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

8. 2,7-Substituované oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]-pyrazinové deriváty podle nároku 3 obecného vzorce I, kde A představuje atom kyslíku; Ar představuje fluorfenylskupinu, difluorfenylskupinu nebo kyanofenylskupinu; a Ar^1

17.04.98

představuje fluorpyrimidinylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

9. 2,7-Substituované oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]-pyrazinové deriváty podle nároku 3 obecného vzorce I, kde A představuje atom kyslíku; Ar představuje fluorfenylskupinu, difluorfenylskupinu nebo kyanofenylskupinu; a Ar¹ představuje fluorfenylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

10. 2,7-Substituované oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]-pyrazinové deriváty podle nároku 4 obecného vzorce I, kde Ar¹ představuje 5-chlorpyridin-2-ylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

11. 2,7-Substituované oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]-pyrazinové deriváty podle nároku 4 obecného vzorce I, kde Ar¹ představuje 5-fluorpyrimidin-2-ylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

12. 2,7-Substituované oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]-pyrazinové deriváty podle nároku 5 obecného vzorce I, kde Ar¹ představuje 5-fluorpyrimidin-2-ylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

13. 2,7-Substituované oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]-pyrazinové deriváty podle nároku 7 obecného vzorce I, kde Ar¹ představuje 5-chlorpyridin-2-ylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

14. 2,7-Substituované oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]-pyrazinové deriváty podle nároku 8 obecného vzorce I, kde Ar¹ představuje 5-fluorpyrimidin-2-ylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

15. 2,7-Substituované oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]-pyrazinové deriváty podle nároku 1 zvolené ze souboru zahrnujícího:

(7R,9aS)-7-(4-fluorfenoxy)methyl-2-(5-chlorpyridin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin;

(7R,9aS)-7-(3,5-difluorfenoxy)methyl-2-(5-chlorpyridin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin;

3-[(7R,9aS)-2-(5-chlorpyridin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethyl]-3H-benzoxazol-2-on;

3-[(7R,9aS)-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-7-ylmethyl]-3H-benzoxazol-2-on;

(7R,9aS)-7-(4-fluorfenoxy)methyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin;

(7R,9aS)-7-(3,5-difluorfenoxy)methyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin;

(7R,9aS)-7-(3,4-difluorfenoxy)methyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin;

(7R,9aS)-7-(3-kyanofenoxymethyl)-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin;

(7R,9aS)-7-(4-kyanofenoxymethyl)-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin;

(7R,9aS)-7-(4-jodfenoxymethyl)-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin;

17.04.98

(7R,9aS)-7-(4-fluorfenoxy)methyl-2-(4-fluorfenyl)
2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin;

(7S,9aS)-7-(4-fluorfenoxy)methyl-2-(5-fluorpyrimidin-
2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin;

(7S,9aS)-7-(2-methoxykarbonyl-4-fluorfenoxy)methyl-2-(5-
fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido-
[1,2-a]pyrazin;

(7S,9aS)-7-(2-brom-4-fluorfenoxy)methyl-2-(5-fluorpyrimidin-
2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin;

(7S,9aS)-7-(4-fluor-2-trifluormethylfenoxy)methyl-2-(5-fluor-
pyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido-
[1,2-a]pyrazin;

(7S,9aS)-7-(3,5-difluorfenoxy)methyl-2-(5-chlorpyridin-
2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin;

(7S,9aS)-7-(4-fluorfenoxy)methyl-2-(5-chlorpyridin-2-yl)-
2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin;

(7S,9aS)-7-(4-fluor-2-methylfenoxy)methyl-2-(5-fluorpyrimi-
din-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]-
pyrazin;

(7S,9aS)-7-(2,4-difluorfenoxy)methyl-2-(5-fluorpyrimidin-
2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin;

(7S,9aS)-7-(3-methylfenoxy)methyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-
2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin;

(7S,9aS)-7-(3,4-difluorfenoxy)methyl-2-(5-fluorpyrimidin-
2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin;

17.04.98

(7S,9aS)-7-(3,5-difluorfenoxy)methyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin;

(7S,9aS)-7-(3-kyanofenoxymethyl)-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin;

(7S,9aS)-7-(3-trifluormethylfenoxymethyl)-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin;

(7S,9aS)-7-(4-trifluormethylfenoxymethyl)-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin;

(7S,9aS)-7-(3-trifluormethoxyfenoxymethyl)-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin;

(7S,9aS)-7-(3-methoxyfenoxymethyl)-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin; a

(7S,9aS)-7-(4-methoxyfenoxymethyl)-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

16. Farmaceutický prostředek pro léčení nebo prevenci chorob nebo stavů, jejichž léčení nebo prevence mohou být uskutečňovány nebo usnadňovány pozměňováním neurotransmise mediované dopaminem u savců, v y z n a - č u j í c í s e t í m , že zahrnuje 2,7-substituovaný oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinový derivát obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl v dopaminergicky účinném množství a farmaceuticky vhodný nosič.

17.04.98

17. 2,7-substituovaný oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]-pyrazinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jejich farmaceuticky vhodné soli pro použití jako léčiva pro léčení nebo prevenci chorob nebo stavů, jejichž léčení nebo prevence mohou být uskutečňovány nebo usnadňovány pozměněním neurotransmise mediované dopaminem u savců.

18. Farmaceutický prostředek pro léčení nebo prevenci chorob nebo stavů, jejichž léčení nebo prevence mohou být uskutečňovány nebo usnadňovány pozměňováním neurotransmise mediované dopaminem u savců, v y z n a -
č u j í c í s e t í m , že zahrnuje 2,7-substituovaný oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinový derivát obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl v množství účinném pro vazbu k receptoru D₄ a farmaceuticky vhodný nosič.

19. Farmaceutický prostředek pro léčení nebo prevenci chorob nebo stavů, jejichž léčení nebo prevence mohou být uskutečňovány nebo usnadňovány pozměňováním neurotransmise mediované dopaminem u savců, v y z n a -
č u j í c í s e t í m , že zahrnuje 2,7-substituovaný oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinový derivát obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl v množství účinném pro léčbu nebo prevenci těchto stavů a farmaceuticky vhodný nosič.

20. 2,7-Substituované oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]-pyrazinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jejich farmaceuticky vhodné soli pro použití jako léčiva pro léčbu, prevenci nebo diagnostiku psychotických poruch, jako jsou afektivní psychóza, schizofrenie a schizoafektivní poruchy.

21. 2,7-Substituované oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]-pyrazinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jejich farmaceuticky vhodné soli pro použití jako léčiva pro léčbu, prevenci nebo diagnostiku pohybových poruch, jako jsou extrapyramidové vedlejší účinky spojené s léčbou neuroleptickými činidly, neuroleptický maligní syndrom, tardivní dyskinese nebo Gilles De La Tourettův syndrom.

22. 2,7-Substituované oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]-pyrazinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jejich farmaceuticky vhodné soli pro použití jako léčiva pro léčbu, prevenci nebo diagnostiku pohybových poruch, jako jsou Parkinsonova choroba nebo Huntingtonova choroba.

23. 2,7-Substituované oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]-pyrazinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jejich farmaceuticky vhodné soli pro použití jako léčiva pro léčbu, prevenci nebo diagnostiku gastrointestinálních poruch, jako jsou poruchy vylučování žaludeční kyseliny.

24. 2,7-Substituované oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]-pyrazinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jejich farmaceuticky vhodné soli pro použití jako léčiva pro léčbu, prevenci nebo diagnostiku gastrointestinálních poruch, jako je emese.

25. 2,7-Substituované oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]-pyrazinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jejich farmaceuticky vhodné soli pro použití jako léčiva pro léčbu, prevenci nebo diagnostiku abúzu chemikálií, závislosti na chemikáliích nebo abúzu jiných látek.

26. 2,7-Substituované oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]-pyrazinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jejich farmaceuticky vhodné soli pro použití jako léčiva pro

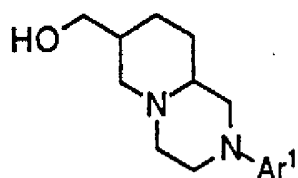
17.04.98

léčbu, prevenci nebo diagnostiku vaskulárních a kardiovaskulárních chorob, jako je městnavé srdeční selhání a hypertenze.

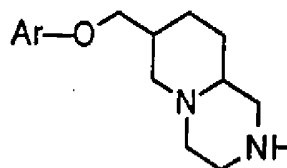
27. 2,7-Substituované oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]-pyrazinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jejich farmaceuticky vhodné soli pro použití jako léčiva pro léčbu, prevenci nebo diagnostiku očních chorob.

28. 2,7-Substituované oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]-pyrazinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jejich farmaceuticky vhodné soli pro použití jako léčiva pro léčbu, prevenci nebo diagnostiku poruch spánku.

29. Sloučeniny obecného vzorce



nebo



kde

Ar¹ představuje 5-fluorpyrimidin-2-ylskupinu nebo 5-chlorpyridin-2-ylskupinu a

Ar představuje 4-fluorfenylskupinu;

a jejich stereoisomery, optické isomery a jejich soli.

30. Sloučeniny podle nároku 29 zvolené ze souboru zahrnujícího

(7R,9aS)-7-hydroxymethyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin;

(7R,9aS)-7-(4-fluorfenoxy)methyl-2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin;

17.04.98

(7S,9aS)-7-hydroxymethyl-2-(5-chlorpyridin-2-yl)-
2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin;

(7R,9aS)-7-hydroxymethyl-2-(5-chlorpyridin-2-yl)-
2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin a

(7S,9aS)-7-hydroxymethyl-2-(5-fluorpyrimidin-2-yl)-
2,3,4,6,7,8,9,9a-oktahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin.

01-276-97-Ho

1/2